

Wolfgang Steglich und Gerhard Höfle

Zum Mechanismus der Dakin-West-Reaktion, II¹⁾

Acylierung von Δ^2 -Oxazolinonen-(5) mit Carbonsäureanhydriden/Pyridin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität München

(Eingegangen am 1. Juli 1971)

Bei der Acylierung von Δ^2 -Oxazolinonen-(5) mit Carbonsäureanhydriden/Pyridin entstehen neben 4-Acyl- Δ^2 -oxazolinonen **2** auch 5-Acyloxy-oxazole **4**, [*N*-Acyl-dihydropyridyl]- Δ^2 -oxazolinone **5** und 2-Acyl- Δ^3 -oxazolinone **7**, die sich mehr oder weniger leicht in das thermodynamisch stabilste Acylderivat **2** umwandeln. Als gemeinsame Zwischenstufe wird ein Ionenpaar **6** angenommen, das die spezifische katalytische Wirksamkeit von Pyridinbasen bei der *Dakin-West*-Reaktion zwanglos erklärt. Ist die Umlagerung von **7** in **2** aus sterischen Gründen erschwert, so können unter *Dakin-West*-Bedingungen durch Cycloelimination von CO₂ Oxazole **8** entstehen. Weitere „Störreaktionen“ wie Acylaustausch und die Bildung eines Imidazolderivates **13** werden diskutiert.

Contributions to the Mechanism of the Dakin-West Reaction, II¹⁾

Acylation of Δ^2 -Oxazolin-5-ones by Carboxylic Anhydrides/Pyridine

The acylation of Δ^2 -oxazolin-5-ones by carboxylic anhydrides/pyridine affords, besides 4-acyl- Δ^2 -oxazolinones **2**, also 5-acyloxy-oxazoles **4**, [*N*-acyl-dihydropyridyl]- Δ^2 -oxazolinones **5** and 2-acyl- Δ^3 -oxazolinones **7**, which are then converted into the thermodynamically most stable acyl derivative **2** more or less easily. As a common intermediate the ion pair **6** is postulated, which explains the specific catalytic efficiency of pyridine bases in the *Dakin-West* reaction. In case of steric hindrance in the rearrangement **7** \rightarrow **2**, **7** may yield oxazoles **8** via cycloelimination of CO₂. Further side reactions like acyl exchange and formation of an imidazole derivative **13** are discussed.

Die Dakin-West-Reaktion primärer α -Aminosäuren mit Carbonsäureanhydriden/Pyridin²⁾ kann in drei Teilschritte gegliedert werden³⁾:

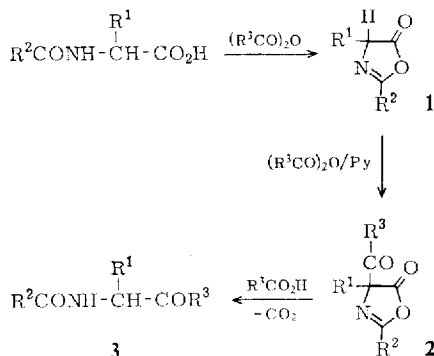
- A. die dehydratisierende Acylierung der Aminosäure zum Δ^2 -Oxazolinon-(5) **1**⁴⁾,
- B. dessen Acylierung zum 4-Acyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) **2** und
- C. Ringöffnung und CO₂-Abspaltung zum α -Acylamino-ke-ton **3**.

¹⁾ I. Mitteil.: W. Steglich und G. Höfle, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1619.

²⁾ H. D. Dakin und R. West, J. biol. Chemistry **78**, 91 (1928); **78**, 745 (1928); vgl. auch P. A. Levine und R. E. Steiger, J. biol. Chemistry **74**, 689 (1927).

³⁾ G. H. Cleland und C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. **71**, 841 (1949); zur *Dakin-West*-Reaktion sek. α -Aminosäuren vgl. R. Knorr und R. Huisgen, Chem. Ber. **103**, 2598 (1970).

⁴⁾ Im Formelschema wird nur die Dehydratisierung der *N*-Acyl-aminosäure gezeigt. Geht man von der Aminosäure aus, so sind in **3** die Reste R² und R³ identisch.



Davon ist bisher nur der erste Teilschritt genauer bekannt⁵⁾. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über Untersuchungen zur Acylierung $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{2}$, in einer folgenden⁶⁾ über die Ringöffnung $\mathbf{2} \rightarrow \mathbf{3}$.

