

Thermolyse von Oxazolin-5-onen, III¹⁾

Unterschiedliches Thermolyseverhalten von 2- und 4-Arylthio-2-(trifluormethyl)oxazolin-5-onen: Cycloeliminierung von CO₂ zu 2H-1,3-Benzothiazinen und CO-Abspaltung zu Alken-Derivaten

Peter Gruber, Ludwig Müller und Wolfgang Steglich *)

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München

Eingegangen am 7. Mai 1973

4-Isopropyl-2-(trifluormethyl)-3-oxazolin-5-on (**1**) setzt sich mit Arylsulfonsäure-thioarylethern und Triäthylamin zu 2-Arylthio-3-oxazolinonen **2** um, die beim Erhitzen auf 150°C in CO₂ und 2H-1,3-Benzothiazine **7** zerfallen. Arylsulfonylchloride liefern dagegen isomere 4-Arylthio-Derivate **3**, deren thermische Spaltung in CO und 1-Arylthio-2-methyl-1-(trifluoroacetamido)-1-propene **9** in der Oxazolinon-Reihe bisher ohne Beispiel ist. Mögliche Gründe für das unterschiedliche thermische Verhalten von **2** und **3** werden diskutiert.

Thermolysis of Oxazolin-5-ones, III¹⁾

Different Behaviour of 2- and 4-Arylthio-2-(trifluoromethyl)oxazolin-5-ones on Thermolysis: Formation of 2H-1,3-Benzothiazines and Alkene Derivatives by Cycloelimination of CO₂ and loss of CO respectively

4-Isopropyl-2-(trifluoromethyl)-3-oxazolin-5-one (**1**) reacts with arylsulfonic acid thioarylesters and triethylamine to give 2-arylthio-3-oxazolinones **2**, which on heating to 150°C decompose with formation of CO₂ and 2H-1,3-benzothiazines **7**. Arylsulfonyl chlorides, however, give the isomeric 4-arylthio derivatives **3**, which on thermolysis afford CO and 1-arylthio-2-methyl-1-(trifluoroacetamido)-1-propenes **9**, a reaction without precedent in oxazolinone chemistry. Possible causes for the different thermal behaviour of **2** and **3** are discussed.

Oxazolin-5-one zerfallen beim Erhitzen in CO₂ und Nitril-ylide, die sich unter Mitwirkung geeigneter funktioneller Gruppen im Molekül stabilisieren können¹⁻³⁾. Im folgenden beschreiben wir die Überführung arylthiosubstituierter Oxazolinone in 2H-1,3-Benzothiazine und den ersten Fall einer thermischen CO-Eliminierung bei Oxazolin-5-onen.

*) Neue Anschrift: Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Berlin, D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135.

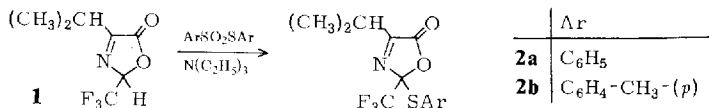
¹⁾ II. Mitteil.: W. Steglich, P. Gruber, H.-U. Heininger und F. Kneidl, Chem. Ber. **104**, 3816 (1971). Als I. Mitteil. soll I. c. ²⁾ gelten.

²⁾ G. Höfle und W. Steglich, Chem. Ber. **104**, 1408 (1971).

³⁾ Zur intramolekularen Stabilisierung von Nitril-iminen vgl. R. Huisgen und V. Weberndörfer, Chem. Ber. **100**, 71 (1967), und darin zitierte Literatur.

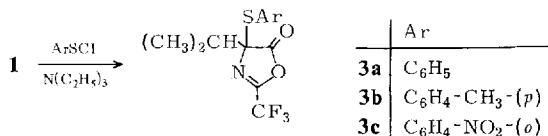
A. Darstellung der 2- und 4-Arylthio-oxazolin-5-one

Setzt man 4-Isopropyl-2-(trifluormethyl)-3-oxazolin-5-on (**1**) bei -20°C mit Arylsulfonsäure-thioarylestern und Triäthylamin um, so entstehen die 2-Arylthio-Derivate **2**. Ihre Struktur folgt aus der tiefen Lage des Methin-Septetts im NMR-Spektrum



(CDCl_3) bei $\delta \approx 2.74$) und der für 2-(Trifluormethyl)-3-oxazolin-5-one typischen Carbonylbande von 1810 cm^{-1} ⁵).

