

Wolfgang Steglich und Gerhard Höfle

Reaktionen von Oxazolone-(5)-Anionen, V¹⁾

Carbanion-Carbonium-Ionenpaare als Zwischenstufen bei Synthese, Umlagerung und Reaktionen der [*N*-Acyl-dihydro- pyridyl]-oxazolone-(5) und -pseudooxazolone-(5)²⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 28. August 1968)

■

Bei der Umlagerung von 5-Acyloxy-oxazolonen (**1**) mit Pyridin oder 4-Alkyl-pyridinen^{1,3,4)} können [*N*-Acyl-1.4- und -1.2-dihydro-pyridyl]-oxazolone-(5) (**2**, **10**) und [*N*-Acyl-1.4- und -1.2-dihydro-pyridyl]-pseudooxazolone-(5) (**8**, **9**) als Zwischenstufen nachgewiesen und in einigen Fällen isoliert werden. Sie zeigen sowohl Reaktionen von *N*-Acyl-pyridinium-Kationen als auch von Oxazolone-Anionen und zerfallen mehr oder weniger leicht in 4-Acyloxazolone-(5) oder 2-Acyl-pseudooxazolone-(5). Von besonderem Interesse ist der leichte Austausch des Dihydropyridyl-Restes gegen Pyridin. Bildung, Umlagerung und Reaktionen der *N*-Acyl-dihydropyridyl-Verbindungen werden mit einem Übergang in ein Carbanion-Carbonium-Ionenpaar **12** erklärt.

■

Wie kürzlich berichtet, lagern sich 5-Acyloxy-oxazole (**1**) mit Pyridin in 4-Acyloxazolone-(5)^{3,4)} und 2-Acyl-pseudooxazolone-(5)¹⁾ um. Eine Untersuchung des Reaktionsverlaufs zeigte, daß hierbei *N*-Acyl-dihydropyridyl-Verbindungen als Zwischenstufen auftreten. Die Ermittlung ihrer Struktur und ihr chemisches Verhalten sind der Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

¹⁾ IV. Mitteil.: *W. Steglich* und *G. Höfle*, Chem. Ber. **102**, 899 (1969).

²⁾ Auszugsweise vorgetragen auf der Chemiedozenten-Tagung Hamburg, 3.–5. April 1968.

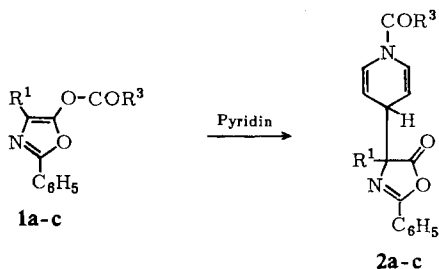
³⁾ *W. Steglich* und *G. Höfle*, Angew. Chem. **80**, 78 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 61 (1968).

⁴⁾ *W. Steglich* und *G. Höfle*, Chem. Ber. **102**, 883 (1969).

A. Darstellung und Struktur der [*N*-Acyl-dihydropyridyl]-oxazolone-(5) und -pseudooxazolone-(5)

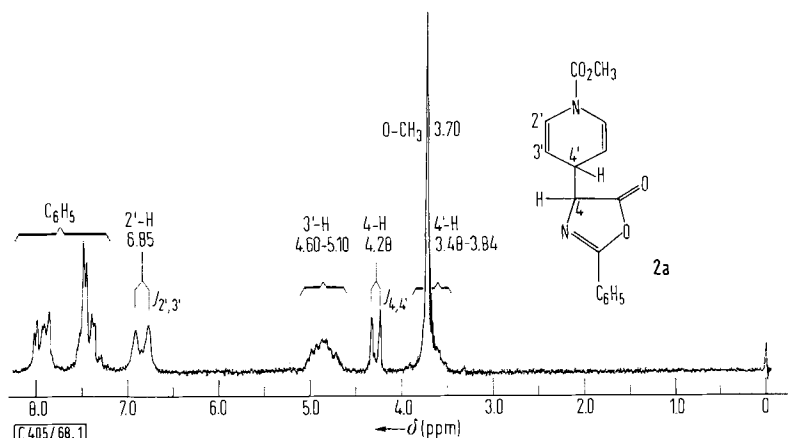
a. 4-[*N*-Acyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazolone-(5) (2)

Wird 5-Methoxycarbonyloxy-2-phenyl-oxazol (1a)⁴⁾ in Pyridin gelöst, so entsteht in schwach exothermer Reaktion 2-Phenyl-4-[1-methoxycarbonyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazolone-(5) (2a).



	a	b	c
R ¹	H	CH ₃	CH ₃
R ³	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃

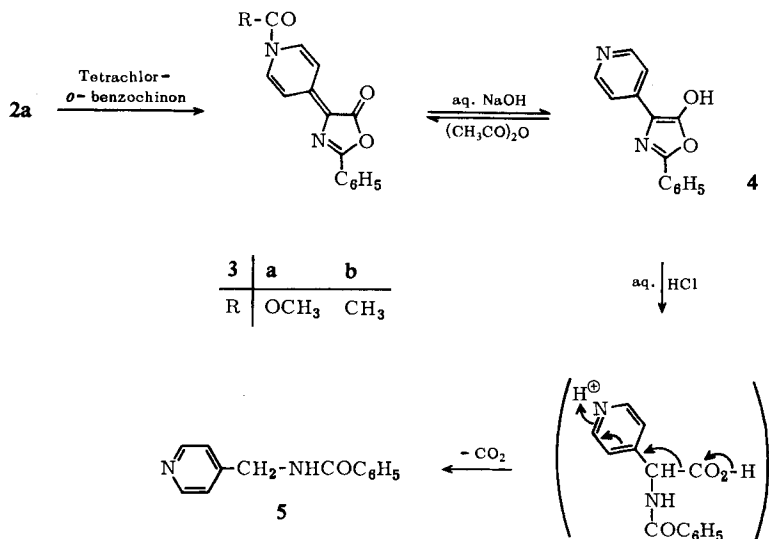
Die *N*-Acyl-1.4-dihydro-pyridin-Gruppierung folgt aus den charakteristischen Multiplikts im NMR-Spektrum (Abbild. 1)⁵⁾ bei $\delta = 3.6, 4.85$ und 6.85 ppm⁶⁻⁹⁾,



Abbild. 1. NMR-Spektrum von 2-Phenyl-4-[1-methoxycarbonyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazolone-(5) (2a) in CCl₄

- 5) Alle Spektren wurden mit einem Varian A-60 aufgenommen. Innerer Standard Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm). Als Lösungsmittel diente CCl₄, wenn nicht anders vermerkt.
- 6) M. Saunders und E. H. Gold, J. org. Chemistry **27**, 1439 (1962).
- 7) J. Schnekenburger, Arch. Pharmaz. **298**, 722 (1965).
- 8) N. C. Cook und J. E. Lyons, J. Amer. chem. Soc. **88**, 3396 (1966).
- 9) S. Weber, H. L. Slaters und N. L. Wendler, J. org. Chemistry **32**, 1668 (1967).

die Oxazolone-Struktur aus der Lage der Lactonbande im IR bei 1820/cm. Die Verknüpfung der beiden Ringe in 4,4'-Stellung geht aus der 5-Hz-Kopplung des Oxazolone-4-Protons (d, $\delta = 4.28$ ppm) mit dem Dihydropyridin-4'-Proton (m, $\delta = 3.6$ ppm) hervor. Einen chemischen Strukturbeweis liefert der Abbau von **2a** zu 4-Benzaminomethyl-pyridin (**5**):

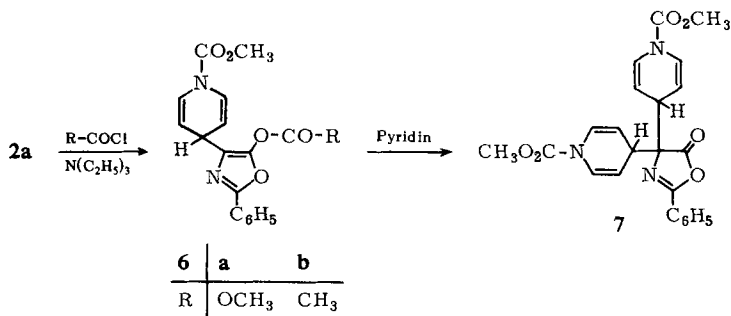


Hierzu wird **2a** mit Tetrachlor-*o*-benzoquinon zum roten *N*-Acyl-dihydropyridinyliden-oxazolone **3a**¹⁰⁾ dehydriert, das beim Kochen mit Natronlauge das 5-Hydroxy-oxazolone **4** ergibt. **4** zeigt keinerlei Tendenz zur Umlagerung in die Oxazolone-Form und ist damit wesentlich stabiler als 5-Hydroxy-2,4-diphenyl-oxazolone, das leicht in das Oxazolone **3b** zurückverwandelt. Durch Kochen mit Acetanhydrid wird **4** in das Oxazolone **3b** zurückverwandelt. Bei der sauren Hydrolyse entsteht unter Decarboxylierung der *N*-Acyl-aminosäure 4-Benzaminomethyl-pyridin (**5**), während **3a** unter drastischeren Bedingungen 4-Aminomethyl-pyridin liefert. Damit ist die 4,4'-Verknüpfung der Ringe in **2a** bewiesen.

