

Erich Gulbins und Karl Hamann

Synthese von *N*-arylstsubstituierten Oxazolidonen-(2)

Aus dem Forschungsinstitut für Pigmente und Lacke, Stuttgart

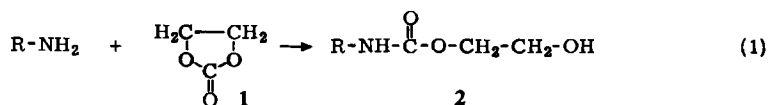
(Eingegangen am 5. Juni 1965)



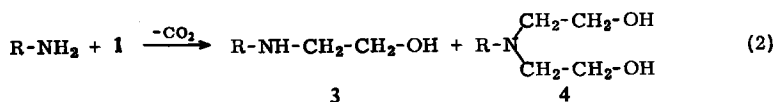
Cyclische Carbonate von 1.2-Glykolen reagieren bei hohen Temperaturen mit aromatischen Aminen zu *N*-arylstsubstituierten Oxazolidonen-(2).



Ringförmige Carbonate von 1.2-Glykolen (z. B. 1) reagieren bei Temperaturen bis 100° mit primären und sekundären aliphatischen und cycloaliphatischen Aminen zu Carbamidsäure-[2-hydroxy-äthylestern]¹⁾ (2).



Diese Reaktion führt bei aromatischen Aminen nach *Najer, Chabrier* und *Giudicelli*²⁾ nur zu geringen Ausbeuten an 2. Wird die Reaktionstemperatur auf 150–190° erhöht, so spalten cyclische Carbonate CO₂ ab, und es entstehen die Hydroxyalkylamine 3 und 4³⁾ (2):



Wir haben im Rahmen unserer Untersuchungen über die Reaktionen von cyclischen 1.2-Carbonaten und Epoxiden⁴⁾ ebenfalls das Verhalten cyclischer Carbonate gegenüber aromatischen Aminen bei hohen Temperaturen untersucht und dabei unter geeigneten Bedingungen die Bildung von *N*-substituierten Oxazolidonen-(2) beobachtet. Lithiumsalze sowie Basen (NaOH, KOH) beschleunigen die Reaktion. Sie gelingt nur mit aromatischen, nicht dagegen mit aliphatischen und cycloaliphatischen Aminen, bei denen durch Zersetzung von 2 substituierte Harnstoffe entstehen, wie bereits *Delaby, Damiens* und *d'Huyteza* beschrieben⁵⁾.

¹⁾ A. Einhorn und E. Lindenberg, Liebigs Ann. Chem. **300**, 141 (1898); R. Delaby, R. Chabrier und H. Najer, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **235**, 376 (1952); R. Delaby, R. Damiens und G. d'Huyteza, ebenda **236**, 2076 (1953).

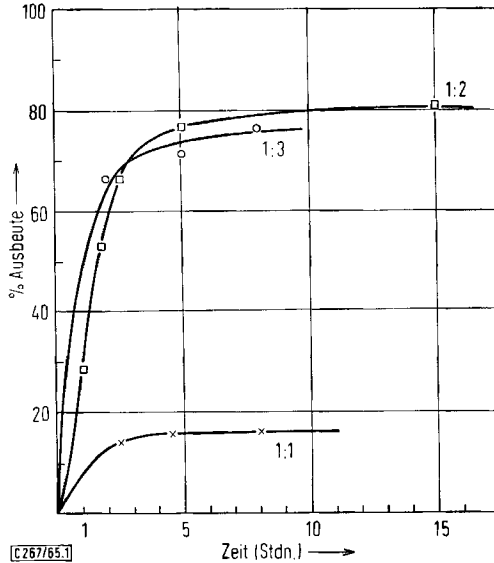
²⁾ H. Najer, P. Chabrier und R. Giudicelli, Bull. Soc. chim. France **1954**, 1142.

³⁾ Mellon Institute of Industrial Research (Erf. W. W. Carlson), Amer. Patent 2 448 767; 7. Sept. 1948, C. A. **43**, 673 g (1949).

