

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, LII¹⁾

Ringschlußreaktionen auf der Basis von *cis,cis*-1,5-Cyclooctadien²⁾

Hermann Stetter* und Klaus Heckel

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen, D-5100 Aachen, Templergraben

Eingegangen am 25. September 1972

Ausgehend von *cis,cis*-1,5-Cyclooctadien (**1**) werden neue Methoden zur Darstellung von 9-Oxabicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien (**15**) und *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien (**6**) beschrieben. Die Schwefeldichloridanlagerung an **6** oder dessen Hydroxybromierung führen zum 2-Thia-6-azaadamantan-System **20** und zum 2-Oxa-6-azaadamantan-System **21**. Durch die Reaktion von *N,N*-Dibrom-*p*-toluolsulfonamid (**11**) mit bicyclischen Diolefinen (**12**, **6**, **15**) wird ein einfacher Zugang zu Verbindungen vom Typ des 2-Azaadamantans (**14a**), 2,6-Diazaadamantans (**19a**) und 2-Oxa-6-azaadamantans (**17a**) eröffnet.

Compounds with Urotropin Structure, LII¹⁾

Cyclization Reactions with *cis,cis*-1,5-Cyclooctadiene as the Precursor²⁾

New methods for the preparation of 9-oxabicyclo[3.3.1]nona-2,6-diene (**15**) and *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nona-2,6-diene (**6**) are described using *cis,cis*-1,5-cyclooctadiene (**1**) as the precursor. The addition of sulfur dichloride to **6** or the hydroxybromination of **6** leads to the 2-thia-6-azaadamantane system **20** and to the 2-oxa-6-azaadamantane system **21**. The reaction of *N,N*-dibromo-*p*-toluenesulfonamide (**11**) with bicyclic diolefines (**12**, **6**, **15**) gives an easy access to compounds such as 2-azaadamantane (**14a**), 2,6-diazaadamantane (**19a**) and 2-oxa-6-azaadamantane (**17a**).

cis,cis-1,5-Cyclooctadien (**1**) oder Verbindungen vom Typ des Bicyclo[3.3.1]nona-2,6-diens³⁾ (**12**) reagierten mit *N,N*-Dibrom-*p*-toluolsulfonamid (**11**) unter Ausbildung von bi- bzw. tricyclischen Systemen mit Stickstoff als Brückenatom.

1 lieferte bei der Umsetzung mit **11** in absol. Methylenchlorid oder Chloroform 2,6-Dibrom-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (**4**), dessen Struktur aus den spektroskopischen Daten⁴⁾ und aus der leicht durchzuführenden Überführung in das Granatanin⁵⁾ (**8**) hervorgeht. Durch Austausch der Bromatome in **4** gegen

¹⁾ Ll. Mitteil.: H. Stetter und W. Reinartz, Chem. Ber. **105**, 2773 (1972).

²⁾ Vorveröffentlichungen zur Sicherheit der Priorität: H. Stetter und K. Heckel, Tetrahedron Letters [London] **1972**, 801; **1972**, 1907.

³⁾ H. Stetter und E. F. Schwartz, Chem. Ber. **101**, 2464 (1968).

⁴⁾ G. Eglinton, J. Martin und W. Parker, J. chem. Soc. [London] **1965**, 1243.

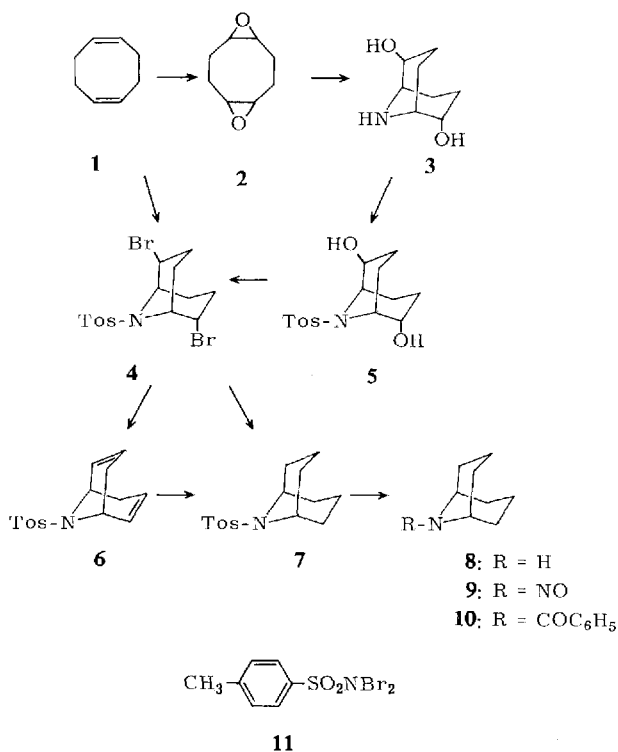
⁵⁾ G. Ciamician und P. Silber, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2850 (1894); Sandoz Ltd. (Erf. E. Jucker und A. J. Lindenmann), Belg. Pat. 658017, C. A. **64**, 3496 a (1966).

Wasserstoff mittels katalytischer Hydrierung in methanolischer Natronlauge wurde *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (**7**) erhalten. Die anschließende Sulfonamidspaltung mit Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von Phenol⁶⁾ lieferte **8**.

