

# Unerwartete Ringschlußreaktionen 2,2-disubstituierter *N*-Alkoxy-3-hydroxypropionamide mit Arylisocyanaten

Detlef Geffken

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,  
Beethovenstr. 55, D-3300 Braunschweig

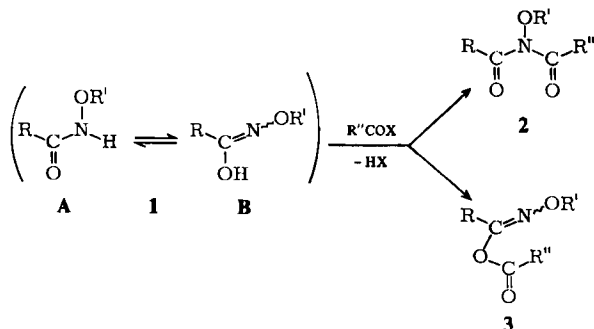
Eingegangen am 24. April 1978

2,2-Disubstituierte *N*-Alkoxy-3-hydroxypropionamide (**8**) reagieren mit Arylisocyanat (**9**) im Molverhältnis 1:2 bei 80°C in Gegenwart von Triethylamin zu 3-Alkoxytetrahydro-2*H*-1,3-oxazin-2,4-dionen (**10**) und 3-Aryltetrahydro-2*H*-1,3-oxazin-2,4-dionen (**11**). Die Cyclisierungsrichtung zu **10** oder **11** wird maßgeblich von der Natur der Substituenten an C-2 von **8** bestimmt. Als Folge der Cyclisierungen lassen sich die Harnstoffe **13** und **14** sowie das 3-Alkoxybiuret **15** isolieren.

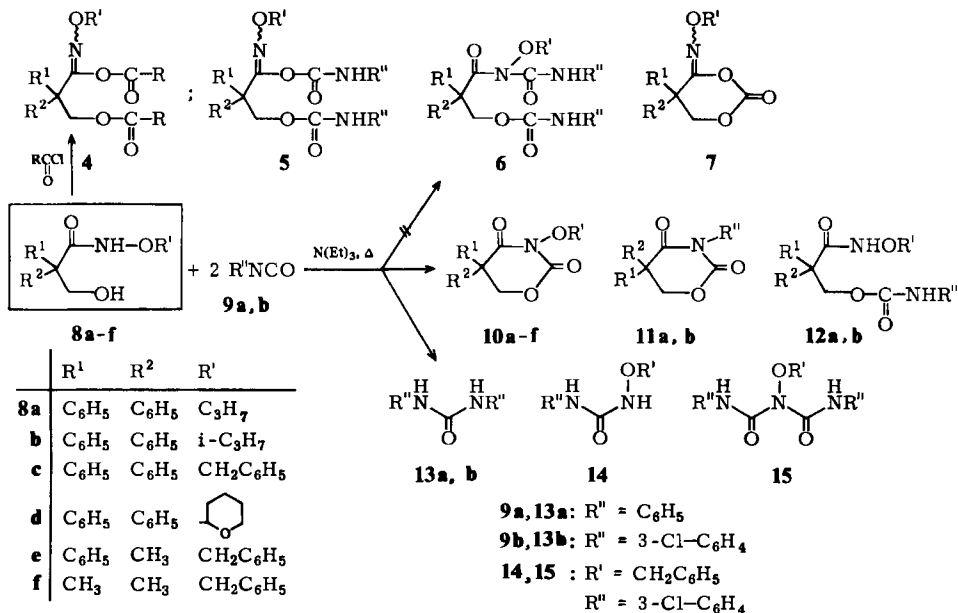
## Unexpected Cyclisations of 2,2-Disubstituted *N*-Alkoxy-3-hydroxypropionamides with Aryl Isocyanates

Treatment of 2,2-disubstituted *N*-alkoxy-3-hydroxypropionamides (**8**) with aryl isocyanates (**9**) in a mole ratio of 1:2 in boiling benzene and in the presence of triethylamine yields 3-alkoxytetrahydro-2*H*-1,3-oxazine-2,4-diones (**10**) and 3-aryltetrahydro-2*H*-1,3-oxazine-2,4-diones (**11**). Formation of **10** and **11** depends largely on the nature of the substituents at C-2 of **8**. In consequence of the cyclisation reactions ureas of type **13** and **14** and the 3-alkoxybiuret **15** are produced.

