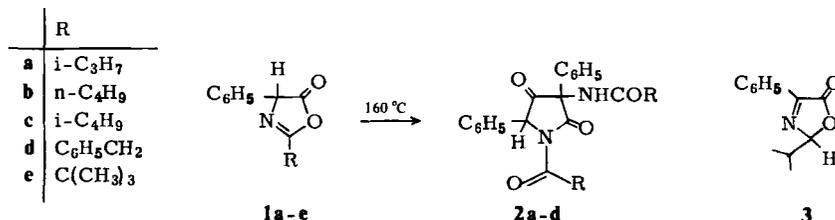


Thermolyse von Oxazolin-5-onen, VII¹⁾Notiz zum thermischen Verhalten von
2-Alkyl-4-phenyl-2-oxazolin-5-onenStephan Götze und Wolfgang Steglich^{*)*}Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Eingegangen am 30. Oktober 1975

Die Cyclisierung von *N*-Acyl-*C*-phenylglycinen zu 2-Alkyl-4-phenyl-2-oxazolin-5-onen **1** liefert oft nur unbefriedigende Ausbeuten. Wie wir fanden, lassen sich diese Verbindungen mit Acetanhydrid glatt herstellen, wenn bei Cyclisierung und Aufarbeitung Temperaturen über 100°C vermieden werden.



Interessanterweise entstehen aus *N*-Isobutryl-*C*-phenylglycin neben **1a** wechselnde Mengen 3-Oxazolinon **3**. Die in bis zu 30% Ausbeute isolierte Verbindung erwies sich als identisch mit einem nach Schmid und Mitarbb.²⁾ durch Belichten von 2-Isopropyl-3-phenyl-2*H*-azirin in Gegenwart von CO₂ dargestellten Vergleichspräparat³⁾. Die Bildung von 3-Oxazolin-5-onen aus *N*-Acyl- α -amino-säuren wurde bisher nur bei Trifluoracetyl-Derivaten beobachtet⁴⁾.

Erhitzt man das bei der Cyclisierung der *N*-Acyl-*C*-phenylglycine anfallende Reaktionsgemisch auf 160°C, so erhält man 1-Acyl-2,4-pyrrolidindione **2**, sog. Rügheimer-Verbindungen⁵⁻⁷⁾. Eine Verbindung **2**, R = CH₃, wurde bereits von Lawson⁸⁾ durch Kochen von 2-Methyl-4-phenyl-2-oxazolin-5-on in α -Picolin dargestellt⁹⁾. Die im Vergleich zu anderen 2-Oxazolin-5-onen besonders leicht erfolgende Dimerisierung ist wohl auf die Acidifizierung des 4-H durch den Phenylrest

^{*)} Neue Anschrift: Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, Max-Planck-Straße 1, D-5300 Bonn.

¹⁾ S. Götze, B. Kübel und W. Steglich, Chem. Ber. 109, 2331 (1976), vorstehend.

²⁾ H. Giezendanner, M. Märky, B. Jackson, H.-J. Hansen und H. Schmid, Helv. Chim. Acta 55, 745 (1972).

³⁾ E. Buschmann, unveröffentlichte Versuche.

⁴⁾ F. Weygand, W. Steglich, D. Mayer und W. v. Philipsborn, Chem. Ber. 97, 2023 (1964).

⁵⁾ L. Rügheimer, Ber. Deut. Chem. Ges. 21, 3325 (1888); 22, 1954 (1889).

⁶⁾ R. A. F. Bullerwell und A. Lawson, J. Chem. Soc. 1952, 1350.

⁷⁾ J. W. Cornforth und H. T. Huang, J. Chem. Soc. 1948, 1958.

⁸⁾ A. Lawson, J. Chem. Soc. 1956, 2910.

⁹⁾ Nach Schmp. und spektroskopischen Daten dürfte ein durch Erhitzen von 2-Methyl-4-phenyl-2-oxazolin-5-on auf 140°C erhaltenes Dimeres vom Schmp. 233–235°C mit dieser Verbindung identisch sein: A. Padwa und S. I. Weimore jr., J. Amer. Chem. Soc. 96, 2414 (1974).

zurückzuführen. Im Falle des 2-*tert*-Butylderivates **1e** entsteht ein Dimeres, das nach seinen spektroskopischen Daten einem anderen Strukturtyp angehören muß. Über seine Konstitution können noch keine sicheren Aussagen gemacht werden.

