

Received: December 5, 1986; accepted: March 7, 1987

3-TRIFLUORMETHYL-1H-1,2,4-TRIAZOLE AUS 5,5-BIS(TRIFLUOR-
METHYL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-INEN [1]

KLAUS BURGER* UND THOMAS KAHL

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität
München
Lichtenbergstrasse 4, D-8046 Garching bei München (B.R.D.)

ZUSAMMENFASSUNG

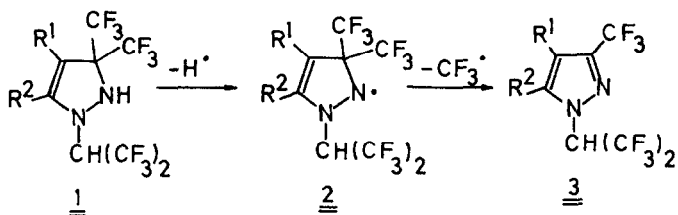
Die Thermolyse von 5,5-Bis(trifluormethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-inen 10 liefert unter Fluoroformabspaltung 3-Trifluormethyl-1H-1,2,4-triazole 13. Die Verbindungen 10 sind aus 4,4-Bis(trifluormethyl)-1,3-diazabuta-1,3-dienen 4 und Stickstoffwasserstoffsäure zugänglich.

SUMMARY

Thermolysis of 5,5-bis(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-ines 10 yields 3-trifluoromethyl-1H-1,2,4-triazoles 13 on elimination of trifluoromethane. Compounds 10 are readily available by reaction of 4,4-bis(trifluoromethyl)-1,3-diazabuta-1,3-dienes 4 with hydrazoic acid.

EINLEITUNG

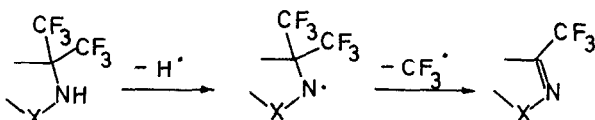
5,5-Bis(trifluormethyl)-1H-3-pyrazoline 1 können durch Erhitzen in 3-Trifluormethylpyrazole 3 überführt werden. Die Fluoroform-Eliminierung verläuft nach einem Radikal-Ketten-Mechanismus [2].



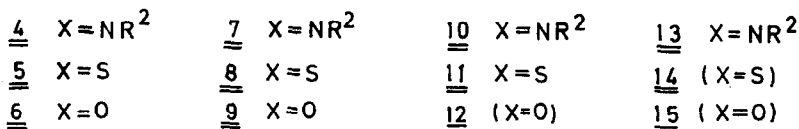
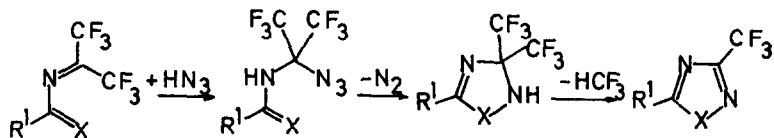
Da die Neuentwicklung von Methoden zur positionsselektiven Einführung von Trifluormethylgruppen in Heterocyclen wegen der zum Teil überraschenden biologischen Aktivität von trifluormethyl-substituierten Verbindungen von aktuellem Interesse ist [3-5], haben wir die eingangs beschriebene Reaktion, nämlich die selektive Einführung einer Trifluormethylgruppe, ausgehend von Hexafluoraceton bzw. Hexafluoraceton-Derivaten mit nachfolgender Fluoroform-Eliminierung, im Hinblick auf eine breitere Anwendungsmöglichkeit untersucht.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die beim Übergang 1 → 3 durchlaufene Zwischenstufe 2 ist ein cd-stabilisiertes Radikal [6]. Die das Radikalzentrum flankierende (CF₃)₂C-Gruppe fungiert als Elektronenakzeptor, der Stickstoff (X = NR²) als -Donor. Das primär gebildete Radikal aromatisiert unter Ausstoßung eines Trifluormethyl-Radikals (β-Spaltung) [7,8]. In diesem Zusammenhang interessierte uns, inwieweit die überraschend leicht verlaufende Fluoroform-Eliminierung eine charakteristische Eigenschaft der Substruktur -C(CF₃)₂-NH-X- (X = NR², S, O) ist. Speziell sollte der Einfluß des Skelettatoms X auf den Eliminierungsprozeß untersucht werden.



