

Oxalylierung von *N*-Phenylanthranilo-*O*-alkylhydroxamsäuren zu 4-Alkoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,3,5-trionen

Oxalylation of *N*-Phenylanthranilic-*O*-alkylhydroxamates to 4-Alkoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepine-2,3,5-triones

Detlef Geffken und Maria Anna Köllner

Institut für Pharmazie, Abteilung für Pharmazeutische Chemie, Universität Hamburg, Bundesstraße 45, D-20146 Hamburg

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. D. Geffken. Fax: +49 40 42838 3477.

E-mail: geffken@chemie.uni-hamburg.de

Z. Naturforsch. **60b**, 337 – 340 (2005); eingegangen am 28. Oktober 2004

O-Alkyl (*N*-phenylanthranilo)hydroxamic acids **2**, easily available by condensation of *N*-phenylanthranilic acid **1** with 1,1'-carbonyldiimidazole and the appropriate hydroxylamine in tetrahydrofuran, are cyclized by oxalyl chloride in the presence of imidazole to give 4-alkoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepine-2,3,5-triones (**3**) in fair to good yields.

Key words: *O*-Alkyl (*N*-Phenylanthranilo)hydroxamic Acids, Oxalyl Chloride, 4-Alkoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepine-2,3,5-triones

Einleitung

Kernsubstituierte *N*-Phenylanthranilsäuren **1** genießen als entzündungshemmende Wirkstoffe Bedeutung in der Schmerztherapie [1–3]. Die Funktionalisierung der Carboxygruppe in **1** zur *O*-Alkylhydroxamat-Gruppe **2** erbringt Derivate mit ebenfalls ausgeprägter entzündungshemmender Aktivität und hoher Selektivität gegenüber Cyclooxygenase-II [4]. Die cyclisierende Carbonylierung von **2** zum Typ **4** ergibt sowohl antimikrobielle Wirkstoffe [5] als auch Substanzen mit Glycin-antagonistischer Aktivität [6]. Im Hinblick auf die unterschiedlichen biologischen Wirkprofile der 4-Alkoxy-chinazolin-2,4-dione **4** interessierten wir uns für deren formal ringerweiterten 4-Alkoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,3,5-trione **3**, über deren Synthese und Eigenschaften nachfolgend berichtet wird.

Ergebnisse und Diskussion

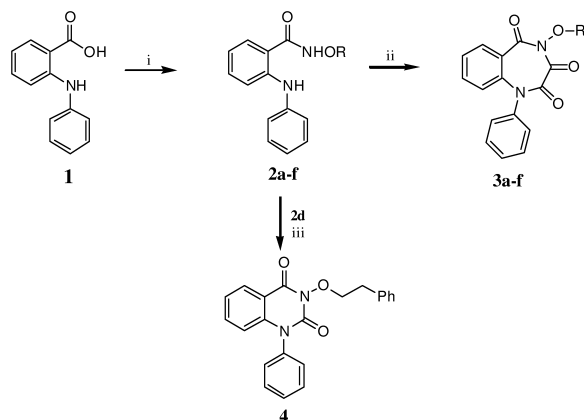
Ein orientierender Versuch, das *O*-Phenylethyl-(*N*-phenylanthranilo)hydroxamat **2d** entsprechend einer Literaturvorschrift [7] mit Oxalylchlorid in Gegenwart von Triethylamin zu dem gewünschten Heterocyclus **3d** ringzuschließen, verlief enttäuschend: aus dem zähflüssigen Reaktionsrückstand wurde **3d** nur in 16 % Ausbeute erhalten. Neben **3d** konnte

dünnschichtchromatographisch mit Hilfe von authentisch hergestellter Substanz (aus **2d** durch cyclisierende Carbonylierung mittels 1,1'-Carbonyldiimidazol) auch das 3-Phenylethoxy-1-phenylchinazolin-2,4-dion **4** nachgewiesen werden.

Als vorteilhaft für die Gewinnung von **3a–f** erwies sich hingegen die Verwendung von Imidazol anstelle von Triethylamin als Hilfsbase und Tetrahydrofuran als Lösemittel: Durch Kristallisation der öligen Reaktionsrückstände aus Ethylacetat/Petrolether konnten die 4-Alkoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-trione **3a–f** als beständige Substanzen in Ausbeuten von 55–76 % gewonnen werden. Die zuvor beschriebene Konkurrenzreaktion zu **4** wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet [8]. Es ist wahrscheinlich, dass als ringschließendes Intermediat 1,1'-Oxalyldiimidazol [10] auftritt, was sowohl durch eine vergängliche Carbonylabsorption bei 1755 cm⁻¹ als auch die anfänglich intensive Gelbfärbung des Reaktionsgemischs, welche mit fortschreitender Reaktionsdauer verblasst, gestützt wird.

