

Rudolf Knorr¹⁾ und Rolf Huisgen

Zum Mechanismus der Dakin-West-Reaktion, I

Die Reaktion von *N*-Acyl-sek.-aminosäuren mit Acetanhydrid²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 20. März 1970)

3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-oxid (**11**) reagiert mit Acetanhydrid bei 90° (ohne Pyridin) unter Kohlendioxid-Abgabe. Der Reaktionsverlauf hängt vom Essigsäuregehalt des Acetanhydrids ab. Mit hohem Gehalt (1.5 *m* Essigsäure) isoliert man bis zu 70% des Methylketons **12**, des normalen *Dakin-West*-Produkts. Im essigsäure-armen Medium gelangt man zum Enolacetat **14**, der Pyrrol-carbonsäure **16**, dem Acetoxy-pyrrol **18** und dem Oxazoliumsalz **19**; letzteres ist Hauptprodukt bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf **11**. Ein Reaktionsschema wird entwickelt, das allen Produkten Rechnung trägt. — Die *Dakin-West*-Reaktionen weiterer *N*-Acyl-sek.-aminosäuren werden beschrieben.

Contributions to the Mechanism of the Dakin-West Reaction, I

The Reaction of *N*-Acyl-sec-amino Acids with Acetic Anhydride²⁾

3-Methyl-2,4-diphenyloxazolium 5-oxide (**11**) reacts with acetic anhydride at 90° (without pyridine) with liberation of carbon dioxide. The reaction course depends on the concentration of acetic acid in the acetic anhydride used. With high content (1.5 *m* acetic acid) up to 70% of the methyl ketone **12**, the normal *Dakin-West* product, is formed. Under conditions of low content of acetic acid, one obtains the enolacetate **14**, the pyrrolicarboxylic acid **16**, the acetoxy pyrrole **18** and the oxazolium salt **19**; the latter compound is the main product on treatment of **11** with acetyl chloride. A consistent reaction scheme is developed which sheds new light on the mechanism of the *Dakin-West* reaction. — The reactions of further *N*-acyl-sec-amino acids with acetic anhydride are described.

Als „*Dakin-West*-Reaktion“ bezeichnet man die Umsetzung von *N*-Acyl-aminosäuren mit Acetanhydrid/Pyridin, bei der die Carboxyl- gegen die Acetylgruppe ausgetauscht wird^{3,4)}. Schon von den Entdeckern wurden die Azlactone **2** (Δ^2 -Oxazolinone-(5)) als Zwischenstufen auf dem Weg zu den Methylketonen **4** erkannt³⁾. Die als weitere Zwischenstufe vermuteten^{5,6)}

¹⁾ Versuche München 1963–1965.

²⁾ Vorläuf. Mitteilung (Vortragsreferat): R. Knorr, Angew. Chem. **77**, 729 (1965).

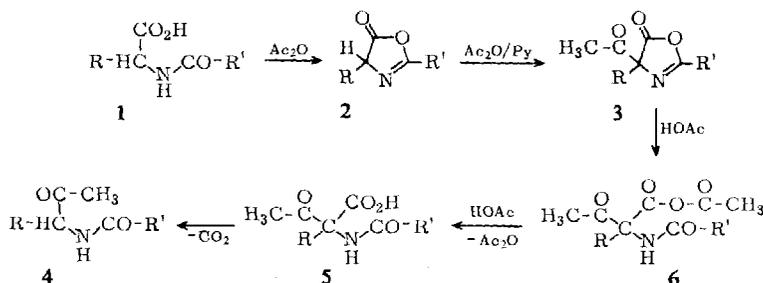
³⁾ H. D. Dakin und R. West, J. biol. Chemistry **78**, 91, 745, 757 (1928).

⁴⁾ P. A. Levene und R. E. Steiger, J. biol. Chemistry **74**, 689 (1927); **79**, 95 (1928); **93**, 581 (1931).

⁵⁾ G. H. Cleland und C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. **71**, 841 (1949).

⁶⁾ J. W. Cornforth und D. F. Elliott, Science [New York] **112**, 534 (1950).

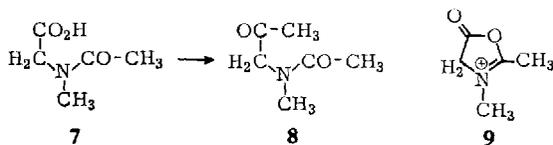
4-Acyl-oxazolinone-(5) **3** wurden in Einzelfällen unter *Dakin-West*-Bedingungen bei niedriger Temperatur isoliert^{7,8)}; sie ließen sich mit Wasser oder Essigsäure in die Methylketone **4** überführen⁷⁻⁹⁾.



Jüngst erschienene Arbeiten von *Steglich* und *Höfle*¹⁰⁾ trugen wesentlich zur Klärung des Schrittes **2** → **3** bei. Die Einwirkung von Säurechloriden und Base auf **2** führt nebeneinander zu 5-Acyloxy-oxazolen und zu 4-Acyl-oxazolinonen. Die ersteren gehen mit Pyridin in die letzteren über, wobei der überraschende Nachweis von 4-[*N*-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]-oxazolinonen-(5), wohl ebenfalls im „Nebenschluß“-Gleichgewicht auftretend, gelang.

Die Reaktionsfolge **3** → **4** ist wenig gesichert. Die β -Ketosäure **5** ist eine plausible Zwischenstufe. Ein experimentelles Kriterium ist die Bildung von *N*-Acylamino- β -ketosäureestern bei der *Alkoholyse* von Verbindungen des Typs **3**^{7,10)}.

Die Rolle der Base (Pyridin) liegt wohl in der Deprotonierung des Azlactons **2**; das Anion kann als ambidenten Nucleophil am 4-Kohlenstoff oder am Carbonylsauerstoff acyliert werden. Die erste Reaktionsordnung in **1** und in Base¹¹⁾ legt nahe, daß **2** → **3** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.



Den Zwischenstufen-Charakter des Azlactons **2** belegten *Dakin* und *West*³⁾ u. a. damit, daß *N*-Acetyl-sarkosin (**7**) mit Acetanhydrid/Pyridin bei 100° fast kein CO₂ entwickelt. Unter etwas energischeren Bedingungen vollzog sich aber die Überführung von **7** in das Methylketon **8** glatt¹²⁾; andere *N*-Methyl-aminosäuren verhielten sich gleichartig¹³⁾. Da *N*-Acyl-sek.-aminosäuren keine Azlactone **2** bilden können, sind die Zweifel an deren Auftreten¹²⁾ bei der *Dakin-West*-Reaktion verständlich. *Buchanan*, *Reid*, *Thomson* und *Wood*¹⁴⁾ beobachteten, daß für die *Dakin-West*-Reaktion von *N*-Phenyl-aminosäuren der Pyridin-Zusatz entbehrlich ist.

