

Rudolf Knorr

Zum Mechanismus der Dakin-West-Reaktion, III¹⁾

Der Verlauf der Ringöffnung bei der Dakin-West-Reaktion eines Oxazolium-5-olats

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 9. Juli 1971)



Im Ring ¹⁸O-markiertes Oxazolium-5-olat **2** reagiert mit Acetanhydrid zu CO¹⁸O und benzoyl-markiertem *Dakin-West*-Produkt **11**. In Gegenwart von 0.42 *m* Essigsäure verläuft der **11** liefernde Anteil der nucleophilen Ringöffnung unter Angriff auf die 2- und 5-Stellung der Zwischenstufe **3** im Verhältnis 40 : 60; mit 1.58 *m* Essigsäure beobachtet man nur ca. 14% 2-Angriff. Das Auftreten von CO¹⁸O bekräftigt die Rolle von **2** als Zwischenstufe der *Dakin-West*-Reaktion. Die gefundenen Isotopengehalte bestätigen den kinetisch¹⁾ ermittelten Reaktionsmechanismus.

Contributions to the Mechanism of the Dakin-West Reaction, III¹⁾

The Course of Ring Fission during the Dakin-West Reaction of an Oxazolium 5-olate

The oxazolium 5-olate **2**, containing the isotope ¹⁸O in the ring, reacts with acetic anhydride to give CO¹⁸O and the *Dakin-West* product **11** labelled at the benzoyl group. That part of the nucleophilic ring opening which yields **11** occurs by attack at the 2- and 5-positions of the intermediate **3** in a 40 : 60 ratio, when 0.42 *m* acetic acid is present; with 1.58 *m* acetic acid, attack at the 2-position amounts to only 14%. The formation of CO¹⁸O reinforces the role of **2** as an intermediate during the *Dakin-West* reaction. The isotope contents found verify the kinetically¹⁾ deduced mechanism of the reaction.



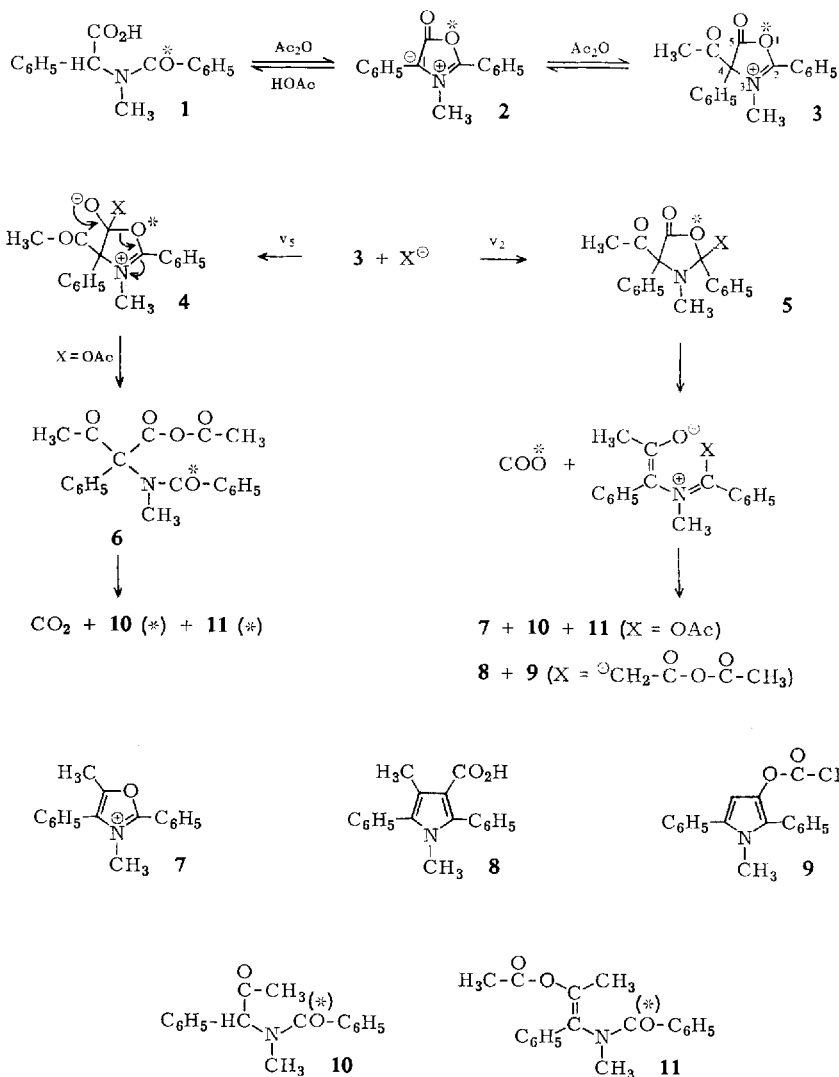
Bei der *Dakin-West*-Reaktion^{2,3)} des *N*-Methyl-*N*-benzoyl-phenylglycins (**1**) treten 3-Methyl-2.4-diphenyl-oxazolium-5-olat (**2**) und vermutlich dessen 4-Acetylderivat **3** als Zwischenstufen auf¹⁾. Während die Bildung der Pyrrole **8** und **9** sowie des Oxazoliumsalzes **7** am einfachsten durch nucleophilen Angriff auf die 2-Stellung von **3** zu verstehen ist¹⁾ (Reaktion v_2 zu **5** im Schema), könnten die Benzoylderivate **10** und **11** durch Eintritt von Acetat entweder in die 2- oder in die 5-Stellung (Reaktion v_5 zu **4**) entstehen. Bisher wurde nur die über v_5 zum β -Keto-säureanhydrid **6** verlaufende Ringöffnung, analog zum Endschrift der *Dakin-West*-Reaktion bei Azlactonen, in Betracht gezogen⁴⁾. Durch Einsatz von ¹⁸O-markiertem (*) **1** bzw. **2** wird erstmalig eine direkte Information über die Ringöffnung am Beispiel einer *N*-Acyl-*sek*-amino-säure zugänglich.

