



# Archiv der Pharmazie

Zeitschrift für chemische,  
biologische und technologische Aspekte  
der Arzneimittelforschung,  
gegründet 1822

<b>11</b>
Band 320
Arch. Pharm. (Weinheim)
November 1987



## Archiv der Pharmazie

Herausgegeben von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft mit Unterstützung der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände - ABDA durch

W. Wiegrebe, Regensburg (Schriftleiter)

H. P. T. Ammon, Tübingen

F. Eiden, München

A. W. Frahm, Bonn

R. Hänsel, Berlin

K. Hartke, Marburg/L.

J. Knabe, Saarbrücken

H. König, Ludwigshafen

H. Möhrle, Düsseldorf

E. Mutschler, Frankfurt/M.

A. Nahrstedt, Münster

H. Oelschläger, Frankfurt/M.

H. J. Roth, Tübingen

H. Rupprecht, Regensburg

G. Seitz, Marburg

J. Thesing, Darmstadt

K. Thoma, München

SCHRIFTLEITUNG: Prof. Dr. W. Wiegrebe, Pharmazeutisches Institut der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, Postfach 397, D-8400 Regensburg.

---

**Hinweis der Redaktion:** Das Archiv der Pharmazie enthält Originalmitteilungen aus allen Gebieten der Pharmazeutischen Wissenschaften. Die Autoren werden gebeten, die Beiträge möglichst kurz abzufassen und dem Text eine straffe Zusammenfassung des Inhalts in deutscher und in englischer Sprache (mit englischem Titel) voranzustellen. Kostenlos veröffentlicht werden nur Manuskripte, die auf 8 Druckseiten untergebracht werden können. 8 Druckseiten entsprechen etwa 16 Schreibmaschinenseiten DIN A4 (30 Zeilen, 50 Anschläge, Rand 5 cm rechts) incl. Tabellen, Zeichnungen und Spektren. Für jede zusätzliche Druckseite werden dem Autor 60,— DM in Rechnung gestellt. Kurzmitteilungen (incl. Formeln und Abbildungen insgesamt 4 Schreibmaschinenseiten), die keiner weiteren Publikation bedürfen, werden außerhalb der Reihe veröffentlicht. — Grundsätzlich werden nur Arbeiten angenommen, die bisher nicht veröffentlicht worden sind. Der Autor muß das alleinige Urheberrecht besitzen. Mit der Annahme des Manuskripts durch die Redaktion überträgt er der VCH Verlagsgesellschaft mbH das ausschließliche Nutzungsrecht, insbesondere das Recht der Vervielfältigung wie Fotokopie, Mikrofilm — oder mit irgendeinem anderen Verfahren — oder das Manuskript in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache zu übergeben oder zu übersetzen (auch in andere Sprachen).

Eine Anweisung zur Abfassung von Manuskripten kann von der VCH Verlagsgesellschaft mbH bezogen werden. Es wird gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betreffenden Beitrages.

Zeitschriftenzitate sind abzukürzen nach den Angaben in „Bibliographic Guide for Editors & Authors“, herausgegeben von der American Chemical Society, 1974.

Manuskripte sind zu senden an Prof. Dr. W. Wiegrebe, Universität, Postfach 397, D-8400 Regensburg.

---

**Erscheinungsweise:** monatlich. **Jahresbezugspreis:** 440,00 DM, Einzelheft 45,00 DM (**1988: 470,00 DM bzw. 48,00 DM**), zuzüglich Versandkosten. In diesen Preisen ist die gesetzliche Mehrwertsteuer enthalten. Die Mitglieder der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft erhalten die Zeitschrift für 190,00 DM (**1988: 256,00 DM**), zuzüglich Versandkosten.



Verlag und Anzeigenabteilung: VCH Verlagsgesellschaft, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim, Telefon: (06201) 602-0, Telex: 465516 vchwh d, Telefax (06201) 602328. **Bestellungen** richten Sie bitte an Ihre Fachbuchhandlung oder unmittelbar an den Verlag. Abbestellungen nur bis spätestens 3 Monate vor Ablauf des Kalenderjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort: D-6940 Weinheim. Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. **Anzeigen** nach besonderem Tarif. Beilagen nach Vereinbarung.

**For the USA and Canada:** Published monthly by VCH Publishers, Inc., 303 N.W. 12th Avenue, Deerfield Beach FL 33442-1788; Telex 5 101 011 104 VCHPUB; Telefax (305) 428-8201; Telephone (305) 428-5566 or (800) 422-8824. Second-class postage paid at Deerfield Beach FL 33441. Annual subscription price: US \$ 244.00 (**1988: US \$ 299.00**) including postage and handling charges. — Printed in the Federal Republic of Germany.

**U.S. Postmaster:** Send address changes to VCH Publishers, Inc., 303 N.W. 12th Avenue, Deerfield Beach FL 33442-1788.

---

---

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  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren gewonnen und pharmakologisch untersucht.