Ein Isomerengemisch des bicyclischen Sulfonamids **4** war durch eine andere Reaktionsfolge zugänglich: Bei der Umsetzung von 5,10-Dioxatricyclo[7.1.0.0^{4,6}]decan (**2**), hergestellt aus **1** und Peressigsäure⁷⁾, mit Ammoniak im Autoklaven entstand 2,6-Dihydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (**3**), dessen Behandlung mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zu 2,6-Dihydroxy-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (**5**) führte. Der Austausch der Hydroxygruppen gegen Brom war mit Bromwasserstoffsäure möglich.

Dehydrobromierung von **4** mit Chinolin lieferte *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien (**6**), und zwar ohne Gerüstumlagerungen, wie durch Hydrierung zu **7** gezeigt werden konnte.

Andere Derivate des 9-Azabicyclo[3.3.1]nona-2,6-diens wurden erst kürzlich von *Ganter und Portmann*⁸⁾ beschrieben.

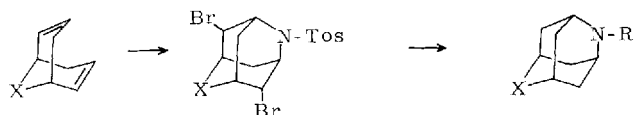


⁶⁾ H. R. Snyder und R. E. Heckert, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2006 (1952); H. R. Snyder und H. C. Geller, ebenda **74**, 4864 (1952).

⁷⁾ Union Carbide Corp. (Erf. F. Ch. Frostick jr. und B. Phillips, Engl. Pat. 793150, C. A. **52**, 18268 e (1958).

⁸⁾ C. Ganter und R. E. Portmann, Helv. chim. Acta **54**, 2069 (1971).

Durch Reaktion von **11** mit Bicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien³⁾ (**12**), 9-Oxabicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien⁹⁾ (**15**) und mit **6** konnten das bekannte 2-Azaadamantan¹⁰⁾ (**14a**) und die beiden noch unbekannten Verbindungen 2-Oxa-6-azaadamantan (**17a**) und 2,6-Diazaadamantan (**19a**) erhalten werden. Ein Derivat von **17a**, das *N*-Methyl-2-oxa-6-azaadamantan, wurde bereits früher beschrieben¹¹⁾.



			X	R
12 : X = CH ₂	13 : X = CH ₂	14	CH ₂	Tos
		14a	CH ₂	H
		14b	CH ₂	H; Hydrochlorid
15 : X = O	16 : X = O	17	O	Tos
		17a	O	H
		17b	O	H; Hydrochlorid
		17c	O	COC ₆ H ₅
6 : X = NTos	18 : X = NTos	19	NTos	Tos
		19a	NH	H
		19b	NH	H; Dihydrochlorid, Monohydrat
		19c	NH	H; Dihydrochlorid
		19d	NCOC ₆ H ₅	COC ₆ H ₅
		19e	NCH ₃	CH ₃
		19f	NCH ₃	CH ₃ ; Monohydrat
		19g	NCH ₃	CH ₃ ; Dihydrochlorid

Die *pK*-Wert-Bestimmungen der hergestellten cyclischen Basen ergaben folgende Werte: **14a** *pK* = 11.10; **17a** *pK* = 9.79; **19a** *pK*₁ = 10.77; *pK*₂ = 7.56; **19e** *pK*₁ = 10.15; *pK*₂ = 6.54.

Die an den Kohlenstoffatomen 4 und 8 unsubstituierten Verbindungen wurden durch Reduktion der Dihalogenide mit Wasserstoff in äthanolischer Natronlauge mit Raney-Nickel als Katalysator gewonnen. Die Abspaltung des *p*-Toluolsulfonsäureesters gelang in allen Fällen mit Natrium in flüssigem Ammoniak.

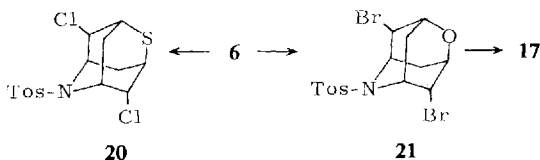
Das Vorliegen der Adamantanstruktur bei **17a** und **19a** wird eindeutig durch die NMR-Analysen, insbesondere durch Spin-Entkopplungsexperimente, bewiesen. **14** und **14a** stimmten außerdem mit einer auf einem anderen Weg¹⁰⁾ hergestellten Probe überein. In bezug auf die Diolefine **6**, **12** und **15** wird die Stickstoffbrücke eindeutig zwischen Kohlenstoffatom 3 und 7 ausgebildet. Die Produkte einer Brückenbildung zwischen 2 und 6 (Twistangerüst) oder zwischen 2 und 7 (Isoadamantangerüst) können ausgeschlossen werden.

⁹⁾ H. Stetter, H. J. Meissner und W. D. Last, Chem. Ber. **101**, 2889 (1968).

¹⁰⁾ H. Stetter, P. Tacke und J. Gärtner, Chem. Ber. **97**, 3480 (1964).

