

Synthese, Reaktivität und fungizide Eigenschaften von 4-Hydroxy(Alkoxy)imino-oxazolidin-2-onen

Detlef Geffken * und Cordula Riederer

Institut für Pharmazie, Abteilung für Pharmazeutische Chemie, Universität Hamburg,
Bundesstrasse 45, 20146 Hamburg, Germany

Synthesis, Properties and Fungicidal Activity of 4-Hydroxy(alkoxy)imino-oxazolidin-2-ones

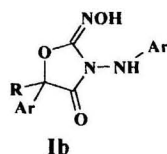
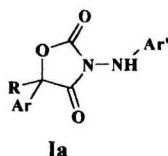
4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-ones (**3**) were prepared by hydroxylaminolysis of 4-alkoxy-3-oxazolin-2-ones (**2**). Treatment of **3a** with ethyl chloroformate in a molar ratio of 1:1 afforded **6**, whereas the reaction **3a** with two equivalents of ethyl chloroformate produced **4** and **5**. By reacting **3a,d** with diphosgene or thiophosgene the novel tetrahydro-oxazolo[4,3-c]1,2,4-oxadiazoles **7** could be obtained in low yields. From the prepared novel compounds only **3a** displayed a remarkable fungicidal activity at 2 ppm.

Keywords: glycoloimidates, 1,1'-carbonyldiimidazole, 4-alkoxy-3-oxazolin-2-ones, 4-hydroxyimino-oxazolidin-2-ones, ethyl chloroformate, tetrahydro-oxazolo[4,3-c]1,2,4-oxadiazoles

Einleitung

Aus der Stoffklasse der 3-Amino-oxazolidin-2,4-dione (**1a**) ist mit Famoxadone (Famoxate®; Ar = 4-Phenoxyphenyl, Ar' = Phenyl) ein hochwirksames Pflanzenfungizid hervorgegangen, das im Kartoffel-, Tomaten-, Wein- und Obstbau sowie Getreideanbau (v.a. Weizen, Gerste) Anwendung findet.

Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen am Verbindungstyp **1a** haben bislang gelehrt, daß die (C=O)-Gruppe in Ringposition 2 unter Erhalt der fungiziden Aktivität u.a. durch (=NOH) ersetzt werden kann [1-4].

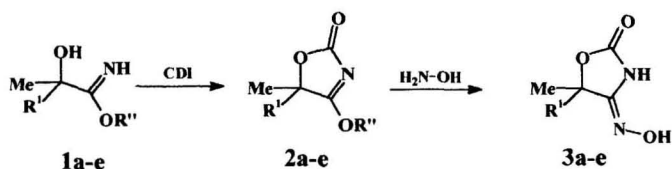


In Fortführung unserer Untersuchungen am Ringsystem **I** interessierten wir uns für die zu **1b** isomeren 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-one **3** (Schema 2), über deren Synthese und (cyclisierende) Acylierung hier berichtet wird.

Ergebnisse und Diskussion

Aufbauend auf vorangegangenen Untersuchungen [5] wählten wir für die Gewinnung der angestrebten Titelverbindungen den in Schema 1 skizzierten Reaktionsweg. Durch Behandlung der cyclischen Acylimidate **2** mit einer 50-proz. wässrigen Hydroxylaminlösung ließen sich **3a-e** in Ausbeuten von 56-76% als kristalline Körper erhalten, deren Konstitution eindeutig durch die elementaranalytischen Daten sowie IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren gesichert wird (s. Exp. Teil).

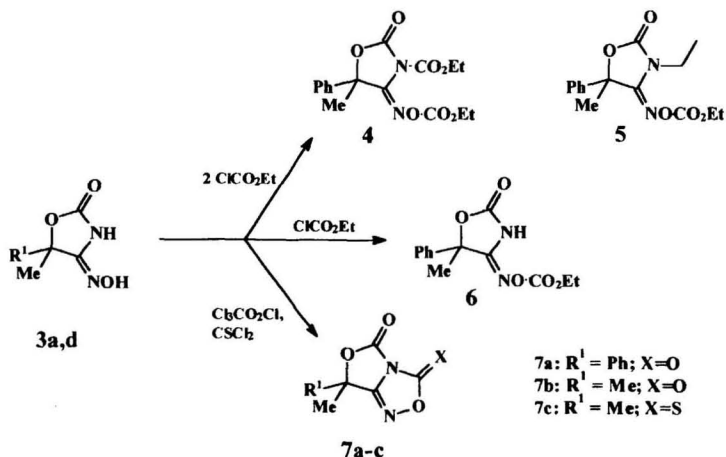
Schema 1



1-3	R ^I	R ^{II}
a	Ph	Me
b	4F-Ph	Me
c	4ClPh	Me
d	Me	Me
e	4-PhOPh	Et

Beispielhaft an **3a,d** vorgenommene Untersuchungen zur Reaktivität der semicyclischen Hydroxyamidingruppierung gegenüber acylierenden Agentien erbrachten folgendes Bild (Schema 2):

