

### 33. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

12. Mitteilung<sup>1)</sup>.

#### Synthese von 4-Oxazolidonen aus Diacetyl und Ketoncyanhydrinen.

#### Vergleichende Untersuchung der IR.-Absorptionsspektren

von K. Eichenberger, E. Ganz und J. Druey.

(14. XII. 54.)

Im Jahre 1881 wurde von *Böttinger*<sup>2)</sup> die durch Schwefelsäure katalysierte Umsetzung von Brenztraubensäure mit Benzonitril und Benzylecyanid beschrieben. Er erhielt dabei die  $\alpha,\alpha$ -Di-benzoylamino-propionsäure (**1**) resp. die  $\alpha,\alpha$ -Di-phenylacetamino-propionsäure (**2**). Diese später von *Bergmann*<sup>3)</sup> und von *King & McMillan*<sup>4)</sup> wieder aufgegriffene Reaktion schien uns bei geeigneter Wahl der Ausgangsstoffe für die Gewinnung von Substanzen mit zentralhemmenden Eigenschaften von Interesse. Es sei vorweggenommen, dass wir wohl einige solche Effekte im Laufe unserer Untersuchungen erzielen konnten, dass ihr Ausmass aber für eine praktische Verwertung nicht in Frage kam. Vom chemischen Standpunkt aus waren vor allem die Reaktionen von Diacetyl mit Ketoncyanhydrinen interessant, die in Anlehnung an die oben erwähnten Arbeiten durchgeführt wurden.

Bei der Umsetzung von 1 Mol Diacetyl mit 2 Molen Acetoncyanhydrin in 90-proz. Schwefelsäure entstand nur in kleiner Menge das erwartete 2,2-Di-( $\alpha$ -oxy-isobutyrylamino)-butanon-(3) (**3**). Als Hauptprodukt wurde eine in organischen Lösungsmitteln leichter lösliche Verbindung mit wesentlich tieferem Schmelzpunkt isoliert, deren Analyse auf die Bruttoformel  $C_8H_{13}O_3N$  stimmte. Von den für dieses Umsetzungsprodukt möglichen Strukturformeln (**3a**), (**3a'**) und (**3a''**) konnten die offenen Strukturen **3a'** und **3a''** ausgeschieden werden, da die Substanz im UV.-Absorptionsspektrum nur die Bande eines gesättigten Ketons aufwies. ( $\lambda_{\max} = 295 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon_{\max} = 60$ ). Wir nahmen deshalb für das Umsetzungsprodukt die Konstitution eines 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-4-oxazolidons (**3a**) an. Dies war insofern auch naheliegend, als unsere Reaktion der von *E. Fischer*<sup>5)</sup> erstmals beschriebenen Umsetzung von Milchsäurenitril und Benzaldehyd in ätherischer Salzsäure ähnlich ist, bei welcher, wie *Davies et al.*<sup>6)</sup> kürzlich

<sup>1)</sup> 11. Mitteilung, *J. Druey & P. Schmidt*, *Helv.* **37**, 1828 (1954).

<sup>2)</sup> *C. Böttinger*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **14**, 1599 (1881).

<sup>3)</sup> *M. Bergmann & K. Grafe*, *Z. physiol. Chem.* **187**, 187 (1930).

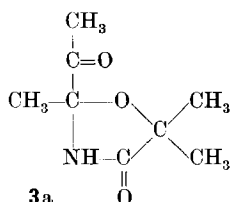
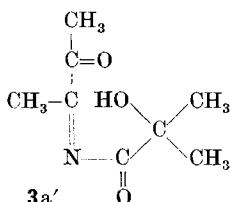
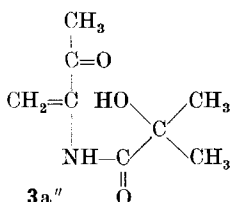
<sup>4)</sup> *J. A. King & Fr. H. McMillan*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 833 (1950).

<sup>5)</sup> *E. Fischer*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **29**, 213 (1896).

<sup>6)</sup> *W. Davies, T. H. Ramsay & E. R. Stove*, *J. chem. Soc.* **1949**, 2633.



zeigen konnten, das 2-Phenyl-5-methyl-4-oxazolidon entsteht<sup>1)</sup>. In vollständig analoger Weise wie mit Acetonecyanhydrin verliefen die Umsetzungen mit den Cyanhydrinen des Äthyl-methyl-ketons, des Diäthylketons und des Cyclopentanons. Man erhielt in kleiner Ausbeute die Di-acylamino-Derivate **4**, **5**, **6** und als Hauptprodukt die entsprechenden 2-Acetyl-4-oxazolidone **4a**, **5a** und **6a**.



Die Annahme, dass in den Reaktionsprodukten **3a**–**6a** tatsächlich ein 4-Oxazolidon-Ringsystem vorliegt, konnten wir durch eine Reihe von Umsetzungen, die nun im folgenden beschrieben werden, und durch vergleichende Untersuchungen der IR.-Absorptionsspektren sicherstellen.