⁷⁾ J. Attenburrow, D. F. Elliott und G. F. Penny, J. chem. Soc. [London] **1948**, 310.

⁸⁾ Y. Iwakura, F. Toda und H. Suzuki, J. org. Chemistry **32**, 440 (1967).

⁹⁾ E. J. Bourne, J. Burdon, V. C. R. McLoughlin und J. C. Tatlow, J. chem. Soc. [London] **1961**, 1771.

¹⁰⁾ W. Steglich und G. Höfle, Chem. Ber. **102**, 883, 1129 (1969).

¹¹⁾ S. Searles und G. J. Cvejanovich, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3200 (1950).

¹²⁾ R. H. Wiley und O. H. Borum, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1626 (1950).

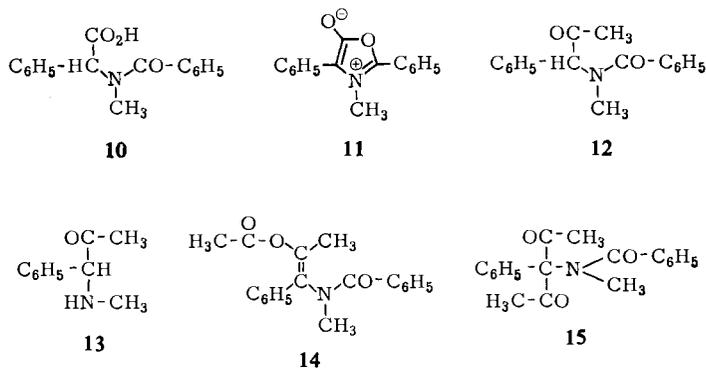
¹³⁾ R. Hinderling, B. Priejs und H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta **38**, 1415 (1955).

¹⁴⁾ G. L. Buchanan, S. T. Reid, R. E. S. Thomson und E. G. Wood, J. chem. Soc. [London] **1957**, 4427.

Cornforth und Elliott⁶⁾ postulierten das Oxazolonium-Ion **9** als Zwischenstufe des Prozesses **7** → **8**. Boyd¹⁵⁾ isolierte jüngst kristalline Oxazoloniumsalze aus *N*-Acylsek.-aminosäuren mit Acetanhydrid und Perchlorsäure; die bei der Deprotonierung erwarteten mesoionischen Oxazolone wurden zwar nicht gefaßt, aber durch 4-Trifluoracetylierung abgefangen. 1964 beschrieben wir das gelbe kristalline 3-Methyl-2.4-diphenyl-oxazolium-5-oxid (**11**)^{16,17)}. Die Cyclisierung des *N*-Methyl-*N*-benzoylphenylglycins (**10**) zu **11** mit Acetanhydrid bei 55° ist rascher als die sich anschließende *Dakin-West*-Reaktion. Das mesoionische Oxazolone **11** ermöglichte eine mechanistische Untersuchung der Methylketon-Bildung.

A. Umsetzung des 3-Methyl-2.4-diphenyl-oxazolium-5-oxids mit Acetanhydrid und Essigsäure

Schon bei 90° reagierte das mesoionische Oxazolone **11** mit Acetanhydrid unter Kohlendioxid-Austritt. Die Art der Reaktionsprodukte hängt entscheidend von der Essigsäure-Konzentration ab.



Nach Umsetzung von **10** mit Acetanhydrid, das 1.07 *m* an Essigsäure war, bei 90° isolierte man 70% des Methylketons **12**, das aus **13** durch Benzoylierung unabhängig bereitet wurde. War das Reaktionsmedium auch noch 1.24 *m* an Pyridin, so wurde das Enolacetat **14** zu 39% als Produkt der Weiterreaktion von **12** gefaßt. Siedendes Acetanhydrid überführte **12** in **14** auch ohne Basenzusatz. Für **14** und gegen **15** spricht die Nichtäquivalenz der Methylgruppen im NMR-Spektrum (Benzol). *p*-Toluidin wurde von **14** *N*-acetyliert. 2,4-Dinitrophenylhydrazin überführte **14** in das Derivat von **12**. Enolacetate wurden schon früher gelegentlich bei *Dakin-West*-Reaktionen beobachtet^{12,18)}.

¹⁵⁾ G. V. Boyd, Chem. Commun. **1968**, 1410.

¹⁶⁾ R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer und F. C. Schaefer, Angew. Chem. **76**, 185 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 136 (1964).

¹⁷⁾ H. O. Bayer, R. Huisgen, R. Knorr und F. C. Schaefer, Chem. Ber. **103**, 2581 (1970), vorstehend.

¹⁸⁾ R. H. Wiley und O. H. Borum, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2005 (1948).

Reaktionen des 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-oxids (**11**) bzw. seiner Vorstufe **10** mit Acetanhydrid

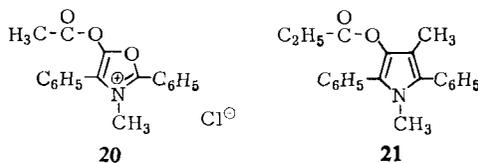
Ausg.- material	Essigsäure Mol/l	Pyridin Mol/l	Temp. °C	CO ₂	Prozentausbeuten				
					12	14	16	18	19
10	1.50	—	90	72	70				
10	0.50	—	90	78	34				
11	0.35	—	90	75	30	13			
10	1.15	1.24	95	65		39			3
11	0.10	—	90	83		8	13	7	0.4
11	0.10	—	90	78		6	18	11	
11	0.10	—	110	95		5	20	12	
11	0.10	—	118	94		0.5	15	8	1.2
11	0.09	1.55	90	86		7	19	11	
11	a)	—	112		17	5			25
11	b)	—	112		45				8

a) Vol.-% Dimethylformamid/Acetanhydrid/Essigsäure = 5:3:1.

b) Vol.-% Benzonitril/Acetanhydrid/Essigsäure = 5:3:1.

