

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 512–514 (1981)

## Zur Darstellung des 2-(1'-Hydroxybenzyl)-3-phenyl-1,3-oxazolidins

Peter Tinapp

Pharmazeutisches Institut der Universität, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn.

Eingegangen am 8. September 1980

Die Synthese des 1,3-Oxazolidins **8** aus dem Hydroxyaldehyd **1** ließ sich nicht verwirklichen<sup>1)</sup>. Sie gelingt jedoch in üblicher Weise, wenn der Aldehyd **1** zuvor an der Hydroxygruppe durch Acetylierung geschützt wird. Versuche zur Herstellung des *O*-acetylierten Aldehyds **5** aus **1** ergaben hauptsächlich Gemische der diastereomeren Acetate des dimeren Aldehyds **1**. Eine einfache Synthese von **5** aus dem *O*-acetylierten Cyanhydrin **4** wird beschrieben.

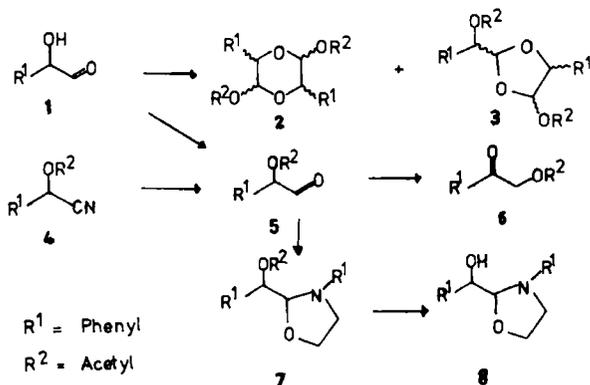
### On the Synthesis of 2-(1-Hydroxybenzyl)-3-phenyl-1,3-oxazolidine

The synthesis of the 1,3-oxazolidine **8** did not succeed from the hydroxyaldehyde **1**. After protecting the hydroxy group of **1** by acetylation compound **8** was obtained in the usual manner. Attempts to prepare the *O*-acetylated aldehyde **5** from **1** mainly yielded mixtures of diastereomeric acetates of the dimer of aldehyde **1**. A simple method for the preparation of **5** from the *O*-acetylated cyanohydrine **4** is described.

Bei einer früheren Untersuchung hatten wir festgestellt, daß bei der Reaktion von Mandelaldehyd (**1**) mit Phenylaminoethanol nicht das erwartete 1,3-Oxazolidin **8** entsteht, sondern unter Beteiligung der Hydroxygruppe des Aldehyds Ringschluß zum 5,6.-Dihydro-1,4-oxazin erfolgt<sup>1)</sup>.

Wir haben nun versucht, die in diesem Fall unerwünschte Reaktionsbereitschaft der Hydroxygruppe durch Acetylierung einzuschränken. Die Einführung der Schutzgruppe wird kompliziert durch das Vorliegen des Aldehyds **1** in der dimeren Form und durch die Tatsache, daß  $\alpha$ -Acetoxyaldehyde mit  $\alpha$ -ständigem Wasserstoff unter dem Einfluß von Säuren leicht in die isomeren  $\alpha$ -Acetoxyketone umgelagert werden<sup>2)</sup>. Bei unseren Versuchen, **1** zu acetylieren, wurde unter verschiedenen Bedingungen in allen Fällen ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten, in dem der angestrebte Aldehyd **5** nur in geringer Menge vorlag. Hauptprodukt war entweder Benzoylcarbinolacetat (**6**) oder ein Gemisch der diastereomeren Acetate **2** und **3**. In einem Fall konnte eines der Diastereomere **2** rein erhalten werden.

Es schien daher günstiger, schon die Cyanhydrin-Vorstufe des Aldehyds **1** zu acetylieren. Bei der anschließenden reduktiven Überführung in den Aldehyd<sup>3)</sup> mußten wir allerdings mit einer Hydrogenolyse bzw. Ethanololyse der vorliegenden Benzylesterstruktur rechnen. Es zeigte sich jedoch, daß bei sorgfältiger Einhaltung der Reaktionsbedingungen keine dieser Reaktionen in nennenswertem Umfang stattfand. Tatsächlich ließ sich so der



Aldehyd 5 in befriedigenden Ausbeuten darstellen. Auch 1-Acetoxy-cyclohexylcyanid konnte auf diesem Wege in den 1-Acetoxy-cyclohexancarbaldehyd umgewandelt werden. Vermutlich eignet sich dieses einfache Verfahren auch zur Herstellung anderer α-Acetoxyaldehyde.

Die Umsetzung von 5 mit Phenylaminoethanol in üblicher Weise ergab in hoher Ausbeute 2-(1'-Acetoxybenzyl)-3-phenyl-1,3-oxazolidin (7) als Diastereomeregemisch. Umlagerungsprodukte wurden nicht beobachtet. Durch Kristallisation konnte eines der Diastereomere rein erhalten werden. Die analytischen und spektroskopischen Daten dieser Verbindung stehen in Einklang mit der geforderten Struktur. Die anschließende Abspaltung der Schutzgruppe führte zum gewünschten 2-(1'-Hydroxybenzyl)-3-phenyl-1,3-oxazolidin (8).

