

Imidazolkatalysierte Umwandlung von 2-Arylmethylperhydro-1.5.2-dioxazin-3.6-dionen in 4-Oxazolidinone

Imidazole Catalyzed Transformation of 2-Arylmethylperhydro-1,5,2-dioxazine-3,6-diones into 4-Oxazolidinones

Detlef Geffken

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

Z. Naturforsch. **38b**, 531-534 (1983); eingegangen am 23. November 1982

2-Arylmethylperhydro-1,5,2-dioxazine-3,6-diones, Imidazole, Thermolysis, 4-Oxazolidinones, Glyoxylamides

In boiling toluene 2-arylmethylperhydro-1,5,2-dioxazines (**1**) undergo imidazole catalyzed ring transformation into 4-oxazolidinones (**5**) or decompose into glyoxylamides **4**.

Die durch cyclisierende Carbonylierung N-substituierter 2-Hydroxycarboxyhydroxamsäuren erhaltene Perhydro-1.5.2-dioxazin-3.6-dione **1** [1, 2] sind dank der ihnen innewohnenden, hochreaktiven cyclischen O-Acylhydroxamsäurefunktion zu verschiedenartigen Ringumwandlungen befähigt: Aus der Umsetzung von **1** mit geeignet substituierten Aminen bzw. Hydrazinen resultieren, unabhängig von der Substitution des Ringgerüsts, in glatter Reaktion Oxazolidin-2.4-dione und deren 3-Amino-derivate, während die ringverengende Decarboxylierung 4.4-diphenylsubstituierter **1** einen Zugang zu 1.2-Oxazetidin-3-onabkömmlingen eröffnet [3].

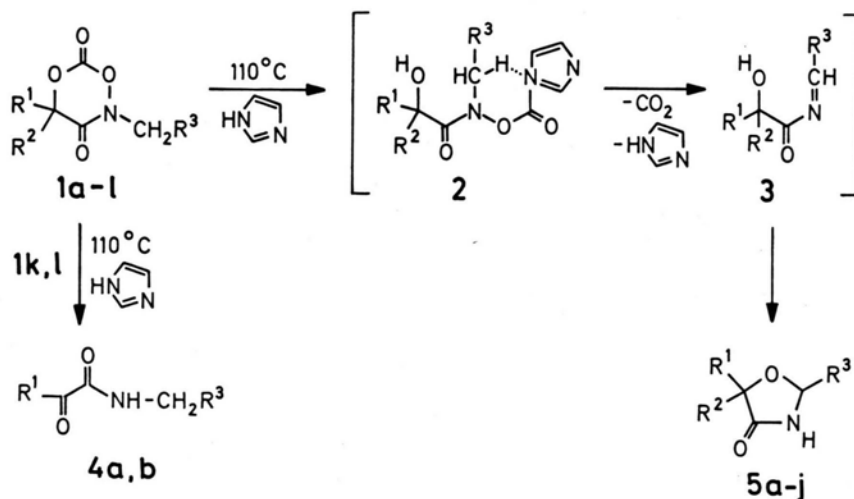
1, 5	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	C ₆ H ₅
b	H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
c	H	CH ₂ C ₆ H ₅	2-Thienyl
d	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅
e	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
f	CH ₃	CH ₃	2-Thienyl
g	-(CH ₂) ₅ -		C ₆ H ₅
h	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
i	CH ₃	C ₆ H ₅	2-Thienyl
j	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

1k: R¹ = C₆H₅, R² = H, R³ = 2-Thienyl
1l: R¹ = 3-Thienyl, R² = H, R³ = C₆H₅

4a: R¹ = C₆H₅, R³ = 2-Thienyl
4b: R¹ = 3-Thienyl, R³ = C₆H₅

In der vorliegenden Mitteilung wird über eine weitere, ebenfalls unter Verlust von CO₂ ablaufende Umwandlung des heterocyclischen Systems **1** berichtet. Erhitzte man die 2-arylmethylsubstituierten **1a-j** in siedendem Toluol bei Anwesenheit von Imidazol, so erhielt man nach säulenchromatographischer Reinigung des Reaktionsansatzes die 4-Oxazolidinone **5a-j** in Ausbeuten von 59-91%. Wie das untersuchte Material veranschaulicht, besitzt die Reaktion breite Gültigkeit und wird qualitativ nicht durch die Substitution an C-4 beeinflusst. Eine Ausnahme bilden allerdings die 4-monoarylsubstituierten **1k, l**, aus denen unter gleichen Bedingungen nicht der Heterocyclus **5**, sondern in Übereinstimmung mit vorangegangenen Untersuchungen [2] die Glyoxylsäureamide **4a, b** hervorgehen.