Die Konstitution von **3a–f** folgt eindeutig aus den spektroskopischen (IR, ¹H NMR und ¹³C NMR, s. Experimenteller Teil) sowie den korrekten elementaranalytischen Daten. In den für **3** charakteristischen IR-Spektren findet man eine schwache (C=O)-Bande bei 1741–1728 cm⁻¹ sowie eine intensive (C=O)-

2, 3	R	Tab. 1. <i>N</i> -Phenylantranilo- <i>O</i> -alkylhydroxamsäuren 2 und 4-Alkoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2,3,5-trione (3).
a	CH ₃	
b	C ₂ H ₅	
c	CH ₂ Ph	
d	CH ₂ CH ₂ Ph	
e	CH ₂ CCH	
f	2-Tetrahydropyranyl	



Schema 1. i: 1,1'-Carbonyldiimidazol, Alkoxyamin; ii: Imidazol, Oxalylchlorid; iii: 1,1'-Carbonyldiimidazol.

Bande bei 1693–1676 cm⁻¹. Das Chinazolin-2,4-dion **4** weist im IR-Spektrum ein zum Typ **3** auffallend ähnliches (C=O)-Bandenpaar 1722 und 1689 cm⁻¹ auf.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mettler FP 62-Gerät ermittelt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem ATI Mattson Genesis FTIR-Gerät. Die Messung der ¹H- und ¹³C NMR-Spektren (TMS als interner Stand.) wurde an einem Bruker AMX 400-Gerät vorgenommen. Die Säulenchromatographie (Höhe 15 cm, Ø 1.5 cm) erfolgte mit Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv, 60 Å. Die Elementaranalysen erfolgten mit einem Heraeus CHN-O-Rapid-Gerät.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der *O*-Alkyl-(*N*-phenylantranilo)hydroxamate (**2a–f**)

2.1 g (10 mmol) *N*-Phenylantranilsäure (**1**) werden in 15 ml wasserfreiem THF gelöst, und unter Rühren werden 1.8 g (11 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugefügt. Man erwärmt das Gemisch 15 min, gibt 12 mmol des entsprechenden Alkoxyamins hinzu und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Diethylether aufgenommen und mit 2 × 3 ml eisgekühlter 1 M HCl sowie abschließend mit 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der or-

ganischen Phase mit Magnesiumsulfat und Entfärbung mit Aktivkohle wird das Lösemittel i. Vak. entfernt und der verbleibende Rückstand mit Diethylether/Petrolether zur Kristallisation gebracht.

N-Methoxy-2-(phenylamino)benzamid (**2a**)

Ausb. 68 %. – Schmp. 125 °C. – IR (KBr): ν = 3240 (NH), 1635 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400.14 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 3.70 (s, 3 H, OMe), 6.80–7.50 (m, 9 H, Ar-H), 9.19 (s, 1 H, NH-Ph), 11.71 (s, 1 H, NH-O). – ¹³C NMR (100.61 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 63.12 (OMe), 120.41 (Ar-C, quart.), 115.18, 118.19, 119.37, 121.75, 128.41, 129.29, 132.07 (9 Ar-C, tert.), 141.33, 144.90 (2 Ar-C, quart.), 167.51 (C=O). – C₁₄H₁₄N₂O₂ (242.3): ber. C 69.41, H 5.82, N 11.56; gef. C 69.56, H 5.84, N 11.47.

N-Ethoxy-2-(phenylamino)benzamid (**2b**)

Ausb. 73 %. – Schmp. 77 °C. – IR (KBr): ν = 3332, 3221 (NH), 1636 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400.14 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 1.21 (t, 3 H, CH₃), 3.94 (q, 2H, CH₂), 6.78–7.53 (m, 9 H, Ar-H), 9.19 (s, 1 H, NH-Ph). – ¹³C NMR (100.61 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 13.44 (CH₃), 70.69 (OCH₂), 115.20, 118.23, 119.28, 121.70, 128.44, 129.29, 132.04 (7 Ar-C, tert.), 116.98, 141.36, 143.99 (3 Ar-C, quart.), 166.42 (C=O). – C₁₅H₁₆N₂O₂ (256.3): ber. C 70.29, H 6.29, N 10.93; gef. C 70.41, H 6.35, N 11.07.

