

NEUERE ENTWICKLUNGEN IN DER BEREITUNG EINIGER POLYTOPISCHER ADAMANTANDERIVATE

Von

S. LANDA

Laboratorium für Synthetische Treibstoffe, Technische Hochschule, Praha

Obwohl es scheint, daß absolut symmetrische Adamantanmoleküle leicht polytopische Derivate liefern können, hat es sich gezeigt, daß der Wasserstoffaustausch gegen weitere andere Gruppen am ersten tertiären Kohlenstoffatom zwar sehr leicht verläuft, daß aber mit steigender Anzahl von ausgetauschten Wasserstoffatomen am Adamantanskelett auch die Schwierigkeit des Austausches steigt.

Halogenderivate dienen sehr oft als Ausgangsstoffe für die Bereitung weiterer Derivate. Die ionische Halogenisierung von Adamantan verläuft am ersten tertiären Kohlenstoff sehr leicht, aber infolge des Induktionseffekts des Halogens verläuft die Bildung des Karboniumions mit steigender Anzahl der in das Adamantanmolekül eintretenden Atome sukzessiv schwieriger. Während die Monobromierung mit elementarem Brom am Adamantan sehr leicht verläuft, brauchen höher bromierte Derivate einen Katalysator und hohe Temperatur, wie STETTER [1] und SCHNEIDER [2] gezeigt haben.

Bei der Bromierung mit elementarem Brom entsteht praktisch ein einziges Monobromderivat. Bei der Bromierung von 2-Methyladamantan entstehen mehrere Isomeren und um 1-Brom-2-Methyladamantan zu gewinnen [3] muß in Anwesenheit von Salpetersäure bromiert werden.

Nach dem britischen Patent Nr. 319,240 kann ein Produkt mit der Formel $C_{10}H_4X_{12}$, wo X ein Brom- oder Chloratom ist, entstehen, wenn die Halogenierung unter UV-Bestrahlung vorgenommen wird. In dem Beispiel wird der Chlorgehalt des Chlorderivates mit 77,4% angegeben. Auch wird mitgeteilt, daß wahrscheinlich alle Chloratome sich an sekundären Kohlenstoffatomen befinden. Mein Mitarbeiter HÁLA reproduzierte die Chlorierung von Adamantan nach diesem Patent unter verschiedenen Bedingungen [4] (es wurden die Dauer der Chlorierung, die Temperatur und das Lösungsmittel geändert). In sämtlichen Fällen wurde ein Produkt mit 74% Chlorgehalt gewonnen. Die Elementarzusammensetzung entspricht dem Dodekachloradamantan, aber das NMR-Spektrum bestätigt nicht, daß alle Chloratome sich an sekundären Kohlenstoffatomen befinden. Ein Chloratom ist am tertiären Kohlenstoffatom gebunden. Die Chlorierung wurde in bestimmten Zeitintervallen durch

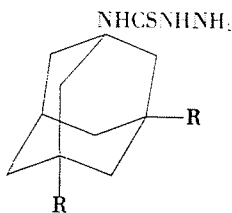
Gaschromatographie verfolgt; es wurde festgestellt, daß am Anfang der Chlorierung ein Chloratom den tertiären Kohlenstoffatom besetzt. Es ist wahrscheinlich, daß die Chloratome von dem tertiären auf die sekundären Kohlenstoffatome übergehen. Lange Bromierung (200 Stunden) unter UV-Bestrahlung führt zu dem Hexabrom-Zyklohexan. Der Austausch von Halogenen gegen OH-Gruppen im nach diesem Patent erhaltenen Produkt, aber auch andere Reaktionen von Polyhalogenadamantanen verlaufen nicht so leicht; so hat z. B. KOCH gefunden [5], daß nach seiner Methode 1,3,5,7-Tetrabromadamantan nicht die Adamantantetrakarbonsäure liefert.

Erst in den letzten Jahren beginnen sich die zu den polytopischen Derivaten führenden Wege zu entwickeln; da ist aber zu erwähnen, daß im Jahre 1937 von Böttger-Synthesen einiger tetra-topischer und hexa-topischer sauerstoffhaltiger Derivate von Adamantan beschrieben wurden [6].