B. Reaktionen des mesoionischen Oxazolons **11** mit Acetylchlorid und Propionsäureanhydrid

Die tiefrote Lösung von **11** in Acetylchlorid entwickelte CO₂ beim gelinden Erwärmen und erbrachte 70% des farblosen Oxazoliumsalzes **19** nach geeigneter Aufarbeitung. Der Ursprung der roten Farbe ist unbekannt; die früher geäußerte Vermutung²⁾, daß es sich um das *O*-Acetyl-Kation **20** handelt, erwies sich als unzutreffend.



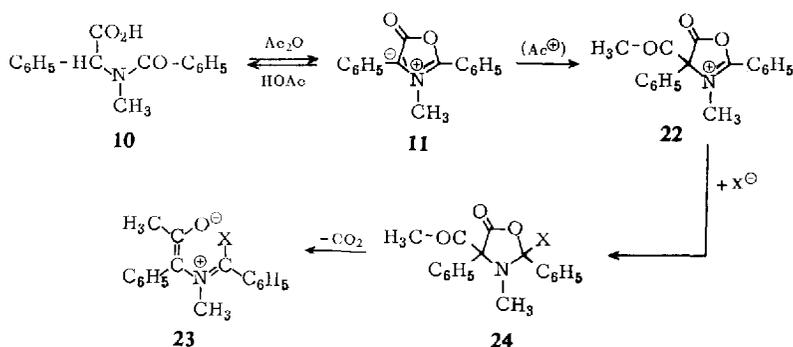
Die Einwirkung von Propionsäureanhydrid auf **10** bei 90° ergab 85% CO₂ und 16% des Propionyloxy-pyrrols **21**, dessen UV-Spektrum dem von **18** ähnlich ist. Der Vergleich der Summenformeln von **21** und **18** lehrt, daß zwei Propionylreste an der **21**-Bildung beteiligt sind. Eine **16**-analoge Verbindung fehlte.

C. Diskussion des Mechanismus

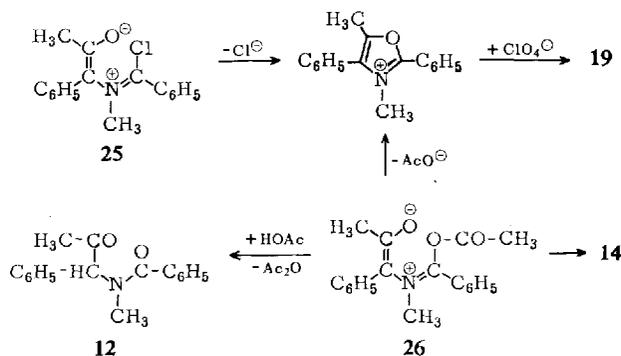
Ist das reversibel gebildete mesoionische Oxazolon **11** Zwischenstufe der *Dakin-West*-Reaktion? Mit der wünschenswerten Sicherheit geht dies erst aus den kinetischen Resultaten hervor²⁴⁾. Daß die Umsetzung mit Acetylchlorid rascher ist als die

²⁴⁾ R. Knorr und G. K. Staudinger, Manuskript in Vorbereitung.

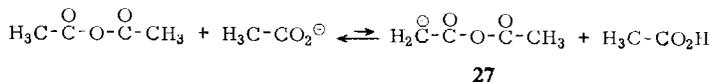
mit Acetanhydrid, legt nahe, daß der nächste Schritt die Überführung von **11** in das 4-Acetyl-oxazolonium-Ion **22** bildet. Die Aufnahme des nucleophilen Agens X^{\ominus} liefert das Lacton **24**, das — vermutlich in zweistufiger Reaktion — Kohlendioxid verliert unter Bildung von **23**.



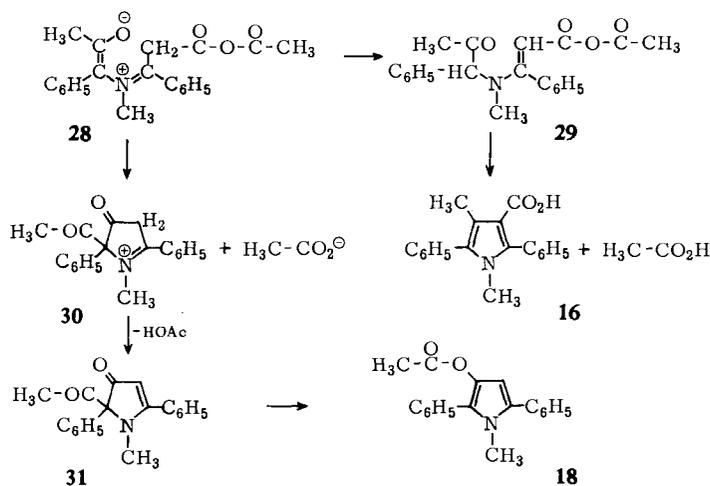
Das hypothetische Zwitterion **23** als Zwischenstufe vermag die Fülle der Produkte zu erklären. Mit $X = \text{Cl}$ schließt das Imidiosäurechlorid **25** den Ring zum Oxazoliumsalz **19**.



Aufnahme des Acetat-Ions führt von **22** zum Imidiosäure-essigsäure-anhydrid **26**. Bedeutsamer als der **19** ergebende Ringschluß ist die intramolekulare Acetyl-Übertragung zum Enolacetat **14**. In Gegenwart ausreichender Essigsäure-Konzentration wird die Bildung des Methylketons **12** zur Hauptreaktion.



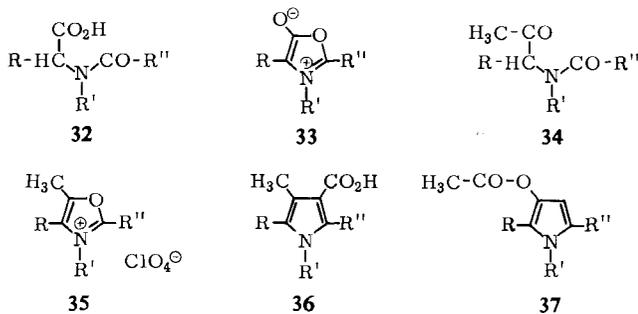
Bei Essigsäure-Mangel wird das Anion **27** des Acetanhydrids, das bekanntlich auch für die *Perkinsche* Zimtsäure-Synthese verantwortlich ist, zum Nucleophil X. Essigsäure-Zusatz drängt die Konzentration von **27** zurück. Das aus **22** und **27** entstehende Zwitterion **28** geht in das Enamin **29** über, dessen nucleophiler β -Kohlenstoff den Pyrrol-Ringschluß zu **16** auslöst.