Acylierungen von *O*-Alkylhydroxamsäuren **1** können bekanntlich sowohl am N-Atom unter Bildung von **2** als auch am Sauerstoffatom der tautomeren Hydroximsäurefunktion **1B** unter Bildung von **3** erfolgen<sup>1)</sup>. Die Produktverteilung wird dabei bestimmt von der Struktur des Alkoxyamids, der Natur des Acylierungsmittels sowie den Reaktionsbedingungen<sup>2,3)</sup>. Im Gegensatz zu den Isoimiden, die leicht unter Acylwanderung in Imide umlagern<sup>4,5)</sup>, sind die Vertreter des Typs **3** stabile Verbindungen, die jedoch bei Vorliegen der *E*-Konfiguration dem eingetretenen Acylrest die Wanderung zum N-Atom erlauben<sup>6)</sup>.



Eigene Untersuchungen haben gezeigt, daß bifunktionelle Alkoxyamide vom Typ **8** mit überschüssigem Säurechlorid in Gegenwart von Triethylamin zu bisacylierten Produkten **4** reagieren<sup>3)</sup>. In Fortführung dieser Untersuchungen interessierte nunmehr das Verhalten von **8** gegenüber Arylisocyanaten im Molverhältnis 1:2<sup>7)</sup>, nachdem frühere Untersuchungen gezeigt hatten, daß entsprechende äquimolare Umsetzungen stets nur 1:1-Addukte vom Urethantyp **12** lieferten<sup>3)</sup>.



	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}'$	$\text{R}''$	Ausb. (%)
<b>10a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_3\text{H}_7$	—	65
<b>b</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	—	61.5
<b>c</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	—	60
<b>d</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$		—	60
<b>e</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	—	35
<b>f</b>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	—	20
<b>11a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	—	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	25
<b>b</b>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	—	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	31
<b>12a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_3\text{H}_7$	$\text{C}_6\text{H}_5$	12
<b>b</b>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	31

Die Umsetzungen von **8a–d** mit 3-Chlorphenyl- bzw. Phenylisocyanat im Überschuß ergaben jedoch entgegen unseren Erwartungen nach mehrstündigem Erhitzen in wasserfreiem Benzol bei Anwesenheit von Triethylamin als Katalysator<sup>9)</sup> nicht die 1:2-Addukte **5** oder **6**, sondern zunächst mit 62–68% Ausbeute die zum eingesetzten Isocyanat korrespondierenden Diarylharnstoffe **13a,b**, deren überraschende Bildung durch die an-

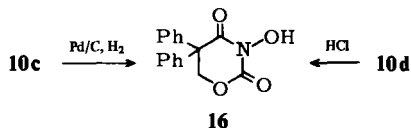
schließlich isolierten Ringschlußprodukte **10a–d** mit der Konstitution eines 5,5-disubstituierten Tetrahydro-2*H*-1,3-oxazin-2,4-dions eine schlüssige Erklärung fand.

Die Konstitutionszuordnung für **10** ließ sich leicht treffen, da für **10a** authentisches Vergleichsmaterial, durch Cyclisierung von **8a** mit Chlorkohlensäureester gewonnen<sup>3)</sup>, vorlag.

In den IR-Spektren von **10a–f** findet man zwei intensive Carbonylbanden bei 1790 bis 1775 und 1740–1720 cm<sup>-1</sup>, während die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren durch ein scharfes Signal der Methylenprotonen des Tetrahydro-2*H*-1,3-oxazin-Gerüsts bei  $\delta$  = 4.6–4.8 charakterisiert sind.

