

Literatur

- 1 B. B. Brodie und C. A. M. Hogben, *J. Pharm. Pharmac.* 9, 345 (1957).
- 2 K. Rehse, A. Carstensen und H.-J. Ernst, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 320, 724 (1987).
- 3 K. Rehse, U. Lükens, S. Leißring und G. Claus, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 320, 228 (1987).
- 4 K. Münzel, J. Büchi und O.-E. Schultz, *Galenisches Praktikum*, S. 83, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1959.
- 5 K. Rehse und U. Siemann, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 314, 627 (1981).
- 6 K. Rehse und U. Emisch, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 315, 1020 (1982).

[Ph 317]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1161–1167 (1987)

Synthesen optisch aktiver Oxazolo[3,2-a]piperidine aus Enamiden

Klaus Th. Wanner* und J. Schünemann

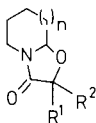
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sopenstr. 10, 8000 München 2
Eingegangen am 9. März 1987

Stereoisomere Oxazolo[3,2-a]piperidine wurden durch intramolekulare Cyclisierung von Enamiden chiraler α -Hydroxycarbonsäuren gewonnen und pharmakologisch untersucht.

Synthesis of Optically Active Oxazolo[3,2-a]piperidines from Enamides

Stereoisomeric Oxazolo[3,2-a]piperidines have been prepared by intramolecular cyclisation of enamides derived from chiral α -hydroxycarboxylic acids. Their pharmacological activities were studied.

Die Imidgruppierung $-\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O}-$ ist gemeinsames Strukturelement einer Reihe ZNS aktiver Substanzklassen¹⁻³⁾, u. a. der Barbitursäuren^{1,2)}. Dieselbe Leitstruktur liegt den antikonvulsiv wirksamen Oxazoloazacycloalkane **I**⁴⁾ und **II**⁵⁾ zugrunde, wenn man die C-O-Einheit des N,O-Acetals als eine der Carbonylgruppen der Imideinheit wertet.

**I** $m, n = 1, 2$ **II** $n = 1, 2$

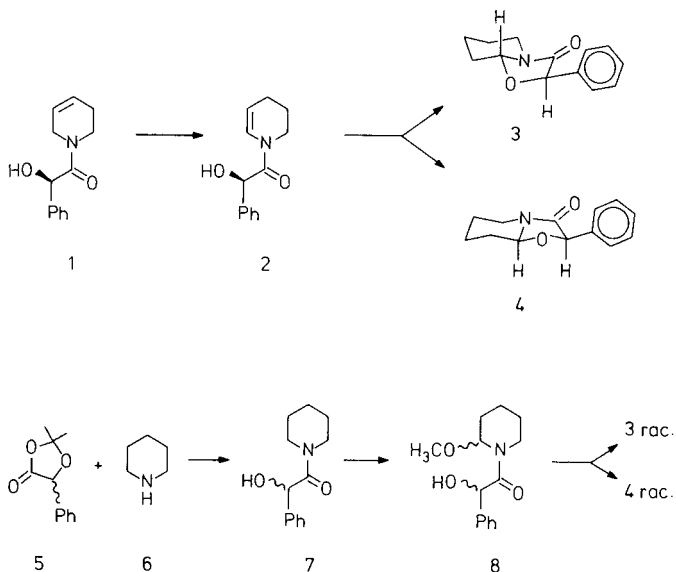
In Zusammenhang mit unseren Untersuchungen zur asymmetrischen α -Amidoalkylierung haben wir optisch aktive Amide aus α -Hydroxycarbonsäuren und 1,2,3,6-Tetrahydropyridin synthetisiert und nach einem von uns entwickelten katalytischen Verfahren zu Enamiden isomerisiert⁶⁾.

Für Enamide, insbesondere solche mit einer OH-Funktion in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe (z. B. **2**), interessieren wir uns, weil die OH-Gruppe einen einfachen Zugang zu diversen O-Alkylderivaten bietet, die wir für asymmetrische α -Amidoalkylierungen benötigen und weil die Gewinnung von Oxazolopiperidinen wie **3** oder **4** möglich ist. Hinweise darauf, daß eine solche intramolekulare Cyclisierung durchführbar ist, haben wir bereits bei der Isomerisierung von **1** zu **2** (in THF) erhalten: Das Produktgemisch enthielt neben dem gewünschten Enamid **2** (75 %) zu 25 % die Isomere **3** und **4**. Der unerwünschte Ringschluß konnte durch NEt_3 -Zusatz vermieden werden⁶⁾, worauf ausschließlich und in guten Ausbeuten das Enamid **2** entstand.

