

Gerhard Höfle*), Axel Prox**) und Wolfgang Steglich*)

Zum Mechanismus der Dakin-West-Reaktion, III¹⁾

Ringöffnung von 4-Acyl-oxazolinonen-(5) durch Carbonsäuren

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität München

(Eingegangen am 8. Dezember 1971)

Mit Hilfe ¹⁸O-markierter Verbindungen wird gezeigt, daß bei der *Dakin-West*-Reaktion von *N*-Benzoyl-alanin die Ringöffnung des intermediär entstehenden 4-Acyl-oxazolinons **1a** durch Angriff der Carbonsäure auf die Lacton-Carbonylgruppe erfolgt. Beim sek. Aminosäure-Derivat *N*-Methyl-*N*-benzoyl-phenylglycin tritt daneben in beträchtlichem Umfang Ringöffnung durch Anlagerung von Carboxylat an C-2 der entsprechenden Oxo-oxazolinium-Zwischenstufe **13** ein.

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

Ring Opening of 4-Acyloxazolin-5-ones by Carboxylic Acids

By means of ¹⁸O-labelled compounds it was shown that in the *Dakin-West* reaction of *N*-benzoylalanine the ring opening of the intermediary 4-acyloxazolin-5-one **1a** proceeds via attack of the carboxylic acid on the lactone carbonyl group. In addition, the sec. amino acid derivative *N*-methyl-*N*-(benzoyl)phenylglycine shows a considerable amount of ring opening via addition of carboxylate at C-2 of the corresponding oxo-oxazolinium intermediate **13**.

Die durch pyridin-katalysierte Acylierung von Oxazolinonen-(5) gebildeten 4-Acyl-oxazolinone-(5) **1**¹⁻³⁾ werden im letzten Teilschritt der *Dakin-West*-Reaktion⁴⁾ von der entstandenen Carbonsäure in α -Acylamino-ketone **4** und CO₂ zerlegt. Für den Reaktionsverlauf können zwei Mechanismen diskutiert werden.

Nach *Cleland* und *Niemann*⁵⁾ vollzieht sich die Ringöffnung unter Angriff der Carbonsäure auf die Lacton-Carbonylgruppe (Mechanismus A). Das entstehende unsymmetrische Anhydrid **2** überträgt den Acylrest auf ein zweites Carbonsäure-Molekül unter Bildung eines Anhydrids und der β -Ketosäure **3**, die dann zu **4** decarboxyliert wird.

*) Neue Anschrift: Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Berlin.

**) Neue Anschrift: Dr. Karl Thomae GmbH, 795 Biberach/Riss.

¹⁾ II. Mitteil.: *W. Steglich* und *G. Höfle*, Chem. Ber. **104**, 3644 (1971).

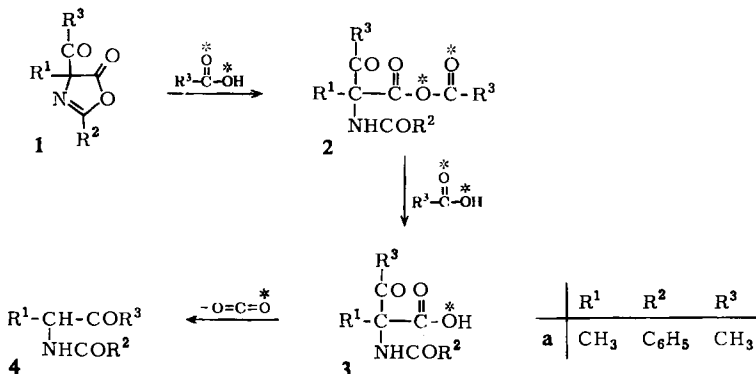
²⁾ *W. Steglich* und *G. Höfle*, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1619.

³⁾ *Y. Iwakura*, *F. Toda* und *H. Suzuki*, J. org. Chemistry **32**, 440 (1967).

⁴⁾ *H. D. Dakin* und *R. West*, J. biol. Chemistry **78**, 91, 745 (1928).

