

Synthese totalgeschützter, nichtproteinogener α -Aminosäuren und Oligopeptide aus 2*H*-1,3-Oxazinen und 2*H*-1,3-Benzoxazinen via Ugi-Reaktion

Harald Gröger, Mostafa Hatam und Jürgen Martens*

Fachbereich Chemie, Universität Oldenburg, D-26111 Oldenburg, Germany

Abstract: The preparation of six-membered *N,O*-heterocyclic 2*H*-1,3-oxazines **1** and 2*H*-1,3-benzoxazines **2** and the use of them in the synthesis of the corresponding α -amino acids **3a-c**, **4a-c** and oligopeptides **3d,e**, **4d-f** are described. These compounds are prepared based on the Ugi four-component-condensation reaction.

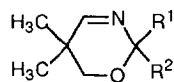
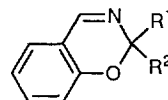
Der Synthese nichtproteinogener Aminosäuren sowie deren Einbau in Oligopeptide wird großes pharmazeutisches Interesse entgegengebracht¹⁻³. Als eine nützliche Synthesemethode für ungewöhnlich geschützte α -Aminosäuren und Oligopeptide kann die von Ugi entwickelte Vier-Komponenten-Kondensations-Reaktion^{4,5} angewandt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Synthese der nichtproteinogenen, totalgeschützten γ -Hydroxy- α -aminosäuren Homoserin **3a-c** bzw. *o*-Hydroxyphenylglycin **4a-c** aus den sechsgliedrigen *N,O*-heterocyclischen 2*H*-1,3-Oxazinen **1** bzw. 2*H*-1,3-Benzoxazinen **2** mittels Ugi-Reaktion. Weiterhin wird die Darstellung von Di- und Tripeptiden **3d,e** und **4d-f**, die diese Aminosäuren enthalten, beschrieben.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Synthese der als Edukte benötigten sechsgliedrigen *N,O*-Heterocyclen mit einer reaktiven C=N-Doppelbindung erfolgt auf unterschiedlichem Wege. Ugi gelang die Darstellung der 2*H*-1,3-Oxazine **1** mit Hilfe der Eintopfsynthese aus 3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propionaldehyd, konzentrierter Ammoniaklösung und der entsprechenden Oxokomponente⁶. Nach dieser Methode haben wir die 2*H*-1,3-Oxazine **1a-d** synthetisiert. Dagegen gibt es für die Herstellung der 2*H*-1,3-Benzoxazine **2** ausgehend vom *o*-Salicylaldehyd bis heute keine universelle Synthesemethode. Die Übertragung der von Ugi zur Synthese der analogen 2*H*-1,3-Oxazine **1** entwickelten Eintopfreaktion auf die Herstellung entsprechender 2*H*-1,3-Benzoxazine **2** ist dabei nicht möglich⁷. Nach der Methode von Böhme⁸ gelang es jedoch, die 2*H*-1,3-Benzoxazine **2a-d** zu synthetisieren.

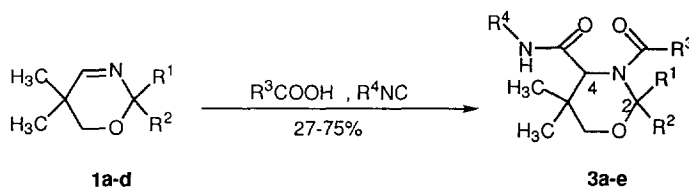
Die *N,O*-heterocyclischen Sechsringimine **1a-d** sowie **2a-d** werden dann als formale Kondensationsprodukte aus Aldehyd- und Aminkomponente in der Eintopfsynthese via Ugi-Vierkomponenten-Kondensations-Reaktion mit Isocyaniden und achiralen Carbonsäuren zu den totalgeschützten Aminosäuren **3a-c** bzw. **4a-c** umgesetzt. Mit *N*-geschütztem Glycin bzw. β -Alanin als Carbonsäurekomponente gelangt man zu den ebenfalls vollständig

geschützten Di- und Tripeptiden **3d,e** und **4d-f**. Nach der Aufarbeitung wurden die Produkte **3, 4** ohne weitere Reinigung in zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten kristallin in analysenreiner Form erhalten.

