

65. Photochemische Synthesen potentiell hypoglykämisch wirkender 3-Oxazoline

von Karl-Heinz Pfoertner*

Zentrale Forschungseinheiten

und Karl Bernauer, Franz Kaufmann und Eckehard Lorch

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

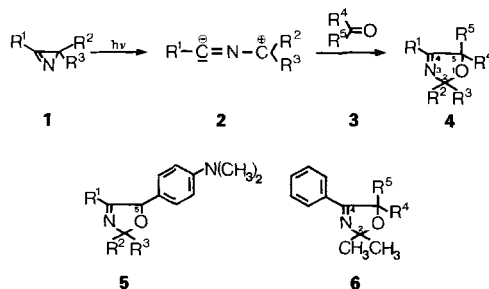
(27.XII.84)

Photochemical Syntheses of 3-Oxazolines which Possibly Exhibit Hypoglycemic Activity

Reactions of photochemically generated benzonitrile methylides **2** with carbonyl compounds **3** yielded 3-oxazolines of the types **5** and **6** (Scheme 1). Photooxidation of 5-[*p*-(dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl-3-oxazoline (**5a**) gave 4'-(2,2-dimethyl-4-phenyl-3-oxazolin-5-yl)-*N*-methylformanilide (**6r**) which could be transformed to 2,2-dimethyl-5-[*p*-(methylamino)phenyl]-4-phenyl-3-oxazoline (**6s**) by photodecarbonylation. Thirty 3-oxazolines of types **5** and **6** have been synthesized and tested by oral and/or intraperitoneal administration to starved rats and obese-hyperglycemic mice.

1. Einleitung. – Nachdem durch die Cycloaddition von aus 3-Aryl-2*H*-azirinen **1** photochemisch erzeugten Benzonitril-methyliden **2** an Carbonylverbindungen **3** (Scheme 1) im Arbeitskreis von Schmid ein neuer Zugang zu 3-Oxazolinen **4** entdeckt worden war [1] [2], hatten wir diese Methode benutzt, um erstmals 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl-3-oxazolin (**5a**) zu synthetisieren. Diese Verbindung zeigte nach oraler Verabreichung an der Ratte eine signifikante Senkung des Blutglukosespiegels. Um Struktur-Wirkungsbeziehungen erkennen zu können, wurden daher in unseren Laboratorien die Substituenten R¹ bis R⁵ am 3-Oxazolin **4** mit Hilfe der genannten Photoreaktion in der Weise variiert, dass entweder der *p*-(Dimethylamino)phenylrest an C(5) des 3-Oxazolinringes erhalten blieb (Verbindungstyp **5**) oder an C(4) der Phenylrest in Kombination mit R² = R³ = Methyl an C(2) (Verbindungstyp **6**). Weitere Verbindungen vom

Scheme 1



Typ 6 wurden durch photochemische und chemische Modifikation der *p*-Dimethylaminogruppe von **5a** hergestellt.

2. Photochemische Synthese der 3-Oxazoline 5. – Die Variation der Substituenten R¹, R² und R³ in Tab. 1 wurde durch den photochemischen Umsatz verschiedener 2*H*-Azirine **1** mit *p*-(Dimethylamino)benzaldehyd (**3a**) erreicht. Alle dazu benötigten 2*H*-Azirine **1** wurden im Prinzip nach dem in [3] für **1a** angegebenen Verfahren hergestellt. Abweichungen von dieser Methode sind nur bei den Synthesen des 3-(2-Thienyl)-2*H*-azirins **1b** und des 2-Phenyl-1-azaspiro[2.5]oct-1-ens (**1d**) erwähnenswert und wurden bereits in [4] bzw. [5] beschrieben.

Tab. 1. Photochemisch erhaltene 3-Oxazoline **5**. Ausbeuten bezogen auf eingesetztes 2*H*-Azirin **1**.