¹⁾ II. Mittel.: R. Knorr und G. K. Staudinger, Chem. Ber. 104, 3621 (1971), vorstehend.

²⁾ H. D. Dakin und R. West, J. biol. Chemistry 78, 91, 745 (1928).

³⁾ Frühere Literatur siehe z. B. R. Knorr und R. Huisgen, Chem. Ber. 103, 2598 (1970), sowie l. c.¹⁾.

⁴⁾ G. Singh und S. Singh, Tetrahedron Letters [London] 1964, 3789.



A. Darstellung und Abbau der markierten Verbindungen

Die Synthese des in der 1-Stellung ^{18}O -markierten Oxazolium-5-olats **2** folgte im wesentlichen dem bewährten Verfahren⁵⁾ für unmarkiertes **2**.

Eine rationelle Synthese für ^{18}O -Benzoylchlorid ist anscheinend nicht bekannt geworden. Gewöhnlich geht man von ^{18}O -Benzoessäure aus, wobei die Hälfte des angereicherten Sauerstoffs verloren geht⁶⁾. Die direkte Überführung von Benzotrichlorid mit 0.9 Äquiv. ^{18}O -Wasser (21proz.) im Autoklaven bei 120–125° lieferte mit guter Ausbeute markiertes Benzoylchlorid,

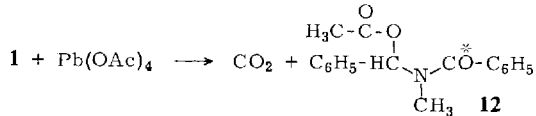
⁵⁾ H. O. Bayer, R. Huisgen, R. Knorr und F. C. Schaefer, Chem. Ber. **103**, 2581 (1970).

⁶⁾ Z. B. ^{6a)} S. Pinchas, D. Samuel und M. Weiss-Brodav, J. chem. Soc. [London] **1961**, 2382;

^{6b)} L. Ponticorvo und D. Rittenberg, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1705 (1954); ^{6c)} R. W. Hoffmann und H. J. Luthardt, Chem. Ber. **101**, 3851 (1968).

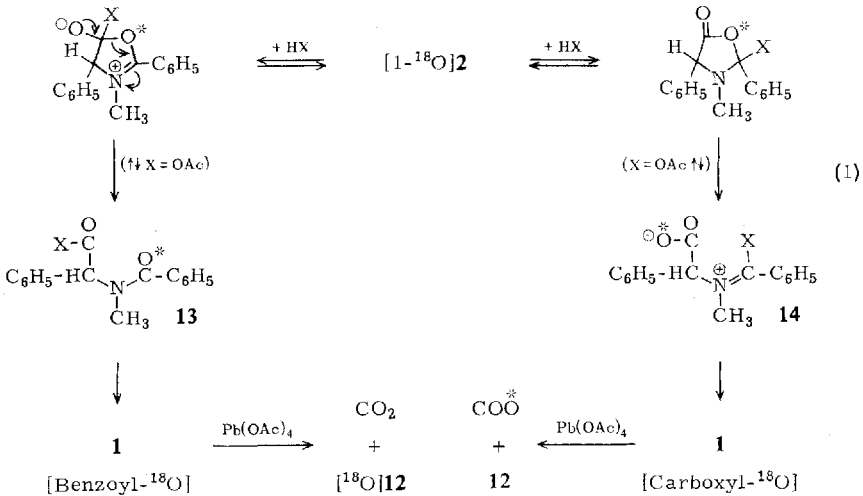
das noch etwa 35% Benzotrichlorid enthielt. Seine Umsetzung mit *N*-Methyl-phenylglycin in KOH führte bei etwas modifiziertem Verfahren⁵⁾ zu 82% reiner *N*-Benzoylverbindung **1**. Acetanhydrid cyclisierte **1** in quantitativer Rohausbeute zum [1-¹⁸O]Oxazolium-5-olat **2**.

Zur Festlegung des Markierungsortes wurde **1** mit Bleitetraacetat oxydativ decarboxyliert. Nach bekannten Vorbildern⁷⁾ entstand mit 62–88% Ausbeute das acetylierte Halbaminol **12**, das in der Benzoylgruppe laut Massenspektrum zu 19% markiert war (Versuchsteil). Das entwickelte CO₂ besaß nur natürlichen Isotopengehalt (Tab. 1 in Abschnitt B).



Die Struktur **12** wurde durch saure Hydrolyse zu Benzaldehyd und *N*-Methylbenzamid bewiesen.

Auch in **2** befand sich die Markierung noch am angenommenen Ort. Die langsame Acetolyse³⁾ von **2** zu **1** verlief zwar unter Markierungsverlust, der exocyclische Sauerstoff war jedoch praktisch nicht markiert. Laut Bleitetraacetat-Abbau besaß so gebildetes **1** nur noch 10(±1)% ¹⁸O-Markierung in der Benzoylgruppe. Der geringe



¹⁸O-Gehalt (0.7%) des entwickelten CO₂ (Tab. 1 in Abschnitt B) dürfte auf Ringöffnung durch Eintritt von Essigsäure (HX in Gl. (1)) in die 2-Stellung von **2** zurückgehen. Im Hauptweg der nucleophilen Ringöffnung wird gewöhnlich jedoch die 5-Stellung angegriffen⁵⁾.

