

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 802–810 (1982)

Synthese und Eigenschaften 4-unsubstituierter und 4-monosubstituierter Perhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dione

Detlef Geffken

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am: 30. September 1981

N-Alkyl(Aralkyl)glykolohydroxamsäuren **2** bilden mit 1,1'-Carbonyldiimidazol in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen und der Substitution an C-2 entweder Perhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dione **3**, lineare Acylierungsprodukte vom Typ **1** oder Phenylglyoxylsäureamide **4**. Aus den Heterocyclen **3** entstehen durch Umsetzung mit Hydrazinen **6** 3-Aminooxazolidin-2,4-dione **8**.

Synthesis and Properties of 4-Unsubstituted and 4-Monosubstituted Perhydro-1,5,2-dioxazine-3,6-diones

The reaction of *N*-alkyl(aralkyl)glycolohydroxamic acids **2** with 1,1'-carbonyldiimidazole produces either perhydro-1,5,2-dioxazine-3,6-diones **3**, linear acylation products of type **1** or phenylglyoxylamides **4**. The formation of **3**, **1** and **4** depends on the nature of the substituents at C-2 and the reaction conditions. In the presence of hydrazines **6** the heterocycles **3** are transformed into 3-aminooxazolidine-2,4-diones **8**.

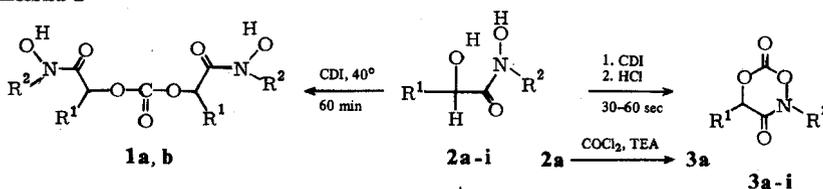
Kürzlich¹⁾ wurde in der Reaktion 2,2-disubstituierter *N*-Alkyl-2-hydroxycarbohydroxamsäuren mit 1,1'-Carbonyldiimidazol ein ergiebiges Herstellungsverfahren für 4,4-disubstituierte Perhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dione aufgefunden, die über eine hohe Reaktivität verfügen und sowohl bei der Reaktion mit Aminen und Hydrazinen als auch bei der Thermolyse²⁾ interessante Ringumwandlungen eingehen.

Bei den nachfolgend beschriebenen Versuchen, die *N*-Alkyl(Aralkyl)glykolohydroxamsäuren **2a–i** auf gleichem Wege in die betreffenden an C-4 unsubstituierten bzw. monosubstituierten Heterocyclen **3a–i** zu überführen, ergaben sich einige unerwartete Schwierigkeiten (Formelbild 1).

Erwärmte man *N*-Benzylglykolohydroxamsäure (**2a**) mit der äquimolaren Menge 1,1'-Carbonyldiimidazol 60 min in wasserfreiem Dichlormethan, so erhielt man nicht den Heterocyclus **3a**, sondern eine Substanz mit der für Hydroxamsäuren typischen³⁾ Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid, die als das offenkettige Carbonat **1a** erkannt wurde. Unter gleichen Bedingungen führte auch die Reaktion von **2g** zu dem linearen Acylierungsprodukt **1b**, das ebenso wie **1a** im Reaktionsgemisch als Imidazoliumsalz vorliegt und daraus durch Behandlung mit verd. Salzsäure als gut kristallisierende Verbindung freigesetzt wurde.

Ein vollständig anderes Erscheinungsbild boten dagegen die aus den Umsetzungen der Mandelhydroxamsäuren **2d, f** erhaltenen Reaktionsprodukte: der negativ ausfallende Farbttest mit Eisen(III)-chlorid schloß das Vorliegen einer *N*-Alkylhydroxamsäurefunk-

Formelbild 1

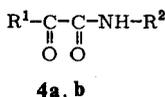


TEA = Triethylamin

CDI = 1,1'-Carbonyldiimidazol

	R ¹	R ²
1		
a	H	CH ₂ C ₆ H ₅
b	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃

	R ¹	R ²
4		
a	C ₆ H ₅	CH ₃
b	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅



	R ¹	R ²
2 und 3		
a	H	CH ₂ C ₆ H ₅
b	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
c	i-C ₃ H ₇	CH ₂ C ₆ H ₅
d	C ₆ H ₅	CH ₃
e	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
f	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
g	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
h	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
i	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅

tion aus; aufgrund der Elementzusammensetzung, der spektroskopischen Daten (IR und ¹H-NMR) und den in Übereinstimmung mit Lit.^{4,5)} befindlichen Schmelzpunkten konnte den fraglichen Verbindungen zweifelsfrei die Konstitution der Phenylglyoxylsäureamide **4a,b** zugeordnet werden.

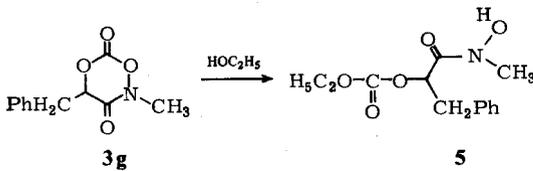
Einen Einblick in die überraschenden Produktbildungen gewährte die IR-spektroskopische Kontrolle der erwähnten Umsetzungen: Unmittelbar nach Vereinigung der Reaktanten beobachtete man zwei vergängliche – für den Typ **3** charakteristische – Carbonylbanden bei 1800 und 1700 cm⁻¹, an deren Stelle sehr bald die (C=O)-Banden der Carbonate **1a,b** (1755–1760 und 1640–1660 cm⁻¹) bzw. der Phenylglyoxylsäureamide **4a,b** (1650–1685 cm⁻¹) traten. Diese Befunde verdeutlichten, daß primär zwar Cyclisierung zu den Verbindungen vom Typ **3** erfolgte, dieselben jedoch rasch einer Folgereaktion zu **1a,b** bzw. **4a,b** erliegen waren. Unter Berücksichtigung parallel liegender Resultate der Cyclisierung freier Hydroxycarboxyhydroxamsäuren mit 1,1'-Carbonyldiimidazol⁶⁾ kam als auslösendes Agens dieser Zerfallsreaktionen – die Bildung von **4** beinhaltet eine interessante Oxidoreduktion – das in der Lösung befindliche Imidazol in Betracht. Es wurde deshalb versucht, das Ringgerüst **3** vor seinem Zerfall zu bewahren, indem die Ansätze sofort nach Vereinigung der Reaktanten in Dichlormethan mittels eisgekühlter Salzsäure vom Imidazol befreit wurden. Tatsächlich führte diese Maßnahme zum Erfolg:

sowohl aus den gründlich getrockneten und über Kieselgel filtrierten organischen Phasen der Umsetzungen von **2a,d,f,g** als auch aus den anschließend gleichermaßen behandelten übrigen Hydroxycarbohydroxamsäuren **2** fielen die Perhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dione **3a-i** in guten Ausbeuten von 67–92% an. **3a** wurde darüber hinaus in 51% Ausb. auch durch Phosgenierung von **2a** erhalten, doch erwies sich dieses Verfahren infolge der Bildung schwer abtrennbarer Nebenprodukte der Carbonyldiimidazol-Methode als unterlegen.

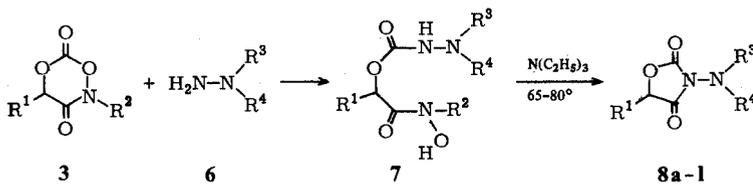
Eigenschaften und Reaktionen von **3a-i**

3a-i sind mit Ausnahme von **3b** (farbloses Öl) kristalline Verbindungen mit überwiegend niedrigen Schmelzpunkten, gut löslich in unpolaren Lösungsmitteln und bei Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und kühler Lagerung beständig; in Gegenwart von Wasser werden sie allmählich zu den betreffenden Hydroxamsäuren hydrolysiert.