Die Ketongruppierung wurde in den Produkten **3a** und **4a** durch Überführung in die Thiosemicarbazone **12** und **13** nachgewiesen. Mit Silberoxyd und Methyljodid ergab Verbindung **3a** in sehr guter Ausbeute ein Methoxy-Derivat **14**, während die Umsetzung in alkalischem Milieu mit Dimethylsulfat zum N-Methyl-Derivat **17** führte. Bei der Acetylierung von **3a** und **6a** entstanden, wie im folgenden aus den IR.-Spektren ersichtlich ist, die N-Acetyl-Derivate **19** und **20**.

Mit Äthandithiol liess sich Verbindung **3a** in das Äthylendithio-ketal<sup>2)</sup> (**7**) überführen. Dieses konnte mit *Raney*-Nickel in guter Ausbeute zum 2,5,5-Trimethyl-2-äthyl-oxazolidon-(4) (**8**) reduziert werden. Zur Identifikation wurde das Oxazolidon **8** aus Äthyl-methyl-keton und  $\alpha$ -Oxy-isobuttersäure-amid nach der Methode von *H. O. L. Fischer*<sup>3)</sup> zur Herstellung von 2,5,5-trisubstituierten 4-Oxazolidonen bereitet. Die beiden Produkte waren im Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR.-Absorptionsspektrum identisch.

Wie aus diesen Umsetzungen hervorgeht, ist die Konstitution der Umsetzungsprodukte von Diacetyl und Ketonecyanhydrinen als 2-Acetyl-2-methyl-4-oxazolidone weitgehend gesichert. Um bessere Vergleichsmöglichkeiten für die Untersuchung der IR.-Absorptionsspektren unserer neuen Verbindungen zu haben, wurden von den 2,2,5,5-tetrasubstituierten 4-Oxazolidonen, welche unseres Wissens in der

<sup>1)</sup> *E. Fischer* (l. c.) nahm für dieses Umsetzungsprodukt die Formel eines „Benzylidenlactamids“ an.

<sup>2)</sup> Vgl. *H. Hauptmann*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 562 (1947).

<sup>3)</sup> *H. O. L. Fischer, G. Dangschat & H. Stettiner*, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1032 (1932).

Literatur nur sehr spärlich beschrieben sind<sup>1)</sup>, drei weitere Vertreter hergestellt, nämlich das 2,2-Dimethyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (**9**), das 2,2,5,5-Tetra-äthyl-oxazolidon-(4) (**10**) und das 2-Methyl-2-chlor-methyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (**11**). Die Bereitung der Methoxy-derivate **15** und **16**, der N-Acetyl-Derivate **21** und **22** und der N-Methylverbindung **18** verlief analog wie in der Reihe der 2-Acetyl-4-oxazolidone.

Zum Beweis, dass die Umsetzungen von  $\alpha$ -Oxy-amiden mit Ketonen zu 4-Oxazolidonen führen und nicht zu offenen Strukturen (etwa nach der Art von *Schiff*'schen Basen, ohne Beteiligung der  $\alpha$ -Hydroxylgruppe), hatte man bis jetzt fast ausschliesslich chemische Argumente verwendet<sup>2)3)4)</sup>. Die ausgedehnte Untersuchung der IR.-Spektren unserer Verbindungen hat nun nicht nur die Zuordnung von charakteristischen Absorptionsbanden zu bestimmten Strukturelementen ermöglicht, sondern auch einen zusätzlichen Beweis zu der Konstitution dieser Verbindungen als 4-Oxazolidone geliefert. In Fig. 1 und 2 sind die wichtigsten Spektren aufgezeichnet<sup>5)</sup>. In Tabelle 1 sind die Absorptionsbanden der untersuchten Verbindungen eingetragen.

Das Spektrum von 2,2-Dimethyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (**9**) (Fig. 1a) zeigt Banden bei 3,15, 3,26 und 5,84  $\mu$ , welche für sekundäre Amide typisch sind<sup>6)</sup>. Die bekannte Aufspaltung der durch Wasserstoff-Brückenbindung stark nach grossen Wellenlängen verschobenen NH-Bande verunmöglicht jedoch im vorliegenden Fall einen sicheren Ausschluss der nicht cyclisierten Form. Das Fehlen einer C=N-Bande bei ca. 6  $\mu$  sowie der für offene sekundäre Amide charakteristischen Amid-II-Bande im Bereich 6,45–6,62  $\mu$  bestätigt dagegen die Oxazolidonstruktur mit Sicherheit. Die Carbonylbande liegt etwas kurzwelliger als in  $\gamma$ -Lactamen (ca. 5,88  $\mu$ ). Drei weitere analog aufgebaute Verbindungen, (**8**), (**10**) und (**11**) (siehe Tab. 1), zeigen dieselben Banden.

Das Spektrum des 2-Acetyl-2,5,5-Trimethyl-oxazolidons-(4) (**3a**) (Fig. 2a) ist ganz entsprechend; die Carbonylbande der Seitenkette ist im Originalspektrum als Inflexion der Bande 5,79  $\mu$  erkennbar, währenddem die sich nur durch andere Substituenten unterscheidenden Verbindungen (**5a**) und (**6a**) deutliche Doppelbanden aufweisen.

<sup>1)</sup> Bekannt sind das 2,5-Dimethyl-2,5-diphenyl-oxazolidon-(4) (*H. Staudinger & L. Ruzicka*, Liebigs Ann. Chem. **380**, 278 (1911), und der 2,2-Dimethyl-4-keto-oxazolidin-5,5-diacetaldehyd (*H. O. L. Fischer & G. Dschangat*, Helv. **17**, 1196 (1934)).