Zu diesem Zweck synthetisierten wir, ausgehend von den trifluormethyl-substituierten Heterodienen 4-6 [9-11] und Stickstoffwasserstoffsäure, die Azide 7-9.



Bereits beim thermisch induzierten Ringschluß von 7 wird die Fluoroform-Eliminierung (10 → 13) als Nebenreaktion beobachtet. Die Fluoroform-Abspaltung aus den analysenreinen Verbindungen 10 erfolgt sowohl in Lösung als auch in Substanz bereits bei Raumtemperatur im Verlauf einiger Tage quantitativ. Bei Temperaturen unter -10°C sind die Proben über längere Zeit stabil.

Abgesehen von Blitzthermolysen sind Aromatisierungen unter Eliminierung von Kohlenwasserstoffen bislang eine Rarität [12-15].

Die HCF₃-Eliminierung in Lösung kann durch Hydrochinon-Zusatz verlangsamt, durch die Zugabe von Radikalstartern beschleunigt werden. Da 4,4-Bis(trifluormethyl)-1,3-diazabutadiene 4 aus Amidinen und Hexafluoracetone gut zugänglich sind [10], steht hiermit ein neuer, präparativ einfacher Zugang zu Trifluormethyl-1H-1,2,4-triazolen 13 zur Verfügung.

Beim thermischen Ringschluß der schwefelanalogen Azide (8 → 11), die nicht isoliert wurden, kann die Konkurrenz der Fluoroform-Abspaltung nicht beobachtet werden. Auch weiteres Erhitzen in Gegenwart von Radikalstartern führt nicht zu den erwünschten 3-Trifluormethyl-1,2,4-Thiadiazolen 14.

Im Fall der sauerstoffanalogen Hetero-1,3-diene 6 [9] gelingt nur noch der erste Reaktionsschritt (6 → 9) der oben beschriebenen Reaktionssequenz. Die zur Abspaltung des Stickstoffes benötigte Temperatur (>170°C) führt zur vollständigen Zersetzung der Ausgangsprodukte 9.

Damit scheint die nucleophile Kapazität des terminalen Skelettatoms X in 7-9 für die Abspaltungstendenz von Stickstoff aus der Azidfunktion von entscheidender Bedeutung zu sein, was für eine Partizipierung von X beim Stickstoffabspaltungsprozeß spricht [16].

Die thermisch induzierte Fluoroform-Abspaltung aus der Substruktur $-C(CF_3)_2-NH-X$ scheint im Falle von Fünfringen nach den bisher vorliegenden Ergebnissen auf den Spezialfall $X = NR^2$ begrenzt zu sein. Beim Übergang von $R^2 = \text{Alkyl}$ zu $R^2 = \text{Aryl}$ nimmt die Fluoroform-Abspaltungstendenz deutlich zu. Das Optimum wurde bislang für $R^2 = \text{Mesityl}$ gefunden. Die Eliminierungstendenz ist damit direkt proportional zur Stabilität von Hydrazylnradikalen [17], die wir konsequenterweise als Zwischenstufen postulieren.

Über das Verhalten der Verbindungen 7-9 bei der Blitzthermolysen berichten wir an anderer Stelle.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (nicht korrigiert) wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi), die IR-Spektren mit den Perkin-Elmer-Geräten 157G bzw. 257, die 1H -NMR-Spektren mit dem Jeol-Gerät JMN-PMX 60 (Tetramethylsilan als interner Standard), die ^{13}C -NMR-Spektren mit den Jeol-Geräten JMN-FX 60 und JMN-FX 90 (Tetramethylsilan als interner Standard), die ^{19}F -NMR-Spektren mit dem Jeol-Gerät C 60 HL (Trifluoressigsäure als externer Standard, tieffeldverschobene Signale mit positivem Vorzeichen) aufgenommen.