Acyliert man **2a** mit Chlorameisensäure-methylester/Triäthylamin zum 5-Acyloxy-oxazolone **6a**, so kann durch Reaktion mit Pyridin ein zweiter *N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridinyl-Rest eingeführt werden. Die Struktur der Verbindung **7** folgt aus der Lactonbande bei 1815/cm und dem NMR-Spektrum, das Signale für zwei gleichwertige *N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridinyl-Reste aufweist. Die Aufspaltung und Lage der Phenylprotonen stimmt mit der von **2a** überein.

¹⁰⁾ [*N*-Alkyl- und -Aryl-dihydropyridinyliden]-oxazolone-(5) wurden von *F. Eiden* und *R. Peter*, *Arch. Pharmaz.* **297**, 1 (1964); *F. Eiden* und *A. Engelhardt*, ebenda **300**, 211 (1967), und *J. K. Sutherland* und *D. A. Widdowson*, *J. chem. Soc. [London]* **1964**, 4650, beschrieben.

¹¹⁾ *J. W. Cornforth* in *R. C. Elderfield*, 'Heterocyclic Compounds', Vol. 5, S. 368, *J. Wiley & Sons, Inc., New York 1957*, *H. Daniel*, Privatmitteilung.



Wie **1a** ergibt auch 5-Methoxycarboxyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol (**1b**)^{3,4} mit Pyridin ein stabiles [*N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl]-oxazolone **2b**. Es zeigt im NMR-Spektrum (vgl. Abbild. 4b) neben den Signalen der Dihydropyridyl-Protonen ein Methylsingulett bei $\delta = 1.45$ ppm, wie es für 4-Methyl-oxazolone-(5) charakteristisch ist¹²⁾. **2b** kann auch direkt aus *N*-Benzoyl-alanin und 3–4 Moläquivv. Chlorameisensäure-methylester mit Triäthylamin und Pyridin mit 96% Ausbeute dargestellt werden.

Im Gegensatz zu den Kohlensäureestern **1a** und **1b** liefern die meisten 5-Acyloxy-oxazole mit Pyridin [*N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl]-oxazolone, die so instabil sind, daß sie nur NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden können. So nimmt in Pyridin bei 28° die Konzentration an 5-Acetoxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol (**1c**)^{3,4} rasch ab unter Ausbildung der Signale von **2c**, das mit vergleichbarer Geschwindigkeit in 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolone-(5)^{3,14} weiterzerfällt.

Daß bei der Umwandlung der 5-Acyloxy-oxazole über **2** in 4-Acyl-oxazolone kein Austausch des Acylrestes eintritt, zeigt ein Versuch, bei dem 5-Acetoxy-4-äthyl-2-phenyl-oxazol und 5-Propionyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol gemeinsam in Pyridin bei Raumtemperatur umgelagert werden. Die gaschromatographische Untersuchung der entstandenen 4-Acyl-oxazolone beweist, daß die Acylreste dabei zu weniger als 3% ausgetauscht werden.

b. 2-[*N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-pseudooxazolone-(5) (8)

Bei der Reaktion des sterisch gehinderten 5-Methoxycarboxyloxy-4-tert.-butyl-2-phenyl-oxazols (**1d**)⁴⁾ mit Pyridin entsteht in quantitativer Ausbeute ein *N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl-Derivat, das sich in seinen spektroskopischen Daten deutlich von den bisher beschriebenen Verbindungen unterscheidet. Sowohl die niedrige Lage der Lactonbande im IR (Film) bei 1770/cm⁹⁾ als auch die chemische Verschiebung der tert.-Butylprotonen mit $\delta = 1.34$ ppm¹⁵⁾ im NMR-Spektrum sprechen für die Pseudooxazolone-Struktur **8d**.

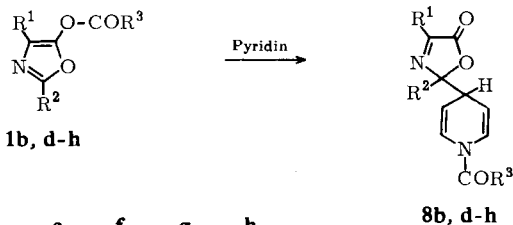
¹²⁾ Vgl. 4-Methyl-2-phenyl-oxazolone-(5), $\delta_{\text{CH}_3} = 1.49$ ppm und l.c.¹³⁾

¹³⁾ F. Weygand, W. Steglich, D. Mayer und W. von Philipsborn, Chem. Ber. **97**, 2023 (1964).

¹⁴⁾ W. Steglich und G. Höfle, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1619.

¹⁵⁾ Vgl. 2-Trifluormethyl-4-tert.-butyl-pseudooxazolone-(5) ($\delta = 1.38$)¹⁶⁾ und 4-tert.-Butyl-2-phenyl-oxazolone-(5) ($\delta = 1.12$).

¹⁶⁾ W. Steglich, G. Höfle, W. König und F. Weygand, Chem. Ber. **101**, 308 (1968).



	b	d	e	f	g	h
R ¹	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R ²	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃
R ³	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CF ₃	OCH ₃

Besonders geeignet zur Unterscheidung von den 2-Phenyl-oxazolonen-(5) ist das Signal der Phenylprotonen. Sie erscheinen als breites Multipllett von $\delta = 7.25$ bis 7.60 ppm, während bei 2-Phenyl-oxazolonen stets zwei getrennte Multipletts bei $\delta = 7.4$ (3 Protonen) und 7.9 ppm (2 Protonen) beobachtet werden.

Das Pseudooxazolone **8e** wurde bereits von *Weber, Slaten* und *Wendler*⁹⁾ aus *N*-Formyl-alanin, Acetanhydrid und Pyridin dargestellt. Wir konnten **8e** aus 5-Acetoxy-4-methyl-oxazol (**1e**)⁴⁾ und Pyridin mit 47% Ausbeute gewinnen. Versuche, es wie **2a** zum 5-Acyloxy-oxazol zu acylieren, blieben erfolglos.

Allgemeiner zugänglich sind 2-[*N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl]-pseudooxazolone **8** aus 5-Acyloxy-2-trifluormethyl-oxazolonen¹⁾ und Pyridin oder 2-Trifluormethyl-pseudooxazolonen-(5)¹³⁾, Carbonsäureanhydriden und Pyridin. Wie Tab. 1 zeigt, reagiert dabei 5-Acetoxy-4-methyl-2-trifluormethyl-oxazol (**1f**) schneller mit Pyridin als die 2-Phenyl-Verbindungen **1b** und **1c**.

Tab. 1. Abnahme der Konzentration an **1** bei der Reaktion mit Pyridin in verschiedenen Lösungsmitteln (NMR-spektroskopisch bestimmt). Angegeben sind die Zeiten in Min. bis zum halben Umsatz; Anfangskonzentrationen: **1** 0.8 Mol/l; Pyridin 1.4 Mol/l (in CCl₄ oder Nitrobenzol); $T = 28^\circ$

	Pyridin ^{a)}	CCl ₄ ^{b)}	Nitrobenzol ^{b)}
1f	zu schnell	ca. 0.2	zu schnell
1b	ca. 0.5	6	ca. 0.5
1c	1	55	10

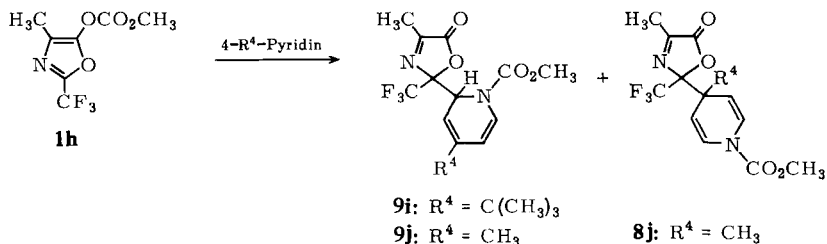
^{a)} Halbwertszeiten (pseudomonomolekulare Reaktion).

^{b)} Komplizierte Kinetik.

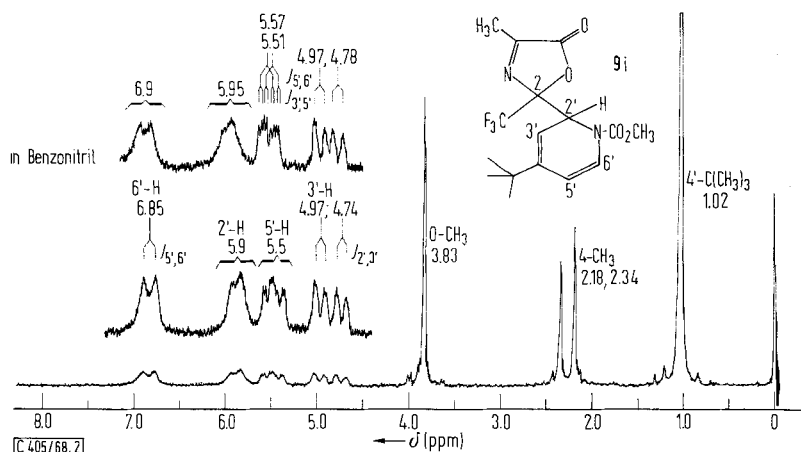
Die Struktur der Verbindungen **8f**, **g**, **h** ergibt sich aus den in Tab. 2 zusammengestellten spektroskopischen Daten. Infolge des negativen induktiven Effekts der CF₃-Gruppe erscheint die Lactonbande im IR bei höheren Wellenzahlen (1790 bis 1810/cm) als bei **8d** und **8e**.

c. 2-[*N*-Acyl-1,2-dihydro-pyridyl-(2)]-pseudooxazolone-(5) (9)

Setzt man **1h** mit 4-tert.-Butyl-pyridin um, so entsteht eine Verbindung, deren NMR-Spektrum (Abbild. 2) im Vinylbereich vier Gruppen von Signalen zeigt, die jeweils einem Proton entsprechen. Damit scheidet eine 1,4-Dihydro-pyridin-



Struktur aus, für die zwei Zweiprotonen-Signale zu erwarten wären. Das auf den ersten Blick komplizierte Spektrum wird erklärt, wenn man annimmt, daß ein 1:1-Gemisch der beiden Diastereoisomeren von **9i** vorliegt.



