

Mechanismus der Reaktion von Trifluormethansulfonsäureanhydrid mit Ketonen: Umsetzung mit Campher

Antonio García Martínez *^a, Enrique Teso Vilar^b, Manuel Gómez Marín^a
und Cristino Ruano Franco^a

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Complutense^a, Ciudad Universitaria, Madrid-3, Spanien, und

Departamento de Química Fundamental,
Universidad Nacional de Educación a Distancia^b, Ciudad Universitaria, Madrid-3, Spanien

Eingegangen am 14. Mai 1984

Mechanism of the Reaction of Trifluoromethanesulfonic Anhydride with Ketones: Reaction with Camphor

Reaction of camphor (**1**) with trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf_2O) in the absence of base yields a mixture of 2,2-bis(trifluoromethylsulfonyloxy)camphane (**9**), 1,2-bis(trifluoromethylsulfonyloxy)-endo-isocamphane (**10**), and 2,4-bis(trifluoromethylsulfonyloxy)-endo-isocamphane (**11**). The ratio of these compounds depends on the reaction temperature. **9**, **10**, and **11** could not be isolated because, during the final aqueous treatment, they undergo hydrolysis leading to **1**, 1-camphenyl triflate (**2**), and 4-camphenyl triflate (**3**). In the presence of 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (DTBMP) **2** is the main reaction product. The reaction rate is independent of the base concentration. It can be inferred that the base only neutralized the trifluoromethanesulfonic acid (TfOH), without reaction with Tf_2O . – Reaction of **2** with TfOH in dichloromethane takes place with addition and *Nametkin* rearrangement. The ratio of these reactions depends on the reaction temperature. No rearrangement products are obtained in the reaction of **1** with TfOH . The reaction paths for the reaction of **1** with Tf_2O are compared with those for other ketones, and some conclusions on the electronic requirements of the *Nametkin* rearrangement are inferred.

Die Umsetzung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O) mit acyclischen und monocyclischen Ketonen oder Aldehyden ist die beste Methode zur Herstellung von Vinyltriflaten, einer synthetisch¹⁾ und theoretisch²⁾ interessanten Verbindungsklasse. Die Umsetzung mit gespannten bicyclischen Ketonen führt dagegen je nach Substratstruktur und Reaktionsbedingungen zu *gem*-Bistriflaten³⁾, *vic*-Bistriflaten⁴⁾, Brückenkopftriflaten⁵⁾ oder monocyclischen (*seco*-) Triflaten⁶⁾.

Diese Umsetzungen sind vom mechanistischen Gesichtspunkt aus verhältnismäßig wenig untersucht worden; sicher scheint die Bildung von Trifluoromethylsulfonyloxy-Kationen als Zwischenstufen zu sein^{5,6,7)}. Die stereoelektronischen Bedingungen der *Wagner-Meerwein*-Umlagerungen bei der Umsetzung von gespannten bicyclischen Ketonen mit Tf_2O ⁸⁾ sowie deren Abhängigkeit vom Lösungsmittel⁹⁾ wurden schon von uns untersucht. Im folgenden erörtern wir die Kinetik der Umsetzung von Campher (**1**) mit Tf_2O , um Rückschlüsse auf den Mechanismus zu ziehen.

Ergebnisse

Die Umsetzung von **1** mit Tf_2O in Dichlormethan bei Raumtemperatur führt, nach Aufarbeitung, zu einer Mischung von Camphen-1-yl-triflat (**2**) und Camphen-4-yl-triflat (**3**), deren Zusammensetzung von der anwesenden Base abhängig ist (s. Tab. 1).

Tab. 1. Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von **1** mit Tf_2O in Dichlormethan bei Raumtemperatur

Base	Zeit (h)	Ausb. (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)
Na_2CO_3 ^{a)}	24	80	20	27	53
DTBMP	24	95	0	93	5
Ohne	7	84	0	16	76

a) Lit.⁵⁾.