TABELLE 1

| Nr. | R ¹ | R ² | Ausb. [%] | Fp./Kp. [°C(Torr)] | Summenformel ^a Molmasse | I.R. ^b v[cm ⁻¹] |
|------------|--|--------------------------------|--------------|-----------------------|---|---|
| <u>7a</u> | C ₆ H ₅ | C ₈ H ₉ | 82 | 64 | C ₁₈ H ₁₅ F ₆ N ₅ 415,35 | 3390, 2135 1615, 1580 |
| <u>7b</u> | C ₆ H ₅ | C ₉ H ₁₁ | 85 | 105 | C ₁₉ H ₁₇ F ₆ N ₅ 429,37 | 3385, 2145 1645, 1605 |
| <u>7c</u> | o-C ₆ H ₄ Cl | C ₈ H ₉ | 77 | 124 | C ₁₈ H ₁₄ ClF ₆ N ₅ 449,80 | 3370, 2140 1650, 1590 |
| <u>9a</u> | C ₆ H ₅ | --- | 83 | 90 | C ₁₀ H ₆ F ₆ N ₄ O 312,18 | 3295, 2155 1692, 1530 |
| <u>9b</u> | p-CH ₃ OC ₆ H ₄ | --- | 89 | 88 | C ₁₁ H ₈ F ₆ N ₄ O ₂ 342,20 | 3305, 2160 1680, 1510 |
| <u>9c</u> | p-C ₆ H ₄ Cl | --- | 86 | 67 | C ₁₀ H ₅ ClF ₆ N ₄ O 346,62 | 3300, 2160 1680, 1530 |
| <u>10a</u> | C ₆ H ₅ | C ₈ H ₉ | 45 | 114 | C ₁₈ H ₁₅ F ₆ N ₃ 387,34 | 3285, 1605 1595, 1550 |
| <u>10b</u> | C ₆ H ₅ | C ₉ H ₁₁ | 38 | 89 | C ₁₉ H ₁₇ F ₆ N ₃ 401,36 | 3280, 1605 1590, 1545 |
| <u>11a</u> | C ₆ H ₅ | --- | 25 | 60(0,6) ^c | C ₁₀ H ₆ F ₆ N ₂ S 300,22 | 3360 - 3100 1595 ^d |
| <u>11b</u> | p-CH ₃ C ₆ H ₄ | --- | 17 | 38 | C ₁₁ H ₈ F ₆ N ₂ S 314,26 | 3350 - 3200 1595 |
| <u>11c</u> | p-C ₆ H ₄ Cl | --- | 20 | 80(0,6) ^c | C ₁₀ H ₅ ClF ₆ N ₂ S 334,67 | 3300 - 3100 1595 ^d |
| <u>13a</u> | C ₆ H ₅ | C ₈ H ₉ | 90 | 110(0,4) ^c | C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃ 317,32 | 1455 ^d |
| <u>13b</u> | C ₆ H ₅ | C ₉ H ₁₁ | 92 | 125(0,6) ^c | C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ 331,35 | 1470 ^d |
| <u>13c</u> | o-C ₆ H ₄ Cl | C ₈ H ₉ | 90 | 104 | C ₁₇ H ₁₃ ClF ₃ N ₃ 351,76 | 1595, 1465 |

^a Für alle Verb. liegen korrekte Elementaranalysen vor.- ^b In Kaliumbromid (KBr) aufgenommen.- ^c Temp. und Druck bei der Kugelrohrdestillation (Fa. Büchi KGR-50).- ^d Als Film aufgenommen.

