

Synthese und Deoxygenierung substituierter 1-Azaadamantan-4,6-dione

Nikolaus Risch*, Ulrich Billerbeck und Evelyn Krieger

Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld,
Postfach 8640, W-4800 Bielefeld

Eingegangen am 26. August 1991

Key Words: 1-Aza-4,6-adamantanedione derivatives, synthesis / Radical deoxygenation, $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ / Ammonium salts

Synthesis and Deoxygenation of Substituted 1-Azaadamantane-4,6-diones

1-Azaadamantanes **5** and a variety of derivatives are accessible by a triple Mannich reaction of 1,3-cyclohexanediones **1** with hexamethylenetetramine to yield the 1-azaadamantane-4,6-diones **2**. Deoxygenation of the sterically hindered and non-enolizable β -dioxo group in **2** succeeds by radical processes.

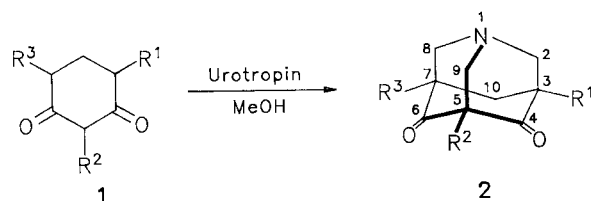
Treatment with $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ and subsequent chlorination give the dichlorides **4**, which are dehalogenated with $n\text{Bu}_3\text{SnH}$. Quaternary ammonium salts **6** are available in high yields.

Das lebhafteste Interesse an polyfunktionellen Adamantanen als potentielle Pharmaka^[1] ist u.a. durch die Tatsache begründet, daß einige Derivate ausgeprägte Inhibitoreigenschaften gegenüber verschiedenen Virustypen aufweisen. Funktionalisierte 1-Azaadamantane waren – bedingt durch mühevollen Vielstufensequenzen^[1] – bislang kaum zugänglich, was verschiedene Arbeitskreise veranlaßte, sich um verbesserte Synthesewege zu bemühen^[2–5]. Wir stellen heute einen Syntheseweg zu diesem auch ästhetisch anspruchsvollen Strukturtyp vor, der eine weitgehende Flexibilität gegenüber unterschiedlichen Substitutionsanforderungen bietet und der zudem einfach und schnell ist.

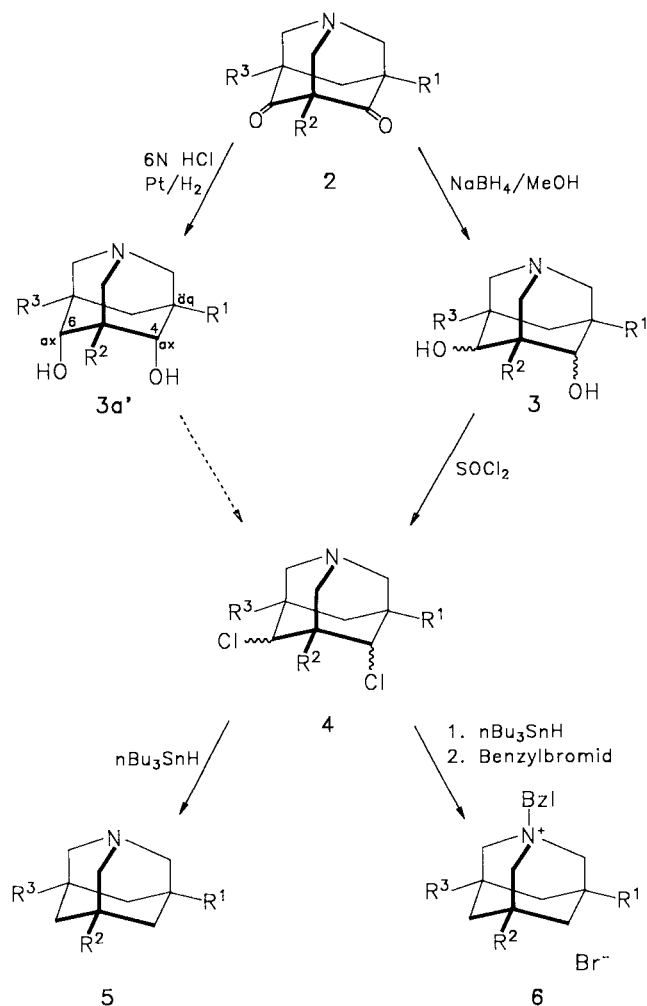
Unsere ersten Erfolge auf diesem Arbeitsgebiet^[4] konnten wir dadurch entscheidend ausweiten, daß uns nun in zwei Stufen ausgehend von Grundchemikalien (wie z.B. Methylmethacrylat und Diethylketon) über die Cyclohexandion-Derivate **1a–k** der Aufbau der Tricyclen **2a–k** auch mit ausschließlich Alkyl-(Aryl-)Resten an den Brückenköpfen gelingt (z.B. **2a**: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$).

Ein zusätzlich aktivierender Substituent (Ester, Carbonitril), wie ursprünglich angenommen^[5], ist somit für diese 1-Azaadamantan-Synthese nicht notwendig und eröffnet neue präparative Möglichkeiten für Folgereaktionen wie die Deoxygenierung der Carbonyl-Gruppen. Diesem Synthesziel begegnet das fixierte heterocyclische Grundgerüst in **2** nämlich mit folgenden Hemmnissen^[6]: Man erkennt neben der starken sterischen Abschirmung der Carbonyl-Gruppen („Di-*tert*-butylketon“) eine ausgeprägte Fragmentierungstendenz^[7] von Derivaten mit guten Fluchtgruppen und auch die mögliche Retro-Claisen-Kondensation des nicht enolisierbaren 1,3-Dicarbonyl-Systems. Diese Erfahrungen führen zu der Erkenntnis, daß insbesondere der Weg über geeignete radikalische Zwischenstufen einen Einstieg in eine leistungsfähige präparative Chemie substituierter 1-Azaadamantane bieten kann.

Wir haben deshalb die Diketone **2a–c** mit NaBH_4 in Methanol (in THF bilden sich Aminborane) zu dem Isomerengemisch der Dialkohole **3a–c** umgesetzt (Ausb. 60%). Quantitative Ausbeuten an dem stereochemisch einheitlichen Dialkohol **3a'** liefert die teurere katalytische Hydrierung mit $\text{Pt}/\text{H}_2/\text{HCl}$. Die Behandlung der Rohprodukte **3a–c** mit Thionylchlorid führt zum Gemisch der stabilen Dichloride **4a–c** (81% für **4a**). Die Isomerengemische lassen sich in der Regel leicht chromatographisch an Kieselgel auftrennen und spektroskopisch zuordnen (vgl. Exp. Teil). Die radikalische Entfernung jeweils beider Chlor-Substituenten zum gewünschten einheitlichen Produkt **5** gelingt in einem Schritt mit Tri-*n*-butylzinnhydrid^[8] ausgehend vom Isomerengemisch **4**, am besten ohne Zugabe von zusätzlichem Lösungsmittel und Radikalstarter. Die Aufarbeitung zu den freien Basen **5a–c** erfolgt durch Filtration der abgekühlten Reaktionslösung durch eine kurze Kieselgelschicht. Alternativ kann man das freie Amin sehr einfach durch Zuspitzen der entsprechenden Menge von z.B. Benzylbromid zur heißen Reaktionslösung abfangen, wobei das quartäre Ammoniumsalz **6a** offenbar spontan gebildet wird und quantitativ ausfällt (weitere Reinigungsschritte werden



	R^1	R^2	R^3
a	CH_3	CH_3	CH_3
b	C_6H_5	CH_3	H
c	CN	CH_3	H
d	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5
e	C_3H_7	C_3H_7	C_3H_7
f	CH_3	C_2H_5	C_2H_5
g	C_6H_5	CH_3	CH_3
h	C_6H_5	C_6H_5	CH_3
i	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5
k	CN	CH_3	C_6H_5



hier überflüssig). Das problemlose Gelingen dieser Aufarbeitung überrascht, da Konkurrenzreaktionen zwischen dem Elektrophil (Abfangreagenz) und dem quasi als Lösungsmittel im Überschuß vorhandenen $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ kaum zu beobachten sind.

