

Zur Reaktion von 1,3-Oxazolidinen mit Dicarbonsäureanhydriden

Günter Eichberger^a, Herfried Griengl^{a,*} und Willibald Paar^b

^a Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz, A-8010 Graz,
Österreich

^b Vianova Kunstharz AG, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 25. Juni 1985. Angenommen 29. Juni 1985)

On the Reaction of 1,3-Oxazolidines with Dicarboxylic Acid Anhydrides

Reaction of 3-methyl-1,3-oxazolidine with phthalic anhydride in chloroform leads to ring opening and higher oligomers **2** are formed. These are cleaved by addition of protic solvents and 2-methylaminoethyl hydrogenphthalate **3a** is obtained. Other 1,3-oxazolidines and succinic anhydride behave similarly.

(*Keywords: Acid anhydrides; 1,3-Oxazolidines; Phthalic anhydride, reaction with 1,3-oxazolidines*)

Einleitung

Geminale Bis(dialkylamino)verbindungen und α -Dialkylaminoether reagieren mit Säureanhydriden zu Carbonsäure-1-dialkylaminoalkylestern¹. Sieht man von einem kurzen Hinweis ab², liegen unseres Wissens jedoch keine Untersuchungen zu Umsetzungen der cyclischen Reaktionspartner 3-Alkyl-1,3-oxazolidin und Dicarbonsäureanhydrid vor. Diese sind jedoch von erheblicher technischer Bedeutung³.

Ergebnisse und Diskussion

Versetzt man eine Suspension von Phthalsäureanhydrid in Chloroform — *d* bei Raumtemperatur mit der äquimolaren Menge 3-Methyl-1,3-oxazolidin, so wird nach etwa 10 min die Lösung klar. Hält man dann 24 h bei 60°C, so ist im ¹H-NMR-Spektrum die Ausbildung von neuen Signalen festzustellen, während die Intensität der Signale der Ausgangs-

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Karl Kratzl mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

materialien abgenommen hat. Besonders charakteristisch ist das neugebildete Singulett bei $\delta = 5.25$ ppm. Dies spricht für das Vorliegen einer $C(O)-O-CH_2-N$ -Gruppierung, gebildet durch Ringöffnung des 1,3-Oxazolidins.

Das entstandene Produkt wurde nach Verdünnen mit Chloroform rheologisch untersucht (Staudinger-Index $[\eta] = 2.25$ cm³/g in CHCl₃ bei 20 °C). Ein Zusatz von 0.5% Methanol zu einer Lösung von 2.0 g Produkt in 100 ml Chloroform läßt die spezifische Viskosität von 0.13 auf 0.06 absinken. Dies weist darauf hin⁴, daß das Reaktionsprodukt in Form höherer Oligomere vorliegt und durch Zugabe eines protischen Lösungsmittels in niedermolekulare Einheiten zerfällt. Im ¹H-NMR-Spektrum ist dann das Signal bei $\delta = 5.25$ ppm nicht mehr zu sehen, die anderen Signale sind etwas, allerdings uncharakteristisch, verschoben. Am Dünnschichtchromatogramm ist neben Phthalsäure und Phthalsäuremonomethylester ein Hauptreaktionsprodukt zu finden.

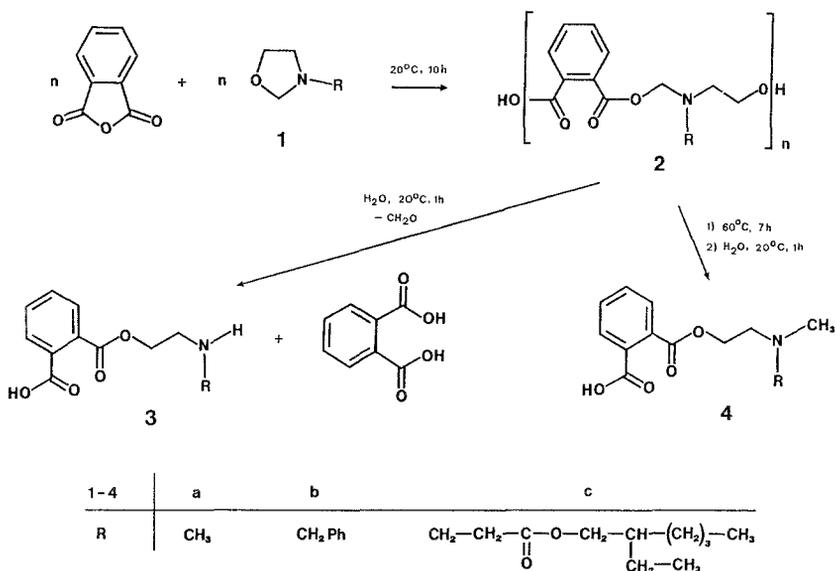
Zur präparativen Aufarbeitung wurde durch Schütteln mit Wasser hydrolysiert, da der bei Verwendung von Methanol als Nebenprodukt gebildete Phthalsäuremonomethylester trotz chromatographischer Auftrennung die Reindarstellung des Hauptprodukts erschwerte.