Verwendet man zur Einführung des Arylthio-Restes Arylsulfonylhalogenide, so bilden sich überraschenderweise die isomeren 4-Arylthio-2-oxazolinone **3**, begleitet von weniger als 10% **2**.



Wie für 2-Oxazolinone zu erwarten, erscheint das Methin-Signal bei $\delta \approx 2.4-2.5$, und die Carbonylschwingung liegt mit 1850 cm^{-1} deutlich höher als bei den Isomeren **2**.

Die Bildung der 2-(Trifluormethyl)-2-oxazolinone **3** ist erstaunlich, da 2-(Trifluormethyl)oxazolinon-Anionen mit Elektrophilen normalerweise in 2-Stellung reagieren ⁶). 2-Aryl-2-oxazolin-5-one werden erwartungsgemäß in 4-Stellung substituiert ¹).

Tab. 1. Arylthiosubstituierte Oxazolin-5-one **2** und **3**

Verbindung	Aryl-Rest	% Ausb.	Sdp./Torr Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N		
2a	C_6H_5	61.5	$72^{\circ}\text{C}/0.01$	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (303.3)	Ber. 51.33 Gef. 51.06	3.89 4.00	4.60 4.69
2b	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-(p)$	65	48°C (Hexan)	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (317.3)	Ber. 52.99 Gef. 53.03	4.45 4.48	4.42 4.40
3a	C_6H_5	69	$66-68^{\circ}\text{C}/0.01$	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (303.3)	Ber. 51.33 Gef. 51.28	3.89 4.26	4.60 4.53
3b	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-(p)$	90	$75^{\circ}\text{C}/0.01$	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (317.3)	Ber. 52.99 Gef. 52.95	4.45 4.64	4.42 4.25
3c	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2-(o)$	90	51.5°C (CCl_4 /Hexan)	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (348.3)	Ber. 44.79 Gef. 44.23	3.18 3.17	8.04 7.97

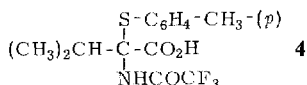
Die Eigenschaften der arylthiosubstituierten Oxazolin-5-one **2** und **3** sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die Verbindungen sind sehr hydrolyseempfindlich. Sowohl **2b** als

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

⁵) H. Tanner, Dissertation, Techn. Hochschule München 1963.

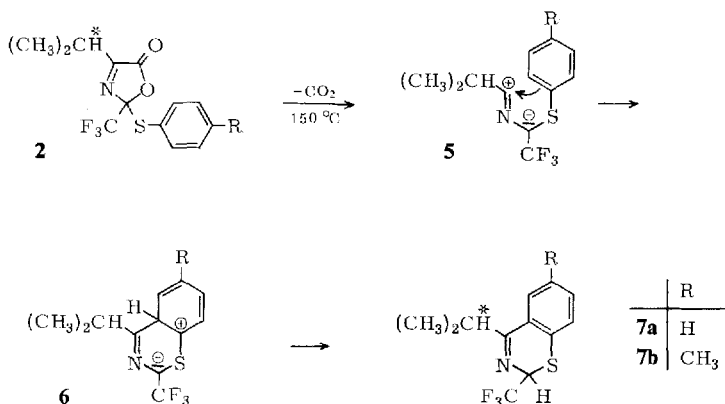
⁶) W. Steglich und G. Höfle, Chem. Ber. **102**, 899 (1969); **102**, 1129 (1969); vgl. auch W. Steglich, Fortschr. Chem. Forsch. **12** (1), 77 (1969).

auch **3b** gehen bereits bei mehrtägigem Stehenlassen der Hexanlösungen an der Luft in die Carbonsäure **4** über, wobei im Falle von **2b** *N*-Trifluoracetyl- α -iminoisovaleriansäure als Zwischenstufe auftreten dürfte.



B. Thermolyse der 2-Arylthio-3-oxazolin-5-one **2**

Die 2-Arylthio-3-oxazolin-5-one **2** spalten beim Erhitzen auf 150°C CO₂ ab und gehen dabei in 2*H*-1,3-Benzothiazine **7** über.



