

Darstellung und Eigenschaften Trifluormethyl- und Trifluormethylchalkogenyl-substituierter Adamantane*

Roland Feldhoff, Alois Haas[†] und Max Lieb

Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Ruhr-Universität Bochum, Postfach 102148, D-4630 Bochum 1 (Deutschland)

(Eingegangen den 26 März 1993; akzeptiert den 22. Juni 1993)

Abstract

Trifluormethyl- und trifluormethylchalkogenyl-substituted adamantanes have been synthesized and modified chemically. Thus, 1-amino-3-trifluoromethyl-adamantane, for example, was prepared and converted into various *N*-halogeno derivatives by fluorination with elemental fluorine or oxidation with hypochlorites. The *N,N*-difluoro *N*-chloro and *N,N*-dichloro molecules were generated in a similar manner. In addition, 1- and 2-trifluoromethylchalkogeno-adamantanes were obtained by reacting the corresponding iodo compounds with bis(trifluoromethylchalkogeno)mercury. This reaction has been extended to other 1-substituted adamantanes. Several possibilities for introducing further substituents are described. The first synthesis of difluoromethylsulfanyl-substituted aliphatics is presented.

Zusammenfassung

Trifluormethyl- und trifluormethylchalkogenyl-substituierte Adamantane sind synthetisiert und ihre chemischen Eigenschaften untersucht worden. So sind z.B. 1-Amino-Verbindungen dargestellt und in verschiedene *N*-Halogen-Derivate umgewandelt worden. Möglichkeiten zur Einführung weiterer Substituenten werden vorgestellt. Erstmals sind Difluoromethylsulfanyl-substituierte Aliphate synthetisiert worden.

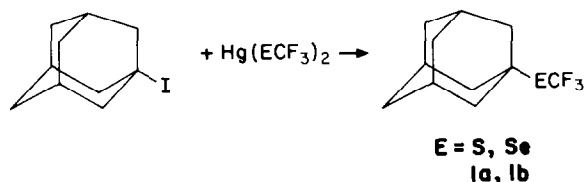
Ergebnisse und Diskussion

Während auf dem Gebiet der trifluormethylchalkogenyl-substituierten aromatischen Verbindungen eine Vielzahl von Arbeiten erschienen sind [1], liegen im Bereich der analogen Aliphate nur wenig gesicherte Erkenntnisse vor [2]. Aus diesem Grund erschien es interessant am Adamantan, einem fast starren und spannungsfreiem, aus drei kondensierten Cyclohexanringen bestehendem, aliphatischen System, die Einführung der genannten Substituenten zu versuchen. Da zudem hier nur zwei Typen von Kohlenstoffatomen, die tertiären Brückenkopfatom und die sekundären Methylengruppen, anzutreffen sind, sollte dieses System auch unter dem Aspekt der Überprüfung selektiver Reaktivität geeignet sein. Adamantanderivate wie z.B. das 1-Amino- oder 1-Amino-3-fluor-adamantan weisen antivirale Eigenschaften auf. Daher erschien uns eine

Synthese auch unter diesem Gesichtspunkt lohnenswert.

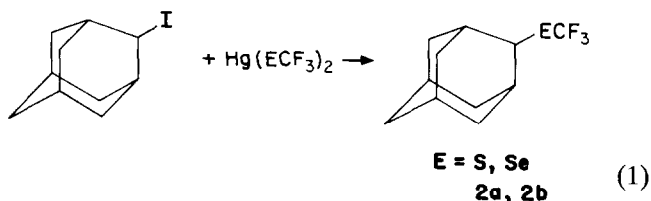
Da elektrophile Methoden zur Einführung von Trifluormethylchalkogenyl-substituenten naturgemäß nicht in Betracht kamen, wurde versucht durch metathetische Austauschreaktion mit Bis(trifluormethylchalkogenyl)-quecksilber [3] an Iodadamantanen eine nukleophile Substitution durchzuführen (Gl. 1). Hierbei wurden die 1- bzw 2-Trifluormethylsulfanyl-adamantane (**1a** und **2a**), sowie die analogen 1-bzw 2-Trifluormethylselanyl-adamantane (**1b** und **2b**) erhalten.

Analoge Umsetzungen mit Trifluormethylchalkogen-Kupfer(I)-Verbindungen erbrachten ebenfalls die Substanzen **1a,b** und **2a,b**, jedoch in wesentlich schlechteren Ausbeuten und mit Trennproblemen.

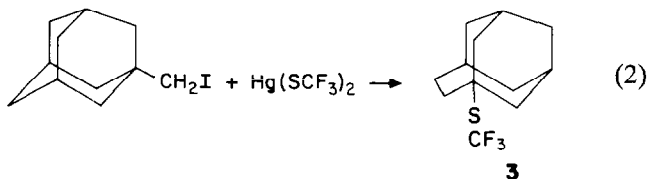


*Herrn Prof. Dr. P. Aymonino zum 65. Geburtstag gewidmet.

[†]Autor für Korrespondenz.

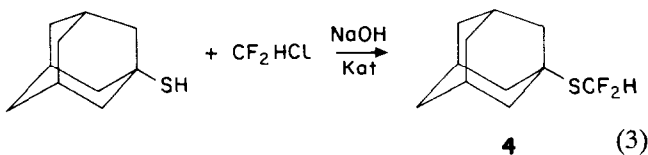


Die Übertragung dieser Reaktion auf das 1-Iodmethyladamantan führte überraschenderweise nicht zum Trifluormethylsulfanylmethyladamantan, sondern ausschließlich zum 3-Trifluormethylsulfanyl-homoadamantan (**3**) nach (Gl. 2).



Diese Umlagerung wurde ebenfalls bei Solvolysereaktionen von 1-Tosylmethyladamantan in nukleophilen Solventien beobachtet und durch einen kinetisch kontrollierten Mechanismus erklärt [4].

