

Reaktionen Pentafluorethyl-substituierter Bicyclo[2.1.1]hexan-Derivate

Wolfgang Kirmse* und Aribert Wonner

Fakultät für Chemie der Ruhr-Universität Bochum,
Postfach 102148, W-4630 Bochum 1

Eingegangen am 17. Juni 1992

Key Words: Carbocations, destabilized / Solvolysis rates / Wagner-Meerwein rearrangement / Substitution, nucleophilic

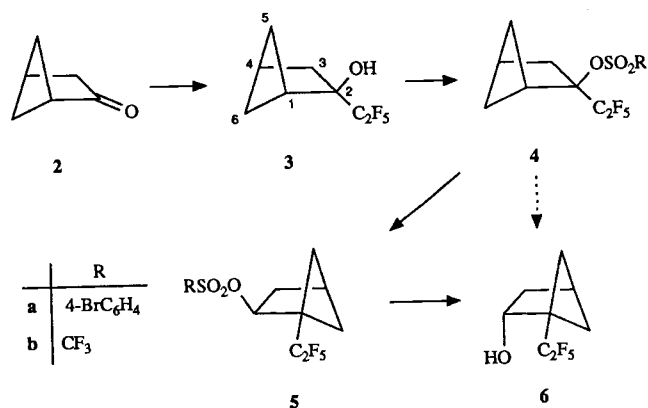
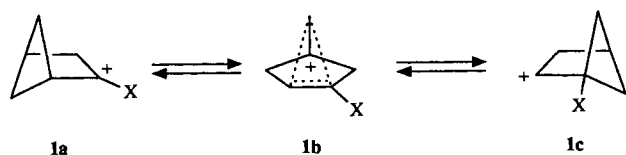
Reactions of Pentafluoroethyl-Substituted Bicyclo[2.1.1]hexane Derivatives

The effect of inductively electron-withdrawing substituents on the generation of 2-bicyclo[2.1.1]hexyl cations was probed by means of pentafluoroethyl groups. 2-Pentafluoroethyl-2-bicyclo[2.1.1]hexyl brosylate (**4a**) and triflate (**4b**) were found to rearrange with formation of the analogous 1-pentafluoroethyl-2-bicyclo[2.1.1]hexyl sulfonates **5a, b**. Solvolytic displacement did not compete with the rearrangement but occurred on **5b** at elevated temperatures. Deuterium labels revealed that the rearrangement proceeded stereospecifically, with the sulfonate departing and rebonding on the same side of the molecu-

lar plane. Complete inversion was observed during solvolysis of **5b** in aqueous dioxane while some retention (16%) occurred in trifluoroacetic acid. Predominant inversion even with the analogous diazonium ion in water attests to the reluctant formation of 1-pentafluoroethyl-2-bicyclo[2.1.1]hexyl cations. Solvolysis rates of **4a, b** and **5b** were in close agreement with those of the analogous cyano derivatives, thus confirming that the resonance interaction of α -cyano groups with carbocations is small.

Destabilisierte Carbokationen, die elektronenziehende Substituenten am positiv geladenen C-Atom oder in dessen Nachbarschaft tragen, fanden in neuerer Zeit starkes Interesse^[1]. Zur Untersuchung der Substituenten-Effekte ist das Bicyclo[2.1.1]hexan-System besonders geeignet. Im Gegensatz zu höheren Homologen findet man hier keine Eliminierungsprodukte und keine „angeborene“ stereochemische Präferenz. Die symmetrische, verbrückte Struktur des 2-Bicyclo[2.1.1]hexyl-Kations (**1b**, X = H)^[2] wird durch Donor-Substituenten in Richtung **1a**, durch Akzeptor-Substituenten in Richtung **1c** deformiert. Da die Wagner-Meerwein-Umlagerung $1a \rightleftharpoons 1c$ das Molekülgerüst nicht verändert, ist ein direkter Vergleich von α - und β -Substitution möglich. Untersuchungen mit X = CN^[3,4] und CO₂CH₃^[4,5] liegen bereits vor; wir berichten nun über X = C₂F₅. Der induktive Effekt von CF₃ und C₂F₅, ausgedrückt durch die σ -Konstanten^[16], ist sehr ähnlich; wir verwenden C₂F₅ aus präparativen Gründen.

OH-Gruppe) bei höherem Feld ($\delta = 1.64$) als 3-H_{trans} ($\delta = 2.29$), 5-H_{syn} ($\delta = 1.69$) dagegen bei tieferem Feld als 6-H_{syn} ($\delta = 1.53$). In Form des Natriumalkoholats konnte **3** mit Brosylchlorid bzw. Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu den Sulfonaten **4a, b** umgesetzt werden. Alle Versuche zur Solvolyse von **4a** in Dioxan/Wasser oder Ethanol/Wasser (Tab. 1) bewirkten Umlagerung in **5a**, das sich äußerst inert verhielt. Auch das Triflat **4b** reagierte bei 0–10 °C in Dioxan/Wasser oder Ethanol/Wasser (Tab. 1) fast ausschließlich unter Umlagerung zu **5b**, doch ließ sich **5b** bei 40–60 °C in Dioxan/Wasser (Tab. 1) zu 1-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hexan-2-ol (**6**) hydrolysieren. Unter diesen Bedingungen entstand **6** auch direkt aus **4b**. Die NMR-Spektren von **5** und **6** beweisen die Erhaltung des Bicyclo[2.1.1]hexan-Gerüsts; Signale für 2-H (**5a**: $\delta = 5.12$; **5b**: $\delta = 5.53$; **6**: $\delta = 4.59$) und nur einen Brückenkopf (4-H) zeigen die Wagner-Meerwein-Umlagerung an. Die Stereochemie des Reaktionsverlaufs ist in den Formelbildern vorweggenommen; sie wurde durch Markierungsversuche ermittelt (s. u.).