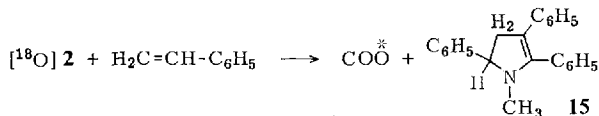
Vielleicht sind für Essigsäure als HX die den Heterocyclus öffnenden Reaktionsschritte in Gl. (1) beide reversibel. Der zu **13** führende Weg ist dabei die Umkehrreaktion der 2-Bil-

⁷⁾ O. Süss, Liebigs Ann. Chem. **564**, 137 (1949); H. L. Needles und K. Ivanetich, Chem. and Ind. **1967**, 581. Das alte Verfahren, [Carboxyl-¹⁸O]aminosäuren durch Dakin-West Reaktion abzubauen^{6b)}, ist weniger geeignet.

dung aus **1**. Auf dem zu **14** führenden Weg liefert die Rückreaktion zur Hälfte exocyclisch markiertes **2**; dieses kann nach erneuter Ringöffnung zu **13** (^{18}O in der Anhydridgruppe) durch Umanhydrisierung mit HX das Isotop verlieren. Rascher Markierungsverlust aus der Carboxylgruppe von **1** ist nicht anzunehmen, denn der folgende Hydrolyseversuch zeigt, daß **1** in saurer Lösung die Carboxylmarkierung behält.

Wasser als HX öffnete den Heterocyclus **2** unter Säurekatalyse durch nucleophilen Angriff auf die 2- und 5-Stellung. Aus dem Verhältnis der ^{18}O -Gehalte von CO_2 (13%, Tab. 1) und **1** (5%) ergab sich, daß der 2-Angriff zu etwa 70% beteiligt war. Bei 4-Alkyliden- Δ^2 -oxazolinonen-(5) wird dieser Hydrolyseweg sogar in noch höherem Maße beschritten^{8a)}, bei einfachen Azlactonen aber überhaupt nicht^{8b)}.

Eine weitere Möglichkeit zur ^{18}O -Bestimmung im Mesoion **2** bieten Cycloadditionen. Im Hinblick auf den späteren Kontrollversuch in Gegenwart von Pyridin setzten wir **1** und **2** in Acetanhydrid nicht mit Acetylenestern, sondern mit Styrol⁹⁾ um und erhielten bei 40–50° CO_2 mit 17(± 0.5)% ^{18}O -Überschuß (Tab. 1). Bei dieser Temperatur



läuft die *Dakin-West*-Reaktion noch nicht ab. Da das Produkt **15**⁹⁾ keinen Sauerstoff enthält, das entwickelte CO_2 aber etwas weniger markiert ist als das Ausgangsmaterial **1** (19%), muß wieder durch langsame Acetolyse von **2** und Recyclisierung im essigsäurehaltigen Acetanhydrid ein geringfügiger Markierungsverlust eingetreten sein.

B. Dakin-West-Reaktion mit ^{18}O -Markierung

Die *Dakin-West*-Reaktion wurde durch Erhitzen von **1** oder **2** in Acetanhydrid auf 90° unter N_2 durchgeführt, meist unter Pyridinzusatz. Zur Kontrolle wurden NMR-spektroskopische und präparative Ausbeutebestimmungen an Versuchen mit markiertem und unmarkiertem Material verglichen (Tab. 3, s. Versuchsteil). Angesichts der geringen Produktstabilität³⁾ war die Übereinstimmung gut. Die ermittelten CO_2 -Gehalte sind in Tab. 1 aufgeführt.

Bei abnehmender Essigsäure-Konzentration des Acetanhydrids nahm der Markierungsgrad des einfach markierten COO^* stark zu. Doppelmarkierung trat im Rahmen der Meßgenauigkeit nicht auf. Für die Zuverlässigkeit der Messungen sprach, daß der durch Abziehen des ^{13}C -Gehaltes ermittelte ^{17}O -Gehalt nahe bei Null lag.

Da der relative Anteil der zu **7**–**11** führenden Reaktionswege empfindlich vom Essigsäuregehalt des Mediums abhängt^{1,3)}, gestatten die ^{18}O -Gehalte im CO_2 keinen unmittelbaren Schluß auf einen Angriff in 2- oder 5-Stellung. Deshalb wurde **11** aus einigen Ansätzen isoliert und massenspektrometrisch untersucht (Tab. 2). Bei abnehmender Essigsäure-Konzentration nahm hier der Markierungsgrad stark ab.

8) 8a) W. Steglich, V. Austel und A. Prox, *Angew. Chem.* **80**, 701 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 726 (1968); 8b) W. Steglich, *Fortschr. chem. Forsch.* **12**, 77 (1969).

9) H. Gotthardt und R. Huisgen, *Chem. Ber.* **103**, 2625 (1970).

Tab. 1. ^{18}O -Überschuß in CO_2 , massenspektrometrisch bestimmt

Versuch	Substrat	HOAc <i>m</i>	Pyridin <i>m</i>	Nach % Umsatz	$^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{17}\text{O}$ % ± %	$^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ % ± %	$^{12}\text{C}^{18}\text{O}_2$ % ± %	Unter- grund %	
1	1	1.58	1.24	50	0.05	0.01	6.8 0.2	0.07 0.04	1.4
1	1	1.58	1.24	100	0.02	0.01	6.2 0.2	0.05 0.03	0.7
2	1	1.58	1.24	100	0.03	0.01	5.7 0.2	0.04 0.02	0.3
3	2	0.42	0	100	0	0.1	12.5 0.4	0.2 0.1	0.6
4	2	0.42	0	100	0	0.1	11.9 0.4	0.1 0.05	0.4
5	2	0.37	1.55	50	0	0.1	13.8 0.4	0.07 0.04	0.8
5 ^{a)}	2	0.37	1.55	50	0	0.1	15.1 0.4	0.08 0.04	0.7
6	2	0.30	1.55	100	0	0.1	12.5 0.4	0.1 0.05	0.4
a)	2	—	—	—	0	0.1	16.6 0.5	0.2 0.4	—
b)	1	—	—	—	0	0.1	17.2 0.5	0.1 0.1	0.8
c)	1	—	—	—	0	0.05	0 0.1	0 —	0.3
e)	1	—	—	—	0	0.05	0 0.1	0 —	0.5
d)	2	—	—	—	0.04	0.05	0.7 0.05	0.08 0.05	0.8
e)	2	—	—	—	0	—	12.9 0.5	0 —	—

a) Cycloaddition von **2** an Styrol nach 30 Min. in Acetanhydrid.b) Cycloaddition von **1** an Styrol nach 30 Min. in Acetanhydrid.c) Umsetzung von **1** mit Bleitetraacetat.d) Acetolyse von **2** zu **1** und Umsetzung mit Bleitetraacetat.e) Hydrolyse von **2** zu **1** und Umsetzung mit Bleitetraacetat.Tab. 2. ^{18}O -Überschuß in **11**, massenspektrometrisch bestimmt ($\pm 1\%$)