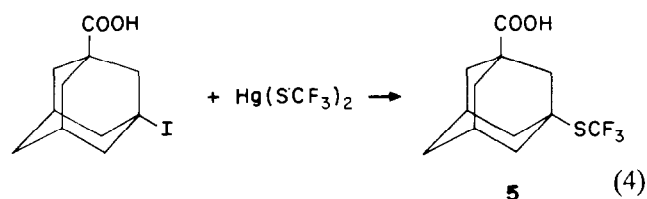
Angeregt durch neuere Arbeiten zur Difluormethylsulfanyl-Substitution an aromatischen Systemen mit Phasentransferkatalyse [5], ist versucht worden diesen Reaktionstypus erstmalig auf aliphatische Verbindungen zu übertragen. Hierbei konnte ein 1-Difluormethylsulfanyladamantan (**4**) nach (Gl. 3) erhalten werden.



Nach der Darstellung der Verbindungen **1** bis **4** erschien es wünschenswert, eine weitergehende Substitution mit CF_3E -Gruppen ($\text{E} = \text{S, Se}$) am Adamantan zu versuchen. Hierzu wurden, mit der Perspektive methatetischer Austauschreaktionen, Halogenierungsversuche an **1** bis **4** durchgeführt. Jedoch wurde im Falle von Chlor und Brom überraschenderweise die Substitution der CF_3E -Liganden durch die Halogene bei gleichzeitiger Bildung von CF_3EECF_3 und $\text{CF}_3\text{E}-\text{Hal}$ beobachtet. Bei dem Versuch der Fluorierung von **1** mit elementarem Fluor oder Xenondifluorid nach Literaturverfahren [6] konnte weder eine Fluorierung am Brückenkopfatom noch eine Oxidation des Schwefels festgestellt werden. Vielmehr läßt die ausgeprägte Verteerung des Materials auf einen induktiven Effekt der CF_3E -Gruppen zur Verringerung der Elektronendichte an den Brückenkopfatom und damit zu unkontrollierter radikalischer Reaktion vermuten.

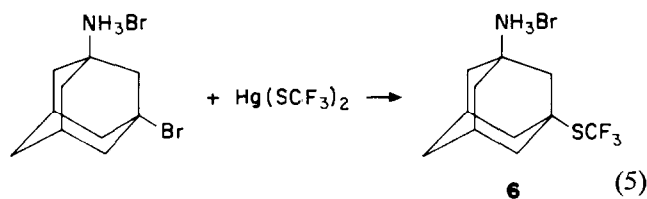
Bei dem Versuch weitere CF_3E -Liganden unter Zuhilfenahme von Nukleophilen in die Verbindungen **1a,b**

bis **2a,b** einzuführen, konnte in allen Fällen der Abbau der Trifluormethylchalkogenyl-Substituenten beobachtet werden. Während bei der Verwendung wäßriger Basen 1- bzw. 2-Adamantane entstanden, wurde bei dem Einsatz tertiärer organischer Amine Zersetzung festgestellt. Wie oben bereits dargelegt, erschien es weiterhin interessant ein 1-Amino-3-trifluormethylsulfanyladamantan zu synthetisieren. Hierzu wurde nach Literaturverfahren [7] 1-Adamantancarbonsäure mittels KMnO_4 zur 3-Hydroxy-1-adamantancarbonsäure oxidiert und danach durch Zugabe von Kaliumjodid in das Jodid überführt. Die so erhaltene 3-Iod-1-adamantancarbonsäure wurde nach (Gl. 4) mit $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$ durch eine methatetische Austauschreaktion in die 3-Trifluormethylsulfanyl-1-adamantancarbonsäure (**5**) überführt.



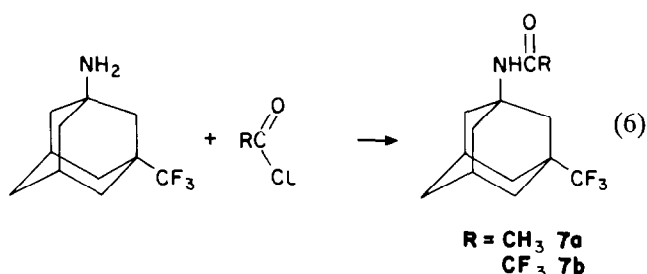
Der Versuch aus **5** durch Chlorierung mit Thionylchlorid das Säurechlorid zu generieren, führte abermals zu einer Abspaltung der CF_3S -Gruppe, sodaß auch die anschließend geplante Umwandlung in das Amid um dann durch Hoffmann-Abbau zum Zielmolekül zugelangen, nicht zur Ausführung kamen.

Aus diesem Grund ist nach Literaturverfahren [8] ein 1-Amino-3-bromadamantan dargestellt worden und in Form seines Hydrobromids mit $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2$ nach (Gl. 5) umgesetzt worden. Hierbei konnte ein 3-Trifluormethylsulfanyl-1-aminoadamantanhydrobromid (**6**) erhalten werden.

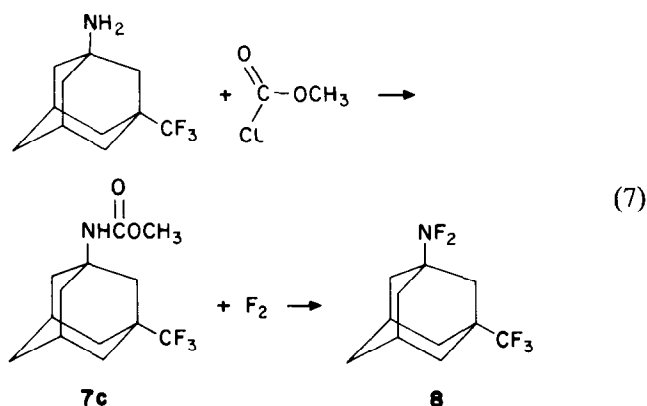


Versuche aus **6** durch Zugabe von verschiedenen Basen das freie Amin zu generieren, führten wie bereits erwähnt zu einem Abbau der CF_3S -Funktion.

Anknüpfend an frühere eigene Arbeiten [9] sind weiterhin *N*-Halogenierungen am 1-Amino-trifluormethyladamantan versucht worden. Hierbei ist zunächst, nach Überführung des Edukts in die acetylierten bzw. trifluoracetylierten Derivate **7a** und **7b**, eine Fluorierung mit Trifluormethylhypofluorit CF_3OF [10] versucht worden, die jedoch nicht zum Ziel führte (Gl. 6).

