

Über eine neue Methode zur positionselektiven Einführung von Trifluormethyl-Gruppen in Heteroaromaten, Teil 2.¹ Nucleophile Substitution an 5-fluor-4-trifluormethyl-substituierten 1,3-Azolen

Klaus Burger,* Dieter Hübl, Klaus Geith

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching, Federal Republic of Germany

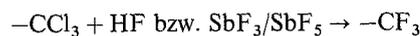
A New Method for Regioselective Introduction of Trifluoromethyl Groups into Heteroarenes; Part 2. Nucleophilic Substitution of 5-Fluoro-4-trifluoromethyl-1,3-azoles

5-Fluoro-4-trifluoromethyl-1,3-azoles are readily susceptible to nucleophilic displacement reactions at C-5. With binucleophiles, the reaction can be used for linking trifluoromethyl-substituted 1,3-azoles to aromatic, heteroaromatic, and heterocyclic systems, linearly or angularly, directly or across various bridging groups respectively.

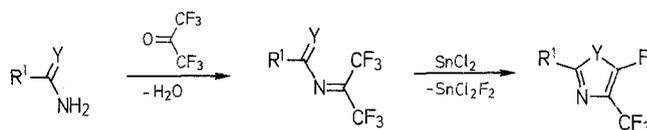
Neue Methoden zur selektiven Einführung von Fluor und Trifluormethyl-Gruppen in organische Moleküle²⁻¹² sind, wegen der zum Teil beträchtlich gesteigerten biologischen Aktivität gegenüber fluorfreien Derivaten, von aktuellem Interesse¹²⁻¹⁸. Die klassischen Methoden wie z. B. die Umwandlungen



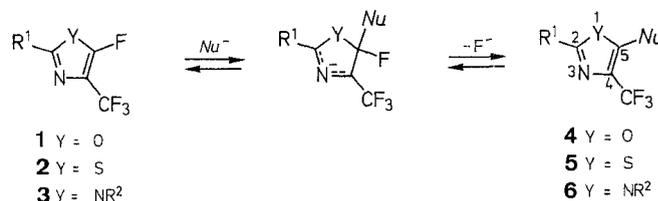
oder



führen zum Teil zu unerwünschten Nebenreaktionen an anderen funktionellen Gruppen. Ihre Anwendungsmöglichkeiten sind daher eingeschränkt. Wir berichten nachfolgend über eine neue Strategie zur positionselektiven Einführung von Trifluormethyl-Gruppen in 1,3-Azole, ausgehend von Hexafluoracetone.



Die voranstehend beschriebene Reaktionssequenz¹⁹ gewinnt dadurch besondere präparative Bedeutung, daß das an C-5 gebundene Fluor in den 5-Fluor-4-trifluoromethyl-1,3-azolen überraschend leicht durch Nucleophile ersetzbar ist.



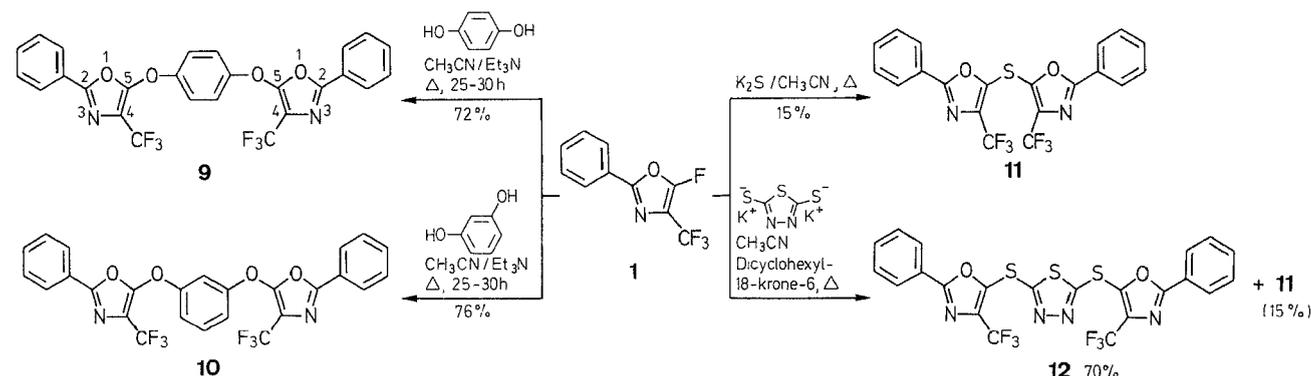
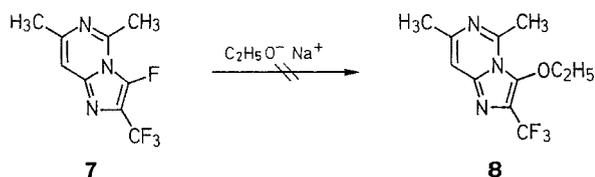
In Oxazol-, Thiazol- und Imidazol-Systemen ist in der Regel die Position C-2 nucleophilen Substitutionsreaktionen am besten zugänglich. Nucleophile Substitutionsreaktionen in der norma-