Versuch	Substrat	HOAc <i>m</i>	Pyridin <i>m</i>	<i>m/e</i> 250 %	<i>m/e</i> 105 %	^{18}O -Überschuß %
a)	1	—	—	—	—	19
1	1	1.58	1.24	16.4 ^{b)}	—	16.4
2	1	1.58	1.24	16.2	16.6	16.4
3	2	0.42	0	8.8 ^{b)}	9.4	8.8

a) Ausgangsmaterial nach Abbau mit Bleitetraacetat.

b) Dreifachbestimmung.

C. Die Auswertung der ^{18}O -Bestimmungen

Der Ermittlung des Verhältnisses, in dem bei der nucleophilen Ringöffnung von **3** die Reaktionswege v_2 und v_5 eingeschlagen werden, standen außer dem Markierungsverlust weitere Schwierigkeiten entgegen.

Das Oxazoliumsalz **7** bezieht seinen Ringsauerstoff wahrscheinlich vom Acetanhydrid und muß deswegen wohl durch Acetatangriff auf die 2-Stellung entstehen. Die Benzoylmarkierung in **11** (bzw. **10**, das unter den Reaktionsbedingungen in **11** übergehen kann³⁾), ist daher kein exaktes Maß dafür, wieviel Acetat insgesamt die 2-Stellung von **3** angreift. Die Bildung der Pyrrole **8** und **9** erfolgt durch Eintritt des Carbanions des Acetanhydrids^{1,3)} in die 2-Stellung von **3**. Das dabei freigesetzte CO_2 muß daher markiert sein. Um den auf diesem Wege gebildeten CO_2 -Anteil zu berücksichtigen, bedarf es der Kenntnis der Ausbeuten an **8** und **9**. Selbst die spektroskopisch ermittelten Ausbeuten sind aber nicht genügend zuverlässig, weil die Stabilität der Produkte unter den Reaktionsbedingungen³⁾ und bei der Aufarbeitung nicht garantiert werden kann.

Da CO_2 quantitativ gebildet wird¹⁾, die übrige Stoffbilanz aber schlecht ist, muß man damit rechnen, daß auf unbekanntem Wegen CO_2 aus **2** entsteht. Auch für **7** trifft das zu. Ein kinetischer Isotopieeffekt bei der Ringöffnung fällt angesichts dieser Schwierigkeiten nicht ins Gewicht.

Einen halbwegs akzeptablen Ausweg bietet die vorstehend¹⁾ gefundene empirische Abhängigkeit der partiellen Reaktionsgeschwindigkeiten von der Essigsäure-Konzentration. Die Geschwindigkeit, mit der das Anion des Acetanhydrids in die 2-Stellung von **3** eintritt, sei Z mal so groß wie die Eintrittsgeschwindigkeit $v_2 + v_5$ (Schema S. 3634) des Acetats (und gegebenenfalls der Essigsäure). Unter der Annahme, daß die relativen Konzentrationen der Nucleophile zeitlich konstant bleiben, läßt sich bei Kenntnis des Essigsäuregehalts der Betrag von Z aus der empirischen Geschwindigkeitsgleichung¹⁾ errechnen. Dieses Verfahren ist schon wegen der empfindlichen Essigsäureabhängigkeit von Z recht grob und kann nur zu Kontrollzwecken dienen.

Der während der Umsetzung effektive mittlere Isotopengehalt von **2** sei G . Markiertes CO_2 muß durch Angriff auf die 2-Stellung von **3** entstehen. Sein Markierungsgrad C ist dann

$$C = \frac{v_2 + Z(v_2 + v_5)}{v_2 + v_5 + Z(v_2 + v_5)} \cdot G, \text{ also } \frac{v_2}{v_2 + v_5} = \frac{C}{G} - Z \left(1 - \frac{C}{G}\right) \quad (2)$$

Aus der Benzoylmarkierung B in **11** errechnet man

$$\frac{v_2}{v_2 + v_5} = 1 - \frac{B}{G} \quad (3)$$

als Anteil des Reaktionsweges v_2 an der **11**-Bildung. Der Beitrag, den die Bildung des Oxazoliumsalzes **7** zum v_2 -Anteil der Ringöffnung leistet, wird in Gl. (3) vernachlässigt. Davon abgesehen, erhält man aber aus B zuverlässigere v_2 -Werte als aus der CO_2 -Markierung C .

D. Der Mechanismus der Ringöffnung

Sowohl in essigsäure-armem als auch in essigsäure-reichem Acetanhydrid geht aus [$1\text{-}^{18}\text{O}$]-markiertem **2** einfach markiertes CO_2 hervor. Dies stellt einen weiteren¹⁾ Beweis für den Zwischenstufencharakter von **2** bei der *Dakin-West*-Reaktion der *N*-Acylsek.-aminosäure **1** dar. Daß der ^{18}O -Gehalt im CO_2 viel geringer ist als der des Ausgangsmaterials **1**, kann nicht allein durch Markierungsverlust von **2** während der Reaktionsdauer erklärt werden. Das bei den meisten Versuchen anwesende Pyridin übt auf den Reaktionsverlauf mit 1.58 *m* Essigsäure keinen Einfluß aus¹⁾.

