

Versuche zur Synthese von α,β -ungesättigten trifluormethylierten Aldehyden

Herbert Abele, Alois Haas* und Max Lieb

Lehrstuhl für Anorganische Chemie II, Ruhr-Universität Bochum,
Postfach 102148, D-4630 Bochum 1

Eingegangen am 27. Juni 1986

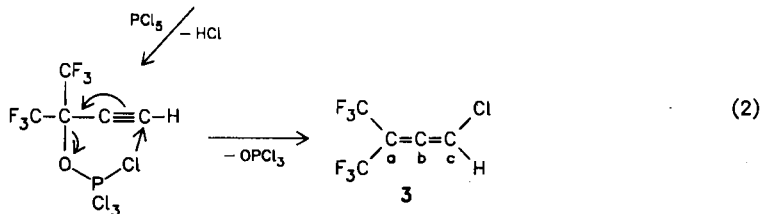
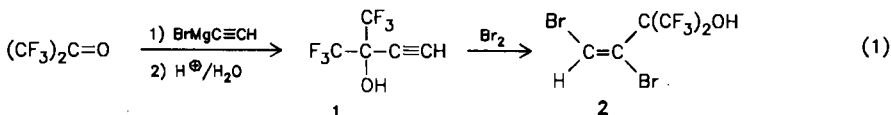
Efforts in Synthesizing α,β -Unsaturated Trifluoromethyl-substituted Aldehydes

Hexafluoroacetone reacts with ethynylmagnesium bromide to yield $(\text{CF}_3)_2\text{C}(\text{OH})-\text{C}\equiv\text{CH}$ (1). Bromine can be added to the triple bond affording the *cis/trans*-isomer 2. With PCl_5 1 yields the allene $(\text{CF}_3)_2\text{C}=\text{C}=\text{CClH}$ (3). The addition of a metalated Schiff base to hexafluoroacetone leads to 4a which on hydrolysis yields $(\text{CF}_3)_2\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CHO}$ (4b). The reaction of $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2-\text{R}$ ($\text{R} = \text{CHO}, \text{CO}_2\text{Et}$) with hexafluoroacetone gives α,β -unsaturated aldehydes or esters 6. 1,1,1-Trifluoroacetone provides analogous reactions.

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung neuer trifluormethylierter Moleküle, wobei die Synthese eines α,β -ungesättigten, trifluormethylierten Aldehyds im Mittelpunkt des Interesses stand. Dieser Aldehyd ist durch organische Standardmethoden nicht zugänglich, da hierbei die Eigenkondensation des Aldehyds bei gleichzeitiger Hydratbildung des Hexafluoroacetons (HFA) dominiert.

Ausgangspunkt war deshalb zunächst die Synthese von 1,1,1-Trifluor-2-(trifluormethyl)-3-buten-2-ol (1), aus dem der gewünschte Aldehyd durch katalytische Umlagerung zugänglich sein sollte. 1 ist 1960 in geringen Ausbeuten^{1,2)} erhalten worden, jedoch fehlten alle spektroskopischen Daten, und nur Sdp., n_D^{25} und Elementaranalyse waren angegeben.

Es ist erstmals gelungen, 1 durch Grignard-Reaktion von HFA mit Ethynylmagnesiumbromid rein und in guten Ausbeuten gemäß (1) zu erhalten sowie vollständig zu charakterisieren.

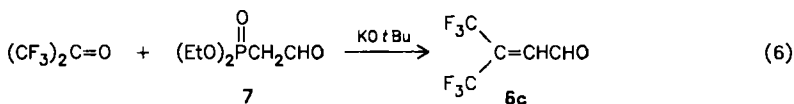
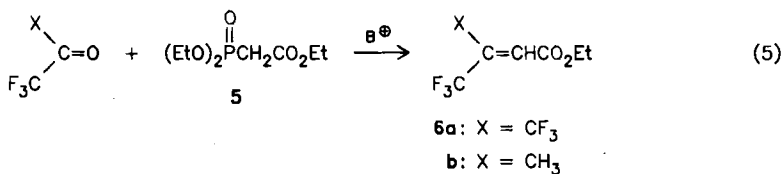
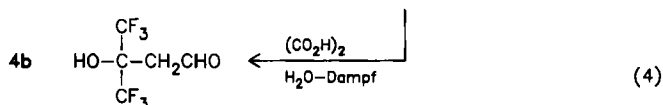
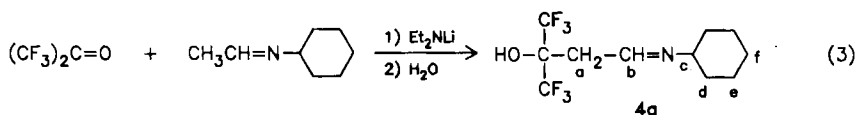


