

EINE NEUE STRATEGIE ZUR SYNTHESE PARTIELL FLUORIERTER 1,3-AZOLE¹⁾

Ralph Ottlinger, Klaus Burger* und Herbert Goth

sowie Joachim Firl

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München

Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching bei München, Germany

Die Synthese fluor-substituierter Heterocyclen gewinnt zunehmend pharmakologisches Interesse^{2,3)}, da in einer Reihe von Fällen gegenüber den fluor-freien Derivaten erhöhte biologische Aktivität festgestellt werden konnte⁴⁾. Wir berichten nachfolgend über eine neue Synthese-Strategie für partiell fluorierte 1,3-Azole, ausgehend von bis(trifluormethyl)-substituierten Hetero-1,3-dienen.

Erhitzt man 4,4-Bis(trifluormethyl)-1-oxa-3-aza-buta-1,3-diene 1⁵⁾, 4,4-Bis(trifluormethyl)-1,3-diaza-buta-1,3-diene 2⁶⁾ oder 2,2-Bis(trifluormethyl)-2H-1,3-thiazete⁷⁾ — letztere stehen ab etwa 80 °C mit den 4,4-Bis(trifluormethyl)-1-thia-3-aza-buta-1,3-dienen 3 in einem thermisch mobilen valenztautomeren Gleichgewicht — in Gegenwart von äquimolaren Mengen an wasserfreiem Zinn-(II)-chlorid, so erfolgt Ringschluß unter formaler F₂-Abspaltung.

Die ¹⁹F-NMR-Spektren der neuen Verbindungen zeigen jeweils ein Dublett im Bereich von δ = -15 bis -17.5 ppm (3F; =C-CF₃) und ein Quartett (1F; =C-F), dessen Lage bei Variation des Heteroatoms (X= O, NR², S) beträchtlichen Änderungen unterliegt (Tab. 1). Chemische Verschiebungswerte und Kopplungskonstanten (J= 11 - 15.6 Hz) sprechen für die Präsenz eines Strukturelements $\text{F}_3\text{C} > \text{C} = \text{C} < \text{X}^{\text{F}}$. Die Massenspektren der Verbindungen X= O mit intensiven Massenlinien bei m/e = M⁺, [M - F]⁺, [M - CO]⁺, [M - CO, - F]⁺, [M - CO, - HF]⁺, [M - CO, - CF₃]⁺, [M - CO, - CF₃CN]⁺ und RCN⁺ zeigen ein für Oxazole typisches Fragmentierungsmuster⁸⁾, ebenso stehen die Daten der ¹³C-NMR-Spektroskopie⁹⁾ von 4b, 7a und 7b mit einer Oxazol-Struktur im Einklang. Den aus 2 (X= NR²) bzw. 3 (X= S) gewonnenen Produkten kommt entsprechend Imidazol- bzw. Thiazol-Struktur im Sinne der Formeln

5 und 6 zu. Der Strukturbeweis wurde analog zu 4 geführt.