lerweise wenig reaktiven Position C-5 gelingen jedoch dann, wenn elektronen-abziehende Gruppen an C-4 gebunden sind²⁰. Dies erklärt, warum 5-fluor-4-trifluormethyl-substituierte 1,3-Azole sehr gute Substrate für nucleophile Substitutionsreaktionen sind. Das zu ersetzende Fluoratom an C-5 sollte seinerseits die Reaktionsgeschwindigkeit des nucleophilen Substitutionsprozesses günstig beeinflussen²¹ (vgl. Sanger-Reagenz²²).

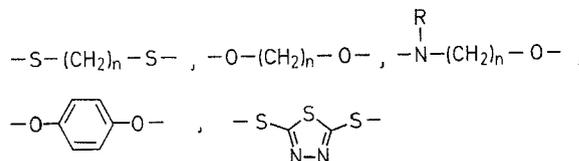
5-Fluor-4-trifluormethyl-substituierte Oxazole **1**, Thiazole **2** und Imidazole **3** reagieren mit einer Vielzahl von Nucleophilen, zum Teil bereits bei Raumtemperatur in exothermer Reaktion. Ein Vergleich der ¹³C-NMR-Daten der Edukte mit denen der Produkte beweist zweifelsfrei die Erhaltung des Ringskeletts im Verlauf der Reaktion.²³ Die beträchtliche Abhängigkeit der chemischen Verschiebung der CF₃-Gruppe vom neu eingeführten Substituenten spricht für die unmittelbar benachbarte Platzierung beider Funktionen.

In der Reihe der 1,3-Azole wurde hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit erwartungsgemäß folgende Reihung gefunden: Oxazole > Thiazole >> Imidazole. Darüberhinaus konnte auch eine beträchtliche Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Gruppe R¹ festgestellt werden. Die ¹⁹F-NMR-spektroskopische Verfolgung des Substitutionsprozesses bei Oxazolen mit Ethanol in Gegenwart von Kaliumhydroxid zeigte, daß z. B. im Falle R¹ = *p*-C₆H₄NO₂ die Reaktion bei Raumtemperatur bereits nach 2 Stunden quantitativ abgelaufen war. Für R¹ = *p*-C₆H₄OCH₃ war für quantitativen Umsatz 6stündiges Kochen notwendig. Ein Zusatz von Basen zur Erzeugung der konjugierten Base des Nucleophils bzw. zur Neutralisation der freigesetzten Fluorwasserstoffsäure und die Verwendung von Lithium- anstelle von Natriumsalzen, von Kronenethern beim Einsatz von Kaliumsalzen sowie von Trimethylsilyl-Derivaten bei der Umsetzung mit Aminen oder *N*-Heterocyclen führen zu einer Reaktionsbeschleunigung.

Bei anellierten Systemen verlaufen die Substitutionen allgemein langsamer, da sie am Imidazol-Ring stattfinden. Erfolgreich waren bisher Versuche zur Fluor-Substitution bei Verbindungen des Typs **7**^{23a}. Die benachbarte Methylgruppe (*peri*-Stellung) behindert den Angriff des Nucleophils.



Mit bifunktionellen Nucleophilen gelingt die Verknüpfung zweier 1,3-Azole, wobei das Verknüpfungsbinnucleophil in breitem Rahmen variierbar ist. Es kann lediglich ein Heteroatom (z. B. S²⁻) aber auch symmetrische und unsymmetrische Brücken vom allgemeinen Typ -X-Y-Z-, z. B.



darstellen^{23b}. Neben linearen (Hydrochinon) sind auch nicht lineare Verknüpfungen (Resorcin) von 1,3-Azolen über Brücken realisierbar. Das Verfahren bietet damit die Möglichkeit, 1,3-Azole mit Arenen, Heteroarenen und anderen Heterocyclen wechselweise über Brücken oder, im Falle der Umsetzung mit Organolithium-Verbindungen (vgl. **4n**), direkt zu verknüpfen^{23b}.

