

Gerhard Höfle und Wolfgang Steglich

Umwandlung von 4-Acyl- Δ^2 - und 2-Acyl- Δ^3 -oxazolonen-(5) in trisubstituierte Oxazole. Ein einfacher Zugang zu 3.3.3-Trifluor-alanin und 3.3.3-Trifluor-2-amino-propionyl-Derivaten¹⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität München

(Eingegangen am 22. Dezember 1970)

4-Acyl- Δ^2 - und 2-Acyl- Δ^3 -oxazolone-(5) **1** bzw. **5** liefern beim Erhitzen unter Cycloelimination von CO₂ trisubstituierte Oxazole **2** bzw. **6**. Im letzteren Fall tritt dabei eine formale Vertauschung der Substituenten an den Atomen 2 und 4 des Oxazolringes ein, die zu einer einfachen Synthese des 3.3.3-Trifluor-alanins und von Derivaten des [3.3.3-Trifluor-2-amino-propionyl]-benzols benutzt wird.

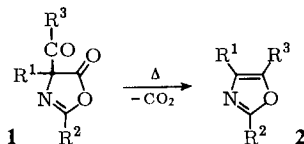
Conversion of 4-Acyl-2- and 2-Acyl-3-oxazolin-5-ones into Trisubstituted Oxazoles. A Simple Access to 3.3.3-Trifluoroalanine and 2-Amino-3.3.3-trifluoropropionyl Derivatives

4-Acyl-2- and 2-acyl-3-oxazolin-5-ones **1** and **5** on heating undergo cycloelimination of CO₂ and yield trisubstituted oxazoles **2** and **6**, respectively. In the latter case, substituents at positions 2 and 4 of the oxazole ring are formally interchanged. This permits a convenient synthesis of 3.3.3-trifluoroalanine and (2-amino-3.3.3-trifluoropropionyl)benzene derivatives.

Bei der Umlagerung von 5-Benzoyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol mit Pyridin zum 4-Methyl-2-phenyl-4-benzoyl-oxazol-(5) entsteht als Nebenprodukt 4-Methyl-2,5-diphenyl-oxazol²⁾. Sein Anteil nimmt mit steigender Reaktionstemperatur zu. Wir konnten nun zeigen, daß 4-Acyl- Δ^2 -oxazolone-(5)^{2,3)} **1** beim Erhitzen glatt in trisubstituierte Oxazole und Kohlendioxid zerfallen.

A. Thermolyse von 4-Acyl- Δ^2 -oxazolonen-(5)

4-Acyl- Δ^2 -oxazolone-(5) **1** beginnen beim Erhitzen auf 180—190° Kohlendioxid abzuspalten. Als präparativ günstig haben sich Temperaturen von 200—230° erwiesen, wobei in 5—15 Minuten eine quantitative Umsetzung erreicht wird. Aus-



¹⁾ Zum Teil in Dissertation G. Höfle, Techn. Univ. München, 1968.

²⁾ W. Steglich und G. Höfle, Chem. Ber. **102**, 883 (1969).

³⁾ W. Steglich und G. Höfle, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 4727.

⁴⁾ R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **95**, 2167 (1912); S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 134 (1910).

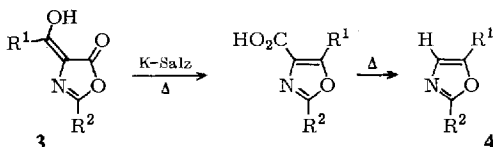
schließliche Reaktionsprodukte sind Oxazole **2**, die in hohen Ausbeuten isoliert werden können (Tab. 1). Sie erwiesen sich als identisch mit den nach *Robinson-Gabriel*⁴⁾ aus α -Acylamino-ketonen synthetisierten Vergleichspräparaten. Da 4-Acyl-oxazolone-(5)^{2,3)} oft leichter zugänglich sind als die entsprechenden α -Acylamino-ketone, bedeutet die neue Oxazolsynthese eine präparative Vereinfachung.

Tab. 1. Oxazole **2** aus 4-Acyl- Δ^2 -oxazolonen-(5) **1**

Ausgangs- Verb.	Oxazol	R ¹	R ²	R ³	% Ausb. a)	Sdp./Torr Schmp.
1a	2a	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	87	75°/0.15 49--50°
1b	2b	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	95	125°/1 45--46°
1c	2c	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	91	90°/0.1
1d	2d	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	76	80--82°
1e	2e	CH ₃	C ₆ H ₅	OCH ₃	72	85°/0.15
1f	2f	CH ₃	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	71	140°/0.2 35--37°

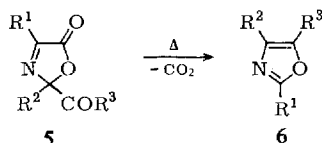
a) Nur bei **1b** optimiert.

Die Umwandlung von **1** in **2** erinnert an die Überführung der 4-[1-Hydroxy-alkylden]-oxazolone-(5) **3** in disubstituierte Oxazole **4**, die allerdings zweistufig verläuft^{5,6)}. Ein Versuch, **3** durch Erhitzen direkt in **4** zu verwandeln, verlief unübersichtlich und mit schlechter Ausbeute⁷⁾.



B. Thermolyse von 2-Acyl- Δ^3 -oxazolonen-(5)

Wie die 4-Acyl- Δ^2 -oxazolone-(5) zerfallen auch 2-Trifluormethyl-2-acyl- Δ^3 -oxazolone-(5) (**5**, R² = CF₃)⁸⁾ bei 200–230° in Oxazole **6** und Kohlendioxid. Im Unterschied zur erstgenannten Reaktion werden dabei die Reste R¹ und R² am Oxazolern vertauscht. Daraus ergeben sich präparative Konsequenzen, die im Abschnitt D behandelt werden.