In *essigsäure-armem* Acetanhydrid (0.42 *m*, $Z = 2.3$, Versuch 3) entsteht zu ca. 9% markiertes **11** (Tab. 2) neben CO_2 mit 12.5% ^{18}O (Tab. 1). Im Kontrollversuch (4) findet man 11.9% im CO_2 . Rechnet man mit ca. 20% Markierungsverlust für G wie in Versuch 5 (s. unten), so gibt Gl. (3) $41(\pm 10)\%$ aus der **11**-Markierung, Gl. (2) ca. $40(\pm 10)\%$ für $v_2/(v_2 + v_5)$ aus der CO_2 -Markierung.

Pyridinzusatz (1.55 *m*, Versuche 5 und 6, Tab. 1) ändert die CO_2 -Markierung kaum. Nach halbem Umsatz durch Cycloaddition decarboxyliertes **2** zeigt hier noch ca. 80% des ursprünglichen Isotopengehalts. Die hohe CO_2 -Markierung ist eine Folge der erhöhten **8**-Ausbeute (Tab. 3).

In *essigsäure-reichem* Acetanhydrid (1.58 *m*, $Z = 0.43$, Pyridin 1.24 *m*, Versuch 1) entstehen zu 6.5% markiertes CO_2 (Tab. 1) und zu 16.4% markiertes **11** (Tab. 2). Der Kontrollversuch (2) liefert CO_2 mit ähnlich niedrigem ^{18}O -Gehalt (5.7%) als Folge der

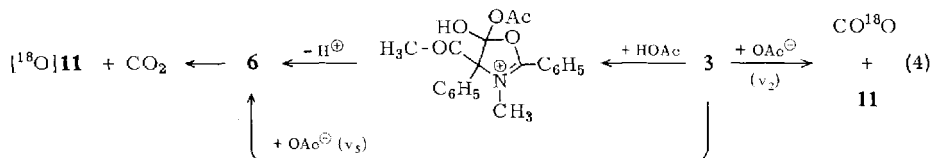
auf Null reduzierten Pyrrolausbeute. Der effektive Markierungsgrad G muß also zwischen 16.4 und 19% liegen. Der höhere Wert ist der zuverlässigere, da sich die ^{18}O -Gehalte des CO_2 nach halbem und nach vollständigem Umsatz nur wenig unterscheiden. Man findet $14(\pm 9)\%$ für $v_2/(v_2 + v_5)$ aus Gl. (3), als Kontrolle 6 bis 14% aus Gl. (2).

Höfle, Prox und Steglich¹⁰⁾ beschreiben den umgekehrten Markierungsversuch. Mit [^{18}O]Acetanhydrid (42% ^{18}O) liefert **2** neben C^{18}O_2 und CO^{18}O das Keton **10**, das in der Benzoylgruppe zu 8% markiert ist. Die Anwesenheit von Pyridin hat etwas geringere CO_2 -Markierung, aber verdoppelte Benzoylmarkierung in **10** zur Folge. Diese Beobachtungen sind mit den hier beschriebenen widerspruchlos vereinbar, wenn man (im Einklang mit der angegebenen¹⁰⁾ Produktbildung) annimmt, daß die Essigsäure-Konzentration im ersten genannten Versuch höher war als im zweiten und daß ^{18}O nicht schon in **2** eingebaut wurde. **10** tauscht unter den Reaktionsbedingungen den Benzoyl-Sauerstoff nicht aus¹⁰⁾.

Bei einem 4-Acetyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) erfolgt die Ringöffnung durch [^{18}O]Essigsäure ausschließlich¹⁰⁾ unter Einschlebung in die Lacton-Gruppe. Pyrrole wie **8** und **9** entstehen aus Azlactonen und Acetanhydrid nicht.

Die offen gebliebene Frage, ob die Reaktionsschritte mit v_2 und v_5 (Schema S. 3634) reversibel seien¹⁾, ist für die Interpretation der Markierungsversuche ohne Bedeutung, wenn die von **5** zu **7**–**11** führenden Schritte alle irreversibel sind. Die zweifellos irreversible CO_2 -Eliminierung aus **5** könnte einstufig als Cycloreversion oder zweistufig über ein β -Ketosäure-Derivat verlaufen. Im zweiten Fall würde die Rückreaktion zu teilweise exocyclisch markiertem **5** führen, dessen Weiterreaktion gemäß v_2 oder v_5 CO^{18}O ergäbe. Die Beobachtung, daß der CO^{18}O -Gehalt in der zweiten Reaktionshälfte nicht anwächst (Versuche 1, 2, 5 und 6 in Tab. 1), spricht gegen diese Möglichkeit.

Warum hängt das v_2/v_5 -Verhältnis von der Essigsäure-Konzentration ab? Mit 0.42 m Essigsäure (40% v_2) sind Acetat und Essigsäure laut empirischer Geschwindigkeitsgleichung¹⁾ im Verhältnis 9:1 an der Ringöffnung beteiligt, mit 1.58 m Essigsäure (ca. 14% v_2) im Verhältnis 2:1. Wenn Essigsäure ausschließlich die 5-Stellung von **3** angreift (Gl. (4)), so vermag ein v_2/v_5 -Verhältnis von etwa $35(\pm 5):65$ für den Acetat-Eintritt in **3** die beobachteten Werte einigermaßen zu erklären. Angesichts der vielfältigen Unsicherheiten (Abschnitt C) wundert es nicht, daß die letzte Hypothese kein



quantitativ richtiges Resultat mehr liefert. Daß während der abschließenden Ringöffnung bei der Dakin-West-Reaktion von **1** oder **2** in beachtlichem Ausmaß die 2-Stellung der Angriffsort ist, kann aber für hohe und niedrige Essigsäure-Konzentration als gesichert gelten.

¹⁰⁾ G. Höfle, A. Prox und W. Steglich, Chem. Ber., in Vorbereitung.

Die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* unterstützte diese Untersuchung dankenswerterweise durch Sachmittel und die Überlassung des Stahlautoklaven. Herrn Dr. *H. Seidl*, Badische Anilin- & Soda-Fabrik, und Herrn Dr. *J. Müller*, Technische Univ. München, danke ich für die sorgfältige Aufnahme der Massenspektren, Herrn Prof. *W. Steglich*, Technische Univ. München, für den Austausch unveröffentlichter Ergebnisse.

