

Wolfgang Steglich, Gerhard Höfle, Wolfgang König und Friedrich Weygand

## Reaktionen von Inaminen mit Carbonsäure- und *N*-Acyl-aminosäureanhydriden sowie Anlagerung an Oxazolone-(5) und Pseudooxazolone-(5)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 18. Juli 1967)

Die bei der Peptidsynthese aus *N*-Trifluoracetyl-aminosäuren oder *N*-Acyl-peptiden und Aminosäureestern mittels Inaminen beobachteten Nebenreaktionen<sup>1,2)</sup> wurden aufgeklärt: 1. *N*-Acyl-aminosäureanhydride setzen sich mit Inaminen zu  $\alpha,\beta$ -disubstituierten  $\beta$ -Acyloxyacrylsäure-dialkylamiden (**4**) um. 2. Inamine lagern sich an intermediär entstehende Oxazolone-(5) oder 2-Trifluormethyl-pseudooxazolone-(5) in 4-Stellung unter Bildung der Enamine **9** an. Diese liefern bei der Hydrolyse  $\alpha$ -Acylamino-ketone und werden nach methanoltyischer Öffnung des Oxazolringes durch Ozonolyse zu *C*-substituierten Acylaminomalonalbester-dialkylamiden (**16**) abgebaut. — Aus 4,4-disubstituierten Oxazolonen-(5) entstehen mit Inaminen Derivate des 2,3-Dihydro-pyrrolons-(3).

Gegenüber anderen Aktivierungsmitteln bieten die Inamine bei Peptidsynthesen große Vorteile<sup>3,1)</sup>, da die Reaktionen schnell und mit hohen Ausbeuten verlaufen und das aus dem Inamin entstehende Carbonsäuredialkylamid leicht vom *N*-Acyl-peptidester abtrennbar ist, so daß schon die Rohprodukte in vielen Fällen analysenrein anfallen. Bei der Durchführung der Reaktion ist es notwendig, das Inamin langsam zum Reaktionsgemisch zuzugeben, andernfalls sinken Ausbeuten und Reinheit der *N*-Acyl-peptidester stark ab. Bei *N*-Acyl-aminosäuren und *N*-Acyl-peptiden, die Oxazolone oder Pseudooxazolone bilden können, entstehen immer Nebenprodukte<sup>1,2)</sup>.

Im folgenden wird gezeigt, daß die Nebenreaktionen einmal auf einer Acylierung des Inamins durch das intermediär entstehende symm. Anhydrid der *N*-Acyl-aminosäure beruhen, zum anderen auf einer Anlagerung des Inamins an entstandenes Oxazolone oder Pseudooxazolone.

### A) Reaktionen von Inaminen mit Carbonsäureanhydriden und *N*-Acyl-aminosäureanhydriden

Bei langsamer Zugabe der berechneten Menge Inamin zu *N*-Acyl-aminosäuren entstehen wie aus Carbonsäuren<sup>4)</sup> in guten Ausbeuten die symm. Anhydride<sup>2,5)</sup>.

<sup>1)</sup> F. Weygand, W. König, R. Buyle und H. G. Viehe, Chem. Ber. **98**, 3632 (1965).

<sup>2)</sup> A. S. van Mourik, E. Harryvan und J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **84**, 1344 (1965).

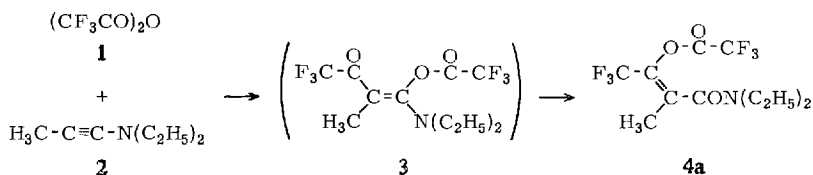
<sup>3)</sup> R. Buyle und H. G. Viehe, Angew. Chem. **76**, 572 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 582 (1964).

<sup>4)</sup> H. G. Viehe, R. Fuks und M. Reinstein, Angew. Chem. **76**, 571 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 581 (1964).

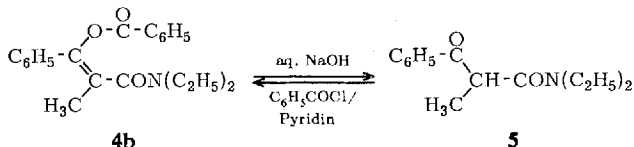
<sup>5)</sup> F. Weygand und U. Ragnarsson, unveröffentlicht.

Verwendet man Inamin im Überschuß, so lagert sich das Anhydrid an das Inamin an. Die Struktur der Reaktionsprodukte wurde zunächst an einigen einfachen Beispielen untersucht.

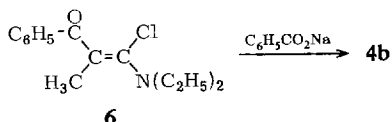
Versetzt man eine Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid (**1**) in Tetrahydrofuran mit Methyläthynyl-diäthylamin (**2**), so findet eine exotherme Reaktion statt. Es entsteht ein einheitliches Reaktionsprodukt, das i. Vak. destilliert werden kann. Die Verbindung besitzt nach Analyse und spektroskopischen Daten die Struktur **4a**.



Die isomere Struktur **3** wird durch das PMR-Spektrum (in  $\text{CCl}_4$ )<sup>6)</sup> ausgeschlossen, in dem das Signal für die Methylgruppe bei  $\delta = 2.15$  durch eine Homoallylkopplung zur  $\text{CF}_3$ -Gruppe ( $J_{\text{H},\text{F}} = 2.2$  Hz) zu einem Quartett aufgespalten ist. Das primäre Additionsprodukt **3** lagert sich unter den Reaktionsbedingungen sofort in **4a** um. Eine ähnliche Enolester-Umlagerung wurde bereits von Woodward und Mitarb.<sup>7)</sup> bei der Reaktion von Isoxazoliumsalzen mit Carboxylaten beobachtet. Die Umsetzung von Methyläthynyl-diäthylamin (**2**) mit Benzoesäureanhydrid liefert analog in hoher Ausbeute **4b**, das durch verd. Natronlauge zum 2-Benzoyl-propionsäure-diäthylamid (**5**) verseift wird. Durch Behandeln mit Benzoylchlorid/Pyridin wird es in **4b** zurückverwandelt.



**4b** kann auch durch Umsetzung des Inamins **2** mit Benzoylchlorid<sup>8)</sup> zu **6** und anschließenden Ersatz des Chlors durch den Benzoyloxy-Rest mit Hilfe von Natriumbenzoat dargestellt werden.

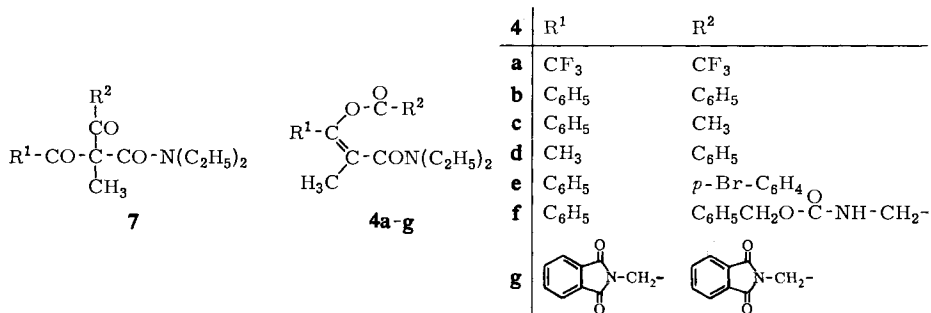


6) Alle PMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm gegen Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$ ) angegeben, die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz. Die relativen Intensitäten sind in eckigen Klammern beigefügt.

7) R. B. Woodward und R. A. Olofson, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1007 (1961).