Bei der Einwirkung von Ethanol auf **3g** bildet sich erwartungsgemäß das Carbonat **5**, das durch den positiven Farbttest mit Eisen(III)-chlorid und durch die intensiven (C=O)-Valenzschwingungen bei 1755, 1660 und 1630 cm^{-1} im IR-Spektrum charakterisiert ist.



Behandelt man **3g** 60min rückfließend in Dichlormethan mit Imidazol im Molverhältnis 1:2, so resultiert **1b**, während aus **3d** unter gleichen Bedingungen **4a** entsteht; beide Versuche liefern einen experimentellen Beitrag zum Verständnis des voranstehend diskutierten Einflusses des Imidazols auf die Produktbildung der Reaktion von **2** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol.



8	R ¹	R ³	R ⁴	Ausb. 8 (%)	g	R ¹	R ³	R ⁴	Ausb. (%)
a	H	H	H	86	g	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	95
b	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	H	50	h	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	64
c	H	H	C ₆ H ₅	81	i	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	63
d	i-C ₃ H ₇	H	H	87	j	CH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	86
e	i-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₅	—	78	k	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	87
f	C ₆ H ₅	H	H	86	l	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	76

1 e) *2-Hydroxy-N-methyl-3-phenylpropiohydroxamsäure (2g)*: Analog Vorschrift 1 a) aus 2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure und N-Methylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 45 %. – Schmp. 106° (Benzol). – IR (KBr): 1635 cm⁻¹ (C=O). C₁₀H₁₃NO₃ (195.2) Ber.: C 61.5, H 6.71, N 7.2; Gef.: C 61.6, H 6.84, N 7.1.

1 f) *N-Ethyl-2-hydroxy-3-phenylpropiohydroxamsäure (2h)*: Analog Vorschrift 1 a) aus 2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure und N-Ethylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 58 %. – Schmp. 93° (Benzol/Cyclohexan). IR (KBr): 1630 cm⁻¹ (C=O). C₁₁H₁₅NO₃ (209.3) Ber.: C 63.1, H 7.23, N 6.7; Gef.: C 63.2, H 7.18, N 6.6.

1 g) *N-Benzyl-2-hydroxy-3-phenylpropiohydroxamsäure (2i)*: Analog Vorschrift 1 a) aus 2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure und N-Benzylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 60 %. – IR (KBr): 1625 cm⁻¹ (C=O). – Schmp. 165° (Benzol). C₁₆H₁₇NO₃ (271.3) Ber.: C 70.8, H 6.32, N 5.2; Gef.: C 70.8, H 6.26, N 5.1.

2) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Perhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dione 3a-i

10 mmol N-Alkyl(Aralkyl)-2-hydroxycarbohydroxamsäure **2** werden in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und mit einer Lösung von 10 mmol 1,1-Carbonyldiimidazol (CDI) in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Nach 30–60 sec wird mit 20 ml eisgekühlter 3N-HCl extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und über Kieselgel filtriert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben ölige Rückstände, die in CCl₄/Petrolether gelöst und zur Kristallisation im Eisfach aufbewahrt werden. Der ölige Rückstand der Umsetzung von **2b** wird an Kieselgel chromatographiert; Elution mit 150 ml Dichlormethan liefert analysenreines **3b**.

2 a) *Phosgenierung von 2a*: 5 mmol **2a** werden in 100 ml wasserfreiem Benzol suspendiert und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 5 mmol Phosgen in 50 ml wasserfreiem Benzol versetzt. Nach 15 min wird filtriert, das Filtrat bei 30° Badtemp. eingedampft und der Rückstand in Toluol/Petrolether gelöst. Nach mehrtägigem Stehenlassen im Eisfach erhält man 0.5 g (51 %) *2-Benzylperhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dion (3a)*; physikal. Daten s. *Tab. 1 und 2*.

