

Wolfgang Steglich und Gerhard Höfle

Reaktionen von Oxazolonen-(5)-Anionen, III<sup>1)</sup>

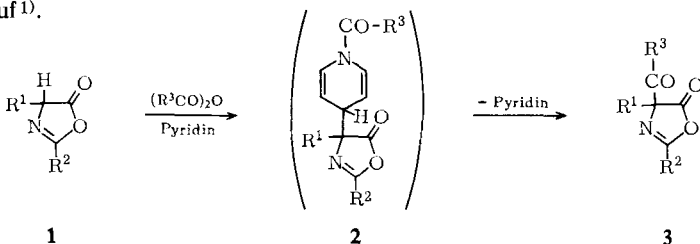
## Acylierung von Oxazolonen-(5) mit Carbonsäurehalogeniden, eine Erweiterung der Dakin-West-Reaktion

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 17. August 1968)

Oxazolone-(5) (**1**) liefern mit aliphatischen Carbonsäurehalogeniden und Triäthylamin 5-Acyloxy-oxazole (**4**), mit aromatischen Säurehalogeniden Gemische von **4** und 4-Acyl-oxazolonen-(5) (**3**) und mit Säurehalogeniden und Pyridin **3**. Die Abhängigkeit des *O/C*-Acylierungsverhältnisses von verschiedenen Faktoren wird untersucht. Beim Behandeln mit Pyridin oder Alkylpyridinen lagern sich die Oxazole **4** in **3** um. Die Acyl-oxazolone **3** werden von wasserfreier Oxalsäure oder Eisessig/Pyridin in hohen Ausbeuten in  $\alpha$ -Acylamino-ketone (**8**) übergeführt. Diese Umwandlung von Carbonsäurehalogeniden in  $\alpha$ -Acylamino-ketone hat gegenüber der üblichen Dakin-West-Reaktion<sup>2)</sup> zahlreiche Vorteile.

Die Acylierung von Oxazolonen-(5) (**1**) mit Carbonsäureanhydriden/Pyridin zu 4-Acyl-oxazolonen-(5) (**3**) stellt den entscheidenden Schritt der Dakin-West-Reaktion dar<sup>1-5)</sup>. 4-[1-Acyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazolone-(5) (**2**) treten dabei als Zwischenstufen auf<sup>1)</sup>.



Die Verwendung der Säureanhydride als Acylierungsmittel bringt verschiedene Nachteile mit sich. So wird die Säurekomponente nur zur Hälfte ausgenützt, das Anhydrid muß meist in großem Überschuß eingesetzt werden und schon bei höheren Fettsäureanhydriden nehmen die Ausbeuten stark ab<sup>6)</sup>. Die Anwendung der Dakin-West-Reaktion blieb daher meist auf einfache Säureanhydride beschränkt.

Die genannten Nachteile sollten sich vermeiden lassen, wenn man anstelle der Anhydride die Säurehalogenide verwendet. Nach Dakin und West<sup>2)</sup> tritt dabei eine heftigere, aber weniger

<sup>1)</sup> II. Mittel.: W. Steglich und G. Höfle, Tetrahedron Letters [London] 1968, 1619. Als I. Mittel. soll I. c.<sup>9)</sup> gelten.

<sup>2)</sup> H. D. Dakin und R. West, J. biol. Chemistry 78, 91 (1928); vgl. auch P. A. Levene und R. E. Steiger, ebenda 74, 689 (1927).

<sup>3)</sup> J. Attenburrow, D. F. Elliot und G. F. Penny, J. chem. Soc. [London] 1948, 310.

<sup>4)</sup> G. H. Cleland und C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. 71, 841 (1949).

<sup>5)</sup> Y. Iwakura, F. Toda und H. Suzuki, J. org. Chemistry 32, 440 (1967).

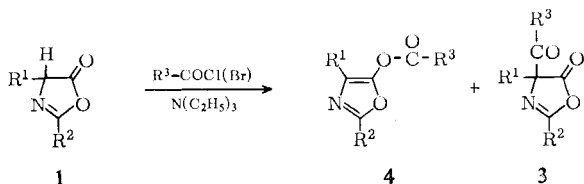
<sup>6)</sup> Vgl. z. B. N. Gerenčević, A. Častek, M. Šateva, J. Plušćec und M. Proštenik, Mh. Chem. 97, 331 (1966).

glatte Reaktion ein. Auch *Cleland* und *Niemann*<sup>4)</sup> erzielten mit Säurechloriden nur geringe Ausbeuten, empfahlen dagegen die Anwendung der Säurefluoride. Erst in neuester Zeit wurden von *Sawjalow* und Mitarbb.<sup>7)</sup> wieder Säurechloride direkt bei der Dakin-West-Reaktion eingesetzt. Brauchbarer, jedoch auf in 4-Stellung unsubstituierte Oxazolone beschränkt, ist eine Variante von *Attenburrow* und Mitarbb.<sup>3,8)</sup>, bei der 2-Phenyl-oxazolone-(5) mit Carbonsäurechloriden und  $\beta$ -Picolin zunächst zu 2-Phenyl-4-hydroxyalkylen-oxazolonen umgesetzt wird, die bei der Hydrolyse  $\omega$ -Acylamino-methylketone ergeben.

Im Hinblick auf eine mögliche präparative Erweiterung der Dakin-West-Reaktion haben wir die Acylierung von Oxazolonen-(5) mit Carbonsäurehalogeniden untersucht.

### A. 5-Acyloxy-oxazole<sup>9)</sup>

Setzt man Oxazolone-(5) (**1**) mit Säurehalogeniden und Triäthylamin in Tetrahydrofuran um, so wird der Reaktionsverlauf stark von der Natur des Säurehalogenids bestimmt. Aliphatische Säurehalogenide und Chlorameisensäureester ergeben ausschließlich 5-Acyloxy-oxazole (**4**), während mit aromatischen Säurehalogeniden meist Gemische von **4** und 4-Acyl-oxazolonen-(5) (**3**) entstehen. Beim Oxalsäure-monoäthylester-chlorid wird nur das C-Acylierungsprodukt **3** isoliert.



2-Phenyl-oxazolone-(5) liefert bei der Benzoylierung ein Gemisch von 5-Benzoyloxy-2-phenyl-oxazol (**4b**) und 2-Phenyl-4-[ $\alpha$ -benzoyloxy-benzyliden]-oxazolone-(5).