Interessanterweise tritt bei den 2-Phenyl-Derivaten **5** (R² = C₆H₅) die Oxazolbildung bereits bei 100–130° ein. Die Untersuchung bleibt hier allerdings auf Sonder-

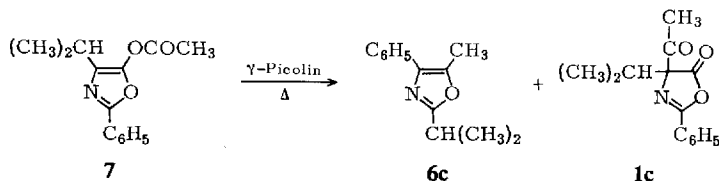
5) *J. W. Cornforth* und *H. T. Huang*, *J. chem. Soc. [London]* **1948**, 1960; *J. W. Cornforth* und *E. Cookson*, ebenda **1952**, 1085; vgl. *F. Korte* und *K. Störiko*, *Chem. Ber.* **93**, 1033 (1960).

6) *J. W. Cornforth* in *The Chemistry of Penicillin*, S. 694, Princeton University Press, Princeton 1949.

7) *L. c.*⁶⁾, S. 705.

8) *W. Steglich* und *G. Höfle*, *Chem. Ber.* **102**, 899 (1969).

fälle beschränkt, da 2-Phenyl-2-acyl- Δ^3 -oxazolone-(5) nur als 4-tert.-Butyl-Derivate rein erhalten werden können³⁾. Bereits 4-Isopropyl-Derivate sind nur im Gemisch mit den 4-Acyl-Verbindungen **1** zugänglich. Da die 4-Acyl-oxazolone erst bei wesentlich höheren Temperaturen zerfallen als die 2-Acyl-Derivate, überstehen sie deren Ther-



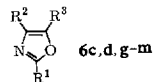
molyse unverändert. So erhält man durch Erhitzen von 5-Acetoxy-4-isopropyl-2-phenyl-oxazol (**7**) mit γ -Picolin ein Gemisch von 45% **6c** und 55% **1c**. **6c** kann nach alkalischer Hydrolyse von **1c** zur *N*-Acyl-aminosäure²⁾ leicht in reiner Form isoliert werden.

Ähnlich entsteht bei der Umlagerung von 5-Benzoyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol mit Pyridin²⁾ neben **1d** ein Gemisch der isomeren Oxazole **2d** und **6d**. Seine Zusammensetzung hängt stark von den Reaktionsbedingungen ab. Nach 4stündigem Kochen in Pyridin werden beispielsweise 11% **2d** und **6d** im Verhältnis 1 : 3 isoliert. Vor Kenntnis der 2-Acyl-oxazolone und ihres thermischen Verhaltens wurde der Oxazol-Fraktion allein Struktur **2d** zugeschrieben²⁾.

Die Umwandlung **5** \rightarrow **6** ist auch für die Dakin-West-Reaktion von Bedeutung. Hier reicht die übliche Reaktionstemperatur von 100–130° aus, intermediär entstehende 2-Acyl-oxazolone in Oxazole **6** zu spalten⁹⁾.

Die dargestellten Oxazole **6** sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2. Oxazole **6** aus 2-Acyl- Δ^3 -oxazolonen-(5) **5**



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	% Ausb. ^{a)}	Sdp./Torr Schmp.
6c	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	22 ^{b)}	125°/0.7
6d	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	8 ^{b)}	135°/0.5
6g	C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	OCH ₃	55	120°(Bad)/0.2
6h	CH ₃	CF ₃	OCH ₃	26 ^{c)}	60°/10 26–28°
6i	CH ₃	CF ₃	C ₆ H ₅	94	70°/0.1 36–37°
6j	C ₆ H ₅	CF ₃	OCH ₃	47 ^{d)}	90°/0.3 76–77°
6k	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	OCH ₃	51 ^{c)}	85°/11
6l	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	91	110°/10
6m	CH ₃	CF ₃	C ₆ H ₄ –NO ₂ –(<i>p</i>)	61	88–90°

^{a)} Nur bei **6i** und **6l** optimiert.

^{b)} Bezogen auf eingesetztes 5-Acyloxy-oxazol.

^{c)} Infolge niedriger Siedepunkte nur langsame Umwandlung bei Normaldruck.

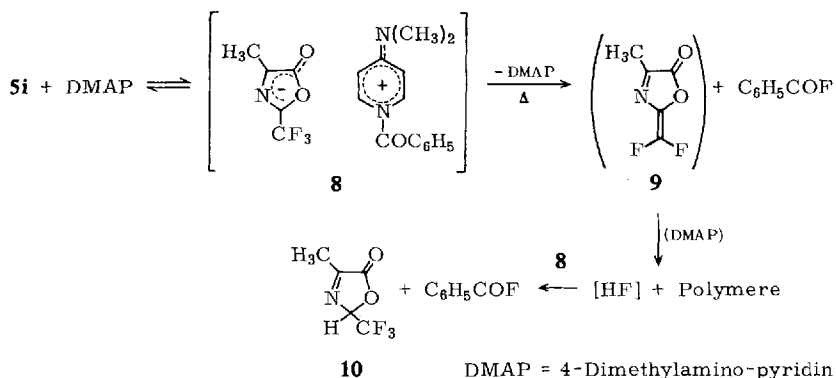
^{d)} Merkliche Zersetzung bei Thermolyse.

⁹⁾ W. Steglich und G. Höfle, Chem. Ber., in Vorbereitung.

Die Isomeren **2** und **6** zeigen im NMR-Spektrum Unterschiede, an denen sie leicht erkannt werden können. So ergibt ein 2-ständiger Phenylrest zwei getrennte Multiplets bei $\delta = 7.4$ und 8.1 , ein 4-ständiger ein breites Multipllett bei $7.1 - 7.8$. Das Dublett der 4-Isopropylgruppe in **2c** erscheint bei höherem Feld als das der 2-Isopropylgruppe in **6c** ($\delta = 1.25$ bzw. 1.33).

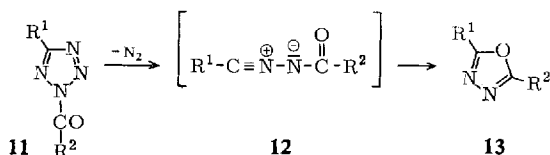
Abschließend sei eine Nebenreaktion erwähnt, die bei der Thermolyse von 2-Trifluormethyl-2-acyl- Δ^3 -oxazolonen-(5) auftritt, wenn noch Spuren des zu ihrer Synthese benötigten 4-Dimethylamino-pyridins³⁾ vorhanden sind. Erhitzt man z. B. **5i**, ohne den Katalysator vorher abzutrennen, so entsteht mit 15% Ausbeute ein 2:1-molares Gemisch aus Benzoylfluorid und 4-Methyl-2-trifluormethyl- Δ^3 -oxazolonen-(5) (**10**). Gleichzeitig ist starke Verharzung zu beobachten. Setzt man 5 Mol-% 4-Dimethylamino-pyridin zu, so steigt die Ausbeute an Gemisch auf 83%. Umgekehrt wird die Nebenreaktion durch Zusatz von etwas *p*-Toluolsulfonsäure fast völlig unterdrückt.