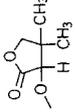
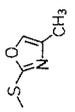
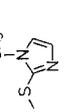
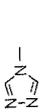
Umsetzung der 1,3-Azole **1, **2**, **3** mit Alkoholen, Phenolen, Mercaptanen und sekundären Aminen; Herstellung der 2,5-disubstituierten 4-Trifluormethyloxazole **4**, -thiazole **5** und -imidazole **6**; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Eine Lösung des 1,3-Azols **1**, **2**, **3** (10 mmol) in wasserfreiem CH₃CN (25 mL) wird nach Zugabe des entsprechenden Nucleophils (10 mmol) und der äquimolekularen Menge einer Base (Et₃N bzw. KOH) bei 25–50 °C gerührt. Der Fortgang der Reaktion wird ¹⁹F-NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach Abtrennen der ungelösten Anteile wird zur Trockene eingedampft. Zur Aufarbeitung wird der Rückstand in Et₂O (30 mL) aufgenommen und diese Lösung mit H₂O (3 × 20 mL) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt. Die anfallenden Rohprodukte werden säulen-chromatographisch gereinigt [Kieselgel 60, 0.063–0.2 mm; Eluent Hexan/CHCl₃ 2:1 (**4a–4c**, **4h**, **4j**, **5c**) bzw. CHCl₃ (**4d–4g**, **5b**, **6a**), bzw. Et₂O/CHCl₃ 2:1 (**5a**), bzw. Et₂O/CHCl₃ 5:1 (**5d**)] und aus Hexan (**4a–4c**, **4h**, **4j**, **5c**) bzw. Hexan CHCl₃ (**4d–4g**, **5b**, **6a**) bzw. Et₂O/Hexan (**5a**) umkristallisiert. (Tabelle 1).

5-[*N*-Methyl-*N*-carboxymethylamino]-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol (4i**):**

Eine Lösung von 5-Fluor-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol (2.31 g, 10 mmol) und Sarkosin (0.89 g, 10 mmol) in wasserfreiem CH₃CN (40 mL) wird mit Et₃N (1.01 g, 10 mmol) versetzt und ~ 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Ist ¹⁹F-NMR-spektroskopisch kein Edukt mehr nachweisbar, wird die Lösung auf 10 mL eingengt und sehr langsam tropfenweise mit 5%iger H₂SO₄ (50 mL) versetzt. Das dabei ausfallende Produkt wird 1 h mit 5%iger Schwefelsäure gerührt und abfiltriert. Der Niederschlag wird mit wasserfreiem Hexan (3 × 20 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet (Tabelle 1).

Tabelle 1. 2,5-Disubstituierte 4-Trifluormethylloxazole (4), -thiazole (5) und -imidazole (6)