Das Verhältnis der *O*- und *C*-Acylierung hängt bei den aromatischen Säurehalogeniden von verschiedenen Faktoren ab, die aus Tab. 1 ersichtlich sind. Danach lassen sich folgende Einflüsse feststellen:

a) Säurebromide ergeben mehr *O*-Acylierung als Säurechloride.

b) Elektronenliefernde *p*-Substituenten im Säurehalogenid begünstigen die *O*-Acylierung, elektronenanziehende Substituenten zeigen den umgekehrten Effekt. Dabei ist eine lineare Abhängigkeit der prozentualen *O*-Acylierung von der Hammettschen  $\sigma$ -Konstanten festzustellen.

c) Mit wachsender Raumerfüllung der Substituenten R<sup>1</sup> in 4-Stellung des Oxazolons nimmt die *C*-Acylierung ab.

d) Erhöhung der Lösungsmittelpolarität oder Ersatz des Triäthylamins durch Äthyl-diisopropyl-amin fördern die *O*-Acylierung.

<sup>7)</sup> *S. I. Sawjalow, M. P. Unanjan, G. W. Kondratjewa und W. W. Filippow*, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. (russ.) **1967**, 1792.

<sup>8)</sup> Vgl. auch *H. E. Carter, J. B. Harrison und D. Shapiro*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4705 (1953); *J. M. Stewart und D. W. Woolley*, ebenda **78**, 5336 (1956); loc. cit. **7**.

<sup>9)</sup> Vorläufige Mitteil.: *W. Steglich und G. Höfle*, Angew. Chem. **80**, 78 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 61 (1968). 5-Benzoyloxy-2,4-diphenyl-oxazol wurde bereits von *A. Lawson*, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2910, aus 2,4-Diphenyl-oxazolone-(5), Benzoylchlorid und Pyridin dargestellt.

Tab. 1. Abhängigkeit der *O*- und *C*-Acylierung von 2-Phenyl-oxazolonen-(5) (1) mit Säurehalogeniden/tert. Aminen von verschiedenen Faktoren<sup>a)</sup>

Oxazolon I R <sup>2</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R <sup>1</sup> =	Säurehalogenid	tert. Amin <sup>b)</sup>	Lösungsmittel <sup>b)</sup>	% <i>O</i> - Acylierung (4)	% <i>C</i> - Acylierung (3)
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl <sup>c,d)</sup>	TÄA	THF	64	36
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl	TÄA	THF	37	63
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COBr	TÄA	THF	94	6
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COBr	TÄA	THF	76	24
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl	TÄA	PTDA	88	12
CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl	TÄA	THF	84	16
CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl	TÄA	THF	50	50
CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl	TÄA	THF	25	75
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl	ÄDIPA <sup>e)</sup>	THF	82	18
CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl	ÄDIPA	THF	56	44
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCOCl	ÄDIPA	THF	100	0
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl	TÄA	THF	72	28
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl	TÄA	THF	85	15
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl	TÄA	THF	>90	—

<sup>a)</sup> Standardbedingungen: Zu 1 mmol I und 1.1 mmol tert. Amin in 10 ccm Lösungsmittel werden bei 0° unter Rühren 1.1 mmol Säurehalogenid getropft. Nach 1–3 Stdn. bei 0° (TÄA) oder 20 Stdn. bei Raumtemp. (ÄDIPA) wird vom Aminhydrochlorid abfiltriert, THF i. Vak. verdampft bzw. PTDA mit Wasser verdünnt, in Äther aufgenommen und nach Waschen mit 1*n* HCl, Trocknen und Eindampfen i. Vak. das Verhältnis von 3 und 4 NMR-spektroskopisch bestimmt.

<sup>b)</sup> TÄA = Triäthylamin, ÄDIPA = Äthyl-diisopropyl-amin, PTDA = Phosphorsäure-tris-dimethylamid.

<sup>c)</sup> Einfluß von *T*: bei –18° 72% *O*-, 28% *C*-Acylierung; bei 70° 64% *O*-, 36% *C*-Acylierung.

<sup>d)</sup> Einfluß der Reaktionsbedingungen: a) Oxazolon und Benzoylchlorid vorgelegt, TÄA zugetropft: 58% *O*-, 42% *C*-Acylierung; b) Benzoylchlorid und TÄA vorgelegt, Oxazolon zugetropft: 76% *O*-, 24% *C*-Acylierung.

<sup>e)</sup> Mit Tribenzylamin keine Umsetzung.

Bei Säurehalogeniden mit elektronenliefernden Resten R<sup>3</sup> (Chlorameisensäureester, aliphatische Säurehalogenide) findet der Angriff auf das Oxazolon-Anion demnach unter „charge control“<sup>10)</sup> statt (*O*-Acylierung), während sich beim *p*-Methoxybenzoylchlorid, Benzoylchlorid, *p*-Nitrobenzoylchlorid und Oxalhalbesterchlorid eine zunehmende „frontier control“ (*C*-Acylierung) bemerkbar macht.

Daß das *O*/*C*-Acylierungsverhältnis nicht von einer zum Chlorameisensäureester hin steigenden Tendenz zur Bildung von *N*-Acyl-triäthylammonium-Salzen<sup>11)</sup> bestimmt wird, beweisen die Versuche mit Äthyl-diisopropyl-amin, bei dem die Bildung derartiger Zwischenstufen aus sterischen Gründen<sup>12)</sup> auszuschließen ist. Die dabei eintretende Erhöhung der *O*-Acylierung ist wohl darauf zurückzuführen, daß Äthyl-diisopropyl-amin im Gegensatz zum Triäthylamin aus räumlichen Gründen keine gerichteten Ionenpaare mehr ausbilden kann, in denen der Enolatsauerstoff durch das Trialkylammonium-Ion abgeschirmt wird<sup>13)</sup>. Die Bildung freier Anionen dürfte auch den Anstieg der *O*-Acylierung in Phosphorsäure-tris-dimethylamid erklären<sup>14)</sup>.

Bemerkenswert ist der große Einfluß des 4-Substituenten auf die Acylierung des ambifunktionellen Oxazolon-Anions, wobei mit wachsender Größe von R<sup>1</sup> die Menge

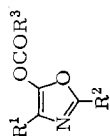
<sup>10)</sup> G. Klopman, J. Amer. chem. Soc. **90**, 223 (1968).

<sup>11)</sup> Vgl. z. B. F. Klages und E. Zange, Liebigs Ann. Chem. **607**, 35 (1957); G. B. Payne, J. org. Chemistry **31**, 718 (1966); K. C. Murdock, ebenda **33**, 1367 (1968); B. J. Calvert und J. D. Hobson, J. chem. Soc. [London] **1965**, 2723.

<sup>12)</sup> S. Hünig und H. Kiessel, Chem. Ber. **91**, 380 (1958). Äthyl-diisopropyl-amin zeigt beim Vermischen mit Chlorameisensäure-methylester keinerlei Reaktion.

<sup>13)</sup> Vgl. R. Gompper, Angew. Chem. **76**, 412 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 560 (1964).