Für die Synthese der Oxazolopiperidine hatten wir ein schrittweises Vorgehen geplant, das aus der o. a. Isomerisierung zum Enamid, einer Zwischenreinigung und der Cyclisierung besteht. Vor allem sollte auf die Zwischenreinigung Wert gelegt werden, da bei der Cyclisierung mit stereoisomeren Oxazolopiperidinen zu rechnen war, deren Trennung nicht unnötig kompliziert werden sollte.

Allerdings hatten wir beim Mandelsäurederivat **1** mangelhafte Konfigurationsstabilität des Chiralitätszentrums beobachtet, als wir versuchten, **1** in optisch angereicherter Form zu synthetisieren; deshalb befürchteten wir bei Anwendung der üblichen Bedingungen zur Isomerisierung (Pd-C , THF/NEt_3) durch den NEt_3 -Zusatz partielle Racemisierung.

Wir haben deshalb auf einen Basenzusatz verzichtet und aufgrund von Lit.-Angaben⁷⁾ die Eignung von RhCl_3 in EtOH für die Isomerisierung untersucht.



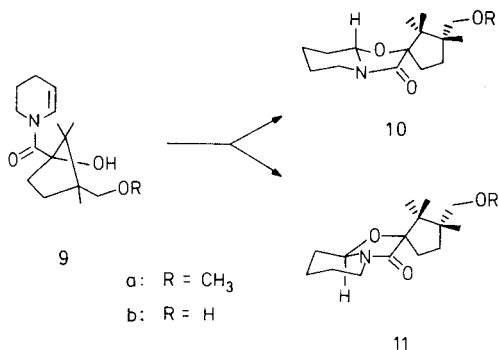
Tatsächlich war mit RhCl_3 als Katalysator nach 15 h bei 120 °C Startmaterial nicht mehr nachzuweisen, und wir erhielten ein Gemisch zweier chromatographisch leicht zu trennender Substanzen, die sich durch Vergleich mit Lit.-Angaben zum racemischen Material⁸⁾ als die Isomere **3** und **4** identifizieren ließen. Von Versuch zu Versuch schwankte die Isomerenzusammensetzung zwischen 25/75 und 35/65 (liquidchromatographisch bestimmt), und ein in geringen Mengen vorübergehend auftretendes Produkt konnte als das Enamid **2** charakterisiert werden.

Die relative Konfiguration ließ sich ebenfalls anhand der Lit.-Daten⁸⁾ klären. Danach ist dem Hauptprodukt die relative Konfiguration **4** zuzuordnen. Außerdem sollte aufgrund des von D-Mandelsäure abgeleiteten Ausgangsmaterials die absolute Konfiguration durch **4** zutreffend wiedergegeben sein; Voraussetzung ist, daß das Material unter den Reaktionsbedingungen nicht racemisiert wurde.

Deshalb haben wir die Isomeren **3** und **4** auch in racemischer Form synthetisiert (**3_{rac.}**, **4_{rac.}**) und nachgewiesen, daß die Racemate **3_{rac.}** und **4_{rac.}** liquidchromatographisch an einer chiralen Säule⁹⁾ in die Antipoden getrennt werden. Damit konnten wir die optische Reinheit von **3** und **4** bestimmen, die mit $ee \approx 92\%$ für **3** und **4** innerhalb experimentieller Fehlergrenzen der für das Ausgangsmaterial **1** ($ee \approx 93\%$) ermittelten⁶⁾ entspricht. Eine nennswerte Racemisierung hat demzufolge nicht statt gefunden.

Entsprechend Schema 3 haben wir **3_{rac.}** und **4_{rac.}** durch elektrochemische α -Methoxylierung des Piperidids **7** und nachfolgende MeOH-Abspaltung synthetisiert. Das Piperidid **7** wurde aus dem Dioxolan **5** durch Aminolyse mit **6** dargestellt.