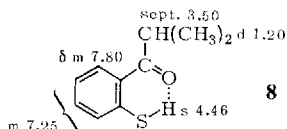
Wesentlich für das Gelingen der Reaktion ist die völlige Abwesenheit von Basen, da sonst unter Eliminierung von Arylthiol 4-Isopropyliden-2-(trifluormethyl)-2-oxazolin-5-on gebildet wird.

2,4-Disubstituierte 2*H*-1,3-Benzothiazine sind bisher unbekannt. Ihre Massenspektren zeigen intensive Molekülionen, im NMR-Spektrum ist ein Aromatenproton weniger als im Ausgangsmaterial vorhanden. Auch die Lage des Methin-Septetts der Isopropylgruppe bei $\delta = 3.28$ und seine 1.2-Hz-Homoallylkopplung mit dem CF₃—CH-Proton bei $\delta = 5.06$ sind im Einklang mit Struktur **7a**. Nimmt man das NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure auf, so verschiebt sich das CF₃—CH-Signal nach $\delta = 5.82$, gleichzeitig verschwindet die Homoallylkopplung, und die H₂F-Kopplungskonstante verringert sich von 7.0 auf 6.5 Hz.

Das Methinproton der Isopropylgruppe von **7a** wird bei dreitägigem Stehenlassen in Deuteriotrifluoressigsäure gegen Deuterium ausgetauscht. Kocht man **7a** 50 h mit halbkonzentrierter Salzsäure, schüttelt mit Chloroform aus und nimmt das NMR-Spektrum auf, so sind die Signale des 2'-Mercaptoisobutyrophenons **8** zu sehen, deren Lage gut mit denen von Isobutyrophenon⁷⁾ und 2'-Mercaptoacetophenon⁸⁾ übereinstimmt. Die Verbindung wurde nicht näher charakterisiert.

⁷⁾ Varian-Katalog Nr. 559: $\delta_{\text{CH}_3} = 1.22$, $\delta_{\text{CH}} = 3.58$.

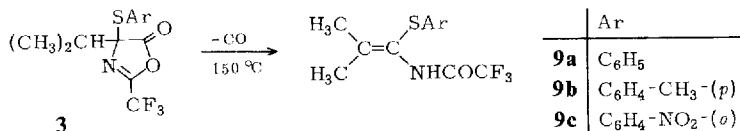
⁸⁾ E. L. Loveridge, B. R. Beck und J. S. Bradshaw, J. Org. Chem. **36**, 221 (1971); $\delta_{\text{SH}} = 5.10$; 4'-Mercaptoacetophenon: $\delta_{\text{SH}} = 3.40$.



Die Bildung der 2*H*-1,3-Benzothiazine **7** wird zwanglos erklärt, wenn man annimmt, daß das primär entstehende Nitril-ylid **5** unter Angriff auf den aromatischen Kern ein Thiocarbonyl-ylid **6** ergibt, das sich dann unter 1,4-H-Verschiebung^{1,9)} zu **7** stabilisiert. Damit steht im Einklang, daß ein am α -C-Atom der Seitenkette deuteriertes Oxazolinon **2b** (*) beim Erhitzen in **7b** übergeht, das am Methin-C-Atom noch die volle Markierung trägt.

C. Thermolyse von 4-Arylthio-2-oxazolin-5-onen **3**

Erhitzt man die 4-Arylthio-2-(trifluormethyl)-2-oxazolin-5-one **3** auf 150°C, so zerfallen sie in CO und 1-Arylthio-2-methyl-1-(trifluoracetamido)-1-propene **9**. Ihre Struktur ergibt sich eindeutig aus den analytischen und spektroskopischen Daten. So



zeigt **9b** im IR (KBr) Banden für den Trifluoracetamido-Rest bei 3240, 1710 und 1525 cm⁻¹ und im NMR-Spektrum (CDCl₃) zwei Methyl-Signale bei $\delta = 1.78$ und 2.12, von denen das letztere durch Fernkopplung mit dem NH-Proton zu einem 0.8-Hz-Dublett aufgespalten ist.

Die Eigenschaften der Alkene **9** sind Tab. 2 zu entnehmen.