Längere Reaktionszeiten bei der Umsetzung ohne Base bewirken eine Abnahme der Gesamtausbeute, wobei man die Bildung von Polymeren sowie nicht näher identifizierte Nebenprodukte (vgl. Lit.⁶⁾) beobachtet.

Abb. 1 zeigt die Änderung der Konzentrationen ($\text{mol l}^{-1} \times 10^2$) an **1**, **2** und **3** mit der Zeit (h) bei der Umsetzung von **1** mit Tf_2O in Dichlormethan bei -10°C .

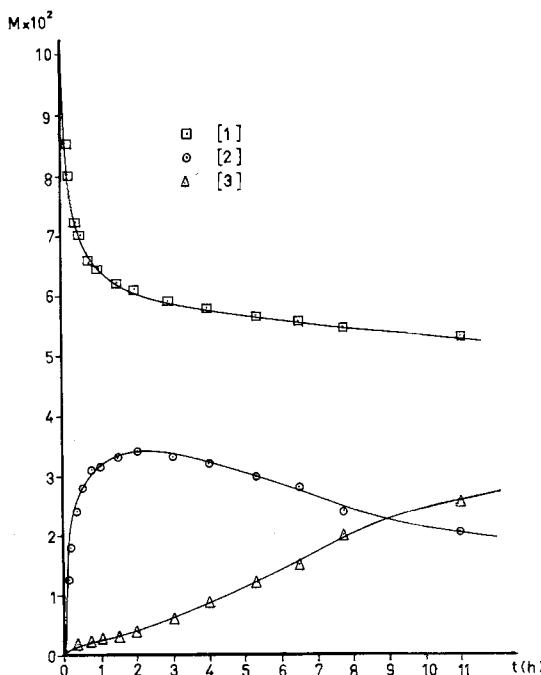


Abb. 1. Kinetik der Umsetzung von **1** mit Tf_2O in Dichlormethan bei -10°C

Die Umsetzung von **1** mit Tf_2O in Dichlormethan bei -10°C wurde auch in Anwesenheit von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP) in Mol-Verhältnissen $[\text{DTBMP}]/[1] = 1.48$ und 2.96

vorgenommen. Bei beiden Konzentrationen erhält man die gleiche Kinetik, die in Abb. 2 wiedergegeben ist.

Die Reaktion von **2** mit Trifluormethansulfonsäure (TfOH) in Dichlormethan bei Raumtemperatur verläuft sehr schnell (ca. 5 min) unter vollkommener Isomerisierung, wobei nach Aufarbeitung nur **3** isoliert wird. Bei -10°C dagegen kommt die Isomerisierung nach kurzer Zeit zum Stillstand (Abb. 3).

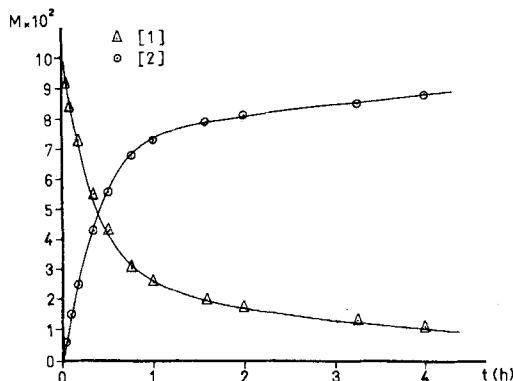


Abb. 2. Kinetik der Umsetzung von **1** mit Tf_2O in Dichlormethan bei -10°C in Gegenwart von DTBMP ($[\text{DTBMP}]/[1] = 1.48$)