Beide Verfahren, das katalytische und das elektrochemische, sollten so hinsichtlich ihrer Effizienz verglichen werden. Unerheblich ist die Zweistufigkeit des elektrochemischen Prozesses, als Nachteil jedoch die geringe Chemoselektivität der anodischen Oxidation anzusehen, die zu niedrigen Ausbeuten führt und eine sc Reinigung erforderlich macht. Das ist selbst durch die problemlose, unter CH_3OH -Abspaltung verlaufende Cyclisierung (zu **3_{rac.}**/**4_{rac.}**) nicht aufzuwiegen.



Auch die Enamide **9a** und **9b**, die uns in enantiomerenreiner Form zur Verfügung standen⁶⁾, ließen sich säurekatalysiert zu Gemischen stereoisomerer Oxazol[3,2-*a*]piperidine (**10a** und **11a** bzw. **10b** und **11b**) mit einem in Spiranart gebundenem Cyclo-

pentanring cyclisieren, die sich nur in der Konfiguration des neu hinzugekommenen Chiralitätszentrums (N,O-Acetal-C) unterscheiden.

Die Cyclisierung konnte $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt werden: Die typischen Olefinsignale (z. B. für **9a**: 7.21 ppm und 7.80 ppm, H-2; 4.80 ppm und 5.12 ppm, H-3; Signalverdoppelung wegen Rotationsisomerie) verschwanden und bei tiefem Feld tauchten zwei neue, unterschiedlich intensive Doppeldoublets auf (Hauptprodukt: 4.89 ppm, $J = 3.8/9.7$ Hz; Nebenprodukt: 4.78 ppm, $J = 3.4/9.8$ Hz), hervorgerufen vom N,O-Acetalproton des Haupt- und Nebenisomers **10a/11a**. Im IR-Spektrum war die Cyclisierung begleitet von einer Verschiebung der Carbonylfrequenz (**9a**, 1610 cm^{-1}) hin in einen für Fünfring-Lactame typischen Bereich ($\sim 1700\text{ cm}^{-1}$). Nach Dc und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war die Cyclisierung quantitativ verlaufen, und liquid-chromatographisch haben wir für **10a/11a** eine 36.3/63.7-Zusammensetzung und für **10b/11b** eine 19/81-Zusammensetzung ermittelt. Dennoch mußten wir uns mit niedrigen Ausbeuten zufriedengeben (**10a**, **11a**: 33.8 %, 11.2 %; **10b/11b**: 56.3 %, 1.5 %), weil die Isomerentrennung schwierig ist.

Ungeklärt blieb, welches der Isomeren, **10a** oder **11a** bzw. **10b** oder **11b** dominiert. Aufgrund der Methylierung von **10b/11b**-Hauptprodukt zu **10a/11a**, das auch bei der Cyclisierung von **9a** überwog, können wir folgern, daß das Hauptprodukt von **10a/11a**, und das Hauptprodukt von **10b/11b** vergleichbare Stereochemie besitzen.

Vorläufige pharmakologische Untersuchungen auf zentrale Wirksamkeit haben ergeben, daß die bicyclischen Lactame **3_{rac}** und **4_{rac}** in hoher Dosierung (300 mg/kg KG) zentrale Erregung hervorrufen. Die spirocyclischen Substanzen **10/11a** (Hauptprodukt) und **10/11b** (Hauptprodukt) ließen bei 300 mg bzw. 100 mg/kg keine zentrale Wirksamkeit erkennen. Im Essigsäure/Writhing-Test zeigten **3_{rac}** und **4_{rac}** analgetische Wirkung, die durch Naloxon nicht beeinflußt wurde. Ferner antagonisierten **3_{rac}** und **4_{rac}** die durch Tetrabenazin ausgelöste Katalepsie und Ptosis, und sie potenzierten die durch Hexobarbital induzierte Narkose. – Bei der Prüfung auf antiepileptische Wirksamkeit war bei keiner der vier Substanzen eine Schutzwirkung gegen die durch Pentylenetetrazol induzierten Krämpfe festzustellen.