1. Edukte und Produkte

Addition von Pentafluorethyllithium^[6] an Bicyclo[2.1.1]hexan-2-on (**2**)^[7] ergab den tertiären Alkohol **3** (81%). Das ¹H-NMR-Spektrum von **3** (Exp. Teil) zeigt die charakteristische große W-Kopplung der Bicyclo[2.1.1]hexan-Derivate zwischen 5-H_{syn} und 6-H_{syn} (10 Hz). Unter dem Einfluß der Substituenten absorbiert 3-H_{cis} (auf der Seite der

2. Reaktionsgeschwindigkeiten

Die Umlagerungen **4a** → **5a** und **4b** → **5b** wurden mittels HPLC (Solvens: siehe Tab. 1) quantitativ verfolgt; sie gehorchten dem Zeitgesetz für eine irreversible Reaktion 1. Ordnung (Tab. 1). Die Messungen mit **4a** dienten dem Vergleich mit 2-Bicyclo[2.1.1]hexylbrosylat, dessen Solvolysengeschwindigkeit (k_s) bekannt ist^[8]. Die Ionisierungsgeschwindigkeit (k_i) von 2-Bicyclo[2.1.1]hexylbrosylat dürfte jedoch höher sein, da Ionenpaar-Rekombination (k_r) nachgewiesen wurde^[2] ($k_i = k_s + k_r$). Die Umlagerung von **4a** muß innerhalb eines Ionenpaares erfolgen; ihre Geschwindigkeitskonstante entspricht eher k_i als k_s . Das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten, $k_H/k_{\alpha-C_2F_5} = 1.2 \cdot 10^3$ (Tab. 1), ist daher ein unterer Grenzwert (Definition von k_H und $k_{\alpha-C_2F_5}$; siehe Lit.^[1]).

Tab. 1. Reaktionsgeschwindigkeiten von **4** und **5**

Edukt, Bedingungen	$k \cdot 10^4$ [s ⁻¹]	rel. Geschw.
2-Bicyclo[2.1.1]hexylbrosylat, 80 % Ethanol, 75°C ^[a] [8]	73	1.3 · 10 ³
4a , 80 % Ethanol, 75°C ^[b]	0.056 ± 0.02	1
4b , 80 % Ethanol, 0°C ^[b]	0.492 ± 0.006	-
4b , Dioxan/Wasser (7:3), 10.0°C ^[b]	5.08 ± 0.13	3.2 · 10 ²
5b , Dioxan/Wasser (7:3), 60.0°C ^[c]	6.27 ± 0.05	-
5b , Dioxan/Wasser (7:3), 55.8°C ^[c]	3.98 ± 0.03	-
5b , Dioxan/Wasser (7:3), 53.0°C ^[c]	3.01 ± 0.02	-
5b , Dioxan/Wasser (7:3), 49.0°C ^[c]	1.92 ± 0.01	-
5b , Dioxan/Wasser (7:3), 43.9°C ^[c]	1.12 ± 0.01	-
5b , Dioxan/Wasser (7:3), 39.1°C ^[c]	0.65 ± 0.01	-
5b , Dioxan/Wasser (7:3), 10.0°C ^[a, c]	0.0157	1

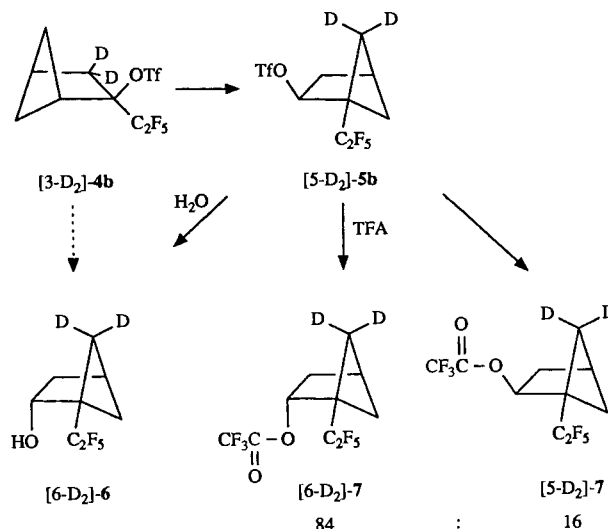
^[a] Extrapoliert. — ^[b] Umlagerung. — ^[c] Hydrolyse.

Die Solvolyse von **5b** in Wasser/Dioxan wurde mit (interem) Phenyltriflat als innerem Standard gaschromatographisch verfolgt; 6 Messungen im Temperaturbereich 40–60°C erlaubten durch Extrapolation auf 10°C den Vergleich mit der Umlagerungsgeschwindigkeit von **4b**. Wie im folgenden Abschnitt gezeigt wird, verläuft die Solvolyse von **5b** unter Inversion. Es ist möglich, daß die Ionisierung von **5b** zu einem Kontakt-Ionenpaar dem Angriff des Nucleophils vorausgeht. Eine klassische, konzertierte S_N2-Reaktion ist jedoch ebenfalls denkbar. Deshalb ist das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten, $k_{\alpha-C_2F_5}/k_{\beta-C_2F_5} = 3.2 \cdot 10^2$ (Tab. 1), mit Vorsicht zu interpretieren.

3. Markierungsversuche

Die 3-Position von Bicyclo[2.1.1]hexan-2-on (**2**) läßt sich mit CH₃OD/CH₃ONa (100°C, 68 h) deuterieren. Der H/D-Austausch ist von teilweiser Reduktion des Ketons zum Alkohol begleitet. Aus [3-D₂]-**2** (1.84 D/Molekül) dargestelltes Triflat [3-D₂]-**4b** ergab durch Umlagerung [5-D₂]-**5b**, dessen ²H-NMR-Spektrum Signale für 5-D_{syn} ($\delta = 1.91$) und 5-D_{anti} ($\delta = 2.19$) im Verhältnis 1:1 zeigte und keines für [6-D₂]-**5b**. Die Ionenpaar-Umlagerung verläuft demnach