<sup>14)</sup> J. P. Ferris, B. G. Wright und C. C. Crawford, J. org. Chemistry **30**, 2367 (1965), fanden bei der Acylierung von Mg-Chelaten cyclischer β-Ketosäureester gleichfalls eine Zunahme der *O*-Acylierung mit steigender Lösungsmittelpolarität.



Tab. 2. Dargestellte 5-Acyloxy-oxazole (4)

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	-oxazol	% Ausb. (Methode)	Sdp./Torr Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse Ber. Gef.
4a	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	5-Acetoxy-2-phenyl-	73 (a)	62–64°	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> (203.2)	C 65.02 65.27 H 4.46 4.60 N 6.90 6.73
4b	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-Benzoyloxy-2-phenyl-	25 (b)	85–87°	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (265.3)	C 72.44 72.65 H 4.18 4.30 N 5.28 5.20
4c	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	5-Methoxycarbonyloxy-2-phenyl-	81 (a) 87 (c)	120°/0.2 41°	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> (219.2)	C 60.23 60.08 H 4.14 4.09 N 6.39 6.31
4d	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	5-Acetoxy-4-methyl-2-phenyl-	93 (a) 51 (c)	140°/0.4 60°	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (217.2)	C 66.35 66.28 H 5.11 5.18 N 6.45 6.22
4e	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-Propionyloxy-4-methyl-2-phenyl-	83 (a)	120°/0.15	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (231.3)	C 67.52 67.24 H 5.67 5.79 N 6.06 5.87
4f	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	5-[2,2-Dimethyl-propionyloxy]-4-methyl-2-phenyl-	73 (a)	135°/0.5	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (259.3)	C 69.48 70.05 H 6.61 6.94 N 5.40 5.32
4g	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-Benzoyloxy-4-methyl-2-phenyl-	86 (b)	77°/117°*	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (279.3)	C 73.11 72.98 H 4.69 4.95 N 5.02 4.87

4h	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5-[4-Methoxy-benzoyloxy]- 4-methyl-2-phenyl-	65 (a)	104°	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (309.3)	C 69.89 H 4.89 N 4.53	69.68 4.84 4.54
4i	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	5-Methoxycarbonyloxy- 4-methyl-2-phenyl-	82 (a)	150°/0.4	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> (233.2)	C 61.80 H 4.76	61.70 4.84
4j	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	5-Acetoxy-4-isopropyl- 2-phenyl-	87 (a)	115°/0.3 52°	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (245.3)	C 68.56 H 6.16 N 5.71	68.35 6.16 5.66
4k	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	5-Methoxycarbonyloxy- 4-tert.-butyl-2-phenyl-	61 (a)	132°/0.5	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> (275.3)	C 65.44 H 6.23 N 5.33	65.20 6.26 5.10
4l	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	5-Acetoxy-4-methyl- 2-[4-brom-phenyl]-	42 (a)	118°	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>3</sub> (296.1)	C 48.67 H 3.40 N 4.73	48.53 3.55 4.73
4m	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	5-Acetoxy-4-methyl-	33 (a)	70°/10	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> (141.1)	C 51.06 H 5.00 N 9.93	50.99 5.11 9.53
4n**)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-Benzoyloxy- 2.4-dimethyl-	86 (a)	115°/0.5	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (217.2)	C 66.35 H 5.11 N 6.45	66.46 5.25 6.56

\*) Kann in zwei Formen mit verschiedenen Schmp. erhalten werden.

\*\*\*) Im Gemisch mit 3n.

Methoden: a) Aus Oxazolon-(5) I, Säurechlorid und Triäthylamin.

b) Aus Oxazolon-(5) I, Säurebromid und Triäthylamin.

c) Aus *N*-Acyl-aminosäure, Säurechlorid und Triäthylamin.

an C-Acyl-Verbindung stark abnimmt. Eine Beeinflussung des O/C-Acylierungsverhältnisses durch sterische Effekte wurde auch bei der Acylierung von Phenolaten<sup>15)</sup> und Enolaten cyclischer  $\beta$ -Ketoester<sup>16)</sup> beobachtet.

Da N-Acyl-aminosäuren von Säurehalogeniden/Triäthylamin zu Oxazolonen cyclisiert werden<sup>17)</sup>, lassen sich 5-Acyloxy-oxazole in einigen Fällen vorteilhaft auch in einem Schritt aus den N-Acyl-aminosäuren darstellen, wenn man diese mit 3–4.5 Moläquv. Säurehalogenid/Triäthylamin umsetzt.

Die Eigenschaften und einige ausgewählte spektroskopische Daten der dargestellten Verbindungen sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt.

Tab. 3. IR- und NMR-Daten einiger 5-Acyloxy-oxazole 4

Verbindung	IR <sup>18)</sup> $\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )		$\delta$ (ppm)	NMR <sup>19)</sup>	
4a	1786 s	(KBr)	2.28 (s)	[3]	(CDCl <sub>3</sub> )
	1616 m		6.90 (s)	[11]	
	1580 ss		7.4 (m)	[3]	
			8.1 (m)	[2]	
4d	1789 ss	(KBr)	2.06 (s)	[3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1748 w		2.27 (s)	[3]	
	1718 w		7.3 (m)	[3]	
	1656 ss		7.9 (m)	[2]	
	1548 m				
4g	1754 ss	(KBr)	2.13 (s)	[3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1664 s		7.3–8.2 (m)	[10]	
	1597 m				
	1582 w				
	1553 m				
4i	1779 ss	(Film)	2.10 (s)	[3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1661 s		3.85 (s)	[3]	
	1548 m		7.3 (m)	[3]	
			7.9 (m)	[2]	
4k	1789 ss	(Film)	1.33 (s)	[9]	(CCl <sub>4</sub> )
	1645 m		3.87 (s)	[3]	
			7.4 (m)	[3]	
			8.0 (m)	[2]	
4m	1802 ss	(Film)	1.89 (s)	[3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1667 m		2.25 (s)	[3]	
			7.60 (s)	[1]	
4n*)	1767 ss	(Film)	2.00 (s)	[3]	(CCl <sub>4</sub> )
			2.32 (s)	[3]	
			7.6 (m)	[3]	
			8.2 (m)	[2]	

\* Im Gemisch mit 3n (IR: 1842 ss, 1698/cm ss; NMR:  $\delta$  = 1.72 ppm (s) [3]; 2.22 (s) [3]; 7.6 (m) [3]; 8.2 (m) [2]).

