

2-Hydroxy-tetrahydropyran-essigsäure-(3)-lacton (XVII) wird nach L. CANONICA und Mitarbb.¹⁰⁾ mit Sdp._{0,5} 107–109° erhalten. Ausb. 50% d. Th. UV-Absorption: λ_{\max} 211 m μ (log ϵ = 2.01). IR-Spektrum: ν_{CO} 1795/cm.

2-Äthoxy-1.7-dioxa-perhydroinden-dicarbonsäure-(2.3)-diäthylester (XIX): Einer Diisopropylamino-magnesiumbromid-Lösung (0.2 Mol), hergestellt wie bei XIa beschrieben, läßt man 21.4 g (0.15 Mol) XVII und 29.2 g (0.2 Mol) Oxalsäure-diäthylester in 100 ccm absol. Äther unter Kühlung mit Eis/Kochsalz langsam zutropfen. Die Aufarbeitung erfolgt, wie bei XIa angegeben. Neben einem größeren Vorlauf erhält man beim Sdp._{0,1} 95–110° das 2-Oxo-3-äthoxalyl-1.7-dioxa-perhydroinden (XVIII) als hellgelbes Öl. Enolreaktion mit FeCl₃: Rot. Ausb. 5.4 g (15% d. Th.). UV-Maxima bei 298 und 210 m μ .

Dieses Rohprodukt (5.4 g) wird, wie bei XVb beschrieben, in absol. Äthanol/5% HCl umgelagert und aufgearbeitet. Farbloses Öl vom Sdp._{0,3} 76–77°. Ausb. 3.5 g (50% d. Th.). UV-Absorption: λ_{\max} 210 m μ (log ϵ = 2.89). IR-Spektrum: ν_{CO} 1730/cm.

C₁₅H₂₄O₇ (316.3) Ber. C 56.95 H 7.65 Gef. C 56.72 H 7.81

FRIEDHELM KORTE und KLAUS STÖRIKO

Acyl-lacton-Umlagerung, XV¹⁾

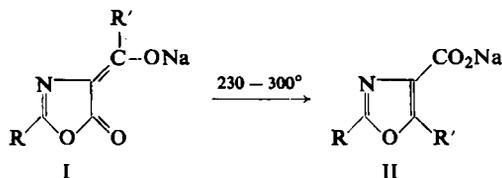
Über die Umlagerung von 4-Acyl-oxazolonen-(5)

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 27. November 1959)

Während sich Acyl-lactone mit Alkohol/H⁺ zu sauerstoffhaltigen Heterocyclen umlagern lassen, reagieren 4-[1-Hydroxy-alkylden]-oxazolone-(5) (α -Acyl-azlactone) meist unter Ringöffnung zu α -Acylamino-acylessigsäure-estern. Die Cyclisierung dieser Ester zu Oxazol-carbonsäuren-(4) gelingt in guten Ausbeuten durch Behandeln mit Thionylchlorid oder Acetanhydrid/konz. Schwefelsäure und anschließende alkalische Verseifung. Die UV-Spektren der untersuchten Verbindungen werden angegeben.

Wir haben untersucht, ob sich α -Acyl-azlactone (4-Acyl-oxazolone-(5)) nach dem Schema der Acyl-lacton-Umlagerung²⁾ zu Oxazol-Derivaten umlagern lassen. CORNFORTH hatte im Zusammenhang mit synthetischen Arbeiten über Penicillin eine ähn-

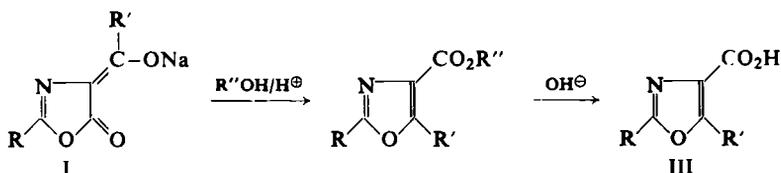


¹⁾ XIV. Mittell.: F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Chem. Ber. 93, 1025 [1960], vorstehend.

²⁾ F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Angew. Chem. 71, 709 [1959].

liche Reaktion, die Umlagerung der Natriumsalze von 4-[1-Hydroxy-alkyliden]-oxazolonen-(5) (I) zu Salzen der Oxazol-carbonsäuren-(4) (II) bei erhöhter Temperatur³⁻⁵⁾, zur Darstellung von Oxazol-Derivaten benutzt.

Eine Umlagerung in chlorwasserstoffhaltigem absol. Alkohol⁶⁾ gelang bisher nur beim 2-Benzyl-4-hydroxymethylen-oxazolonen-(5)⁷⁾; sein Natriumsalz (I, R = C₆H₅·CH₂, R' = H) ließ sich in absolutem Methanol durch Behandeln mit chlorwasserstoffhaltigem Äther und anschließende alkalische Verseifung in 29-proz. Ausbeute in 2-Benzyl-oxazol-carbonsäure-(4) (III, R = C₆H₅·CH₂, R' = H) umwandeln.