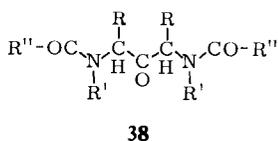
Daneben vermag **28** eine intramolekulare Acylierung zu **30** zu erleiden; über **31** ermöglicht die Acetylwanderung eine Aromatisierung zu **18**. Es ist leicht erkennbar, daß mit Propionsäureanhydrid statt Acetanhydrid keine **16** entsprechende Pyrrol-carbonsäure gebildet werden kann. Hier ließ sich nur **21**, also das Analogon von **18**, fassen.

D. Dakin-West-Reaktionen anderer sek.-Aminosäuren

Die mesoionischen Oxazolone **33a** und **33b** mit 4-Methoxyphenyl-Rest in 2- bzw. in 4-Stellung erbrachten mit Acetanhydrid und Eisessig 45 und 49% der Acyl-amino-methylketone **34a** bzw. **34b**. Mit Acetanhydrid allein entstanden **35a—37a**



	R	R'	R''
a	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)
b	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)	CH ₃	C ₆ H ₅
c	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃
d	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃



bzw. **35b** und **36b**. Der Ablauf entsprach also dem bei **11** beobachteten. Bedeutsam ist, daß bei den Reaktionen von **33a** und **33b** *keine gemeinsamen Produkte* auftraten. Die 2- und die 4-Position von **33** werden also in keiner Phase der Reaktion äquivalent, m. a. W., die Acetylierung findet immer nur in 4-Stellung statt.

N-Phenyl-*N*-acetyl-alanin (**32c**) ergab bis zu 70% des Methylketons **34c**. Aus *N*-Phenyl-alanin und Acetanhydrid erhielt man 9% **38c**, das vermutlich durch *C*-Acylierung des Mesoions **33** mit einer Molekel eines gemischten Anhydrids entsteht. Die Ketonschwingung fand sich bei 1712, die Amid-I-Bande bei 1655/cm. Das NMR-Spektrum wies auf ein Stereoisomeren-Gemisch. Ein analoges „Selbstacylierungsprodukt“ **38d** wurde auch aus *N*-Methyl-*N*-acetyl-phenylglycin (**32d**) und Acetanhydrid isoliert; im kristallinen Produkt scheinen *meso*- und *d,l*-Form im 1:1-Verhältnis vorzuliegen. Produkte der „Selbstacylierung“, allerdings ohne nachfolgende Öffnung des Oxazolium-5-oxid-Ringes, wurden auch von anderer Seite bei verwandten Reaktionen beschrieben^{25, 26}.

Für die Aufnahme der Spektren danken wir Herrn *H. Huber* und seinen Mitarbeiterinnen. Herr *H. Schulz* und Frau *M. Schwarz* führten dankenswerterweise die Mikroanalysen aus. Herrn *G. K. Staudinger* und Fräulein *E. Bischler* gilt unser Dank für Mithilfe bei den Versuchen.

Beschreibung der Versuche

Acetanhydrid: Zur Essigsäure-Bestimmung in einem Präparat, das durch Kolonnendestillation bei 136–136.5°/704 Torr gereinigt war, bewahrte man 10 ccm davon mit 1.5 g *Dicyclohexylcarbodiimid* 24 Stdn. bei Raumtemp. auf. Man saugte *N,N*-*Dicyclohexyl-harnstoff* ab und wusch mit trockenem Methylenchlorid; 111 mg mit Schmp. 230–233° entsprechen 0.99 mMol Essigsäure. Das Acetanhydrid war somit 0.099 *m* an *Essigsäure* und änderte seinen Titer in 4 Monaten nicht.

Umsetzungen des *N*-Methyl-*N*-benzoyl-phenylglycins bzw. des 3-Methyl-2.4-diphenyl-oxazolium-5-oxids mit Acetanhydrid hohen Essigsäure-Gehalts

5.22 g (19.4 mMol) *N*-Methyl-*N*-benzoyl-phenylglycin¹⁷⁾ (**10**) wurden in 90 ccm *Acetanhydrid*, das 1.07 *m* an *Essigsäure* war (1.50 *m* zusammen mit der *Essigsäure*, die bei der Überführung **10** → **11** entsteht), 5 Stdn. auf 90° erwärmt, wobei 72% *CO*₂ entwichen. Nach Hydrolyse ätherte man aus, wusch die Ätherphase mit Natronlauge und Wasser und behandelte den Eindampfrückstand mit Petroläther/Cyclohexan: 3.61 g (70%) 1-[*N*-Benzoyl-methylamino]-1-phenyl-propanon-(2) (**12**), Schmp. 69.5–71° (Petroläther). Der Mutterlaugen-Rückstand wurde i. Hochvak. destilliert und ließ im IR-Spektrum weitere 5% **12** erkennen.

IR (KBr): C=O 1716, Amid-I 1635, arom. CH-Wagging 696, 703, 727, 743/cm.

NMR (CCl₄): 2 C₆H₅ s τ 2.52, tert. CH s (breit) 3.71, N–CH₃ s 7.25, C–CH₃ s 7.83.

C₁₇H₁₇NO₂ (267.3) Ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24

Gef. C 76.45 H 6.66 N 5.28 Mol.-Gew. 267 (osmometr. in Benzol)

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von **12**: Mit heißem äthanol.-schwefelsaurem Reagens bereitet; 71% orangegelbe Kristalle mit Schmp. 177–178°.

C₂₃H₂₁N₅O₅ (447.4) Ber. C 61.74 H 4.73 N 15.65 Gef. C 62.00 H 4.64 N 15.45

²⁵⁾ *C. V. Greco, R. P. Gray* und *V. G. Grosso*, *J. org. Chemistry* **32**, 4101 (1967).

²⁶⁾ *G. V. Boyd* und *P. H. Wright*, *Chem. Commun.* **1969**, 182.