## B. 4-Acyl-oxazolone-(5)

### Darstellung und Eigenschaften

Beim Behandeln mit Pyridin lagern sich die 5-Acyloxy-2-aryl(alkyl)-oxazole 4 in 4-Acyl-oxazolone-(5) 3 um<sup>9)</sup>. Während die Umlagerung bei Oxazolonen mit aliphatischen Säureresten schon bei Raumtemperatur schnell verläuft, muß bei 5-Benzoyl-

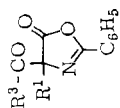
<sup>15)</sup> T. H. Coffield, A. H. Filbey, G. G. Ecke und A. J. Kolka, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5019 (1957).

<sup>16)</sup> J. P. Ferris, C. E. Sullivan und B. G. Wright, J. org. Chemistry **29**, 87 (1964).

<sup>17)</sup> Z. B. K. Nowak, I. Z. Siemion und H. Siemieniewski, Roczniki Chem. **36**, 557 (1962), C. A. **57**, 12613 (1962).

<sup>18)</sup> Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät Modell 21 von Perkin-Elmer aufgenommen.

<sup>19)</sup> Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm gegen Tetramethylsilan ( $\delta$  = 0.00) angegeben. Die relativen Intensitäten sind in eckigen Klammern beigefügt.



Tab. 4. Dargestellte 4-Acyl-oxazolone-(5) (3)

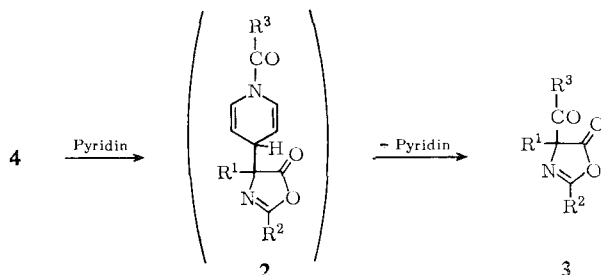
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	-oxazolone-(5)	% Ausb. (Methode)	Sdp./Torr Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
<b>3d</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Methyl-2-phenyl- 4-acetyl-	90 (a) 77 (b)	110°/0.1	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (217.2)	Ber. 66.35 5.11 6.45 Gef. 66.36 5.26 6.54
<b>3e</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Methyl-2-phenyl- 4-propionyl-	95 (a)	122°/0.2	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (231.3)	Ber. 67.52 5.67 6.06 Gef. 67.49 5.95 6.26
<b>3g</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Methyl-2-phenyl- 4-benzoyl-	95 (a)	85 – 87°	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (279.3)	Ber. 73.11 4.69 5.02 Gef. 73.18 4.70 4.93
<b>3i</b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4-Methyl-2-phenyl- 4-methoxycarbonyl-	77 (a)	120°/0.5 87 – 89°	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> (233.2)	Ber. 61.80 4.76 6.01 Gef. 61.39 4.91 5.79
<b>3j</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub>	4-Isopropyl-2-phenyl- 4-acetyl-	90 (a)	120°/0.1	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (245.3)	Ber. 68.56 6.16 5.71 Gef. 68.35 6.21 5.71
<b>3o</b>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Methyl-2-phenyl- 4-äthoxalyl-	57 (c)	135°/0.1	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> (275.3)	Ber. 61.09 4.76 5.09 Gef. 61.40 4.90 5.00
<b>3p</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH (trans)	4-Methyl-2-phenyl- 4-trans-cinnamoyl-	82 (b)	Öl	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (305.3)	

Methoden: a) Aus 5-Acyloxy-oxazol und Pyridin oder  $\beta$ -Picolin.

b) Aus Oxazolone-(5) I, Pyridin und Säurechlorid.

c) Aus Oxazolone-(5) I, Triäthylamin und Säurechlorid.

oxy- und 5-Methoxycarbonyloxy-oxazolen erwärmt werden. Als Zwischenprodukte der Isomerisierung können 4-[N-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazolone-(5) (**2**) NMR-spektroskopisch nachgewiesen und in einigen Fällen in Substanz isoliert werden<sup>20)</sup>.



Die Umlagerung gelingt auch mit 2- oder 4-Alkyl-pyridinen, wobei mit letzteren meist ein rascherer Reaktionsverlauf beobachtet wird. Aliphatische tert. Amine wie Triäthylamin reagieren dagegen unübersichtlich und liefern Gemische, aus denen kein **3** isoliert werden kann.

4-Acyl-oxazolone-(5) lassen sich in guten Ausbeuten auch direkt aus den Oxazolonen-(5) darstellen, wenn man diese mit aliphatischen Säurehalogeniden und über-

Tab. 5. IR- und NMR-Daten der 4-Acyl-oxazolone-(5) **3**

Verbindung	$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	IR	$\delta$ (ppm)	NMR <sup>19)</sup>
<b>3d</b>	1818 ss	(Film) <sup>18)</sup>	1.63 (s) [3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1718 s		2.20 (s) [3]	
	1639 s		7.5 (m) [3]	
	1577 m		8.0 (m) [2]	
<b>3e</b>	1828 ss	(Film) <sup>18)</sup>	1.02 (t, $J = 7$ Hz) [3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1730 ss		1.65 (s) [3]	
	1650 ss		2.6 (m) [2]	
			7.6 (m) [3]	
			8.0 (m) [2]	
<b>3g</b>	1821 ss	(KBr) <sup>18)</sup>	1.83 (s) [3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1672 s		7.5 (m) [6]	
	1639 ss		8.0 (m) [4]	
	1592 m			
	1572 m			
<b>3i</b>	1825 ss	(KBr) <sup>21)</sup>	1.67 (s) [3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1715 ss		3.72 (s) [3]	
	1645 ss		7.4 (m) [3]	
			8.0 (m) [2]	
<b>3j</b>	1838 ss	(CCl <sub>4</sub> ) <sup>18)</sup>	0.88 (d) [3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1730 ss		1.02 (d) [3]	
	1650 ss		2.73 (septett, $J = 7$ Hz) [1]	
			2.23 (s) [3]	
			7.5 (m) [3]	
<b>3o</b>	1821 ss	(Film) <sup>18)</sup>	1.20 (t) [3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1754 s		1.62 (s) [3]	
	1733 ss		4.18 (q, $J = 7$ Hz) [2]	
	1639 ss		7.5 (m) [3]	
			8.0 (m) [2]	
<b>3p</b>	1830 ss	(Film) <sup>21)</sup>	1.73 (s) [3]	(CCl <sub>4</sub> )
	1790 m		7.00 } (AB, $J = 16$ Hz) [2]	
	1690 s		7.70 }	
	1650 ss		7.4 (m) [8]	
	1610 ss		8.0 (m) [2]	

<sup>20)</sup> W. Steglich und G. Höfle, V. Mitteil., Chem. Ber. **102** (1969), im Druck.

<sup>21)</sup> Mit einem Infracord-Gerät von Perkin-Elmer aufgenommen.



