

Received: December 1, 1980

PRELIMINARY NOTE

SELEKTIVE EINFÜHRUNG VON FLUOR UND TRIFLUORMETHYLGRUPPEN IN  
HETEROCYCLISCHE SYSTEME [1]  
SYNTHESE VON 5-FLUOR-4-TRIFLUORMETHYL-OXAZOLEN

KLAUS BURGER\* UND HERBERT GOTH

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

ZUSAMMENFASSUNG

N-[1-Chlordifluormethyl-2,2-difluor(vinyl)]-imidoylchloride 4 liefern beim Erhitzen in Gegenwart von Phosphorsäure-trimethylester 5,5-Difluor-4-difluormethylen-2-oxazoline 5. Letztere lagern in Gegenwart von Caesiumfluorid zu 5-Fluor-4-trifluormethyl-oxazolen 6 um. Die Verbindungen 6 werden durch Nucleophile in 4-Trifluormethyl-oxazole 7 übergeführt.

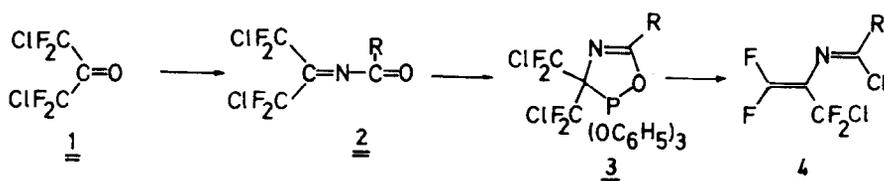
SUMMARY

N-[1-Chlorodifluoromethyl-2,2-difluoro(vinyl)]-imidoylchlorides 4 on heating with trimethyl phosphate yield 5,5-difluoro-4-difluoromethylen-2-oxazolines 5. In the presence of caesium fluoride the latter rearrange to give 5-fluoro-4-trifluoromethyl-oxazoles 6. Compounds 6 on treatment with nucleophiles give 4-trifluoromethyl-oxazoles 7.

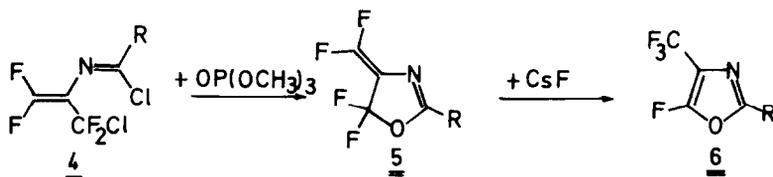
Neue Methoden zur selektiven Einführung von Fluor und Trifluormethylgruppen in organische Moleküle sind unter einer Reihe von Gesichtspunkten von Interesse [2-5]. So zeigen zuweilen fluor- und trifluormethyl-substituierte Systeme gegen-

über fluorfreien Derivaten erhöhte biologische Aktivität [6-8]. Trifluormethylgruppen wurden darüberhinaus mehrfach eingeführt, um instabile Moleküle isolierbar zu machen [9], andererseits aber auch um die Reaktivität von Mehrfachbindungssystemen, speziell gegenüber nucleophilen Reaktionspartnern, zu erhöhen [10,11].

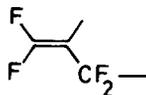
Wir berichten im folgenden über eine neue Synthese für 5-Fluor-4-trifluormethyl-oxazole 6, ausgehend von N-[1-Chlor-difluormethyl-2,2-difluor(vinyl)]-imidoylchloriden 4, die aus 1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetrafluoraceton über die Stufen 1 [12] → 2 [13] → 4 [14] leicht zugänglich sind.



Erhitzt man die N-Vinylimidoylchloride 4 mit äquimolaren Mengen an Phosphorsäure-trimethylester in Gegenwart einiger Tropfen konz. Schwefelsäure auf ca. 100 °C, so erhält man in guten Ausbeuten 5,5-Difluor-4-difluormethylen-2-oxazoline 5.



Die semicyclische CC-Doppelbindung in 5 ist durch eine intensive IR-Absorption im Bereich von 1770 - 1765  $\text{cm}^{-1}$  belegt. Die cyclische Imidsäureester-Funktion gibt sich durch eine Absorptionsbande bei 1625 - 1610  $\text{cm}^{-1}$  zu erkennen. Das in 5 vorhandene fluoriierte Fragment



kann anhand dreier Resonanzabsorptionen in den  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren (Tabelle 1) abgeleitet werden. Die Zuordnung der Signale stützt sich auf früher publizierte Daten. In Systemen, die das Fragment  $\text{F}_2\text{C}=\overset{\text{C}}{\text{C}}-\text{CF}_2-$  tragen, wurde der cis- $^4J_{\text{FF}}$ -Kopplung jeweils der größere Wert zugeschrieben [14a,15].

Tabelle 1.

