

Bei einer quantitativen Bewertung der Messergebnisse lassen sich darüberhinaus gesetzmäßige Beziehungen zwischen Konstitution und Verteilungsverhalten erkennen.

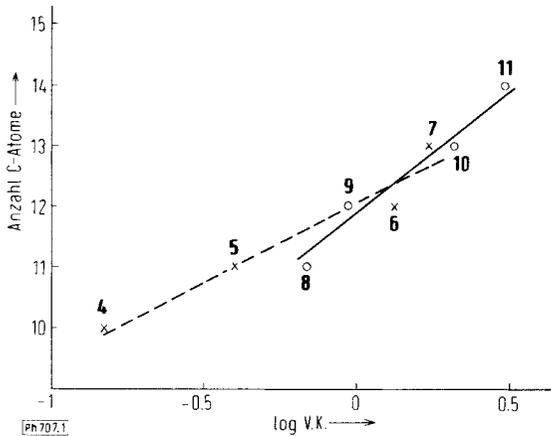


Abb. 1: Lineare Beziehung zwischen dem log V.K. und der Anzahl der C-Atome des aliphatischen Rests.

Anschrift: Prof. Dr. H. Vogt, 69 Heidelberg 1, Im Neuenheimer Feld, Bau 366

[Ph 707]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 242–248 (1977)

Horst Böhme, Kurt Henning Ahrens und Ekkehardt Tippmann

Über Derivate des 1,3-Oxazolidin-4,5-dions

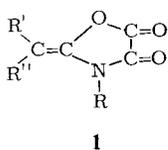
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/L.
(Eingegangen am 4. Mai 1976)

Die Einwirkung von Oxalylchlorid auf *N*-Hydroxymethyl-benzamid (4) führt zu *N*-Benzoyl-1,3-oxazolidin-4,5-dion (8), wenn man den entstehenden Chlorwasserstoff mittels Zugabe von Kaliumcarbonat oder Durchleiten von Stickstoff entfernt. Anderenfalls bildet sich unter Abspaltung von Chlorwasserstoff, Kohlenmonoxid und -dioxid *N*-Chlormethyl-benzamid (6). — Chloral- oder Bromal-acylamide 10 und Oxalylchlorid reagieren in guten Ausbeuten zu *N*-Acyl-2-trihalomethyl-1,3-oxazolidin-4,5-dionen 11. Nicht zum Ringschluß führt die Umsetzung von Chloral-acylamiden mit Malonylchlorid; es werden Malonsäure-di-(1-acylamido-2-trichlor-äthylester) 12 erhalten.

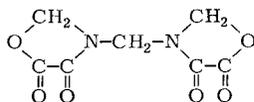
Derivatives of 1,3-Oxazolidine-4,5-dione

Condensation of oxalylchloride with *N*-hydroxymethylbenzamide (4) to *N*-benzoyl-1,3-oxazolidine-4,5-dione (8) is achieved if the hydrogen chloride formed is removed by means of potassium carbonate or a nitrogen stream. Otherwise formation of *N*-chloromethylbenzamide (6) takes place with elimination of hydrogen chloride, carbon monoxide and carbon dioxide. *N*-Acyl-2-trihalogenomethyl-1,3-oxazolidine-4,5-diones 11 were synthesized in good yields from chloral- or bromal-acylamides 10 with oxalyl chloride. No ring closure takes place during the reaction of malonyl chloride with chloral acylamides. Rather the bis-(1-acylamido-2-trichloroethyl)esters 12 of malonic acid are formed.

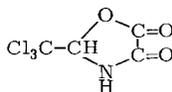
Im Anschluß an die kürzlich beschriebenen Acylierungsversuche von *N*-Hydroxymethyl-carbonsäureamiden¹⁾ untersuchten wir deren Umsetzung mit Oxalylchlorid, die zu bisher nicht bekannten 1,3-Oxazolidin-4,5-dionen führen konnte. Es wurden bereits Vertreter dieses Verbindungstyps 1 bei der Einwirkung von Oxalylchlorid auf *N*-monosubstituierte Carbonsäureamide mit α -ständiger C-H-Bindung erhalten²⁾, oder aus Oxamid und Paraformaldehyd mit konz. Schwefelsäure die Methylen-bis-Verbindung 2³⁾ sowie aus dem Chloraladdukt von Oxamidester mit konz. Schwefelsäure das Trichlormethylderivat 3⁴⁾.