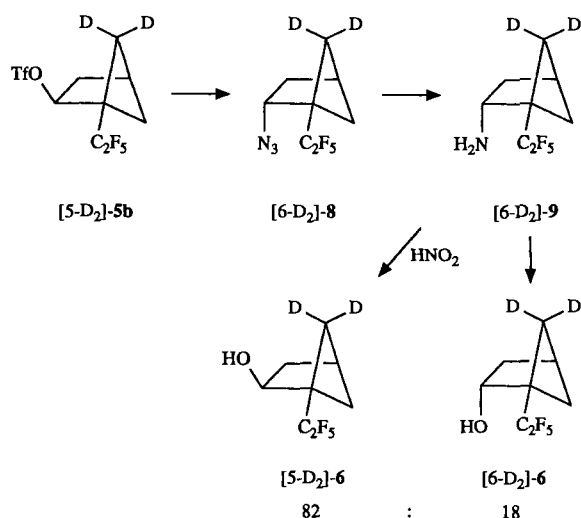
stereospezifisch; Austritt und Rückkehr des Triflat-Ions erfolgen auf der gleichen Seite der Molekülebene. Solvolyse von [5-D₂]-**5b** in Aceton/Wasser (8:2, 80°C) führte zu [6-D₂]-**6**, mit ²H-NMR-Signalen für 6-D_{syn} ($\delta = 1.25$) und 6-D_{anti} ($\delta = 1.96$). Innerhalb der NMR-Nachweisgrenze wird **6** aus **5b** unter vollständiger Inversion gebildet.



Da Aceton/Wasser ein relativ nucleophiles Lösungsmittel ist, untersuchten wir das Verhalten von [5-D₂]-**5b** auch in Trifluoressigsäure. Im ²H-NMR-Spektrum des deuterierten Trifluoressigsäure-Trifluoressigsäure überlagern die Signale von 5-D_{syn} ($\delta = 1.87$), 6-D_{anti} ($\delta = 2.07$) und 5-D_{anti} ($\delta = 2.15$) (zusammen 58%), so daß nur 6-D_{syn} ($\delta = 1.40$, 42%) getrennt erfaßt werden kann. Unter der Voraussetzung gleicher Anteile von 6-D_{syn} und 6-D_{anti} ergibt sich ein Verhältnis [6-D₂]-7:[5-D₂]-7 = 84:16. Die Trifluoressigsäureverläuft demnach zu 32% über das 1-Pentafluorethyl-2-bicyclo[2.1.1]hexyl-Kation (**1c**, X = C₂F₅) als achirale Zwischenstufe. Hauptreaktion bleibt selbst in Trifluoressigsäure invertierende Substitution, möglicherweise unter Beteiligung von Ionenpaaren.

4. Desaminierungsreaktionen

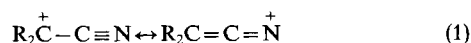
Der Stickstoff aliphatischer Diazonium-Ionen ist eine vorzügliche Abgangsgruppe. Wegen der unvollständigen Bildung von Carbokationen bei Solvolysen von **5b** wandten wir uns der Desaminierung von 1-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hexan-2-amin (**9**) zu. Zur Darstellung von **9** wurde **5b** mit Natriumazid in Aceton/Wasser umgesetzt und das so erhaltene **8** mit Lithiumtetrahydroaluminat reduziert. Mit Natriumnitrit in wäßriger Perchlorsäure wurde **9** fast vollständig in den Alkohol **6** umgewandelt (2% eines nicht identifizierten Nebenprodukts). Bei Übertragung dieser Reaktionsfolge auf [5-D₂]-**5b** verlief die Azid-Substitution erwartungsgemäß unter Inversion. Die Desaminierung von [6-D₂]-**9** ergab [5-D₂]-**6** und [6-D₂]-**6** im Verhältnis 82:18. Der Diazonium-Zerfall in Wasser zeigt eine ähnliche Stereoselektivität wie die Solvolyse von **5b** in Trifluoressigsäure. Die hohe Austrittstendenz des Stickstoffs reicht nicht aus, um einen einheitlichen Reaktionsverlauf über Carbokationen zu erzwingen.



5. Diskussion

Unsere Untersuchung sollte nicht nur die Wirkung von Perfluoralkyl-Substituenten näher charakterisieren, sondern vor allem zur Lösung des „CN-Problems“ beitragen. Solvolysen α - und β -CN-substituierter Sulfonsäureester sind im Vergleich zu den H-Analogen verlangsamt. Ein β -CN-Substituent verringert die Solvolysegeschwindigkeit stärker ($k_H/k_{\beta-CN} = 10^5 - 10^7$)^[9,10] als ein α -CN-Substituent ($k_H/k_{\alpha-CN} = 10^3 - 10^4$)^[10,11]. Die unerwartet geringe Wirkung von α -CN wurde mit einem stabilisierenden Resonanz-Effekt erklärt, der in α -CN-substituierten Carbokationen den destabilisierenden induktiven Effekt abschwächt^[11-14].

Für 1- und 2-Cyanbicyclo[2.1.1]hex-2-yl-Kationen fanden wir jedoch, daß erstere (**1c**, X = CN) ca. 3 kcal/mol stabiler sind als letztere (**1a**, X = CN)^[3]. Demnach ist der Resonanzeffekt nach Gl. (1) zumindest kleiner als bisher angenommen. Die höhere Solvolysegeschwindigkeit α -CN-substituierter Sulfonsäureester hat nach unserer Interpretation ihre Ursache nicht in der Stabilisierung der entstehenden Carbokationen, sondern in der Destabilisierung der Edukte durch zwei geminale Akzeptor-Gruppen^[15,16]. Abb. 1 veranschaulicht die relativen Energien, die wir aus dem Umlagerungsverhalten von Edukten und Carbokationen abgeleitet haben^[3].



