

Heinz Dworschak und Friedrich Weygand

Reaktionen des Trifluoracetyl-äthoxycarbonyl-carbens, IV¹⁾

Heterocyclenbildung und Photodimerisierung bei der Umsetzung mit Acetonitril

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 14. Juli 1967)

Die Photolyse des Trifluoracetyl-diazoessigesters in Acetonitril liefert ein substituiertes Oxazol, das zu einem einheitlichen Cyclobutanderivat mit 1.2-*cis*-Konfiguration dimerisiert.

Um zu prüfen, ob das bei der photolytischen Zersetzung von Trifluoracetyl-diazoessigester sich bildende Trifluoracetyl-äthoxycarbonyl-carben auch gegenüber Dreifachbindungen nach dem beim Aceton gefundenen Schema²⁾ reagiert, wählten wir als Reaktionspartner Acetonitril²⁾. Die Photolyse wurde in der bereits beschriebenen Weise¹⁾ ausgeführt.

Wir erhielten zu etwa 60% eine i. Vak. destillierbare, flüssige Verbindung (**1a**). Der schwarze, zähflüssige Destillationsrückstand erstarrte beim Übergießen mit Alkali kristallin. Durch sofortiges Ausäthern gelang es, ein ziemlich reines Produkt (**2a**) zu isolieren. Beide Verbindungen besitzen dieselbe elementare Zusammensetzung, entsprechend einem 1:1-Addukt von Carben und Acetonitril. Das Mol.-Gew. der kristallisierten Substanz ist doppelt so hoch wie das der flüssigen Verbindung. Wir vermuteten ähnliche Verhältnisse wie bei der Belichtung von Trifluoracetyl-diazoessigester in Aceton¹⁾ und klärten daher zunächst die Konstitution von **1a**.

Untersuchung des flüssigen Reaktionsproduktes

Aus dem IR-Spektrum, der schnellen Reaktion mit Kaliumpermanganat und der katalytischen Hydrierbarkeit³⁾ ergibt sich das Vorliegen einer Kohlenstoffdoppelbindung. Beim Behandeln mit salzsaurer 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung entsteht wie aus 2.2-Dimethyl-5-trifluormethyl-4-äthoxycarbonyl-1.3-dioxol¹⁾ das Osazon des Trifluormethylglyoxals. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit den Versuchen von *Bredereck* und Mitarbb.⁴⁾ über den Abbau von Oxazolen mit Dinitro-

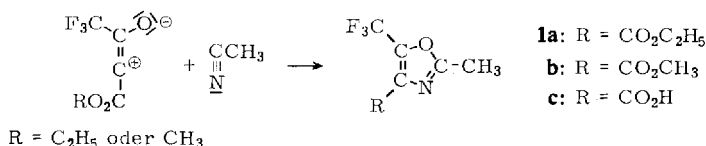
¹⁾ III. Mitteil.: *H. Dworschak* und *F. Weygand*, Chem. Ber. **101**, 289 (1968), vorstehend.

²⁾ *F. Weygand*, *H. Dworschak*, *K. Koch* und *St. Konstas*, Angew. Chem. **73**, 409 (1961); Dissertat. *H. Dworschak*, Techn. Hochschule München 1962.

³⁾ Hierbei entsteht 4.4.4-Trifluor- α -acetamino-buttersäure-äthylester, *W. Steglich*, *H.-U. Heiningner*, *H. Dworschak* und *F. Weygand*, Angew. Chem. **79**, 822 (1967).

⁴⁾ *H. Bredereck*, *R. Gompper*, *F. Reich* und *H. Gotsmann*, Chem. Ber. **93**, 2010 (1960).

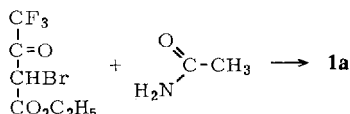
phenylhydrazin. Somit bildet sich die flüssige Verbindung durch eine 1.3:1'.2'-Cycloaddition des Carbens an die Nitrildreifachbindung⁵⁾. Sie stellt das 2-Methyl-5-trifluormethyl-4-äthoxycarbonyl-oxazol (**1a**) dar.