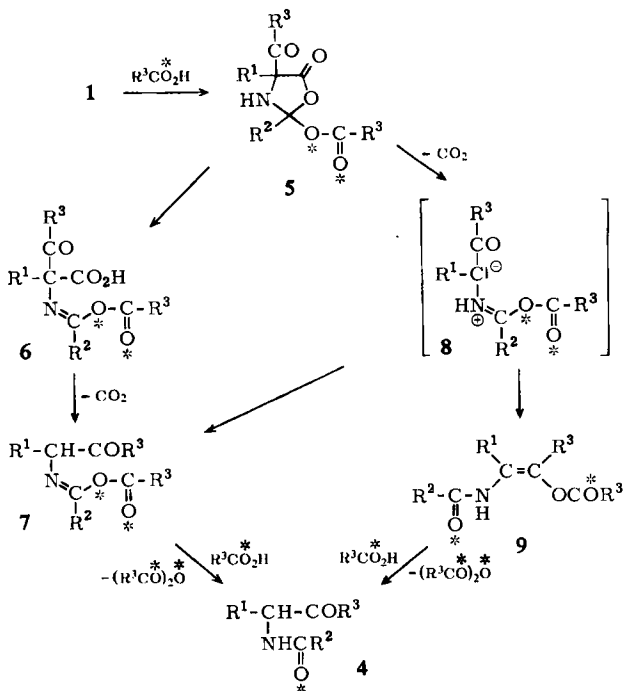
⁵⁾ *G. H. Cleland* und *C. Niemann*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 841 (1949).

Mechanismus A



Berücksichtigt man die sterische Hinderung der Lacton-Carbonylgruppe in 1 durch die beiden Substituenten an C-4, so ist auch eine Ringöffnung denkbar, die durch Anlagerung von Carbonsäure an die C=N-Doppelbindung eingeleitet wird (Mechanismus B)⁶⁾. Das Addukt 5 könnte dann über die ringoffene Form 6 zum

Mechanismus B



⁶⁾ Zur Addition von Nucleophilen an C-2 der Oxazolinone-(5) vgl. *W. Steglich, Fortschr. chem. Forsch.* **12** (1), 77 (1969).

Aza-anhydrid **7** decarboxyliert werden oder, wie von *Knorr* und *Huisgen*⁷⁾ für die *Dakin-West*-Reaktion sek. Aminosäuren formuliert, unter Cycloeliminierung von CO₂ und Acylverschiebung in den Enolester **9** übergehen. Auch eine Umwandlung von **8** in **7** ist denkbar. **7** und **9** liefern dann mit einem zweiten Säuremolekül das Acylamino-keton **4**.

Die Mechanismen A und B sind in Übereinstimmung mit experimentellen Befunden, wonach zur vollständigen Spaltung von **1** zwei Moläquivalente Carbonsäure erforderlich sind²⁾ und das CO₂ aus der Carboxylgruppe der eingesetzten *N*-Acyl-aminosäure stammt⁸⁾.

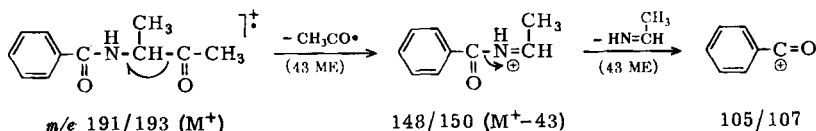
Um zwischen beiden Mechanismen zu unterscheiden, haben wir 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolinon-(5) (**1a**) mit [¹⁸O]Essigsäure umgesetzt sowie die *Dakin-West*-Reaktion von *N*-Benzoyl-alanin mit [¹⁸O]Acetanhydrid durchgeführt. Nach Mechanismus A sollte kein Einbau von [¹⁸O] (*) in den Benzoyl-Rest des Methyl-[1-benzamino-äthyl]-ketons (**4a**) feststellbar sein, wohl aber nach Mechanismus B.

A. Darstellung der ¹⁸O-markierten Verbindungen

Die für die Untersuchung benötigte [¹⁸O]Essigsäure wurde mit hoher Isotopenausbeute ausgehend vom Orthoessigsäure-triäthylester hergestellt. Aufeinanderfolgende saure und basische Hydrolyse mit [¹⁸O]Wasser (62.6% ¹⁸O) ergab [¹⁸O]-Natriumacetat, das mit Acetylchlorid zum [¹⁸O]Acetanhydrid umgesetzt wurde (Gesamtausbeute 74%). Zur Bestimmung des Isotopengehalts wurde es in [¹⁸O]Essigsäure-benzhydrylamid (39.3% ¹⁸O) übergeführt. Hydrolyse des Anhydrids mit H₂¹⁸O lieferte [¹⁸O]Essigsäure (42.5% ¹⁸O).