C_2F_5 diente uns als Beispiel eines rein induktiv wirkenden Substituenten, bei dem der Resonanz-Effekt nach Gl. (1) entfällt. Trotzdem ergab der Vergleich von C_2F_5 und CN weitgehende Übereinstimmung. Die irreversible Umlagerung von **4** in **5** weist auf die größere thermodynamische Stabilität von **5** hin; dies entspricht unseren Beobachtungen mit CN-Gruppen (dort liegen kalorimetrische Messungen vor, vgl. Abb. 1). Auch die Einflüsse von CN und C_2F_5 auf die Reaktionsgeschwindigkeit von Bicyclo[2.1.1]hexan-Derivaten unterscheiden sich kaum, trotz der höheren σ -Konstanten für CN (Tab. 2). Da dies für α - und β -Substitution gleichermaßen gilt, kann der Resonanzeffekt nach Gl. (1) keine signifikante Rolle spielen. Diese Resultate bestätigen die vorwiegend induktive Wirkung von α -CN.

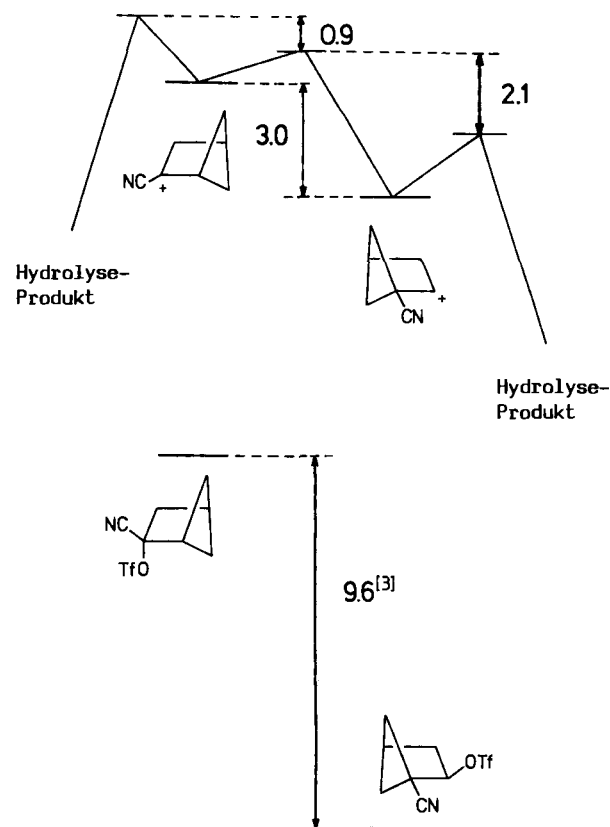


Abb. 1. Energieprofil [kcal/mol] der CN-substituierten Bicyclo[2.1.1]hexyl-triflate (unten, $\Delta\Delta H$) und -kationen (oben, $\Delta\Delta G$); gemessen wurde die Konkurrenz von Umlagerung und Substitution^[3]; für die Substitution der isomeren Carbokationen (rechts und links außen) sind gleiche Aktivierungsbarrieren angenommen (hier $\Delta G^* = 1.7$ kcal/mol für eine diffusionskontrollierte Reaktion in Wasser)

Abgestuftes Verhalten zeigten 1-X-Bicyclo[2.1.1]hexan-2-diazonium-Ionen, deren unimolekularer Zerfall (k_c) mit invertierender Substitution (k_s) konkurriert. Während X = H zu vollständiger Racemisierung führte ($k_s \ll k_c$)^[2] fanden wir für X = CN $k_s/k_c \approx 1$ ^[3] und für X = C_2F_5 $k_s/k_c \approx 1.8$. Anders als die σ -Werte erwarten lassen, wird die Bildung von Carbokationen durch β - C_2F_5 etwas stärker zurückgedrängt als durch β -CN.

Tab. 2. Einfluß der Substituenten X auf die Reaktionsgeschwindigkeiten von Bicyclo[2.1.1]hexan-Derivaten

X	σ_p	σ_p^+	σ_1	$k_H/k_{\alpha-X}$	$k_H/k_{\beta-X}$ ^[a]
CO ₂ R ^[4]	0.45	0.48	0.30	4.1	$1.3 \cdot 10^3$
CN ^[3]	0.66	0.66	0.56	$1.6 \cdot 10^3$	$4.2 \cdot 10^5$
C ₂ F ₅	0.52	0.61 ^[b]	0.41	$1.3 \cdot 10^3$	$4.2 \cdot 10^5$

^[a] Aus $(k_H/k_{\alpha-X}) \cdot (k_{\alpha-X}/k_{\beta-X})$. — ^[b] Wert für CF₃.

Wir danken der *Hoehchst AG* für großzügige Spenden von Pentafluorethylidiod und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für stetige Förderung.

Experimenteller Teil

Allgemeines: IR: Perkin-Elmer 881. — ¹H-NMR: Bruker WP 80 und Bruker AM 400. — ²H-NMR: Bruker AM 400 (61.4 MHz). — ¹⁹F-NMR: Bruker WP 80 (75.4 MHz). — Analytische Gaschromatographie (AGC): Perkin-Elmer F22, Siemens Sichromat 1–4; Glaskapillarsäulen, Durchmesser 0.23–0.38 mm; Länge, Belegung und Temperatur sind jeweils angegeben. — Präparative Gaschromatographie (PGC): Varian Aerograph 920; gepackte Glassäulen, Durchmesser 9 mm, Trägermaterial Chromosorb P; Länge, Belegung und Temperatur sind jeweils angegeben. — Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC): Säulen 2.5 × 30 cm, Pumpen LDC Constametric I und II, Waters Differentialrefraktometer R 401; Adsorbens und Lösungsmittel sind jeweils angegeben. — Niederdruck-Flüssigkeitschromatographie (LPLC): Säulen 4.0 × 40 cm, Silicagel 254 (Grace), 20–45 µm, Druckluft 1.5 bar, Differentialrefraktometer Melz LDC 201. — Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Mikroheiztisch (Reichert). — Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor Ilse Beetz, W-8640 Kronach.