Praktisch werden zwar vorläufig nur in kleinem Maßstab monotopische Adamantanderivate als Arzneimittel verwendet; das bedeutet jedoch nicht, daß polytopische Derivate eine kleinere Bedeutung haben und daß sie nicht zur Geltung kämen. Im Gegenteil darf vorausgesetzt werden, daß polytopische Adamantanderivate und deren Analoga wie z. B. Stickstoffanaloga viel breitere Anwendung in der Medizin und in mehreren Industriegebieten finden werden.

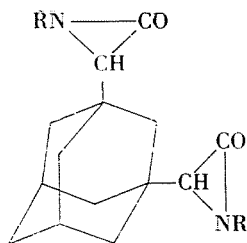
Fluorderivate des Adamantans oder seiner Homologe, z. B. des 1,3-Dimethyladamantans oder des Ethyladamantans können wegen ihrer thermischen Leitfähigkeit und wegen guter dielektrischer Eigenschaften zur Geltung kommen [7].

Unter den polytopischen Derivaten, die in der Medizin verwendet werden, sind die Antihistaminpräparate zu erwähnen [8]. Gegen Herpes simplex und Vaccinia-Virus wurden von der Amer. Home Product Corporation Verbindungen des folgenden Typs [9] geschützt:



1-Methoxy-3,4-Dialkyl- und 1-Methoxy-3,5,7-Trialkyladamantan sind mit dem U. S. Patent 3,383,423 als Präparate gegen Mosaikvirus und Herpes simplex geschützt. Ein großes Interesse wurde für Aziridine mit zwei oder mehreren Aziridinringen geäußert, die gegen Tumor wirksam sind. Hier ist die Arbeit von TALATY und DUPUY [10] zu erwähnen, die 1,3-bis(1-t-Butyl- oder

Adamantyl-2-oxo-3)-Aziridinyladamantan hergestellt hatten.

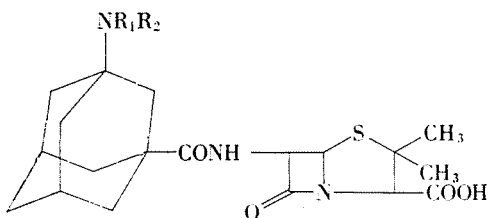


R = t-Butyl oder Adamantyl

Über die Ergebnisse biologischer Versuche und noch weniger klinischer Versuche sind in der Literatur keine Angaben zu finden.

Im allgemeinen ist die Zahl der klinisch getesteten Adamantanpräparate vorläufig gering, da die Zeit für die Genehmigung von Präparaten der therapeutischen Anwendung, wesentlich länger als früher ist.

Durch die holländische Patentanmeldung der Fa Loevens Kemiske [11] sollen Verbindungen geschützt werden, die gegen Penicilinase widerstandsfähig und auch gegen ein breites Spektrum von Antibiotika wirksam sind.



Die pharmakologische Wirksamkeit von Adamantanderivaten kann mehreren Faktoren zugeschrieben werden. Die hoch lipophile Natur ist an sehr genaue und spezifische Donor- und Akzeptor-Interaktion zwischen Adamantan und Eiweißstoffen gebunden. Die Einführung von Methylgruppen in Adamantan hebt anscheinend die Genauigkeit auf, mit der die Adamantylgruppen am Rezeptionsplatz eingreifen. Ein anderer Faktor, der zur pharmakologischen Wirksamkeit von Adamantanderivaten beiträgt, kann eine hohe Widerstandsfähigkeit von Adamantansubstraten gegen metabolischen Angriff sein. Die Wirkung des 1-Aminohydrochlorids, der gegen den Virus der Gruppe A₂ wirksam ist, geht ohne metabolische Degradation vor. 90% gehen ohne Abbau durch den menschlichen Körper und 50% verlassen diesen in 24 Stunden. Langdauernde myotropische Aktivität von Nor-testosteron wird durch Inhibitoren des Wachstums von Eiweißstoffen blockiert.

Der hohe Preis von pharmazeutischen Präparaten läßt sogar die komplizierten Synthesen von polytopischen Derivaten zu. Polytopische Adamantanderivate werden auch andere Anwendung, z. B. auf dem Gebiete von Kunststoffen finden. Für die Produktion von Kunststoffen kommen als Rohstoffe hauptsächlich Hydroxyalkyladamantane, besonders 1,3-Dimethyladamantandiol-5,7 in Betracht, aus welchem hitzbeständige und gegen Chemikalien widerstandsfähige Harze hergestellt werden können. Verhältnismäßig billige Rohstoffe für diese Verbindungen sind trizyklische Aromaten oder andere trizyklische Kohlenwasserstoffe, aus denen nach vollständiger Hydrierung durch Isomerisation mittels Lewis-Säuren Alkyladamantane entstehen [12]. Durch Austausch von reaktiven Wasserstoffatomen gegen Alkylen wird die chemische Widerstandsfähigkeit bedeutend erhöht. Hydroxyalkyladamantane sowie Dihydroxyalkyladamantane werden als Weichmacher für verschiedene Polymeren angewandt. Alkyladamantane können auch durch Alkylierung von Adamantan erhalten werden und zwar durch Alkylierung in der Anwesenheit von AlCl_3 oder AlBr_3 [13, 14].