Die Produktbilanz wird durch ein Reaktionsschema erklärt, wonach aus **5i** und 4-Dimethylamino-pyridin ein Ionenpaar **8**³⁾ entsteht, das bei höherer Temperatur in Benzoylfluorid und 4-Methyl-2-difluormethylen- Δ^3 -oxazolonen-(5) (**9**) zerfällt. Nach Polymerisation von **9** wird HF freigesetzt, das das Ionenpaar **8** dann unter Bildung von Benzoylfluorid und **10** zerlegt.



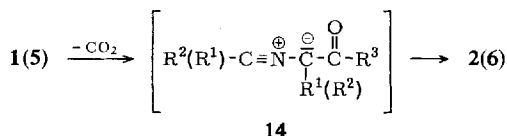
C. Zum Mechanismus

Die Thermolyse der Acyl-oxazolone schließt sich mechanistisch eng an die von Huisgen und Mitarbb.¹⁰⁾ aufgefundene Umwandlung der 2-Acyl-tetrazole **11** in Oxadiazole **13** an:



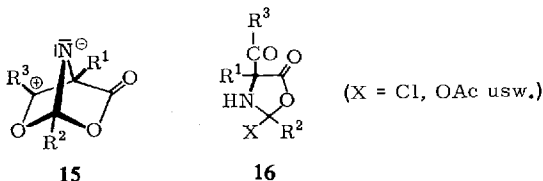
¹⁰⁾ 10a) R. Huisgen, J. Sauer, H. J. Sturm und J. H. Markgraf, Chem. Ber. **93**, 2106 (1960);
10b) R. Huisgen, Angew. Chem. **72**, 359 (1960).

Wie hier unter N_2 -Abspaltung *N*-Acyl-nitrilimine **12**, so entstehen aus **1** bzw. **5** unter Cycloeliminiierung von CO_2 *C*-Acyl-nitril-Ylide **14**, die sich unter Ladungsausgleich zu den Oxazolen **2** bzw. **6** stabilisieren¹¹⁾. Der zweite Schritt erfolgt dabei so schnell, daß der Dipol **14** nicht mit externen Reagentien, wie Maleinester-nitril oder tert.-Butylalkohol abgefangen werden kann. Daß **14** tatsächlich die Zwischenstufe ist, lehren unabhängige Versuche mit 2,2-dialkylsubstituierten Oxazolonen-(5), bei denen sich das thermisch erzeugte Nitril-Ylid durch Addukt-Bildung nachweisen



läßt¹²⁾. In Übereinstimmung damit folgt die Oxazol-Bildung der ersten Reaktionsordnung¹³⁾ und wird in ihrer Geschwindigkeit durch Zusatz von 25 Mol-% Natriumacetat oder 10 Mol-% *p*-Toluolsulfonsäure nicht wesentlich beeinflusst. Erhitzt man das Hydrochlorid von **1b** auf 100°, so schmilzt es unter HCl-Abgabe, ohne in das Oxazol überzugehen.

Damit werden Zwischenstufen wie der bicyclische Dipol **15** oder ein nach Anlagerung von HX gebildetes Oxazolidon **16**¹⁴⁾ unwahrscheinlich. Gegen **15** spricht auch, daß das 4-Methyl-2-phenyl-4-trifluoracetyl- Δ^2 -oxazolonen-(5) etwas leichter in das



Oxazol übergeht als die 4-Acetyl-Verbindung¹⁵⁾. Wäre **15** die Zwischenstufe, so sollte eine Trifluormethylgruppe R^3 die Ausbildung der positiven Ladung am benachbarten Kohlenstoffatom erschweren.

Bemerkenswerterweise zersetzen sich die 2-phenylsubstituierten 4-Acyl-oxazolone **1** erst bei wesentlich höheren Temperaturen als die entsprechenden 2-Acyl-Derivate **5**. Dieser Effekt ist mit einer besseren Stabilisierung des Nitril-Ylids **14** im Falle von **5** nicht zu erklären, er spiegelt aber die Tatsache wider, daß von beiden Isomeren die

¹¹⁾ Über **14** verläuft möglicherweise auch die Oxazol-Synthese von *M. Lora-Tamayo*, *R. Madroñero* und *H. Leipprand*, *Chem. Ber.* **97**, 2230 (1964).

¹²⁾ *W. Steglich*, *G. Höfle* und *P. Gruber*, Publikation in Vorbereitung. Nitril-Ylide wurden auf anderem Wege bereits von *R. Huisgen* et al. dargestellt; vgl. *R. Huisgen*, *Helv. chim. Acta* **50**, 2421 (1967), und vorhergehende Mitteilungen.

¹³⁾ Bei **1b** NMR-spektroskopisch verfolgt: $k_1 = 1.6 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ bei 200°.

¹⁴⁾ Die Cycloeliminiierung von CO_2 bei *N*-Methylverbindungen vom Typ **16** wurde als Teilschritt der Dakin-West-Reaktion sek. Aminosäuren postuliert; vgl. *R. Knorr* und *R. Huisgen*, *Chem. Ber.* **103**, 2598 (1970).

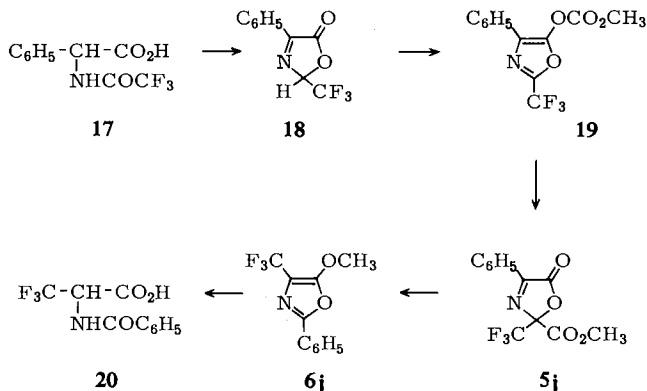
¹⁵⁾ *J. Lepschy*, unveröffentlicht.