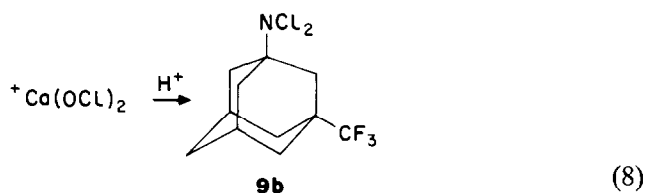
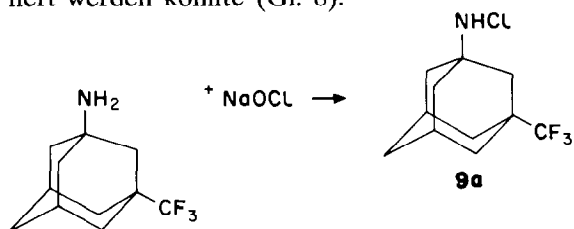


Nachdem Fluorierungsversuche mit HOF lediglich das Hydrofluorid des Edukts erbrachten, sind schließlich Fluorierungen mit elementarem Fluor durchgeführt worden. Dazu wurde das Ausgangsmaterial zunächst durch Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester in das 3-Trifluormethyl-1-methylurethan-adamantan (**7c**) überführt und dieses mit elementarem Fluor in guten Ausbeuten zum 3-Trifluormethyl-1-*N,N*-difluoramino-adamantan (**8**) fluoriert [11] gemäß (Gl. 7).



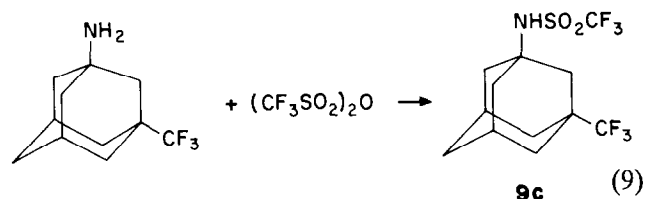
Da *N*-Fluoro-Verbindungen in den letzten Jahren zunehmend als elektrophile Fluorierungsmittel eingeführt worden sind [12], liegt es nahe auch **8**, als einen typischen Vertreter dieser Stoffklasse, auf diese Eigenschaften zu untersuchen. Entsprechende Untersuchungen sind zur Zeit in Bearbeitung.

Nach der Darstellung von **8** ist die Synthese der analogen Chlor-Verbindung versucht worden, wobei eine Abhängigkeit der Produktbildung vom Chlorierungsmittel beobachtet wurde. So wird bei Verwendung von Natriumhypochlorit [13] das 3-Trifluormethyl-1-*N*-chloramino-adamantan (**9a**) erhalten, während bei Einsatz von Calciumhypochlorit [14] selektiv das 3-Trifluormethyl-*N,N*-dichloramino-adamantan (**9b**) isoliert werden konnte (Gl. 8).



Die Substanzen **9a** und **9b** sind starke Oxydationsmittel, gegenüber Kohlenwasserstoffen zeigt aber nur **9b** chlorierende Eigenschaften.

Zur Überprüfung der chemischen Eigenschaften des 3-Trifluormethyl-1-amino-adamantans sind Umsetzungen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Trifluormethylsulfonylchlorid durchgeführt worden. Während im ersten Fall die Überführung zum 3-Trifluormethyl-1-*N*-trifluormethylsulfonyl-adamantan (**9c**) erfolgte (Gl. 9), konnte ein analoges Trifluormethylsulfonylprodukt nur in Lösung nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden.



Versuche zur Substitution des zweiten Aminprotons blieben ohne Erfolg.

Experimenteller Teil

Allgemeines

IR-Spektren wurden an einem Bruker FT-Spektrometer IFS 85 aufgenommen. Feste Substanzen wurden als KBr-Preßling, Flüssigkeiten als Kapillarfilm zwischen KBr-Scheiben vermessen. NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten an einem WP 80 PFT-, einem 250 PFT- und an einem 400 PFT-NMR-Gerät der Fa. Bruker durchgeführt werden. Als Interne Locksubstanz diente CDCl_3 . Die chemische Verschiebung δ wird in ppm bezogen auf folgende Standards angegeben: $^1\text{H-NMR}$: TMS, $\delta=0$, $^{13}\text{C-NMR}$: TMS $\delta=0$, CDCl_3 $\delta=77.0$; $^{19}\text{F-NMR}$: CFCl_3 $\delta=0$; $^{77}\text{Se-NMR}$: $\text{Se}(\text{CH}_3)_2$ $\delta=0$. Positives Vorzeichen bedeutet Tieffeldverschiebung. Als Multiplett (m) sind nicht nur komplexe, unvollständig aufgelöste Signalgruppen, sondern auch solche, die aus Spektren höherer Ordnung resultieren, bezeichnet worden.

Massenspektroskopische Untersuchungen wurden an einem Varian-MAT-CH7 mit einem Ionenstrom von 70 eV durchgeführt. Darüberhinaus wurde eine GC-MS-Kopplung mit Perkin-Elmer 8420 Kapillar-Gaschromatograph (Säule: 12.5 m SE 54) und Finnigan ITD 800 benutzt. Die Substanzen wurden in einem

inerten Lösungsmittel in *c.* 0.1%iger Konzentration vermessen. Da fast alle Adamantane nach einem ähnlichen Muster zerfallen, werden Zuordnungen typischer Fragmente der neu synthetisierten Verbindungen beispielhaft an **1a**, **6** und **8** vorgestellt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung Trifluormethylchalkogenyl-substituierter Adamantane 1a,b und 2a,b

In einem 50 ml Kolben werden 1 mmol Iodadamantan mit 1 mmol des entsprechenden Quecksilbersalzes gelöst in 20 ml Chloroform unter Rückfluß umgesetzt. Dabei verfärbt sich die vorher farblose Lösung gelblich. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert (HgI_2), das Filtrat dreimal mit jeweils 20 ml wäßriger KI-Lösung ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Solvens wird das Rohprodukt im Vakuum (10^{-3} Torr) destilliert und danach säulenchromatographisch gereinigt. Kieselgel (60–90 mesh), Petrolether/Ether 90:1 (**2a,b** 45:1).