8) H. G. Viehe, R. Buijle, R. Fuks, R. Merényi und J. M. F. Oth, Angew. Chem. **79**, 53 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 77 (1967).

Die Möglichkeit, daß die Anlagerungsprodukte der Anhydride an Inamine die isomere Diketonamid-Struktur **7** besitzen, wird durch den folgenden Kreuzungsversuch ausgeschlossen: Setzt man **6** mit Natriumacetat um, so entsteht die Verbindung **4c**, die verschieden ist von **4d**, das durch Umsetzung des Inamins mit Acetylchlorid und Austausch mit Natriumbenzoat erhalten wird.



Die Eigenschaften und die spektroskopischen Daten der 3-Acyloxy-3-alkyl(aryl)-methacrylsäure-diäthylamide (**4**) sind in den Tab. 1 und 2 zusammengefaßt.

Tab. 1. 3-Acyloxy-3-alkyl(aryl)-methacrylsäure-diäthylamide (**4**)

Verbin- dung	% Ausb. (Methode)	Schmp. Sdp./Torr	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse Ber. Gef.
<b>4a</b>	75 (a)	$95^\circ/1$	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{NO}_3$ (321.2)	C 41.13 41.59 H 4.08 4.27 N 4.36 4.57
<b>4b</b>	84 (a) 64 (b) 70 (c) 18 (e)	$110^\circ$	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (337.4)	C 74.74 74.82 H 6.87 7.04 N 4.15 4.06
<b>4c*</b>	85 (c)	$79-81^\circ$	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (275.3)	C 60.58 60.50 H 5.32 5.30 Br 19.19 18.90 N 3.37 3.06
<b>4d*</b>	75 (c)	Öl	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (275.3)	
<b>4e</b>	53 (c)	$112^\circ$	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$ (416.3)	C 60.58 60.50 H 5.32 5.30 Br 19.19 18.90 N 3.37 3.06
<b>4f</b>	13 (c) 57 (d)	$148^\circ$	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ (424.5)	C 67.90 67.88 H 6.65 6.88 N 6.60 6.67
<b>4g</b>	80 (a)	$174^\circ$	$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$ (503.5)	C 64.41 64.36 H 5.00 5.16 N 8.35 8.52

\* Die Verbindungen wurden nur zum Vergleich der PMR-Spektren hergestellt und nicht analysiert.

Methoden: a) Umsetzung von Anhydriden mit Methyläthylindolyl-diäthylamin (**2**).

b) Umsetzung von Carbonsäuren mit Überschuß von **2**.

c) Umsetzung von  $\text{R}^1-\text{COCl}$  mit **2** und anschließende Behandlung mit  $\text{R}^2\text{CO}_2\text{Na}$ .

d) wie c), aber Behandlung mit  $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$  und  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ .

e) Acylierung von  $\text{R}^1-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  mit  $\text{R}^2\text{COCl}$ .

Tab. 2. IR- und PMR-Spektren der 3-Acyloxy-3-alkyl(aryl)-methacrylsäure-diäthylamide (4)

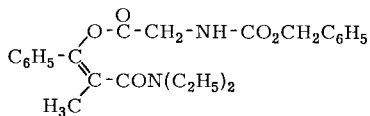
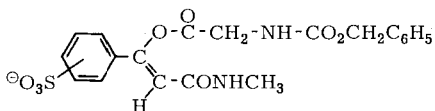
Verbindung	IR <sup>9)</sup> $\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	PMR <sup>6)</sup> $\delta$ (ppm)
<b>4a</b>	1825 ss <sup>10)</sup>	1.10 (t, $J = 7$ Hz) [3] (CCl <sub>4</sub> )
	1783 m	1.19 (t, $J = 7$ Hz) [3]
	1650 ss	2.15 (q, $J = 2.2$ Hz) [3]
	1608 s	3.26 (q, $J = 7$ Hz) [2]
		3.39 (q, $J = 7$ Hz) [2]
<b>4b</b>	1736 ss <sup>10)</sup>	0.85 (t, $J = 7$ Hz) [3] (CCl <sub>4</sub> )
	1623 ss	1.15 (t, $J = 7$ Hz) [3]
		2.00 (s) [3]
		3.26 (q, $J = 7$ Hz) [2]
		3.40 (q, $J = 7$ Hz) [2]
		7.4 (m) [8] 8.0 (m) [2]
<b>4c</b>	1750 ss	1.13 (t, $J = 7$ Hz) [3] (CCl <sub>4</sub> )
	1630 ss	1.16 (t, $J = 7$ Hz) [3]
		1.89 (s) [3]
		1.98 (s) [3]
		4.00 (q, $J = 7$ Hz) [4] 7.35 (s) [5]
<b>4d</b>	1730 ss	0.82 (t, $J = 7$ Hz) [3] (CCl <sub>4</sub> )
	1635 ss	1.05 (t, $J = 7$ Hz) [3]
	1600 m	1.86 (q, $J = 2$ Hz) [3]
		2.05 (q, $J = 2$ Hz) [3]
		3.3 (q, $J = 7$ Hz) [4] 7.5 (m) [3] 8.0 (m) [2]
	<b>4e</b>	1724 ss <sup>10)</sup>
1626 ss		1.16 (t, $J = 7$ Hz) [3]
1585 s		2.07 (s) [3]
		3.4 (q, $J = 7$ Hz) [2]
		3.5 (q, $J = 7$ Hz) [2]
		7.4 (m) [5] 7.80 (AA'BB') [4]
<b>4f</b>	3311 m <sup>10)</sup>	1.17 (t, $J = 7$ Hz) [3] (CDCl <sub>3</sub> )
	1754 s	1.28 (t, $J = 7$ Hz) [3]
	1712 ss	1.95 (s) [3]
	1618 ss	3.4 (q, $J = 7$ Hz) [4]
	1531 s	4.00 (d, $J = 6$ Hz) [2] 5.09 (s) [2]
		5.62 (t, $J = 6$ Hz) [1], verbreitert
		7.32 (s) [5] 7.40 (s) [5]
<b>4g</b>	1770 ss <sup>10)</sup>	1.07 (t, $J = 7$ Hz) [3] (CDCl <sub>3</sub> )
	1727 ss	1.23 (t, $J = 7$ Hz) [3]
	1712 ss	2.17 (s) [3]
	1629 ss	3.3 (q, $J = 7$ Hz) [4]
		4.52 (s) [2] 4.57 (s) [2]
		7.9 (s) [8]

<sup>9)</sup> Die IR-Spektren der kristallisierten Verbindungen wurden an KBr-Preßlingen aufgenommen, die der Flüssigkeiten, wenn nicht anders vermerkt, als Film. Zur Aufnahme diente ein Infracord-Gerät von Perkin-Elmer mit Ausnahme der mit einer Fußnote<sup>10)</sup> versehenen Spektren. Für die Angabe der Bandenintensitäten wurden die üblichen Abkürzungen verwendet.

<sup>10)</sup> Mit Gerät Modell 21 von Perkin-Elmer aufgenommen.

*N*-Benzyloxycarbonyl-aminosäureanhydride reagieren mit Inaminen ebenfalls unter deutlicher Wärmeentwicklung. Eine dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktionsprodukte zeigte aber, daß sie stets aus mehreren Komponenten bestehen. Wahrscheinlich können sich die Primärprodukte vom Typ **4** unter Beteiligung der Urethangruppen weiter umwandeln. Darauf deuten die IR-Spektren der Reaktionsgemische hin, die praktisch keine NH- und Amid II-Banden mehr enthalten. Dasselbe Gemisch entsteht, wenn *N*-Benzyloxycarbonyl-aminosäuren mit einem Überschuß an Inamin umgesetzt werden.