4-Acyl-Verbindungen die thermodynamisch stabileren sind³⁾. Ein 2-Trifluormethyl-Rest verfestigt dagegen die Δ^3 -Oxazolone-Struktur **5** so¹⁶⁾, daß hier etwa die gleiche Zerfallstemperatur wie bei **1** beobachtet wird. Wäre die freie Enthalpie des entstehenden Nitril-Ylids für die Aktivierungsenergie entscheidend, so sollten die Trifluormethyl-Verbindungen infolge der besseren Stabilisierung der negativen Teilladung in **14** leichter zerfallen als die entsprechenden Phenyl-Derivate. In Übereinstimmung damit zeigen die 2-Benzoyl- und 2-[*p*-Nitro-benzoyl]- Δ^3 -oxazolone **5i** und **5m** keinen nennenswerten Unterschied in den Zerfallsgeschwindigkeiten. Die NMR-spektroskopisch abgeschätzten Halbwertszeiten betragen bei 200° in beiden Fällen 6 ± 1 Min. Bei den 2-Acyl-tetrazolen **11** wird dagegen die Reaktionsgeschwindigkeit etwa um den Faktor 10 erhöht, wenn man den Benzoyl- durch den *p*-Nitro-benzoyl-Rest ersetzt^{10b)}.

Während sich bei den 2-Acyl-tetrazolen die Stabilisierung des entstehenden Dipols bereits im Übergangszustand bemerkbar macht¹⁰⁾, wird bei den Acyl-oxazolonen die Aktivierungsschwelle der Thermolyse vorwiegend vom Energieinhalt der Ausgangsverbindungen bestimmt.

D. Präparative Anwendungen

Die Vertauschung der Substituenten R¹ und R² bei der Thermolyse von 2-Acyl- Δ^3 -oxazolonen **5** gestattet die Umwandlung von *N*-Trifluoracetyl- α -amino-säuren in die isomeren 3.3.3-Trifluor-*N*-acyl-alanine. Sie sei am Beispiel des *C*-Phenyl-*N*-trifluoracetyl-glycins (**17**) näher ausgeführt.

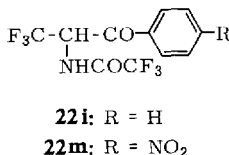
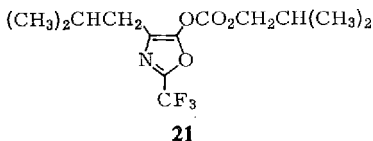


Ausgangspunkt ist das Δ^3 -Oxazolone **18**, das durch Umsetzung von *C*-Phenyl-glycin oder **17** mit Trifluoressigsäureanhydrid erhalten wird. *O*-Acylierung mit Chlorameisensäure-methylester/Triäthylamin²⁾ liefert **19**, das mit 4-Dimethylamino-pyridin zu **5j** umgelagert wird³⁾. Thermolyse zu **6j** und anschließende Hydrolyse mit HBr/Eisessig¹⁷⁾ führt zu einem Gemisch von 3.3.3-Trifluor-*N*-benzoyl-alanin (**20**) und seinem Methylester.

¹⁶⁾ Vgl. *W. Steglich*, Fortschr. chem. Forsch. **12** (1), 77 (1969).

¹⁷⁾ Zur Hydrolyse der 5-Alkoxy-oxazole vgl. z. B. *J. W. Cornforth*, in *R. C. Elderfield*, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, S. 325, J. Wiley & Sons, New York 1956.

Um 3.3.3-Trifluor-alanin^{18,19} darzustellen, geht man vorteilhaft vom 2-Trifluor-methyl-4-isobutyl- Δ^3 -oxazol-(5)²⁰ aus. Über das 5-Isobutyloxycarbonyloxy-oxazol **21** und die nicht isolierten Zwischenstufen **51** und **61** wird die Aminosäure mit 44% Gesamtausbeute erhalten.



Hydrolyse der 4-Trifluormethyl-5-aryl-oxazole **6i** und **6m** mit konz. Salzsäure liefert 3.3.3-Trifluor-2-amino-propiofenone, die als Trifluoracetyl-Derivate **22i** und **22m** charakterisiert wurden.

Beschreibung der Versuche²¹⁾

2.4-Dimethyl-5-phenyl-oxazol (2a): 2.17 g (10 mMol) **2.4-Dimethyl-4-benzoyl- Δ^2 -oxazol-(5) (1a)**³⁾ wurden 10 Min. auf 215° erhitzt. Nach dem Abkühlen nahm man in Methanol/*n* NaOH (1 : 1) auf und erwärmte 1 Stde. auf 60°. Dann wurde mit Äther extrahiert, die organische Phase i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 1.50 g (87%), Sdp._{0.15} 75°, aus Petroläther Schmp. 45–46°, nach gaschromatographischer Reinigung einer 0.5 mg-Probe 49–50° (Lit.²²⁾: 51–52°).

IR (Film): 1660 (st), 1600/cm (sst).

NMR (CCl₄): δ = 2.36 (s) [3]; 2.45 (s) [3]; 7.5 (m) [5].

4.5-Dimethyl-2-phenyl-oxazol (2b): 1.20 g **4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl- Δ^2 -oxazol-(5) (1b)**²⁾ wurden 10 Min. auf 225° erhitzt. Ausb. 0.97 g (100%), nach dem NMR-Spektrum rein. Nach Destillation i. Vak. Ausb. 0.85 g (95%), Sdp.₁ 125°, Schmp. 45–46 (Lit.²³⁾: 50–55°).

IR (KBr): 1650 (st), 1560/cm (st).

NMR (CCl₄): δ = 2.04 (verbr. s) [3]; 2.12 (verbr. s) [3]; 7.3 (m) [3]; 8.0 (m) [2].

