

Wolfgang Steglich und Gerhard Höfle

Reaktionen von Oxazolonen-(5)-Anionen, IV¹⁾

Basenkatalysierte Acylierungen von 2-Trifluormethyl-pseudooxazolonen-(5)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

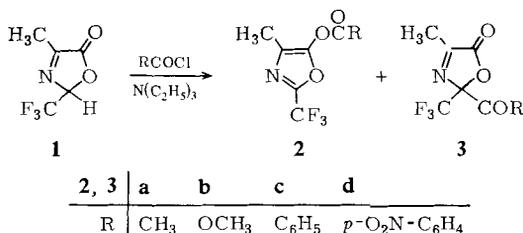
(Eingegangen am 17. August 1968)

4-Methyl-2-trifluormethyl-pseudooxazolonen-(5) (**1**) liefert mit aliphatischen Carbonsäurechloriden und Chlorameisensäureestern/Triäthylamin 5-Acyloxy-2-trifluormethyl-oxazole (**2**), während mit aromatischen Säurehalogeniden auch 2-Trifluormethyl-2-acyl-pseudooxazolonen-(5) (**3**) entstehen können. Die Oxazole **2** lagern sich mit Pyridin oder 4-Alkyl-pyridinen in **3** um. Der Mechanismus der Dakin-West-Reaktion von *N*-Trifluoracetyl-aminosäuren wird diskutiert.

In der voranstehenden Mitteilung¹⁾ wurde über die Acylierung von Oxazolonen-(5) mit Carbonsäurehalogeniden/tert. Basen berichtet, bei der 5-Acyloxy-oxazole und 4-Acyl-oxazolone-(5) entstehen.

Um den Einfluß einer Trifluormethylgruppe auf die Acylierung des Oxazolonen-Anions zu untersuchen, haben wir 4-Methyl-2-trifluormethyl-pseudooxazolonen-(5) (**1**)^{2,3)} mit Carbonsäurechloriden und -anhydriden in Gegenwart von Basen umgesetzt.

Dabei ergibt **1** mit aliphatischen Säurechloriden oder Chlorameisensäureestern und Triäthylamin wie die Oxazolonen-(5) 5-Acyloxy-oxazole **2**.



Mit aromatischen Säurechloriden ist die Tendenz zur C-Acylierung weniger ausgeprägt als bei den Oxazolonen-(5). So liefert Benzoylchlorid mit **1** nach dem NMR-Spektrum etwa 95% **2c**, während mit *p*-Nitro-benzoylchlorid ein Gemisch von 60% **2d** und 40% 2-Acyl-pseudooxazolonen **3d** entsteht.

¹⁾ III. Mitteil.: W. Steglich und G. Höfle, Chem. Ber. 102, 883 (1969), voranstehend.

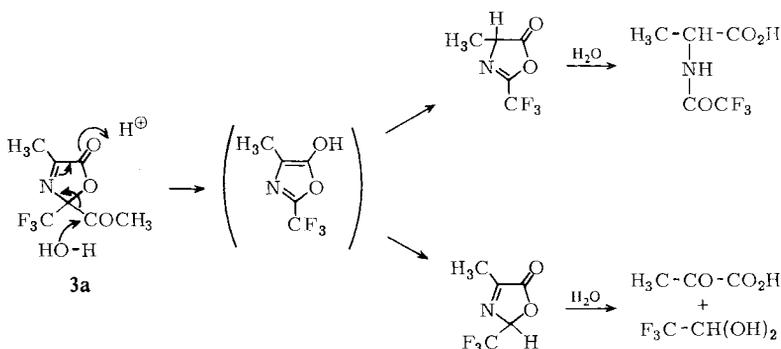
²⁾ F. Weygand und U. Glöckler, Chem. Ber. 89, 653 (1956); F. Weygand, W. Steglich und H. Tanner, Liebigs Ann. Chem. 658, 128 (1962).

³⁾ F. Weygand, W. Steglich, D. Mayer und W. v. Philipsborn, Chem. Ber. 97, 2023 (1964).

Allgemein sind die 2-Acyl-pseudooxazolone **3** durch Umlagerung von 5-Acyloxy-2-trifluormethyl-oxazolen mit heißem Pyridin oder 4-Alkyl-pyridinen zugänglich. Als Zwischenstufen treten dabei 2-Trifluormethyl-2-[1-acyl-dihydropyridyl]-pseudooxazolone-(5) (z. B. **4a**) auf, die beim Arbeiten bei Raumtemperatur isoliert werden können⁴⁾.

Die Pseudooxazolone-Struktur der Verbindungen **3** folgt eindeutig aus den Spektren, insbesondere der chemischen Verschiebung der Methylprotonen im NMR-Spektrum bei $\delta = 2.35\text{--}2.55$ ppm³⁾ und dem UV-Maximum bei 280 nm ($\epsilon = 425$, in Hexan), das die für 2-Trifluormethyl-pseudooxazolone-(5) charakteristische Strukturierung aufweist⁵⁾.