Die Bromaddition an **1** verläuft glatt, wobei mit 80% Ausbeute zu etwa gleichen Teilen die *cis*- und *trans*-Isomeren von **2** entstehen, die jedoch weder destillativ noch chromatographisch (GC, HPLC) aufgetrennt werden konnten.

In Analogie zu Fluorierungen³⁾ von **1** mit Schwefeltetrafluorid, die ein fluoriertes Allen erbrachten, haben wir versucht, ein entsprechendes Chlorderivat von **1** zu erhalten, aus dem durch Hydrolyse der α,β -ungesättigte Aldehyd zugänglich sein sollte. **1** erwies sich jedoch als inert gegen Chlorierungsmittel wie SOCl_2 , POCl_3 , PCl_3 , konz. HCl oder $\text{POCl}_3/\text{Pyridin}$. Es reagiert aber glatt mit PCl_5 zum Allen **3**, wobei ein der SF_4 -Fluorierung analoger Mechanismus^{3,4)} (**2**) angenommen werden kann.

Der angestrebte Aldehyd ließ sich jedoch weder mit Wasser, noch mit verdünnten oder konzentrierten Alkaliläugen erzeugen. In allen Fällen konnte das Edukt zurückgewonnen werden. Lediglich bei der Reaktion mit geschmolzenem Kaliumhydroxid erfolgte Verteerung.

Nachdem somit ein trifluormethylierter α,β -ungesättigter Aldehyd auf diesem Wege nicht zugänglich war, versuchten wir eine modifizierte Aldolkondensation unter Verwendung metallierter Schiffischer Basen. Gemäß (3) entsteht 4-(Cyclohexylimino)-1,1,1-trifluor-2-(trifluormethyl)-2-butanol (**4a**) in guten Ausbeuten. Die saure Hydrolyse von **4a** führt nach (4) zum korrespondierenden β -Hydroxyaldehyd. Alle Versuche, aus **4b** durch Wasserabspaltung zum α,β -ungesättigten System zu gelangen, scheiterten; es konnte lediglich Edukt zurückgewonnen werden.



Schließlich ist es gelungen, Hexafluoraceton in einer Horner-Emmons-Reaktion^{5,6)} mit Phosphono-Yliden nach (5) umzusetzen. Hierbei konnte in Anwesenheit einer Base der α,β -ungesättigte Ethylester **6a** isoliert werden. In Analogie hierzu läßt sich der mono-trifluormethylierte Ethylester **6b** aus 1,1,1-Trifluoraceton und dem Phosphono-Ylid **5** synthetisieren, der aber auch schon auf anderem Wege erhalten wurde⁷⁾.

