

Über das 2,4,4-Triphenyloxazon-(5)

Ein Beitrag zur Kenntnis der *Ritter*sehen Reaktion

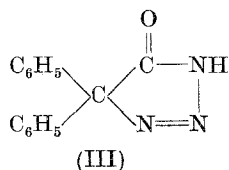
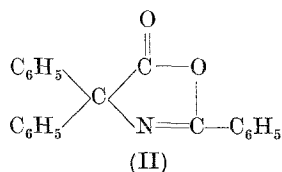
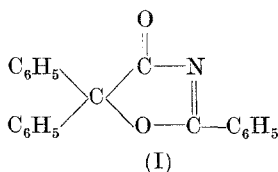
Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 5. März 1962)

Japp und *Findley*¹ erhielten durch Reaktion von Benzilsäure mit Benzitril in konz. Schwefelsäure eine Verbindung $C_{21}H_{15}NO_2$, für welche sie die Struktur eines 2,5,5-Triphenyloxazolons-(4) (I) annahmen. Eine Überprüfung dieser Arbeit ergab jedoch, daß der Verbindung nicht Formel (I), sondern Formel (II) [(2,4,4-Triphenyloxazon-(5))] zugeordnet werden müsse.



In einer früheren Arbeit² wurde über die Darstellung des 2,5,5-Triphenyloxazolons-(4) (I) aus dem 5,5-Diphenyltriazolon-(4) (III) berichtet. Die Struktur der aus (III) dargestellten Verbindung (I) wurde

¹ *F. R. Japp* und *A. Findley*, Proc. Chem. Soc. [London] **15**, 165 (1899); Chem. Zbl. **1899** II, 252.

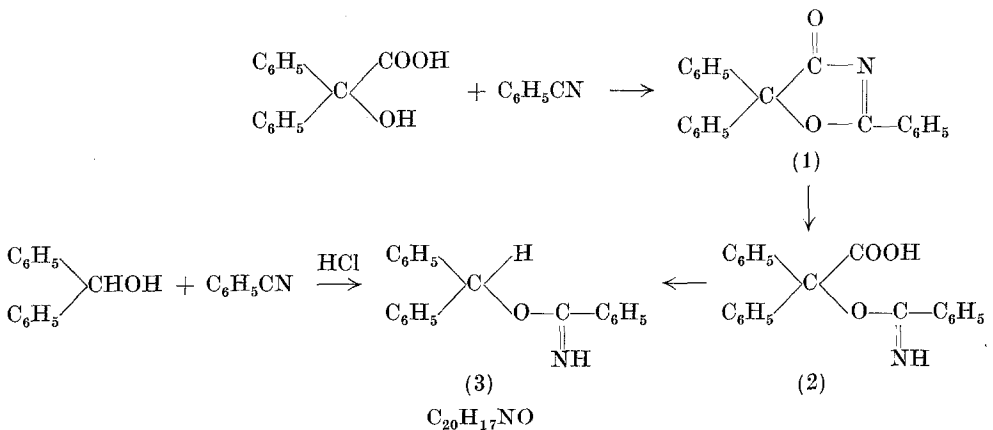
² *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **89**, 588 (1958).

einerseits durch Verseifung zu Benzilsäureamid und andererseits durch Hydrierung zu N-Benzoyldiphenylelessigsäureamid sichergestellt. Das Triphenyloxazon (I) war jedoch nicht ident mit dem aus Benzilsäure und Benzonitril in konz. Schwefelsäure erhältlichen Produkt, für welches *Japp* und *Findley*¹ (*J.* und *F.*) die gleiche Strukturformel angaben.