B. Ringöffnung des 4-Acyl-oxazolinons **1a** mit [¹⁸O]Essigsäure

4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolinon-(5) (**1a**) und [¹⁸O]Essigsäure wurden mit und ohne Pyridin im evakuierten Einschlußrohr 1 Stde. auf 90° erhitzt. Analog wurde mit dem System *N*-Benzoyl-alanin, [¹⁸O]Acetanhydrid und Pyridin verfahren. Die Bestimmung des Isotopengehaltes von **4a** und CO₂ erfolgte massenspektrometrisch. Bestimmte Fragment-Ionen *m/e* 148/150 und 105/107 gestatten dabei die Angabe der Isotopenverteilung im Acetyl- und Benzoylrest von **4a**:



Als wichtigstes Ergebnis der Tab. 1 folgt sofort, daß sowohl mit als auch ohne Pyridin *kein* Einbau von ¹⁸O in den Benzoylrest von **4a** festzustellen ist (Versuche 1 und 2). Dabei spielt es keine Rolle, ob vom 4-Acyl-oxazolinon **1a** oder der *N*-Acyl-aminosäure (Versuch 3) ausgegangen wird. Die Ringöffnung des 4-Acyl-oxazolinons verläuft somit ausschließlich unter Angriff der Carbonsäure auf die Lacton-Carbonylgruppe (Mechanismus A).

⁷⁾ R. Knorr und R. Huisgen, Chem. Ber. **103**, 2598 (1970); vgl. auch R. Knorr und G. K. Staudinger, ebenda **104**, 3621 (1971).

⁸⁾ C. S. Ronsdevdt jr., B. Manning und S. Tabibian, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3183 (1950).

Tab. 1. Massenspektrometrische Untersuchung der bei der Ringöffnung von **1a** mit [^{18}O]Essigsäure entstehenden Produkte: Keton **4a** und CO_2

Nr.	Ausgangsverbindungen ^{a)}	mMol	4a			
			M^+ (%) ^{b)} <i>m/e</i> 191 193	$\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}$ 148 150	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$ 105 107	CO_2 M^+ 44 46 48
1	1a	0.19	91.7	99.85	>99.8	57.4 ^{e)}
	[^{18}O]Essigsäure ^{e)}	1.4	8.3	0.15	< 0.2	39.2
	Pyridin	1.2				3.4
2	1a	0.21	95.9	99.8	>99.8	37.0 ^{f)}
	[^{18}O]Essigsäure ^{e)}	1.9	4.1	0.2	<0.2	47.0
						16.0
3	<i>N</i> -Benzoyl-alanin	0.17	66.2	99.83	>99.8	54.9 ^{g)}
	[^{18}O]Acetanhydrid ^{d)}	0.75	33.8	0.17	<0.2	39.6
	Pyridin	1.2				5.5

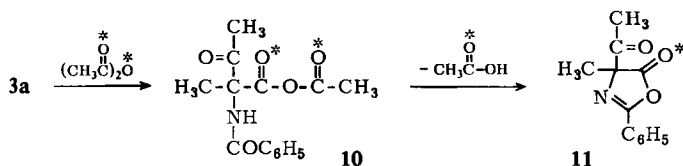
a) Reaktionsbedingungen vgl. exp. Teil.

b) Alle Intensitäten wurden für die natürliche Isotopenverteilung korrigiert.

c, d) 42.5 bzw. 39.3% ^{18}O .

e, f, g) Daraus berechneter ^{18}O -Gehalt der einzelnen O-Atome: 37.0 bzw. 9.2%; 40 bzw. 40%; 35.0 bzw. 15.7%.