Unabhängige Synthese von 12: Zu 40 mMol frisch bereitetem *1-Brom-1-phenyl-propanon*²⁷⁾ in 25 ccm Äthanol tropfte man unter Eiskühlung 5 g 30proz. wäbr. *Methylamin*. Man saugte den Niederschlag ab, nahm ihn in 100 ccm Benzol und 30 ccm 2*n* HCl auf, zog die Benzolphase nochmals mit 2*n* HCl aus und brachte die salzsauren Extrakte i. Vak. zur Trockne. Der Rückstand wurde mit Chloroform ausgekocht. Nach Filtrieren fällte man mit Äther aus der Chloroformlösung 982 mg (12%) *1-Methylamino-1-phenyl-propanon-hydrochlorid* (**13**·HCl) mit Zers.-P. 198–202° (Lit.²⁸⁾: 210–211°). Die Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* erbrachte nach Isolierung über die Ätherlösung 45% **12** mit Schmp. 68–70.5° (Petroläther), identisch mit **12** in Misch-Schmp. und IR-Spektrum.

1-[Methyl-benzoyl-amino]-2-acetoxy-1-phenyl-propen-(1) (14)

a) 2.50 g (9.29 mMol) **10** in 42 ccm *Acetanhydrid* (CO₂-gesättigt), 3.0 ccm *Eisessig* und 5.0 ccm *Pyridin* erhitzte man 4.5 Stdn. auf 95°: 65% CO₂. Nach Hydrolyse wurde die wäbr. Phase ausgeäthert und i. Vak. eingedampft. Dem in 2 ccm Propanol gelösten Rückstand fügte man 0.2 g *Natriumperchlorat* in 10 ccm Wasser zu, erhitze und ließ auskristallisieren: 111 mg (3.4%) des *Oxazolium-perchlorats* **19** mit Schmp. 192–196°; weitere Charakterisierung unten. Der Ätherlösung wurden mit 2*n* HCl das Pyridin und mit 2*n* NaOH 30 mg *Benzoessäure* entzogen. Nach Trocknen und Eindampfen kristallisierten aus Petroläther 1.13 g (39%) **14**, Schmp. 131–132° (Petroläther).

IR (KBr): C=O 1752, Amid-I 1650, C=C 1671; C–O 1170, 1211, 1356; arom. CH-Wagging 698, 731, 766/cm.

UV (CCl₄): 259.5 nm (log ε 4.09).

NMR (Benzol): N–CH₃ s τ 6.85; 2 C–CH₃ s 8.25 und 8.57. In CCl₄ fallen die beiden C–CH₃ in s 8.10 zusammen; N–CH₃ s 6.78, C₆H₅ s 2.83.

C₁₉H₁₉NO₃ (309.4) Ber. C 73.76 H 6.19 N 4.53

Gef. C 73.90 H 6.03 N 4.31 Mol.-Gew. 305 (osmometr. in Benzol)

b) 625 mg **12** kochte man 24 Stdn. in 4 ccm *Acetanhydrid* unter Stickstoff. Aus Propanol 140 mg (20%) **14** mit Schmp. 127–130°, im Misch-Schmp. identisch mit obigem Präparat. **14** wurde von Pyridin/Acetanhydrid bei 90°, von Acetanhydrid/Kaliumacetat bei 110° sowie von Acetylchlorid nicht verändert; **14** war stabil gegen katalytisch erregten Wasserstoff (Pd-Kohle, PtO₂).

14 und *2,4-Dinitro-phenylhydrazin*: Die Umsetzung mit dem äthanol.-schwefelsauren Reagens erbrachte 58% mit Schmp. 174.5–175.5°, durch Misch-Schmp. und IR-Vergleich als *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* von **12** identifiziert.

C₂₃H₂₁N₃O₅ (447.4) Ber. C 61.74 H 4.73 N 15.65 Gef. C 61.78 H 4.86 N 15.20

14 und *p-Toluidin*: 238 mg **14** und 330 mg *p-Toluidin* in 3 ccm Xylol schieden in 43 Stdn. bei 105° 70 mg (61%) *Acet-p-toluidid* ab; IR-Vergleich.

3,5-Dimethyl-2,4-diphenyl-oxazolium-perchlorat (19)

a) 1.00 g (3.98 mMol) *3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-oxid*¹⁷⁾ (**11**) erhitzte man in 10 ccm wasserfreiem *Dimethylformamid* mit 6 ccm *Acetanhydrid* und 2 ccm *Eisessig* 3 Stdn. auf 112°. Man goß in Wasser und engte nach Hydrolyse des Acetanhydrids im Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Es wurde in 50 ccm Äther und 20 ccm Wasser aufgenommen; die wäbr. Phase schied auf Zusatz von 0.50 g *Natriumperchlorat* 345 mg (25%) **19** mit Schmp. 187–194° ab. Aus obiger Ätherphase isolierte man 17% **12** und 5% **14** nach Hochvak.-Destillation bei 175–205°/0.001 Torr.

²⁷⁾ A. Kolb, Liebigs Ann. Chem. **291**, 253 (1896).

²⁸⁾ H. Emde und E. Runne, Arch. Pharmaz. **249**, 358, und zwar 368 (1911).

Das *Perchlorat* **19** schmolz nach Umlösen aus Propanol und Fällen aus Chloroform mit Äther bei 194–196°.

IR (KBr): C=N (?) 1670 (mittelstark); ClO₄⁻ 1100/cm (stark).

UV (CHCl₃): 282 nm (log ε 4.17); in Dimethylsulfoxid 285 nm (4.19).

NMR (Dimethylsulfoxid-d₆): 2 C₆H₅ m τ 1.8–2.3; N-CH₃ s 6.17, C-CH₃ s 7.45.

C₁₇H₁₆NO]ClO₄ (349.8) Ber. C 58.37 H 4.61 N 4.00 Gef. C 58.31 H 4.79 N 3.88

b) 1.24 g (4.65 mMol) **12** bewahrte man in 3.0 ccm *konz. Schwefelsäure* 2 Tage unter Stickstoff bei Raumtemp. auf. Nach Eingießen in die Lösung von 1.5 g *Natriumperchlorat* in 20 ccm Wasser schied sich das farblose **19** ab; es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Chloroform/Äther umgefällt: 1.13 g (70%) mit Schmp. 194–196°; Misch-Schmp. und IR-Vergleich.