Im Hinblick auf vergleichbare, literaturbekannte Oxidoreduktionen von N-Arylmethylhydroxylamin-



derivaten [4, 5] wird die Entstehung von **5** über ein Intermediat der Konstitution **2** verständlich, aus dem in einer Synchronreaktion die Ablösung von CO₂ und Imidazol erfolgen kann. Das dergestalt resultierende Arylmethylidenderivat **3** des betreffenden 2-Hydroxycarbonamids cyclisiert schließlich zum 4-Oxazolidinon **5**.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mettler FP 61. – IR: Pye Unicam SP 1100, KBr. – ¹H-NMR: Varian EM 390, TMS als innerer Standard. – Säulenchromatographie: Kieselgel (Silica) Woelm 100–200, Aktivität I, Höhe 20 cm, ø 1,5 cm.

Die Herstellung der bislang noch unbekanntenen Heterocyclen **1c**, **d**, **f**, **i**, **k**, **l** erfolgte aus den nachfolgend aufgeführten N-Aralkyl-2-hydroxycarboxamsäuren **6a–f** entsprechend Lit. [1, 2].

1a) 2-Hydroxy-3-phenyl-N-(2-thienylmethyl)-propiohydroxamsäure (**6a**)

Aus N-2-Thienylhydroxylamin, 2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure und Dicyclohexylcarbodiimid gemäß Lit. [6]. Ausb. 62%. Schmp. 157 °C (Benzol). IR: 1620 cm⁻¹ (C=O).

C₁₄H₁₅NO₃S (277,3)

Ber. C 60,61 H 5,54 N 5,05,
Gef. C 60,44 H 5,65 N 4,83.

1b) N-Benzyl-2-cyclohexyl-2-hydroxyacetohydroxamsäure (**6b**)

Aus N-Benzylhydroxylammoniumchlorid, Cyclohexylglykolsäure und Dicyclohexylcarbodiimid gemäß Lit. [6]. Ausb. 32%. Schmp. 107 °C (Benzol). IR: 1635 cm⁻¹ (C=O).

C₁₅H₂₁NO₃ (263,3)

Ber. C 68,42 H 8,04 N 5,32,
Gef. C 68,41 H 7,98 N 5,12.

1c) 2-Hydroxy-2-methyl-N-(2-thienylmethyl)-propiohydroxamsäure (**6c**)

Aus N-2-Thienylhydroxylamin, Hydroxyisobuttersäure und Dicyclohexylcarbodiimid gemäß Lit. [6]. Ausb. 25%. Schmp. 112 °C (Benzol/Petrolether). IR: 1620 cm⁻¹ (C=O).

C₉H₁₃NO₃S (215,3)

Ber. C 50,22 H 6,09 N 6,51,
Gef. C 50,02 H 6,01 N 6,24.

1d) 2-Hydroxy-2-phenyl-N-(2-thienylmethyl)-propiohydroxamsäure (**6d**)

Aus N-2-Thienylhydroxylamin, Atrolactinsäure und Dicyclohexylcarbodiimid gemäß Lit. [6]. Ausb. 35%. Schmp. 154 °C (Ether/Petrolether). IR: 1640 cm⁻¹ (C=O).

C₁₄H₁₅NO₃S (277,3)

Ber. C 60,61 H 5,45 N 5,05,
Gef. C 60,56 H 5,33 N 5,17.

1e) 2-Hydroxy-2-phenyl-N-(2-thienylmethyl)-acetohydroxamsäure (**6e**)

Aus N-2-Thienylhydroxylamin, Mandelsäure und Dicyclohexylcarbodiimid gemäß Lit. [6]. Ausb. 51%. Schmp. 110 °C (Benzol). IR: 1650 cm⁻¹ (C=O).

C₁₃H₁₃NO₃S (263,3)

Ber. C 59,30 H 4,98 N 5,32,
Gef. C 59,13 H 4,94 N 5,57.