Aufbauend auf diesem Syntheseprinzip (inklusive Varianten) sind nun weitgehend beliebig substituierte 1-Azaadamantane einfach zugänglich und bieten vielfältige Anwendungsmöglichkeiten (z. B. als Phasentransfer-Katalysatoren, homochirale Hilfsreagentien bei stereokontrollierten Reaktionen, potentielle Wirkstoffe). Im Hinblick auf die Bestimmung wichtiger physikalischer Eigenschaften fallen die $\text{p}K_a$ -Werte^[9] auf. Während der $\text{p}K_a$ -Wert für **5a** 10.4 beträgt, liegt er für **2a** mit 4.25 außerordentlich tief. Welche Ursachen hierfür verantwortlich sind, wird von uns zur Zeit untersucht.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktbestimmungsgsapparatur Modell IA 6304, Fa. Elektrothermal; offene Kapillaren. — Dünnschichtchromatographie: Aluminiumfolien (Kieselgel 60, Schichtdicke 0.2 mm, mit Fluoreszenzindikator F_{254}), Fa. Merck. —

Säulenchromatographie: offene Säulen; Kieselgel 60, Korngröße 0.040–0.063 mm, Fa. Merck. — IR: Spektralphotometer Modell 1310, Fa. Perkin-Elmer; Flüssigkeiten als Film zwischen NaCl-Platten, Feststoffe als KBr-Preßlinge. — NMR: ^1H : FT-Multikernspektrometer WP 80 (80 MHz), AM 300 (300 MHz), Fa. Bruker; ^{13}C : AM 300 (75.4 MHz), Fa. Bruker; es liegen J -modulierte (X–H)-Spektren zugrunde; Lösungsmittel, falls nicht anders angegeben, CDCl_3 (Fa. Merck), Tetramethylsilan als interner Standard; durch * oder ** gekennzeichnete Signale sind jeweils austauschbar. — MS (EI, 70 eV): Spektrometer Modell MAT 311 A, Fa. Varian; die Angaben der aus den Massenspektren abgeleiteten Molmassen halogenierter Derivate beziehen sich jeweils auf das Hauptisotop (^{35}Cl , ^{79}Br). — Elementaranalysen: Analysator Modell 240, Fa. Perkin-Elmer.

Synthese der Cyclohexandion-Derivate 1

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1: 23 g (1 mol) Natrium werden zu 250 ml wasserfreiem Methanol gegeben. Nach vollständiger Reaktion fügt man 500 ml wasserfreies Xylol zu und erhitzt auf 65 °C. Hierzu tropft man unter Rühren während 45 min eine Mischung aus 1 mol Keton und 1 mol Ester und erhitzt 4 h unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird bis zum Siedepunkt des Xylols abdestilliert und der feste Rückstand nach dem Abkühlen in ca. 500 ml Wasser aufgenommen. Nach Abtrennen des Xylols, extrahiert man zweimal mit je 100 ml Dichlormethan und säuert die wäßrige Phase dann vorsichtig mit konz. Salzsäure auf $\text{pH} = 2$ an. Das ausgefallene gelbe Öl wird in Dichlormethan aufgenommen und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen wäscht man mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung sowie mit Wasser und trocknet anschließend mit Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man das gewünschte Produkt als gelbes Öl, das mit der Zeit auskristallisiert. Die Ausbeute beträgt in der Regel mehr als 70%. Fällt nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure das Cyclohexandion als Feststoff aus der Lösung aus, so kann dieser nach dem Trocknen in die folgende Reaktion eingesetzt werden.

2,4,6-Trimethyl-1,3-cyclohexandion (1a): Ansatz aus 100.1 g Methacrylsäure-methylester und 86.13 g 3-Pentanon; nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 118.7 g (77%) **1a** als gelbes hochviskoses Öl. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3400\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2980, 2940, 2880, 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1455, 1380, 1220.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (154.20) Ber. C 70.09 H 9.15 Gef. C 69.44 H 8.93

2-Methyl-4-phenyl-1,3-cyclohexandion (1b): Ansatz aus 86.09 g Acrylsäure-methylester und 148.2 g 1-Phenyl-2-butanon oder aus 84.12 g Ethyl(vinyl)keton und 164.2 g Phenyllessigsäure-ethylester; nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 153.7 g (76%) **1b** als rotbraunes, viskoses Öl. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3070\text{ cm}^{-1}$, 3040 (arom. CH), 2980, 2940, 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1600, 1485, 1450, 1220, 1070, 930, 760, 700.

3-Methyl-2,4-dioxo-1-cyclohexancarbonitril (1c): Ansatz aus 84.12 g Ethyl(vinyl)keton und 113.1 g Cyanessigsäure-ethylester; nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 98.25 g (65%) **1c** als braunes, viskoses Öl. Eine Kristallisation tritt bei dieser Verbindung nicht ein. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3500\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2970, 2930, 2870, 2230 (CN), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1445, 1380, 1250, 1180, 870.

2,4,6-Triethyl-1,3-cyclohexandion (1d): Ansatz aus 126.2 g 3-Methylen-4-heptanon und 160.2 g Ethylmalonsäure-dimethylester mit anschließender Decarboxylierung des Methylesters; nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 139.2 g (71%) **1d** als hochviskoses Öl. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3500\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2960, 2930, 2870, 1720, 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1590 ($\text{C}=\text{C}$), 1450, 1375, 1240, 1145, 1090,

1025. — MS (70 eV): m/z (%) = 196 (18) [M^+], 139 (100), 125 (14), 97 (17), 83 (34), 70 (33), 55 (40), 41 (33).

2,4,6-Tri-*n*-propyl-1,3-cyclohexandion (1e): Ansatz aus 154.3 g 4-Methylen-5-nonanon und 174.2 g *n*-Propylmalonsäure-dimethylester mit anschließender Decarboxylierung; nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 176.2 g (74%) **1e** als hochviskoses Öl, das nach einiger Zeit Kristalle ausbildet. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2960 cm^{-1} , 2930, 2870, 1705 (C=O), 1450, 1375, 1195. — MS (70 eV): m/z (%) = 238 (33) [M^+], 195 (8), 169 (18), 143 (7), 126 (4), 97 (19), 71 (100), 43 (97).

2,4-Diethyl-6-methyl-1,3-cyclohexandion (1f): Ansatz aus 100.1 g Methacrylsäure-methylester und 114.2 g 4-Heptanon; nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 147.5 g (81%) **1f** als gelbes, viskoses Isomergemisch. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3500–3100 cm^{-1} (OH), 2960, 2930, 2870, 1725, 1695 (C=O), 1585 (C=C), 1450, 1380, 1245, 1205, 1150, 1105, 1085, 865. — MS (70 eV): m/z (%) = 182 (26) [M^+], 154 (27), 125 (100), 97 (25), 83 (40), 69 (36), 55 (44), 41 (50).

2,4-Dimethyl-6-phenyl-1,3-cyclohexandion (1g): Ansatz aus 100.1 g Methacrylsäure-methylester und 148.2 g 1-Phenyl-2-butanon; nach Entfernen des Lösungsmittels werden 170.9 g (79%) **1g** als viskoses, gelbes Öl erhalten. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060 cm^{-1} , 3040 (arom. CH), 2980, 2940, 1705 (C=O), 1600 (C=C), 1495, 1455, 1390, 1215, 1070, 930, 760, 700.

