

Über enantiomerenreines (*R*)-2-Methyl-3-oxo-perhydro-1,4-oxazin

Johann Danklmaier und Helmut Höning*

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

(Eingegangen 30. September 1987. Angenommen 29. Oktober 1987)

On Enantiomerically Pure (R)-2-Methyl-3-oxo-perhydro-1,4-oxazine

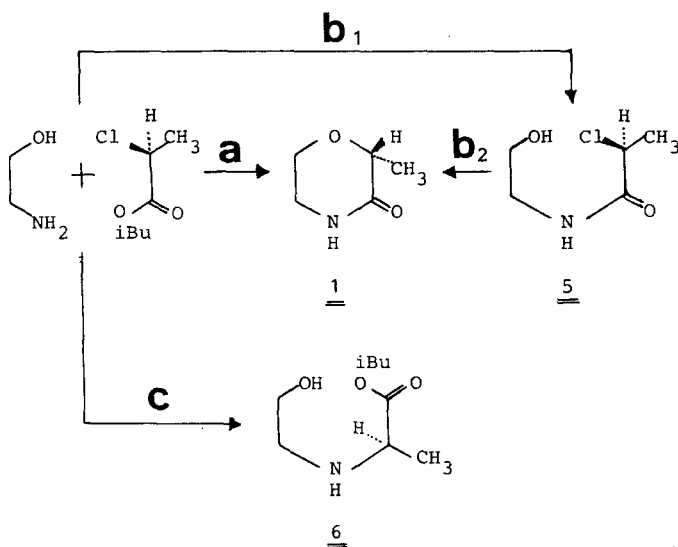
The synthesis of enantiomerically pure (*R*)-2-methyl-3-oxo-perhydro-1,4-oxazine is described for the first time. Stereochemical proofs are given and the formation of byproducts is discussed.

(Keywords: *Alpha haloesters; Enantioselective synthesis; Heterocycles; Morpholinones; Racemization*)

Einleitung

Im Zuge unserer Arbeiten [1] an stereochemisch einheitlichen 2,5- bzw. 2,6-disubstituierten 3-Oxo-perhydro-1,4-oxazinen („3-Morpholinonen“), welche wir als Edukte für Depsipeptide mit potentiell immunstimulierender Wirkung ins Auge gefaßt hatten, benötigten wir für Vergleichszwecke auch die Titelverbindung **1**. Das von uns nach einer jüngst erschienenen Vorschrift [2] erhaltene Produkt besaß jedoch nur einen Drehwert von ca. + 8° und erwies sich bei der ¹H-NMR-Vermessung in Gegenwart von Eu(*hfc*)₃ als ein Gemisch der beiden Enantiomeren mit einem Enantiomerenüberschuß (ee) von etwa 7%. Die Hochrechnung dieses Wertes für das in der Literatur [2] angegebene Produkt ($[\alpha]_D^{20} + 16.7^\circ$) ergibt einen ee von ca. 15%. Bei den angegebenen Bedingungen (Dioxan, Natrium, Rückfluß) ist dies bei der bekannten Racemisierungstendenz von alpha-Halogenestern auch zu erwarten. Wir haben im Zusammenhang mit Arbeiten an furanoiden Kohlenhydraten ebenfalls nur geringe Enantiomerenüberschüsse beim Umsatz von Hydroxylfunktionen mit (*L*)-2-Chlorpropionsäureisobutylester erhalten [3]. Unsere Befunde stehen damit im Einklang mit den Ergebnissen vieler Arbeitskreise, die mit analogen Reaktionen befaßt sind [4—8]. Somit stellt das von

Sinaÿ [9] synthetisierte Lactam der Muraminsäure (**2**) das bislang einzige, tatsächlich an Position 2 optisch einheitliche (*R*)-2-Methyl-3-oxo-perhydro-1,4-oxazin dar.



a : Dioxan, Na, Rückfluß [2]

b₁: Ethanol, 70°C

b₂: KH, THF, -5°C

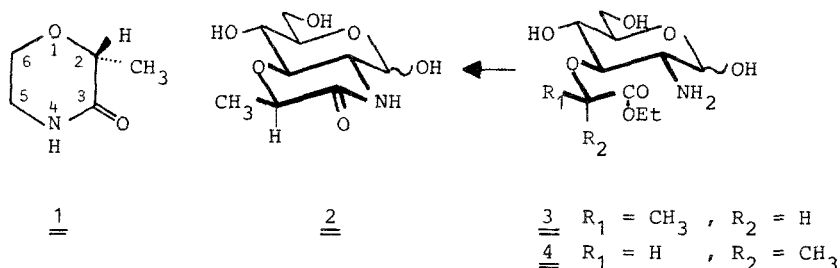
c : Dioxan, 100°C

Allerdings wurden bei der Darstellung dieser Verbindung zunächst die erhaltenen Diastereomeren, nämlich Muramin- (**3**) und Isomuraminsäureester (**4**) getrennt und dann das entsprechende Lactam **2** gebildet [10, 11].

