

Überraschende Reaktionen von 4,4-Bis(trifluormethyl)-1-oxa-3-azabuta- 1,3-dienen: Tandem-Reaktion mit Acrylnitril[#]

J. Cyrener und K. Burger*

Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig, D-04103 Leipzig, Bundesrepublik Deutschland

Unexpected Reactions of 4,4-Bis(trifluoromethyl)-1-oxa-3-azabuta-1,3-dienes – Tandem Reaction with Acrylonitrile

Summary. 4,4-Bis(trifluoromethyl)-1-oxa-3-azabuta-1,3-dienes and acrylonitrile react in the presence of equimolar amounts of 4-dimethylaminopyridine (*DMAP*) to give 2:1-adducts. A sequential [4 + 2] cycloaddition is proposed.

Keywords. [4 + 2] Cycloaddition; Site selectivity; 4,4-Bis(trifluoromethyl)-1-oxa-3-azabuta-1,3-dienes; 4-Dimethylaminopyridine; Tandem reaction.

Einleitung

α,β -Ungesättigte Nitrile stellen reaktive Dienophile für [4 + 2]-Cycloadditionen dar. Bei der Sichtung des umfangreichen experimentellen Materials fällt auf, daß [4 + 2]-Cycloadditionsprozesse von α,β -ungesättigten Nitrilen an 1,3-Diene bzw. Hetero-1,3-diene in der Regel positionsspezifisch an der CC-Mehrfachbindung erfolgen [1–7].

Abweichungen von diesem Selektivitätsmuster sind bislang eine Rarität. Sie werden z.B. beim Einsatz von sehr elektronenarmen Hetero-1,3-dienen, wie 4,4-Bis(trifluormethyl)-1-hetero-3-azabuta-1,3-dienen (**1–3**) [8–13] und Keteniminiumsalzen [13, 14], beobachtet. Hier scheint die [4 + 2]-Cycloaddition ausschließlich über die CN-Dreifachbindung von α,β -ungesättigten Nitrilen zu verlaufen. Wir erklären dieses Selektivitätsphänomen mit einem ladungskontrollierten Reaktionsablauf. Zunächst findet ein nucleophiler Angriff des Stickstoffatoms der Nitrilfunktion, das die Position höchster Elektronendichte repräsentiert, auf das elektronenarme trifluormethylgruppen-bestückte Kohlenstoffatom 4 der Heterodiene **1–3** statt. Dabei wird eine optimal stabilisierte 1,x-dipolare Zwischenstufe **4** gebildet, die unter Ladungsausgleich einer zum Sechsring **5** führenden Heterocyclisierung unterliegt [15].

[#] Prof. Dr. Rolf Huisgen zum 75. Geburtstag gewidmet

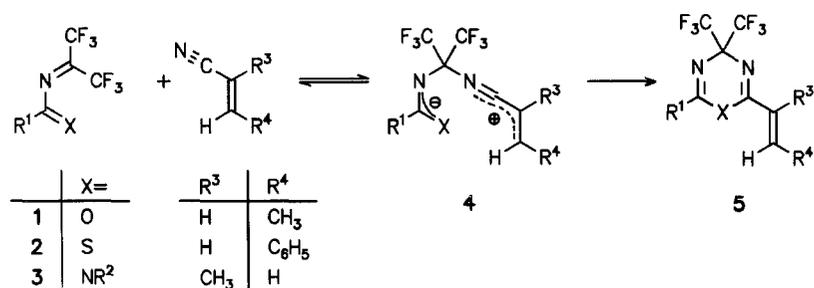


Abb. 1

Ergebnisse und Diskussion

Wir haben vor kurzem berichtet, daß die Seitenspezifität von Cycloadditionen durch Auxiliare gesteuert werden kann [16, 17]. Im Rahmen dieser Untersuchungen fanden wir einen unerwarteten Reaktionsverlauf bei der Umsetzung von 4,4-Bis(trifluormethyl)-1-oxa-3-azabuta-1,3-dienen (**1**) mit Acrylnitril in Anwesenheit äquimolarer Mengen an 4-Dimethylaminopyridin (*DMAP*) [18]. ¹⁹F-NMR-spektroskopisch kann die Bildung nur eines 2:1-Addukts festgestellt werden.