1-Trifluormethylsulfanyladamantan (1a): Ausbeute: 190 mg (80%) klare, viskose Flüssigkeit; Sdp. 54–56 °C/15 Torr. NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH})=1.85$ (s); $\delta(\text{CH}_2)=2.1$ (s) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_3)=-34.5$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(\text{C}_1)=50.9$ (s); $\delta(\text{C}_{2,8,9})=43.7$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=130.6$ Hz); $\delta(\text{C}_{3,5,7})=29.8$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=133.4$ Hz); $\delta(\text{C}_{4,6,10})=36.0$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=127.7$ Hz); $\delta(\text{CF}_3)=131.2$ (q, $^1J_{\text{C-F}}=308$ Hz) ppm. MS (*m/z*): 235 (10) M^+ ; 135 (100) $\text{C}_{10}\text{H}_{15}$; 107 (35) C_8H_{11} ; 93 (65) C_7H_9 ; 79 (55) C_6H_7 ; 69 (35%) CF_3 . IR: 2909 (vs); 2854 (vs); 2680 (vs); 1113 (vs); 1034 (vs) cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{S}$ (236.3): Ber.: C, 55.9; H, 6.4; S, 13.6%. Gef.: C, 56; H, 6.4; S, 13.2%.

2-Trifluormethylsulfanyladamantan (2a): Ausbeute: 105 mg (45%) klare, viskose Flüssigkeit; Sdp. 58–59 °C/15 Torr. NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH})=1.5\text{--}2.3$ (m, br., 14H); $\delta(\text{CHSCF}_3)=2.75$ (s, br., 1H) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_3)=-40.5$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(\text{C}_{1,3})=33.9$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=132.9$ Hz); $\delta(\text{C}_2)=52.4$ (d, $^2J_{\text{C-H}}=127.8$ Hz); $\delta(\text{C}_{4,9})=32.1$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=127.6$ Hz); $\delta(\text{C}_{8,10})=38.2$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=125.9$ Hz); $\delta(\text{C}_5)=26.7$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=133.5$ Hz); $\delta(\text{C}_7)=27.3$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=133.3$ Hz); $\delta(\text{C}_6)=37.2$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=126.8$ Hz); $\delta(\text{CF}_3)=131.6$ (q, $^1J_{\text{C-F}}=305.2$ Hz) ppm. MS (*m/z*): 236 (40); 135 (100); 107 (25); 93 (45); 79 (65); 69 (35%). IR: 2913 (vs); 1126 (vs); 1065 (vs) cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{S}$ (236.3): Ber.: C, 55.9; H, 6.4; S, 13.6%. Gef.: C, 56.1; H, 6.4; S, 13.2%.

1-Trifluormethylselanyladamantan (1b): Ausbeute: 155 mg (55%) klare, viskose Flüssigkeit; Sdp. 68–70 °C/15 Torr. NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH})=1.75$ (s, br., 4H); $\delta(\text{CH})=2.15$ (s, br., 11H) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_3)=-28.9$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(\text{C}_1)=52.8$ (s); $\delta(\text{C}_{2,8,9})=44.8$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=129.7$ Hz); $\delta(\text{C}_{3,5,7})=30.8$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=125.9$ Hz); $\delta(\text{C}_{4,6,10})=36.0$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=133.5$); $\delta(\text{CF}_3)=129.1$ (q, $^1J_{\text{C-F}}=268.9$ Hz) ppm. ^{77}Se : $\delta(\text{CF}_3\text{Se})=641.1$ (q, $^1J_{\text{Se-F}}=12.6$ Hz) ppm. MS (*m/z*): 284 (7); 149 (10);

135 (100); 93 (65); 80 (5); 79 (45); 69 (12%). IR: 2909 (s); 1094 (s); 737 (s) cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{Se}$ (283.2): Ber.: C, 46.6; H, 5.3%. Gef.: C, 46.4; H, 5.1%.

2-Trifluormethylselanyladamantan (2b): Ausbeute: 70 mg (25%) klare, viskose Flüssigkeit; Sdp. 68–70 °C/15 Torr. NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH})=1.4\text{--}2.1$ (m, br., 14H); $\delta(\text{CHSeCF}_3)=2.6$ (s, br., 1H) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_3)=-34.1$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(\text{C}_{1,3})=34.6$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=137.1$ Hz); $\delta(\text{C}_2)=53.3$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=144.5$ Hz); $\delta(\text{C}_{4,9})=33.4$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=134.1$ Hz); $\delta(\text{C}_{8,10})=38.7$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=126.8$ Hz); $\delta(\text{C}_5)=27.3$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=133.4$ Hz); $\delta(\text{C}_7)=27.3$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=133.5$ Hz); $\delta(\text{C}_6)=37.2$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=126.4$ Hz); $\delta(\text{CF}_3)=131.6$ (q, $^1J_{\text{C-F}}=305.2$ Hz) ppm. MS (*m/z*): 284 (4); 149 (10); 135 (100); 93 (45); 80 (3); 79 (30); 69 (25%). IR: 2911 (s); 2853 (vs); 1095 (vs); 731 (s) cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{Se}$ (283.2): Ber.: C, 46.6; H, 5.3%. Gef.: C, 46.3; H, 5.1%.

3-Trifluormethylsulfanylhomoadamantan (3)

Die Darstellung erfolgt wie oben angegeben, jedoch muß die Reaktionszeit 7 d betragen. Die Reindarstellung erfolgt durch präparative GC: Säule Dextsil 300, 190 °C. Ausbeute: 183 mg (72%) klare Flüssigkeit; Sdp. 74–75 °C/15 Torr. NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH})=1.3\text{--}2.35$ (m, br.) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_3)=-35.5$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(\text{C}_{1,8})=28.4$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=129.7$ Hz); $\delta(\text{C}_{2,10})=44.8$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=127.8$ Hz); $\delta(\text{C}_3)=56.4$ (s); $\delta(\text{C}_4)=40.7$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=125.9$ Hz); $\delta(\text{C}_5)=32.8$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=130.5$ Hz); $\delta(\text{C}_6)=31.1$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=126.9$ Hz); $\delta(\text{C}_{7,11})=37.2$ (t, $^1J_{\text{C-H}}=125.9$ Hz); $\delta(\text{C}_9)=35.1$ (d, $^1J_{\text{C-H}}=129.8$ Hz); $\delta(\text{CF}_3)=131.2$ (q, $^1J_{\text{C-F}}=307.1$ Hz) ppm. MS (*m/z*): 249 (12); 149 (100); 135 (15); 121 (17); 107 (25); 93 (28); 79 (18); 69 (10%). IR: 2909 (vs); 1008 (vs) cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{S}$ (250.4): Ber.: C, 57.6; H, 6.8; S, 12.8%. Gef.: C, 57; H, 6.9; S, 12.0%.