Ergebnisse und Diskussion

Ausgehend von der im Zusammenhang mit der Darstellung stereochemisch einheitlicher 2,5- bzw. 2,6-disubstituierter 3-Morpholinone erarbeiteten Methodik [1], nämlich der Darstellung über die durch Aminolyse erhaltenen offenkettigen Amide (z. B. **5**), versuchten wir nun die Synthese von enantiomerenreinem **1** nach dem im Schema 1 angeführten Weg b.

Schema 1



Führte bei den o. a. 2,5-disubstituierten Morpholinonen [1] der Ringschluß (Schritt b 2) auch bei weniger schonenden Reaktionsbedingungen durch Wechselwirkung der Substituenten oft zu überraschend einheitlichen Diastereomeren (deren stereochemische Reinheit leicht zu überprüfen war), so mußten im gegenständlichen Fall die Reaktionsbedingungen erst optimiert werden, wobei u. a. die in der Tabelle 1 dargestellten Enantiomerenüberschüsse erzielt wurden.

Tabelle 1. Erhaltene Enantiomerenüberschüsse für den Schritt b 2 (Schema 1) bei verschiedenen Reaktionsbedingungen

Reaktionsbedingung	ee (%)
Na, THF, 25 °C	18
KOH, CH ₃ CN, 25 °C	11
KOH, CH ₃ CN, 0 °C	29
NaH, THF, 0 ° bis 25 °C	32
KH, THF, -5 °C	78

Aus dem in Tabelle 1 zuletzt angeführten Ansatz konnte durch fraktionierte Kristallisation ein Produkt mit einem Drehwert von +111.2° gewonnen werden, welches auch im ¹H-NMR-Spektrum unter Zusatz von Eu(*hfc*)₃ keinen Anteil (< 3%) des anderen Enantiomeren erkennen ließ. Übereinstimmend mit diesem Wert ergibt sich aus den weiter oben angeführten Drehwerten zusammen mit der jeweiligen, mittels ¹H-NMR unter Zusatz von Eu(*hfc*)₃ ermittelten Enantiomerenzusammensetzung eine extrapolierte Drehung von +110° für das reine *R*-Enantiomere. Der Drehsinn steht im Einklang mit Abschätzungen nach Brewster [12] bzw. mit den Ergebnissen an (*R*)-2-Alkoxypropansäurederivaten [5]. Das für unsere Synthesen verwendete Zwischenprodukt **5** wird leicht durch Aminolyse von (*L*)-2-Chlorpropansäureisobutylester mit 2-Aminoethanol in

Ethanol in 83%iger Ausbeute gewonnen. Bei entsprechenden Versuchen zur Aminolyse in Dioxan trat bei nur 20% Umsatz ein Produktgemisch auf, welches aus ca. 15% **5** und 85% **6** bestand ($^1\text{H-NMR}$). Dieses Nebenprodukt **6** identifizierten wir auf Grund seiner physikalischen und spektroskopischen Daten als N-(2-Hydroxyethyl)-D-alaninisobutylester. Bei Vermessung im $^1\text{H-NMR}$ mittels $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ sieht diese Verbindung auch im Vergleich zu racemischem **6** stereochemisch einheitlich aus, wobei durch Überlagerung von Signalen nur ein $ee > 90\%$ angegeben werden kann. Auf Grund des positiven Drehwerts schließen wir auf Inversion der Konfiguration an C-2 der Propionsäure. Ein entsprechendes, zu **6** analoges Ethylesterderivat ist beschrieben [5], leider ohne Angabe eines Drehwertes.

Diese N-Alkylierungsreaktion (Weg c) ist auch der Grund dafür, daß (S)-2-Trifluormethansulfonyloxypropionsäureethylester, ein an und für sich viel geeigneteres Substrat für einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Tausch im zweiten Schritt (b2) [5], für unser Problem nicht Verwendung finden kann. Die gegenüber dem Chlorsubstituenten viel reaktionsfreudigere Trifluormethansulfonyloxygruppe würde schon in b1 bevorzugt nach Weg c reagieren.