Pro- dukt	R ¹	Y	Nu	Aus- beute (%)	Fp ^a (°C)	Summenformel ^p	IR ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR ^c δ, J (Hz)	¹³ C-NMR δ, J (Hz)				¹⁹ F-NMR ^e δ, J (Hz)	
									C-2	C-4	² J _{C-CF₃}	C-5		
4a	4-(OCH ₃)C ₆ H ₄	O	OC ₂ H ₅	79	51	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ NO ₃ (287.2)	1655 ^h , 1618	1.5 (t, 3H, ³ J = 7, CH ₃) ^m ; 3.8 (s, 3H, OCH ₃); 4.4 (q, 2H, ³ J = 7, CH ₂); 6.9–7.3 (m, 2H _{arom}); 7.8–8.0 (m, 2H _{arom})	152.9	107.5	40	155.8	3 ^{e,m}	17.0 (s) ^m
4b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	O	OC ₂ H ₅	70	112	C ₁₂ H ₉ F ₃ N ₂ O ₄ (302.2)	1647 ^h , 1601, 1521	1.5 (t, 3H, ³ J = 7, CH ₃) ^m ; 4.5 (q, 2H, ³ J = 7, CH ₂); 7.8–8.3 (m, 4H _{arom})	150.2	108.6	41	157.1	3 ^{e,m}	16.5 (s) ^m
4c	4-FC ₆ H ₄	O	OCH ₂ CF ₃	89	42	C ₁₂ H ₆ F ₇ NO ₂ (329.2)	1669 ^h , 1614	4.7 (q, 2H, ³ J = 7, CH ₂) ^m ; 7.0–7.3 (m, 2H _{arom}); 7.8–8.0 (m, 2H _{arom})	153.0	109.7	41	154.4	3 ^{d,m}	3.8 (t, 3F, ³ J = 7, OCH ₂ CF ₃) ^m ; 15.6 (s, 3F, CF ₃); –29.5 (m _o , 1F, <i>p</i> -C ₆ H ₄ F)
4d	C ₆ H ₅	O		55	125–126	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₄ (341.3)	1774 ^h , 1659	1.27 (s, 3H, CH ₃) ^m ; 1.30 (s, 3H, CH ₃); 4.1 (s, 2H, CH ₂); 4.9 (s, 1H, CH); 7.3–7.6 (m, 3H _{arom}); 7.8–8.0 (m, 2H _{arom})	153.2	108.8	40	154.5	3 ^{e,m}	16.7 (s) ^m
4e	C ₆ H ₅	O	–SCH ₂ CO ₂ CH ₃	73	92–93	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₃ S (317.3)	1740 ⁱ	3.6 (s, 2H, CH ₂) ⁿ ; 4.1 (s, 3H, OCH ₃); 7.3–7.6 (m, 3H _{arom}); 7.8–8.2 (m, 2H _{arom})	163.9	135.1	39	142.9	3 ^{d,m}	15.8 (s) ⁿ
4f	C ₆ H ₅	O		65	68–69	C ₁₄ H ₉ F ₃ N ₂ O ₂ S (326.3)	1605 ^h , 1545, 1500	2.1 (s, 3H, CH ₃) ⁿ ; 7.3–7.6 (m, 4H _{arom}); 7.9–8.1 (m, 2H _{arom})	164.1	133.5	39	140.8	3 ^{d,n}	16.2 (s) ⁿ
4g	C ₆ H ₅	O		64	137	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ N ₃ OS (325.3)	1230 ⁱ	3.8 (s, 3H, NCH ₃) ⁿ ; 6.9–7.1 (m, 2H _{imidazol}); 7.4–7.6 (m, 3H _{arom}); 7.9–8.1 (m, 2H _{arom})	149.9	102.2	41	152.7	3 ^{e,m}	25.3 (s) ⁿ
4h	C ₆ H ₅	O	–N	61	117	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ O (282.3)	1623 ⁱ , 1460	2.0 (t, 4H, ³ J = 7, CH ₂) ⁿ ; 3.5 (t, 4H, ³ J = 7, NCH ₂); 7.3–7.5 (m, 3H _{arom}); 7.7–8.0 (m, 2H _{arom})	149.9	102.2	41	152.7	3 ^{e,m}	25.3 (s) ⁿ
4i	C ₆ H ₅	O	–N-CH ₂ CH ₂ OH CH ₃	77	85 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ (300.2)	1725 ^h , 1630	3.2 (br, 3H, NCH ₃) ⁱ ; 4.3 (s, 2H, NCH ₂); 7.5–7.7 (m, 3H _{arom}); 7.9–8.2 (m, 2H _{arom})	149.9	102.2	41	152.7	3 ^{e,m}	25.3 (s) ⁿ
4j	4-ClC ₆ H ₄	O	–NH-N(CH ₃) ₂	66	59 (Zers.)	C ₁₂ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O (305.7)	1645 ⁱ	2.6 (s, 6H, NCH ₃) ⁿ ; 4.8 (br, 1H, NH); 7.2–7.5 (m, 2H _{arom}); 7.8–8.0 (m, 2H _{arom})	149.9	102.2	41	152.7	3 ^{e,m}	25.3 (s) ⁿ
4k	4-FC ₆ H ₄	O		68	75	C ₁₂ H ₆ F ₄ N ₄ O (298.2)	1673 ^h , 1613, 1502	7.0–7.3 (m, 2H _{arom}) ⁿ ; 7.9–8.2 (m, 2H _{arom}); 8.4 (s, 2H _{imidazol})	159.2	123.5	41	173.7	2 ^{d,m}	16.0 (s) ⁿ
4l	C ₆ H ₅	O	Cl	53	58	C ₁₀ H ₅ ClF ₃ NO (247.6)	1608 ^h	7.3–7.5 (m, 3H _{arom}) ^m ; 7.8–8.0 (m, 2H _{arom})	161.0	129.5	39	136.0	2 ^{d,m}	15.2 (s) ^m
4m	C ₆ H ₅	O	Br	62	51	C ₁₀ H ₅ BrF ₃ NO (292.05)	1590 ^h	7.3–7.6 (m, 3H _{arom}) ^m ; 7.9–8.0 (m, 2H _{arom})	161.0	129.5	39	136.0	2 ^{d,m}	15.2 (s) ^m
4n	C ₆ H ₅	O	C ₆ H ₅	47	73	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ NO (289.3)	1591 ^h , 1556, 1490, 1451, 1386	7.3–8.2 (m, 10H _{arom}) ^m	160.6	127.0	39	150.1	4 ^{f,m}	18.2 (s) ^m