Wir versuchten, andere Verbindungen vom Typ I nach dieser Methode umzulagern. Die Oxazolone Va–c blieben beim Lösen in methanolischer Natriummethylatlösung oder durch Behandeln mit Salzsäure⁸⁾ unverändert; nach Zusatz von chlorwasserstoffhaltigen Lösungsmitteln oder beim Lösen der Oxazolone in neutralen oder chlorwasserstoffhaltigen Alkoholen⁶⁾ erfolgte Alkohololyse zu den entsprechenden α -Acylamino-acylessigsäure-estern (VI). Die große Stabilität der α -Acylamino-Gruppierung verhindert vermutlich in den meisten Fällen den Ringschluß zu Oxazolen.

Versuche, die bisher unbekanntenen 2-Alkyl-4-[1-hydroxy-äthyliden]-oxazolonen-(5) nach der für die entsprechenden 2-Aryl-Verbindungen von J. ATTENBURROW, D. F. ELLIOTT und G. F. PENNY beschriebenen Methode⁹⁾ aus Acylglycinen und Acetanhydrid zu synthetisieren, führten bei Verwendung von Acetylglycin und Acryloylglycin nicht zum Erfolg. Es gelang uns auch nicht, die von LEPETIT S. P. A. angewendeten Synthesen von 4-Aroyl-oxazolonen-(5) zu reproduzieren¹⁰⁾. 2-Phenyl-4-[2-carboxy-benzoyl]-oxazolonen-(5) (V, R = C₆H₅, R' = C₆H₄·CO₂H(o)) konnten wir durch Auflösen von 2-Phenyl-4-phthalidyliden-oxazolonen-(5) (IV)^{11, 12)} in kalter verd. Natronlauge und Ausfällen mit Salzsäure darstellen. Diese Verbindung gibt mit FeCl₃ die für 4-[1-Hydroxy-alkyliden]-oxazolonen-(5) typische, mit Essigester extrahierbare Grünblau-Färbung.

Zur Klärung des besonderen Verhaltens der Verbindungen I untersuchten wir zunächst die Ringöffnung durch Alkohololyse⁹⁾ und erhielten α -Benzoylamino-acetessigsäure-methylester (VIb) und α -Cinnamoylamino-acetessigsäure-methylester (VIc) als kristallisierte Substanzen.

³⁾ J. W. CORNFORTH und H. T. HUANG, J. chem. Soc. [London] 1948, 1960.

⁴⁾ The Chemistry of Penicillin, Kap. XXI, Princeton University Press, Princeton, N. J., 1949.

⁵⁾ J. W. CORNFORTH und E. COOKSON, J. chem. Soc. [London] 1952, 1085.

⁶⁾ F. KORTE und Mitarbb., α -Hydroxyalkyliden-lacton-Umlagerung, I. – VIII. Mitteil. (VIII. Mitteil.: Chem. Ber. 91, 1397 [1958]).

⁷⁾ l. c. 4), S. 705.

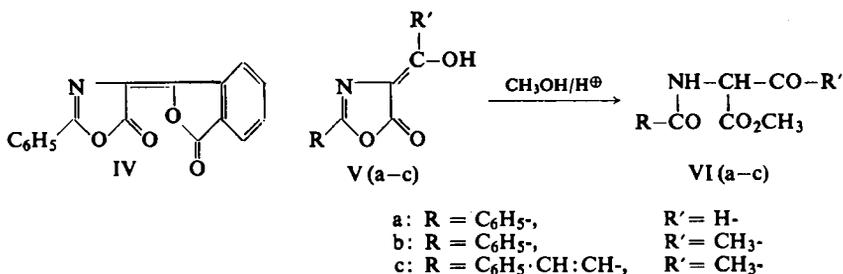
⁸⁾ F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Chem. Ber. 92, 877 [1959].

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1948, 310.

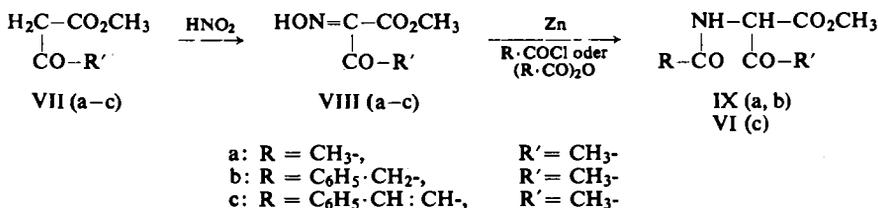
¹⁰⁾ Engl. Pat. 720649, LEPETIT S. P. A. 1952; C. 1956, 4230. Auf unsere Anfrage hin sah sich die LEPETIT S. P. A., Milano, Italien, nicht in der Lage, uns nähere Angaben über die beschriebenen Oxazolone mitzuteilen.

¹¹⁾ R. A. F. BULLERWELL und A. LAWSON, J. chem. Soc. [London] 1952, 1350.

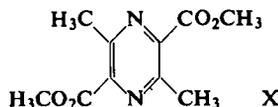
¹²⁾ H. WIESER, Dissertat. Univ. Erlangen 1958.