1-Difluormethylsulfanyladamantan (4)

Adamantanthiol (2.0 g, 11.9 mmol), gelöst in 30 ml wasserfreiem Benzol, werden mit 1.2 g pulverisierter und gut getrockneter NaOH und 0.233 g (0.7 mmol) Tris-(3,6-dioxaheptyl)amin (TAD-1) versetzt. Unter intensivem Rühren wird Chlordifluormethan (*c.* 20 Blasen pro Min.) durch die Lösung geleitet, wobei ein Rückfluß-Kühler (-40 °C) nachgeschaltet ist. Im Verlauf von 4 h wird dieses Gemisch unter ständigem Durchleiten langsam auf 50 °C erwärmt. Nach Abkühlen wird filtriert, die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand bei 10^{-3} Torr abkondensiert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Ether 50:1), SiO_2 40–60 mesh. Durch präp. GC (Dextsil 300, 170 °C) lassen sich letzte Verunreinigungen abtrennen. Ausbeute: 1.25 g (48%); Sdp. 66–67 °C/15 Torr. NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH})=1.5\text{--}2.3$ (s, br., 4H); $\delta(\text{CH})=2.7$ (s, br., 11 H); $\delta(\text{CHF}_2)=4.35$ (t, 1H) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_2\text{H})=-89.8$ (d, $^2J_{\text{H-F}}=57.1$ Hz) ppm. ^{13}C :

$\delta(C_1) = 48.1$ (s); $\delta(C_{2,8,9}) = 44.2$ (t, $^1J_{C-H} = 129.7$ Hz); $\delta(C_{3,5,7}) = 29.8$ (d, $^1J_{C-H} = 133.5$ Hz); $\delta(C_{4,6,10}) = 35.9$ (t, $^1J_{C-H} = 127.8$ Hz); $\delta(CF_2H) = 120.3$ (d von t, $^1J_{C-F} = 269$ Hz, $^1J_{C-H} = 202.2$ Hz) ppm. MS (m/z): 218 (25); 167 (2); 135 (100); 107 (45); 93 (70); 79 (65); 51 (20%). IR: 2908 (vs); 1061 (vs); 1022 (vs) cm^{-1} . $C_{11}H_{16}F_2S$ (218.3): Ber.: C, 60.5; H, 7.4; S, 14.7%. Gef.: C, 60.6; H, 7.7; S, 14.4%.

3-Trifluormethylsulfanyl-1-adamantancarbonsäure (5) und 3-Trifluormethylsulfanyl-1-aminoadamantanhydrobromid (6)

3-Bromadamantanausgangsverbindung (5: 1-Carbonsäure; 6: 1-Aminohydrobromid) (1 mmol) wird in 50 ml Solvens (5: Chloroform, 6: Ether) gelöst und 3 d mit der äquimolaren Menge Quecksilbersalz unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Waschen mit Kaliumjodidlösung und Trocknen über $MgSO_4$ wird das Solvens in Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgetrennt.

Verbindung 5: Kieselgel (40–60 mesh), n-Hexan/Diisopropylether/Ameisensäure (1:4:0.5). Ausbeute: 75 mg (27%); Smp. 162 °C. NMR-Daten: 1H : $\delta(CH) = 1.55$ –2.55 (m, br., 14H); $\delta(COOH) = 9.25$ (s, br., 1H) ppm. ^{19}F : $\delta(CF_3) = -34.1$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(C_1) = 39.2$ (s); $\delta(C_2) = 42.4$ (t, $^1J_{C-H} = 128.1$ Hz); $\delta(C_3) = 49.2$ (s); $\delta(C_{4,10}) = 37.1$ (t, $^1J_{C-H} = 127.9$ Hz); $\delta(C_{5,7}) = 29.7$ (d, $^1J_{C-H} = 133.5$ Hz); $\delta(C_6) = 34.7$ (t, $^1J_{C-H} = 129.7$ Hz); $\delta(C_{8,9}) = 44.2$ (t, $^1J_{C-H} = 128.1$ Hz); $\delta(CF_3) = 128.1$ (q, $^1J_{C-F} = 312.3$ Hz); $\delta(COOH) = 182.6$ (s) ppm. MS (m/z): 280 (3); 235 (5); 179 (100); 161 (18); 151 (11); 93 (18); 79 (21); 69 (8%). IR: 2940 (vs); 2672 (vs); 1686 (vs); 1455 (vs); 1339 (vs); 1294 (vs); 1122 (vs); 1003 (vs); 945 (vs); 672 (vs) cm^{-1} . $C_{12}H_{15}F_3O_2S$ (280.3): Ber.: C, 51.4; H, 5.4; S, 11.4%. Gef.: C, 50.9; H, 5.4; S, 10.9%.

Verbindung 6: Kieselgel (40–60 mesh), Petrolether/Diisopropylether (40:1). Ausbeute: 33 mg (10%); Smp. 248 °C (Zers.). NMR-Daten: 1H : $\delta(CH) = 1.4$ –2.2 (m, br., 14H); $\delta(NH) = 6.35$ (s, br., 3H) ppm. ^{19}F : $\delta(CF_3) = -34.5$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(C_1) = 54.2$ (s); $\delta(C_2) = 42$ (t, $^1J_{C-H} = 127.9$ Hz); $\delta(C_3) = 49.2$ (s); $\delta(C_{4,10}) = 32.7$ (t, $^1J_{C-H} = 128.1$ Hz); $\delta(C_{5,7}) = 30$ (d, $^1J_{C-H} = 133.5$ Hz); $\delta(C_6) = 33$ (d, $^1J_{C-H} = 129.7$ Hz); $\delta(C_{8,9}) =$ (t, $^1J_{C-H} = 127.7$ Hz); $\delta(CF_3) = 128.1$ (q, $^1J_{C-F} = 312.3$ Hz) ppm. MS (m/z): 251 (14) $M^+ - HBr$; 150 (100) $M^+ - SCF_3$; 94 (85) C_6H_8N ; 69 (23%) CF_3 . IR: 2938 (vs); 2867 (vs); 1261 (vs); 1180 (vs); 1095 (vs) cm^{-1} . $C_{11}H_{17}BrF_3N$ (332.2): Ber.: C, 39.8; H, 5.1; N, 4.2; S, 9.6%. Gef.: C, 39.5; H, 4.7; N, 3.9; S, 9.1%.

