

auf 5,22 mg nach Zusatz von IES geklärt (die Steigerung war bei diesem Versuch um das 10fache geringer als bei 3 Vorversuchen, bei denen der Wert der Kontrolle bei durchschnittlich 0,2 mg lag). Offenbar ist IES nicht nur als Baustein, sondern auch gleichzeitig als Stimulator oder Inhibitor wirksam, der an zentralen Stoffwechselprozessen angreift und über deren Beeinflussung zu einer Steigerung der Alkaloidbildung führt. Dafür spricht auch, daß andere Auxine, die nicht vom Indoltyp sind, ähnliche Wirkungen hervorrufen*).

*) Herrn Prof. Dr. K. Mothes danken wir herzlich für wertvolle Hinweise und für die Ermöglichung der Durchführung der Arbeit.

Anschrift: Dr. E. Teuscher, Greifswald, F.-L.-Jahn-Str. 15a.

[Ph 129]

2498. A. Mustafa, W. Asker, M. K. Hilmy, A. Sammour und M. Abdalla

Reaktionen mit 4-Oxazolidonen (Teil I)¹⁾

Aus den Chemischen Instituten der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Kairo und der Fakultät für Ingenieurwissenschaften der Universität Ain Sham, VAR

(Eingegangen am 22. September 1964/Januar 1965)

Der heterocyclische Ring im 2,5-Diphenyl-4-oxazolidon (Ia) konnte durch Grignardreagenzien unter Bildung von N-substituierten Mandelsäureamidderivaten (II) gespalten werden. Die IR-Spektren werden diskutiert. Die Reaktion von Ia mit Formaldehyd und Piperidin ergibt die Mannichbase III. Die Einwirkung von Benzylamin, Anilin und Phenylhydrazin auf I wurde untersucht.

4-Oxazolidone sind weniger gebräuchlich als 2-Oxazolidone. Die Methoden zu ihrer Synthese wurden sorgfältig von *Staudinger* und *Ruzicka*²⁾, *Cornforth* und *Cornforth*³⁾, *Davies*, *Ramsay* und *Stove*⁴⁾ untersucht, die chemischen Eigenschaften dieser Verbindungen scheinen aber nicht so eingehend bearbeitet worden zu sein. In dieser Arbeit ist das Verhalten des Heteroringes des 2,5-Diphenyl-4-oxazolidons (Ia) gegen Grignardreagenzien untersucht worden⁵⁾.

¹⁾ Übersetzt von Apotheker *Wolfram Schulz*, Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Tübingen.

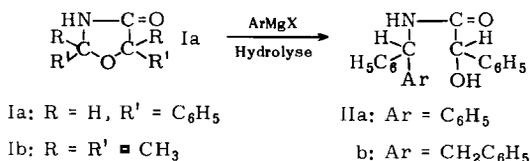
²⁾ *H. Staudinger* und *L. Ruzicka*, *Liebigs Ann. Chem.* **280**, 282 (1911).

³⁾ *J. W. Cornforth* und *R. H. Cornforth*, *J. chem. Soc. (London)* **1949**, 1028.

⁴⁾ *W. Davies*, *T. H. Ramsay* und *E. R. Stove*, *J. chem. Soc. (London)*, **1949**, 2633.

⁵⁾ Zum Verhalten von Heteroringen in heterocyclischen Verbindungen bei Einwirkung von organischen Magnesiumverbindungen siehe: *A. Mustafa*, *W. Asker*, *A. F. A. Shalaby*, *M. E. Sobhy*, *A. M. Fleifel* und *K. Abu-Elazayem*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2029 (1960); *A. Mustafa*, *W. Asker*, *A. F. A. Shalaby*, *A. H. Harhash* und *R. Doguer*, *Tetrahedron* **20**, 25 (1964); *A. Mustafa*, *W. Asker*, *A. H. Harhash* und *N. A. L. Kassab*, *Tetrahedron* **19**, 1577 (1963); *A. Mustafa*, *W. Asker*, *A. H. Harhash*, *N. A. L. Kassab* und *M. H. Elnagdi*, *Tetrahedron* **20**, im Druck.

Durch die Behandlung von Ia mit Grignardverbindungen, besonders Phenylmagnesiumbromid oder Benzylmagnesiumchlorid, wird der Heteroring nach Hydrolyse geöffnet, und es bilden sich N-Benzhydryl-mandelsäureamid (IIa) bzw. N-(Phenylbenzyl)-methylmandelsäureamid (IIb).