Abbild. 2. NMR-Spektrum von 4-Methyl-2-trifluormethyl-2-[4-tert.-butyl-1-methoxycarbonyl-1,2-dihydro-pyridyl-(2)]-pseudooxazolone-(5) (**9i**) in CCl₄ (Benzonitril)

Die beiden Dubletts bei $\delta = 4.74$ und 4.97 ppm ($J = 6.5$ bzw. 7 Hz, in CCl₄) sind den 3'-Protonen am Dihydropyridin-Kern der beiden Diastereoisomeren zuzuordnen. Sie sind nach Spinentkopplungsversuchen mit dem Signal der 2'-Protonen bei $\delta = 5.9$ ppm gekoppelt. Diese Zuordnung wird durch Vergleich mit dem Spektrum der 2',6'-Dideutero-Verbindung¹⁷⁾ bewiesen, bei der das Signal bei $\delta = 5.9$ ppm

¹⁷⁾ Aus **1h** und 4-tert.-Butyl-2,6-dideutero-pyridin dargestellt (vgl. I. c.³⁷⁾).

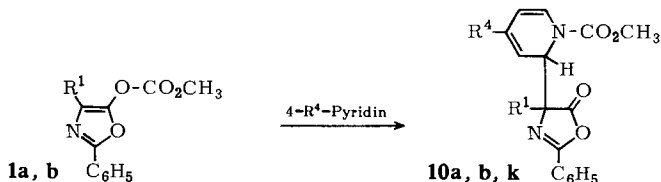
fehlt und die Signale für die 3'-Protonen als zwei Dubletts mit $J_{3',5'} = 1.7$ Hz erscheinen. Das verbreiterte Triplet der 5'-Protonen bei $\delta = 5.5$ ppm (in CCl_4) wird in Benzonnitril in zwei doppelte Dubletts ($\delta = 5.51, 5.57$ ppm; $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz) aufgelöst. Die Spinentkopplung beweist die Kopplung mit dem Dublett der 6'-Protonen bei $\delta = 6.85$ ppm (in CCl_4), das im Spektrum der 2',6'-Dideutero-Verbindung fehlt. Während die 4-Methylprotonen der beiden Diastereoisomeren zwei Signale bei $\delta = 2.18$ und 2.34 ppm ergeben, fallen die Signale der Ester- und tert.-Butylprotonen bei $\delta = 3.83$ und 1.02 ppm jeweils zusammen.

Sieht man von der Verdopplung der Signale und der durch den *N*-Acylrest und die Substitution in 2-Stellung hervorgerufenen Verschiebung der Signale nach tieferem Feld ab, so stimmt das Spektrum im Vinylbereich gut mit dem des 1-Trimethylsilyl-4-methyl-1.2-dihydro-pyridins⁸⁾ überein.

Bei der Reaktion von **1h** mit dem sterisch weniger gehinderten γ -Picolin entsteht nach dem NMR-Spektrum ein Gemisch der diastereoisomeren [*N*-Acyl-1.2-dihydro-pyridyl]-pseudooxazolone **9j** mit dem [*N*-Acyl-1.4-dihydro-pyridyl]-pseudooxazolone **8j** im Verhältnis 3:1. Das Isomerenverhältnis wurde aus den integrierten Signalen der Methylprotonen an R^4 (**8j**: $\delta = 1.25$; **9j**: $\delta = 1.78$ ppm) und der Aufspaltung und Integration der Vinylsignale bestimmt.

d. 4-[*N*-Acyl-1.2-dihydro-pyridyl-(2)]-oxazolone-(5) (**10**)

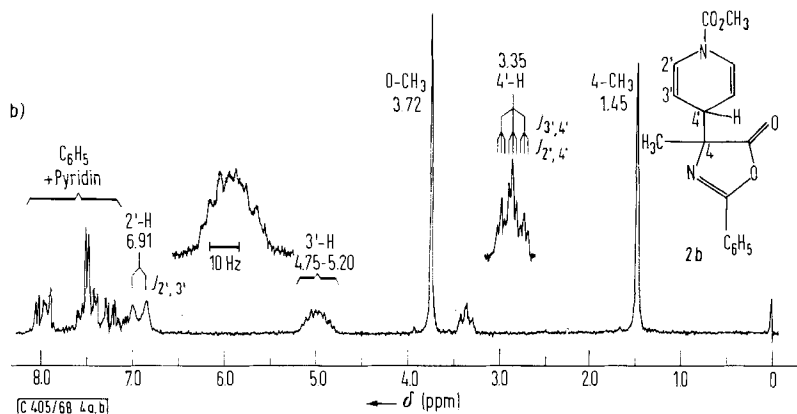
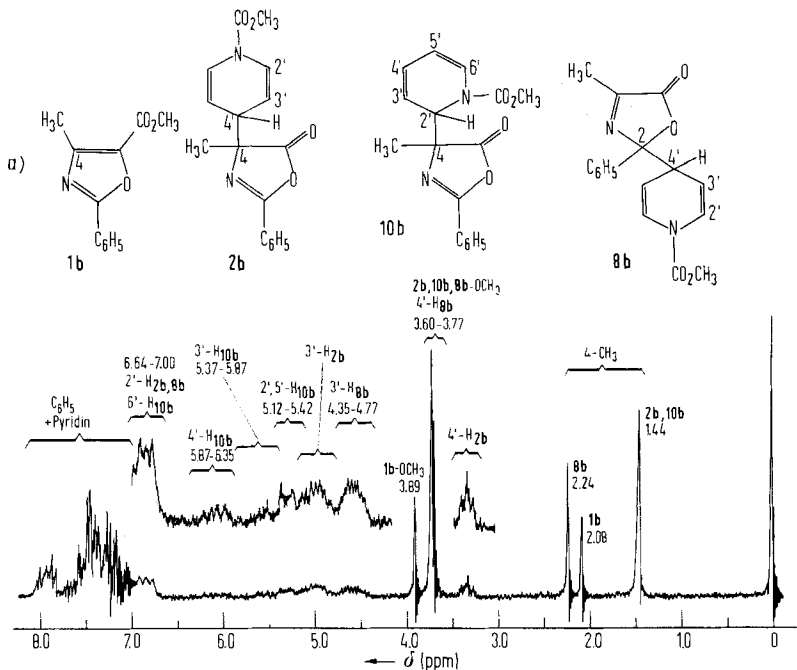
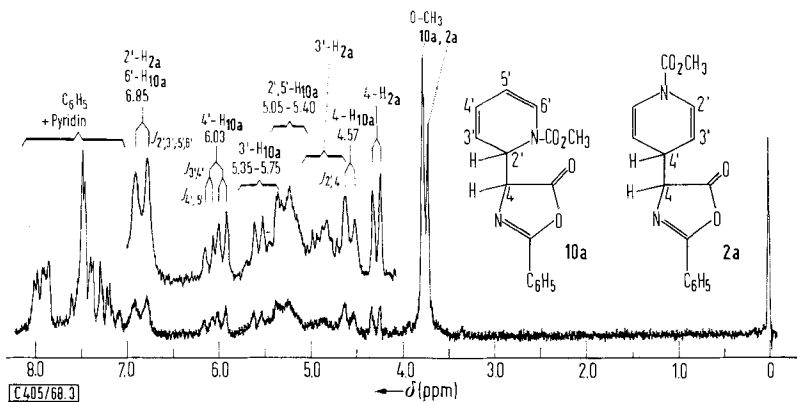
Unbeständiger als die [*N*-Acyl-1.2-dihydro-pyridyl]-pseudooxazolone **9** ist das [*N*-Acyl-1.2-dihydro-pyridyl]-oxazolone **10k**, das aus **1b** und 4-tert.-Butyl-pyridin zugänglich ist. Wie bei **2c** sind Bildungs- und Zerfallsgeschwindigkeit von gleicher



	a	b
R^1	H	CH_3

	a	b	k
R^1	H	CH_3	CH_3
R^4	H	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$

Größenordnung, so daß **10k** im NMR-Spektrum nur im Gemisch mit zusammen etwa 20% **1b** und 4-Methyl-2-phenyl-4-methoxycarbonyl-oxazolone-(5) beobachtet werden kann. Die Protonen des 1,2-Dihydro-pyridyl-Restes erscheinen nicht als vier getrennte Signale, sondern als breiter Haufen von $\delta = 5.05 - 5.50$ ppm (3 Protonen) und verbreitertes Dublett bei $\delta = 6.8$ ($J = 7$ Hz, 1 Proton). Für die Oxazolone-Struktur sprechen das Methylsingulett bei $\delta = 1.45$ ppm und die Lactonbande im IR (Film) bei 1820/cm.



e. NMR-Spektroskopischer Nachweis von Zwischenstufen bei der Bildung von [*N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl]-oxazolonen aus 5-Acyloxy-oxazolen und Pyridin