Reaktionen des 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-oxids mit Acetanhydrid niedrigen Essigsäure-Gehalts

Der 5. Versuch der Tab. sei als Beispiel gewählt. 1.98 g (7.9 mMol) **11**¹⁷⁾ wurden in 32 ccm CO₂-gesättigtem *Acetanhydrid* (0.099 *m Essigsäure*) 20 Stdn. auf 90° erhitzt, wobei mit einer Halbreaktionszeit von 10 Min. 83% CO₂ freigesetzt wurden. Mit kaltem Wasser hydrolysierte man das Acetanhydrid vollständig, brachte im Wasserstrahlvak. zur Trockne und löste den Rückstand in Äther/Wasser. Den Eindampfrückstand der wäbr. Phase nahm man in 2 ccm Propanol auf und versetzte mit 0.4 g *Natriumperchlorat* in 3 ccm 30proz. wäbr. Propanol: 10 mg (0.4%) *Perchlorat* **19**, Schmp. 191–194°. Die Ätherphase wurde 5mal mit *n* NaOH ausgezogen, wobei sich das Natriumsalz von **16** ausscheiden kann. Den alkalischen Auszug säuerte man an und nahm in Äther auf; aus dessen Rückstand kristallisierten mit Xylol 295 mg (13%) farblose *1,4-Dimethyl-2,5-diphenyl-pyrrol-carbonsäure-(3)* (**16**); Zers.-P. 193–195° (Xylol).

IR (KBr): OH 2400–3100, C=O 1655; starke Banden bei 1198, 1295 und 1479; C₆H₅-Wagging 697, 759/cm.

UV (Dioxan): 286 nm (log ε 4.12), 228 (4.21).

NMR (CDCl₃): 2 C₆H₅ s τ 2.60, N-CH₃ s 6.82, C-CH₃ s 7.78.

C₁₉H₁₇NO₂ (291.3) Ber. C 78.33 H 5.88 N 4.81 Gef. C 78.62 H 6.01 N 4.60

Die gewaschene Ätherphase wurde eingeengt und an 26 g Florisil (Säule) adsorbiert; mit 3–4 l Petroläther eluierte man 148 mg (6.5%) farbloses *3-Acetoxy-1-methyl-2,5-diphenyl-pyrrol* (**18**), Schmp. 91–92° (Cyclohexan/Petroläther).

IR (KBr): C=O 1755; Aromatenbanden 1603 (mittelstark), 1578, 1557, 1488, 1468 (alle schwach); C–O 1205; arom. Wagging 695 und 762 (sehr stark), 723/cm (stark).

UV (Äthanol): 301 nm (log ε 4.33), Schulter bei 227 (4.0).

NMR (CCl₄): C₆H₅ s τ 2.66, 4-H s 3.86, N-CH₃ s 6.55, C-CH₃ s 7.95.

C₁₉H₁₇NO₂ (291.3) Ber. C 78.33 H 5.88 N 4.81

Gef. C 78.13 H 5.82 N 4.77 Mol.-Gew. 287 (osmometr. in Benzol)

Anschließend eluierte man aus der Florisil-Säule mit 3 l Benzol 199 mg (8%) **14**, Schmp. 131–132° (Petroläther).

1,3-Dimethyl-2,5-diphenyl-pyrrol (**17**)

a) 188 mg **16** erhitzte man 25 Min. unter Stickstoff im 210°-Bad, wobei 82% CO₂ austraten; 154 mg (97%) **17** wurden isoliert, Schmp. 67–68° (Petroläther).

IR (KBr): arom. CH-Wagging 699, 755, 798/cm.

b) 725 mg 1.2-Dibenzoyl-propan²⁹⁾ wurden mit 1 g Methylammonium-acetat in 10 ccm Eisessig 90 Min. gekocht, in Wasser gegossen und ausgeäthert. Nach Destillation bei 150 bis 170° (Bad)/0.001 Torr kam aus Petroläther farbloses **17**; Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit obigem Präparat.

Unabhängige Synthese von 16: 1.25 g (5.0 mMol) **11** und 420 mg (5.0 mMol) *Tetrolsäure*³⁰⁾ erhitzte man in 20 ccm Xylol 2 Stdn. unter Stickstoff auf 100°, wobei 71 Mol-% CO₂ entwickelt wurden. Beim Einengen kristallisierten 386 mg (27%) **16** mit Zers.-P. 193–195°, IR-identisch mit dem oben beschriebenen Präparat.

18 und *p-Toluidin*: 93 mg **18** und 61 mg *p-Toluidin* wurden in 2 ccm Toluol 20 Stdn. unter Stickstoff gekocht. Beim Erkalten kristallisierten 15 mg *Acet-p-toluidid*, Schmp. 145–147°; Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit authent. Material. Die Isolierung des Hydroxypyrrols gelang nicht. **18** ist resistent gegenüber Wasserstoff und Palladium-Kohle.

Umsetzungen mit Acetylchlorid und Propionsäureanhydrid

Mit Acetylchlorid: 1.01 g (4.0 mMol) **11** lösten sich in 5 ccm *Acetylchlorid* in 3 Stdn. bei 40°, wobei kräftige Rotfärbung auftrat (λ_{\max} 511 nm); in 2 Tagen traten 56% CO₂ aus. Nach Eindampfen i. Vak. nahm man in Propanol auf und isolierte nach Zusatz von 0.70 g *Natriumperchlorat*, wie oben beschrieben, 987 mg (70%) 3.5-Dimethyl-2.4-diphenyl-oxazolium-perchlorat (**19**). Bei einem zweiten Versuch erhielten wir neben 45% **19** noch 7% **13**-Hydrochlorid²⁸⁾, Zers.-P. 219–222° (Propanol).

IR (KBr): Ammonium-NH 2500–3000, C=O 1715/cm.

NMR (D₂O): tert. CH s τ 4.77, N-CH₃ s 7.47, C-CH₃ s 7.93.

C₁₀H₁₄NO]Cl (199.7) Ber. C 60.14 H 7.07 N 7.01 Gef. C 60.65 H 7.37 N 6.69

1.3-Dimethyl-4-propionyloxy-2.5-diphenyl-pyrrol (21): 2.00 g **10** und 40 ccm *Propionsäureanhydrid* entwickelten in 96 Stdn. im 90°-Bad 85% CO₂ mit einer Halbreaktionszeit von ca. 14 Stdn. Man zog das überschüss. Anhydrid i. Vak. ab und arbeitete mit Äther/Natronlauge auf. Aus der gewaschenen Ätherphase isolierte man nach Hochvak.-Destillation 1.52 g Öl, aus dem Propanol 385 mg (16%) farbloses **21** abschied, Schmp. 89.5–91.5° (Propanol). Die Mutterlauge enthielt laut IR-Spektrum weiteres **21**.

IR (KBr): C=O 1755, C–O 1146 und 1349; C₆H₅-Wagging 698 und 755/cm.