Bei der sauren Hydrolyse von **3a** entstehen Brenztraubensäure, Trifluoracetaldehyd und *N*-Trifluoracetyl-alanin. Demnach wird wie bei den 4-Acyl-oxazolonen¹⁾ vor der Ringöffnung der Acylrest abgespalten, wobei sich das intermediär entstehende 5-Hydroxy-oxazol hier sowohl zum Oxazolone als auch zum Pseudooxazolone isomerisiert⁶⁾. Die weitere Hydrolyse ergibt dann die beobachteten Spaltprodukte.



Setzt man **1** mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur um, so bildet sich quantitativ 4-Methyl-2-trifluormethyl-2-[1-acetyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-pseudooxazolone-(5) (**4a**)⁴⁾, das nach dem NMR-Spektrum langsam in **3a** übergeht. Überraschenderweise erhält man beim Kochen (Dakin-West-Bedingungen⁷⁾) 53% 2-Trifluoracetamino-butanon-(3) (**6**), das nur über ein 2-Trifluormethyl-4-acetyl-oxazolone **5** entstanden sein kann⁸⁾.

Nimmt man an, daß beim Zerfall von **4a** neben **3a** in geringer Menge auch **5** entsteht, das irreversibel in das Keton **6** übergeht, so ist die Bildung größerer Mengen **6** nur dann zu erklären, wenn **3a** in der Hitze von Essigsäure in **1** zurückverwandelt werden kann. Dies wird durch die Bildung von **6** beim Kochen von **3a** mit Eisessig/Pyridin bewiesen.

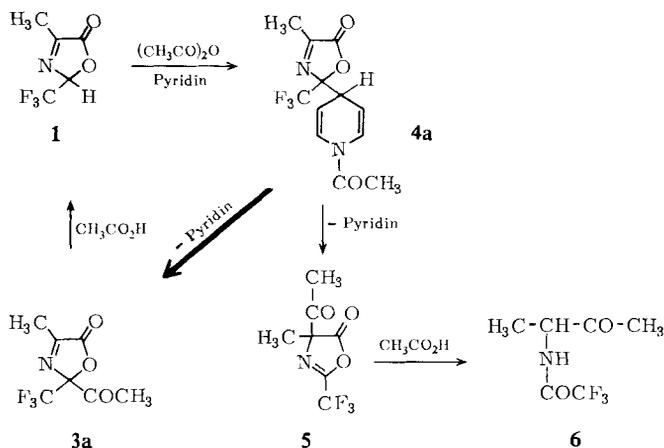
4) W. Steglich und G. Höfle, V. Mitteil., Chem. Ber., **102** (1969), im Druck.

5) H. Tanner, Dissertat., Techn. Hochschule München 1963, S. 28.

6) V. Austel, unveröffentlicht.

7) H. D. Dakin und R. West, J. biol. Chemistry **78**, 91 (1928).

8) W. Steglich und G. Höfle, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1619.



α -Trifluoracetamino-ketone können auch direkt aus *N*-Trifluoracetyl-aminosäuren erhalten werden, wenn man diese mit Pyridin/Carbonsäureanhydriden erhitzt. So liefert *N*-Trifluoracetyl-phenylglycin mit Acetanhydrid 1-Trifluoracetamino-1-phenyl-propanon-(2) mit 50% Ausbeute.

Die Ergebnisse zeigen, daß 2-Trifluormethyl-oxazolone-Anionen bei der C-Acylierung bevorzugt in 2-Stellung angegriffen werden, während 2-Alkyl- und 2-Aryloxazolone überwiegend 4-substit. Oxazolone ergeben¹⁾. In guter Übereinstimmung damit sind HMO-Rechnungen, nach denen im 2,4-Dimethyl-oxazolone-Anion π -Elektronendichte und „frontier electron density“⁹⁾ in 4-Stellung größer sind als in 2-Stellung, während sich im 4-Methyl-2-trifluormethyl-oxazolone-Anion die Verhältnisse umkehren¹⁰⁾.

Beschreibung der Versuche¹¹⁾

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 5-Acyloxy-2-trifluormethyl-oxazole (2)

Zu 10 mMol 2-Trifluormethyl-pseudooxazolone-(5) **1** und 10–12 mMol Triäthylamin in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran werden unter Rühren und Eiskühlung 10–14 mMol Säurechlorid getropft. Nach 1–3 Stdn. (aliphatische Säurechloride und Chlorameisensäureester) oder Stehenlassen über Nacht (aromatische Säurehalogenide) saugt man vom Triäthylammoniumchlorid ab, dampft i. Vak. ein und destilliert.

