

HERMANN STETTER und JOHANN MAYERÜber Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XXI¹⁾**Herstellung und Eigenschaften von in 3-Stellung
substituierten Adamantan-carbonsäuren-(1)**Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen
(Eingegangen am 14. August 1961)

Durch direkte Bromierung von Adamantan-carbonsäure-(1) mit Aluminiumbromid als Katalysator wurde 3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1) hergestellt. Ausgehend von dieser Säure wurden weitere, in 3-Stellung substituierte Adamantan-carbonsäuren-(1) erhalten. Um die Größe des induktiven Effektes der Substituenten am Adamantan-Ringsystem zu bestimmen, wurden die Dissoziationskonstanten dieser Säuren sowie die Solvolysekonstanten des 1.3-Dibromadamantans und der 3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1) bestimmt.

In einer früheren Veröffentlichung dieser Reihe²⁾ konnten wir zeigen, daß die selektive Halogenierung von Adamantan einem Ionenmechanismus gehorcht und daß Katalysatoren vom Typ der Friedel-Crafts-Katalysatoren die Halogenierung in starkem Maße katalysieren.

In der vorliegenden Arbeit haben wir den Bromierungsverlauf bei der leicht zugänglichen Adamantan-carbonsäure-(1) (I) näher untersucht. Eine Bromierung durch direkte Einwirkung von Brom auf diese Säure konnte nicht erreicht werden. Erst bei Zugabe von Aluminiumbromid erfolgt eine glatte Reaktion. Als Reaktionsprodukt wurde in ca. 70-proz. Ausbeute 3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1) (II) erhalten. Diese Struktur wurde durch Überführung in die bereits bekannte Adamantan-dicarbonsäure-(1.3) (III)^{2,3)} mittels der modifizierten Carbonsäuresynthese nach H. KOCH und W. HAAF⁴⁾ bewiesen.

Durch Hydrolyse konnte aus II 3-Hydroxy-adamantan-carbonsäure-(1) (IV) erhalten werden. Entsprechend ergab die Methanolyse unter Zusatz von Silberoxyd 3-Methoxy-adamantan-carbonsäure-(1) (V). 3-Chlor-adamantan-carbonsäure-(1) (VI) läßt sich am besten aus IV durch Reaktion mit Thionylchlorid erhalten. Auch 3-Jod-adamantan-carbonsäure-(1) (VII) ist aus IV durch Behandlung mit Kaliumjodid/Phosphorsäure⁵⁾ zugänglich. 3-Fluor-adamantan-carbonsäure-(1)-methylester (VIII) wurde aus 3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1)-methylester (IX) durch Halogen austausch mit Silberfluorid erhalten. Zur Herstellung der freien 3-Fluor-adamantan-carbonsäure-(1) (X) aus VIII bewährte sich am besten die Methode der schonenden Verseifung in Äther/Methanol⁶⁾.

1) XX. Mittell.: H. STETTER und H. STARK, Chem. Ber. **95**, 574 [1962].

2) H. STETTER und C. WULFF, Chem. Ber. **93**, 1366 [1960].

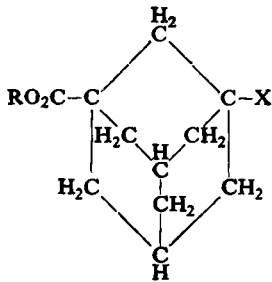
3) V. PRELOG und R. SEIWERTH, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1644 [1941]; S. LANDA und Z. KAMYCEK, Collect. czechoslov. chem. Commun. **24**, 1320 [1959].

4) H. KOCH und W. HAAF, Liebigs Ann. Chem. **618**, 251 [1958].

5) H. STONE und H. SCHECHTER, J. org. Chemistry **15**, 491 [1950].

6) L. CLAISEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 703 [1905].

Als weiteres Derivat der Adamantan-carbonsäure-(1) wurde 3-Phenyl-adamantan-carbonsäure-(1) (XI) aus II durch Friedel-Crafts-Reaktion mit Benzol hergestellt.