**1a-d****2a-d**

1	R ¹	R ²	2	R ¹	R ²
a	CH ₃	H	a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
b	C(CH ₃) ₃	H	b	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄
c	-(CH ₂) ₄ -		c	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄
d	-(CH ₂) ₅ -		d	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄

Die weiteren Reaktionsparameter orientierten sich bei der Darstellung der Verbindungen **3a-e** an den in früheren Arbeiten⁹ beschriebenen, optimierten Bedingungen, die hingegen nicht auf die mit den *2H*-1,3-Benzoxazinen **2** durchgeführten Versuche übertragen werden konnten. Als Ursache dafür zeigte sich die begrenzte Löslichkeit der *2H*-1,3-Benzoxazine **2** in Methanol, so daß bei einer niedrigeren Eduktkonzentration gearbeitet wurde. Entsprechend Überlegungen von Ugi⁵ ergaben sich daraus niedrigere Ausbeuten im Vergleich zu den aus anderen heterocyclischen Systemen, z.B. *2H*-1,3-Thia- bzw. Oxazolinen, resultierenden Produkten¹⁰⁻¹².

**Tabelle 1:** Synthese der totalgeschützten Homoserinderivate **3**

3	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute	dv(%) ^b	Schmp.(°C)
3a	-(CH ₂) ₅ -		H	C(CH ₃) ₃	47	-	138
3b	CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	75	>95:<5	118
3c	C(CH ₃) ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	67	93:7	138
3d	-(CH ₂) ₅ -		CH ₂ NHCOCH ₂ Cl	C(CH ₃) ₃	27	-	151
3e	-(CH ₂) ₅ -		(CH ₂) ₂ NHBoc ^a	CH ₂ CO ₂ Et	37	-	91

a) Boc = *tert*-Butoxycarbonyl. b) dv = Diastereomerenverhältnis; bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie.

Die im Vergleich zu *2H*-1,3-Oxazolinen beobachtete geringere Stabilität der homologen *2H*-1,3-Oxazine **1** offenbart sich in den ebenfalls niedrigeren Ausbeuten der aus letzterer Verbindungsklasse erhaltenen Verbindungen **3a-e**.

Ausgehend von den cyclischen, racemischen Iminen **1a,b** und **2b** konnte die diastereoselektive 1,3-Induktion der Ugi-Reaktion untersucht werden. Es gelang, die resultierenden Amide in unterschiedlichen Diastereomerenverhältnissen (dv) zu erhalten. Besonders hohe Diastereoselektivitäten wurden bei der Darstellung der Bisamide aus den entsprechenden *2H*-1,3-Oxazinen **1a** und **1b** mit dv-Verhältnissen von $\geq 93 : \leq 7$ erzielt. Das aus **1a** resultierende Homoserinderivat **3b** liegt gemäß $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in diastereomerenreiner Form vor. Dies ist das Resultat einer sehr effektiven 1,3-Induktion. Bei Verwendung des *2H*-1,3-Benzoxazins **2c** deutet das dv-Verhältnis des erhaltenen Bisamids **4b** mit 59 : 41 auf die prinzipielle Eignung von chiralen *2H*-1,3-Benzoxazinen zur Induktion von Diastereoselektivität bei der Ugi-Reaktion hin.

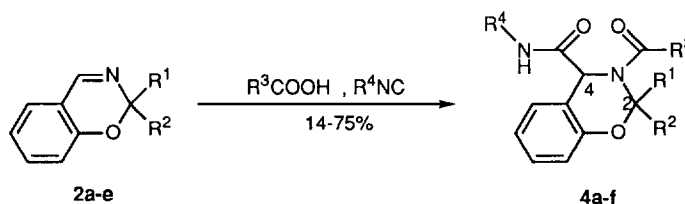


Tabelle 2: Synthese der totalgeschützten *o*-Hydroxyphenylglycinderivate **4**

4	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute	dv(%) ^b	Schmp.(°C)
4 a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	54	-	228-30
4 b	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ OC ₆ H ₅	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	57	-	203
4 c	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	75	59:41	193-6
4 d	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₂ NHCOCH ₂ Cl	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	57	-	165-7
4 e	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₂ NPh ^a	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	43	-	221
4 f	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₂ NPh ^a	CH ₂ CO ₂ Et	14	-	217-19

a) Ph^t = Phthaloyl. b) dv = Diastereomerenverhältnis; bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Eine deutliche Steigerung des geringen dv-Verhältnisses dürfte bei Verwendung von *2H*-1,3-Benzoxazinen mit sich in chemischer Hinsicht deutlicher unterscheidenden Substituenten in der C2-Position zu erwarten sein.