N-Benzyloxy-2-(phenylamino)benzamid (**2c**)

Ausb. 67 %. – Schmp. 115 °C. – IR (KBr): ν = 3288 (NH), 1635 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 5.02 (s, 2 H, OCH₂), 6.69–7.43 (m, 14 Ar-H.), 8.58 (s, 1 H, NH-Ph), 8.93 (s, 1 H, NH-O). – ¹³C NMR (100.61, CDCl₃): δ = 78.45 (OCH₂), 117.15 (1 Ar-C, quart.), 115.58, 118.95, 121.11, 122.83, 127.56, 128.72, 128.85, 129.35, 132.66, 132.80 (14 Ar-C, tert.), 137.38, 141.30, 145.28 (3 Ar-C, quart.), 167.44 (C=O). – C₂₀H₁₈N₂O₂ (318.4): ber. C 75.45, H 5.70, N 8.80; gef. C 75.53, H 5.85, N 9.00.

2-Phenylamino-*N*-(phenylethoxy)benzamid (**2d**)

Ausb. 80 %. – Schmp. 107 °C. – IR (KBr): ν = 3203 (NH), 1637 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400.14 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 2.95 (t, J = 6.86 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.11 (t, J = 6.86 Hz, 2 H, OCH₂), 6.82–7.51 (m, 14 Ar-H.), 9.14 (s, 1 H, NH-Ph), 11.69 (s, 1 H, NH-O). – ¹³C NMR (100.61 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 34.43 (CH₂Ph), 76.12 (OCH₂), 119.60 (Ar-C, quart.), 115.77, 118.73, 119.78, 122.17, 126.53, 128.65, 129.00, 129.22, 129.74, 132.51 (14 Ar-C, tert.), 138.68, 141.88, 144.44 (3 Ar-C, quart.), 166.96 (C=O). – C₂₁H₂₀N₂O₂ (332.4):

ber. C 75.88, H 6.06, N 8.43; gef. C 75.70, H 6.17, N 8.29.

2-Phenylamino-*N*-(propargyloxy)benzamid (**2e**)

Ausb. 63 %. – Schmp. 85 °C. – IR (KBr): $\nu = 3271$ (NH), 3174 (NH), 1633 cm^{-1} (C=O). – ^1H NMR (400.14 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 3.60$ (t, $J = 2.29$ Hz, 1 H, CCH-Ethin), 4.59 (d, $J = 1.78$ Hz, 2 H, OCH_2), 6.82–7.66 (m, 9 Ar-H), 9.13 (s, 1 H, NH-Ph), 11.87 (s, 1 H, NH-O). – ^{13}C NMR (100.61 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 62.46$ (OCH_2), 78.69 (CCH-Ethin), 81.69 (1 C quart., CCH-Ethin), 120.03 (1 Ar-C quart.), 115.11, 118.13, 119.51, 121.85, 128.55, 129.28, 132.27 (9 Ar-C, tert.), 141.22, 144.09 (2 Ar-C, quart.), 167.31 (C=O). – $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (266.3): ber. C 72.17, H 5.30, N 10.52; gef. C 72.08, H 5.42, N 10.72.

2-Phenylamino-*N*-(2-tetrahydropyranyloxy)benzamid (**2f**)

Ausb. 74 %. – Schmp. 104 °C. – IR (KBr): $\nu = 3341$ (NH), 3290 (NH), 1638 cm^{-1} (C=O). – ^1H NMR (400.14 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 1.42$ –1.77 (m, 6 H, CH_2), 3.46–3.62 (m, 1 H, CH_2O) und 3.98–4.10 (m, 1 H, CH_2O), 4.93–5.08 (m, 1 H, CHO), 6.78–7.57 (m, 9 Ar-H, tert.), 9.10 (NH). – ^{13}C NMR (100.61 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 18.09$, 24.60, 27.72 (3C, CH_2), 61.21 (1C, OCH_2), 100.84 (1C, OCH, tert.), 115.03, 118.14, 119.32, 121.72, 128.70, 129.28, 132.05 (7 Ar-C, tert.), 141.29, 143.94 (2 Ar-C), 166.36 (C=O). – $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (312.4): ber. C 69.21, H 6.45, N 8.97; gef. C 69.37, H 6.42, N 8.72.