2 <i>H</i> -Azirine 1				3-Oxazoline 5		
Nr.	R ¹	R ²	R ³	Nr.	Ausbeute ¹⁾ [%]	Schmp.
1a	Phenyl	CH ₃	CH ₃	5a	59,6	122,6 ^{9a)}
1b	2-Thienyl	CH ₃	CH ₃	5b	39,2	111–112°
1c	Phenyl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	5c	35,8	85–86°
1d	Phenyl	–(CH ₂) ₅ –		5d	25,4	112–113°
1e	<i>p</i> -Tolyl	CH ₃	CH ₃	5e	13,7	107–108°
1f	<i>o</i> -Tolyl	CH ₃	CH ₃	5f	26,1	89–90°
1g	<i>p</i> -Methoxyphenyl	CH ₃	CH ₃	5g	56,3	112°
1h	<i>p</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	5h	41,8	104–105°
1i	<i>m</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	5i	20,9	96–97°
1j	<i>o</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	5j	24,6	73–74°

^{9a)} Nur in diesem Fall durch Differentialthermoanalyse ermittelt.

Tab. 2. Photochemisch erhaltene 3-Oxazoline **6**. Ausbeuten bezogen auf eingesetztes 2*H*-Azirin **1a**.

Dipolarophile 3			3-Oxazoline 6		
Nr.	R ⁴	R ⁵	Nr.	Ausbeute ¹⁾ [%]	Schmp.
3b	4-(Diäthylamino)phenyl	H	6b	38,3	105°
3c	4-(Dipropylamino)phenyl	H	6c	31,9	92°
3d	4-Piperidinophenyl	H	6d	31,0	110–111°
3e	4-Morpholinophenyl	H	6e	56,1	131–132°
3f	4-(4-Methyl-1-piperazinyl)phenyl	H	6f	40,0	108–109°
3g	4-Aminophenyl	H	6g	12,3	163°
3h	4-Acetamidophenyl	H	6h	70,6	214–215°
3i	4-(<i>N</i> -Phthalimido)phenyl	H	6i	57,4	200–201°
3j	3-(Dimethylamino)phenyl	H	6j	26,7	58–59°
3k	2-(Dimethylamino)phenyl	H	6k	24,7	93–94°
3l	2-Acetoxy-4-(diäthylamino)phenyl	H	6l	73,0	Öl
3m	2,6-Dimethyl-4-(dimethylamino)phenyl	H	6m	62,0	105°
3n	3,5-Dimethyl-4-(dimethylamino)phenyl	H	6n	20,0	91–92°
3o	3,5-Diäthyl-4-(dimethylamino)phenyl	H	6o	36,8	72–73°
3p	4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl	H	6p	26,2	Öl
3q	4-(Dimethylamino)phenyl	CH ₃	6q	47,0	95–96°

¹⁾ Für die pharmakologischen Prüfungen wurden die Substanzen speziell gereinigt. Dabei wurden erhebliche Verluste in Kauf genommen. So fielen z. B. die Rohausbeuten an **5d** (41,5%) und **5e** (41,1%) durch die Reinigungsoperationen auf 25,4 bzw. 13,7%.

3. Photochemische Synthese der 3-Oxazoline 6. – Zwecks Variation der Substituenten R^4 und R^5 wurden bis auf einen Fall (Keton **3q**) verschieden substituierte Benzaldehyde photochemisch mit dem *2H*-Azirin **1a** zur Reaktion gebracht. (Resultate s. *Tab. 2*.)

Da die meisten der Dipolarophile **3** nicht käuflich erworben werden konnten, mussten sie zunächst hergestellt werden: So wurden die Verbindungen **3c**, **3e** und **3f** in Analogie zu dem für **3d** angegebenen Verfahren [6] durch Umsatz des betreffenden sekundären Amins mit *p*-Fluorbenzaldehyd in Gegenwart von wasserfreiem K_2CO_3 in DMSO erhalten. Polymerer *p*-Aminobenzaldehyd wurde säurekatalysiert depolymerisiert und der nach der Neutralisation gewonnene und getrocknete, monomeres **3g** enthaltende Et_2O -Extrakt direkt in die Photoreaktion eingesetzt. Der Aldehyd **3i** entstand durch Reaktion des Kaliumsatzes von Phthalimid mit *p*-Fluorbenzaldehyd in DMSO. Die Synthese von **3j** folgte bis zur Stufe des 3-Aminobenzaldehyds dem in [7] angegebenen Verfahren *via* Reduktion von 3-Nitrobenzaldehyd-diäthylacetal mit Na_2S . Das 3-Aminobenzaldehyd-diäthylacetal wurde dann nach der für Tetramethyl-*p*-phenylendiamin angegebenen Herstellungsmethode [8] am N-Atom methyliert und die Aldehydgruppe in üblicher Weise durch Acetalspaltung wieder freigesetzt. Der Aldehyd **3k** wurde in Analogie zu **3j** hergestellt. Um **3n** bzw. **3o** zu erhalten, wurde 3,5-Dimethyl- bzw. 3,5-Diäthylanilin nach [8] am N-Atom methyliert und nach [9] bzw. [10] formyliert. Zu **3m** gelangten wir durch *N*-Methylierung von 2,6-Dimethylanilin nach [8] und Formylierung nach [10]. Zur Herstellung von **3p** gingen wir von 4-Brombenzylbromid aus. In dem durch Umsatz mit Me_2NH in Et_2O entstandenen 4-Brom-*N,N*-dimethylbenzylamin [11] wurde dann nach [12] Brom gegen Lithium ausgetauscht und **3p** durch Reaktion des resultierenden (Lithiobenzyl)dimethylamins mit DMF gewonnen. Die Herstellung von reinem, keine Monomethylverbindung enthaltendem *p*-(Dimethylamino)acetophenon **3q** gelang nur bei Anwendung des hier schon mehrfach zitierten Verfahrens [8].

