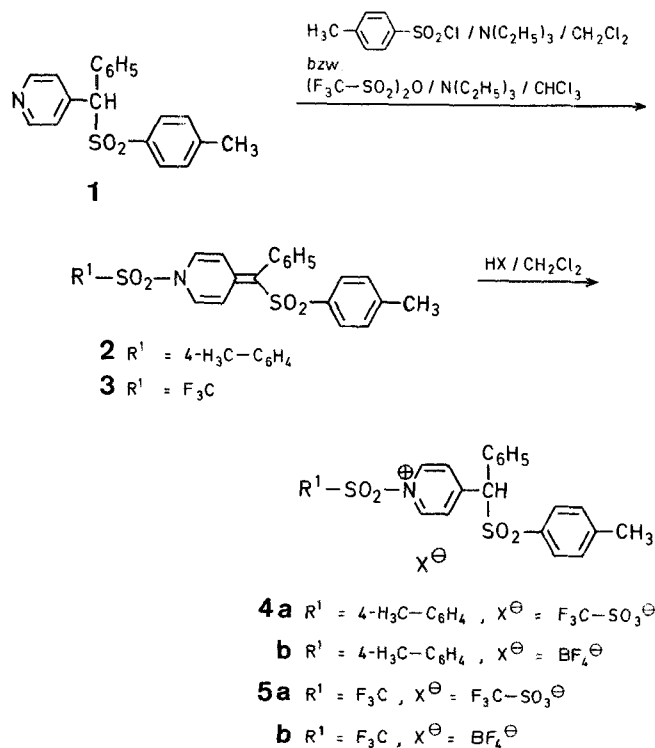


Übertragung der Trifluoromethansulfonyl- und *p*-Toluensulfonyl-Gruppe unter neutralen Bedingungen auf hydroxygruppenhaltige Verbindungen

Ernst ANDERS*, Achim STANKOWIAK

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen–Nürnberg,
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

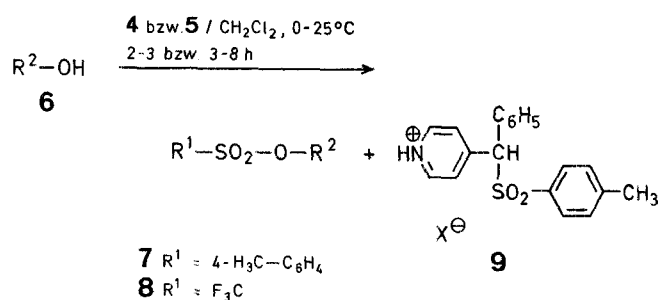
Die zuweilen schlechten Ergebnisse bei der Übertragung der Trifluoromethansulfonyl- bzw. der *p*-Toluensulfonyl-Gruppe auf sterisch anspruchsvolle oder empfindliche Alkohole nach der Anhydrid-¹ oder Tosylchlorid-Methode lassen sich auf zwei wesentliche Eigenheiten dieser Verfahren zurückführen: Einerseits ist als Protonenabfangeagenz häufig die Anwesenheit einer Base (Triethylamin, Pyridin, Pyridin-Derivate²), erforderlich; folgerichtig versagen diese Methoden bei Anwendung auf basenempfindliche Alkohole, nicht zuletzt auch wegen des meist heterogenen Verlaufs dieser Umsetzungen¹. Andererseits verbietet sich bei säureempfindlichen Edukten



