

Synthese des 1,3-Diaza-adamantans und des Bispidins*.

Von

F. Galinovsky und H. Langer.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 30. April 1955.)

Es wird eine neue Synthese des Bispidins, die vom Hexahydro-dinikotinsäure-diester (VII) ausgeht, beschrieben. Aus dem Bispidin entsteht mit Formaldehyd leicht das 1,3-Diaza-adamantan (VIII), das alle Eigenschaften besitzt, die für Verbindungen mit Urotropinstruktur¹ charakteristisch sind.

Vor kurzem haben *Bohlmann, Ottawa* und *Keller*² eine Synthese des Bispidins (3,7-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonans) (VII), das im Ringsystem des Cytisins und in denen der Alkaloide der Sparteingruppe enthalten ist, beschrieben. Das Bispidin wurde durch Hydrierung des Dinikotinsäure-dinitrils mit *Raney-Nickel* im Autoklaven erhalten, dagegen gelang es nicht, die Base aus dem Dinikotinsäureester durch Hydrierung mit *Raney-Nickel*, Reduktion mit LiAlH_4 zum Diol, Überführung des Diols in das Dibromid und Ringschluß mit Ammoniak herzustellen. Wir hatten nun vor einiger Zeit das Tetrahydro-desoxy-cytisin (II) aus dem 1,3-Dicarbäthoxy-4-chinolizon (I) dargestellt³ und dabei den zweiten Piperidinring des in II enthaltenen Bispidins durch Hydrierung von I in Eisessig mit PtO_2 als Katalysator, nachfolgende Reduktion mit LiAlH_4 zum Diol, Umsetzung des Diols zum Dibromid und Ringschluß mit alkohol. Ammoniak erhalten. Eine Voraussetzung für das Gelingen des Ringschlusses ist das Vorliegen des cis-Hydro-diesters, der bei der katalytischen Hydrierung im Gemisch mit dem trans-Ester entstehen kann. Nach unserer Ausbeute an Tetrahydro-desoxy-cytisin mußte bei

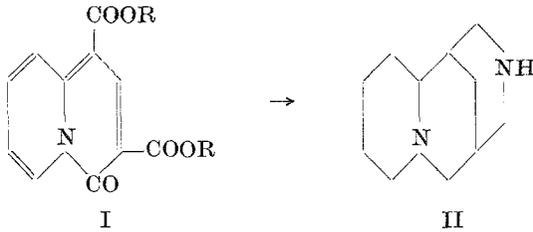
* Herrn Prof. Dr. E. Abel zum 80. Geburtstag gewidmet.

¹ H. Stetter, Die Chemie der organischen Ringsysteme mit Urotropin-Struktur. *Angew. Chem.* **66**, 217 (1954).

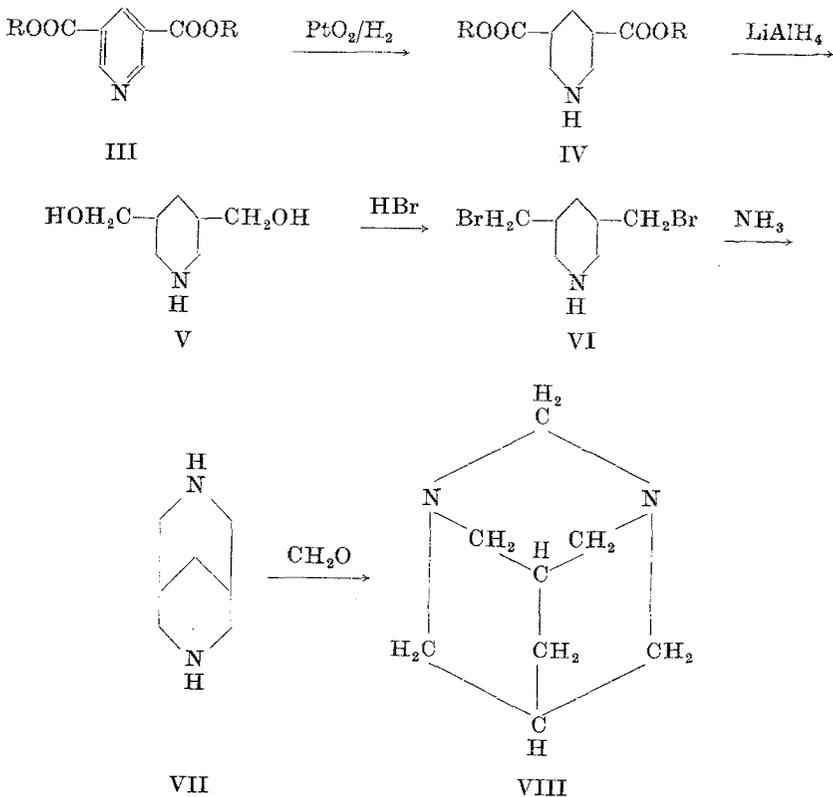
² F. Bohlmann, N. Ottawa und R. Keller, *Ann. Chem.* **587**, 162 (1954).