6-Methyl-2,4-diphenyl-1,3-cyclohexandion (1h): Ansatz aus 100.1 g Methacrylsäuremethylester und 210.3 g 1,3-Diphenylacetone; nach Entfernen des Lösungsmittels isoliert man 244.9 g (88%) **1h** als gelbes, hochviskoses Öl, das nach einiger Zeit kristallisiert. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3500–3100 cm^{-1} (OH), 3055, 3040 (arom. CH), 2990, 2940, 2860, 1995 (C=O), 1605 (C=O), 1460, 1205, 1080.

2,4,6-Triphenyl-1,3-cyclohexandion (1i): Ansatz aus 162.2 g Phenylacrylsäure-methylester (Atropasäure) und 210.3 g 1,3-Diphenylacetone; nach Entfernen des Lösungsmittels gewinnt man 153.2 g (45%) **1i** als kristallinen, farblosen Festkörper. Das IR-Spektrum läßt eine fast vollständige Enolisierung erkennen. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3500–3100 cm^{-1} (OH), 3050, 3010 (arom. CH), 2940, 2900, 1575 (C=C), 1480, 1435, 1315, 1145, 1100, 1070, 970, 750, 690.

3-Methyl-5-phenyl-2,4-dioxo-1-cyclohexancarboxitril (1k): Ansatz aus 162.2 g Phenylacrylsäure-methylester und 97.12 g 3-Oxovaleriansäurenitril^[10]; nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 215.9 g (95%) **1k** als braunes, viskoses Öl. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3450–3100 cm^{-1} (OH), 3070, 3030 (arom. CH), 2980, 2940, 2240 (CN), 1700 (C=O), 1590 (C=C), 1480, 1440, 1370, 1050, 1010, 680, 660.

Synthese substituierter 1-Azaadamantan-4,6-dione 2. — *Allgemeine Arbeitsvorschrift 2.* — *Methode A* (Darstellung in Methanol): 0.50 mol **1** werden in 500 ml wasserfreiem Methanol gelöst, mit 35 g (0.25 mol) Urotropin versetzt und 72 h zum Sieden erhitzt. Die zu Beginn gelbe Lösung trübt sich während der Reaktionszeit milchig weiß. Nach beendeter Reaktion wird die heiße Lösung rasch filtriert, um die ausgefallenen Nebenprodukte (unvollständige Abbauprodukte von Urotropin) zu entfernen. Nach dem Abkühlen engt man die schwach gelbe Reaktionslösung i. Vak. auf ca. 2/3 ein und filtriert die nun ausfallenden watteartigen Kristalle ab. Nach Abkühlen und Einengen der Mutterlauge werden weitere Produktfraktionen erhalten. Man kristallisiert aus Methanol um und erhält **2** in Form watteartiger, farbloser Nadeln. Durch Sublimation i. Vak. kann **2** rein erhalten werden.

Methode B (Darstellung in Acetonitril): 0.50 mol **1** werden in 1000 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst, mit 35 g (0.25 mol) Uro-

tropin versetzt und 72 h unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter Methode A beschrieben.

3,5,7-Trimethyl-1-azaadamantan-4,6-dion (2a): Methode A; 36.27 g (35%) aus Methanol als watteartige, farblose Nadeln; R_f = 0.70 [Dichlormethan/Aceton (3:1)]; Schmp. 188–189°C (Subl.; zugeschmolzene Kapillare); Reinigung durch Umkristallisieren aus Methanol oder Sublimation i. Vak. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970 cm^{-1} (CH), 2930, 2860, 1720, 1685 (C=O), 1455, 1375, 1350, 1330, 1255, 1205, 1125. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.45–2.75 (m, 6H, 2-, 8-, 9-H), 1.70 (s, AB, 2H, 10-H₂), 1.16 (s, 3H, 5-CH₃), 1.05 (s, 6H, 3-, 7-CH₃). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 10.97 (q, 5-CH₃), 18.16 (q, 3-, 7-CH₃), 44.68 (t, C-10), 46.65 (s, C-3, -7), 66.15 (t, C-2, -8), 69.05 (s, C-5), 71.42 (t, C-9), 206.57 (s, C-4, -6). — MS (70 eV): m/z (%) = 207 (80) [M^+], 192 (4), 179 (4), 164 (29), 137 (13), 136 (34), 69 (41), 42 (55), 41 (100).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (207.27) Ber. C 69.54 H 8.27 N 6.76
Gef. C 69.72 H 8.11 N 6.58
Molmasse 207 (MS)

5-Methyl-3-phenyl-1-azaadamantan-4,6-dion (2b): Methode B; aus dem tiefroten, öligen Rückstand der Reaktion trennt man **2b** durch SC als gelbes Öl ab, das nach einiger Zeit auskristallisiert; 20.43 g (16%); R_f = 0.40 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]; Schmp. 146°C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3050 cm^{-1} (arom. CH), 2970, 2930, 2860 (CH), 1720, 1685 (C=O, C=C), 1440, 1370, 1240, 1190, 1150, 1080, 1020, 940, 870, 790, 700. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.42–7.17 (m, 5H, Ph), 3.73–3.33 (m, 6H, 2-, 8-, 9-H₂), 2.98 (s, 1H, 7-H), 2.39 (s, AB, 2H, 10-H₂), 1.21 (s, 3H, 5-CH₃). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 11.43 (q, 5-CH₃), 35.76 (t, C-10), 44.44 (d, C-7), 53.08 (s, C-3), 59.95 (t, C-8), 65.71 (t, C-2), 70.81 (s, C-5), 71.64 (t, C-9), 127.60 (d), 126.89 (d), 128.41 (d), 137.90 (s), 204.44 (s, C-4), 206.32 (s, C-6). — MS (70 eV): m/z (%) = 255 (100) [M^+], 226 (26), 212 (11), 184 (8), 170 (5), 156 (5), 115 (6), 103 (11), 91 (14), 77 (7), 43 (26).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (255.32) Ber. C 75.27 H 6.71 N 5.49
Gef. C 75.21 H 6.59 N 5.37
Molmasse 255 (MS)

5-Methyl-4,6-dioxo-1-azaadamantan-3-carboxitril (2c): Methode B; aus dem viskosen Reaktionsrückstand trennt man **2c** durch SC als farblosen Festkörper ab; 10.21 g (10%); R_f = 0.45 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]; Schmp. 236°C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2990 cm^{-1} , 2950, 2860, 2115 (CN), 1715, 1690 (C=O), 1440, 1340, 1320, 1250, 1235, 1190, 1150, 1070, 915, 845, 750. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = AB-Signal (δ_A = 3.74, δ_B = 3.57, $^2J_{AB}$ = 13.2 Hz, 2H, 2-H₂), AB-Signal (δ_A = 3.50, δ_B = 3.36, $^2J_{AB}$ = 15.8 Hz, 2H, 9-H₂), 3.36–3.31 (m, 2H, 8-H₂), 2.88 (s, 1H, 7-H), AB-Signal (δ_A = 2.53, δ_B = 2.29, $^2J_{AB}$ = 13.3 Hz, 2H, 10-H₂), 1.24 (s, 3H, 5-CH₃). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 10.98 (q, 5-CH₃), 32.99 (t, C-10), 44.42 (d, C-7), 47.41 (t, C-8)*, 59.32 (t, C-2), 62.78 (t, C-9), 70.81 (s, C-5)*, 71.09 (s, C-3)*, 116.44 (s, C-CN), 197.30 (s, C-4), 203.88 (s, C-6). — MS (70 eV): m/z (%) = 204 (100) [M^+], 176 (9), 148 (9), 121 (30), 111 (13), 95 (20), 83 (23), 69 (43), 55 (54), 42 (71), 41 (88).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (204.23) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72
Gef. C 64.71 H 5.79 N 13.58
Molmasse 204 (MS)