Schema A

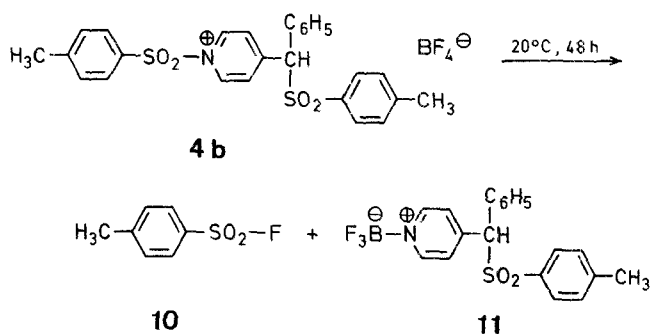
und Produkten die direkte Verwendung des Tosylchlorids bzw. des Trifluormethansulfonsäureanhydrids wegen der im Reaktionsverlauf freiwerdenden starken Protonensäuren. Wie wir kürzlich anhand einer orientierenden Untersuchung zeigen konnten, gelingt dagegen die Übertragung der Tosyl-Gruppe bei Verwendung des 1-Tosyl-1,4-dihydropyridin-Derivats **2** unter neutralen Bedingungen³.

Wir berichten hier über die Verallgemeinerung dieses Verfahrens. Aus der gemeinsamen Ausgangsverbindung **1**³ werden durch Umsetzung mit Tosylchlorid oder Trifluoromethansulfonsäureanhydrid sowie Triethylamin die Dihydropyridin-Derivate **2** bzw. **3** hergestellt⁴ und anschließend durch Zugabe der äquimolaren Menge einer starken Protonensäure *in situ* quantitativ in die entsprechenden Pyridinium-Salze **4a, b** bzw. **5a, b** übergeführt (Schema A). Die Salze **4** bzw. **5** reagieren rasch ohne vorangehende Isolierung mit Alkoholen **6** zu den Estern **7**³ bzw. **8** (Schema B, Tabelle). In beiden Fällen dient die aus **4** bzw. **5** freiwerdende Base **1** als Protonenakzeptor und wird quantitativ in die Salze **9** übergeführt, so daß die Entstehung der Ester **7** und **8** stets unter neutralen Bedingungen abläuft. Zusätzlich profitiert dieses Verfahren von den guten Löslichkeitseigenschaften der Salze **4** bzw. **5** sowie der Produkte **7** bzw. **8** im Vergleich zu den in den verwendeten Solvenzien (Dichlormethan, 1,2-Dichloroethan) nahezu unlöslichen Nebenprodukten **9**. Bei Verwendung von Trifluoromethansulfonsäure werden die literaturbekannten Ausbeuten an Estern **8** übertroffen.



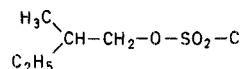
Schema B

Die Verwendung von Dihydropyridin-Derivaten **2** oder **3** als Ausgangsverbindungen für Pyridinium-Salze **4** oder **5** ermöglicht vergleichende Aussagen über die Stabilisierungsqualitäten der Anionen (BF_4^- und $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_3^-$) und damit über den Anwendungserfolg der hier vorgestellten Methode: Während **4a** ($\text{X}^- = \text{F}_3\text{C}-\text{SO}_3^-$) nach 48 h unverändert vorliegt, zerfällt **4b** ($\text{X}^- = \text{BF}_4^-$) in dieser Zeit unter Bildung von *p*-Toluensulfonsäurefluorid (**10**) und dem Addukt **11**⁸ (Schema C)⁹.



Schema C

Tabelle. Hergestellte Trifluoromethansulfonsäure-ester 8

Produkt	Reak- tions- zeit	Aus- beute ^a [%]	Kp [°C]/torr		I.R. (KBr) ν [cm ⁻¹]	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS) δ [ppm]
			gef.	Lit.		
8a C ₆ H ₅ -O-SO ₂ -CF ₃	8 h	63 ^b (53) ^c	62°/13	66°/14 ⁵	1420, 1250, 1210, 1040	7.17–7.50 (m, 5 H _{arom})
8b n-C ₃ H ₇ -O-SO ₂ -CF ₃	3 h	73	32–35°/13	— ^d	1415, 1245, 1200, 1140, 930	1.04 (t, 3 H, J = 7 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.90 (sext, 2 H, J = 7 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 4.53 (t, 2 H, J = 7 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
8c 	3 h	80	25°/0.1	—	1410, 1240, 1200, 1140, 930	0.8–2.2 (m, 9 H _{aliph}); 4.40 (d, 2 H, J = 6 Hz, OCH ₂)
8d F ₃ C-SO ₂ -O-(CH ₂) ₁₀ -O-SO ₂ -CF ₃	4 h	91 ^c	86–88°/0.1	Öl ⁷	1415, 1245, 1210, 1145, 935	1.2–2.1 (m, 16 H _{aliph}); 4.55 (t, 4 H, J = 6.5 Hz, OCH ₂)