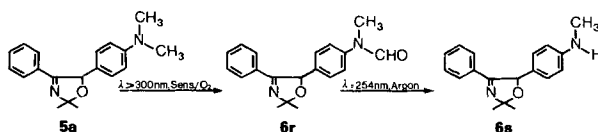
Da sich Hydroxyverbindungen unter Aziridinbildung an die C,N-Doppelbindung von *2H*-Azirinen addieren können, wurde die Photocycloaddition mit 2-Acetoxy-4-(diäthylamino)benzaldehyd (**3l**) durchgeführt und die resultierende Verbindung **6l** für die pharmakologische Prüfung durch K_2CO_3 -katalysierte Umesterung in MeOH in 5-(Diäthylamino)-2-(2,2-dimethyl-4-phenyl-3-oxazolin-5-yl)phenol, einen potentiellen Metaboliten von **6b**, umgewandelt.

4. Photochemische Umwandlung von 5a. – *Fisch et al.* [13] haben gezeigt, dass es möglich ist, die *N*-Methylgruppen von Pseudopelletierin und Tropinon durch Photooxidation mit Luft in *N*-Formylgruppen zu überführen. Bei diesen Reaktionen wirkten die in den Molekeln selbst vorhandenen Ketogruppen als Photosensibilisatoren. Mit Benzophenon als externem Sensibilisator gelang es uns, eine der *N*-Methylgruppen von **5a** photochemisch zur *N*-Formylgruppe zu oxydieren. Das resultierende *N*-Methylformanilid **6r** liess sich nach der von *Barnett* und *Roberts* [14] angegebenen Methode durch Belichtung mit kurzwelligem UV (254 nm) zur *p*-(Methylamino)phenylverbindung **6s** decarbonylieren (*Tab. 3* und *Schema 2*).

Tab. 3. Durch photochemische und chemische Umwandlung von **5a** erhaltene 3-Oxazoline **6** ($R^5 = H$)

Nr.	R^4	Ausbeute ¹⁾ [%]	Schmp.
6r	<i>p</i> -(<i>N</i> -Formyl- <i>N</i> -methylamino)phenyl	90,7 (bzgl. 5a)	104–105°
6s	<i>p</i> -(Methylamino)phenyl	55,0 (bzgl. 6r)	138–139°
6t	<i>p</i> -(Dimethyl-oxido-ammonio)phenyl	68,6 (bzgl. 5a)	Zers. ab 130°
6u	<i>p</i> -(<i>N</i> -Acetyl- <i>N</i> -methylamino)phenyl	31,3 (bzgl. 6t)	119–120°

Schema 2



5. Chemische Umwandlung von 5a. – In AcOH gelöst wurde **5a** in Gegenwart von Ac₂O mit H₂O₂ zum *p*-(Dimethyl-oxido-ammonio)phenyl-Derivat **6t** oxydiert. Durch Einwirkung von Ac₂O auf wasserfreies **6t** entstand analog [15] das entsprechende *N*-Methylacetanilid **6u** (Tab. 3).

6. Pharmakologie. – 6.1. *Versuchsordnung und Methodik.* Nach einer akuten Toxizitätsprüfung wurden die Verbindungen auf ihre blutglukosesenkende Wirkung nach wiederholter Verabreichung an fastenden Ratten untersucht. Die antidiabetische Wirkung des 3-Oxazolins **5a** wurde an der gefütterten obes-hyperglykämischen (ob/ob) Maus während mehrwöchiger Verabreichung studiert.