Im Massenspektrum der von uns untersuchten 1-Acylpyrrolidindione **2** fehlt das Molekül-Ion. Als massenhöchster tritt ein Peak auf, der der Abspaltung des 1-Acylrestes als Keten aus dem Molekül-Ion entspricht. Bemerkenswert ist auch die starke Entschirmung der α -Protonen des 1-Acylrestes im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (z. B. **2a**: $\delta_{\text{Methin-H}} = 3.94$ ppm in CDCl_3). Sie ist mit der in Formel **2** gezeigten transoiden Anordnung der Carbonylgruppen des *N*-Acylamid-Systems vereinbar, wobei im Falle von **2a** der Isopropylrest eine Konformation einnehmen sollte, in der die α -C-H-Bindung in räumlicher Nähe parallel zur Ringcarbonylgruppe liegt.

Dem ERP-Sondervermögen danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckman IR 9. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian DP 60 und Varian HA 100; TMS als innerer Standard. — Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

Die zur Synthese benötigten *N*-Acyl-*C*-phenylglycine wurden durch Acylierung von *C*-Phenylglycin nach Schotten-Baumann¹⁰⁾ dargestellt. Daten der analysenreinen Verbindungen: *N*-Isobutyryl-*C*-phenylglycin: Ausb. 67 %, Schmp. 138–139°C; *N*-Valeryl-*C*-phenylglycin: Ausb. 73 %, Schmp. 132–133°C; *N*-Isovaleryl-*C*-phenylglycin: Ausb. 55 %, Schmp. 140–141°C; *N*-Phenylacetyl-*C*-phenylglycin: Ausb. 76 %, Schmp. 153–154°C. *N*-Pivaloyl-*C*-phenylglycin: Ausb. 76 %, Schmp. 153–154°C.

Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung von *N*-Acyl-*C*-phenylglycinen zu 2-Alkyl-4-phenyl-2-oxazolin-5-onen **1** (Tab. 1): 20mmol *N*-Acyl-*C*-phenylglycin und 100ml Acetanhydrid werden 30min auf 80°C erwärmt. Anschließend dampft man i. Ölpumpenvak. ein, wobei die Temp. 100°C nicht überschreiten soll. Die verbleibenden farblosen bis schwach gelben Öle werden durch Kugelrohrdestillation i. Hochvak. rein erhalten.

Tab. 1. 2-Alkyl-4-phenyl-2-oxazolin-5-one **1**

	-4-phenyl- 2-oxazolin-5-on	Ausb. (%)	Sdp. (°C)/ Torr	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
					C	H	N
1a	2-Isopropyl-	93	125/0.03 ^{a)}	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (203.2)	Ber. 70.93 Gef. 71.04	6.44 6.39	6.90 6.72
b	2-Butyl-	83	130/0.04 ^{a)}	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3)	Ber. 71.86 Gef. 72.01	6.96 6.83	6.44 6.38
c	2-Isobutyl-	81	130/0.05 ^{a)}	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3)	Ber. 71.86 Gef. 71.89	6.96 6.95	6.44 6.29
d	2-Benzyl-	96	— ^{b)}	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (251.3)	Ber. 76.47 Gef. 76.59	5.21 5.38	5.47 5.46
e	2- <i>tert</i> -Butyl-	91	130/0.05 ^{a)}	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3)	Ber. 71.86 Gef. 71.59	6.96 6.83	6.44 6.46

^{a)} Kugelrohrdestillation, Innentemperatur des Ofens.

^{b)} Nicht unzersetzt destillierbar.

Spektroskopische Daten von **1a**: IR (CCl_4): 2980, 1835, 1680 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.20$ ppm (d, $J = 7$ Hz) [6]; 2.83 (sept, $J = 7 + 2$ Hz) [1]; 5.23 (d, $J = 2$ Hz) [1]; 7.35 („s“) [5].

¹⁰⁾ J. W. Cornforth in The Chemistry of Penicillin, S. 730ff., Princeton University Press, Princeton 1949.