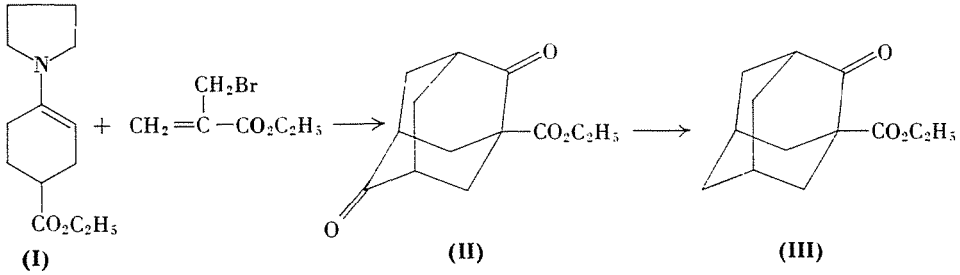
Dihydroxyadamantane können auch durch Oxydation von Alkyladamantanen mit Chromsäure (1 T. 1,3-Dimethyladamantan und 5 T. CrO_3 in 22 T. 85% Essigsäure bei $75-90^\circ\text{C}$) bereitet werden [15]. Werden nur 2 Mol CrO_3 angewandt, entstehen hauptsächlich Monohydroxyadamantane [16]. Dihydroxyadamantane werden auch erhalten durch Oxydation mit Sauerstoff oder Luft unter Druck in Anwesenheit von Kobaltnaphtenat bei $210-270^\circ\text{C}$ nach U. S. Pat. 3,356,741 [17].

Eine besondere Gruppe bilden Reaktionen, wo Schwefelsäure verwendet wird. Mit dieser Reaktion wurde Adamantanon aus Adamantan oder Bromadamantan oder Hydroxyadamantan bereitet. Diese Reaktion ist durchführbar mit jedem beliebigen Adamantanderivat, das in Schwefelsäure ein Adamantylkation bildet. Durch Disproportionieren entstehen aus 2-Hydroxyadamantan 1,4-Dihydroxyadamantan und aus 1-Hydroxyadamantan Adamantan-1,3-dion. Die Reaktion wird in 70%iger H_2SO_4 durchgeführt. Bei den Reaktionen, die in Schwefelsäure durchgeführt werden, ist von Interesse, daß die Methylgruppen an den sekundären Kohlenstoffatomen leicht an die tertiären Kohlenstoffatome übergehen. Weder in Eissigsäure noch in Salzsäure findet eine Verschiebung statt, wie wir festgestellt haben [18]. Aus Dehydroadamantan können auch ditopische Adamantanderivate erhalten werden. Folgende Derivate wurden bereitet [19]: 2° , 4° -Dichloradamantan und 2° , 4° -Dibromadamantan. Eine Kombination von Chlor und Wasser im Dioxan lieferte 2° -Chloro- 4° -Hydroxyadamantan.

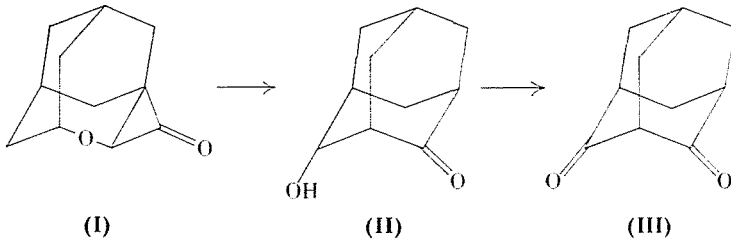
Wir haben uns — von ditopischen Derivaten mit zwei vollkommen gleichen reaktiven Gruppen ausgehend — mit der Bereitung von ditopischen Derivaten mit verschiedenen Substituenten beschäftigt [20]. Wir haben am Beispiel des Adamantan-2,6-Dion gezeigt, daß es möglich ist, zwei gleiche Ketogruppen

gegen zwei verschiedene Substituenten auszutauschen. Auf diese Weise wurden aus 2,6-Adamantandion z. B. 2-Methyl-6-Ethyladamantan, 2-Methyl-6-Propyladamantan und entsprechende Karbinole und Olefine erhalten.