<sup>2)</sup> Vgl. *H. O. L. Fischer et al.*, l. c.

<sup>3)</sup> *H. Staudinger & L. Ruzicka*, Liebigs Ann. Chem. **380**, 278 (1911).

<sup>4)</sup> *W. Davies, T. H. Ramsay & E. R. Stove*, J. chem. Soc. **1949**, 2633. Diese Autoren hatten zur Sicherstellung der Konstitution des 2-Phenyl-5-methyl-oxazolidons-(4) und des 2,5-Diphenyl-oxazolidons-(4) die IR.-Spektren beigezogen.

<sup>5)</sup> Die IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrographen Modell 21 (NaCl-Prisma, Resolution 4, Response 1/1, Suppression 1, Speed 2 Min./ $\mu$ ) mit 0,12-m. Lösungen in Tetrachlorkohlenstoff bei einer Schichtdicke von 0,2 mm aufgenommen.

<sup>6)</sup> Vgl. *L. J. Bellamy*, The Infra-Red Spectra of Complex Molecules, London 1954, S. 175 ff.

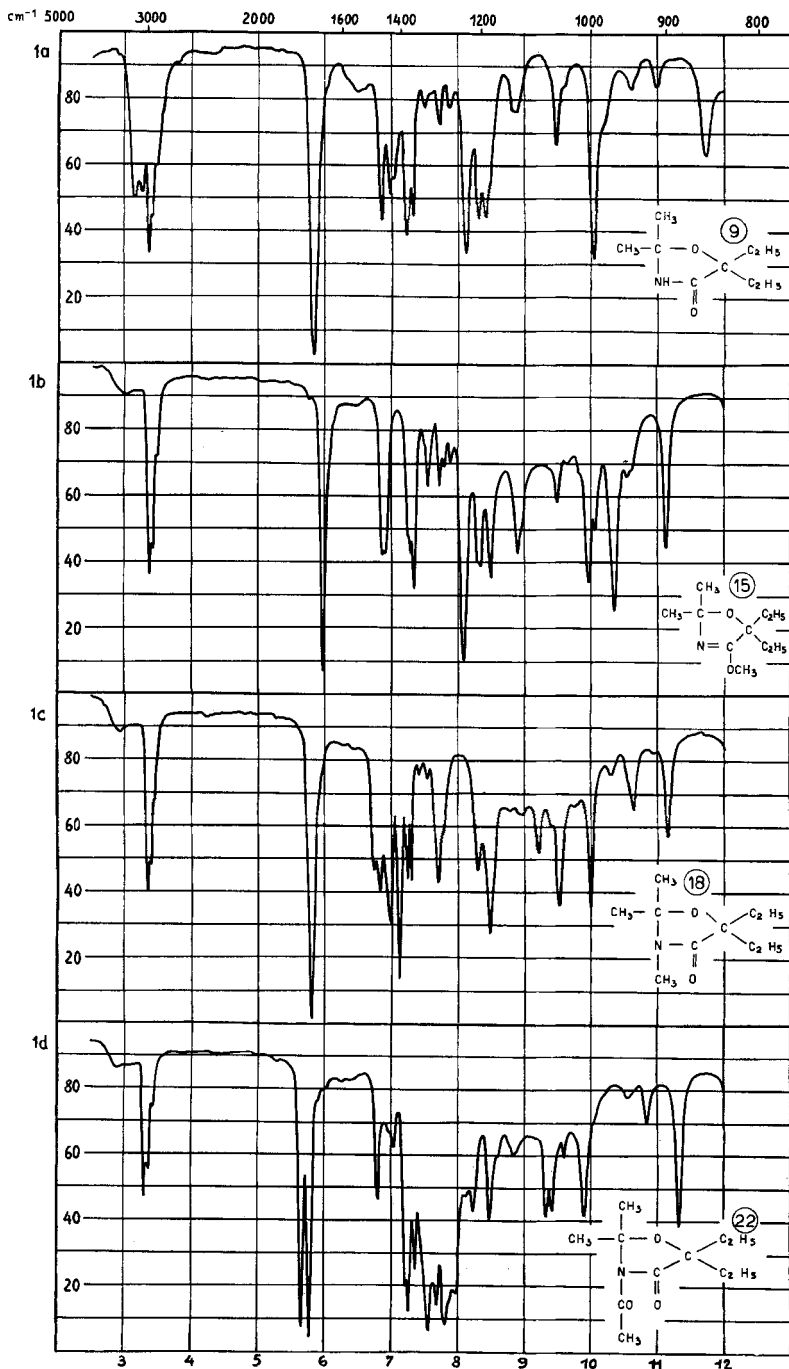


Fig. 1.