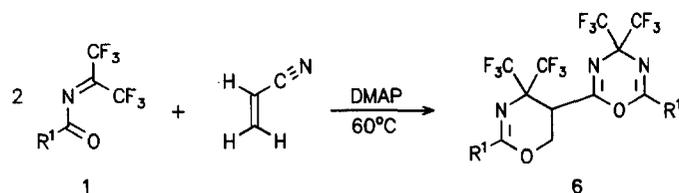


Abb. 2

Die Strukturzuordnung für die Verbindungen **6** basiert auf dem Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen der bekannten bis(trifluormethyl)-substituierten Sechsringheterocyclen vom Typ **7** [17, 19], **8** [17, 19], **9** [17] und **10** [17].

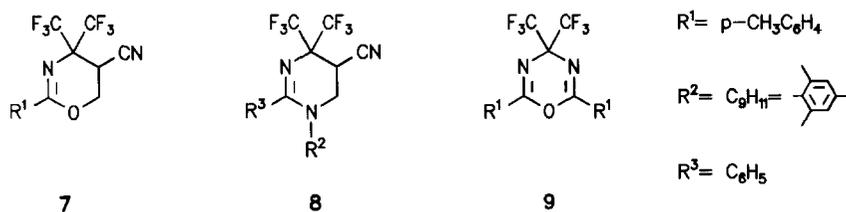


Abb. 3

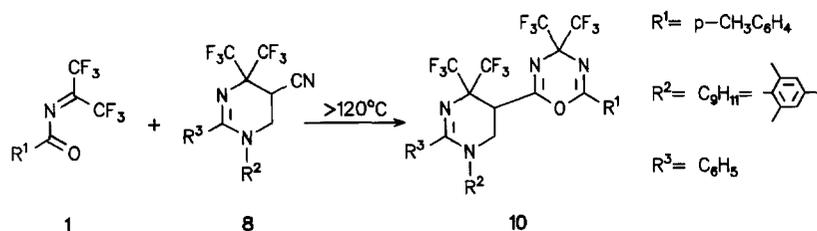


Abb. 4

Tabelle 1. Ausgewählte Daten der dargestellten Verbindungen **6**

	R ¹	Ausb. (%) Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalysen		
				Ber. C Gef. C	H H	N N
6a	C ₆ H ₅	58	C ₂₃ H ₁₃ F ₁₂ N ₃ O ₂	46.67	2.20	7.10
		136	(591.35)	46.72	2.25	7.20
6b	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	31	C ₂₃ H ₁₁ Cl ₂ F ₁₂ N ₃ O ₂	41.84	1.68	6.36
		128	(660.22)	41.88	1.67	6.54
6c	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	35	C ₂₃ H ₁₁ F ₁₄ N ₃ O ₂	44.03	1.77	6.70
		151	(627.31)	43.88	1.76	6.90
6d	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	63	C ₂₅ H ₁₇ F ₁₂ N ₃ O ₂	48.48	2.77	6.78
		159	(619.39)	48.71	2.77	6.91

Tabelle 2. IR-, ¹H-NMR- und ¹⁹F-NMR-spektroskopische Daten der Produkte **6** sowie der Vergleichsverbindungen **7**, **8**, **9** und **10** (*v* in cm⁻¹, *δ* in ppm, *J* in Hz); die Daten der 4*H*-1,3,5-Oxadiazin-Ringe sind unterstrichen