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Schmelzpunktbestimmung diente eine Apparatur nach Dr. Linström. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte mit dem AM 300 der Firma Bruker. Als interner Standard wurde Tetramethylsilan (TMS) verwendet. Die Massenspektren wurden mit dem Spektrometer Finnigan-MAT 212 (Datensystem SS 300) aufgenommen. Bei der Durchführung der Elementaranalysen kam ein

C,H,N-Analysator der Firma Carlo Erba Stumentalione (MOD 1104) zum Einsatz. Die 2*H*-1,3-Oxazine **1a-d** bzw. 2*H*-1,3-Benzoxazine **2a-d** wurden in Analogie zu den Arbeitsvorschriften von Ugi⁶ bzw. Böhme⁸ synthetisiert. Die Verbindungen **1a**⁶ und **2a**⁸ sind literaturbekannt.

Die Synthese der 2*H*-1,3-Oxazine **1**; Allgemeine Arbeitsvorschrift⁶ :

Techn. 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionaldehyd (80 %, 12.72g, 100 mmol), gelöst in 80 ml Dichlormethan, wird bei 0 °C zu einer Lösung von konzentriertem Ammoniak (25 %, 8 g, 100 mmol) und der entsprechenden Carbonylkomponente (100 mmol Aldehyd oder 500 mmol Keton) gegeben. Nach 24stündigem Rühren bei Raumtemperatur fügt man der Reaktionslösung 30 ml Wasser zu und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird mit 2x25 ml Dichlormethan gewaschen und die vereinigten Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließender fraktionierter Destillation resultiert ein farbloses Öl.

2-*tert*-Butyl-5,5-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin (**1b**)

Ausbeute: 5.58 g, 33 %. Sdp.: 64-69°C, 14 mbar. IR (Film): 1653 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃); 0.96, 1.01 (2s, 6H, C5-CH₃); 3.27-3.53 (m, 2H, CH₂O); 4.22 (s, 1H, C2-H); 7.42 (s, 1H, C4-H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23.69, 26.89 (C5-CH₃); 25.10 (C(CH₃)₃); 33.25, 33.20 (C5 und C(CH₃)₃); 72.70 (C6); 94.80 (C2); 166.86 (C4) ppm. MS (CI, Isobutan) : *m/z* (%) = 170(45) [MH⁺]. C₁₀H₁₉NO(169.1)

8,8-Dimethyl-6-oxa-10-aza-spiro[4.5]dec-9-en (**1c**)

Ausbeute : 3.84 g, 23%. Sdp. : 42-5°C, 0.01 mbar. IR (Film): 1658 cm⁻¹(C=N). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 (s, 6H, 2xCH₃); 0.79-0.91, 0.98-1.15, 1.68-1.85 (m, 8H, Cyclopentyl-CH₂); 3.49 (br s, 2H, CH₂O); 7.32 (C4-H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 22.06 (2xCH₃); 22.83, 38.29, 68.88, 68.98 (Cyclopentyl-CH₂); 72.41 (C5); 94.05, 97.32 (CH₂O, C2); 164.70 (C4) ppm. MS(CI, Isobutan) : *m/z* (%) = 168 (100) [MH⁺]. C₁₀H₁₇NO (167.1).

3,3-Dimethyl-1-oxa-5-aza-spiro[5.5]undec-4-en (**1d**)

Ausbeute: 6.70 g, 37%. Sdp. : 65-70°C, 0.01 mbar. IR (Film): 1659 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 0.68 (s, 6H, 2xCH₃) ; 0.51-0.60, 0.76-0.82, 1.15-1.32 (m, 10H, Cyclohexyl-CH₂); 3.13 (s, 2H, CH₂O); 7.06(s, 1H, C4-H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 22.70 (2xCH₃); 21.61, 26.55, 35.24, 41.42, 66.71 (Cyclohexyl-CH₂); 72.12 (C5); 86.40 (C6); 93.61 (C2); 167.04 (C4) ppm. MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 182 (100) [MH⁺]. C₁₁H₁₉NO (181.1).