Tab. 1: Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der Perhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dione 3

	Systematischer Name	Ausb. (%)	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:		
					C	H	N
3a	2-Benzylperhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dion	76	78 (CCl ₄ PE*)	C ₁₀ H ₉ NO ₄ (207.2)	58.0 57.7	4.38 4.45	6.7 6.7
3b	2-Ethyl-4-isopropylperhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dion	75	a)	C ₈ H ₁₃ NO ₄ (187.2)	51.3 51.3	7.00 7.00	7.5 7.6
3c	2-Benzyl-4-isopropylperhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dion	68	30 (Ether/PE)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ (249.3)	62.6 62.5	6.07 6.28	5.6 5.6
3d	2-Methyl-4-phenylperhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dion	87	97–98 (CCl ₄ /PE)	C ₁₀ H ₉ NO ₄ (207.2)	58.0 58.1	4.38 4.52	6.7 6.7
3e	2-Ethyl-4-phenylperhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dion	82	50 (PE)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ (221.2)	59.7 59.8	5.01 5.21	6.3 6.3

Fortsetzung Tab. 1

	Systematischer Name	Ausb. Schmp. ^o		Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:		
		(%)			C	H	N
3f	2-Benzyl-4-phenylperhydro- 1,5,2-dioxazin-3,6-dion	92	110 (CCl ₄ /PE)	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ (283.3)	67.8 67.9	4.63 4.63	4.9 4.8
3g	4-Benzyl-2-methylperhydro- 1,5,2-dioxazin-3,6-dion	80	31 (CCl ₄ /PE)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ (221.2)	59.7 59.7	5.01 5.14	6.3 6.5
3h	4-Benzyl-2-ethylperhydro- 1,5,2-dioxazin-3,6-dion	67	65 (CCl ₄ /PE)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ (235.2)	61.3 61.3	5.57 5.50	6.0 5.7
3i	2,4-Dibenzylperhydro-1,5,2- dioxazin-3,6-dion	81	117 (CCl ₄ /PE)	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ (297.3)	68.7 68.6	5.09 5.12	4.7 4.8

a) $n_D^{20} = 1.4562$ *PE = Petrolether

Tab. 2: Charakteristische IR- und ¹H-NMR-Daten von 3a-i

	IR-Spektrum (KBr) (C=O)-Banden (cm ⁻¹)	¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃): δ (ppm) =
3a	1800, 1695	4.73 (s, OCH ₂), 4.90 (s, NCH ₂)
3b	1800, 1695 ^{a)}	1.30 (t, CH ₃ , 3H), 1.13 (t, CH ₃ , 6H), 2.22–2.63 (m, CH, 1H), 3.82 (q, CH ₂ , 2H), 4.55 (d, O-CH, 1H)
3c	1795, 1705	1.05 (t, CH ₃ , 6H), 2.13–2.60 (m, CH, 1H), 4.50 (d, O-CH, 1H), 4.88 (s, NCH ₂)
3d	1800, 1700	3.43 (s, NCH ₃), 5.80 (s, OCH)
3e	1800, 1700	1.33 (t, CH ₃ , 3H), 3.85 (q, CH ₂ , 2H), 5.75 (s, OCH)
3f	1800, 1700	4.96 (s, NCH ₂), 5.83 (s, O-CH)
3g	1800, 1700	2.92–3.50 (m, CH ₂ , 2H), 3.20 (s, NCH ₃), 5.42–5.63 (m, OCH)
3h	1800, 1695	1.24 (t, CH ₃ , 3H), 3.03–3.50 (m, CH ₂ , 2H), 3.75 (q, CH ₂ , 2H), 4.86– 5.06 (m, OCH)
3i	1800, 1695	3.00–3.45 (m, CH ₂), 4.80 (s, NCH ₂), 4.85–5.03 (m, OCH)

a) Als Film vermessen

3) 2,2'-Carbonyldioxybis(*N*-benzyl-*N*-hydroxy)acetamid (**1a**)

a) 5 mmol **2a** werden in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan mit 5 mmol CDI 1 h rückfließend behandelt. Anschließend wird mit Dichlormethan auf 100 ml ergänzt, mit 10 ml verd. Salzsäure extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 52 %. – Schmp. 172° (CCl₄/Ether). – IR (KBr): 3200 (OH), 1760, 1660 und 1640 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) = 4.68 (s, OCH₂), 4.90 (s, NCH₂), 7.30 (s, 10 arom. H), 10.00 (s, N-OH). C₁₉H₂₀N₂O₇ (388.4) Ber.: C 58.8, H 5.19, N 7.2; Gef.: C 58.7, H 5.15, N 7.1.