Die Verknüpfung des ehemaligen Carben-C-Atoms mit dem Nitrilstickstoff bewiesen wir durch Hydrolyse von **1a** mit konz. Salzsäure⁶⁾, wobei sich Glycin bildete. Da es für nichtkondensierte Oxazole eine Reihe von Synthesemöglichkeiten gibt⁷⁾, versuchten wir die Verbindung auf anderem Wege herzustellen.

Der über Trifluoracetessigester⁸⁾ leicht zugängliche α -Brom-trifluoracetessigester⁹⁾ sollte mit Acetamid das entsprechende Oxazol ergeben, in dem die N- und die O-Stellung gegenüber **1a** vertauscht sind¹⁰⁾. Mit Formamid sollte daraus, ebenso wie aus **1a**, dasselbe Imidazolderivat gewonnen werden^{7,11)}.

Es zeigte sich aber, daß das aus dem α -Brom-trifluoracetessigester mit Acetamid erhaltene Oxazol bereits mit **1a** identisch ist: Die IR-Spektren deckten sich vollständig und der Misch-Schmelzpunkt der beiden daraus gewonnenen Säuren **1c** zeigte keine Erniedrigung.



Diese zur normalen Oxazolsynthese inverse Kondensation des Amids läßt sich nur durch die Annahme erklären, daß der als Primärschritt angenommene Angriff des Sauerstoffatoms der Amidgruppe¹⁰⁾ am β -ständigen C-Atom des α -Brom-trifluoracetessigesters erfolgt, das durch den induktiven Effekt der Trifluormethylgruppe stärker positiviert ist als das das Halogenatom tragende C-Atom.

Untersuchung des kristallinen Anteils

a) Dimerisierungsversuche

Bei der Belichtung von **1a** in Acetonitril entstand das Dimere **2a** fast frei von Nebenprodukten. Im IR-Spektrum ist die auf das konjugierte System in **1a** zurückzuführende

⁵⁾ Zusammenfassung: R. Huisgen, H. König, G. Binsch und J. Sturm, Angew. Chem. **73**, 368 (1961).

⁶⁾ S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 136 (1910).

⁷⁾ Zusammenfassung: G. Theilig, Chem. Ber. **86**, 96 (1953).

⁸⁾ E. T. McBee, O. R. Pierce, H. W. Kilbourne und E. R. Wilson, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3153 (1953).

⁹⁾ Analog der α -Chlorverbindung: H. M. Hill, E. B. Towne und J. B. Dickey, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3289 (1950).

¹⁰⁾ H. Brederick und R. Gompper, Chem. Ber. **87**, 703 (1954).

¹¹⁾ H. Brederick, R. Gompper und H. Wild, Chem. Ber. **88**, 1351 (1955).

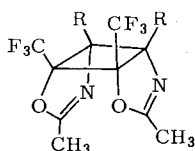
breite Bande zwischen 1580 und 1610/cm durch eine scharfe Bande bei 1672/cm ersetzt. Die Estercarbonylbande hat sich um 10/cm nach kürzeren Wellenlängen auf 1750/cm verschoben. Ferner ist eine Bande bei 925/cm vorhanden, die als Cyclobutan-gerüstschwingung gedeutet werden kann¹²⁾.

Beim Belichten von **1a** in Benzol mit einer mit einem Glaskühler umgebenen Quecksilberlampe bildete sich kein Dimeres. Damit erschöpfte sich die Analogie zum 1,3-Dioxolderivat¹⁾, denn beim Zusatz von Benzophenon als Sensibilisator wurde als einzige nach der Belichtung in kristallisierter Form isolierbare Verbindung Benzpinakon erhalten, und bei der Belichtung in anderen Lösungsmitteln unter Zusatz von Benzophenon erhielten wir stets nur das Dimere **2a**.

Es wurden auch Dimerisierungsversuche mit anderen Oxazolderivaten ausgeführt, nämlich mit 2,4,5-Trimethyl-oxazol⁷⁾, 2,4-Dimethyl-5-äthoxycarbonyl-oxazol¹³⁾ und 2-Methyl-4-phenyl-5-äthoxycarbonyl-oxazol¹⁴⁾. Keine dieser Verbindungen setzte sich beim Bestrahlen zu einem Dimeren um. Diese negativen Ergebnisse machen den ausschlaggebenden Einfluß von stark elektronegativen Substituenten, wie der Trifluormethylgruppe, auf die Cyclodimerisierungsbereitschaft einer Kohlenstoffdoppelbindung deutlich. Dieser Effekt ist z. B. auch besonders eindrucksvoll am labilen dimeren α -Äthylmercapto-acrylnitril, das nach der Oxydation zum Sulfon sofort in ein stabiles Cyclobutanderivat übergeht¹⁵⁾.