Vergleicht man die Verteilung der Markierung auf die beiden Sauerstoffatome des freigesetzten CO_2 , so zeigt sich, daß mit Pyridin (Versuch 1) vorwiegend $\text{C}^{16}\text{O}^{18}\text{O}$, ohne Pyridin (Versuch 2) dagegen ein CO_2 mit exakter Gleichverteilung der Isotopen entsteht. Da nach Mechanismus A nur *ein* ^{18}O in das CO_2 eingebaut wird, muß im Versuch 2 vor der Decarboxylierung eine Äquilibrierung der Carboxylgruppe mit [^{18}O]Essigsäure stattgefunden haben. Dies ist nur möglich, wenn das aus **1a** über **2a** entstehende **3a** über das doppelt Carbonyl- ^{18}O -markierte gemischte Anhydrid **10** zum [Carbonyl- ^{18}O]oxazolinon **11** zurückreagiert⁹⁾:



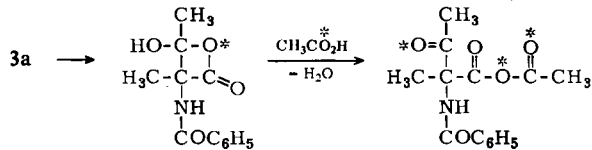
Der Cyclus Oxazolinon \rightarrow unsymm. Anhydrid \rightarrow Ketosäure \rightarrow unsymm. Anhydrid \rightarrow Oxazolinon muß etwa zehnmal durchlaufen werden, bis eine innerhalb der Meßgenauigkeit liegende ^{18}O -Äquilibrierung beider Carboxyl-Sauerstoffatome mit externer Essigsäure erreicht wird. Da in Eisessig NMR-spektroskopisch nur die Signale von **1a** und **4a** nachweisbar sind, scheint die Decarboxylierung **3a** \rightarrow **4a** geschwindigkeitsbestimmend zu sein. **1a** und **2a** stehen mit **3a** im Gleichgewicht, das ganz auf Seiten der Ausgangsverbindung liegt¹⁰⁾.

9) Sehr unwahrscheinlich ist eine Doppelmarkierung der Carboxylgruppe durch Umanhydrierung von **10** mit [^{18}O]Essigsäure unter Angriff auf die sterisch gehinderte CO-Gruppe.

10) Ein schnelles Gleichgewicht zwischen Δ^2 -Oxazolinon-(5) und gemischtem Anhydrid wurde im System *N*-Trifluoracetyl-aminosäure/Trifluoressigsäureanhydrid nachgewiesen, vgl. l. c.⁶⁾.

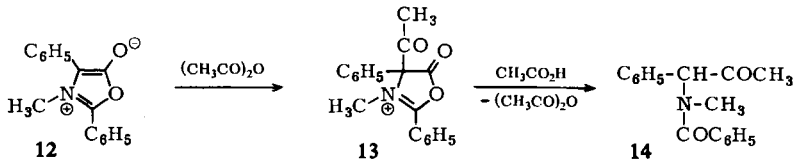
In Gegenwart von Pyridin tritt die Äquilibration gegenüber der Decarboxylierung stark in den Hintergrund. Wiederum sind NMR-spektroskopisch nur **1a** und **4a** zu beobachten²⁾. Wie kursorische Versuche zeigen, wird die Bildungsgeschwindigkeit von **4a** durch Pyridin stark beschleunigt (vgl. experimentellen Teil). Eine sichere Deutung dieser Effekte ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Ebenso konnte nicht geklärt werden, warum das CO₂ nicht den auf Grund der Essigsäure-Markierung erwarteten ¹⁸O-Gehalt erreicht.

Überraschenderweise findet bei den Versuchen 1 und 2 ein deutlicher Einbau von ¹⁸O in **4a** statt, der, bezogen auf die eingesetzte Essigsäure, 19.5 bzw. 9.7% beträgt. Der Verlust der Markierung im M⁺-43-Ion beweist, daß dafür der Acetylrest verantwortlich ist. Als einfachste Erklärung bietet sich eine Abspaltung des Acetylrestes und Reacetylierung mit externem Anhydrid an. Um die Größe dieses Austausches zu bestimmen, wurde **1a** mit [1-¹⁴C]Essigsäure umgesetzt. Die Analyse des gebildeten radioaktiven **4a** ergab einen Austausch des Acetylrestes von 5.8 mit und 1% ohne Pyridin-Zusatz¹¹⁾. Da der Sauerstoff-Austausch im Acetylrest deutlich höher liegt, muß noch ein weiterer Mechanismus dafür verantwortlich sein. Ein Isotopenaustausch im fertigen Keton scheidet aus, da **4a** unter den angewandten Reaktionsbedingungen keinerlei ¹⁸O einbaut. Denkbar erscheint eine Übertragung der Markierung aus der Carboxylgruppe von **3a** auf den Acylrest, wofür folgender Mechanismus diskutiert werden kann¹³⁾:



C. Dakin-West-Reaktion von *N*-Methyl-*N*-benzoyl-phenylglycin mit [¹⁸O]Acetanhydrid

Knorr und Huisgen⁷⁾ machten für die Dakin-West-Reaktion sek. Aminosäuren ein Reaktionsschema wahrscheinlich, in dem ein Oxazolium-5-olat (Münchnon, z. B. **12**)¹⁴⁾ die Stelle des Oxazolinons-(5) einnimmt. Nach Acetylierung in 4-Stellung entsteht ein Oxo-oxazolinium-Salz **13**, dessen Ring von Essigsäure oder Acetat prinzipiell unter Angriff auf die 2- oder 5-Stellung geöffnet werden kann. Decarboxylierung führt dann zum *N*-Alkyl- α -acylamino-keton **14**:



¹¹⁾ Zum Austausch des Acylrestes bei 4-Acyl-oxazolinonen-(5)⁻ vgl. l. c. 2, 12).

¹²⁾ W. Steglich und G. Höfle, Chem. Ber. **102**, 883 (1969).

¹³⁾ Zur leichten Bildung tetrasubstituierter β -Lactone vgl. z. B. J. Falbe, H.-J. Schulze-Steyn und F. Korte, Chem. Ber. **97**, 1096 (1964).

¹⁴⁾ H. O. Bayer, R. Huisgen, R. Knorr und F. C. Schaefer, Chem. Ber. **103**, 2581 (1970); vorläufige Mittel.: R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer und F. C. Schaefer, Angew. Chem. **76**, 185 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 136 (1964).

Wir haben nun die Frage untersucht, inwieweit die Aktivierung der C=N-Doppelbindung durch Quartärisierung des Stickstoffs einen Angriff von Essigsäure oder Acetat auf die 2-Stellung begünstigt. Das Problem wurde unabhängig auch von Knorr¹⁵⁾ mit Hilfe von [1-¹⁸O]-12 bearbeitet.

Zu diesem Zweck erhitzen wir *N*-Methyl-*N*-benzoyl-phenylglycin in [¹⁸O]Acetanhydrid mit und ohne Pyridin-Zusatz im evakuierten Einschlußrohr eine Stde. auf 98° und trennten **14** gaschromatographisch von den zahlreichen Nebenprodukten⁷⁾ ab. Analoge massenspektrometrische Zerfälle wie beim Keton **4a** ermöglichen eine Bestimmung des ¹⁸O-Gehaltes im Benzoylrest (Tab. 2).

Tab. 2. Massenspektrometrische Untersuchung des ¹⁸O-Einbaus bei der *Dakin-West*-Reaktion von *N*-Methyl-*N*-benzoyl-phenylglycin mit [¹⁸O]Acetanhydrid

Nr.	Ausgangsverbindungen ^{a)}	mMol	14		
			M ⁺ (%) ^{b)} <i>m/e</i>	C ₆ H ₅ CO ⁺	CO ₂ M ⁺ 44
			267	105	46
			269	107	48
			271		
4	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -benzoyl-phenylglycin	0.11	50.8 ^{d)}	82.9	58.0 ^{f)}
	[¹⁸ O]Acetanhydrid ^{c)}	2.1	42.6	17.1	38.3
	Pyridin	1.3	6.6		3.7
5	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -benzoyl-phenylglycin	0.11	57.8 ^{e)}	92.1	46.2 ^{a)}
	[¹⁸ O]Acetanhydrid ^{c)}	1.9	39.1	7.9	43.5
			3.1		10.3

a) Reaktionsbedingungen vgl. exp. Teil.

b) Alle Intensitäten wurden für die natürliche Isotopenverteilung korrigiert.

c) 39.3% ¹⁸O.

d, e) Aus der Isotopenverteilung im Molekül- und Benzoyl-Ion berechnen sich 37.2 bzw. 38.6% [¹⁸O]Acetyl.

f) Daraus berechneter ¹⁸O-Gehalt der einzelnen O-Atome: 35.0 bzw. 10.6%; 32.3 bzw. 32.3%.