3,5,7-Triethyl-1-azaadamantan-4,6-dion (2d): Methode A; 37.35 g (30%) aus Methanol als watteartige, farblose Nadeln; R_f = 0.60 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]; Schmp. 114–117°C (Subl.; zugeschmolzene Kapillare). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2960 cm^{-1} (CH), 2950, 2880, 1715 (C=O), 1680 (C=O), 1450, 1375, 1240, 1190, 1130, 980, 910, 850. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.25 (s, AB, 2H, 9-H₂), AB-Signal (δ_A = 3.14, δ_B = 3.03, $^2J_{AB}$ = 12.6 Hz, 4H, 2-, 9-

H₂), 1.78–1.42 (m, 8H, 10-H₂, 3-, 5-, 7-CH₂CH₃), 0.95 (t, 3H, 5-CH₂CH₃), 0.90 (t, 6H, 3-, 7-CH₂CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 7.70 (q, 3-, 7-CH₂CH₃), 8.46 (q, 5-CH₂CH₃), 19.64 (t, 5-CH₂CH₃), 25.41 (t, 3-, 7-CH₂CH₃), 38.64 (t, C-10), 49.56 (s, C-3, -7), 64.79 (t, C-2, -8), 69.48 (t, C-9), 72.46 (s, C-5), 207.08 (s, C-4, -6). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 249 (100) [M⁺], 234 (68), 220 (11), 206 (27), 192 (23), 178 (12), 152 (52), 82 (28), 58 (25), 55 (69), 42 (60).

3,5,7-Tri-*n*-propyl-1-azaadamantan-4,6-dion (2e): Methode A; Kristallisation aus Methanol ergibt 46.56 g (32%) **2e** als wasserartige, farblose Kristalle; *R_f* = 0.75 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]; Schmp. 109–111 °C (Subl.; zugeschmolzene Kapillare). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2960 cm⁻¹ (CH), 2930, 2870, 1715 (C=O), 19.85 (C=O), 1460, 1340, 1235, 1095, 940, 860, 840, 800. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.24 (s, AB, 2H, 9-H₂), AB-Signal (δ_A = 3.14, δ_B = 3.02, ²J_{AB} = 12.6 Hz, 4H, 2-, 8-H₂), 1.76–1.26 (m, 14H, 10-H₂, 3-, 5-, 7-CH₂CH₂CH₃), 0.97–0.91 (m, 9H, 3-, 5-, 7-CH₂CH₂CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.87 (q, 3-, 7-CH₂CH₂CH₃), 15.11 (q, 5-CH₂CH₂CH₃), 16.53 (t, 3-, 7-CH₂CH₂), 17.13 (t, 5-CH₂CH₂CH₃), 29.04 (t, 5-CH₂CH₂CH₃), 35.11 (t, 3-, 7-CH₂CH₂CH₃), 39.65 (t, C-10), 49.63 (s, C-3, -7), 65.09 (t, C-2, -8), 69.78 (t, C-9), 72.50 (s, C-5), 207.05 (s, C-4, -6). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 291 (45) [M⁺], 262 (83), 234 (11), 180 (100), 97 (8), 58 (23), 42 (13).

3,5-Diethyl-7-methyl-1-azaadamantan-4,6-dion (2f): Methode A; Kristallisation aus Methanol ergibt 32.90 g (28%) **2f** als wasserartige, farblose Kristalle; *R_f* = 0.55 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]; Schmp. 130–132 °C (Subl.; zugeschmolzene Kapillare). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970 cm⁻¹ (CH), 2930, 2890, 1715, 1680 (C=O), 1450, 1370, 1350, 1330, 1245, 910, 860, 840, 795. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.26 (s, 2H), 3.12–3.01 (m, 4H), 1.80–1.42 (m, 6H, 3-, 5-CH₂CH₃, 10-H₂), 1.05 (s, 3H, 7-CH₃), 0.96 (t, 3H, 3-CH₂CH₃)*, 0.87 (t, 3H, 5-CH₂CH₃)*. — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 7.69 (q, 3-CH₂CH₃), 8.46 (q, 5-CH₂CH₃), 18.58 (q, 7-CH₃), 19.65 (t, 3-CH₂CH₃), 25.27 (t, 5-CH₂CH₃), 41.53 (t, C-10), 46.79 (s, C-7), 49.76 (s, C-3), 64.58 (t, C-2), 66.49 (t, C-8), 69.34 (t, C-9), 72.33 (s, C-5), 206.98 (s, C-4), 207.19 (s, C-6). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 235 (100) [M⁺], 220 (70), 192 (27), 178 (15), 164 (13), 182 (23), 138 (30), 57 (51), 41 (64).

5,7-Dimethyl-3-phenyl-1-azaadamantan-4,6-dion (2g): Methode A; Kristallisation aus Methanol ergibt 40.40 g (30%) **2g** als wasserartige, farblose Kristalle; *R_f* = 0.65 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]; Schmp. 191–195 °C (Subl.; zugeschmolzene Kapillare). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060 cm⁻¹, 2970, 2930, 2870, 1720, 1685 (C=O), 1440, 1370, 1330, 1250, 1035, 865, 800, 765, 700. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.42–7.17 (m, 5H, Ph), AB-Signal (δ_A = 3.70, δ_B = 3.45, ⁴J = 3.1 Hz, ⁴J_{AB} = 13.1 Hz, 2H, 2-H₂), AB-Signal (δ_A = 3.42, ⁴J = 2.7 Hz, δ_B = 3.32, ⁴J = 3.2 Hz, ²J_{AB} = 12.8 Hz, 2H, 9-H₂), AB-Signal (δ_A = 3.20, ⁴J = 2.8 Hz, δ_B = 3.14, ²J_{AB} = 13.3 Hz, 2H, 8-H₂), 2.19 (s, 2H, 10-H₂), 1.21 (s, 3H, 5-CH₃)*, 1.16 (s, 3H, 7-CH₃)*. — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 11.55 (q, 7-CH₃), 18.57 (q, 5-CH₃), 42.98 (t, C-10), 46.98 (s, C-7), 53.74 (s, C-3), 65.09 (t, C-2), 66.12 (t, C-8), 69.38 (s, C-5), 71.61 (t, C-9), 126.90 (d), 127.55 (d), 128.37 (d), 137.88 (s), 204.46 (s, C-4), 206.64 (s, C-6). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 269 (100) [M⁺], 240 (13), 226 (37), 198 (22), 103 (20), 77 (11), 42 (23), 41 (25).

C₁₇H₁₉NO (269.34) Ber. C 75.81 H 7.11 N 5.20
Gef. C 75.96 H 7.02 N 5.31
Molmasse 269 (MS)

7-Methyl-3,5-diphenyl-1-azaadamantan-4,6-dion (2h): Methode A; Kristallisation aus Methanol ergibt 41.38 g (25%) **2h** als wasserartige, farblose Kristalle; *R_f* = 0.75 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]; Schmp. 175–179 °C (Subl.; zugeschmolzene Kapillare). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3050 cm⁻¹ (CH), 3010, 2960, 2930, 2860, 1720, 1685,

1440, 1330, 1230, 1095, 995, 905, 845. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.41–7.04 (m, 10H, Ph), AB-Signal (δ_A = 4.14, ⁴J = 2.3 Hz, δ_B = 4.03, ⁴J = 3.0 Hz, ²J_{AB} = 12.5 Hz, 2H, 9-H₂), AB-Signal (δ_A = 3.79, δ_B = 3.50, ⁴J = 2.9 Hz, ²J_{AB} = 13.4 Hz, 2H, 2-H₂), AB-Signal (δ_A = 3.28, δ_B = 3.26, 2H, 8-H₂), AB-Signal (δ_A = 2.41, δ_B = 2.33, ²J_{AB} = 13.2 Hz, 2H, 10-H₂), 1.22 (s, 3H, 7-CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 19.03 (q, 7-CH₃), 42.30 (t, C-10), 47.34 (s, C-7), 54.06 (s, C-3), 65.35 (t, C-2), 66.09 (t, C-8), 67.79 (t, C-9), 76.42 (s, C-5), 127.03 (d), 127.69 (d), 128.32 (d), 129.04 (d), 132.35 (s), 137.63 (s), 202.89 (s, C-4), 204.93 (s, C-6). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 331 (100) [M⁺], 302 (17), 288 (23), 260 (12), 186 (13), 103 (77), 91 (25), 77 (13), 57 (20), 42 (32).