Es wurde deshalb die Kondensation von Benzilsäure mit Benzonitril in konz. Schwefelsäure neu bearbeitet. Das in nahezu quantitativer Ausbeute erhältliche Reaktionsprodukt (1) (*J.* und *F.*) bzw. (II) zeigte auf die Formel $C_{21}H_{15}NO_2$ stimmende Analysenwerte (Vers. 1). Durch kurze Behandlung mit methanolischer Kalilauge (Vers. 2) wird ebenfalls quantitativ eine saure Verbindung $C_{21}H_{17}NO_3$ (2) (*J.* und *F.*) bzw. (IV) erhalten. Diese läßt sich durch Behandlung mit starker Kalilauge decarboxylieren (Vers. 3). Dem Decarboxylierungsprodukt $C_{20}H_{17}NO$ (V) schreiben *Japp* und *Findley* Formel (3) zu, da die gleiche Verbindung aus Benzhydrol und Benzonitril mit HCl-Gas nach *Pinner*³ erhältlich ist. Nach dem damaligen Stand der Kenntnisse über die *Pinner*sche Reaktion (1899) war durch die Zweitsynthese des Decarboxylierungsproduktes ein eindeutiger Konstitutionsbeweis geliefert:

Formelübersicht 1

Formulierung nach *Japp* und *Findley*

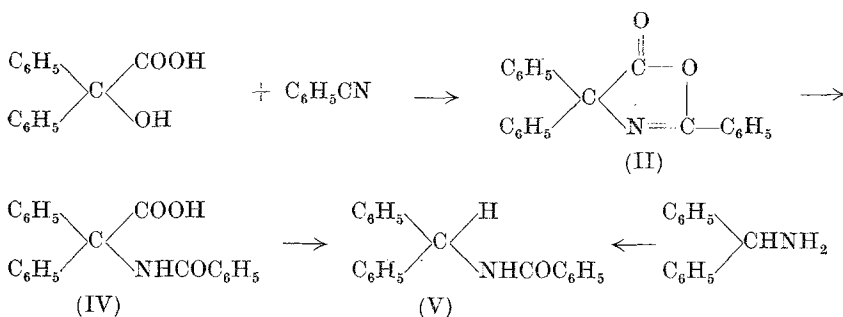


Wir konnten jedoch nachweisen, daß die nach *J.* und *F.* dargestellte Verbindung $C_{20}H_{17}NO$ vom Schmp. 172° (3) bzw. (V) mit dem aus Benzhydrolamin erhältlichen N-Benzoylbenzhydrolamin (V) ident ist (Vers. 3). Dem Reaktionsprodukt von Benzilsäure und Benzonitril in konz. Schwefelsäure muß deshalb Formel (II) zugeteilt werden. Als Azlacton läßt sich (II) leicht zur Benzoylaminodiphenylelessigsäure (IV) verseifen,

³ *A. Pinner*, Die Iminoäther und ihre Derivate (Berlin 1892).

gibt mit Äthanol den Äthylester (VI) (Vers. 4) und mit Ammoniak das Säureamid [(VII) Vers. 5].

Korrigiertes Formelschema 2



Benzilsäure reagiert analog auch mit Acetonitril (Vers. 6). Es wurde fast quantitativ N-Acetyldiphenylglycin (VIII) erhalten, welches mit Essigsäureanhydrid leicht in das Azlacton (IX) überführbar ist (Vers. 7). Ein Strukturbeweis wurde wie oben durch Überführen in Acetylbenzhydrylamin (X) und Mischprobe mit einem Vergleichspräparat erbracht (Vers. 8). Das Oxazon (IX) wird durch Wasser im Gegensatz zum Oxazon (II) äußerst leicht zur Säure (VIII) hydrolysiert. Es erscheint deshalb die Bildung der freien Säure (VIII) aus dem Schwefelsäureumsatz von Benzilsäure mit Acetonitril verständlich, da durch Eingießen des Reaktionsgemisches auf Eis aufgearbeitet wurde. Abschließend wurde noch die Reaktion von Benzhydrol mit Acetonitril in konz. Schwefelsäure untersucht (Vers. 9). Als einziges Reaktionsprodukt wurde zu 90% N-Acetylbenzhydrylamin erhalten. Es wurde also auch hier unter den Reaktionsbedingungen die Hydroxylgruppe durch eine Acylaminogruppe ersetzt.

Die Reaktion von Benzilsäure mit Nitrilen in konz. Schwefelsäure stellt somit einen Spezialfall der *Ritterschen* Reaktion⁴ dar. Schon *J. J. Ritter* fand, daß neben Alkenen auch Alkohole, die zur Carboniumionbildung befähigt sind, die gleiche Reaktion eingehen können. Jedoch war es nicht gelungen α -Hydroxycarbonsäuren der *Ritterschen* Reaktion zu unterwerfen⁵. In unserem Falle scheint jedoch durch das Diphenylmethansystem die deaktivierende Wirkung der benachbarten Carboxylgruppe aufgehoben zu werden.