α -Acetamino-acetessigsäure-methylester (IXa) synthetisierten wir nach der Methode von A. TREIBS und W. SUTTER¹³⁾, α -Phenylacetyl-amino-acetessigsäure-methylester (IXb) nach G. EHRHART¹⁴⁾ aus dem entsprechenden Acylessigsäure-ester (VII) durch Umwandlung in den α -Oximino-acylessigsäure-ester (VIII) und anschließende Reduktion und Acylierung. α -Cinnamoylamino-acetessigsäure-methylester (VIc)



ließ sich nach diesem Verfahren einfacher und in größerer Reinheit darstellen als nach der Alkohololyse-Methode; gleichzeitig entstandener 3,6-Dimethyl-pyrazin-dicarbon-säure-(2,5)-dimethylester (X)¹⁵⁾ wurde durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt. Ähnliche Verfahren^{16, 17)} benutzten wir zur Darstellung bereits bekannter α -Acylamino-acylessigsäure-ester. α -Benzoyl-amino-acetessigsäure-ester (VIb) ließ sich nach keiner der angegebenen Methoden^{13, 14, 16, 17)} herstellen.



Der Ringschluß XI \rightarrow XII wird durch saure Kondensationsmittel, wie Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid, in einem indifferenten Lösungsmittel erreicht. Auf diese Weise wurden früher 5-Methyl-2-phenyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester (XIc, R'' = C₂H₅)¹⁸⁾ und 2,5-Dimethyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester (XIb, R'' = C₂H₅)^{13, 19)} dargestellt. Die erhaltenen Ester lassen sich leicht zu den Säuren XIII hydrolysieren.

Wir bevorzugten als Kondensationsmittel reinstes Thionylchlorid ohne Lösungsmittel oder eine Mischung aus Acetanhydrid und konz. Schwefelsäure. Diese Darstellungsmethode für Oxazol-carbonsäuren-(4) ist der oben erwähnten Umlagerung der

¹³⁾ Chem. Ber. **84**, 96 [1951]. ¹⁴⁾ Chem. Ber. **82**, 60 [1949].

¹⁵⁾ S. WLEÜGEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 1050 [1882].

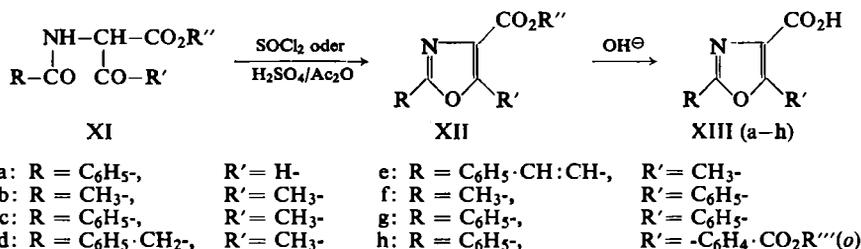
¹⁶⁾ G. CARRARA, V. D'AMATO und M. BELLENGHI, Gazz. chim. ital. **80**, 822 [1950].

¹⁷⁾ M. VISCONTINI und K. ADANK, Helv. chim. Acta **35**, 1342 [1952].

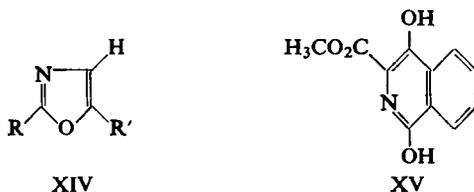
¹⁸⁾ D. F. ELLIOTT, B. A. HEMS und F. A. ROBINSON, l.c.⁴⁾, S. 706.

¹⁹⁾ N. SAITO und C. TANAKA, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **76**, 305 [1956].

Natriumsalze³⁻⁵⁾ wegen der meist leichteren Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte, wegen ihrer einfachen und schnellen Durchführbarkeit und wegen der nach unseren



Erfahrungen größeren Reinheit der Endprodukte vorzuziehen. Oxazol-carbonsäure-(4) (XIII) können durch Decarboxylierung leicht in 2,5-disubstituierte Oxazole (XIV) umgewandelt werden^{20,3)}; wir haben diese Reaktion zur Darstellung des bisher



unbekannten 5-Methyl-2-benzyl-oxazols (XIV, R = C₆H₅·CH₂, R' = CH₃) und zur Identifizierung der 2,5-Diphenyl-oxazol-carbonsäure-(4) und der 2-Phenyl-5-[2-carboxy-phenyl]-oxazol-carbonsäure-(4) durch Überführung in das bekannte 2,5-Diphenyl-oxazol (XIV, R = R' = C₆H₅) benutzt.

Während der Ringschluß zu Oxazol-carbonsäure-(4)-estern unter dem Einfluß saurer Kondensationsmittel eine ganz allgemeine Reaktion der α -Acylamino-acylessigsäure-ester darstellt, ist das Verhalten im alkalischen Reaktionsmedium nicht einheitlich. ATTENBURROW, ELLIOTT und PENNY⁹⁾ hatten beim Äthylester entspr. VIb beobachtet, daß er sich beim Destillieren teilweise in die Ringverbindung Vb zurückverwandelt. Uns gelang die Umwandlung von VIb in Vb durch Behandeln mit methanolischer Natriummethylat-Lösung in guter Ausbeute.

Versuche, diese Reaktion an anderen Vertretern des Typs VI zu realisieren, blieben ohne Erfolg. Die untersuchten Verbindungen (XI a, b, d – g) erlitten unter dem Einfluß von Alkalien Säurespaltung und gingen in die entsprechenden Carbonsäuren und α -Acylamino-essigsäuren über²¹⁾.