A. NMR-Spektroskopischer Nachweis von Zwischenstufen

Bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Acylierung von 4-Methyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) ($\mathbf{1a}$) mit Acetanhydrid/Pyridin bei 28° fanden wir, daß vor dem 4-Acyl- Δ^2 -oxazolinon $\mathbf{2a}$ ein [N-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]- Δ^2 -oxazolinon $\mathbf{5a}$ entsteht, das dann in $\mathbf{2a}$ und Pyridin zerfällt¹⁾. Bildung und Zerfall von $\mathbf{5a}$ verlaufen über ein Ionenpaar $\mathbf{6a}$, das sich aus einem Oxazolinon-Anion und N-Acyl-pyridinium-Ion zusammensetzt⁷⁾. Damit erhält man für die Acylierung des Oxazolinons das im Schema 1 gezeigte Bild. Die Dihydropyridin-Verbindung $\mathbf{5a}$ ist demnach keine echte Zwischenstufe, sie liegt vielmehr im Nebenschluß zum eigentlichen Reaktionsweg. Da sich die Ionenpaare $\mathbf{6}$ infolge ihres ambifunktionellen Charakters nicht nur zu $\mathbf{2}$ und $\mathbf{5}$, sondern auch zu 5-Acyloxy-oxazolen $\mathbf{4}$ und 2-Acyl- Δ^3 -oxazolinonen-(5) $\mathbf{7}$ stabilisieren können⁷⁻⁹⁾, sollten diese Verbindungen ebenfalls während der Dakin-West-Reaktion zu beobachten sein. Dies ist tatsächlich der Fall.

Verfolgt man die Reaktion von $\mathbf{1a}$ mit Propionsäureanhydrid/Pyridin NMR-spektroskopisch, so läßt sich neben $\mathbf{5b}$ auch das 5-Acyloxy-oxazol $\mathbf{4b}$ nachweisen. Nach 175 Min. bei 28° liegen 31% $\mathbf{1a}$, 34% $\mathbf{2b}$, 5% $\mathbf{4b}$ und 30% $\mathbf{5b}$ vor. Die NMR-Signale der einzelnen Verbindungen sind im experimentellen Teil angegeben. Sie wurden durch Zusatz authentischer Proben gesichert. Die Verbindungen $\mathbf{4b}$ und $\mathbf{5b}$ wandeln sich beim Stehenlassen in $\mathbf{2b}$ um, das dann langsam in $\mathbf{3b}$ zerfällt. Nach 5 Stdn. sind im Gemisch bereits 80% $\mathbf{2b}$, aber erst 5% $\mathbf{3b}$ nachzuweisen.

Wesentlich langsamer verläuft die Reaktion mit Isobuttersäureanhydrid. So besteht das Gemisch nach 185 Min. aus 86% $\mathbf{1a}$, 7% $\mathbf{4c}$, 5% $\mathbf{5c}$ ¹⁰⁾ und nur 2% $\mathbf{2c}$. Nennenswerte Mengen $\mathbf{2c}$ werden erst im Verlaufe mehrerer Tage gebildet.

⁵⁾ Vgl. *W. Steglich*, Fortschr. chem. Forsch. **12**(1), 77 (1969), und darin zitierte Literatur.

⁶⁾ *G. Höfle, A. Prox und W. Steglich*, Chem. Ber., in Vorbereitung.

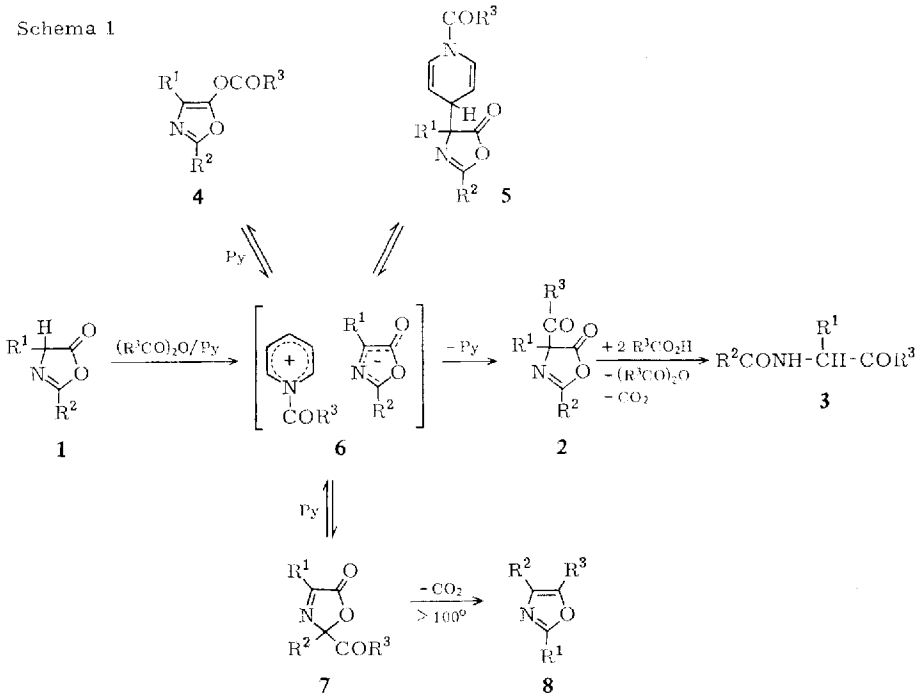
⁷⁾ *W. Steglich und G. Höfle*, Chem. Ber. **102**, 1129 (1969).