Bemerkenswert ist, daß sowohl **4b** als auch der durch Austausch von **6** mit *N*-Benzyloxycarbonyl-glycin-salzen erhältliche Enolester **4f** nur sehr träge mit Aminen reagieren. So bleiben sie bei mehrtägigem Stehenlassen mit Benzylamin in Acetonitril bei Raumtemperatur praktisch unverändert, während der von Woodward und Mitarbb.<sup>11)</sup> dargestellte Enolester **8** schon nach einer Stde. *N*-Benzyloxycarbonyl-glycin-benzylamid in 83proz. Ausb. liefert. Selbst nach 15stdg. Erhitzen von **4f** mit Benzylamin in siedendem Äthanol beträgt die Aminolyse nur 50%. Weitere Aminolyse- und Hydrolyseversuche sind im Versuchsteil angeführt.

**4f****8**

Der drastische Unterschied in den Reaktivitäten von **4f** und **8** läßt sich wohl nur durch die starke sterische Abschirmung des reaktiven Zentrums der Enolestergruppierung durch die beiden zusätzlichen Alkylgruppen in **4f** erklären. Eine Betrachtung an Stuart-Modellen zeigt, daß das konjugierte System in **4b** und **4f** nicht mehr in einer Ebene liegen kann. Dafür spricht auch das UV-Spektrum (Hexan) von **4b**, das ein Maximum bei 229 nm ( $\epsilon = 25500$ ) mit einer Schulter bei 252 nm ( $\epsilon = 11200$ ) aufweist, während **8** einen Zimtsäurechromophor mit einem Maximum bei 267 nm ( $\epsilon = 18700$ ) besitzt<sup>7)</sup>. Ähnliche Verschiebungen wurden auch bei anderen  $\alpha,\beta$ -disubstituierten Zimtsäuren beobachtet<sup>12)</sup>.

## B) Reaktionen von Inaminen mit Oxazolonen-(5) und 2-Trifluormethylpseudo-oxazolonen-(5)

Beim Versuch Tfa-Val-Val-O-tBu<sup>\*)</sup> nach der Inaminmethode aus Tfa-Val-OH und Val-O-tBu darzustellen, entstand der Tfa-Dipeptidester nur in geringer Ausbeute<sup>1)</sup>. Als Hauptprodukt wurde eine Verbindung isoliert, deren Zusammensetzung einem 1:1-Addukt von Inamin an Tfa-Valin unter Wasseraustritt entspricht. Auch Arens und Mitarbb.<sup>2)</sup> beobachteten bei der Synthese von *Z*-Gly-Phe-Gly-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> aus *Z*-Gly-Phe-OH und H-Gly-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> unter Verwendung von Inamin eine starke Racemisierung und die Bildung von Nebenprodukten, wie dies auch von uns bei der Umsetzung von *Z*-Leu-Phe-OH und Val-O-tBu zum Tripeptidderivat<sup>1)</sup> festgestellt worden ist.

\*) Definitionsgemäß bedeuten die Abkürzungssymbole die L-Aminosäure-Reste.

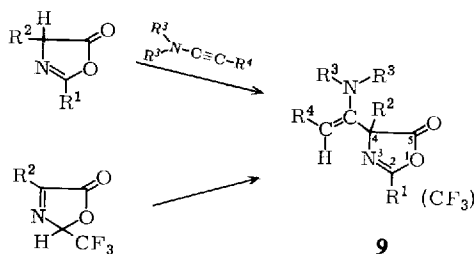
11) R. B. Woodward, R. A. Olofson und H. Mayer, Tetrahedron [London] Suppl. **8**, 321 (1966).

12) A. Psarréa, C. Sandris und G. Tsatsas, Bull. Soc. chim. France **28**, 2145 (1961).

Sowohl die Racemisierung als auch das Auftreten einer IR-Bande bei ca. 1820/cm in den Nebenprodukten deuteten darauf hin, daß für ihre Entstehung die sich aus den Tfa-Aminosäuren bzw. Acyl-peptiden bildenden 2-Trifluormethyl-pseudooxazolone-(5)<sup>13,14</sup> bzw. Oxazolone-(5) verantwortlich sind. Tatsächlich können dieselben Additionsprodukte auch aus den Pseudooxazolonen und Oxazolonen durch Umsetzung mit Inaminen in hohen Ausbeuten dargestellt werden. Die Struktur der entstehenden Verbindungen hängt von der Zahl der Substituenten in 4-Stellung des Oxazolonringes ab.

### a) Reaktion von 4-monosubstituierten Oxazolonen-(5) und Pseudooxazolonen-(5) mit Inaminen

Diese Umsetzungen verlaufen nach dem folgenden Schema:



Die Eigenschaften und die PMR-Spektren der Addukte **9** sind in den Tab. 3 und 4 zusammengefaßt.

Tab. 3. 2,4-Disubstit. 4-[1-Diäthylamino-alkenyl]-oxazolone-(5) (**9**)

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Sdp./Torr Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
							C	H	N
<b>9a</b>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	55°/0.8	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (292.3)	Ber. 53.41 Gef. 53.41	6.55 6.75	9.59 9.66
<b>9b</b>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	60°/0.5	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (278.3)	Ber. 51.79 Gef. 51.65	6.16 6.57	10.07 10.13
<b>9c<sup>a)</sup></b>	CF <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	95°/0.3	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (320.4)	Ber. 56.24 Gef. 56.12	7.24 7.41	8.75 8.52
<b>9d</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	105°/2	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (224.3)	Ber. 64.25 Gef. 64.03	8.99 9.25	12.49 12.50
<b>9e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	130°/0.5	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (300.4)	Ber. 71.97 Gef. 71.51	8.00 8.29	9.33 9.04
<b>9f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	125°/0.1 56°	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (286.4)	Ber. 71.30 Gef. 70.99	7.74 7.70	9.78 9.44
<b>9g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	144°/0.4	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (300.4)	Ber. 71.97 Gef. 71.45	8.00 7.97	9.33 9.22
<b>9h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	60°	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (362.5)	Ber. 76.21 Gef. 76.12	7.23 7.09	7.73 7.44
<b>9i</b>	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	97.5°	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (365.3)	Ber. 55.90 Gef. 55.65	5.80 5.94	8.76 7.41

a) Nach dem PMR-Spektrum ein Gemisch von **9c** und **13**.

<sup>13</sup> F. Weygand, W. Steglich und H. Tanner, Liebigs Ann. Chem. **658**, 128 (1962).

<sup>14</sup> F. Weygand, W. Steglich, D. Mayer und W. von Philipsborn, Chem. Ber. **97**, 2023 (1964).

Tab. 4. PMR-Spektren<sup>6)</sup> 2,4-disubstit. 4-[1-Diäthylamino-alkenyl]-oxazolone-(5) (**9**) in CCl<sub>4</sub>