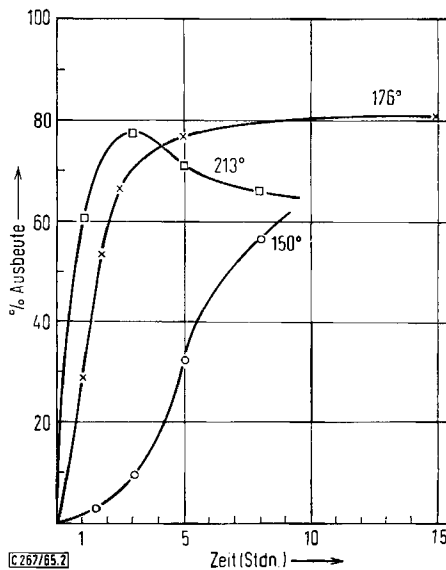
⁴⁾ Kl. Gulbins, G. Benzling, R. Maysenhölder und K. Hamann, Chem. Ber. **93**, 1975 (1960); Kl. Gulbins und K. Hamann, Chem. Ber. **94**, 3287 (1961).

⁵⁾ R. Delaby, R. Damiens und G. d'Huyteza, Bull. Soc. chim. France **1956**, 831.

Für die Bildung von Oxazolidonen ist, wie die Reaktion von Anilin mit Äthylencarbonat zeigt, ein Molverhältnis aromatisches Amin:cyclisches Carbonat = 1:2 erforderlich (Abbild. 1). Bei äquimolarem Ansatz wird neben 3-Phenyl-oxazolidon-(2) (15.6%) *N*-Phenyl-äthanolamin (3; 47.7%) gefunden³⁾.



Abbild. 1. Einfluß des Molverhältnisses Anilin/Äthylencarbonat (wie angeschrieben) auf die Reaktion (176°, Katalysator LiCl)



Abbild. 2. Temperatureinfluß auf die Reaktion von Anilin mit Äthylencarbonat (Molverhältnis 1:2, Katalysator LiCl)

Wie bereits *Gulbins*, *Benzing*, *Maysenhölder* und *Hamann*⁴⁾ beobachteten, liegt die günstige Temperatur der thermischen Spaltung von Äthylencarbonat bei 180–200°. In diesem Temperaturbereich erzielt man auch bei der Reaktion von Anilin mit Äthylencarbonat die besten Ausbeuten an 3-Phenyl-oxazolidon-(2) (Abbild. 2).

Die Abnahme der Oxazolidon-Ausbeute bei Temperaturen über 200° ist auf eine Kondensation von 3-Phenyl-oxazolidon-(2) mit noch nicht umgesetztem Anilin zu 1.3-Diphenyl-imidazolidon-(2) zurückzuführen⁶⁾, das nachgewiesen werden konnte.

In Tab. 1 sind einige der durchgeführten Reaktionen aufgeführt.

Tab. 1. Umsetzung von aromatischen Aminen mit cyclischen Carbonaten von 1.2-Glykolen bei 176°