Verfolgt man die Bildung von **2a** aus **1a** und Pyridin in CCl_4 NMR-spektroskopisch, so sieht man, daß neben **2a** anfangs schneller eine weitere Dihydropyridyl-Verbindung entsteht, deren Signale im Verlaufe mehrerer Stdn. wieder verschwinden, wobei das Spektrum von reinem **2a** erhalten wird (vgl. Abbild. 1). Nach 15 Min. bei 28° liegen etwa 40% **2a** und 60% der Zwischenverbindung vor (Abbild. 3), die nach Lage und Aufspaltung der Signale nur das [*N*-Acyl-1,2-dihydro-pyridyl]-oxazol **10a** sein kann. Zur sicheren Signalzuordnung wurde die Reaktion von **1a** mit spezifisch deuterierten Pyridinen und 4-tert.-Butyl-pyridin untersucht (siehe experimentellen Teil, Tab. 4). So vereinfachen sich mit Pentadeuteropyridin die beiden Dubletts der Oxazol(4)-Protonen bei $\delta = 4.28$ und 4.57 ppm zu Singulets. Die konstante 3:2-Protonenverteilung der Phenylsignale bei $\delta = 7.4$ und 7.9 schließt das intermediäre Auftreten nachweisbarer Mengen von Pseudooxazolonen aus. Die Lage des 2'-Protonensignals ($\delta = 5.25$ ppm) folgt aus dem Spektrum der 3',4',5'-Trideutero-Verbindung, die des 4'-Protons aus dem Fehlen des doppelten Dubletts bei $\delta = 6.03$ ppm im Spektrum der 4'-tert.-Butyl-Verbindung. Die 2',6'-Dideutero-Verbindung ermöglicht schließlich die Zuordnung der 3'- und 5'-Protonensignale. Das Multipllett bei $\delta = 5.35$ — 5.75 ppm vereinfacht sich dabei zu zwei Dubletts, die auf Grund ihrer 9.5-Hz-Kopplung mit dem 4'-Proton nur den 3'-Protonen der beiden Diastereoisomeren zugeordnet werden können.

Komplexer ist die Reaktion von **1b** mit Pyridin in CCl_4 bei 28° , bei der NMR-spektroskopisch neben dem [*N*-Acyl-1,2-dihydro-pyridyl]-oxazol **10b** auch das vorübergehende Auftreten von Dihydropyridyl-pseudooxazolonen nachgewiesen werden kann. Nach 20 Min. erreichen die Pseudooxazolone eine Maximalkonzentration von etwa 25% (Abbild. 4a) und gehen dann langsam in **2b** über (Abbild. 4b). Parallel zum Anwachsen und Verschwinden ihres Methylsingulets bei $\delta = 2.24$ ppm ändert sich die Verteilung der Phenylprotonen auf die beiden Multipletts bei $\delta = 7.4$ und 7.9 ppm (vgl. bei **8d**). Sie beträgt zu Beginn der Reaktion 3:2, wächst maximal auf 5:2 und geht wieder auf 3:2 zurück. Um eine Überlappung mit Pyridinsignalen zu vermeiden, wurde hierbei Pentadeuteropyridin verwendet. Benutzt man 2,6-Dideutero-pyridin, so kann aus den Integralen der Signale bei $\delta = 2.24$ ppm (4-Methylgruppen) und 4.6 ppm (3'-Protonen des [*N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl]-pseudooxazolons **8b**) gezeigt werden, daß am Anfang der Reaktion auch das [*N*-Acyl-1,2-dihydro-pyridyl]-pseudooxazol entsteht (Maximalkonzentration ca. 5%), das schneller als **8b** wieder verschwindet.

Bei der Reaktion von **1b** in reinem Pyridin kann nur **10b** als Zwischenstufe nachgewiesen werden. Im Falle von **1c** treten nach dem NMR-Spektrum selbst in CCl_4 -Verdünnung keine Zwischenverbindungen auf.

Die spektroskopischen Daten der [*N*-Acyl-dihydropyridyl]-oxazolone-(5) und -pseudooxazolone-(5) sind in Tab. 2, ihre Eigenschaften in Tab. 3 zusammengestellt.

Abbild. 3. NMR-Spektrum einer Lösung von 5-Methoxycarboxyloxy-2-phenyl-oxazol (**1a**) (1.2 Mol/l) und Pyridin (1.3 Mol/l) in CCl_4 bei 28° nach 15 Min.

Abbild. 4. NMR-Spektren einer Lösung von 5-Methoxycarboxyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol (**1b**) (1.2 Mol/l) und Pyridin (2.0 Mol/l) in CCl_4 bei 28° ; a) nach 20 Min., b) nach 240 Min.

Tab. 2. UV-, IR- und NMR-Daten der [*N*-Acyl-dihydropyridyl]-oxazolone-(5) (**2** und **10**) und -pseudooxazolone-(5) (**8** und **9**)

Verbindung	UV (in CH ₃ CN) λ _{max} nm (ε)	IR ¹⁸⁾ ν̄ (cm ⁻¹)	δ (ppm)	NMR ³⁾ [relative Intensität]	
2a		1820 ss	3,6	(m) [1]	(CCl ₄)
		1735 ss	3,70	(s) [3]	
		1700 s	4,28	(d, <i>J</i> = 5 Hz) [1]	
		1660 s	4,85	(m) [2]	
			6,85	(breites d, <i>J</i> = 9 Hz)	
2b	234 (24800)	1808 ss	1,45	(s) [3]	(CCl ₄)
		1727 ss	3,35	(tt, <i>J</i> ₁ = 3,9 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,1 Hz) [1]	
		1692 s	3,72	(s) [3]	
		1647 s	4,92	(q(AB)dd, <i>J</i> _{3',5'} = 2,7 Hz, <i>J</i> _{2',5'} = 9 Hz, <i>J</i> _{3',4'} = 3,9 Hz) [2] ^{*)}	
			6,91	(breites d, <i>J</i> = 9 Hz) [2]	
8d		1770 ss	1,34	(s) [9]	(CCl ₄)
		1730 ss	3,65	(m) [1]	
		1690 s	3,75	(s) [3]	
		1660 s	4,6	(m) [2]	
		1630 s	6,9	(d, <i>J</i> = 9 Hz) [2]	
8f	244 (11500)	1789 ss	2,24	(s) [3]	(CDCl ₃)
		1661 ss	2,38	(s) [3]	
		1631 s	4,05	(t, <i>J</i> = 4,5 Hz) [1]	
			4,9	(m) [2]	
		6,8	(m) [2]		
8g	264 (10200)	1805 ss	2,37	(s) [3]	(CCl ₄)
		1695 ss	3,95	(t, <i>J</i> = 4 Hz) [1]	
		1678 ss	5,2	(m) [2]	
		1645 m	7,1	(m) [2]	
8h	226 (17000)	1802 ss	2,35	(s) [3]	(CDCl ₃)
		1706 ss	3,80	(s) [3]	
		1684 ss	4,00	(t, <i>J</i> = 4,5 Hz) [1]	
			4,8	(t, <i>J</i> = 10 Hz) breit [2]	
		7,00	(d, <i>J</i> = 8,5 Hz) [2]		
9i		1815 ss	1,02	(s) [9]	(CCl ₄)
		1745 ss	2,18; 2,34	(s) [3]	
		1660 m	3,82	(s) [3]	
		1600 sw	4,74	(d, <i>J</i> = 6,5 Hz) [0,5]	
			4,97	(d, <i>J</i> = 7 Hz) [0,5]	
		5,5	(m) [1]		
		5,90	(m) [1]		
		6,85	(d, <i>J</i> = 8 Hz) [1]		
		1,02	(s) [9]	(C ₆ H ₅ CN)	
		2,22; 2,38	(s) [3]		
		3,83	(s) [3]		
		4,87	(d, <i>J</i> = 6,5 Hz) [0,5]		
		4,97	(d, <i>J</i> = 7 Hz) [0,5]		
5,51; 5,57	(dd, <i>J</i> ₁ = 8 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,7 Hz) [1]				
5,95	(m) [1]				
6,9	(d, verbreitert, <i>J</i> = 8 Hz) [1]				
10k		1820 ss	0,90; 0,97	(s) [9]	(CCl ₄)
		1730 ss	1,45	(s, verbreitert) [3]	
		1660 ss	3,74	(s) [3]	
		1600 sw	5,05–5,50	(m) [3]	
			6,8	(d, verbreitert) [1]	
				(in C ₆ H ₅ CN zwei d)	
				7,25–6,0 (m) [3]	
		7,75–8,05 (m) [2]			

^{*)} δ und *J*_{3',5'} aus NMR-Spektrum von 2',6'-Dideutero-**2b** bestimmt (vgl. Tab. 4).

¹⁸⁾ Die IR-Spektren von **2b**, **8f**, **8g** und **8h** wurden von KBr-Preßlingen aufgenommen, die übrigen von Filmen. Zur Aufnahme diente im ersten Fall ein Gerät Modell 21, im zweiten ein Infracord von Perkin-Elmer.