b) Konstitutionsermittlung

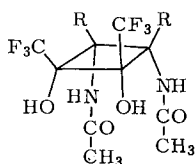
Beim Übergießen von **2a** mit 48proz. Bromwasserstoffsäure geht die Verbindung in Lösung und nach einiger Zeit kristallisiert eine neue Verbindung (**3**) aus, die nach der Elementaranalyse einen Mehrgehalt von 2 H₂O besitzt. Im IR-Spektrum sind neue, für Säureamide charakteristische Schwingungen bei 1655 und 1510/cm sowie eine NH-Bande bei 3390/cm und eine OH-Bande im Bereich von 3000 bis 3200/cm vorhanden.



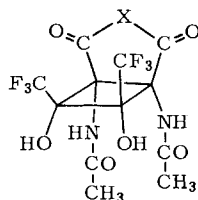
2a: R = CO₂C₂H₅

b: R = CO₂CH₃

c: R = CO₂H



3: R = CO₂C₂H₅



4a: X = O

b: X = N-C₆H₅

Wenn diese Wasseraufnahme eine hydrolytische Ringöffnung der beiden an den Cyclobutanring angegliederten Oxazolinringe darstellt, sollte das Verhalten der neuen Verbindung gegenüber Perjodat Aufschluß über die 1,2-Stellung oder 1,3-Stellung

¹²⁾ M. Avram, Gh. Mateescu, I. G. Dinulescu, E. Marica und C. D. Nenitzescu, Tetrahedron Letters [London] **1961**, 21.

¹³⁾ C. Schmid, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 1044 (1896).

¹⁴⁾ B. W. Hawk und S. M. McElvain, J. Amer. chem. Soc. **54**, 282 (1932).

¹⁵⁾ K. D. Gundermann und R. Huchting, Chem. Ber. **92**, 415 (1959).

der freigesetzten Hydroxylgruppen geben. Der Verbrauch der äquimolaren Menge an Perjodat beweist die 1,2-Stellung der Hydroxylgruppen. Zur Klärung der Frage, ob sie in *cis*- oder *trans*-Stellung stehen, wurde die von Cope¹⁶⁾ zur Konfigurationsbestimmung an *cis-trans*-isomeren Dihydroxy-cyclobutanen angewandte Methode, die auf der Abnahme des pH-Wertes bei Zugabe einer Borsäurelösung zur *cis*-Verbindung beruht, angewandt. In der Tab. sind die pH-Werte der Borsäurelösung nach Zusatz von **3** registriert. Es folgt, daß die Hydroxylgruppen *cis*-ständig sind. Somit ist die Konstitution von **3** und damit die von **2** gesichert, die sich durch eine *cis*-Kopf-Kopf-1,2-Cycloaddition bei der Photodimerisierung von **1a** ergibt.

pH-Wert-Änderung einer Borsäurelösung bei Zusatz von **3**

0.018 m Lösung von 3 in Äthanol/Wasser (1:1 v/v) pH = 3.90 ccm	0.1 m Borsäure in Wasser pH = 5.35 ccm	pH-Wert
10	20	3.83
10	10	3.80
10	5	3.62
20	5	3.52
30	5	3.52

Beim Versuch, den Diester **2a** in die Säure **2c** durch Verseifen und Ansäuern zu überführen, fiel nichts aus. Daher wurde ein bereits bei den Dioxoldimeren¹⁾ eingeschlagener Weg beschritten. Die Carbonsäure des Monomeren (**1c**) wurde in Acetonitril belichtet, wobei das Cyclobutanderivat schon während der Belichtung ausfiel. Durch sofortige Umsetzung mit Diazomethan erhielten wir den Dimethylester **2b**, der identisch ist mit der aus dem monomeren Methylester **1b** erhaltenen Verbindung.