Aromatisches Amin	Cyclisches 1.2-Glykolcarbonat	Molverhältnis Amin: Carbonat	Reakt.-Dauer in Stdn.	Reaktionsprodukt	% Ausb.	Schmp. bzw. Sdp.
Anilin	Äthylen-carbonat	1:1	4.5	3-Phenyl-oxazolidon-(2) <i>N</i> -Phenyl-äthanolamin	16 48	120° Sdp. ₁₂ 156–157°
Anilin	Äthylen-carbonat	1:2	5	3-Phenyl-oxazolidon-(2)	76	121°
Anilin	Propylen-carbonat	1:2	48	5-Methyl-3-phenyl-oxazolidon-(2)	75	79–80°
<i>o</i> -Toluidin	Äthylen-carbonat	1:2	8	<i>N</i> -[2-Hydroxy-äthyl]- <i>o</i> -toluidin <i>N,N'</i> -Di-[<i>o</i> -tolyl]-piperazin	41 ~5	Sdp. _{0.01} 96° 177°
<i>m</i> -Toluidin	Äthylen-carbonat	1:2	8	3-[<i>m</i> -Tolyl]-oxazolidon-(2)	74	86°
<i>p</i> -Toluidin	Äthylen-carbonat	1:2	8	3-[<i>p</i> -Tolyl]-oxazolidon-(2) <i>N,N'</i> -Di-[<i>p</i> -tolyl]-piperazin	69 ~5	91° 189–191°
<i>o</i> -Anisidin	Äthylen-carbonat	1:2	8	<i>N,N'</i> -Bis-[<i>o</i> -methoxy-phenyl]-piperazin	74	177°
<i>m</i> -Anisidin	Äthylen-carbonat	1:2	8	3-[<i>m</i> -Methoxy-phenyl]-oxazolidon-(2)	74	76°
<i>p</i> -Anisidin	Äthylen-carbonat	1:2	8	3-[<i>p</i> -Methoxy-phenyl]-oxazolidon-(2) <i>N,N'</i> -Bis-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-piperazin	68 ~5–10	109–110° 234°
<i>o</i> -Chlor-anilin	Äthylen-carbonat	1:2	8	<i>N</i> -[2-Hydroxy-äthyl]- <i>o</i> -chlor-anilin	41	Sdp. _{0.03} 100–105°
<i>m</i> -Chlor-anilin	Äthylen-carbonat	1:2	8	3-[<i>m</i> -Chlor-phenyl]-oxazolidon-(2) 1.3-Bis-[<i>m</i> -chlor-phenyl]-imidazolidon-(2)	70 ~5	Sdp. _{0.3} 158° 146°
<i>p</i> -Chlor-anilin	Äthylen-carbonat	1:2	8	3-[<i>p</i> -Chlor-phenyl]-oxazolidon-(2) 1.3-Bis-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-imidazolidon-(2)	77 ~5	123–124° 208–209°
<i>m</i> -Nitro-anilin	Äthylen-carbonat	1:2	8	3-[<i>m</i> -Nitro-phenyl]-oxazolidon-(2)	80	112°
<i>p</i> -Nitro-anilin	Äthylen-carbonat	1:2	8	3-[<i>p</i> -Nitro-phenyl]-oxazolidon-(2)	93	156–157°

ortho-Substituierte Aniline ergaben keine Oxazolidone-(2), sondern *N*-arylstituierte Äthanolamine 3³⁾.

Die Einführung elektronenziehender Gruppen, besonders der NO₂-Gruppe, in die *p*-Stellung des Aromaten führt zu höheren Oxazolidon-Ausbeuten als dies bei elek-

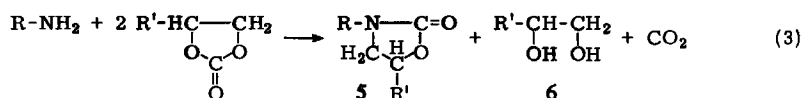
⁶⁾ *S. Gabriel* und *G. Eschenbach*, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 2495 (1897).

tronenspendenden Gruppen der Fall ist (z. B. OCH_3). Die Substitution am aromatischen Kern beeinflusst auch die Lage der Carbonyl-Frequenz im IR-Spektrum. Sie erscheint bei Verbindungen, die in *m*-Stellung am aromatischen Kern substituiert sind, zwischen 1745 und 1751/cm, bei *p*-substituierten Oxazolidonen deutlich niedriger zwischen 1724 und 1731/cm (Ausnahme: 3-[*p*-Nitro-phenyl]-oxazolidon-(2) : 1756/cm).

Substitution des Äthylencarbonats setzt die Geschwindigkeit der Bildung von Oxazolidonen-(2) gegenüber unsubstituiertem Äthylencarbonat stark herab.

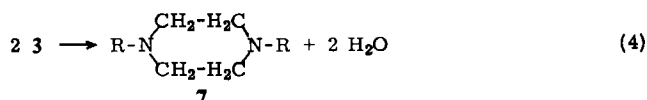
Als Nebenprodukt können, meist in geringen Ausbeuten, symmetrisch *N,N'*-disubstituierte Piperazine isoliert werden.