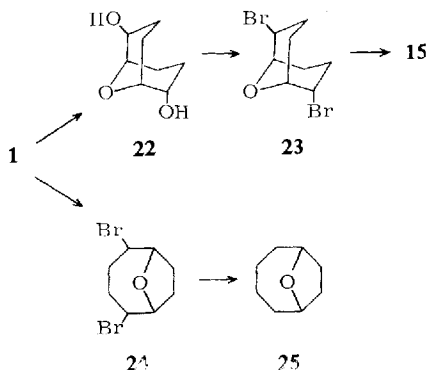
¹¹⁾ H. Stetter und R. Mehren, Liebigs Ann. Chem. **709**, 170 (1967).

Das bicyclische Sulfonamid **6** bietet sich für bekannte andere Cyclisierungsreaktionen an. So lieferte die Addition von Schwefeldichlorid^{8,9)} in Methylenchlorid bei tiefen Temperaturen 4,8-Dichlor-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-2-thia-6-azaadamantan (**20**).



Die Hydroxybromierung von **6** mit *N*-Bromsuccinimid¹²⁾ in einem Gemisch aus Wasser und Tetrahydrofuran unter Zusatz von Schwefelsäure ergab das 4,8-Dibrom-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-2-oxa-6-azaadamantan (**21**), in dem sich die Bromatome eindeutig in *cis*-Position zum Stickstoff befinden. Die Substitution der Bromatome gegen Wasserstoff lieferte auch hier **17**. In den an Kohlenstoffatom 4 und 8 bromierten Verbindungen **13**, **16** und **18** dagegen stehen die Substituenten in *trans*-Position zur eingeführten Stickstoffbrücke, wie aus den NMR-Spektren und dem Vergleich mit **2** hervorgeht.

Für das verwendete 9-Oxabicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien (**15**) fanden wir eine neue einfache Synthese. Das aus **1** und Wasserstoffperoxid leicht zugängliche 2,6-Dihydroxy-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan¹³⁾ (**22**) ließ sich mit Bromwasserstoffsäure in das Gemisch der isomeren 2,6-Dibrom-9-oxabicyclo[3.3.1]nonane (**23**) überführen. Die Dehydrobromierung mit Äthyldicyclohexylamin¹⁴⁾ ergab das Dien **15** in hoher Ausbeute.



Der Versuch, **23** in einem Schritt durch Hydroxybromierung von **1** mit *N*-Bromsuccinimid darzustellen, führte zum 2,5-Dibrom-9-oxabicyclo[4.2.1]nonan (**24**), dessen Hydrierung das bekannte 9-Oxabicyclo[4.2.1]nonan¹⁵⁾ (**25**) lieferte.

Wir danken dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die zur Verfügung gestellten Mittel.

¹²⁾ C. O. Guss und R. Rosenthal, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2549 (1955).

¹³⁾ Rhone Poulenc S. A. (Erf. P. Lafont und G. Vivant), Franz. Pat. 1336187, C. A. **60**, 2803c (1964).

¹⁴⁾ S. Hünig und M. Kiessel, Chem. Ber. **91**, 388 (1958).

¹⁵⁾ A. C. Cope und B. C. Anderson, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3892 (1957).

Experimenteller Teil

Schmpp. sind, soweit nicht anders angegeben, nicht korrigiert und wurden in offenen Kapillaren bestimmt.

Zur Berechnung der Basizitätskonstanten dienten einfache Neutralisationskurven der Protonenkomplexe HZ^+ bzw. H_2Z^{2+} . (Eine genaue Diskussion siehe l. c.¹⁶.) Es wurde bei konstanter Ionenstärke gearbeitet. Die Hydrochloride **14b**, **17b**, **19c** und **19g** wurden in einer Konzentration von 10^{-3} mol l^{-1} vorgelegt und mit 0.1 N Alkalihydroxidlösung eine exakte Neutralisationskurve an der Glaselektrode aufgenommen.

Säulenchromatographie erfolgte an Kieselgel Woelm (Akt.-Stufe I, für die Adsorptionschromatographie).

2,6-Dibrom-N-(p-toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (4): Zu 0.4 l absol. Chloroform werden unter Rühren innerhalb von 3 h bei -63° durch zwei Tropftrichter gleichzeitig im Verhältnis 1 : 2 0.5 l einer Lösung von 84.4 g (0.8 mol) *cis,cis*-1,5-Cyclooctadien (**1**) in absol. Chloroform und 1 l einer Chloroformlösung, die 263 g (0.8 mol) *N,N*-Dibrom-*p*-toluolsulfonamid (**11**) enthält, zugetropft. Während der Zugabe werden geringe Mengen Chlorwasserstoff gasförmig eingeleitet. Man rührt noch 5 h bei -63° und gibt dann bei Raumtemp. durch eine Chromatographiersäule, die 700 g mit Chloroform aufgeschlämmtes Kieselgel enthält. Die Säule wird mit 10 l Chloroform extrahiert und die erhaltene Chloroformlösung bei $25-30^\circ$ zunächst bei 15 Torr eingengt, dann bei 0.2 Torr unter häufigem Umschwenken solange, bis ein gelber Kristallbrei entstanden ist. Dieser wird bei 30° mit 300 ml Äthanol bis zur vollständigen Kristallisation gerührt und 10 h bei ca. 10° gehalten; nach Absaugen erhält man aus Äthanol 109 g (31%), Schmp. 139° .