Läßt man die Säure **2c** einige Zeit stehen, so verwandelt sie sich in das innere Anhydrid **4a**, wobei sich auf der einen Seite die Oxazolringe geöffnet haben und sich auf der anderen Seite der Ringebene ein cyclisches Anhydrid gebildet hat. Das Anhydrid ist in Wasser gut löslich, was den scheinbaren Mißerfolg bei der versuchten Herstellung der Dicarbonsäure erklärt. Im IR-Spektrum von **4a** sind die beiden für cyclische Anhydride charakteristischen Schwingungen bei 1850 und 1800/cm vorhanden. Beim Behandeln mit Anilin bildet sich das Phenylimid (**4b**).

Wir danken dem *Bundesministerium für Wissenschaftliche Forschung* für die Förderung dieser Arbeit und Herrn Prof. H.-G. Boit, Beilstein-Institut, Frankfurt am Main, für den Nomenklaturvorschlag sowie Herrn Dr. H. Kelker, Analytisches Laboratorium der Farbwerke Hoechst AG, für die Fluoranalysen.

¹⁶⁾ A. C. Cope und E. C. Herrick, J. Amer. chem. Soc. **72**, 983 (1950).

Beschreibung der Versuche

2-Methyl-5-trifluormethyl-4-äthoxycarbonyl-oxazol (**1a**)

a) Aus Trifluoracetyl-diazoessigester und Acetonitril: Die Herstellung erfolgte analog derjenigen der entsprechenden Dioxolverbindung¹⁾ durch Photolyse. Ausb. 55–60%, Sdp.₁₀ 81°. Aus dem Destillationsrückstand wurde **2a** (s. weiter unten) isoliert.

$C_8H_8F_3NO_3$ (223.1) Ber. C 43.06 H 3.61 N 6.28 Gef. C 42.56 H 3.60 N 6.02

Mehrstdg. Erhitzen von **1a** in salzsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung auf dem sied. Wasserbad lieferte Trifluormethylglyoxal-bis-[2,4-dinitro-phenylhydrazon], aus Dimethylformamid Schmp.¹⁾ und Misch-Schmp. 254°.

Zur Hydrolyse wurde **1a** in konz. Salzsäure 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach Eindampfen i. Vak. papierchromatographisch Glycin nachgewiesen (Phenol/Wasser), R_F 0.42, Glycin R_F 0.42₅.

b) Aus 4,4,4-Trifluor-2-brom-3-oxo-buttersäure-äthylester und Acetamid: Durch Zugabe von 30 g Brom zu 29 g gut gekühltem und gerührtem Trifluoracetessigester, Absaugen des gebildeten Bromwasserstoffs i. Vak. und Destillation wurde in 76proz. Ausb. 4,4,4-Trifluor-2-brom-3-oxo-buttersäure-äthylester (Sdp.₁₀ 64–67°) hergestellt. Die Gesamtmenge wurde mit einem mehrfachen Überschuß an Acetamid in einem mit einem Luftpühler versehenen Kolben auf 150° erhitzt. Nach 2 Stdn. wurde die Schmelze in Wasser gegossen, anschließend ausgeäthert. Nach der Vakuumdestillation (Sdp.₁₀ 110°, Ausb. ~15%) erfolgte die Identifizierung durch das IR-Spektrum sowie durch Schmp. und Misch-Schmp. der daraus erhaltenen Säure (**1c**).

2-Methyl-5-trifluormethyl-4-methoxycarbonyl-oxazol (**1b**): Analog **1a** aus dem Trifluoracetyl-diazoessigsäure-methylester durch Belichten in Acetonitril, Sdp.₁₀ 95°.

2-Methyl-5-trifluormethyl-4-carboxy-oxazol (**1c**): Beim Schütteln des Äthylesters (**1a**) in verd. Natronlauge ging die Verbindung innerhalb 15 Min. in Lösung. Nach dem Ansäuern wurde ausgeäthert, aus Wasser umkristallisiert und bei 140°/10 Torr sublimiert. Schmp. 159° (abgeschmolzenes Röhrchen). Der nach b) gewonnene Äthylester wurde ebenso verseift. Die umkristallisierte Säure ist nach Schmp. und Misch-Schmp. 159° identisch mit **1c**.