2-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hexan-2-ol (3): In eine auf –78 °C gekühlte Lösung von 9.60 g (0.10 mol) Bicyclo[2.1.1]hexan-2-ol (2)^[7] in 200 ml trockenem Ether wurden 28.3 g (0.11 mol) Pentafluorethylidiod (Sdp. 11 °C) kondensiert. Unter Rühren tropfte man 81 ml einer 1.55 M Methyllithium/Lithiumbromid-Lösung in Ether (0.13 mol) hinzu (ca. 1 ml/min). Nach dem Ende der Zugabe wurde noch 1 h bei –78 °C gerührt, dann auf 0 °C erwärmt, und es wurden 150 ml 3 N HCl zugegeben. Man trennte die organische Phase ab und schüttelte die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Ether aus. Die vereinigten Ether-Lösungen wurden mit NaHCO₃-Lösung, Na₂S₂O₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ wurde die Hauptmenge des Ethers destillativ (15-cm-Vigreux-Kolonnen) entfernt und der Rückstand i. Vak. fraktioniert; Sdp. 62–65 °C/20 Torr, Ausb. 17.5 g (81%), Schmp. 59 °C (nach Reinigung mittels PGC, 1.8 m DC 200, 105 °C). — IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3597 cm⁻¹, 3550–3250 (OH). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.53 (ddt, *J* = 10.0, 7.5 und 2.5 Hz, 6-H_{syn}), 1.64 (br. dt, *J* = 12 und 3 Hz, 3-H_{cis}), 1.69 (dd, *J* = 10 und 7 Hz, 5-H_{syn}), 1.72–1.80 (m, 5,6-H_{anti}), 2.10 (br. s, OH), 2.29 (br. d, *J* = 12 Hz, 3-H_{trans}), 2.47 (br. d, *J* = 7 Hz, 4-H), 2.68 (br. dt, *J* = 7 und 3 Hz, 1-H). — ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = –80.5 (s, CF₃), –115.8, –119.5, –120.3, –124.0 (AB-System, *J*_{F,F} = 279 Hz, CF₂).

C₈H₉F₅O (216.2) Ber. C 44.45 H 4.20 Gef. C 44.54 H 4.27

2-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hex-2-yl-4-brombenzolsulfonat (4a): 0.90 g (4.20 mmol) **3** in 20 ml trockenem Ether wurden unter Rühren bei 0 °C mit 0.90 g einer ca. 55proz. Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (ca. 20.0 mmol) versetzt. Nach Abklingen der Wasserstoff-Entwicklung erwärmt man 4 h unter Rückfluß. Anschließend kühlte man wieder auf 0 °C ab, gab 1.28 g (5.00 mmol) 4-Brombenzolsulfonylchlorid zu und rührte nach Erwärmen auf Raumtemperatur 16 h. Feststoffe entfernte man durch Filtrieren oder Zentrifugieren. Zur Hydrolyse von überschüssigem Brotylchlorid schüttelte man die Ether-Lösung 12 h mit 20 ml 2 N NaOH, trocknete mit MgSO₄ und engte im Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt enthält neben **4a** nicht umgesetztes Edukt **3** und wurde mittels HPLC [Polygosil-NO₂, 10 µm, Pentan/Ether (2:1)] aufgetrennt; Ausb. 1.04 g (57%) **4a**, Schmp. 85–86 °C (aus Pentan). — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1568 cm⁻¹ (Aryl), 1352, 1167 (SO₂). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.49 (ddt, *J* = 10, 8 und 2.5 Hz, 6-H_{syn}), 1.73–1.79 (m, 5-H_{syn} und 6-H_{anti}), 1.92 (m, 5-H_{anti}), 2.42 (br. d, *J* = 13.5 Hz, 3-H_{cis}), 2.57 (dm, *J* = 7 Hz, 4-H), 2.68 (br. d, *J* = 13.5 Hz, 3-H_{trans}), 3.10 (br. d, *J* = 7 Hz, 1-H), 7.67 und 7.74 (AA'BB'-System,

4H). — ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = –80.7 (s, CF₃), –112.1, –115.9, –116.7, –120.5 (AB-System, *J*_{F,F} = 283 Hz, CF₂).

C₁₄H₁₂BrF₅O₃S (435.2) Ber. C 38.64 H 2.78
Gef. C 38.79 H 2.89

2-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hex-2-yl-trifluormethansulfonat (4b): 10.0 g (46.0 mmol) **3**, 3.20 g (73.0 mmol) Natriumhydrid-Dispersion und 14.2 g (8.30 ml, 50.0 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid^[17] wurden nach der Vorschrift für **4a** umgesetzt. Waschen der Ether-Lösung mit Wasser, Trocknen mit MgSO₄ und Einengen ergaben 15.8 g Rohprodukt, das zur Spektroskopie und zu kinetischen Messungen mittels HPLC [Polygosil-CN, 10 µm, Pentan/Ether (9:1)] gereinigt wurde. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.53 (dddd, *J* = 10.5, 8, 3 und 2 Hz, 6-H_{syn}), 1.74 (dd, *J* = 10.5 und 8 Hz, 5-H_{syn}), 1.87 (m, 6-H_{anti}), 2.02 (dm, *J* = 8 Hz, 5-H_{anti}), 2.56 (br. s, 3-H_{cis}), 2.63 (dm, *J* = 7 Hz, 4-H), 3.17 (dm, *J* = 7 Hz, 1-H). — ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = –76.3 (s, SO₂CF₃); –80.7 (s, CF₃); –116.0, –116.2 (innere Linien eines AB-Systems, CF₂).