Tab. 2. 1-Arylthio-2-methyl-1-(trifluoracetamido)-1-propene **9**

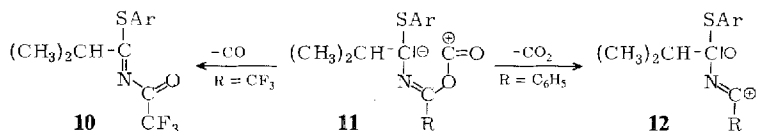
Verbindung	Aryl-Rest	% Ausb.	Sdp./Torr Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N			
9a	C ₆ H ₅	82	70°C (Hexan)	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ NOS (275.3)	Ber. 52.35	4.39	5.09	
					Gef. 52.07	4.28	4.75	
9b	C ₆ H ₄ -CH ₃ -(<i>p</i>)	76	115–118°C/0.01 52°C (Hexan)	C ₁₃ H ₁₄ F ₃ NOS (289.3)	Ber. 53.96	4.88	4.84	
					Gef. 53.63	3.73	4.86	
9c	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>o</i>)	79	50–51.5°C (CCl ₄)	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ S (320.3)	Ber. 44.98	3.46	8.75	
					Gef. 44.12	3.31	8.58	

Die Abspaltung von CO bei der Thermolyse der 4-Arylthio-2-(trifluormethyl)-2-oxazolinone **3** ist ungewöhnlich, zerfallen doch alle anderen bisher untersuchten Oxazolinone in CO₂ und Nitril-ylid^{1,2)}. Die Sonderstellung von **3** ist auf das Zusammenwirken der Trifluormethyl- und Arylthio-Substituenten zurückzuführen. Ist nur der CF₃-Rest vorhanden, wie beim 4-Methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)-2-oxazolin-5-on, so bleibt die Verbindung selbst bei längerem Erhitzen auf über 200°C unverändert¹⁰⁾, während 4-Isopropyl-2-phenyl-4-(*p*-tolylthio)-2-oxazolin-5-on bereits bei 150°C normal in CO₂ und Nitril-ylid zerfällt¹¹⁾.

⁹⁾ O. L. Chapman und G. L. Eian, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 5329 (1968).

¹⁰⁾ G. Höfle, unveröffentlicht.

Die Tatsache, daß 4-Arylthio-2-oxazolinone unabhängig vom Substituenten in 2-Stellung eine um 50°C niedrigere Thermolysetemperatur aufweisen als andere Oxazolinone, spricht für einen Übergangszustand, bei dem die Spaltung der C(4)–C(5)-Bindung bereits weit fortgeschritten ist, bevor Bruch der C–O-Bindung erfolgt. Schreibt man dafür formal den Dipol **11**, so dürfte ein Substituent R = CF₃ die



benachbarte C–O-Bindung so verfestigen, daß CO-Verlust zum *N*-Trifluoracetylthioimidsäureester **10** energetisch günstiger wird als CO₂-Abspaltung zum Nitrilylid **12**, die bei R = C₆H₅ zu beobachten ist. Durch Doppelbindungsverschiebung entsteht dann aus **10** das Alken-Derivat **9**.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit einem Infracord von Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit einem Varian A-60 aufgenommen; Standard Tetramethylsilan (δ = 0.00 ppm). Die relativen Intensitäten sind in eckigen Klammern beigelegt. Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

4-Isopropyl-2-phenylthio-2-(trifluormethyl)-3-oxazolin-5-on (2a): Zu 12.7 g 4-Isopropyl-2-(trifluormethyl)-3-oxazolin-5-on (**1**)¹¹ und 13.1 g Triäthylamin in 150 ml Methylenchlorid tropfte man unter Rühren bei –20°C innerhalb von 30 min 17 g Benzolthiosulfonsäure-*S*-phenylester in 120 ml Methylenchlorid. Man ließ noch 1 h bei –20°C stehen, schüttelte nacheinander zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, eiskühler 0.1 *N* HCl und Wasser aus, trocknete und dampfte i. Vak. ein. Nach Destillation i. Vak. (Badtemp. nicht über 115°C) Ausb. 12.0 g (61.5%) Öl, Sdp. 72°C/0.01 Torr.

IR (Film): 1808 (sst), 1632 (m), 1200 cm^{–1} (sst, breit). — NMR (CDCl₃): δ 0.90, 1.10 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 2.72 (septett) [1]; 7.4 (m) [5].