3-Trifluormethyl-1-acetamido-adamantan (7a) und 3-Trifluormethyl-1-(1,1,1-trifluoracetamido)-adamantan (7b)

In einem ausgeheiztem Cariusrohr mit Teflonventil werden 200 mg (0.9 mmol) 3-Trifluormethyl-1-amino-

adamantan in 2 ml wasserfreiem frisch destilliertem Pyridin vorgelegt und im Vakuum 1 mmol Essigsäurechlorid (7a) bzw. Trifluoressigsäurechlorid (7b) hinzu kondensiert. Nach einstündigem Rühren wird mit einem Gemisch aus 2 ml Ether und 2 ml 3 mol HCl ausgeschüttelt, die org. Phase über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Hierbei fallen 7a bzw. 7b als weißes Pulver an.

Verbindung 7a: Ausbeute: 180 mg (78%); Smp. 98 °C. NMR-Daten: 1H : $\delta(CH) = 1.5$ –2.4 (m, br., 17H); $\delta(NH) = 5.2$ (s, br., 1H) ppm. ^{19}F : $\delta(CF_3) = -82.5$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(C_1) = 51.1$ (s); $\delta(C_2) = 37.9$ (t, $^1J_{C-H} = 127.9$ Hz); $\delta(C_3) = 40.6$ (s); $\delta(C_{1,10}) = 33.4$ (t, $^1J_{C-H} = 128.1$ Hz); $\delta(C_{5,7}) = 28.1$ (d, $^1J_{C-H} = 135.4$ Hz); $\delta(C_6) = 34.8$ (d, $^1J_{C-H} = 129.7$ Hz); $\delta(C_{8,9}) = 40.2$ (t, $^1J_{C-H} = 126.4$ Hz); $\delta(CF_3) = 128.1$ (q, $^1J_{C-F} = 280.1$ Hz); $\delta(CO) = 169.7$ (s); $\delta(CH_3) = 23.9$ (q, $^1J_{C-H} = 127.3$ Hz) ppm. MS (m/z): 261 (100); 218 (15); 203 (40); 192 (25); 94 (20); 58 (20); 43 (50%). IR: 1685 (vs); 1280–1200 (vs) cm^{-1} . $C_{13}H_{18}F_3NO$ (261.2): Ber.: C, 59.7; H, 6.9; N, 5.4%. Gef.: C, 59.4; H, 7.0; N, 5.7%.

Verbindung 7b: Ausbeute: 250 mg (87%); Smp. 90–92 °C. NMR-Daten: 1H : $\delta(CH) = 1.3$ –2.35 (m, br., 14H); $\delta(NH) = 6.3$ (s, br.) ppm. ^{19}F : $\delta(CF_3) = -76.6$ (s); $\delta(CF_3) = -82.5$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(C_1) = 52.9$ (s); $\delta(C_2) = 37.6$ (t, $^1J_{C-H} = 129.6$ Hz); $\delta(C_3) = 40.4$ (q, $^2J_{C-F} = 28.2$ Hz); $\delta(C_{4,10}) = 33.3$ (t, $^1J_{C-H} = 127.6$ Hz); $\delta(C_{5,7}) = 28.1$ (d, $^1J_{C-H} = 135.2$ Hz); $\delta(C_6) = 34.7$ (d, $^1J_{C-H} = 125.8$ Hz); $\delta(C_{8,9}) = 39.6$ (t, $^1J_{C-H} = 129.7$ Hz); $\delta(CF_3) = 127.5$ (q, $^1J_{C-F} = 280.1$ Hz); $\delta(CF_3CO) = 158.7$ (q, $^2J_{C-F} = 33.4$ Hz) ppm. MS (m/z): 315 (80); 258 (25); 246 (17); 218 (20); 203 (100); 162 (35); 94 (20); 57 (25%). IR: 2926 (vs); 1353 (s); 1282 (vs); 1227 (s); 1140 (vs); 1097 (vs); 803 (s) cm^{-1} . $C_{13}H_{15}F_6NO$ (315.2): Ber.: C, 49.5; H, 4.8; N, 4.4%. Gef.: C, 49.7; H, 4.6; N, 4.1%.

3-Trifluormethyl-1-methylurethan-adamantan (7c)

Unter Schutzgas wird 1 g (4.6 mmol) 1-Amino-3-trifluormethyl-adamantan in 20 ml wasserfreiem Methanol vorgelegt und mit 2 ml Diethylanilin versetzt. Unter Rühren werden über ein Septum zweimal jeweils 1 ml Chlorkohlensäureester hinzugegeben und danach 3 h bei R.T. gerührt. Nach Entfernen des Solvens im Vakuum wird in Chloroform aufgenommen, dreimal mit c. 10 ml Wasser extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Solvens bleibt 7c als weißes Pulver zurück. Ausbeute: 0.7 g (55%); Smp. 67 °C. NMR-Daten: 1H : $\delta(CH) = 1.4$ –2.4 (m, br., 13H); $\delta(CH_3N) = 3.5$ (s); $\delta(NH) = 4.5$ (s, br.) ppm. ^{19}F : $\delta(CF_3) = -82.4$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(C_1) = 50.4$ (s); $\delta(C_2) = 38.6$ (t, $^1J_{C-H} = 129.8$ Hz); $\delta(C_3) = 40.9$ (q, $^2J_{C-F} = 25.4$ Hz); $\delta(C_{4,10}) = 33.6$ ($^1J_{C-H} = 129.7$ Hz); $\delta(C_{5,7}) = 28.3$ (d, $^1J_{C-H} = 133.4$ Hz); $\delta(C_6) = 35.0$ (t, $^1J_{C-H} = 126.4$ Hz); $\delta(C_{8,9}) = 40.8$ (t, $^1J_{C-H} = 129.7$ Hz);

$\delta(\text{CF}_3) = 127.1$ (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.3$ Hz); $\delta(\text{CO}) = 159.7$ (s) ppm. MS (m/z): 277 (100); 262 (13); 220 (75); 208 (35); 203 (25); 150 (55%). IR: 3380 (s); 3357 (s); 2913 (s); 1703 (vs); 1524 (vs); 1303 (s); 1293 (s); 1275 (s); 1226 (s); 1158 (s); 1141 (s); 1128 (s); 1070 (s) cm^{-1} . $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ (277.2): Ber.: C, 56.3; H, 6.5; N, 5.1%. Gef.: C, 55.9; H, 6.3; N, 5.1%.