 $^{19}\text{F}$ -NMR-Daten der Verbindungen 5 a)

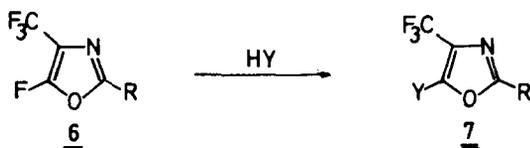
<u>5</u>	R	$\text{F}-\text{C}=\text{C}-\text{CF}_2-$	$\text{F}-\text{C}=\text{C}-\text{CF}_2-$	$-\text{CF}_2-$
<u>a</u>	$\text{C}_6\text{H}_5$	+13.4 (dt, J = 19.5 Hz, 9 Hz)	+3.3 (dt, J = 19.5 Hz, 6 Hz)	-8.9 (dd, J = 6 Hz, 9 Hz)
<u>b</u>	p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	+13.8 (dt, J = 19.5 Hz, 9 Hz)	+3.7 (dt, J = 19.5 Hz, 6 Hz)	-8.9 (dd, J = 6 Hz, 9 Hz)
<u>c</u>	p- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	+11.9 (dt, J = 17.5 Hz, 9 Hz)	+2.0 (dt, J = 17.5 Hz, 6 Hz)	-9.6 (dd, J = 6 Hz, 9 Hz)

a) Aufnahmen in  $\text{CDCl}_3$ , Trifluoressigsäure als externer Standard, bei 56.45 MHz. Die hochfeld vom Standard gelegenen Signale sind mit einem positiven Vorzeichen versehen.

Das massenspektrometrische Zerfallsmuster steht gleichfalls mit der vorgeschlagenen Struktur im Einklang. Intensive Massenlinien werden für  $[\text{M}]^+$  (Basispeak),  $[\text{M} - \text{F}]^+$ ,  $[\text{M} - \text{CF}_2\text{O}]^+$ ,  $[\text{M} - \text{CF}_3\text{CN}]^+$ ,  $[\text{RCO}]^+$ ,  $[\text{RCN}]^+$ ,  $[\text{R}]^+$  und  $[\text{CF}_2\text{O}]^+$  registriert.

Untersuchungen zum Mechanismus der Sauerstoffübertragung von der Phosphorverbindung auf das Heterodien sind im Gange.

Die Überführung der 5,5-Difluor-4-difluormethylen-2-oxazoline 5 in 5-Fluor-4-trifluormethyl-oxazole 6 gelingt auf Zusatz von Caesiumfluorid in Tetrahydrofuran, in Minutenfrist, in exothermer Reaktion. Die Präsenz einer Trifluormethylgruppe an C-4 des Ringsystems 6 gewährleistet die glatte nucleophile Substitution des Fluoratoms an C-5 [1]; z.B. reagieren Lithiumaluminiumhydrid und Amine mit 6 bereits bei Raumtemperatur.



Die Reaktionen  $\underline{4} \rightarrow \underline{5} \rightarrow \underline{6}$  und  $\underline{6} \rightarrow \underline{7}$  bieten einen neuen, präparativ einfachen Zugang zu 4-Trifluormethyl-oxazolen.

Tabelle 2.

Dargestellte Verbindungen 5 - 7

Verb.	R	Ausb. (%)	Sdp. bzw. Schmp. (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )
<u>5a</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	62	43 - 44/0.2	1770, 1625 a)
<u>5b</u>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58	63	1767, 1611 b)
<u>5c</u>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55	52 - 53	1768, 1615 b)
<u>6a</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82	41	1683, 1607 b)
<u>6b</u>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	53	1692, 1619 b)
<u>6c</u>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	56/0.2	1690, 1612 a)
<u>7a</u>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	71 - 72	1610 b)
<u>7b</u>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	109/0.05	1618, 1592 a)
<u>7c</u>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	96	1615 b)

IR-Aufnahmen als Film a) bzw. in KBr b).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen.

- II. Mittel.; I. Mittel.: R. Ottlinger, K. Burger, H. Goth und J. Firl, *Tetrahedron Lett.* (1978) 5003.
- Lit.-Zusammenfassung: W.T. Flowers, *Fluorocarbon and Related Chemistry*, S.P.R., Chem. Soc., E. Banks, Edit., Vol. 3 (1976) 466.
- P. Bouchet, C. Coquelet und J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. France* (1977) 171.
- P. Göllitz und A. de Meijere, *Angew. Chem.* 89 (1977) 892; *Angew. Chem. internat. Edit.* 16 (1977) 854 und dort zitierte Lit.
- M. Schlosser, *Tetrahedron* 34 (1978) 3.
- C. Heidelberger, *Carbon-Fluorine Compounds*, A Ciba Foundation Symposium, Elsevier, Amsterdam (1972) S. 125 ff.
- E. Kühle und E. Klauke, *Angew. Chem.* 89 (1977) 797; *Angew. Chem. internat. Edit.* 16 (1977) 735.
- W.A. Gregory und J.G. Whitney, *US.-Pat.* 3414615 (1968).

- 9 I.L. Knunyants und V.R. Polishchuk, Russ. Chem. Rev. 44 (1975) 339.
- 10 N.P. Gambaryan, E.M. Rokhlin, Yu.V. Zeifman, C. Ching-Yun und I.L. Knunyants, Angew. Chem. 78 (1966) 1008; Angew. Chem. internat. Edit. 5 (1966) 947.
- 11 C.G. Krespan und W.J. Middleton, Fluorine Chem. Rev., P. Tarrant, Edit., E. Arnold LTD, London, Vol. 1 (1967) S. 145 ff.
- 12 W. Steglich, K. Burger, M. Dürr und E. Burgis, Chem. Ber. 107 (1974) 1488.
- 13 J. Albanbauer, K. Burger, E. Burgis, D. Marquarding, L. Schabl und I. Ugi, Liebigs Ann. Chem. (1976) 36.
- 14 14a) K. Burger, E. Burgis und P. Holl, Synthesis (1974) 816. - 14b) K. Burger, H. Goth und E. Burgis, Publikation in Vorbereitung.
- 15 D.J. Burton und H.C. Krutsch, J. Org. Chem. 35 (1970) 2125.