

# Imidazolkatalysierte Ringerweiterung von 2-(Diarylalkyl)- und 2-(Arylalkyl)-1,2-oxazetidin-3-onen zu 4-Oxazolidinonen

Imidazole-Catalyzed Ring Expansion of 2-(Diarylalkyl)- and 2-(Arylalkyl)-1,2-oxazetidin-3-ones to 4-Oxazolidinones

Thomas Lauterbach und Detlef Geffken\*

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

Z. Naturforsch. **41b**, 1186–1190 (1986); eingegangen am 27. März 1986

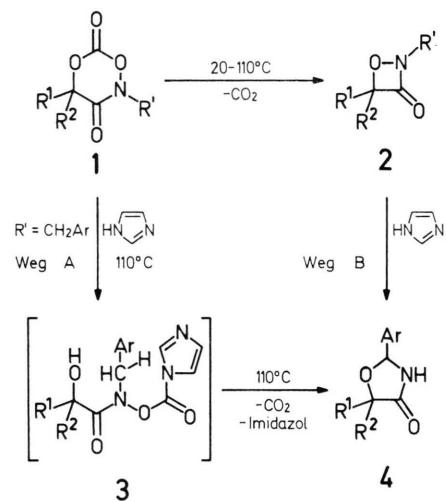
1,2-Oxazetidin-3-ones, Imidazole, 4-Oxazolidinones, N-Substituted Glycolohydroxamic Acids, 1,1'-Carbonyldiimidazole

The imidazole-catalyzed ring expansion of 2-(diarylalkyl)- and 2-(arylalkyl)-1,2-oxazetidin-3-ones **2**, easily obtained from the corresponding glycolohydroxamic acids **5**, produces 4-oxazolidinones **4** in high yields. In most cases the reaction can be carried out by reacting the hydroxamic acids **5** with 1,1'-carbonyldiimidazole. Compounds **4a** and **4f** arise by thermolytic fragmentation of the corresponding perhydro-1,5,2-dioxazinan-3,6-diones **1a**, **d**.

## Ergebnisse und Diskussion

Perhydro-1,5,2-dioxazinan-3,6-dione (**1**) stellen reaktionsfreudige Verbindungen dar, die eine Vielzahl von interessanten Ringumwandlungen eingehen können [1–4]. So eröffnet beispielsweise die Decarboxylierung von **1** bei geeigneter Substitution an C-4 einen einfachen Zugang zu 4-arylsubstituierten 1,2-Oxazetidin-3-onen (**2**) [3, 4] und über die imidazolkatalysierte Thermolyse von 2-Arylmethylperhydro-1,5,2-dioxazinan-3,6-dionen gelangt man – unabhängig von der Substitution an C-4 – in guter Ausbeute zu 2-Aryloxazolidin-4-onen (**4**) (Weg A) [5]. Im Gegensatz zur Ringverengung **1**→**2**, bei der die Hydroxamsäuregruppierung unversehrt bleibt, beinhaltet die Umwandlung von **1** zum Oxazolidinderivat (**4**) eine Trennung der (N–O)-Bindung, die aus einem ringgeöffneten Intermediat (**3**) mit Imidazolylcarbonylhydroxamsäurefunktion verständlich wird [5].