1-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hexan-2-ol (6): 1.00 g (ca. 2.90 mmol) rohes **4b** in 40 ml Aceton/Wasser (8:2) wurde 4 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen gab man 40 ml Ether zu, trennte die organische Phase ab, wusch mehrmals mit ges. NaCl-Lösung, trocknete mit MgSO₄ und engte destillativ (15-cm-Vigreux-Kolonnen) ein. Aus einem Teil des Rückstands wurde der flüchtige Alkohol **6** mittels HPLC [Polygosil, 5 µm, Pentan/Ether (9:1)] von **3** (im rohen **4b** enthalten) abgetrennt und nach Entfernung von Lösungsmitteln mittels PGC (1.8 m DC 200, 105 °C) als farblose Flüssigkeit erhalten; Ausb. 0.18 g (ca. 28% bezogen auf rohes **4b**). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.25 (dd, *J* = 9 und 7.5 Hz, 6-H_{syn}), 1.50 (dm, *J* = 12 Hz, 3-H_{cis}), 1.80 (dd, *J* = 9 und 7 Hz, 5-H_{syn}), 1.88–1.94 (m, 6-H_{anti} und OH), 1.96 (dm, *J* = 7 Hz, 5-H_{anti}), 2.22 (ddm, *J* = 11.5 und 7.5 Hz, 3-H_{trans}), 2.44 (br. s, 4-H), 4.59 (br. d, *J* = 7 Hz, 2-H). — ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = –83.3 (s, CF₃); –112.2, –116.0, –118.6, –122.4 (AB-System, *J*_{F,F} = 282 Hz, CF₂).

C₈H₉F₅O (216.2) Ber. C 44.45 H 4.20 Gef. C 44.55 H 4.26

1-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hex-2-yl-4-brombenzolsulfonat (5a): 0.10 g (0.46 mmol) **6**, 0.20 g (4.60 mmol) Natriumhydrid-Dispersion und 0.14 g (0.55 mmol) 4-Brombenzolsulfonylchlorid wurden nach der Vorschrift für **4a** umgesetzt. Restliches **6** konnte wegen seiner Flüchtigkeit im Rotationsverdampfer entfernt werden, restliches Brotylchlorid wurde von **5a** mittels HPLC [Polygosil-NO₂, 10 µm, Pentan/Ether (2:1)] getrennt; Ausb. 0.10 g (52%), Schmp. 84–85 °C (aus Pentan). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26 (dd, *J* = 9.5 und 8 Hz, 6-H_{syn}), 1.84 (dd, *J* = 9.5 und 8 Hz, 5-H_{syn}), 1.89 (dm, *J* = 12.5 Hz, 3-H_{cis}), 1.94 (dt, *J* = 8 und 3.5 Hz, 6-H_{anti}), 2.06 (dm, *J* = 8 Hz, 5-H_{anti}), 2.39 (ddm, *J* = 12.5 und 7 Hz, 3-H_{trans}), 2.50 (m, 4-H), 5.12 (d, *J* = 7 Hz, 2-H), 7.69 und 7.77 (AA'BB'-System, 4H). — ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = –82.7 (s, CF₃); –112.6, –116.4, –118.1, –121.9 (AB-System, *J*_{F,F} = 282 Hz, CF₂).

C₁₄H₁₂BrF₅O₃S (435.2) Ber. C 38.64 H 2.78
Gef. C 38.72 H 2.81

Zur Bildung von **5a** durch Umlagerung von **4a** siehe unter *Solvolysen*.

1-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hex-2-yl-trifluormethansulfonat (5b): 0.20 g (0.57 mmol) **4b** in 1 ml Nitromethan wurden 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer, reinigte den Rückstand mittels HPLC [Polygosil-60, 5 µm, Pentan/Ether (8:2)] und erhielt 0.18 g (90%) **5b** als farblose Flüssigkeit. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (dd, *J* = 9.5 und 8 Hz, 6-H_{syn}), 1.91 (dd, *J* = 9.5 und 8 Hz, 5-H_{syn}), 1.99 (dm, *J* = 12.5 Hz, 3-H_{cis}), 2.08 (dt, *J* = 8 und 3.5 Hz, 6-H_{anti}), 2.19 (dm, *J* =

8 Hz, 5- H_{anti}), 2.49 (ddm, $J = 12.5$ und 7 Hz, 3- H_{trans}), 2.60 (m, 4-H), 5.53 (d, $J = 7$ Hz, 2-H). — ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -76.6$ (s, SO_2CF_3); -83.2 (s, CF_3), -113.5 , -117.3 , -118.9 , -122.7 (AB-System, $J_{\text{F,F}} = 285$ Hz, CF_2).

1-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hex-2-yl-trifluoacetat (7): Man löste 200 mg (1.45 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 2 ml Trifluoressigsäure, gab 100 mg (0.28 mmol) **4b** hinzu und erwärmte 1 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen wurde mit 20 ml Pentan versetzt und mit 2 N NaOH ausgeschüttelt. Man wusch die Pentan-Phase mit ges. NaCl-Lösung, trocknete mit MgSO_4 und destillierte das Lösungsmittel über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne weitgehend ab; **7** wurde mittels HPLC [Polygosil-60, 5 μm , Pentan/Ether (6:4)] von geringen Anteilen **6** getrennt und durch PGC (1.8 m DC 200, 120°C) von Lösungsmittelresten befreit; Ausb. 40.0 mg (52%) einer farblosen Flüssigkeit. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 1782\text{ cm}^{-1}$ (C=O). — ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.40$ (dd, $J = 10$ und 8 Hz, 6- H_{syn}), 1.66 (dm, $J = 12.5$ Hz, 3- H_{cis}), 1.87 (dd, $J = 10$ und 8 Hz, 5- H_{syn}), 2.07 (dt, $J = 8$ und 3.5 Hz, 6- H_{anti}), 2.15 (dm, $J = 8$ Hz, 5- H_{anti}), 2.49 (ddm, $J = 12.5$ und 7 Hz, 3- H_{trans}), 2.58 (br. s, 4-H), 5.58 (d, $J = 7$ Hz, 2-H). — ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -76.6$ (s, COCF_3); -83.4 (s, CF_3); -113.9 , -117.7 , -118.4 , -122.2 (AB-System, $J_{\text{F,F}} = 283$ Hz, CF_2).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_5\text{O}$ (312.2) Ber. C 38.48 H 2.58 Gef. C 38.60 H 2.68

Solvolyse und kinetische Messungen. — (a) **Umlagerung von 4a:** 80.0 mg (0.14 mmol) **4a** in 2.5 ml 80proz. Ethanol erhitzte man in einem Glasgefäß mit Schraubverschluß und Septum auf 75°C (Thermostat, $\pm 0.1^\circ\text{C}$). Proben (50 μl) wurden in 200 μl Wasser (0°C) und 150 μl Ether gegeben und gut durchgemischt. Mit 20 μl der organischen Phase wurden die Anteile von **4a** und **5a** durch HPLC bestimmt [Säule 0.5 \times 30 cm, Polygosil-60, 5 μm , Hexan/Ether (2:1), UV-Detektor]. Flüchtige Produkte (Alkohole, Ether) waren nicht nachweisbar (GC).