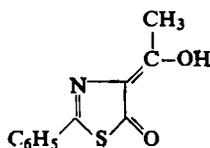
α -Benzoylamino-[2-carbomethoxy-benzoylessigsäure-methylester] (IX, R = C₆H₅, R' = -C₆H₄·CO₂CH₃(o)) wurde unter diesen Bedingungen zum 1,4-Dihydroxy-3-carbomethoxy-isochinolin (XV)¹²⁾ cyclisiert.

Die Übertragung der bei den Oxazol-Derivaten beobachteten Reaktionen auf analoge Thiazol- und Imidazol-Verbindungen gelang nicht. Infolge der größeren Stabilität des Thiazolon- bzw. Imidazolons-Systems erfolgte bei 4-[1-Hydroxy-äthyliden]-

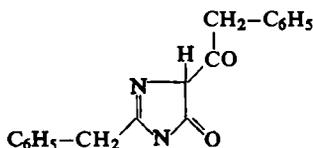
20) J. W. CORNFORTH und R. H. CORNFORTH, J. chem. Soc. [London] 1947, 96.

21) K. STÖRIKO, Dissertat. Univ. Bonn 1960.

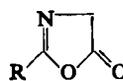
2-phenyl-thiazolon-(5) (XVI)²²⁾ und 2-Benzyl-4-phenylacetyl-imidazol-(5) (XVII)²³⁾ in neutralem Methanol keine Alkohololyse²¹⁾. Beim Erhitzen in chlorwasserstoffhaltigem Alkohol erlitten beide Verbindungen Alkohololyse und Säurespaltung. Auch nach der CORNFORTHSCHEM Methode³⁻⁵⁾ ließen sie sich nicht umlagern²¹⁾



XVI



XVII



XVIII

Zur Charakterisierung und Identifizierung der Reaktionsprodukte benutzten wir die Ultraviolett-Absorptionsspektren. Die Tabelle enthält die gemessenen Absorp-

UV-Absorptionsspektren, gemessen mit Beckman-Spektrophotometer DK 1

Formel	R	Verbindung R'	Lösungs- mittel	λ_{\max} (m μ)	log ϵ	λ_{\min} (m μ)	log ϵ
XVIII	C ₆ H ₅ -	—	CH ₃ OH	237	*)	—	—
V	C ₆ H ₅ -	H-	0.1 n NaOH	227	4.04	248	3.3
				288 **)	4.06		
	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	0.1 n NaOH	331	4.48	248	3.1
				226	3.85		
	C ₆ H ₅ ·CH:CH-	CH ₃ -	0.1 n NaOH	289 **)	4.02	231	3.89
				330	4.39		
	C ₆ H ₅ ·CH:CH-	CH ₃ -	0.1 n NaOH	215	4.25	308	4.05
				272	4.30		
	C ₆ H ₅ ·CH:CH-	CH ₃ -	0.1 n NaOH	360	4.48	260	3.75
				272	4.30		
III	C ₆ H ₅ -	-C ₆ H ₄ ·CO ₂ H(o)	0.1 n NaOH	343	4.17	223	3.66
				263	4.38		
	C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ OH	270	4.34	226	3.67
				216	4.33		
	C ₆ H ₅ ·CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ OH	216	4.33	—	—
				226	4.21		
	C ₆ H ₅ ·CH:CH-	CH ₃ -	CH ₃ OH	309	4.65	248	3.79
				226	4.21		
	C ₆ H ₅ -	-C ₆ H ₄ ·CO ₂ H(o)	CH ₃ OH	276	4.24	234	3.5
				303	4.66		
	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ OH	275	4.57	240	4.19
				275	4.57		
VI	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ OH	226	4.34	—	—
				215	4.43		
	C ₆ H ₅ ·CH:CH-	CH ₃ -	CH ₃ OH	222	4.35	220	4.33
				274	4.60		
	C ₆ H ₅ ·CH:CH-	CH ₃ -	CH ₃ OH	226	4.28	231	3.92
				226	4.28		
XI ***)	CH ₃	C ₆ H ₅ -	CH ₃ OH	248	4.15	—	—
				244	4.27		
X	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -	CH ₃ OH	220	4.00	245	3.2
				288	4.04		

*) Infolge Alkohololyse verschwindet das Maximum schnell. **) verdecktes Maximum. ***) R' = C₂H₅.

22) J. B. JEPSON, A. LAWSON und V. D. LAWTON, J. chem. Soc. [London] 1955, 1791.

23) A. KJAER, Acta chem. scand. 7, 1017 [1953].