	IR (^a KBr) (^b Film)	¹ H-NMR (CDCl ₃)		¹⁹ F-NMR (CDCl ₃)	
		<i>δ</i> (HC-5) <i>δ</i> (H ₂ C-6) <i>δ</i> (H ₂ C-6)	³ <i>J</i> / ³ <i>J</i> / ⁴ <i>J</i> _{HF} ² <i>J</i> / ³ <i>J</i> ² <i>J</i> / ³ <i>J</i>	<i>δ</i> (CF ₃) <i>δ</i> (CF ₃)	<i>δ</i> (CF ₃) <i>δ</i> (CF ₃)
6a	1725 ^a	3.58, ddq, 9.3/5.8/0.9	− <u>0.88</u> , q	− <u>0.67</u> , q	<u>9.2</u>
	1660	4.69, dd, 12.2/5.8	+4.69, q	+8.10, q	10.7
	1640	4.75, dd, 12.2/9.3			
6b	1730 ^a	3.46, dd, 9.5/5.6	− <u>0.83</u> , q	− <u>0.62</u> , q	<u>9.2</u>
	1660	4.68, dd, 11.7/5.6	+4.67, q	+8.27, q	10.8
	1645	4.73, dd, 11.7/9.5			
6c	1720 ^a	3.56, dd, 9.1/5.8	− <u>0.91</u> , q	− <u>0.69</u> , q	<u>9.0</u>
	1655	4.68, dd, 12.2/5.8	+4.62, q	+8.13, q	10.9
	1640	4.73, dd, 12.2/9.1			
6d	1715 ^a	3.54, dd, 9.7/5.5	− <u>0.95</u> , q	− <u>0.73</u> , q	<u>9.1</u>
	1650	4.65, dd, 12.0/5.5	+ <u>4.54</u> , q	+8.18, q	10.9
	1640	4.71, dd, 12.0/9.7			
7	1610 ^b	3.52, dd, 10.8/5.4			
		4.51, dd, 11.6/5.4	+2.45, q	+8.19, q	10.1
		4.69, dd, 11.6/10.8			
8	1610 ^a	3.59, dd, 11.0/5.5			
		3.68, dd, 13.4/5.5	+3.20, q	+8.67, q	10.2
		4.01, dd, 13.4/11.0			
9	1695 ^a 1640	−	−/−	− <u>0.83</u> , s	
		−	−/−		
		−	−/−		
10	1700 ^a 1655 1640	3.47, dd, 11.8/4.9	− <u>0.90</u> , q	− <u>0.71</u> , q	<u>9.3</u>
		3.56, dd, 13.6/4.9	+4.70, q	+9.88, q	10.7
		4.24, dd, 13.6/11.8			

Tabelle 3. ^{13}C -NMR-spektroskopische Daten der Produkte **6** sowie der Vergleichsverbindungen **7**, **8**, **9** und **10** (δ in ppm, J in Hz (CDCl_3)); die Daten der $4H$ -1,3,5-Oxadiazin-Ringe sind unterstrichen

	$\delta(\text{C-2})$	$\delta(\text{C-4})$	$\delta(\text{CF}_3)/^1J$		$\delta(\text{C-6})$
	$\delta(\text{C-2})$	$\delta(\text{C-4})$	$\delta(\text{CF}_3)/^1J$	$\delta(\text{CH-5})$	$\delta(\text{CH}_2\text{-6})$
		2J	$\delta(\text{CF}_3)/^1J$	3J	4J
		2J	$\delta(\text{CF}_3)/^1J$		
6a	<u>155.51</u>	<u>74.74</u>	<u>120.70/288.5</u>		<u>157.70</u>
		<u>30.5</u>	<u>120.75/289.0</u>		
	160.37	64.76	122.41/286.6	37.46	62.09
		27.9	122.78/186.6		
6b	<u>154.79</u>	<u>74.72</u>	<u>120.57/287.4</u>		<u>157.32</u>
		<u>31.1</u>	<u>120.68/287.3</u>		
	159.61	64.82	122.31/286.8	37.37	62.14
		27.9	122.70/286.5		
6c	<u>154.63</u>	<u>74.68</u>	<u>120.61/287.9</u>		<u>157.42</u>
		<u>30.4</u>	<u>120.71/287.7</u>		
	159.52	64.76	122.35/286.9	37.37	62.11
		27.9	122.73/286.7		
6d	<u>155.52</u>	<u>74.67</u>	<u>120.74/287.3</u>		<u>157.75</u>
		<u>31.1</u>	<u>120.74/287.3</u>		
	160.42	64.77	122.44/286.8	37.57	61.94
		27.8	122.81/286.5		
7	–	–	–/–	–	–
		–	–/–		
	160.08	63.44	122.05/287.4	25.27	61.37
		27.6	122.36/285.8	1.4	2.4
8	–	–	–/–	–	–
		–	–/–		
	160.66	64.66	122.67/287.5	25.56	46.24
		27.0	123.00/285.3		
9	<u>156.50</u>	<u>75.00</u>	<u>121.39/287.7</u>		<u>156.50</u>
		<u>30.5</u>			
	–	–	–/–	–	–
		–	–/–		
10	<u>155.66</u>	<u>74.70</u>	<u>120.71/287.5</u>		<u>158.38</u>
		<u>30.5</u>	<u>120.84/288.1</u>		
	160.39	66.26	122.99/287.5	38.47	45.94
		27.0	123.42/286.6		

