



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148139 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 2984/76

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 263/20**

(22) Indleveringsdag: 02 jul 1976

(41) Alm. tilgængelig: 05 jan 1977

(44) Fremlagt: 18 mar 1985

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: 04 jul 1975 JP 50/082546 17 okt 1975 JP 50/125143

(71) Ansøger: *NIPPON CHEMIPHAR CO. LTD.; Tokyo, JP.

(72) Opfinder: Yasuo *Fujimoto; JP, Terumi *Tamada; JP.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eff.

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af
5-benzyl-2-oxazolidonderivater**

DK 148139 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 5-benzyl-2-oxazolidonderivater med den i krav 1 angivne almene formel I med særdeles god muskelafslappende virkning, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

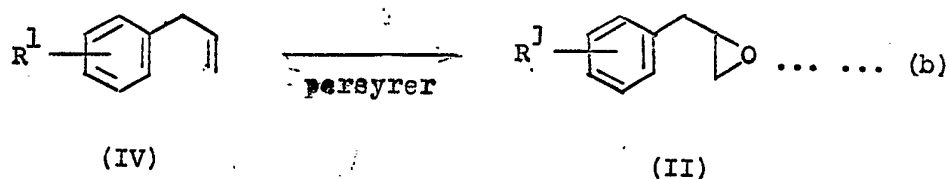
Behandlingen af muskeltonussygdomme kræver normalt både muskelafslapning og smertelindring. Man har ofte benyttet muskelafslappende midler i kombination med smertestillende midler i klinikken, og man har søgt stoffer med begge effekter.

5-benzyl-2-oxazolidonderivaterne med den almene formel I har smertestillende og betændelseshæmmende virkning tillige med en muskelafslappende virkning og er nyttige til behandlingen af muskeltonus og smerte eller betændelse, som ledsages af muskeltonus. Ligeledes kan de omhandlede forbindelser benyttes til rehabilitering af muskeltonus hos patienter med hjerneapopleksi.

Gennem den foreliggende opfindelse fås således adgang til hidtil ukendte 5-benzyl-2-oxazolidonderivater med den almene formel I.

De omhandlede forbindelser udøver en stærk muskelafslappende virkning i forbindelse med en smertestillende og betændelseshæmmende virkning.

Allylbenzenoxidderivaterne med formlen II, der skal benyttes som udgangsmaterialer ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan let fremstilles f.eks. ved omsætning af allylbenzenderivater med formlen IV med persyrer efter følgende ligning (b)



hvor R^1 har samme betydning som i krav 1.

Ved udførelsen af processen (b) kan forbindelserne med formlen IV omsættes med persyrer såsom perbenzoesyre, m-chlorperbenzoesyre, pereddikesyre og trifluorpereddikesyre eller halogenhydrin og alkaliske midler. Reaktionen udføres i opløsningsmidlet, som ikke deltager i reaktionen, såsom chloroform, benzen og toluen

ved en temperatur mellem 0°C og stuetemperatur, fortrinsvis ved $0-5^{\circ}\text{C}$. Efter afsluttet reaktion kan forbindelsen med formelen II isoleres fra reaktionsblandingen ved gængse metoder, f.eks. filtreres en organisk syre, som skal fraskilles, fra blandingen, filtratet vaskes med natriumhydroxidopløsning og derefter med vand og tørres. Opløsningsmidlet afdampes til opnåelse af en rest, som destilleres under formindsket tryk, hvorved der fås forbindelsen med formelen II.

Ved udførelsen af processen ifølge opfindelsen smeltes eller opvarmes allylbenzenoxidderivater med formelen II under omrøring med N-substitueret carbamat med formelen III i nærværelse af en katalysator.

Fortrinsvis omfatter katalysatorer, som benyttes ved den foreliggende proces, alkaliske midler såsom trimethylamin, triethylamin, kvaternært ammoniumhalogenid, n-butoxylithium, natriumhydroxid eller lithiumhydroxid og Lewis-syrer såsom zinkbromid, zinkchlorid, jernchlorid eller lithiumchlorid. Reaktionen ledes fortrinsvis ved $100-150^{\circ}\text{C}$ i flere timer.

Forbindelserne med den almene formel I har udmærkede muskelafslappende, smertestillende og betændelseshæmmende egenskaber.

Virkningerne illustreres nedenfor for typiske forbindelser.

(1) Muskelafslappende virkning:

dd-hanmus på 18-22 g i en gruppe bestående af 10 dyr modtager oralt forbindelserne III-V som angivet nedenfor suspenderet i 0,2%’s carboxymethylcelluloseopløsning i en dosis på 0,25 ml pr. 10 g legemsvægt. Mephenesin benyttes som aktivt placebo. Forsøget udføres ifølge metoderne a-e nedenfor, og ED_{50} -værdierne beregnes efter Litchfield-Wilcoxon's metode på basis af maksimumreaktionen for hver dosis, som måles 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 og 180 minutter efter indgiften af forbindelserne.

(a) Rotarod-metoden.

Mus anbringes på Rotar Load (fremstillet af Natsume Seisakusho Co., Ltd. med en diameter på 3 cm og roterende med en hastig-

hed af 10 omdrejninger pr. minut, og faldet, som finder sted i løbet af 3 minutter, noteres.

(b) Trækprøve:

En tråd med 1 mm diameter gribes med forbenene, og det iagttages, om musene anbringer deres bagben på tråden i løbet af 5 sekunder.

(c) Skråplanprøve:

Mus anbringes på en finerplade, som holder under en vinkel på 30° , og på et trådnet, som holder under en vinkel på 60° og har en maskevidde på 5 mm, og musene, som glider ned, betragtes som positive i modsætning til normal opførsel.

(d) Forsøg med opretningsrefleks:

Mus bliver anbragt på ryggen, og bortfald af rejsningsreflekser i løbet af 30 minutter betragtes som positiv.

(e) Pinna-refleksprøve:

Pinna-refleksprøven udføres under anvendelse af mandolintråd til 1/4 injektionssprøjte.

(f) Corneal-refleksprøve:

Corneal-reflekser iagttages ved anvendelse af mandolintråd til 1/4 injektionssprøjte.

De opnåede resultater fremgår af tabel 1 og 2.

Tabel 1.

ED₅₀-værdier (mg/kg) for omhandlede forbindelser og for mephenesin hos mus.

Forbindelser	Metoder					
	R.R	T.T	I.P	R.r	P.r	C.r
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
Forbindelse III	175	350	380	500	380	500
Forbindelse IV	210	390	330	660	<500	560
Forbindelse V	240	380	520	750	530	750
Mephenesin	268	460	470	640	420	680

Forbindelse III: 5-(o-methoxybenzyl)-2-oxazolidon
 Forbindelse IV: 5-(o-chlorbenzyl)-2-oxazolidon
 Forbindelse V: 5-(p-chlorbenzyl)-2-oxazolidon

Tabel 2.

Inhiberingsprocent for den centrale muskulære afslapningsvirkning for de omhandlede forbindelser og for mephenesin hos mus.