Nach Abschluß dieser Arbeit erschien das Kapitel „Oxazole and derivatives“ von *J. W. Cornforth* in *R. C. Elderfield: Heterocyclic Compounds*,

⁴ *J. J. Ritter* und *F. X. Murphy*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 763 (1952) und frühere Arbeiten.

⁵ *J. J. Ritter* und *L. W. Hertz*, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 4130 (1949).

Vol. 5 (Wiley 1957). Auf pg. 373 im Unterkapitel 4(5)-Oxazolones wurde schon von *Cornforth* die Struktur (I) des Reaktionsproduktes von *J.* und *F.* angezweifelt und die korrekte Struktur (II) vorgeschlagen. Das ist nun bestätigt. Die Verbindung (I) wurde von uns auf einem anderen Wege [via (III), siehe oben] dargestellt und deren Struktur durch Abbau sichergestellt.

Für das fördernde Interesse an dieser Arbeit sei Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider*, für sachliche Unterstützung der Firma Merck, Sharp & Dohme auch an dieser Stelle gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 2,4,4-Triphenyloxazon-(5) (II).

5 g Benzilsäure wurden mit 4 ml Benzonitril übergossen, die Paste mit Eiswasser gekühlt und unter Kühlung und Rühren innerhalb einer halben Stde. 40 ml eisgekühlte Schwefelsäure langsam zugetropft. Nach 1 Stde. wurde die Kühlung entfernt und 3 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Die braunrot gefärbte Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, die flockige Fällung filtriert und nach dem Neutralwaschen aus viel Alkohol umkristallisiert.

6,2 g Kristalle vom Schmp. 137° wurden erhalten. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{21}H_{15}NO_2$ (313,35). Ber. C 80,49, H 4,83, N 4,47,
Gef. C 80,54, H 4,94, N 4,46.

Versuch 2: N-Benzoyl- α -aminodiphenylelessigsäure (IV).

4 g Oxazon (II) wurden mit 40 ml Methanol übergossen und eine Lösung von 4 g KOH in 10 ml H₂O unter Rühren zugegeben. Innerhalb weniger Min. erfolgte vollkommene Lösung des Ausgangsmaterials unter Erwärmen des Kolbens auf 40—50°. Das Methanol wurde abgedampft, der Rückstand mit H₂O versetzt und mit HCl angesäuert. Die ausgefallene Säure wog nach dem Trocknen 4,1 g, Schmp. 192°.

Versuch 3: N-Benzoyl-benzhydrylamin (V) aus der Säure (IV).

2 g der Säure (IV) wurden mit 30proz. KOH durch 6 Stdn. am Drahtnetz rückflußerhitzt. Das schon während des Kochens in Nadeln auskristallisierende Reaktionsprodukt wurde filtriert, mit heißem Wasser gründlich gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert; Ausb. 1,2 g. Das N-Benzoyl-benzhydrylamin zeigt einen doppelten Schmp.: Schmp. I 167°, worauf beim weiteren Erhitzen die Verbindung wieder erstarrt. Bei 173° schmilzt dann die höher schmelzende Modifikation.

Ein Mischschmp. mit dem aus Benzhydrylamin und Benzoylchlorid in Pyridin dargestellten Amid lag bei 167° bzw. 173°. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{20}H_{17}NO$ (287,34). Ber. C 83,59, H 5,96. Gef. C 83,56, H 6,03.

Versuch 4: N-Benzoyl- α -aminodiphenylelessigsäureäthylester (VI).

1 g der Säure (IV) wurde mit 30 ml äthanol. HCl durch 4 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt, dann abgedampft und aus Alkohol umkristallisiert. 0,9 g farbloser Nadeln und Prismen vom Schmp. 148,5° wurden erhalten.

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{23}H_{21}NO_3$ (359,41). Ber. C 76,86, H 5,89. Gef. C 76,70, H 5,76.