Diese Reaktion erinnert an die Beobachtung von *Senkus*⁶⁾, daß N-substituierte Oxazolidine mit Grignardreagenzien unter Öffnung des Heteroringes reagieren⁷⁾. Ferner haben *D'Ianni* und *Adkins*⁸⁾ über die Spaltbarkeit des Heteroringes des 2,2-Dimethyl-5-phenyl-4-oxazolidons durch katalytische Hydrierung berichtet. Sie erhielten Mandelsäureamid und Diisopropylamin zusammen mit etwas Phenyläthylalkohol und Phenylglykol.

Die Struktur von IIa, die für die Grignardprodukte typisch ist, wird aus der Tatsache gefolgert, daß sie die gleichen analytischen Werte und spektralen Daten gibt wie synthetisiertes IIa. Das IR-Spektrum von IIa zeigt Absorptionsbanden bei 1660 cm⁻¹ und 1532 cm⁻¹ (Amid I- und II-Banden), 3340 cm⁻¹ (NH-Bande) und 3630 cm⁻¹ (OH-Bande). Verbindung IIa wurde durch Behandlung von N-Benzhydryl- α -chloro-phenylacetamid, das durch Kondensation von α -Chlor-phenylacetylchlorid mit zwei Äquivalenten Benzhydrylamin hergestellt wurde, mit einer wäßrigen Acetonlösung erhalten. Proben des synthetischen und des durch Grignardreaktion erhaltenen Produktes IIa ergeben das gleiche Monobenzoylderivat, dessen Struktur weiterhin untersucht wird.

Ia ist in Alkali löslich. Die Löslichkeit ist der Ionisierung des Iminowasserstoffes zugeschrieben worden, die durch die 4-Carbonylgruppe und durch den induktiven Effekt des heterocyclischen Sauerstoffatoms erleichtert wird⁹⁾.

Wir haben nun die Reaktion von Ia mit Formaldehyd und Piperidin untersucht und festgestellt, daß es an der Iminogruppe zur Bildung einer Mannichbase kommt (III). Nimmt man andererseits Benzylamin an Stelle des Piperidins, so wird der Heteroring geöffnet und man erhält N-Benzylmandelsäureamid (IV). Bei Abwesenheit von Formaldehyd bewirkt Benzylamin die Öffnung des Heteroringes bei Ia unter Bildung von Mandelsäureamid.

Die Struktur der Mannichbase III wird dadurch gestützt, daß sie die richtigen Analysenwerte gibt und daß das IR-Spektrum keine Absorptionsbande für die

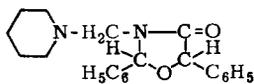
⁶⁾ *M. Senkus*, J. Amer. chem. Soc. 67, 1515 (1945).

⁷⁾ „Heterocyclic compounds“ herausgegeben von *R. C. Elderfield*, John Wiley & Sons, Inc., New York 1957, S. 394.

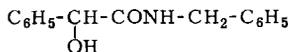
⁸⁾ *D. D'Ianni* und *H. Adkins*, J. Amer. chem. Soc. 61, 1675 (1939).

⁹⁾ *E. Fischer*, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 208 (1896); siehe auch ⁷⁾ V, 403.

NH-Gruppe anzeigt. Verbindung IV wurde durch Behandlung von N-Benzyl- α -chlor-phenylacetamid, das durch Kondensation von α -Chlor-phenylacetylchlorid mit 2 Äquivalenten Benzylamin erhalten wurde, mit siedender wäßriger Acetonlösung hergestellt.



III



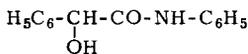
IV

Behandlung von Ia mit Phenylhydrazin bewirkt Öffnung des Oxazolidonringes unter Bildung von α -Phenylhydrazinophenylacetamid (V). Man nimmt an, daß Phenylhydrazin, im Gegensatz zu Benzylamin, zunächst die Bildung von Mandelsäureamid bewirkt, das dann weiter mit Phenylhydrazin zu V reagiert. Das ist tatsächlich der Fall; behandelt man Mandelsäureamid mit Phenylhydrazin unter denselben Bedingungen, so erhält man V, das auch durch Behandlung von α -Chlorphenylacetamid mit Phenylhydrazin synthetisiert wurde.

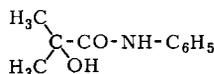
Einwirkung von Anilin auf Ia—b bewirkt eine ähnliche Heteroringöffnung wie Benzylamin; man erhält N-Phenylmandelsäureamid (VI) und N-Phenyl- α -hydroxyisobutyramid (VII). VI wurde durch Hydrolyse von N-Phenyl- α -chlorphenylacetamid mit siedender wäßriger Acetonlösung erhalten.