Forsøgs- forbindelser		Dosis (mg/kg)	R.R (a)	T.T (b)	I.P (c)	R.r (d)	P.r (e)	C.r (f)
Forbindelse VI		500	60	40	50	10	20	0
Forbindelse VII		500	80	40	40	0	0	0
Forbindelse VIII		500	90	40	40	10	10	0
Forbindelse IX		500	90	60	60	0	60	0
Forbindelse XI		500	100	90	80	10	60	0
Forbindelse XII		500	100	60	80	0	20	0
Forbindelse XIII		500	90	70	50	20	0	10
GP		500	60	40	30	0	10	0
mephenesin		500	80	40	60	20	20	0

Forbindelse VI: 5-(o-ethylbenzyl)-2-oxazolidon
 Forbindelse VII: 5-(p-ethylbenzyl)-2-oxazolidon
 Forbindelse VIII: 5-(o-trifluormethylbenzyl)-2-oxazolidon
 Forbindelse IX: 5-(m-trifluormethylbenzyl)-2-oxazolidon
 Forbindelse XI: 5-(p-fluorbenzyl)-2-oxazolidon
 Forbindelse XII: 5-(o-brombenzyl)-2-oxazolidon
 Forbindelse XIII: 5-(o-fluorbenzyl)-2-oxazolidon
 GP : γ -phenylpropylcarbamate

- (a) R.R : "Rotarod"-forsøg
 (b) T.T : "Traction Test"
 (c) I.P : "Inclined Plane"-forsøg
 (d) R.r : "Righting Reflex"-forsøg
 (e) P.r : "Pinna Reflex"-forsøg
 (f) C.r : "Corneal Reflex"-forsøg

(2) Smertestillende virkning.

(a) Metoden med vridninger fremkaldt af eddikesyre.

dd-hanmus på 18-22 g i en gruppe på 10 dyr modtager intraperitonealt 0,6% 's eddikesyre i en dosis på 0,1 ml pr. 10 g legemsvægt. Antallet af vridningssyndromer i løbet af 20 minutter efter indsprøjtningen iagttages. Dyrene modtager oralt forsøgsforbindelserne suspenderet i 0,2% 's carboxymethylcelluloseopløsning 30 minutter før indsprøjtningen af eddikesyre i en dosis på 100 mg pr. kg legemsvægt. Inhiberingsprocenten vurderes i sammenligning med en kontrol, som alene modtager den 0,2% 's carboxymethylcelluloseopløsning. Aminopyrin benyttes som aktivt placebo.

De opnåede resultater fremgår af tabel 3.

Tabel 3.

Smertestillende virkning af omhandlede forbindelser og af aminopyrin på eddikesyre-fremkaldt vridningssyndrom hos mus.

Forbindelser	Dosis mg/kg	Antal dyr	Vridningssyndrom	Inhiberingsprocent
Kontrol	0,2% 's CMC	50	52,1 $\pm$ 2,7	-
Forb. III	100	10	39,1 $\pm$ 6,4	24,9
Forb. IV	100	10	12,8 $\pm$ 3,6	75,4
Forb. V	100	10	45,5 $\pm$ 5,3	12,8
Aminopyrin	100	10	19,3 $\pm$ 6,0	62,9

Forbindelserne III-Ver de samme som defineret i tabel 1.

(b) Trykprøve:

dd-hanmus på 18-22 g (smertetærskel varierende fra 30 til 50 mm Hg) i en gruppe på 10 dyr modtager oralt forsøgsforbindelserne suspenderet i 0,2% 's carboxymethylcelluloseopløsning i en dosis på 100 mg pr. kg legemsvægt. Smertetærsklen måles 30, 60, 90 og 120 minutter efter indgiften af forsøgsforbindelserne, medens smertereaktionen optrædende ved udøvelse af tryk på dyrenes haler benyttes som indikation. Aminopyrin benyttes som aktivt placebo.

De opnåede resultater fremgår af tabel 4.

Tabel 4.

Virkning af omhandlede forbindelser og af aminopyrin på smertetærsklen hos mus.

Forbindelse	Dosis (mg/kg)	Antal dyr	Smertetærskel (mm Hg) gennemsnit $\pm$ SE					Forølgelses- forhold
			Placebo	30 min	60 min	90 min	120 min	
Forb. III	100	10	38,7 $\pm$ 2,2	43,7 $\pm$ 4,9	46,5 $\pm$ 4,2	42,9 $\pm$ 3,1	39,2 $\pm$ 3,6	1,20
Forb. IV	100	10	35,0 $\pm$ 2,2	69,8 $\pm$ 4,5	56,7 $\pm$ 5,3	53,3 $\pm$ 5,5	51,8 $\pm$ 6,2	1,89
Forb. V	100	10	47,3 $\pm$ 2,8	54,6 $\pm$ 4,9	51,3 $\pm$ 4,3	48,8 $\pm$ 2,7	48,2 $\pm$ 1,7	1,15
Forb. VIII	100	10	48,3 $\pm$ 1,9	62,0 $\pm$ 4,6	60,2 $\pm$ 3,0	57,5 $\pm$ 3,2	52,9 $\pm$ 2,0	1,28
Forb. XII	100	10	48,0 $\pm$ 1,8	59,6 $\pm$ 3,4	59,4 $\pm$ 3,7	57,5 $\pm$ 1,9	52,7 $\pm$ 2,1	1,24
Forb. XIII	100	10	47,6 $\pm$ 1,6	52,1 $\pm$ 3,4	53,7 $\pm$ 2,6	50,4 $\pm$ 2,8	47,3 $\pm$ 1,8	1,13
Aminopyrin	100	10	34,4 $\pm$ 2,5	75,7 $\pm$ 5,4	67,3 $\pm$ 5,4	70,8 $\pm$ 5,3	53,1 $\pm$ 4,5	2,20

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Forbindelse III-V og forbindelse VIII, XII, XIII er de samme som defineret i tabel 1 og tabel 2.

(3) Betændelseshæmmende virkning på carragen-fremkaldt ødem.

Wistar-hanrotter på 170-190 g, som har været fastende i 24 timer i en gruppe bestående af 6-7 dyr modtager oralt forsøgsforbindelserne suspenderet i 0,2% 's carboxymethylcelluloseopløsning i en dosis på 200 mg pr. kg legemsvægt. 1 time efter indgiften af forsøgsforbindelserne modtager en bagpote en subkutan indsprøjtning af 0,05 ml 0,5% 's carragensaltopløsning, og rumfanget af bagpoten måles 1, 2, 3, 4, 5 og 6 timer efter carragenanindsprøjtningen ved hjælp af en differentialrumfangsmålert. Inhiberingsprocenten beregnes på basis af opsvulmen hos kontroldyrene. Phenylbutazon benyttes som aktivt placebo.

De opnåede resultater fremgår af tabel 5 og 6.

Tabel 5.

Virkning af omhandlede forbindelser og af phenylbutazon på carragenanfrembragt ødem på rotter.

Forbindelser	Dosis mg/kg	Antal dyr	Inhiberingsprocent	
			3 timer	6 timer
Forb. III	200	6	32,7	23,3
Forb. IV	200	6	16,8	15,9
Forb. V	200	7	30,6	22,8
phenylbutazon	200	7	76,6	45,1

Forbindelserne III-V er de samme som defineret i tabel 1.

Tabel 6.

Virkning af omhandlede forbindelser og af phenylbutazon på carragenanfremkaldt ødem hos rotter.

Forsøgsforbindelser	Dosis (mg/kg)	Antal dyr	Inhiberingsprocent					
			1 time	2 timer	3 timer	4 timer	5 timer	6 timer
Forb. VI	100	6	27,8	36,3	53,6	28,9	22,0	17,4
Forb. VIII	200	3	21,7	49,7	27,4	35,6	9,2	0,5
Forb. IX	200	3	45,0	29,4	20,8	11,3	14,5	11,5
Forb. XI	200	3	38,3	47,5	44,5	34,4	9,2	8,9
Forb. XV	100	6	59,5	57,1	59,9	30,8	26,1	23,2
Phenylbutazon	100	6	59,1	54,6	59,7	68,2	63,4	52,6

Fodnoterne ~~II~~, ~~III~~ og ~~IV~~ er de samme som defineret i tabel 4.
Forbindelserne VI, VIII, IX og XI er de samme som defineret i tabel 2.