Versuch 5: N-Benzoyl- α -aminodiphenyl-essigsäureamid (VII).

2 g Triphenyloxazon (II) wurden mit 60 ml alkohol.-wäßr. NH_3 durch 3 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Der größte Teil des Lösungsmittels wurde im Vak. entfernt und durch Zugabe von H_2O das Säureamid gefällt, welches mit Na_2CO_3 -Lösung digeriert und nach Filtration aus 40 ml Alkohol umkristallisiert wurde. Schmp. 199°.

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{21}H_{18}N_2O_2$ (330,37). Ber. N 8,48. Gef. N 8,58.

Versuch 6: N-Acetyl- α -aminodiphenylelessigsäure (VIII).

4 g Benzilsäure wurden in 10 ml Acetonitril gelöst, die Lösung eisgekühlt und mit eiskalter techn. H_2SO_4 durch langsames Zutropfen unter äußerer Kühlung versetzt. Nach 1stdg. Stehen in Eis wurde das Wasserbad allmählich auf 25° erwärmt und 2 Stdn. bei dieser Temp. belassen. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, die ausgefallene Säure abfiltriert, 1 mal aus sodaalkalischer Lösung umgefällt und zur Analyse aus viel Alkohol umkristallisiert. Ausb. 3,9 g (d. s. 83% d. Th.) vom Schmp. 195—200° (u. Zers.).

$C_{16}H_{15}NO_3$ (269,29). Ber. C 71,36, H 5,61. Gef. C 70,40, H 5,82.

Versuch 7: 2-Methyl-4,4-diphenyloxazon-5 (IX).

2 g Acetylamindiphenylelessigsäure wurde mit 6 ml Essigsäureanhydrid übergossen. Am Drahtnetz wurde bis zur vollständigen Lösung zum Sieden erhitzt. Nach 5 Min. wurde abgebrochen, das Ac_2O im Vak. entfernt, der Rückstand in warmem Petroläther gelöst, filtriert und der Kristallisation überlassen. 1,6 g des in Nadeln vom Schmp. 89° kristallisierten Azlactons wurden isoliert.

Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert.

$C_{16}H_{13}NO_2$ (251,27). Ber. C 76,47, H 5,22, N 5,57.
Gef. C 76,38, H 5,27, N 5,60.

Versuch 8: N-Acetyl-benzhydrylamin aus Säure (VIII).

1 g Acetylamindiphenylelessigsäure wurde mit 30proz. NaOH 3 Stdn. am Drahtnetz rückflußerhitzt. Das ausgeschiedene Benzhydrylaminacetat (0,6 g Schmp. 147°) wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert.

Ein Mischschmp. mit dem aus Benzhydrylamin und Ac_2O erhältlichen gleich hoch schmelzenden Vergleichspräparat lag bei 147°.

Versuch 9: N-Acetylbenzhydrylamin aus Benzhydrol.

4 g Benzhydrol wurde in gleicher Weise wie in Vers. 5 für Benzilsäure angegeben mit Acetonitril und H_2SO_4 behandelt. Das durch Fällung auf Eis erhaltene Reaktionsprodukt wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert.

4,2 g N-Acetyl-benzhydrylamin vom Schmp. 147° wurde erhalten.

Versuch 10: α -Acetaminodiphenyllessigsäureamid (XI).

2 g Oxazon (IX) wurden in 30 ml Äther gelöst, 20 ml konz. wäßr. NH_3 zugefügt und 1 Stde. geschüttelt. Nach Abdampfen des Äthers wurde das Amid aus Alkohol kristallisiert (1,8 g 86% d. Th. vom Schmp. 183—185° u. Zers.).

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (268,30). Ber. N 10,44. Gef. N 10,49.

Versuch 11: α -Acetaminodiphenyllessigsäureäthylester (XII).

3 g Oxazon (IX) wurden bei Zimmertemp. in 20 ml Äthanol gelöst und 5 g Piperazin zugegeben. Die Reaktionsmischung erwärmte sich und nach dem Abkühlen kristallisierten 1,8 g des Äthylesters in farblosen Prismen vom Schmp. 179° aus.

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (297,34). Ber. N 4,71. Gef. N 4,92.