(b) **Umlagerung von 4b:** 0.20 g (ca. 0.58 mmol) frisch gereinigtes **4b** wurden bei -10°C in 10 ml 80proz. Ethanol gelöst und bei 0°C gerührt (Thermostat, $\pm 0.3^\circ\text{C}$). Proben (0.5 ml) wurden bei 0°C zu 2 ml ges. NaCl-Lösung und 0.2 ml Pentan gegeben und kräftig durchmischt. 20 μl der Pentan-Phase (hierin war **4b** stabil) wurden sofort mittels HPLC analysiert [wie oben, Hexan/Ether (9:1)]. Analog verfuhr man in Dioxan/Wasser (7:3) bei 10°C. In keinem dieser Versuche waren die Alkohole **3** bzw. **6** durch GC nachweisbar.

(c) **Solvolyse von 5b:** 30.0 mg (0.09 mmol) frisch gereinigtes **5b** wurden mit 30.0 mg (0.13 mmol) Phenyltrifluormethansulfonat^[18] (Standard) und 30.0 mg (0.28 mmol) 2,6-Lutidin in 1 ml Dioxan/Wasser (7:3) erwärmt (Thermostat, $\pm 0.1^\circ\text{C}$). Proben (20 μl) kühlte man in einem Eisbad rasch ab, versetzte mit 40 μl Ether und analysierte die organische Phase gaschromatographisch (37 m OV 17, 100°C). Ausgewertet wurde die Abnahme von **5b** gegenüber dem Standard, der unter den Versuchsbedingungen stabil war. Als einziges Reaktionsprodukt wurde der Alkohol **6** nachgewiesen.

In allen Versuchen folgte die Kinetik einem Zeitgesetz 1. Ordnung. In Tab. 1 angegebene Fehler sind Standardabweichungen nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate.

Markierungsversuche: 2.70 g (28.1 mmol) **2** wurden mit $\text{CH}_3\text{OD}/\text{CH}_3\text{ONa}$ [aus 50 ml CH_3OD und 3.00 g (0.13 mol) Natrium] 68 h unter Rückfluß erhitzt. Man gab 200 ml Wasser zu, sättigte mit NaCl und extrahierte mehrmals mit Pentan. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte mit MgSO_4 wurde das Pentan über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert. Laut GC enthielt der Rückstand 48% **2** und 52% Bicyclo[2.1.1]hexan-2-ol. Man nahm in 30 ml Ether auf, versetzte bei 0°C langsam mit 5 ml Chromsäure-Reagens (zu 26.2 g Natriumdichromat in 20 ml Wasser tropfte man 18.3 ml

konz. Schwefelsäure und füllte mit Wasser auf 100 ml auf), ließ auf Raumtemp. erwärmen und rührte 30 min. Man gab 30 ml Pentan zu, trennte die organische Phase ab und wusch sie mit 2 N NaOH, NaHCO_3 -Lösung und Wasser. Nach Trocknen mit MgSO_4 destillierte man das Lösungsmittel über eine Vigreux-Kolonne ab und reinigte den Rückstand durch Kurzwegdestillation i. Vak.; Ausb. 1.45 g (54%) [D_2]-**2**, Reinheit (GC) 94%. Bestimmung des D-Gehalts durch MS ergab 2.2% D_0 , 11.5% D_1 und 86.3% D_2 .

Umsetzung dieses Präparats, wie für **2** \rightarrow **3** \rightarrow **4b** \rightarrow **5b** beschrieben, lieferte [3-D_2]-**4b** [^2H -NMR (CHCl_3): $\delta = 2.58$], und [5-D_2]-**5b** [^2H -NMR (CHCl_3): $\delta = 1.91$ (49.6%, 5- D_{syn}), 2.19 (50.4%, 5- D_{anti})]. Solvolysen von [3-D_2]-**4b** oder [5-D_2]-**5b** in Aceton/Wasser (8:2) (80°C, 4 h) ergaben [6-D_2]-**6** [^2H -NMR (CHCl_3): $\delta = 1.28$ (48.2%, 6- D_{syn}), 1.93 (51.8%, 6- D_{anti})]. Aus einer unvollständigen Solvolyse von [5-D_2]-**5b** zurückgewonnenes Triflat zeigte unveränderte D-Verteilung. Aus der Trifluoroacetylolyse von [5-D_2]-**5b** (70°C, 1 h) wurde nach der Vorschrift für **7** das Trifluoroacetat [D_2]-**7** isoliert [^2H -NMR (CHCl_3): $\delta = 1.41$ (42.1%, 6- D_{syn}); 1.88, 2.08, 2.15 (nicht ausreichend getrennt, zusammen 57.9%, 5- D_{syn} , 6- D_{anti} , 5- D_{anti})].