Wie Tab. 2 lehrt, werden mit (ohne) Pyridin 17.1 (7.9)% des Benzoylrestes von **14** mit ¹⁸O markiert, was einem Angriff auf C-2 von 43.5 (20.0)% entspricht¹⁶⁾. Diese Werte beinhalten sowohl die Ringöffnung von **13** als auch die des Oxazolium-5-olats **12**. Wie Knorr¹⁵⁾ zeigen konnte, werden etwa 20% der Markierung bereits auf der Stufe von **12** ausgetauscht. Daraus kann der auf **13** entfallende Anteil der Ringöffnung an C-2 auf 35 (16)% abgeschätzt werden. Vergleicht man diese Werte mit denen von Knorr (40 bzw. 14%), so ist eine gute Übereinstimmung festzustellen, wenn man annimmt, daß Acetat vorzugsweise in 2-, Essigsäure dagegen in 5-Stellung angreift.

Wie bei den Oxazolinonen-(5) findet man im entstandenen CO₂ in Abwesenheit von Pyridin (Versuch 5) eine exakte Gleichverteilung des ¹⁸O. Es muß daher vor der Decarboxylierung der unter B. diskutierte Äquilibrationvorgang wirksam werden. Dieser scheint bereits auf der Stufe des Meso-Ions **12** vollständig abzulaufen, da Knorr bei der Ringöffnung von [1-¹⁸O]-**12** (19% ¹⁸O) mit unmarkierter Essigsäure nach der Decarboxylierung mit Bleitetraacetat neben 10% ¹⁸O im Benzoylrest nur 0.7% ¹⁸O im CO₂ fand.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei der *Dakin-West*-Reaktion prim. Aminosäuren die Ringöffnung des intermediären 4-Acyl-oxazolinons ausschließlich an C-5 erfolgt. Bei sek. Aminosäuren findet infolge der größeren Elektrophilie von C-2 im 4-Acyl-oxo-oxazolinium-Ion auch dort Ringöffnung statt.

¹⁵⁾ R. Knorr, Chem. Ber. **104**, 3633 (1971).

¹⁶⁾ Ein Kontrollversuch ergab, daß in **14** unter den Reaktionsbedingungen keinerlei ¹⁸O eintritt.

Wir danken Herrn Prof. Dr. F. Weygand† für sein großes Interesse und die Förderung dieser Arbeit. Herrn Dr. R. Knorr, Universität München, danken wir für die Mitteilung unveröffentlichter Ergebnisse und Diskussionen. Der *Stiftung Volkswagenwerk* sind wir für die Mittel zur Beschaffung des Massenspektrometers MS 9 zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Zur Darstellung der ^{18}O -markierten Verbindungen diente normalisiertes *Wasser* vom ^{18}O -Gehalt 62.6% der Firma Yeda Research and Development Comp., Rehovoth, Israel.

Die Massenspektren wurden mit einem Gerät MS 9 von AEI aufgenommen, CO_2 mit 18 eV, alle anderen Verbindungen mit 70 eV. Mit Ausnahme des CO_2 wurden alle Verbindungen über ein Direkteinlaßsystem aufgegeben. Die Ionenquellentemp. richtete sich nach den Proben und lag zwischen 80 und 160° . Zur gaschromatographischen Isolierung von **14** diente ein Modell 1520 (Varian-Aerograph) mit Matrixprogrammierung. Die Trennungen erfolgten an einer 2.5 m 1/4 Zoll-Stahlsäule mit 5% SE 30 auf Chromosorb W-AW-DMCS (80–100 mesh) bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 48 Nccm Helium/Min. Zum Nachweis diente ein W-X-Wärmeleitfähigkeitsdetektor. Die Proben wurden mit Hilfe von Glaskapillaren am heißen Säulenausgang aufgefangen und über den Direkteinlaß in das Massenspektrometer eingeschleust.