1



2



3

Gaben wir zu *N*-Hydroxymethyl-benzamid (4) in absol. Äther eine molare Menge Oxalylchlorid, so trat ohne Temperaturerhöhung eine lebhaftere Reaktion ein unter kräftiger Gasentwicklung und Ausscheiden farbloser Nadeln von *N*-Chlormethylbenzamid (6). Da auch die Ausbeute an 6 bei Verwendung von diesem Chlorierungsmittel sehr gut ist, dürfte diese Gewinnungsmethode den bisher gebräuchlichen⁵⁾ überlegen sein; sie läßt sich ohne Schwierigkeiten auch auf andere *N*-Hydroxymethyl-carbonsäureamide übertragen, wie das Beispiel des *N*-Chlormethyl-4-nitrobenzamid⁶⁾ lehrt. Primär dürfte das Oxalylchlorid an der Hydroxylgruppe von 4 angreifen und Benzamidomethyl-oxalsäureester-chlorid 5 entstehen, das anschließend unter Abspaltung von Kohlenmonoxid und -dioxid zerfällt. Da diese Eliminierung vermutlich

1 H. Böhme und E. Tippmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 756 (1976).

2 A.J. Speziale und L.R. Smith, J. Org. Chem. 28, 1805 (1963).

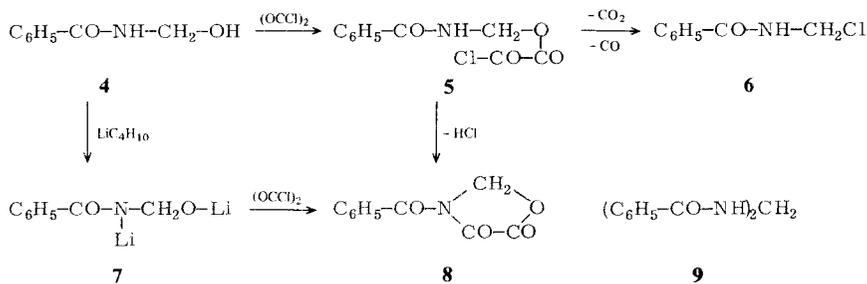
3 E.E. Gilbert, J. Heterocycl. Chem. 8, 327 (1971).

4 F. Feist, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 47, 1173 (1914).

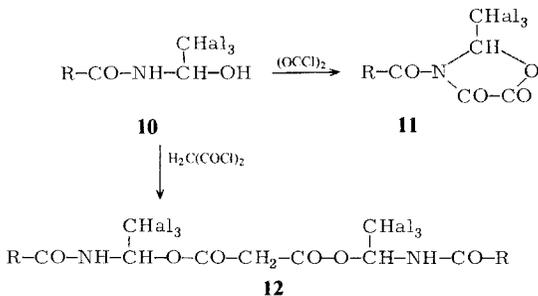
5 H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden und D. Schünemann, Chem. Ber. 92, 1599 (1959).

6 Vgl. I. Zawadowska und T. Zawadowski, Acta Pol. Pharm. 26, 409 (1969); C.A. 72, 78613 (1970).

durch Protonen katalysiert wird, versuchten wir, um durch Cyclisierung von **5** in die Reihe der 1,3-Oxazolidin-4,5-dione zu gelangen, den im ersten Schritt entstehenden Chlorwasserstoff auszuschalten. Dieses gelang uns sowohl, wenn wir unter lebhaftem Rühren und sorgfältigem Wasserausschluß in einer Lösung von Oxalylchlorid in Methylenechlorid Kaliumcarbonat suspendierten und dazu langsam eine Suspension von *N*-Hydroxymethyl-benzamid (**4**) in Methylenechlorid tropften, als auch, wenn wir äquimolare Mengen der Reaktanden in benzolischer Lösung unter kräftigem Rühren und Durchleiten von Stickstoff vereinigten. In beiden Fällen gewannen wir, wenn auch nur in bescheidener Ausbeute, farblose Kristalle des gesuchten *N*-Benzoyl-1,3-oxazolidin-4,5-dions (**8**). Viele Versuche, durch Variation der Reaktionsbedingungen bessere Ausbeuten zu erhalten, hatten keinen Erfolg. Selbst wenn wir die aus **4** mit 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium bei -80° dargestellte Dilithiumverbindung **7** mit Oxalylchlorid umsetzten, waren die Ausbeuten an **8** nicht besser. Als Hauptprodukt entstand auch hier wie in den meisten anderen Versuchen *N*-Methylen-bisbenzamid (**9**).