Herrn Prof. Dr. F. Eiden danken wir für anregende Diskussionen und die großzügige Förderung dieser Arbeit, Frau A. Kärtner, Frau E. Armbrust, Frau S. Hennig und Herrn F. Denk für die engagierte Mitarbeit beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korr.): Apparat nach Dr. Tottoli. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: T-60 und A-60 (Varian), WP 80, und AM 360 (Bruker); δ -Skala (ppm), TMS int. Stand. – MS: CH7 (Varian). – IR-Spektren: Acculab 6 (Beckman). Flüssigkeiten als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. – Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0.5-dm-Rohr. – CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus). – SC: Flash Chromatographie¹⁰⁾. – Zentrifugalchromatographie: Chromatotron (Harrison Research), Si 60. – Schutzgas: N_2 . – HPLC-Apparatur: Chromatographiepumpe 6000A, Brechungsindexdetektor R 401, UV-Detektor 440, 254 nm (Waters); LiChroCart, LiChrosorb Si 60 HPLC-Kartusche (250 mm $\times$ 4 mm i. D.) mit LiChroCart, LiChrosorb Si 60 Kartuschenvorsäule (25 mm $\times$ 4 mm i. D., Merck); für die Enantiomeren-trennung (R)-N-3,5-Dinitrobenzoylglycin kovalent gebunden⁹⁾.

(2R, 8aR) 6,7,8,8a-Tetrahydro-2-phenyl-5H-oxazolo[3,2-a]pyridin-3(2H)-on (**3**) und
(2R, 8aS) 6,7,8,8a-Tetrahydro-2-phenyl-5H-oxazolo[3,2-a]pyridin-3(2H)-on (**4**)

0.217 g (1.0 mmol) **1** ($[\alpha]_{546} = -87.5^\circ$) wurden mit 26 mg (0.1 mmol) $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 1 ml absol. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ im verschlossenen Rohr unter Rühren 15 h auf 120°C (Badtemp.) erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit Ethylacetat versetzt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 $\times$) und mit H_2O (3 $\times$) geschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde zentrifugalchromatographisch (n-Hexan/Ethylacetat/Isopropanol = 80/10/10) in **3**, das als erstes eluiert wird, und **4** getrennt. **3**: Farblose Kristalle, Schmp. $71\text{--}72^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{546} = -3.7^\circ$, $[\alpha]_{578} = 0^\circ$ ($c = 0.27$, CH_3OH), Ausb. 0.052 g (23.9 %).

4: Farblose Kristalle, Schmp. $63.5\text{--}65.5^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{546} = -137.7^\circ$, $[\alpha]_{578} = -107.6^\circ$ ($c = 0.53$, CH_3OH), Ausb. 0.097 g (44.7 %). – HPLC-Analyse: Hexan/Isopropanol = 90/10, 1.50 ml/min **3**: 7.65 min, 95.8 %; 8.49 min, 4.2 %; **4**: 9.60 min, 95.8 %; 11.25 min, 4.2 %.

2-Hydroxy-2-phenyl-1-piperidino-ethanon (**7**)

19.22 g (0.10 mol) **5** in 50 ml absol. THF wurden bei Raumtemp. mit 17.03 g (0.20 mol) **6** versetzt. Nach 48 h wurde i. Vak. eingengt, mit Ethylacetat versetzt, mit 0.5 N-HCl (3 $\times$) mit 0.5N-NaOH (2 $\times$), mit H_2O (3 $\times$) geschüttelt und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. $75\text{--}76^\circ\text{C}$, Ausb. 18.41 g (84.0 %). $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219.3). Ber. C 71.2 H 7.81 N 6.4 Gef. C 71.2 H 7.80 N 6.5 Mol.-Masse 219 (ms). – IR: 2960, 1630, 1090 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.6–1.75 (m, 6H), 3.0–4.05 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.89 (d, J = 6.5 Hz, 1H, OH), 5.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H, PhCHO-), 7.4 (m zentr., 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$).