## Experimenteller Teil

*Schmp.*: Schmelzpunktgerät nach Gallenkamp, uncorr.; *NMR-Spektren*: Varian A 60 A und CFT 20; *IR*: Beckmann IR 33; *Elementaranalysen*: I. Beetz, Kronach; Chemisches Institut der Universität Bonn; F. Pascher, Bonn.

### O-Acetyl-Mandelsäurenitril (4)

56 g handelsübliches Mandelsäurenitril werden in einem Gemisch von 60 ml Acetanhydrid und 5 ml Acetylchlorid gelöst. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird noch 30 min unter Rückfluß gekocht und anschließend i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>11</sub>: 130–132°. Ausb. 63.5 g (89%); n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.5054.

### O-Acetyl-Mandelaldehyd (5)

17.5 g (0.1 mol) 4 werden in einem auf 0° abgekühlten Gemisch von 11 g konz. Schwefelsäure und 50 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 12 g mit Ethanol gewaschenem Raney-Nickel wird wie beschrieben<sup>3)</sup> hydriert. Der durch zweistdg. Perforation gewonnene Etherextrakt wird in 100 ml einer gesättigten Natriumbisulfitlösung gegossen. Man erhält 23 g (81%) Bisulfitaddukt. 14 g (0.025 mol) des Bisulfitadduktes werden in 50 ml Wasser heiß gelöst. Nach Zugabe von 5.4 g Formaldehydlösung

(37 %) wird bis zur beginnenden Trübung auf 90–95° erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit Ether extrahiert. Ausb. 7.9 g (81 %). Sdp.<sub>0.6</sub>: 97–99°, n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.5172<sup>4</sup>). Analog entsteht aus 1-Acetoxy-cyclohexylcyanid 1-Acetoxy-cyclohexancarbaldehyd. Ausb. 62 %; Sdp.<sub>0.3</sub>: 67–69°, n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4572, Schmp. (Semicarbazon): 194<sup>5</sup>).

#### 2.5-Bis-acetoxy-3.6-diphenyl-1.4-dioxan (2)

3.8 g **1** werden in einer Lösung von 2 g wasserfreiem Zinkchlorid in 25 ml Acetanhydrid suspendiert. Nach Zugabe von 25 ml Methylenchlorid wird 3 h unter Rückfluß gekocht. Man gießt auf Eis, entsäuert die organische Phase und verdampft das Lösungsmittel. Der feste Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert. Ausb. 3 g (60.4 %). Schmp.: 229–230°. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 2.05 (s 2CH<sub>3</sub>); 5.46 (br d 2H C-2/C-5); 6.44 (br d 2H C-3/C-6); J = 2Hz; 7.40 (bs 10H arom.). C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (356.36) Ber.: C 67.4 H 5.66; Gef.: C 67.5 H 5.60.

#### 2-(1'-Acetoxybenzyl)-3-phenyl-1.3-oxazolidin (7)

7 g (0.04 mol) **5** werden mit 5.5 g (0.04 mol) Phenylaminoethanol in Toluol gelöst und so lange am Wasserabscheider erhitzt, bis die berechnete Menge Wasser abgeschieden ist. Man verdampft das Lösungsmittel und destilliert i. Vak. Ausb. 10.1 g (85 %), Sdp.<sub>0.01</sub>: 157–163, hellgelbes Öl, das sich allmählich verfestigt. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan/Isopropylether ergibt ein reines Diastereomer. Schmp.: 102–103°. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 2.12 (s 1CH<sub>3</sub>); 2.9–4.1 (m 2CH<sub>2</sub>); 5.46 (d 1H, J = 3.5 Hz); 6.02 (d 1H, J = 3.5 Hz); 6.65–7.58 (10H arom.). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (297.34) Ber.: C 72.7 H 6.44 N 4.7; Gef.: C 72.7 H 6.45 N 4.7.

#### 2-(1'-Hydroxybenzyl)-3-phenyl-1.3-oxazolidin (8)

5 g (0.017 mol) **7** werden in 30 ml 10proz. methanol. Kalilauge gelöst und bei Raumtemp. stehengelassen. DC Kontrolle (Toluol/Ethylacetat 9:1 v/v) zeigt das Ende der Reaktion an. Man gießt in Wasser, extrahiert mit Ether. Ausb. 3.8 g (88 %). Sdp.<sub>0.01</sub>: 162–167° (zähes Öl). <sup>1</sup>H-NMR 2.8–4.1 (m 2CH<sub>2</sub>, OH austauschbar); 5.32 (d 1H J = 3.2 Hz); 6.0 (d nach Austausch 1H J = 3.2 Hz); C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (255.30); Ber.: C 75.3 H 6.71 N 5.5; Gef.: C 75.4 H 6.80 N 5.4.

#### Literatur

- 1 K. Therling und P. Tinapp, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 1042 (1979).
- 2 J.J. Riehl, C.R. Acad. Sci. 255, 725 (1962).
- 3 P. Tinapp, Chem. Ber. 104, 2266 (1971).
- 4 J.J. Riehl und A. Fougrouse, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 4083.
- 5 M.E. Kühne und Th.J. Giacobbe, J. Org. Chem. 33, 3359 (1968).