Im Bereich von $\nu = 1620\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$ findet man in den IR-Spektren der Verbindungen **6** drei intensive Banden, deren Lage mit denen der Vergleichsverbindungen übereinstimmt. Die charakteristische IR-Absorption für eine Nitrilfunktion im Bereich von $\nu = 2200\text{ cm}^{-1}$ ist nicht vorhanden.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt außer den Signalen für aromatische Protonen nur drei Doppeldoublets im Bereich von $\delta = 3.4\text{--}4.8\text{ ppm}$. Die chemischen Verschiebungswerte und Kopplungskonstanten sind ähnlich denen der Vergleichsverbindung

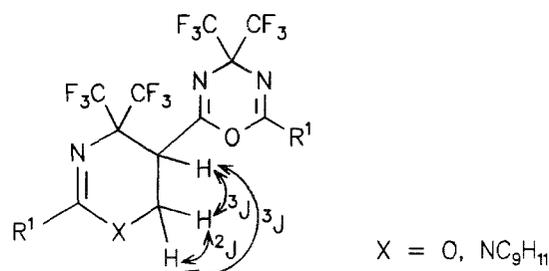


Abb. 5

7 und sprechen für die Präsenz einer in einen Ring integrierten -CHCH₂O-Substruktur. Dieses Strukturelement wird im ¹³C-NMR-Spektrum durch Signale bei *ca.* $\delta = 37$ (CH-5) und $\delta = 62$ ppm (CH₂-6) bestätigt.

Einen wertvollen Beitrag zur Ermittlung der Struktur liefert das ¹⁹F-NMR-Spektrum. Man findet zwei Paare von Quartetts. Die große chemische Verschiebungsdifferenz der Zentren des einen Trifluormethylgruppen-Paares ($\delta = +4.8/+8.4$ ppm, $J = 10.8$ Hz) signalisiert ein Chiralitätszentrum in unmittelbarer Nähe. Die chemischen Verschiebungswerte sprechen überdies gegen eine beidseitige Flankierung der >C(CF₃)₂-Funktion durch Heteroatome. Das zweite Trifluormethylgruppen-Paar ist aufgrund seiner chemischen Verschiebung ($\delta = -1 - 0$ ppm; siehe Vergleichsverbindungen **9** und **10**) von zwei Heteroatomen umgeben. Die geringe Verschiebungsdifferenz von nur 0.3 ppm zwischen den Zentren der beiden Quartetts spricht für eine größere Distanz zum Chiralitätszentrum. Ähnliche strukturelle Verhältnisse findet man bei der Verbindung **10**.

Auch die vergleichende Betrachtung der ¹³C-NMR-Daten zeigt, daß in den Verbindungen **6** zwei verschiedene Sechsringsysteme vorliegen: ein 4,4-bis(trifluormethyl)-substituierter 4*H*-1,3,5-Oxadiazin-Ring wie in Verbindung **9**, sowie ein 4,4-bis(trifluormethyl)-substituierter 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazin-Ring wie in Verbindung **7**.