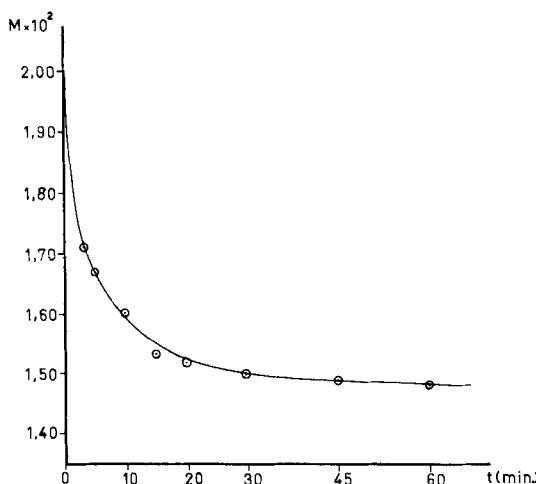


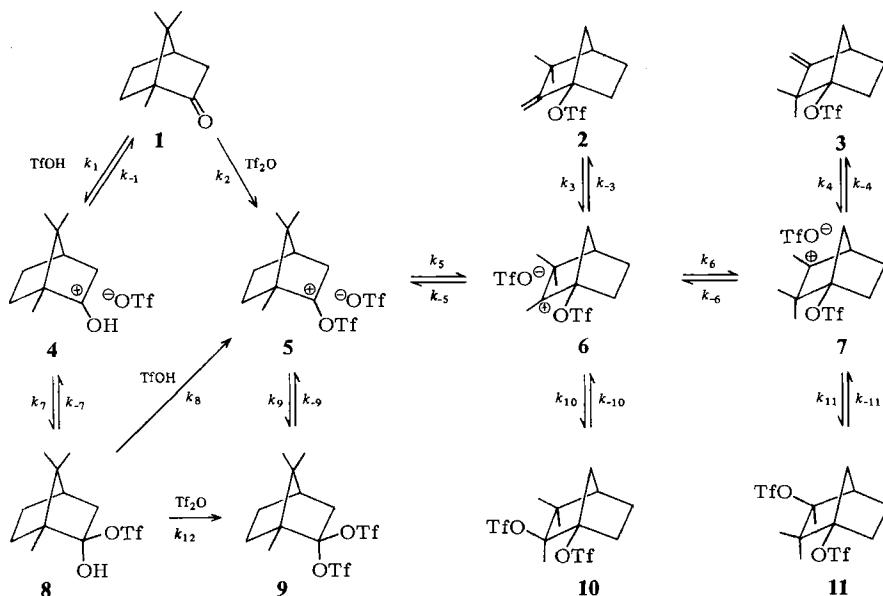
Abb. 3. Isomerisierung von **2** zu **3** in Gegenwart von TfOH in Dichlormethan bei -10°C

2 und **3** wurden aus den Reaktionsmischungen mittels präparativer Gaschromatographie (GC) abgetrennt und anhand ihrer Spektren identifiziert⁵⁾. Die quantitative Analyse der Reaktionsmischungen sowie die Verfolgung der Kinetik wurden durch GC vorgenommen.

Diskussion

Aus dem Verlauf der Kurven bei der Umsetzung von **1** mit Tf_2O bei -10°C ohne Base wäre zu schließen, daß die Reaktion zu einer Gleichgewichtsmischung aus **1**, **2** und **3** führt (Abb. 1). Das ist jedoch nicht der Fall, da die Behandlung von **2** mit TfOH weder bei -10°C noch bei Raumtemperatur **1** ergibt (s. unten). Die Verlangsamung der Umsetzung läßt sich am besten damit deuten, daß sich durch Anlagerung der allmählich als Reaktionsprodukt entstandenen TfOH an **1** das *gem*-Bistriflat **9** über **8** bildet, das sehr langsam zu den Reaktionsprodukten weiterreagiert (Schema 1). **9** solvolysiert schnell bei der basischen wäßrigen Aufarbeitung und ergibt **1**, weswegen die Konzentration an **1** einen scheinbar stationären Wert erreicht. Die Reaktionsgeschwindigkeit (k_9) des *gem*-Bistriflats **9** nimmt mit der Temperatur zu, so daß sein Gehalt, gemessen am Anteil an **1**, bei Raumtemperatur und genügend großen Reaktionszeiten Null wird (s. Tab. 1).