Schema 2



Aus der Umsetzung von **3a** mit Chlorameisensäure-ethylester im Molverhältnis 1:1 resultierte glatt das monoacylierte Produkt **6**, wohingegen die Reaktion mit zwei Äquivalenten Chlorameisensäure-ethylester neben dem erwarteten **4** auch das in Ringposition 3 ethylierte **5** erbrachte, ein Befund, welcher mit der literaturbekannten Alkylierung von Imiden [6] durch Alkylchloroformiate korrespondiert.

Mit Diphosgen bzw. Thiophosgen ließen sich aus **3a,d** schließlich - in geringen Ausbeuten - auch die neuartigen bicyclischen Körper **7a-c** erschließen, welche im IR-Spektrum durch auffallend hochfrequente (CO)-Valenzschwingungen bei 1887-1837 cm^{-1} gekennzeichnet sind.

Fungizide Eigenschaften der Verbindungen 3-7

Die Untersuchungen auf antifungale Wirkung von **3-7** wurden im Stine-Haskell Research Center der Fa. E.I. DuPont de Nemours, Newark, Delaware, USA, vorgenommen und erstreckten sich auf folgende Pathogene: *Pseudocercospora herpotrichoides* (Halmbruch bei Getreide), *Septoria nodorum* (Blattfleckenkrankheit an Weizen), *Pyricularia grisea* (Blattfleckenkrankheit bei Reis), *Rhizoctonia solani* (Reisbrand), *Plasmopara viticola* (falscher Mehltau der Weinrebe), *Phytophthora infestans* (Kraut- und Knollenfäule der Kartoffel).

Abgesehen von **3a**, welches eine signifikante Aktivität bei 2 ppm gegenüber *Pyricularia grisea* (90% Wachstumshemmung) entfaltete, erwiesen sich **3b-e** bei dieser Konzentration - ebenso wie die Derivate **4-7** - als wirkungslos, ein Befund, der auf die essentielle Rolle der 3-Arylamino-substitution in **I** verweist.

Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 1600 FTIR und ATI Mattson Genesis FTIR. - $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: Bruker AC 250 P und Bruker AMX 400, TMS als inn. Standard. - Schmelzpunkte: Mettler FP 62. - Chromatographie: ICN Silica 100-200, aktiv, 10cm, 2 cm \varnothing .

1) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 4-Methoxy-3-oxazolin-2-one (**2a-d**):

10 mmol des betreffenden α -Hydroxyalkanimidats **1** [7] und 20 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol werden in 20 ml absol. Dichlormethan gelöst und 5h rückfließend erwärmt. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, versetzt mit 50 ml Diethylether, extrahiert mit 10 ml eisgekühlter 1N HCl und anschließend mit 10 ml ges. NaHCO_3 -Lösung. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft.

a) 4-Methoxy-5-methyl-5-phenyl-3-oxazolin-2-on (**2a**)

Ausb. 58%. Schmp. 109 °C. IR(KBr): 1786 (C=O), 1604 cm^{-1} (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,92$ (s, 3H, CH_3), 4,17 (s, 3H, OCH_3), 7,32-7,59 (m, 5 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 24,1$ (CH_3), 59,8 (OCH_3), 85,7 (C5), 124,8, 128,9, 129,10, 136,2 (Aromaten-C), 163,6 (C=O), 192,7 (C=N). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (205,2). Ber. C 64,37 H 5,41 N 6,83. Gef. C 64,06 H 5,49 N 6,82.

b) 5-(4-Fluorphenyl)-4-methoxy-5-methyl-3-oxazolin-2-on (**2b**)

Ausb. 53%. Schmp. 75 °C. IR(KBr): 1781 (C=O), 1611 cm^{-1} (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,88$ (s, 3H, CH_3), 4,15 (s, 2H, OCH_3), 7,04-7,11 (m, 2 arom. H), 7,53-7,85 (m, 2 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 22,6$ (CH_3), 60,1 (OCH_3), 84,7 (C5), 115,7, 127,3, 132,2, 160,4, 163,0 (Aromaten-C), 164,3 (C=O), 192,3 (C=N).