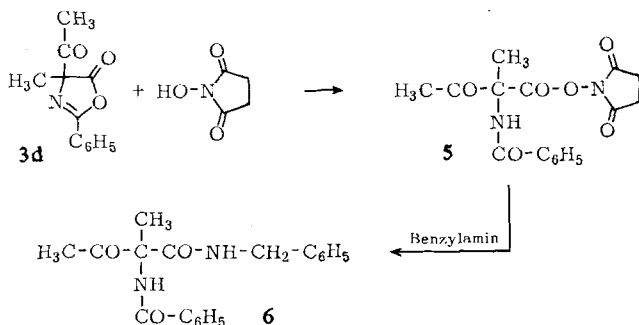
schüssigem Pyridin bei Raumtemperatur umsetzt. Die Methode hat gegenüber der Verwendung der Säureanhydride<sup>5)</sup> den Vorteil, daß eine gleichzeitig verlaufende Ringöffnung und Decarboxylierung durch entstehendes Carboxylat vermieden wird.

Eine Übersicht über die Eigenschaften und spektroskopischen Daten der 4-Acyl-oxazolone-(5) (**2**) geben die Tabellen 4 und 5.

### Reaktionen mit Nucleophilen

Bei der Reaktion der 4-Acyl-oxazolone-(5) **3** mit Nucleophilen können unter Öffnung des Lactonringes Derivate von  $\alpha$ -Acylamino- $\beta$ -ketosäuren oder nach vorheriger Abspaltung des 4-Acylrestes *N*-Acyl-aminosäure-Derivate entstehen. Meist verlaufen beide Reaktionen nebeneinander.

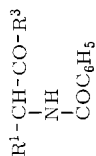
So liefert 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolone-(5) (**3d**) bei der Methanolyse ein Gemisch von 2-Benzamino-2-methyl-acetessigsäure-methylester und *N*-Benzoyl-alanin-methylester, und bei der Reaktion mit Benzylamin entstehen neben dem Benzylamid **6** der  $\beta$ -Ketosäure *N*-Acetyl-benzylamin und *N*-Benzoyl-alanin-benzylamid. Dagegen erhält man beim Erwärmen von **3d** mit äquimolaren Mengen *N*-Hydroxy-succinimid glatt den  $\beta$ -Ketosäure-[*N*-hydroxy-succinimidester] **5**, der mit Benzylamin in guter Ausbeute **6** ergibt.



Präparativ von besonderem Interesse ist die Hydrolyse der 4-Acyl-oxazolone-(5) zu  $\alpha$ -Acylamino-ketonen **8**. Während 4-Hydroxyalkyliden-oxazolone<sup>3,8)</sup> und 4-Alkoxy-carbonyl-oxazolone schon durch Kochen mit Wasser zu  $\omega$ -Acylamino-methylketonen bzw. Acylamino-malonsäure-halbestern gespalten werden, verläuft die Hydrolyse der 4-substituierten 4-Acyl-oxazolone uneinheitlich. So entstehen mit Wasser, verd. Salzsäure, Eisessig, Pivalinsäure/Wasser, Pyridin/Wasser usw. neben 25–60% **8** stets etwa 30–70% *N*-Acyl-aminosäure.

Die unerwünschte Nebenreaktion kann jedoch vermieden werden, wenn man die 4-Acyl-oxazolone-(5) mit Eisessig/Pyridin kocht<sup>5)</sup> oder mit wasserfreier Oxal- oder Bernsteinsäure erhitzt. Beim Kochen in Eisessig/Pyridin tritt praktisch kein Austausch des Acylrestes gegen Acetyl ein. Beispielsweise bilden sich aus **3e** nach dem Gaschromatogramm weniger als 2% 2-Benzamino-butanon-(3).

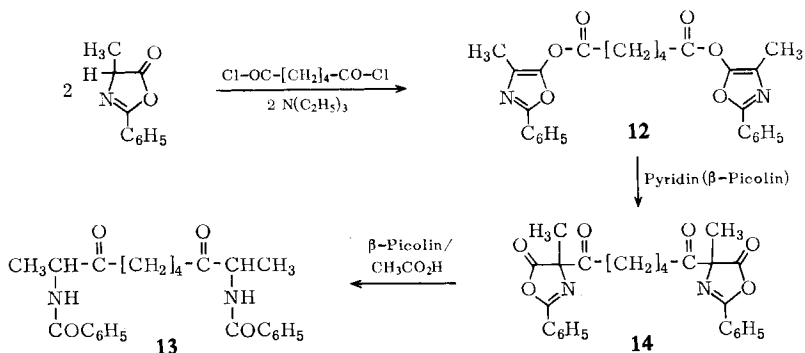
Besonders vorteilhaft ist die decarboxylierende Ringöffnung mit Oxalsäure, da nur gasförmige Nebenprodukte entstehen und das  $\alpha$ -Acylamino-keton meist sehr rein

Tab. 6. Dargestellte  $\alpha$ -Acylamino-ketone (**8**)

Ver- bindung	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	-keton	% Ausb. (Methode)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
<b>8d</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Methyl-[1-benzamino- äthyl]-	100 (b) 92 (c)	69° (Lit. <sup>7</sup> ); 62—63°		
<b>8e</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Äthyl-[1-benzamino- äthyl]-	94 (a) 95 (b)	64°	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (205.3)	Ber. 70.22 7.38 6.83 Gef. 70.22 7.41 6.93
<b>8g</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	[1-Benzamino-äthyl]- phenyl-	80 (a) 80 (b)	104° (Lit. <sup>3</sup> ); 104—105°		
<b>8j</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub>	Methyl-[1-benzamino- isobutyl]-	91 (b)	95°	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (219.3)	Ber. 71.20 7.82 6.39 Gef. 71.37 7.88 6.36
<b>8p</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH ( <i>trans</i> )	[1-Benzamino-äthyl]- styryl-	73 (a)	150°	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (279.5)	Ber. 77.40 6.14 5.02 Gef. 76.94 6.21 4.95

Methoden: a) Eisessig/Pyridin.  
b) Oxalsäure.  
c) Bernsteinsäure.





Herrn Professor Dr. F. Weygand danken wir herzlich für die Förderung dieser Arbeit, Herrn Professor Dr. R. Gompper sei für Diskussionen gedankt.

## Beschreibung der Versuche

Analysen s. auch Tab. 2, 4 und 6.

### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 5-Acyloxy-oxazole (4)

*Methode a) und b):* Zu 10 mMol Oxazol-*(5)* **1** und 10–11 mMol Triäthylamin in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung und Rühren 10–11 mMol Säurehalogenid (a) Chlorid, b) Bromid) in 10 ccm Tetrahydrofuran getropft. Beim 2-Phenyl-oxazol-*(5)* muß das Säurehalogenid vorgelegt und das Triäthylamin zugetropft werden. Nach 1 (aliphat. Säurehalogenide und Chlorameisensäureester) bis mehreren Std. (aromat. Säurehalogenide) saugt man vom Triäthylammonium-Salz ab, dampft i. Vak. ein, schüttelt die ätherische Lösung des Rückstandes mit 1*n* HCl aus und destilliert den nach Eindampfen des über MgSO<sub>4</sub> getrockneten Äthers i. Vak. verbleibenden Rückstand oder kristallisiert um. (**4d**, **4f**, **4j** aus Petroläther, **4c** aus Äther/Petroläther, **4a**, **4h**, **4l** aus Methylenechlorid/Petroläther).

*Methode c):* 10 mMol *N*-Acyl-aminosäure und 40–45 mMol Triäthylamin werden in 100 ccm Tetrahydrofuran unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 40–45 mMol Säurehalogenid versetzt. Bei der Hippursäure muß das Säurechlorid vor dem Triäthylamin zugegeben werden. Nach mehreren Std. arbeitet man wie bei Methode a) und b) auf.

*5-Benzoyloxy-2-phenyl-oxazol (4b):* Aus 6.9 g 2-Phenyl-oxazol-*(5)*, 5.9 ccm Benzoylbromid und 7 ccm Triäthylamin. Das Rohprodukt kristallisiert beim Verreiben mit Petroläther. 12.65 g, nach dem NMR-Spektrum Gemisch aus 70% **4b** und 30% 2-Phenyl-4-[ $\alpha$ -benzoyloxy-benzyliden]-oxazol-*(5)*. Nach Umkristallisieren aus CCl<sub>4</sub>/Petroläther:

1. Fraktion: 2.9 g (18%), Schmp. 100–130°, Gemisch der Stereoisomeren des 2-Phenyl-4-[ $\alpha$ -benzoyloxy-benzyliden]-oxazol-*(5)*.

2. Fraktion: 2.9 g (25%), Schmp. 80–86°, **4b**, aus Äther/Petroläther Schmp. 85–86°.

Umkristallisieren der 1. Fraktion aus CCl<sub>4</sub>/Petroläther ergab 0.7 g des reinen Stereoisomeren vom Schmp. 157°.

IR (KBr)<sup>18)</sup>: 1799 (ss), 1773 (m), 1742 (ss), 1642/cm (ss).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  380 ( $\epsilon = 20\,600$ ), 362 (30\,800), 350 (28\,000), 260 (21\,000), 235 nm (20\,000).

NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta = 7.3\text{--}7.5$  ppm (m) [9]; 8.0–8.4 (m) [6].

C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (369.4) Ber. C 74.79 H 4.09 N 3.79

Gef. C 74.54 H 4.22 N 3.73 Mol.-Gew. (massenspektrometr.) 369

*5-Benzoyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol* (**4g**): Aus 5.25 g *4-Methyl-2-phenyl-oxazolone-(5)* mit 3.7 ccm *Benzoylbromid* und 4.4 ccm *Triäthylamin*. Aus Äther/Petroläther Ausb. 7.2 g (86%), Schmp. 50–76° (enthält nach dem NMR-Spektrum noch 7% **3g**), aus Äther Schmp. 76.5–77°. Nach einigen Monaten Schmp. 113–115°, aus Äther/Petroläther 113–115°.

*5-Methoxycarbonyloxy-4-tert.-butyl-2-phenyl-oxazol* (**4k**): Aus 7.6 g *4-tert.-Butyl-2-phenyl-oxazolone-(5)*, 4.6 ccm *Chlorameisensäure-methylester* und 5.2 ccm *Triäthylamin*. Bei der Vakuumdest. wird als Vorlauf etwas unumgesetztes Oxazolone abgetrennt. Ausb. 5.9 g (61%), Sdp.<sub>0.5</sub> 132°.

*5-Acetoxy-4-methyl-oxazol* (**4m**): 3.5 g (30 mMol) *N-Formyl-DL-alanin* und 6.2 g (30 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* werden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran 30 Min. bei Raumtemp. gerührt. Nach 4 Stdn. bei –30° wird vom Dicyclohexylharnstoff abgesaugt und die THF-Lösung des Oxazolons mit 2.3 ccm *Acetylchlorid* und 4.5 ccm *Triäthylamin* nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Destillation (Sdp.<sub>10</sub> 70°) ergab 1.4 g (33%) **4m**.

*Benzoylierung von 2,4-Dimethyl-oxazolone-(5)*: 3 ccm (30 mMol) des Oxazolons werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 3.3 ccm *Benzoylchlorid* und 4.5 ccm *Triäthylamin* umgesetzt. Rohausb. 6.2 g (98%), nach dem NMR-Spektrum ein Gemisch aus 58% **4n** und 42% **3n**. Die Destillation bei 115°/0.5 Torr liefert 5.4 g (86%) eines analysenreinen Gemisches aus gleichen Teilen von **4n** und **3n**.

#### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-Acyl-oxazolone-(5) (**3**)

*Methode a*): Die *5-Acyloxy-oxazole* **4** werden in der 2–3fachen Menge *Pyridin* oder  $\beta$ -*Picolin* ein bis mehrere Tage bei Raumtemp. stehengelassen oder erhitzt (s. u.). Nach Abdestillieren des Pyridins i. Vak. wird das *4-Acyl-oxazolone-(5)* i. Vak. destilliert oder umkristallisiert. (Umlagerungsbedingungen: **3d**, 40 Stdn. 20°; **3e**, 2 Tage 20°; **3i**, 15 Stdn. 70° (in  $\beta$ -*Picolin*); **3j**, 14 Stdn. 60°.)

*Methode b*): 1 Mol *Oxazolone-(5)* **1** und 2–3 Moläquivv. *Pyridin* in Tetrahydrofuran werden langsam mit 1.1 Moläquivv. aliphat. *Säurehalogenid* versetzt. Nach einem Tag Rühren bei Raumtemp. wird vom Pyridinhydrochlorid abgesaugt, i. Vak. eingedampft und, wie unter a) beschrieben, gereinigt.

*Methode c*): Analog mit *Triäthylamin* statt *Pyridin*.

*4-Methyl-2-phenyl-4-benzoyl-oxazolone-(5)* (**3g**): 3.1 g **4g** werden in 10 ccm *Pyridin* 30 Stdn. auf 60° erhitzt. Das Rohprodukt wird in Äther gelöst und mit 1 n HCl ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Eindampfen bleibt ein halbkrist. Produkt zurück, das nach dem NMR-Spektrum aus **3g** und wenigen Prozenten *2-Benzamino-propiofenon* und *4-Methyl-2,5-diphenyl-oxazol* besteht. Der Anteil des Oxazolons steigt, wenn die Umlagerung bei höheren Temperaturen ausgeführt wird. Ausb. 2.95 g (95%), Schmp. 85–87° (nach mehrfachem Umkristallisieren aus CCl<sub>4</sub>/Petroläther).