V



VI



VII

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden in einem Perkin-Elmer 137 B Spektrophotometer in Nujol hergestellt. Die Analysen wurden von *Alfred Bernhardt*, Mülheim/Ruhr, ausgeführt.

N-Benzhydrylmandelsäureamid (IIa)

a) Zu einer Lösung des Grignardreagenzes (bereitet aus 0,9 g Magnesium und 8 g Brombenzol in 40 ml absol. Äther) wurde eine Suspension von Ia⁴⁾ in 30 ml wasserfreiem Benzol zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde das Gemisch mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, der 3 ml konz. Salzsäure zugesetzt waren, behandelt. Die Äther-Benzolschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel auf dem Wasserbade abgedampft, und der erhaltene Rückstand mehrere Male mit Petroläther (Sdp. 40—60°) gewaschen. Aus einer Benzol-Benzinmischung umkristallisiert erhielt man IIa als farblose Kristalle, Schmp. 124° (Tab. 1).

b) Das Amid wurde nach einer von *French* und *Stevens*¹⁰⁾ angegebenen Methode hergestellt. Zu 3,6 g (0,02 Mol) Benzhydrylamin in 75 ml absol. Äther wurden in einem Zeitraum

¹⁰⁾ *C. L. Stevens* und *J. C. French*, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 657 (1953).

von 5 Min. 1,7 g (0,01 Mol) α -Chlorphenylacetylchlorid in 50 ml absol. Äther zugefügt. Nach 3stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde filtriert. Der Niederschlag wurde mit Äther ausgewaschen. Das Filtrat und der Washäther wurden so weit eingedampft, bis eine dicke Kristallmasse übrigblieb. Der feste Stoff wurde abfiltriert und mit Petroläther (Sdp. 40—60°) gewaschen. Man erhielt 1,4 g (81%) des α -Chloramids. Dieses Amid (0,5 g) wurde 14 Std. in einem Gemisch von 10 ml Aceton und 5 ml Wasser unter Rückflußkühlung erhitzt. Zu der heißen klaren Lösung wurden 2 ml Wasser zugefügt, worauf man 0,3 g (90%) des kristallinen N-Benzhydrylmandelsäureamids (IIa) erhielt. Schmp. 124°.

Benzoylierung von IIa

Proben von IIa, sowohl nach Methode a) wie auch nach Methode b) gewonnen, ergaben das gleiche Monobenzoylderivat, das aus einer Benzol-Benzinmischung in farblosen Kristallen auskristallisierte. Schmp. 189° (Tab. 1).

N-(Phenylbenzyl)-methylmandelsäureamid (IIb)

IIb wurde durch Behandlung einer Suspension von 1 g Ia in 30 ml Benzol mit Benzylmagnesiumchlorid, das aus 6,0 g Benzylchlorid in 100 ml absol. Äther hergestellt wurde, erhalten. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt, über Nacht stehengelassen und wie bei IIa beschrieben aufgearbeitet. Aus einer Benzol-Benzinmischung wurde IIb in farblosen Kristallen erhalten. Schmp. 134° (vgl. Tab. 1).

Acetylierung von IIb

IIb ergab ein Monoacetylderivat, das aus einem Benzol-Benzingemisch in farblosen Kristallen erhalten wurde. Schmp. 118° (Tab. 1).

2,5-Diphenyl-3-piperidinomethyl-4-oxazolidon (III)

Ein Gemisch von 2 g Ia und 2 ml Piperidin in 5 ml Äthanol wurde bei Raumtemperatur mit 5 ml 30proz. Formaldehydlösung behandelt. Nach 3stdg. Stehen wurde filtriert und das Filtrat mit Wasser verdünnt. Der so erhaltene feste Körper wurde aus einem Benzol-Benzingemisch umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 102° (Tab. 1).

Einwirkung von Benzylamin auf Ia \rightarrow IIa

Eine Lösung von Benzylamin (2 ml) in 10 ml Äthanol wurde einer Lösung von 2 g/Ia in 20 ml Äthanol zugefügt. Das Gemisch wurde 5 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt und danach eingengt. Die abgekühlte Lösung gab farblose Kristalle, die als Mandelsäureamid identifiziert wurden; Schmp. und Mischschmp. 132° (Tab. 1).