Die Oxazolidone **5** entstehen nach Gl. (3):

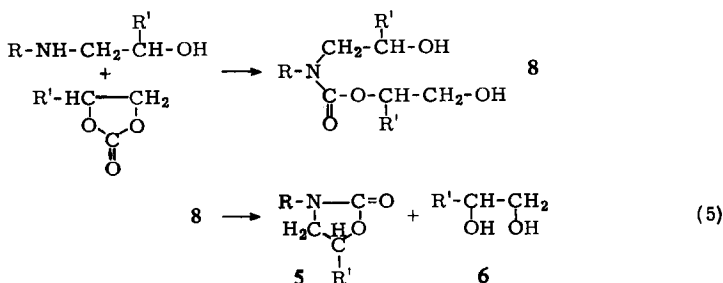


Die Reaktion verläuft über mehrere Stufen. Entsprechend (2) entstehen zunächst *N*-[2-Hydroxy-alkyl]-amine **3**, die bei den Reaktionen *o*-substituierter Aniline (*o*-Toluidin, *o*-Chlor-anilin) in Ausbeuten von rund 41% nachweisbar waren. Der *o*-Substituent am aromatischen Kern unterdrückt demnach die Weiterreaktion des *N*-Aryl-äthanolamins mit Äthylencarbonat zu Oxazolidonen-(2). Ebenso bleibt, wie bereits erwähnt, die Reaktion des Anilins mit Äthylencarbonat bei äquimolarem Ansatz auf der Stufe des *N*-Phenyl-äthanolamins (**3**) stehen.

Auch die Bildung symmetrisch *N,N'*-disubstituierter Piperazine **7**, die nach Demole⁷⁾ durch wechselseitige Kondensation von *N*-substituierten 2-Hydroxy-äthylaminen **3** entstehen können (4), spricht für (2) als ersten Reaktionsschritt.



Es ist bekannt, daß das nach (2) entstehende *N*-[2-Hydroxy-alkyl]-amin cyclisches Carbonat zu *N*-[2-Hydroxy-alkyl]-carbamidsäure-[2-hydroxy-alkylester] **8** anlagert⁸⁾.



⁷⁾ E. Demole, Liebigs Ann. Chem. 173, 131, 138, 139 (1874).

⁸⁾ Chauny und Cirey (Erf. M. J. Viard), Franz. Pat. 1099 905 (29. 9. 1949/14. 9. 1955), C. A. 52, 20198 f (1958); Jefferson Chemical Co., Inc. (Erf. J. B. Bell jr. und G. D. Malkeinus), Amer. Pat. 2 755 286 (15. 4. 1954/17. 7. 1956), C. A. 51, 2871 i (1957).

Dieses zersetzt sich unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen jedoch sofort zu einem 3-Aryl-oxazolidon **5** und einem Glykol **6** (5), das wir nachweisen konnten.

Die Abspaltung von CO₂ aus Propylencarbonat ist durch die Methylgruppe erschwert und damit auch die Bildung von **3** nach (2). Daher muß hier die bei aromatischen Aminen nur mit geringer Ausbeute ablaufende Bildung von *N*-Aryl-[2-hydroxyalkyl]-carbamaten **2** nach (1) als Konkurrenzreaktion²⁾ berücksichtigt werden, wobei sich die Carbamate bei den gewählten Temperaturen (ca. 180°) in disubstituierte Harnstoffe zersetzen.

Die Konstitution der *N*-arylstsubstituierten Oxazolidone wurde am Beispiel des 3-Phenyl-oxazolidons-(2) durch Reaktion von Phenylisocyanat und Äthylencarbonat nach l. c.⁴⁾ und Vergleich mit dem Reaktionsprodukt aus Anilin und Äthylencarbonat bewiesen. Die Produkte stimmten nach Analyse, Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt, Siedepunkt und IR-Spektrum überein.