Forbindelse XV: 5-(o-phenoxybenzyl)-2-oxazolidon.

(4) Akut toksicitet.

dd-hanmus på 18-22 g i en gruppe bestående af 5 dyr modtager oralt forsøgsforbindelserne suspenderet i 0,2% carboxymethylcelluloseopløsning, og som et resultat heraf viser de omhandlede forbindelsers akutte toksicitet LD_{50} sig at være 700-900 mg/kg.

Sammenligningsforsøg.

Forbindel- sestype	R ¹	Nr. [⊗]	LD ₅₀ (mg/kg)			Betændelseshæmmende virkning på rotter	
			Rot- ter p.o.	mus p.o.	mus i.p.	Dosis (mg/kg)	Inhibering (%)
5-benzyl-2-	o-Cl	A	1410	984	660	200	16,8
oxazolidon	o-Br	B	1420	1490	880	100	14,6

5-phenoxy-	{ m-CH ₃ m-CH ₃ }	X	1200	-	490	100	27,9
methyl-2-							
-oxazoli-	{ o-OCH ₃ }	Y	3820	>5000	3400	100	29,9
don							

Forbindel- sestype	R	Nr. [⊗]	Smertestillende virkning				Muskelafslapnings- virkning ED ₅₀ (mg/kg) hos rotter		
			Trykmetode		Eddikesyre- vridningsmet.				
			Dosis (mg/kg)	Indeks (gange)	Dosis (mg/kg)	Inhi- bering (%)	R.R.	T.T.	i.p.
5-benzyl-2-	o-Cl	A	100	1,89	25	70,9	210	390	330
oxazolidon	o-Br	B	100	1,24	25	58,2	183	253	270
5-phenoxy-	{ m-CH ₃ m-CH ₃ }	X	100	1,06	100	10,7	660	900	1400
methyl-2-									
-oxazoli-	{ o-OCH ₃ }	Y	100	1,07	100	16,0	710	1080	1540
don									

⊗ Nr. A: 5-(o-chlorbenzyl)-2-oxazolidon

Nr. B: 5-(o-brombenzyl)-2-oxazolidon

Nr. X: metaxalon = 5-(3,5-dimethylphenoxyethyl)-2-oxazolidon

Nr. Y: mephenoxalon = 5-(o-methoxyphenoxyethyl)-2-oxazolidon

Muskelaflappende virkning.

Tabel A. Inhiberingsprocent for den centrale muskulære afslapningsvirkning for forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, for metaxalon og for mephenoxalon hos mus.

Forbindelser	dosis mg/kg	Inhibering (%)		
		R.R.	T.T.	I.P.
Forbindelse 1 (XIII)	500	90	70	50
" 2	"	100	90	90
" 3 (XII)	"	100	60	80
" 4 (XI)	"	100	90	80
" 5	"	90	90	50
" 6	"	80	40	30
" 7	"	70	30	30
" 8 (VI)	"	70	40	40
" 9	"	60	40	50
" 10 (VII)	"	80	40	40
" 11	"	100	100	90
" 12 (VIII)	"	90	40	40
" 13 (IX)	"	90	60	60
" 14	"	70	60	40
Metoxalon	"	30	10	10
Mephenoxalon	"	20	10	10

Forbindelse 1 (XIII)	:	5-(o-fluorbenzyl)-2-oxazolidon
" 2	:	5-(o-chlorbenzyl)-2-oxalidon
" 3 (XII)	:	5-(o-brombenzyl)-2-oxazolidon
" 4 (XI)	:	5-(p-fluorbenzyl)-2-oxazolidon
" 5	:	5-(p-chlorbenzyl)-2-oxazolidon
" 6	:	5-(p-brombenzyl)-2-oxazolidon
" 7	:	5-(m-fluorbenzyl)-2-oxazolidon
" 8 (VI)	:	5-(m-brombenzyl)-2-oxazolidon
" 9	:	5-(o-ethylbenzyl)-2-oxazolidon
" 10 (VII)	:	5-(p-ethylbenzyl)-2-oxazolidon
" 11	:	5-(o-methoxybenzyl)-2-oxazolidon
" 12 (VIII)	:	5-(o-trifluormethylbenzyl)-2-oxazolidon
" 13 (IX)	:	5-(m-trifluormethylbenzyl)-2-oxazolidon
" 14	:	5-(o-phenoxybenzyl)-2-oxazolidon

Metoxalon : 5-(3,5-dimethylphenoxyethyl)-2-oxazolidon

Mephenoxalon: 5-(o-methoxyphenoxyethyl)-2-oxazolidon

R.R.: "Rotarod"-metode

T.T.: Trækprøve

I.P.: Skråplanprøve

Enkelthederne ved disse prøver er de samme som ovenfor.

Sammenligningsresultaterne viser tydeligt, at oxazolidon-derivaterne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har en muskelafslappende virkning og fremviser overraskende signifikante resultater i sammenligning med metoxalon og mephenoxalon.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

5-(o-chlorbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) 16,6 g o-chlorallylbenzen opløses i 100 ml chloroform, og til blandingen sættes dråbevis, medens temperaturen holdes mellem 0 og 5°C, 25 g m-chlorperbenzoesyre opløst i 600 ml chloroform. Den fremkomne blanding henstår ved samme temperatur i 72 timer. Efter frafiltrering af den udskilte m-chlorbenzoesyre vaskes filtratet med 10% 's natriumhydroxidopløsning og derefter med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som destilleres under formindsket tryk og giver 7,2 g (udbytte 38,8%) o-chlorallylbenzenoxid med kp. 93°C/3 mm Hg. I.R.spektrum (CHCl₃):

✓_{max} cm⁻¹: Fravær af vinylgruppeabsorption,
3050 (methylengruppe i epoxyring).

(b) Blandingen af 6,3 g o-chlorallylbenzenoxid, 33 g ethylcarbamate og 3 ml triethylamin opvarmes under omrøring til 120-135°C i 4 timer. Den fremkomne blanding opløses i benzen, vaskes med mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og den fremkomne rest chromatograferes på silicagel og elueres med en blanding af chloroform og methanol i forholdet 200:1. Det således opnåede produkt omkrySTALLISERES af diethylether, og der fås 3,7 g (udbytte 47,1%) 5-(o-chlorbenzyl)-2-oxazolidon med smp. 114-115°C.

I.R.spektrum (CHCl_3):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3470 (NH), 1760 (OCON)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 3,02 (2H, q, phenyl- CH_2)

3,20 - 3,54 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$)

4,72 (1H, m, CH_2CHCH_2)

6,42 (1H, s, NH)

6,98 (4H, m, aromatiske protoner)

Eksempel 2.

5-(p-chlorbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) 24,6 g p-chlorallylbenzen opløses i 100 ml chloroform og til blandingen sættes dråbevis under opretholdelse af en temperatur på $0-5^\circ\text{C}$ 34,5 g m-chlorperbenzoesyre opløst i 1 liter chloroform. Den fremkomne blanding henstår ved samme temperatur i 72 timer. Efter frafiltrering af udskilt m-chlorbenzoesyre vaskes filtratet med 10% 's natriumhydroxidopløsning og derefter med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes til opnåelse af en rest, som destilleres under formindsket tryk, og der fås 15,1 g (udbytte 55,7%) p-chlorallylbenzenoxid med kp. $96^\circ\text{C}/2,5 \text{ mm Hg}$.