4o	4-FC ₆ H ₄	O		75	85	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₂ O ₂ (358.3)	1649 ^h , 1620, 1500	1.1 [1, 6H, ³ J = 7, N(CH ₂ CH ₃) ^m ; 1.6 (d, 3H, ³ J = 7, CHCH ₃); 3.3 [q, 2H, ³ J = 7, N(CH ₂ CH ₃)]; 3.4 [q, 2H, ³ J = 7, N(CH ₂ CH ₃)]; 4.4 (q, 1H, ³ J = 7, CHCH ₃); 6.9-7.0 (m, 2H _{arom}); 7.9-8.2 (m, 2H _{arom})	160.6	127.0	39	151.0	3 ^{e,m}	17.4 (s, 3F, CF ₃) ^m ; -30.1 (m _{cc} , 1F, P-C ₆ H ₄ F)	
5a	4-CH ₃ C ₆ H ₄	S		73	160	C ₂₃ H ₁₆ F ₃ NOS (411.4)	1560 ^h , 1485	2.3 (s, 3H, CH ₃) ^m ; 7.0-7.7 (m, 13H _{arom})							16.7 (s) ^m
5b	C ₆ H ₅	S		81	79	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ N ₃ S ₂ (341.4)	1505 ^h , 1465	3.7 (s, 3H, NCH ₃) ^m ; 6.9-7.1 (m, 2H _{imidazol}); 7.2-7.5 (m, 3H _{arom}); 7.7-7.9 (m, 3H _{arom})	169.3	141.8	36	136.5	2 ^{d,m}	18.3 (s) ⁿ	
5c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	S		77	147	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ S (312.35)	1520 ⁱ , 1412	2.0 (t, 4H, ³ J = 7, CH ₂) ^m ; 2.4 (s, 3H, CH ₃); 3.4 (t, 4H, ³ J = 7, NCH ₂); 7.0-7.3 (m, 2H _{arom}); 7.5-7.7 (m, 2H _{arom})						24.2 (s) ^m	
5d	2-ClC ₆ H ₄	S		57	Öl	C ₁₃ H ₁₂ ClF ₃ N ₂ OS (336.8)	1537 ⁱ , 1500	2.6 (s, 1H, OH) ^m ; 3.0 (s, 3H, NCH ₃); 3.3 (t, 2H, ³ J = 5, NCH ₂); 3.4 (t, 2H, ³ J = 5, OCH ₂); 7.2-7.5 (m, 3H _{arom}); 8.2 (m _{cc} , 1H _{arom})						19.3 (s) ^m	
5e	4-CH ₃ C ₆ H ₄	S		67	69	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ N ₃ S (309.3)	1572 ^h , 1461, 1402	2.4 (s, 3H, CH ₃) ^m ; 7.1-7.4 (m, 4H _{arom}); 7.7-7.9 (m, 3H _{arom})							17.6 (s) ^m
5f	4-ClC ₆ H ₄	S		47	Öl	C ₁₇ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ OS (390.9)	1630 ^k , 1605	1.1 [1, 3H, ³ J = 7, N(CH ₂ CH ₃) ^m ; 1.3 [t, 3H, ³ J = 7, N(CH ₂ CH ₃)]; 1.6 (d, 3H, ³ J = 7, CHCH ₃); 3.5 [q, 4H, ³ J = 7, N(CH ₂ CH ₃)]; 4.7 (q, 1H, ³ J = 7, CHCH ₃); 7.3-7.5 (m, 2H _{arom}); 7.8-8.0 (m, 2H _{arom})	166.7	139.6	34	142.2	2 ^{d,m}	18.8 (s) ^m	
6a	C ₆ H ₅	q	OCH ₂ CF ₃	59	63	C ₂₀ H ₁₆ F ₆ N ₂ O (414.4)	1619 ^h , 1475, 1437	2.0 (s, 6H, CH ₃) ^m ; 4.1 (q, 2H, ³ J = 7.5, OCH ₂ CF ₃); 7.2 (m, 8H _{arom})						3.2 (t, 3F, ³ J = 7.5, OCH ₂ CF ₃) ^m ; 18.3 (s, 3F, CF ₃) ⁿ	
6b	C ₆ H ₅	q	H	50	121	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ (316.3)	1575 ^h , 1482	2.0 (s, 6H, CH ₃) ⁿ ; 7.0-7.5 (m, 9H _{arom})							

a Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi), Schmelzpunkte nicht korrigiert.
 b Perkin Eimer 157 G und 257.
 c Jeol JNM-PMX 60.
 d Jeol JNM-FX 60.
 e Jeol FX 90 Q.
 f Jeol JNM-GX 400.
 g Jeol C-60 HL; CF₃CO₂H_{ext}.
 h KBr.
 i CCl₄.
 j CHCl₃.
 k Film.
 l Aceton-d₆/TMS.
 m CDCl₃/TMS.
 n CCl₄/TMS.
 o ¹³C-NMR-Spektren wurden nicht aufgenommen.
 p Mikroanalysen: C ± 0.27, H ± 0.29, N ± 0.27.
 q N-[2,6-(CH₃)₂C₆H₃].