Beschreibung der Versuche

3-Phenyl-oxazolidon-(2): 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 18.6 g Anilin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) wurden 5 Stdn. unter N₂ auf 176° erwärmt. Das kristalline Rohprodukt (38.3 g) wurde destilliert. Ausb. 24.8 g (76%) vom Sdp._{0.3} 128–135°. Schmp. 120° (aus verd. Äthanol). ν_{CO} 1734/cm.

C₉H₉NO₂ (163.2) Ber. C 66.25 H 5.56 N 8.58
Gef. C 66.0 H 5.5 N 8.7 Mol.-Gew. 165 (kryoskop. in Benzol)

5-Methyl-3-phenyl-oxazolidon-(2): Aus 40.8 g Propylencarbonat (0.40 Mol), 18.6 g Anilin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) während 48 Stdn. bei 176° wie oben. 42.3 g Rohprodukt lieferten nach Destillation 26.7 g (75%) vom Sdp._{0.1} 135–140°. Schmp. 79–80° (aus verd. Äthanol).

C₁₀H₁₁NO₂ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.90
Gef. C 68.0 H 6.3 N 7.8 Mol.-Gew. 176 (kryoskop. in Benzol)

*3-[*m*-Tolyl]-oxazolidon-(2)*: Aus 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 21.4 g *m*-Toluidin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) während 8 Stdn. bei 176° wie oben. Das bräunliche, zähe Rohprodukt (41.1 g) ergab bei der Destillation 26.1 g (74%) vom Sdp._{0.2} 143–150°. Schmp. 86°. ν_{CO} 1745/cm.

C₁₀H₁₁NO₂ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.90
Gef. C 68.4 H 6.3 N 8.2 Mol.-Gew. 162 (kryoskop. in Benzol)

*3-[*p*-Tolyl]-oxazolidon-(2)*: Aus 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 21.4 g *p*-Toluidin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) während 8 Stdn. bei 176° wie oben. Die braune, kristalline Masse (41.2 g) erbrachte bei der Destillation 24.5 g (69%) vom Sdp._{0.25} 150–152°. Schmp. 91°. ν_{CO} 1724/cm.

C₁₀H₁₁NO₂ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.90
Gef. C 68.4 H 6.2 N 7.8 Mol.-Gew. 174 (kryoskop. in Benzol)

*3-[*m*-Methoxy-phenyl]-oxazolidon-(2)*: Aus 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 24.6 g *m*-Anisidin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) während 8 Stdn. bei 176° wie oben. Aus 44.6 g

braunem Öl gewannen wir nach Destillation 28.6 g (74%) vom Sdp._{0.2} 170–180°. Schmp. 76°. ν_{CO} 1751/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (193.2) Ber. C 62.17 H 5.74 N 7.25

Gef. C 62.8 H 5.8 N 7.1 Mol.-Gew. 195 (kryoskop. in Benzol)

3-[*p*-Methoxy-phenyl]-oxazolidon-(2): Aus 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 24.6 g *p*-Anisidin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) während 8 Stdn. bei 176° wie oben. Die braune, halbkristalline Masse (44.6 g) ergab nach Destillation 26.4 g (68%) vom Sdp._{0.3–0.4} 177 bis 185°. Schmp. 109–110°. ν_{CO} 1725/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (193.2) Ber. C 62.17 H 5.74 N 7.25

Gef. C 62.3 H 5.8 N 7.0 Mol.-Gew. 194 (kryoskop. in Benzol)

3-[*m*-Chlor-phenyl]-oxazolidon-(2): Aus 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 25.5 g *m*-Chlor-anilin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) während 8 Stdn. bei 176° wie oben. Das zähflüssige Reaktionsprodukt (49.0 g) wurde destilliert: Ausb. 27.5 g (70%) vom Sdp._{0.3} 158°. ν_{CO} 1751/cm.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_2$ (197.6) Ber. C 54.70 H 4.08 N 7.09

Gef. C 55.1 H 4.6 N 7.3 Mol.-Gew. 205 (kryoskop. in Benzol)