I. R.spektrum (CHCl_3):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: Fravær af vinylgruppeabsorption,
3050 (methylengruppe i epoxyring)

(b) En blanding af 14,2 g p-chlorallylbenzenoxid, 90 g ethylcarbammat og 5 ml triethylamin opvarmes under omrøring til $120-135^\circ\text{C}$ i 3 timer. Den fremkomne blanding opløses i benzen, vaskes med mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som omkrystalliseres af ethylacetat. Der fås 13,4 g (udbytte 68,7%) 5-(p-chlorbenzyl)-2-oxazolidon i form af farveløse nåle med smp. $125-126^\circ\text{C}$.

Elementæranalyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$

beregnet: C% 56,75 H% 4,76 N% 6,42

fundet: 56,70 4,68 6,72

I.R.spektrum (CHCl_3):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3470 (>NH), 1760 (CON)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 5,84 (2H, t, phenyl- CH_2)

3,06 - 3,52 (2H, m, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} <$)

4,60 (1H, m, $\text{CH}_2-\text{CH}-$)

6,05 (1H, bredt s, NH)

6,94 (4H, q, aromatiske protoner)

MS (m/e): 211 (M^+)

Eksempel 3.

5-(m-chlorbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) Til 6,1 g m-chlorallylbenzen sættes 85 ml chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre, og blandingen henstår ved stuetemperatur natten over. Denne opløsning vaskes med natriumhydroxidopløsning, 20% Mohr's saltopløsning og derpå med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og resten destilleres under formindsket tryk og giver 2,2 g (udbytte 33%) m-chlorallylbenzenoxid med kp. $117^\circ\text{C}/7 \text{ mm Hg}$.

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,20 - 3,00 (5H, m, $-\text{CH}_2-\text{X}_2$ og $-\text{CH}$)

6,70 - 7,16 (4H, m, aromatiske protoner)

(b) En blanding af 2,2 g m-chlorallylbenzenoxid, 13 g ethylcarbamate og 1 ml triethylamin opvarmes under omrøring til $130-135^\circ\text{C}$ i 3,5 timer. Til den fremkomne blanding sættes benzen, og den således opnåede opløsning vaskes med mættet natriumchloridopløsning flere gange og derpå med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og man får en rest, som omkrystalliseres af benzen og af en blanding af benzen og n-hexan, og der fås 720 mg (udbytte 26%) 5-(m-chlorbenzyl)-2-oxazolidon med smp. $113-114^\circ\text{C}$.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1740 - 1700 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,76 - 3,76 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{X}_2$)

4,68 - 5,00 (1H, m, $-\text{CH}-$)

6,32 (1H, bredt S, $>\text{NH}$)

7,40 - 7,80 (4H, m, aromatiske protoner)

MS (m/e): 213, 211 (M^+)

Eksempel 4.

5-(p-fluorbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) 7 g p-fluorallylbenzen sættes til 800 ml chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre fremstillet ud fra 46 g benzoylperoxid, og blandingen henstår ved ca. 5°C i 5 dage. Den fremkomne blanding vaskes med natriumhydroxidopløsning, vand, Mohr's saltopløsning og atter med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og resten destilleres under formindsket tryk. Der fås 4,1 g (udbytte 52%) p-fluorallylbenzenoxid som en farveløs væske.

N.M.R.spektrum (CCl_4):

δ : 2,28 - 3,08 (5H, m, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2$)

6,80 - 7,30 (4H, m, aromatiske protoner)

(b) En blanding af 4,1 g p-fluorallylbenzenoxid, 2,67 g ethylcarbammat og nogle dråber triethylamin opvarmes under omrøring til 150°C i nitrogenatmosfære i 5 timer. Efter afkøling til sættes reaktionsblandingen chloroform, og den fremkomne blanding vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som omkrystalliseres af en blanding af benzen og n-hexan. Der fås 1,8 g (udbytte 33,1%) 5-(p-fluorbenzyl)-2-oxazolidon med smp. $120,5-121^\circ\text{C}$ i form af farveløse nåle.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3250 (NH), 1720 og 1760 (bredt)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 1,79 og 6,14 (1H, bredt s, NH , forsvinder ved D_2O -tilsætning)

2,76 - 3,74 (4H, m, ArCH_2 og N-CH_2)

4,66 - 4,98 (1H, m, $>\text{CH}-$)

6,92 - 7,40 (4H, m, aromatiske protoner)

MS (m/e): 195 (M^+)

Eksempel 5.5-(o-brombenzyl)-2-oxazolidon.

(a) En blanding af 500 ml chloroform, 5,2 g o-bromallylbenzen og perbenzoesyre fremstillet ud fra 20 g benzoylperoxid henstår ved stuetemperatur i 10 dage. Den fremkomne opløsning vaskes med 10%’s natriumhydroxidopløsning, vand, Mohr’s saltopløsning og atter med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som destilleres under formindsket tryk, hvorved der fås 2,2 g (udbytte 40%) o-bromallylbenzenoxid som en farveløs væske.

N.M.R.spektrum (CCl_4):

δ : 2,32 - 3,16 (5H, m, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}-\text{CH}_2$)

6,92 - 7,54 (4H, m, aromatiske protoner)

(b) En blanding af 2,2 g o-bromallylbenzenoxid, 900 mg ethylcarbammat og 3 dråber triethylamin opvarmes under omrøring i en atmosfære af nitrogen ved 150°C i 5 timer. Efter afsluttet reaktion afkøles reaktionsblandingen, og der tilsættes vand. Den fremkomne blanding ekstraheres med chloroform, og ekstrakten tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås et olieagtigt stof, som størkner ved tilsætning af ether og hexan. Det omkrystalliseres af benzen og giver 650 mg (udbytte 25%) 5-(o-brombenzyl)-2-oxazolidon som farveløse plader med smp. $130-131^\circ\text{C}$.

I.R.spektrum (KBr):

ν_{max} cm^{-1} : 3240 (NH), 1725 (C=O)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 1,88, 6,32 (1H, bredt s, NH og OH)

2,98 - 3,76 (4H, m, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$)

4,80 - 5,08 (1H, m, $-\overset{\text{O}}{\text{CH}}-$)

7,00 - 7,65 (4H, m, aromatiske protoner)

MS (m/e): 255 (M^+), 257 (M^++2)

Eksempel 6.5-(p-brombenzyl)-2-oxazolidon.

(a) En blanding af 5,1 g p-bromallylbenzen, 8,5 g m-chlorperbenzoesyre og 200 ml chloroform henstår ved ca. 5°C i 7 dage. Den fremkomne blanding vaskes med 10%’s natriumhydroxidopløsning, vand, Mohr’s saltopløsning og atter vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og man får 4,8 g (udbytte 85%)

p-bromallylbenzenoxid.

N.M.R.spektrum (CCl_4):

δ : 2,28 - 3,04 (5H, m, $\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}\text{-CH}_2$)

6,90 - 7,40 (4H, m, aromatiske protoner)

(b) En blanding af 4,2 g p-bromallylbenzenoxid, 2 g ethylcarbamamat og 10 dråber triethylamin opvarmes under omrøring i nitrogenatmosfære ved 150°C i 5 timer. Efter afsluttet reaktion afkøles den fremkomne opløsning, og der tilsættes vand. Blandingen ekstraheres med chloroform, og ekstrakten vaskes 2 gange med vand og tørres derpå over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som størkner ved tilsætning af ether. Man omkrystalliserer af en blanding af benzen og hexan og får 1,2 g (udbytte 24%) 5-(p-brombenzyl)-2-oxazolidon som bleggule pulverformede krystaller med smp. $115\text{-}117^\circ\text{C}$.