2-Hydroxy-1-(2-methoxy-piperidino)-2-phenylethanon (**8**)

8.77 g (40 mmol) **7** wurden zusammen mit dem Leitsalz (bis 1 Gew.% $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$) in 250 ml CH_3OH gelöst und in einer ungeteilten Elektrolysezelle mit zylindrisch angeordneten Platinnetzelektroden elektrolysiert ($U = 5\text{ V}$, $J \sim 0.3\text{ A}$). Nach 26 h wurde i. Vak. eingengt, mit Ether versetzt und ausgefallenes Leitsalz abfiltriert. Das Filtrat wurde i. Vak. konzentriert und der Rückstand sc gereinigt (Ether/n-Hexan = 60/40). Farblose Kristalle, Schmp. $96\text{--}100^\circ\text{C}$ (Diisopropylether), Ausb. 3.20 g (32.1 %). $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249.3) Ber. C 67.5 H 7.68 N 5.6 Gef. C 67.3 H 7.71 N 5.7 Mol.-Masse 249 (ms). – IR: 3500–3200, 1640, 1010 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.1–2.0 (m, 6H, $-\text{NCCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.12, 3.33 (s, s, 3H, OCH_3), 2.5–3.7, 4.2–4.7 (m, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 4.82, 4.93 (d, d, J = 6 Hz, J = 6 Hz, 1H, D_2O -Austausch, OH), 5.27, 5.38 (d, d, J = 6 Hz, J = 6 Hz, 1H, PhCHO-), 4.8, 5.85 (m, n.a. = nicht aufgelöst, m, n.a., 1H, $-\text{NCH}(\text{OCH}_3)\text{C-}$), 7.43 (m, zentr., 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$).

6,7,8,8a α -Tetrahydro-2a-phenyl-5H-oxazolo[3,2-a]pyridin-3(2H)-on (**3_{rac.}**) und
6,7,8,8a α -Tetrahydro-2b-phenyl-5H-oxazolo[3,2-a]pyridin-3(2H)-on (**4_{rac.}**)

1.90 g (4.01 mmol) **8** und 14 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 20 ml absol. Cyclohexan 3 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 $\times$) und mit H_2O (2 $\times$) geschüttelt und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand sc (n-Hexan/Ethylacetat/Isopropanol = 80/10/10) in **3_{rac.}**, das als erstes eluiert wird, und in **4_{rac.}** getrennt. **3_{rac.}**: Farblose Kristalle, Schmp. $74.5\text{--}76^\circ\text{C}$ (Lit.⁸⁾: $78\text{--}80^\circ\text{C}$), Ausb. 0.25 g (28.7 %). **4_{rac.}**: Farblose Kristalle, Schmp. $69\text{--}72^\circ\text{C}$ (Lit.⁸⁾: $83\text{--}84^\circ\text{C}$), Ausb. 0.44 g (50.5 %).

(1*S*, 3*R*, 8*a'**S*)-3-Methoxymethyl-2,2,3-trimethyl-spiro[cyclopentan-1,2'-[6,7,8,8*a*]tetrahydro-5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyridin-3(2*H*)-on] (**10a**) und

(1*S*, 3*R*, 8*a'**R*)-3-Methoxymethyl-2,2,3-trimethyl-spiro[cyclopentan-1,2'-[6,7,8,8*a*]tetrahydro-5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyridin-3(2*H*)-on] (**11a**)

a) 0.541 g (1.92 mmol) **9a** und 6 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 6 ml absol. Cyclohexan 0.5 h rückfließend erhitzt. Anschließend wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit H₂O geschüttelt (4×), getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus n-Hexan wurden 96.5 mg (17.8 %) farblose Kristalle (Hauptisomer) isoliert. Die vereinigten Mutterlaugen wurden konzentriert und sc (n-Hexan/Ether = 60/40) getrennt. Damit wurden weitere 86.7 mg (16.0 %) Hauptisomer gewonnen (enthalten in den ersten Eluatfraktionen) und ein Gemisch (140 mg), das nach fraktionierter Kristallisation aus n-Hexan 60.7 mg (11.2 %) Nebenisomer als farblose Kristalle lieferte.