I: X = -H, R = H

II: X = -Br, R = H

III: X = -CO₂H, R = H

IV: X = -OH, R = H

V: X = -OCH₃, R = H

VI: X = -Cl, R = H

VII: X = -J, R = H

VIII: X = -F, R = -CH₃

IX: X = -Br, R = -CH₃

X: X = -F, R = H

XI: X = -C₆H₅, R = H

Wir hatten bereits früher²⁾ auf den starken Abfall der Reaktivität beim Übergang vom 1-Brom-adamantan zum 1.3-Dibrom-adamantan hingewiesen. Für dieses Absinken der Reaktivität dürfte ein induktiver Effekt verantwortlich sein, den bereits vorhandenes Halogen auf die Ausbildung des Carboniumions ausübt. Die in dieser Arbeit hergestellten, substituierten Carbonsäuren der Adamantan-Reihe boten nun die Möglichkeit zur Messung des induktiven Effektes von Substituenten in 3-Stellung auf die Säurestärke der Carbonsäuren. Die Dissoziationskonstanten dieser Säuren finden sich in der Tabelle.

Carbonsäure	I	XI	IV	V	VII	II	VI	X
Substituent	H	C ₆ H ₅	OH	OCH ₃	J	Br	Cl	F
K _A · 10 ⁷ (Mittelwert)	1.55	1.71	4.86	5.07	5.50	6.46	7.13	10.00

Diese Werte stimmen in ihrer Größenordnung mit den Werten überein, die J. D. ROBERTS und W. T. MORELAND⁷⁾ bei substituierten Carbonsäuren der Bicyclo[2.2.2]-octan-Reihe gefunden haben.

Um auch einen direkten Vergleich der Solvolysekonstanten in Abhängigkeit von den Substituenten anstellen zu können, wurde die Solvolysekonstante von 1-Brom-adamantan verglichen mit denen von 1.3-Dibrom-adamantan und 3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1) (II). Bei 100° in 70-proz. Dioxan wurden folgende Solvolysekonstanten gemessen:

1-Brom-adamantan:	$k_1 = 7.89 \cdot 10^{-4} \text{ [sec}^{-1}\text{]}$
3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1):	$1.30 \cdot 10^{-5}$
1.3-Dibrom-adamantan:	$2.40 \cdot 10^{-6}$

Diese Messungen bestätigen, daß ein starker induktiver Effekt bei Substituenten am Adamantan-Ringsystem vorhanden ist.

Wir danken dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, Fonds der Chemie, für die gewährten Sachmittel. Ein weiterer Dank gilt der RUHRCHEMIE AG, Oberhausen, für die Überlassung von Tetrahydrodicyclopentadien.

⁷⁾ J. D. ROBERTS und W. T. MORELAND, J. Amer. chem. Soc. 75, 2167 [1953].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1) (II): 100 ccm trockenes Brom (über Diphosphorperoxyd destilliert) und 60 g wasserfreies Aluminiumbromid werden in einem 250-ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und dem früher beschriebenen²⁾ Dosiergerät versehen ist, unter Feuchtigkeitsausschluß auf 0° gekühlt. Innerhalb von 4 Stdn. gibt man aus dem Dosiergerät 30 g trockene und gepulverte *Adamantan-carbonsäure-(1)*⁸⁾ bei 0° und unter Rühren zu. Man läßt ca. 48 Stdn. bei 0° bis 10° stehen. Nachdem man das Reaktionsgemisch noch weitere 5 Stdn. bei ca. 20° aufgehoben hat, gießt man auf 500 g zerstoßenes Eis und versetzt mit 500 ccm Benzol oder 300 ccm Chloroform. Das überschüssige Brom wird unter Kühlung und Rühren mit festem Natriumpyrosulfit bis zum Verschwinden der Bromfarbe reduziert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 50 ccm Benzol oder Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 80 ccm Wasser, dann mit 250 ccm *n* NaOH und noch zweimal mit je 100 ccm 0.5 *n* NaOH extrahiert. Die alkalischen Lösungen werden vereinigt, mit 100 ccm Äther extrahiert und dann mit 2 *n* H₂SO₄ angesäuert. Die sich dabei abscheidende Säure wird nach dem Stehenlassen über Nacht abgesaugt. Nach dem Trocknen erhält man 35.8 g rohe Säure, die mehrfach aus Cyclohexan umkristallisiert wird. Ausb. 29.3 g (68% d. Th.), Schmp. 146.5° (im zugeschm. Röhrchen). Die Säure kann bei 130°/10 Torr sublimiert werden.

C₁₁H₁₅BrO₂ (259.2) Ber. C 50.98 H 5.83 Br 30.84 Gef. C 51.30 H 5.90 Br 30.98

3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1)-methylester (IX) wird aus II mittels *Diazomethans* in Äther/Methanol in quantitativer Ausbeute hergestellt. Schmp. 32° (aus Petroläther bei -40°).