6.1.1. *Einfluss auf die Blutglukose der fastenden Ratte.* An je 6 männliche, *Füllinsdorf-Albino*-Ratten *SPF* (Gewicht 120–140 g) wurde das Prüfpräparat oral (mit Schlundsonde) oder *i.p.* 5mal jeweils morgens und abends während 2½ Tagen verabreicht. Kontrollen erhielten dasselbe Volumen (5 ml/kg) des Vehikels (5% Gummiarabikum). Im proteinfreien Filtrat (HClO₄-Enteiweissung) von arteriell-venösem Mischblut, das 3 h nach der letzten Verabreichung durch Dekapitierung erhalten worden war, wurde die Glukosekonzentration enzymatisch bestimmt (Hexokinase-Methode).

6.1.2. *Antidiabetische Wirkung an der obes-hyperglykämischen (ob/ob) Maus.* Etwa 3 Monate alte Tiere beiderlei Geschlechtes, wurden während 1 Woche an eine um ca. 60% reduzierte Futteraufnahme gewöhnt (*Nafag 859/850*, Grösse 143; *Nafag*, Gossau,

Tab. 4. Einfluss von 3-Oxazolinen **5** und **6** auf die Blutglukose der fastenden Ratte

Verbindung Nr.	<i>DL</i> ₅₀ Maus [mg/kg] <i>p.o.</i>	Dosis [mmol/kg]	Blutglukose in % von Kontrollen	
			5 × <i>p.o.</i> 3 h	5 × <i>i.p.</i> 3 h
5a	> 5000	0,1	–	88
		0,3	70 ^{a)}	74 ^{b)}
		1,0	58 ^{a)}	43 ^{a)}
5f	500–1000	0,3	68 ^{a)}	75 ^{a)}
5i	2500–5000	0,3	–	79 ^{b)}
5j	2500–5000	0,03	–	89
		0,1	–	69 ^{a)}
		0,3	77 ^{b)}	59 ^{a)}
		1,0	89	–
6g	625–1300	0,3	78 ^{a)}	74 ^{c)}
6m	1250–2500	0,3	79 ^{b)}	79 ^{c)}
		1,0	69 ^{a)}	–
6n	> 5000	0,03	–	90
		0,1	–	71 ^{a)}
		0,3	62 ^{c)}	64 ^{a)}
6r	625–130	0,1	106	–
		0,3	87 ^{b)}	76 ^{c)}
6s	> 5000	0,3	86	72 ^{c)}
		1,0	81 ^{b)}	–
6t	> 5000	0,3	77 ^{b)}	79 ^{c)}

a) $p < 0,001$; p = Signifikanz im Vergleich zu den Kontrollen.

b) $p < 0,05$.

c) $p < 0,01$.

Tab. 5. Antidiabetische Wirkung des 3-Oxazolins **5a** an der obes-hyperglykämischen (*ob/ob*) Mausa) Glukoseausscheidung im Urin der *ob/ob* Maus in Prozent von Kontrollen

vor	während der Verabreichung von 5a						
	Dosis [mmol/kg]	in Woche 1 [%]	Dosis [mmol/kg]	in Woche 2 [%]	3 [%]	4 [%]	5 [%]
102	0,9	35 ^{a)}	0,06	17 ^{a)}	32 ^{b)}	44 ^{b)}	61
104	0,9	38 ^{a)}	0,18	10 ^{a)}	8 ^{a)}	5 ^{a)}	9 ^{a)}
103	0,9	38 ^{a)}	0,30	6 ^{a)}	5 ^{a)}	3 ^{a)}	1 ^{a)}

b) Blutglukose in der *ob/ob* Maus 3 h nach der letzten Verabreichung von **5a** in Prozent der Kontrollen

Dosis [mmol/kg]	nach der 1. Woche [%]	Dosis [mmol/kg]	nach der 5. Woche [%]
0,9	46 ^{a)}	0,06	92
0,9	60 ^{a)}	0,18	52 ^{a)}
0,9	41 ^{a)}	0,30	37 ^{a)}

^{a)} $p < 0,001$; p = Signifikanz im Vergleich zu den Kontrollen.

^{b)} $p < 0,01$.