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

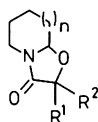
Stereoisomeric Oxazolo[3,2-a]piperidines have been prepared by intramolecular cyclisation of enamides derived from chiral  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acids. Their pharmacological activities were studied.

---

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



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



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

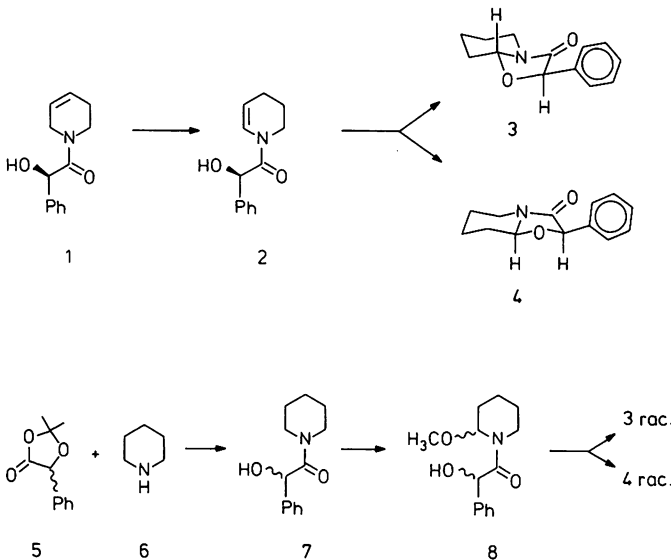
In Zusammenhang mit unseren Untersuchungen zur asymmetrischen  $\alpha$ -Amidoalkylierung haben wir optisch aktive Amide aus  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren und 1,2,3,6-Tetrahydropyridin synthetisiert und nach einem von uns entwickelten katalytischen Verfahren zu Enamiden isomerisiert<sup>6)</sup>.

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  $\alpha$ -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  $\text{NEt}_3$ -Zusatz vermieden werden<sup>6)</sup>, 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/ $\text{NEt}_3$ ) durch den  $\text{NEt}_3$ -Zusatz partielle Racemisierung.

Wir haben deshalb auf einen Basenzusatz verzichtet und aufgrund von Lit.-Angaben<sup>7)</sup> die Eignung von  $\text{RhCl}_3$  in EtOH für die Isomerisierung untersucht.



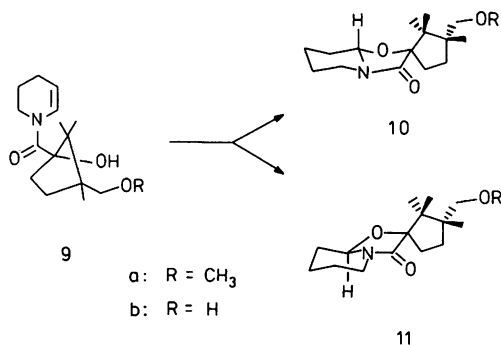
Tatsächlich war mit  $\text{RhCl}_3$  als Katalysator nach 15 h bei  $120^\circ\text{C}$  Startmaterial nicht mehr nachzuweisen, und wir erhielten ein Gemisch zweier chromatographisch leicht zu trennender Substanzen, die sich durch Vergleich mit Lit.-Angaben zum racemischen Material<sup>8)</sup> als 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 dc als das Enamid **2** charakterisiert werden.

Die relative Konfiguration ließ sich ebenfalls anhand der Lit.-Daten<sup>8)</sup> 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<sub>rac.</sub>**, **4<sub>rac.</sub>**) und nachgewiesen, daß die Racemate **3<sub>rac.</sub>** und **4<sub>rac.</sub>** liquidchromatographisch an einer chiralen Säule<sup>9)</sup> 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** ( $ee \approx 93\%$ ) ermittelten<sup>6)</sup> entspricht. Eine nennswerte Racemisierung hat demzufolge nicht stattgefunden.

Entsprechend Schema 3 haben wir **3<sub>rac.</sub>** und **4<sub>rac.</sub>** durch elektrochemische  $\alpha$ -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  $\text{CH}_3\text{OH}$ -Abspaltung verlaufende Cyclisierung (zu **3<sub>rac.</sub>**/**4<sub>rac.</sub>**) nicht aufzuwiegen.



Auch die Enamide **9a** und **9b**, die uns in enantiomerenreiner Form zur Verfügung standen<sup>6)</sup>, ließen sich säurekatalysiert zu Gemischen stereoisomerer Oxazolo[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 Doppeldubletts 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**,  $1610\text{ cm}^{-1}$ ) 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<sub>rac</sub>** und **4<sub>rac</sub>** 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<sub>rac</sub>** und **4<sub>rac</sub>** analgetische Wirkung, die durch Naloxon nicht beeinflußt wurde. Ferner antagonisierten **3<sub>rac</sub>** und **4<sub>rac</sub>** 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 Pentetrazol 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);  $\delta$ -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 Chromatographie<sup>10</sup>. – Zentrifugalchromatographie: Chromatotron (Harrison Research), Si 60. – Schutzgas:  $\text{N}_2$ . – 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 gebunden<sup>9</sup>.