Tabelle 2. Oxazol-Derivate 9-12

Pro- dukt (%)	Ausbeute (%)	Fp ^a (°C)	Summenformel ^p	IR ^b ν(cm ⁻¹)	¹ H-NMR ^c δ				¹³ C-NMR δ, J(Hz)				¹⁹ F-NMR ^e δ	
					C-2	C-4	² J _{C-CF₃}	C-5	C-2	C-4	² J _{C-CF₃}	C-5	³ J _{C-CF₃}	CF ₃
9	72	192	C ₂₆ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₄ (532.4)	1668 ^h , 1498	7.2 (s, 4H _{arom}) ^m ; 7.4-8.1 (m, 10H _{arom})	155.1	113.1 (q)	40	152.3 (q)	3 ^{f,m}	16.1 (s) ^m			
10	76	101	C ₂₆ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₄ (532.4)	1670 ^h , 1600, 1483, 1422	7.0-8.0 (m, 14H _{arom}) ¹	155.9	111.5 (q)	40	152.9 (q)	3 ^{e,l}	14.5 (s) ^m			
11	15	147	C ₂₀ H ₁₀ F ₆ N ₂ O ₂ S (456.4)	1608 ^h , 1551, 1483, 1362	7.4-7.6 (m, 6H _{arom}) ^m ; 7.9-8.2 (m, 4H _{arom})	164.8	137.0 (q)	40	137.6 (q)	3 ^{e,m}	15.9 (s) ^m			
12	70	172	C ₂₂ H ₁₀ F ₆ N ₄ O ₂ S ₃ (572.5)	1609 ^h , 1550, 1484, 1388	7.4-7.7 (m, 6H _{arom}) ^m ; 7.9-8.2 (m, 4H _{arom})	165.9	138.8 (q)	40	136.7 (q)	3 ^{e,m}	15.6 (s) ^m			

a,b,c,e,f,g,h,l,m,p Siehe Tabelle 1.

2-(4-Fluorphenyl)-5-(1,3,4-triazol-1-yl)-4-(trifluormethyl)oxazol (4k) und 5-(Imidazol-1-yl)-2-(4-methylphenyl)-4-(trifluormethyl)thiazol (5e):

Eine Lösung von 1-Trimethylsilyl-1,3,4-triazol bzw. 1-Trimethylsilylimidazol (10 mmol) in THF (10 mL) und einer katalytischen Menge an Dicyclohexyl-18-krone-6 (~10 mg) wird mit einer Lösung von 5-Fluor-2-(4-fluorphenyl)-4-(trifluormethyl)oxazol bzw. 5-Fluor-2-(4-methylphenyl)-4-(trifluormethyl)thiazol (10 mmol) in THF (10 mL) und KF (~10 mg) versetzt. Nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemperatur (4k) bzw. bei 50°C (5e) wird, sobald die ¹⁹F-NMR-Analyse vollständigen Umsatz anzeigt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Et₂O (20 mL) aufgenommen und mit H₂O (3 × 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 0.063–0.2 mm; Eluent Hexan/CHCl₃ 2:1) und aus Hexan umkristallisiert. (Tabelle 1).

5-Chlor-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol (4l) und 5-Brom-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol (4m):

Eine Lösung von 5-Fluor-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol (2.31 g, 10 mmol) in wasserfreiem CH₃CN (20 mL) wird mit LiCl bzw. LiBr (10 mmol) versetzt und mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion (¹⁹F-NMR-spektroskopische Verfolgung) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Et₂O (20 mL) aufgenommen. Diese Lösung wird mit H₂O (3 × 20 mL) gewaschen, über (Na₂SO₄) getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 0.063–0.2 mm; Eluent CHCl₃ und durch anschließende Umkristallisation aus Hexan/CHCl₃. (Tabelle 1).

2,5-Diphenyl-4-(trifluormethyl)oxazol (4n):

Zu einer Lösung von 5-Fluor-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol (2.31 g, 10 mmol) in wasserfreiem THF (15 mL) läßt man unter Rühren bei Raumtemperatur eine 1.6 normale Lösung (21.9 mL, 35 mmol) von Phenyllithium in Hexan langsam zutropfen. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min bei Raumtemperatur gerührt, überschüssiges Phenyllithium mit feuchtem Et₂O hydrolysiert, die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 0.063–0.2 mm; Eluent Hexan/CHCl₃ 1:1) gereinigt. (Tabelle 1).

2-[2-(4-Fluorphenyl)-4-(trifluormethyl)oxazol-5-yl]propansäure-diethylamid (4o) und 2-[2-(4-Chlorphenyl)-4-(trifluormethyl)thiazol-5-yl]propansäure-diethylamid (5f):

Eine Lösung des 1,3-Azols **1** bzw. **2** (10 mmol) in wasserfreiem Hexan (10 mL) wird mit einer Lösung von 1-Diethylaminopropin (2.22 g, 10 mmol) in wasserfreiem Hexan (10 mL) versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach beendeter Reaktion mit Et₂O (20 mL) und 5%iger HCl (H₂O) (40 mL) versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 0.063–0.2 mm; Eluent CHCl₃). (Tabelle 1).