Schema 1. Reaktionswege bei der Umsetzung von **1** mit Tf_2O



Bei der Umsetzung von 2-Norbornanon (**12**) (Schema 2) mit Tf_2O unter gleichen Bedingungen und bei gleicher Aufarbeitung wie bei der Umsetzung von **1** läßt sich das *gem*-Bistriflat **13** (Ausb. 14%) isolieren⁹⁾. Die größere Hydrolysegeschwindigkeit von **9** weist auf einen sterischen 7,7-Dimethyleffekt sowie auf die durch die apikale Methylgruppe gesteigerte σ -Beteiligung (k_Δ -Prozeß) hin^{10,11)}.

In Gegenwart von DTBMP, unter sonst gleichen Bedingungen wie ohne Base, verläuft die Umsetzung von **1** fast vollkommen ohne Bildung von **9** ab (Abb. 2), woraus man ableiten kann, daß k_5 viel größer als k_9 ist. Somit ist die Protonierung von **1** der wichtigste Reaktionsweg zur Entstehung von **9** (Schema 1). Kationen des Typs **4** wurden als Zwischenstufe bei der Racemisierung von (+)-Campher durch konz. Schwefelsäure vorgeschlagen¹²⁾. Da bei Behandlung von **1** mit TfOH keine umgelagerten Produkte entstehen⁶⁾, muß die Umsetzung von **8** mit TfOH (k_8) viel langsamer als dessen Trifluormethylsulfonylierung (k_{12}) verlaufen.

Die differentielle Geschwindigkeitsgleichung bei der Umsetzung von **1** mit Tf₂O lautet:

$$-\frac{d[1]_g}{dt} = k_2 [1][\text{Tf}_2\text{O}] = k_2 ([1]_g - [9])[\text{Tf}_2\text{O}] \quad (1)$$

Dabei hat man berücksichtigt, daß die durch Aufarbeitung gefundene Konzentration an **1** ([1]_g) die Summe der wirklichen Konzentration ([1]) und der Konzentration an **9** ist. Bei kurzen Reaktionszeiten ist die Konzentration an **9** zu vernachlässigen, wobei unter Verwendung der Anfangsgeschwindigkeitsmethode¹³⁾ $k_2 = 4.6 \times 10^{-3} \pm 0.5 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ berechnet wurde.

Da in Gegenwart von DTBMP die Konzentration an **9** zu vernachlässigen ist, ist somit [1]_g = [1]. Die Umsetzung folgt also einer Kinetik zweiter Ordnung, deren integrierte Geschwindigkeitsgleichung ist:

$$\ln \frac{[1] + \Delta}{[1]} = \ln \frac{[1]_0 + \Delta}{[1]_0} + \Delta k_2 t \quad (2)$$

Darin bedeutet Δ die Konzentrationsdifferenz zwischen **1** und Tf₂O. Aus den kinetischen Daten bei [DTBMP]/[1] = 1.48 (Abb. 3) und 2.96 berechnet man den gleichen k_2 -Wert: $k_2 = 4.3 \times 10^{-3} \pm 0.2 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Korrelationskoeffizient $r^2 = 0.99$ bei ca. 70% Umsatz). Dieser Wert stimmt gut mit dem aus der Kinetik ohne Base erhaltenen überein, woraus man ableiten kann, daß die Rolle der Base nur in der Neutralisierung der entstandenen TfOH besteht. Im Unterschied zu anderen, sterisch unbehinderten Basen reagiert DTBMP mit Tf₂O nicht¹⁴⁾.