Dank

Wir danken der Fa. BASF für die Überlassung einer größeren Menge von (L)-2-Chlorpropionsäureisobutylester. Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Wien) danken wir für die Unterstützung im Rahmen des Projektes 4731. Für die Aufnahme von Spektren sind wir den Herrn T. Pongratz (Institut für Chemische Technologie Organischer Stoffe, Technische Universität Graz, Massenspektroskopie) und H. Sterk (Institut für Organische Chemie, Universität Graz, NMR-Spektroskopie) sehr dankbar.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert (*Tottoli*). Dünnschichtchromatographie erfolgte an Kieselgel 60 Folien (Fa. Merck), Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (0,040—0,063 mm, Fa. Merck). Die Detektion erfolgte mit dem Sprühreagens Chlor-Pyrazolon-Cyanid [13]. Bei der Überprüfung der optischen Reinheit der Verbindungen wurde, wie üblich, das chirale shift-Reagens $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ in steigenden Konzentrationen zugegeben. Die Aufspaltung der diastereomeren Komplexe im $^1\text{H-NMR}$ war am deutlichsten an der CH- und der CH_2 -Gruppe des Propionsäureteils (in allen Verbindungen gleich) zu sehen. Folgende Geräte fanden Verwendung: Polarimetrie: Perkin-Elmer 141; IR-Spektroskopie: Beckmann IR 33; NMR-Spektroskopie: Perkin-Elmer R24B, Bruker WH 90 und Varian HA 200; Massenspektroskopie: Finnigan MAT 212. Für die NMR-Spektren diente TMS als interner Standard. Folgende Abkürzungen werden im weiteren benützt: abs. = wasserfrei; DC = Dünnschichtchromatographie; DCM = Dichlormethan; EE = Ethylacetat, MeOH = Methanol; THF = Tetrahydrofuran.

(R)-2-Methyl-3-oxo-perhydro-1,4-oxazin (**1**)

Zu 7.5 g Kaliumhydrid (100%, 187.0 mmol) in 120 ml THF abs. werden unter heftigen Rühren (KPG-Rührer) unter Stickstoff bei -5°C 10.0 g (66.0 mmol) **5**

in 25 ml *THF* abs. innerhalb von 30 min zugetropft. Anschließend wird 6 h bei -5°C bis 0°C gerührt. Nach dieser Zeit zeigt ein DC (*EE/MeOH*: 15/1) noch etwa 20% Ausgangsprodukt. Es wird aber trotzdem durch Zugabe von Essigsäure (8.4 ml, 146.8 mmol) in 25 ml *THF* bei -5°C abgebrochen, die Lösung über eine Fritte mit Kieselgur filtriert und das Produkt mittels Säulenchromatographie (*EE/MeOH*: 15/1) gereinigt. Ausbeute: 4.6 g (61%, 79% auf umgesetztes **5** bezogen), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 87.0 ($c = 1.8$, CHCl_3), Schmp. 58–59°. Durch zweimaliges Umkristallisieren in Dichlormethan/Benzin erhält man ein Produkt vom Schmp. 56.5–57.0°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 111.2° ($c = 2$, CHCl_3). IR (Film, cm^{-1}): 3270 (NH), 2940 (CH_3), 1650 (Amid), 1335, 1115, 1040 (C—O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ in ppm): 1.44 (d, 3H, CH_3 , $J_{2,\text{CH}_3} = 6.9$ Hz), 3.26 (dq, 1H, H-5e, $J_{5e,6a} = J_{5e,6e} = 3.6$ Hz, $J_{5e,\text{NH}} = 3$ Hz, $J_{5a,5e} = 11.4$ Hz), 3.52 (dt, 1H, H-5a, $J_{5a,6a} = 9.7$ Hz, $J_{5a,6e} = 4.2$ Hz), 3.72 (dt, 1H, H-6a, $J_{6a,6e} = 11.4$ Hz), 3.96 (dt, 1H, H-6e), 4.18 (q, 1H, H-2). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ in ppm): 17.4 (CH_3), 41.9 (C-5), 62.3 (C-6), 73.8 (C-2), 172.6 (C-3). MS (EI, 120 eV, m/e): 115 (54%, M^+), 87 (45, $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}_2^+$ oder $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}^+$), 72 (100, $\text{C}_2\text{H}_2\text{NO}_2^+$ oder $\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}$), 43 (100, CHNO^+ oder $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}^+$).

$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$. Ber. C 52.16 H 7.88 N 12.17

Gef. C 51.64 H 7.32 N 11.78

23% reines Ausgangsprodukt können wiedergewonnen werden.