Schweiz). Dieser Fütterungsmodus (morgens 1 g, abends 2 g/Tier) wurde in der Vorperiode und in der 1. Behandlungswoche beibehalten. Von der 2. Behandlungswoche an erhielten die Tiere freien Zugang zu Futter. Die Präparatverabreichung ($\frac{1}{3}$ der Tagesdosis morgens und $\frac{2}{3}$ abends) erfolgte per Schlundsonde und war ohne Einfluss auf die Futteraufnahme. Während der gesamten Versuchsdauer wurden 12 Kontrolltiere und je 12 Tiere pro Dosis einzeln gehalten, der Urin quantitativ gesammelt und sofort eingefroren. Blutproben wurden nach der 1. und 5. Behandlungswoche von der Schwanzspitze entnommen (10 μ l) und hämolysiert. Die Glukosebestimmung erfolgte enzymatisch (Hexokinase-Methode) im Gesamturin (pro Tier und Woche) und im Bluthämolyt.

6.2. *Resultate.* Die Resultate der pharmakologischen Untersuchungen sind in den Tab. 4 und 5 zusammengestellt. Die Signifikanz der Unterschiede zu den Kontrollen wurde mit Hilfe des *Student-t*-Tests berechnet.

Für die Durchführung der Photoreaktionen und für die Synthesen der Ausgangsmaterialien danken die Verfasser den Herren J. Foricher, H.-P. Heiz, F. Koch, A. Ritter, H. Ryser, K. Schaffner, B. Schmid, B. Stehle sowie Fräulein A. Troxler, für die IR-, ¹H-NMR- und Massenspektren Frau Dr. M. Grosjean, Herrn Dr. W. Arnold und Herrn W. Meister, ausserdem dem Mikroanalytischen Laboratorium der Firma (Leitung: Dr. A. Dirscherl) für die Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeine Bemerkungen.* Von den synthetisierten 3-Oxazolinen wird nur ein Vertreter im Detail beschrieben. Alle Ausbeuten und Schmp. finden sich in den Tab. 1 bis 3. Das Abdampfen der Lsgm. erfolgte nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ oder MgSO₄ i. RV. bei 25–50°/12 Torr. Kristalline Substanzen wurden in der Regel bei Temp. von 50–30° unter ihrem Schmp. bei 10⁻² Torr getrocknet. Öle wurden auf die gleiche Weise vom Lsgm. befreit. Bestimmung der Schmp. mit einem Büchi-SMP-20-Gerät. ¹H-NMR-Spektren bei 60 MHz. Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm). IR-Daten in cm⁻¹. Massenspektren (MS): Es werden nur die signifikanten Signale berücksichtigt. Angabe in Massenzahlen (*m/z*), in Klammern relative Intensitäten in % bezogen auf das Basis-Signal (= 100%) und gegebenenfalls Zuordnung. Grössere Ansätze wurden mit Quecksilber-Hochdrucklampen der Typen TQ 4024 und TQ 2020 (Quarzlampengesellschaft

m.b.H., Hanau) in einem Ringmantelgefäß aus Quarzglas durch einen wassergekühlten CuSO_4 -Filter (35 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 1 l H_2O , Schichttiefe 1 cm) belichtet (*Methode 1* bzw. 2), kleinere Ansätze dagegen mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe TQ 150 der gleichen Firma in Kombination mit einem 1,5-mm dicken Pyrexglasfilter (*Methode 3*). Vor und während der Photoreaktion wurde das Bestrahlungsgut mit Ar begast. Nur für die Photooxydationen wurde das Ar durch Luft ersetzt.

2. 3-Oxazoline durch Photocycloaddition. 2.1. 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5a**). Nach *Methode 1* wurden 250 g (1,72 mol) **1a** und 230 g (1,54 mol) *p*-(Dimethylamino)benzaldehyd (**3a**) 1,5 h in 1,4-Dioxan belichtet. Das Gemisch wurde nach dem Einengen auf 300 ml mit 12,5 l Heptan und 7,5 l Et_2O verdünnt und 4mal mit je 8 l H_2O gewaschen. Die getrocknete Lsg. wurde geteilt und durch zwei 82-cm lange, mit je 2 kg Alox (*Woelm*, neutral, Akt. 1) gefüllte Chromatographiesäulen filtriert. Dann wurde noch mit insgesamt 10 l Heptan/ Et_2O 5:3 eluiert. Nach dem Abdampfen blieben 320 g **5a** zurück, welche aus 1,6 l EtOH umkristallisiert wurden. IR (KBr): 1625 (C=N); 1618, 1575, 1565, 1494 (Aromat); 805 (*p*-disubst. Benzol). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,56, 1,66 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 2,84 (s, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 6,05 (s, H-C(5)); 6,63, ca. 7,12 (Zentren von *AA'*/*BB'*); 7,46 (*m*, 5 arom. H). MS: 294 (40, M^+), 237 (9), 210 (9), 191 (54, $M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$), 154 (86), 133 (100), 118 (13), 104 (42), 77 (8). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (294,40): C 77,52, H 7,53, N 9,52; gef.: C 77,59, H 7,52, N 9,35.