Da die Verbindungen relativ polar sind, gelang eine präparative Chromatographie an Kieselgel nicht. An Reversed-Phase Systemen (RP 18, Fließmittel Methanol/Wasser) war die Trennung zu gering. Daher wurde Chromatographie an Sephadex LH-20 angewendet⁵ und damit in einer Ausbeute von etwa 50% das Hauptprodukt isoliert und ¹H-NMR-spektroskopisch als Phthalsäuremono(2-methylaminoethyl)ester **3 a** identifiziert.

Das Reaktionsprodukt liegt somit als Oligomeres (**2 a**) vor. In diesem sind alternierend Phthalsäure und 2-Methylaminoethanol durch Methylenbrücken zwischen Carboxylatsauerstoff und Aminstickstoff verbunden. Die Methylenbrücken entsprechen einer Aminoacylalfunktionalität, was die leichte Spaltbarkeit in protischen Lösungsmitteln erklärt, wobei Phthalsäure bzw. bei der Reaktion mit Alkoholen Phthalsäuremonoalkylester, Formaldehyd und Phthalsäuremono-(2-alkylaminoethylester) **3** entstehen (Schema 1).

Hält man den Reaktionsansatz in Chloroform in konzentrierterer Lösung (50%ig) 24 h bei 60° so wird nach Hydrolyse ein anderes Hauptprodukt isoliert, nämlich Phthalsäuremono-(2-dimethylaminoethyl)ester **4 a**, identisch in allen Eigenschaften mit auf anderem Weg⁶ erhaltenem Material. In diesem Fall wird der Formaldehyd aus **2 a** nicht wie bei der protischen Aufarbeitung zu **3 a** hydrolytisch abgespalten, sondern er geht eine Hydridverschiebung ein. Auf Grund von Untersuchungen von Volz⁷ an ähnlichen Systemen sollte dabei entsprechend Schema 2 als zweites Reaktionsprodukt das Acylal **9** von Phthalsäure-N-formyl-N-methyl-aminoethylester (**10**) entstehen, das bei der protischen