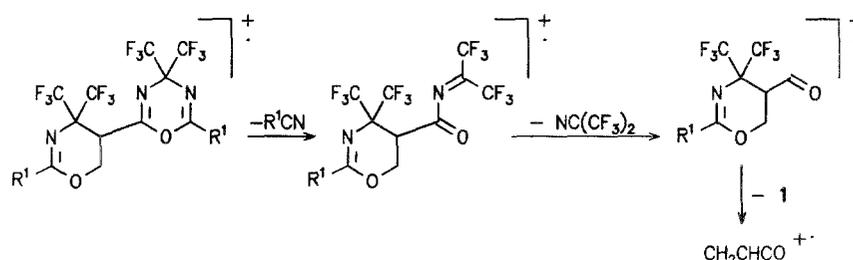


Abb. 6

Die Struktur der Verbindungen im Sinne von Formel **6** wird ferner durch das massenspektroskopische Zerfallsschema gestützt. Ein dominierender Zerfallsweg ist die Retro-Diels-Alder-Reaktion [M-R¹CN]. Charakteristisch ist auch das Auftreten eines Fragments $m/z = 55$, welches wir der Substruktur CH₂CHCO zuordnen, die aus einem zweiten elektronenstoßinduzierten [4 + 2]-Zerfall hervorgeht.

Mechanistische Diskussion

Der Zusatz von *DMAP* [18] sollte eine reversible Blockierung der elektrophilen Position am Skelettatom 4 der Heterodiene **1** und damit eine Unterdrückung des eingangs formulierten Reaktionsweges **1** → **5** bewirken. Im *DMAP*-Addukt sollte die Elektronendichte am Sauerstoffatom durch Ladungstrennung erhöht sein. Dies führt zu einer Steigerung seiner nucleophilen Kapazität. Dadurch sollten den Heterodienen **1** neue Reaktionswege eröffnet werden, die mit einem nucleophilen Angriff des terminalen Sauerstoffatoms einsetzen.

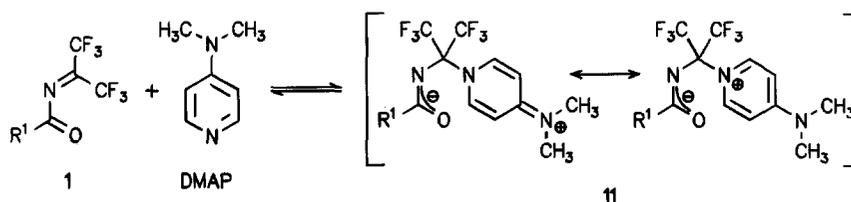


Abb. 7

Bietet man dem *DMAP*-Addukt **11** als Reaktionspartner Acrylnitril an, so erfolgt eine Addition vom *Michael*-Typ, wobei eine mesomeriestabilisierte 1,x-dipolare Zwischenstufe **12** gebildet wird, für die sich mehrere Möglichkeiten der Weiterreaktion ergeben:

- Addition eines weiteren bzw. mehrerer Äquivalente Acrylnitril und Folgereaktionen (Weg I);
- Ringschluß zu 4,4-Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin-5-carbonitrilen **7**, den formalen Produkten einer [4 + 2]-Cycloaddition über die CC-Doppelbindung, durch intramolekulare nucleophile Substitution von *DMAP* (Weg II);
- Nucleophiler Angriff des endständigen Stickstoffatoms an der elektronendefizitären Skelettposition 4 eines weiteren Moleküls **1** (**12** → **13**) und sequentieller Ringschluß (**13** → **6**) (Weg III).