³ F. Galinovsky, O. Vogl und W. Moroz, *Mh. Chem.* **83**, 242 (1952).

der Hydrierung mit PtO_2 zumindest zirka 40% der cis-Verbindung entstanden sein.



Wir versuchten nun, die damals mit Erfolg durchgeführte Reaktionsfolge auch zur Synthese des Bispidins zu verwenden. Dinikotinsäure-diäthylester (III) wurde in Eisessig mit PtO_2 als Katalysator hydriert, das Hydroprodukt IV mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran in das Diol V übergeführt und dieses mit konz. Bromwasserstoffsäure in die Dibromverbindung VI verwandelt. Mit alkohol. Ammoniak im Rohr bei 100° wurde daraus ein Reaktionsprodukt erhalten, aus dem sich in 40%iger



Ausbeute — berechnet auf Dinikotinsäureester — eine Base isolieren ließ, die nach ihren Eigenschaften das Bispidin (VII) vorstellte. Wie weit beim Erhitzen mit alkohol. Ammoniak im Rohr die Verdünnung maßgeblich ist, daß intramolekularer Ringschluß und nicht intermolekulare HBr-Abspaltung eintritt, die zu höhermolekularen Produkten führt, soll später gelegentlich geprüft werden. Anderweitige Vorversuche zur weiteren Verbesserung der Ausbeute an Bispidin ließen es wenig lohnend erscheinen, das durch Hydrierung des Dinikotinsäureesters und nachfolgende Reduktion eventuell entstandene trans-Diol, das eine Oxymethylgruppe in äquatorialer, die andere in axialer Stellung besitzt, mit Natriumalkoholat in die cis-Verbindung (beide Gruppen äquatorial) umzulagern, um die bei der Konversion für den Ringschluß günstige Konstellation zu erhalten.

Die Herstellung des Bispidins bot die Gelegenheit, das 1,3-Diaza-adamantan⁴ (VIII), die letzte noch unbekannte Verbindung dieser Reihe⁵, in der Methingruppen des Adamantans durch Stickstoffatome ersetzt sind, zu synthetisieren. Es wurde aus dem Bispidin durch Umsetzung mit Paraformaldehyd in Benzol erhalten. Nach Sublimation im Vakuum bei 80° und Umlösen aus Äther schmolz die leicht flüchtige, prächtig kristallisierende Verbindung bei 265°. Sie gibt ein kristallisiertes Pikrat vom Schmp. 235°. Das Diaza-adamantan ist wie das Triaza-adamantan⁵ gegen Säuren völlig stabil und kann aus der alkalischen Lösung der Salze durch Ausschütteln mit Äther wiedergewonnen werden. So ergab sich auch durch Umsetzung des Bispidins mit Methyljodid zum Hydrojodid des Diaza-adamantans eine weitere Bildungsmöglichkeit dieser Verbindung aus dem Bispidin.

Das 1,3-Diaza-adamantan zeigt die charakteristischen chemischen und physikalischen Eigenschaften, welche Verbindungen mit hochsymmetrischer, kugelförmiger Struktur eigen sind.

Experimenteller Teil.

Synthese des Bispidins (3,7-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonans).

Hexahydro-dinikotinsäure-diäthylester (IV): 0,4 g PtO₂ wurden in 10 ml Eisessig vorhydriert, dann 5 g Dinikotinsäure-diäthylester (III) vom Schmp. 48 bis 49°, der in üblicher Weise aus Dinikotinsäure mit alkohol. Salzsäure dargestellt wurde, in 30 ml Eisessig zugegeben und mit Wasserstoff geschüttelt. Während 12 Stdn. wurden 1708 ml H₂ aufgenommen (ber. für 3 Doppelbindungen: 1687 ml H₂/24°, 743 Torr). Nach dem Abfiltrieren des

⁴ Zur Nomenklatur und Bezifferung siehe Anm. I, S. 218.

⁵ Das Triaza-adamantan wurde von R. Lukes und K. Syhora, Chem. Listy 46, 731 (1952), das 7-Methyl-1,3,5-triaza-adamantan von H. Stetter und W. Böckmann, Chem. Ber. 84, 834 (1951), dargestellt; das Monoaza-adamantan ist neuerdings von R. Fusco und G. Bianchetti erhalten worden. Mitt. VII. Congr. Naz. Chim. Genua, Juni 1954.

Katalysators wurde der Eisessig im Vak. abgedampft und der hydrierte Ester bei 0,1 Torr und 120 bis 130° (Luftbad) destilliert.