C₁₂H₁₇BrO₂ (273.2) Ber. C 52.76 H 6.27 Gef. C 52.65 H 6.28

Adamantan-dicarbonsäure-(1.3) (III): Um die Konstitution von II zu beweisen, wurde II nach der gleichen Vorschrift²⁾, wie sie für die Herstellung von III aus 1.3-Dibrom-adamantan gegeben wurde, umgesetzt. III, Schmp. 276° (im zugeschm. Röhrchen), wurde in 80-proz. Ausbeute erhalten. Da auch der Schmp. des Dipiperidids und die IR-Spektren mit denen der früher erhaltenen Präparate identisch waren, kann die Konstitution von II als gesichert gelten.

3-Hydroxy-adamantan-carbonsäure-(1) (IV): 10 g II werden in 50 ccm 3 *n* NaOH gelöst und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 1 *n* H₂SO₄ angesäuert und die ausgefallene Säure abgesaugt. Aus der Mutterlauge läßt sich noch weitere Säure durch kontinuierliche Extraktion mit Chloroform gewinnen. Man erhält so 6.3 g rohe Säure, die durch Behandlung mit siedendem Cyclohexan von anhaftender II befreit wird. Nach dem Umkristallisieren aus 10-proz. Aceton/Wasser erhält man 5.4 g (72% d. Th.) IV vom Schmp. 202–203° (im zugeschm. Röhrchen). Man kann auch aus viel Äthylchlorid umkristallisieren.

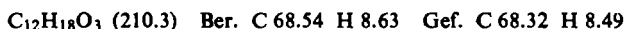
C₁₁H₁₆O₃ (196.3) Ber. C 67.32 H 8.21 Gef. C 66.94 H 8.09

Eine etwas höhere Ausbeute erhält man bei folgender Arbeitsweise: 3.7 g II werden in 40 ccm 80-proz. Dioxan gelöst und nach Zugabe von 2.9 g Silbernitrat in 10 ccm Wasser 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Durch Zugabe von Salzsäure fällt man dann das Silber, filtriert das Silberchlorid ab, engt das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein und reinigt wie oben. Ausb. 1.25 g (80.5% d. Th.).

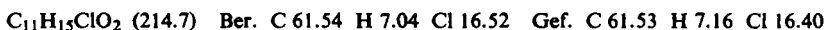
3-Methoxy-adamantan-carbonsäure-(1) (V): 3 g II werden in 30 ccm wasserfreiem *Methanol* gelöst und mit 2.7 g trockenem Silberoxyd unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren der Silbersalze engt man das Filtrat i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Cyclohexan um. Man erhält farblose, halogen-

⁸⁾ Herst.: H. STETTER und E. RAUSCHER, Chem. Ber. 93, 1161 [1960].

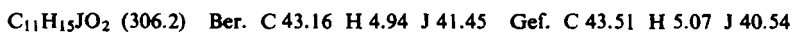
freie Kristalle, die bei 110°/10 Torr sublimiert werden. Ausb. 2.34 g (96.5% d. Th.), Schmp. 126° (im zugeschm. Röhrchen).



3-Chlor-adamantan-carbonsäure-(1) (VI): 5 g IV werden mit 30 ccm reinstem Thionylchlorid 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, bis die Salzsäureentwicklung beendet ist. Das überschüssige Thionylchlorid wird darauf i. Vak. auf dem Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ccm 70-proz. Aceton gelöst und 30 Min. auf 50° erwärmt. Nach langsamem Zutropfen von ca. 150 ccm Wasser und Abkühlen erfolgt Kristallisation. Die Säure wird abgesaugt und mit Wasser HCl-frei gewaschen. Ausb. 4.8 g (87.5% d. Th.) (aus verd. Methanol), Schmp. 149° (im zugeschm. Röhrchen). Die Kristalle lassen sich bei 130°/10 Torr sublimieren.

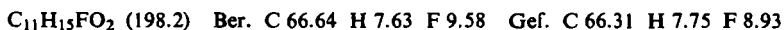


3-Jod-adamantan-carbonsäure-(1) (VII): In einem 150-ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und dem früher beschriebenen²⁾ Dosiergerät versehen ist, löst man 13 g Diphosphorpentoxyd in 27 ccm 85-proz. Orthophosphorsäure, kühlt dann auf 0° ab und gibt 3.8 g trockenes, fein gepulvertes Kaliumjodid zu. Zur gekühlten Mischung gibt man nun langsam aus dem Dosiergerät 3.15 g IV hinzu und erhitzt sodann 3 Stdn. unter Rühren auf 110 bis 120°. Nach dem Erkalten gießt man auf ca. 150 g zerstoßenes Eis und schüttelt dreimal mit je 100 ccm Äther aus. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit einer wäbr. Natriumthiosulfatlösung bis zum Verschwinden der Jodfarbe geschüttelt. Nach zweimaligem Waschen mit je 20 ccm gesätt. Kochsalzlösung wird die äther. Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand unter Zusatz von Tierkohle aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 4.4 g (89% d. Th.), Schmp. 165° (im zugeschm. Röhrchen).



