

MANUEL LORA-TAMAYO, RAMÓN MADROÑERO und HORST LEIPPRAND¹⁾

Die Anwendung der Nitriliumsalze
bei der Synthese heterocyclischer Verbindungen, V²⁾

Derivate des 4.5-Diphenyl-oxazols

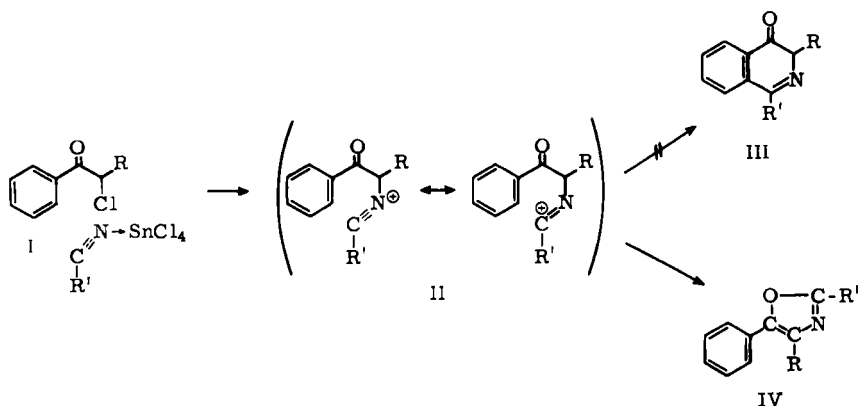
Aus dem Instituto de Química „Alonso Barba“ (C.S.I.C.), Madrid (Spanien)

(Eingegangen am 29. Februar 1964)

Die durch Reaktion von Desylchlorid mit Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen erhaltenen Nitriliumsalze lassen sich durch Erhitzen im Wasserbad in guten Ausbeuten in 2-substituierte 4.5-Diphenyl-oxazol-Derivate überführen. Bei anderen α -Chlor-ketonen konnte eine entsprechende Reaktion nur in einigen Fällen in sehr geringen Ausbeuten nachgewiesen werden.

In vorangegangenen Veröffentlichungen hatten wir gezeigt, daß die durch Einwirkung verschiedener Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexe auf geeignete β -Halogenalkylbenzole erhaltenen Nitriliumsalze durch einfaches Erhitzen unter Ringschluß direkt 3.4-Dihydro-isochinolinderivate³⁾ ergeben. Diese neue Methode hatten wir zur Darstellung von Papaverin und verwandten Verbindungen sowie von pharmakologisch potentiell interessanten Produkten genutzt⁴⁾.

Wir versuchten nun mit Halogenkomponenten des Typs I in einer analogen Reaktion Dihydro-isochinolonderivate III zu erhalten. Dazu ließen wir zunächst Desyl-



1) Teil der Dissertat. H. LEIPPRAND, Univ. Madrid 1963.

2) IV. Mitteil.: M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und M. G. PEREZ, Chem. Ber. **95**, 2188 [1962].

3) M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und G. GARCIA MUÑOZ, Chem. Ber. **93**, 289 [1960].

4) M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO, G. GARCIA MUÑOZ, J. MARTINEZ MARZAL und M. STUD, Chem. Ber. **94**, 199 [1961]; M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und M. STUD, ebenda **95**, 2176 [1962]; M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und M. G. PEREZ, ebenda **95**, 2188 [1962].

chlorid auf den Benzonitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplex unter den früher angegebenen Bedingungen³⁾ einwirken, erhielten jedoch nicht das erwartete Kondensationsprodukt III ($R = R' = C_6H_5$), sondern eine neutrale Substanz, die wir als 2.4.5-Triphenyloxazol (IV, $R = R' = C_6H_5$) charakterisieren konnten.

Demnach erfolgt dieser neue Oxazol-Ringschluß zwischen dem Nitriliumsalz-C-Atom und der enolisierbaren Carbonylgruppe. Diese Auffassung wird durch die bekannte Reaktivität der Nitriliumsalze gegenüber Verbindungen mit aktivem Wasserstoff⁵⁾ gestützt, die auch den in unserem Laboratorium entwickelten Synthesen für 3.4- und 1.4-Dihydro-chinazolin⁶⁾ zugrunde liegt.

Um den Geltungsbereich der gefundenen Reaktion abzugrenzen, ließen wir zunächst verschiedene Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexe auf Desylchlorid einwirken. Beim Einsatz aliphatischer und aromatischer Nitrile, die keine weiteren Substituenten tragen, erhielten wir in allen Fällen die erwarteten 2-substituierten 4.5-Diphenyloxazole in sehr guten und von der Natur der Nitrile unabhängigen Ausbeuten. Substituierte aromatische Nitrile ergaben etwas geringere Ausbeuten; bei halogenaliphatischen und methoxyaliphatischen Nitrilen stießen wir auf Schwierigkeiten bei der Isolierung und Reinigung (s. Versuchsteil und Tabelle).