5-Acetoxy-4-methyl-2-trifluormethyl-oxazolone (2a): Aus 3.6 ccm (30 mMol) 4-Methyl-2-trifluormethyl-pseudooxazolone-(5) (**1**)²⁾, 3 ccm (42 mMol) Acetylchlorid und 4.5 ccm (32 mMol) Triäthylamin. Ausb. 5.5 g (87%), Sdp.₁₀ 60°.

IR (CCl₄): 1795 (ss), 1667/cm (m).

NMR (CCl₄): δ = 2.07 ppm (s) [3]; 2.32 (s) [3].

C₇H₆F₃NO₃ (209.1) Ber. C 40.20 H 2.89 N 6.70 Gef. C 40.14 H 2.98 N 6.57

⁹⁾ K. Fukui, T. Yonezawa und H. Shingu, J. chem. Physics **20**, 722 (1952); K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata und H. Shingu, ebenda **22**, 1433 (1954).

¹⁰⁾ S. Sotier, Diplomarb., Techn. Hochschule München 1966.

¹¹⁾ Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät Modell 21 von Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit einem Varian A 60 aufgenommen. Standard Tetramethylsilan (δ = 0.00 ppm). Die relativen Intensitäten sind in eckigen Klammern beigefügt.

5-Methoxycarbonyloxy-4-methyl-2-trifluormethyl-oxazol (**2b**): Aus 6.0 ccm (50 mMol) **1**, 5.3 ccm (70 mMol) *Chlorameisensäure-methylester* und 8.5 ccm (60 mMol) *Triäthylamin*. Ausb. 10.0 g (89%), Sdp.₁₀ 72°.

IR (CCl₄): 1808 (ss), 1658/cm (m).

NMR (CCl₄): δ = 2.12 ppm (s) [3]; 3.97 (s) [3].

C₇H₆F₃NO₄ (225.1) Ber. C 37.35 H 2.69 N 6.22 Gef. C 37.35 H 2.77 N 5.93

5-Benzoyloxy-4-methyl-2-trifluormethyl-oxazol (**2c**): Aus 2.4 ccm (20 mMol) **1**, 2.4 ccm (21 mMol) *Benzoylchlorid* und 3 ccm (21 mMol) *Triäthylamin*. Ausb. 4.8 g (88%), Sdp._{0.5} 95°.

IR (Film): 1780 (ss), 1665/cm (m).

NMR (CCl₄): δ = 2.14 ppm (s) [3]; 7.7 (m) [3]; 8.3 (m) [2].

C₁₂H₈F₃NO₃ (271.2) Ber. C 53.15 H 2.97 N 5.17 Gef. C 53.24 H 3.16 N 5.36

p-Nitrobenzoylierung von 1: 1.2 ccm (10 mMol) **1** wurden mit 1.4 ccm (10 mMol) *Triäthylamin* und 1.9 g (10.2 mMol) *p-Nitro-benzoylchlorid* umgesetzt. Das ölige Reaktionsgemisch bestand nach dem NMR- und IR-Spektrum aus 60% *5-[p-Nitro-benzoyloxy]-4-methyl-2-trifluormethyl-oxazol* (**2d**) und 40% *4-Methyl-2-trifluormethyl-2-[p-nitro-benzoyl]-pseudooxazon-(5)* (**3d**).

NMR (CDCl₃): **2d**: δ = 2.20 ppm (s) [3]; 8.35 (s, verbr.) [4]; **3d**: δ = 2.52 ppm (s) [3]; 8.40 (s, verbr.) [4].

IR (Film): 1845 (ss), 1800 (ss), 1730 (m), 1680 (m), 1625 (m), 1600 (m), 1545/cm (ss).

Destillation (Sdp._{0.01} 140°) lieferte ca. 60% analysenreines Gemisch von **2d** und **3d**.

C₁₂H₇F₃N₂O₅ (316.2) Ber. C 45.58 H 2.23 N 8.86 Gef. C 45.35 H 2.32 N 8.89

4-Methyl-2-trifluormethyl-2-acetyl-pseudooxazon-(5) (**3a**): 6.0 g (28.7 mMol) **2a** wurden in 8 ccm *Pyridin* nach 1 Stde. bei 20° 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Fraktionierte Destillation lieferte bei 80°/10 Torr 3.6 g (60%) **3a**.

IR (CCl₄): 1815 (ss), 1751 (s), 1647/cm (w).

UV (Hexan): 311 nm (ε = 145), 299 (290), 289 (400), 280 (425), 271 (415).

NMR (CCl₄): δ = 2.35 ppm (s) [3]; 2.44 (s) [3]; in *Pyridin*: 2.35 (s) [6].