4) 2,2'-Carbonyldioxybis(*N*-hydroxy-*N*-methyl-3-phenyl)propionamid (**1b**)

a) 5 mmol **2g** werden analog Vorschrift 3) mit 5 mmol CDI behandelt. Ausb. 75 %.

b) 2 mmol **3g** werden mit 4 mmol Imidazol in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan 1 h rückfließend erwärmt. Nach dem Erkalten ergänzt man mit Dichlormethan auf 100 ml und extrahiert mit 10 ml verd. Salzsäure. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der verbleibende Rückstand kristallisiert aus Ether. Ausb. 55 %. – Schmp. 156° (Ether/Dichlormethan). – IR (KBr): 1755, 1640 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) = 2.70–3.27 (m, CH₂, 4H), 3.13 (s, NCH₃, 6H), 5.25–5.50 (m, OCH, 2H), 7.02–7.35 (m, 10 arom. H), 10.23 (s, N-OH, 2H). C₂₁H₂₄N₂O₇ (416.4) Ber.: C 60.6, H 5.81, N 6.7; Gef.: C 60.7, H 5.85, N 6.6.

5) *N*-Methylphenylglyoxylsäureamid (**4a**)

a) 5 mmol **2d** werden analog Vorschrift 3) mit 5 mmol CDI behandelt. Ausb. 0.65 g (80 %).

b) 5 mmol **3d** werden mit 10 mmol Imidazol in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan 1 h rückfließend erwärmt. Anschließend ergänzt man mit Dichlormethan auf 100 ml, extrahiert mit 20 ml verd. Salzsäure, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft i. Vak. ein. Ausb. 56 %. – Schmp. 74° (CCl₄/Petrolether) (Lit.⁴) – Schmp. 74°. – IR (KBr): 3340 (NH), 1675 und 1665 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) = 2.80 (d, CH₃), 7.42–8.10 (m, 5 arom. H), 8.80 (t, NH).

6) *N*-Benzylphenylglyoxylsäureamid (**4b**)

Nach Vorschrift 3) aus 5 mmol **2f** und 5 mmol Carbonyldiimidazol. Ausb. 83 %. – Schmp. 99° (Cyclohexan/Hexan) (Lit.⁵) – Schmp. 98–100°. – IR (KBr): 3280 (NH), 1685 und 1650 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) = 4.43 (d, NCH₂), 7.38 (s, 5 H arom.), 7.45–8.10 (m, 5 H arom.), 9.41 (t, NH).

7) Ethanolyse von **3g**

1 mmol **3g** wird unter Erwärmen in 10 ml Ethanol gelöst und 2 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man dampft i. Vak. ein und bringt den Rückstand aus Benzol/Petrolether zur Kristallisation: man erhält 120 mg (45 %) 2-Ethoxycarbonyloxy-*N*-methyl-3-phenylpropiohydroxamsäure (**5**). – Schmp. 100° (Benzol/Petrolether). – IR (KBr): 1755, 1660 und 1630 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) = 1.20 (t, CH₃), 3.18 (s, NCH₃), 4.03 (q, CH₂), 10.27 (s, N-OH). C₁₃H₁₇NO₅ (267.3) Ber.: C 58.4, H 6.41, N 5.2; Gef.: C 58.4, H 6.52, N 5.4.

8) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3-Aminooxazolidin-2,4-dione **8a-1**

10 mmol des betreffenden **3** und des Hydrazins **6** (Hydrazinhydrat wird in einer geringen Menge Methanol gelöst) werden in THF oder Benzol gelöst und 30 min bei Raumtemp. stehengelassen.