I.R.spektrum (KBr):

ν_{max} cm^{-1} : 3260 (NH)

1730, 1710 (NHCO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,0, 6,28 (1H, bredt s, NH og OH)

2,90 - 3,70 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}\text{-CH}_2$)

4,64 - 4,96 (1H, m, -CH-)

7,40 - 7,50 (4H, m, aromatiske protoner)

Eksempel 7.

5-(o-methylbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) Til 300 ml chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre fremstillet ud fra 36,3 g benzoylperoxid sættes under isafkøling 6,6 g o-allyltoluen opløst i 20 ml chloroform. Den fremkomne opløsning henstår ved 5°C i 4 dage og vaskes med 10% 's natriumhydroxidopløsning, vand, Mohr's saltopløsning og atter vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, hvorved man får en rest, som destilleres under formindsket tryk, hvorved der fås 2,8 g (udbytte 37,9%) o-methylallylbenzenoxid som en farveløs væske med kp. $109\text{-}111^\circ\text{C}/15$ mm Hg.

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,12 - 3,08 (5H, m, $\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}\text{-CH}_2$)

2,29 (3H, s, CH_3)

7,08 (4H, s, aromatiske protoner)

(b) En blanding af 740 mg o-methylallylbenzenoxid, 445 mg ethylcarbammat og 2,5 ml triethylamin opvarmes under omrøring til 130°C i 3,5 timer i en nitrogenstrøm. Efter afkøling tilsættes blandingen vand, og den fremkomne blanding ekstraheres med chloroform. Ekstrakten vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, hvorved man får en rest, som omkrystalliseres af ethylacetat. Der fås 222 mg (udbytte 23,3%) 5-(o-methylbenzyl)-2-oxazolidon med smp. 121-122°C.

I.R.spektrum (CHCl_3):

ν_{max} cm^{-1} : 3480 (NH), 1760 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,33 (3H, s, $-\text{CH}_3$)

2,69 - 3,66 (4H, m, $\text{N}-\text{CH}_2$ og $\text{Ar}-\text{CH}_2$)

4,66 - 4,96 (1H, m, $>\text{CH}-$)

6,24 (1H, bredt s, $-\text{NH}$)

7,11 (4H, s, aromatiske protoner)

Eksempel 8.

4-(m-methylbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) Til 5,3 g m-methylallylbenzen sættes 88 ml chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre, og blandingen henstår ved stuetemperatur natten over. Den fremkomne opløsning vaskes med natriumhydroxidopløsning, Mohr's saltopløsning og derpå med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som destilleres under formindsket tryk. Der fås 1,1 g (udbytte 19%) m-methylallylbenzenoxid med kp. 90°C/7 mm Hg.

(b) En blanding af 3,1 g m-methylallylbenzenoxid, 19 g ethylcarbammat og 1,5 ml triethylamin opvarmes under omrøring til 135-140°C i 4 timer. Efter afkøling tilsættes blandingen benzen, og den fremkomne opløsning vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som omkrystalliseres af en blanding af benzen og n-hexan. Der fås 0,87 g (udbytte 22%) 5-(m-methylbenzyl)-2-oxazolidon med smp. 89-90,5°C.

I.R.spektrum (KBr):

ν_{max} cm^{-1} : 1700(CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,30 (3H, s, $-\text{CH}_3$)

2,60 - 3,64 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{X}_2$)

4,50 - 4,90 (1H, m, $-\text{CH}-$)

6,36 (1H, bredt s, $-\text{NH}$)

6,80 - 7,30 (4H, m, aromatiske protoner)

MS (m/e): 191 (M^+)

Eksempel 9.

5-(p-methylbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) Til en chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre fremstillet ud fra 36,6 g benzoylperoxid sættes under isafkøling 6,6 g p-allyltoluen opløst i 20 ml chloroform. Den fremkomne blanding henstår ved 5°C i 4 dage og vaskes med 10% 's natriumhydroxidopløsning, vand, Mohr's saltopløsning og atter vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som destilleres under formindsket tryk, hvorved der fås 35,3 g (udbytte 47,5%) p-methylallylbenzenoxid som en farveløs væske med kp. $92^\circ\text{C}/7$ mm Hg.

I.R.spektrum (CHCl_3):

ν_{max} cm^{-1} : Fravær af vinylgruppeabsorption

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,28 (3H, s, $-\text{CH}_3$)

2,20 - 3,04 (5H, m, benzylprotoner og $\text{CH}-\text{CH}_2$)

7,00 (4H, s, aromatiske protoner)

(b) En blanding af 1,5 g p-methylallylbenzenoxid, 4,5 g ethylcarbammat og 0,5 ml triethylamin opvarmes under omrøring til $120-135^\circ\text{C}$ i 3,5 timer. Efter afkøling opløses blandingen i 80 ml benzen, og den fremkomne opløsning vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som omkrystalliseres af benzen og derpå ethylacetat, hvorved der fås 390 mg (udbytte 20,5%) 5-(p-methylbenzyl)-2-oxazolidon som skælformede krystaller med smp. $144-146^\circ\text{C}$.

I.R.spektrum (CHCl_3):

ν_{max} cm^{-1} : 3480 (NH), 1760 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,12 (3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$)

2,74 - 3,62 (4H, m, benzylprotoner og $-\overset{\text{NH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{|}{\text{CH}}_2$)

4,62 - 4,92 (1H, m, $-\overset{|}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}-\overset{|}{\text{CH}}_2$)

6,20 (1H, bredt s, NH)

7,10 (4H, s, aromatiske protoner)

Eksempel 10.

5-(p-methylbenzyl)-2-oxazolidon.

En blanding af 1,5 g p-methylallylbenzenoxid, 1,1 g ethylcarbammat og 0,5 ml triethylamin opvarmes under omrøring til 150°C i 4 timer. Efter afkøling opløses blandingen i 150 ml chloroform, og den fremkomne opløsning vaskes med mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og resten omkrystalliseres af ethylacetat og giver 830 mg (udbytte 43,5%) 5-(p-methylbenzyl)-2-oxazolidon.

Værdierne for R_f og resultaterne af I.R.spektret for dette produkt er i overensstemmelse med dem for forbindelsen opnåede ifølge eksempel 21.

Eksempel 11.

5-(o-ethylbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) 6,7 g o-ethylallylbenzenoxid sættes til 100 ml chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre fremstillet ud fra 25 g benzoylperoxid, og blandingen henstår ved ca. 4°C i 4 dage. Den fremkomne blanding vaskes med natriumhydroxidopløsning, Mohr's saltopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og koncentratet destilleres under formindsket tryk og giver 3,0 g (udbytte 40%) o-ethylallylbenzenoxid med kp. $110-115^\circ\text{C}/11$ mm Hg som et olieagtigt stof.

(b) Til 3,0 g o-ethylallylbenzenoxid sættes 1,8 g ethylcarbammat og nogle dråber triethylamin, og blandingen opvarmes til $145-150^\circ\text{C}$ under omrøring i ca. 5 timer. Den fremkomne blanding chromatograferes på silicagel og elueres med en blanding af chloroform og methanol i forholdet 100:1. Der fås et råprodukt, som omkrystalliseres af en blanding af benzen og n-hexan. Der fås 1,4 g 5-(o-ethylbenzyl)-2-oxazolidon med smp. $104-105^\circ\text{C}$ som farveløse skællignende krystaller.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3240 (NH), 1770, 1720 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 1,10 (3H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_3$)

2,64 (2H, q, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

2,76 - 3,68 (4H, m, $-\text{CH}_2 \times 2$)

4,60 - 4,96 (1H, m, $-\text{CH}-$)

6,80 (1H, bredt s, NH)

6,72 - 7,24 (4H, m, aromatiske protoner)

MS (m/e): 205 (M+)

Eksempel 12.