3,5,7-Triphenyl-1-azaadamantan-4,6-dion (2i): Methode A; das Produkt fällt beim Erhitzen der klaren, gelblichen Reaktionslösung als farblose, wasserartige Kristalle aus und bedarf keiner weiteren Reinigung: 88.54 g (45%) **2i**; *R_f* = 0.85 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]; Schmp. 257 °C (zugeschmolzene Kapillare). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3090 cm⁻¹ (arom. CH), 3050, 3020, 2930, 2860, 1725, 1795 (C=O), 1595 (C=C), 1490, 1440, 1340, 1090, 855, 790, 755, 730, 710, 695. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.44–7.07 (m, 15H, Ph), 4.24 (s, AB, 2H, 9-H₂), AB-Signal (δ_A = 3.86, ⁴J = 2.6 Hz, δ_B = 3.60, ²J_{AB} = 12.9 Hz, 4H, 2-, 8-H₂), AB-Signal (δ_A = 2.99, ⁴J = 2.6 Hz, δ_B = 2.76, ²J_{AB} = 13.0 Hz, 2H, 10-H₂). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 40.75 (t, C-10), 54.19 (s, C-3, -7), 65.12 (t, C-2, -8), 74.71 (t, C-9), 76.50 (s, C-5), 127.06 (d), 127.64 (d), 127.76 (d), 128.41 (d), 129.15 (d), 132.26 (s, 5-C-*i*), 137.66 (s, 3-, 7-C-*i*). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 393 (49) [M⁺], 350 (11), 248 (12), 103 (100), 91 (28), 77 (6), 42 (15).

C₂₇H₂₃NO₂ (393.49) Ber. C 82.42 H 5.89 N 3.56
Gef. C 82.16 H 5.74 N 3.61
Molmasse 393 (MS)

5-Methyl-4,6-dioxo-7-phenyl-1-azaadamantan-3-carbonitril (2k): Methode A; aus dem viskosen, braunen Reaktionsrückstand trennt man **2k** durch SC als farblosen Festkörper ab; 14.02 g (10%); *R_f* = 0.75 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]; Schmp. 273–275 °C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060 cm⁻¹ (arom. CH), 2990, 2930, 2870, 2220 (CN), 1735, 1700 (C=O), 1440, 1340, 1240, 1075, 935, 865, 795, 665, 600. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.45–7.34 (m, 3H, Ph), 7.18–7.14 (m, 2H, Ph), 3.78–3.39 (m, 8H, 2-, 8-, 9-, 10-H₂), 1.28 (s, 3H, 5-CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 11.40 (t, 5-CH₃), 38.99 (t, C-10), 48.45 (s, C-7)*, 52.47 (s, C-3)*, 62.41 (t, C-2), 64.78 (t, C-8), 69.76 (s, C-5), 70.98 (t, C-9), 116.17 (s, CN), 126.79 (d), 128.31 (d, C-*p*), 128.81 (d), 136.26 (s, 7-C-*i*), 196.68 (s, C-4), 201.70 (s, C-6). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 280 (100) [M⁺], 251 (25), 237 (9), 186 (10), 131 (13), 103 (51), 69 (18), 57 (7), 42 (26).

C₁₇H₁₆N₂O₂ (280.33) Ber. C 72.84 H 5.75 N 9.99
Gef. C 72.60 H 5.71 N 9.84
Molmasse 280 (MS)

Synthese der 1-Azaadamantan-4,6-diole 3. — *Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:* Zu einer siedenden Lösung von 0.05 mol **2** in 200 ml absolutem Methanol tropft man rasch eine Lösung von 5.79 g (0.10 mol) Natriumborhydrid in ca. 150 ml absolutem Methanol, die vorher ca. 5 min abreagiert hat. Nach erfolgter Zugabe erhitzt man 2 h unter Rückfluß, engt die Lösung i. Vak. vollständig ein und extrahiert den verbleibenden Festkörper mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. ergibt 65–75% eines Isomerengemisches der Dialkohole **3** als kristallinen Festkörper (Schaum). Die Komplexizität der ¹H-NMR-Spektren der Isomerengemische läßt eine detaillierte Interpretation nicht zu.

3,5,7-Trimethyl-1-azaadamantan-4,6-diol (3a): Ausb. 8.98 g (85%) **3a** als farbloser, fester „Schaum“ (Isomerengemisch); Schmp.

3a als farbloser, fester „Schaum“ (Isomerengemisch); Schmp. 125°C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3500–3200 cm^{-1} (OH), 2960, 2950, 2920, 2870, 1460, 1450, 1370, 1320, 1285, 1055, 1020, 945, 920, 830, 700, 655. — ^{13}C -NMR: vgl. Daten für **3a'**. — MS (70 eV): m/z (%) = 211 (87) [M^+], 194 (31), 122 (16), 108 (7), 74 (18), 58 (100) [$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2^+$], 42 (22).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (211.31) Ber. C 68.21 H 10.02 N 6.63
Gef. C 68.34 H 9.87 N 6.54
Molmasse 211 (MS)

5-Methyl-7-phenyl-1-azaadamantan-4,6-diol (3b): Ausb. 9.73 g (75%) **3b** als gelboranger, fester „Schaum“ (Isomerengemisch); Schmp. 130°C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600–3100 cm^{-1} (OH), 3050, 3020 (arom. CH), 2920, 2860, 1630 (C=C), 1540, 1440, 1400, 1050, 980, 925, 755, 700. — MS (70 eV): m/z (%) = 259 (68) [M^+], 242 (17) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 201 (41), 173 (30), 115 (13), 97 (57), 91 (27), 77 (11), 69 (50), 58 (100), 42 (28) [$\text{CH}_2=\text{N}=\text{CH}_2^+$].

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259.35) Ber. C 74.10 H 8.16 N 5.40
Gef. C 73.98 H 8.19 N 5.33
Molmasse 259 (MS)

4,6-Dihydroxy-5-methyl-1-azaadamantan-3-carbonitril (3c): Ausb. 7.39 g (71%) **3c** als farbloser, fester „Schaum“; Schmp. 150–153°C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400–3100 cm^{-1} (OH), 2930, 2870, 2220 (CN), 1455, 1315, 1260, 1235, 1170, 1060, 1020, 990, 925, 900, 835, 815, 740, 700, 630. — MS (70 eV): m/z (%) = 208 (100) [M^+], 191 (77), 165 (5), 138 (15), 126 (28), 120 (12), 108 (11), 94 (10), 74 (26), 58 (88), 42 (86).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (208.26) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45
Gef. C 63.57 H 7.85 N 13.29
Molmasse 208 (MS)