$C_{11}H_{10}FNO_3$ (223,2). Ber. C 59,19 H 4,52 N 6,27. Gef. C 58,85 H 4,51 N 6,50.

c) 5-(4-Chlorphenyl)-4-methoxy-5-methyl-3-oxazolin-2-on (2c)

Ausb. 78%. Schmp. 86 °C. IR(KBr): 1794 (C=O), 1614 cm^{-1} (C=N). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,88 (s, 3H, CH_3), 4,16(s, 2H, OCH_3), 7,36-7,42 (m, 4 arom. H). ^{13}C -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 24,6 (CH_3), 60,3 (OCH_3), 85,5 (C5), 126,7, 129,4, 135,2, 135,8 (Aromaten-C), 163,6 (C=O), 192,7 (C=N).

$C_{11}H_{10}ClNO_3$ (239,65). Ber. C 55,13 H 4,21 N 5,84 Cl 14,79. Gef. C 54,97 H 4,19 N 6,06 Cl 14,93.

d) 5,5-Dimethyl-4-methoxy-3-oxazolin-2-on (2d)

Ausb. 83%. Schmp. 145 °C (Lit.-Schmp. [8] 145,5-146,5 °C). IR(KBr): 1779 (C=O), 1617 cm^{-1} (C=N). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,55 (s, 6H, CH_3), 4,17 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 23,5 (CH_3), 59,4 (OCH_3), 83,0 (C5), 163,5 (C=O), 194,3 (C=N). $C_6H_9NO_3$ (143,1). Ber. C 50,35 H 6,34 N 9,79. Gef. C 50,27 H 6,34 N 9,92.

2) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-one (3a-e):

10 mmol **2a-e** werden in 10 ml Diethylether gelöst, mit 2,0g wässriger Hydroxylamin-Lösung versetzt und 2h kräftig gerührt. Man filtriert, wäscht den Niederschlag 3x mit jeweils 10 ml Wasser, trocknet und kristallisiert aus Et_2O /Ethylacetat um.

a) 4-Hydroxyimino-5-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on (3a)

Aus **2a**. Ausb. 70%. Schmp. 169 °C. IR(KBr): 3394 (OH), 3245 (NH), 1754 (C=O), 1696 cm^{-1} (C=N). 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1,83 (t, 3H, CH_3), 7,36-7,50 (m, 5 arom. H), 10,38 (s, 1H, OH), 11,34 (s, 1H, NH). ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 26,6 (CH_3), 82,9 (C5), 124,41, 128,4, 128,5, 140,2 (Aromaten-C), 150,2 (C=O), 154,0 (C=N). $C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206,20). Ber. C 58,25 H 4,89 N 13,59. Gef. C 57,60 H 4,84 N 13,26.

b) 5-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxyimino-5-methyloxazolidin-2-on (3b)

Aus **2b**. Ausb. 76%. Schmp. 154 °C. IR(KBr): 3398 (OH), 3261 (NH), 1751 (C=O), 1685 cm^{-1} (C=N). 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1,83 (t, 3H, CH_3), 7,16-7,55 (m, 4 arom. H), 10,40 (s, 1H, OH), 11,37 (s, 1H, NH). ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 26,8 (CH_3), 82,6 (C5), 115,2, 115,4, 126,8, 126,9, 136,4 (Aromaten-C), 150,1 (C=O), 153,8 (C=N). $C_{10}H_9FN_2O_3$ (224,19). Ber. C 53,57 H 4,05 N 12,50. Gef. C 53,61 H 3,99 N 12,21.

c) 5-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxyimino-5-methyloxazolidin-2-on (3c)

Aus **2c**. Ausb. 56%. Schmp. 173 °C (Diethylether). IR(KBr): 3277 (OH und NH), 1757 (C=O), 1701 cm^{-1} (C=N). 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1,82 (t, 3H, CH_3), 7,39-7,56 (m, 4 arom. H), 10,42 (s, 1H, OH), 11,39 (s, 1H, NH). ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 26,6 (CH_3), 82,5 (C5), 126,5, 128,1, 128,5, 133,2, 139,1 (Aromaten-C), 149,9 (C=O), 153,8 (C=N). $C_{10}H_9ClN_2O_3$ (240,65). Ber. C 49,91 H 3,77 N 11,64 Cl 14,73. Gef. C 49,84 H 4,08 N 11,00 Cl 14,21.