Die Suche nach einem zu **10** isomeren Ringschlußprodukt **7** mit der Konstitution eines 1,3-Dioxans<sup>10)</sup> in der Mutterlauge von **10a** blieb ergebnislos; dagegen ließ sich als definiertes Nebenprodukt **12a** in 12proz. Ausbeute isolieren.

Die unter Erhaltung der N–O-Bindung leicht erzielbare Hydrogenolyse der Benzyl-oxyamidgruppe<sup>12)</sup> konnte erfolgreich auf die Darstellung von **16** aus **10c** übertragen werden; darüber hinaus ließ sich **16** auch durch salzsaure Hydrolyse von **10d** entsprechend Literaturangaben<sup>13)</sup> in guter Ausbeute von 83% gewinnen. Mit Eisen(III)-chlorid zeigt **16** in ethanolischer Lösung eine dichromatrote Färbung, die offenbar typisch für cyclische *N*-Hydroxyimide ist<sup>14)</sup>. Mit einem p*K*<sub>a</sub>-Wert von 6.70 liegt die Acidität von **16** in der für diesen Strukturtyp charakteristischen Größenordnung<sup>12, 17)</sup>.



Zur Klärung der Frage, inwieweit die beschriebene Ringschlußreaktion von **8a–d** durch die zweifache Phenylsubstitution an C-2 begünstigt wurde, lieferten die Umsetzungen von **8e** und **8f** mit 3-Chlorphenylisocyanat unter gleichen Bedingungen einen informativen Beitrag: bemerkenswerte Reaktivitätsunterschiede kündigten sich bereits in der deutlich verminderten Harnstoffbildung an, wobei aus dem Ansatz von **8f** die geringste Menge an **13b** isoliert wurde. Zwar erwiesen sich das aus der Umsetzung von **8e** zunächst isolierte Produkt **11a** und die aus **8f**, nach Abtrennung von **12b**, erhaltene Verbindung **11b** auch als Derivate des Tetrahydro-2*H*-1,3-oxazin-2,4-dions; allerdings war ihnen aufgrund der elementaranalytischen Daten, der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren und der IR-Spektren, die in Übereinstimmung mit Literaturdaten<sup>18)</sup> zwei Carbonylbanden bei 1765–1760 und 1720 cm<sup>-1</sup> zeigen, die Konstitution **11** zuzuordnen.

Während **10e** schließlich in 35proz. Ausbeute isoliert wurde, führte die weitere fraktionierende Kristallisation des Reaktionsansatzes von **8f** zunächst zum Benzyloxyharnstoff **14**<sup>19)</sup> und zum Benzyloxybiuret **15**. Durch säulenchromatographische Auftrennung des Kolbenrückstandes erhielt man das Ringschlußprodukt **10f** in 20proz. Ausbeute.

Die Konstitution **15** ergibt sich zweifelsfrei aus den spektroskopischen Daten (IR und <sup>1</sup>H-NMR), die in Einklang mit Literaturbefunden<sup>20)</sup> stehen.

Die Identifizierung der verschiedenen Nebenprodukte gestattet eine Interpretation des zu **10** bzw. **11** führenden Reaktionsablaufs<sup>21)</sup>: Da die monocarbamoylierten Verbindungen **12a, b** nicht unter Baseneinfluß (Triethylamin, Pyridin) zum Typ **10** oder **11**

cyclisieren<sup>22)</sup>, vielmehr unverändert zurückerhalten werden, erscheint ein Ringschlußmechanismus über ein zweifach carbamoyliertes Zwischenprodukt **6** mit *N*-Acylharnstoff-Struktur wahrscheinlich.