5-Methyl-4-isopropyl-2-phenyl-oxazol (2c): 6.8 g **4-Isopropyl-2-phenyl-4-acetyl- Δ^2 -oxazol-(5) (1c)**²⁾ wurden 10 Min. auf 230° erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. destilliert. Ausb. 5.1 g (91%), farbloses Öl vom Sdp._{0.1} 90°.

NMR (CCl₄): δ = 1.25 (d, *J* = 7 Hz) [6]; 2.26 (s) [3]; 2.82 (m) [1]; 7.4 (m) [3]; 8.1 (m) [2].

C₁₃H₁₅NO (201.3) Ber. C 77.57 H 7.51 N 6.96 Gef. C 76.91 H 7.43 N 6.78

4-Methyl-2.5-diphenyl-oxazol (2d): 1.19 g **4-Methyl-2-phenyl-4-benzoyl- Δ^2 -oxazol-(5) (1d)**²⁾ wurden 20 Min. auf 220° erhitzt. Das Rohprodukt (1.04 g) enthielt nach dem NMR-

¹⁸⁾ F. Weygandt, W. Steglich und W. Oettmeier, Chem. Ber. **103**, 818 (1970).

¹⁹⁾ F. Weygand, W. Steglich und F. Fraunberger, Angew. Chem. **79**, 822 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 807 (1967).

²⁰⁾ F. Weygand, W. Steglich und H. Tanner, Liebigs Ann. Chem. **658**, 128 (1962).

²¹⁾ Die IR-Spektren wurden mit einem Infracord 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.

²²⁾ M. Bachstsz, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 3163 (1914).

²³⁾ O. Diels und D. Riley, Ber. dtsh. chem. Ges. **48**, 897 (1915).

Spektrum 8% 2-Benzamino-propiofenon. Nach Umkristallisieren aus CCl_4 /Petroläther Ausb. 0.76 g (76%), Schmp. 80–82°; identisch mit einer nach l. c.²⁴⁾ dargestellten authent. Probe.

NMR (CCl_4): $\delta = 2.44$ (s) [3]; 7.4 (m) [8]; 8.0 (m) [2].

5-Methoxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol (**2e**): 1.9 g 4-Methyl-2-phenyl-4-methoxycarbonyl- Δ^2 -oxazol-(5) (**1e**)²⁾ wurden 30 Min. auf 225° erhitzt. Nach Aufarbeiten wie bei **2a** Ausb. 1.1 g (72%), Sdp._{0.15} 85°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (189.2) Ber. C 69.83 H 5.86 N 7.40 Gef. C 69.92 H 5.96 N 7.67

4-Methyl-2-phenyl-5-äthoxycarbonyl-oxazol (**2f**): 3.25 g 4-Methyl-2-phenyl-4-äthoxalyl- Δ^2 -oxazol-(5) (**1f**)²⁾ wurden 10 Min. auf 230° erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. destilliert. Ausb. 1.9 g (71%), Sdp._{0.2} 140°, Schmp. 35–37° (Lit.²⁵⁾: 45–46°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (231.3) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06 Gef. C 67.58 H 5.65 N 6.03

5-Methyl-2-isopropyl-4-phenyl-oxazol (**6c**)

a) 9.0 g (36.7 mMol) 5-Acetoxy-4-isopropyl-2-phenyl-oxazol (**7**)²⁾ wurden in 50 ccm Benzol mit 30 mg 4-Dimethylamino-pyridin versetzt. Nach 100 Min. lag ein Gemisch aus 23% **7**, 37% **1c** und 40% 4-Isopropyl-2-phenyl-2-acetyl- Δ^3 -oxazol-(5) (**5c**) vor (NMR-Spektrum!), Zur Entfernung des Katalysators gab man 5 Tropfen konz. Schwefelsäure zu, schüttelte 10 Min. und filtrierte nach Zusatz von etwas MgSO_4 . Das eingedampfte Filtrat wurde auf 120–130° erhitzt. Nach Beendigung der lebhaften Gasentwicklung (Dauer ca. 10 Min.) wurde in wenig Methanol gelöst, mit 150 ccm 2*n* NaOH versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend engte man i. Vak. ein, schüttelte mit Äther aus und dampfte die organische Phase nach Trocknen ein. Ausb. 1.92 g (26%) NMR-spektroskopisch reines Oxazol **6c**. Nach Destillation i. Vak. Ausb. 1.65 g (22%), Sdp._{0.7} 125°.

IR (Film): 1610 (m), 1590 (st), 1570/cm (st).

NMR (CCl_4): $\delta = 1.33$ (d, $J = 7$ Hz) [6]; 2.42 (s) [3]; 3.0 (m) [1]; 7.1–7.8 (m) [5].

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ (201.3) Ber. C 77.57 H 7.51 N 6.96 Gef. C 76.71 H 7.42 N 6.85

b) 1.0 g (4.1 mMol) **7** wurden in 1.5 ccm γ -Picolin 15 Min. auf 140° erhitzt. Nach dem NMR-Spektrum entstanden dabei 45% Oxazol **6c** und 55% **1c**. Es wurde bei 40°/0.2 Torr eingedampft und wie bei a) aufgearbeitet. Ausb. 0.35 g (42%) **6c**, NMR-spektroskopisch rein. Verwendung von Pyridin bei 120° (100°) anstelle von Picolin ergab nur 40% (36%) **6c** im Rohprodukt.

2-Methyl-4,5-diphenyl-oxazol (**6d**): 5.5 g (31.5 mMol) 4-Methyl-2-phenyl-oxazol-(5) wurden mit 3.8 ccm (33 mMol) Benzoylchlorid und 4.6 ccm (33 mMol) Triäthylamin in Tetrahydrofuran nach l. c.²⁾ acyliert. Das erhaltene Gemisch aus 60% 5-Benzoyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol und 40% 4-Methyl-2-phenyl-4-benzoyl- Δ^2 -oxazol-(5) (**1d**) wurde in 30 ccm Pyridin 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampfte i. Vak. ein, kochte 8 Stdn. mit 20 ccm Methanol und 100 ccm *n* NaOH, extrahierte mit Äther, engte den Extrakt ein und trennte durch Zugabe von Petroläther ca. 1 g 2-Benzamino-propiofenon ab. Die nach dem NMR-Spektrum ketonfreie Mutterlauge wurde nach Eindampfen i. Vak. destilliert. Ausb. 0.80 g (11%), Sdp._{0.5} 135°; nach dem NMR-Spektrum ein Gemisch aus 75% **6d** und 25% **2d**, in jeder Hinsicht mit dem Gemisch der authent. Verbindungen²⁶⁾ identisch.