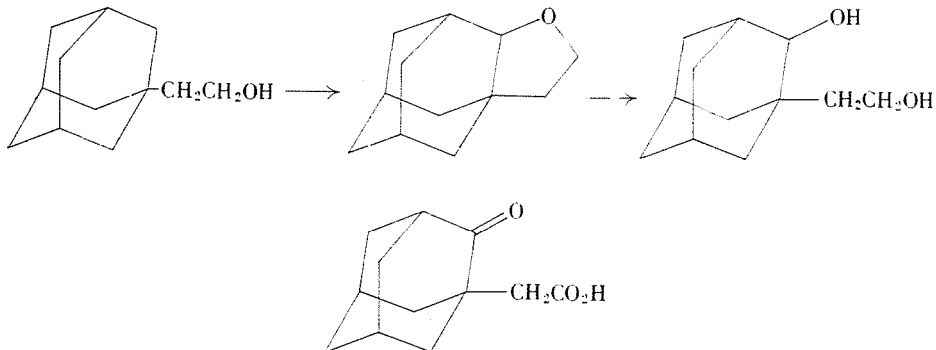
1,2- und 2,6-Derivate wurden vom STETTER und Mitarbeitern bereitet [21]. Durch Kondensation von 4-Pyrrolidinenamin des Zychlohexen-4-äthylkarboxylat mit 2-Brommethylakrylsäureester wird Adamantandion 2,6-Karbonsäure erhalten, die dann durch Reduktion der Carbonylgruppe in Verb. III. umgewandelt wurde.



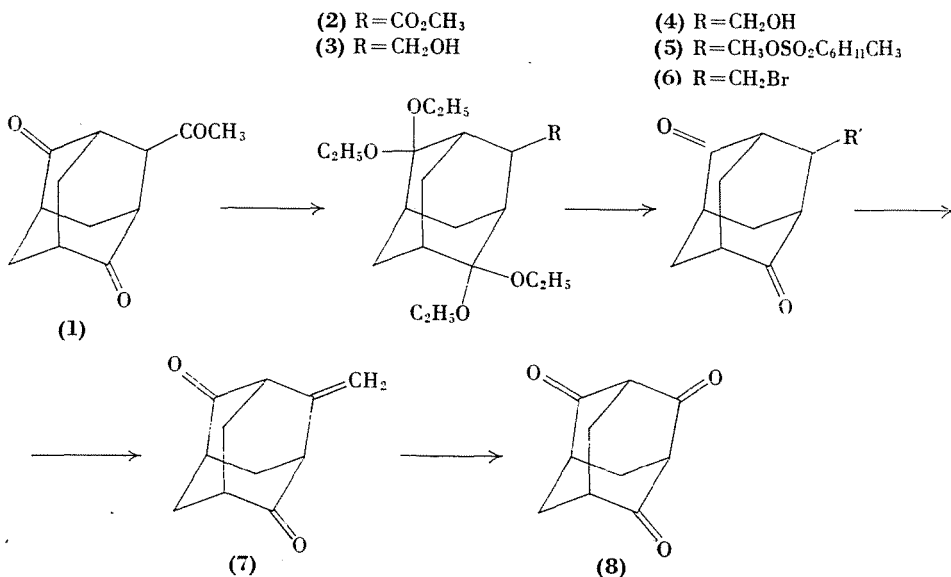
2,4-Adamantanderivate wurden von KERVEY und Mitarbeitern [22] aus 4-Oxohomoadamantan-5-on hergestellt. Wird Adamantanon mit Wasserstoffperoxyd und Selendioxyd im heißen t-Butanol oxydiert, erhält man Lakton (I) mit 96%er Ausbeute. Wird (I) mit 50% H₂SO₄ 5 St. bei 90° erwärmt, wird (II) mit 65%er Ausbeute erhalten.