⁸⁾ *W. Steglich und G. Höfle*, Chem. Ber. **102**, 883 (1969).

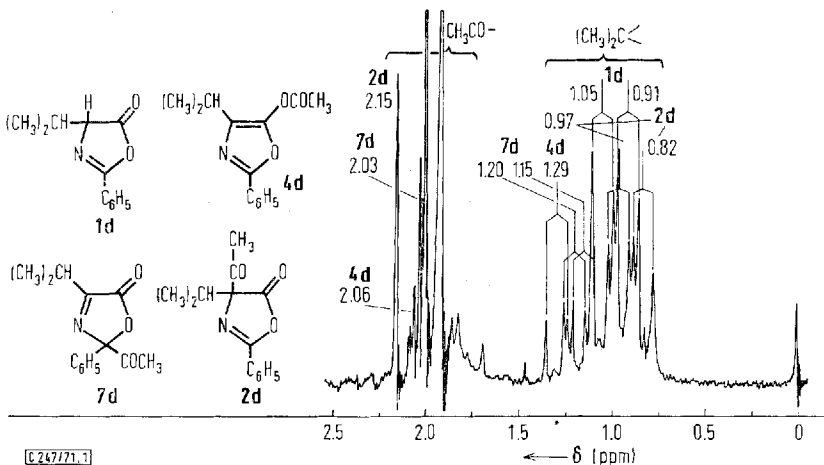
⁹⁾ *W. Steglich und G. Höfle*, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 4727.

¹⁰⁾ Neben $\mathbf{5}$ könnte hier auch das entsprechende 2-[N-Acyl-dihydro-pyridyl]- Δ^3 -oxazolinon-(5)⁷⁾ entstehen.

Schema 1



	a	b	c	d	e	f	g
R ¹	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₃ C	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH
R ²	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
R ³	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CH



[C 247/71.1]

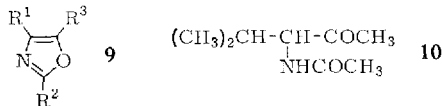
Abbild. 1. NMR-Spektren des bei der Acylierung von 4-Isopropyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (1d) mit Acetanhydrid/Pyridin (Molverhältnis 1 : 2.2 : 2.5) nach 28 Std. bei 40° entstehenden Reaktionsgemisches (unter Zusatz von Benzol im Verhältnis 1 : 1 vol.).

Besonders aufschlußreich ist die Acylierung von 4-Isopropyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**1d**) mit Acetanhydrid/Pyridin. Nach 28 Stdn. bei 40° zeigt das Gemisch das in Abbild. 1 wiedergegebene NMR-Spektrum. Zur Vermeidung der Überlappung wesentlicher Signale wurde dabei etwas Benzol zugesetzt. Wie die Analyse des Spektrums ergibt, liegen 45% **1d**, 30% **2d**, 5% **4d**, 5% **5d**¹⁰) und 15% 4-Isopropyl-2-phenyl-2-acetyl- Δ^3 -oxazolinon-(5) (**7d**) vor. Alle Verbindungen mit Ausnahme von **5d** wurden durch Zugabe authentischer Proben identifiziert. Dabei diente die Verschiebung der Signale bei Benzol-Zusatz als weitere Sicherung.

B. Isolierung von Oxazolen 8

Da 2-Acyl- Δ^3 -oxazolinone **7** bereits unter den Bedingungen der *Dakin-West*-Reaktion (100–130°) durch Cycloeliminierung von CO₂ in trisubstit. Oxazole **8** übergehen¹¹⁾, hat ihr intermediäres Auftreten bei der Acylierung von **1** präparative Konsequenzen. So fanden wir, daß *N*-Benzoyl-valin/Acetanhydrid/Pyridin nach 2stdg. Erhitzen auf 100° neben 46% Acylamino-keton **3d** 8% Oxazol liefert. Kocht man 3 Stdn. unter Rückfluß, so steigt der Anteil des Oxazols auf 48%. Beim 4-tert.-Butyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**1e**) erhält man mit Acetanhydrid/ γ -Picolin (45 Min., Rückfluß) 86% Oxazol **8e**. Das erwartete *Dakin-West*-Produkt ist nur in Spuren nachweisbar. Auch *N*-Benzoyl-alanin liefert mit Benzoessäureanhydrid/Pyridin (4 Stdn., 130–135°) neben 24% **3f** 4% Oxazol **8f**.

In allen Fällen besitzen die Oxazole die Struktur **8**. Das Fehlen der Isomeren **9** ist



verständlich, da 4-Acyl- Δ^2 -oxazolinone **2** erst bei 180–200° in **9** und CO₂ zerfallen¹¹⁾ und die entstehenden α -Acylamino-ketone **3** erst unter wesentlich drastischeren Bedingungen cyclisiert werden^{12, 13)}.