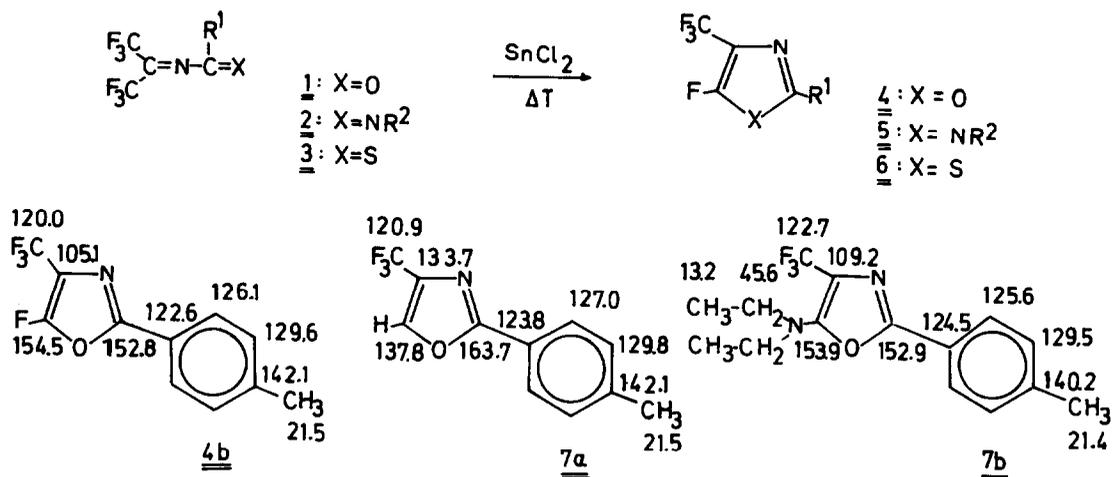


Tabelle 1. Dargestellte 1,3-Azole 4 - 6

Verb. $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ darunter	Ausb. (%)	Schmp. °C bzw. Sdp. °C/Torr	[IR cm ⁻¹]*	Summenformel (Mol.-Masse)	¹⁹ F-NMR-Daten** δ-Werte [ppm], J [Hz]
<u>4a</u> C ₆ H ₅	47	41	1683, 1607	C ₁₀ H ₅ F ₄ NO (231.1)	-15.5 (d, 12) 3F +41.9 (q, 12) 1F
<u>4b</u> p-CH ₃ -C ₆ H ₄	49	53	1692, 1619	C ₁₁ H ₇ F ₄ NO (245.2)	-15.6 (d, 12) 3F +42.4 (q, 12) 1F
<u>5a</u> C ₆ H ₅ 2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	58	80	1642	C ₁₈ H ₁₄ F ₄ N ₂ (334.3)	-17.1 (d, 12) 3F +61.8 (q, 12) 1F
<u>5b</u> C ₆ H ₅ 2,4,6-(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	63	70	1642, 1610	C ₁₉ H ₁₆ F ₄ N ₂ (348.3)	-17.1 (d, 11) 3F +61.3 (q, 11) 1F
<u>6a</u> C ₆ H ₅	51	49/0.1	1577	C ₁₀ H ₅ F ₄ NS (247.2)	-15.9 (d, 15) 3F +58.7 (q, 15) 1F
<u>6b</u> p-CH ₃ -C ₆ H ₄	60	48	1577	C ₁₁ H ₇ F ₄ NS (261.2)	-16.3 (d, 15.6) 3F +59.6 (q, 15.6) 1F

*) IR-Spektren in CCl₄, mit einem Perkin-Elmer-Gerät 257, aufgenommen.

***) ¹⁹F-NMR-Spektren in CCl₄, mit einem Jeol-Gerät C 60 HL bei 56.4 MHz, aufgenommen (Externer Standard: CF₃CO₂H).

Der Einsatz von 4,4-Bis(chlordifluormethyl)-1-oxa-3-aza-buta-1,3-dienen⁵⁾ in die Reaktion führt gleichfalls, wenn auch in geringerer Ausbeute, zu 5-Fluor-

4-trifluormethyl-oxazolen 4. Das bedeutet, daß unter den angewandten Reaktionsbedingungen ein Chlor/Fluor-Austausch stattfindet.

In Oxazol-, Imidazol- und Thiazol-Systemen ist in der Regel die Position 2 nucleophilen Substitutionsreaktionen am leichtesten zugänglich. Nucleophile Substitutionen an der normalerweise nur wenig reaktiven Ringposition 5 gelingen in Gegenwart elektronenabziehender Gruppen an C-4¹⁰). Tabelle 2 gibt eine Auswahl nucleophiler Substitutionsreaktionen wieder, die mit 4b und 6b durchgeführt wurden. Die Reaktionen können als zusätzlicher Strukturbeweis für die Verbindungen 4 und 6 gewertet werden.