Reduktion mit LiAlH₄ zum Diol V: Zu 2,5 g LiAlH₄ in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 5 g Hydroester IV in 50 ml Tetrahydrofuran zufließen gelassen und dann unter häufigem Schütteln 8 Stdn. unter Rückfluß am Wasserbad erhitzt. Dann wurde mit 5 ml Wasser und Alkohol zersetzt, vom Niederschlag abzentrifugiert und dieser 5mal mit je 20 ml Alkohol ausgekocht und jedesmal zentrifugiert. Die vereinigten Lösungen wurden im Vak. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Bei 140 bis 160° Luftbadtemp. und 0,01 Torr gingen 3,1 g Diol als hochviskose, in organischen Lösungsmitteln schlecht lösliche Flüssigkeit über.

Umsetzung zum Dibromid VI: 1 g V wurde im Einschlußrohr mit 50 ml bei 0° gesättigter wäßr. Bromwasserstoffsäure im siedenden Wasserbad 15 Stdn. erhitzt. Dann wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand noch im Exsikkator über KOH stehengelassen. Das erhaltene, großteils kristallisierte Dibromid-hydrobromid wurde zur Umsetzung mit Ammoniak gleich weiter verarbeitet, ohne das Dibromid selbst zu isolieren.

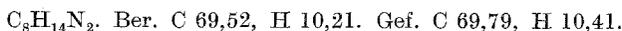
Umsetzung mit Alkohol. Ammoniak zum Bispidin (VII): Das vorhin erhaltene Hydrobromid wurde in 60 ml absol. Alkohol aufgenommen und im Bombenrohr bei 0° trock. NH₃ bis zur Sättigung eingeleitet. Dann wurde das zugeschmolzene Rohr 6 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt, hierauf der Rohrinhalt in einen Kolben gespült und im Vak. weitgehend eingengt. Zum Schluß wurde mit Salzsäure angesäuert und völlig eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, stark alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherrückstand (0,54 g) wurde im Wasserstrahlvak. destilliert. Bei 90 bis 110° gingen 0,34 g einer ziemlich beweglichen Flüssigkeit über, die fast reines Bispidin² vorstellte. Die Verbindung hat schwach piperidinähnlichen Geruch und zieht an der Luft Wasser und Kohlendioxyd an.

Dipikrat: In Methanol erhaltenes Dipikrat schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser im Vakuumröhrchen bei 235 bis 236° (korr.) und Zers., Braunfärbung trat bei 227° ein.



Synthese des 1,3-Diaza-adamantans.

Umsetzung von Bispidin mit Paraformaldehyd: 0,122 g frisch destilliertes Bispidin wurden mit 0,04 g Paraformaldehyd in 3 ml Benzol 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt; der Hauptteil des Benzols wurde abdestilliert, der Rest im Vak. von 10 Torr abgedampft und der in Äther lösliche Rückstand im Kugelrohr sublimiert. Bei 80 bis 100° Luftbadtemp. gingen im Wasserstrahlvak. 0,105 g Sublimat über, das von wenig Öl durchsetzt war. Nach dem Umlösen aus wenig Äther und neuerlicher Sublimation wurde das Diazaadamantan (VIII) in prächtigen, dem Adamantan ähnlichen Kristallen⁶ erhalten, die im geschlossenen Röhrchen bei 264 bis 265° schmolzen. Die in Wasser gut lösliche, an der Luft flüchtige Verbindung gibt beim Eindampfen mit überschüssiger Salzsäure ein hygroskopisches Chlorhydrat, aus dem es wieder durch Alkalischemachen und Ausschütteln mit Äther zurückgewonnen werden kann.



⁶ Siehe V. Prelog und R. Seiwert, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1645 (1941).

Dipikrat: Das Diaza-adamantan gab in ätherischer Lösung mit Pikrinsäure ein gut kristallisierendes Pikrat, das nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser im Vakuumröhrchen bei 235° unter Braunfärbung schmolz. Mit Bispidinpikrat gemischt, zeigte es eine geringe, aber deutliche Depression des Schmp.

$C_8H_{14}N_2 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 40,27, H 3,38, N 18,79.

Gef. C 40,33, H 3,53, N 18,85.

Umsetzung von Bispidin mit Methylenjodid: 0,15 g Bispidin wurden in 6 ml Methanol mit 0,4 g CH_2J_2 3 Stdn. unter Rückfluß am Wasserbad erhitzt. Die Lösung, aus der sich auch beim Stehen im Eisschrank nur wenig kristallisiertes Produkt ausschied, wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, stark alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Nach vorsichtigem Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand im Vak. bei 80 bis 100° sublimiert. Das Sublimat war fast reines Diaza-adamantan, das nach dem Umlösen aus Äther und neuerlicher Sublimation den oben angegebenen Schmp. zeigte.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.