²⁴⁾ J. Lister und R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **101**, 1297 (1912).

²⁵⁾ H. J. Jakobsen, E. H. Larsen, P. Madsen und S. O. Lawesson, Ark. Kemi **24**, 519 (1965).

²⁶⁾ Nach R. A. Jeffreys, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4823, dargestellt; Sdp._{0.4} 140°.

5-Methoxy-2-tert.-butyl-4-phenyl-oxazol (**6g**): 1.5 g *4-tert.-Butyl-2-phenyl-2-methoxycarbonyl- Δ^3 -oxazolone-(5)* (**5g**)²⁷⁾ wurden auf 140° erhitzt, bis die Gasentwicklung aufhörte (ca. 5 Min.). Anschließend wurde mit *n NaOH* und etwas Methanol 1 Stde. auf 80° erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde i. Vak. destilliert (Badtemp. 120°/0.2 Torr). Ausb. 1.05 g (83 %). Das Rohprodukt wurde nach Zugabe von Petroläther und Abfiltrieren eines geringen Kristallsats erneut destilliert. Ausb. 0.70 g (55 %), farbloses Öl.

NMR (CCl₄): δ = 1.35 (s) [9]; 3.95 (s) [3]; 7.2 (m) [3]; 7.7 (m) [2].

C₁₄H₁₇NO₂ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 71.59 H 7.47 N 6.27

5-Methoxy-2-methyl-4-trifluormethyl-oxazol (**6h**): 12 g *4-Methyl-2-trifluormethyl-2-methoxycarbonyl- Δ^3 -oxazolone-(5)* (**5h**)⁸⁾ wurden bei 250° Badtemp. 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde destilliert. Ausb. 7.2 g, Sdp.₁₀ 60–70°, nach dem NMR-Spektrum ein Gemisch gleicher Teile **5h** und **6h**. Es wurde 1 Stde. mit *n NaOH* gerührt und dann mit Methylenchlorid das nicht hydrolysierbare *Oxazol* **6h** extrahiert. Abdampfen des getrockneten Lösungsmittels und Destillation i. Vak. lieferte ein farbloses Öl, das in der Vorlage erstarrte. Ausb. 2.5 g (26 %), Sdp.₁₀ 60°, Schmp. 26–28°.

IR (Film): 1680/cm (sst).

NMR (CCl₄): δ = 2.35 (s) [3]; 4.09 (s) [3].

C₆H₆F₃NO₂ (181.3) Ber. C 39.79 H 3.34 N 7.73 Gef. C 39.73 H 3.41 N 7.63

2-Methyl-4-trifluormethyl-5-phenyl-oxazol (**6i**)

a) 16.0 g *4-Methyl-2-trifluormethyl-2-benzoyl- Δ^3 -oxazolone-(5)* (**5i**)^{8,28)} und 50 mg *p-Toluolsulfonsäure* wurden 10 Min. auf 230° erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. destilliert. Ausb. 12.6 g (94 %), Sdp._{0,1} 70°, aus Petroläther Schmp. 36–37°.

NMR (CCl₄): δ = 2.50 (s) [3]; 7.5 (m) [5].

b) *Ohne Säurezusatz*: 33.6 g **5i**²⁸⁾ wurden 20 Min. auf 220–235° erhitzt. Anschließend wurde destilliert. Ausb. 14.3 g unreines **6i**, Sdp._{0,2} 70–120°, und sehr viel polymerer Rückstand. Die Kühlfalle enthielt 5.0 g einer farblosen, stechend riechenden Flüssigkeit, die bei 40–41°/10 Torr vollständig destillierte. Nach Gaschromatogramm, IR- und NMR-Spektrum bestand sie aus einem Gemisch von 1 Mol *4-Methyl-2-trifluormethyl- Δ^3 -oxazolone-(5)* (**10**) und 2.05 Mol *Benzoylfluorid*. Bei der Umsetzung von 0.35 g Gemisch mit 1 ccm *Anilin* wurden 0.30 g (90 %) *Benzanilid* erhalten.

c) Jeweils 0.5 g reines **5i** wurden 15 Min. auf 230–235° erhitzt. Anschließend wurde NMR-spektroskopisch auf das Verhältnis **10** : **6i** untersucht:

1. Kolben mit Natronlauge gespült und getrocknet: 14 : 86;

2. + 10 mg *4-Dimethylamino-pyridin*: 83 : 17.

5-Methoxy-4-trifluormethyl-2-phenyl-oxazol (**6j**): 6.8 g *2-Trifluormethyl-4-phenyl-2-methoxycarbonyl- Δ^3 -oxazolone-(5)* (**5j**)³⁾ wurden 20 Min. auf 230° erhitzt. Trotz beendeter *Oxazol*-Bildung (NMR-Spektrum!) war infolge von Zersetzung weitere Gasentwicklung zu beobachten. Sie konnte auch durch Zusatz von Spuren Säure nicht verhindert werden. Nach Destillation i. Vak. Ausb. 2.7 g (47 %), Sdp._{0,3} 90°, aus CCl₄/Petroläther Schmp. 76 bis 77°.

Ein 1.2-g-Ansatz lieferte nach 10 Min. bei 240° 0.64 g (63 %).

C₁₁H₈F₃NO₂ (243.2) Ber. C 54.33 H 3.32 N 5.77 Gef. C 54.28 H 3.37 N 5.87

²⁷⁾ Aus *4-tert.-Butyl-2-phenyl-oxazolone-(5)* nach l. c.²⁾ und l. c.³⁾ ohne Charakterisierung der Zwischenstufen dargestellt.

²⁸⁾ Rohprodukt, enthält noch ca. 20 mg des zur Synthese verwendeten 4-Dimethylamino-pyridins.