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	C=C-H
<b>9a</b>	—	1.60 (s) [3]	2.57 (s) [6]	1.13 (s) [9]	5.52 (s)
<b>9b</b>	—	1.53 (s) [3]	0.97 (t, <i>J</i> = 7 Hz) [6] 2.87 (q, <i>J</i> = 7 Hz) [4]	1.71 (d, <i>J</i> = 7 Hz) [3]	5.68 (q, <i>J</i> = 7 Hz)
<b>9ca)</b>	—	1.10 (s) [9]	0.98 (t, <i>J</i> = 7 Hz) [6] 2.95 (q, <i>J</i> = 7 Hz) [4]	1.52 (d, <i>J</i> = 7 Hz) [3]	5.82 (q, <i>J</i> = 7 Hz)
<b>9d</b>	2.13 (s) [3]	1.37 (s) [3]	0.96 (t, <i>J</i> = 7 Hz) [6] 2.88 (q, <i>J</i> = 7 Hz) [4]	1.65 (d, <i>J</i> = 7 Hz) [3]	5.50 (q, <i>J</i> = 7 Hz)
<b>9e</b>	7.5 (m) [3] 8.0 (m) [2]	1.57 (s) [3]	2.53 (s) [6]	1.11 (s) [9]	5.54 (s)
<b>9f</b>	7.4 (m) [3] 8.0 (m) [2]	1.52 (s) [3]	0.92 (t, <i>J</i> = 7 Hz) [6] 2.89 (q, <i>J</i> = 7 Hz) [4]	1.67 (d, <i>J</i> = 7 Hz) [3]	5.61 (q, <i>J</i> = 7 Hz)
<b>9fb)</b>	7.6 (m) [3] 8.1 (m) [2]	1.88 (s) [3]	1.4 breit [6] 3.7 breit [4]	2.08 (d, <i>J</i> = 7 Hz) [3]	6.65 (q, <i>J</i> = 7 Hz)
<b>9g</b>	7.5 (m) [3] 8.0 (m) [2]	1.55 (s) [3]	0.91 (t, <i>J</i> = 7 Hz) [6] 2.90 (q, <i>J</i> = 7 Hz) [4]	1.02 (t, <i>J</i> = 7 Hz) [3] 2.17 (p, <i>J</i> = 7 Hz) [2]	5.54 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz)
<b>9h</b>	7.3 (m) [3] 7.7 (m) [2]	3.27 (s) [2] 7.05 (s) [5]	0.95 (t, <i>J</i> = 7 Hz) [6] 2.96 (q, <i>J</i> = 7 Hz) [4]	1.70 (d, <i>J</i> = 7 Hz) [3]	5.74 (q, <i>J</i> = 7 Hz)
<b>9i</b>	7.71 [4] (AA'BB')	1.52 (s) [3]	0.91 (t, <i>J</i> = 7 Hz) [6] 2.87 (q, <i>J</i> = 7 Hz) [4]	1.69 (d, <i>J</i> = 7 Hz) [3]	5.60 (q, <i>J</i> = 7 Hz)

<sup>a)</sup> Im Gemisch mit **9c** liegt **13** vor, das folgendes PMR-Spektrum zeigt: 1.37 (s) [9]; 0.98 (t) [6]; 2.95 (q) [4]; 1.76 (d) [3]; 6.05 (q) [1] (in CCl<sub>4</sub>). Alle Kopplungskonstanten *J* = 7 Hz. <sup>b)</sup> In CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

Die Verbindungen **9** sind im Hochvakuum destillierbare Öle oder Feststoffe, die sich an der Luft langsam zersetzen. Im PMR-Spektrum zeigen sie ein Signal für ein Vinylproton bei  $\delta = 5.5$  bis 6.0, das durch Kopplung mit den Nachbarprotonen im Rest R<sup>4</sup> aufgespalten ist. Daraus folgt, daß sich das Oxazolone an die Dreifachbindung des Inamins in 1-Stellung angelagert haben muß. Bei allen aus 4-methylsubstituierten Oxazolonen oder Pseudooxazolonen erhaltenen Verbindungen tritt das Signal für die Methylgruppe als Singulett bei  $\delta = 1.37$  bis 1.60 auf, was für ihre Stellung an einem gesättigten Kohlenstoffatom spricht. So zeigen die Methylprotonen im 4-Methyl-2-trifluormethyl-pseudooxazolone-(5) (**10**) eine chemische Verschiebung von 2.40<sup>14)</sup>, während sie beim 4,4-Dimethyl-2-trifluormethyl-oxazolone-(5) (**11**)<sup>15)</sup> ( $\delta = 1.52$ ) in dem für die Addukte (**9**) charakteristischen Bereich liegt.

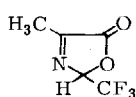
Einen weiteren Beweis für die Anlagerung der Inamine an die 4-Stellung der 2-Trifluormethyl-pseudooxazolone-(5) liefern die Fluorresonanzspektren<sup>16)</sup>. Sowohl beim Addukt **9a** als auch beim 4-Methyl-2-trifluormethyl-4-phenyl-oxazolone-(5)<sup>17)</sup> sind die chem. Verschiebungen der F-Signale sehr ähnlich ( $\delta = +72.8$  bzw.  $+72.2$ ), während sie beim Pseudooxazolone **10**  $+79.6$  beträgt, in guter Übereinstimmung mit dem F-Signal beim *N*-Benzoyl-2,2,2-trifluor-1-acetoxy-äthylamin<sup>18)</sup> (**12**,  $\delta = +79.4$ ). Im IR-Spektrum sind die Verbindungen **9** durch Banden bei 1830–1820/cm (CO Lacton) und 1655–1660/cm (C=C, C=N) charakterisiert.

<sup>15)</sup> M. T. Leplawy, D. S. Jones, G. W. Kenner und R. C. Sheppard, Tetrahedron [London] **11**, 39 (1960).

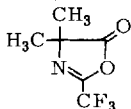
<sup>16)</sup> Für die Aufnahme der Fluorresonanzspektren danken wir Herrn Dr. H. G. Viehe, Union Carbide European Research Associates, Brüssel, bestens. Als Standard diente Trichlorfluormethan,  $\delta = 0.00$  ppm.

<sup>17)</sup> Dissertat. H. Tanner, Techn. Hochschule München 1963, S. 63.

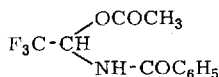
<sup>18)</sup> F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer und W. Oettmeier, Chem. Ber. **99**, 1944 (1966).



10

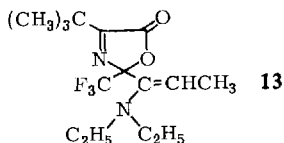


11



12

Ist der Substituent in 4-Stellung des Pseudooxazolons besonders raumerfüllend, so findet neben der Addition des Inamins an die 4-Stellung in geringerem Umfange auch eine Addition an die 2-Stellung statt. So liefert 2-Trifluormethyl-4-tert.-butylpseudooxazolone-(5) mit Methyläthynyl-diäthylamin (**2**) neben dem Addukt **9c** die Verbindung **13** (zu 30%, PMR-Spektrum), was sich auch gaschromatographisch nachweisen läßt. Die Pseudooxazolone-Struktur von **13** ergibt sich aus dem PMR-Spektrum, denn das Signal für die tert.-Butyl-Protonen ist nach  $\delta = 1.37$  verschoben (**9c**,  $\delta = 1.10$ ) in Übereinstimmung mit der Lage dieses Signals ( $\delta = 1.38$ ) beim 2-Trifluormethyl-4-tert.-butylpseudooxazolone-(5)<sup>19)</sup>.



13

Die Anlagerung der Inamine an Oxazolone und Pseudooxazolone in 4-Stellung verläuft stereospezifisch. In allen Fällen wurde nur ein Stereoisomeres erhalten, das weder durch Säurekatalyse noch durch Belichten isomerisiert werden kann. Wir schreiben den Addukten daher die sterisch günstigere Struktur **9** zu, die einer auch aus mechanistischen Überlegungen ableitbaren *cis*-Addition des Oxazolons oder Pseudooxazolons an die Dreifachbindung entspricht.

Die Addukte **9** können als Enamine aufgefaßt werden, die sich von den bei der Dakin-West-Reaktion als Zwischenprodukte postulierten<sup>20)</sup>, jedoch nur in Sonderfällen isolierten<sup>21)</sup> 2,4-Dialkyl-4-acyl-oxazolonen-(5) ableiten. Wie diese liefern sie bei der sauren Hydrolyse  $\alpha$ -Acylamino-ketone **14**. Durch Umsetzung mit Methanol läßt sich der Oxazolone-Ring öffnen, ohne daß die Enamingruppierung angegriffen wird. Die dabei entstehenden Ester **15** ergeben bei der Ozonisierung<sup>22)</sup> C-alkylierte Acylamino-malonsäurehalbester-dialkylamide **16**, die nach Verseifung und Decarboxylierung in *N*-Acyl-aminosäure-dialkylamide **17** übergehen. Durch diese mit den Verbindungen **9b** und **9f** durchgeführten Reaktionen wird ihre Struktur auch auf chemischem Wege bewiesen.