1f) N-Benzyl-2-hydroxy-2-(3-thienyl)-acetohydroxamsäure (**6f**)

Aus N-Benzylhydroxylammoniumchlorid, 3-Thienylglykolsäure und Dicyclohexylcarbodiimid gemäß Lit. [6]. Ausb. 32%. Schmp. 110 °C (Benzol). IR: 1635 cm⁻¹ (C=O).

C₁₃H₁₃NO₃S (263,3)

Ber. C 59,30 H 4,98 N 5,32,
Gef. C 59,09 H 4,92 N 5,59.

2a) 4-Benzyl-2-(2-thienylmethyl)perhydro-1.5.2-dioxazin-3.6-dion (**1c**)

Aus **6a** und 1.1'-Carbonyldiimidazol gemäß Lit. [2]. Ausb. 78%. Schmp. 88 °C (Petrolether/CCl₄). IR: 1800, 1690 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,00–3,48 (m, CH₂Ph), 5,00 (s, NCH₂), 6,90–7,36 (m, 8H, Aromaten).

C₁₅H₁₃NO₄S (303,3)

Ber. C 59,40 H 4,32 N 4,62 S 10,57,
Gef. C 59,50 H 4,22 N 4,35 S 10,36.

2b) 2-Benzyl-4-cyclohexylperhydro-1.5.2-dioxazin-3.6-dion (**1d**)

Aus **6b** und 1.1'-Carbonyldiimidazol gemäß Lit. [2]. Ausb. 85%. Schmp. 47 °C (Petrolether/CCl₄). IR: 1800, 1690 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04–2,20 (m, 11H, CH und CH₂), 4,52 (d, CH–O, J = 6 Hz), 4,87 (s, NCH₂), 7,35 (s, 5H, Aromaten).

C₁₆H₁₉NO₄ (289,3)

Ber. C 66,42 H 6,62 N 4,84,
Gef. C 66,38 H 6,50 N 4,64.

2c) 4.4-Dimethyl-2-(2-thienylmethyl)perhydro-1.5.2-dioxazin-3.6-dion (**1f**)

Aus **6c** und 1.1'-Carbonyldiimidazol gemäß Lit. [1]. Ausb. 84%. Schmp. 82 °C (Petrolether/CCl₄). IR: 1800, 1680 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,61 (s, 6H, CH₃), 5,03 (s, NCH₂), 6,90–7,34 (m, 3H, Aromaten).

$C_{10}H_{11}NO_4S$ (241,3)

Ber. C 49,78 H 4,60 N 5,81 S 13,29,
Gef. C 49,65 H 4,80 N 5,66 S 13,05.

2d) 4-Methyl-4-phenyl-2-(2-thienylmethyl)perhydro-1.5.2-dioxazin-3.6-dion (1i)

Aus 6d und 1.1'-Carbonyldiimidazol gemäß Lit. [1]. Ausb. 92%. Schmp. 62 °C (Petrolether/ CCl_4). IR: 1800, 1690 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,90$ (s, 3H, CH_3), 5,08 (s, NCH_2), 6,87–7,40 (m, 8H, Aromaten).

$C_{15}H_{13}NO_4S$ (303,3)

Ber. C 59,40 H 4,32 N 4,62 S 10,57,
Gef. C 59,34 H 4,33 N 4,64 S 10,77.

2e) 4-Phenyl-2-(2-thienylmethyl)perhydro-1.5.2-dioxazin-3.6-dion (1k)

Aus 6e und 1.1'-Carbonyldiimidazol gemäß Lit [2]. Ausb. 91%. Schmp. 99 °C (Petrolether). IR: 1795, 1680 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 5,12$ (s, NCH_2), 5,78 (s, $CH-O$), 6,92–7,50 (m, 8H, Aromaten).

$C_{14}H_{11}NO_4S$ (289,3)

Ber. C 58,12 H 3,83 N 4,84 S 11,08,
Gef. C 57,92 H 3,76 N 5,06 S 11,23.

2f) 2-Benzyl-4-(3-thienyl)perhydro-1.5.2-dioxazin-3.6-dion (1l)

Aus 6f und 1.1'-Carbonyldiimidazol gemäß Lit [2]. Ausb. 84%. Schmp. 93 °C (Petrolether/ CCl_4). IR: 1795, 1685 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4,98$ (s, NCH_2), 5,86 (s, $CH-O$), 7,01–7,42 (m, 8H, Aromaten).