^{18}O Acetanhydrid: Zu einer Mischung aus 0.61 g (32 mMol) ^{18}O Wasser (62.6% ^{18}O) und 2.7 ccm (15 mMol) Orthoessigsäure-triäthylester wurde 1 mg Toluolsulfonsäure gegeben. Unter Erwärmung und vorübergehender Dunkelfärbung trat Hydrolyse zum ^{18}O Essigsäure-äthylester ein. Nach 3 Stdn. wurde mit einer Lösung von 0.35 g (15 mg-Atom) Natrium in 15 ccm absol. Äthanol versetzt und einen Tag bei Raumtemp. stehengelassen. Danach dampfte man i. Vak. ein und trocknete das zurückbleibende ^{18}O Natriumacetat bei $120^\circ/0.2$ Torr. Man gab 1.05 ccm (14.7 mMol) Acetylchlorid zu und kochte in 20 ccm Äther 5 Stdn. unter Rückfluß. Abdestillieren des Äthers und Destillation bei $70^\circ/60$ Torr lieferte 1.35 g ^{18}O Acetanhydrid (87%). Es wurde zur Reinigung in der Wärme kurz mit 0.2 g Dicyclohexylcarbodiimid behandelt und anschließend bei 0.2 Torr umkondensiert, Ausb. 1.15 g (74%).

Zur Bestimmung des ^{18}O -Gehaltes wurden 10 mg des Acetanhydrids in wenig Äther mit 0.1 ccm Benzhydrylamin versetzt. Nach 15 Min. schüttelte man mit 1 n HCl aus, trocknete die Ätherphase mit MgSO_4 und brachte das ^{18}O Essigsäure-benzhydrylamid durch Zugabe von Petroläther zur Kristallisation. ^{18}O -Gehalt: 39.3% (m/e 225/227).

^{18}O Essigsäure: 0.426 g (4.05 mMol) ^{18}O Acetanhydrid und 73 mg (3.8 mMol) ^{18}O Wasser wurden mit 2 mg Natriumacetat 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Umkondensation bei 0.2 Torr lieferte ^{18}O Essigsäure in quantitat. Ausb., die nach dem NMR-Spektrum noch 7 Mol-% Acetanhydrid enthielt.

Zur Bestimmung des ^{18}O -Gehaltes wurden 30 mg ^{18}O Essigsäure durch Überleiten von gasförmigem Diazomethan in den Methylester verwandelt. Relative Intensitäten der Ionen: m/e 74 33.5%; m/e 76 48.1%; m/e 78 18.4%; entsprechend einem Gehalt von 42.5% ^{18}O .

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolinon-(5) (**1a**) mit Essigsäure: **1a**¹²⁾, Essigsäure (und Pyridin) werden in den in Tab. 1 angegebenen Mengen in ein Einschlußrohr von ca. 5 ccm Inhalt gegeben, mit flüssiger Luft eingefroren und bei 0.2 Torr abgeschmolzen. Man erhitzt 1 Stde. auf 90° , kühlt auf -60° ab und kondensiert nach Öffnen unter Vak. das CO_2 in eine mit flüssiger Luft gekühlte Falle. Zur Isolierung von **4a** wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in einem 5 mm weiten Rohr bei $150^\circ/0.2$ Torr destilliert. Das Methyl-[1-benzamino-äthyl]-keton (**4a**) kristallisiert beim Anreiben; Schmp. $65-67^\circ$, (Lit.¹²⁾: 69°). Die Ausb. beträgt beim Versuch 1 28 mg (77%), beim Versuch 2 33 mg (82%).

Bei der *Dakin-West*-Reaktion von *N-Benzoyl-alanin* mit [^{18}O]Acetanhydrid und Pyridin (Versuch 3, Tab. 1) werden nach der allgemeinen Vorschrift 27 mg (89%) **4a** isoliert.

Massenspektrum von **4a**; *m/e* 191 (2%) [M^+]; 173 (1%); 148 (40%); 105 (100%); 77 (30%); 51 (9%); 43 (8%).

Austauschversuche am Methyl-[1-benzamino-äthyl]-keton (4a)

a) 6 mg **4a**, 0.18 ccm [^{18}O]Essigsäure/[^{18}O]Acetanhydrid (1 : 1, ca. 35% ^{18}O) wurden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Das Massenspektrum des zurückgewonnenen **4a** zeigte weniger als 0.1% ^{18}O im Molekül-Ion.

b) 7 mg **4a**, 0.2 ccm [^{18}O]Essigsäure/[^{18}O]Acetanhydrid/Pyridin (3 : 1 : 6, ca. 35% ^{18}O) ergaben das gleiche Resultat.