*4-Methyl-2-phenyl-4-äthoxalyl-oxazolone-(5)* (**3o**): 9.3 g (53 mMol) *4-Methyl-2-phenyl-oxazolone-(5)* und 5.8 ccm (55 mMol) *Oxalsäure-monoäthylester-chlorid* werden in Tetrahydrofuran bei 0° unter Rühren langsam mit 7.7 ccm (56 mMol) *Triäthylamin* versetzt. Nach 1 Sde. wird vom Hydrochlorid abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt ist bereits NMR-spektroskopisch rein. Sdp.<sub>0.1</sub> 135°; Ausb. 8.3 g (57%).

*Methanolyse von 3d*: 0.45 g **3d** werden in 15 ccm *Methanol* 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Eindampfen bleibt ein Öl zurück, das nach IR- und NMR-Spektrum aus *N-Benzoyl-alanin-methylester* und *2-Benzamino-2-methyl-acetessigsäure-methylester* im Verhältnis 1:1 besteht.

*Aminolyse von 3d*: 0.22 g (1 mMol) **3d** und 0.12 ccm (1 mMol) *Benzylamin* werden in 5 ccm Äther 15 Std. stehengelassen. Eindampfen i. Vak. liefert einen halbkristallinen Rückstand, der nach dem NMR-Spektrum aus unverändertem **3d**, *2-Benzamino-2-methyl-acetessigsäure-benzylamid* (**6**), *N-Acetyl-benzylamin* und *N-Benzoyl-alanin-benzylamid* besteht.

*2-Benzamino-2-methyl-acetessigsäure-benzylamid (6)*

$\alpha$ ) *2-Benzamino-2-methyl-acetessigsäure-[N-hydroxy-succinimidester]* (**5**): 0.246 g (1.13 mMol) **3d** und 0.145 g (1.25 mMol) *N-Hydroxy-succinimid* werden einige Min. auf 130° erhitzt. Das als Harz anfallende **5** wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

IR (KBr)<sup>21</sup>): 3330 (m), 1810 (s), 1780 (s), 1730 (ss), 1660 (s), 1500/cm (m).

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.94 ppm (s) [3]; 2.48 (s) [3]; 2.78 (s) [4]; 7.6 (m) [3]; 8.0 (m) [3].

$\beta$ ) **6**: Das unter  $\alpha$ ) erhaltene Harz wird in 10 ccm Chloroform mit 0.27 ccm (2.3 mMol) *Benzylamin* versetzt. Nach 1 Stde. wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Essigester gelöst, mit 1 *n* HCl und gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Methylenchlorid/Petroläther 0.42 g (76%), Schmp. 108–121°, nochmals umkristallisiert 122–124°.

IR (KBr)<sup>18</sup>): 3370 (s), 1718 (s), 1678 (ss), 1656 (ss), 1538/cm (s).

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.82 ppm (s) [3]; 2.20 (s) [3]; 4.47 (d, *J* = 6 Hz) [2]; 7.0 (verbreitetes t, *J* = 6 Hz) [1]; 7.30 (s) [5]; 7.5 (m) [3]; 7.9 (m) [2]; 8.30 (s) [1].

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (324.4) Ber. C 70.35 H 6.22 N 8.64 Gef. C 70.17 H 6.24 N 8.70

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der  $\alpha$ -Acylamino-ketone (8)*

*Methode a) (Eisessig/Pyridin)*: 10 mMol **3** in der 3–10fachen Menge *Pyridin* werden mit der 2–3fachen Menge *Eisessig* vermischt und 10–30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Zur Reaktion kann auch die *Pyridinlösung* von **3** verwendet werden, die bei der Umlagerung von **4** anfällt. Nach Eindampfen i. Vak. bleibt das *Keton* in einigen Fällen kristallisiert zurück, andernfalls wird in *Essigester* aufgenommen, mit verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und nach Trocknen und Eindampfen i. Vak. kristallisiert. Umkristallisation aus Chloroform/Petroläther oder Methylenchlorid/Petroläther.

*Methode b) (Oxalsäure)*: 10 mMol **3** werden mit 2.0 g (22 mMol) wasserfreier *Oxalsäure* einige Min. auf 120–130° erhitzt. Nach Aufnehmen in *Essigester* wird mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und durch Zusatz von Petroläther das *Keton* zur Kristallisation gebracht.

*Methode c) (Bernsteinsäure)*: 10 mMol **3** werden mit 1.2–2.4 g (10–20 mMol) *Bernsteinsäure* 5 Min. auf 130° erhitzt. Man erwärmt die Schmelze kurz mit 1 *n* NaOH und Methanol, dampft i. Vak. ein und extrahiert das *Keton* mit einem organischen Lösungsmittel.

*Verschiedene Versuche zur Hydrolyse von 3d*

1. Konz. Salzsäure, 15 Min. Rückfluß, Ausb. 30% **8d**; 2. Dioxan/Wasser (5 : 4), 1 Stde. bei 100°, 27% **8d**; 3. Eisessig, 30 Min. Rückfluß, 50% **8d**; 4. Pivalinsäure, 30 Min. bei 20°, nach Wasserzusatz 15 Min. Rückfluß, 64% **8d**; 5. *Pyridin/Wasser*, 30 Min. Rückfluß, 23% **8d**.

[*1-Benzamino-äthyl*]-styryl-keton (*4-Benzamino-1-phenyl-penten-(1)-on-(3)*) (**8p**): 6.1 g (20 mMol) **3p** werden nach Methode a) hydrolysiert. Ausb. 4.1 g (73%), Schmp. 135°, aus Methylenchlorid/Petroläther 150°. *2,4-Dinitro-phenylhydrizon*: Schmp. 239° (Dioxan/Wasser).

IR (KBr)<sup>18</sup>): 3310 (s), 1698 (s), 1634 (s), 1613 (s), 1575 (s), 1543/cm (s).

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.55 ppm (d) [3]; 5.22 (quintett, *J* = 7 Hz) [1]; 6.90, 7.80 (AB-System, *J* = 16 Hz) [2]; 7.5 (m) [9]; 7.9 (m) [2].

*Analyse der Reaktionsgase beim Erhitzen von 3d mit Oxalsäure:* 0.22 g (1 mMol) **3d** und 0.120 g (1.3 mMol) wasserfreie Oxalsäure werden im Stickstoffstrom 10 Min. auf 120–130° erhitzt. Dabei werden von Natronkalk 97.4 mg CO<sub>2</sub> aufgenommen (2.2 mMol, 110%) und von einer Kupfer(I)-chlorid/Ammoniaklösung 24.5 ccm CO bei 21° und 715 Torr absorbiert (0.9 mMol, 90%).