Verbindung **16f** wurde zu Vergleichszwecken auch aus dem über den C-alkylierten Acylamino-malonsäurehalbester erhältlichen 2,4-Dialkyl-4-methoxycarbonyl-oxazolone-(5) durch Umsetzung mit sek. Amin dargestellt.

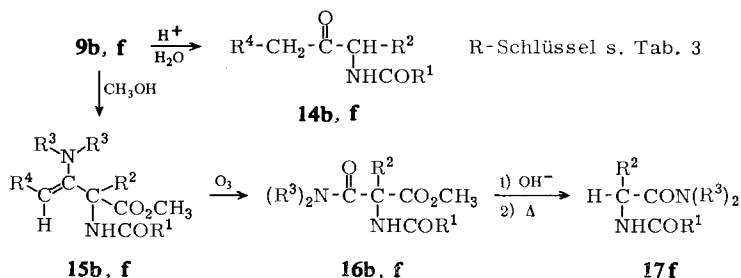
19) Unveröffentlicht.

20) Z. B. J. Attenburrow, D. F. Elliott und G. F. Penny, J. chem. Soc. [London] **1948**, 310.

21) Y. Iwakura, F. Toda und H. Suzuki, J. org. Chemistry **32**, 440 (1967).

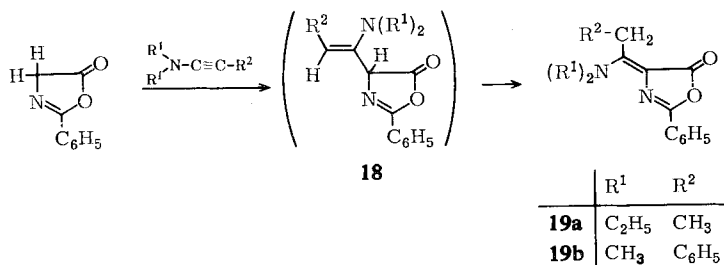
22) M. E. Herr und F. W. Heyl, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3627 (1952).





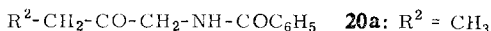
### b) Reaktionen von Inaminen mit in 4-Stellung unsubstituierten Oxazolonen-(5)

Oxazolone-(5), die in 4-Stellung keinen Substituenten tragen, reagieren mit Inaminen ebenfalls unter Addition in 4-Stellung. Das primäre Anlagerungsprodukt **18** ist jedoch nicht stabil, sondern lagert sich unter Verschiebung der Doppelbindung in das mesomeriestabilisierte Enaminolacton **19** um.



Die Struktur der Verbindungen ergibt sich aus den spektroskopischen Daten. Im IR-Spektrum (KBr) ist die Oxazolonebande (bei **19a**) infolge Wechselwirkung mit der Aminogruppe nach 1700/cm verschoben und im UV-Spektrum (Äthanol) treten charakteristische Maxima bei 370, 356, 296 und 237 nm auf<sup>23)</sup>.

Bei der sauren Hydrolyse entstehen  $\alpha$ -Acylamino-ketone vom Typ **20**.



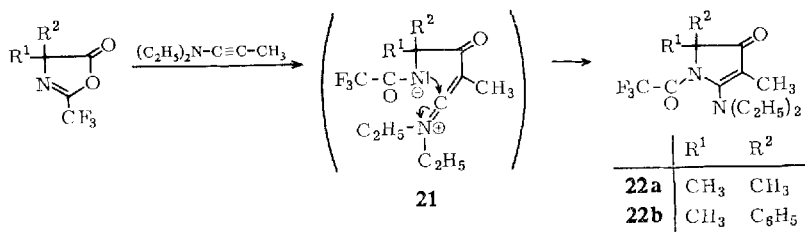
### c) Reaktionen von Inaminen mit 4.4-disubstituierten Oxazolonen-(5)

Bei 4.4-dialkylsubstituierten Oxazolonen-(5) ist eine Addition des Inamins in 4-Stellung unmöglich. Als Ausweichreaktion tritt eine Acylierung des Inamins durch das Oxazolone ein, wobei sich das dipolare Anlagerungsprodukt **21** unter Ladungsausgleich zum *N*-Acyl-2.3-dihydro-pyrrolon-(3) **22** stabilisiert. Bei allen Umsetzungen haben wir die besonders reaktionsfähigen 4.4-disubstituierten 2-Trifluormethyl-oxazolone-(5) verwendet.

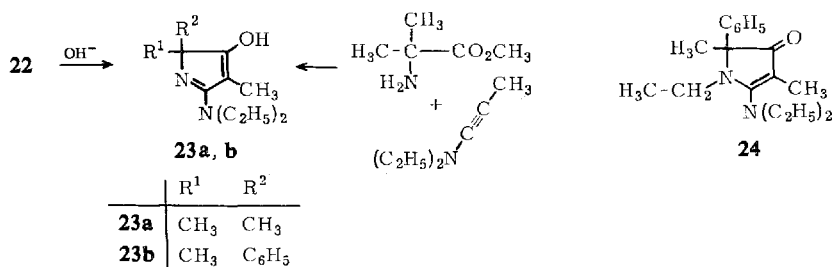
**22b** zeigt im UV-Spektrum (Hexan) ein Maximum bei 311 nm ( $\epsilon = 10100$ ), wie für ein vinyloges Amid zu erwarten<sup>24)</sup>. Im IR-Spektrum (KBr) ist der *N*-Trifluoracetylrest an einer Bande bei 1715/cm zu erkennen, die nach Behandlung der Verbindung mit Lauge verschwindet.

<sup>23)</sup> The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press 1949, S. 823.

<sup>24)</sup> Z. B. W. Steglich und V. Austel, Chem. Ber. **100**, 547 (1967).



Das Hydrolyseprodukt **23a** konnte auch aus  $\alpha$ -Amino-isobuttersäure-methylester und Methyläthynyl-diäthylamin (**2**) nach der Methode von *Fuks* und *Viehe*<sup>25)</sup> dargestellt werden. Die Verbindungen **23** liegen nach Untersuchungen von *Fuks*<sup>26)</sup> in der 3-Hydroxy-pyrrolenin-Form vor. Durch Umsetzung von **23b** mit Triäthyl-oxoniumborfluorid entsteht das *N*-Äthyl-2.3-dihydro-pyrrolon-(3) **24**, wie sich aus dem PMR-Spektrum ergibt.



Eine ähnliche Einschleibsreaktion wie mit Inaminen haben wir auch bei der Umsetzung von 4,4-disubstituierten 2-Trifluormethyl-oxazolonen-(5) mit Dicyclohexylcarbodiimid beobachtet, worüber demnächst berichtet werden soll.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für Unterstützung und Herrn Dr. *H. G. Viehe*, Union Carbide European Research Associates, Brüssel, für die Überlassung von Inaminen.

## Beschreibung der Versuche

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3-Acyloxy-3-alkyl(aryl)-methacrylsäure-diäthylamide (4, vgl. Tab. 1)*

*Methode a:* In die Lösung von 10 mMol *Carbonsäureanhydrid* in 10 ccm Methylchlorid oder Tetrahydrofuran wird die Lösung von 10.5 mMol *Inamin* in 5 ccm desselben Lösungsmittels getropft. Nach mehreren Stdn. bei 20° wird i. Vak. weitgehend eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert oder nach Zugabe von Petroläther zur Kristallisation gebracht.

*Methode b:* Zu 3 mMol *Carbonsäure* in 10 ccm Methylchlorid gibt man langsam 2.9 mMol *Inamin* in Methylchlorid. Nach einigen Stdn. wird aufgearbeitet.

*Methode c:* Der Lösung von 10 mMol  $\text{R}^1\text{COCl}$  in 10 ccm Methylchlorid werden unter Eiskühlung 10.5 mMol *Inamin* in 5 ccm Methylchlorid zugetropft. Nach 15 Min. werden

<sup>25)</sup> Vergl. *H. G. Viehe*, *Angew. Chem.* **79**, 744 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 767 (1967).