Beschreibung der Versuche

Ausgangsmaterial: Wasser vom ^{18}O -Gehalt 20.95% mit 0.115% ^{17}O wurde von der Firma Yeda Research and Development Comp., Rehovoth, Israel, bezogen.

Benzotrichlorid wurde 2 Stdn. mit 2*n* NaOH gerührt und nach Waschen und Trocknen i. Vak. fraktioniert destilliert: Sdp.₁₂ 92–93°. Nach 12stdg. Stehenlassen mit 2*n* NaOH ergab die Rücktitration praktisch keinen Basenverbrauch.

Acetanhydrid wurde wie früher^{1,3)} auf Essigsäuregehalt geprüft (0.18 *m*). Bei der Ermittlung der kinetisch effektiven Essigsäure-Konzentration wurde berücksichtigt, daß aus 1 Mol **1** durch die Cyclisierung⁵⁾ 2 Mol Essigsäure, aus 1 Mol **2** in essigsäure-armem Acetanhydrid während der Reaktion etwa 1 Mol Essigsäure entstehen^{1,3)}. Dazu kam noch die Menge der zugesetzten Essigsäure.

^{18}O -Benzoylchlorid: Im 300-ccm-Autoklaven mit Rührmagnet und Heizmantel (Fa. Carl Roth, Karlsruhe, V4A-Stahl) wurden 9.40 ccm (12.9 g, 66 mMol) frisch dest. *Benzotrichlorid*, 1.10 ccm (60 mMol) ^{18}O -Wasser vom Isotopengehalt 21% und 30 ccm CCl_4 72 Stdn. lang auf 120–125° erhitzt. Man nahm in insgesamt 40 ccm absol. CH_2Cl_2 auf, filtrierte rasch und destillierte i. Vak.: Sdp.₁₄ 80–88°, Ausb. 7.92 g. Aufgrund einer groben Dichtebestimmung (1.28) enthielt das Präparat ca. 65% ^{18}O -Benzoylchlorid; der Rest war Benzotrichlorid, das bei der weiteren Umsetzung nicht störte.

Mehrere im Vorversuch dargestellte unmarkierte Präparate enthielten laut Umsetzung mit 2*n* NaOH und Rücktitration 70–80% Benzoylchlorid. Bei der Umsetzung mit Anilin wurden 60–80% Benzanilid erhalten. Oberhalb 130° war die Hydrolyse des Benzotrichlorids von starker Kohlebildung begleitet.

N-Methyl-N- ^{18}O -benzoyl-phenylglycin (1): Zu 10.5 g (161 mMol) 86proz. KOH in 115 ccm Wasser wurden 9.30 g (46.1 mMol) *N-Methyl-phenylglycin-hydrochlorid*⁵⁾ gegeben. Nach Auflösung tropfte man in 1 Min. bei 0° 6.67 g (ca. 31 mMol) etwa 65proz. ^{18}O -Benzoylchlorid/Benzotrichlorid in 20 ccm CCl_4 zu und rührte noch 1 Stde. bei 0°. Nach dreimaligem Ausschütteln mit CH_2Cl_2 wurde mit 100 ccm CH_2Cl_2 unterschichtet (in CCl_4 ist **1** unlöslich) und im Eisbad gerührt. Man ließ 8.0 ccm konz. Salzsäure einfließen. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten CH_2Cl_2 -Phase kristallisierte nach 4täg. Stehenlassen aus 10 ccm absol. Benzol. Nach Einengen auf 3 ccm isolierte man insgesamt 6.89 g (25.6 mMol, 82%) reines **1** mit Schmp. und Misch-Schmp. 122–124°. ^{18}O -Gehalt: Carboxylgruppe 0%, Benzoylgruppe 19%. IR: In KBr und CH_2Cl_2 keine deutlichen Unterschiede zur unmarkierten Verbindung.

Die Mutterlauge lieferte beim Einengen mit Cyclohexan 0.81 g durch Benzoesäure verunreinigtes Produkt, das für die weitere Umsetzung brauchbar war. Als letzte Fraktion fielen 0.13 g *Benzoesäure* an (Misch-Schmp.).

In Pyridin statt wäßr. KOH gelang die Benzoylierung nicht.

[N-Methyl-benzamino]-acetoxy-phenyl-methan (12, unmarkiert): Im N_2 -gefüllten Kolben mit kurzem Kühler und Gasbürette wurden 1.345 g (5.00 mMol) unmarkiertes *N-Methyl-N-benzoyl-phenylglycin* und 2.24 g (5.05 mMol) *Bleitetraacetat* in 30 ccm absol. Benzol auf

60° erwärmt. Die Gasentwicklung war nach 10 Min. bei 70–80° beendet: Nach Abkühlen 90% CO₂. Man wusch das abgeschiedene Bleiacetat mit 50 ccm absol. Äther aus, trocknete die vereinigten Filtrate kurz mit K₂CO₃, dampfte ein und kristallisierte aus Cyclohexan mit wenig Al₂O₃ um: 1.245 g (4.40 mMol, 88%) **12**, Schmp. 126–130°. Noch zweimal aus Cyclohexan: Schmp. 131–132°.

C₁₇H₁₇NO₃ (283.3) Ber. C 72.06 H 6.05 N 4.94 Gef. C 72.30 H 6.14 N 4.86

IR (KBr): Ester 1733, Amid 1650, 1622/cm.

IR (CH₂Cl₂): 1740, 1645, 1630/cm.

NMR (DCCl₃): Aromaten τ 2.59 und 2.64 (10H), s 2.78 (ca. 1H), NCH₃ s 7.16 (3H), Acetyl s 7.82 (3H).

Bei längerem Aufbewahren ohne sorgfältigen Feuchtigkeitsausschluß zersetzte sich **12** unter Bildung von Benzaldehyd, Essigsäure und *N*-Methyl-benzamid.