3,5,7-Trimethyl-1-azaadamantan-4,6-diol [4-OH_{ax}, 6-OH_{ax}] (3a'): 1.00 g (4.83 mmol) **2a** und 1 g PtO_2 werden mit 100 ml 6 N HCl versetzt und bei einem Wasserstoff-Druck von 5 bar unter Schütteln 24 h hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das entstandene Hydrochlorid wird in 50 ml Wasser gelöst und mit dem gleichen Volumen Dichlormethan unterschichtet. Man versetzt mit konz. wäßriger NH_3 -Lösung bis zur eintretenden alkalischen Reaktion und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 0.97 g (95%) **3a'** als farblose Kristalle; Schmp. 215–216°C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 cm^{-1} (OH), 2920, 2860, 1455, 1335, 1315, 1080, 1055. — ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.21 (d, 2H, 4-H_{ax}/6-H_{ax}), 2.66 (m, 6H, 2-, 8-, 9-H₂), 2.03 (d, 1H, 10-H_{ax}, 2J = 13.2 Hz), 1.09 (s, 3H, 5-CH₃), 0.96 (d, 1H, 10-H_{ax}, 2J = 13.2 Hz), 0.85 (s, 6H, 3-, 7-CH₃). — ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 19.44 (q, 5-CH₃), 22.42 (q, 3-, 7-CH₃), 34.24 (s, C-3, -7), 37.43 (t, C-10), 37.51 (s, C-5), 63.67 (t, C-9), 63.71 (t, C-2, -8), 82.59 (d, C-4, -6). — MS (70 eV): m/z (%) = 211 (42) [M^+], 194 (13), 58 (100), 42 (21), 41 (30).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (211.31) Ber. C 68.21 H 10.02 N 6.63
Gef. C 68.34 H 9.87 N 6.54
Molmasse 211 (MS)

Synthese der substituierten 4,6-Dichlor-1-azaadamantane 4. — **Allgemeine Arbeitsvorschrift 4**: 50 mmol **3** werden unter wasserfreien Bedingungen 48 h in 50 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Man engt i. Vak. vollständig ein und hydrolysiert den Rückstand vorsichtig mit wäßriger NH_3 -Lösung. Die wäßrige Phase extrahiert man mehrfach mit kleinen Mengen Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand

wird säulenchromatographisch von den Verunreinigungen getrennt. Details zur Isolierung sind bei den einzelnen Dichloriden angegeben. Die Isomeren ließen sich bislang nicht trennen. Die analytischen Daten wurden den Spektren der Isomerenmischung entnommen.

4,6-Dichlor-3,5,7-trimethyl-1-azaadamantan (4a): Ausb. 10.1 g (81%) **4a** als rotbraunes, hochviskoses Öl [R_f = 0.70 [Dichlormethan/Methanol (10:1)]], das nach einiger Zeit zu einer wachsartigen Masse (Schmp. 98°C) erstarrt.

4a-Gemisch: IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2960 cm^{-1} (CH), 2930, 2860, 1445, 1375, 1330, 1280, 1075, 1010, 1000, 890, 735, 660.

4,6-Dichlor-3,5,7-trimethyl-1-azaadamantan [4-Cl_{ax}, 6-Cl_{ax}] (4a¹): ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.88 (d, 4J = 1.5 Hz, 2H, 4-, 6-H_{ax}), 2.91–2.83 (m, 6H, 2-, 8-, 9-H₂), 2.32 (d, AB, 1H, 4J = 3.1 Hz, 2J = 13.4 Hz), 1.07 (s, AB, 1H, 4J = 1.5 Hz), 1.18 (s, 3H, 5-CH₃), 0.95 (s, 6H, 3-, 7-CH₃). — ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 22.48 (q, 5-CH₃), 24.47 (q, 3-, 7-CH₃), 34.71 (s, C-3, -7), 36.44 (t, C-10), 40.48 (s, C-5), 65.40 (t, C-2, -8), 66.80 (t, C-9), 74.68 (d, C-4, -6).

4,6-Dichlor-3,5,7-trimethyl-1-azaadamantan [4-Cl_{ax}, 6-Cl_{ax}] (4a²): ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.34 (t, 1H, 4-H_{ax}), 4.03 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, 6-H_{ax}), AB-Signal (δ_A = 3.35, 4J = 2.3 Hz, δ_B = 2.54, 4J = 1.7 Hz, $^2J_{AB}$ = 13.7 Hz, 2H, 9-H₂), AB-Signal (δ_A = 3.22, 4J = 3.22 Hz, δ_B = 2.4 Hz, 4J = 1.7 Hz, $^2J_{AB}$ = 13.4 Hz, 2H, 2-H₂), 2.85 (s, AB, 2H), AB-Signal (δ_A = 2.05, 4J = 2.7 Hz, δ_B = 1.34, 4J = 1.3 Hz, $^2J_{AB}$ = 13.4 Hz, 2H, 10-H₂), 1.04 (s, 3H, 5-CH₃)*, 0.89 (s, 3H, 5-CH₃)*, 0.88 (s, 3H, 7-CH₃)*. — ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 22.87 (q, 5-CH₃), 23.75 (q, 3-CH₃), 24.61 (q, 7-CH₃), 33.41 (s, C-3), 34.85 (s, C-7), 39.44 (s, C-5), 44.33 (t, C-10), 57.02 (t, C-2), 58.03 (t, C-9), 64.73 (t, C-8), 72.19 (d, C-4), 79.36 (d, C-6).

4a-Gemisch: MS (70 eV): m/z (%) = 247 (9) [M^+], 212 (100) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 176 (20) [$\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{HCl}$], 147 (10), 58 (6), 42 (13).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NCl}_2$ (248.19) Ber. C 58.07 H 7.71 N 5.64
Gef. C 58.29 H 7.63 N 5.51
Molmasse 247 (MS)

4,6-Dichlor-5-methyl-3-phenyl-1-azaadamantan (4b): Das ölige Rohprodukt kann durch SC [Dichlormethan/Methanol (10:1)] in drei Fraktionen getrennt werden; Gesamtausbeute 5.75 g (39%). Die Zuordnung gelingt mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie.

4b-Gemisch: IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3090 cm^{-1} (arom. CH), 3060, 3030, 2930, 2870 (C–H), 1600 (C=C), 1495, 1445, 1380, 1305, 1270, 1230, 1065, 990, 960, 940, 920, 895, 800, 740, 700, 620.

1. Fraktion: **4,6-Dichlor-5-methyl-3-phenyl-1-azaadamantan [4-Cl_{ax}, 6-Cl_{ax}] (4b¹)**: Ausb. 2.48 g (43%) rotbraunes, hochviskoses Öl; R_f = 0.84. — ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.51–7.27 (m, 5H, Ph), 4.73 (quint, 1H, 6-H_{ax}), 4.62 (d, 1H, 4-H_{ax}), 3.64 (d, AB, $^2J_{AB}$ = 13.0 Hz, 8-H), 3.56 (d, AB, $^2J_{AB}$ = 14.0 Hz, 1H, 9-H), 3.05–2.77 (m, 2H, 8-, 9-H), AB-Signal (δ_A = 3.42, δ_B = 3.15, 4J = 2.5 Hz, $^2J_{AB}$ = 13.5 Hz, 2H, 2-H₂), AB-Signal (δ_A = 2.82, δ_B = 2.30, $^2J_{AB}$ = 12.9 Hz, 2H, 10-H₂), 1.12 (s, 3H, 5-CH₃). — ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 25.37 (q, 5-CH₃), 33.16 (t, C-10), 34.42 (d, C-7), 38.84 (s, C-3)*, 41.12 (s, C-5)*, 50.43 (t, C-8), 56.83 (t, C-9), 61.10 (t, C-2), 66.35 (d, C-4), 75.11 (d, C-6), 125.23 (d), 125.80 (d, C-p), 128.77 (d), 141.35 (s, 5-C-i). — MS (70 eV): m/z (%) = 295 (40) [M^+], 260 (100), 224 (16), 181 (13), 166 (13), 115 (10), 91 (31), 77 (10), 57 (23), 42 (58).