d) 4-Hydroxyimino-5,5-dimethyloxazolidin-2-on (3d)

Aus **2d**. Ausb. 68%. Schmp. 178 °C. IR(KBr): 3380 (OH), 3276 (NH) 1763 (C=O), 1714 cm^{-1} (C=N). 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1,47 (t, 6H, CH_3), 10,15 (s, 1H, OH), 11,08 (s, 1H, NH). ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 26,2 (CH_3), 80,9 (C5), 151,1 (C=O), 154,0 (C=N). $C_5H_8N_2O_3$ (144,13). Ber. C 41,67 H 5,59 N 19,44. Gef. C 41,55 H 5,58 N 19,30.

e) 4-Hydroxyimino-5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-oxazolidin-2-on (3e)

Aus **2e** [5]. Ausb. 76%. Schmp. 162 °C. IR(KBr): 3359 (OH), 3276 (NH), 1755 (C=O), 1698 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 1,83 (t, 3H, CH₃), 7,03-7,50 (m, 9 arom. H), 10,38 (s, 1H, OH), 11,36 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 26,6 (CH₃), 82,7 (C5), 118,2, 118,8, 123,7, 126,3, 126,4, 126,5, 127,9, 130,0, 134,9, (Aromaten-C), 153,9 (C=O), 156,8 (C=N). C₁₆H₁₄N₂O₄ (298,29). Ber. C 64,42 H 4,73 N 9,39. Gef. C 64,67 H 4,97 N 9,45.

3) 4-(Ethoxycarbonyloxyimino)-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (6)

2 mmol **3a** und 4 mmol Triethylamin in 15 ml absol. THF werden unter Rühren und Eiskühlung mit einer Mischung von 2 mmol Ethylchloroformiat in 5 ml THF versetzt. Nach 5h wird filtriert, i.Vak. eingedampft, der Rückstand in 30 ml Et₂O aufgenommen und 2x mit 2 ml verd. Salzsäure extrahiert. Man trocknet mit MgSO₄, verdampft i.Vak. und kristallisiert aus Petrolether.

Ausb. 50%. Schmp. 166 °C. IR(KBr): 3218 (NH), 1790, 1773 (C=O), 1689 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 1,25 (t, 3H, CH₃), 1,94 (s, 3H, CH₃), 4,22 (q, 2H, J = 7,20, OCH₂), 7,42-7,55 (m, 5 arom. H), 12,36 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 13,9 (CH₃), 25,9 (CH₂), 64, 5 (CH₂), 83,6 (C5), 124,7, 128,7, 129,0, 138,6 (Aromaten-C), 152,4 (C=O), 153,2 (C=N), 158,2 (C=O). C₁₃H₁₄N₂O₅ (278,26). Ber. C 56,11 H 5,07 N 10,07. Gef. C 56,14 H 5,16 N 9,61.

4) Umsetzung von 3a mit Ethylchloroformiat im Molverhältnis 1:2. Gemäß Vorschrift 3. Das nach Aufarbeitung erhaltene Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Et₂O/Petrolether). Elution mit 50 ml Et₂O/Petrolether (1:2) liefert **4-(Ethoxycarbonyloxyimino)-3-ethyl-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (5)**. Ausb. 29%. Schmp. 61 °C. IR(KBr): 1788 (C=O), 1765 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 1,30 (t, 3H, CH₃), 1,35 (t, 3H, CH₃), 1,96 (s, 3H, CH₃), 3,99 (q, 2H, NCH₂), 4,31 (q, 2H, OCH₂), 7,34-7,65 (m, 5 arom. H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 14,3 und 14,9 (CH₃), 27,8 (CH₂), 41,3 (NCH₂), 65,1 (OCH₂), 83,2 (C5), 124,7, 128,7, 128,9, 138,9 (Aromaten-C), 153,2 (C=O), 154,1 (C=N), 154,3 (C=O). C₁₅H₁₈N₂O₅ (306,32). Ber. C 58,82 H 5,92 N 9,15. Gef. C 58,75 H 5,85 N 9,32.