$C_{15}H_{19}Br_2NO_2S$ (437.2) Ber. C 41.22 H 4.38 Br 36.55 N 3.21 S 7.34

Gef. C 41.13 H 4.47 Br 36.28 N 3.33 S 7.24

N-(p-Toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (7): 44 g (0.1 mol) **4** werden zusammen mit 10 g Natriumhydroxid in 800 ml Methanol gelöst und bei Raumtemp. über 3 g Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird das Lösungsmittel abgezogen und der feste Rückstand mehrmals mit heißem Benzol extrahiert. Nach dem Einengen des Auszugs wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 22.4 g (80%); Schmp. $154-156^\circ$.

$C_{15}H_{21}NO_2S$ (279.4) Ber. C 64.50 H 7.57 N 5.02 Gef. C 64.32 H 7.52 N 5.15

9-Azabicyclo[3.3.1]nonan (8) (Granatanin): 14.0 g **7** werden zusammen mit 10 g Phenol und 75 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, anschließend mit 300 ml Wasser verdünnt und zur Entfernung der Hauptmenge des Phenols die wäßrige Lösung mehrmals mit Äther ausgewaschen. Diese saure, wäßrige Lösung wird unter guter Kühlung mit 5proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht und das entstandene Amin mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über festem Kaliumhydroxid wird der Äther über eine Kolonne abdestilliert und das Amin i. Vak. fraktioniert. Ausb. 5.0 g (79%); Schmp. $40-55^\circ$.

N-Nitrosogranatanin (9)⁵: Schmp. $133-134^\circ$.

N-Benzoylgranatanin (10)⁵: Schmp. 108° .

2,6-Dihydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (3): 70 g **2** werden im Autoklaven mit 170 ml 10proz. methanol. Ammoniaklösung 14 h bei 120° zur Reaktion gebracht. Der Autoklaveninhalt wird mit heißem Methanol in einen Kolben übergeführt und das Lösungsmittel voll-

¹⁶ G. Schwarzenbach, Helv. chim. Acta **33**, 947 (1950).

ständig entfernt. Der Rückstand wird in der Siedehitze mit Äthanol aufgenommen und zur Kristallisation gebracht. Ausb. 35.4 g (45%); Schmp. 236–239°.

$C_8H_{15}NO_2$ (157.2) Ber. C 61.12 H 9.62 N 8.91 Gef. C 61.29 H 9.54 N 8.85

Hieraus ist ein Isomergemisch von **4** auf folgende Weise zugänglich:

7.9 g (0.05 mol) **3** in 100 ml 10proz. Natronlauge werden unter Rühren bei 50° portionsweise mit 12.5 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Anschließend wird bei 90° solange gerührt, bis der Geruch von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid verschwunden ist. Unter Eiskühlung wird mit 20proz. Schwefelsäure neutralisiert und das Wasser i. Vak. vollständig abgezogen. Aus dem erhaltenen Kristallbrei wird das 2,6-Dihydroxy-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (**5**) mit Äthanol in der Siedehitze extrahiert. Die Äthanol-Lösung wird eingengt und das verbleibende zähe Öl ohne weitere Reinigung mit 100 ml 63proz. Bromwasserstoffsäure 1.5 h bei 60° gerührt. Diese Lösung wird auf Eis gegossen und unter Kühlung mit 5proz. Natronlauge neutralisiert. Gebildetes **4** wird in Äther aufgenommen, die Ätherphase nacheinander mit verd. Salzsäure, Natronlauge und Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Einengen des Äthers verbleibende Rückstand liefert aus Äthanol 4.5 g (20%), Schmp. 135–136°.

$C_{15}H_{19}Br_2NO_2S$ (437.2) Ber. C 41.22 H 4.38 N 3.21 Gef. C 41.17 H 4.18 N 3.12

N-(*p*-Toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien (**6**): 50 g **4** werden im 500-ml-Dreihalskolben mit 100 ml absol. Chinolin 3 h unter Stickstoff bei genau 215° gerührt. Während des Abkühlens werden bei 80° 300 ml Benzol portionsweise zugesetzt und 30 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Bei stillstehendem Rührer wird mit Eis gekühlt und vom festen Chinolinhydrobromid dekantiert. Das Hydrobromid wird auf diese Art noch zweimal mit je 300 ml Benzol in der Siedehitze extrahiert. Die vereinigten benzolischen Extrakte werden filtriert, dreimal mit je 500 ml 2proz. Salzsäure und je einmal mit gesätt. Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wird die benzolische Lösung i. Vak. zur Trockene eingengt und das erhaltene braune, kristalline Produkt aus Cyclohexan/Benzol (80 : 20) umkristallisiert. Ausb. 19.6 g (62%); Schmp. 131–132°.

$C_{15}H_{17}NO_2S$ (275.4) Ber. C 65.45 H 6.22 N 5.08 Ber. C 65.31 H 6.29 N 5.14

6 liefert bei der Hydrierung in Äthanol über Raney-Nickel *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (**7**).