<sup>26)</sup> *R. Fuks*, Privatmitteilung.

11 mMol  $R^2CO_2Na$  zugegeben, worauf 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt oder über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird in Essigester aufgenommen, mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit  $n$  HCl sowie Wasser gewaschen. Es wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

*Methode d:* Es wird wie bei c) verfahren, nur wird an Stelle des Natriumsalzes von  $R^2CO_2H$  die Säure und die äquiv. Menge an Triäthylamin eingesetzt.

*Methode e:* 5 mMol  $\beta$ -Ketosäure-diäthylamid und 7 mMol  $R^2COCl$  werden in 5 ccm Pyridin 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak., zuletzt unter 0.2 Torr, wird wie bei Methode c) aufgearbeitet.

Verbindung **4b** und **4c** wurden aus Methylenchlorid/Petroläther, **4e** und **4f** aus Essigester/Petroläther und **4g** aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Von **4b** (3-Benzoyloxy-3-phenylmethacrylsäure-diäthylamid) wurde ein Massenspektrum aufgenommen, das neben dem Molekül-Ion ( $m/e$  337) auch Peaks bei 320 ( $M - 17$ ), 232 ( $M - 105$ ), 105, 77 (105 - 28) und 72 zeigt, deren Bildung durch metastabile Peaks belegt ist.

#### *Hydrolyse- und Aminolyseversuche mit 3-Acyloxy-3-aryl-methacrylsäure-diäthylamiden*

*Hydrolyse von 3-Benzoyloxy-3-phenyl-methacrylsäure-diäthylamid (4b):* 0.1 g **4b** wurden in 1 ccm Äthanol, 1 ccm Wasser mit 0.2 g NaOH 15 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Beim Verdampfen der org. Phase hinterblieb ein farbloses Öl, 2-Benzoyl-propionsäure-diäthylamid (**5**), nach IR- und PMR-Spektrum identisch mit einem Vergleichspräparat<sup>8)</sup>. Ausb. 50 mg (70%). Die wäbr. Phase lieferte 20 mg (55%) Benzoessäure, Schmp. und Misch-Schmp. 119°.

#### *Aminolyse von 4b*

a) Bei 20°: 0.67 g (2 mMol) **4b** und 0.48 ccm (4.35 mMol) Benzylamin wurden in 7 ccm Äthanol 3 Tage stehengelassen. Der Umsatz wurde durch Titration mit 0.1  $n$  HCl sowie durch Isolierung des Ausgangsmaterials (**4b**) bestimmt. Danach waren 3% Benzylamin verbraucht worden. An **4b** wurden 90% wieder isoliert.

Auch in Acetonitril trat keine nennenswerte Aminolyse ein.

b) Bei 100°: 0.216 g (0.64 mMol) **4b** und 0.08 ccm (0.66 mMol) Benzylamin wurden in 4 ccm Äthanol in einem Bombenrohr 15 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach der Titration mit 0.1  $n$  HCl waren 36% des Benzylamins verbraucht worden. Beim Verdünnen mit Wasser fiel ein Gemisch aus (0.15 g), das nach dem PMR-Spektrum zu 60 Mol-% aus **4b** und zu 40 Mol-% aus Benzoessäure-benzylamid bestand.

*Aminolyse von 3-[Benzyloxycarbonyl-glycyloxy]-3-phenyl-methacrylsäure-diäthylamid (4f):* 424 mg (1 mMol) **4f** und 0.165 ccm (1.5 mMol) Benzylamin wurden in 10 ccm Äthanol und 5 ccm Methylenchlorid 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch Titration mit 0.1  $n$  HCl wurde ein Verbrauch an Benzylamin von 50% ermittelt.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2.4-disubstituierten 4-[1-Diäthylamino-alkenyl]-oxazolonen-(5) (9, vgl. Tab. 3)*

Der Lösung von 10 mMol Oxazolonen-(5) bzw. Pseudooxazolonen-(5) in absol. Äther, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid werden 10.5 mMol des Inamins in demselben Lösungsmittel langsam zugesetzt. Nach 30 Min. wird eingedampft und der ölige Rückstand entweder i. Vak. destilliert oder zur Kristallisation gebracht. Ausb. 60–92%.

Im UV-Spektrum zeigt die Verbindung **9b** ein Maximum bei 248–250 nm ( $\epsilon = 1100$  bis 1300) und Endabsorption.

Das Gemisch von **9c** und **13** weist im IR-Spektrum (Film) zwei Lactonbanden bei 1835 (ss) und 1790/cm (s) auf.

*Darstellung von 4-Methyl-4-[1-diäthylamino-propenyl]-2-phenyl-oxazol-5(1H)-on (9f) aus N-Benzoyl-alanin:* Der Lösung von 1.9 g (10 mMol) *N-Benzoyl-alanin* in 10 ccm Tetrahydrofuran wurden 2.8 ccm (20 mMol) *Methyläthyl-däthylamin (2)* in Tetrahydrofuran zugetropft. Anderntags wurde i. Vak. eingedampft und destilliert: 1. Frakt. 1.10 g (85%) *Propionsäure-diäthylamid*, Sdp.<sub>1</sub> 60°, 2. Frakt. 1.35 g (47%) **9f**, Sdp.<sub>0.2</sub> 130°.

*Umlagerungsversuche mit 4-Methyl-2-trifluormethyl-4-[1-diäthylamino-propenyl]-oxazol-5(1H)-on (9b):* **9b** wurde unter Kühlung in Trifluoressigsäure gelöst und 10 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die nach dem Verdampfen der Trifluoressigsäure i. Vak., Aufnehmen in Äther, Waschen mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung isolierte Verbindung war unverändertes **9b** (90% zurückgewonnen). Auch bei 18stdg. Belichten in Hexan mit einer UV-Tauchlampe (Hanau S 81 mit Quarzmantel) blieb die Verbindung unverändert.

#### 2-Trifluoracetamino-pentan-3(2H)-on (14b)

a) *Aus 9b:* 1.0 g (3.6 mMol) **9b** wurden in 3 ccm 5*N* HCl kurz aufgeköcht und 10 Min. bei 90° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde die trübe Lösung mit Essigester ausgeschüttelt, mit Natriumhydrogencarbonat die Essigesterlösung gewaschen und diese nach dem Trocknen i. Vak. eingedampft. Ausb. 0.33 g (46%) **14b**, Schmp. 34–35° (Petroläther). Schmp. des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons 154° (Äthanol/Wasser).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (197.2)    Ber. C 42.65 H 5.11 N 7.11    Gef. C 42.97 H 5.25 N 7.45

b) *Aus 2-Amino-pentan-3(2H)-hydrochlorid:* 0.7 g (5 mMol) *2-Aminopentan-3(2H)-hydrochlorid*<sup>27)</sup> löste man unter Eiskühlung in 5 ccm *Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid* (9:1 vol.), dampfte nach einigen Min. i. Vak. ein, löste in etwas Äther, gab 3 ccm *Trifluoressigsäureanhydrid* zu und dampfte nach 10 Min. wieder ein. Ausb. 0.7 g (70%), Schmp. 31–32° (Chloroform/Petroläther), Misch-Schmp. mit der nach a) hergestellten Verbindung ohne Erniedrigung, ferner identisch nach allen spektroskopischen Daten.

*2-Benzamino-pentan-3(2H)-on (14f):* 0.57 g (2 mMol) **9f** wurden mit 2.5 ccm 5*N* HCl kurz unter Rückfluß erhitzt. Sodann wurde mit Natronlauge alkalisiert und die Verbindung mit Essigester ausgeschüttelt. 0.32 g rohes **14f**, aus Essigester/Petroläther 0.15 g (37%), Schmp. 52–59°, aus Chloroform/Petroläther Schmp. 62–64°. 2,4-Dinitro-phenylhydrazon Schmp. 192° (Äthanol/Wasser).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (205.3)    Ber. C 70.22 H 7.38 N 6.83    Gef. C 70.22 H 7.41 N 6.93

Zum Vergleich wurde die Verbindung aus *2-Amino-pentan-3(2H)-hydrochlorid* mit *Benzoylchlorid* in Pyridin hergestellt. Die Verbindung ist in allen Eigenschaften identisch mit der aus **9f** gewonnenen.