Die Synthese der 2*H*-1,3-Benzoxazine **2**; Allgemeine Arbeitsvorschrift⁸ :

Es werden 50 mmol des entsprechenden Ketamins¹³ zu einer Lösung aus 6.10 g *o*-Salicylaldehyd (50 mmol) und 5.06 g Triethylamin (50 mmol) in 100 ml abs. Toluol zugetropft und 5 - 20 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in wenig Ethanol aufgenommen und mit einigen Tropfen Wasser versetzt. Über Nacht bilden sich im Kühlschrank schwach gelbliche Kristalle, die abfiltriert, mit Petrolether 40/60 gewaschen und im Vakuum getrocknet werden .

2-Phenyl-2-(3-methylphenyl)-2H-1,3-benzoxazin (2b)

Ausbeute: 7.01 g (47 %). Schmp.: 89-90 °C. IR (KBr) = 1610 cm^{-1} (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.29 (s, 3H, CH_3 -Aryl), 6.86-7.63 (m, 13H, arom. CH), 8.35 (s, 1H, C4-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 21.50 (CH_3 -Aryl), 94.33 (C2), 116.48 - 153.93 (aromat. C), 155.20 (C4). MS (CI-Isobutan): m/z (%) = 300 (100) [MH^+]. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}$ (299.3).

2,2-Di-(3-methylphenyl)-2H-1,3-benzoxazin (2c)

Ausbeute: 10.37 g (66 %). Schmp.: 100-101 °C. IR (KBr) = 1610 cm^{-1} (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.37 (s, 6H, CH_3 -Aryl); 6.92-7.69 (m, 12H, arom. CH); 8.41 (s, 1H, C4-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 21.54 (CH_3 -Aryl); 94.13 (C2); 116.52-154.00 (aromat. C); 155.15 (C4). MS (CI-Isobutan): m/z (%) = 314 (100) [MH^+]. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}$ (313.3).

2,2-Di-(4-methylphenyl)-2H-1,3-benzoxazin (2d)

Ausbeute: 10.46 g (67 %). Schmp.: 96-97 °C. IR (KBr) = 1620 cm^{-1} (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.34 (s, 6H, CH_3 -Aryl); 6.93-7.76 (m, 12H, arom. CH); 8.40 (s, 1H, C4-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 20.96 (CH_3 -Aryl); 94.10 (C2); 116.44-153.99 (aromat. C); 155.04 (C4). MS (CI-Isobutan): m/z (%) = 314 (100) [MH^+]. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}$ (313.3).

Die Synthese der totalgeschützten Homoserin- und *o*-Hydroxyphenylglycinderivate 3 und 4; Allgemeine Arbeitsvorschrift :

Es werden 1.5 mmol 2H-1,3-Oxazin **1** bzw. 2H-1,3-Benzoxazin **2** und 1.5 mmol Isonitril mit 10 ml abs. Methanol versetzt. Dazu werden bei Raumtemperatur 2.5 mmol der jeweiligen Säurekomponente, gelöst in 5 ml abs. Methanol, schnell zugetropft. Danach wird mindestens 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Bei Verwendung der 2H-1,3-Benzoxazine **2** fällt das Amid **4** als farbloser Feststoff aus, der abfiltriert, mit wenig Petrolether 40/60 gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Hingegen wird **4c** zunächst als Öl erhalten, Kristalle bilden sich nach Zugabe von Petrolether 40/60 und Wasser an der Phasengrenze.

Die aus den 2H-1,3-Oxazinen **1** resultierenden Homoserinderivate **3a-e** liegen nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. als Öl vor und werden durch Aufnahme in wenig Diethylether und Zugabe einiger Tropfen Petrolether 40/60 bei -28 °C kristallin erhalten.