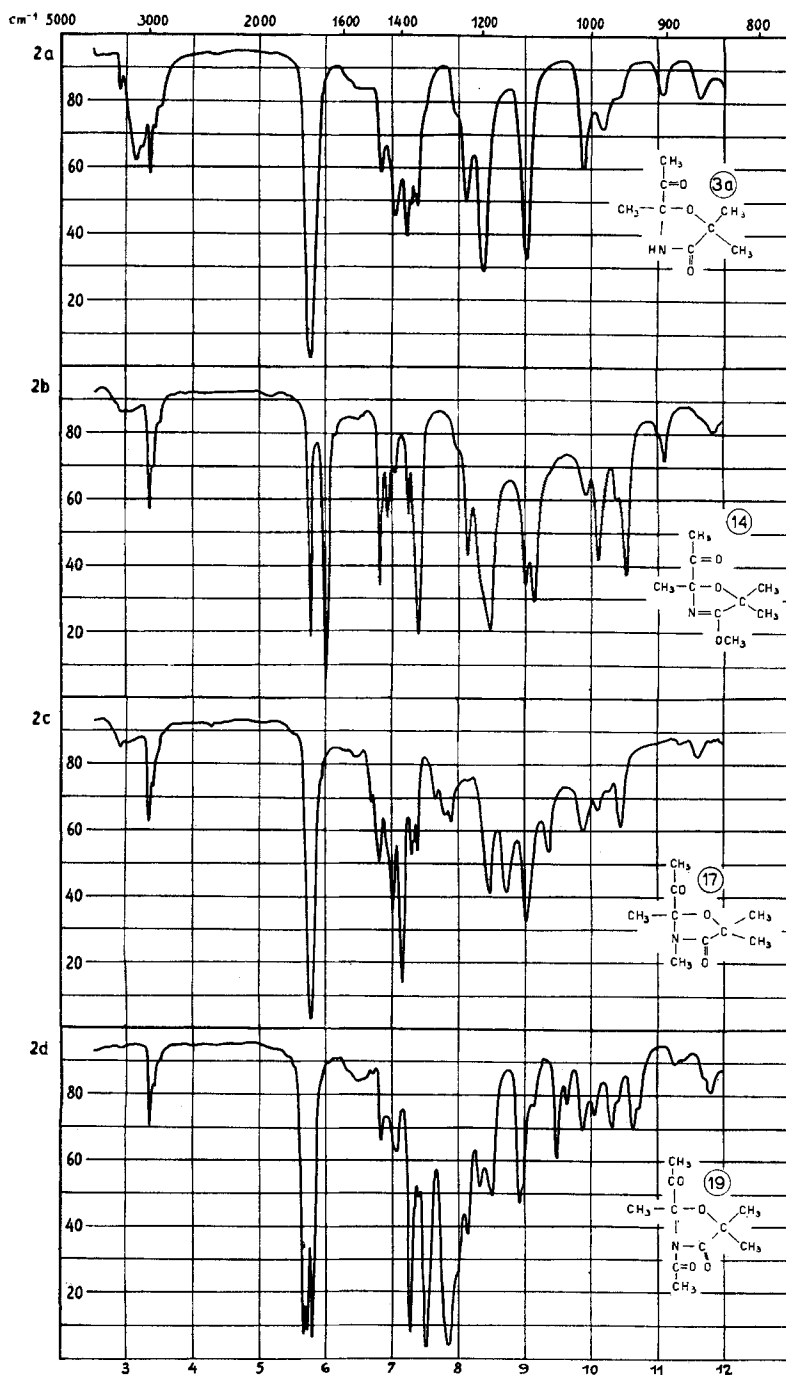


Fig. 2.

**Tabelle 1.**  
IR.-Absorptionsspektren von 4-Oxazolidonen.

Nr.	Substanz	Wellenlänge in $\mu$				
9	2,2-Dimethyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-4 (Fig. 1a) . . . . .	3,15	3,26			5,84
8	2,5,5-Trimethyl-2-äthyl-oxazolidon-(4) . . . . .	3,15	3,25			5,84
10	2,2,5,5-Tetraäthyl-oxazolidon-(4) . . . . .	3,14	3,24			5,84
11	2-Methyl-2-chlormethyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) . . . . .	3,13	3,24			5,81
15	2,2-Dimethyl-4-methoxy-5,5-diäthyl-3-oxazolin (Fig. 1b) . . . . .					5,96
16	2,2,5,5-Tetraäthyl-4-methoxy-3-oxazolin . . . . .					5,96
18	2,2,3-Trimethyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (Fig. 1c) . . . . .			5,71		5,83
21	2,2,5,5-Tetraäthyl-3-acetyl-oxazolidon-(4) . . . . .			5,70		5,82
22	2,2-Dimethyl-3-acetyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (Fig. 1d) . . . . .					5,81
3a	2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-oxazolidon-(4) (Fig. 2a) . . . . .	3,14	3,25		(5,75) <sup>1)</sup>	5,79
4a	2,5-Dimethyl-2-acetyl-5-äthyl-oxazolidon-(4) . . . . .	3,12	3,24		(5,74) <sup>1)</sup>	5,79
5a	2-Methyl-2-acetyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) . . . . .	3,12	3,22		5,75	5,79
6a	2-Methyl-2-acetyl-oxazolidon-(4)-5-spiro-cyclopentan . . . . .	3,12	3,22		5,75	5,80
14	2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-4-methoxy-3-oxazolin (Fig. 2b) . . . . .				5,75	6,00
17	2,3,5,5-Tetramethyl-2-acetyl-oxazolidon-(4) (Fig. 2c) . . . . .				(5,76) <sup>1)</sup>	5,79
19	2,5,5-Trimethyl-2,3-diacetyl-oxazolidon-(4) (Fig. 2d) . . . . .			5,68	5,74	5,81
20	2-Methyl-2,3-diacetyl-oxazolidon-(4)-5-spiro-cyclopentan . . . . .			5,67	5,72	5,81

<sup>1)</sup> Inflexion.