2.2. 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-(2-thienyl)- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5b**). Nach *Methode 3* wurden 3 g (20 mmol) **1b** und 3 g (20 mmol) **3a** 8 h in 350 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (Benzol). Umkristallisation aus *i*-PrOH.

2.3. 2,2-Diäthyl-5-[*p*-(dimethylamino)phenyl]-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5c**). Nach *Methode 2* wurden 12 g (69 mmol) **1c** und 9 g (60 mmol) **3a** 4 h in 2 l Benzol belichtet. Umkristallisation aus Aceton/Hexan bei -18° , dann aus Aceton bei -80° .

2.4. 2-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-3-phenyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]dec-3-en (**5d**). Nach *Methode 3* wurden 4 g (21 mmol) **1d** und 3 g (20 mmol) **3a** 4 h in 350 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (Benzol). Umkristallisation aus Pentan/Aceton.

2.5. 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-(*p*-tolyl)- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5e**). Nach *Methode 3* wurden 4,7 g (29 mmol) **1e** und 2,5 g (17 mmol) **3a** 4 h in 290 ml 1,4-Dioxan belichtet. Chromatographie an Alox (*Woelm*, neutral, Akt. 1; Et_2O /Heptan 1:1,7). Umkristallisation aus MeOH.

2.6. 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-(*o*-tolyl)- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5f**). Nach *Methode 3* wurden 3,3 g (21 mmol) **1f** und 2,5 g (17 mmol) **3a** 2 h in 290 ml 1,4-Dioxan belichtet. Chromatographie an Alox (*Woelm*, neutral, Akt. 1; Et_2O /Heptan 1:1,7). Umkristallisation aus EtOH.

2.7. 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-4-(*p*-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5g**). Nach *Methode 3* wurden 4 g (23 mmol) **1g** und 3 g (20 mmol) **3a** 4 h in 350 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (Benzol/Aceton 9:1). Umkristallisation aus Hexan/ Et_2O , dann aus Hexan/Aceton.

2.8. 4-(*p*-Chlorphenyl)-5-[*p*-(dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5h**). Nach *Methode 2* wurden 21 g (117 mmol) **1h** und 17 g (114 mmol) **3a** 1,5 h in 1,6 l Benzol belichtet. Umkristallisation aus Pentan/Aceton, dann aus Pentan; jeweils 4–7 Tage bei -18° .

2.9. 4-(*m*-Chlorphenyl)-5-[*p*-(dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5i**). Nach *Methode 3* wurden 3 g (17 mmol) **1i** und 2,4 g (16 mmol) **3a** 2 h in 350 ml 1,4-Dioxan belichtet. Chromatographie an Alox (*Woelm*, neutral, Akt. 1; Heptan/ Et_2O 9:1). Umkristallisation aus Hexan.

2.10. 4-(*o*-Chlorphenyl)-5-[*p*-(dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5j**). Nach *Methode 3* wurden 5 g (28 mmol) **1j** und 3,4 g (23 mmol) **3a** 4 h in 350 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (CH_2Cl_2 /Aceton 40:1). Umkristallisation 2mal aus Hexan.

2.11. 5-[*p*-(Diäthylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6b**). Nach *Methode 3* wurden 4 g (27 mmol) **1a** und 5 g (28 mmol) **3b** 4 h in 350 ml Benzol belichtet. Umkristallisation aus Hexan/Aceton, dann aus Pentan/Aceton.

2.12. 5-[*p*-(Dipropylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6c**). Nach *Methode 2* wurden 10 g (69 mmol) **1a** und 10 g (49 mmol) **3c** 0,7 h in 2 l Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (CH_2Cl_2 /Aceton 9:1). Umkristallisation aus Pentan.