Hauptisomer: Schmp. 120–122 °C, $[\alpha]_{546} = -78.7^\circ$, $[\alpha]_{578} = -70.6^\circ$ (c = 1.1, CH₃OH). C₁₆H₂₇NO₃ (281.4) Ber. C 68.3 H 9.67 N 5.0 Gef. C 68.3 H 9.64 N 5.1 Mol.-Masse 281 (ms). – IR: 1700, 1690, 1100 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.10–1.50 (m, 4H), 1.63–1.72 (m, 1H), 1.70–1.80 (m, 1H), 1.93 (ddd, J = 6.3/9.4/13.1, 1H, –(C=O)CCH₂CH₂–), 2.08–2.17 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 6.3/10.4/14.4 Hz, 1H, –(C=O)CCH₂CH₂–), 2.75 (dt, J = 3.6/1.3 Hz, 1H, –NCH₂–), 3.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H, –CH₂O–), 3.34 (s, 3H, –OCH₃), 3.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H, –CH₂O–), 4.17 (dd, J = 4/13 Hz, 1H, –NCH₂–), 4.89 (dd, J = 3.8/9.7 Hz, 1H, –NCHO–).

Nebenisomer: Schmp. 53–55.5 °C, $[\alpha]_{546} = +31.7^\circ$, $[\alpha]_{578} = +27.6^\circ$ (c = 0.72, CH₃OH). C₁₆H₂₇NO₃ (281.4) Ber. C 68.3 H 9.67 N 5.0 Gef. C 68.3 H 9.58 N 5.0 Mol.-Masse 281 (ms). – IR: 1705, 1690, 1450, 1100 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 0.90 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.22–1.52 (m, 4H), 1.65–1.75 (m, 1H), 1.76–1.86 (m, 1H), 1.88–1.98 (m, 2H), 2.03–2.12 (m, 1H), 2.16 (ddd, J = 7.2/10.9/13.8 Hz, 1H, –(C=O)CCH₂CH₂–), 2.71 (dt, J = 3.6/12.9 Hz, –NCH₂–), 3.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H, –CH₂O–), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H, –CH₂O–), 4.07 (dd, J = 5/13 Hz, 1H, –NCH₂–), 4.78 (dd, J = 3.4/9.8 Hz, 1H, –NCHO–). – HPLC-Analyse: n-Hexan/Ethylacetat = 8/2, 2.0 ml/min. Hauptisomer: 6.25 min, 63.7 %; Nebenisomer: 7.3 min, 36.3 %.

b) 0.063 g (2.5 mmol) NaH suspendiert in 2 ml absol. THF wurden unter Rühren mit 0.535 g (2.0 mmol) **10b/11b** (Hauptisomer), gelöst in 2 ml absol. THF, versetzt. Anschließend wurde 1 h rückfließend erhitzt, auf Raumtemp. abgekühlt, CH₃I (1.14 g, 8.0 mmol) zugesetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von NH₄Cl-Lösung wurde THF i. Vak. abgedampft und die wäßrige Phase 3× mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Extrakte wurden mit Na₂S₂O₃-Lösung (3×) und NaCl-Lösung (3×) geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt. Farblose Kristalle (Hauptisomer), Schmp. 118–121 °C (n-Hexan), Ausb. 0.53 g (94.2 %).

(1*S*, 3*R*, 8*a'**S*)-3-Hydroxymethyl-2,2,3-trimethyl-spiro[cyclopentan-1,2'-[6,7,8,8*a*]tetrahydro-5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyridin-3(2*H*)-on] (**10b**) und

(1*S*, 3*R*, 8*a'**R*)-3-Hydroxymethyl-2,2,3-trimethyl-spiro[cyclopentan-1,2'-[6,7,8,8*a*]tetrahydro-5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyridin-3(2*H*)-on] (**11b**)

2.67 g (10.0 mmol) **9b** und 36.6 mg (0.2 mmol) p-Toluolsulfonsäure wurden in 50 ml absol. THF 0.5 h rückfließend erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand sc (Ether/n-Hexan = 80/20), in Hauptisomer, das als erstes im Eluat auftrat, und Nebenisomer getrennt. Fraktionen bestehend aus dem Gemisch beider Isomere wurden erneut sc getrennt.