Auch hier belegt die Abwesenheit von C=N- und Amid-II-Banden die Oxazolidonstruktur.

Die Bande  $5,96 \mu$  des 2,2-Dimethyl-4-methoxy-5,5-diäthyl-3-oxazolins (**15**) (Fig. 1b) und des 2,2,5,5-Tetra-äthyl-4-methoxy-3-oxazolins (**16**) ist der C=N-Bindung zuzusprechen. Die grosse Intensität dürfte durch den Sauerstoff der benachbarten Methoxygruppe bedingt sein. Die Möglichkeit einer Interpretation dieser Bande als  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton einer offenen Konfiguration kann allerdings erst durch Vergleich mit dem Spektrum des 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-4-methoxy-3-oxazolins (**14**) (Fig. 2b) ausgeschlossen werden, da die kurzweilige Lage der Bande  $5,75 \mu$  nicht mit einer Konjugation der Carbonylgruppe der Seitenkette vereinbar ist. NH-Banden sind in Übereinstimmung mit der angegebenen Deutung nicht vorhanden.

Auch in den Spektren der N-methylierten Verbindungen 2,2,3-Trimethyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (**18**) (Fig. 1c) und 2,3,5,5-Tetramethyl-2-acetyl-oxazolidon-(4) (**17**) (Fig. 2c) fehlen erwartungsgemäss die NH-Banden. Die Carbonylbanden liegen gleich wie in den Grundsubstanzen (**9** und **3a**) (vgl. Fig. 1a und 2a), und die Carbonylbande der in der Seitenkette acetylierten Verbindung (**17**) (Fig. 2c) ist wieder als Verbreiterung und Inflexion der Bande  $5,79 \mu$  erkennbar.

Die N-acetylierten Verbindungen 2,2-Dimethyl-3-acetyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (**22**) (Fig. 1d) und 2,5,5-Trimethyl-2,3-diacetyl-oxazolidon-(4) (**19**) (Fig. 2d) zeigen je zwei intensive Banden im Carbonylbereich bei ca.  $5,69 \mu$  und  $5,81 \mu$ ; Verbindung **19** weist erwartungsgemäss eine dritte Bande bei  $5,74 \mu$  auf. Die gleichen Absorptionsbanden finden sich auch bei den 3-Acetyl-4-oxazolidonen **21** und **20** (siehe Tab. 1). Die Möglichkeit einer O-Acetylierung kann ausgeschlossen werden, da diese Verbindungen nur eine bzw. zwei Carbonylbanden aufweisen dürften. Das Fehlen von Banden in den Bereichen von  $3 \mu$  und  $6 \mu$  ist mit offenen Strukturen nicht vereinbar. Dagegen stimmt die Lage der beiden Carbonylbanden gut mit dem von *Randall, Fowler, Fuson & Dangel*<sup>1)</sup> für cyclische Diacylimide angegebenen Bereich  $5,6-5,8 \mu$  und  $5,85-6,0 \mu$  überein.

Unsere Untersuchungen belegen in allen Fällen die 4-Oxazolidonstruktur der beschriebenen Verbindungen und bestätigen die Angaben von *Davies et al.*<sup>2)</sup>.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

Umsetzung von Diacetyl mit Acetoncyanhydrin. 17,2 g Diacetyl (0,2 Mol) und 34 g Acetoncyanhydrin wurden tropfenweise unter Rühren bei einer Temperatur von  $10-15^\circ$  zu  $100 \text{ cm}^3$  90-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gegeben. Anschliessend wurde 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Das Reaktionsprodukt wurde in 300 g Eis eingetropft und mit konz.  $\text{NH}_3$  bei einer Temperatur von maximal  $20^\circ$  auf pH 6,5 neutralisiert. Nach Sättigen mit Ammoniumsulfat wurde mit Chloroform extrahiert.

<sup>1)</sup> Infrared Determination of Organic Structures, New York 1949, S. 14.

<sup>2)</sup> L. c.

<sup>3)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert.



Die Chloroform-Lösung wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Auf Zusatz von Petroläther kristallisierten 3,2 g rohes 2,2-Di-( $\alpha$ -oxy-isobutyrylamino)-butanon-(3) (3) (Smp. 207–211°) aus, das nach Umkristallisieren aus abs. Alkohol bei 215–216° schmolz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. C 52,54	H 8,08	N 10,21%
	Gef. „ 52,65	„ 8,15	„ 10,30%

Die Mutterlaugen wurden eingedampft. Der Rückstand destillierte bei 0,1 mm zwischen 102–108°. Das Destillat wurde aus Äther umkristallisiert. Ausbeute 12 g 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-oxazolidon-(4) 3a, Smp. 81–83°. Eine Probe wurde nochmals aus Äther zur Analyse umkristallisiert. Smp. 84–86°.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 56,12	H 7,65	O 28,04%
	Gef. „ 56,15	„ 7,71	„ 28,28%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum bei 295 m $\mu$  ( $\epsilon_{\text{max}} = 60$ ).