UV (CHCl₃): λ_{\max} 307 nm (log ϵ 4.20).

NMR (CDCl₃): N-CH₃ s τ 6.61, 3-CH₃ s 8.08, C₂H₅ q 7.53 und t 8.84 mit $J = 7.5$ Hz.

C₂₁H₂₁NO₂ (319.4) Ber. C 78.97 H 6.63 N 4.39 Gef. C 78.87 H 6.56 N 4.45

Dakin-West-Reaktionen weiterer 3-Methyl-2.4-diaryl-oxazolium-5-oxide

*3-Methyl-4-phenyl-2-[4-methoxy-phenyl]-oxazolium-5-oxid (33a)*¹⁷⁾

a) 2.00 g (6.6 mMol) davon entwickelten in 30 ccm CO₂-gesättigtem *Acetanhydrid* (0.1 *m* Essigsäure) in 2.5 Stdn. bei 85–95° 96% CO₂. Die für die Isolierung von **19** beschriebene Aufarbeitung ergab nach Behandlung des Perchlorats mit siedendem Wasser und Umlösen aus Propanol 130 mg (5%) 3.5-Dimethyl-4-phenyl-2-[4-methoxy-phenyl]-oxazolium-perchlorat (**35a**) mit Schmp. 178–179.5°

IR (KBr): C=N 1670, Aromatenbanden bei 1508 und 1605 stark; C–O 1096; Wagging C₆H₅ 700, 739, C₆H₄ 842/cm.

NMR (Dimethylsulfoxid-d₆): OCH₃ s τ 6.05, N-CH₃ s 6.20, C-CH₃ s 7.48.

C₁₈H₁₈NO₂]ClO₄ (379.8) Ber. C 56.96 H 4.77 N 3.68 Gef. C 57.58 H 4.74 N 3.64

²⁹⁾ R. E. Lutz und R. J. Taylor, J. Amer. chem. Soc. **55**, 1168 (1933).

³⁰⁾ F. Feist, Liebigs Ann. Chem. **345**, 100 (1906).

Die über den Alkaliauszug zu 5% isolierte *1,4-Dimethyl-5-phenyl-2-[4-methoxy-phenyl]-pyrrol-carbonsäure-(3)* (**36a**) zeigte Zers.-P. 193–195° (Xylol).

IR (KBr): C=O 1655, O–H 2400–3300/cm.

NMR (CDCl₃): OCH₃ s τ 6.18, N–CH₃ s 6.84, C–CH₃ s 7.78.

C₂₀H₁₉NO₃ (321.4) Ber. C 74.74 H 5.96 N 4.36 Gef. C 75.05 H 5.96 N 4.32

Als Neutralprodukt erhielt man nach Adsorption an Florisil und Benzol-Elution wenig *3-Acetoxy-1-methyl-2-phenyl-5-[4-methoxy-phenyl]-pyrrol* (**37a**) mit Schmp. 118–119°.

C₂₀H₁₉NO₃ (321.4) Ber. C 74.74 H 5.96 N 4.36 Gef. C 74.77 H 5.78 N 4.20

IR (KBr): C=O 1750/cm.

NMR (CCl₄ + CDCl₃): OCH₃ s τ 6.18, N–CH₃ s 6.55, COCH₃ s 7.78.

b) 900 mg **33a** erhitzte man 5 Stdn. in 30 ccm *Acetanhydrid* und 3 ccm *Eisessig* auf 80–100°. Die übliche Aufarbeitung gab 4% **35a** und als sauren Anteil 6% *Anissäure*. Das bei 170–210° (Bad)/0.001 Torr destillierte Neutralprodukt bestand aus 402 mg (45%) *1-[Methyl-anisoyl-amino]-1-phenyl-propanon-(2)* (**34a**); zähes Öl.

IR (Film): C=O 1720, Amid-I 1630/cm.

NMR (CCl₄): tert. CH s τ 3.81, OCH₃ s 6.18, N–CH₃ s 7.23, C–CH₃ s 7.82.

C₁₈H₁₉NO₃ (297.3) Ber. C 72.70 H 6.44 N 4.71 Gef. C 72.02 H 6.47 N 4.86

c) *Unabhängige Synthese von 34a*: 370 mg des *1-Methylamino-1-phenyl-propanon-hydrochlorids* (13·HCl) wurden mit 2*n* NaOH und *Anisoylchlorid* in **34a** übergeführt; nach Hochvak.-Destillation 46% Öl, IR- und NMR-identisch mit obigem Präparat.

3-Methyl-2-phenyl-4-[4-methoxy-phenyl]-oxazolium-5-oxid (**33b**)¹⁷⁾

a) 1.07 g (3.8 mMol) davon erhitzte man mit 20 ccm *Acetanhydrid* (0.1 *m* an Essigsäure) 3 Stdn. auf 97° und arbeitete wie S. 2607 auf. Aus der wäbr. Phase isolierte man mit *Natriumperchlorat* 185 mg (13%) *3,5-Dimethyl-2-phenyl-4-[4-methoxy-phenyl]-oxazolium-perchlorat* (**35b**), Schmp. 192–192.5° (Propanol).

IR (KBr): C=N 1665, Aromatenbanden 1512 und 1600/cm.

NMR (Dimethylsulfoxid-d₆): OCH₃ s τ 6.12, N–CH₃ s 6.20, 5-CH₃ s 7.48.

C₁₈H₁₈NO₂]ClO₄ (379.8) Ber. C 56.96 H 4.77 N 3.68 Gef. C 57.33 H 4.86 N 3.50

Aus der alkalischen Phase erhielt man nach Ansäuern und Umkristallisieren aus Xylol 3% *1,4-Dimethyl-2-phenyl-5-[4-methoxy-phenyl]-pyrrol-carbonsäure-(3)* (**36b**), Zers.-P. 195.5 bis 196.5° (Propanol); Schmp.-Depression der Mischung mit **36a**.

IR (KBr): O–H 2400–3200, C=O 1640; Wagging C₆H₅ 699 und 767, C₆H₄ 835/cm.

NMR (CDCl₃): C₆H₅ s τ 2.61, C₆H₄ AA'BB' 2.60–3.20, OCH₃ s 6.15, N–CH₃ s 6.85, 4-CH₃ s 7.78.