C. Weitere Nebenreaktionen

Kocht man *N*-Benzoyl-valin mit Acetanhydrid/Pyridin 3 Stdn. unter Rückfluß, so entstehen neben **3d** und **8d** durch Acylaustausch 9% Benzoessäure¹⁴⁾. Viel auffälliger ist diese Nebenreaktion, wenn man als Base Triäthylamin (Natriumacetat) einsetzt. Unter identischen Bedingungen isolierten wir 40 (36)% Benzoessäure neben **3d**, **8d**, Methyl-[1-acetamino-isobutyl]-keton (**10**) und weiteren nicht identifizierten Verbindungen. **3d** liefert beim Erhitzen mit Acetanhydrid/Natriumacetat nur 13% Benzo-

¹¹⁾ G. Höfle und W. Steglich, Chem. Ber. **104**, 1408 (1971).

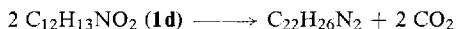
¹²⁾ Vgl. F. Wrede und G. Feuerriegel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **218**, 129 (1933); R. H. Wiley, J. org. Chemistry **12**, 43 (1947).

¹³⁾ J. A. King und F. H. McMillan, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2814 (1955), isolierten nach Kochen von *C*-Phenyl-glycin in Acetanhydrid 2.5-Dimethyl-4-phenyl-oxazol. Ein eindeutiger Strukturbeweis steht noch aus.

¹⁴⁾ Bereits in l. c.¹³⁾ beobachtet. Zum Acylaustausch bei der *Dakin-West*-Reaktion vgl. auch N. Gerenčević und M. Proštenik, Ref. in C. A. **73**, 44858 (1971).

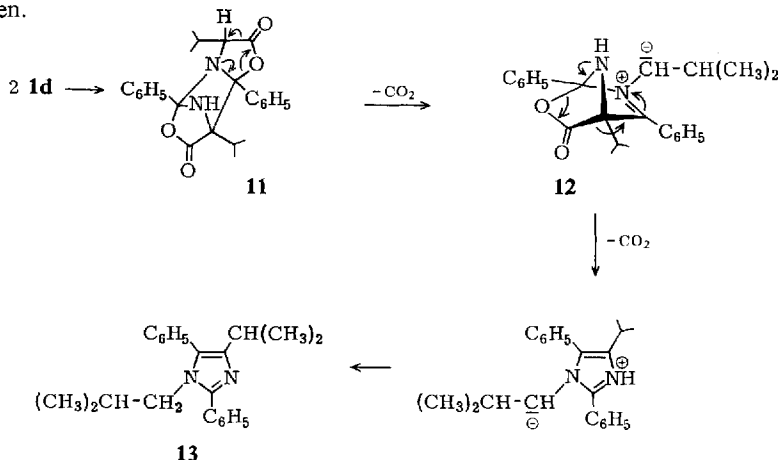
säure. Ein Teil des Acylrestes muß daher bereits vor der Endstufe ausgetauscht worden sein¹⁵⁾.

Eine unerwartete Ausweichreaktion tritt beim System *N*-Benzoyl-valin/Isobuttersäureanhydrid/Pyridin ein. Nach neunstündigem Kochen unter Rückfluß erhält man neben wenig **3g**, **8g**, Benzoesäure und *N*-Isobutyryl-valin zu 46% eine Base C₂₂H₂₆N₂, die sich leicht als Hydrochlorid abtrennen läßt. Offensichtlich entsteht sie aus dem Δ²-Oxazolinon **1d** nach der Reaktionsgleichung¹⁶⁾:



Die Base enthält nach dem NMR-Spektrum (in CDCl₃) je einen *N*-Isobutyl- und *C*-Isopropylrest sowie zwei Phenylgruppen, von denen eine als Singulett bei δ = 7.20 ppm, die andere als breites Multipllett von 6.9–7.6 ppm erscheint. Im Massenspektrum treten neben dem Molekül-Ion *m/e* 318 intensive Fragment-Ionen der Massenzahlen 303 (M⁺ – CH₃), 262 (M⁺ – C₄H₈) und 247 (303 – C₄H₈) auf, die metastabil belegt sind.

Alle Befunde werden von Struktur **13** erklärt, deren Bildung nach den Untersuchungen von *Huisgen* und Mitarbb.¹⁷⁾ leicht zu verstehen ist. Danach könnte sich ein Molekül **1d** als „Münchnon“ 1,3-dipolar an die C=N-Doppelbindung eines zweiten Δ²-Oxazolinons zum Tricyclus **11** addieren. Cycloeliminiierung von CO₂ ergäbe den Dipol **12**, der sich nach CO₂-Abspaltung und H-Verschiebung zu **13** stabilisiert. Diese Reaktionsfolge ist nur eine von mehreren Möglichkeiten, die Bildung von **13** zu erklären.