2. Fraktion: **4,6-Dichlor-5-methyl-3-phenyl-1-azaadamantan [4-Cl_{ax}, 6-Cl_{ax}] (4b²)**: Ausb. 2.75 g (48%) rotbraunes, hochviskoses Öl; R_f = 0.72. — ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.41 (m, 5H, Ph), 4.44 (t, 1H, 4J = 1.4 Hz, 4-H_{ax}), 4.23 (quint, 1H, 6-H_{ax}), AB-Signal (δ_A = 3.34, δ_B = 2.98, $^2J_{AB}$ = 13.6 Hz, 2H, 8-H₂), 3.23 (d, AB, $^2J_{AB}$ =

10.9 Hz, 1H, 2-H), 3.15–3.03 (m, 4H, 10-H_{ax}, 2-H, 9-H₂), 2.35 (m, 1H, 7-H), 2.10 (quint, AB, 1H, 10-H_{iq}), 1.24 (s, 3H, 5-CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 22.43 (q, 5-CH₃), 26.82 (t, C-10), 36.17 (d, C-7), 40.21 (s, C-3)*, 40.85 (s, C-5)*, 58.76 (t, C-8), 65.81 (t, C-9)**, 66.59 (t, C-2)**, 68.03 (d, C-4), 72.82 (d, C-6), 125.08 (d), 216.94 (d, C-p), 128.83 (d), 143.24 (s, 3-C-i). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 295 (23) [M⁺], 260 (70), 224 (21), 169 (100), 91 (54), 77 (10), 57 (37), 42 (57).

3. Fraktion: 4,6-Dichlor-5-methyl-3-phenyl-1-azaadamantan [4-Cl_{ax}, 6-Cl_{ax}] (**4b**³): Ausb. 0.52 g (9%) rotbraunes, hochviskoses Öl; R_f = 0.61. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.39–7.27 (m, 5H, Ph), 4.87 (t, 1H, ⁴J = 1.9 Hz, 4-H_{ax}), 4.44 (dd, 1H, 6-H_{ax}), AB-Signal (δ_A = 3.85, δ_B = 3.29, ²J_{AB} = 13.3 Hz, 2H, NCH₂), AB-Signal (δ_A = 3.50, ⁴J = 2.1 Hz, δ_B = 3.12, ²J_{AB} = 13.5 Hz, 2H, NCH₂), AB-Signal (δ_A = 3.23, δ_B = 2.65, ²J_{AB} = 13.7 Hz, 2H, NCH₂), AB-Signal (δ_A = 2.82, ⁴J = 2.7 Hz, δ_B = 1.87, ²J_{AB} = 13.7 Hz, 2H, 10-H₂), 2.11 (quint, 1H, ⁴J = 2.5 Hz, 7-H), 1.11 (s, 3H, 5-CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 22.65 (q, 5-CH₃), 35.69 (d, C-7), 38.56 (s, C-3)*, 39.16 (s, C-5)*, 39.51 (t, C-10), 54.66 (t, C-8), 57.85 (t, C-9)**, 58.03 (t, C-2)**, 70.30 (d, C-4), 72.56 (d, C-6), 123.71 (d), 126.85 (d, C-p), 128.56 (d), 144.30 (s, 3-C-i). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 295 (12) [M⁺], 260 (10), 224 (12), 195 (15), 91 (20), 71 (14), 57 (35), 42 (31).

4,6-Dichlor-5-methyl-1-azaadamantan-3-carbonitril [4-Cl_{ax}, 6-Cl_{ax}] (**4c**): Aus einem Ansatz von 1.9 mmol gewinnt man nach SC [Dichlormethan/Methanol (10:1)] 0.22 g (67%) **4c** als rotbraunes, leicht wachsartiges Öl; R_f = 0.76. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2940 cm⁻¹, 2875, 2220 (CN), 1450, 1380, 1310, 1275, 1215, 1175, 1130, 1080, 1060, 1035, 990, 970, 895, 800, 735, 700, 630. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.21 (s, 1H, 4-H_{ax}), 4.10 (s, 1H, 6-H_{ax}), 3.54 (d, 1H), 3.33–3.22 (m, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.92 (AB, 2H, 8-H₂), 2.16 (quint, 1H, 7-H), 2.05 (s, 1H, 10-H_{iq}), 1.21 (s, 3H, 5-CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 21.82 (t, 5-CH₃), 26.96 (t, C-10), 34.11 (d, C-7), 37.00 (s, C-3), 38.89 (s, C-5), 57.94 (t, C-8), 61.25 (t, C-2), 65.63 (t, C-9), 66.05 (d, C-4)*, 66.43 (d, C-6)*, 119.86 (s, CN). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 244 (7) [M⁺], 209 (100), 173 (12), 144 (3), 130 (7), 116 (2), 104 (2), 92 (3), 77 (2), 58 (38), 42 (19).

Synthese der substituierten 1-Azaadamantane **5**. — Allgemeine Arbeitsvorschrift **5**: 8.00 mmol **4** und 10.0 ml (37.2 mmol) frisch hergestelltes Tri-*n*-butylzinnhydrid werden unter kräftigem Rühren in einer zuvor getrockneten Glasapparatur mehrfach i. Hochvak. entgast und anschließend unter N₂ 6–8 h auf 140 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion [DC-Kontrolle; Dichlormethan/Methanol (10:1), Besprühen mit einer Lösung von Bromkresolgrün in 2-Propanol] kühlt man ab und erhält **5** in Ausbeuten von 80–90%.

3,5,7-Trimethyl-1-azaadamantan (**5a**): Ausb. 1.23 g (86%) **5a** neben geringen Mengen 1,3,5,7-Tetramethyl-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2900 cm⁻¹ (CH), 2850, 1735, 1455, 1370, 1325, 1300, 1240, 1060, 1000, 910. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.60 (s, 6H, 2-, 8-, 9-H₂), AB-Signal (δ_A = 1.25, δ_B = 1.19, ²J_{AB} = 12.4 Hz, 6H, 4-, 6-, 10-H₂), 0.72 (s, 9H, 3-, 5-, 7-CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 27.14 (q, 3-, 5-, 7-CH₃), 29.41 (s, C-3, -5, -7), 49.83 (t, C-4, -6, -10), 63.37 (t, C-2, -8, -9). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 179 (100) [M⁺], 164 (34), 122 (22), 108 (19), 91 (18), 79 (3), 71 (4), 58 (19), 41 (15).

C₁₂H₂₁N (179.31) Ber. C 80.38 H 11.81 N 7.81
Gef. C 80.17 H 11.75 N 7.89
Molmasse 179 (MS)

5-Methyl-7-phenyl-1-azaadamantan (**5b**): Ausb. 1.47 g (81%) **5b** nach SC [Dichlormethan/Methanol (10:1)] als braunes, hochviskoses Öl. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3090 cm⁻¹ (arom. CH), 3060, 3030,

2920, 2845, 1600 (C=C), 1490, 1440, 1375, 1310, 1235, 1080, 1040, 990, 960, 890, 820, 770, 750, 695. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.71 (m, 1H, Ph), 7.53 (m, 1H, Ph), 7.37–7.19 (m, 3H, Ph), AB-Signal (δ_A = 3.24, δ_B = 3.17, ²J_{AB} = 12.8 Hz, 2H, NCH₂), 3.13 (m, AB, 2H, NCH₂), AB-Signal (δ_A = 2.93, δ_B = 2.87, ²J_{AB} = 13.1 Hz, 2H, NCH₂), AB-Signal (δ_A = 2.12, δ_B = 1.95, ⁴J = 2.1 Hz, ²J_{AB} = 12.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 1H, 7-H), AB-Signal (δ_A = 1.85, δ_B = 1.77, ²J_{AB} = 12.6 Hz, 2H), AB-Signal (δ_A = 1.71, δ_B = 1.65, ²J_{AB} = 9.5 Hz, 2H), 0.86 (s, 3H, 5-CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 27.40 (q, 5-CH₃), 27.79 (s, C-7), 29.00 (s, C-3), 35.10 (s, C-5), 40.45 (t, C-10), 41.83 (t, C-6), 48.31 (t, C-4), 56.35 (t, C-2), 61.61 (t, C-8), 62.80 (t, C-9), 126.46 (d), 124.75 (d), 128.52 (d), 145.59 (s). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 227 (24) [M⁺], 170 (2), 128 (4), 115 (4), 91 (9), 77 (4), 58 (100) [(CH₃)₂NCH₂⁺], 42 (8).