$C_6H_4F_3NO_3$ (195.1) Ber. C 36.93 H 2.07 N 7.18 Gef. C 37.33 H 2.28 N 6.89

2,5-Dimethyl-6ac.6bc-bis-trifluormethyl-3a.3b.6a.6b-tetrahydro-cyclobuta[1.2-d:4.3-d']bis-oxazol-dicarbonssäure-(3ar.3bc)-diäthylester (**2a**): Der teerige Rückstand, der beim Abdestillieren von **1a** hinterblieben war, wurde mit verd. Natronlauge geschüttelt, worauf ausgeäthert wurde. Beim langsamen Einlegen kristallisierte die Verbindung aus. Sie wurde auf Ton abgepreßt, aus Ligroin umkristallisiert und i. Vak. sublimiert. Ausb. 10%, bez. auf eingesetzte Diazoverbindung, Schmp. 123°. Um mehr Material zu erhalten, wurde **1a** in Acetonitril belichtet; die Ausbeuten hingen von der Belichtungsdauer ab.

$C_{16}H_{16}F_6N_2O_6$ (446.3) Ber. C 43.06 H 3.61 F 25.54 N 6.28

Gef. C 43.42 H 3.83 F 22.9 N 5.84

Mol.-Gew. 429; 450 (Campher)

2b (der **2a** entsprechende Dimethylester): **1b** wurde in Acetonitril belichtet. Aus Methanol 3mal umkristallisiert, Schmp. 193°.

$C_{14}H_{12}F_6N_2O_6$ (418.3) Ber. C 40.20 H 2.89 N 6.70 Gef. C 40.16 H 2.97 N 6.66

2c (die **2a** entsprechende Dicarbonssäure): Eine konz. Lösung von **1c** in Acetonitril wurde belichtet. Nach etwa 2 Stdn. begann **2c** auszufallen. Es wurde im Verlaufe der Bestrahlung 3mal entfernt. Schmp. der frisch hergestellten und auf Ton abgepreßten Verbindung 210° (Zers.), Ausb. fast quantitativ.

Eine Probe wurde sogleich nach der Isolierung mit äther. *Diazomethan*-Lösung übergossen. Aus Methanol Schmp. 185–188°, Misch-Schmp. mit dem *Dimethylester* **2b** bei 188–189°.

1t.2t-Bis-acetamino-3t.4t-dihydroxy-3c.4c-bis-trifluormethyl-cyclobutan-dicarbonsäure-(1r.2c)-diäthylester (3): **2a** wurde in konz. *Bromwasserstoffsäure* gelöst. Innerhalb einiger Stdn. begann die Abscheidung von groben Kristallen, die in Äther unlöslich sind. Die Verbindung ist neutral und enthält kein Brom. Aus Wasser unter Zusatz von wenig Äthanol oder Aceton umkristallisiert, Schmp. 142–144°, Ausb. fast quantitativ.

$C_{16}H_{20}F_6N_2O_8$ (482.3) Ber. C 39.84 H 4.18 N 5.81 Gef. C 39.70 H 4.10 N 5.84

17.4 mg (0.036 mMol) **3** verbrauchten in Wasser innerhalb 2.5 Stdn. bei 20° 0.4 ccm 0.1 *n* Natriumperjodat, entsprechend 0.04 mMol.

1t.2t-Bis-acetamino-3t.4t-dihydroxy-3c.4c-bis-trifluormethyl-cyclobutan-dicarbonsäure-(1r.2c)-anhydrid (4a): Beim Aufbewahren der *Dicarbonsäure* **2c** stieg der Schmp. an und nach Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von wenig Methanol erreichte er den Endwert von 252°.

$C_{12}H_{10}F_6N_2O_7$ (408.2) Ber. C 35.30 H 2.47 N 6.86 Gef. C 35.35 H 2.53 N 7.12

1t.2t-Bis-acetamino-3t.4t-dihydroxy-3c.4c-bis-trifluormethyl-cyclobutan-dicarbonsäure-(1r.2c)-phenylimid (4b): Das *Anhydrid* **4a** wurde mit *Anilin* übergossen. Anderntags wurde der Anilinüberschuß durch Digerieren mit Salzsäure entfernt und der Rückstand auf Ton getrocknet. Aus Benzol/Ligroin Schmp. 275° (Zers.). Im IR-Spektrum charakteristische Schwingungen für 5-Ring-Phenylimide bei 1820 und 1730/cm.

$C_{18}H_{15}F_6N_3O_6$ (483.3) Ber. C 44.73 H 3.13 N 8.68 Gef. C 45.69 H 3.64 N 8.37

[317/67]