Ungleich glatter verlief die Bildung von 1,3-Oxazolidin-4,5-dionen, wenn wir die sehr viel stabileren Addukte **10**⁴⁾ aus Chloral- oder Bromal- und Carbonsäureamiden durch Erwärmen mit Oxalylchlorid in Äther umsetzten. Die Reaktion gelang sowohl mit Derivaten aromatischer Carbonamide wie **10a–10d** und **10i** als auch mit solchen aliphatischer Carbonsäureamide wie **10e–10h** und **10k**. Erhalten wurden in meist guten Ausbeuten die 1,3-Oxazolidin-4,5-dione **11a–11k**.



R	Hal	R	Hal
a: C ₆ H ₅	Cl	f: C ₂ H ₅	Cl
b: p-CH ₃ -C ₆ H ₄	Cl	g: CH ₂ =CH	Cl
c: p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	Cl	h: C ₆ H ₅ -CH ₂	Cl
d: p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Cl	i: C ₆ H ₅	Br
e: CH ₃	Cl	k: CH ₃	Br

Versuche, in ähnlicher Weise aus Chloralacetamid (**10e**) und Malonylchlorid das **11e** homologe *N*-Acetyl-2-trichlormethyl-1,3-oxazin-4,6-dion darzustellen, führten nicht zum Erfolg. An seiner Stelle wurden in guter Ausbeute Kristalle erhalten, die nach Elementaranalyse sowie IR-, NMR und Massenspektrum der aus 1 Mol Malonylchlorid und 2 Mol Chloralacetamid entstandene Malonsäure-di-(1-acetarnido-2-trichlor-äthylester) **12e** waren. Analog entstand aus Chloralbenzamid (**10a**) und Malonylchlorid der Malonester **12a**.

N-Acetyl- und *N*-Benzoyl-2-trichlormethyl-1,3-oxazolidin-4,5-dion (**11e** bzw. **11a**) zeigten bei der biologischen Prüfung weder eine verwertbare algizide, fungizide, herbizide oder wachstumsregulierende Wirkung, noch eine solche im Screening gegen tierische Schädlinge.

Der Hoechst AG danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten und die Durchführung der biologischen Prüfungen.

Experimenteller Teil

N-Chlormethyl-benzamid (**6**)

6,4 g Oxalylchlorid wurden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zur Suspension von 7,6 g *N*-Hydroxymethyl-benzamid (**4**) in 100 ml absol. Äther gegeben. Unter lebhafter Gasentwicklung fielen farblose Nadeln aus, die nach dem Waschen mit Petroläther bei 10⁻² Torr getrocknet wurden. Schmp. 87°, Ausb.: 8,0 g (94 %). IR (Nujol): 3300 (NH), 1670 (Amid-I), 1530 cm⁻¹ (Amid-II). - ¹H-NMR (CD₃CN): τ = 1,05 (t, NH), 1,9–2,8 (m, 5 arom. H), 4,68 (d, CH₂).

Analog wurde ausgehend von 12,7 g Oxalylchlorid und 19,6 g *N*-Hydroxymethyl-4-nitrobenzamid 19,9 g (93 %) *N*-Chlormethyl-4-nitrobenzamid erhalten. Zers.-P. 125°.

C₈H₇ClN₂O₃ (214,6) Ber.: C 44,77 H 3,29 Cl 16,52 N 13,05; Gef.: C 44,69 H 3,24 Cl 15,95 N 13,16.

IR (KBr): 3360, 3300 (NH), 1650 (Amid-I), 1525 cm⁻¹ (Amid-II). - ¹H-NMR [(CD₃)₂SO]: τ = 0,05 (t, NH), 1,5–2,2 (m, 4 arom. H), 4,57 (d, CH₂).

N-Benzoyl-1,3-oxazolidin-4,5-dion (**8**)

1. Zur Lösung von 2,5 g Oxalylchlorid in 200 ml absol. Methylenchlorid, in der 5,3 g getrocknetes Kaliumcarbonat suspendiert waren, tropfte man unter lebhaften Rühren 3,0 g **4** in 200 ml absol. Methylenchlorid. Nach 5 h wurde filtriert und eingengt, worauf über Nacht 0,1 g (3 %) farblose, stark lichtbrechende Blättchen vom Schmp. 176–178° (aus Äthanol) ausfielen.