Hauptisomer: Farblose Kristalle, Schmp. 112.5–115 °C, $[\alpha]_{546} = -75.9^\circ$, $[\alpha]_{578} = -67.0^\circ$ (c = 1.02, CH₃OH), Ausb. 1.503 g (56.3 %). C₁₅H₂₅NO₃ (267.4) Ber. C 67.4 H 9.42 N 5.2 Gef. C 67.4 H 9.18 N 5.4 Mol.-Masse 267 (ms). – IR: 3550–3400, 1675, 1040 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.96 (s, 3H, CH₃), 0.99 (s, 3H, CH₃), 1.1–3.0 (m, 12H), 3.38 (dd, J = 4/11 Hz, 1H, –CH₂O–), 3.76 (d, J = 11 Hz, 1H, –CH₂O–), 4.21 (dd, J = 4/13 Hz, 1H, –NCH₂–), 4.93 (dd, J = 4/9 Hz, 1H, –NCHO–).

Nebenisomer: Farblose Kristalle, Schmp. 79–81 °C, $[\alpha]_{546} = +48^\circ$, $[\alpha]_{578} = +40^\circ$ ($c = 0.25$, CH_3OH), Ausb. 0.039 g (1.5 %). $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (267.4) Ber. C 67.4 H 9.42 N 5.2 Gef. C 67.4 H 9.51 N 5.2 Mol.-Masse 267 (ms). – IR: 3600–3100, 1690, 1040 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 80 MHz): 0.94 (s, 3H, CH_3), 0.99 (s, 3H, CH_3), 1.13 (s, 3H, CH_3), 1.2–3.15 (m, 12H), 3.33 (d, $J = 11$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.70 (d, $J = 11$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 4.10 (dt, $J = 2/13$ Hz, 1H, $-\text{NCH}_2-$), 4.80 (dd, $J = 3.5/9$ Hz, 1H, $-\text{NCHO}-$). – HPLC-Analyse: n-Hexan/Ethylacetat = 6/4; 2.0 ml/min. Hauptisomer: 8.7 min. 81 %; Nebenisomer: 10.7 min. 19 %.

Literatur

- 1 W. J. Doran, Medicinal Chemistry, Vol. IV, E. F. Blicke, R. H. Cox, Herausgeber, Wiley, New York 1959.
- 2 W. J. Close, M. A. Spielman, Medicinal Chemistry, Vol. V, S. 1–349, W. H. Hartung, Herausgeber, Wiley, New York 1961.
- 3 K. W. Wheeler, Medicinal Chemistry, Vol. VI, S. 1–245, E. E. Campaigne, W. H. Hartung, Herausgeber, Wiley, New York 1963.
- 4 P. Aeberli, J. H. Gogerty, W. J. Houlikan und L. C. Jorio, J. Med. Chem. 19, 436 (1976).
- 5 Sandoz Ltd., Neth. Appl. 6408293 (1965); C. A. 64, 2089c (1966).
- 6 K. Th. Wanner und A. Kärtner, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 916 (1987).
- 7 B. Moreau, S. Laville und A. Marquet, Tetrahedron Lett. 1977, 2591.
- 8 N. G. Johansson, B. Akermarck und B. Sjöberg, Acta Chem. Scand. B 30, 383 (1976); – G. Malmros und A. Wägner, Cryst. Struct. Commun. 6, 553 (1977).
- 9 J. T. Baker Chemikalien, Bestell Nr. 7113-0; (R)-N-3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin kovalent gebunden („Pirkle Säule“).
- 10 W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).

[Ph 325]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1167–1173 (1987)

Cyclische Hydroxamsäuren: Synthese von 4-Hydroxy-1H-1,2,4-triazolin-5-onen

Wolfgang Schaper^{*)}

Hoechst Aktiengesellschaft Werk Gersthofen, Postfach 101 567, D-8900 Augsburg 1
Eingegangen am 10. März 1987

Cyclic Hydroxamic Acids: Synthesis of 4-Hydroxy-1H-1,2,4-triazolin-5-ones

A series of 4-hydroxy-1H-1,2,4-triazolin-5-ones (**3**) was prepared by cyclization of 2-acylhydrazine-1-carboxylic esters (**4**) with hydroxylamine or by reaction of arylhydroxamoyl chlorides with methyl hydrazinecarboxylate and cyclization of the hydrazidoxime intermediate **11** with base. None of the new compounds showed significant antibacterial or antimycotic activity.

^{*)} Herrn Prof. Dr. Heinz Harnisch zum 60. Geburtstag gewidmet