5-Methoxy-4-trifluormethyl-2-isobutyl-oxazol (**6k**): 4.7 g 2-Trifluormethyl-4-isobutyl-2-methoxycarbonyl- Δ^3 -oxazol-(5) (**5k**)³⁾ wurden 30 Min. bei 250–260° Badtemp. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde bei 180°/100 Torr destilliert. Ausb. 3.95 g, enthielt nach dem NMR-Spektrum ca. 75% Oxazol. Zur Reinigung fraktioniert destilliert: Ausb. 2.0 g (51%), Sdp.₁₁ 85°.

NMR (CCl₄): δ = 1.00 (d, J = 6.5 Hz) [6]; 2.1 (m) [1]; 2.55 (verzerrtes d) [2]; 4.10 (s) [3].

C₉H₁₂F₃NO₂ (223.2) Ber. C 48.43 H 5.42 N 6.28 Gef. C 48.22 H 5.45 N 6.23

5-Isobutyloxy-4-trifluormethyl-2-isobutyl-oxazol (**6l**): 4.5 g 2-Trifluormethyl-4-isobutyl-2-isobutyloxy-carbonyl- Δ^3 -oxazol-(5) (**5l**)³⁾ wurden 15 Min. auf 235° erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. destilliert. Ausb. 3.5 g (91%), Sdp.₁₀ 110°.

C₁₂H₁₈F₃NO₂ (265.3) Ber. C 54.33 H 6.84 N 5.28 Gef. C 54.00 H 7.00 N 5.28

2-Methyl-4-trifluormethyl-5-[*p*-nitro-phenyl]-oxazol (**6m**): 2.1 g 4-Methyl-2-trifluormethyl-2-[*p*-nitro-benzoyl]- Δ^3 -oxazol-(5) (**5m**)³⁾ wurden 5 Min. auf 220° erhitzt. Beim Verrühren mit 20 ccm CCl₄ und nach Zusatz von etwas Petroläther schied sich braune Schmier ab. Die hellgelbe Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Äther gelöst und durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 1.10 g (61%), Schmp. 86–89°, aus Äther/Petroläther 88–90°.

C₁₁H₇F₃N₂O₃ (272.2) Ber. C 48.54 H 2.59 N 10.29 Gef. C 48.91 H 2.61 N 10.37

Kinetische Untersuchung der Thermolyse von **1b**

a) 5 Proben von jeweils 0.1 g **1b** wurden in dünnwandigen Glasröhrchen gleichzeitig in ein 200° heißes Bad gebracht. Nach 2, 4, 10, 15 und 25 Min. wurde jeweils das NMR-Spektrum einer Probe (in CCl₄) aufgenommen. Die Integration der 4-Methyl-Signale von **1b** bzw. **2b** ergab folgende Werte für den Gehalt an **1b**: 81, 68, 36, 24 und 10%. Die graphische Auswertung nach 1. Ordnung lieferte eine Gerade, $k_1 = 1.7 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$; $\tau_{1/2} = 7 \text{ Min.}$

b) *Einfluß von Zusätzen*: 3 Proben zu 0.1 g wurden wie bei a) 6 Min. auf 200° erhitzt, gemeinsam abgekühlt und auf das Verhältnis von **1b** : **2b** untersucht.

1. Ohne Zusatz: 46 : 54;

2. + 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure: 40 : 60;

3. + 10 mg Natriumacetat: 22 : 78.

Versuche, Zwischenstufen der Thermolyse abzufangen

a) 50 mg (0.18 mMol) **5i** und 0.1 ccm (1 mMol) *tert.*-Butylalkohol wurden im Einschlußrohr 10 Min. auf 240° erhitzt. Die Destillation im waagerechten Rohr bei 100°/0.2 Torr ergab ausschließlich **6i** ohne nennenswerten Rückstand.

b) 0.1 g (0.46 mMol) **1b** und 0.2 g (1.8 mMol) Maleinsäure-methylester-nitril wurden 10 Min. im Einschlußrohr auf 230° erhitzt. Das bei 150°/0.2 Torr destillierte Reaktionsgemisch bestand nach dem NMR-Spektrum aus **2b**, **1b** und wenig *Fumarsäure-methylester-nitril*. Weitere Signale fehlten.

Vergleich der Thermolysegeschwindigkeiten von 5i und 5m: Jeweils 0.1 g **5i** und **5m** wurden im NMR-Röhrchen gleichzeitig in ein 200° heißes Bad gebracht. Nach 6 Min. zeigte das NMR-Spektrum im Methylbereich, daß **5i** zu 43% und **5m** zu 42% in das entsprechende Oxazol übergegangen war.

4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazol-(5)-hydrochlorid: In eine Lösung von 0.35 g **1b** in 10 ccm absol. Toluol leitete man bei Raumtemp. trockenen *Chlorwasserstoff* ein. Es schied sich ein Öl ab, das beim Anreiben kristallisierte. Das Kristallisat wurde unter Toluol ver-

rieben, abgesaugt und bei 50°/0.2 Torr getrocknet. Ausb. 0.30 g (74%), Schmp. 95–97° (Zers.).

IR (Nujol): 3600–2100 (m), 1890 (st)²⁹, 1760 (sst), 1650/cm (sst).

C₁₂H₁₁NO₃·HCl (253.7) Ber. C 56.81 H 4.77 N 5.52 Gef. C 56.97 H 5.16 N 5.65

Eine 50-mg-Probe, die 30 Min. auf 100° erhitzt worden war, destillierte bei 120°/0.2 Torr ohne Rückstand. Das Destillat bestand nach dem IR- und NMR-Spektrum aus reinem Ausgangsmaterial **1b**. In einer Bombe 30 Min. auf 120° erhitzt und anschließend destilliert, lieferte das Hydrochlorid ein Gemisch aus **2b**, **1b** und 2-Benzamino-butanon-(3) im Molverhältnis von ca. 3 : 2 : 1 (NMR-Spektrum).

3.3.3-Trifluor-N-benzoyl-alanin (**20**): 0.62 g 5-Methoxy-4-trifluormethyl-2-phenyl-oxazol (**6j**) wurden in 6 ccm 36proz. HBr/Eisessig 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit 15 ccm Wasser versetzt und weitere 30 Min. gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. wurde zwischen Wasser und Essigester verteilt und die Essigesterphase mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure fiel **20** aus. Ausb. 0.195 g (31%), Schmp. 149–151°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit einer authent. Probe^{18,30}. Zuweilen fiel die Verbindung auch in einer stabileren Form vom Schmp. 161–162° an, die sich im IR-Spektrum nicht unterscheidet.