4,8-Dibrom-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-2-azaadamantan (**13**): Zu 200 ml absol. Chloroform werden unter Rühren innerhalb von 2 h bei –63° durch zwei Tropftrichter gleichzeitig im Verhältnis 1 : 1 die Lösungen von 12.0 g (0.1 mol) **12** in 190 ml absol. Chloroform und von 32.9 g (0.1 mol) **11** in 185 ml Chloroform getropft. Während der Zugabe werden geringe Mengen Chlorwasserstoff gasförmig eingeleitet. Die Reaktionslösung wird noch 5 h bei –63° gerührt und dann bei Raumtemp. durch eine Chromatographiersäule gegeben, die 160 g mit Chloroform aufgeschlämmtes Kieselgel enthält. Die Säule wird mit 3 l Chloroform extrahiert und die erhaltene Chloroformlösung bei 25–30° zunächst bei 15 Torr eingengt. Die Entfernung der Lösungsmittelreste erfolgt bei 0.2 Torr unter häufigem Umschwenken solange, bis ein gelber Kristallbrei entstanden ist. Dieser wird bei 30° mit 80 ml Äthanol bis zur vollständigen Kristallisation gerührt und anschließend mindestens 10 h bei ca. 10° gehalten; aus Äthanol 14.9 g (33%), Schmp. 135–137°.

$C_{16}H_{19}Br_2NO_2S$ (449.2) Ber. C 42.80 H 4.26 N 3.12 Gef. C 42.87 H 4.18 N 3.21

4,8-Dibrom-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-2-oxa-6-azaadamantan (**16**) (*trans*-Position der Bromatome zum Stickstoff): Die Darstellung erfolgt wie bei **13**. Als Ausgangsdiene dienen 12.2 g (0.1 mol) **15** in 190 ml absol. Chloroform. Ausb. 11.3 g (25%); Schmp. 179–181°.

$C_{15}H_{17}Br_2NO_3S$ (451.2) Ber. C 39.98 H 3.80 Br 35.41 N 3.11 S 7.12
Gef. C 39.93 H 3.83 Br 35.45 N 3.25 S 7.12

4,8-Dibrom-*N,N'*-bis(*p*-toluolsulfonyl)-2,6-diazaadamantan (18): Zu 200 ml absol. Chloroform werden unter Rühren innerhalb von 2 h bei -63° durch zwei Tropftrichter gleichzeitig im Verhältnis 1:1 die Lösungen von 27.5 g (0.1 mol) **6** in 190 ml absol. Chloroform und von 32.9 g (0.1 mol) **11** in 185 ml Chloroform getropft. Während der Zugabe werden geringe Mengen Chlorwasserstoff gasförmig eingeleitet. Die Reaktionslösung wird noch 5 h bei -63° gerührt und dann bei $25-30^{\circ}$ das Chloroform i. Vak. vollständig abgezogen. Das verbleibende, bläsig erstarrte Produkt wird mit 250 ml eines Gemisches aus 90 Tln. Äthanol und 10 Tln. Aceton erwärmt, bis **18** als farbloses, schwerlösliches Pulver ausfällt. Nach 24 h wird abfiltriert und zur Reinigung zweimal mit je 100 ml Äthanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Ausb. 13.3 g (22%); Schmp. $275-280^{\circ}$.

Das Produkt kann derart roh zur Herstellung von **19** verwendet werden. Eine reine Probe wird durch Umkristallisation aus Äthanol/Aceton/Benzol (30:40:30) gewonnen. Schmp. $280-282^{\circ}$.

$C_{22}H_{24}Br_2N_2O_4S_2$ (604.4) Ber. C 43.70 H 4.00 Br 26.45 N 4.63 S 10.60
Gef. C 43.66 H 4.01 Br 26.37 N 4.66 S 10.60

***N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-2-azaadamantan (14):** 10.6 g **13** werden zusammen mit 2.5 g Natriumhydroxid in 100 ml Äthanol gelöst und über 1 g Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der feste Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und durch 4maliges Extrahieren mit je 100 ml Benzol das entstandene **14** aufgenommen. Die vereinigten Benzolphasen werden mit Calciumchlorid getrocknet, das Benzol nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels vollständig abgezogen und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 5.5 g (80%); Schmp. $105-107^{\circ}$.

$C_{16}H_{21}NO_2S$ (291.4) Ber. C 65.95 H 7.26 N 4.83 Gef. C 65.96 H 7.35 N 4.89

Die Probe stimmt im IR-Spektrum mit einer nach Lit.¹⁰⁾ hergestellten überein, Misch-Schmp. ohne Depression.

2-Azaadamantan (14a): 4.35 g **14** werden in 40 ml trockenem Ammoniak bei -65° unter Rühren portionsweise mit 2.5 g Natrium versetzt und noch 3 h bei dieser Temp. gerührt. Nach dem Verflüchtigen des Ammoniaks wird der Rührer gegen einen Sublimationsfinger gewechselt und entstandenes **14a** bei $100^{\circ}/12$ Torr sublimiert. Der Druckausgleich beim Entfernen des Sublimats erfolgt mit Stickstoff. Die Entfernung geringer Reste von Aromaten erfolgt über Paraffin/Kaliumhydroxid. Ausb. 1.55 g (75%); Schmp. $262-265^{\circ}$ (im geschlossenen Rohr). pK -Wert: 11.10 ± 0.04 .