5-Formyl-3,3-dimethyl-1-oxa-5-aza-spiro[5.5]undecan-4-carbonsäure-tert-butylamid (3a)

Ausbeute: 0.22 g (47 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.06, 1.09 (2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.29 (s, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.97-2.00, 3.09 -3.20 (m, 10H, Cyclohexyl- CH_2); 4.37-4.41 (m, 3H, CH_2O , C4-H); 6.54 (s, 1H, NH); 8.54 (s, 1H, $\text{HC}=\text{O}$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 21.42, 26.83 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 22.15, 22.44, 24.96, 33.50, 37.52 (Cyclohexyl- CH_2); 31.41 (C5); 50.94 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 58.37 (C4); 66.05 (CH_2O); 161.38, 169.93 ($2 \times \text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI, Isobutan) : m/z (%) = 311 (20) [MH^+], 213 (100) [MH^+ - CONHC(CH_3) $_3$].— $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (310.2).—Ber. C, 65.76; H, 9.75; N, 9.03. Gef. C, 65.88; H, 9.81; N, 8.99 %.

3-Formyl-2,5,5-trimethyl-1,3-oxazinan-4-carbonsäure-tert-butylamid (3b)

Ausbeute: 0.29 g (75 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.99, 1.09 (2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.32 (2s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.59 (d, $^3J=5.87$ Hz, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 3.36, 4.25 (2d, $^2J_1=10.95$ Hz, $^2J_2=11.10$ Hz, 2H, CH_2O); 4.68 (s, 1H, C4-H); 5.74 (q, $^3J=5.78$ Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$); 6.72 (s, 1H, NH); 8.43 (s, 1H, $\text{HC}=\text{O}$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 18.18 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$); 21.24, 25.52 ($\text{C}_5\text{-CH}_3$); 28.37 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 32.25 (C5); 51.23 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 58.83 (C2);

73.50 (CH₂O); 80.77 (C₄); 159.72 (NC=O); 169.08 (HC=O) ppm (laut ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum ist **3b** enantiomerenrein). MS (CI, Isobutan) : *m/z* (%) = 257 (100) [MH⁺].—C₁₃H₂₄N₂O₃ (256.2).—Ber. C, 60.89; H, 9.44; N, 10.93. Gef. C 61.01; H, 9.55; N, 11.09 %.

2-tert-Butyl-3-formyl-5,5-dimethyl-1,3-oxazinan-4-carbonsäure-tert-butylamid (3c)

Ausbeute: 0.30 g (67 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (Überschußdiastereomer) = 1.00, 1.34 (2s, 6H, C₅-CH₃); 1.14, 1.32 (2s, 18 H, 2×C (CH₃)₃); 3.42, 4.27 (2d, ²J=10.99 Hz, CH₂O); 4.35(s, 1H, C₄-H); 4.70 (s, 1H, C₂-H); 5.00 (s, 1H, NH); 8.70 (s, 1H, HC=O) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃) : δ (Überschußdiastereomer) = 21.06, 25.82 (C₅-CH₃); 26.60, 28.48 (2×C(CH₃)₃); 34.08 (C₅); 34.76, 51.28 (2×C(CH₃)₃); 59.16 (C₄); 74.81 (CH₂O); 91.22 (C₂) 161.18, 168.64 (2×C=O) ppm (das Diastereomerenverhältnis dv = 93:7 wurde aus den ¹H-NMR-Signalintensitäten der C₂-H, bzw. C₄-H bestimmt). MS (CI, Isobutan) : *m/z* (%) = 298 (100) [MH⁺].—C₁₆H₂₉N₂O₃(297.2).—Ber. C, 64.60; H, 9.83; N, 9.42. Gef. C, 64.15, H, 10.03, N, 9.67 %.

5-[2-(2-Chloracetyl-amino)- acetyl]-3,3-dimethyl-1-oxa-5-aza-spiro[5.5]undecan-4-carbonsäure-tert-butylamid (3d)