D. Diskussion des Mechanismus

Das intermediäre Auftreten von **4**, **5** und **7** und die Isolierung von Oxazolen **8** bei der *Dakin-West*-Reaktion ist nur durch das Schema 1 (S. 3646) zu erklären. Danach verläuft die Acylierung des Δ²-Oxazolinons viel komplexer als man bisher annahm.

¹⁵⁾ Zur Möglichkeit eines Austauschs auf der Oxazolinon-Stufe vgl. *E. L. Bennett* und *C. Niemann*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 1803 (1950).

¹⁶⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von *P. Gruber* erhält man die Base neben anderen Produkten auch beim Erhitzen von **1d** auf 130°.

¹⁷⁾ *R. Huisgen*, *H. Gotthardt* und *H. O. Bayer*, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 481; *Chem. Ber.* **103**, 2368 (1970).

Das hypothetische **6** unterhält Gleichgewichtsbeziehungen mit den Verbindungen **4**, **5** und **7**, um sich dann mehr oder weniger rasch, aber irreversibel in das thermodynamisch stabile Produkt **2** umzuwandeln¹⁸⁾. Welche Maximalkonzentrationen die einzelnen Verbindungen erreichen, hängt über das Verhältnis ihrer Bildungs- und Zerfallsgeschwindigkeiten von den sterischen und elektronischen Effekten der Reste R¹, R² und R³ ab. So werden 2-Acyl- Δ^3 -oxazolinone **7** bevorzugt gebildet, wenn die 4-Stellung des Δ^2 -Oxazolinons sterisch gehindert ist^{9, 11)}. Wird durch die Hinderung auch die Umlagerung in **2** merklich erschwert, so kann der thermische Zerfall in Oxazole **8** zum Zuge kommen (z. B. bei *N*-Acyl-valinen und -tert.-leucinen).

Schema 1 erklärt zwanglos die spezifische katalytische Wirkung von Pyridin-Basen bei der *Dakin-West*-Reaktion. Die im Vergleich zu *N*-Acyl-trialkylammonium-Ionen energetisch begünstigten *N*-Acyl-pyridinium-Ionen¹⁹⁾ erlauben die Ausbildung eines Ionenpaares **6**, das die Isomerisierung der „Nebenschluß“-Verbindungen **4** und **7** in das für den erfolgreichen Reaktionsablauf notwendige **2** vermittelt. Stabilisiert man das Ionenpaar noch weiter, z. B. durch Verwendung eines 4-Dialkylamino-pyridins, so tritt eine drastische Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit ein. In vielen Fällen entsteht das α -Acylamino-**3** bereits bei 20–50° rasch und in guten Ausbeuten, so daß die thermische Bildung von Oxazolen **8** vermieden wird^{20, 21)}.

Ersetzt man Pyridin dagegen durch Triäthylamin oder Natriumacetat, so ist die Umwandlung von **4** und **7** in **2** nicht mehr direkt, sondern nur über eine energetisch ungünstige Rückspaltung in **1** und Carbonsäureanhydrid möglich. Damit können Nebenreaktionen wirksam werden, die die Ausbeute an **3** vermindern und die Bildung komplizierter Reaktionsgemische begünstigen. Befunde, nach denen die *Dakin-West*-Reaktion mit Triäthylamin oder Natriumacetat ähnlich schnell verläuft wie mit Pyridin²²⁾, sind mit Vorsicht zu betrachten, da hierbei lediglich die CO₂-Entwicklung berücksichtigt wurde, die natürlich auch bei der Bildung von Nebenprodukten wie **8** oder **13** eintritt.

Beschreibung der Versuche²³⁾

NMR-Spektroskopischer Nachweis von Zwischenstufen

Reaktion von 4-Methyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**1a**) mit Propionsäureanhydrid/Pyridin: 84 mg (0.48 mMol) **1a** wurden mit 0.060 ccm (0.47 mMol) Propionsäureanhydrid und 0.035 ccm (0.44 mMol) Pyridin in einem luftdicht verschlossenen NMR-Röhrchen bei 28° (Thermostat) acyliert. Nach 175 Min. enthielt das Gemisch nach dem NMR-Spektrum folgende Verbindungen [angegeben werden % Ausb., Verbindung (Signal der 4-Methylgruppe)]: 31% **1a** ($\delta = 1.50$ ppm, d, $J = 7.5$ Hz); 5% 5-Propionyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol (**4b**)⁸⁾ (2.10, s); 30% 4-Methyl-2-phenyl-4-[*N*-propionyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**5b**) (1.55, s); 34% 4-Methyl-2-phenyl-4-propionyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**2b**)⁸⁾ (1.76, s).

¹⁸⁾ Eine ähnliche Folge kinetisch und thermodynamisch kontrollierter Reaktionen über die Ionenpaare **6** wurde bereits in l. c.⁷⁾ beschrieben.