Es ist auffällig, daß die Umsetzung von **2** mit TfOH bei Raumtemperatur schnell und vollkommen zu **3** führt, während bei -10°C nach anfänglicher Abnahme von **2** (Abb. 3) dessen Menge gleich bleibt. Die experimentellen Daten lassen sich unter der Annahme deuten, daß die Umsetzung unter TfOH-Anlagerung verläuft, wobei eine Mischung aus **10** und **11** entsteht, die während der wäßrig-basischen Aufarbeitung, ohne Umlagerung, zu **2** und **3** hydrolysiert wird. Die Leichtigkeit, mit der sowohl die TfOH-Anlagerung an **2** und **3** wie die TfOH-Eliminierung aus **10** und **11** eintreten, findet einen Vergleich in der reversiblen Umwandlung von Camphen in das instabile, jedoch kinetisch begünstigte Camphenhydrochlorid¹⁵⁾. Das *gem*-Bistriflat **9** entspricht dagegen nicht dem thermodynamisch begünstigten Iso- bzw. Bornylchlorid, da **10** und **11** nicht zu **9** isomerisieren. Die größere Instabilität von **9**, die sich in dem kleinen k_9 -Wert widerspiegelt, ist hauptsächlich auf die dipolare Abstoßung beider TfO-Gruppen zurückzuführen. Dazu kommt, daß die *Wagner-Meerwein*-Umlagerung von **6** in **5** elektronisch ungünstig ist, da eine Methylgruppe die positive Ladung besser als eine TfO-Gruppe stabilisiert¹⁶⁾.

Das bei der TfOH-Anlagerung an **2** zuerst gebildete Kation **6** (Schema 1) kann sich entweder zu **7** umlagern oder mit dem Gegenion zu **10** reagieren. Das Verhältnis k_{10}/k_6 soll ca. 3 betragen, da der steile Teil der Kurve (Abb. 3) bei $[2] = 1.5 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ endet, d. h. aus $2.0 \times 10^{-2} \text{ mol}$ **2** entstehen $0.5 \times 10^{-2} \text{ mol}$ **11** neben $1.5 \times 10^{-2} \text{ mol}$ **10**.

Bei Raumtemperatur ist die Bildung von **10** nicht mehr irreversibel, so daß ein Gleichgewicht zwischen **10** und **11** über **6** und **7** entsteht, in dem **11** überwiegt. Die Instabilität von **10** in bezug auf **11** beruht auf der ungünstigen dipolaren Wechselwirkung zwischen beiden TfO-Gruppen.

Es ist zu erwarten, daß die Protonierung von **2** auch bei -10°C schnell und reversibel verläuft^{15c)}. Die der Isomerisierung entsprechende Geschwindigkeitsgleichung lautet somit:

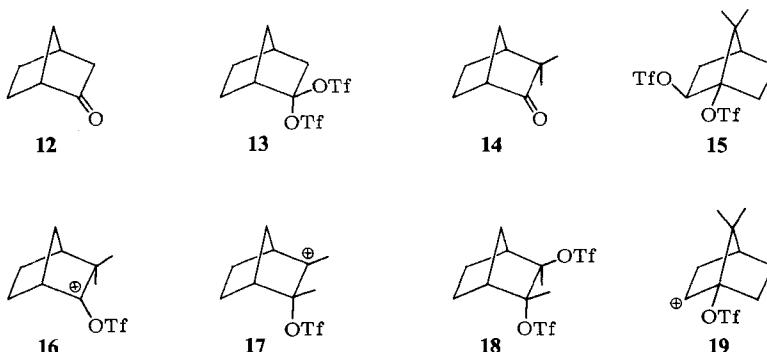
$$-\frac{d[2]_g}{dt} = \frac{k_3}{k_{-3}} k_6 [2][\text{TfOH}] = k'_6 [2][\text{TfOH}] \quad (3)$$

wobei $[2] = [2]_g - [10]$ und $[\text{TfOH}] = [\text{TfOH}]_0 - ([10] + [11])$ ist. Nach der Anfangsgeschwindigkeitsmethode¹³⁾ berechnet man aus den Daten der Abb. 3 $k'_6 = 3.1 \times 10^{-6} \pm 0.5 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Aus Abb. 1 ist ersichtlich, daß die anfängliche Bildungsgeschwindigkeit von **2** aus **1** bei der Umsetzung ohne Base viel größer als die von **3** ist. Diese Tatsache weist darauf hin, daß die Deprotonierung von **6** schneller als die *Nametkin*-Umlagerung verläuft. **11** entsteht also hauptsächlich aus **2** durch Reaktion mit der gebildeten Säure. Demgemäß ergibt die Umsetzung in Anwesenheit von DTBMP überwiegend **2**; aus dem [2]/[3]-Verhältnis berechnet man $k_3/k_6 = 18.6$. In Gegenwart von Natriumcarbonat bildet sich eine größere Menge **3** (Tab. 1); diese Base bindet dann die Säure nicht so wirksam wie DTBMP, was hauptsächlich auf die Inhomogenität des Reaktionsmediums zurückzuführen ist¹⁴⁾.