Ausbeute: 0.19 g (27 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.97, 1.01 (2s, 6H, C₅-CH₃); 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.18-1.78, 3.12-3.16 (m, 10H, Cyclohexyl-CH₂); 3.22 (s, 2H, CH₂Cl); 3.45-3.49 (m, 2H, CH₂NH); 4.03-4.09 (m, 2H, CH₂O); 4.40 (s, 1H, C₄-H); 6.25 (s, 1H, NH); 7.42-7.51 (m, 1H, NH) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃) : δ = 22.11, 23.59 (C₅-CH₃); 22.77, 22.88, 25.43, 33.14, 33.41 (Cyclohexyl-CH₂); 37.82 (C₅); 42.31 (C(CH₃)₃); 43.01, 51.46 (CH₂Cl, CH₂NH); 58.94 (C₄); 66.45 (CH₂O); 100.40 (C₂); 167.65, 168.97 (2×C=O) ppm. MS(CI, Isobutan) : *m/z* (%) = 416 (95) [MH⁺].—C₂₀H₃₄N₃O₄Cl(415.2).—Ber. C, 57.80; H, 8.25; N, 10.12. Gef. C, 57.66; H, 8.42; N, 9.03 %.

5-(N-Boc-β-alanyl)-3,3-dimethyl-1-oxa-3-aza-spiro[5.5]undec-4-carbonsäure-ethyl-carboxymethylamid (3e)

Ausbeute: 0.27 g (37 %). ¹H-NMR (CDCl₃) : δ= 1.22, 1.27 (2s, 6H, C₅-CH₃); 1.31 (t, ³J=4.38 Hz, 3H, CH₃CH₂O); 1.48 (s, 12H, C(CH₃)₃); 1.06-1.08, 1.64-1.89, 2.08-2.14, 2.41-2.49, 2.51-2.59 (m, 10H, Cyclohexyl-CH₂); 3.24-3.79 (m, 6H, 2×CH₂N, COCH₂); 4.00-4.26 (m, 5H, 2×CH₂O, C₄-H); 6.82, 7.24 (m, 2H, 2×NH) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23.00, 25.34, 28.35 (C₅-CH₃, CH₃CH₂); 27.51 (C(CH₃)₃); 22.89, 23.62, 24.57, 35.90, 36.27 (Cyclohexyl-CH₂); 41.31 (C₅); 59.07 (C₄); 61.39, 66.52, 68.13 (2×CH₂N, COCH₂); 68.59, 78.92 (2×CH₂O); 90.21 (C(CH₃)₃); 100.48 (C₂); 170.14, 170.54, 171.54, 171.98 (4×C=O) ppm. MS (CI, Isobutan) : *m/z* (%) = 484 (100) [MH⁺].—C₂₄H₄₁N₃O₇(483.3).—Ber. C, 59.59; H, 8.55; N, 8.69. Gef. C, 59.23; H, 8.75; N, 8.67 %.

N-Formyl-2,2-diphenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-carbonsäure-phenylamid (4a)

Ausbeute: 0.35 g (54 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.81 (s, 1H, C₄-H); 6.90-7.45 (m, 19H, arom. CH); 8.16 (s, 1H, CHO); 8.87 (br s, 1H, NH) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 57.26 (C₄); 93.39 (C₂); 118.61 - 151.7 (aromat. C); 163.90, 166.93 (2×C=O) ppm. MS (CI-Isobutan): *m/z* (%) = 435 (20) [MH⁺], 407 (100) [MH⁺ - (CO)].—C₂₈H₂₂N₂O₃(434.5).—Ber. C, 77.40; H, 5.10; N, 6.45. Gef. C 77.59; H, 4.80; N, 6.21 %.

N-Phenoxyacetyl-2,2-diphenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-carbonsäure-cyclohexylamid (4b)

Ausbeute: 0.45 g (57 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.78-1.87 (m, 10H, Cyclohexyl-CH₂); 3.23 (d, 1H, ²J = 14.7 Hz, CH₂O); 3.52 - 3.68 (m, 1H, Cyclohexyl-CH); 4.07 (d, 1H, ²J = 15.3 Hz, CH₂O), 5.71 (s, 1H, C₄-H); 6.87 - 7.39 (m, 20H, arom. CH und NH) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 24.69, 24.80, 25.22, 32.31, 32.48 (Cyclohexyl-CH₂); 48.79 (Cyclohexyl-CH); 60.24 (C₄), 67.91 (CH₂O); 95.03 (C₂); 114.36 - 157.97

(aromat. C); 169.43, 169.89 ($2 \times C=O$) ppm. MS (CI-Isobutan): m/z (%) = 547 (100) $[MH^+]$.— $C_{35}H_{34}N_2O_4$ (546.7).—Ber. C, 76.90; H, 6.27; N, 5.12. Gef. C, 76.66; H, 5.89; N, 4.85 %.