$C_{14}H_{11}NO_4S$ (289,3)

Ber. C 58,12 H 3,83 N 4,84 S 11,08,
Gef. C 58,11 H 3,87 N 4,86 S 11,25.

3) Allgemeine Vorschrift zur imidazolkatalysierten Umwandlung von 1a-l

5 mmol 1 werden in 60 ml wasserfreiem Toluol 18 h in Gegenwart von 100 mg Imidazol rückfließend erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 200 ml Dichlormethan/Ether (10:1) liefert die 4-Oxazolidinone 5a-j bzw. die Glyoxylsäureamide 4a, b.

3a) 2-Phenylloxazolidin-4-on (5a). Aus 1a. Ausb. 63%. Schmp. 96 °C (Ether/Petrolether) (Lit. [7] – Schmp. 94–96 °C). IR: 3150 (NH), 1710 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 4,20$ (s, CH_2-O), 6,07 (s, $N-CH-O$), 7,43 (s, 5H, Aromaten).

3b) 5-Benzyl-2-phenylloxazolidin-4-on (5b). Aus 1b. Ausb. 59%. Schmp. 119 °C (Ether/Petrolether). IR: 3200 (NH), 1710 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$):

$\delta = 2,90$ –3,15 (m, 2H, CH_2Ph), 4,40–4,70 (m, $CH-O$), 5,80 (d, $N-CH-O$, $J = 3$ Hz) und 5,93 (d, $N-CH-O$, $J = 2,5$ Hz), 7,03–7,53 (m, 10H, Aromaten).

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253,3)

Ber. C 75,87 H 5,97 N 5,53,
Gef. C 75,50 H 5,96 N 5,85.

3c) 5-Benzyl-2-(2-thienyl)oxazolidin-4-on (5c). Aus 1c. Ausb. 73%. Schmp. 108 °C (Ether/Petrolether). IR: 3230 (NH), 1715, 1675 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 2,73$ –3,30 (m, 2H, CH_2Ph), 4,40–4,68 (m, $CH-O$), 6,15 (s, $N-CH-O$) und 6,30 (s, $N-CH-O$), 6,92–7,68 (m, 8H, Aromaten).

$C_{14}H_{13}NO_2S$ (259,3)

Ber. C 64,84 H 5,05 N 5,40 S 12,36,
Gef. C 64,76 H 5,12 N 5,36 S 12,12.

3d) 5-Cyclohexyl-2-phenylloxazolidin-4-on (5d). Aus 1d. Ausb. 62%. Schmp. 110 °C (Petrolether/ CCl_4). IR: 3100 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 1,00$ –1,94 (m, 11H, CH_2 und CH), 4,00–4,23 (m, $CH-O$), 5,92–6,08 (m, $N-CH-O$), 7,40–7,52 (m, 5H, Aromaten).

$C_{15}H_{19}NO_2$ (245,3)

Ber. C 73,44 H 7,81 N 5,71,
Gef. C 73,24 H 7,65 N 5,66.

3e) 5.5-Dimethyl-2-phenylloxazolidin-4-on (5e). Aus 1e. Ausb. 63%. Schmp. 123 °C (Cyclohexan) (Lit. [8], Schmp. 124 °C). IR: 3150 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 1,33$ (s, 6H, CH_3), 5,93 (s, $N-CH-O$), 7,26 (s, 5H, Aromaten).

3f) 5.5-Dimethyl-2-(2-thienyl)oxazolidin-4-on (5f). Aus 1f. Ausb. 70%. Schmp. 112 °C (Ether/Petrolether). IR: 3190 (NH), 1700 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,46$ (s, 3H, CH_3), 1,52 (s, 3H, CH_3), 6,33 (s, $N-CH-O$), 6,90–7,45 (m, 3H, Aromaten).

$C_9H_{11}NO_2S$ (197,3)

Ber. C 54,80 H 5,62 N 7,10 S 16,25,
Gef. C 54,84 H 5,54 N 7,25 S 16,17.