Anschließend ließen wir Phenacylbromid (prim. Halogen), α -Brom- und α -Chlorpropiophenon sowie 2-Chlor-cyclohexanon-(1) (sek. Halogen) auf Zinn(IV)-chlorid-Komplexe aliphatischer und aromatischer Nitrile einwirken. Die Reaktionsmischungen wurden sofort tiefdunkelgrün und verharzten beim Erhitzen teilweise. Keines dieser α -Halogenketone ließ sich mit aliphatischen Nitrilen zu den erwarteten Oxazolderivaten kondensieren; vielmehr gewannen wir neben Verharzungsprodukten nur Ausgangsstoffe zurück. Bei Verwendung aromatischer Nitrile liegen die Verhältnisse nicht viel günstiger, doch war in zwei Fällen nachzuweisen, daß eine über Nitriliumsalze führende Reaktion stattgefunden hatte (s. Versuchsteil). Wir schreiben den ungünstigen Reaktionsverlauf in erster Linie dem Einfluß der Carbonylfunktion zu, die als elektronenanziehende Gruppe die Reaktivität des α -Halogenatoms herabsetzt und, genau wie die Nitrilgruppe, mit Zinn(IV)-chlorid Komplexe bilden und somit zu unerwünschten Nebenreaktionen führen kann.

Einen Anhaltspunkt dafür bietet der Vergleich von 2-Chlor-cyclohexanon-(1) mit Cyclohexylchlorid. Im ersten Fall konnten wir mit Butyronitril kein Kondensationsprodukt nachweisen, im zweiten erhielten wir in einer Ausbeute von 82% d. Th. *N*-Cyclohexyl-butynamid⁷⁾. Wie unsere Versuche zeigen, sind daher α -Halogenketone mit primärem oder sekundärem Halogenatom für die hier besprochene Oxazolsynthese ungeeignet, während solche mit benzylständigem wie Desylchlorid auf Grund der besonderen Reaktivität mit Erfolg angewandt werden können.

H. L. möchte sich an dieser Stelle für die Unterstützung durch ein Stipendium des PATRONATO „JUAN DE LA CIERVA“ FÜR TECHNISCHE FORSCHUNG bedanken.

5) H. MEERWEIN, P. LASCH, R. MERSCH und J. SPILLE, Chem. Ber. **89**, 209 [1956].

6) M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und G. GARCIA MUÑOZ, Chem. Ber. **94**, 208 [1961].

7) Sdp.₁ 122–124°; Schmp. 59° (sublimiert). Das Produkt ist mit dem von H. KRIMM, Chem. Ber. **91**, 1066 [1958], beschriebenen identisch.

4.5-Diphenyl-oxazol-Derivate, erhalten durch Reaktion von Desylchlorid mit Nitriil-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen

Eingesetzte Nitrile	Reakt.-Produkt IV, R = C ₆ H ₅ , R' =	Ausb. % d. Th.	Physikal. Konstanten	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
1. Acetonitril	Methyl	75	Sdp. _{0,4} 108—109° (Lit. a); Sdp. _{1,7} 214°	C ₁₆ H ₁₃ NO (235.3)	Ber. 81.67 5.57 5.95 Gef. 81.95 5.73 6.04
2. Propionitril	Äthyl	63	Sdp. _{0,4} 119—120° (Lit. a); Sdp. _{1,5} ca. 200°; Schmp. 32°	C ₁₇ H ₁₅ NO (249.3)	Ber. 81.91 6.06 5.62 Gef. 82.10 6.09 5.74
3. n-Butyronitril	n-Propyl	69	Sdp. ₅ 208°; Schmp. 71° (aus Petrol- äther)	C ₁₈ H ₁₇ NO (263.3)	Ber. 82.11 6.51 5.32 Gef. 82.25 6.39 5.41
4. Isobutyronitril	Isopropyl	61	Sdp. _{0,4} 141°; Schmp. 58°	C ₁₈ H ₁₇ NO (263.3)	Ber. 82.11 6.51 5.32 Gef. 82.28 6.44 5.47
5. Methoxyacetonitril	Methoxymethyl	52	Sdp. _{0,6} 164°	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ (265.4)	Ber. 76.93 5.70 5.28 Gef. 77.12 5.68 4.97
6. Phenylacetonitril	Benzyl	74	Schmp. 86—87° (aus Äthanol)	C ₂₂ H ₁₇ NO (311.4)	Ber. 84.85 5.51 4.50 Gef. 84.21 5.27 4.53
7. p-Chlor-phenylacetonitril	p-Chlor-benzyl	60	Schmp. 82—83° (aus Äthanol)	C ₂₂ H ₁₆ ClNO (345.8)	Ber. 76.40 4.65 4.05 Gef. 76.56 4.61 4.15
8. Benzonitril	Phenyl	92	Schmp. 114—115° (aus Äthanol) (Lit. b); Schmp. 113—114°	C ₂₁ H ₁₅ NO (297.3)	Ber. 84.84 5.09 4.71 Gef. 84.50 5.08 4.81
9. p-Methoxy-benzonitril	p-Methoxy-phenyl	76	Schmp. 113—114° (aus Petroläther)	C ₂₂ H ₁₇ NO ₂ (327.4)	Ber. 80.71 5.23 4.28 Gef. 80.73 5.19 4.27
10. m-Nitro-benzonitril	m-Nitro-phenyl	63	Schmp. 135—137° (aus Petroläther)	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₃ (342.4)	Ber. 73.66 4.12 8.18 Gef. 73.33 4.22 8.28