¹⁹⁾ F. Klages und E. Zange, Liebigs Ann. Chem. **607**, 35 (1957).

²⁰⁾ W. Steglich und G. Höfle, Angew. Chem. **81**, 1001 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 981 (1969); vgl. auch l. c.⁹⁾

²¹⁾ J. Lepschy, Dissertation, in Vorbereitung.

²²⁾ S. Searles und G. J. Cvejanovich, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3200 (1950).

²³⁾ Alle NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60 aufgenommen. Innerer Standard Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm). Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein Infracord von Perkin-Elmer.

Nach 5 Stdn. waren ca. 80% **2b** und 5% Äthyl-[1-benzamino-äthyl]-keton (**3b**)⁸⁾ (1.42, d, $J = 7$ Hz) entstanden. **2b**, **3b** und **4b** wurden durch Zusatz authent. Proben⁸⁾ identifiziert.

Reaktion von 4-Methyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (1a) mit Isobuttersäureanhydrid|Pyridin: 0.120 g (0.69 mMol) **1a** wurden wie beim vorigen Beispiel mit 0.110 ccm (0.70 mMol) Isobuttersäureanhydrid und 0.100 ccm (1.25 mMol) Pyridin in 0.2 ccm CCl₄ bei 28° umgesetzt.

Nach 185 Min. lagen folgende Verbindungen vor [% Ausb., Verbindung (Signal der 4-Methylgruppe)]: 86% **1a** ($\delta = 1.48$ ppm, d, $J = 7.5$ Hz); 7% 5-Isobutyryloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol (**4c**)⁸⁾ (2.05, s); 5% 4-Methyl-2-phenyl-4-[N-isobutyryl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**5c**)¹⁰⁾ (1.48, s); 2% 4-Methyl-2-phenyl-4-isobutyryl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**2c**) (1.68, s). Die Menge an **2c** nimmt erst im Verlaufe mehrerer Tage wesentlich zu.

Reaktion von 4-Isopropyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (1d) mit Acetanhydrid|Pyridin: 0.500 g (2.45 mMol) **1d** wurden mit 0.500 ccm (5.3 mMol) Acetanhydrid und 0.500 ccm (6.2 mMol) Pyridin in einem Thermostaten bei 40° acyliert. Nach 28 Stdn. wurden zwei Proben zu 0.4 ccm entnommen und als solche (a) oder nach Zusatz von 0.4 ccm Benzol (b, vgl. Abbild. 1) NMR-spektroskopisch untersucht.

Danach lagen vor: 45% **1d**, 5% 5-Acetoxy-4-isopropyl-2-phenyl-oxazol (**4d**)⁸⁾, 5% 4-Methyl-2-phenyl-4-[N-acetyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)]- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**5d**)¹⁰⁾, 15% 4-Isopropyl-2-phenyl-2-acetyl- Δ^3 -oxazolinon-(5) (**7d**)⁹⁾ und 30% 4-Isopropyl-2-phenyl-4-acetyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**2d**)⁸⁾. Mit Ausnahme der [N-Acyl-dihydropyridyl]-oxazolinone wurde die Identität der Verbindungen durch Zusatz authent. Proben^{8,9)} nachgewiesen. Das Methyl-[1-benzamino-isobutyl]-keton (**3d**)⁸⁾ trat erst nach mehreren Tagen auf.

NMR-Daten

Verbindung	$\delta_{\text{CH}_3\text{CO}}$		$\delta_{(\text{CH}_3)_2\text{C}}$	
	Probe a	b	a	b
1d			0.94; 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz)	0.91; 1.05
4d	2.26	2.06	1.28 (d, $J = 7.0$ Hz)	1.29
7d	2.09	2.03	1.18; 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz)	1.15; 1.20
2d	2.24	2.15	0.85; 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz)	0.82; 0.97
3d	2.24	2.04	0.95; 1.03 (d, $J = 7$ Hz)	0.83; 0.99

Isolierung von Oxazolen **8** unter Dakin-West-Bedingungen

5-Methyl-2-isopropyl-4-phenyl-oxazol (**8d**)

a) 11.0 g (50 mMol) N-Benzoyl-DL-valin wurden in 20 ccm (0.21 Mol) Acetanhydrid und 20 ccm Pyridin (0.25 mMol) 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Man versetzte mit Methanol und 1n NaOH, dampfte i.Vak. ein und verteilte den Rückstand zwischen Wasser und Benzol. Die getrocknete Benzolphase lieferte beim Einengen und Versetzen mit Petroläther 5.0 g (46%) Methyl-[1-benzamino-isobutyl]-keton (**3d**)⁸⁾. Nach Eindampfen der Mutterlauge i.Vak. verblieb ein öliger, noch **3d** enthaltender Rückstand. Er wurde mit 4 g Trimethylamino-acethydrizid-hydrochlorid (Girards Reagenz T) in 50 ccm 95proz. Äthanol und 3 ccm Eisessig 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i.Vak. wurde zwischen Benzol und

