Dreifache Mannich-Cyclisierung Aufbau von drei benachbarten quartären sp^3-Kohlenstoffzentren in einem Reaktionsschritt

Threefold Mannich Reaction

Formation of Three Neighboring Quarternary sp^3-Carbon Centers in a Single Reaction Step

Nikolaus Risch

Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld, Universitätsstraße, D-4800 Bielefeld

Z. Naturforsch. **41b,** 787–788 (1986); eingegangen am 13. Januar 1986

Threefold Mannich Reaction, 1-Azaadamantanes, Formation of Neighboring Quarternary sp^3-Carbon Centers

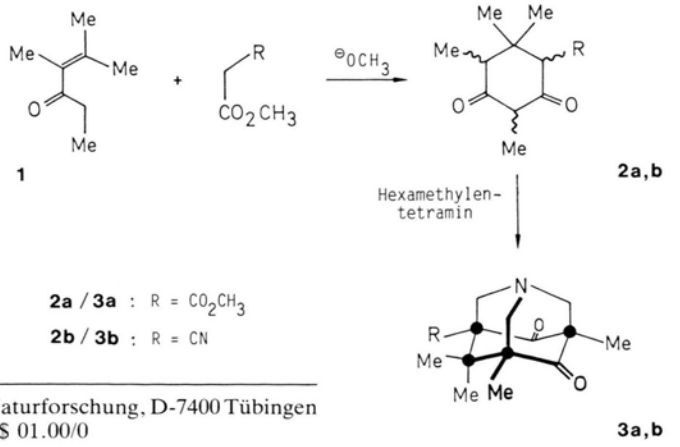
Under the relatively mild conditions of a threefold Mannich reaction, starting from the 1,3-cyclohexanedione derivatives **2,** the formation of three neighboring quarternary sp^3-carbon centers succeeds in a single reaction step.

Kürzlich haben wir eine leistungsfähige Synthese zum Aufbau substituierter 1-Azaadamantane entwickelt [1, 2]. Der überraschend einfache Zugang veranlaßte uns, die Grenzen der Anwendbarkeit dieser Reaktion zu untersuchen. So sollte das als Schlüsselverbindung dienende Nucleophil **2** maximal mit (Methyl-)Substituenten belastet werden.

Hierzu haben wir zunächst **1** in Anlehnung an Lit. [3] synthetisiert und nach Destillation über eine Spaltrohrkolonne (Fa. Fischer) isomerenrein (!) erhalten. Die sich anschließende Michael-Addition mit Malonsäuredimethylester und Natriummethanolat in Methanol führt nach Dieckmann-Kondensation (äquimolare Mengen an Base) zum 3,5,6,6-Tetramethyl-2,4-dioxo-1-cyclohexancarbonsäure-methylester (**2a,** 68%). Verwendet man für diesen Schritt den Cyanessigsäure-methylester, so erhält man analog 3,5,6,6-Tetramethyl-2,4-dioxo-1-cyclohexancarbonitril (**2b,** 56%).

Die so synthetisierten Schlüsselverbindungen weisen an C-1, C-3 und C-5 ausgeprägt nucleophile Eigenschaften auf. Mit dem geeigneten Elektrophil Hexamethylentetramin in Methanol als Lösungsmittel gelingt tatsächlich über die bereits diskutierte dreifache Mannich-Cyclisierung [2] in einem Reaktionsschritt der Aufbau von vier quartären sp^3-Kohlenstoffzentren, von denen drei direkt benachbart sind. Die Produkte 5,7,10,10-Tetramethyl-4,6-dioxo-1-azaadamantan-3-carbonsäure-methylester (**3a,** 63%, Fp. = 230–232 °C) bzw. 5,7,10,10-Tetramethyl-4,6-dioxo-1-azaadamantan-3-carbonitril (**3b,** 44%, Fp. = 174–176 °C) [4] können nach Einengen und Abkühlen der Reaktionslösung auf +5 °C direkt als farblose Nadeln auskristallisiert, nach Sublimation hochrein erhalten und spektroskopisch eindeutig charakterisiert werden.

Der erste Reaktionsschritt sollte der (normalen) Aminomethylierung eines an C-2 monosubstituierten 1,3-Diketons entsprechen [5], während die beiden „problematischen" Folgecyclisierungen dann durch den jeweils *intra*molekularen Ringschluß stark begünstigt sind. Somit gelingt zwar der *Aufbau* dieser hochsubstituierten 1-Azaadamantanderivate bereits unter den relativ milden (Gleichgewichts-)Bedingungen der dreifachen Mannich-Reaktion (Methanol, 65 °C), Folgereaktionen werden jedoch weitgehend durch die stereochemischen Eigenarten von **3** gesteuert und erschwert. Die Carbonylgruppen sind in diesem Tricyclus sterisch weitgehend abgeschirmt. So erhält man z. B. bei Versuchen zur Ketalisierung mit 1,2-Ethandiol bzw. 1,2-Ethandithiol [6] unverändertes Edukt **3** zurück, während Grignard- und auch Wittigreagenzien zu Zersetzungsprodukten führen, bei denen das tricyclische System zerstört ist.



Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, D-7400 Tübingen
0340–5087/86/0600–0787/$ 01.00/0

Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung") beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

[1] N. Risch und W. Saak, Angew. Chem. **94,** 926 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21,** 923 (1982).
[2] N. Risch, Chem. Ber. **118,** 4073 (1985).
[3] S. A. Matlin und P. G. Sammes, J. Chem. Soc. A, **1972,** 2629.
[4] ^{13}C-NMR-Daten ($CDCl_3$/TMS). **3a:** δ = 11,15 (q), 12,82 (q), 16,57 (q), 22,52 (q), 31,19 (s), 52,05 (q), 55,41 (s), 58,44 (t), 61,78 (t), 64,87 (s), 69,13 (s), 72,17 (t), 169,37 (s), 202,97 (s), 207,40 (s). **3b:** δ = 11,14 (q), 13,02 (q), 17,43 (q), 23,38 (q), 39,34 (s), 51,70 (s), 58,39 (s), 58,79 (t), 61,09 (t), 68,64 (s), 71,12 (t), 115,74 (s), 198,18 (s), 205,62 (s).
[5] M. Tramontini, Synthesis **1973,** 703.
[6] L. F. Fieser, J. Am. Chem. Soc. **76,** 1945 (1954).