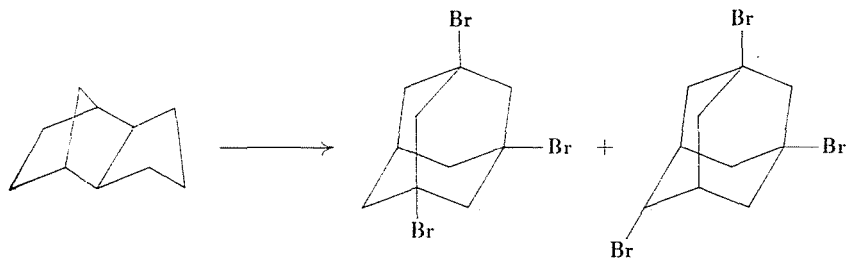
Andere Verfahren zur Bereitung von 1,2-Derivaten wurden von MICHAEL und KERVEY [23] vorgeschlagen:

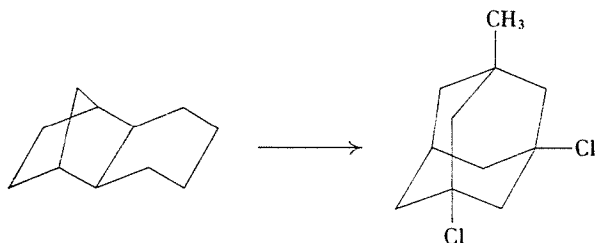


Von den tritopischen Adamantanderivaten wurde 2,4,6-Adamantantrion von STETTER und THOMAS [24] hergestellt. Adamantandion-4,8-karboxylsäure-2-methylester wurde mit Orthoameisenester azetalisiert, Säureester (2) reduziert und nach Überführung in Tosylat (5) und Bromethyladamantandion (7) mit Lithiumbromid in Azeton reduziert und nach Abspaltung von Wasser (7) und Ozonisierung Adamantantrion (8) erhalten.



Weitere tritopische Adamantanderivate wurden von KERVEY [25] hergestellt. Er stellte fest, daß bei der Umwandlung von Endo-trimethylenbornan mit AlBr₃ bei 0 °C 1,3,5-Tribromadamantan und 1,3,6-Tribromadamantan neben 1,2,3,5,6-Hexabromdekalin entstehen. Durch Hydrogenolyse in Anwesenheit von Palladium wurden die Bromide in Hydroxyderivate überführt. Eine weitere Erkenntnis dieser Arbeit betrifft die Umwandlung von Exo-tetramethylenbornan gelöst in Dichlorethan, mit Zugabe von Aluminiumchlorid.





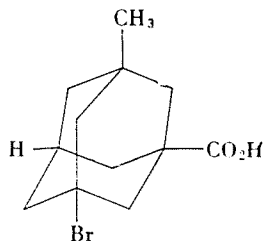
Die Verfolgung der Umwandlung durch Gaschromatographie zeigte, daß in den ersten 15 Minuten ein Gemisch von 1-Methyl- und 2-Methyladamantan entsteht. 2-Methyladamantan verschwindet bald. Wird nach 2 Stunden zu der Lösung Paraformaldehyd und weiteres Aluminiumchlorid zugegeben, wird 1,3-Dichlor-5-Methyladamantan erhalten.

Polytopische Homologe und Derivate von Adamantan machen sich nicht nur auf den schon erwähnten Gebieten, sondern auch auf dem Gebiet der Düsen- und Raketenbrennstoffe geltend. Selbstverständlich läßt der Preis für diesen Zweck keine komplizierte Technologie zu.

Eine Massenproduktion von Polyadamantanonen und Polyhydroxyadamantanonen wird durch Ozonisierung ermöglicht, ein Verfahren das wir vorläufig durch Patentanmeldung schützen.

Die Herstellung von Nitroderivaten der Alkyladamantane wurde von der Firma Sun Oil geschützt. Nitroderivate entstehen beim Durchblasen von NO_2 bei 201–205 °C [26,] oder aus 1-Amino-1,3-Diamino- oder Alkyladamantanen durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd in Anwesenheit von Na_2WO_4 Katalysator [27]. Während die Mononitroderivate flüssig sind und als Düsenbrennstoffe (Jet Fuels) verwendet werden können, sind die Dinitroderivate fest und eignen sich nach Vermischung mit Ammoniumnitrat oder Kaliumchlorat oder gelöst im Kohlenwasserstoffe als feste Raketenbrennstoffe. Nitroverbindungen, die alle Tertiärkohlenstoffatome besetzt haben, sind sehr beständig.