C₂₀H₁₉NO₃ (321.4) Ber. C 74.74 H 5.96 N 4.36 Gef. C 74.53 H 5.97 N 4.65

b) 4.01 g (13.4 mMol) *α-[N-Benzoyl-methylamino]-4-methoxy-phenyllessigsäure* (**32b**)¹⁷⁾ entwickelten beim 5stdg. Erwärmen mit 50 ccm *Acetanhydrid* und 3 ccm *Eisessig* auf 90–95° 65% CO₂. Nach Hydrolyse des Anhydrids und Isolierung über die Ätherphase gewann man 1.96 g (49%) *1-[N-Benzoyl-methylamino]-1-[4-methoxy-phenyl]-propanon-(2)* (**34b**), Schmp. 93.5–94.5° (Benzol/Petroläther).

NMR (CCl₄): C₆H₅ s τ 2.60, C₆H₄ zwei pseudo-d 2.78 und 3.10, 1-H s (verbreitert) 3.84, OCH₃ s 6.20, N–CH₃ 7.28, C–CH₃ s 7.87.

C₁₈H₁₉NO₃ (297.3) Ber. C 72.70 H 6.44 N 4.71 Gef. C 72.52 H 6.42 N 4.68

Dakin-West-Reaktionen C-alkylierter Oxazolium-5-oxide

N-Phenyl-*N*-acetyl-alanin (32c)

a) 4.14 g (20 mMol) **32c**³¹⁾ erwärmte man in 50 ccm *Acetanhydrid* (0.1 *m* an Essigsäure) 15 Stdn. unter Stickstoff im 110°-Bad, wobei 66% CO₂ freigesetzt wurden. Nach Erkalten wurde hydrolysiert und ein saurer Anteil (255 mg destillierbar) abgetrennt. Aus dem Neutralanteil gingen bei 135–142/0.07 Torr 1.50 g (37%) reines 2-[*N*-Acetyl-anilino]-butanon-(3) (**34c**) über; 480 mg Rückstand. *Buchanan et al.*¹⁴⁾ erhielten nach 1stdg. Kochen von *N*-Phenyl-alanin mit *Acetanhydrid* 13% **34c**.

IR (Film): C=O (Keton) 1716, Amid I 1653, Benzolschwingung 1489, 1590/cm.

NMR (CCl₄): C₆H₅ s τ 2.69, 2-H q 5.32 mit *J* = 7.5 Hz, Keton-CH₃ s 7.83, Amid-CH₃ 8.28, 1-CH₃ d 8.92 mit *J* = 7.5 Hz.

C₁₂H₁₅NO₂ (205.3) Ber. C 70.22 H 7.37 N 6.82

Gef. C 70.37 H 7.19 N 6.84 Mol.-Gew. 206 (osmometr. in Benzol)

Semicarbazon von **34c**: 82% Ausb., Schmp. 180–182° nach Umlösen aus Äthanol und Xylol.

C₁₃H₁₈N₄O₂ (262.3) Ber. C 59.52 H 6.92 N 21.36 Gef. C 60.03 H 7.09 N 20.77

b) Arbeitete man ohne Hydrolyse direkt durch Destillation auf, gelangte man zu 60–70% **34c**. Zusatz von Pyridin oder wasserfreiem Kaliumacetat änderte den Reaktionsablauf nicht.

c) 2.51 g (15.2 mMol) *N*-Phenyl-alanin erhitzte man in 25 ccm *Acetanhydrid* 20 Stdn. auf 110° (35% CO₂) und hydrolysierte nach Erkalten. Saurer Anteil: 38 mg **32c**. Das Neutralprodukt wurde an 30 g Florisil adsorbiert und durch Elution mit Essigester von Harzen getrennt. Bei der Destillation unter 0.01 Torr gingen 9% **34c** über; dann folgte bei 165–197° (Bad)/0.01 Torr eine blaßgelbe Masse, die mit Petroläther unter Zusatz von etwas Aluminiumoxid 249 mg (9%) 2,4-Bis-[*N*-acetyl-anilino]-pentanon-(3) (**38c**) ergab, Schmp. 141.5–142.5° (Petroläther).

IR (KBr): C=O (Keton) 1712, Amid I 1655; C₆H₅-Wagging 703, 753/cm.

NMR (Benzol): Vermutlich liegen im Kristall *meso*- und *d,l*-Form im 1 : 1-Verhältnis vor. Darüber hinaus tritt eine Signalverdoppelung auf, wahrscheinlich durch Rotationsbehinderung verursacht. Form A: Amid-CH₃ 2 s τ 7.77 und 7.87, CH₃-1 und CH₃-5 2 d 8.68 und 9.00 mit *J* = 7.2 Hz. Form B: Amid-CH₃ 2 s 8.35 und 8.37, CH₃-1 und CH₃-5 d 9.28 mit *J* = 7.3 Hz.

C₂₁H₂₄N₂O₃ (354.2) Ber. C 71.57 H 6.86 N 7.95

Gef. C 71.40 H 6.88 N 8.11 Mol.-Gew. 347 (osmometr. in CHCl₃)

N-Methyl-*N*-acetyl-phenylglycin (**32d**): Aus 3.00 g (14.5 mMol) **32d**³²⁾, 33 ccm *Acetanhydrid* und 2 ccm *Eiessig* traten in 5 Stdn. bei 70–80° 65% CO₂ aus. Die übliche Aufarbeitung erbrachte einen Neutralanteil, aus dem Petroläther 160 mg (7%) 1,3-Bis-[*N*-acetyl-methylamino]-1,3-diphenyl-aceton (**38d**) abschied, Schmp. 154–156° (Benzol).

IR (KBr): C=O (Keton) 1720, Amid-I 1625/cm.

NMR (Hexachlorpropen): Das aufgespaltene *N*-Methyl-Signal legt ein Gemisch von *d,l*- und *meso*-Form nahe, da auch bei 100° und 150° das Spektrum unverändert ist. 2 C₆H₅ s τ 2.72, 2 tert. CH s (verbreitert) 3.62, 2 N-CH₃ 2 s 7.21 und 7.30, 2 C-CH₃ s 7.95.

C₂₁H₂₄N₂O₃ (352.4) Ber. C 71.57 H 6.86 N 7.95

Gef. C 71.78 H 6.83 N 8.01 Mol.-Gew. 360 (osmometr. in CHCl₃)

³¹⁾ C. Paal und G. Otten, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2587 (1890).

³²⁾ R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer und F. C. Schaefer, Chem. Ber. **103**, 2611 (1970). [106/70]