3-Trifluormethyl-1-N,N-difluoramino-adamantan (8)

Durch eine Lösung von 0.7 g (2.7 mmol) **7c** in 15 ml Acetonitril wird nach 10 Min. Spülen mit Stickstoff bei -40 °C ein Stickstoff/Fluor-Gemisch (4:1) geleitet. Die Reaktion wird nach Durchleiten von *c.* 10 mmol Fluor beendet und danach noch zum Austreiben von überschüssigem Fluor mit N_2 gespült. Nach Neutralisation mit NaHCO_3 -Lösung werden *c.* 25 ml Wasser zugesetzt. Das dabei sich abscheidende Rohprodukt wird in *n*-Hexan aufgenommen, über MgSO_4 getrocknet und nach Entfernen des Solvens in Vakuum destilliert. Ausbeute: 0.4 g (62%); Sdp. 60 °C/10⁻² Torr. NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH}) = 1.4$ –2.25 (m, br.) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_3) = -83.7$ (s); $\delta(\text{NF}_2) = 21.2$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(\text{C}_1) = 69.5$ (s); $\delta(\text{C}_2) = 34.7$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 129.7$ Hz); $\delta(\text{C}_3) = 40.5$ (q, $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$ Hz); $\delta(\text{C}_{4,10}) = 32.7$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 129.5$ Hz); $\delta(\text{C}_{5,7}) = 27.7$ (d, $^1J_{\text{C-H}} = 137$ Hz); $\delta(\text{C}_6) = 34.7$ (d, $^1J_{\text{C-H}} = 127.8$ Hz); $\delta(\text{C}_{8,9}) = 34.8$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 130.6$ Hz); $\delta(\text{CF}_3) = 127.6$ (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.3$ Hz) ppm. MS (m/z): 255 (5) M^+ ; 236 (9) $\text{M}^+ - \text{F}$; 203 (100) $\text{M}^+ - \text{NF}_2$; 175 (5) $\text{M}^+ - \text{CF}_3$; 161 (30) $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3$; 69 (35%) CF_3 . IR: 2925 (s); 1460 (s); 1347 (s); 1334 (s); 1291 (vs); 1260 (s); 1182 (vs); 1088 (s); 947 (s); 906 (s); 867 (s); 853 (s); 824 (s); 676 (s) cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$ (255.2): Ber.: C, 51.7; H, 5.5; N, 5.5%. Gef.: C, 51.1; H, 5.7; N, 5.5%.

3-Trifluormethyl-1-N-chloramino-adamantan (9a)

Zu einer Lösung von 0.8 g 3-Trifluormethyl-1-amino-adamantan in 25 ml CCl_4 werden unter Eiskühlung langsam 50 ml Natriumhypochlorit-Lösung (pH 13, 11–14% aktives Chlor) getropft. Nach 2 h Rühren wird die organische Phase abgetrennt, durch K_2CO_3 neutralisiert und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt **9a** als weißes Pulver zurück. Ausbeute: 520 mg (49%); Smp. 77–79 °C (Zers.). NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH}) = 1.5$ –2.35 (m, br.); $\delta(\text{NH}) = 4.1$ (s, br.) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_3) = -82.5$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(\text{C}_1) = 56.7$ (s); $\delta(\text{C}_2) = 38.2$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 129.7$ Hz); $\delta(\text{C}_3) = 40.6$ (q, $^2J_{\text{C-F}} = 23.2$ Hz); $\delta(\text{C}_{4,10}) = 33.6$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 129.1$ Hz); $\delta(\text{C}_{5,7}) = 28.5$ (d, $^1J_{\text{C-H}} = 135.4$ Hz); $\delta(\text{C}_6) = 34.9$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 127.8$ Hz); $\delta(\text{C}_{8,9}) = 40.1$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 127.7$ Hz); $\delta(\text{CF}_3) = 127.7$ (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.4$ Hz) ppm. MS (m/z): 255/53 (15/6); 203 (100); 175 (10); 161 (18); 93 (8); 79 (10); 69 (12%). IR: 2921 (vs); 2867 (s); 1453 (s); 1346 (s); 1327 (s); 1289 (vs); 1271 (s); 1239 (s); 1175 (s); 1138 (vs); 1108 (s); 1061 (s); 994 (s); 924 (s); 677 (s);

663 (s) cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}$ (253.5): Ber.: C, 52.1; H, 5.9; N, 5.5; Cl, 14.0%. Gef.: C, 51.5; H, 6.1; N, 5.2; Cl, 13.7%.

3-Trifluormethyl-1-N,N-dichloramino-adamantan (9b)

Zu einer Suspension von 300 mg (1.4 mmol) 3-Trifluormethyl-1-amino-adamantan und 3.4 ml halbkonzentrierter Salzsäure wird eine Lösung aus 3.7 ml Dichlormethan, 1.7 ml Wasser und 560 mg $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ unter Eiskühlung langsam hinzugegossen. Nach 30 Min. Rühren wird die organische Phase abgetrennt, zweimal mit 5 ml Eiswasser ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Solvens bleibt **9b** als weißer, wachsartiger Feststoff zurück. Ausbeute: 180 mg (45%); Smp. 71–72 °C (Zers.). NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH}) = 1.3$ –2.3 (m, br.) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_3) = -82.5$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(\text{C}_1) = 71.5$ (s); $\delta(\text{C}_2) = 35.6$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 127.4$ Hz); $\delta(\text{C}_3) = 41.3$ (q, $^2J_{\text{C-F}} = 27.3$ Hz); $\delta(\text{C}_{4,10}) = 33.7$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 127.8$ Hz); $\delta(\text{C}_{5,7}) = 29.0$ (d, $^1J_{\text{C-H}} = 135.4$ Hz); $\delta(\text{C}_6) = 34.7$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 127.8$ Hz); $\delta(\text{C}_{8,9}) = 37.9$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 130.6$ Hz); $\delta(\text{CF}_3) = 127.6$ (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.1$ Hz) ppm. MS (m/z): 287/89/91 (10/7/1); 252/54 (15/6); 217 (12); 203 (100); 175 (22); 161 (55); 93 (18); 79 (22); 69 (22%). IR: 2924 (s); 2874 (s); 1343 (s); 1284 (vs); 1272 (s); 1187 (s); 1176 (s); 1149 (s); 1142 (vs); 1131 (vs); 1110 (s); 1064 (s) cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}$ (288.1): Ber.: C, 45.9; H, 4.9; N, 4.8; Cl, 24.7%. Gef.: C, 45; H, 4.9; N, 4.4; Cl, 24.1%.