Die Umsetzung von Camphenilon (**14**) (Schema 2) mit Tf_2O unter gleichen Bedingungen wie die von **1** führt zum *vic*-Bistriflat **15** (Ausb. 60%)⁴⁾. Im Gegensatz zu **6** tritt also bei dem Kation **16** keine *Nametkin*-Umlagerung ein, die zu **17**, **18** oder dessen Solvolyseprodukten führen sollte, obwohl die Ladung an **17** durch die Methylgruppe stabilisiert ist¹⁶⁾. Der unterschiedliche Reaktionsverlauf läßt sich damit deuten, daß die Äquilibrierung zwischen **16** und **19** (d. h. die *Wagner-Meerwein*-Umlagerung) bekanntlich schneller als die *Nametkin*-Umlagerung vor sich geht, wobei **19** durch das Gegenion irreversibel abgefangen wird⁴⁾.

Schema 2. Andere Substrate, Zwischenstufen und Reaktionsprodukte



Wir danken Herrn Professor Dr. M. Hanack, Universität Tübingen, für die zur Verfügung gestellte Trifluormethansulfonsäure.

Experimenteller Teil

Umsetzung von Campher (**1**) mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O)

a) *In Gegenwart von Base:* Zu einer Lösung von 0.30 g (1.97 mmol) **1** in 10 ml absol. Dichlormethan gibt man 0.60 g (2.92 mmol) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (DTBMP)¹⁴⁾ und tropft bei Raumtemp. eine Lösung von 0.60 g (2.12 mmol) Tf_2O in 10 ml absol. Dichlormethan zu. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 5 × 20 ml *n*-Pentan extrahiert. Die Lösung wäscht man mit 3 × 50 ml 10proz. Salzsäure, 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 2 × 50 ml Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat zieht man den Ether ab und reinigt das Rohprodukt mittels SC (Silicagel, *n*-Pentan). Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben 0.53 g (95%) einer Mischung, die nach GC-Analyse (15% Carbowax 20 M, Chromosorb P AW/DMCS, 60–80 mesh, 3 m × 1/4", 150°C oder OV 101-Kapillarsäule, 25 m, 100°C; *n*-Decan als innerer Standard) aus 93% **2**, 5% **3** und 2% nicht näher identifizierten Verbindungen besteht.

b) *Ohne Base*: Unter sonst gleichen Bedingungen, jedoch ohne Base, gewinnt man eine Mischung (Ausb. 84%) aus 76% 3, 16% 2 und 8% nicht näher identifizierten Verbindungen.

2 und **3** wurden aus den Reaktionsmischungen mittels präparativer GC (20%, Carbowax 20 M, Chromosorb A AW/DMCS, 35–60 mesh, 5 m × 3/8", 170°C) abgetrennt und anhand ihrer Spektren identifiziert. Die IR- und ¹H-NMR-Spektren stimmen mit den in Lit.⁵⁾ beschriebenen überein. Die Massen- bzw. ¹³C-NMR-Spektren wurden in Lit.^{17,18)} eingehend diskutiert.

9, **10** und **11** lassen sich nicht in reinem Zustand isolieren, so daß auf deren genaue spektroskopische Charakterisierung verzichtet wurde. Die Zugabe einer äquimolekularen Menge TfOH zu einer 2×10^{-2} M Lösung von **2** in Deuteriochloroform bewirkt u. a. das Verschwinden der Methylen-Signale ($\delta = 4.78$ und 5.06) und die Aufspaltung des *gem*-Dimethyl-Signals ($\delta = 1.13$).