1-Pentafluorethylbicyclo[2.1.1]hexan-2-amin (9): 1.36 g (3.90 mmol) **5b** und 0.91 g (14.0 mmol) Natriumazid wurden in 28 ml Aceton/Wasser (8:2) 2 h auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 50 ml Pentan, trennte die organische Phase ab, wusch sie mehrmals mit Wasser, trocknete mit MgSO_4 und destillierte das Lösungsmittel über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne weitgehend ab. Laut GC lagen 8% **6** und 92% **8** vor [IR (Film): $\tilde{\nu} = 2100\text{ cm}^{-1}$ (N_3)], die mittels HPLC [Polygosil-60, 5 μm , Pentan/Ether (6:4)] getrennt wurden. Die eingeeengte Lösung des Azids **8** tropfte man zu 0.22 g (5.80 mmol) LiAlH_4 in 60 ml Ether, erhitzte 4 h unter Rückfluß und rührte 16 h bei Raumtemp. Nach Zusatz von wenig Wasser bis zur Bildung eines körnigen Niederschlags wurde die Ether-Lösung dekantiert und destillativ eingeeengt. Den Rückstand nahm man in 20 ml 2 N HCl auf, schüttelte zweimal mit 5 ml Ether aus und machte die wäßrige Phase mit festem NaOH stark alkalisch. Man extrahierte mehrfach mit Ether, trocknete die vereinigten Extrakte mit K_2CO_3 , engte destillativ ein und reinigte das Amin **9** durch PGC (2.7 m Carbowax + KOH, 110°C); Ausb. 0.48 g (57%) einer farblosen Flüssigkeit. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3405\text{ cm}^{-1}$, 3327 (NH). — ^1H -NMR (C_6D_6): $\delta = 0.73$ (br. s, NH_2), 0.80 (dt, $J = 11$ und 3 Hz, 3- H_{cis}), 0.87 (dd, $J = 9.5$ und 7 Hz, 6- H_{syn}), 1.40 (dd, $J = 9.5$ und 7 Hz, 5- H_{syn}), 1.54–1.63 (m, 5-, 6- H_{anti}), 1.69 (dddd, $J = 11$, 8, 2.5 und 1 Hz, 3- H_{trans}), 1.85 (m, 4-H), 3.38 (br. d, $J = 8$ Hz, 2-H). — ^{19}F -NMR (C_6D_6): $\delta = -82.2$ (s, CF_3); -109.2 , -113.0 , -117.9 , -121.7 (AB-System, $J_{\text{F,F}} = 281$ Hz, CF_2).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}$ (215.2) Ber. C 44.66 H 4.68 N 6.51
Gef. C 44.76 H 4.61 N 6.54

30.0 mg (0.14 mmol) **9** in 5 ml Ether wurden mit 10 ml Wasser unterschichtet und mit 0.1 N HClO_4 auf pH = 3.7 gebracht (Glas-elektrode). Man tropfte langsam 48.0 mg (0.70 mmol) NaNO_2 in 1 ml Wasser zu, wobei durch gleichzeitige Zugabe von 0.1 N HClO_4 der pH zwischen 3.5 und 3.8 gehalten wurde. Nach 16stdg. Rühren bei Raumtemp. trennte man die Ether-Phase ab und schüttelte die wäßrige Phase mit 2×5 ml Ether aus. Die vereinigten Ether-Extrakte wurden mit NaHCO_3 - und NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Zur Entfernung von Salpetrigsäureestern gab man 100 mg LiAlH_4 zu, rührte 1 h unter Rückfluß, hydrolysierte mit wenig Wasser, engte destillativ ein und analysierte gaschromatographisch. Neben **6** (98%) war nur ein unbekanntes Produkt (2%) nachweisbar.

Analog wurde [6-D_2]-**9** dargestellt und desaminiert (10facher Ansatz). Man isolierte [D_2]-**6** mittels PGC (1.8 m DC 200, 105°C). —

$^2\text{H-NMR}$ (CHCl_3): $\delta = 1.24$ (8.4%, 6- H_{syn}), 1.81 (40.8%, 5- H_{syn}), 1.90 (9.5%, 6- H_{anti}), 1.97 (41.3%, 5- H_{anti}).

- ^[1] Zusammenfassungen: ^[1a] P. G. Gassman, T. T. Tidwell, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 279. — ^[1b] T. T. Tidwell, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 16; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 20. — ^[1c] A. D. Allen, T. T. Tidwell, *Adv. Carbocation Chem.* **1989**, *1*, 1. — ^[1d] X. Creary, A. C. Hopkinson, E. Lee-Ruff, *Adv. Carbocation Chem.* **1989**, *1*, 45. — ^[1e] X. Creary, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1625.
- ^[2] W. Kirmse, V. Zellmer, B. Goer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4912.
- ^[3] W. Kirmse, B. Goer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4556.
- ^[4] E. W. Della, G. M. Elsey, G. Skouroumounis, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1231.
- ^[5] E. W. Della, G. M. Elsey, G. Skouroumounis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5993.
- ^[6] P. G. Gassman, N. J. O'Reilly, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5243; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2481.
- ^[7] F. T. Bond, H. L. Jones, L. Scerbo, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4685.
- ^[8] T. W. Bentley, B. Goer, W. Kirmse, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3066.
- ^[9] P. G. Gassman, K. Saito, J. J. Talley, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7613.
- ^[10] P. G. Gassman, K. Saito, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1311.
- ^[11] P. G. Gassman, J. J. Talley, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1214.
- ^[12] D. A. Dixon, P. A. Charlier, P. G. Gassman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3957.
- ^[13] M. N. Paddon-Row, C. Santiago, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6561.
- ^[14] D. A. Dixon, R. A. Eades, R. Frey, P. G. Gassman, M. L. Hendewerk, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3885.
- ^[15] Y.-D. Wu, W. Kirmse, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4557.
- ^[16] H. D. Beckhaus, B. Dogan, J. Pakusch, S. Verevkin, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2153.
- ^[17] T. Gramstadt, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4069; P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85.
- ^[18] L. R. Subramanian, M. Hanack, L. W. K. Chang, M. A. Imhoff, P. v. R. Schleyer, F. Effenberger, W. Kurtz, P. J. Stang, T. E. Dueber, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4099.

[255/92]

CAS-Registry-Nummern

2: 5164-64-7 / [D_2]-**2:** 143192-88-5 / **3:** 143192-89-6 / **4a:** 143192-90-9 / **4b:** 143192-91-0 / [3-D_2]-**4b:** 143192-92-1 / **5a:** 143192-93-2 / **5b:** 143192-94-3 / [5-D_2]-**5b:** 143192-95-4 / **6:** 143192-96-5 / [6-D_2]-**6:** 143192-97-6 / **7:** 143192-98-7 / **8:** 143192-99-8 / **9:** 143193-00-4 / [6-D_2]-**9:** 143193-01-5