5-(p-ethylbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) 3,8 g p-ethylallylbenzen sættes til 5,9 g m-chlorperbenzoesyre opløst i 70 ml chloroform, og blandingen henstår ved ca. 5°C i 4 dage. Den fremkomne blanding vaskes med natriumhydroxidopløsning, med Mohr's saltopløsning og atter med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og koncentratet destilleres under formindsket tryk, hvorved der fås 1,8 g (udbytte 43%) p-ethylallylbenzenoxid med kp. $144-143^\circ\text{C}/38 \text{ mm Hg}$ som et olieagtigt stof.

(b) Til 1,8 g p-ethylallylbenzenoxid sættes 1,1 g ethylcarbammat og et par dråber triethylamin, og blandingen opvarmes under omrøring til $145-150^\circ\text{C}$ i ca. 5 timer. Efter afkøling omkrystalliseres den fremkomne blanding af ethylacetat, hvorved der fås 550 mg 5-(p-ethylbenzyl)-2-oxazolidon. Moderluden chromatograferes på silica-gel og elueres med chloroform. Der fås et råprodukt, som omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved man får 480 mg 5-(p-ethylbenzyl)-2-oxazolidon med smp. $133-134^\circ\text{C}$ som farveløse skællignende krystaller.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3240 (NH), 1760, 1720 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 1,22 (3H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_3$)

2,62 (2H, q, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

2,72 - 3,68 (4H, m, $-\text{CH}_2 \times 2$)

4,64 - 5,00 (1H, m, $-\overset{|}{\text{CH}}-$)

6,90 - 7,32 (4H, m, aromatiske protoner).

Eksempel 13.

5-(p-n-propylbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) Til perbenzoesyre i chloroform fremstillet ud fra 65,5 g benzoylperoxid sættes 14,5 g p-allylpropylbenzen, og blandingen henstår ved 5°C i 6 dage. Efter afsluttet reaktion vaskes blandingen med 2%’s natriumhydroxidopløsning, med vand, med Mohr’s saltopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som destilleres under formindsket tryk, hvorved man får 12,1 g (udbytte 76%) p-n-propylallylbenzenoxid som en farveløs væske.

N.M.R.spektrum (CCl_4):

δ : 0,90 (3H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, CH_2CH_2-)

1,40 - 1,80 (2H, m- $\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{CH}-$)

2,28 - 3,04 (7H, m, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$)

7,00 (4H, S, aromatiske protoner).

(b) En blanding af 3,6 g p-n-propylallylbenzenoxid, 2,2 g ethylcarbammat og 2 dråber triethylamin opvarmes under omrøring ved 150°C i 5 timer. Efter afsluttet reaktion afkøles blandingen og opløses i 60 ml benzen. Den fremkomne blanding vaskes 5 gange med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som omkrystalliseres 2 gange af en blanding af benzen og hexan. Der fås 1,6 g (udbytte 37%) 5-(p-n-propyl)-2-oxazolidon som farveløse skællignende krystaller.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3440 (NH)

1720, 1760 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 0,90 (3H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)

1,40 - 1,80 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)

2,50 (2H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

2,70 - 3,60 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$)

4,90 (1H, m, $-\underset{|}{\text{CH}}-\underset{|}{\text{CH}}_2$)

6,00 (1H, bredt S, NH)

7,04 (4H, S, aromatiske protoner)

MS (m/e): 219 (M+)

Eksempel 14.

5-(p-isopropylbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) En blanding af 1,6 g p-allylcumen, 4,2 mol perbenzoesyre og chloroform henstår ved 5°C i 10 dage. Efter afsluttet reaktion vaskes blandingen med 3% s natriumhydroxidopløsning, med vand, med Mohr's saltopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås 1,8 g p-isopropylallylbenzenoxid som en farveløs olieagtig substans.

I.R.spektrum (CHCl₃):

$\nu_{\max}$ cm⁻¹: Fravær af absorption som følge af vinylgruppe.

N.M.R.spektrum (CCl₄):

δ : 1,30 (d, 6H, J = 5 Hz, CH(CH₃)₂)

2,30 - 3,00 (m, 5H, CH(CH₃)₂, C₆H₅-CH₂-CH-CH₂)

7,00 (s, 4H, aromatiske protoner)

(b) En blanding af 1,4 g p-isopropylallylbenzenoxid, 0,9 g ethylcarbammat og 2 dråber triethylamin opvarmes under tilbagesvaling i nitrogenatmosfære ved 150°C i 5 timer. Efter afkøling tilsættes blandingen 50 ml benzen, og den fremkomne blanding vaskes tilstrækkeligt med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en brunlig olieagtig substans, som størkner ved tilsætning af en blanding af diethylether og petroleumsether og samles ved filtrering. Man omkrystalliserer 2 gange af en blanding af benzen og hexan og får 110 mg 5-(p-isopropylbenzyl)-2-oxazolidon som farveløse skælformede krystaller med smt. 108-109°C.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3460 (NH)

1760, 1720 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl₃):

δ : 1,24 (d, 6H, CH(CH₃)₂)

2,70 - 3,70 (m, 5H, CH(CH₃)₂, C₆H₅-CH₂-CH-CH₂)

4,68 - 4,90 (m, 1H, -CH-CH₂)

5,48 (bredt S, 1H, NH)

7,08 (s, 4H, aromatiske protoner)

MS (m/e): 219 (M+)

Eksempel 15.5-(o-methoxybenzyl)-2-oxazolidon.

(a) 25 g o-hydroxyallylbenzen opløses i 500 ml vand, og blandingen tilsættes 8 g natriumhydroxid. Til den fremkomne blanding sættes dråbevis 25,2 g dimethylsulfat i løbet af ca. 2 timer, medens man holder temperaturen på 5-10°C. Den således opnåede blanding opvarmes under omrøring til 80-100°C i ca. 30 minutter, og derpå skilles det olieagtige lag fra. Dette lag destilleres under formindsket tryk, og der fås 22,3 g (udbytte 81%) o-methoxyallylbenzen med kp. 51°C/2 mm Hg.

I.R.spektrum (CHCl₃):

$\nu_{\max}$ cm⁻¹: 2845 (OCH₃) fravær af OH-absorption

(b) 22,2 g o-methoxyallylbenzen opløses i 200 ml chloroform, og til blandingen sættes dråbevis under opretholdelse af en temperatur 0-5°C 31,3 g m-chlorperbenzoesyre opløst i 1 liter chloroform. Den således opnåede blanding henstår 55 timer ved samme temperatur. Efter at udskilt m-chlorbenzoesyre er filtreret fra, vaskes filtratet med 5% 's natriumhydroxidopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes under formindsket tryk, og der fås en rest, som destilleres under formindsket tryk. Der fås 26,8 g (udbytte 54,5%) o-methoxyallylbenzenoxid med kp. 88,5-89,5°C/1 mm Hg.

I.R.spektrum (CHCl₃):

$\nu_{\max}$ cm⁻¹: Fravær af vinylgruppeabsorption.