*Methyl-benzamino-malonsäure-monomethylester:* 0.346 g (1.48 mMol) **3i** werden mit 5 ccm Wasser 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Verbindung kristallisiert beim Abkühlen aus. 0.236 g (65%), Schmp. 131–135°, aus Äther/Petroläther Schmp. 142–143° (Zers.). Identisch mit authent. Probe<sup>22)</sup>.

*5-Acetoxy-2-phthalimidomethyl-4-benzyl-oxazol (10):* 3.5 g (10 mMol) *N-Phthalyl-glycyl-DL-phenylalanin* und 2.1 g *Dicyclohexylcarbodiimid* werden in 60 ccm Tetrahydrofuran 40 Stdn. bei 20° gerührt. Nach Absaugen des Dicyclohexylharnstoffdampfms man i. Vak. ein, wobei das Oxazolone **9** kristallisiert (Schmp. 120–123°). Es wird ohne weitere Reinigung nach der allgemeinen Vorschrift mit 1.53 ccm (11 mMol) *Triäthylamin* und 0.78 ccm (11 mMol) *Acetylchlorid* umgesetzt. Beim Verreiben mit Petroläther kristallisiert das Rohprodukt, 3.05 g (85%), Schmp. 72–74°, aus Methylenchlorid/Petroläther Schmp. 85–90°.

IR (KBr)<sup>21)</sup>: 1790 (m), 1720 (ss), 1670/cm (m).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.00 ppm (s) [3]; 3.74 (s) [2]; 4.90 (s) [2]; 7.25 (s) [5]; 7.9 (m) [4].

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (376.4) Ber. C 67.01 H 4.29 N 7.44 Gef. C 66.83 H 4.43 N 7.60

*2-Phthalimidoacetamino-1-phenyl-butanon-(3) (11):* 2.0 g (5.3 mMol) **10** werden in 5 ccm *Pyridin* 50 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt und anschließend nach der *Eisessig/Pyridin*-Methode aus *Keton* hydrolysiert. Nach Eindampfen i. Vak. und Aufnehmen in Essigester wird mit 1*n* HCl und gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Methylenchlorid/Petroläther Ausb. 0.77 g (42%), Schmp. 130–140°, nochmals umkrist. 140–143°. *2,4-Dinitro-phenylhydrazon:* Aus Äthanol Schmp. 255–260°.

IR (KBr)<sup>18)</sup>: 3310 (m), 1773 (w), 1724 (ss), 1656 (s), 1527/cm (m).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.15 ppm (s) [3]; 3.12 (d, *J* = 6.5 Hz) [2]; 2.35 (s) [2]; 4.85 (q, *J* = 7 Hz) [1]; 6.7 (d, *J* = 7.5 Hz) [1]; 7.2 (s) [5]; 7.8 (m) [4].

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (350.4) Ber. C 68.56 H 5.18 N 8.00 Gef. C 68.33 H 5.26 N 8.30

*Adipinsäure-bis-[4-methyl-2-phenyl-oxazolyl-(5)-ester] (12):* 8.8 g (50 mMol) *4-Methyl-2-phenyl-oxazolone-(5)* werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 4.6 g *Adipinsäuredichlorid* und 7 ccm *Triäthylamin* acyliert. Aus Methylenchlorid/Petroläther 8.6 g (75%), Schmp. 135–150°, aus Essigester/Petroläther Schmp. 155°.

IR (KBr)<sup>18)</sup>: 1784 (ss), 1658 (ss), 1550/cm (w).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.9 ppm (m) [4]; 2.12 (s) [6]; 2.7 (m) [4]; 7.4, 8.0 (m) [10].

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (460.5) Ber. C 67.82 H 5.25 N 6.09

Gef. C 67.55 H 5.45 N 5.92 Mol.-Gew. (massenspektrometr.) 460

*1,6-Bis-[5-oxo-4-methyl-2-phenyl-oxazolanyl-(4)]-hexandion-[1,6] (14):* 3.2 g (7 mMol) **12** werden durch 40stdg. Stehenlassen in *Pyridin* bei Raumtemp. umgelagert. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisiert die Verbindung aus Dioxan/Petroläther mit einem Molekül Dioxan aus, 0.8 g (21%). Aus der Mutterlauge werden noch 1.9 g (59%) als Öl erhalten, das mit der krist. Fraktion im NMR-Spektrum übereinstimmt (Diastereomere). Gesamtausb. 80%. Schmp. 130–143° (aus Aceton/Petroläther).

<sup>22)</sup> W. Steglich, G. Höfle, W. König und F. Weygand, Chem. Ber. **101**, 308 (1968).

IR (KBr)<sup>18)</sup>: 1818 (ss), 1709 (s), 1639/cm (ss).

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.55 ppm (m) [4]; 1.69 (s) [6]; 2.6 (m) [4]; 7.5 (m) [6]; 8.0 (m) [4].

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (460.5) Ber. C 67.82 H 5.25 N 6.09 Gef. C 67.70 H 5.83 N 6.18

2.9-Dibenzamino-decandion-(3.8) (**13**): 5.5 g (12 mMol) **12** werden in 30 ccm  $\beta$ -Picolin unter Erwärmen gelöst und 15 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Zusatz von 10 ccm Eisessig wird 15 Min. unter Rückfluß gekocht, i. Vak. eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Kristallisation aus Petroläther liefert zwei Fraktionen vom Schmp. 150–160° (1.8 g) und 80–90° (1.7 g), die sich im IR- und NMR-Spektrum nicht unterscheiden (Diastereomere). Ausb. 3.5 g (71 %).

Hochschmelzende Fraktion: aus CHCl<sub>3</sub> Schmp. 172–174°.

IR (KBr)<sup>18)</sup>: 3260 (m), 1715 (s), 1634 (ss), 1534/cm (ss).

NMR (Trifluoressigsäure):  $\delta$  = 1.67 ppm (d,  $J$  = 7 Hz) [6]; 1.8 (m) [4]; 2.6 (m) [4]; 4.8 (m) [2]; 7.4–8.2 (m) [10]; 9.3 (breites s) [2].

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (408.5) Ber. C 70.57 H 6.91 N 6.69 Gef. C 70.44 H 6.69 N 6.69

Bis-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]: Schmp. 240° (wegen Unlöslichkeit nicht umkristallisiert).

C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>10</sub>O<sub>10</sub> (768.8) Ber. C 56.24 H 4.72 N 18.22 Gef. C 56.78 H 4.98 N 17.31

[385/68]

---