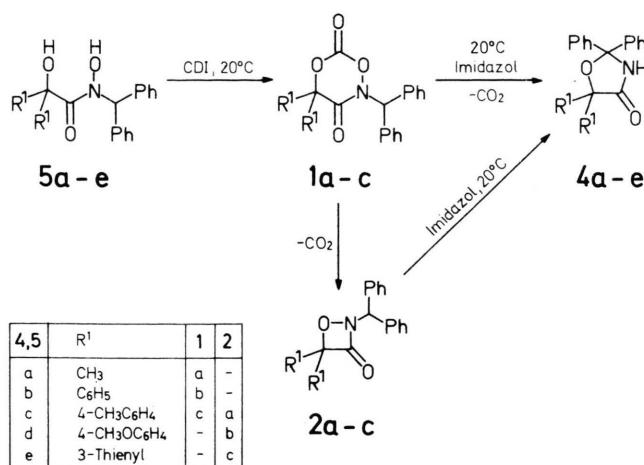
Berücksichtigt man, daß 2-Benzyl-4,4-diphenylperhydro-1,5,2-dioxazinan-3,6-dion in siedendem Toluol glatt in das betreffende 1,2-Oxazetidinderivat übergeht [3], bei Anwesenheit geringer Mengen Imidazols jedoch im Ergebnis zum 4-Oxazolidinon-abkömmling reagiert [5], so ließe sich die Entstehung des heterocyclischen Systems **4** auch über eine



imidazolkatalysierte Ringaufweitung von **2** deuten (Weg B), zumal basenkatalysierte Ringvergrößerungen von Heterocyclen mit direkter (N–O)-Bindung [6] und auch von 1,2-Diazetidin-3-onen [7] beschrieben wurden.

Zur Aufhellung dieses Sachverhalts haben wir in unsere Untersuchungen nun Perhydro-1,5,2-dioxazinan-3,6-dione (**1**) und 1,2-Oxazetidin-3-one (**2**) mit Diarylalkyl- bzw. Arylalkylsubstitution der Ringposition **2** einbezogen und fanden tatsächlich eine glatt verlaufende Umlagerung des Ringgerüsts **2** in den Heterocyclus **4**.

\* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. D. Geffken, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn 1.



*a) Reaktion der N-(Diphenylmethyl)-glykolohydroxamsäuren (**5a–e**) mit 1,1'-Carbonyldiimidazol*

Ließ man N-(Diphenylmethyl)-2,2-dimethylglykolohydroxamsäure (**5a**) in wasserfreiem Dichlormethan mit überschüssigem 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) reagieren, so bildete sich rasch der Heterocyclus **1a**, aus dem innerhalb von 48 h bei R.T. durch das in der Lösung befindliche Imidazol in 95% Ausbeute **4a** hervorging. Sehr viel schneller vollzog sich die Umwandlung des bei der Umsetzung von **5b** mit CDI zunächst gebildeten **1b** zum 4-Oxazolidinon (**4b**): bereits nach 5 min ließ das IR-Spektrum der Reaktionslösung neben den für **1** typischen Banden bei 1800 und 1690 cm<sup>-1</sup> die Carbonylabsorption von **4b** bei 1710–1700 cm<sup>-1</sup> erkennen und nach Ablauf von 60 min fiel schließlich das 2,2,5,5-Tetraphenyl-oxazolidin-4-on **4b** in 96% Ausbeute an.

Im Falle der Umsetzung von **5c** mit CDI lagerte das augenblicklich resultierende **1c** sowohl in das 4-Oxazolidinon (**4c**) als auch in das 1,2-Oxazetidin-3-on (**2a**) um, wobei die für **2a** charakteristische (C=O)-Bande bei 1785 cm<sup>-1</sup> aber innerhalb von 36 h zugunsten eines deutlichen Intensitätsgewinns der Bande bei 1700 cm<sup>-1</sup> verschwand, ein sicherer Hinweis für die Aufweitung des heterocyclischen Systems **2** unter Einschub des am N-Atom befindlichen C-Atoms in die (N–O)-Bindung. Tatsächlich erbrachte die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes nach 36 h in 92% Ausbeute **4c** als gut kristallisierende Verbindung.