Umsetzung von Diacetyl mit Äthylmethylketon-cyanhydrin. 20,8 g Diacetyl und 47,93 g Äthylmethylketon-cyanhydrin wurden wie oben umgesetzt und aufgearbeitet.

Aus dem Chloroformrückstand kristallisierte aus Äther-Hexan das 2,2-Di-( $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -oxy-butyrylamino)-butanon-(3) (4), das, zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert, bei 213–214° schmolz (Ausbeute: 2,1 g).

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. C 55,61	H 8,67	N 9,27%
	Gef. „ 55,88	„ 8,54	„ 9,22%

Der Mutterlaugenrückstand wurde in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Wasser ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand ergab, aus Äther-Petroläther umkristallisiert, 23,15 g 2,5-Dimethyl-2-acetyl-5-äthyl-oxazolidon-(4) (4a) vom Smp. 74–76°. Eine Probe wurde nochmals zur Analyse umkristallisiert. Smp. 77–79°.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 58,36	H 8,16	N 7,56%
	Gef. „ 58,56	„ 8,02	„ 7,73%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 295 m $\mu$  ( $\epsilon_{\text{max}} = 60$ ).

Umsetzung von Diäthylketon-cyanhydrin mit Diacetyl. 17,2 g Diacetyl und 45,2 g Diäthylketon-cyanhydrin wurden, wie oben beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet.

Aus der eingengten Chloroform-Lösung kristallisierte auf Zusatz von Äther-Hexan das 2,2-Di-( $\alpha$ -oxy- $\alpha$ -äthyl-butyrylamino)-butanon-(3) (5) aus, das nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 218–219° schmolz. (Ausbeute 3,38 g.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. C 58,16	H 9,15	N 8,48%
	Gef. „ 57,99	„ 9,06	„ 8,67%

Die Mutterlaugen wurden in Äther aufgenommen und zehnmal mit Wasser ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand, aus Petroläther einmal umkristallisiert, lieferte 22,15 g 2-Acetyl-2-methyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (5a) vom Smp. 91–93°. Eine Probe wurde zur Analyse umkristallisiert. Smp. 92–94°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 60,28	H 8,60	N 7,03%
	Gef. „ 60,39	„ 8,38	„ 7,06%

Aus der mit Chloroform extrahierten wässrigen Reaktionslösung und aus dem Ätherwaschwasser liessen sich 12,2 g Diäthyl-oxy-essigsäureamid (Smp. 80–82°) isolieren, die im Misch-Smp. mit authentischem Material keine Depression ergaben.

Umsetzung von Cyclopentanon-cyanhydrin mit Diacetyl. 8,6 g Diacetyl und 22,2 g Cyclopentanon-cyanhydrin wurden wie im obigen Versuch umgesetzt und aufgearbeitet.

Man erhielt 1,72 g 2,2-Di-(1'-oxy-cyclopentan-1'-carbonyl-amino)-n-butanon-(3) (6) vom Smp. 218–222°, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 223–224° schmolz,

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. C 58,88	H 8,02	N 8,58%
	Gef. „ 59,13	„ 7,87	„ 8,59%

und 8,16 g 2-Methyl-2-acetyl-oxazolidon-(4)-5-spiro-cyclopentan (6a) vom Smp. 81–82°. Smp. des Analysenpräparates: 83–84°.

$C_{10}H_{15}O_3N$	Ber. C 60,89	H 7,67	N 7,10%
	Gef. „ 60,99	„ 7,79	„ 7,34%

Aus den wässrigen Lösungen konnten 7,3 g 1-Oxy-cyclopentan-1-carbonsäureamid isoliert werden<sup>1)</sup>. Smp. 132–133°.

$C_6H_{11}O_2N$	Ber. C 55,79	H 8,58	N 10,85%
	Gef. „ 55,98	„ 8,71	„ 10,98%

Äthylendithioketal 7 des 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-oxazolidons-(4) (3a). 48 cm<sup>3</sup> Äthandithiol wurden langsam unter Eiskühlung zu einem Gemisch von 8 g 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-oxazolidon-(4), 53 g frisch geschmolzenem ZnCl<sub>2</sub> und 53 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gegeben. Anschliessend wurde 3 Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und das überschüssige Äthandithiol im Vakuum abdestilliert. Der kristalline Rückstand wurde mit Petroläther gewaschen; man erhielt so 8,5 g Äthylendithioketal 7; vom Smp. 148 bis 151°, das für die folgende Umsetzung genügend rein ist.

Zur Analyse wurde eine Probe dieses Rohproduktes aus Chloroform-Äther umkristallisiert. Smp. 152–153°.

$C_{10}H_{17}O_2NS_2$	Ber. C 48,55	H 6,93	S 25,92%
	Gef. „ 48,53	„ 7,08	„ 26,14%

2,5,5-Trimethyl-2-äthyl-oxazolidon-(4) (8). a) Aus dem Äthylendithioketal 7 des 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-oxazolidons-(4) (3a). 4 g Äthylendithioketal 7 wurden mit 40 g Raney-Nickel in 300 cm<sup>3</sup> 90-proz. Alkohol und 70 cm<sup>3</sup> Dioxan 14 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde vom Raney-Nickel abfiltriert und die Lösung stark eingengt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2,4 g) schmolz bei 108–111°. Zur Analyse wurde zweimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert. F. 115–116°.