Tab. 1: Eigenschaften von *N*-Acyl-2-trihalomethyl-1,3-oxazolidin-4,5-dionen

		Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp. (aus)	Ausb. Ber.:	
				%	Gef.: C
11a	<i>N</i> -Benzoyl-2-trichlor- methyl-1,3-oxazolidin- 4,5-dion	C ₁₁ H ₆ Cl ₃ NO ₄ (322,5)	176–179° (Chloro- form)	83	40,96 40,80
11b	<i>N</i> -(4-Methyl-benzoyl)- 2-trichlormethyl-1,3- oxazolidin-4,5-dion	C ₁₂ H ₈ Cl ₃ NO ₄ (336,6)	176–178° (Chloro- form)	55	42,82 42,99
11c	<i>N</i> -(4-Methoxy- benzoyl)-2-trichlor- methyl-1,3-oxazolidin- 4,5-dion	C ₁₂ H ₈ Cl ₃ NO ₅ (352,6)	166–168° (Äthanol)	7	40,88 40,92
11d	<i>N</i> -(4-Nitrobenzoyl)- 2-trichlormethyl-1,3- oxazolidin-4,5-dion	C ₁₁ H ₅ Cl ₃ N ₂ O ₆ (367,5)	146–148° (Ligroin)	41	35,94 35,83
11e	<i>N</i> -Acetyl-2-trichlor- methyl-1,3-oxazolidin- 4,5-dion	C ₆ H ₄ Cl ₃ NO ₄ (260,5)	105–107° (Äther)	86	27,67 27,59
11f	<i>N</i> -Propionyl-2-trichlor- methyl-1,3-oxazolidin- 4,5-dion	C ₇ H ₆ Cl ₃ NO ₄ (274,5)	81° (Benzol)	87	30,63 30,79
11g	<i>N</i> -Acryloyl-2-trichlor- methyl-1,3-oxazolidin- 4,5-dion	C ₇ H ₄ Cl ₃ NO ₄ (272,5)	71–73° (Cyclo- hexan)	14	30,85 30,90
11h	<i>N</i> -Phenacetyl-2-tri- chlormethyl-1,3- oxazolidin-4,5-dion	C ₁₂ H ₈ Cl ₃ NO ₄ (336,6)	108° (Kohlen- stofftetra- chlorid)	52	42,82 42,58
11i	<i>N</i> -Benzoyl-2-tri- brommethyl-1,3- oxazolidin-4,5-dion	C ₁₁ H ₆ Br ₃ NO ₄ (455,9)	184° (Kohlen- stofftetra- chlorid)	48	28,98 28,93
11k	<i>N</i> -Acetyl-2-tri- brommethyl-1,3- oxazolidin-4,5-dion	C ₆ H ₄ Br ₃ NO ₄ (393,8)	106° (Kohlen- stofftetra- chlorid)	44	18,29 18,14

Analyse			
H	Hal	N	IR- und ¹ H-NMR-Daten
1,87 1,89	32,97 33,04	4,34 4,29	IR (KBr): 1835, 1803, 1720 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR [(CD ₃) ₂ CO]: τ = 1,9–2,5 (m, 5 arom. H), 2,87 (s, CH).
2,39 2,57	31,60 30,95	4,16 4,00	IR (KBr): 1835, 1795, 1710 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR [(CD ₃) ₂ CO]: τ = 2,42 (AA'BB', 4 arom. H), 2,99 (s, CH), 7,60 (s, CH ₃).
2,28 2,29	30,16 29,44	3,97 4,06	IR (KBr): 1835, 1795, 1715 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR [(CD ₃) ₂ CO]: τ = 2,50 (AA'BB', 4 arom. H), 2,92 (s, CH), 6,13 (s, CH ₃).
1,37 1,59	28,93 28,43	7,62 7,59	IR (KBr): 1835, 1785, 1722 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR (CD ₃ OD): τ = 1,4–2,4 (m, 4 arom. H), 2,85 (s, CH).
1,54 1,46	40,83 40,08	5,37 5,33	IR (KBr): 1840, 1785, 1735 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR [(CDCl ₃)]: τ = 3,28 (s, CH), 7,34 (s, CH ₃).
2,20 2,22		5,10 5,01	IR (KBr): 1835, 1780, 1750 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR [(CD ₃) ₂ CO]: τ = 3,03 (s, CH), 6,97 (q, CH ₂), 8,80 (t, CH ₃).
1,47 1,30		5,14 5,02	IR (KBr): 1840, 1775, 1715 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR [(CD ₃) ₂ CO]: τ = 2,69 (q = CH), 3,03 (s, CH), 3,80, 3,37 (2 q, H ₂ C=).
2,39 2,19	31,60 31,72	4,16 4,35	IR (KBr): 1820, 1780, 1750 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR [(CD ₃) ₂ CO]: τ = 2,42 (s, 5 arom. H), 3,04 (s, CH), 5,76, 5,57 (2 d, J = 17 Hz, CH ₂).
1,32 1,35		3,07 3,12	IR (KBr): 1820, 1790, 1705 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR [(CD ₃) ₂ CO]: τ = 1,92–2,7 (m, 5 arom. H), 3,12 (s, CH).
1,02 0,94	60,87 60,31	3,55 3,39	IR (KBr): 1820, 1775, 1725 cm ⁻¹ (CO). – ¹ H-NMR [(CD ₃) ₂ CO]: τ = 3,29 (s, CH), 7,46 (s, CH ₃).