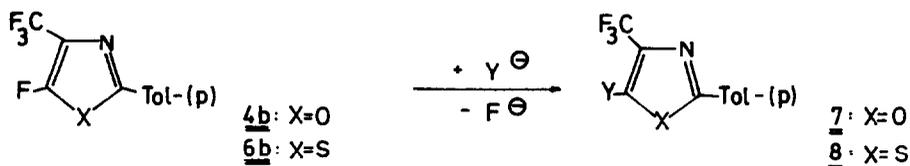


Tabelle 2. Durch Fluoraustausch dargestellte 4-Trifluormethyl-1,3-azole

Verb.	Y	Ausb. (%)	Schmp. °C bzw. Sdp. °C/Torr	IR [cm ⁻¹]*	Summenformel (Mol.-Masse)	¹⁹ F-NMR-Daten δ-Werte [ppm] J [Hz]
<u>7a</u>	H	60	71-72	1610 ^{a)}	C ₁₁ H ₈ F ₃ NO (227.2)	-13.9 (d, 1.7 Hz) 3F
<u>7b</u>	N(C ₂ H ₅) ₂	65	109/0.05	1618, 1592 ^{b)}	C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₂ O (298.3)	-20.7 (s) 3F
<u>8a</u>	H	70	69	1613 ^{c)}	C ₁₁ H ₈ F ₃ NS (243.3)	-14.6 (s) 3F
<u>8b</u>	CN	90	111	2230, 1610 ^{a)}	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₂ S (268.3)	-15.5 (s) 3F
<u>8c</u>	OC ₂ H ₅	89	74	1611, 1553 ^{c)}	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ NOS (287.3)	-17.4 (s) 3F
<u>8d</u>	SC ₂ H ₅	82	119/0.2	1612 ^{c)}	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ NS ₂ (303.4)	-18.5 (s) 3F
<u>8e</u>	N(C ₂ H ₅) ₂	79	77-78/0.1	1614, 1550 ^{c)}	C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₂ S (314.4)	-18.1 (s) 3F

*^{a)} IR-Spektren in KBr^{a)}, als Film^{b)} bzw. in CCl₄^{c)} aufgenommen.

Das vorgestellte neue Reaktionskonzept erlaubt die Synthese von 4-Trifluor-methyl-1,3-azolen mit großer Variationsbreite hinsichtlich des Substitutions-musters. Zur Frage der Übertragbarkeit der Reaktionsfolge (Reduktive Enthalo-genierung — electrocyclischer Ringschluß — Eliminierung) auf andere halogen-bestückte Hetero-diene bzw. Hetero-polyene berichten wir demnächst. Mecha-nistische Untersuchungen sind im Gange.

Die Untersuchungen wurden dankenswerterweise von der Deutschen Forschungsge-meinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. R.O. ist dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktoranden-Stipendium zu großem Dank verpflichtet. Herrn Dr. G.R. Coraor, E.I. Du Pont de Nemours & Co., Wilmington, Delaware, USA, danken wir für eine großzügige Hexafluoracetonspende.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) K. Burger, vorgetragen bei der Chemiedozententagung, April 1978, Berlin und beim 8. Internationalen Symposium für Organische Schwefelchemie, Juni 1978, Portoroz/Jugoslawien.
- 2) Lit.-Zusammenfassung siehe: W.T. Flowers, Fluorocarbon and Related Chemi-stry, Specialist Periodical Reports, Chem. Soc., E. Banks Edit., Vol. 3, 1976, 466.
- 3) P. Bouchet, C. Coquelet u. J. Elguero, Bull. Soc. Chim. France 1977, 171.
- 4) W.A. Gregory u. J.G. Whitney, US.-Pat. 3414615 (1968).
- 5) W. Steglich, K. Burger, M. Dürr u. E. Burgis, Chem. Ber. 107, 1488 (1974).
- 6) K. Burger u. S. Penninger, Synthesis 1978, 524.
- 7) K. Burger, J. Albanbauer u. M. Eggersdorfer, Angew. Chem. 87, 816 (1975); Angew. Chem. internat. Edit. 14, 766 (1975). - K. Burger, J. Albanbauer u. M. Foag, Angew. Chem. 87, 816 (1975); Angew. Chem. internat. Edit. 14, 767 (1975). - K. Burger, R. Ottlinger u. J. Albanbauer, Chem. Ber. 110, 2114 (1977).
- 8) J.H. Bowie, P.F. Donaghue, H.J. Rodda, R.G. Cooks u. D.H. Williams, Org. Mass Spectrometry 1, 13 (1968).
- 9) ^{13}C -NMR-Spektren in CDCl_3 , mit einem Jeol-Gerät FX 100, aufgenommen (Inter-ner Standard: TMS).
- 10) I.J. Turchi u. M.J.S. Dewar, Chem. Rev. 75, 389 (1975) und dort. zit. Lit.