4-Isopropyl-2-(*p*-tolylthio)-2-(trifluormethyl)-3-oxazolin-5-on (2b): Aus 3.90 g **1**, 4.04 g Triäthylamin und 5.56 g *p*-Toluolthiosulfonsäure-*S*-*p*-tolylester wie vorstehend. Man nahm das nach Eindampfen i. Vak. zurückbleibende hellgelbe Öl (5 g, 79%) in wenig Hexan auf und kristallisierte **2b** im Kältebad aus. Ausb. 4.1 g (65%), Schmp. 48°C.

IR (CCl₄): 1812 (sst), 1625 (m), 1590 cm^{–1} (w).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-Arylthio-4-isopropyl-(2-trifluormethyl)-2-oxazolin-5-one 3: Zu 5.18 g (25 mmol) **1**¹¹ und 3.85 ml (27.5 mmol) Triäthylamin in 100 ml Methylenchlorid tropft man unter Rühren bei –20°C innerhalb von 30 min die Lösung von 25 mmol Arylsulfonylchlorid in 50 ml Methylenchlorid. Man rührt noch 1 h bei –20°C, wäscht nacheinander kurz mit 0.1 *N* HCl und Wasser, trocknet über MgSO₄ und dampft i. Vak. ein.

4-Isopropyl-4-phenylthio-2-(trifluormethyl)-2-oxazolin-5-on (3a): Rohprodukt enthält nach NMR 5–10% **2a**. Reinigung durch Destillation i. Hochvak., Sdp. 66–68°C/0.01 Torr.

IR (Film): 1845 (st), 1670 cm^{–1} (w). — NMR (CCl₄): δ 1.02, 1.24 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 2.49 (septett) [1]; 7.38 (s) [5].

¹¹ F. Weygand, W. Steglich und H. Tanner, Liebigs Ann. Chem. **658**, 128 (1962).

4-Isopropyl-4-(*p*-tolylthio)-2-(trifluormethyl)-2-oxazolin-5-on (3b): Rohprodukt enthält nach NMR 5–10% **2b**. Reinigung durch Destillation i. Hochvak., Sdp. 75°C/0.01 Torr.

IR (Film): 1855 (sst), 1670 cm⁻¹ (w).

4-Isopropyl-4-(*o*-nitrophenylthio)-2-(trifluormethyl)-2-oxazolin-5-on (3c): Reinigung durch Umkristallisieren aus CCl₄/Hexan.

IR (KBr): 1845 (sst), 1665 (w), 1530 cm⁻¹ (st). — NMR (CDCl₃): δ 1.04, 1.21 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 2.50 (septett) [1]; 7.80 (m) [4].

2-(*p*-Tolylthio)-2-(trifluoracetamido)-isovaleriansäure (4): Beim mehrtägigen Stehenlassen von Hexanlösungen der Verbindungen **2b** und **3b** scheiden sich in nahezu quantitativer Ausb. farblose Kristalle vom Schmp. 139–140°C aus. Aus CCl₄ Schmp. 141–142°C.

IR (KBr): 3330 (st), 1740 (sst), 1720 (sst), 1540 cm⁻¹ (st). — NMR (CDCl₃): δ 1.08, 1.35 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 2.35 (s) [3]; 3.22 (septett) [1]; 7.12, 7.35 (AA'BB'-qu, 8 Hz) [4]; 10.25 (verbreitertes s) [1].

C₁₄H₁₆F₃NO₃S (335.3) Ber. C 50.14 H 4.81 N 4.18 Gef. C 49.65 H 4.63 N 4.22

4-Isopropyl-2-(trifluormethyl)-2H-1,3-benzothiazin (7a): 11.5 g **2a** wurden 3 h im Ölbad auf 145–155°C erhitzt. Destillation des Rückstandes bei 78°C/0.01 Torr lieferte 8.5 g (87%). Aus Hexan Schmp. 46°C.

IR (KBr): 1633 (m), 1265, 1170, 1120 cm⁻¹ (alle st). — NMR (CDCl₃): δ 1.11, 1.27 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 3.28 (verbreitertes septett) [1]; 5.06 (dqu, *J*₁ = 7 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz) [1]; 7.2–7.4 (m) [3]; 7.55–7.75 (m) [1]. (CF₃CO₂H): 1.47, 1.66 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 4.00 (septett) [1]; 5.82 (qu, *J* = 6.5 Hz) [1]; 7.2–8.1 (m) [3–4]; 8.3 (m) [1].