Eine Reihe von polytopischen Adamantanderivaten weist optische Aktivität auf. Vorläufig befassen sich sehr wenig Arbeiten mit diesem Thema. In den Arbeiten von APPLEQUIST und Mitarbeitern [28] wird darüber berichtet, daß optische Aktivität bei den folgenden Derivaten festgestellt und gemessen wurde.



HAMILL und KERVEY [29] haben die optische Aktivität der 3-Methyl-5-Bromadamantancarboxylsäure gemessen. Auch in unserem Laboratorium wurde ein optisch aktives polytopisches Derivat von Adamantan bereitet u. zw. 1-Amino-3-ethyl-5-methyladamantan, das in das betreffende Hydrochlorid und Bromkampfersulfonat überführt wurde.

Zusammenfassung

Polytopische Derivate von Adamantan werden eine viel breitere Anwendung finden als die monotopischen, sowohl in der Medizin als auch in anderen Fachgebieten, besonders als Kunststoffe, Weichmacher u. a. Die wichtigsten Herstellungsverfahren werden angeführt.

Bei der Chlorierung von Adamantan unter UV-Bestrahlung ist nur 1 Chloratom von 12 Chloratomen am tertiären Kohlenstoffatom gebunden. Der Austausch von Chloratomen gegen andere Gruppen geht schwer vor sich.

Für die Bereitung von Diketonen, eventuell von Polyhydroxyketonen, ist die Ozonisierung geeignet.

Literatur

1. STETTER, H., WULF, C.: Ber. **93**, 1366 (1960).
2. SCHNEIDER, A., Sun Oil Co.: US Appl., 5 Febr. 1968.
3. LANDA, S., HLAVATY, J.: Z. f. Chem. **11**, 110 (1971).
4. HÁLA, S., LANDA, S.: noch nicht publiziert.
5. STETTER, H., KRAUSE, M.: Tetrahedron Letters 1841 (1967).
6. BÖTTGER, O.: Ber. **70**, 314 (1937).
7. Chem. and Eng. News: April 7, 15 (1969).
8. Squibb and Sons, Inc.: US Pat. 3,338,900, Aug. 1965.
9. Amer. Home Product Corp.: US Pat. 3,406,180.
10. TALATY, E. R., DUPUY, A. E., Jr.: J. of Med. Chem. **13**, 1021 (1970).
11. Loevens Kemiske: Holl. Patentanm. 6,512,491, March 1966.
12. SCHNEIDER, A., Sun Oil Co.: US Pat. 3,128,316, April 1964.
13. BAGRIJ, E. I., FRID, T., SANIN, P. I.: Izvestija A. Nauk SSSR, **2** (1970).
14. SCHNEIDER, A., Sun Oil Co.: US Pat. 3,382,280, May 1968.
15. SCHNEIDER, A., Sun Oil Co.: Holl. Patentanm. 6,516,807, June 1966.
16. VAIS, J., BURKHARD, J., LANDA, S.: Z. f. Chem. **7**, 233 (1967).
17. SOLOM, M. G.: US Pat. 3,356,741, June 1968, C. A. **68**, 6602, 1968.
18. LANDA, S., HLAVATY, J.: nicht publizierte Resultate.
19. UDDING, A. C., STRATING, J., WYNBERG, H.: Tetrahedron Letters **11**, 1345 (1968).
20. JANKU, J., LANDA, S.: Collection **35**, 3481 (1970).
21. STETTER, H., THOMAS, H. G., MEYER, K.: Ber. **103**, 863 (1970).
22. KERVEY, M. A., FAULKNER, D., HAMILL, H.: Tetrahedron Letters **23**, 1971 (1970).
23. MICHAEL, A., KERVEY, M.: Chem. and Industry, 1971 (1967).
24. STETTER, H., THOMAS, H. G.: Ber. **99**, 920 (1966).
25. KERVEY, M. A., GRANT, D., HAMILL, H.: Tetrahedron Letters **25**, 1975 (1970).
26. SCHNEIDER, A., Sun Oil Co.: Belg. Patent 666,904, January 1966.
27. DRISCOLL, G. L., Sun Oil Co.: US Pat. 3,535,390, Oct 1970.
28. APPLEQUIST, J., PRINCE RIVERS, APPLEQUIST, D. E.: J. Am. Chem. Soc. **91**, 5705 (1969).
29. HAMILL, H., MCKERVEY, M. A.: Chem. Com. 1969, Com. 840.

Prof. Dr. Stanislav LANDA, Praha 6, Technická 1905, Tschechoslowakei