Mit dem im Jahre 1964 vorgestellten Phosphonoaldehyd **7**⁸⁾ stand uns nach den gemachten Erfahrungen ein ideales Ausgangsreagenz zur Darstellung des trifluormethylierten α,β -ungesättigten Aldehyds **6c** zur Verfügung. Tatsächlich reagiert HFA mit **7** in 37proz. Ausbeute zum gewünschten 4,4,4-Trifluor-3-(trifluormethyl)-2-butenal (**6c**), wobei als Parallelreaktion die Eigentrimerisierung des Phosphonoaldehyds beobachtet wird. Die besten Ausbeuten an **6c** konnten nach (6) bei Verwendung von Kalium-*tert*-butylat als Base und Umsetzung im Ultraschallbad erzielt werden.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Feste Substanzen als KBr-Preßlinge, Flüssigkeiten als Kapillarfilm zwischen KBr-Platten, Bruker IFS 85 FT-Gerät. Schwache Banden und Schultern werden nicht aufgeführt. — NMR-Spektren: Bruker WM 250 FT- bzw. Bruker HX 60/5-Spektrometer (¹⁹F), interne Locksubstanz C₆D₆ oder CDCl₃. Interne Standards: ¹H und ¹³C TMS, ¹⁹F CFCl₃. Alle Messungen in 30proz. Lösung; negatives Vorzeichen bedeutet Hochfeldverschiebung. — Massenspektren: Varian MAT CH 4 oder 7, 70 eV, Emission 100 μ A, nur M⁺ und 100-%-Peak angegeben.

a) *1,1,1-Trifluor-2-(trifluormethyl)-3-buten-2-ol* (**1**): Zu 42.6 g (0.32 mol) Ethynylmagnesiumbromid in 250 ml getrocknetem THF werden in einer Glasbombe mit Teflonventil (*V* = 600 ml) 40 g (0.235 mol) Hexafluoraceton kondensiert. Man läßt 72 h auf der Schüttelmaschine bei 20°C reagieren, hydrolysiert mit verd. Salzsäure und destilliert (Sdp. 63–66°C/80 Torr). Das abgetrennte azeotrope Gemisch wird mit konz. Schwefelsäure versetzt und das Rohprodukt abdestilliert. Die weitere Reinigung erfolgt über eine Spaltrohrkolonne. Man erhält 21 g (46%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 77°C/760 Torr (Lit.⁴⁾ 77°C). — IR: 3640 (s), 3320 (vs), 2170 (m), 1270 (s), 1250 (vs), 1150 (vs), 1130 (vs), 1060 (vs), 960 (vs), 760 (m), 720 (vs), 680 (vs), 670 (vs), 665 (vs), 545 (m), 440 cm⁻¹ (m). — ¹H-NMR: δ = 3.52 (s, OH); 2.76 (s, \equiv CH). — ¹⁹F-NMR: δ = -78.2 (s, CF₃). — ¹³C-NMR: δ = 121.3 (q, ¹J(C-F) = 286 Hz, C-4), 70.2 (hept., ²J(C-F) = 33 Hz, C-3), 72.3 (d, ²J(C-H) = 51 Hz, C-2), 78.8 (d, ¹J(C-H) = 259.4 Hz, C-2). — MS: *m/z* = 192 (6%, M⁺), 69 (100, CF₃⁺).

C₅H₂F₆O (192.1) Ber. C 31.27 H 1.05 Gef. C 31.60 H 1.10

b) *3,4-Dibrom-1,1,1-trifluor-2-(trifluormethyl)-3-buten-2-ol* (**2**): Zu 1.92 g (10 mmol) **1** in 10 ml trockenem, siedendem Chloroform werden langsam 1.6 g (10 mmol) Brom in 10 ml CHCl₃ getropft, wobei sich die Mischung sofort entfärbt. Man schüttelt erst mit 10proz. NaHCO₃- und dann mit 10proz. Na₂S₂O₃-Lösung, trocknet über MgSO₄ und destilliert. Man erhält 2.8 g (80%) einer farblosen Flüssigkeit. Diese besteht zu etwa gleichen Teilen aus dem nicht auftrennbaren *cis/trans*-Isomerengemisch von **2**. Sdp. 149°C/760 Torr. — IR: 3510 (s), 3030 (m), 1700 (w), 1610 (m), 1360 (s), 1250 (vs), 1150 (vs), 1060 (s), 1030 (s), 970 (s), 870 (m), 860 (m), 830 (m), 815 (m), 756 (s), 725 (s), 700 (s), 690 cm⁻¹ (s). — ¹H-NMR: δ * = 6.79 (=CH), δ * = 6.73 (=CH), δ = 3.45 (br, OH). — ¹⁹F-NMR: δ * = -74.84 (CF₃), δ * = -74.91 (CF₃). **cis/trans*-Isomere. — MS: *m/z* = 354 (2%, M⁺), 283 (100, C₄H₂Br₂F₃O⁺).