Das Hydrochlorid (**14b**) wird durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine äther. Lösung von **14a** erhalten.

***N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-2-oxa-6-azaadamantan (17):** 9.0 g **16** werden zusammen mit 2.0 g Natriumhydroxid in 100 ml Äthanol gelöst und über 1 g Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **14**. Ausb. 5.4 g (92%); Schmp. $153-154^{\circ}$.

$C_{15}H_{19}NO_3S$ (293.4) Ber. C 61.41 H 6.52 N 4.78 S 10.91
Gef. C 61.28 H 6.66 N 4.71 S 11.03

2-Oxa-6-azaadamantan (17a): 5.86 g **17** werden in 100 ml trockenem Ammoniak bei -65° unter Rühren portionsweise mit 5.0 g Natrium versetzt und noch 4 h bei dieser Temp. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **14a**. Ausb. 1.82 g (65%); Schmp. 200° . pK -Wert: 9.79 ± 0.04 .

$C_8H_{13}NO$ (139.2) Ber. C 69.03 H 9.41 N 10.16 Gef. C 68.79 H 9.56 N 10.16

IR (in $CHCl_3$): 3280 w, 2930 s, 2500 w, 1435 m, 1426 m, 1333 m, 1280 m, 1188 s, 1170 w, 1105 w, 1085 s, 1066 s, 1002 s, 960 w, 910 m, 846 w, 790 s, 692 m, 635 cm^{-1} m.

NMR ($CDCl_3$, δ in ppm, bezogen auf i. TMS): 1.98 (m, 8 H, CH_2); 2.25 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar); 3.35 (m, 2 H, N-CH); 4.18 (m, 2 H, O-CH).

2-Oxa-6-azaadamantan-hydrochlorid (**17b**): Schmp. 375–380° (Zers.).

$C_8H_{14}NO[Cl]$ (175.7) Ber. C 54.70 H 8.03 Cl 20.19 N 7.98
Gef. C 54.97 H 8.17 Cl 19.98 N 7.80

N-Benzoyl-2-oxa-6-azaadamantan (**17c**): Schmp. 159–161°.

$C_{15}H_{17}NO_2$ (243.3) Ber. C 74.05 H 7.03 N 5.77 Gef. C 74.27 H 7.24 N 5.81

N,N'-Bis(p-toluolsulfonyl)-2,6-diazaadamantan (**19**): 12.1 g **18** werden zusammen mit 2.0 g Natriumhydroxid und 2 g Raney-Nickel in 1 l Äthanol gegeben und bei Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Wegen der schlechten Löslichkeit des Ausgangsproduktes dauert die Hydrierung etwa 4 Tage. Das entstehende **19** ist gleichfalls in kaltem Äthanol schwer löslich und kristallisiert daher während der Hydrierung aus. Zur Aufarbeitung wird vom Raney-Nickel und auskristallisiertem Hydrierungsprodukt abfiltriert und das Filter 6 mal mit je 300 ml siedendem Aceton gewaschen. Die erhaltene Lösung wird i. Vak. vollständig eingeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 7.3 g (82%); Schmp. 247–249°.

$C_{22}H_{26}N_2O_2S_2$ (414.6) Ber. C 59.20 H 5.87 N 6.28 S 14.36
Gef. C 59.15 H 5.71 N 6.27 S 14.48

2,6-Diazaadamantan (**19a**): 8.93 g **19** werden in 200 ml trockenem Ammoniak bei –65° unter Rühren portionsweise mit 10 g Natrium versetzt und noch 4 h bei dieser Temp. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **14a**. Ausb. 2.08 g (75%); Schmp. 238° (im geschlossenen Rohr). pK-Wert: pK₁: 10.77 ± 0.04, pK₂: 7.56 ± 0.02.

$C_8H_{14}N_2$ (138.2) Ber. C 69.52 H 10.21 N 20.27 Gef. C 69.36 H 10.15 N 20.09

IR (in $CHCl_3$): 3220 m, 2910 s, 2500 w, 1430 s, 1415 s, 1335 m, 1310 m, 1270 m, 1202 s, 1180 s, 1140 w, 1110 w, 1090 s, 1080 s, 1068 s, 1050 w, 1030 m, 980 w, 958 w, 870 s, 790 s, 660 s, 638 cm^{-1} s.

NMR ($CDCl_3$, δ in ppm, bezogen auf i. TMS): 1.98 (m, 8 H, CH_2); 2.05 (s, 2 H, NH, mit D_2O austauschbar); 3.34 (m, 4 H, N-CH).

2,6-Diazaadamantan-dihydrochlorid-monohydrat (**19b**): Das Hydrochlorid wird durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine äther. Lösung von **19a** erhalten. Das pulverige Produkt wird aus Äthanol + 2% Wasser umkristallisiert. Schmp.: >400° (im geschlossenen Rohr).