$C_{10}H_7NO_4$ (205,2) Ber.: C 58,54 H 3,44 N 6,83; Gef.: C 58,47 H 3,55 N 6,78.

IR (KBr): 1810, 1790, 1670 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR [$(CD_3)_2CO$]: $\tau = 2,0$ – $2,6$ (m, 5 arom. H), 4,03 (s, CH_2).

2. Man suspendierte 7,6 g **4** in 500 ml absol. Benzol und tropfte unter kräftigem Rühren und lebhaftem Durchleiten von Stickstoff während 1 h die Lösung von 6,4 g Oxalylchlorid in 50 ml Benzol hinzu. Dann versetzte man mit 10 g trockenem Kaliumhydrogencarbonat, rührte weitere 5 Min., filtrierte und engte ein, wobei 0,5 g (5 %) **8** erhalten wurden.

3. Zu 7,6 g **4** in 140 ml absol. THF tropfte man bei -80° 6,4 g *n*-Butyllithium in 32 ml *n*-Hexan. Nach 1 h fügte man langsam 6,4 g Oxalylchlorid in 80 ml absol. Ligroin hinzu und beließ weiter bei -80° . 2 Tage später wurde auf Raumtemp. erwärmt, filtriert und eingengt, wobei zunächst 0,8 g (8 %) **8** auskristallisierten und anschließend *N*-Methylen-bis-benzamid (**9**).

N-Benzoyl-2-trichlormethyl-1,3-oxazolidin-4,5-dion (**11a**)

Zur Suspension von 5,4 g Chloralbenzamid (**10a**) in 50 ml absol. Äther tropfte man unter Rühren schnell 2,5 g Oxalylchlorid in 30 ml absol. Äther und erhitze anschließend 5 h zum Sieden. Nach dem Erkalten wurden 5,4 g (84 %) farblose Nadeln isoliert. Eigenschaften vgl. Tab. 1. Analog wurden die übrigen dort aufgeführten Verbindungen gewonnen, wobei das Erhitzen bei **11d** 36 h betrug, bei **11h** und **11i** 2 h.

Malonsäure-di-(1-benzoylamido-2-trichloräthylester) (**12a**)

Unter Rühren tropfte man 3,5 g Malonylchlorid zu 6,7 g Chloralbenzamid (**10a**) in 250 ml Äther und erhitze anschließend unter Rückfluß. Nach dem Erkalten schieden sich 4,0 g (53 %) farblose Kristalle aus. Schmp. 157° (aus Äthanol).

$C_{21}H_{16}Cl_6N_2O_6$ (605,1) Ber.: C 41,68 H 2,67 Cl 35,15 N 4,63; Gef.: C 41,72 H 2,80 Cl 34,80 N 4,49.

IR (KBr): 3305 (NH), 1770 (O=C=O), 1670 (Amid-I), 1515 cm^{-1} (Amid-II). – 1H -NMR [$(CD_3)_2SO$]: $\tau = 0,25$ (d, 2 NH), 1,8–3,0 (m, 10 arom. H), 2,57 (d, 2 CH), 6,09 (s, CH_2).

Malonsäure-di-(1-acetamido-2-trichloräthylester) (**12e**)

Darstellung analog **12a** ausgehend von 6,2 g Chloralacetamid (**10e**) und 4,2 g Malonylchlorid. Farblose Kristalle vom Schmp. 164° (aus Chloroform), Ausb.: 2,9 g (40 %).

$C_{11}H_{12}Cl_6N_2O_6$ (481,0) Ber.: C 27,47 H 2,51 Cl 44,42 N 5,81; Gef.: C 27,31 H 2,55 Cl 44,26 N 5,75.

IR (KBr): 3280 (NH), 1770 (O=C=O), 1675 (Amid-I), 1525 cm^{-1} (Amid-II). – 1H -NMR [$(CD_3)_2SO$]: $\tau = 0,71$ (d, 2 NH), 2,98 (d, 2 CH), 6,18 (s, CH_2), 8,00 (s, 2 CH_3).