Die Cyclisierungsrichtung wird entscheidend bestimmt von der Substitution an C-2 der Alkoxyamide. Dies wird durch die unterschiedliche Produktbildung eindrucksvoll belegt: während bei den Derivaten **8a–d** der 2-Phenyltropasäure der nucleophile Angriff des Hydroxamsäurestickstoffs auf die Carbonylgruppe der Urethanfunktion dominiert, führt der Ersatz einer oder beider Phenylsubstituenten durch Methyl zum konkurrierenden Angriff des Urethanstickstoffs auf das Carbonylkohlenstoffatom der Hydroxamsäuregruppierung. Der bei diesem Schritt austretende Benzyloxyharnstoff **14** läßt sich im Reaktionsgemisch nachweisen<sup>23)</sup>.

Herrn Prof. Dr. G. Zinner danke ich sehr herzlich für die großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit. Mein Dank gilt ferner dem *Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig* für die Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren sowie Fräulein G. Schwarz für die Ausführung der potentiometrischen Titrationen.

## Experimenteller Teil

IR: Leitz-Unicam SP 200 G, KBr. — <sup>1</sup>H-NMR: Varian T 60, TMS als innerer Standard. — Schmelzpunkte: Kofler-Heiztisch. — Säulenchromatographie: Kieselgel Silica Woelm 100–200, Akt. I, Höhe 50 cm, Ø 1.5 cm. — Potentiometrische p*K*<sub>a</sub>-Bestimmung: Titration einer wäßrigen Lösung mit 0.1 N NaOH in carbonatfreiem Medium; Aufzeichnung der Titrationskurve mit Potentiograph E 436 Metrohm.

Die Herstellung der *N*-Alkoxy-3-hydroxypropionamide **8a–f** erfolgte nach Literaturvorschriften<sup>18b)</sup>; die bislang noch unbekannten **8b**, **8d** und **8e** sind unter Vorschrift 1a–c) beschrieben.

1a) 3-Hydroxy-*N*-isopropoxy-2,2-diphenylpropionamid (**8b**): Aus 3-Hydroxy-2,2-diphenylpropionsäure<sup>25)</sup>, Isopropoxyamin und Dicyclohexylcarbodiimid in THF. Ausb. 65%. Schmp. 124 bis 125 °C (Chloroform/Cyclohexan).

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (299.4) Ber. C 72.22 H 7.07 N 4.68 Gef. C 72.13 H 7.23 N 4.45

1b) 3-Hydroxy-2,2-diphenyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-2-pyraniloxy)propionamid (**8d**): Aus 3-Hydroxy-2,2-diphenylpropionsäure, Tetrahydro-2*H*-2-pyraniloxyamin<sup>13)</sup> und Dicyclohexylcarbodiimid in THF. Ausb. 75%. Schmp. 148–149 °C (Benzol).

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (341.4) Ber. C 70.35 H 6.79 N 4.11 Gef. C 70.24 H 6.78 N 4.35

1c) *N*-Benzyloxy-2-methyltropasäureamid (**8e**): Aus 2-Methyltropasäure<sup>26)</sup>, Benzyloxyamin und Dicyclohexylcarbodiimid in THF. Ausb. 65%. Schmp. 78 °C (Ether/Cyclohexan).

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (285.3) Ber. C 71.56 H 6.71 N 4.91 Gef. C 71.93 H 6.97 N 4.99

2. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von **8a–f** mit **9a** oder **9b**: 10 mmol *N*-Alkoxyamid **8** werden in 50 ml wasserfreiem Benzol gelöst (suspendiert). Man versetzt mit 5 ml Triethylamin und 20 mmol Phenylisocyanat oder 3-Chlorphenylisocyanat und erhitzt anschließend 5 h zum Rückfluß. Nach dem Erkalten wird vom ausgefallenen Diarylharnstoff abgetrennt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand entsprechend 2a–f) aufgearbeitet.