3-Trifluormethyl-1-trifluormethylsulfonamido-adamantan (9c)

Unter Eiskühlung werden 1 g (4.6 mmol) 3-Trifluormethyl-1-amino-adamantan in 15 ml wasserfreiem Toluol und 0.8 g frisch destilliertes Diethylamin vorgelegt und unter Schutzgasatmosphäre 1.4 ml Trifluormethylsulfonsäureanhydrid langsam hinzugegossen. Nach 72 h Rühren wird mit Eiswasser versetzt, 1 h nochmals gerührt und die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Solvens abdestilliert, nochmals in Petrolether aufgenommen, filtriert und das Lösemittel wieder entfernt. Hierbei bleibt ein weißer Feststoff zurück. Ausbeute: 450 mg (28%); Smp. 91–93 °C (Zers.). NMR-Daten: ^1H : $\delta(\text{CH}) = 1.5$ –2.4 (m, br.); $\delta(\text{NH}) = 4.9$ (s, br.) ppm. ^{19}F : $\delta(\text{CF}_3\text{SO}_2) = -78.4$ (s); $\delta(\text{CF}_3) = -82.5$ (s) ppm. ^{13}C : $\delta(\text{C}_1) = 57.7$ (s); $\delta(\text{C}_2) = 40.4$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 127.9$ Hz); $\delta(\text{C}_3) = 41$ (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28.1$ Hz); $\delta(\text{C}_{4,10}) = 33.1$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 128.1$ Hz); $\delta(\text{C}_{5,7}) = 28.5$ (t, $^1J_{\text{C-H}} = 133.5$ Hz); $\delta(\text{C}_6) = 34.4$ (d, $^1J_{\text{C-H}} = 129.7$ Hz); $\delta(\text{C}_{8,9}) = 41.9$ ($^1J_{\text{C-H}} = 127.7$ Hz); $\delta(\text{CF}_3\text{SO}_2) = 119.1$ (q, $^1J_{\text{C-F}} = 322.1$ Hz); $\delta(\text{CF}_3) = 127.5$ (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.2$ Hz) ppm. MS (m/z): 351 (75); 332 (8); 294 (25); 282 (20); 226 (43); 203 (100); 162 (65); 134 (25); 79 (15); 69 (35%). IR: 3272 (vs); 2948 (s); 2874 (s); 1441 (vs); 1377 (vs); 1365 (s); 1356 (s); 1348 (s); 1331 (vs); 1289 (vs); 1273 (s); 1227 (vs); 1201 (s); 1187

(vs); 1134 (vs); 1114 (vs); 1086 (vs); 1052 (s); 1013 (s); 981 (s); 894 (s); 840 (s); 606 (vs); 575 (s); 519 (s) cm^{-1} .
 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NSO}_2$ (351.5): Ber.: C, 41; H, 4.3; N, 4.0; S, 9.1%. Gef.: C, 40.2; H, 4.6; N, 3.8; S, 9.0%.

Dank

Gefördert aus Mitteln des BMFT, Deutsches Aids-Zentrum, Förderkennzeichen Nr. II-065-88.

Literatur

- 1 A. Haas und M. Lieb, *J. Heterocycl. Chem.*, 23 (1986) 1079; R.E. Banks, *Organofluorine Chemicals and their Industrial Application*, Ellis, Horwood, Chichester, 1979; A. Haas und M. Lieb, *Chimia*, 39 (1985) 134; C. Wakselman und M.J. Tordeux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1984) 12, 793; N.V. Kondratenko, A.A. Kolomeitsev, V.I. Popov und L.M. Yagupolskii, *Zh. Org. Khim.*, 19 (1983) 2631.
- 2 E.H. Man, D.D. Coffman und E.L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (1959) 3579; J.F. Harris, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 931; *idem*, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 2063; *idem*, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 1340; A. Haas und U. Krächter, *Chem. Ber.*, 121 (1988) 931.
- 3 H.J. Emeleus, R.N. Haszeldine und P. Brandt, *J. Chem. Soc.*, (1952) 2198.
- 4 R.C. Fort und P.v.R. Schleyer, *Chem. Rev.*, 64 (1964) 227.
- 5 B.R. Langlois, *J. Fluorine Chem.*, 41 (1988) 247.
- 6 L.M. Yagupolskii und T. Savina, *Zh. Org. Chim.*, 15 (1979) 43.
- 7 G.I. Anderson, W.A. Burks und I.I. Harruna, *Synth. Commun.*, 18 (1988) 1967; H. Stetter und J. Mayer, *Chem. Ber.*, 95 (1962) 667.
- 8 H. Stetter und P. Tacke, *Chem. Ber.*, 96 (1963) 694.
- 9 R. Feldhoff, A. Haas und M. Lieb, *J. Fluorine Chem.*, 49 (1990) 225.
- 10 D.H.R. Barton, R.H. Hesse, M.M. Pechet und H.T. Toh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1 (1974) 732.
- 11 V. Grakauskas und K. Baum, *J. Am. Chem. Soc.*, 35 (1970) 1545.
- 12 J.A. Wilkinson, *Chem. Rev.*, 92 (1992) 505.
- 13 M. De Rosa, *J. Org. Chem.*, 47 (1982) 1007.
- 14 P. Kovacic und M.K. Lowery, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 911.