C₁₂H₁₂F₃NS (259.2) Ber. C 55.60 H 4.67 N 5.36 Gef. C 55.59 H 4.81 N 5.17

4-Isopropyl-6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1,3-benzothiazin (7b): 3.17 g **2b** wurden unter Rühren 45 min auf 145–155°C erhitzt, wobei die ber. Menge CO₂ entwickelt wurde. Man löste das Rohprodukt in Hexan und kristallisierte im Kältebad aus. Ausb. 2.24 g (82%), farblose Kristalle vom Schmp. 33°C.

NMR (CDCl₃): δ 1.08, 1.25 (jeweils d, *J* = 7 Hz) [6]; 2.33 (s) [3]; 3.23 (verbreitertes septett) [1]; 4.97 (verbreitertes qu, *J* = 7 Hz) [1]; 7.17 (verbr. s) [2]; 7.45 (verbr. s) [1].

C₁₃H₁₄F₃NS (273.3) Ber. C 57.13 H 5.16 N 5.13 Gef. C 56.67 H 6.04 N 5.03

Hydrolyse von 7a: 0.1 g **7a** wurden in 20 ml halbkonz. Salzsäure 50 h unter Rückfluß gekocht. Man verdünnte mit Wasser, extrahierte mit Chloroform und nahm das NMR-Spektrum auf (vgl. Formel 8).

2-Methyl-1-phenylthio-1-(trifluoracetamido)-1-propen (9a): 3.03 g **3a** wurden 150 min auf 155°C erhitzt. Bei der Destillation i. Hochvak. wurde wenig Vorlauf (Sdp. 30°C/0.01 Torr) abgetrennt. Zur Entfernung von wenig Ausgangsverbindung digerierte man das Destillat mit etwas Hexan, löste den Feststoff in Methylenchlorid und schüttelte mit *n*-NaOH aus. Ansäuern der wäbr. Phase und Extraktion mit Methylenchlorid ergab reines **9a**. Aus Hexan 2.25 g (82%), Schmp. 70°C.

IR (KBr): 3275 (st), 1710 (sst), 1520 (m), 1210, 1180, 1160 cm⁻¹ (alle st). — NMR (CCl₄): δ 1.78, 2.10 (jeweils s) [6]; 7.23 (s) [5]; 7.67 (breites s) [1].

2-Methyl-1-(*p*-tolylthio)-1-(trifluoracetamido)-1-propen (9b): 3.17 g **3b** wurden 1 h auf 150–160°C erhitzt, wobei die ber. Menge CO entwickelt wurde (identifiziert durch GC auf Säule G', 1/4'', Poropak Q, 60–80 mesh, Trägergas He, Strömungsgeschwindigkeit 40 ml/

min, injizierte Menge 500 μ l). Bei der Destillation ging bei 115–118°C/0.01 Torr ein blaßgelbes Öl über, das aus Hexan im Kältebad kristallisierte. Ausb. 2.20 g (76%), farblose Kristalle vom Schmp. 52°C.

IR (KBr): 3240 (st), 1710 (sst), 1525 cm^{-1} (st). — NMR (CDCl_3): δ 1.78 (s) [3]; 2.12 (d, $J = 0.8$ Hz) [3]; 2.28 (s) [3]; 7.22 (m) [5].

2-Methyl-1-(2-nitrophenylthio)-1-(trifluoracetamido)-1-propen (9c): 3.48 g **3c** wurden 50 min bei 150–160°C gerührt, wobei die ber. Menge CO entwich. Das Produkt war sehr rein und kristallisierte beim Anreiben mit CCl_4 . Ausb. 2.55 g (79%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 50–51.5°C.

IR (KBr): 3290 (st), 1730 (sst), 1540 cm^{-1} (m). — NMR (CDCl_3): δ 1.94 (s) [3]; 2.19 (d, $J = 0.8$ Hz) [3]; 7.45 (m) [3]; 7.68 (breites s, tauscht mit D_2O aus) [1]; 8.23 (verbreitertes d, $J = 7.5$ Hz) [1].

[181/73]