tionsmaxima und -minima. 4-Acyl-oxazolone-(5) absorbieren längerwellig als die isomeren Oxazol-carbonsäuren-(4) und können dadurch leicht von ihnen unterschieden werden. Die Lage der Absorptionsmaxima hängt von der Stellung, Art und Anzahl der Aryl- und substituierten Vinyl-Gruppen ab²⁴⁾. Wie bei den α -Acyl-lactonen²⁾ verursacht eine 4-Formyl- oder 4-Acetyl-Gruppe gegenüber dem an C-4 unsubstituierten Oxazolone (XVIII) eine beträchtliche Rotverschiebung. Die Einführung einer *o*-Carboxy-Gruppe am 5-Phenyl-Rest der 2,5-Diphenyl-oxazol-carbonsäure-(4) ruft eine hypsochrome Verschiebung hervor. Die UV-Spektren der α -Acyl-amino-acylessigsäure-ester sind denjenigen der entsprechenden Acylessigsäureester ähnlich; in alkalischer Lösung zeigen sie neben den in neutraler (alkoholischer) Lösung zu beobachtenden Absorptionsmaxima auch diejenigen, die der Enolform zuzuordnen sind²⁵⁾.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Phenyl-oxazol-carbonsäure-(4) (XIIIa): 1.89 g (0.01 Mol) *4-Hydroxymethylen-2-phenyl-oxazolone-(5)* (Va)²⁶⁾ werden in 20 ccm absol. Methanol gelöst und der überschüss. Alkohol i. Vak. abgedampft. Der entstandene *Phenylpenaldinsäure-methylester* (VIa), ein gelbliches Öl, das sich weder unzersetzt destillieren noch kristallin erhalten läßt, wird in 10 ccm *Thionylchlorid* (puriss.) gelöst und einige Minuten bis zur Beendigung der Gasentwicklung erwärmt. Nach Abdampfen des überschüss. Thionylchlorids i. Vak. gibt man 30 ccm 2*n* NaOH zu und kocht einige Minuten. Den farblosen festen Rückstand filtriert man ab und säuert das Filtrat nach dem Abkühlen mit 2*n* HCl an. Der Niederschlag wird abgesaugt und i. Vak. über CaCl₂ und KOH getrocknet. Ausb. 1.2 g (63% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Benzol erhält man feine Nadeln; Schmp. 210° (Zers.).

C₁₀H₇NO₃ (189.2) Ber. C 63.49 H 3.73 Gef. C 63.64 H 3.70

Das IR-Spektrum ist mit dem des nach der Methode von CORNFORTH und COOKSON⁵⁾ erhaltenen Produkts identisch.

α -Acetamino-acetessigsäure-methylester (IXa) wird in Analogie zur Darstellung des Äthylesters¹³⁾ durch Umwandlung von Acetessigsäure-methylester (VIIa) in *α -Oximino-acetessigsäure-methylester* (VIIIa) (Sdp._{0.15} 82–86°, Schmp. 34–37°) und anschließende Reduktion mit Zink in Acetanhydrid in 83-proz. Ausb. erhalten. Sdp.₆ 120–140°. Farblose Prismen aus Benzol/Ligroin (60–90°), Schmp. 81–83°.

C₇H₁₁NO₄ (173.2) Ber. C 48.55 H 6.40 Gef. C 48.36 H 6.33

Acryloylglycin: 7.95 ccm (0.1 Mol) *Acryloylchlorid*²⁷⁾ und 25 ccm 4*n* NaOH läßt man während 20 Min. einer Lösung von 5.5 g NaOH, 10.5 g *Glycin* und 0.02 g Hydrochinon in 25 ccm Wasser unter Rühren und Eis/Kochsalz-Kühlung zutropfen. Danach versetzt man bis zum Ausfallen von NaCl mit konz. Salzsäure. Vom Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und zuletzt i. Vak. über KOH und konz. Schwefelsäure getrocknet. Man pulverisiert den trockenen Rückstand, gibt einige mg Hydrochinon zu und extrahiert mit 400 ccm siedendem Essigester. Aus der heiß filtrierten Lösung kristallisieren beim Ab-

²⁴⁾ I. c.⁴⁾, Kap. XIV, S. 429; Kap. XXI, S. 758.

²⁵⁾ P. GROSSMANN, Z. physik. Chem. 109, 305 [1924]; R. A. MORTON, A. HASSAN und T. C. CALLOWAY, J. chem. Soc. [London] 1934, 883; I. c.⁴⁾, Kap. XVII, S. 501.

²⁶⁾ H. BEHRINGER und H. TAUL, Chem. Ber. 90, 1398 [1957].

²⁷⁾ G. H. STEMPEL JR., R. P. CROSS und R. P. MARIELLA, J. Amer. chem. Soc. 72, 2299 [1950].

kühlen lange, farblose Nadeln vom Schmp. 128–130°. Ausb. 7.8 g (60% d. Th.). Aus Essigester erhält man 6.4 g *Acryloylglycin* vom Schmp. 129–131°.

$C_5H_7NO_3$ (129.1) Ber. C 46.51 H 5.47 Gef. C 46.48 H 5.51 Mol.-Gew. 125.0

α -Benzoylamino-acetessigsäure-methylester (VIb): 4.06 g (0.02 Mol) 4-[1-Hydroxy-äthyliden]-2-phenyl-oxazol-(5) (Vb)⁹⁾ löst man in 40 ccm Methanol durch Erwärmen und dampft das überschüss. Methanol anschließend i. Vak. ab. Der sirupöse Rückstand kristallisiert beim Abkühlen in farblosen Würfeln; sie werden pulverisiert und aus Ligroin (60–90°) umkristallisiert. Farblose prismatische Platten, Schmp. 86–88°. Ausb. 4.5 g (96% d. Th.).

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235.2) Ber. C 61.27 H 5.57 Gef. C 61.48 H 5.64

Dieselbe Verbindung entsteht auch bei mehrstdg. Stehenlassen oder Sieden des Oxazolons mit 5% Chlorwasserstoff enthaltendem Methanol.