(c) En blanding af 820 mg o-methoxyallylbenzenoxid, 2,3 g ethylcarbamate og 100 mg triethylamin opvarmes under omrøring til 120-130°C i 3 timer. Efter afsluttet reaktion opløses blandingen i benzen, vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet fordampes, og der fås en rest, som chromatograferes over silicagel og elueres med en blanding af chloroform og methanol i forholdet 100:1. Det således opnåede produkt omkrystalliseres af en blanding af ether og petroleumsether, og man får 400 mg (udbytte 40%) 5-(o-methoxybenzyl)-2-oxazolidon som farveløse prismatiske krystaller med smp. 64-66°C.

Elementæranalyse: C₁₁H₁₃NO₃

berøgnat: C% 63,75 H% 6,32 N% 6,76

fundet: 63,73 6,40 6,59

I.R.spektrum (CHCl₃):

$\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3470, 3270 (NH, OH), 1760 (OCON)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,98 (2H, m, $\text{Ar}-\text{CH}_2$)

3,10 - 3,50 (2H, m, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$)

3,54 (3H, s, OCH_3)

4,80 (1H, m, CH_2CHCH_2)

6,44 (1H, bredt s, NH)

6,68 - 7,18 (4H, m, C_6H_4)

MS (m/e): 207 (M+)

Eksempel 16.

5-(p-methoxybenzyl)-2-oxazolidon.

(a) 22,2 g p-methoxyallylbenzen opløses i 200 mg chloroform, og til blandingen sættes dråbevis under opretholdelse af en temperatur på $0-5^\circ\text{C}$ 31,3 g m-chlorperbenzoesyre opløst i 1 liter chloroform. Den fremkomne blanding henstår ved samme temperatur i 40 timer. Efter fraskillelse af udskilt m-chlorbenzoesyre vaskes filtratet med 5% s natriumhydroxidopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes under formindsket tryk, og der fås en rest, som destilleres under formindsket tryk. Der fås 15,4 g (udbytte 62,6%) p-methoxyallylbenzenoxid med kp. $90^\circ\text{C}/2$ mm Hg.

I.R.spektrum (CHCl_3):

ν_{max} cm^{-1} : Fravær af vinylgruppeabsorption.

(b) En blanding af 14,5 g p-methoxyallylbenzenoxid, 80 g ethylcarbammat og 4 g triethylamin opvarmes under omrøring til $120-130^\circ\text{C}$ i 4 timer. Den fremkomne blanding opløses i benzen. Efter afkøling vaskes blandingen med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes under formindsket tryk, og der fås et hvidt pulver, som omkrystalliseres af benzen, hvorved der fås 9,3 g (udbytte 50,8%) 5-(p-methoxybenzyl)-2-oxazolidon som farveløse nåle med smp. $120,5-123^\circ\text{C}$.

Elementæranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

beregnet: C% 63,75 H% 6,32 N% 6,76

fundet: 63,70 6,33 6,79

I.R.spektrum (CHCl_3):

ν_{max} cm^{-1} : 3470, 3380 (NH, OH), 1760 (CO)

MS (m/e): 207 (M+)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,86 (2H, m, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}$)
 3,20 - 3,68 (2H, m, $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}$)
 3,69 (3H, s, $-\underline{\text{OCH}_3}$)
 4,67 (1H, m, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$)
 6,12 (1H, bredt s, NH)
 6,56 - 7,20 (4H, m, C_6H_4)

Eksempel 17.

5-(o-ethoxybenzyl)-2-oxazolidon.

(a) Til en chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre fremstillet ud fra 29 g benzoylperoxid sættes 6,5 g o-methoxyallylbenzen opløst i 20 ml chloroform, og blandingen henstår ved $0-5^\circ\text{C}$ i 3 dage. Den fremkomne blanding vaskes med 10% 's natriumhydroxidopløsning, med Mohr's saltopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som destilleres under formindsket tryk, hvorved der fås 2,9 g (udbytte 41%) 2-ethoxyallylbenzenoxid som en bleggul klar væske med kp. $120-121^\circ\text{C}/9$ mm Hg.

I.R.spektrum (CHCl_3):

ν_{max} cm^{-1} : Fravær af vinylgruppeabsorption.

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 1,40 (3H, t, d = 4 Hz, $-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$)
 2,30 - 3,10 (5H, m, benzylprotoner og $-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$)
 4,00 (2H, q, d = 4 Hz, $-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$)
 6,60 - 7,20 (4H, m, aromatiske protoner)

(b) En blanding af 0,9 g o-ethoxyallylbenzenoxid, 0,5 ml triethylamin og 4,5 g ethylcarbammat opvarmes under omrøring til $120-135^\circ\text{C}$ i 4 timer. Efter afkøling opløses den fremkomne blanding i 50 ml benzen, og denne opløsning vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som chromatograferes på silicagel og elueres med en blanding af chloroform og methanol i forholdet 50:1. Der fås 0,5 g (udbytte 45%) 5-(o-ethoxybenzyl)-2-oxazolidon som en bleggul væske.

I.R.spektrum (CHCl_3):

ν_{max} cm^{-1} : 3470 (NH), 1745 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

- δ : 1,32 (3H, t, $d = 3$ Hz, CH_2CH_3)
 2,60 - 3,44 (4H, m, benzylprotoner og $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$)
 3,90 (2H, q, $d = 3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 4,50 - 4,80 (1H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$)
 6,56 - 7,16 (5H, m, NH og aromatiske protoner)

Eksempel 18.

5-(m-trifluormethylbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) 7,4 g m-trifluormethylallylbenzen sættes til en chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre fremstillet ud fra 29,3 g benzoylperoxid, og blandingen henstår ved ca. 5°C i 7 dage. Efter afsluttet reaktion vaskes den fremkomne blanding med natriumhydroxidopløsning, med vand, med Mohr's saltopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og koncentratet destilleres under formindsket tryk. Der fås 6,2 g (udbytte 77%) m-trifluormethylallylbenzenoxid med kp. $110-111^\circ\text{C}/23$ mm Hg som en farveløs væske.

I.R.spektrum (CHCl_3):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: Fravær af vinylgruppeabsorption.

N.M.R.spektrum (CCl_4):

δ : 2,28 - 3,04 (5H, m, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$)

7,30 - 7,52 (4H, m, aromatiske protoner)

(b) Til 2,0 g m-trifluormethylallylbenzenoxid sættes 1,1 g ethylcarbamate og nogle dråber triethylamin, og blandingen opvarmes under omrøring til 150°C i 4 timer. Efter afkøling opløses den fremkomne blanding i benzen, og opløsningen vaskes med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, og koncentratet chromatograferes på silicagel. Der fås et hvidt pulver. Dette omkrystalliseres af en blanding af benzen og n-hexan, hvorved der fås 633 mg (udbytte 26%) 5-(m-trifluormethylbenzyl)-2-oxazolidon med smp. $112-112,5^\circ\text{C}$.

I.R.spektrum (CHCl_3):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3480 (NH), 1760 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 3,00 - 3,72 (4H, m, $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_2$)

4,70 - 5,00 (1H, m, $\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_2$)

5,50 - 5,70 (1H, bredt s, NH)

7,34 - 7,62 (4H, m, aromatiske protoner)

MS (m/e): 245 (M^+)

Eksempel 19.

5-(o-trifluormethylbenzyl)-2-oxazolidon.