N-Formyl-2-phenyl-2-(3-methylphenyl)-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-carbonsäure-cyclohexylamid (4c)
Ausbeute: 0.51 g (75 %).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (Überschußdiastereomer) = 0.86-1.86 (m, 10H, Cyclohexyl- CH_2); 2.35 (s, 3H, CH_3 -Aryl); 3.65 - 3.78 (m, 1H, Cyclohexyl-CH); 5.42 (s, 1H, C4-H); 6.22 - 6.31 (m, 1H, NH); 6.89 - 7.42 (m, 13H, arom. CH); 8.07 (s, 1H, CHO) ppm. ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (Überschußdiastereomer) = 21.49 (CH_3 -Aryl); 24.46, 25.48, 32.56 (Cyclohexyl- CH_2); 48.32 (Cyclohexyl-CH); 57.77 (C4); 93.36 (C2); 118.61 - 151.68 (aromat. C); 163.54, 168.24 ($2 \times C=O$) ppm.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (Unterschlußdiastereomer) = 0.86-1.86 (m, 10H, Cyclohexyl- CH_2); 2.18(s, 3H, CH_3 -Aryl); 3.65 - 3.78 (m, 1H, Cyclohexyl-CH); 5.44 (s, 1H, C4-H); 6.22 - 6.31 (m, 1H, NH); 6.89-7.42 (m, 13H, arom. CH); 8.10 (s, 1H, CHO) ppm. ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (Unterschlußdiastereomer) = 21.31 (CH_3 -Aryl); 24.46, 25.48, 32.56(Cyclohexyl- CH_2), 48.43 (Cyclohexyl-CH); 57.53 (C4); 93.46 (C2); 118.61 - 151.68 (aromat. C); 163.54, 168.24 ($2 \times C=O$) ppm. MS (CI-Isobutan): m/z (%) = 455 (100) $[MH^+]$, 428 (31) $[MH^+ - (CO)]$.— $C_{29}H_{30}N_2O_3$ (454.6).—Ber. C, 76.63; H, 6.65; N, 6.16. Gef. C, 76.55; H, 6.78; N, 6.27 %.

N-[(2-(2-Chlor-acetyl-amino)-acetyl)-2,2-di-(3-methylphenyl)-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-carbonsäure-cyclohexylamid (4d)

Ausbeute: 0.49 g (57 %). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ =1.09-1.95 (m, 10H, Cyclohexyl- CH_2); 2.23 (s, 3H, CH_3 -Aryl); 2.38 (s, 3H, CH_3 -Aryl); 2.75-2.99 (m, 1H, CH_2N); 3.70-4.01 (m, 4H, Cyclohexyl-CH, CH_2N und CH_2Cl), 5.55 (s, 1H, C4-H); 6.05 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, NH); 6.81-7.55 (m, 13H, arom. CH und NH) ppm. ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 21.40, 21.57$ (CH_3 -Aryl); 24.57, 25.46, 32.71(Cyclohexyl- CH_2); 42.25, 44.50 (CH_2N und CH_2Cl); 48.61 (Cyclohexyl-CH); 61.01 (C4); 96.11 (C2); 119.10 - 152.16 (aromat. C); 165.81, 168.86, 169.69 ($3 \times C=O$) ppm. MS (CI-Isobutan): m/z (%) = 574 (23) $[M(^{35}Cl)H^+]$, 576 (8) $[M(^{37}Cl)H^+]$, 441 (100) $[MH^+ - Cl(O)CH_2NHC(O)CH_2Cl]$.— $C_{33}H_{36}N_3O_4Cl$ (574.1).—Ber. C, 69.04; H, 6.32; N, 7.32. Gef. C, 68.40; H, 6.03; N, 6.82 %.