(*S*)-*N*-(2-Hydroxyethyl)-2-chlorpropionsäureamid (**5**)

4.0 g (65.5 mmol) 2-Aminoethanol werden in 60 ml Ethanol abs. mit 11.0 g (66.8 mmol) (*L*)-2-Chlorpropionsäureisobutylester ($ee > 95\%$) bei 60 bis 70°C zwei bis drei Tage unter Stickstoff gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (*EE/MeOH*: 9/1). Danach wird mit Aktivkohle behandelt und aus *DCM*/Benzin umkristallisiert. Ausbeute: 8.2 g (83%) vom Schmp. 63–64°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -17.7 ($c = 2$, CHCl_3). IR (Film, cm^{-1}): 3325 (OH), 1655 und 1560 (Amid), 1210, 1035 (C—O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ in ppm): 1.73 (d, 3H, CH_3 -3), 3.43 (t, 2H, N— CH_2), 3.77 (m, 3H, OH + OCH_2), 4.43 (q, 1H, CH-2), 7.14 (brs, 1H, N—H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ in ppm): 22.3 (C-3), 42.5 (C—N), 55.4 (C-2), 61.0 (C—O), 170.8 (C-1).

N-(2-Hydroxyethyl)-*D*-alaninisobutylester (**6**)

1.0 g (16.4 mmol) 2-Aminoethanol in 10 ml Dioxan abs. werden innerhalb 40 min zu 5.4 g (32.8 mmol) (*L*)-2-Chlorpropionsäureisobutylester unter Rückfluß und Stickstoff zugetropft. Anschließend wird 12 h unter Rückfluß gerührt. Die überstehende Lösung wird von etwas gebildetem Öl abdekantiert, einrotiert und säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 15/1) getrennt. Ausbeute: 650 mg eines Gemisches von ca. 15% **5** und 85% **6** (im $^1\text{H-NMR}$ am besten feststellbar), welches durch Kugelrohrdestillation (0.04 Torr, 70 – 85°C) gereinigt werden kann. Ausbeute: 500 mg (16%) eines klaren Öls, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 17.8 ($c = 1$, CHCl_3). IR (Film, cm^{-1}): 3400 (OH + NH), 2990, 2945 (C—H), 1730 (Ester), 1645, 1465, 1185, 1045 (C—O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ in ppm): 0.93 (d, 6H, CH_3iBu), 1.33 (d, 3H, CH_3 -3), 1.97 (m, 1H, $\text{CH}i\text{Bu}$), 2.60 (brs, 2H, OH + NH), 2.73 (m, 2H, N— CH_2), 3.37 (q, 1H, CH-2), 3.63 (t, 2H, O— CH_2), 3.90 (d, 2H, O— CH_2iBu). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ in ppm): 19.2 (CH_3iBu), 19.5 (C-3), 28.0 ($\text{CH}i\text{Bu}$), 49.6 (CH_2 —N), 56.7 (C-2), 61.4 (CH_2 —O), 71.1 (OCH_2iBu), 176.1 (C-1).

Die Ausbeuten könnten, wie in einem Versuchsansatz ermittelt, durch Zugabe von Base bzw. Änderung des Lösungsmittels noch beträchtlich gesteigert werden,

worauf aber verzichtet wurde. Der nicht umgesetzte (*L*)-2-Chlorpropionsäure-isobutylester kann ohne Verlust der optischen Aktivität wiedergewonnen werden.

Literatur

- [1] *Danklmaier J, Hönig H* (1986) 15th Int Symp Chem Nat Prod, Den Haag, PC 11
- [2] *Csuk R* (1985) *Monatsh Chem* 116: 677
- [3] *Adlgasser K, Hönig H, Zenk R* (1987) *Liebigs Ann Chem*: 283
- [4] *Burkard U, Effenberger F* (1986) *Chem Ber* 119: 1594
- [5] *Effenberger F, Burkard U* (1986) *Liebigs Ann Chem*: 314
- [6] *Gross PH, Rimpler M* (1986) *Liebigs Ann Chem*: 37
- [7] *Imfeld M, Suchý M, Vogt P, Lukáč T, Schlageter M, Widmer E* (1982) *Helv Chim Acta* 65: 1 233
- [8] *Kinzy W, Schmidt RR* (1987) *Liebigs Ann Chem*: 407
- [9] *Sinaý P, Petit JM, Merser C, Jeanloz RW* (1972) *Carbohydr Res* 21: 339
- [10] *Sinaý P, Halford MDA, Chandhary MS, Gross PH, Jeanloz RW* (1972) *J Biol Chem* 247: 391
- [11] *Hasegawa A, Kaneda Y, Goh Y, Nishibori K, Kiso M, Azuma I* (1981) *Carbohydr Res* 94: 143
- [12] *Brewster JH* (1959) *J Am Chem Soc* 81: 5475
- [13] *Merck E* (1970) Anfärbereagentien für Dünnschicht- und Papierchromatographie. Firmenschrift, Reagens Nr. 66