Tab. 3. [*N*-Acyl-dihydropyridyl]-oxazolone-(5) (**2** und **10**) und -pseudooxazolone-(5) (**8** und **9**)

Verbindung	% Ausb. (Methode *)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	
2a	2-Phenyl-4-[1-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazolone-(5)	100 (a)	Öl	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ (298.3)	Ber. 64.42 Gef. 64.66	4.73 4.91	9.39 9.40
2b	4-Methyl-2-phenyl-4-[1-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazolone-(5)	90 (a) 96 (b)	91°	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ (312.3)	Ber. 65.37 Gef. 65.28	5.16 5.21	8.97 8.78
8d	4-tert.-Butyl-2-phenyl-2-[1-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-pseudooxazolone-(5)	100 (a)	Öl	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ (354.4)	Ber. 67.78 Gef. 67.84	6.26 6.24	7.91 8.08
8e	4-Methyl-2-[1-acetyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-pseudooxazolone-(5)	47 (a)	116° (Lit. ⁹⁾ : 110–112°				
8f	4-Methyl-2-trifluormethyl-2-[1-acetyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-pseudooxazolone-(5)	89 (a) 90 (c)	115°	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ (288.2)	Ber. 50.01 Gef. 49.71	3.85 3.82	9.72 9.65
8g	4-Methyl-2-trifluormethyl-2-[1-trifluoracetyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-pseudooxazolone-(5)	68 (c)	54°	C ₁₂ H ₈ F ₆ N ₂ O ₃ (342.2)	Ber. 42.12 Gef. 42.03	2.36 2.45	8.19 8.10
8h	4-Methyl-2-trifluormethyl-2-[1-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-pseudooxazolone-(5)	90 (a)	91°	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₄ (304.2)	Ber. 47.37 Gef. 47.23	3.65 3.63	9.21 8.95
9i	4-Methyl-2-trifluormethyl-2-[4-tert.-butyl-1-methoxycarbonyl-1,2-dihydro-pyridyl-(2)]-pseudooxazolone-(5)	100 (a)	Öl	C ₁₆ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ (360.4)	Ber. 53.33 Gef. 53.17	5.31 5.31	7.78 7.58
8j, 9j	4-Methyl-2-trifluormethyl-2-[4-methyl-1-methoxycarbonyl-1,4-(bzw. 1,2)-dihydropyridyl-(4)-(bzw. 2)]-pseudooxazolone-(5)	100 (a)	Öl	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₄ (318.3)	Ber. 49.06 Gef. 48.85	4.12 4.23	8.80 8.73
10k	4-Methyl-2-phenyl-4-[4-tert.-butyl-1-methoxycarbonyl-1,2-dihydro-pyridyl-(2)]-oxazolone-(5)	ca. 80 (a)	Öl		nicht analysiert		

*) Methoden: a) Aus 5-Acyloxy-oxazolen und Pyridinen, b) aus *N*-Acyl-aminosäuren über 5-Acyloxy-oxazole ohne deren Isolierung, c) aus Pseudooxazolonen-(5), Säureanhydriden und Pyridin.

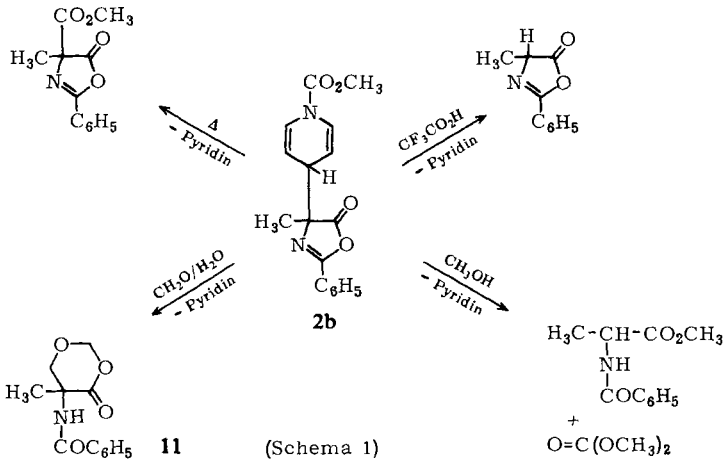
B. Reaktionen der [*N*-Acyl-dihydropyridyl]-oxazolone-(5) und -pseudooxazolone-(5)

Von den Reaktionen der *N*-Acyl-dihydropyridyl-Verbindungen ist ihr Zerfall in 4-Acyl-oxazolone-(5)⁴ oder 2-Acyl-pseudooxazolone-(5)¹⁾ und Pyridin von präparativem Interesse. Die Zerfallstendenz weist dabei große Unterschiede auf. So werden **8h**, **8f** und **2b** zunehmend leicht in heißem Pyridin gespalten, während **9i** und **10k** in CCl₄ schon bei Raumtemperatur langsam zerfallen. **2c** ist schließlich so instabil, daß es nicht mehr isoliert werden kann. Allgemein sind *N*-Methoxycarbonyl-Derivate und 1,4-Dihydro-pyridyl-Verbindungen beständiger als die *N*-Acetyl-Derivate und 1,2-Dihydro-pyridyl-Verbindungen.

Löst man die *N*-Acyl-dihydropyridyl-Verbindungen in Trifluoressigsäure, so tritt nach dem NMR-Spektrum bei **2b** und **8d** augenblicklich Zerfall in 4-Alkyl-2-phenyl-oxazolone-(5) und Pyridin ein, während **8f** neben Pyridin ein Gemisch aus 4-Methyl-2-trifluormethyl-pseudooxazolone-(5) und *N*-Trifluoracetyl-alanin ergibt. Die Bildung der beiden letzteren Verbindungen wird erklärt, wenn man als primäres Spaltprodukt ein 5-Hydroxy-2-trifluormethyl-oxazol annimmt¹⁾.

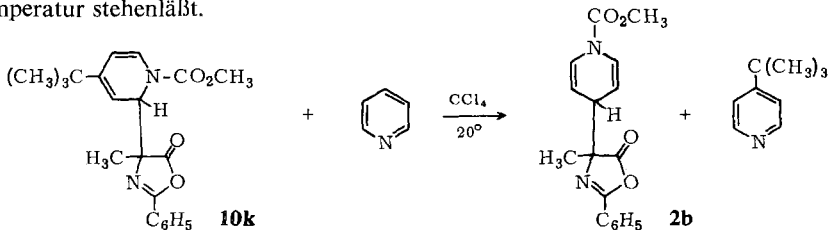
In Methanol bei Raumtemperatur wird **2b** gleichfalls gespalten, wobei *N*-Benzoyl-alanin-methylester, Dimethylcarbonat und Pyridin als Solvolyseprodukte nachzuweisen sind.

Mit Formalin reagiert **2b** unter schwacher Erwärmung und CO₂-Entwicklung zum 1.3-Dioxan-Derivat **11**, das auch aus 4-Methyl-2-phenyl-oxazol-(5) und Formalin unter Zusatz von etwas Pyridin erhalten werden kann (Formelschema 1).

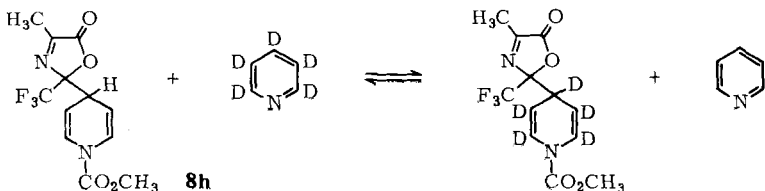


Eine ungewöhnliche Austauschreaktion wird bei der Umsetzung der *N*-Acyl-dihydropyridyl-Verbindungen mit Pyridin beobachtet. Das zugesetzte Pyridin schiebt sich dabei zwischen Oxazol- und Acylrest ein unter gleichzeitiger Abspaltung des ursprünglichen Dihydropyridyl-Restes als Pyridin.

So wird nach dem NMR-Spektrum der 4-tert.-Butyl-1,2-dihydro-pyridyl-Rest von **10k** schon nach 2 Stdn. völlig gegen den 1,4-Dihydro-pyridyl-Rest ausgetauscht, wenn man die Verbindung mit einem geringen Überschuß Pyridin in CCl₄ bei Raumtemperatur stehenläßt.



Das [*N*-Acyl-1,2-dihydro-pyridyl]-pseudooxazol **9i** tauscht den 4-tert.-Butyl-1,2-dihydro-pyridyl-Rest in CCl₄ nach 30 Min. bei 60° gegen Pyridin aus, während beim [*N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl]-pseudooxazol **8h** dazu in CCl₄ 15 Stdn., in Nitrobenzol 4 Stdn. notwendig sind. Zum Nachweis des Austausches wurde im letzteren Fall Pentadeuteropyridin benützt.



Ein ähnlich leichter Austausch des Oxazolone- oder Pseudooxazolone-Kerns gegen zugesetztes Oxazolone oder Pseudooxazolone ist nicht zu beobachten. So zerfällt **2b** in CCl_4 bei 65° selbst in Gegenwart von 4-Methyl-2-trifluormethyl-pseudooxazolone-(5) und Pyridin hauptsächlich in 4-Methyl-2-phenyl-4-methoxycarbonyloxazolone-(5). **8h** und 4-Methyl-2-phenyl-oxazolone-(5) werden nach dem NMR-Spektrum nur in geringen Mengen gebildet.

C. Diskussion der Ergebnisse

Bei allen Reaktionen der *N*-Acyl-dihydropyridyl-oxazolone und -pseudooxazolone tritt eine überraschend leichte Spaltung der die beiden Ringe verbindenden C—C-Bindung ein. Dabei zeigen die Verbindungen sowohl Reaktionen von *N*-Acyl-pyridinium-Kationen (z. B. Acylierung von Methanol) als auch von Oxazolone-Anionen (z. B. Bildung von **11**). Sie sind, ebenso wie die Austauschreaktionen mit Pyridin, nur dadurch zu erklären, daß die Verbindungen unter Heterolyse der zentralen C—C-Bindung in ein Ionenpaar **12** übergehen können, dessen Ionen dann zu den beobachteten Produkten reagieren (s. Formelschema 2). Da sowohl Anion als auch Kation resonanzstabilisiert sind, ist dazu nur ein geringer Energieaufwand erforderlich.