N-(N-Phthaloylglycyl)-2,2-di-(4-methylphenyl)-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-carbonsäure-cyclohexylamid (4e)

Ausbeute: 0.40 g (43 %). 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.07$ -1.90 (m, 10H, Cyclohexyl- CH_2); 2.29 (s, 3H, CH_3 -Aryl); 2.41(s, 3H, CH_3 -Aryl); 3.32 (d, 1H, $^2J = 27.4$ Hz, CH_2N); 3.64 - 3.92 (m, 1H, Cyclohexyl-CH); 3.78 (d, 1H, $^3J = 32.8$ Hz, CH_2N); 5.55 (s, 1H, C4-H); 6.14 (br d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, NH); 6.82 - 7.80 (m, 16H, arom. CH) ppm. ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 20.98, 21.23$ (CH_3 -Aryl), 24.57, 25.44, 32.59 (Cyclohexyl- CH_2); 42.19 (CH_2N); 48.47 (Cyclohexyl-CH); 61.30 (C4); 95.83 (C2); 118.87-152.25 (aromat. C); 167.58, 167.92, 169.00 ($4 \times C=O$) ppm. MS (CI-Isobutan): m/z (%) = 628 (40) $[MH^+]$, 397 (100) $[MH^+ - OC_6H_4CHC(O)NHC_6H_{11}]$.— $C_{39}H_{37}N_3O_5$ (627.7).—Ber. C, 74.62; H, 5.94; N, 6.69. Gef. C, 74.86, H, 5.95; N, 6.51 %.

N-(N-Phthaloylglycyl)-2,2-di-(3-methylphenyl)-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin-4-carbonsäure-ethylcarboxymethylamid (4f)

Ausbeute: 0.13 g (14 %). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ =1.24 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 2.40 (s, 3H, CH_3 -Aryl); 2.44(s, 3H, CH_3 -Aryl); 3.22, 3.82 (2d, $^2J_1 = 16.2$ Hz, $^2J_2 = 17.1$ Hz, 2H, CH_2NPh); 3.85 - 4.04 (m, 2H, CH_2NH); 4.20 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2O); 5.58 (s, 1H, C4-H); 6.69 - 7.82 (m, 12H, arom. CH) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 14.03 (CH_2CH_3); 21.37, 21.53 (CH_3 -Aryl); 41.80, 42.08 ($2\times\text{CH}_2\text{N}$); 61.30 (C4), 61.46 (CH_2O), 95.98 (C2), 118.91 - 152.21 (aromat. C); 167.56, 168.33, 169.55, 169.98 ($5\times\text{C}=\text{O}$). MS (CI-Isobutan): m/z (%) = 632 (100) [MH^+], 397 (80) [$\text{MH}^+ - (\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)$].— $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$ (631.6).—Ber. C, 70.35; H, 5.27; N, 6.65. Gef. C, 70.26; H, 4.98; N, 6.33 %.

DANKSAGUNG

Für die großzügige Bereitstellung von Chemikalien und die finanzielle Unterstützung danken wir der Degussa AG sowie dem Fonds der Chemischen Industrie.

LITERATUR

1. Cotzias, G. C.; Papavasiliou, P. S.; Gellene, R. *New England J. Med.* **1969**, *280*, 377.
2. Iizuka, K.; Kamijo, T.; Kubota, T.; Akahane, K.; Umeyama, H.; Kiso, Y. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 701-704.
3. Mimoto, T.; Imai, J.; Kisanuki, S.; Enomoto, H.; Hattori, N.; Akaji, K.; Kiso, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2251-2253.
4. Ugi, I. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9-22; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 8-21.
5. Ugi, I. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 826-835; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 810-819.
6. Dömling, A.; Ugi, I. K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9495-9450.
7. Baliah, V.; Gopalakrishnan, V.; Jeyaraman, R. *Indian J. Chem.* **1978**, *16B*, 1065-1066.
8. Böhme, A.; Ingendoh, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1928-1936.
9. Tehranfar, D. Dissertation, Universität Oldenburg, **1994**.
10. Kintscher, J.; Martens, J. *Synthesis* **1992**, 837-838.
11. Hatam, M.; Tehranfar, D.; Martens, J. *Synthesis* **1994**, 619-623.
12. Kintscher-Langenhagen, J. Dissertation, Universität Oldenburg, **1992**.
13. Pickard, P. L.; Tolbert, T. L. *J. Org. Chem.* **1963**, *26*, 4886-4888.

(Received in Germany 16 February 1995; revised 10 May 1995; accepted 11 May 1995)