$C_8H_{15}O_2N$	Ber. C 61,12	H 9,62	N 8,91%
	Gef. „ 61,38	„ 9,45	„ 8,71%

Das Produkt zeigt im Misch-Smp. mit dem aus Äthyl-methyl-keton und  $\alpha$ -Oxy-isobuttersäure-amid hergestellten Produkte keine Depression. Auch die beiden IR.-Spektren sind identisch.

b) Aus Äthyl-methyl-keton und  $\alpha$ -Oxy-isobuttersäure-amid. 10,3 g  $\alpha$ -Oxy-isobuttersäure-amid wurden mit 100 cm<sup>3</sup> Äthyl-methyl-keton mit 1% HCl-Gehalt 1 Std. geschüttelt und anschliessend 23 Std. stehengelassen. Dann wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> geschüttelt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wog 11,87 g. Smp. 110–114°. Eine Probe wurde zweimal aus Äther-Petroläther zur Analyse umkristallisiert. Smp. 114–115°.

$C_8H_{15}O_2N$	Ber. C 61,12	H 9,62	N 8,91%
	Gef. „ 61,06	„ 9,44	„ 8,97%

2,2-Dimethyl-5,5-diäthyl-oxazolidon (9). 9,5 g Diäthyl-oxyessigsäure-amid wurden, wie oben für Verbindung 8 beschrieben, mit 95 cm<sup>3</sup> abs. Aceton, das 1% HCl enthielt, umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (12 g) schmolz bei 118–120°. Eine Probe wurde zur Analyse aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 118–120°.

$C_9H_{17}O_2N$	Ber. C 63,13	H 10,00	N 8,18%
	Gef. „ 63,04	„ 9,88	„ 8,44%

2,2,5,5-Tetraäthyl-oxazolidon-(4) (10). 20 g Diäthyl-oxyessigsäure-amid und 26,28 g Diäthylketon wurden in 200 cm<sup>3</sup> Dioxan, das 1% HCl enthielt, 12 Std. im Bombenrohr auf 75–85° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit 38 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und eine Nacht lang bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wurde vom K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und

<sup>1)</sup> Farm. sci. e tec. (Pavia) 7, 299 (1952); Chem. Abstr. 46, 10113 h (1952).

zehnmal mit Wasser ausgeschüttelt (Entfernung des Diäthyl-oxy-acetamids). Die Ätherlösung wurde eingedampft. Der rohe Rückstand wog 14,19 g und schmolz bei 77–80°. Eine Probe wurde zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert. Smp. 79–81°.

$C_{11}H_{21}O_2N$	Ber. C 66,29	H 10,62	N 7,03%
	Gef. „ 66,55	„ 10,57	„ 7,27%

2-Chlormethyl-2-methyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (11). 10 g Diäthyl-oxyessigsäure-amid wurden in 100 cm<sup>3</sup> Chloraceton gelöst, das 1% HCl enthielt. Die Lösung wurde 40 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschliessend wurde mit CaCO<sub>3</sub> geschüttelt. Nach 12 Std. wurde abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand (9,88 g) (Smp. 72–74°) wurde aus Petroläther umkristallisiert und schmolz bei 77–79°.

$C_9H_{16}O_2NCl$	Ber. C 52,55	H 7,84	Cl 17,24%
	Gef. „ 52,30	„ 7,86	„ 17,40%

Thiosemicarbazon 13 des 2,5-Dimethyl-2-acetyl-5-äthyl-oxazolidons-(4) (4a). 0,9 g (0,01 Mol) Thiosemicarbazid, 30 cm<sup>3</sup> Wasser und 2 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden auf dem Wasserbad erwärmt, bis eine klare Lösung entstand. Diese Lösung wurde zu 1,85 g Keton 4a in 25 cm<sup>3</sup> Alkohol gegeben und 15 Min. am Rückfluss gekocht. Aus der eingegengten Reaktionslösung kristallisierten 1,77 g Thiosemicarbazon 13. Smp. 206,5–207,5°. Eine Probe wurde aus Alkohol-Wasser zur Analyse umkristallisiert. Smp. 206,5–207,5°.

$C_{10}H_{18}O_2N_4S$	Ber. C 46,49	H 7,02	S 12,41%
	Gef. „ 46,79	„ 7,25	„ 12,42%

In analoger Weise wurde das Thiosemicarbazon 12 des 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-oxazolidons-(4) (8a) erhalten. Smp. 215° (Zers.).

$C_9H_{16}O_2N_4S$	Ber. C 44,24	H 6,60	N 22,93%
	Gef. „ 43,98	„ 6,58	„ 22,59%

2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-4-methoxy-3-oxazolin (14). 11,46 g 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-oxazolidon-(4) (3a) wurden in 32 cm<sup>3</sup> Methyljodid und 18 g Silberoxyd 5 Std. am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (11,9 g) wurde im Vakuum destilliert: 10,97 g vom Sdp. 84–87°/11 mm. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals destilliert (85°/11 mm).