Schema 1

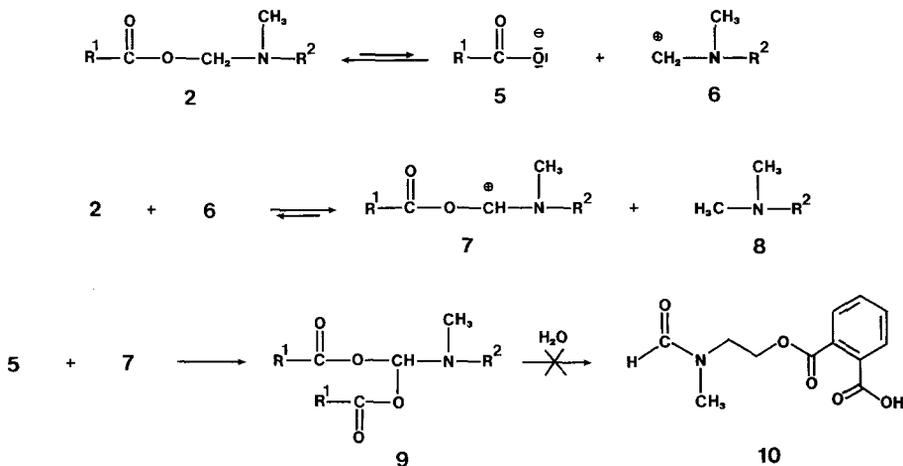


Aufarbeitung in **10** übergeht. **10** wurde als Vergleichsmaterial aus N-Formyl-N-methylaminoethanol und Phthalsäureanhydrid hergestellt. Im Reaktionsansatz konnte die Verbindung jedoch auch chromatographisch nicht festgestellt werden. Vermutlich geht die höhermolekulare Zwischenstufe **9** unter den angewandten Bedingungen weitere Umsetzungen ein. Setzt man statt **1 a** die Oxazolidine **1 b** oder **1 c** ein so ist der Reaktionsverlauf analog, wie chromatographisch festgestellt wurde. Prinzipiell gleich wie Phthalsäureanhydrid, jedoch langsamer, reagiert Bernsteinsäureanhydrid. Maleinsäureanhydrid zeigt hingegen eine sehr heftige Umsetzung unter Dunkelfärbung und Verharzung des Reaktionsansatzes. Die Aminocarbonsäuren **3** und **4** zeigen die erwarteten Ionisierungseigenschaften. Für **3 a** wurden potentiometrisch die pK -Werte ($pK_{s,1} = 2.4$; $pK_{s,2} = 9.2$) und der isoelektrische Punkt ($pH_I = 5.8$) bestimmt.

Die Reaktion von 3-Alkyl-1,3-oxazolidinen mit Dicarbonsäureanhydriden verläuft somit ähnlich den Umsetzungen mit offenkettigen Reaktionspartnern^{1,2}: Die Aminoacetalfunctionalität des 1,3-Oxazolidins **1** geht unter Ringöffnung in die Aminoacylalfunktionalität der Verbindung **2** über.

Dabei wird die C—O-Bindung des 1,3-Oxazolidins gespalten. Vermutlich wird diese Reaktion durch Säurespuren katalysiert, die aus dem Carbonsäureanhydrid und Restfeuchtigkeit herrühren bzw. entsprechend

Schema 2



Schema 1 entstehen. Von der Umsetzung einfacher Carbonsäureanhydride¹ unterscheidet sich die Reaktion von Dicarbonsäureanhydriden dadurch, daß zunächst höhermolekulare Produkte der Struktur **2** entstehen, die jedoch leicht der Alkoholyse bzw. Hydrolyse unterliegen.

Dank

Herrn Prof. Dr. H. Rauch-Puntigam, Vianova Kunstharz AG, danken wir für sein Interesse und der Förderung der vorliegenden Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: *Tottoli*-Apparat (Büchi), nicht korrigiert. Säulenchromatographie⁵: Sephadex LH-20, Fließmittel Methanol, 2-Glassäulen mit verstellbaren Endstücken (25 × 1000 mm), hintereinander geschaltet, Fließgeschwindigkeit 37 ml/h, Fraktionen zu 13 ml. Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), Fließmittel: A: *n*-Butanol/Eisessig/Wasser = 5:1:1, B: 2-Propanol/Ammoniak (konz.) = 7:3, Sichtbarmachung durch UV-Licht oder durch Besprühen mit einer 1%igen Lösung von Indophenol in Ethanol (rosa Flecken auf blauem Grund). ¹H-NMR-Spektren: Hitachi Perkin Elmer R-24 B und Bruker WH90 IR-Spektren: Beckman IR-33. Massenspektren (MS): GC/MS system Finnigan MAT 212. Ausgangsmaterialien: Die Säureanhydride (puriss. p. a., Fluka) werden in fein pulverisierter Form eingesetzt, die Oxazolidine **1 a** und **1 b** nach Lit.⁸ hergestellt.

Umsetzung von Phthalsäureanhydrid mit 3-Methyl-1,3-oxazolidin

50 mg (0.34 mmol) Phthalsäureanhydrid werden in 1.0 ml CDCl₃ suspendiert und 29 mg (0.34 mmol) 3-Methyl-1,3-oxazolidin⁸ zugesetzt. Nach 10 min Stehen bei Raumtemperatur resultiert eine klare Lösung, die 24 h bei 60 °C gehalten wird.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Lösung zeigt zusätzlich zu den Ausgangsmaterialien noch folgende Signale (δ , ppm): 7.3—8.0 (m, ArH), 5.25 [s, C(O)O—CH₂—N], 4.4 (t, O—CH₂), 3.3 (t, N—CH₂), 2.7 (s, N—CH₃).