3-[*p*-Chlor-phenyl]-oxazolidon-(2): Aus 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 25.5 g *p*-Chlor-anilin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) während 8 Stdn. bei 176° wie oben. Die halbste Masse (47.1 g) lieferte nach Destillation 30.3 g (77%) vom Sdp._{0.4} 158–165°. Schmp. 123–124°. ν_{CO} 1731/cm.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_2$ (197.6) Ber. C 54.70 H 4.08 N 7.09

Gef. C 55.1 H 4.4 N 7.8 Mol.-Gew. 197 (kryoskop. in Benzol)

3-[*m*-Nitro-phenyl]-oxazolidon-(2): 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 27.6 g *m*-Nitranilin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) wurden 8 Stdn. auf 176° erhitzt (wie oben). Nach dem Abkühlen wurde aus dem gelben Kristallbrei (53.4 g) ein Vorlauf abgezogen (bis 150°/0.3 Torr). Ausb. an Rückstand 33.3 g (80%). Schmp. 112° (aus Äthanol). ν_{CO} 1745/cm.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (208.2) Ber. C 51.93 H 3.87 N 13.46

Gef. C 52.0 H 4.2 N 13.3 Mol.-Gew. 195 (kryoskop. in Benzol)

3-[*p*-Nitro-phenyl]-oxazolidon-(2): 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 27.6 g *p*-Nitro-anilin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) wurden 8 Stdn. auf 176° erhitzt wie oben. Aus der gelbbraunen, kristallinen Masse (51.8 g) wurde ein Vorlauf abgezogen (bis 150°/0.3 Torr). Ausb. an Rückstand 38.9 g (93%) vom Schmp. 156–157° (aus Äthanol). ν_{CO} 1756/cm.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (208.2) Ber. C 51.93 H 3.87 N 13.46

Gef. C 52.1 H 4.4 N 13.2 Mol.-Gew. 209 (kryoskop. in Benzol)

N-Phenyl-äthanolamin: 17.6 g Äthylencarbonat (0.20 Mol), 18.6 g Anilin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) wurden 4.5 Stdn. unter N_2 auf 176° erwärmt. 27.5 g flüssiges Reaktionsprodukt wurden destilliert. Ausb. 13.1 g (48%) vom Sdp.₁₂ 156–157°.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$ (137.2) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.21 Gef. C 69.7 H 8.2 N 10.0

Als Nebenprodukt fielen bei der Destillation 5.1 g (16%) 3-Phenyl-oxazolidon-(2) an, das wie oben identifiziert wurde.

N-[2-Hydroxy-äthyl]-*o*-chlor-anilin: Aus 35.2 g Äthylencarbonat (0.40 Mol), 25.5 g *o*-Chlor-anilin (0.20 Mol) und 84 mg LiCl (2 mMol) während 8 Stdn. bei 176° wie oben. Das flüssige Rohprodukt (53.8 g) wurde destilliert. Ausb. 14.1 g (41%) vom Sdp._{0.03} 100–105°.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (171.5) Ber. C 56.02 H 5.88 N 8.17

Gef. C 55.8 H 5.7 N 8.2 Mol.-Gew. 168 (kryoskop. in Benzol)

N-[2-Hydroxy-äthyl]-*o*-toluidin wurde analog erhalten.

Die in Tab. 1 aufgeführten symmetrisch *N,N'*-disubstituierten Piperazine wurden jeweils aus den Destillationsrückständen isoliert und mit Hilfe von Vergleichssubstanzen identifiziert, die nach l. c.⁹⁾ durch Umsetzung von Amin mit Äthylenbromid in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat bei 170° hergestellt wurden.

Das bei den Umsetzungen des Äthylencarbonats entstehende Äthylenglykol wurde aus den Vorläufen der Destillationen isoliert und nach Reaktion mit Phenylisocyanat als Diurethan identifiziert. Schmp. 156° (Lit.¹⁰⁾: 157°).

$C_{16}H_{16}N_2O_4$ (300.3) Ber. C 63.99 H 5.37 N 9.33 Gef. C 64.0 H 5.3 N 9.4

⁹⁾ C. A. Bischoff, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 1777 (1889).

¹⁰⁾ H. L. Snape, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2430 (1885).