3-Fluor-adamantan-carbonsäure-(1)-methylester (VIII): 7.0 g IX werden in 25 ccm Cyclohexan gelöst und nach Zusatz von 6.5 g gepulvertem Silberfluorid 48 Stdn. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach dem Erkalten filtriert man von den Silbersalzen ab und engt das Filtrat ein. Der Ester wird aus Petroläther bei tiefer Temperatur umkristallisiert. Ausb. 5.0 g, Schmp. 32–34°.

3-Fluor-adamantan-carbonsäure-(1) (X): 5.0 g VIII werden in 5 ccm absol. Methanol gelöst und mit einer Lösung von 1.14 g gepulvertem Natriumhydroxyd in 10 ccm absol. Methanol versetzt. Nach Zugabe von 100 ccm trockenem Äther läßt man 3 Tage bei Raumtemperatur stehen, wobei sich das Natriumsalz der Säure abscheidet. Nach dem Absaugen und Trocknen der Kristalle löst man in 10 ccm Wasser, säuert mit 2 n H₂SO₄ an und kühlt ab. Die Kristalle werden abgesaugt, getrocknet, aus n-Hexan umkristallisiert und bei 130°/10 Torr sublimiert. Ausb. 3.02 g (56% d. Th.), Schmp. 152°. Die Säure ist sehr hydrolyseempfindlich. Es versagten deshalb auch die üblichen Methoden der Esterverseifung.



3-Phenyl-adamantan-carbonsäure-(1) (XI): Zu einem Gemisch von 90 ccm trockenem Benzol und 13.4 g wasserfreiem Aluminiumbromid in einem 250-ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen ist, wird bei –10° eine Lösung von 3.9 g II in 50 ccm trockenem Benzol im Laufe von 30 Min. unter Feuchtigkeitsausschluß zugegeben. Nach 1 Stde. erwärmt man auf Raumtemp. und läßt über Nacht stehen. Die klare, gelbe Lösung wird dann noch 2 Stdn. auf 50° erwärmt. Nach dem Erkalten gießt man auf 200 g zerstoßenes Eis. Die organ. Phase wird abgetrennt und dreimal mit je 50 ccm Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Benzol i. Vak. abdestilliert, der kristalline Rückstand in 300 ccm warmer 0.1 n NaOH gelöst und die alkalische Lösung zweimal mit

je 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff extrahiert. Darauf säuert man die alkalische Lösung mit 2 *n* H₂SO₄ an, läßt unter Kühlung 3 Stdn. stehen, filtriert und wäscht die Kristalle säurefrei. Nach dem Trocknen kristallisiert man unter Zusatz von Tierkohle aus verd. Methanol um. Ausb. 4.1 g (74% d. Th.), Schmp. 168°. Die Säure kann auch durch Sublimation bei 150°/10 Torr gereinigt werden.

C₁₇H₂₀O₂ (256.3) Ber. C 79.65 H 7.86 Gef. C 79.54 H 7.89

Messung der Dissoziationskonstanten: 0.07–0.1 g der reinen Adamantan-carbonsäuren wurden in 100 ccm 50-proz. Äthanol gelöst und mit carbonatfreier 0.0498 *n* NaOH unter Stickstoff und lebhaftem Rühren bei 25.0 ± 0.05° im Thermostaten potentiometrisch titriert. Es wurde eine Glaselektrode und eine gesättigte KCl-Kalomel-Elektrode verwendet. Die angegebenen Halbpunkt-pH-Werte (p*K*-Werte) wurden graphisch ermittelt als pH-Wert bei Halbneutralisation aus dem sowohl graphisch wie rechnerisch nach der Differentialmethode zur Berechnung des Endpunktes ermittelten Endpunkt der Titration. Die Meßkette wurde gegen wäßrige Pufferlösungen bei pH 4.62, 5.00 und 7.00 geeicht. Eine Korrektur für Flüssigkeitspotentiale wurde nicht durchgeführt. Die Änderung des Wassergehaltes infolge der Zugabe der Natronlauge wurde durch Zugabe von Äthanol kompensiert. Die Dissoziationskonstanten wurden berechnet unter Annahme von Einheitsaktivitäten und Verwendung der abgelesenen pH-Werte.