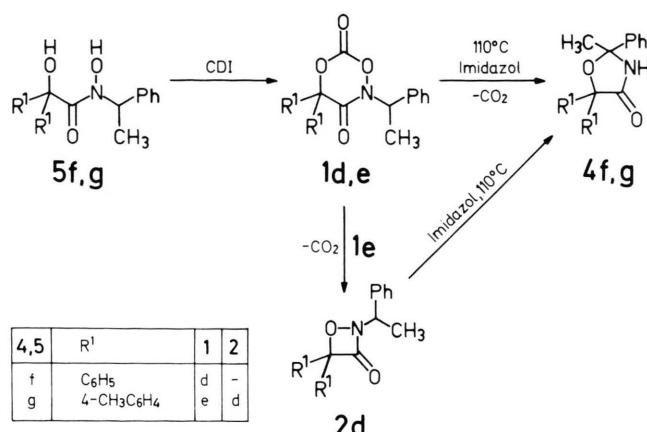
Noch eindrucksvoller ließ sich die imidazolkatalysierte Ringerweiterung von **2** an den Beispielen von

**2b, c** nachweisen, die aus den Hydroxamsäuren **5d, e** unmittelbar nach Vereinigung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol bei lebhafter Entwicklung von Kohlenstoffdioxid entstanden und bei R.T. binnen 24 h glatt in **4d, e** übergingen. Zur Kontrolle rein dargestelltes **2b** ließ sich ebenfalls in Dichlormethan mit einer äquimolaren Menge Imidazol nahezu quantitativ in **4d** überführen.

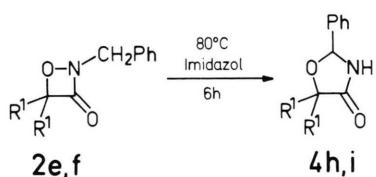
*b) Umwandlung von N-(1-Phenylethyl)-glykolohydroxamsäuren **5f, g** und 2-Benzyl-1,2-oxazetidin-3-onen **2e, f** in 4-Oxazolidinone **4f–i***

Im Vergleich zu dem N-(diphenylmethyl)substituierten **1b**, aus dem sich das entsprechende 4-Oxazolidinon **4b** schon bei R.T. bildete, erwies sich **1d** als weniger reaktiv: erst nach mehrstündigem Erhitzen in Toluol bei Anwesenheit äquimolarer Mengen Imidazols erhielt man die gewünschte Verbindung **4f** in 80% Ausbeute. Auch das durch cyclisierende Carbonylierung von **5g** erhaltene **2d** veränderte sich bei R.T. in Gegenwart von Imidazol nicht, ging jedoch nach 18-stdg. Erhitzen in wasserfreiem Toluol imidazolkatalysiert in **4g** über.

Der Grund für die geringere Reaktivität von **1d** und **2d** gegenüber den N-(diphenylmethyl)substituierten **1b** und **2a** ist in der verminderten Acidität der (N–C–H)-Gruppierung zu suchen. Da die Benzylgruppe eine Mittelstellung zwischen dem Diphenylmethyl- und dem 1-Phenylethylrest einnimmt, haben wir ergänzend auch die 2-Benzyl-1,2-oxazetidin-3-one **2e, f** untersucht und fanden dabei erwartungsgemäß eine im Vergleich zu **2d** größere Umlage-



rungsbereitschaft: innerhalb von 6 h ließen sich **2e,f** in siedendem Benzol nahezu quantitativ in **4h,i** überführen.



2	R <sup>1</sup>	4
e	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	h
f	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	i

### Schlußbemerkung

Die hier beschriebene Ringaufweitung 4,4-diaryl-substituierter 1,2-Oxazetidin-3-one (**2**) zu 4-Oxazolidinonen (**4**) erweitert die Kenntnisse über die Chemie dieser Heterocyclen [8] mit Oxa-β-lactam-Gerüst um einen neuen Aspekt. Sie bietet darüber hinaus eine leistungsfähige Herstellungsmethode für 4-Oxazolidinone mit variabler Arylsubstitution der Ringposition **2** und **4**. Ob und inwieweit diese Reaktion auch auf 2-Alkyl-1,2-oxazetidin-3-one übertragbar ist, wird gegenwärtig untersucht.

### Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Linström-Block, unkorrigiert. – IR: Pye Unicam SP 3-200, KBr und Film. – <sup>1</sup>H-NMR: Varian EM 390, TMS als inn. Standard. –

Säulenchromatographie: Kieselgel (Silica) Woelm, Akt. I, Höhe 20 cm, Ø 1,5 cm.

Die Herstellung der Hydroxamsäuren **5** erfolgte nach Lit. [9].

#### 1. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der N-(Diphenylmethyl)glykolohydroxamsäuren **5a–e** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol

2 mmol der betreffenden Hydroxamsäure **5** werden in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 0,50 g (3 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach beendeter Reaktion wird mit 2N Salzsäure ausgeschüttelt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 100 ml Dichlormethan liefert nach dem Eindampfen i. Vak. die 4-Oxazolidinone **4a–e** als kristalline Substanzen.

##### a) 5,5-Dimethyl-2,2-diphenyloxazolidin-4-on (**4a**)

Aus **5a**. Reaktionszeit 48 h. – Ausb. 95%. – Schmp. 171 °C. – IR (KBr): 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1,23 (s, CH<sub>3</sub>, 6H), 7,20–7,50 (m, 10 aromat. H), 10,15 (s, N–H).

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (267,3)

Ber. C 76,38 H 6,41 N 5,24,  
Gef. C 75,81 H 6,30 N 5,09.

##### b) 2,2,5,5-Tetraphenyloxazolidin-4-on (**4b**)

Aus **5b**. Reaktionszeit 1 h. – Ausb. 92%. – Schmp. 281 °C. – IR (KBr): 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 7,00–7,40 (m, 20 aromat. H).

C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (391,5)

Ber. C 82,44 H 5,41 N 3,52,  
Gef. C 82,77 H 5,42 N 3,47.

c) *5,5-Bis(4-methylphenyl)-2-diphenyloxazolidin-4-on (4c)*

Aus **5c**. Reaktionszeit 36 h. – Ausb. 92%. – Schmp. 246 °C. – IR (KBr): 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 2,30 (s, CH<sub>3</sub>, 6H), 7,00–7,40 (m, 18 aromat. H).

C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (419,5)

Ber. C 83,03 H 6,01 N 3,34,  
Gef. C 83,11 H 6,12 N 3,32.

d) *5,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2,2-diphenyloxazolidin-4-on (4d)*

Aus **5d**. Reaktionszeit 36 h. Unmittelbar nach Vereinigung von **5d** und 1,1-Carbonyldiimidazol zeigt das IR-Spektrum nur eine Carbonylbande bei 1785 cm<sup>-1</sup> für **2b**. – Ausb. 95%. – Schmp. 163 °C. – IR (KBr): 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3,70 (s, OCH<sub>3</sub>, 6H), 6,40–6,75 (m, 18 aromat. H), 10,60 (s, N–H).

C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (451,5)

Ber. C 77,14 H 5,58 N 3,10,  
Gef. C 77,22 H 5,59 N 3,20.

e) *2,2-Diphenyl-5,5-di(3-thienyl)oxazolidin-4-on (4e)*

Aus **5e**. Reaktionszeit 36 h. Unmittelbar nach Vereinigung von **5e** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol zeigt das IR-Spektrum nur eine Carbonylbande bei 1785 cm<sup>-1</sup> für **2c**. – Ausb. 74%. – Schmp. 258 °C. – IR (KBr): 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 6,80–7,60 (m, 16 aromat. H).

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (403,5)

Ber. C 68,46 H 4,25 N 3,47,  
Gef. C 68,40 H 4,20 N 3,37.

f) Arbeitet man den Reaktionsansatz von **5a** bei Reits nach 30 min mit eisgekühlter 2N Salzsäure auf, so erhält man 1,32 g (85%) *4,4-Dimethyl-2-(diphenylmethyl)-1,5,2-dioxazinan-3,6-dion (1a)* mit Schmp. 101 °C (CCl<sub>4</sub>/Petrolether). – IR (KBr): 1800 und 1685 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,60 (s, CH<sub>3</sub>, 6H), 6,90 (s, N–CH), 7,20–7,50 (m, 10 aromat. H).