3g) 5.5-Pentamethylen-2-phenylloxazolidin-4-on (5g). Aus 1g. Ausb. 91%. Schmp. 134 °C (Petrolether/ CCl_4) (Lit. [9], Schmp. 135 °C). IR: 3200 (NH), 1710 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 1,10$ bis 1,96 (m, 10H, CH_2), 6,05 (s, $N-CH-O$), 7,42 (s, 5H, Aromaten).

3h) 5-Methyl-2.5-diphenylloxazolidin-4-on (4h). Aus 1h. Ausb. 72%. Schmp. 115–116 °C (Benzol/Petrolether). IR: 3200 (NH), 1715 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 1,67$ (s, 3H, CH_3), 6,05 (s, $N-CH-O$), 7,20–7,67 (m, 10H, Aromaten).

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253,3)

Ber. C 75,87 H 5,97 N 5,53,
Gef. C 75,77 H 5,88 N 5,38.

3i) 5-Methyl-5-phenyl-2-(2-thienyl)oxazolidin-4-on (4i). Aus 1i. Ausb. 77%. Schmp. 156 °C (Ether/Petrolether). IR: 3180 (NH), 1720, 1690 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,82$ (s, 3H, CH_3), 6,30 (s, N-CH-O), 6,96-7,73 (m, 8H, Aromaten).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (259,3)

Ber. C 64,84 H 5,05 N 5,40 S 12,36,
Gef. C 64,76 H 5,08 N 5,25 S 12,60.

3j) 2.5.5-Triphenyloxazolidin-4-on (5j). Aus 1j. Ausb. 91%. Schmp. 168-170 °C (Cyclohexan/ CCl_4). IR: 3200, 3100 (NH), 1700 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 6,16$ (s, N-CH-O), 7,20-7,73 (m, 15H, Aromaten).

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (315,5)

Ber. C 79,97 H 5,43 N 4,44,
Gef. C 79,94 H 5,53 N 4,68.

3k) N-(2-Thienylmethyl)phenylglyoxylsäureamid (4a). Aus 1k. Ausb. 82%. Schmp. 93 °C (Petrolether). IR: 1675, 1640 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 4,75$ (d, NCH_2 , $J = 6$ Hz), 7,10-8,26 (m, 8H, Aromaten), 9,74 (t, NH, $J = 6$ Hz).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (245,3)

Ber. C 63,65 H 4,52 N 5,71 S 13,07,
Gef. C 63,77 H 4,63 N 5,63 S 13,24.

3l) N-Benzyl-(3-thienyl)glyoxylsäureamid (4b). Aus 1l. Ausb. 84%. Schmp. 85 °C (Petrolether/ CCl_4). IR: 3370 (NH), 1675, 1645 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 4,42$ (d, NCH_2 , $J = 6$ Hz), 7,34 (s, 5H, Aromaten), 7,52-7,73 (m, 2H, Aromaten), 8,73-8,87 (m, 1H, Aromat), 9,36 (t, NH, $J = 6$ Hz).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (245,3)

Ber. C 63,65 H 4,52 N 5,71 S 13,07,
Gef. C 63,77 H 4,75 N 5,62 S 12,95.

-
- [1] D. Geffken, *Synthesis* **1981**, 38.
 [2] D. Geffken, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **315**, 802 (1982).
 [3] D. Geffken, *Chemiker-Ztg.* **106**, 442 (1982).
 [4] L. W. Jones und M. C. Sneed, *J. Am. Chem. Soc.* **39**, 674 (1917); H. D. Hartough, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1355 (1947); G. Zinner und O. Hantelmann, *Chemiker-Ztg.* **97**, 269 (1973); R. V. Hoffmann und E. L. Belfoure, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 2183 (1982) und dort zitierte Literatur.
 [5] L. Horner und H. Steppan, *Liebigs Ann. Chem.* **606**, 24 (1957).
 [6] D. Geffken und H.-J. Kämpf, *Chemiker-Ztg.* **103**, 19 (1979).
 [7] K. Ito und M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 1762 (1972).
 [8] Asahi Chemical Industry Co (Erf. H. Kobayashi, C. Oizumuri und J. Ibata) *Jpn.-Pat.* 6818898 (16. Aug. 1968) *C. A.* **70**, P 57811q (1969).
 [9] M. Ionescu und C. Makkay, *Studia Univ. Babeş-Bolyai, Ser. Chim.* **11**, 115 (1966) *C. A.* **65**, 20114h (1966).