2.13. 1-[*p*-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenyl]piperidin (**6d**). Nach *Methode 3* wurden 3 g (21 mmol) **1a** und 3,8 g (20 mmol) **3d** 3 h in 350 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:1). Umkristallisation aus Hexan.

2.14. 4-[*p*-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenyl]morpholin (**6e**). Nach *Methode 3* wurden 3,3 g (23 mmol) **1a** und 3,2 g (17 mmol) **3e** 4 h in 350 ml Benzol belichtet. Umkristallisation aus Hexan/EtOH.

2.15. 1-[*p*-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenyl]-4-methylpiperazin (**6f**). Nach *Methode 3* wurden 3,5 g (24 mmol) **1a** und 3,3 g (16 mmol) **3f** 6 h in 350 ml Benzol belichtet. Umkristallisation (2mal) aus Hexan/Aceton. Entfärbung mit Aktivkohle.

2.16. 5-(*p*-Aminophenyl)-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6g**). Nach *Methode 1* wurden 19 g (131 mmol) **1a** und 7,5 g (28 mmol) **3g** (frisch bereitet durch säurekatalysierte Depolymerisation von polymerem *p*-Aminobenzaldehyd, nicht zwischenisoliert) in 0,85 l Et₂O nach Zusatz von 4,2 l 1,4-Dioxan 1,5 h belichtet. Zweimalige Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/Aceton 95:5 und CH₂Cl₂/Et₂O 3:1). Umkristallisation aus Hexan/EtOH 2:1, dann aus EtOH bei 0° (3 Tage).

2.17. 4'-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)acetanilid (**6h**). Nach *Methode 2* wurden 10 g (69 mmol) **1a** und 10 g (61 mmol) **3h** 0,5 h in 1,5 l 1,4-Dioxan belichtet. Umkristallisation (2mal) aus Aceton.

2.18. *N*-[*p*-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenyl]phthalimid (**6i**). Nach *Methode 3* wurden 3 g (21 mmol) **1a** und 5 g (20 mmol) **3i** 4,5 h in 350 ml 1,4-Dioxan belichtet. Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O, dann aus Aceton.

2.19. 5-[*m*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6j**). Nach *Methode 2* wurden 12 g (83 mmol) **1a** und 10 g (67 mmol) **3j** 4,5 h in 2 l 1,4-Dioxan belichtet. Chromatographie an Alox (*Woelm*, neutral, Akt. 1; Cyclohexan/Et₂O 3:1), dann an Kieselgel (Hexan/AcOEt 95:5). Kristallisiert beim Einengen der relevanten Fraktionen.

2.20. 5-[*o*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6k**). Nach *Methode 3* wurden 4,3 g (30 mmol) **1a** und 4 g (27 mmol) **3k** 6,7 h in 250 ml 1,4-Dioxan belichtet. Zweimalige Chromatographie an Kieselgel (CHCl₃/Aceton 95:5). Kristallisiert nach dem Einengen der relevanten Fraktionen bei 4°.

2.21. Essigsäure-[5-(diäthylamino)-2-(2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenyl]ester (**6l**). Nach *Methode 2* wurden 21 g (145 mmol) **1a** und 23,5 g (93 mmol) 2-Acetoxy-4-(dimethylamino)benzaldehyd 4 h in 2 l Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Aceton 9:1) ergab **6l** als Öl, welches in 200 ml MeOH gelöst und zusammen mit fein pulverisiertem K₂CO₃ 3 Std. bei RT. gerührt wurde. Das dabei gebildete 5-(Diäthylamino)-2-(2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenol wurde zunächst aus EtOH, dann aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 35%, Schmp. 183°.

2.22. 5-[4-(Dimethylamino)-2,6-xylyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6m**). Nach *Methode 3* wurden 2,25 g (16 mmol) **1a** und 2 g (11 mmol) **3m** 3 h in 350 ml 1,4-Dioxan belichtet. Chromatographie an Alox (*Woelm*, neutral, Akt. 1; Heptan/Et₂O 1:1). Umkristallisation aus Pentan.

2.23. 5-[4-(Dimethylamino)-3,5-xylyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6n**). Nach *Methode 3* wurden 2,6 g (18 mmol) **1a** und 2,5 g (14 mmol) **3n** 2,5 h in 300 ml 1,4-Dioxan belichtet. Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂). Umkristallisation aus Pentan.