1-(2,6-Dimethylphenyl)-2-phenyl-4-(trifluormethyl)imidazol (6b):

Eine Lösung von 1-(2,6-Dimethylphenyl)-5-fluor-2-phenyl-4-(trifluormethyl)imidazol (3.34 g, 10 mmol) in wasserfreiem Et₂O (25 mL) wird nach Zugabe von LiAlH₄ (0.76 g, 20 mmol) 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (¹⁹F-NMR-Analyse) wird die organische Phase mit H₂O (3 × 25 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Hexan umkristallisiert. (Tabelle 1).

1,4-Bis[2-phenyl-4-(trifluormethyl)-5-oxazolyl]benzol (9) und 1,3-Bis-[2-phenyl-4-(trifluormethyl)-5-oxazolyl]benzol (10):

Eine Lösung von 5-Fluor-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol (2.31 g, 10 mmol) in wasserfreiem CH₃CN (20 mL) wird mit Hydrochinon bzw. Resorcin (0.55 g, 5 mmol) und Et₃N (1.01 g, 10 mmol) versetzt und anschließend 25–30 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (¹⁹F-NMR-Analyse) wird das Gemisch zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Et₂O (25 mL) aufgenommen. Diese Lösung wird mit H₂O (3 × 20 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch präparative Dünnschicht-Chromatographie (PSC-Fertigplatten 60 F₂₅₄ Fa. Merck; Laufmittel Hexan/CHCl₃ 1:2). (Tabelle 2).

Bis[2-phenyl-4-(trifluormethyl)-5-oxazolyl]sulfid (11) und 2,5-Bis[2-phenyl-4-(trifluormethyl)-5-oxazolylthio]-1,3,4-thiadiazol (12):

Eine Lösung von 5-Fluor-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol (2.31 g, 10 mmol) in wasserfreiem CH₃CN wird mit wasserfreiem K₂S (0.52 g,

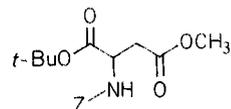
5 mmol) bzw. 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazol, Dikaliumsals (1.13 g, 5 mmol) und Dicyclohexyl-18-krone-6 (3.73 g, 10 mmol) versetzt und mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt. Optimale Ausbeuten werden nur bei ¹⁹F-NMR-spektroskopischer Verfolgung der Reaktion erreicht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt [Kieselgel 60, 0.063–0.2 mm; Eluent CHCl₃/Hexan 3:1 (**11**) bzw. CHCl₃ (**12**)] und aus Hexan (**11**) bzw. CHCl₃/Hexan 1:1 (**12**) umkristallisiert. (Tabelle 2).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen. Der Firma Hoechst AG sind wir für Chemikalien-Spenden zu Dank verpflichtet.