4-[1-Hydroxy-äthyliden]-2-phenyl-oxazol-(5) (Vb): Zu einer Lösung von 0.5 g Natrium in 20 ccm absol. Methanol gibt man bei Raumtemperatur 2.35 g (0.01 Mol) VIb, schüttelt bis zur vollständigen Auflösung um und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Methanol wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit verd. Salzsäure angesäuert. Gelbes Vb fällt aus; es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über $CaCl_2$ getrocknet. Ausb. 1.53 g (75% d. Th.). Aus Essigester erhält man glänzende, gelbe Plättchen vom Schmp. 197–199° (Zers.).

$C_{11}H_9NO_3$ (203.2) Ber. C 65.02 H 4.47 Gef. C 64.74 H 4.49

Das Produkt gibt mit $FeCl_3$ eine blaue, mit Essigester extrahierbare Färbung. Das IR-Spektrum ist mit dem des nach l.c.⁹⁾ dargestellten Produkts identisch.

5-Methyl-2-phenyl-oxazol-carbonsäure-(4) (XIIIc): 2.35 g (0.01 Mol) VIb werden in 10 ccm Thionylchlorid (puriss.) gelöst und einige Minuten erwärmt, bis die Gasentwicklung nachläßt. Überschüss. Thionylchlorid wird i. Vak. abgedampft. Der zurückbleibende rohe 5-Methyl-2-phenyl-oxazol-carbonsäure-(4)-methylester wird mit 50 ccm 2*n* NaOH zur vollständigen Lösung erhitzt. Man verdünnt dann mit 100 ccm Wasser, kocht auf und filtriert. Das Filtrat wird nach dem Abkühlen mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und vom gelblichen Niederschlag abgesaugt, der mit Wasser gewaschen und i. Vak. über $CaCl_2$ getrocknet wird. Ausb. 1.35 g (66% d. Th.).

Durch Umkristallisieren aus 100 ccm Wasser, das etwas Äthanol enthält, unter Zusatz von Aktivkohle erhält man 1.2 g farblose Nadeln vom Schmp. 181–183°.

$C_{11}H_9NO_3$ (203.2) Ber. C 65.02 H 4.47 Gef. C 64.76 H 4.39

Das IR-Spektrum ist mit dem der nach der Umlagerungs-Methode³⁾ erhaltenen 5-Methyl-2-phenyl-oxazol-carbonsäure-(4) identisch.

5-Methyl-2-benzyl-oxazol-carbonsäure-(4) (XIII d): In Analogie zur Darstellung des α -Phenylacetyl-amino-acetessigsäure-äthylesters nach EHRHART¹⁴⁾ wird α -Phenylacetyl-amino-acetessigsäure-methylester (IXb) aus Acetessigsäure-methylester (VIIa) durch Nitrosierung, Reduktion mit Zink und Acylierung mit Phenylacetylchlorid in 67-proz. Ausb. erhalten. Aus Benzol/Ligroin (60–90°) kristallisiert er in farblosen Nadeln vom Schmp. 72–74°.

$C_{13}H_{15}NO_4$ (249.3) Ber. C 62.64 H 6.07 Gef. C 62.08 H 5.97

4.98 g (0.02 Mol) Methylester werden in 8 ccm Acetanhydrid gelöst und unter Eiskühlung mit einer gekühlten Mischung von 4 g konz. Schwefelsäure und 4 ccm Acetanhydrid versetzt. Man erwärmt $\frac{1}{2}$ Stde. im Wasserbad auf 80–90°, destilliert dann Eisessig und Anhydrid i. Vak. ab, nimmt in einigen ccm Wasser auf, äthert aus und dampft den Äther ab. Der gebildete rohe 5-Methyl-2-benzyl-oxazol-carbonsäure-(4)-methylester wird mit 2*n* NaOH auf

dem Wasserbad bis zur Lösung erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt man mit halbkonz. Salzsäure, filtriert vom weißen Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser und trocknet i. Vak. über CaCl_2 . Ausb. 2.70 g (62% d. Th.).

Aus Wasser erhält man feine verfilzte farblose Nadeln vom Schmp. 158–159°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (217.2) Ber. C 66.35 H 5.10 Gef. C 65.94 H 5.09

5-Methyl-2-benzyl-oxazol (XIV, $R = \text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2$, $R' = \text{CH}_3$): 2.17 g (0.01 Mol) XIII d werden mit etwas CuO vermischt und im Metallbad erhitzt. Bei ca. 190° setzt die Decarboxylierung ein. Nach Beendigung der Reaktion wird das *5-Methyl-2-benzyl-oxazol* i. Vak. abdestilliert. Es bildet ein farbloses Öl von esterartigem Geruch, Sdp. 117–120°. Ausb. 0.45 g (26% d. Th.).

Pikrat: *5-Methyl-2-benzyl-oxazol* wird in Äthanol gelöst und mit einer gesätt. alkoholischen Lösung von Pikrinsäure aufgeköcht. Bei langsamem Abkühlen kristallisiert das Pikrat in gelben Plättchen aus. Aus Äthanol Schmp. 112–118°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (402.3) Ber. C 50.75 H 3.51 Gef. C 50.69 H 3.43