2.24. 5-[4-(Dimethylamino)-3,5-diäthylphenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6o**). Nach *Methode 1* wurden 21,6 g (149 mmol) **1a** und 24 g (117 mmol) **3o** 0,4 h in 4 l 1,4-Dioxan und 80 ml *t*-BuOH belichtet. Chromatographie an Alox (*Woelm*, neutral, Akt. 1; Heptan/Et₂O 8:3). Umkristallisation aus Hexan.

2.25. 5-[α -(Dimethylamino)-*p*-tolyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6p**). Nach *Methode 3* wurden 3,6 g (25 mmol) **1a** und 3 g (18 mmol) **3p** 4,5 h in 300 ml 1,4-Dioxan belichtet. Kugelrohrdestillation bei ca. 220°/0,1 Torr.

2.26. 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2,5-trimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6q**). Nach *Methode 2* wurden 15 g (103 mmol) **1a** und 15 g (92 mmol) **3q** 3 h in 2 l Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (beginnend mit Hexan/Et₂O 95:5 und schrittweiser Erhöhung der Et₂O-Menge auf 40%). Umkristallisation aus Pentan.

3. 3-Oxazoline durch photochemische Umwandlung von **5a**. 3.1. 4'-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)-*N*-methylformanilid (**6r**). Nach *Methode 3* wurden 2 g (7 mmol) **5a** und 0,5 g Benzophenon in 300 ml 1,4-Dioxan unter Begasung mit Luft 1 h belichtet. Umkristallisation aus EtOH bei -18°.

3.2. 2,2-Dimethyl-5-[*p*-(methylamino)phenyl]-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6s**). Analog *Methode 3*, aber durch Quarzglas ohne Pyrex-Filter, wurden 2 g (6,5 mmol) **6r** in 300 ml EtOH 6 h belichtet. Chromatographie an Kieselgel (Hexan/AcOMe 1:1). Umkristallisation aus Hexan/Aceton.

4. 3-Oxazoline durch chemische Umwandlung von **5a**. 4.1. 5-[*p*-(Dimethyl-oxido-ammonio)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**6t**). Eine Lsg. von 70,2 g (238 mmol) **5a** wurde unter Rühren bei 0° in eine Mischung aus 30 ml Ac₂O und 90 ml H₂O₂ (30 proz.) getropft. Nach 2,5 h wurde unter Kühlung mit NaOH neutralisiert und das H₂O i. RV. abgedampft. Der org. Rückstand wurde durch Lösen in CH₂Cl₂ von den anorg. Salzen getrennt. Chromatographie an Kieselgel (Aceton, dann MeOH). Die relevanten Fraktionen wurden vereinigt, mit H₂O versetzt und bei 0,01 Torr lyophilisiert.

4.2. 4'-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)-*N*-methylacetanilid (**6u**). Nach [15] wurden 4 g (13 mmol) wasserfreies **6t** umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel (Et₂O). Umkristallisation aus Et₂O/Hexan 1:1.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Giezendanner, M. Märky, B. Jackson, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 745.
- [2] H. Giezendanner, H. Heimgartner, B. Jackson, T. Winkler, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2611. Siehe auch H.-J. Hansen, H. Heimgartner, in '1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry', Ed. A. Padwa, Wiley-Interscience, New York, 1984, Vol. 1, S. 117.
- [3] N. J. Leonard, B. Zwanenburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4456.
- [4] K. H. Pfoertner, R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 645.
- [5] A. Pawda, J. K. Rasmussen, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5912.
- [6] H. Bader, A. R. Hansen, F. J. McCarty, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2319.
- [7] W. Cocker, J. O. Harris, J. V. Loach, *J. Chem. Soc.* **1938**, 751.
- [8] *Org. Synth. Coll. Vol. V*, Ed. H. E. Baumgartner, John Wiley and Sons, New York, 1973, S. 1018.
- [9] Ch. Grundmann, J. M. Dean, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 966.
- [10] C. Berres, W. Müller (Farbenfabriken Bayer AG), Schweizer Patent Nr. 430 677 (28.2.1967).
- [11] F. N. Jones, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4389.
- [12] E. M. Levi, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2482.
- [13] M. H. Fisch, J. C. Gramain, J. A. Oleson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 13.
- [14] B. K. Barnett, T. D. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 758.
- [15] F. Möller, in 'Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie', Ed. E. Müller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Bd. XI/1, S. 978.