Umsetzung von **2d** mit Oxalylchlorid in Gegenwart von Triethylamin

1 mmol **2d** und 2.2 mmol Triethylamin werden in 15 ml absol. THF gelöst und unter Eiskühlung und heftigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 1.1 mmol Oxalylchlorid in 5 ml absol. THF versetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung (Polygram^R Sil G/UV₂₅₄, CH_2Cl_2 - Et_2O 2:1) des öligen Rückstandes zeigt neben **3d** ($R_f = 0.64$) auch die Anwesenheit von **4** ($R_f = 0.90$) an. Der ölige Rückstand wird, wie für **2b** beschrieben, chromatographiert: Elution mit 40 ml Dichlormethan/ Et_2O liefert ein farbloses Öl, welches in 10 ml Et_2O gelöst wird. Nach 12 h Aufbewahrung im Kühlschrank erhält man 60 mg kristallines **3d** (analytische Daten s. u.).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 4-Alkoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,3,5-trione (**3a–f**)

1 mmol *O*-Alkyl-*N*-(phenylanthranilo)hydroxamat **2** wird mit 0.272 g (4 mmol) Imidazol in 15 ml wasserfreiem THF

gelöst und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0.256 g (2 mmol) Oxalylchlorid in 5 ml absol. THF versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemp. werden 15 ml Diethylether und 15 ml Petrolether zugefügt. Man filtriert, verdampft das Lösemittel im Vakuum und kristallisiert das verbleibende Öl aus 10 ml Ethylacetat/Petrolether (1:1). Umkristallisation aus Ethylacetat/Petrolether liefert analysenreines **3**. Im Falle der Umsetzung von **2b** wird das ölige Reaktionsprodukt an Kieselgel chromatographiert. Das Eluat mit 50 ml Dichlormethan wird verworfen, anschließende Elution mit 50 ml Dichlormethan/ Et_2O (1:1) liefert analysenreines **3b**.

4-Methoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,3,5-trion (**3a**)

Ausb. 55 %. – Schmp. 141 °C. – IR (KBr): $\nu = 1735$, 1681 cm^{-1} (C=O). – ^1H NMR (400.14 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.09$ (s, 3 H, OMe), 6.87–7.96 (m, 9 Ar-H). – ^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3): $\delta = 65.13$ (OMe), 125.57, 127.88, 128.81, 129.95, 132.00, 133.80 (6 Ar-C, tert.), 126.99, 137.10, 139.29 (3 Ar-C, quart.), 164.30 (C=O). – $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (296.3): ber. C 64.86, H 4.08, N 9.45; gef. C 65.14, H 4.26, N 9.57.

4-Ethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,3,5-trion (**3b**)

Ausb. 73 %. – Schmp. 141 °C. – IR (KBr): $\nu = 1736$, 1675 cm^{-1} (C=O). – ^1H NMR (400.14 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (t, 3 H, CH_3), 4.31 (q, 2 H, OCH_2), 6.84–7.93 (m, 9 Ar-H). – ^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.54$ (CH_3), 73.70 (OCH_2), 125.51, 126.98, 127.87, 128.78, 129.93, 131.96, 133.68 (7 Ar-C, tert.), 126.55, 136.38, 139.26 (3 Ar-C, quart.), 164.58 (C=O). – $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (310.3): ber. C 65.80, H 4.55, N 9.03; gef. C 65.69, H 4.68, N 8.90.

4-Benzoyloxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,3,5-trion (**3c**)

Ausb. 72 % – Schmp. 141 °C. – IR (KBr): $\nu = 1736$, 1686 cm^{-1} (C=O). – ^1H NMR (400.14 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.21$ (s, 2 H, OCH_2), 6.81–7.83 (m, 14 Ar-H). – ^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl_3): $\delta = 79.48$ (OCH_2), 125.43, 126.88, 127.90, 128.00, 128.10, 129.46, 129.93, 130.23, 133.29, 133.65 (10 Ar-C, tert.), 126.35, 133.31, 136.33, 139.30 (4 Ar-C, quart.), 162.08, 164.39 (C=O). – $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (372.4): ber. C 70.96, H 4.33, N 7.52; gef. C 70.81, H 4.45, N 7.51.

4-Phenylethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2,3,5-trion (**3d**)

Ausb. 73 %. – Schmp. 119 °C. – IR (KBr): $\nu = 1734$, 1676 cm^{-1} (C=O). – ^1H NMR (400.14 MHz, CDCl_3): $\delta =$

3.13 (t, 2 H, OCH₂CH₂), 4.45 (t, 2 H, OCH₂CH₂), 6.84–7.92 (m, 14 Ar-H). – ¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 34.46 (OCH₂CH₂), 77.95 (OCH₂CH₂), 125.53, 126.69, 126.98, 127.87, 128.57, 128.78, 128.90, 129.92, 131.99, 133.72 (10 Ar-C, tert.), 126.44, 136.38, 136.63, 139.24 (4 Ar-C, quart.), 162.20, 164.36 (C=O). – C₂₃H₁₈N₂O₄ (386.4): ber. C 71.49, H 4.70, N 7.25; gef. C 71.27, H 4.79, N 7.30.