2-Isopropyl-4-phenyl-3-oxazolin-5-on (3): Das durch Cyclisierung von 10 mmol *N*-Isobutyryl-*C*-phenylglycin erhaltene Rohprodukt wird nach Abdestillieren des Acetanhydrids in 30 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und unter Eiskühlung mit 50 ml kalter gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Man rührt noch 10 min, schüttelt dreimal mit je 50 ml Äther aus, wäscht die Extrakte mit Wasser neutral und trocknet über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Äthers im Rotationsverdampfer wird im Kugelrohr destilliert (Ofentemp. $130^\circ C/0.05$ Torr). Farbloses Öl, nach IR und 1H -NMR identisch mit einem nach Lit.²⁾ dargestellten Vergleichspräparat³⁾.

IR (CCl_4): 2980, 1790, 1625 cm^{-1} . — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.04, 1.11$ ppm (jeweils d, $J = 7$ Hz) [6]; 1.92–2.53 (m) [1]; 5.89 (d, $J = 5$ Hz) [1]; 7.32–7.70 (m) [3]; 8.40–8.62 (m) [2].

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203.2) Ber. C 70.93 H 6.44 N 6.90 Gef. C 70.81 H 6.19 N 6.78

Allgemeine Methode zur Darstellung der 1-Acyl-3,5-diphenyl-2,4-pyrrolidindione 2 (Tab. 2): 20 mmol *N*-Acyl-*C*-phenylglycin werden mit 100 mmol Acetanhydrid 30 min auf $80^\circ C$ und anschließend 3 h auf $160^\circ C$ erhitzt. Man zieht das Acetanhydrid i. Vak. ab und nimmt den Rückstand in Äther auf, wobei 2 nach kurzem Anreiben ausfällt. Zur Analyse wird aus Aceton umkristallisiert.

Tab. 2. 1-Acyl-3-acylamino-3,5-diphenyl-2,4-pyrrolidindione 2

	-2,4-pyrrolidindion	Ausb. (%)	Schmp. ($^\circ C$)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N		
2a	1-Isobutyryl-3-isobutyryl-amino-3,5-diphenyl-	74	199–210 (Zers.)	$C_{24}H_{26}N_2O_4$ (406.5)	Ber. 70.93	6.44	6.90
b	3,5-Diphenyl-1-valeryl-3-valeryl-amino-	64	165	$C_{26}H_{30}N_2O_4$ (434.5)	Ber. 71.86	6.96	6.44
c	1-Isovaleryl-3-isovaleryl-amino-3,5-diphenyl-	87	191–192	$C_{26}H_{30}N_2O_4$ (434.5)	Ber. 71.86	6.96	6.44
d	1-Phenylacetyl-3-phenyl-acetyl-amino-3,5-diphenyl-	68	252–256 (Zers.)	$C_{32}H_{26}N_2O_4$ (502.6)	Ber. 76.47	5.21	5.47
					Gef. 76.68	5.13	5.65

Spektroskopische Daten von 2a: IR (KBr): 3340, 2975, 2920, 1785, 1755, 1720, 1690, 1670, 1500 cm^{-1} . — 1H -NMR ($[D_6]Aceton$): $\delta = 1.09$ ppm (d, $J = 7$ Hz) [6]; 1.13, 1.18 (jeweils d, $J = 7$ Hz) [6]; 2.63 (sept, $J = 7$ Hz) [1]; 3.94 (sept, $J = 7$ Hz) [1]; 5.65 (s) [1]; 6.90–7.20 (m) [5]; 7.24–7.50 (m) [5]; 8.37 (breites s) [1]. — MS (Varian MAT 711, Direkteinlaß, 70 eV, Ionenquellentemp. $95^\circ C$): $m/e = 336$ (9%, $M^+ - (CH_3)_2C=C=O$, $C_{20}H_{20}N_2O_3$), 249 (10), 237 (18), 204 (17), 203 (15), 167 (11), 132 (14), 106 (30), 104 (100).

Dimeres von 1e: Ausb. 39%, Schmp. $167-169^\circ C$. — IR (KBr): 3600–3200 (breit), 2960, 1815, 1795, 1655 cm^{-1} . — 1H -NMR ($[D_6]Aceton$): $\delta = 1.22$ ppm (s) [9]; 1.28 (s) [9]; 7.10–7.60 (m) [11–12].

$C_{26}H_{30}N_2O_4$ (434.5) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.44 Gef. C 71.83 H 6.51 N 6.49