N-Benzylmandelsäureamid (IV)

a) Ein Gemisch von 2 g Ia, 2 ml Benzylamin und 0,3 g Paraformaldehyd in 100 ml Äthanol wurde 5 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Unter Kühlung und durch Verdünnen mit Wasser wurde der feste Körper abgetrennt und danach aus einer Benzol-Benzinmischung auskristallisiert; Schmp. 95° (Tab. 1).

b) Zu 1,2 g Benzylamin in 30 ml absol. Äther wurden in einem Zeitraum von 5 Min. 1 g α -Chlorphenyl-acetylchlorid in 20 ml absol. Äther zugefügt. Nach 3stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde wie bei IIa beschrieben weitergearbeitet; IV wurde aus Benzol-Benzin kristallisiert und durch Schmp. und Mischschmp. charakterisiert. Ausbeute 85%.

Mandelsäureanilid (VI)

a) Eine äthanol. Lösung von Ia (0,01 Mol) und Anilin (0,02 Mol) wurden 5 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Anschließendes Abkühlen führte zur Abscheidung eines festen

Körpers, der aus einer Benzol-Benzinmischung kristallin erhalten wurde; Schmp. 151°. Er wurde als Mandelsäureanilid identifiziert (Schmp.¹¹) und Mischschmp.); Tab. 1.

b) Behandlung einer ätherischen Anilinlösung (0,02 Mol) mit einer ätherischen α -Chlorphenylacetylchloridlösung (0,01 Mol) ergab Phenylchloracetanilid, das nach 14stdg. Erhitzen mit wäßriger Acetonlösung Mandelsäureanilid ergab; Schmp. und Mischschmp. 151°.

N-Phenyl- α -hydroxyisobutyramid (VII)

Eine Lösung von Ib in Äthanol¹² (0,01 Mol) und Anilin (0,02 Mol) wurde 5 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Die farblosen Kristalle, die sich bei dem Verdünnen und Abkühlen abschieden, wurden aus einer Benzol-Benzinmischung umkristallisiert; Schmp. 133° (Tab. 1).

α -Phenylhydrazin-phenylacetamid (V)

a) Eine äthanolische Lösung von Ia (0,01 Mol) und Phenylhydrazin (0,02 Mol) wurden 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die farblosen Kristalle, die sich beim Verdünnen und Abkühlen abschieden, wurden aus Benzol-Benzin kristallisiert; Schmp. 162° (Tab. 1).

b) Eine Lösung von α -Chlorphenylacetamid¹³ (0,01 Mol) und Phenylhydrazin (0,02 Mol) wurden 5 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt; V schied sich beim Abkühlen und Zufügen von Petroläther (Sdp. 40–60°) aus. Die Verbindung wurde aus einer Benzol-Benzinmischung kristallisiert; Schmp. und Mischschmp. 162°.

Tabelle 1

Verbindung	Summenformel	Ausbeute %	Schmp.	Analysen					
				Ber.:			Gef.:		
				C	H	N	C	H	N
IIa	C ₂₁ H ₁₉ NO ₂	70	124°	79,47	6,03	4,41	79,37	5,89	4,48
Benzoyliertes IIa	C ₂₈ H ₂₃ NO ₃		189°	79,79	5,50	3,32	80,23	5,46	3,21
IIa n. Einwirkg. von Benzylamin	C ₈ H ₉ NO ₂	82	132°	63,56	6,00	9,04	63,82	5,96	5,96
IIb	C ₂₂ H ₂₁ NO ₂	68	134°	79,73	6,39	4,33	79,49	6,33	4,44
Acetyliertes IIb	C ₂₄ H ₂₁ NO ₂		118°	77,21	6,16	3,75	77,52	6,31	3,97
III	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂	75	102°	74,97	7,19	8,33	75,11	7,02	8,24
IV	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	73	95°	74,66	6,27	5,81	74,21	6,29	6,01
V	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O	69	162°	69,69	6,27	17,12	69,47	5,75	16,92
VI	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	72	10°	73,99	5,77	6,16	74,29	5,66	6,02
VII	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	72	133°	67,02	7,31	7,82	66,98	7,45	7,56

¹¹) V. R. Anschütz und R. Böcker, Liebigs Ann. Chem. 368, 61 (1909).

¹²) H. R. Snyder und C. F. Eleton, J. Amer. chem. Soc., 76, 3039 (1954).

¹³) H. A. Michail und J. Jeanprêtre, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 1680 (1892).