TABELLE 2

| Nr. | $^{19}\text{F-N.M.R.}^a$ δ [ppm] | $^1\text{H-N.M.R.}^a$ δ [ppm] |
|------------------------|--|---|
| <u>7a</u> | 3,86 (str.; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 2,17 (s, 6H; o-CH_3), 6,83 (str.; 3 Aram.-H), 6,60 - 7,40 (m; 5 Aram.-H und NH) |
| <u>7b</u> | 3,86 (str.; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 2,04 (s, 6H; o-CH_3), 2,12 (s, 3H; p-CH_3), 6,60 (str.; 2 Aram.-H), 6,85 - 7,37 (m; 5 Aram.-H und NH) |
| <u>7c</u> ^b | 2,93/4,31 (str.; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 2,32 (s, 6H; o-CH_3), 5,60 (str.; NH), 7,00 (str.; 3 Aram.-H), 7,41 (m; 4 Aram.-H) |
| <u>9a</u> | 2,87 (s; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 6,75 (str.; NH), 7,20 - 8,00 (m; 5 Aram.-H) |
| <u>9b</u> | 2,93 (s; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 3,90 (s, 3H; OCH_3), 6,60 (str.; NH), 6,80 - 7,15 (m; 2 Aram.-H), 7,65 - 8,00 (m; 2 Aram.-H) |
| <u>9c</u> | 2,98 (s; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 6,83 (str.; NH), 7,23 - 7,87 (m; 4 Aram.-H) |
| <u>10a</u> | 0,08 (s; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 2,25 (s, 6H; o-CH_3), 5,37 (str.; NH), 7,00 - 7,88 (m; 8 Aram.-H) |
| <u>10b</u> | 0,00 (s; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 2,17 (s, 6H; o-CH_3), 2,23 (s, 3H; p-CH_3), 5,23 (str.; NH), 6,76 (str.; 2 Aram.-H), 7,05 - 7,60 (m; 5 Aram.-H) |
| <u>11a</u> | 1,70 (s; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 3,67 (str.; NH), 7,17 - 7,83 (m; 5 Aram.-H) |
| <u>11b</u> | 1,87 (s; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 2,36 (s, 3H; CH_3), 3,77 (str.; NH), 7,10 - 7,40 (m; 2 Aram.-H), 7,55 - 7,80 (m; 2 Aram.-H) |
| <u>11c</u> | 1,83 (s; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) | 3,87 (str.; NH), 7,30 - 7,87 (m; 4 Aram.-H) |
| <u>13a</u> | 13,30 (s; $=\text{C-CF}_3$) | 2,00 (s, 6H; o-CH_3), 7,10 - 7,63 (m; 8 Aram.-H) |
| <u>13b</u> | 13,30 (s; $=\text{C-CF}_3$) | 1,93 (s, 6H; o-CH_3), 2,37 (s, 3H; p-CH_3), 7,00 (str.; 2 Aram.-H), 7,20 - 7,73 (m; 5 Aram.-H) |
| <u>13c</u> | 13,43 (s; $=\text{C-CF}_3$) | 2,03 (s, 6H; o-CH_3), 6,93 - 7,50 (m; 7 Aram.-H) |

^a In Deuteriochloroform (CDCl_3) aufgenommen. - ^b Tautomerengemisch.

C_8H_9 $\hat{=}$ 2,6-Dimethylphenyl;

C_9H_{11} $\hat{=}$ 2,4,6-Trimethylphenyl;

