

## Dreifache Mannich-Cyclisierung

### Aufbau von drei benachbarten quartären $sp^3$ -Kohlenstoffzentren in einem Reaktionsschritt

Threefold Mannich Reaction

Formation of Three Neighboring Quaternary  $sp^3$ -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 Quaternary  $sp^3$ -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 quaternary  $sp^3$ -carbon centers succeeds in a single reaction step.

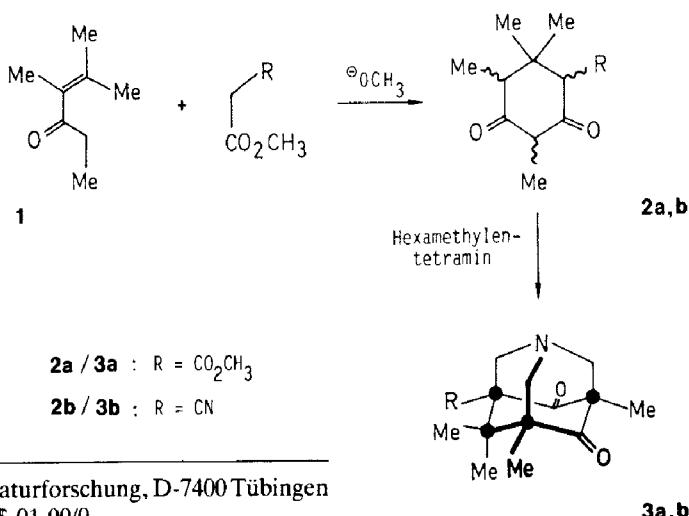
Kürzlich haben wir eine leistungsfähige Synthese zum Aufbau substituierter 1-Azaadamantane entwickelt [1, 2]. Der überraschend einfache Zugang veranlaßte uns, die Grenzen der Anwendbarkeit dieser Reaktion zu untersuchen. So sollte das als Schlüsselverbindung dienende Nucleophil **2** maximal mit (Methyl-)Substituenten 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 Hexamethylenetetramin 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 intramolekularen 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 Zersetzungprodukten führen, bei denen das tricyclische System zerstört ist.



- [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]  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ). **3a:**  $\delta =$  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:**  $\delta =$   
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).