$C_8H_{16}N_2[Cl_2 \cdot H_2O]$ (229.1) Ber. C 41.90 H 7.92 Cl 30.93 N 12.22
Gef. C 42.02 H 7.93 Cl 30.92 N 12.09

2,6-Diazaadamantan-dihydrochlorid (**19c**): Analysenreines **19b** wird eine Woche bei 110° i. Vak. über P_4O_{10} entwässert. Schmp.: >400° (im geschlossenen Rohr).

$C_8H_{16}N_2[Cl_2]$ (211.1) Ber. C 45.51 H 7.67 N 13.27 Gef. C 45.57 H 7.63 N 13.29

N,N'-Dibenzoyl-2,6-diazaadamantan (**19d**): Schmp. 225–227°.

$C_{22}H_{22}N_2O_2$ (346.4) Ber. C 76.28 H 6.40 N 8.09 Gef. C 76.06 H 6.27 N 8.21

N,N'-Dimethyl-2,6-diazaadamantan (**19e**): 5.5 g **19b** werden zusammen mit 2.2 g Natriumhydroxid, 13 g wasserfreier Ameisensäure und 11 g 35proz. Formaldehydlösung solange geschüttelt, bis alles in Lösung gegangen ist. Anschließend wird langsam unter dauerndem Umschwenken so schnell es die CO_2 -Entwicklung zuläßt bis zum Sieden und dann noch 15 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 20proz. Natronlauge alkalisch gemacht, durch 6maliges Ausäthern das Amin ausgezogen und die vereinigten äther. Phasen über viel Kaliumhydroxid getrocknet. Die nach dem vorsichtigen Abdestillieren des Äthers zurückbleibende Flüssigkeit wird bei 40–50° an einen Sublimationsfinger, dessen Kühl-

flüssigkeit eine Temp. von -20° hat, bei 12–15 Torr sublimiert. **19e** wird bei -20° in farblosen, stäbchenförmigen Kristallen erhalten. Ausb. 5.9 g (94%); Schmp. 7° (farblose Flüssigkeit bei Raumtemp.). pK -Wert: $pK_1: 10.15 \pm 0.04$, $pK_2: 6.54 \pm 0.02$.

$C_{10}H_{18}N_2$ (166.3) Ber. C 72.24 H 10.91 N 16.85 Gef. C 72.38 H 11.08 N 16.75

N,N'-Dimethyl-2,6-diazaadamantan-monohydrat (**19f**): Man läßt 1.66 g **19e** in einem offenen, flachen Gefäß einige h an der Luft stehen. Die entstandene kristalline Substanz wird bei 40° unter 12 Torr sublimiert. Ausb. 1.51 g (82%); Schmp. $62-63^{\circ}$ (im geschlossenen Rohr).

$C_{10}H_{18}N_2 \cdot H_2O$ (184.3) Ber. C 65.17 H 10.94 N 15.20 Gef. C 65.03 H 10.80 N 15.34

N,N'-Dimethyl-2,6-diazaadamantan-dihydrochlorid (**19g**): Schmp.: $>375^{\circ}$.

$C_{10}H_{20}N_2[Cl_2]$ (239.2) Ber. C 50.20 H 8.43 N 11.71 Gef. C 50.17 H 8.47 N 11.63

4,8-Dichlor-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-2-thia-6-azaadamantan (**20**): Zur Lösung von 5.5 g (0.02 mol) **6** in 75 ml Methylenchlorid wird unter Stickstoff und Rühren eine Lösung von 2.06 g (0.02 mol) Schwefeldichlorid in 30 ml Methylenchlorid bei -65° innerhalb von 30 min zuge tropft. Es wird weitere 4 h bei dieser Temp. gerührt und dann bei Raumtemp. i. Vak. das Lösungsmittel vollständig abgezogen. Dabei muß am Ende ein Druck von 0.2 Torr erreicht werden. Das verbleibende braune Reaktionsprodukt wird mit 100 ml eines Gemisches von 90 Tln. Äthanol und 10 Tln. Aceton erwärmt und nach dem Abkühlen das schwerlösliche **20** abfiltriert. Das farblose Kristallpulver wird aus Aceton umkristallisiert (Kühlen auf -30°). Ausb. 4.15 g (55%); Schmp. $253-254^{\circ}$.

$C_{15}H_{17}Cl_2NO_2S_2$ (378.4) Ber. C 47.62 H 4.53 Cl 18.73 N 3.70 S 16.94

Gef. C 47.82 H 4.50 Cl 18.84 N 3.77 S 16.70

4,8-Dibrom-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-2-oxa-6-azaadamantan (**21**) (*cis*-Position der Bromatome zum Stickstoff): 4.1 g (15 mmol) **6**, 5.4 g (30 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 60 ml eines Gemisches aus 70 Tln. Wasser und 30 Tln. Tetrahydrofuran werden zu einer Dispersion verrührt und durch Zugabe von wenigen Tropfen verd. Schwefelsäure für eine saure Reaktion gesorgt. Während der Reaktion wird die Temp. auf 20° gehalten und durch Zugabe weiterer kleiner Säuremengen die saure Reaktion aufrechterhalten. Nach 24 h wird das Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert und die Chloroformlösung über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abfiltrieren vom Trockenmittel wird die Lösung durch eine mit 30 g Kieselgel beschickte Chromatographiersäule gegeben, das Kieselgel mit 500 ml Chloroform ausgewaschen und die vereinigten Chloroformlösungen i. Vak. bis zur Trockene eingengt; aus Äthanol 5.0 g (53%), Schmp. $205-206^{\circ}$.