Die anschließende Elution mit 30 ml Et₂O/Petrolether (1:1) liefert **3-(Ethoxycarbonyl)-4-(ethoxycarbonyloxyimino)-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (4)** als farbloses Öl. Ausb. 34%. IR(KBr): 1830 (C=O), 1785 cm⁻¹ (C=O), 1680 (C=O). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 1,34 (t, 3H, CH₃), 1,38 (t, 3H, CH₃), 2,03 (s, 3H, CH₃), 4,31 (q, 2H, NCH₂), 4,41 (q, 2H, OCH₂), 7,38-7,63 (m, 5 arom. H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 13,6 und 14,2 (CH₃), 27,6 (CH₂), 65,4, 66,4 (CH₂), 85,2 (C5), 124,7, 129,0, 129,4, 137,5 (Aromaten-C), 147,7, 149,2, 151,2 (C=O), 152,2 (C=N). C₁₆H₁₈N₂O₇ (350,33). Ber. C 54,86 H 5,18 N 8,00. Gef. C 55,11 H 5,28 N 7,84.

5) 7-Methyl-7-phenyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-3,5-dion (7a)

In eine Mischung von 4 mmol **3a** und 0,6g Triethylamin in 5 ml absol. Toluol tropft man unter Rühren und Eiskühlung 0,6g Diphosgen. Anschließend wird bei 50 °C 5h gerührt, eingedampft, der Rückstand in 20 ml Diethylether aufgenommen und im Kühlschrank über Nacht belassen. Man filtriert und reinigt das Produktgemisch rotationschromatographisch. Ausb. 10%. Schmp. 102 °C. IR(KBr): 1870, 1848 und 1788 (C=O), 1641 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 2,17 (s, 3H, CH₃), 7,43-7,64 (m, 5 arom. H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 25,8 (CH₃), 86,4 (C5), 125,2, 128,5, 129,8, 138,3 (Aromaten-C), 150,9 (C=N), 165,3, 189,0 (C=O). C₁₁H₈N₂O₄ (232,19). Ber. C 56,66 H 3,89 N 12,01. Gef. C 56,53 H 3,60 N 11,81.

6) 7,7-Dimethyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-3,5-dion (7b) Aus **3d** gemäß **4a**. Ausb. 10%. Schmp. 155 °C. IR(KBr): 1887, 1856 und 1780 (C=O), 1648 cm⁻¹ (C=N). ¹H-

NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,80 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 24,5 (CH₃), 86,5 (C5), 151,3 (C=N), 165,6, 191,2 (C=O). C₆H₆N₂O₄ (170,12). Ber. C 42,36 H 3,55 N 16,47. Gef. C 41,68 H 3,59 N 16,53.

7) 7-Methyl-7-phenyl-2,3,5,7-tetrahydro-3-thioxo-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on (7c)

In eine Mischung von 4 mmol **3d** und 0,6g Triethylamin in 5 ml absol. Toluol tropft man unter Rühren und Eiskühlung 1,6g Thiophosgen in 5 ml absol. Toluol. Anschließend wird 2h bei Raumtemp. gerührt, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Elution mit CH₂Cl₂/Ethylacetat (9:1) liefert farblose Kristalle. Ausb. 9%. Schmp. 133 °C. IR(KBr): 1838, 1704 (C=O), 1636 (C=N), 1275 cm⁻¹ (C=S). ¹H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,70 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 29,9 (CH₃), 89,1 (C5), 149,1 (C=N), 166,8 (C=O), 175,5 (C=S). C₆H₆N₂O₃S (186,18). Ber. C 38,71 H 3,25 N 15,05 S 17,22. Gef. C 38,73 H 3,30 N 14,80, S 16,91.

Literatur:

- 1 Geffken D. (1999), Pharm. Unserer Zeit 28: 240 und dort zit. Literatur
- 2 Sternberg J.A, Geffken D., Adams, Jr. J.B., Pöstges R., Sternberg C.G., Campbell C.L., Moberg W.K., Livingston R.S. (2001), Pest Manag. Sci. 57: 143
- 3 Geffken D. (1992), PCT Int. Patent Appln. WO 91/19703; Chem. Abstr. (1992), 116: 174137d
- 4 Adams J.B., Geffken D., Raynor D.R., (1990), PCT Int. Patent Appln. WO 90/ 12791; Chem. Abstr. (1991), 114: 77021.
- 5 Geffken D., Groetschel-Wessendorf V. (1999), Sci. Pharm.: 21
- 6 Vida J.A. (1972), Tetrahedron Lett: 3921
- 7 Geffken D., Holst C. (1994), Pharmazie 49: 821
- 8 Rekker, R. (1951), Recl. Trav. Chim. Pays-Bas: 70

*Eingelangt am 27. August 2001
Angenommen am 1. Oktober 2001*