

Synthese von enantiomerenreinem (2*R*)-1-Oxo-2-methyl-oxazin

Kurze Mitteilung

René Csuk

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

(Eingegangen 11. Dezember 1984. Angenommen 7. Januar 1985)

Synthesis of Enantiomeric Pure (2R)-1-Oxo-2-methyl-oxazine
(Short Communication)

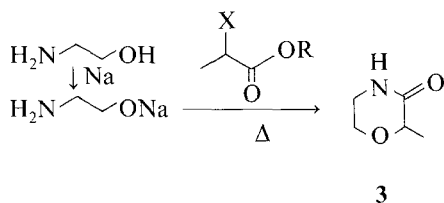
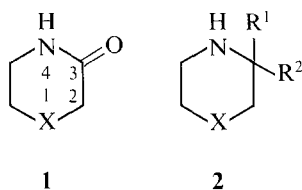
A synthesis of enantiomeric pure (2*R*)-1-oxo-2-methyl-oxazine (**3**), starting from *L*-2-Chloropropionic isobutylester and ethanolamine is reported.

(Keywords: Heterocyclic compounds; Stereochemistry)

Verbindungen des Typs (**1**) (mit $X = S$) wurden von *Lehr* et al.¹ synthetisiert, um eine Gruppe von Substanzen mit hypnotischer oder sedativer Aktivität zu finden. *Surrey* und Mitarbeiter² fanden, daß solche Verbindungen **1** interessante analgetische, antipyretische and antiinflammatorische Aktivität aufweisen. *Lehr*¹ konnte zeigen, daß nur Verbindungen, die an der Position 2 einen oder zwei Alkylreste tragen, Aktivität besitzen. *Maillard*³ verwendet Substanzen des Typs **2**, die leicht aus **1** durch N-Alkylierung und Reduktion zugänglich sind, für pharmakologische Untersuchungen. *Fodor* et al.^{22,23} beschreiben die Synthese von stereochemisch einheitlichen Verbindungen, die nur an C-5 bzw. C-6 substituiert sind, bislang wurden aber noch keine stereochemisch einheitlichen an C-2 substituierten Verbindungen dieses Typs beschrieben.

Um eine bessere Verfügbarkeit im Organismus zu gewährleisten, führten wir Heterocyclen dieses Typs in Kohlenhydrate ein⁴ und waren deshalb an einer leistungsfähigen Synthese für die Titelverbindung **3** interessiert. Viele der in der Literatur für diese Verbindungsklasse beschriebenen Wege^{2,5–11} zeigten jedoch große Nachteile: geringe Aus-

beuten, Verwendung gefährlicher Reagentien^{12, 20} oder unter Laborbedingungen nicht praktikable, drastische Reaktionsbedingungen⁶. Einzig der von *Vieles* gefundene Weg der Reaktion von 2-Brompropionsäure-ethylester mit dem Natriumalkoholat des Ethanolamins versprach gute Ausbeuten¹³. Es zeigte sich aber, daß sowohl die Umsetzung von *L*-2-Brompropionsäure-ethylester wie auch von *L*-2-Brompropionsäure-methylester (*L*-2-Brompropionsäure wurde aus *L*-Alanin analog *Testa* et al.¹⁴ synthetisiert; vergleiche diesbezüglich auch *Freudenberg* et al.¹⁵ sowie *Fu* et al.¹⁶) mit dem Natriumalkoholat des Ethanolamins in absolutem 1,4-Dioxan nicht das gewünschte, *D*-konfigurierte Produkt **3** ergab, sondern ein Racemat. Weiters zeigte sich bei der ¹H-NMR-



spektroskopischen Untersuchung dieses Materials in CDCl_3 nach Zusatz des chiralen Verschiebungsreagenzes $\text{Eu}(\text{facam})_3$, die auf Grund der Racemisierung zu erwartende Linienaufspaltung durch Bildung diastereomerer Assoziationskomplexe zwischen **3** und dem Verschiebungsreagenz.

Über die Racemisierung bei der Synthese von anderen α -Alkoxyestern wurde auch von anderen Autoren bereits berichtet^{17–19}. Durch Variation sowohl der Reaktionsbedingungen, der Art des verwendeten Esters sowie der Reaktionszeit konnte schließlich die Racemisierung unterdrückt und enantiomerenreines, *D*-konfiguriertes **3** erhalten werden. Durch die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung dieses Materials unter Zuhilfenahme des Verschiebungsreagenzes $\text{Eu}(\text{facam})_3$ ließ sich die enantiomere Reinheit sicherstellen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden auf einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte auf einem Bruker WH-90-Gerät; Tetramethylsilan diente dabei als innerer Standard; das verwendete Verschiebungsreagenz wurde vor seiner Verwendung 48 h über P_4O_{10} getrocknet.