TABELLE 3

| Nr. | $^{13}\text{C-N.M.R.}^a$ δ [ppm] |
|------------------------|---|
| <u>7a</u> | 18,5 (<u>o-CH₃</u>), 80,9 (sept., J=29Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 122,2 (q, J=290Hz; <u>CF₃</u>), 127,5 - 135,9 (Arom.- <u>C</u>), 161,2 (<u>N-C-N</u>) |
| <u>7b</u> | 18,4 (<u>o-CH₃</u>), 20,9 (<u>p-CH₃</u>), 81,0 (sept., J=29Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 122,4 (q, J=291Hz; <u>CF₃</u>), 127,7 - 137,3 (Arom.- <u>C</u>), 161,5 (<u>N-C-N</u>) |
| <u>7c</u> ^b | 18,2/18,7 (<u>o-CH₃</u>), 81,1 (sept., J=29Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 121,6 (q, J=288Hz; <u>CF₃</u>)/122,3 (q, J=291Hz; <u>CF₃</u>), 126,8 - 136,4 (Arom.- <u>C</u>), 157,3/158,7 (<u>N-C-N</u>) |
| <u>9a</u> | 76,5 (sept., J=32Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 121,2 (q, J=290Hz; <u>CF₃</u>), 127,3 - 133,2 (Arom.- <u>C</u>), 166,4 (<u>C=O</u>) |
| <u>9b</u> | 55,4 (<u>OCH₃</u>), 76,5 (sept., J=31Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 121,2 (q, J=291Hz; <u>CF₃</u>), 114,4 - 163,6 (Arom.- <u>C</u>), 165,7 (<u>C=O</u>) |
| <u>9c</u> | 76,3 (sept., J=32Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 121,0 (q, J=291Hz; <u>CF₃</u>), 128,6 - 139,6 (Arom.- <u>C</u>), 165,6 (<u>C=O</u>) |
| <u>10a</u> | 17,7 (<u>o-CH₃</u>), 88,6 (sept., J=30Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 122,1 (q, J=287Hz; <u>CF₃</u>), 127,6 - 137,9 (Arom.- <u>C</u>), 164,3 (<u>C-3</u>) |
| <u>10b</u> | 17,5 (<u>o-CH₃</u>), 21,0 (<u>p-CH₃</u>), 88,5 (sept., J=30Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 122,2 (q, J=286Hz; <u>CF₃</u>), 126,7 - 140,1 (Arom.- <u>C</u>), 164,4 (<u>C-3</u>) |
| <u>11a</u> | 102,0 (sept., J=30Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 122,1 (q, J=287Hz; <u>CF₃</u>), 128,9 - 133,7 (Arom.- <u>C</u>), 179,3 (<u>C-5</u>) |
| <u>11b</u> | 21,7 (<u>CH₃</u>), 101,8 (sept., J=30Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 122,0 (q, J=288Hz; <u>CF₃</u>), 126,5 - 144,7 (Arom.- <u>C</u>), 178,9 (<u>C-5</u>) |
| <u>11c</u> | 101,9 (sept., J=30Hz; <u>C(CF₃)₂</u>), 122,0 (q, J=289Hz; <u>CF₃</u>), 128,4 - 140,1 (Arom.- <u>C</u>), 178,0 (<u>C-5</u>) |
| <u>13a</u> | 17,5 (<u>o-CH₃</u>), 119,5 (q, J=270Hz; <u>CF₃</u>), 126,4 - 135,7 (Arom.- <u>C</u>), 154,3 (q, J=40Hz; = <u>C-CF₃</u>), 156,2 (<u>C-5</u>) |
| <u>13b</u> | 17,4 (<u>o-CH₃</u>), 21,2 (<u>p-CH₃</u>), 119,4 (q, J=270Hz; <u>CF₃</u>), 126,6 - 140,7 (Arom.- <u>C</u>), 154,3 (q, J=39Hz; = <u>C-CF₃</u>), 156,3 (<u>C-5</u>) |
| <u>13c</u> | 17,8 (<u>o-CH₃</u>), 119,3 (q, J=270Hz; <u>CF₃</u>), 125,8 - 135,6 (Arom.- <u>C</u>), 154,1 (q, J=40Hz; = <u>C-CF₃</u>), 154,8 (<u>C-5</u>) |

^a In Deuteriochloroform (CDCl₃) aufgenommen. - ^b Tautomerengemisch.

Synthese von N-[(1-Azido-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl)-ethyl]-N'-aryl-benzamidinen 7 und -benzamidinen 9

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu 10 mmol des Heterodiens 4 bzw. 6 werden bei Raumtemperatur langsam 12 ml einer etwa einmolaren Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Toluol getropft, wobei eine deutliche Erwärmung der Lösung festzustellen ist. Man entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert die Benzamidine 7 aus Hexan, die Benzamide 9 aus Chloroform/Hexan (1:3) um.

Synthese von 5,5-Bis(trifluormethyl)-2-aryl-3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-inen 10

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 5 mmol 7 werden in 5 ml wasserfreiem Mesitylen 1-2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Fortgang der Reaktion wird ^{19}F -NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das anfallende Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel (Schichtdicke 15 cm; Eluent Chloroform) unterworfen. Die Umkristallisation erfolgt aus Hexan.