C₇H₆F₃NO₃ (209.1) Ber. C 40.20 H 2.89 N 6.70 Gef. C 40.33 H 3.01 N 6.48

Mit *4-tert.-Butyl-pyridin* lagert sich **2a** schon bei Raumtemp. um, jedoch bereitet die Abtrennung des *tert.-Butyl-pyridins* von **3a** Schwierigkeiten.

Hydrolyse von 3a: 2.10 g (10 mMol) **3a** wurden in 10 ccm 1 *n HCl* 15 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei 60°/0.2 Torr abdestilliert und der Rückstand mit warmem Essigester extrahiert. Dabei blieben 0.27 g (50%) Ammoniumchlorid ungelöst (durch IR identifiziert). Der Essigesterextrakt lieferte auf Petroläther-Zusatz 0.68 g (36%) *N-Trifluoracetyl-DL-alanin* (Schmp. und IR wie authent. Probe). Die Mutterlauge wurde eingedampft, mit dem oben erhaltenen Destillat vereinigt und mit *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* in 1 *n HCl* gekocht. Nach Absaugen des rohen *2,4-Dinitro-phenylhydrazons* und Digerieren mit Natriumhydrogencarbonatlösung blieben 0.11 g vom Schmp. 100–130° zurück, die nach dem Dünnschichtchromatogramm etwa zur Hälfte aus *Fluoral-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]* bestanden. Ansäuern der Natriumhydrogencarbonatlösung ergab 0.56 g (21%) *Brenztraubensäure-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]* (Schmp. und IR wie authent. Probe).

4-Methyl-2-trifluormethyl-2-methoxycarbonyl-pseudooxazon-(5) (**3b**): 1.9 g **2b** wurden auf 110–120° erhitzt und im Verlauf von 30 Min. mit 0.15 ccm *γ-Picolin* versetzt. Bei fraktionierter Destillation ging **3b** bei 85°/10 Torr über. Ausb. 1.25 g (66%).

IR (CCl₄): 1818 (s), 1773 (ss), 1736 (m), 1656/cm (m).

NMR (CCl₄): δ = 2.42 ppm (s) [3]; 3.91 (s) [3].

C₇H₆F₃NO₄ (225.1) Ber. C 37.35 H 2.69 N 6.22 Gef. C 37.38 H 2.93 N 6.09

2-Trifluoracetamino-butanon-(3) (6)

a) 3.6 ccm (30 mMol) **1**, 4 ccm (42 mMol) *Acetanhydrid* und 10 ccm *Pyridin* wurden 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Ansäuern destillierte man mit Wasserdampf, neutralisierte das Destillat mit Natriumhydrogencarbonat und ätherte 4mal aus. Nach Trocknen und Eindampfen der Ätherphase blieben 2.9 g (53%) NMR-spektroskopisch reines **6** zurück. Sdp.₁₀ 90°, Schmp. 28°. *2,4-Dinitro-phenylhydrazon*: Schmp. 185° (aus Äthanol/Wasser).

IR (CCl₄): 3400 (m), 1736 (s), 1718 (ss), 1516/cm (m).

NMR (CCl₄): δ = 1.40 ppm (d, J = 7 Hz) [3]; 2.20 (s) [3]; 4.55 (quintett) [1]; 7.8 (d, breit) [1].

C₆H₈F₃NO₂ (183.1) Ber. C 39.35 H 4.40 N 7.65 Gef. C 39.32 H 4.40 N 7.50

b) 0.52 g (2.5 mMol) **3a**, 0.15 ccm (2.5 mMol) *Eisessig* und 1.5 ccm *Pyridin* wurden 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und nach Zugabe von 0.15 ccm *Eisessig* erneut 30 Min. gekocht. Nach Einengen i. Vak. wurde mit *2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung* versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Ausb. 0.126 g (14%), Schmp. 182–184°, nach Misch-Schmp. identisch mit der unter a) erhaltenen Verbindung.

1-Trifluoracetamino-1-phenyl-propanon-(2): 2.0 g (8.1 mMol) *N-Trifluoracetyl-DL-phenylglycin* und 3 ccm (32 mMol) *Acetanhydrid* wurden in 8 ccm *Pyridin* 2 Std. auf 70° erwärmt und 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 2 ccm *Eisessig* wurde nochmals 10 Min. gekocht, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Ausschütteln mit 1 *n* HCl, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Eindampfen der getrockneten Lösung i. Vak. lieferte 1.65 g Rohprodukt, das nach Umkrist. aus Methylenchlorid/Petroläther 1.00 g (50%) *Keton* vom Schmp. 112° ergab. Nach Sublimation bei 110°/10 Torr Schmp. 112.5°.

IR (KBr): 3333 (s), 1730 (s), 1704 (ss), 1541/cm (m).

C₁₁H₁₀F₃NO₂ (245.2) Ber. C 53.88 H 4.11 N 5.71 Gef. C 53.83 H 4.08 N 5.61

[386/68]