C₅H₂Br₂F₆O (353.9) Ber. C 17.1 H 0.6 Gef. C 17.3 H 0.8

c) *1-Chlor-4,4,4-trifluor-3-(trifluormethyl)-1,2-butadien* = *1-Chlor-3,3-bis(trifluormethyl)-allen* (**3**): 3.0 g (15 mmol) **1** werden mit 5.0 g (24 mmol) PCl₅ bei 105°C 7 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und kondensiert die flüchtigen Produkte in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte U-Rohr-Falle. Diese werden mit 10 ml H₂O hydrolysiert, wobei sich die organische Phase absetzt. Diese wird abpipettiert, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 20°C/30 Torr destilliert. Man erhält 1.83 g einer farblosen Flüssigkeit, die zu 90% aus **3** besteht. Die weitere Reinigung erfolgt mittels präparativer GC (Glassäule 4.5 m \times 6 mm, belegt mit

10% OV 17 auf Chromosorb P AW, Säulentemp. 60°C). Man erhält 1.51 g (46%) **3** mit Sdp. 57°C/760 Torr. — ^{19}F -NMR: $\delta = -62.5$ (s, CF_3). — ^1H -NMR: $\delta = 6.85$ (hept., CH , $^3J(\text{F-F}) \approx 1$ Hz). — ^{13}C -NMR: $\delta = 100.9$ (d, C_α , $^1J(\text{C-H}) = 207$ Hz), 205.1 (s, C_β), 101.1 (s, C_γ), 119.4 (q, 2 CF_3 , $^1J(\text{C-F}) = 272$ Hz). — IR: 3030 (w), 1370 (vs), 1322 (vs), 1295 (vs), 1260 (vs), 1230 (vs), 1130 (vs), 1145 (vs), 965 (s), 795 (s), 750 (m), 705 cm^{-1} (s). — MS: $m/z = 212$ (30%, M^+), 69 (100, CF_3^+).

C_5HClF_6 (210.5) Ber. C 28.6 H 0.47 Gef. C 28.9 H 0.40

d) 4-(Cyclohexylimino)-1,1,1-trifluor-2-(trifluormethyl)-2-butanol (**4a**): Zu 5.0 g (0.10 mol) frisch hergestelltem Lithium-diethylamid in 200 ml Ether werden in einem 500-ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Gasanschluß unter strömendem Argon bei 0°C 7.1 g *N*-Ethylidencyclohexylamin in 80 ml Ether getropft. Das Gemisch wird nach 10 min Stehenlassen unter Argon in eine ausgeheizte 600-ml-Glasbombe mit Teflonhahn eingefüllt, und 16.6 g (0.10 mol) Hexafluoracetone werden hinzukondensiert. Nach 24 h Schütteln wird auf 300 g Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und über MgSO_4 getrocknet. Der Ether wird abdestilliert und der schwarze Rückstand bei 80°C i. Vak. sublimiert. **4a** ist ein farbloser Feststoff, der bei 70°C schmilzt. Ausb. 9.6 g (37.5%). — ^{19}F -NMR: $\delta = -78.10$ (s, CF_3). — ^1H -NMR: $\delta = 2.9$ (d, H_α , $^3J(\text{H-H}) = 3$ Hz), 7.1 (t, H_β , $^3J(\text{H-H}) = 3$ Hz), 3.15 (m, H_γ), ≈ 1.7 (m, H_δ), ≈ 1.4 (m, H_ϵ), ≈ 1.4 (m, H_ζ). — IR: 2940 (m), 2860 (m), 1670 (s), 1340 (m), 1310 (m), 1280 (m), 1230 (vs), 1160 (vs), 1140 (vs), 1100 (m), 1080 (m), 1040 (m), 1000 (m), 940 (m), 920 (m), 890 (m), 720 (s), 670 cm^{-1} (m). — MS: $m/z = 291$ (4%, M^+), 69 (100, CF_3^+).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}$ (291.2) Ber. C 45.36 H 5.15 N 4.81 Gef. C 45.2 H 5.3 N 4.9