Wasser verteilt und die über $MgSO_4$ getrocknete Benzolphase i. Vak. eingedampft. Ausb. 0.80 g (8%) NMR-spektroskopisch reines **8d**, Sdp._{0.2} 80°, identisch mit einer authent. Probe¹¹⁾.

b) 4.0 g *N-Benzoyl-DL-valin* wurden mit 8 ccm *Acetanhydrid* und 10 ccm *Pyridin* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von 30 ccm Wasser dampfte man i. Vak. ein und verteilte den Rückstand zwischen 1 *n* NaOH und Äther. Ansäuern der wäßrigen Phase lieferte 0.2 g (9%) *Benzoessäure*, Eindampfen des Äthers 2.9 g Öl, das nach NMR-Spektrum und Gaschromatogramm aus 60% **8d** und 40% **3d** bestand.

5-Methyl-2-tert.-butyl-4-phenyl-oxazol (8e): 1.0 g (4.6 mMol) *4-tert.-Butyl-2-phenyl-A²-oxazolionin-(5) (1e)* wurde mit 5.0 ccm (53 mMol) *Acetanhydrid* und 3 ccm γ -*Picolin* 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der Eindampfrückstand zeigte nur eine schwache Keton-Reaktion mit *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* und wurde, wie bei **8d** (Methode a) beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 0.85 g (86%) NMR-spektroskopisch reines **8e**, Sdp.₁₀ 170°.

NMR (CCl_4): δ = 1.40 ppm (s) [9]; 2.37 (s) [3]; 7.1–7.5 (m) [3]; 7.6–7.8 (m) [2].

$C_{14}H_{17}NO$ (215.3) Ber. C 78.13 H 7.96 N 6.51 Gef. C 77.23 H 7.98 N 6.34

2-Methyl-4,5-diphenyl-oxazol (8f): 6.0 g (31 mMol) *N-Benzoyl-DL-alanin* und 15.0 g (66 mMol) *Benzoessäureanhydrid* wurden in 12 ccm *Pyridin* 4 Stdn. auf 130–135° erhitzt. Man destillierte die flüchtigen Anteile bei 0.3 Torr bis 120° ab und erhitzte das verbleibende Öl mit 1 *n* NaOH und Methanol 30 Min. unter Rückfluß. Nach Aufnehmen in Äther wurde mit Wasser gewaschen, die Ätherphase getrocknet und mit Petroläther versetzt. Dabei kristallisierten 1.90 g (24%) *Phenyl-[1-benzamino-äthyl]-keton (3f)*⁸⁾ und mit steigender Petroläther-Menge mehrere ölig-kristalline Fraktionen (zusammen ca. 1 g). Die zuletzt verbleibende Mutterlauge wurde eingedampft und i. Vak. destilliert. Ausb. 0.3 g (4%) **8f**, Sdp._{0.2} 140°. Nach dem NMR-Spektrum identisch mit authent. Probe¹¹⁾. Das isomere *4-Methyl-2,5-diphenyl-oxazol (9f)*¹¹⁾ war nicht nachzusweisen.

Isolierung von Nebenprodukten der Dakin-West-Reaktion

Austausch des Acylrestes bei der Verwendung von Natriumacetat: 4.0 g (18 mMol) *N-Benzoyl-DL-valin* und 5.0 g (60 mMol) *Natriumacetat* wurden in 25 ccm (0.26 Mol) *Acetanhydrid* 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampfte bei 100°/10 Torr ein und digerierte den Rückstand mit Chloroform, wobei das Öl in Lösung ging und sich ein Salz ausschied. Das Salz wurde in 1 *n* HCl gelöst und ausgeäthert. Eindampfen des Äthers lieferte 0.80 g (36%) *Benzoessäure*, Schmp. 119°, durch IR-Vergleich identifiziert. Die Chloroformlösung wurde nach Einrotieren mit Methanol und 1 *n* NaOH erhitzt und erneut mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Eindampfen i. Vak. blieben 1.05 g eines gelben Öls zurück, das bei 120–160° Badtemp./0.4 Torr weitgehend überdestilliert wurde. Vor und nach der Destillation lag ein Gemisch mehrerer Verbindungen vor, das nach NMR-Spektrum und Gaschromatogramm ca. 38% *Methyl-[1-benzamino-isobutyl]-keton (3d)*, 45% *Methyl-[1-acetamino-isobutyl]-keton (10)*²⁴⁾ und 17% *5-Methyl-2-isopropyl-4-phenyl-oxazol (8d)*¹¹⁾ enthielt. Die Identität der einzelnen Verbindungen wurde durch Vergleich mit authent. Proben festgestellt.