2a) Der ölige Rückstand der Umsetzung von **8a** mit **9a** wird mit CCl<sub>4</sub> versetzt und zur Kristallisation 24 h im Kühlschrank aufbewahrt. Man erhält 2.1 g 5,5-Diphenyl-3-propoxytetrahydro-2*H*-1,3-oxazin-2,4-dion (**10a**). Farblose Kristalle vom Schmp. 160–161 °C (Chloroform/Cyclo-

hexan). — IR (KBr): 1780 und 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.00 (t,  $\text{CH}_3$ ), 1.68 (m,  $\text{CH}_2$ ), 4.00 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 4.74 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 7.10–7.56 (m, 10H arom.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (325.4) Ber. C 70.14 H 5.89 N 4.31 Gef. C 70.58 H 5.74 N 4.21

Das Filtrat von **10a** liefert nach mehrtägigem Stehenlassen bei tiefer Temperatur 0.5 g 2,2-Diphenyl-3-phenylcarbamoyloxy-N-propoxypropionamid (**12a**). Farblose Kristalle vom Schmp. 126 °C (Chloroform/Petrolether). — IR (KBr): 1705 und 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  (418.5) Ber. C 71.75 H 6.26 N 6.70 Gef. C 71.66 H 6.38 N 6.36

2b) Der Rückstand der Umsetzung von **8b** mit **9b** wird in  $\text{CCl}_4$ /Cyclohexan unter Erwärmen gelöst und zur Kristallisation beiseite gestellt. 2.0 g 3-Isopropoxy-5,5-diphenyltetrahydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (**10b**). Farblose Kristalle vom Schmp. 110–112 °C (Cyclohexan). — IR (KBr): 1775 und 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.30 (d,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (sept, O–CH), 4.77 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 7.00–7.55 (m, 10H arom.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (325.4) Ber. C 70.14 H 5.89 N 4.31 Gef. C 69.93 H 5.95 N 4.11

2c) Der Rückstand der Umsetzung von **8c** mit **9b** wird in  $\text{CCl}_4$ /Ether gelöst. Nach mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank erhält man 2.24 g 3-Benzoyloxy-5,5-diphenyltetrahydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (**10c**). Farblose Kristalle vom Schmp. 146 °C (Ether/Chloroform). — IR (KBr): 1780 und 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.62 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 5.04 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 7.03 bis 7.58 (m, 15H arom.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (373.4) Ber. C 73.98 H 5.13 N 3.75 Gef. C 74.14 H 5.32 N 3.92

2d) Aus dem in Ether/Petrolether gelösten Rückstand der Umsetzung von **8d** mit **9b** kristallisieren bei mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank 2.2 g 5,5-Diphenyl-3-(tetrahydro-2H-2-pyranyloxy)/tetrahydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (**10d**). Farblose Kristalle vom Schmp. 141 °C (Benzol/Cyclohexan). — IR (KBr): 1785 und 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.46–2.10 (m,  $\text{CH}_2$ ), 3.43–4.60 (m,  $\text{OCH}_2$ ), 4.80 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 5.30 (s, O–CH–O), 7.10–7.52 (m, 10H arom.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (367.4) Ber. C 68.65 H 5.76 N 3.81 Gef. C 69.13 H 5.86 N 3.92

2e) Der Rückstand der Umsetzung von **8e** mit **9b** wird in Ether/Cyclohexan gelöst. Nach 24stdg. Stehenlassen im Kühlschrank erhält man 0.8 g 3-(3-Chlorphenyl)-5-methyl-5-phenyltetrahydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (**11a**). Farblose Kristalle vom Schmp. 191–193 °C (Benzol/Cyclohexan). — IR (KBr): 1765 und 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.57 (s,  $\text{CH}_3$ ), 4.73 (q,  $\text{OCH}_2$ ;  $J_{\text{AB}}$  = 12 Hz), 7.0–7.53 (m, 9H arom.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$  (315.8) Ber. C 64.67 H 4.47 Cl 11.23 N 4.44