(2*R*, 8*aR*) 6,7,8,8*a*-Tetrahydro-2-phenyl-5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyridin-3(2*H*)-on (**3**) und  
(2*R*, 8*aS*) 6,7,8,8*a*-Tetrahydro-2-phenyl-5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyridin-3(2*H*)-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  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2×) und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (3×) geschüttelt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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. 71–72 °C,  $[\alpha]_{546} = -3.7^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = 0^\circ$  ( $c = 0.27$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), Ausb. 0.052 g (23.9 %).

**4**: Farblose Kristalle, Schmp. 63.5–65.5 °C,  $[\alpha]_{546} = -137.7^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = -107.6^\circ$  ( $c = 0.53$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), 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×) mit 0.5N-NaOH (2×), mit  $\text{H}_2\text{O}$  (3×) geschüttelt und getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 75–76 °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  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 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-methoxypiperidino)-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  $\text{CH}_3\text{OH}$  gelöst und in einer ungeteilten Elektrolysezelle mit zylindrisch angeordneten Platinnetzelektroden elektrolysiert ( $U = 5$  V,  $J \sim 0.3$  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. 96–100 °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  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.1–2.0 (m, 6H,  $-\text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.12, 3.33 (s, s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 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,  $\text{D}_2\text{O}$ -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,  $-\text{NCH}_2(\text{OCH}_3)\text{C}-$ ), 7.43 (m, zentr., 5H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ).

6,7,8,8*a*  $\alpha$ -Tetrahydro-2*\alpha*-phenyl-5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyridin-3(2*H*)-on (**3<sub>rac.</sub>**) und  
6,7,8,8*a*  $\alpha$ -Tetrahydro-2*\beta*-phenyl-5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyridin-3(2*H*)-on (**4<sub>rac.</sub>**)

1.00 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  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2×) und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2×) geschüttelt und getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand sc (n-Hexan/Ethylacetat/Isopropanol = 80/10/10) in **3<sub>rac.</sub>**, das als erstes eluiert wird, und in **4<sub>rac.</sub>** getrennt. **3<sub>rac.</sub>**: Farblose Kristalle, Schmp. 74.5–76 °C (Lit.<sup>8)</sup>: 78–80 °C), Ausb. 0.25 g (28.7 %). **4<sub>rac.</sub>**: Farblose Kristalle, Schmp. 69–72 °C (Lit.<sup>8)</sup>: 83–84 °C), Ausb. 0.44 g (50.5 %).



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

(1*S*, 3*R*, 8*a'**R*)-3-Methoxymethyl-2,2,3-trimethyl-spiro[cyclopentan-1,2'-1,6,7,8,8a]tetrahydro-5*H*-oxazolol[3,2-*al*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 H<sub>2</sub>O geschüttelt (4×), getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. 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, CH<sub>3</sub>OH). C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (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<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 0.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 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 Hz, 1H, -(C=O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.08–2.17 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 6.3/10.4/14.4 Hz, 1H, -(C=O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.75 (dt, J ~ 3.6/1.3 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>), 3.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>O-), 3.34 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>O-), 4.17 (dd, J ~ 4/13 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 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, CH<sub>3</sub>OH). C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (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<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 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)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.71 (dt, J = 3.6/12.9 Hz, -NCH<sub>2</sub>-), 3.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>O-), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>O-), 4.07 (dd, J ~ 5/13 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 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, CH<sub>3</sub>I (1.14 g, 8.0 mmol) zugesetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde THF i. Vak. abgedampft und die wäßrige Phase 3× mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Extrakte wurden mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (3×) und NaCl-Lösung (3×) geschüttelt, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. 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'-1,6,7,8,8a]tetrahydro-5*H*-oxazolol[3,2-*al*pyridin-3(2*H*)-on] (**10b**) und

(1*S*, 3*R*, 8*a'**R*)-3-Hydroxymethyl-2,2,3-trimethyl-spiro[cyclopentan-1,2'-1,6,7,8,8a]tetrahydro-5*H*-oxazolol[3,2-*al*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, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 1.503 g (56.3 %). C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (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<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz): 0.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.1–3.0 (m, 12H), 3.38 (dd, J = 4/11 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>O-), 3.76 (d, J = 11 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>O-), 4.21 (dd, J = 4/13 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.93 (dd, J = 4/9 Hz, 1H, -NCHO-).

Nebenisomer: Farblose Kristalle, Schmp. 79–81 °C,  $[\alpha]_{546} = +48^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = +40^\circ$  ( $c = 0.25$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), 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  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz): 0.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 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 %; Nebenisome: 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, 2089e (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. Akermark 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]