Carbanion-Carbonium-Ionenpaare wurden kürzlich von *Cram* und *Ratajczak*¹⁹ als Zwischenstufen verschiedener Reaktionen diskutiert. Im Falle des 2,2-Dimethyl-1-phenylsulfon-cyclopropan-carbonsäure-(1)-methylesters konnte ihre Bildung bei höherer Temperatur nachgewiesen werden.

Auch die Entstehung der verschiedenen *N*-Acyl-dihydropyridyl-Verbindungen und ihre gegenseitige Umwandlung bei der Umsetzung von 5-Acyloxy-oxazolone mit Pyridin oder 4-Alkyl-pyridinen wird durch das Auftreten eines Ionenpaares **12** im ersten Reaktionsschritt zwanglos erklärt. Da in **12** beide Ionen ambifunktionellen Charakter haben, ergeben sich verschiedene Kombinationsmöglichkeiten zur Bildung kinetisch kontrollierter Produkte, die sich dann in die thermodynamisch stabilste Kombination umwandeln^{20, 21, 22}). Im langsamsten Schritt zerfallen die Dihydropyridyl-Verbindungen in 4-Acyl-oxazolone oder 2-Acyl-pseudooxazolone, wobei das *N*-Acyl-pyridinium-Ion den Acylrest auf das Oxazolone-Anion überträgt (s. Reaktionsschema 2).

2- oder 4-ständige Substituenten am Oxazolone-Anion können durch Stabilisierung (CF_3 -Gruppe)^{1, 23}) oder Destabilisierung (CH_3 -Gruppe) der Partialladungen an den benachbarten C-Atomen und durch sterische Effekte die Ausbildung bestimmter Kombinationen beeinflussen. Die größere Tendenz zur Bildung von 1,4-Dihydro-

¹⁹ *D. J. Cram* und *A. Ratajczak*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 2199 (1968).

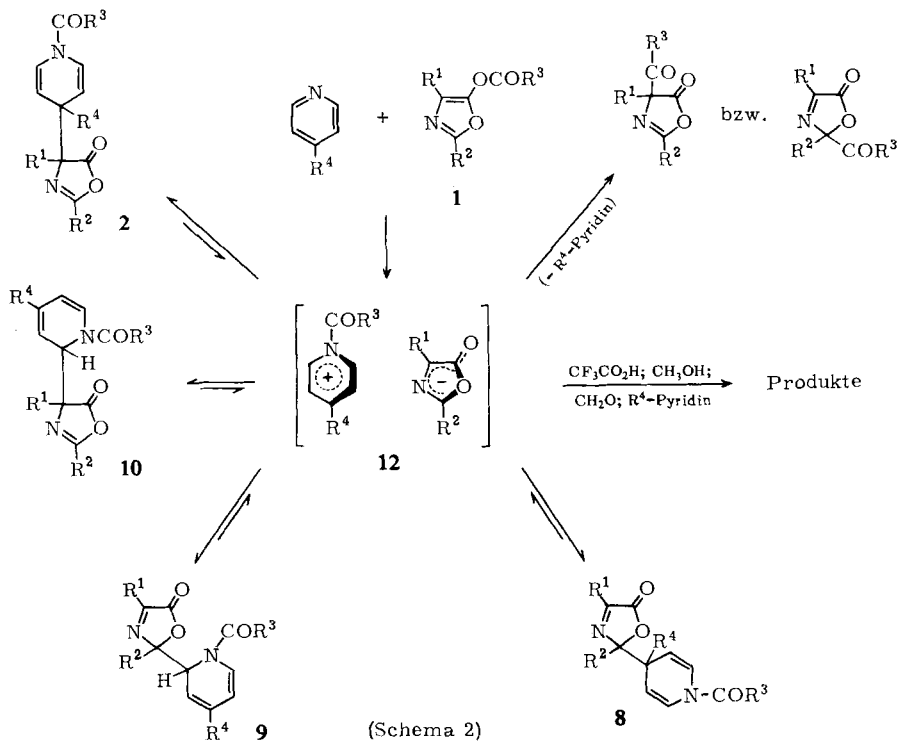
²⁰ *S. Hünig*, *Angew. Chem.* **76**, 400 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 548 (1964).

²¹ *R. Gompper*, *Angew. Chem.* **76**, 412 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 560 (1964).

²² *R. E. Lyle* und *G. J. Gauthier* (*Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 4615) beobachteten bereits die Umlagerung von 5-subst. *N*-Alkyl-2-cyan-1,2-dihydro-pyridinen in die thermodynamisch stabileren 4-Cyan-1,4-dihydro-Verbindungen.

²³ Zur Stabilisierung von Carbanionen durch C_6H_5 -Gruppen vgl. z. B. *S. W. Ela* und *D. J. Cram*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 5791 (1966).

pyridyl-Verbindungen ist nach Berechnungen von Klopman²⁴⁾ zu erwarten, wonach sich „weiche“ Anionen²⁵⁾ bevorzugt in 4-Stellung des Pyridinium-Ions anlagern sollten.



Wird der Angriff des Anions auf die 4-Stellung des Pyridinium-Ions durch einen raumerfüllenden Substituenten behindert, so entstehen 1,2-Dihydro-pyridyl-Verbindungen, die infolge ihres höheren Energieinhaltes schneller unter Übertragung des Acylrestes zerfallen als die 1,4-Dihydro-pyridyl-Derivate. Im 2,4,6-Kollidin ist das N-Atom so stark abgeschirmt, daß bei 28° mit **1h** keine Reaktion mehr eintritt²⁶⁾.

Die im Vergleich zu den *N*-Acetyl-pyridinium-Ionen geringere Neigung der *N*-Methoxycarbonyl-pyridinium-Ionen zur Acylierung des Oxazolone-Anions dürfte die größere Beständigkeit der *N*-Methoxycarbonyl-dihydropyridyl-Verbindungen erklären.

Bemerkenswert ist die hohe Intramolekularität der Umlagerung von 5-Acyloxy-oxazolone in 4-Acyl-oxazolone-(5), die auch bei anderen über Ionenpaare verlaufenden

²⁴⁾ G. Klopman, J. Amer. chem. Soc. **90**, 223 (1968).

²⁵⁾ R. G. Pearson, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3533 (1963).

²⁶⁾ Da [*N*-Acyl-dihydropyridyl]-oxazolone als Zwischenstufen der Dakin-West-Reaktion auftreten¹⁴⁾, kann deren schnellerer Verlauf mit γ -Picolin und die starke Verlangsamung mit 2,4,6-Kollidin²⁷⁾ erklärt werden.

²⁷⁾ S. Searles und G. J. Cvejanovich, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3200 (1950).

Umlagerungen zu beobachten ist²⁸⁾. Eine intermolekulare Übertragung des Acylrestes vom Sauerstoff auf den Kohlenstoff nach Art der Claisen-Haase-Umlagerung²⁹⁾ des *O*-Acetyl-acetessigesters tritt selbst dann nicht ein, wenn man **1c** mit 4-Methyl-2-phenyl-oxazolone-(5) und etwas Triäthylamin in CCl₄ stehenläßt.

Interessant sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen von *Schnekenburger*³⁰⁾, wonach die pyridinkatalysierte Umlagerung von 3-Äthoxycarboxyloxy-isocumarin in das *C*-Acyl-Derivat intermolekular verläuft, obwohl bei der *C*-Benzoylierung von Homophthalsäureanhydrid mit Benzoylchlorid/Pyridin *N*-Benzoyl-dihydropyridyl-Verbindungen als Zwischenstufen wahrscheinlich sind⁷⁾.

O-Acyl-Derivate des Dihydroresorcins³¹⁾ und 4-Hydroxy-cumarins³²⁾ werden erst beim Erwärmen mit Pyridin in die *C*-Acyl-Verbindungen umgelagert, während einfache Enolester, wie 1-Acetoxy-cyclohexen, selbst durch längeres Kochen in Pyridin nicht verändert werden.

Zur Bildung von *N*-Acyl-dihydropyridyl-Verbindungen sind daher wohl nur Enolester befähigt, die

a) genügend aktiviert sind (z. B. Enolester von Lactonen) und

b) nach Übertragung des Acylrestes ein Anion mit hoher Resonanzstabilisierung ausbilden können.

Beide Bedingungen erfüllt auch das 2-Methoxycarboxyloxy-5-phenyl-furan, das mit Pyridin exotherm zum 2-Phenyl-4-[1-methoxycarboxyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-4.5-dihydro-furanon-(5) reagiert, worüber demnächst berichtet werden soll.

Herrn Professor Dr. *F. Weygand* danken wir herzlich für die großzügige Förderung dieser Arbeit. Fräulein *A. K. Probst* sind wir für die Aufnahme der NMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der [N-Acyl-dihydropyridyl]-oxazolone-(5) (2, 10) und -pseudooxazolone-(5) (8, 9) (vgl. Tab. 3)

Methode a): Lösungen äquimolarer Mengen *5-Acyloxy-oxazol (1)*⁴⁾ und *Pyridin* bzw. *Alkylpyridin* in Tetrahydrofuran oder Tetrachlorkohlenstoff scheiden auf Zusatz von etwas Petroläther nach einigen Std. kristallisierte Verbindungen aus oder liefern nach Eindampfen i. Vak. Öle. Bei kleinen Ansätzen kann auf ein Lösungsmittel verzichtet werden. **2b** wird aus CCl₄/Petroläther, **8e** aus Aceton/Äther, **8g** aus Äther/Petroläther und **8h** aus Methylchlorid/Petroläther umkristallisiert.