Weg I kann aufgrund der Reaktionsprodukte ausgeschlossen werden. Gegen einen Reaktionsablauf über die Zwischenstufe **7** (Weg II) spricht der Befund, daß die auf unabhängigem Wege synthetisierte Verbindung **7** [17, 19] bei Temperaturen bis 60 °C weder in Abwesenheit noch in Gegenwart von *DMAP* mit dem Edukt **1** zur Reaktion gebracht werden kann. Erst ab 120 °C wird die Bildung der 2:1-Addukte **6** beobachtet. Ein ähnliches Reaktionsverhalten wird für die Verbindung **8** [17, 19] gefunden. Auch hier kommt erst ab 120 °C die Bildung eines [4 + 2]-Cycloaddukts **10** [17] in Gang. Bei der ¹⁹F-NMR-spektroskopischen Verfolgung des Reaktionsverlaufs von **1** mit Acrylnitril können keine Signale beobachtet werden, die auf langlebige Zwischenprodukte vom Typ **7** schließen lassen. Da auch die Verbindungen **5** unter den Reaktionsbedingungen nicht mit **1** zu **6** reagieren, postulieren wir einen Reaktionsverlauf über eine Ketenimin-Zwischenstufe **13**. Im Rahmen einer Tandem-Reaktion erfolgt die sequentielle Bildung zweier Sechsringe. Nach der Klassifizierung von *L. F. Tietze* [20] handelt es sich um eine sequentielle [4 + 2]-

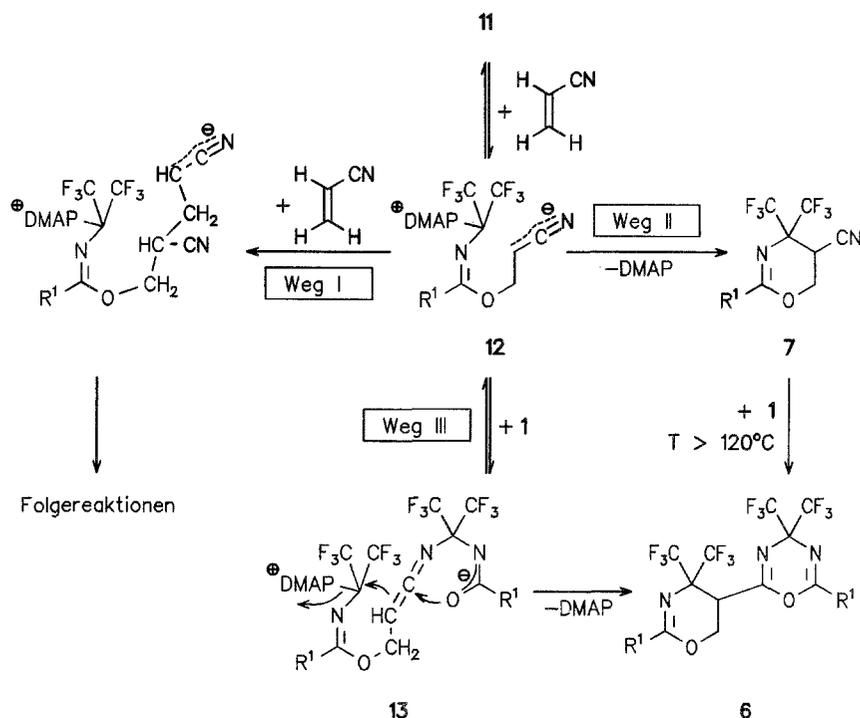


Abb. 8

Cycloaddition vom anionisch-anionischen Typ. Acrylnitril ist damit in der Lage, eine "Doppelrolle" als Dienophil zu übernehmen.

Experimentelles

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck (Korngröße 63–200 μm) verwendet. Die Schmelzpunkte (nicht korrigiert) wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt. Die Durchführung der Elementaranalysen erfolgte mit einem Heraeus CHN-Analysenautomaten EA 415/0 (Monar System). Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Geräten 157G bzw. 257, die ^1H -NMR-Spektren mit den Geräten BRUKER AC 250 (250.1 MHz) und BRUKER AM 360 (360.1 MHz) aufgenommen (Tetramethylsilan als interner Standard). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten BRUKER WP 200 (50.3 MHz), BRUKER AC 250 (62.9 MHz) und BRUKER AM 360 (90.6 MHz) (Tetramethylsilan als interner Standard), die ^{19}F -NMR-Spektren mit dem Gerät BRUKER AC 250 (235.3 MHz) aufgenommen (Trifluoressigsäure als externer Standard, tieffeldverschobene Signale erhalten ein positives Vorzeichen). Die Massenspektren wurden mit einem Varian-Gerät MAT CH5 (Ionisierungsenergie 70 eV) aufgenommen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2-Aryl-6-(2-aryl-4,4-bis(trifluormethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-5-yl)-4,4-bis(trifluormethyl)-4H-1,3,5-oxadiazine (6)