$C_{15}H_{17}Br_2NO_3S$ (451.2) Ber. C 39.98 H 3.80 N 3.11 Gef. C 39.89 H 3.91 N 3.22

Hydrierung von **21** über Raney-Nickel liefert wie bei **16** *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-2-oxa-6-azaadamantan (**17**).

2,6-Dibrom-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan (**23**): Im 500-ml-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Tropftrichter und Destillationsaufsatz, werden 88 g 2,6-Dihydroxy-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan (**22**) in 250 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und unter Rühren bei einer Heizbadtemperatur von 190° zum Sieden erhitzt. Es destilliert azeotrop ein Gemisch des gesuchten Dibromids mit Bromwasserstoffsäure über. Durch den Tropftrichter wird die abdestillierte Bromwasserstoffsäure laufend wieder ergänzt. Die Vorlage wird mit Eis gekühlt. Auf diese Weise werden mindestens 2 l Destillat übergetrieben. Dieses wird mit dem zum Teil schon kristallin erstarrten Dibromid unter Eiskühlung mit 20proz. Natronlauge neutralisiert, die wäßrige Lösung 4mal mit je 250 ml Äther extrahiert und die vereinigten äther. Phasen über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers verbleiben 88.6 g Rohdibromid (56%), die ohne weitere Reinigung in die Dehydrohalogenierung eingesetzt werden können.

Zur Gewinnung von reinem **23** wird das größtenteils kristallin erstarrende Rohdibromid bei 0.15 Torr fraktioniert. Die bei 76–84° übergehende Fraktion liefert aus 95proz. Äthanol 63.8 g (40%), Schmp. 75–76°.

$C_8H_{12}Br_2O$ (284.0) Ber. C 33.82 H 4.27 Gef. C 33.99 H 4.31

9-Oxabicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien (15): Im 500-ml-Dreihalskolben, versehen mit Rührer und einem Destillationsaufsatz, der aus einer 25 cm langen Vigreuxkolonne und einer kleinen Destillationsbrücke mit Vorlage besteht, werden 85.2 g rohes **23** in 176 g Äthyl-dicyclohexylamin gelöst. Diese Lösung wird im Heizbad innerhalb 1 h auf 265–270° erhitzt, wobei gegen Ende der Erwärmung eine starke Reaktion unter Schäumen einsetzt. Bei Normaldruck und bei 140–170° am Destillationskopf werden etwa 50 ml eines Gemisches aus **15** und Äthyl-dicyclohexylamin überdestilliert. Unter weiterem Rühren wird dann langsam innerhalb 1 h ein Vakuum von 200 Torr gezogen. Die Reaktion wird abgebrochen, wenn nach einiger Zeit reines Äthyl-dicyclohexylamin bei einer Kopf-temperatur von 210–215° übergeht und sich in der Vorlage etwa 90 ml eines Gemisches aus **15** und Amin befinden. Dieses Gemisch wird bei 13 Torr schnell über eine 70 cm lange Vigreux-Kolonne fraktioniert. Die zwischen 58 und 78° siedende Fraktion wird nochmals — jetzt aber langsam — über eine 70 cm lange Kolonne fraktioniert. Das reine **15** erstarrt kristallin in der Vorlage. Ausb. 32.8 g (90%); Sdp. 65–67.5°/13 Torr, Schmp. 34–36°.

Dieses Produkt ist mit dem in Lit.⁹⁾ beschriebenen identisch.

2,5-Dibrom-9-oxabicyclo[4.2.1]nonan (24): 142.8 g (0.8 mol) *N*-Bromsuccinimid werden mit 600 ml Wasser und 43.2 g (0.4 mol) **1** zu einer Dispersion verrührt und durch Zugabe von wenigen Tropfen verd. Schwefelsäure für eine saure Reaktion gesorgt. Während der Reaktion wird die Temp. durch Kühlung bei 20° gehalten und durch Zugabe weiterer kleiner Säuremengen die saure Reaktion aufrecht erhalten. Nach 20stdg. Reaktion ist das *N*-Bromsuccinimid vollständig verbraucht. Nach einer Phasentrennung wird die wäßrige Phase zweimal ausgeäthert, die vereinigten organischen Phasen mit gesätt. Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Äthers wird eingeeengt und das verbleibende ölige Produkt bei 0.3 Torr fraktioniert. Ausb. 50.3 g; Sdp. 96–100°/0.3 Torr. Das erhaltene Öl erstarrt beim Anreiben mit Äthanol kristallin. Nach Umkristallisation aus Äthanol Ausb. 35.2 g (31%); Schmp. 51–52°.

$C_8H_{12}Br_2O$ (284.0) Ber. C 33.82 H 4.27 Gef. C 33.68 H 4.22

Die Hydrierung von **24** über Raney-Nickel liefert 9-Oxabicyclo[4.2.1]nonan (**25**), das in den physikalischen Daten und im IR-Spektrum mit den Angaben von Cope und Anderson¹⁵⁾ übereinstimmt.

[359/72]