Kinetik der Umsetzungen von 1 mit Tf₂O: Zu einer in einem Thermostaten auf $-10 \pm 0.5^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von 0.30 g (1.97 mmol) **1** und, gegebenenfalls, 0.60 g (2.92 mmol) bzw. 1.20 g (5.84 mmol) DTBMP in 10 ml absol. Dichlormethan wurde schnell eine auf -10°C gekühlte Lösung von 0.60 g (2.12 mmol) Tf₂O in 10 ml absol. Dichlormethan gegeben. Nach bestimmten Zeitabständen (s. entsprechende Abb.) wurden 1-ml-Proben mit einer Spritze entnommen und in 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingespritzt. Nach kräftigem Schütteln gab man 5 ml Dichlormethan zu und trennte die organische Phase ab, die nach Trocknen über Natriumsulfat wie oben angegeben GC-analysiert wurde.

Die in der Diskussion angegebenen *k*-Werte und Fehlergrenzen wurden aus zwei Meßreihen bestimmt, von denen nur eine in den Abb. wiedergegeben wurde.

Die Isomerisierung von Camphen-1-yl-triflat (**2**) zu Camphen-4-yl-triflat (**3**) sowie deren Kinetik wurden wie vorstehend durch Zugabe einer Lösung von 0.020 g (0.11 mmol) Trifluormethansulfonsäure (TfOH) in 10 ml Dichlormethan zu 0.050 g (0.21 mmol) **2** in 10 ml Dichlormethan durchgeführt.

- 1) P. J. Stang, M. Hanack und L. R. Subramanian, Synthesis **1982**, 85.
- 2) P. J. Stang, Z. Rappoport, M. Hanack und L. R. Subramanian, Vinyl Cations, 1. Aufl., Academic Press, San Francisco 1979.
- 3) A. García Martínez, I. Espada Ríos und E. Teso Vilar, Synthesis **1979**, 382.
- 4) A. García Martínez, A. García Fraile und J. M. Sánchez García, Chem. Ber. **116**, 815 (1983).
- 5) H. Bentz, L. R. Subramanian, M. Hanack, A. García Martínez, M. Gómez Marín und R. Pérez Ossorio, Tetrahedron Lett. **1977**, 9.
- 6) W. Kraus und G. Zartner, Tetrahedron Lett. **1977**, 13.
- 7) M. Hanack und J. R. Haßdenteufel, Chem. Ber. **115**, 764 (1982).
- 8) A. García Martínez, R. Martínez Alvarez, E. Teso Vilar und M. R. Gómez Antón, An. Quím. **77** C, 196 (1981).
- 9) A. García Martínez, J. M. Sánchez García und A. Nuñez Alvaro, An. Quím. **77** C, 209 (1981).
- 10) D. Lenoir, Chem. Ber. **108**, 2055 (1975).
- 11) C. A. Grob und A. Waldner, Helv. Chim. Acta **66**, 2481 (1984).
- 12) A. M. T. Finch und W. R. Vaughan, J. Am. Chem. Soc. **91**, 1416 (1969).
- 13) A. A. Frost und W. C. Schwemer, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1268 (1952).
- 14) P. J. Stang und W. Treptow, Synthesis **1980**, 283.
- 15) a) J. L. Simonsen, The Terpenes, 1. Aufl., Bd. II, S. 308, University Press, Cambridge 1949. – b) A. A. Newman, Chemistry of Terpenes and Terpenoids, 1. Aufl., S. 68, Academic Press, London 1972. – c) P. D. Bartlett und I. Pöckel, J. Am. Chem. Soc. **60**, 1585 (1938).
- 16) A. García Martínez, I. Espada Ríos, J. Osío Barcina und M. Montero Hernando, Chem. Ber. **117**, 982 (1984).
- 17) A. García Martínez, M. Gómez Marín, R. Pérez Ossorio und M. Hanack, An. Quím. **72**, 670 (1976).
- 18) A. García Martínez und M. Gómez Marín, An. Quím. **74**, 339 (1978).

[162/84]