^a Ausbeute an destillierten Produkten bei Verwendung von Trifluoromethansulfonsäure. Die Ester **8** sind I.R.- und ¹H-N.M.R.-spektroskopisch rein.

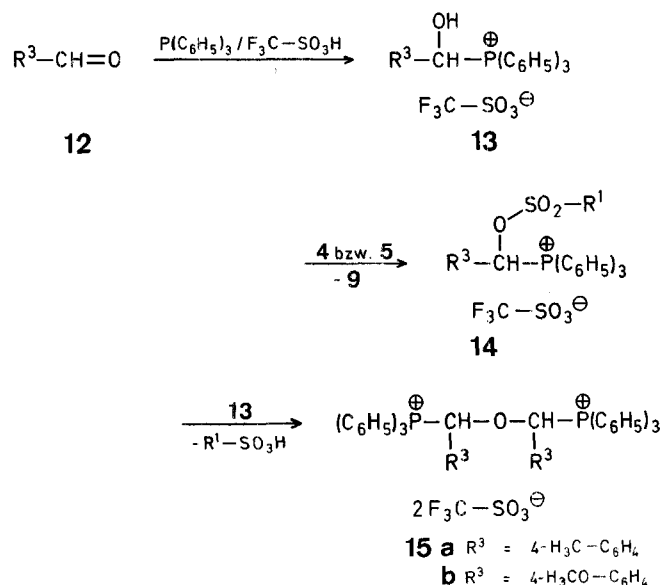
^b Nicht umgesetztes Phenol wird durch Ausschütteln mit 10%iger Natronlauge abgetrennt.

^c Ausbeute bei Verwendung von Tetrafluoroborsäure.

^d In Ref.⁶ wird **8b** als instabil beschrieben.

^e Hergestellt unter Verwendung der doppelten Menge der Dihydropyridin-Verbindung **3** und der Trifluoromethansulfonsäure. Das Produkt **8d** wird entsprechend den Angaben in Ref.⁷ durch Säulenchromatografie an Kieselgel gereinigt.

Hinweise über die überraschende Anwendungsbreite dieser Methode zur Neutralübertragung der genannten Gruppen werden vor allem aus den Ergebnissen der Umsetzung der sterisch anspruchsvollen und besonders basenempfindlichen (Hydroxymethyl)-triphenylphosphonium-Salze **13** erhalten. Salze dieses Typs lassen sich aus Aldehyden **12**, Triphenylphosphin und starken Protonensäuren, z. B. Trifluoromethansulfonsäure leicht herstellen (Scheme D)¹⁰, ihre Basenempfindlichkeit zeigt sich bereits bei Zugabe sehr sperriger Pyridinderivate: Selbst 2,6-Di-*t*-butyl-pyridin zerlegt **13** rasch unter Rückbildung der Ausgangsverbindungen.



Schema D

Werden die Salze **13** mit den Pyridiniumsalzen **4a** oder **5a** (X[−]: jeweils CF₃SO₃[−]) umgesetzt, entstehen die Bisphosphonium-Salze des Typs **15**¹¹ (Schema D). Der Reaktionsverlauf ist mit der guten Abgangsgruppenqualität der Trifluoromethansulfonyl- und der Tosyl-Gruppe¹² zu erklären: Nachdem **13** durch **4a** oder **5a** in **14** umgewandelt wurde, reagieren die Salze **14** mit überschüssigem **13** zu den Produkten **15**.