e) 4,4,4-Trifluor-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)butanal (**4b**): 9.0 g (30 mmol) **4a** werden mit 40 g (0.44 mol) Oxalsäure einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wird mit Ether extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Ethers bleibt **4b** in Form farbloser Kristalle zurück, die aus Pentan umkristallisiert werden. Ausb. 2.43 g (39%), Schmp. 75°C. — ^{19}F -NMR: $\delta = -78.68$ (s, CF_3). — ^1H -NMR: $\delta = 9.82$ (t, C(O)H , $^2J(\text{H-H}) = 1$ Hz), 3.05 (d, CH_2 , $^3J(\text{H-H}) = 1$ Hz). — IR: 3450 (vs, br), 2970 (m), 1730 (s), 1635 (m), 1455 (m), 1445 (m), 1220 (s), 1170 (s), 1110 (s), 1080 (s), 1020 (s), 980 (s), 890 (s), 850 (s), 770 (s), 750 (s), 730 (s), 700 cm^{-1} (s). — MS: $m/z = 210$ (10%, M^+), 69 (100, CF_3^+).

$\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_6\text{O}_2$ (210.1) Ber. C 28.57 H 1.92 Gef. C 28.6 H 2.1

f) 4,4,4-Trifluor-3-(trifluormethyl)-2-butensäure-ethylester (**6a**): In einem 300-ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler (–70°C), Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr werden 8.4 g einer 50proz. Dispersion von NaH in Öl in 100 ml trockenem DMSO vorgelegt und 40 g (0.18 mol) Ethyl-2-(diethoxyphosphinyl)acetat (**5**) langsam zugetropft. Nach Ende der Wasserstoff-Entwicklung werden langsam 29 g (0.17 mol) Hexafluoracetone eingeleitet. Die Mischung wird 12 h bei 50°C gerührt und anschließend 2 h auf 110°C erhitzt. Hierauf läßt man abkühlen, hydrolysiert mit 300 ml Wasser und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und an der Spaltrohrkolonne fraktioniert. Die weitere Reinigung erfolgt mittels präp. GC. Ausb. 23 g (56%, bezogen auf HFA), farblose Flüssigkeit, Sdp. 123.5°C/760 Torr. — ^{19}F -NMR: $\delta = -65.55$ (CF_3 , *trans*), -60.73 (CF_3 , *cis*). — ^1H -NMR: $\delta = 6.9$ (s, 2-H), 4.3 (q, CH_2 , $^3J(\text{H-H}) = 7.1$ Hz), 1.35 (t, CH_3 , $^3J(\text{H-H}) = 7.1$ Hz). — IR: 3010 (w), 1735 (vs), 1680 (s), 1390 (vs), 1270 (vs), 1220 (vs), 1180 (vs), 1160 (vs), 1090 (vs), 1000 (vs), 955 (s), 850 (m), 730 (s), 690 cm^{-1} (s). — MS: $m/z = 236$ (2%, M^+), 191 (100, $\text{C}_5\text{HF}_6\text{O}^+$). $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_2$ (236.1) Ber. C 35.59 H 2.54 Gef. C 35.5 H 2.3

g) 4,4,4-Trifluor-3-methyl-2-butensäure-ethylester (**6b**): Darstellung wie **6a**, jedoch werden 20 g (0.18 mol) 1,1,1-Trifluoracetone aus einem mantelgekühlten Tropftrichter zugesetzt.

Ausb. 4.9 g (17%), farblose Flüssigkeit, Sdp. 130.5°C/760 Torr. — ^{19}F -NMR: $\delta = -71.10$ (s, CF_3). — ^1H -NMR: $\delta = 6.3$ (m, 2-H), 2.2 (d, 3- CH_3 , $^4J(\text{H-H}) = 2$ Hz), 4.2 (q, CH_2 , $^3J(\text{H-H}) = 7.1$ Hz), 1.27 (t, CH_3 , $^3J(\text{H-H}) = 7.1$ Hz). — IR: 3000 (m), 1725 (vs), 1445 (m), 1360 (s), 1300 (vs), 1190 (vs), 1125 (vvs), 1030 (vs), 890 cm^{-1} (m). — MS: $m/z = 182$ (4%, M^+), 109 (100, $\text{C}_4\text{H}_4\text{F}^+$).