p*K*-Werte und berechnete Werte von *K*_A

Säure	p <i>K</i> -Werte			<i>K</i> _A · 10 ⁷ (Mittelwert)
I	6.81	6.81		1.55
XI	6.79	6.74	6.77	1.71
IV	6.30	6.33	6.31	4.86
V	6.30	6.29		5.07
VII	6.27	6.25		5.50
II	6.19	6.19		6.46
VI	6.15	6.13	6.16	7.13
X	6.01	5.99		10.00

Messung der Solvolysekonstanten

Allgemeines: Die gemessenen Substanzen wurden im reinsten Zustand in trockene, geeichte Meßkölbchen eingewogen und bei Raumtemperatur mit 70-proz. Dioxan auf 100 ccm aufgefüllt. Davon wurden Proben von je 5.00 ccm in Ampullen eingeschmolzen und bei 100.0 ± 0.1° im Thermostaten aufbewahrt. Jeweils eine Ampulle wurde nach verschiedenen Zeiten entnommen, auf 0° gekühlt, ihr Inhalt in 50 ccm absol. Äthanol eingegossen und mit absol. Äthanol nachgespült. Darauf wurde sofort mit 0.05 *n* NaOH titriert, wobei der Endpunkt potentiometrisch bestimmt wurde. Als Meßkette diente eine Glaselektrode, kombiniert mit einer gesätt. Kalomelelektrode. Die Meßkette wurde mit Pufferlösungen vom pH 4.62; 5.00; 7.00 geeicht.

Solvolyse von 1-Brom-adamantan (A): Die Zeit 0 für die Bestimmung wurde mittels einer Probe festgelegt, die nach der Aufheizzeit aus dem Thermostaten entnommen wurde. [*a*] wird infolge der bereits begonnenen Solvolyse vermindert um den durch die Probe 0 ermittelten Betrag und wird als [*a*] bezeichnet. Ebenso wird [*x*] zu [*x*'].

$$[A'] = [a' - x']$$

[*a*] = 4.15 ccm 0.04473 *n* NaOH, welche der Menge 1-Brom-adamantan äquivalent sind, die in der Probe 0 noch vorhanden sind.

[*x*] = Verbrauch von 0.04473 *n* NaOH in ccm *x*, vermindert um die Anzahl ccm bei der Probe 0.

Meßwerte und berechnete Werte von k_1

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
t in Min.	2.25	6.50	10.25	15	19.25	30.50	37	41.50
A	3.08	2.50	2.07	1.67	1.40	0.78	0.62	0.49
$k_1 \cdot 10^4 \text{ sec}^{-1}$	7.75	8.03	7.97	7.96	7.73	8.07	7.76	7.80

Mittelwert für $k_1 = 7.89 \pm 0.12 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$

Solvolyse von 3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1) (II)

Einwaage: 1.2193 g reinste II

[II] = $[a-x]$

$[a] = 4.18 \text{ ccm } 0.04473 \text{ n NaOH}$, welche der in 5.00 ccm enthaltenen Menge an II äquivalent sind.

$[x] = \text{Verbrauch an } 0.04473 \text{ n NaOH in ccm}$

Meßwerte und berechnete Werte von k_1

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
t in Min.	76	145	336	395	529	756	911	1601	2019
II	3.94	3.73	3.22	3.07	2.78	2.31	2.04	1.20	0.86
$k_1 \cdot 10^5 \text{ sec}^{-1}$	1.30	1.31	1.29	1.30	1.28	1.31	1.32	1.30	1.31

Mittelwert für $k_1 = 1.30 \pm 0.02 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$

Solvolyse von 1.3-Dibrom-adamantan (B)

Einwaage: 1.2424 g reinstes sublimiertes 1.3-Dibrom-adamantan (B)²⁾.

[B] = $[a-x]$

$[a] = 4.32 \text{ ccm } 0.0498 \text{ n NaOH}$, die der in 5.00 ccm enthaltenen Menge B äquivalent sind.

$[x] = \text{Verbrauch an } 0.0498 \text{ n NaOH}$.

Meßwerte und berechnete Werte von k_1

Nr.	1	2	3	4	5	6	7
t in Min.	1231	1412	1789	2491	2624	4022	4052
B	3.57	3.53	3.49	2.99	2.95	2.53	2.46
$k_1 \cdot 10^6 \text{ sec}^{-1}$	2.58	2.37	2.46	2.46	2.42	2.22	2.32

Mittelwert für $k_1 = 2.40 \pm 0.10 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$