Methode b): Zu 50 mMol *N-Acyl-aminosäure* und 180 mMol *Chlorameisensäure-methylester* in 200 ccm Tetrahydrofuran werden bei 0° innerhalb einer Stde. 185 mMol *Triäthylamin* getropft. Man saugt vom Hydrochlorid ab und gibt 85 mMol *Pyridin* zu. Nach 30 Min. wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Petroläther zur Kristallisation gebracht.

²⁸⁾ Vgl. *D. J. Cram*, 'Fundamentals of Carbanion Chemistry', S. 176ff., Academic Press, New York 1965.

²⁹⁾ *L. Claisen* und *E. Haase*, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 3778 (1900); vgl. auch *H. Henecke*, Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen, S. 36, Springer Verlag; Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950.

³⁰⁾ *J. Schnekenburger*, Arch. Pharmaz. **298**, 405 (1965).

³¹⁾ *W. Dieckmann* und *R. Stein*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3370 (1904).

³²⁾ *H. R. Eisenhauer* und *K. P. Link*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2044, 2046 (1953).

Methode c): 50 mMol 2-Trifluormethyl-pseudooxazon-(5)^{13,33} und 55–60 mMol Carbon-säureanhydrid werden mit 150 mMol Pyridin 15 Stdn. bei 0° stengelassen. Dabei kristallisiert **8** aus.

2-Phenyl-4-[1-methoxycarbonyl-dihydropyridinyliden-(4)]-oxazon-(5) (**3a**): Die Lösung von 2.48 g (8.3 mMol) 2-Phenyl-4-[1-methoxycarbonyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazon-(5) (**2a**) in 40 ccm Tetrahydrofuran wurde mit 2.2 g (9 mMol) Tetrachlor-o-benzochinon, gelöst in 30 ccm Tetrahydrofuran, versetzt. Dabei verfärbte sich die Lösung tief braun und erwärmte sich, wobei **3a** in bereits sehr reiner Form auskristallisierte. Nach 10 Min. Rühren wurde abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Ausb. 1.80 g (73%), Schmp. 174°, aus Dimethylformamid Schmp. 175° (Zers.).

UV (Aceton): 472 nm ($\epsilon = 31800$), 445 (45500), 420 (34600).

IR (KBr): 1761 (st), 1730 (m), 1718 (Schulter), 1634 (sst), 1592 (m), 1575 (m), 1536/cm (m).

NMR (Trifluoressigsäure): $\delta = 4.32$ ppm (s) [3]; 7.5–8.4 (m) [7]; 8.75 (d, $J = 8$ Hz) [2].

C₁₆H₁₂N₂O₄ (296.3) Ber. C 64.86 H 4.08 N 9.46 Gef. C 64.71 H 4.12 N 9.56

5-Hydroxy-2-phenyl-4-[pyridyl-(4)]-oxazol (**4**): 1.50 g (5.1 mMol) **3a** wurden in 10 ccm 1*n* NaOH 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit konz. Salzsäure auf pH 4 gebracht, wobei **4** als voluminöser gelber Niederschlag ausfiel. Absaugen und Waschen mit Wasser lieferte 1.10 g (91%), Schmp. 220–230°, aus Aceton/Wasser 230–233°.

UV (Aceton): 450 nm ($\epsilon = 44200$), 428 (49600); nach Zusatz von 1 Tropfen NaOH: 420 (38000); nach Zusatz von 1 Tropfen HCl: 440 (46400), 418 (46000).

IR (KBr): 3600–1800 (sst), 1670 (st), 1590/cm (sst).

NMR (Trifluoressigsäure): $\delta = 7.6$ –7.9 ppm (m) [3]; 8.0–8.5 (m) [6].

C₁₄H₁₀N₂O₂ (238.3) Ber. C 70.58 H 4.23 N 11.76

Gef. C 70.53 H 4.32 N 11.82 Mol.-Gew. 238 (massenspektrometr.)

4-Benzaminomethyl-pyridin (**5**): 0.50 g (1.95 mMol) **4** wurden in 5 ccm konz. Salzsäure 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Alkalisieren wurde die Base mit viel Äther extrahiert. Ausb. 0.27 g (65%), Schmp. 118° (aus Chloroform/Petroläther) (Lit.³⁴): Schmp. 108°, identisch mit der aus 4-Aminomethyl-pyridin-dihydrochlorid mit Benzoylchlorid/Natron-lauge erhaltenen Verbindung.

4-Aminomethyl-pyridin-dihydrochlorid: 2.15 g (7.25 mMol) **3a** wurden in 10 ccm konz. Salzsäure 15 Stdn. auf 90° erhitzt. Bei Zusatz von Äthanol fiel das Dihydrochlorid aus. Ausb. 0.90 g (69%), Schmp. 250–255° (aus Wasser/Äthanol) (Lit.³⁵): Schmp. 255°.

2-Phenyl-4-[1-acetyl-dihydropyridinyliden-(4)]-oxazon-(5) (**3b**): 0.31 g (1.2 mMol) **4** wurden in 5 ccm Acetanhydrid 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der kristalline Rückstand mit CCl₄ verrieben und abgesaugt. Ausb. 0.33 g (97%), Schmp. 227° (nach Sintern bei 220°), Schmp. unverändert nach Umkrist. aus Dimethylformamid.

UV (Aceton): 483 nm ($\epsilon = 35000$), 455 (48200), 428 (35500).

IR (KBr): 1720 (sst), 1645 (sst), 1550/cm (m).

NMR (Trifluoressigsäure): $\delta = 2.92$ ppm (s) [3]; 7.6–8.4 (m) [7]; 8.80 (d, $J = 8$ Hz) [2].

C₁₆H₁₂N₂O₃ (280.3) Ber. C 68.56 H 4.32 N 10.00 Gef. C 68.13 H 4.43 N 10.08

³³) F. Weygand, W. Steglich und H. Tanner, Liebigs Ann. Chem. **658**, 128 (1962).

³⁴) R. Graf, J. prakt. Chem. **146**, 88 (1936).

³⁵) H. Lund, Acta chem. scand. **17**, 2325 (1963).

5-Acetoxy-2-phenyl-4-[1-methoxycarbonyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazol (**6b**): 4.5 g **2a** (15 mMol) und 2.4 ccm (17 mMol) *Triäthylamin* wurden in 50 ccm Tetrahydrofuran bei 0° unter Rühren mit 1.2 ccm (17 mMol) *Acetylchlorid* versetzt. Nach 30 Min. wurde vom Hydrochlorid abgesaugt, i. Vak. eingedampft, in Äther gelöst und mit verd. Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt. Die Ätherphase wurde getrocknet, i. Vak. eingedampft und durch Petrolätherzusatz das Rohprodukt kristallisiert. Ausb. 3.5 g (69%), Schmp. 90–100°, aus Methylenchlorid/Petroläther Schmp. 103°.

UV (Acetonitril): 275 nm ($\epsilon = 20200$).

IR (KBr): 1789 (st), 1721 (sst), 1695 (st), 1645/cm (st).

NMR (CCl₄): $\delta = 2.24$ ppm (s) [3]; 3.77 (s) [3]; 4.15 (tt, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz) [1]; 4.92 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz) [2]; 6.85 (d, $J = 8$ Hz) [2]; 7.4 (m) [3]; 7.9 (m) [2].

C₁₈H₁₆N₂O₅ (340.4) Ber. C 63.52 H 4.74 N 8.23 Gef. C 63.19 H 4.79 N 8.26

2-Phenyl-4.4-bis-[1-methoxycarbonyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazol(5) (**7**): Zu 1.5 g (5 mMol) **2a** und 0.83 ccm (6 mMol) *Triäthylamin* in 20 ccm Tetrahydrofuran wurden unter Rühren 0.55 ccm (6 mMol) *Chlorameisensäure-methylester* getropft. Nach einer Stde. bei Raumtemp. saugte man vom Hydrochlorid ab, dampfte i. Vak. ein, löste in CCl₄ und filtrierte. Das Filtrat wurde mit 0.42 ccm (5 mMol) *Pyridin* versetzt und 15 Stdn. bei 0° aufbewahrt. Nach Eindampfen und Aufnehmen in Äther blieben 0.1 g **3a** (Schmp. 174°) ungelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit verd. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt und nach Trocknen i. Vak. eingedampft. Aus Methylenchlorid/Petroläther 0.40 g (18%) **7**, Schmp. 100–105°; nach nochmaligem Umkristallisieren Schmp. 105–107°.

IR (KBr): 1815 (st), 1727 (sst), 1695 (st), 1653/cm (st).

NMR (CDCl₃): $\delta = 3.78$ ppm (s) [6]; 3.8 (m) [2]; 4.9 (m) [4]; 7.0 (d, verbr., $J = 8$ Hz) [4]; 7.5 (m) [3]; 8.0 (m) [2].