$\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2$ (182.1) Ber. C 46.25 H 4.94 Gef. C 46.0 H 5.2

h) 4,4,4-Trifluor-3-(trifluormethyl)-2-butenal (6c): In einer 500-ml-Glasbombe mit Teflonventil werden 100 ml Ether, 0.27 g Kalium-*tert*-butoxid und 0.37 g Hydrochinon vorgelegt. Dann gibt man 9.83 g (54 mmol) (Diethoxyphosphinyl)ethanal (7) in einem einseitig verschlossenen Glasrohr hinzu, so daß dieses nicht mit der Base reagieren kann. 9.5 g (57 mmol) Hexafluoraceton werden hinzukondensiert, und 5 h wird im Ultraschallbad geschüttelt. Danach werden die flüchtigen Produkte in eine Kühlfalle destilliert und mittels präparativer GC getrennt. Ausb. 4.0 g (37%) 6c, gelbe Flüssigkeit, Sdp. 71°C/760 Torr. — ^{19}F -NMR: $\delta = -57.1$ (CF_3 , $^4J(\text{F-F}) = 7$ Hz, *cis*), -65.7 (CF_3 , $^4J(\text{F-F}) = 7$ Hz, *trans*). — ^1H -NMR: $\delta = 9.4$ (d, $^3J(\text{H-H}) = 7$ Hz, CHO), 6.0 (d, $^3J(\text{H-H}) = 7$ Hz, 2-H). — IR: 3420 (w), 3000 (w), 2920 (m), 2728 (w), 1780 (vs), 1675 (s), 1380 (vs), 1290 (vvs), 1245 (vvs), 1200 (vvs), 1100 (vs), 955 (s), 890 (m), 730 (s), 675 (s), 545 cm^{-1} (m). — MS: $m/z = 192$ (32%, M^+), 75 (100, C_2HF^+).

$\text{C}_5\text{H}_2\text{F}_6\text{O}$ (192.1) Ber. C 32.3 H 1.05 Gef. C 31.6 H 1.2

CAS-Registry-Nummern

1: 646-72-0 / 2 (*cis*-Isomeres): 104291-35-2 / 2 (*trans*-Isomeres): 104291-36-3 / 3: 104291-31-4 / 4a: 104291-38-5 / 4b: 21379-32-8 / 5: 867-13-0 / 6a: 1513-60-6 / 6b: 24490-03-7 / 6c: 104291-39-6 / 7: 1606-75-3 / Ethinylmagnesiumbromid: 4301-14-8 / Hexafluoraceton: 684-16-2 / *N*-Ethylidencyclohexylamin: 1193-93-7 / 1,1,1-Trifluoraceton: 421-50-1

¹⁾ I. L. Knunyants, Ch'en Ch'ing-yun und N. P. Gambaryan, Izv. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk 1960, 686 [Chem. Abstr. 54, 22484 h (1960)].

²⁾ H. E. Simmons und D. W. Wiley, J. Am. Chem. Soc. 82, 2288 (1960).

³⁾ R. Dear und E. Gilbert, J. Org. Chem. 33, 819 (1968).

⁴⁾ I. L. Knunyants, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1964, 923.

⁵⁾ L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel und G. Klahre, Chem. Ber. 92, 2499 (1959).

⁶⁾ W. S. Wadsworth und W. D. Emmons, J. Am. Chem. Soc. 83, 1733 (1961).

⁷⁾ E. T. McBee, Y. S. Kim und M. P. Braendlin, J. Am. Chem. Soc. 84, 3154 (1962).

⁸⁾ A. I. Razumov und V. V. Moskva, Zh. Obshch. Khim. 34, 2589 (1964) [Chem. Abstr. 61, 14707 a (1964)].

[131/86]