Insgesamt gelingt die Umwandlung der Aldehyde **12** in die Salze **15** im Sinne einer Vierkomponenten-Reaktion, in dem **12**, Triphenylphosphin, Trifluoromethansulfonsäure und ein Dihydropyridin-Derivat (**2** oder **3**) im Molverhältnis 2:2:2,5:1 umgesetzt werden: (Hydroxymethyl)phosphoniumsalze **13** entstehen in den genannten Lösungsmitteln ebenso rasch und quantitativ wie die Pyridinium-Salze **4a** oder **5a**, die vorangehende Isolierung von **13** ist ebenso wie die der Zwischenprodukte **14** nicht erforderlich¹³.

Die Produkte wurden durch I.R.-Spektren (Acculab 1,3 und 8, Beckman), ¹H-N.M.R.-Spektren (JNM-PMX 60 und C60 HL, Jeol) sowie Mikroanalysen (CHN-Mikroautomat, Heraeus) sowie durch Vergleich ihrer Schmelzpunkte (unkorrigiert, im Kupferblock nach Linström) mit Literaturdaten identifiziert. Sämtliche Ester wurden entsprechend den Detailangaben bis zur I.R.- und ¹H-N.M.R.-spektroskopischen Reinheit nachbehandelt. Aufgrund ihrer Empfindlichkeit konnten von den Estern **8** stimmende Mikroanalysen nicht angefertigt werden.

1-(Trifluoromethansulfonyl)-4-(*p*-toluensulfonyl)-phenylmethyl-1,4-dihydropyridin (**3**):

Verbindung **1**³ (9.0 g, 27.9 mmol) und Trifluoromethansulfonsäureanhydrid (5.9 ml, 34.8 mmol) werden in Trichloromethan (160 ml) gelöst und nach 10 min langsam mit Triethylamin (8.0 g, 79.2 mmol) versetzt. Nach 3 h wird zur Entfernung des Triethylammonium-Salzes mit Wasser (3 × 200 ml) ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt **3** aus Benzol/Petrolether (Kp: 40–60 °C) umkristallisiert; Ausbeute: 11.6 g (92%); F.: 164 °C.

C₂₀H₁₆F₃NO₄S₂ ber. C 52.74 H 3.54 N 3.07 (455.7) gef. 52.88 3.62 3.04

I.R. (KBr): ν = 1640, 1250, 1135 cm⁻¹.

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS): δ = 2.42 (s, 3 H, CH₃); 5.73 (m, 1 H, Dihydropyridin CH); 6.73–7.67 (m, 9 H_{arom} + 2 H, Dihydropyridin CH); 8.10 ppm (m, 1 H, Dihydropyridin CH).

Trifluoromethansulfonsäure-Ester **8**; allgemeine Herstellungsverfahren:

Zu einer Lösung von **3** (4.55 g, 10 mmol) in Dichloromethan (50 ml) wird Trifluoromethansulfonsäure (1.5 g, 10 mmol) bzw. eine 54%-ige etherische Lösung von Tetrafluoroborsäure (1.4 ml, 10 mmol) gegeben. Nach 10 min wird die Hydroxy-Verbindung **6** (10 mmol) in Dichloromethan (20 ml) zugegeben. Nach 3 h filtriert man vom Salz **9** ab, versetzt mit Ether (200 ml) und filtriert erneut. Die Lösungsmittel werden abdestilliert und die zurückbleibenden Ester **8** durch Kugelrohrdestillation gereinigt (Tabelle).

Bisphosphonium-Salze 15 durch Vierkomponenten-Reaktion; allgemeine Herstellungsverfahren:

Zu einer Mischung aus Aldehyd **12** (10 mmol), Triphenylphosphin (2.62 g, 10 mmol) und Trifluoromethansulfonsäure (1.88 g, 12.5 mmol) gibt man das Dihydropyridin-Derivat **3** (2.28 g, 5 mmol) und rührt 5 h. Nach Einengen wird vom Salz **9** abfiltriert. Das Produkt **15** wird durch Zugabe von Ether gefällt und aus Ethylacetat/Ether umkristallisiert.