α -Cinnamoylamino-acetessigsäure-methylester (VIc)

a) 2.29 g (0.01 Mol) rohes *4-[1-Hydroxy-äthyliden]-2-styryl-oxazolone-(5)*⁵⁾ werden in 50 ccm *Methanol* unter Erwärmen gelöst. Von geringen unlöslichen Bestandteilen wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende, braune Öl erhitzt man mit 60 ccm *Benzol/Ligroin* (1:1) zum Sieden, gießt vom öligen Rückstand ab und läßt langsam abkühlen. Gelbliche, glänzende Blättchen vom Schmp. 120–124° kristallisieren aus. Sie werden abfiltriert und i. Vak. über Paraffin getrocknet. Ausb. 1.50 g (57% d. Th.). Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus *Benzol/Ligroin* (1:1) erhält man fast farblose glänzende Blättchen vom Schmp. 124–127°.

b) Eine wie bei der Darstellung des α -Phenylacetylamino-acetessigsäure-methylesters aus 11.6 g (0.1 Mol) Acetessigsäure-methylester bereitete Lösung von *α -Amino-acetessigsäure-methylester*¹⁴⁾ erwärmt man auf 40° und gibt unter kräftigem Rühren und Einleiten von Stickstoff 90 g krist. Natriumacetat und 16.7 g (0.1 Mol) geschmolzenes *Cinnamoylchlorid* zu. Nach wenigen Min. beginnt die Abscheidung einer festen Substanz. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und rührt eine weitere Stde. langsam. Schließlich wird mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt zuerst mit Wasser, dann mehrmals abwechselnd mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Aus den Waschlaugen lassen sich durch Ansäuern 9.0 g Zimtsäure zurückgewinnen. Das Methylenchlorid wird abdestilliert und der feste Rückstand in 150 ccm siedendem Äthanol gelöst. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und filtriert dann von den ausgeschiedenen langen Nadeln (ca. 2.6 g) des *3,6-Dimethyl-pyrazin-dicarbonensäure-(2.5)-dimethylesters* (X) ab. Aus Äthanol umkristallisiert, schmilzt er bei 131–133°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (224.2) Ber. C 53.57 H 5.40 Gef. C 53.83 H 5.52

Man dampft das Filtrat ein, nimmt den Rückstand in 100 ccm heißem *Benzol/Ligroin* (1:1) auf, gießt vom ungelösten Öl ab und läßt abkühlen. Glänzende, farblose Blättchen vom Schmp. 124–127°. Ausb. 5.5 g *α -Cinnamoylamino-acetessigsäure-methylester* (21% d. Th.), 9.0 g Zimtsäure (61% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus *Benzol/Ligroin* (1:1) umkristallisiert.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261.3) Ber. C 64.36 H 5.79 Gef. C 64.27 H 5.76

Die IR-Spektren der nach a) und b) gewonnenen Produkte sind identisch.

5-Methyl-2-styryl-oxazol-carbonsäure-(4) (XIIIe): 5.22 g (0.02 Mol) VIc werden, wie für IXb bei XIII d beschrieben, mit Acetanhydrid/konz. Schwefelsäure behandelt und in XIIIe umgewandelt. Ausb. 3.70 g (81 % d. Th.). Aus Benzol⁵⁾ feine Nadeln vom Schmp. 183–184°.

C₁₃H₁₁NO₃ (229.2) Ber. C 68.12 H 4.84 Gef. C 67.73 H 4.87

2-Methyl-5-phenyl-oxazol-carbonsäure-(4) (XIII f): Aus 4.98 g (0.02 Mol) rohem α -Acetamino-benzoylessigsäure-äthylester (XI f, R' = C₂H₅)¹⁶⁾ wird, wie für IXb bei XIII d beschrieben, 2-Methyl-5-phenyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester dargestellt. Der rohe Ester (4.20 g) wird mit 60 ccm 2n NaOH auf dem Wasserbad bis zur Lösung erhitzt. Nach Hinzufügen von ca. 160 ccm Wasser läßt man abkühlen, filtriert und säuert das Filtrat mit halbkonz. Salzsäure an. Man saugt den weißen Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und trocknet i. Vak. über konz. Schwefelsäure. Ausb. 2.32 g (57 % d. Th.). Aus Benzol (oder Wasser) erhält man Nadeln vom Schmp. 183–184°.

C₁₁H₉NO₃ (203.2) Ber. C 65.02 H 4.47 Gef. C 64.84 H 4.55

2,5-Diphenyl-oxazol-carbonsäure-(4) (XIII g): 6.22 g (0.02 Mol) α -Benzoylamino-benzoylessigsäure-äthylester (XI g, R' = C₂H₅)¹⁷⁾ werden in 20 ccm Acetanhydrid suspendiert und unter Eiskühlung mit einer gekühlten Mischung von 4 g konz. Schwefelsäure und 4 ccm Acetanhydrid versetzt. Die entstandene klare Lösung erwärmt man 1/2 Stde. im Wasserbad auf 80–90°. Dann werden Eisessig und Anhydrid i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen des Extrakts mit Na₂SO₄ dampft man den Äther ab; der zurückbleibende rohe *2,5-Diphenyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester* (XII g, R' = C₂H₅) kristallisiert beim Abkühlen. Ausb. 5.7 g (97 % d. Th.).

Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Ligroin (60–90°) erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 100–101°.

C₁₈H₁₅NO₃ (293.3) Ber. C 73.71 H 5.15 Gef. C 73.18 H 5.14

Dieselbe Verbindung erhält man aus α -Benzoylamino-benzoylessigester durch Behandeln mit Thionylchlorid in der für VI b bei XIII c beschriebenen Weise.