Abbau von 12: a) *Benzaldehyd*: 142 mg (0.5 mMol) **12** in 5 ccm Äthanol wurden mit 6 ccm 0.135 *m* schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung versetzt. Nach 5 Min. saugte man 150 mg (105%) *Benzaldehyd*-[2,4-dinitro-phenylhydrazon] ab, Schmp. und Misch-Schmp. 236–238°, IR-identisch mit Vergleichsspektrum.

b) *N-Methyl-benzamid*: 255 mg (0.90 mMol) **12** wurden in 5 ccm Äthanol, 1 ccm Wasser und 1 ccm konz. Salzsäure unter N₂ 1 Min. aufgeköcht; dann wurde in 20 ccm 2*n* NaOH aufgenommen und dreimal unter N₂ ausgeäthert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen kristallisierten aus Cyclohexan 17 mg (14%) *N-Methyl-benzamid* vom Schmp. 78–80° (IR- und NMR-Vergleich sowie Misch-Schmp.). Aus der Mutterlauge wurden 26% *Benzaldehyd*-[2,4-dinitro-phenylhydrazon] isoliert.

[*N-Methyl*-[¹⁸O]benzamin]-acetoxy-phenyl-methan (**12**, markiert): 538 mg (2.0 mMol) **1** und 950 mg (2.19 mMol) *Bleitetraacetat* wurden in 5 ccm absol. Benzol wie oben umgesetzt: 62% CO₂ mit natürlichem ¹⁸O-Gehalt von 0.4 (±0.1)%. Ausb. an **12** 345 mg (1.22 mMol, 61%), Schmp. 130–132°.

Der ¹⁸O-Gehalt zweier unabhängig bereiteter Präparate stimmte überein: 19(±1)% bei *m/e* 240 und 283 (50 eV).

IR: In KBr und CH₂Cl₂ keine deutlichen Unterschiede zur unmarkierten Verbindung.

3-Methyl-2,4-diphenyl-[1-¹⁸O]oxazolium-5-olat (**2**): Darstellung analog der früher⁵⁾ beschriebenen, Ausb. ohne Reinigung quantit., Schmp. 150–152°.

IR (CH₂Cl₂): Übereinstimmend mit dem der unmarkierten Verbindung zwischen 1400 und 1800/cm.

Acetylyse von markiertem 2: 60 mg (0.24 mMol) markiertes **2** erwärmte man in 1 ccm *Eisessig* unter N₂ 2 Stdn. auf 90°. Nach 15 Min. war die Lösung fast entfärbt. Die Aufarbeitung wie oben lieferte 43 mg (67%) **1**, Schmp. 119–122°. 35 mg davon wurden mit 60 mg *Bleitetraacetat* decarboxyliert: 32 mg (87%) **12**, Schmp. 118–126°. ¹⁸O-Gehalt: 10.5(±1)% (*m/e* 240 und 283 bei 14 und 70 eV). Im entwickelten CO₂ wurden 0.7% ¹⁸O festgestellt (Tab. 1).

Hydrolyse von markiertem 2: In 3 ccm THF und 0.5 ccm 2*n* HCl wurden 266 mg (1.06 mMol) [1-¹⁸O]**2** 1 Minute zum Sieden erhitzt und mit Wasser und CH₂Cl₂ aufgearbeitet. Aus 1 ccm Benzol/Cyclohexan (1:1) 189 mg (66%) **1** vom Schmp. 120–121°. 81 mg davon decarboxylierte man mit 140 mg *Bleitetraacetat*, wie oben beschrieben: 40 mg (47%) **12**, Schmp. 129–130°. ¹⁸O-Gehalt: 5.0% (*m/e* 240 bei 20 und 70 eV). Das entwickelte CO₂ besaß 12.9% ¹⁸O-Überschuß (Tab. 1).

Cycloaddition an Styrol: 60 bis 100 mg *markiertes 1* oder *2* wurden in 0,5 bis 1 ccm *Acetanhydrid* (1,2 *m* Essigsäure) unter Stickstoff bis zu 35 Min. auf 40–50° erwärmt: Keine Gasentwicklung.

Auf Zusatz von 1 ccm *Styrol* wurde in 10 Min. CO_2 mit 16,6 bis 17,2% überschüssigem ^{18}O freigesetzt (Tab. 1).

Allgemeine Durchführung der Dakin-West-Reaktion

An einer Gasbürette mit Quecksilber als Sperrflüssigkeit wurden 0,14 bis 0,25 *m* Lösungen von reinem, umkristallisiertem *1* oder *2* in *Acetanhydrid*/*Eisessig*/*Pyridin*-Gemischen unter N_2 auf 90° erhitzt. Während oder nach der Reaktion saugte man das freigesetzte CO_2 in eine evakuierte Ampulle mit Absperrhahn. Der Ampulleninhalt wurde dann mit N_2 auf Normaldruck gebracht und massenspektrometrisch untersucht (Tab. 1).

Nach der Hydrolyse des Ansatzes in Wasser arbeitete man auf, wie früher³⁾ beschrieben. Nach Abtrennung des wasserlöslichen (*7* als Perchlorat) und des Säureanteils (*8*) wurde das aus der Ätherphase isolierte Gemisch der Neutralstoffe zunächst NMR-spektroskopisch gegen Anisol als Standard bestimmt. Die NMR-Spektren aus Ansätzen mit 6 bis 10 mMol unmarkiertem Material zeigten nur unbedeutende Unterschiede gegenüber denen aus 0,1 bis 1,5-mMol-Ansätzen mit ^{18}O -Markierung. Anschließend wurde *12* durch Kristallisation aus Propanol präparativ isoliert, nötigenfalls nach Hochvak.-Destillation. Die in Tab. 3 aufgeführten Ausbeuten sind wenig zuverlässig, da wegen mangelnder Produktstabilität³⁾ die Stoffbilanz unter 60% bleibt und die NMR-Signale über störendem Untergrund integriert werden mußten.