(a) En blanding af 6,0 g o-trifluormethylallylbenzen og 50 ml chloroform sættes til 8,4 g m-chlorperbenzoesyre opløst i 250 ml chloroform, og den fremkomne blanding henstår ved ca. 5°C i 5 dage. Den dannede m-chlorbenzoesyre filtreres fra, og den således opnåede opløsning vaskes med natriumhydroxidopløsning, med vand, med Mohr's saltopløsning og med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, og koncentratet destilleres under formindsket tryk. Der fås 4,5 g (udbytte 69%) o-trifluormethylallylbenzenoxid med kp. $79-80^\circ\text{C}/8\text{ mm Hg}$ som en farveløs væske.

I.R.spektrum (CHCl_3):

ν_{max} cm^{-1} : Fravær af vinylgruppeabsorption.

N.M.R.spektrum (CCl_4):

δ : 2,32 - 3,30 (5H, m, $\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2$)

7,20 - 7,70 (4H, m, aromatiske protoner)

(b) Til 2,0 g o-trifluormethylallylbenzenoxid sættes 1,1 g ethylcarbammat og nogle dråber triethylamin, og blandingen opvarmes under omrøring til 150°C i 4,5 timer. Efter afkøling opløses blandingen i benzen, og den fremkomne opløsning vaskes grundigt med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som chromatograferes på silicagel. Der fås et farveløst pulver. Dette omkrystalliseres af benzen, og der fås 685 mg (udbytte 28%) 5-(o-trifluormethylbenzyl)-2-oxazolidon med smp. $141,5-143^\circ\text{C}$ som et farveløst granulat.

I.R.spektrum (CHCl_3):

ν_{max} cm^{-1} : 3480 (NH), 1760 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 3,14 - 3,80 (4H, m, $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}-\overset{|}{\text{CH}}_2$)

4,70 - 5,04 (1H, m, $-\text{CH}-\text{CH}_2$)

5,80 - 6,00 (1H, bredt s, NH)

7,37 - 7,80 (4H, m, aromatiske protoner)

MS (m/e): 245 (M^+)

Eksempel 20.

5-(o-phenoxybenzyl)-2-oxazolidon.

(a) 5,8 g o-phenoxyallylbenzen sættes til 70 ml chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre fremstillet ud fra 17 g benzoylperoxid, og blandingen henstår ved ca. 5°C i 4 dage. Den fremkomne blanding vaskes med natriumhydroxidopløsning, med Mohr's saltopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og koncentratet chromatograferes over silicagel og elueres med benzen, og der fås 3,6 g (udbytte 58%) o-phenoxyallylbenzenoxid.

I.R.spektrum (CHCl_3):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1580 (aromatisk vinyl), 1260-1240 ($-\text{O}-$)

N.M.R.spektrum (CCl_4):

δ : 2,28 - 3,12 (5H, m, $-\text{CH}_2 \times 2$ og $-\overset{|}{\text{CH}}-$)

6,68 - 7,24 (9H, m, aromatiske protoner)

(b) Til 3,6 g o-phenoxyallylbenzenoxid sættes 1,5 g ethylcarbammat og nogle dråber triethylamin, og blandingen opvarmes under omrøring til $150-155^\circ\text{C}$ i ca. 5 timer. Efter afkøling tilsættes benzen, og den fremkomne blanding vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og koncentratet chromatograferes på silicagel og elueres med en blanding af chloroform og methanol i forholdet 100:1. Der fås et olieagtigt stof. Dette krystalliseres af diethylether, hvorved der fås 1,6 g (udbytte 37%) 5-(o-phenoxybenzyl)-2-oxazolidon med smp. $100-101^\circ\text{C}$ som farveløse pulverformede krystaller.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3280 (NH), 1760-1740 (CO)

N.M.R.spektrum (CCl_4):

δ : 2,70 - 3,60 (4H, m, $-\text{CH}_2 \times 2$)

4,76 - 4,96 (1H, m, $-\overset{|}{\text{CH}}-$)

6,64 - 7,50 (10H, m, aromatiske protoner og NH , forsvinden af NH -protoner ved D_2O -tilsætning)

MS (m/e): 269 (M^+)

Eksempel 21.

5-(p-phenoxybenzyl)-2-oxazolidon.

(a) Til 6,3 g p-phenoxyallylbenzen sættes 45 ml chloroformopløsning indeholdende perbenzoesyre fremstillet ud fra 11 g benzoylperoxid, og den fremkomne blanding henstår ved ca. 5°C i 5 dage. Den således opnåede opløsning vaskes med 10% 's natriumhydroxidopløsning, med Mohr's saltopløsning og med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes til opnåelse af en rest. Denne chromatograferes på silicagel og elueres med chloroform. Der fås 2,7 g (udbytte 40%) p-phenoxyallylbenzenoxid som et olieagtigt stof.

N.M.R.spektrum (CCl_4):

δ : 2,16 - 3,00 (5H, m, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}-\text{CH}_2$)

6,40 - 7,30 (9H, m, aromatiske protoner)

(b) En blanding af 2,6 g p-phenoxyallylbenzenoxid, 4,1 g ethylcarbammat og nogle dråber triethylamin opvarmes under omrøring til $150-160^\circ\text{C}$ i 5 timer. Efter afkøling tilsættes blandingen benzen, og den fremkomne blanding vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, og der fås en rest, som omkrystalliseres af en blanding af benzen og n-hexan. Der fås 1,0 g 5-(p-phenoxybenzyl)-2-oxazolidon som farveløse nåle med smp. $118-119^\circ\text{C}$.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3300 (NH), 1760, 1740 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl_3):

δ : 2,70 - 3,76 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{X}_2$)

4,63 - 5,04 (1H, m, $-\overset{\text{O}}{\text{CH}}-$)

6,24 (bredt s, 1H, NH, forsvinder ved D_2O)

6,88 - 7,96 (9H, m, aromatiske protoner)

Eksempel 22.5-(m-brombenzyl)-2-oxazolidon.

Der gentages den samme procedure som i eksempel 12 og fås 5-(m-brombenzyl)-2-oxazolidon med smp. 122-123,5°C.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300 (NH)
1750, 1710 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl₃):

δ : 2,64 - 3,80 (4H, m, -CH₂ x 2)

4,68 - 5,04 (1H, m, -CH-)

6,10 (1H, bredt s, NH)

7,00 - 7,72 (4H, m, aromatiske protoner)

MS (m/e): 257, 255 (M⁺)

Eksempel 23.5-(m-fluorbenzyl)-2-oxazolidon.

Der gentages den samme procedure som i eksempel 12 og fås 5-(m-fluorbenzyl)-2-oxazolidon med smp. 77-78°C.

I.R.spektrum (KBr):

$\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3250 (NH)
1755, 1720 (CO)

N.M.R.spektrum (CDCl₃):

δ : 2,76 - 3,66 (4H, m, -CH₂-CH-CH₂)

4,80 (1H, m, -CH-CH₂)

O N

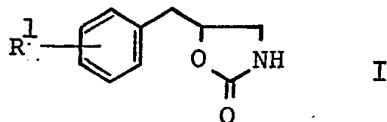
6,17 (1H, bredt s, NH)

6,9 - 7,4 (4H, m, aromatiske protoner)

MS (m/e): 195 (M⁺)

P a t e n t k r a v.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-benzyl-2-oxazolidonderivater med formlen



hvor R^1 betegner halogen, trifluormethyl, phenoxy, alkyl med 1-5 carbonatomer eller alkoxy med 1-5 carbonatomer, k e n d e t e g - n e t ved, at man omsætter allylbenzenoxider med formlen



hvor R^1 har samme betydning som ovenfor, med carbamater med formlen



hvor R^2 betegner esterresten.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner et halogenatom.

Fremdragne publikationer:

DK patent nr. 98693

DE fremlæggeskrift nr. 1133378, 1175677.