C₂₃H₂₁N₃O₆ (435.4) Ber. C 63.44 H 4.86 N 9.65 Gef. C 63.11 H 4.97 N 9.53

Versuch zum Acyloaustausch bei der Umlagerung der 5-Acyloxy-oxazole: Jeweils 39 mg 5-Acetoxy-4-äthyl-2-phenyl-oxazol (dargestellt nach Methode a), l.c.⁴⁾ und 5-Propionyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol⁴⁾ wurden gemischt und in 0.3 ccm *Pyridin* gelöst. Nach 15 Stdn. bei Raumtemp. wurde die Lösung gaschromatographisch untersucht. Danach waren weniger als jeweils 3% 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazol und 4-Äthyl-2-phenyl-4-propionyl-oxazol entstanden.

Solvolyse von 8f in Trifluoressigsäure: Das NMR-Spektrum einer Lösung von 0.1 g **8f** in 0.4 ccm *Trifluoressigsäure* zeigte die Signale des 4-Methyl-2-trifluormethyl-pseudooxazolons-(5)¹³⁾, des *N*-Trifluoracetyl-alanins und seines gemischten Anhydrids mit Trifluoressigsäure [$\delta = 1.67, 1.70$ ppm (d, $J = 7$ Hz), 4.8 (verbr. Quintett, $J = 7$ Hz)]³⁶⁾.

Methanolyse von 2b: 0.5 g (1.6 mMol) **2b** wurden in 5 ccm *Methanol* über Nacht stehen gelassen. Nach Eindampfen i. Vak. kristallisierte der Rückstand beim Verreiben mit Petroläther. Schmp. 64–72°, nach dem IR-Spektrum identisch mit *N*-Benzoyl-DL-alanin-methylester. Das *Dimethylcarbonat* wurde durch gaschromatographischen Vergleich mit einer authent. Probe identifiziert.

5-Benzamino-5-methyl-1.3-dioxanon-(4) (**11**)

a) Aus **2b**: 1.06 g (5 mMol) **2b** wurden in 5 ccm *Formalin* verrührt. Unter allmählicher Selbsterwärmung auf 30° trat nach etwa 10 Min. eine lebhaft Gasentwicklung ein, wobei **2b**

³⁶⁾ D. Mayer, Dissertat., Techn. Hochschule München 1965.

Tab. 4. NMR-Daten einiger bei der Reaktion von **1a** und **1b** mit deuterierten Pyridinen³⁷⁾ und 4-tert.-Butyl-pyridin entstehenden Verbindungen in CCl₄ (Reaktionsbedingungen wie in Abschnitt e., S. 1137, beschrieben)

Verbindung	4	2'	3'	Proton (δ in ppm) ⁵⁾			6'
2'.3'.4'.5'.6'- Pentadeutero-10a	4.57 (s, verbr.)	—	—	—	—	—	—
3'.4'.5'-Tri- deutero-10a	4.57 (d, $J = 6$ Hz)	5.25 (m)	—	—	—	—	6.85 (s, verbr.)
2'.6'-Dideutero-10a	4.57 (s, verbr.)	—	5.48 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz; $J_2 = 1.3$ Hz) 5.55 (d, verbr., $J = 9.5$ Hz)	6.02 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz; $J_2 = 5.5$ Hz)	5.1—5.35 (m)	—	—
4'-tert.-Butyl-10a	4.55 (m)	5.05—5.55 (m)	5.05—5.55 (m)	—	5.05—5.55 (m)	6.8 (d, verbr., $J = 8$ Hz)	—
2'.6'-Dideutero-10b	—	—	5.37—5.80 (m)	5.85—6.4 (m)	5.28 (d, verbr., $J = 6$ Hz)	—	—
2'.6'-Dideutero-2b	—	—	4.92, 5.02 [q (AB) d, $J_{3',5'} = 2.7$ Hz; $J_{3',4'} = 3.9$ Hz]	3.32 (t, $J = 3.9$ Hz)	wie 3'	—	—

³⁷⁾ 2,6-Dideutero-pyridin und 4-tert.-Butyl-2,6-dideutero-pyridin (vgl. I.c.¹⁷⁾) wurden durch Erhitzen von Pyridin bzw. 4-tert.-Butyl-pyridin mit D₂O (Mol-Verhältnis 1 : 50) auf 220° (12 Std.) dargestellt³⁸⁾. Das 3,4,5-Trideutero-pyridin analog aus Pentadeutero-pyridin und H₂O.
³⁸⁾ J. A. Zoltewicz und C. L. Smith, J. Amer. chem. Soc. **89**, 3358 (1967).

vollständig in Lösung ging. Anschließend kristallisierte **11** aus. Nach $\bar{30}$ Min. wurde mit 10 ccm Wasser versetzt und nach Stehenlassen im Eisschrank abgesaugt. Ausb. 0.50 g (42%), Schmp. 148–149°, aus Essigester/Petroläther Schmp. 153–154°.

IR (KBr): 3510–3430 (st), 3230 (st), 1730 (sst), 1640 (sst), 1540/cm (st).

NMR (CDCl₃): δ = 1.63 ppm (s) [3]; 3.94, 4.22 (AB-System, J = 11 Hz) [2]; 5.34, 5.55 (AB-System, J = 4.7 Hz) [2]; 7.3 (m) [4]; 7.9 (m) [2]³⁹⁾.

C₁₂H₁₃NO₄ (235.1) Ber. C 61.30 H 5.58 N 5.96 Gef. C 61.93 H 5.82 N 5.94

b) Aus 4-Methyl-2-phenyl-oxazol(5): 0.81 g (4.6 mMol) des Oxazolons und 0.3 ccm Pyridin wurden mit 2.5 ccm Formalin verrieben. Unter schwacher Selbsterwärmung trat nach wenigen Min. vollkommene Lösung ein, worauf **11** auskristallisierte. Es wurde wie oben aufgearbeitet, Ausb. 0.48 g (44%), Schmp. 150–151°, in jeder Hinsicht identisch mit der aus **2b** erhaltenen Verbindung.

Austausch der Dihydropyridyl-Reste von 10k, 9i, 8h, 8j, 9j gegen Pyridin

a) 0.12 g (0.5 mMol) **1b** und 0.12 ccm (0.7 mMol) 4-tert.-Butyl-pyridin wurden in 0.3 ccm CCl₄ gelöst und der vollständige Umsatz von **1b** NMR-spektroskopisch kontrolliert. Zu dieser Lösung von 0.5 mMol **10k** gab man 0.08 ccm Pyridin und ließ bei Raumtemp. stehen. Nach 2 Stdn. war **10k** nach dem NMR-Spektrum quantitativ in **2b** übergegangen.

b) 0.2 g (0.55 mMol) **9i** in 0.4 ccm CCl₄ wurden mit 0.05 ccm (0.63 mMol) Pyridin versetzt. Nach 2 Stdn. bei Raumtemp. waren nach dem NMR-Spektrum 50% **8h**, nach 30 Min. Erwärmen auf 60° 100% **8h** und 100% 4-tert.-Butyl-pyridin entstanden. Bei Verwendung von Pentadeuteropyridin beobachtete man einen gleich schnellen Austausch der Diastereoisomeren von **9i**.

c) 0.18 g (0.6 mMol) **8h** und 0.05 ccm (0.6 mMol) Pentadeuteropyridin wurden in 0.4 ccm CCl₄ gelöst. Nach 15 Stdn. bei 60° lagen nach dem NMR-Spektrum 50% **8h** und 50% Pentadeutero-**8h** vor (100% Austausch).

d) 0.13 g (0.36 mMol) **8h** und 0.032 ccm (0.36 mMol) Pentadeuteropyridin wurden in 0.3 ccm Nitrobenzol gelöst. Bei 60° waren nach 30 Min. 65% **8h** und 35% Pentadeutero-**8h**, nach 4 Stdn. jeweils 50% im Gemisch enthalten.

e) 0.12 g (0.53 mMol) **1h** und 0.055 ccm (0.57 mMol) γ -Picolin wurden in 0.3 ccm CCl₄ gelöst. Zu dem entstandenen 1:3-Gemisch von **8j** und **9j** gab man 0.06 ccm (0.7 mMol) Pentadeuteropyridin und verfolgte die Reaktion NMR-spektroskopisch. Nach 5 Min. waren ca. 20% Pentadeutero-**8h**, nach 16 Min. 60% und nach 1 Stde. 100% entstanden.

Austausch des Oxazol(5)-Restes von 2b gegen 4-Methyl-2-trifluormethyl-pseudooxazol(5): 0.14 g (0.45 mMol) **2b**, 0.015 ccm (0.12 mMol) 4-Methyl-2-trifluormethyl-pseudooxazol(5) und 0.05 ccm (0.6 mMol) Pyridin wurden in 0.3 ccm CCl₄ 15 Stdn. auf 60° erwärmt. Nach dem NMR-Spektrum lag ein Gemisch von ca. 80% 4-Methyl-2-phenyl-4-methoxycarbonyl-oxazol(5), 15% **2b**, 5% **8h** und 5% 4-Methyl-2-phenyl-oxazol(5) vor.

Versuch zur Umlagerung von 5-Acetoxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol (1c)³⁾ mit 4-Methyl-2-phenyl-oxazol(5) und Triäthylamin: 0.1 g **1c**, 10 mg 4-Methyl-2-phenyl-oxazol(5) und 0.01 ccm Triäthylamin wurden in 0.3 ccm CCl₄ gelöst. Nach 20 Stdn. bei Raumtemp. zeigte das NMR-Spektrum das unveränderte Ausgangsgemisch.

³⁹⁾ Die Protonen bei δ = 3.94 und 5.34 ppm zeigen eine Fernkopplung von 1.3 Hz.