$C_9H_{18}O_3N$	Ber. C 58,36	H 8,16	N 7,56	OCH <sub>3</sub> 8,12%
	Gef. „ 58,11	„ 8,40	„ 7,48	„ 8,02%

In analoger Weise erhielt man das 2,2-Dimethyl-5,5-diäthyl-4-methoxy-3-oxazolin (15), Sdp. 66°/11 mm

$C_{10}H_{19}O_2N$	Ber. C 64,83	H 10,34	N 7,56	OCH <sub>3</sub> 8,12%
	Gef. „ 64,88	„ 10,54	„ 7,43	„ 7,67%

und das 2,2,5,5-Tetraäthyl-4-methoxy-3-oxazolin (16), Sdp. 91–92°/11 mm.

$C_{12}H_{23}O_2N$	Ber. C 67,56	H 10,87	N 6,57	OCH <sub>3</sub> 14,54%
	Gef. „ 67,64	„ 10,75	„ 6,44	„ 14,03%

2,3,5,5-Tetramethyl-2-acetyl-oxazolidon-(4) (17). 10,2 g 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-oxazolidon-(4) wurden in 40 cm<sup>3</sup> methanolischer KOH (enthaltend 2,34 g KOH) gelöst und mit 7,8 g Dimethylsulfat 15 Min. auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Kaliummethylsulfat abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde im Vakuum destilliert. Man erhielt 6,4 g 17 vom Sdp. 103–110°/11 mm. Zur Analyse wurde nochmals destilliert. Sdp. 105°/11 mm.

$C_9H_{15}O_3N$	Ber. C 58,36	H 8,16	NCH <sub>3</sub> 8,11%
	Gef. „ 58,28	„ 8,37	„ 7,75% Gef. OCH <sub>3</sub> : 0%

2,2,3-Trimethyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (18). In 30 cm<sup>3</sup> Cellosolve wurden 1,6 g Na unter N<sub>2</sub> gelöst. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden 10,28 g 2,2-Dimethyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (9) zugegeben. Nachdem alles gelöst war,

wurde unter Rühren während  $1\frac{1}{2}$  Std. Methylbromid eingeleitet und durch Kühlen die Reaktionstemperatur auf ca.  $30^{\circ}$  gehalten. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt worden war, wurde das NaBr abfiltriert, mit Benzol gewaschen und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand destilliert bei  $98^{\circ}/9$  mm (5,92 g). Eine Probe wurde nochmals zur Analyse destilliert. Sdp.  $98^{\circ}/9$  mm.

$C_{10}H_{19}O_2N$  Ber. C 64,83 H 10,34 N 7,56  $NCH_3$  8,11%  
Gef. „ 64,60 „ 10,15 „ 7,75 „ 8,69% Gef.  $OCH_3$ : 0%

2,5,5-Trimethyl-2,3-diacetyl-oxazolidon-(4) (19). 10 g 2,5,5-Trimethyl-2-acetyl-oxazolidon-(4) (3a) wurden in 50 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid mit 10 g wasserfreiem Natriumacetat 15 Std. am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und der Rückstand in 100 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen. Das ausgefallene Öl wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit 100 cm<sup>3</sup> n.-NaOH gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert: 6,5 g 19, Sdp.  $118-121^{\circ}/11$  mm.

$C_{10}H_{15}O_4N$  Ber. C 56,32 H 7,05% Gef. C 56,56 H 6,93%

2-Methyl-2,3-diacetyl-oxazolidon-(4)-5-spiro-cyclopentan (20). 3 g 2-Methyl-2-acetyl-oxazolidon-(4)-5-spiro-cyclopentan (6a) wurden mit 20 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 5 Std. am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde eingedampft. Durch Kristallisation aus Hexan erhielt man 2,6 g 20 vom Smp.  $77-78^{\circ}$ .

$C_{12}H_{17}O_4N$  Ber. C 60,24 H 7,16 N 5,85%  
Gef. „ 60,43 „ 7,16 „ 5,91%

2,2,5,5-Tetraäthyl-3-acetyl-oxazolidon-(4) (21). 10 g 2,2,5,5-Tetra-äthyl-oxazolidon-(4) wurden mit 70 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 5 Std. am Rückfluss gekocht. Das Acetanhydrid wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand destilliert. Man erhielt 9,05 g 22, Sdp.  $124-125^{\circ}/11$  mm.

$C_{13}H_{23}O_3N$  Ber. C 64,70 H 9,61 N 5,80%  
Gef. „ 64,55 „ 9,44 „ 5,90%

In analoger Weise wurde das 2,2-Dimethyl-3-acetyl-5,5-diäthyl-oxazolidon-(4) (22) hergestellt. Sdp.  $102^{\circ}/12$  mm.

$C_{11}H_{19}O_3N$  Ber. C 61,94 H 8,98 N 6,57%  
Gef. „ 62,19 „ 9,07 „ 6,73%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Fr. R. Schenker aufgenommen.

#### SUMMARY.

By the reaction of diacetyl with cyanohydrines derived from ketones 2,2-di-hydroxyacyl-amino-3-keto-n-butan-3-ols (3–6) and 2-methyl-2-acetyl-oxazolidones-(4) (3a–6a) were obtained. The structure of these compounds were confirmed by further chemical transformation and by comparison of infrared spectra with 2,2,5,5-tetra-alkyl-4-oxazolidones prepared by an independent route.

Forschungslaboratorien der CIBA-Aktiengesellschaft, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.