C₁₆H₂₁N (227.35) Ber. C 84.53 H 9.31 N 6.16
Gef. C 84.41 H 9.17 N 6.32
Molmasse 227 (MS)

5-Methyl-1-azaadamantan-3-carbonitril (**5c**): Ausb. 1.23 g (87%) **5c** nach SC [Dichlormethan/Methanol (10:1)] als hellbraunes, hochviskoses Öl. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2910 cm⁻¹ (CH), 2860, 2215 (CN), 1450, 1375, 1345, 1310, 1130, 1075, 1055, 1030, 1000, 950, 925, 820, 810, 630, 615. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = AB-Signal (δ_A = 3.27, δ_B = 3.18, ²J_{AB} = 13.0 Hz, 2H, NCH₂), AB-Signal (δ_A = 3.08, δ_B = 2.96, ²J_{AB} = 13.2 Hz, 2H, NCH₂), 2.78 (s, AB, 2H, NCH₂), AB-Signal (δ_A = 2.18, δ_B = 2.09, ²J_{AB} = 12.5 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.87 (s, 1H, 7-H), 1.63 (s, AB, 2H), 0.78 (s, 3H, 5-CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 26.12 (q, 5-CH₃), 26.97 (d, C-7), 27.24 (s, C-3)*, 29.06 (s, C-5)*, 38.21 (t, C-10), 41.77 (t, C-6), 54.38 (t, C-4), 56.56 (t, C-2), 59.08 (t, C-8), 63.35 (t, C-9), 123.21 (s, CN). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 176 (16) [M⁺], 175 (100), 132 (2), 104 (4), 79 (3), 58 (33), 42 (13).

C₁₁H₁₆N₂ (176.26) Ber. C 74.96 H 9.15 N 15.89
Gef. C 74.81 H 8.98 N 15.75
Molmasse 176 (MS)

Synthese des substituierten 1-Azonaaadamantan-halogenids **6**. — 1-Benzyl-3,5,7-trimethyl-1-azoniaadamantan-bromid (**6a**): 2.00 g (8.00 mmol) **4a** und 10 ml (37.2 mmol) frisch hergestelltes Tri-*n*-butylzinnhydrid werden unter kräftigem Rühren in einer zuvor getrockneten Glasapparatur mehrfach i. Hochvak. entgast und anschließend unter N₂ 6–8 h auf 140 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion [Dichlormethan/Methanol (10:1), Besprühen mit einer Lösung von Bromkresolgrün in 2-Propanol] gibt man das Halogenid direkt in die heiße Reaktionslösung; **6a** fällt hierbei sofort als weißer Festkörper aus und kann durch Waschen mit Petrolether (Siedebereich 30–70 °C) rein erhalten werden; Ausb. 2.66 g (95%); Schmp. 310 °C (Zers.). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3040 cm⁻¹ (arom. CH), 2950, 2920, 2860, 1445, 1370, 1210, 1045, 1030, 975, 920, 800, 760, 710. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.64 (m, 2H, Ph), 7.45 (m, 3H, Ph), 5.06 (s, 2H, 1-H₂), 3.37 (s, AB, 6H, 2-, 8-, 9-H₂), AB-Signal (δ_A = 1.46, δ_B = 1.25, ²J_{AB} = 12.6 Hz, 6H, 4-, 6-, 10-H₂), 0.95 (s, 9H, 3-, 5-, 7-CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 25.55 (q, 3-, 5-, 7-CH₃), 35.28 (s, C-3, -5, -7), 45.94 (t, C-4, -6, -10), 65.47 (t, C-2, -8, -9), 68.14 (t, 1-CH₂Ph), 126.39 (s), 128.79 (d), 130.22 (d), 133.46 (d). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 270 (10) [M⁺ – Br], 179 (28), 164 (10), 91 (99), 79 (7), 65 (22), 58 (100), 41 (15).

C₁₉H₂₈NBr (350.34) Ber. C 65.14 H 8.06 N 4.00
Gef. C 63.97 H 7.89 N 4.11

CAS-Registry-Nummern

1a: 20990-16-3 / **1b**: 137628-79-6 / **1c**: 137628-80-9 / **1d**: 137628-81-0 / **1e**: 137628-82-1 / **1f**: 137628-83-2 / **1g**: 137628-84-3 / **1h**: 84168-02-5 / **1i**: 95957-45-2 / **1k**: 137628-85-4 / **2a**: 136947-01-8 /

2b: 137628-77-4 / **2c**: 137628-78-5 / **2d**: 137628-71-8 / **2e**: 137628-72-9 / **2f**: 137647-84-8 / **2g**: 137628-73-0 / **2h**: 137628-74-1 / **2i**: 137628-75-2 / **2k**: 137628-76-3 / **3a**: 137628-61-6 / **3a'**: 137694-66-7 / **3b**: 137628-62-7 / **3c**: 137628-63-8 / **4a**: 137628-64-9 / **4a'**: 137694-67-8 / **4a²**: 137694-68-9 / **4b**: 137628-65-0 / **4b'**: 137694-69-0 / **4b²**: 137694-70-3 / **4b³**: 137694-71-4 / **4c**: 137628-66-1 / **5a**: 137628-67-2 / **5b**: 137628-68-3 / **5c**: 137628-69-4 / **6a**: 137628-70-6 / Methacrylsäure-methylester: 80-62-6 / Acrylsäure-methylester: 96-33-3 / Phenylacrylsäure-ethylester: 101-97-3 / Cyanessigsäure-ethylester: 105-56-6 / Ethylmalonsäure-dimethylester: 26717-67-9 / *n*-Propylmalonsäure-dimethylester: 14035-96-2 / Atropasäure-methylester: 1865-29-8 / 3-Pentanon: 96-22-0 / 1-Phenyl-2-butanon: 1007-32-5 / Ethyl(vinyl)keton: 1629-58-9 / 3-Methylen-4-heptanon: 4436-98-0 / 4-Methylen-5-nonanon: 76919-90-9 / 4-Heptanon: 123-19-3 / 1,3-Diphenylacetone: 102-04-5 / 3-Oxovaleriansäurenitril: 33279-01-5 / Urotropin: 100-97-0

[¹] R. C. Fort, *Adamantanes, the Chemistry of Diamond Molecules*, Marcel Dekker Inc., New York, 1976, und hier zitierte Lit.

[²] B. Delpech, Q. Khuong-Huu, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4898–4900.

[³] R. M. Black, *Synthesis* **1981**, 829–830.

[⁴] N. Risch, W. Saak, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 926; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 923–924.

[⁵] N. Risch, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4073–4085.

[⁶] Die ausgeprägte sterische Abschirmung verhindert z.B. eine Überführung in die Dithioacetale, selbst unter drastischen Bedingungen wird ausschließlich Edukt zurückerhalten. Die häufig erfolgreich eingesetzte Reduktionssequenz Keton → Alkohol → Tosylat → Kohlenwasserstoff scheitert wegen der ausgeprägten Fragmentierungstendenz^[7] an der Darstellung bzw. der Umsetzung der aktivierten Alkohole mit komplexen Hydriden (unter ionischen Bedingungen). Darüber hinaus ist **2** auf Grund des nicht enolisierbaren 1,3-Dicarbonyl-Systems labil gegenüber einer Vielzahl von Nucleophilen; so mißlingt beispielsweise die Wolff-Kishner-Reduktion (inklusive Varianten).

[⁷] C. A. Grob, M. Bolleter, W. Kunz, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 734–735; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 708–709; N. Risch, M. Langhals, T. Hohberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4465–4468.

[⁸] W. P. Neumann, *Synthesis* **1987**, 665–683; H. G. Kuivila, *Synthesis* **1970**, 499–509.

[⁹] N. Risch, unveröffentlichte Ergebnisse.

[¹⁰] R. Levine, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 760–761.

[329/91]