Gef. C 64.28 H 4.63 Cl 11.37 N 4.47

Die Mutterlauge von **11a** engt man ein, versetzt mit wenig Chloroform und n-Hexan und stellt zur Kristallisation in den Kühlschrank. Man erhält 1.3 g 3-Benzoyloxy-5-methyl-5-phenyltetrahydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (**10e**). Farblose Kristalle vom Schmp. 88–90 °C (Chloroform/n-Hexan). — IR (KBr): 1770 und 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.52 (s,  $\text{CH}_3$ ), 4.40 (q,  $\text{OCH}_2$ ;  $J_{\text{AB}}$  = 12 Hz), 5.1 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 7.27–7.60 (m, 10H arom.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (311.3) Ber. C 69.45 H 5.50 N 4.50 Gef. C 69.73 H 5.39 N 4.50

2f) Der Rückstand der Umsetzung von **8f** mit **9b** wird in Ether gelöst und mit wenig Petrolether versetzt. Man erhält 1.15 g N-Benzoyloxy-3-(3-chlorphenylcarbamoyloxy)-2,2-dimethylpropionamid (**12b**). Farblose Kristalle vom Schmp. 158–159 °C (Ether/ $\text{CCl}_4$ ). — IR (KBr): 3360 und 3180 (N–H); 1725, 1700 und 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$  (376.8) Ber. C 60.56 H 5.61 N 7.43 Gef. C 60.23 H 5.77 N 7.15

Die Mutterlauge von **12b** wird eingedampft, das verbleibende Öl in Ether gelöst und 48 h im Eisfach stehengelassen. Man erhält 1.7 g eines Kristallgemisches, das mit kaltem Methanol mehrmals gewaschen wird. Der Filtrerrückstand besteht aus 3-Benzyl-*oxy*-1,5-bis(3-chlorphenyl)biuret (**15**), das man aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 134°C. — IR (KBr): 3360 (N—H); 1740 und 1675 cm<sup>-1</sup> (C=O). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.17 (s, OCH<sub>2</sub>), 7.10–7.63 (m, 13H arom.).

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (430.3) Ber. C 58.62 H 3.98 Cl 16.48 N 9.77

Gef. C 58.40 H 4.17 Cl 16.85 N 9.49

Das methanolische Filtrat von **15** wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mehrmals aus Cyclohexan/CCl<sub>4</sub> umkristallisiert. Man erhält 0.8 g 3-(3-Chlorphenyl)-5,5-dimethyltetrahydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (**11b**). Farblose Kristalle vom Schmp. 105–107°C. — IR (KBr): 1760 und 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44 (s, CH<sub>3</sub>), 4.24 (s, OCH<sub>2</sub>), 7.10–7.47 (m, 4H arom.).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub> (253.7) Ber. C 56.82 H 4.47 Cl 13.97 N 5.52

Gef. C 56.82 H 4.76 Cl 13.78 N 5.22

Die Mutterlauge des Kristallgemisches **11b/15** liefert nach Zugabe von n-Hexan 0.5 g 1-Benzyl-*oxy*-3-(3-chlorphenyl)harnstoff (**14**). Aus Benzol farblose Kristalle vom Schmp. 107–108°C; Lit.<sup>19)</sup>: 106–107°C. — IR (KBr): 3310 und 3210 (N—H), 1655 cm<sup>-1</sup> (C=O). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.98 (s, OCH<sub>2</sub>), 6.86–7.88 (m, 9H arom.), 9.01 (s, N—H) und 9.69 (s, N—H).