Wird an Stelle von **3** das Dihydropyridin-Derivat **2** unter Beibehaltung der Reaktionsbedingungen und molaren Verhältnissen eingesetzt, so erhält man **15** mit gleichen Ausbeuten.

15a; Ausbeute: 3.2 g (60 %); F.: 193°C.

$C_{54}H_{46}F_6O_7P_2S_2$ ber. C 61.95 H 4.43
(1047.0) gef. 61.59 4.45

I. R. (KBr): $\nu = 1430, 1240, 1150, 1030 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-N.M.R.}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 2.40$ (s, 6H, CH_3); 6.77–8.00 ppm (m, 38 H_{arom} + 2H, $-\text{CH}=<$).

15b; Ausbeute: 3.3 g (60 %); F.: 156°C

$C_{54}H_{46}F_6O_9P_2S_2$ ber. C 60.05 H 4.30
(1079.0) gef. 59.73 4.34

I. R. (KBr): $\nu = 1435, 1250, 1150, 1025 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-N.M.R.}$ (CDCl_3/TMS): $\delta = 3.90$ (s, 6H, CH_3); 6.70–8.06 ppm (m, 38 H_{arom} + 2H, $-\text{CH}=<$).

Herrn Professor Dr. E. Ruch zum 65. Geburtstag gewidmet.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung.

Eingang: 29. Mai 1984

* Korrespondenz-Adresse.

- ¹ Übersicht: P.J. Stand, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85.
- ² P.J. Stang, T.E. Fisk, *Synthesis* **1979**, 438.
- ³ E. Anders, W. Will, A. Stankowiak, *Chem. Ber.* **116**, 3192 (1983).
- ⁴ Im Gegensatz zum Trifluoromethansulfonsäure-anhydrid erweist sich Verbindung **3** als unbegrenzt haltbar.
- ⁵ H. Niederprün, P. Voss, V. Beyl, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 20.
- ⁶ G.A. Dafforn, A. Streitwieser, Jr., *Tetrahedron Lett.* **36**, 3159 (1970).
- ⁷ E. Lindner, G. van Au, H.-J. Eberle, *Chem. Ber.* **114**, 810 (1981).
- ⁸ Tosylfluorid (**10**) wurde im Reaktionsgemisch massenspektrometrisch, der Komplex **11** mit Hilfe einer aus **1** und Bortrifluorid hergestellten Vergleichsprobe $^1\text{H-N.M.R.}$ -spektroskopisch nachgewiesen.
- ⁹ Die anionen-abhängigen Stabilitätsunterschiede der Salze **4a** bzw. **4b** erklären vermutlich auch die bei Verwendung von Trifluoromethansulfonsäure bzw. Tetrafluoroborsäure festgestellten Ausbeutenunterschiede für **8a** (Tabelle).
- ¹⁰ Vgl. hierzu die analoge Herstellung der (1-Hydroxyalkyl)-triphenylphosphonium-Chloride: H. Hoffmann, *Angew. Chem.* **72**, 77 (1960).
- ¹¹ Salze des Typs **15** haben sich als Ausgangsverbindungen zur Herstellung nichtbenzoider Aromaten bewährt; Übersicht: K.P.C. Vollhardt, *Synthesis* **1975**, 765.
- ¹² D.S. Noyce, J.A. Virgilio, *J. Org. Chem.* **37**, 2643 (1972).
- ¹³ Durch diese neuartige zu **15** führende Vierkomponenten-Synthese wird die zur Herstellung von Salzen dieses Typs sonst übliche Verwendung von hochtoxischen α, α' -Dihalogen-ethern als Ausgangsverbindungen¹¹ vermieden.