Aus der Essigesterphase wurde nach Trocknen und Eindampfen der 3.3.3-Trifluor-N-benzoyl-alanin-methylester isoliert. Ausb. 0.25 g (38%), Schmp. 108–110° aus Chloroform/Petroläther.

IR (KBr): 3200 (st), 1745 (sst), 1650 (sst), 1510/cm (st).

In jeder Beziehung identisch mit einer aus **20** und Diazomethan erhaltenen Probe.

3.3.3-Trifluor-alanin

a) 2.0 g (9 mMol) 5-Methoxy-4-trifluormethyl-2-isobutyl-oxazol (**6k**) wurden mit 20 ccm konz. Salzsäure 2.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde mit Toluol nachgedampft, in Chloroform suspendiert und das Salz durch Zugabe von Triäthylamin in Lösung gebracht. Es wurde vom Unlöslichen abfiltriert und die Aminosäure durch Zugabe von Eisessig ausgefällt¹⁸. Ausb. 1.0 g (77%); nach Sublimationspunkt (>210°) und IR-Spektrum identisch mit einer authent. Probe¹⁸. Die Verbindung zeigte im Dünnschichtchromatogramm¹⁸ nur einen Fleck.

b) 8.2 g 2-Trifluormethyl-4-isobutyl-Δ³-oxazol-(5)²⁰ wurden mit Chlorameisensäure-isobutylester und Triäthylamin in Tetrahydrofuran nach l. c.²⁾ in 2-Trifluormethyl-4-isobutyl-5-isobutyloxy-carbonyloxy-oxazol (**21**) übergeführt. Nach Absaugen vom Triäthylamin-hydrochlorid fügte man 10 mg 4-Dimethylamino-pyridin zu und lagerte 10 Min. bei 80° in 2-Trifluormethyl-4-isobutyl-2-isobutyloxy-carbonyl-Δ³-oxazol-(5) (**51**) um³⁾. Das Tetrahydrofuran wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand 15 Min. auf 240° erhitzt. Zur Hydrolyse von **61** wurde mit 30 ccm konz. Salzsäure und 20 ccm Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. schüttelte man dreimal mit Chloroform aus. Die Wasserphase wurde mit Aktivkohle entfärbt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Die Aminosäure wurde wie bei a) aus dem Hydrochlorid freigesetzt. Ausb. über alle Stufen 2.4 g (44%).

[3.3.3-Trifluor-2-amino-propionyl]-benzol-hydrochlorid: 12 g (53 mMol) 2-Methyl-4-trifluormethyl-5-phenyl-oxazol (**6i**) wurden in 30 ccm Eisessig und 70 ccm konz. Salzsäure 14 Stdn. auf 120° erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde zwischen Wasser und Essigester

²⁹) N-Alkyl(Aryl)-oxazol-on-hydroperchlorate zeigen eine Lactonbande bei 1880–1890/cm (G. V. Boyd, Chem. Commun. [London] **1968**, 1410).

³⁰) F. Weygand und W. Steglich, Chem. Ber. **98**, 487 (1965).

verteilt. Die organische Phase lieferte 3.2 g Ausgangsmaterial, die wäßrige nach Eindampfen, zum Schluß bei 0.2 Torr, reines Produkt. Ausb. 5.65 g (61%, bezogen auf den Umsatz), Schmp. 200° (Zers.); aus wenig Methanol/Äther Schmp. 204° (Zers.).

IR (KBr): 3500–2300 (sst), 1680/cm (sst).

$C_9H_9F_3NO_2$ (239.6) Ber. C 45.11 H 3.79 N 5.85 Gef. C 45.77 H 4.03 N 6.67

Hydrolysetemp. von 130–140°, sowie längere Reaktionszeiten führten zwar zu quantitativem Umsatz, jedoch trat in zunehmendem Maße als Abbauprodukt *o*-Amino-acetophenon-hydrochlorid auf.

[3.3.3-Trifluor-2-trifluoracetamino-propionyl]-benzol (**22i**): 2.4 g des vorstehend erhaltenen Hydrochlorids wurden in 5 ccm *Trifluoressigsäure* mit 3 ccm *Trifluoressigsäureanhydrid* 15 Min. stehengelassen. Nach Eindampfen i. Vak. wurde erneut mit 3 ccm *Trifluoressigsäureanhydrid* und 3 ccm Äther versetzt und nach 30 Min. eingedampft. Ausb. 2.75 g (92%), aus Methylenchlorid/Petroläther Schmp. 137–138°.

IR (KBr): 3350 (st), 1735 (sst), 1680 (sst), 1540/cm (st).

NMR (Aceton- d_6): δ = 6.65 (p, J = 8 Hz) [1]; 7.8 (m) [3]; 8.3 (m) [2]; 9.6 (breit) [1].

$C_{11}H_7F_6NO_2$ (299.2) Ber. C 44.16 H 2.36 N 4.86 Gef. C 44.29 H 2.44 N 4.79

4-Nitro-1-[3.3.3-trifluor-2-trifluoracetamino-propionyl]-benzol (**22m**): 0.75 g (2.75 mMol) 2-Methyl-4-trifluormethyl-5-[*p*-nitro-phenyl]-oxazol (**6m**) wurden in 2 ccm Eisessig und 5 ccm konz. *Salzsäure* 14 Stdn. auf 225° erhitzt. Anschließend wurde wie bei [3.3.3-Trifluor-2-amino-propionyl]-benzol-hydrochlorid aufgearbeitet. Neben 0.38 g (51%) Ausgangsmaterial wurde das *Aminoketon-hydrochlorid* (Schmp. 184°) erhalten, das ohne nähere Charakterisierung in die *N*-Trifluoracetyl-Verbindung verwandelt wurde. Ausb. 0.11 g (25%, bezogen auf den Umsatz), aus Chloroform/Petroläther Schmp. 116°.

IR (KBr): 3360 (st), 1750 (sst), 1695 (sst), 1610 (m), 1535/cm (sst).

$C_{11}H_6F_6N_2O_4$ (344.2) Ber. C 38.19 H 1.76 N 8.14 Gef. C 38.53 H 2.02 N 8.21

[469/70]