Anschließend versetzt man mit 2 ml Triethylamin und erhitzt 8 h zum Rückfluß. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie unter **8a-1** beschrieben.

a) *3-Aminooxazolidin-2,4-dion (8a)*: Aus **3a** und Hydrazinhydrat in THF. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. – Ausb. 86 %. – Schmp. 124° (Benzol/Cyclohexan). – IR (KBr): 3350, 3295 (NH), 1820, 1775 und 1730 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 4.78 (s, OCH_2), 4.88 (s, NH_2). $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3$ (116.1) Ber.: C 31.0, H 3.47, N 24.1; Gef.: C 31.0, H 3.43, N 23.9.

b) *3-Morpholinoxazolidin-2,4-dion (8b)*: Aus **3a** und N-Aminomorpholin in THF. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert: Elution mit 100 ml Ether liefert 0.83 g (50 %) kristallines **8b**. – Schmp. 164° (Benzol/Cyclohexan). – IR (KBr): 1810 und 1755 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.30 (t, NCH_2 , 4H), 3.83 (t, OCH_2 , 4H), 4.65 (s, OCH_2 , 2H). $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (186.2) Ber.: C 45.2, H 5.41, N 15.1; Gef.: C 45.0, H 5.38, N 14.9.

c) *3-Phenylaminooxazolidin-2,4-dion (8c)*: Aus **3a** und Phenylhydrazin in Benzol. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 1N-HCl verrührt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die etherischen Auszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 81 %. – Schmp. 151° (Benzol/Cyclohexan). – IR (KBr): 3310 (NH), 1830, 1810 und 1755 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 5.05 (s, OCH_2), 6.75–7.30 (m, 5H arom.), 8.53 (s, NH). $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (192.2) Ber.: C 56.3, H 4.20, N 14.6; Gef.: C 56.2, H 4.25, N 14.5.

d) *3-Amino-5-isopropylloxazolidin-2,4-dion (8d)*: Aus **3b** und Hydrazinhydrat in THF. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert: Elution mit 200 ml Ether + Dichlormethan 1:2 liefert **8d** als farblose Kristalle. – Ausb. 87 %. – Schmp. 88° (Benzol/Petrolether). – IR (KBr): 3350, 3270 (NH), 1820 und 1735 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.90 (d, CH_3 , 3H), 1.95 (d, CH_3 , 3H), 2.00–2.36 (m, CH, 1H), 4.13 (s, NH_2), 4.83 (d, OCH). $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (158.2) Ber.: C 45.6, H 6.37, N 17.7; Gef.: C 45.8, H 6.17, N 17.7.

e) *5-Isopropyl-3-piperidinoxazolidin-2,4-dion (8e)*: Aus **3b** und N-Aminopiperidin in Benzol. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert: Elution mit 200 ml Dichlormethan liefert **8e**. – Schmp. 76° (Petrolether). – IR (KBr): 1825 und 1755 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.01 (d, CH_3 , 3H), 1.10 (d, CH_3 , 3H), 1.30–1.90 (m, CH_2 , 6H), 2.10–2.50 (m, CH), 3.23 (t, NCH_2 , 4H), 4.50 (d, OCH). $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (226.3) Ber.: C 58.4, H 8.02, N 12.4; Gef.: C 58.5, H 8.13, N 12.6.

f) *3-Amino-5-phenylloxazolidin-2,4-dion (8f)*: Aus **3d** und Hydrazinhydrat. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ethanol. Ausb. 86 %. – Schmp. 145° (Ethanol). – IR (KBr): 3340 und 3290 (NH), 1820 und 1750 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 5.10 (s, NH_2), 6.10 (s, OCH). $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (192.2) Ber.: C 56.3, H 4.20, N 14.6; Gef.: C 56.4, H 4.11, N 14.5.

g) *5-Phenyl-3-phenylaminooxazolidin-2,4-dion (8g)*: Aus **3f** und Phenylhydrazin in THF. Der Verdampfungsrückstand wird mit 1N-HCl verrührt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die etherischen Auszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. – Ausb. 95 %. – Schmp. 206° (Zers.) (CHCl_3). – IR (KBr): 3350 (NH), 1820 und 1760 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 6.36 (s, OCH), 6.75–7.32 (m, 5H arom.), 7.50 (s, 5H arom.), 8.65 (s, NH). $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (268.3) Ber.: C 67.2, H 4.51, N 10.4; Gef.: C 67.4, H 4.56, N 10.4.