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (311,4)

Ber. C 69,44 H 5,50 N 4,50,  
Gef. C 69,61 H 5,48 N 4,39.

Aus **1a** erhält man nach 48-stdg. Stehenlassen mit Imidazol in Dichlormethan **4a** (s. Vorschrift 1a).

2. *4,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(diphenylmethyl)-1,2-oxazetidin-3-on (2b)*

2 mmol **5d** werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und 5 min mit getrocknetem Chlorwasserstoff behandelt. Anschließend filtriert man über Kieselgel, verdampft das Lösungsmittel i.Vak. und chromatographiert den Rückstand. Elution mit 100 ml Dichlormethan liefert 0,38 g analysenreines **2b** mit Schmp. 92 °C. – IR (KBr): 1785 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3,80 (s, OCH<sub>3</sub>, 6H), 6,30 (s, N–CH), 6,70–7,40 (m, 18 aromat. H).

C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (451,5)

Ber. C 77,14 H 5,58 N 3,10,  
Gef. C 77,20 H 5,58 N 3,07.

3. *Imidazolkatalysierte Umwandlung von **2b** in **4d***

1 mmol **2b** und 1 mmol Imidazol läßt man in 20 ml Dichlormethan 36 h bei R.T. stehen. Anschließend arbeitet man wie unter 1. beschrieben auf und erhält 0,4 g (89%) *5,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2,2-diphenyloxazolidin-4-on (4d)*, identisch mit der unter 1d aufgeführten Substanz.

4. *4,4-Diphenyl-2-(1-phenylethyl)-1,5,2-dioxazinan-3,6-dion (1d)*

5 mmol **5f** werden in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan mit 6 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Man läßt unter gelegentlichem Schütteln 12h bei R.T. stehen, schüttelt mit 20 ml 2N Salzsäure aus, trocknet die organ. Phase über MgSO<sub>4</sub> und dampft i.Vak. ein. – Ausb. 93%. – Schmp. 99 °C (CCl<sub>4</sub>/Petrolether). – IR (KBr): 1800 und 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,75 (d, CH<sub>3</sub>), 5,80 (q, N–CH), 7,00–7,50 (m, 15 aromat. H).

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (373,4)

Ber. C 73,98 H 5,13 N 3,73,  
Gef. C 73,99 H 5,07 N 3,58.

5. *2-Methyl-2-phenyl-5,5-diphenyloxazolidin-4-on (4f)*

2 mmol **1d** werden in 50 ml wasserfreiem Toluol mit 0,14 g Imidazol 12 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend extrahiert man mit 20 ml 2N Salzsäure, trocknet die organ. Phase über MgSO<sub>4</sub> und engt i.Vak. ein. – Ausb. 80%. – Schmp. 152 °C (Benzol/Cyclohexan). – IR (KBr): 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1,77 (s, CH<sub>3</sub>), 7,10–7,70 (m, 15 aromat. H), 10,10 (s, N–H).

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (329,4)

Ber. C 80,22 H 5,81 N 4,25,  
Gef. C 80,36 H 5,79 N 4,17.

**6. 5,5-Bis(4-methylphenyl)-2-methyl-2-phenyloxazolidin-4-on (4g)**

2 mmol **5g** werden in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 0,5 g 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Man schüttelt um, lässt 16 h bei R.T. stehen, dampft i.Vak. ein und chromatographiert den verbleibenden Rückstand. Elution mit 100 ml Dichlormethan liefert 0,61 g (85%) *4,4-Bis(4-methylphenyl)-2-(1-phenylethyl)-1,2-oxazetidin-3-on* (**2d**) als farbloses Öl; IR (Film):  $1780\text{ cm}^{-1}$ . Man löst das Öl in 50 ml Toluol, versetzt mit 0,14 g Imidazol und erhitzt 18 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird mit 2N Salzsäure ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und i.Vak. eingeengt. – Ausb. 73%. – Schmp. 185 °C (Benzol/Cyclohexan). – IR (KBr):  $1710\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,19 (s,  $\text{CH}_3$ ), 2,30 (s,  $\text{CH}_3$ ), 6,90–7,60 (m, 13 aromat. H), 9,90 (s, N–H).