Der verbleibende Kolbenrückstand von **14** wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgetrennt: Elution mit 100 ml Dichlormethan gibt geringe Mengen **12b**. Anschließend Elution mit 200 ml Ether/Dichlormethan (50:50) liefert 0.5 g 3-Benzyl-*oxy*-5,5-dimethyltetrahydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (**10f**). Farblose Kristalle vom Schmp. 70–71°C (Cyclohexan). — IR (KBr): 1780 und 1740 cm<sup>-1</sup> (C=O). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23 (s, CH<sub>3</sub>), 3.96 (s, OCH<sub>2</sub>), 5.10 (s, OCH<sub>2</sub>), 7.26–7.50 (m, 5H arom.).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (249.3) Ber. C 62.64 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.43 H 5.84 N 5.92

### 3. 3-Hydroxy-5,5-diphenyltetrahydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (**16**)

a) Durch salzsaure Hydrolyse von **10d**: 1.1 g **10d** (3 mmol) werden in 100 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 20 ml 5 N HCl wird 15 min auf 60°C erwärmt, anschließend i. Vak. eingeeengt und mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird eingedampft und der feste Rückstand aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (83%).

b) Durch katalytische Hydrierung von **10c**: 1.1 g **10c** (3 mmol) werden in 50 ml Dioxan über 200 mg 10% Pd/C hydriert. Nach Aufnahme der äquivalenten Menge Wasserstoff wird filtriert, das Filtrat eingedampft und das resultierende Öl aus Benzol/Cyclohexan kristallisiert. Ausb. 0.62 g (73%). Farblose Kristalle vom Schmp. 167–169°C. — IR (KBr): 3290 cm<sup>-1</sup> (O—H), 1793 und 1705 cm<sup>-1</sup> (C=O). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.76 (s, OCH<sub>2</sub>), 7.10–7.43 (m, 10H arom.). — pK<sub>a</sub> = 6.70.

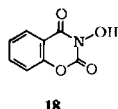
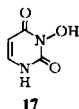
C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (283.3) Ber. C 67.84 H 4.63 N 4.93 Gef. C 67.63 H 4.80 N 4.92

4. Versuche zur basenkatalysierten Cyclisierung von **12a** und **12b**: 5 mmol **12a** bzw. **12b** werden in einer Mischung von 50 ml wasserfreiem Benzol und 5 ml wasserfreiem Triethylamin oder 5 ml wasserfreiem Pyridin 5 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, wobei die unveränderten Ausgangsverbindungen **12a** und **12b** zurückgewonnen werden.

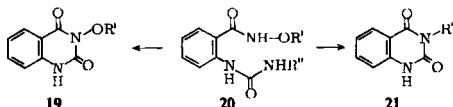
## Literatur

- <sup>1)</sup> M. T. W. Hearn und A. D. Ward, Aust. J. Chem. **22**, 161 (1969).
- <sup>2)</sup> D. G. Mc Carthy und A. F. Hegarthy, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1977**, 1080.
- <sup>3)</sup> D. Geffken, Dissertation, Techn. Univ. Braunschweig 1972.

- <sup>4)</sup> D. Y. Curtin und L. L. Miller, J. Am. Chem. Soc. **89**, 637 (1967).  
<sup>5)</sup> J. S. P. Schwarz, J. Org. Chem. **37**, 2906 (1972).  
<sup>6)</sup> D. G. Mc Carthy und A. F. Hegarthy, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1977**, 1085.  
<sup>7)</sup> Die strukturell mit Alkoxyamiden vergleichbaren *N*-monosubstituierten Säureamide reagieren mit Isocyanaten im allgemeinen zu *N*-Acylharnstoffen; die isomeren *O*-Acylderivate werden als instabile Zwischenstufen für einige andere Reaktionsprodukte diskutiert<sup>8)</sup>.  
<sup>8)</sup> B. Kühn, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **17**, 2880 (1884); P. F. Wiley, J. Am. Chem. Soc. **71**, 1310 (1949); W. Logemann, D. Artini, G. Tosolini und F. Piccinini, Chem. Ber. **91**, 951 (1958); W. Logemann und D. Artini, ebenda **91**, 2574 (1958).  
<sup>9)</sup> D. P. N. Satchell und R. S. Satchell, Chem. Soc. Rev. **4**, 231 (1975).  
<sup>10)</sup> Einige Vertreter dieses Typs konnten kürzlich auf anderem Wege dargestellt werden<sup>11)</sup>.  
<sup>11)</sup> D. Geffken, in Vorbereitung.  
<sup>12)</sup> D. E. Ames und T. F. Grey, J. Chem. Soc. **1955**, 631; T. Fujii, K. Sakamoto, S. Kawakatsu und T. Itaya, Chem. Pharm. Bull. **24**, 655 (1976); N. H. Anderson, W. D. Ollis, J. E. Thorpe und A. D. Ward, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 825; T. Kolasa und A. Chimiak, Tetrahedron **33**, 3285 (1977).  
<sup>13)</sup> R. N. Warriner und E. N. Cain, Angew. Chem. **78**, 491 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 511 (1966); R. Brettell und D. P. Cummings, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1977**, 2385.  
<sup>14)</sup> Die gleiche Farbreaktion findet man beispielsweise auch beim 3-Hydroxyuracil **17**<sup>15)</sup> sowie beim Benzoxazinderivat **18**<sup>16)</sup>.