h) *3-Morpholino-5-phenylloxazolidin-2,4-dion (8h)*: Aus **3f** und N-Aminomorpholin in THF. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ethanol. – Ausb. 64 %. – Schmp. 160° (Benzol/Cyclohexan).

xan). – IR (KBr): 1815 und 1765 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (COCl_2): δ (ppm) = 3.33 (t, NCH_2 , 4H), 3.83 (t, OCH_2 , 4H), 5.65 (s, OCH). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262.3) Ber.: C 59.5, H 5.38, N 10.7; Gef.: C 59.5, H 5.34, N 10.4.

i) 3-Dimethylamino-5-phenyloxazolidin-2,4-dion (**8i**): Aus **3d** und N,N-Dimethylhydrazin in THF. Der Verdampfungsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 200 ml Ether + Dichlormethan 1 : 2 ergibt **8i**. – Ausb. 63 %. – Schmp. 105° (Benzol/Petrolether). – IR (KBr): 1850, 1815 und 1750 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.95 (s, NCH_3 , 6H), 5.65 (s, OCH). $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (220.2) Ber.: C 60.0, H 5.49, N 12.7; Gef.: C 59.8, H 5.60, N 12.5.

j) 5-Benzyl-3-morpholinooxazolidin-2,4-dion (**8j**): Aus **3g** und N-Aminomorpholin in THF. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ethanol. – Ausb. 86 %. – Schmp. 135° (Benzol/Petrolether). – IR (KBr): 1815 und 1730 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.85 (t, NCH_2 , 4H), 3.15–3.40 (m, CH_2 , 2H), 3.67 (t, OCH_2 , 4H), 4.85–5.05 (m, OCH). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (276.3) Ber.: C 60.9, H 5.84, N 10.1; Gef.: C 60.8, H 5.90, N 10.3.

k) 3-Amino-5-benzyloxazolidin-2,4-dion (**8k**): Aus **3g** und Hydrazinhydrat in THF. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ethanol. – Ausb. 87 %. – Schmp. 122° (Benzol). – IR (KBr): 3350, 3270 und 3200 (NH), 1820 und 1740 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.88–3.36 (m, CH_2 , 2H), 4.20 (s, NH_2), 5.18–5.32 (m, OCH). $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (206.2) Ber.: C 58.3, H 4.89, N 13.6; Gef.: C 58.0, H 4.68, N 13.5.

l) 5-Benzyl-3-dimethylaminooxazolidin-2,4-dion (**8l**): Aus **3g** und N,N-Dimethylhydrazin. Der Verdampfungsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 200 ml Ether + Dichlormethan 1 : 2 ergibt **8l**. – Ausb. 76 %. – Schmp. 86° (Benzol/Petrolether). IR (KBr): 1810 und 1755 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.55 (s, NCH_3 , 6H), 3.02–3.44 (m, CH_2 , 2H), 4.88–5.00 (m, OCH). $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (234.3) Ber.: C 61.5, H 6.02, N 12.0; Gef.: C 61.8, H 6.22, N 11.9.

9) 3-Benzylidenaminooxazolidin-2,4-dion (**9**): 2 mmol **8a** und 2 mmol Benzaldehyd werden in Ethanol 4 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft und der Rückstand aus Benzol/Petrolether umkristallisiert. – Ausb. 90 %. Schmp. 152°. – IR (KBr): 1810, 1760 und 1740 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4.90 (s, OCH_2), 7.50–8.00 (m, 5H arom.), 9.23 (s, CH=N). $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (204.2) Ber.: C 58.8, H 3.95, N 13.7; Gef.: C 58.8, H 4.08, N 13.5.

Literatur

- 1 D. Geffken, *Synthesis* 1981, 38.
- 2 D. Geffken, Publikation in Vorbereitung.
- 3 G. Zinner und E.-U. Ketz, *Pharm. Ztg.* 121, 910 (1976).
- 4 U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 280, 292 (1894).
- 5 A. Takamizawa, H. Sato und Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* 20, 892 (1972).
- 6 D. Geffken, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- 7 D. Geffken und H.-J. Kämpf, *Chem. Ztg.* 103, 19 (1979).