1-Phenyl-4-propargyloxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,3,5-trion (3e)

Ausb. 59 %. – Schmp. 138 °C. – IR (KBr): ν = 2125 cm⁻¹ (CCH); 1728, 1687 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.60 (m, 1 H, CCH), 4.95 (d, 2 H, OCH₂C), 6.56–8.31 (m, 9 Ar-H). – ¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 63.67 (OCH₂CCH), 79.10 (CCH), 115.75, 123.60, 125.58, 126.92, 127.92, 128.80, 129.93, 132.15, 133.87, 134.98 (9 Ar-C, tert.), 129.05, 136.53, 139.28 (3 Ar-C, quart.), 164.57 (C=O). – C₁₈H₁₂N₂O₄ (320.3): ber. C 67.50, H 3.78, N 8.75; gef. C 67.72, H 4.18, N 8.91.

1-Phenyl-4-(2-tetrahydropyranyloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,3,5-trion (3f)

Ausb. 76 %. – Schmp. 132 °C. – IR (KBr): ν = 1741, 1696, 1678 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 1.40–2.18 (m, 6 H, CH₂), 3.59–3.70 (m, 1 H, OCH₂),

3.96–4.10 (m, 1 H, OCH₂), 5.45 (m, 1 H, OCH₂CH₂), 6.81–8.09 (m, 9 Ar-H). – ¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 17.63, 24.78; 27.56 (3C, CH₂); 62.59 (1C, OCH₂), 104.15 (1C, OCH), 125.44, 127.95, 128.63, 129.80, 131.84, 133.52 (7 Ar-H, tert.), 126.86, 136.49, 139.21 (3 Ar-C, quart.), 164.49 (C=O). – C₂₀H₁₈N₂O₅ (366.1): ber. C 65.57, H 4.95, N 7.65; gef. C 65.25, H 5.15, N 7.93.

3-Phenylethoxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2,4-dion (4)

0.5 mmol **2d** werden mit 0.50 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol in 5 ml absol. Dichlormethan versetzt und das Reaktionsgemisch 4 h bei R.T. gerührt. Nach dem Verdampfen des Lösemittels wird der ölige Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 30 ml Dichlormethan/Diethylether (1:1) liefert ein farbloses Öl, das aus Diethylether/Petrolether kristallisiert.

Ausb. 52 %. – Schmp. 140 °C. – IR (KBr): ν = 1722, 1689 cm⁻¹ (C=O). – ¹H NMR (400.14 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 3.07 (t, *J* = 6.87 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.39 (t, *J* = 6.87 Hz, 2 H, OCH₂), 6.43–8.12 (m, 14 Ar-H). – ¹³C NMR (100.61 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 33.79 (CH₂Ph), 75.67 (OCH₂), 115.01, (Ar-C, quart.); 115.29, 122.97, 126.14, 127.57, 128.17, 128.65, 129.25, 130.08, 134.86, 135.14 (14 Ar-C, tert.), 136.17, 137.63, 140.79 (3 Ar-C, quart.), 148.09 (C=O), 158.38 (C=O). – C₂₂H₁₈N₂O₃ (358.4): ber. C 73.73, H 5.06, N 7.82; gef. C 74.01, H 4.83, N 8.07.

- [1] J. S. Kaltenbronn, Arzneimittel-Forschung/Drug Research **33**, 621 (1983).
- [2] J. R. McLean, M. I. Gluckman, Arzneimittel-Forschung/Drug Research **33**, 627 (1983).
- [3] T. Christoph, H. Buschmann, in H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann (eds): Analgesics, Part II, p. 13, Wiley-VCH, Weinheim (2002).
- [4] A. S. Kalgutkar, L. J. Marnett, Bioorg. Med. Chem. Lett. **12**, 521 (2002).
- [5] Warner-Lambert Co., Erf. J. M. Domagala, E. L. Ellsworth, WO 99/21840, 06. Mai 1999; Chem. Abstr. **130**, P 338119 (1999).
- [6] J. L. Romine, S. W. Martin, N. A. Meanwell, Synthesis **846** (1994).
- [7] D. Geffken, K. Strohauer, Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 577 (1986).
- [8] Ringschließende Carbonylierungen mit Oxalylchlorid wurden für α-Hydroxycarbimide [9] und N-Alkoxy-α-hydroxycarboxamide [7] vor geraumer Zeit beschrieben.
- [9] M. I. Butt, K. M. Neilson, K. M. Watson, R. Hull, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 542 (1976).
- [10] S. Murata, Chem. Lett. 1819 (1983).