- <sup>15)</sup> W. Klötzer, Monatsh. Chem. **95**, 1729 (1964).  
<sup>16)</sup> American Cyanamid Co. (Erf. Wm. B. Wright) US-Pat. 2714105 (26. Juli 1955) [Chem. Abstr. **50**, P 12120 b (1956)].  
<sup>17)</sup> B. E. Hackley, R. Plapinger, M. Stolberg und T. Wagner-Jauregg, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3651 (1955): im Gegensatz zu dem dort für **18**, ohne Angabe der Bestimmungsmethode, erwähnten  $pK_s$ -Wert von 6,4, ermittelten wir durch potentiometrische Titration in wäßriger Lösung einen  $pK_s$ -Wert von 6,08.  
<sup>18)</sup> <sup>18a)</sup> E. Testa und L. Fontanella, Liebigs Ann. Chem. **626**, 121 (1959). — <sup>18b)</sup> D. Geffken und G. Zinner, Chem. Ber. **106**, 2246 (1973).  
<sup>19)</sup> J. H. Cooley, P. T. Jacobs, J. R. Fischer und S. Jeppeson, J. Chem. Eng. Data **1974**, 100.  
<sup>20)</sup> G. Zinner, R.-O. Weber und W. Ritter, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **298**, 869 (1965); G. Zinner, R. Stoffel, M. Hitze und R.-O. Weber, ebenda **302**, 958 (1969).  
<sup>21)</sup> Eine der cyclisierenden Carbonylierung von **8** entsprechende Ringschlußreaktion beschrieben A. Einhorn und J. Schmidlein bereits 1902 am Beispiel der Umsetzung von Salicylamid mit überschüssigem Phenylisocyanat; allerdings besteht infolge der fehlenden Ausbeuteangabe keine Klarheit über das Ausmaß der Cyclisierung zum 3*H*-1,3-Benzoxazin-2,4-dion: A. Einhorn und J. Schmidlin, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **35**, 3653 (1902).  
<sup>22)</sup> 2-Acylaminobenzoesäure-alkoxyamide **20** lassen sich beispielsweise leicht unter Basenkatalyse zu entweder **19** oder **21** cyclisieren: E. Wolf und H. Kohl, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 1245.



- <sup>23)</sup> Der nucleophile Austausch der Benzyloxyaminygruppe gegen amidisch gebundenen Stickstoff als Ergebnis einer Cyclisierung wurde kürzlich auch von Hearn und Ward<sup>24)</sup> beobachtet.  
<sup>24)</sup> M. T. W. Hearn und A. D. Ward, Aust. J. Chem. **30**, 2031 (1977).  
<sup>25)</sup> H. E. Zaugg und B. W. Horrom, J. Am. Chem. Soc. **72**, 3004 (1950).  
<sup>26)</sup> A. Vecchi und G. Melone, J. Org. Chem. **24**, 109 (1959).