Im Versuch mit Gehaltsbestimmung des noch nicht umgesetzten Ausgangsmaterials unterbrach man nach etwa einer Halbreaktionszeit durch Abschrecken in Eis, setzte 1 ccm *Styrol* zu und erwärmte auf 40–50°. Im Kontrollversuch ohne *Styrol* erfolgte bei dieser Temp. noch keine CO_2 -Entwicklung, so daß das freigesetzte Gas allein der Cycloaddition von *2* an *Styrol* entstammte.

Tab. 3. NMR-Spektroskopische und präparative Ausbeutebestimmung bei der *Dakin-West*-Reaktion von *1* bzw. *2* in *Acetanhydrid* bei 90°

Versuch	Substrat	HOAc <i>m</i>	Pyridin <i>m</i>	% <i>7</i> a)	% <i>8</i> a)	% <i>9</i> b)	% <i>10</i> b)	% <i>11</i> b)	% <i>11</i> a)	% Summe
Unmarkiert	1	1,58	1,24	13	0	0	7	36	38	56
1	1	1,58	1,24	—	0	0	4	10	8	14
2	1	1,58	1,24	10	0	0	9	14	10	33
Unmarkiert	2	0,42	0	0	16	2	8	9	7	35
3	2	0,42	0	3	36	2	5	9	3	55
Unmarkiert	2	0,37	1,55	0	25	15	0	17	15	57
6	2	0,37	1,55	0	—	5	4	5	—	14

a) Präparative Ausbeute.

b) NMR-Spektroskopische Bestimmung.

Massenspektrometrische ^{18}O -Bestimmungen

Die Massenspektren wurden an zwei Geräten Atlas-CH4 (Ionenquelle AN4, Direkteinlaßsystem, Sekundärelektronen-Vervielfacher und Faraday-Auffänger) aufgenommen.

A. *Im freigesetzten CO_2* : Bei der Ausmessung der Signalspitzen (50 eV) ist je nach der Höhe mit einem Ablesefehler von 0,5 bis 5% zu rechnen, bei der elektronischen Verstärkung

mit etwa 2 bis 3% Fehler. Im Rahmen der erreichten Genauigkeit konnten die Gehalte an CO_2 , CO^{18}O und C^{18}O_2 direkt aus den Spitzen bei m/e 44, 46 und 48 ermittelt werden, ohne daß eine Eliminierung des ^{13}C -Gehalts nach *Beynon*¹¹⁾ erforderlich war. $^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{17}\text{O}$ wurde aus m/e 45 nach Abzug des üblichen effektiven ^{13}C -Gehalts von 1.081% bestimmt. Die Auswertungsmethode von *Biemann*¹²⁾ ergab keine deutlichen Abweichungen. Der vor der Aufnahme gemessene Untergrund bei m/e 44 überschritt nur in einem Falle 0.8% der anschließend beobachteten Spitzenhöhe (Tab. 1).

B. Im [*N*-Methyl-benzamino]-acetoxy-phenyl-methan (**12**): Unter 70 eV zeigte das Massenspektrum folgende Hauptsignale: m/e 283 (1%, M^+), 240 (12), 223 (6), 118 (41, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}=\overset{+}{\text{N}}\text{-CH}_3$), 105 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO}^+$), 77 (62, C_6H_5^+), 51 (32) und 43 (39). Metastabile Signale: 203.5 ($\text{M}^+\rightarrow 240$), 45.9 ($240\rightarrow 105$), 56.5 ($105\rightarrow 77$), 175.7 ($\text{M}^+\rightarrow 223$), 50.2 ($118\rightarrow 77$).

Das Intensitätsverhältnis der Spitzen 240–243 war unabhängig von der Ionisationsspannung und daher neben dem Molekülion für die ^{18}O -Bestimmung geeignet. Das Ion mit m/e 240, formal das Ergebnis der Abspaltung eines Acetylradikals aus M^+ , enthielt die Benzoylgruppe, wie seine Bildung aus M^+ und sein Zerfall zu $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$ zeigten. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$ bei m/e 105 erwies sich im Falle von **12** als unbrauchbar.

In zwei Parallelversuchen ergab die Auswertung¹²⁾ von m/e 240 (50 und 70 eV) 18.9 bzw. 19.6% ^{18}O -Überschuß, die von m/e 283 (50 und 14 eV) 19.1 bzw. 18.3%, Mittelwert $19(\pm 1)\%$ ^{18}O -Überschuß in **12**, das aus Ausgangsmaterial **1** stammte.

Das aus der Acetolyse von **2** über **1** gewonnene **12** zeigte bei m/e 240 (14 eV) und 283 (14 bis 70 eV) 11.2 bzw. 9.8%, Mittelwert $10.5 \pm 1\%$ ^{18}O -Überschuß.

C. Im 1-[*N*-Methyl-benzamino]-2-acetoxy-1-phenyl-propen-(1) (**11**): Unter 70 eV fand man starke Spitzen bei m/e 309 (1%, M^+), 250 (99), 162 (100), 118 (26, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\overset{+}{\text{N}}\text{-CH}_3$), 105 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$), 77 (84, C_6H_5^+), 51 (17) und 43 (39). Metastabile Spitzen: 202.5 ($\text{M}^+\rightarrow 250$), 56.5 und 50.2 wie bei **12**.

Zur ^{18}O -Bestimmung¹²⁾ waren nur m/e 250 (14 und 70 eV) und 105 (70 eV) geeignet (Tab. 2). Die Spitze bei 250 entspricht dem Verlust eines Acetoxy-Radikals. m/e 162 enthielt, da isotopennormal, die Benzoylgruppe nicht mehr.

11) *J. E. Beynon*, Mass Spectroscopy and its Applications to Organic Chemistry, S. 78, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1960.

12) *K. Biemann*, Mass Spectroscopy, Organic Chemical Applications, S. 224, McGraw-Hill Book Comp., New York 1962.