Synthese von 3,3-Bis(trifluormethyl)-5-aryl-1,2,4-thiadiazol-4-inen 11

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 10 mmol des Heterodiens 5 und 15 ml einer etwa einmolaren Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Toluol werden 10-14 Tage unter Rückfluß erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wird ^{19}F -NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender Säulenchromatographie an Kieselgel (Schichtdicke 25 cm; Eluent Chloroform) wird das Rohprodukt einer Kugelrohrdestillation unterzogen. Die 1,2,4-Thiadiazol-4-ine fallen als hellgelbe Öle an, von denen nur 11b aus Hexan in Form langer weißer Nadeln kristallisiert.

Synthese von 1-Aryl-5-phenyl-3-trifluormethyl-1H-1,2,4-triazolen 13

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 5 mmol 10 werden in 10 ml Toluol mit einer katalytischen Menge Azobisisobutyronitril 6-8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Fortgang der Reaktion

wird ^{19}F -NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Während 13a und 13b als farblose Öle anfallen, kristallisiert 13c und kann aus Hexan umkristallisiert werden.

DANKSAGUNG

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen. Der Firma Hoechst AG, Frankfurt, sind wir für Chemikalienspenden zu Dank verpflichtet.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 vorgetragen beim:
'Centenary of the Isolation of Fluorine,' Int. Symposium,
Paris, August 1986.

Rhône Poulenc Conference, 'Synthesis of aromatic and
heterocyclic compounds substituted by a limited number
of fluorine atoms or short chain fluorinated groups',
1. und 2. September 1986.
- 2 K. Burger, F. Hein, O. Dengler und J. Elguero
J. Fluorine Chem. 19, 437 (1982).
- 3 W.T. Flowers in R.E. Banks (Ed.), Fluorocarbon and
related Chemistry, Specialists Periodical Reports, Chem.
Soc., 3 (1976) 466 und dort zit. Literatur.
- 4 W.A. Gregory und J.G. Whitney, U.S. Pat. 3 414 615 (1968).
- 5 P. Bouchet, C. Coquelet und J. Elguero
Bull. Soc. Chim. France 171 (1977).
- 6 H.G. Viehe, R. Merényi, L. Stella und Z. Janousek
Angew. Chem. 91, 982 (1979).
Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 18, 917 (1979).
- 7 F. Minisci und R. Galli
Tetrahedron Lett. 23, 2531 (1966).
- 8 C.J. Michejda, D.H. Campbell, D.H. Sieh und S.R. Koepke
in W.A. Pryor (Ed.), 'Organic Free Radicals',
ACS-Symposium Series 69, Am. Chem. Soc., Washington D.C.,
S. 292 ff. (1978).

- 9 W. Steglich, K. Burger, M. Dürr und E. Burgis
Chem. Ber. 107, 1488 (1974).
- 10 K. Burger, R. Ottlinger und J. Albanbauer
Chem. Ber. 110, 2114 (1977).
- 11 K. Burger, S. Penninger, M. Greisel und E. Daltrozso
J. Fluorine Chem. 15, 1 (1980).
- 12a R.C. Elderfield und K.L. Burgess
J. Am. Chem. Soc. 82, 1975 (1960).
- 12b R.C. Elderfield und E.C. McClenachan
J. Am. Chem. Soc. 82, 1982 (1960).
- 13 C. Engler und P. Riehm
Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 2245 (1885).
- 14 E.J. Zobian, W.S. Kelley und H.C. Dunathan
J. Org. Chem. 29, 584 (1964).
- 15a D. Craig, J. Am. Chem. Soc. 60, 1458 (1938).
- b W.R. Vaughan, Org. Synth. Coll. Vol. III, 329 (1955)
- 16 R.A. Abramovitch und E.P. Kyba in P. Patai (Ed.), The
Chemistry of the Azido Group, Intersc. Publ., London,
S. 261 ff. (1971).
- 17 R.I. Walter, J. Am. Chem. Soc. 88, 1923 (1966).