2.93 g (0.01 Mol) Äthylester werden in 100 ccm 2n NaOH unter Zusatz von etwas Pyridin suspendiert und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach kühlt man ab, säuert mit Salzsäure an und saugt vom Niederschlag ab. Zur Reinigung wird er in Wasser, das etwas Pyridin enthält, gelöst und mit halbkonz. Salzsäure ausgefällt. Nach dem Filtrieren und Waschen mit Wasser trocknet man i. Vak. über konz. Schwefelsäure. Man erhält 2.4 g (91 % d. Th.) feine, verfilzte Nadelchen vom Schmp. 191–192°.

C₁₆H₁₁NO₃ (265.3) Ber. C 72.45 H 4.18 Gef. C 72.93 H 4.64

Durch Decarboxylierung in der für XIII d beschriebenen Weise erhält man *2,5-Diphenyl-oxazol*.

2-Phenyl-4-[2-carboxy-benzoyl]-oxazol-(5) (V, R = C₆H₅, R' = -C₆H₄ · CO₂H(o)): 2.91 g (0.01 Mol) *2-Phenyl-4-phthalidyliden-oxazol-(5)* (IV)¹²⁾ werden in 40 ccm 2n NaOH suspendiert und bis zur vollständigen Auflösung bei Raumtemperatur gerührt (ca. 2 Stdn.). Die filtrierte gelbe Lösung säuert man unter Eiskühlung mit halbkonz. Salzsäure an, saugt sofort vom gelben Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet i. Vak. über CaCl₂. Ausb. 2.34 g (76 % d. Th.). Kleine Mengen lassen sich aus Benzol/Ligroin (60–90°) (1:1) umkristallisieren. Die gelben Kristalle zersetzen sich oberhalb von 90°. Mit FeCl₃ entsteht eine grüne, mit Essigester extrahierbare Färbung.

C₁₇H₁₁NO₅ (309.3) Ber. C 66.03 H 3.59 Gef. C 65.68 H 4.02

2-Phenyl-5-[2-carboxy-phenyl]-oxazol-carbonsäure-(4) (XIII h, R''' = H): 7.10 g (0.02 Mol) α -Benzoylamino-[2-carbomethoxy-benzoylessigsäure-methylester] (XI h, R'' = R''' = CH₃)¹²⁾

werden in 35 ccm Acetanhydrid gelöst und, wie für XI g ($R'' = C_2H_5$) bei XIII g beschrieben, zum 2-Phenyl-5-[2-carbomethoxy-phenyl]-oxazol-carbonsäure-(4)-methylester (XIIh, $R'' = R''' = CH_3$) kondensiert. Das zunächst anfallende gelbe Öl löst man in Äthanol, versetzt die Lösung bis zur Trübung langsam mit Wasser und läßt stehen. Große, farblose Prismen vom Schmp. 112–114° kristallisieren aus. Ausb. 5.3 g (79% d. Th.).

$C_{19}H_{15}NO_5$ (337.3) Ber. C 67.65 H 4.48 Gef. C 67.41 H 4.86

3.37 g (0.01 Mol) des so erhaltenen Dimethylesters werden in 4n NaOH 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wird die Lösung filtriert und unter Eiskühlung langsam mit halbkonz. Salzsäure angesäuert. Die auskristallisierten farblosen Nadeln werden abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und i. Vak. über $CaCl_2$ getrocknet. Ausb. 2.75 g (89% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Wasser, das etwas Äthanol enthält, erhält man feine Nadeln vom Schmp. 240–242°.

$C_{17}H_{11}NO_5$ (309.3) Ber. C 66.03 H 3.59 Gef. C 65.15 H 4.02

Decarboxylierung zum 2.5-Diphenyl-oxazol: XIIIh ($R'' = H$) läßt sich durch Erhitzen mit etwas CuO auf 250° decarboxylieren. Das mit Äther extrahierte und aus Äthanol/Wasser umkristallisierte Produkt hat dasselbe IR-Spektrum wie das vorher beschriebene 2.5-Diphenyl-oxazol.

4-[1-Hydroxy-äthyliden]-2-phenyl-thiazolon-(5) (XVI)²² wird durch Erwärmen in Methanol nicht verändert. Nach einstündigem Kochen in 5% Chlorwasserstoff enthaltendem absol. Äthanol und Abdampfen des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in verd. Natronlauge auf und fällt mit konz. Salzsäure bei 0°. Man erhält *Thiohippursäure*²².

Beim Erhitzen des Natriumsalzes von XVI nach der Methode von CORNFORTH und COOKSON⁵, Aufnehmen des Reaktionsgemisches in Wasser und Füllen mit halbkonz. Salzsäure wird XVI unverändert zurückgewonnen.

2-Benzyl-4-phenylacetyl-imidazol-(5) (XVII)²³ läßt sich durch kurzes Erwärmen aus Methanol unverändert umkristallisieren. Nach 6stdg. Kochen in 5% Chlorwasserstoff enthaltendem absol. Äthanol und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man durch Ätherextraktion aus dem Rückstand *Phenyllessigsäure-äthylester*. In Natronlauge ist XVII unlöslich; auch aus äthanol. Natriumäthylat-Lösung konnte kein Natriumsalz erhalten werden.

Die IR-Spektren der Verbindungen XIIIa, XIIIc, VIc und von 2.5-Diphenyl-oxazol wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, in KBr aufgenommen.