a) F. R. JAPP und T. S. MURRAY, J. chem. Soc. [London] 63, 472 [1893].

b) A. SCHÖNBERG, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 242 [1921].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von J. PRIETO und J. GÓMEZ unter der Leitung von Dr. J. CALDERÓN ausgeführt. Ihnen gilt unser Dank für ihre wertvolle Mitarbeit.

Sämtliche Nitrile sind Handelsprodukte und wurden nötigenfalls vor ihrer Verwendung destilliert. Phenacylbromid⁸⁾, α -Chlor- und α -Brom-propiofenon⁹⁾, 2-Chlor-cyclohexanon-(1)¹⁰⁾ und Desylchlorid¹¹⁾ wurden nach den zitierten Vorschriften dargestellt.

1. *Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Derivaten des 4.5-Diphenyl-oxazols*: Unter Ausschluß von Feuchtigkeit versetzt man eine durch kurzes Erwärmen verflüssigte äquimolare Mischung von *Desylchlorid* mit einem Nitril unter Außenkühlung mit Wasser und gelegentlichem Umschütteln allmählich mit einem Moläquiv. *Zinn(IV)-chlorid*, läßt über Nacht stehen und erwärmt 3 Stdn. im Wasserbad. Zur Isolierung des Produktes wird die noch warme Masse in Essigester gelöst, zunächst auf trockenes Natriumcarbonat gegeben und dann zur völligen Hydrolyse mit dessen wäbr. Lösung versetzt. Die wäbr. Phase extrahiert man mit Essigester, wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser, trocknet, engt ein und reinigt den erhaltenen Rückstand durch Destillation oder Umkristallisieren.

Die Tabelle enthält unsere Ergebnisse, berichtet jedoch nicht über die Versuche, 2-Chlor-methyl- und 2-[β -Chlor-äthyl]-Derivate des 4.5-Diphenyl-oxazols darzustellen. Diese Reaktionen verliefen glatt, doch waren die Verbindungen nicht rein isolierbar, da sie sich nicht umkristallisieren ließen und sich beim Versuch einer Destillation zersetzten.

2. *Versuche zur Darstellung weiterer Oxazolderivate*: Mit den übrigen obengenannten α -Halogenketonen erhielten wir unter gleichen Bedingungen nur negative Ergebnisse, die sich auch unter milderen Bedingungen nicht wesentlich verbessern ließen. Im folgenden werden zwei repräsentative Beispiele gegeben:

a) Man läßt *Phenacylbromid* auf den *Benzonitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplex* gemäß 1. einwirken, verzichtet jedoch auf das Erwärmen der Reaktionsmischung im Wasserbad. Man isoliert weniger als 5% *o-Benzamino-acetophenon*. Schmp. 123° (aus Äthanol); Misch-Schmp. mit einer nach R. ROBINSON¹²⁾ dargestellten Probe 123°.

b) Man tropft auf den in Schwefelkohlenstoff suspendierten *Benzonitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplex* unter Rühren nach und nach 1 Moläquiv. *α -Chlor-propiofenon*. Am folgenden Tag vertreibt man das Lösungsmittel, erwärmt 1 Stde. auf dem Wasserbad und fällt aus dem isolierten Rohprodukt mit Äthanol. Pikrinsäurelösung das *Pikrat des 4-Methyl-2.5-diphenyl-oxazols*. Schmp. 145° (aus Äthanol). Ausb. 4–5% d. Th.

$C_{16}H_{13}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (464.4) Ber. C 56.90 H 3.47 N 12.07 Gef. C 56.77 H 3.26 N 12.23

⁸⁾ R. M. COWPER und H. L. DAVIDSON, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, S. 480.

⁹⁾ O. PAMEL und G. SMITH, Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 1897 [1886].

¹⁰⁾ M. S. NEWMAN, M. D. FARBMAN und H. H. HISPEN, Org. Syntheses 25, 22 [1945].

¹¹⁾ A. M. WARD, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, S. 159.

¹²⁾ J. chem. Soc. [London] 95, 2169 [1893].