*2-Methyl-3-diäthylamino-2-trifluoracetamino-pentan-3(2H)-säure-(1)-methylester (15b):* 2.55 g **9b** ließ man in 10 ccm absol. *Methanol* über Nacht stehen, dampfte die Lösung i. Vak. ein und trocknete bei 100°/0.2 Torr. Ausb. 2.80 g (100%), gelbes Öl.

IR (Film)<sup>9)</sup>: —NH— 3200; —CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 1750; —CONH— 1735, 1505; —C=C— 1650/cm. PMR<sup>6)</sup> (in CCl<sub>4</sub>): 1.08 (t) [6]; 1.67 (s) [3]; 1.69 (d) [3]; 2.98 (q) [4]; 3.65 (s) [3]; 5.65 (q) [1]; 8.75 (s) [1]. *J* = 7 Hz.

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (310.3)    Ber. C 50.35 H 6.82 N 9.03    Gef. C 50.21 H 7.03 N 8.95

*Methyl-trifluoracetamino-malonsäure-methylester-diäthylamid (16b):* 2.8 g **15b** wurden in 20 ccm CCl<sub>4</sub> bei —18° ozonisiert. Anschließend verdampfte man das Lösungsmittel i. Vak. und hydrierte das Ozonid in Äthanol (Pd/BaSO<sub>4</sub>). Ausb. 0.8 g (30%), gelbes Öl. Das Rohprodukt wurde analysiert.

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (298.3)    Ber. C 44.29 H 4.56 N 9.39    Gef. C 43.78 H 6.37 N 8.41

<sup>27)</sup> E. Jänecke, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1095 (1899).

Das Massenspektrum zeigte das Molekül-Ion  $m/e$  298, auch die IR- und PMR-Spektren sind im Einklang mit der angegebenen Struktur.

*2-Methyl-3-diäthylamino-2-benzamino-penten-(3)-säure-(1)-methylester (15f)*: Aus **9f** durch 20 min. Erhitzen in *Methanol* unter Rückfluß. Ausb. 100%, gelbes Öl.

$C_{18}H_{26}N_2O_3$  (318.4) Ber. C 67.90 H 8.23 N 8.80 Gef. C 67.49 H 8.24 N 8.59

*Methyl-benzamino-malonsäure-methylester-diäthylamid (16f)*

a) Aus **15f**: 2.0 g **15f** wurden wie bei **16b** ozonisiert. Ausb. 1.5 g (78%), gelbgrünes Öl, zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert (Chloroform, Essigester). Einheitliche Fraktion 0.6 g (31%).

$C_{16}H_{22}N_2O_4$  (306.4) Ber. C 62.72 H 7.24 N 9.14 Gef. C 62.38 H 7.12 N 8.69

b) *Unabhängige Synthese aus Methyl-benzamino-malonsäure-dimethylester*

α) *Methyl-benzamino-malonsäure-dimethylester* wurde analog dem Diäthylester<sup>28)</sup> hergestellt, Ausb. 70%, Schmp. 66–68° (n-Butanol/Wasser).

$C_{13}H_{15}NO_5$  (265.3) Ber. C 58.86 H 5.70 N 5.28 Gef. C 58.94 H 5.86 N 5.18

β) *Methyl-benzamino-malonsäure-monomethylester*: 2.65 g (10 mMol) der vorstehenden Verbindung wurden in 15 ccm *Methanol* mit 0.4 g (10 mMol) *NaOH* in 3 ccm *Wasser* 2 Tage stehengelassen. Dann verteilte man zwischen *Wasser* und *Äther*, säuerte die wäßr. Phase an und zog den *Monoester* mit *Äther* aus. Aus *Äther*/*Petroläther* 2.05 g (82%), Schmp. 142 bis 143° (Zers.).

$C_{12}H_{13}NO_5$  (251.2) Ber. C 57.37 H 5.21 N 5.58 Gef. C 57.31 H 5.32 N 5.57

γ) *4-Methyl-2-phenyl-4-methoxycarbonyl-oxazol-(5)*: 1.25 g (5 mMol) der vorstehenden Verbindung wurden in 10 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. auf 90° erhitzt, sodann dampfte man i. Vak. ein, destillierte *Xylol* unter 0.2 Torr nach und kristallisierte den Rückstand aus *Äther*/*Petroläther* um. Ausb. 1.05 g (90%), Schmp. 87–89°.

IR (KBr)<sup>9)</sup>: Lacton 1825; –CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 1715; C=N 1645/cm.

PMR<sup>6)</sup> (in CCl<sub>4</sub>): 1.67 (s) [3]; 3.72 (s) [3]; 7.4 (m) [3]; 8.0 (m) [2].

$C_{12}H_{11}NO_4$  (233.2) Ber. C 61.80 H 4.76 N 6.01 Gef. C 61.39 H 4.91 N 5.79

δ) *Methyl-benzamino-malonsäure-methylester-diäthylamid (16f)*: 0.19 g der vorstehenden Verbindung wurden mit 0.2 ccm *Diäthylamin* in 1 ccm *Tetrahydrofuran* 2 Tage stehengelassen. Ausb. 0.2 g (65%), farbloses Öl, das in allen Eigenschaften mit der nach Methode a) hergestellten Verbindung identisch ist.

*N-Benzoyl-DL-alanin-diäthylamid (17f)* wurde durch Verseifen von **16f** mit *methanolischer NaOH* und Decarboxylierung der Säure durch Erhitzen auf 100° (10 Min.) erhalten. Ausb. 50%, Schmp. 101–104° (*Chloroform*/*Petroläther*).

$C_{14}H_{20}N_2O_2$  (248.3) Ber. C 67.71 H 8.12 N 11.38 Gef. C 67.71 H 8.07 N 10.87

Dieselbe Verbindung wurde aus *4-Methyl-2-phenyl-oxazol-(5)* mit *Diäthylamin* in *Äther* erhalten.

*2-Phenyl-4-[1-diäthylamino-propyliden]-oxazol-(5) (19a)*

a) 1.61 g (10 mMol) *Hippursäureazlacton* in 10 ccm *Tetrahydrofuran* wurden langsam mit 1.6 ccm (11.5 mMol) *Methyläthynyl-diäthylamin (2)* versetzt. Nach 1 Stde. dampfte man i. Vak. ein, nahm in *Äther* auf, schüttelte mit *n HCl* und gesätt. *Natriumhydrogencarbonat*-lösung, trocknete mit *Magnesiumsulfat* und dampfte ein. Beim Anreiben mit *Petroläther* kristallisierte 2.4 g (88%) Rohprodukt, aus *Essigester*/*Petroläther* 1.9 g (70%) vom Schmp. 86–87°, aus *Essigester*/*Hexan* Schmp. 89°.

<sup>28)</sup> N. F. Albertson, J. Amer. chem. Soc. **68**, 450 (1946).

b) Der Suspension von 0.9 g (5 mMol) *Hippursäure* in 5 ccm Äther wurden 1.5 ccm (11 mMol) **2** zugetropft. Nach einer Stde. wurde eingedampft und der bräunliche Rückstand in Benzol aufgenommen. Durch Chromatographie an Kieselgel (zuerst Benzol, dann Zugabe von Chloroform) erhielt man als reine Fraktion 0.12 g (11%), Schmp. 88–89° (Chloroform/Petroläther).

IR (KBr)<sup>9)</sup>: Lacton 1700; –C=C–, C=N 1615, 1540/cm.

UV (in Äthanol): 370 (28800); 356 (34400); 296 (8000); 237 nm (11500).