Phthalsäuremono-(2-methylaminoethyl)ester (3a)

1.0 g (6.7 mmol) Phthalsäureanhydrid werden in 1.0 ml CHCl₃ suspendiert und 0.6 g (6.8 mmol) 3-Methyl-1,3-oxazolidin zugesetzt. Nach 10 h Rühren bei Raumtemperatur entsteht eine hellgelbe, homogene, honigähnliche Flüssigkeit. Diese Lösung wird mit 1.0 ml dest. Wasser versetzt, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend CHCl₃ und Wasser im Vakuum entfernt. Der Rückstand [DC in Fließmittel A: $R_f = 0.24$ (3a), $R_f = 0.61$ (Phthalsäure)] wird in Methanol gelöst und an Sephadex LH-20 chromatographiert. In den Frakt. 77—79 ist Phthalsäure enthalten, die Frakt. 65—67 enthalten Formaldehyd und aus den Frakt. 59—60 wird ein farbloses Öl erhalten, welches aus 2-Propanol zur Kristallisation gebracht wurde. Ausb.: 52%, Schmp.: 138 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (D₂O, δ , ppm, 90 MHz): 7.5—7.8 (m, 4 H, ArH), 4.40 (t, 2 H, O—CH₂), 3.12 (t, 2 H, N—CH₂), 2.70 (s, 3 H, N—CH₃).

MS (120 eV, 220 °C): m/e (%) = 223 (M^+ , 1), 149 (50), 148 (99), 104 (100), 79 (68).

IR (KBr): 1 740, 1 640, 1 580, 1 450, 1 350, 1 280 cm⁻¹.

C₁₁H₁₃NO₄ (223.23). Ber. C 59.18 H 5.88 N 6.28.

Gef. C 59.07 H 5.93 N 6.15.

Phthalsäuremono-(2-dimethylaminoethyl)ester (4a)

1.0 g (6.7 mmol) Phthalsäureanhydrid werden in 1.0 ml CHCl₃ suspendiert und 0.6 g (6.8 mmol) 3-Methyl-1,3-oxazolidin zugesetzt. Nach 10 h Rühren bei Raumtemperatur wird noch 7 h bei 60 °C gehalten. Diese Lösung wird mit 1.0 ml dest. Wasser versetzt, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend CHCl₃ und Wasser im Vakuum entfernt. Der Rückstand [DC in Fließmittel A: $R_f = 0.22$ (4a), $R_f = 0.61$ (Phthalsäure)] wird in Methanol gelöst und an Sephadex LH-20 chromatographiert. Das Hauptprodukt ist in den Frakt. 61—62 enthalten. Ausb.: 41%, Schmp.: 169 °C (Lit.⁶ 171 °C) (aus 2-Propanol).

$^1\text{H-NMR}$ (D₂O, δ , ppm, 90 MHz): 7.5—7.8 (m, 4 H, ArH), 4.40 (t, 2 H, O—CH₂), 3.12 (t, 2 H, N—CH₂), 2.7 (s, 6 H, N—CH₃).

MS (120 eV, 220 °C): m/e (%) = 237 (M^+ , 1), 149 (42), 148 (42), 104 (44), 76 (45), 71 (50), 58 (100).

IR (KBr): 1 740, 1 580, 1 560, 1 350 cm⁻¹.

C₁₂H₁₅NO₄ (237.6). Ber. C 60.75 H 6.37 N 5.90.

Gef. C 60.56 H 6.33 N 5.79.

Phthalsäure-N-formyl-N-methylaminoethylester (10)

1.5 g (10 mmol) Phthalsäureanhydrid werden in 1.0 ml CHCl₃ suspendiert, 1.0 g (10 mmol) N-Formyl-N-methylaminoethanol⁹ zugesetzt, 24 h bei 60 ° gehalten, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Sephadex LH-20 chromatographiert. Aus den Frakt. 71—72 wird nach Einengen das Produkt als farbloses Öl erhalten. Ausb.: 86%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ , ppm, 60 MHz): 8.1 (s, 1 H, COH), 8.0—7.5 (m, 4 H, ArH), 4.6—4.3 (m, 2 H, O—CH₂), 3.8—3.5 (m, 2 H, N—CH₂), 3.1 und 3.0 (s, 3 H, N—CH₃).

C₁₂H₁₃NO₅ (251.24). Ber. C 57.37 H 5.22 N 5.57.

Gef. C 57.45 H 5.29 N 5.43.

3-(1,3-Oxazolidin-3-yl)propionsäure-2-ethylhexylester (1c)

18.4 g (0.10 mol) 2-Ethylhexylacrylat werden innerhalb von 20 min unter Rühren zu 6.1 g (0.10 mol) 2-Aminoethanol zugetropft, wobei man die Reaktionstemperatur durch Wasserkühlung zwischen 30 und 35 °C hält. Anschließend wird 3.0 g (0.10 mol) Paraformaldehyd und 300 ml Toluol zugesetzt, das gebildete Reaktionswasser abgeschleppt (ca. 12 h), das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert. Ausb.: 83%, farbloses Öl, Sdp. 103 °C (0.01 Torr).

¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm, 60 MHz): 4.0 (s, 2 H, O—CH₂—N), 3.8 [d, 2 H, C(O)O—CH₂], 3.5 (t, 2 H, O—CH₂), 2.8—2.1 [m, 6 H, N—CH₂ und CH₂—C(O)O], 1.5—0.7 (m, 15 H, 2-Ethylhexyl).

C₁₄H₂₇NO₃ (257.37). Ber. C 65.33 H 10.57 N 5.44.
Gef. C 65.21 H 10.48 N 5.24.

Umsetzung von 1c mit Phthalsäureanhydrid

1.0 g (6.7 mmol) Phthalsäureanhydrid werden ohne Lösungsmittel in 1.7 g (6.7 mmol) **1c** suspendiert und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Dünnschichtchromatogramm der homogenen Reaktionslösung zeigt neben Phthalsäure nur ein Hauptprodukt ($R_f = 0.48$, Fließmittel *A*). Nach weiteren 7 h bei 60 °C bildet sich ein anderes Hauptprodukt ($R_f = 0.45$, Fließmittel *A*) während das Produkt mit $R_f = 0.48$ nur in geringer Menge vorhanden ist.

Umsetzung von Maleinsäureanhydrid mit den Oxazolidinen 1a—c

1.0 g (10 mmol) Maleinsäureanhydrid werden in 50 ml CHCl₃ suspendiert und 10 mmol Oxazolidin zugesetzt. Nach einigen Stunden Rühren bei Raumtemperatur scheidet sich ein braunes Öl ab. Die Dünnschichtchromatogramme der Lösung und des Öls zeigen in Fließmittel *A* und *B* nur den Startfleck. Bei stärker verdünnten Ansätzen ändert sich der Reaktionsverlauf nicht.

Umsetzung von Bernsteinsäureanhydrid mit den Oxazolidinen 1a—c

1.0 g (10 mmol) Bernsteinsäureanhydrid werden in 1.0 ml CDCl₃ suspendiert und 10 mmol Oxazolidin zugesetzt. Nach 1—3 Tagen resultiert eine klare Lösung. Die Dünnschichtchromatogramme der Lösungen zeigen neben Phthalsäure nur ein Produkt. Die Reaktionslösungen werden mit CDCl₃ verdünnt und ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Die Spektren zeigen neben anderen Signalen das charakteristische Singulett bei δ = 5.1 ppm der C(O)O—CH₂—N-Gruppe. Erwärmt man weitere 24 h auf 60 °C wird jeweils ein anderes Hauptprodukt mit kleinerem R_f -Wert gebildet.

Rheologische Messungen

Es wird eine Lösung von 20 g **2a**/l CHCl₃ auf 10, 5 und 2.5 g/l verdünnt, mit einem Ostwald-Viskosimeter die dynamischen Viskositäten bestimmt und daraus die spezifischen Viskositäten berechnet [$\eta_{sp} = 0.134$ (20 g/l), 0.054 (10 g/l), 0.023 (5 g/l), 0.013 (2.5 g/l)]. Der Quotient von spezifischer Viskosität η_{sp} und der Konzentration c ergibt eine lineare Konzentrationsabhängigkeit. Es wird daraus durch Extrapolation auf die Konzentration $c = 0$ ein *Staudinger*-Index [η] von 2.25 cm³/g erhalten.

Literatur

- ¹ *Böhme H., Bohn H. J., Köhler E., Roehr J.*, Liebigs Ann. Chem. **664**, 130 (1963).
- ² *Böhme H., Backhaus P.*, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 1790.
- ³ Vianova Kunstharz AG (Erf. *Hoening H., Paar W.*) Eur. Pat. Appl. 96768 (28. 12. 1983) [Chem. Abstr. **100**, 19512 g (1984)].
- ⁴ *Elias H.-G.*, Makromoleküle, 4. Aufl. Basel: Hüthig. 1981.
- ⁵ *Henke H.*, J. Chromatogr. **254**, 296 (1983).
- ⁶ *Rice L. M., Popovici A., Rubin M., Geschickter C. F., Reid E. E.*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3025 (1952).
- ⁷ *Volz H., Ruchti L.*, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 33.
- ⁸ *Griengl H., Bleikolm A.*, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1783.
- ⁹ *Shibanuma M., Masaru I., Fujimoto M., Takenaka T., Murakami M.*, Chem. Pharm. Bull. **28**, 2609 (1980).