(2R)-1-Oxo-2-methyl-oxazin (3)

6.1 g (99.87 mmol) Ethanolamin werden in 150 ml absol. 1,4-Dioxan mit 2.3 g (100.05 mmol) metallischem Natrium versetzt und 2—3 h unter Rückfluß gekocht. Danach wurden langsam 16.6 g (99.98 mmol) *L*-2-Chlor-propionsäure-isobutylester in 25 ml absol. Dioxan zugetropft und weitere 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, das Solvens abgezogen, der Rückstand mehrfach mit Benzol ausgekocht und anschließend dieser Extrakt fraktioniert destilliert. Ausb.: 7.4 g (64.1% d. Th.); Fp.: 57—60°; Kp.: 132—134°/4; 1H -NMR ($CDCl_3$, δ , in ppm): 1.4 (d, 3 H, CH_3), 3.0—4.3 (m, 5 H, CH, OCH_2 , NCH_2), 7.6—7.9 (bs, 1 H, NH); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ , in ppm): 17.39 (CH_3), 41.90 ($N-CH_2$), 62.32 ($O-CH_2$), 73.82 (CH), 172.59 (CON); $[\alpha]_D^{20} = 16.69^\circ$ ($c = 2.1$, $CHCl_3$).

Dank

Die vorliegende Untersuchung wurde vom Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt (Projekt Nr. 5565). Der BASF (Ludwigshafen) gilt unser Dank für die freundliche Überlassung von *L*-2-Chlorpropionsäure-isobutylester.

Literatur

- ¹ *Lehr M., Karlan S., Goldberg M. W.*, J. Med. Chem. **6**, 136 (1963).
- ² *Surrey A. R., Winthrop S. O., Rukwid M. K., Tullar B. J.*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 633 (1955).
- ³ *Maillard J., Vincent M., Delaunay P., Ropin M., Van-Tri V., Remond G.*, Chim. Ther. **1969**, 80.
- ⁴ *Albert R., Csuk R., Leitner E., Weidmann H.*, XIIth Intern. Carbohydr. Symp., Utrecht 1984; A. 1.30.
- ⁵ A. P. 3092630 (1958); C.A. **59**, 11511 (1963).
- ⁶ DBP 956683; C.A. **51**, 9516 (1957).
- ⁷ *Jacobs W. A.*, J. Amer. Chem. Soc. **39**, 2188 (1917).
- ⁸ E. P. 729441; C.A. **50**, 8730 (1956).
- ⁹ A.P. 2432393 (1945); C.A. **42**, 2441f (1948).
- ¹⁰ *Stachel H. D.*, Ger. off. 2.431.734; C.A. **84**, 813562 (1976).
- ¹¹ A.P. 2442345 (1945); C.A. **42**, 9186d (1967).
- ¹² *Pfeil E., Harder U.*, Angew. Chem. **79**, 188 (1967).
- ¹³ *Vieles P., Seguin J.*, Comp. rend. **1952**, 1980.
- ¹⁴ *Testa E., Nikolaus B. J. R., Mariani L.*, Helv. Chim. Acta **46**, 766 (1963).
- ¹⁵ *Freudenberg K., Markert L.*, Ber. Dt. Chem. Ges. **60**, 2447 (1927).
- ¹⁶ *Fu S. C., Birnbaum S. M., Greenstein J. P.*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 6054 (1954).
- ¹⁷ *Honkanen E.*, Acta Chem. Scand. **14**, 1214 (1960).
- ¹⁸ *El-Abadelah M. M.*, Tetrahedron **29**, 589 (1973).
- ¹⁹ *Imfeld M., Suchy M., Vogt P., Lukac T., Schlageter M., Widmer E.*, Helv. Chim. Acta **65**, 1233 (1982).

- ²⁰ *Bestian H.*, Liebigs Ann. Chem. **566**, 210 (1950).
²¹ *Vieles M., Seguin J.*, Bull. Soc. Chim. Fr. **1953**, 287.
²² *Spassov S. L., Stefanovsky J. N., Kuretv B. J., Fodor G.*, Chem. Ber. **105**, 2467 (1972).
²³ *Fodor G., Stefanovsky J., Kurtev B. J.*, Monatsh. Chem. **98**, 1027 (1967).