5.0 mmol 4,4-Bis(trifluormethyl)-1-oxa-3-azabuta-1,3-dien **1** [21], 5.2 mmol (0.64 g) *DMAP* und 10.0 mmol (0.53 g) Acrylnitril werden 5 d bei 60°C in wasserfreiem *THF* gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird mittels ^{19}F -NMR-Spektroskopie verfolgt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetztes Acrylnitril werden im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand einer Säulenchromatographie unterworfen (Säulenabmessungen: 50 \times 3 cm; Eluens: Chloroform/Hexan 1:3). Dabei fallen die Verbindungen **6** analysenrein an.

Dank

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen. Die Firma *Hoechst AG*, Frankfurt/Main, förderte dieses Projekt dankenswerterweise durch großzügige Chemikalienspenden.

Literatur

- [1] Huisgen R (1968) *Angew Chem* **80**: 329; *Angew Chem Int Ed Engl* **7**: 321; Lit-Zusammenfassung siehe dort
- [2] Huisgen R, Grashey R, Sauer J (1964) In: Patai S (ed) *The chemistry of alkenes*, vol 1. Wiley-Interscience, New York, S 739 ff; Lit-Zusammenfassung siehe dort
- [3] Bianchi G, De Micheli C, Gandolfi R (1977) In: Patai S (ed) *The chemistry of double-bonded functional groups*, Suppl A, Teil 1. Wiley-Interscience, New York, S 369 ff; Lit-Zusammenfassung siehe dort
- [4] Sauer J, Sustmann R (1980) *Angew Chem* **92**: 773; *Angew Chem Int Ed Engl* **19**: 779; Lit-Zusammenfassung siehe dort
- [5] Gilchrist T L, Storr R C (1979) *Organic reactions and orbital symmetry*, 2nd edn. Cambridge University Press, Cambridge, S 70 ff und dort zitierte Lit
- [6] Fleming I (1979) *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*. Verlag Chemie, Weinheim New York; Lit-Zusammenfassung siehe dort
- [7] Boger D L, Weinreb S N (1987) *Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis*, vol 47. Academic Press, San Diego New York Berkeley Boston London Sydney Tokyo Toronto
- [8] Burger K, Schöntag W, Firl J (1981) *Chem-Ztg* **105**: 380
- [9] Burger K, Schöntag W, Waßmuth U (1983) *J Fluorine Chem* **22**: 99
- [10] Burger K, Goth H, Schöntag W, Firl J (1982) *Tetrahedron* **38**: 287
- [11] Burger K, Goth H (1980) *Angew Chem* **92**: 836; *Angew Chem Int Ed Engl* **19**: 810
- [12] Waßmuth U (1983) Dissertation, Techn Universität München
- [13] Partscht H (1985) Dissertation, Techn Universität München
- [14] Gillard M, T'Kint C, Sonveaux E, Ghosez L (1979) *J Am Chem Soc* **101**: 5837
- [15] Gompper R (1969) *Angew Chem* **81**: 348; *Angew Chem Int Ed Engl* **8**: 779; Lit-Zusammenfassung siehe dort
- [16] Cyrener J, Burger K (1994) *Heterocycles* **37**: 1719
- [17] Cyrener J (1994) Dissertation, Techn Universität München
- [18] Steglich W, Höfle G, Vorbrüggen H (1978) *Angew Chem* **90**: 602; *Angew Chem Int Ed Engl* **17**: 569
- [19] Cyrener J, Burger K (1995) *Monatsh Chem* **126**: 319
- [20] Tietze L F, Beifuss U (1993) *Angew Chem* **105**: 137; *Angew Chem Int Ed Engl* **32**: 131
- [21] Steglich W, Burger K, Dürr M, Burgis E (1974) *Chem Ber* **107**: 1488

Received June 12, 1995. Accepted July 6, 1995