Austausch des Acylrestes bei Verwendung von Triäthylamin: 4.0 g (18 mMol) *N-Benzoyl-DL-valin*, 10 ccm (70 mMol) *Triäthylamin* und 8 ccm (85 mMol) *Acetanhydrid* wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend rotierte man ein und verteilte den Rückstand zwischen Äther und 1 *n* NaOH. Die wäßrige Phase lieferte nach Ansäuern 0.90 g (40%) *Benzoessäure*, die Ätherphase nach Trocknen und Eindampfen 2.2 g eines öligen Gemisches, das bei 120 bis

²⁴⁾ M. Miyazaki, K. Nakanishi, K. Kariyone und S. Ota, Japan Pat. 2773-(57); C. A. 52, 4693 (1958).

170° Badtemp./0.4 Torr weitgehend destillierte. Es bestand aus ca. 60% *Methyl-[1-benzamino-isobutyl]-keton* (**3d**), 10% *Methyl-[1-acetamino-isobutyl]-keton* (**10**) und 20% *5-Methyl-2-isopropyl-4-phenyl-oxazol* (**8d**) neben weiteren, nicht identifizierten Verbindungen.

Austausch des Acylrestes beim Methyl-[1-benzamino-isobutyl]-keton (**3d**): 0.97 g **3d** und 1 g *Natriumacetat* wurden in 10 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von Wasser dampfte man i. Vak. ein und verteilte den Rückstand zwischen 1 n NaOH und Äther. Die wäßrige Phase lieferte beim Ansäuern 70 mg (13%) *Benzoessäure*.

4-Isopropyl-1-isobutyl-2.5-diphenyl-imidazol (**13**): 15.0 g (68 mMol) *N-Benzoyl-DL-valin*, 23.0 g (145 mMol) *Isobuttersäureanhydrid* und 20 ccm *Pyridin* (0.2 Mol) wurden 9 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man destillierte bis 120° Badtemp. bei 12 Torr alles Flüchtige ab und verteilte den Rückstand zwischen 1 n HCl und Äther, wobei sich das *Hydrochlorid von 13* als in beiden Phasen schwerlösliche Verbindung abschied. Ausb. 5.6 g (46%), Schmp. 163 bis 165°, aus Methanol/Äther. Durch Ausschütteln einer Suspension des Salzes in 1 n NaOH mit Chloroform erhielt man die freie Base **13**, aus Petroläther Schmp. 122–123°.

IR (KBr): 1600 (w), 1510 (m), 1490/cm (m).

NMR (CDCl₃): δ = 0.65 ppm (d, *J* = 6.5 Hz) [6]; 1.41 (d, *J* = 7 Hz) [6]; 1.6 (m) [1]; 3.07 (Septett, *J* = 7 Hz) [1]; 3.52 (d, *J* = 7.5 Hz) [2]; 7.20 (s) [5]; 6.9–7.6 (m) [5].

Massenspektrum: *m/e* 318 (100%) [M⁺], 303 (41%), 275 (5%), 262 (7.5%), 261 (5%), 247 (22%), 194 (5%), 178 (5%), 165 (6.5%), 104 (8%), 103 (8%).

C₂₂H₂₆N₂ (318.5) Ber. C 82.96 H 8.23 N 8.78 Gef. C 83.27 H 8.39 N 8.81

Ausschütteln der Ätherphase mit 1 n NaOH und Ansäuern lieferte 0.7 g (8%) *Benzoessäure*. Zur Isolierung des Oxazols wurde die Ätherphase einrotiert und der Rückstand mit 8.5 g *Girards Reagenz T* in 100 ccm 95proz. Äthanol und 11 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend rotierte man ein und verteilte den Rückstand zwischen Benzol und 1 n HCl. Die organische Phase lieferte nach fraktionierter Destillation i. Vak. 1.85 g (12%) *2.5-Diisopropyl-4-phenyl-oxazol* (**8g**), Sdp._{0.6} 100°.

IR (Film): 1600 (m), 1515 (m), 1490/cm (m).

NMR (CCl₄): δ = 1.30 ppm (d, *J* = 7 Hz) [6]; 1.33 (d, *J* = 7 Hz) [6]; 3.2 (Septett) [1]; 3.37 (Septett) [1]; 7.1–7.7 (m) [5].

C₁₅H₁₉NO (229.3) Ber. C 78.56 H 8.35 N 6.11 Gef. C 77.78 H 8.77 N 5.88

Bei einem analogen Ansatz mit 5 g *N-Benzoyl-DL-valin* wurde nach Abtrennung von **13** auf die Anwendung von *Girards Reagenz* verzichtet. Die eingedampfte Ätherphase gab mit *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* eine schwache Fällung (**3g**) und konnte mit Petroläther z. T. kristallisiert werden. Ausb. 0.4 g, aus Essigester/Petroläther 0.2 g, Schmp. 172–173°. Identisch mit authent. Probe *N-Isobutyryl-DL-valin*.

[247/71]