PMR<sup>6)</sup> (in CCl<sub>4</sub>): 1.17 (t) [6]; 1.30 (t) [3]; 2.98 (q) [2]; 3.77 (q) [4]; 7.3 (m) [3]; 7.8 (m) [2].  $J = 7$  Hz.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (272.4) Ber. C 70.56 H 7.42 N 10.29

Gef. C 70.56 H 7.53 N 10.19 Mol.-Gew. 272 (massenspektrometr.)

*2-Phenyl-4-[1-dimethylamino-2-phenyl-äthyliden]-oxazolone-(5)* (**19b**): 90 mg (0.57 mMol) *Hippursäureazlacton* in 5 ccm Äther wurden mit 83 mg (0.57 mMol) *Phenyläthynyl-dimethylamin* über Nacht stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei **19a** lieferte 58 mg (33%), Schmp. 155–157° (CCl<sub>4</sub>/Äther; Essigester/Äther).

IR (KBr)<sup>9)</sup>: Lacton 1715; –C=C–, C=N 1620, 1585, 1565/cm.

UV (in Äthanol): 370 (27900); 357 (32200); 297 (20600); 239 nm (26300).

PMR<sup>6)</sup> (in CDCl<sub>3</sub>): 3.37 (s) [6]; 4.53 (s) [2]; 7.2 (m) [8]; 7.9 (m) [2].

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (306.4) Ber. C 74.49 H 5.92 N 9.15

Gef. C 74.41 H 6.12 N 9.04 Mol.-Gew. 306 (massenspektrometr.)

*1-Benzamino-butanon-(2)* (**20a**): 150 mg **19a** wurden in 1 ccm konz. *Salzsäure* einige Min. unter Rückfluß erhitzt. Ausb. 40 mg (38%), Schmp. 60–61° (CCl<sub>4</sub>/Petroläther), Lit.-Schmp.<sup>29)</sup>: 63°.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.33 Gef. C 69.17 H 6.91 N 7.20

*5-Diäthylamino-2,2,4-trimethyl-1-trifluoracetyl-2,3-dihydro-pyrrolon-(3)* (**22a**): 2.9 g *4,4-Dimethyl-2-trifluormethyl-oxazolone-(5)*<sup>15)</sup> (16 mMol) wurden unter trockenem Stickstoff in 20 ccm absol. Methylenchlorid mit 2.3 ccm (16.5 mMol) *Methyläthynyl-diäthylamin* (**2**) in 10 ccm absol. Methylenchlorid versetzt. Anderntags wurde destilliert. Vorlauf 1.1 g (23%), Sdp.<sub>0.2</sub> 75–96°, sowie 3.0 g (64%), Sdp.<sub>0.2</sub> 96°, gelbes Öl.

IR (Film)<sup>10)</sup>: 1700; 1690; 1597/cm.

UV (in Hexan): 305 (11800); 266 nm (11500).

PMR<sup>6)</sup> (in CCl<sub>4</sub>): 1.20 (t) [6]; 1.41 (s) [6]; 1.84 (s) [3]; 3.36 (q) [4].  $J = 7$  Hz.

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (292.3) Ber. C 53.42 H 6.55 N 9.59 Gef. C 53.12 H 6.80 N 9.79

*5-Diäthylamino-2,4-dimethyl-2-phenyl-1-trifluoracetyl-2,3-dihydro-pyrrolon-(3)* (**22b**): 3.8 g (15.5 mMol) *4-Methyl-2-trifluormethyl-4-phenyl-oxazolone-(5)*<sup>17)</sup> wurden in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran tropfenweise mit 2.5 ccm (18 mMol) **2** versetzt. Anderntags wurde i. Vak. eingedampft. Beim Verreiben mit Petroläther kristallisierten 4.05 g (74%) **22b**, Schmp. 73–74° (Hexan).

IR (KBr)<sup>10)</sup>: 1715; 1672; 1575/cm.

UV (in Hexan): 311 (10100); 274 nm (10700).

<sup>29)</sup> R. A. F. Bullerwell und A. Lawson, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1350.

PMR<sup>6</sup> (in CCl<sub>4</sub>): 1.16 (t) [6]; 1.77 (s) [6]; 3.35 (q) [4]; 7.20 (s) [5]; in Pyridin: 1.08 (t) [6]; 1.85 (s) [3]; 1.93 (s) [3]; 3.34 (q) [4]. Alle Kopplungskonstanten 7 Hz.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (354.4) Ber. C 61.01 H 5.97 N 7.91  
 Gef. C 60.91 H 5.85 N 7.73  
 Mol.-Gew. 354 (massenspektrometr.)

*5-Diäthylamino-2.2.4-trimethyl-2.3-dihydro-pyrrolon-(3)* (**23a**)

a) 1.1 g (3.8 mMol) **22a** wurden mit 0.2 g NaOH in 10 ccm Methanol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wurde zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat lieferte die Chloroformphase beim Eindampfen und Zusatz von Petroläther 0.6 g (86%), Schmp. 138–141° (2 mal aus Essigester).

b) Zum Vergleich wurde dieselbe Verbindung aus 4.5 mMol *α-Amino-isobuttersäure-methylester* unter Zusatz einer Spur des Hydrochlorids in Äther durch langsame Zugabe von 5 mMol **2** hergestellt<sup>25</sup>. Nach 2 Stdn. wurde eingedampft und die Verbindung aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 57%, Schmp. 140–142° (Essigester).

IR (KBr)<sup>10</sup>: 3130 (m); 1613 (m); 1538 (ss).

UV (in Äthanol): 287 (22200); 226 nm (10000).

PMR<sup>6</sup> (in CCl<sub>4</sub>): 1.18 (s), 1.23 (t), zusammen [12]; 1.97 (s) [3]; 3.54 (q) [4]; 7.71 (s) [1].

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (196.3) Ber. C 67.31 H 10.27 N 14.27 Gef. C 66.90 H 9.79 N 14.28

*5-Diäthylamino-2.4-dimethyl-2-phenyl-2.3-dihydro-pyrrolon-(3)* (**23b**): 0.9 g (2.5 mMol) **22b** in 10 ccm Dioxan versetzte man mit 0.11 g NaOH, in etwas Wasser gelöst, und ließ über Nacht stehen. Anschließend verteilte man nach dem Eindampfen zwischen Chloroform/Wasser und trocknete die Chloroformphase. Ausb. 0.60 g (92%) feine Nadeln, Schmp. 207° (Methylenchlorid/Hexan).

UV (in Äthanol): 293 (16700); 220 nm (12200); (in Äthanol + HCl) 242 nm (16000).

PMR<sup>6</sup> (in CDCl<sub>3</sub>): 1.25(t) [6]; 1.62 (s) [3]; 1.85 (s) [3]; 3.48 (q) [4]; 4.75 (s) [1]; 7.3 (m) [5], *J* = 7 Hz.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (258.4) Ber. C 74.38 H 8.58 N 10.82  
 Gef. C 73.87 H 8.72 N 10.57 Mol.-Gew. 258 (massenspektrometr.)

*5-Diäthylamino-2.4-dimethyl-1-äthyl-2-phenyl-2.3-dihydro-pyrrolon-(3)* (**24**): 0.25 g **23b** in 5 ccm Chloroform und 0.4 g *Triäthylxonium-borfluorid* wurden über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde zwischen Äther und *n* NaOH verteilt. Das nach Trocknen und Eindampfen des Äthers verbleibende Öl hatte die folgenden spektralen Eigenschaften:

IR (Film): 1650 (s); 1545 (s)/cm.

PMR<sup>6</sup> (in CCl<sub>4</sub>): 1.13 (t) [3]; 1.15 (t) [6]; 1.57 (s) [3]; 1.89 (s) [3]; 3.32 (q) [4]; 3.88 (q) [2]; 7.3 (m) [5]. *J* = 7 Hz.

[322/67]