Bestimmung des Acetyl-Austausches bei der Reaktion von 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyloxazolion-(5) (1a) mit Essigsäure

a) 32 mg **1a** wurden mit 0.08 ccm [^{14}C]Essigsäure (980 tpm/ μMol) nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Min. mit 5 ccm Dioxan/2 n NaOH (1 : 1) erwärmt, das Dioxan verdampft und der Rückstand mit Äther extrahiert. Man trocknete, dampfte den Äther ab und destillierte das *Keton*, wie bei der allgemeinen Vorschrift angegeben. **4a** zeigte eine Radioaktivität von 7.8 tpm/ μMol (0.8% Einbau).

b) 43 mg **1a**, 0.08 ccm [^{14}C]Essigsäure (565 tpm/ μMol) und 0.1 ccm Pyridin lieferten nach Aufarbeitung analog a) **4a** mit 32.8 tpm/ μMol (5.8% Einbau).

Provisorische NMR-Geschwindigkeitsmessung der Umwandlung von 1a in 4a: 0.10 g (0.54 mMol) **1a** wurden in 0.25 ccm Essigsäure/Acetanhydrid (9 : 1) gelöst und das Entstehen der Signale von **4a** bei 35° NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach ca. 35 Min. war halber Umsatz erreicht. Setzte man unter gleichen Bedingungen 2.5 μl ; 25 μl und 0.25 ccm Pyridin zu, so betragen die entsprechenden Zeiten ca. 2; < 1 und 2 Min.

Dakin-West-Reaktion von N-Methyl-N-benzoyl-phenylglycin

a) In einem Einschlußrohr wurden 30 mg (0.11 mMol) *N-Methyl-N-benzoyl-phenylglycin* (**14**) und 0.18 ccm (1.9 mMol) [^{18}O]Acetanhydrid bei 0.2 Torr abgeschmolzen. Nach 1 Stde. bei 98° wurde, wie für **1a** beschrieben, das entstandene CO_2 isoliert. Anschließend wurden Essigsäure und Acetanhydrid abkondensiert und eine Probe des Rückstandes sofort gaschromatographiert und massenspektrometriert (zur Technik vgl. oben).

Massenspektrum von **14**: *m/e* 267 (0.5%) [M^+]; 239 (0.7%); 235 (0.9%); 224 (34%); 118 (5%); 105 (100%); 77 (26%); 51 (5%).

Destillation des Rückstandes lieferte 23 mg (75%) eines Öls (Sdp._{0.3} ca. 150°), das nach dem Gaschromatogramm zu ca. 80% aus *Methyl-[\alpha-(N-methyl-benzamino)-benzyl]-keton* (**14**) bestand.

b) 30 mg (0.11 mMol) *N-Methyl-N-benzoyl-phenylglycin*, 0.2 ccm (2.1 mMol) [^{18}O]Acetanhydrid und 0.11 ccm Pyridin wurden wie bei a) umgesetzt. Ausb. 22 mg Öl, das nach dem Gaschromatogramm und Massenspektrum neben ca. 20% **14** hauptsächlich die von Knorr und Huisgen⁷⁾ beschriebenen Nebenprodukte enthielt.

Austauschversuch am Methyl-[\alpha-(N-methyl-benzamino)-benzyl]-keton (14): 5 mg (0.02 mMol) *N-Methyl-N-benzoyl-phenylglycin* wurden in 0.1 ccm unmarkiertem Acetanhydrid 1 Stde. auf 95° erhitzt. Nach Eindampfen bei 100°/0.2 Torr gab man das beim Versuch 4 (Tab. 2) zurückgewonnene Gemisch von [^{18}O]Acetanhydrid/[^{18}O]Essigsäure/Pyridin (ca. 35% ^{18}O) zu und erhitzte eine weitere Stde. auf 95°. Man dampfte i. Vak. ein und isolierte das *Keton 14* gaschromatographisch. Es zeigte sowohl im Molekül- als auch im Benzoyl-Ion unter 0.1% ^{18}O .

[472/71]