Received: 4 August 1987

- (1) Burger, K., vorgetragen:
 - a) 7th Lakeland Heterocyclic Symposium of the Royal Chemical Society, London, Grasmere, England, Mai 1985.
 - b) 11. Internat. Symposium für Fluor-Chemie, Berlin, DDR, August 1985.
 - c) Centenary of the Discovery of Fluorine, Internat. Symposium, Paris, August 1986.
 - d) Rhône Poulenc Conference: Synthesis of Aromatic and Heterocyclic Compounds Substituted by a Limited Number of Fluorine Atoms or Short-Chain Fluorinated Groups, Lyon, September 1986.
- (2) a) Swarts, F. *Bull. Acad. R. Belg. (Cl. Sci.)* **1898**, 35, 375.
b) Simons, J. H., Lewis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 492.
- (3) Hasek, W. R., Smith, W. C., Engelhardt, V. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 539.
- (4) a) McLoughlin, V. C. R., Throwers, J. *Tetrahedron* **1969**, 25, 5921.
b) Kobayashi, Y., Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4095.
c) Burton, D. J. *Abstracts, 191st National Meeting, American Chemical Society*, New York, April 1986.
- (5) Göllitz, P., de Meijere, A. *Angew. Chem.* **1977**, 89, 892; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 854, und dort zitierte Literatur.
- (6) Flowers, W. T., in: *Fluorocarbon and related Chemistry, Specialist Periodical Reports, Chem. Soc., Banks, R. E. (ed.)* **1976**, 3, 466, und dort zitierte Literatur.
- (7) Bouchet, P., Coquelet, C., Elguero, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 171.
- (8) Schlosser, M. *Tetrahedron* **1978**, 34, 3.
- (9) a) Kobayashi, Y., Nakano, T., Iwasaki, H., Kumadaki, I. *J. Fluorine Chem.* **1981**, 18, 533.
b) Kobayashi, Y., Nakazato, A., Kumadaki, I., Filler, R. *J. Fluorine Chem.* **1986**, 32, 467.
- (10) Tanaka, K., Maeno, S., Mitsuhashi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 565, und frühere Arbeiten dieser Reihe.
- (11) Filler, R., Kobayashi, Y. *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha LTD., Tokyo, Elsevier International, Amsterdam, 1982.
- (12) Burger, K., Kahl, T. *J. Fluorine Chem.* **1987**, 36, 329.
- (13) Gregory, W. A., Whitney, J. G. *US Patent* 3 414 615 (1968), E. I. du Pont de Nemours & Co.; *C.A.* **1965**, 70, 57 294.
- (14) Heidelberger, C. *Carbon-Fluorine Compounds*, Ciba Foundation Symposium, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1972, p. 125 ff.
- (15) Kühle, E., Klauke, E. *Angew. Chem.* **1977**, 89, 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 735.
- (16) *Organofluorine Compounds and their Industrial Applications*, Banks, R. E. (ed.), Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1977, und dort zitierte Literatur.
- (17) Millauer, H., Schwertfeger, W., Siegemund, G. *Angew. Chem.* **1985**, 97, 164; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 161.
- (18) Filler, R., in: *Fluorine: The First Hundred Years (1886–1986)*, Banks, R. E., Sharp, D. W. A., Tatlow, J. C. (eds.), Elsevier Sequoia S. A., Lausanne, 1986, p. 381 ff.
- (19) Burger, K., Geith, K., Hübl, D. *Synthesis* **1988**, 189.
- (20) Turchi, I. J., Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 389, und dort zitierte Literatur.
- (21) Chambers, R. D., Lindley, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 475.
- (22) Mechanistische Aspekte: Morrison, R. T., Boyd, R. N. *Lehrbuch der Organischen Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim, 1974, 902 ff.
- (23) a) Hübl, D. *Dissertation*, Technische Universität München, 1985.
b) Geith, K. *Dissertation*, in Vorbereitung.

- Baldo, M. A., Chessa, G., Marangoni, G., Pitteri, B. *Synthesis* **1987**, 720. On p. 722, line 6, "degree of functionalization" should read "yield of binding". On the same page in the preparation of bis-hydrazone **5**, line 8, "solid product" should read "oil".
- Singh, L. W., Ila, H., Junjappa, H. *Synthesis* **1988**, 89. On p. 90 in the ¹H-NMR data for dioxime **4**, line 2, "N₂" should read "NH₂".
- Burger, K., Hübl, D., Geith, K. *Synthesis* **1988**, 194. On p. 196 in the table, for entries **4i**, **4m**, and **4n**, Y = O, and Nu = Cl, Br, and C₆H₅, respectively.
- Tolstikov, A. G., Khakhalina, N. V., Spirikhin, I. V. *Synthesis* **1988**, 221. In the title and abstract, benzyl esters should read benzyl ethers.
- Gupta, A. K., Ila, H., Junjappa, H. *Synthesis* **1988**, 284. Compounds **4** are 1,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrano[3,4-*c*]pyrroles; compounds **9** are 1,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridines.
- Keshavarz-K., M., Cox, S. D., Angus, R. O., Jr., Wudl, F. *Synthesis* **1988**, 641. On p. 642 the IR spectra shown in Figures 2 and 3 should be interchanged.
- Rodriguez, J., Waegell, B. *Synthesis* **1988**, 534. On p. 535, the first line of the general procedure should read: "DMAP (0.92 g, 7.5 mmol) and then α,β -unsaturated aldehyde **1** (0.1 mol)..."
- Zbiral, E., Drescher, M. *Synthesis* **1988**, 735. On p. 738 in the last procedure, the name for compounds **14** should read: (5-Oxo-5,6-dihydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidin-3-yl)methylphosphonsäuren.
- Valerio, R. M., Alewood, P. F., Johns, R. B. *Synthesis* **1988**, 786. On p. 787 formula **2** should be:



Also on p. 787 in the reaction of **5** in the scheme on the right side, the reagent should be:



- Garrigues, B., Mulliez, M. *Synthesis* **1988**, 810. The title should read: Salts of *N*-(Sulfoalkyl)ureas and -thioureas.
- Yokoyama, M., Watanabe, S., Seki, T. *Synthesis* **1988**, 879. On p. 880 the name of compound **3a** in the first procedure should be azido(2-benzyloxyethoxy)methane.