Ber. C 80,64 H 6,49 N 3,92,  
Gef. C 80,13 H 6,41 N 3,83.

**7. 2-Benzyl-4,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,2-oxazetidin-3-on (2e)**

2 mmol N-Benzyl-N,2-dihydroxy-2,2-bis(4-methoxyphenyl)acetamid [9] werden in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan mit 3 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol behandelt. Nach 3 min wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand chromatographiert. Elution mit 100 ml Dichlormethan liefert 0,72 g (96%) **2e** mit Schmp. 101 °C (Petrolether). – IR (KBr):  $1780\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

3,80 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,77 (s, N– $\text{CH}_2$ ), 6,75–7,40 (m, 13 aromat. H).



Ber. C 73,58 H 5,64 N 3,73,  
Gef. C 73,68 H 5,55 N 3,95.

**8. 5,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyloxazolidin-4-on (4h)**

2 mmol **2e** werden in 50 ml wasserfreiem Benzol mit 0,14 g Imidazol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten schüttelt man mit 20 ml 2N Salzsäure aus, filtriert die organische Phase über Kieselgel und dampft i.Vak. ein. – Ausb. 86%. – Schmp. 101 °C. – IR (KBr):  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,73 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,76 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6,05 (s, N– $\text{CH}-\text{O}$ ), 6,80–7,60 (m, 13 aromat. H), 9,45 (s, N–H).



Ber. C 73,58 H 5,64 N 3,73,  
Gef. C 73,66 H 5,69 N 3,47.

**9. 5,5-Bis(4-methylphenyl)-2-phenyloxazolidin-4-on (4i)**

2 mmol **2f** [10] werden analog Vorschrift 8. umgesetzt. – Ausb. 90%. – Schmp. 150 °C. – IR (KBr):  $1720\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,30 (s,  $\text{CH}_3$ ), 2,38 (s,  $\text{CH}_3$ ), 6,12 (s, N– $\text{CH}-\text{O}$ ), 7,10–7,70 (m, 13 aromat. H), 9,55 (s, N–H).



Ber. C 80,44 H 6,16 N 4,08,  
Gef. C 80,47 H 6,13 N 3,89.

[1] D. Geffken, Synthesis **1981**, 38.

[2] D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 802 (1982).

[3] D. Geffken, Chem.-Ztg. **106**, 442 (1982).

[4] D. Geffken, Chem.-Ztg. **108**, 293 (1984).

[5] D. Geffken, Z. Naturforsch. **38b**, 531 (1983).

[6] H. Uno und M. Kurokawa, Chem. Pharm. Bull. **26**, 549 (1978).

[7] E. C. Taylor, R. J. Clemens, H. M. L. Davies und N. F. Haley, J. Am. Chem. Soc. **103**, 7659 (1981); G. Lawton, C. J. Moody und C. J. Pearson, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 754.

[8] H. Staudinger und S. Jelagin, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 365 (1911); T. Sheradsky, U. Reichmann und M. Frankel, J. Org. Chem. **33**, 3619 (1968); R. C. Kerber und M. C. Cann, J. Org. Chem. **39**, 2552 (1974); G. Kresze und A. Trede, Tetrahedron **1963**, 133 (1963).

[9] D. Geffken und T. Lauterbach, Chem.-Ztg. **109**, 192 (1985).

[10] T. Lauterbach und D. Geffken, Liebigs Ann. Chem., im Druck.