

# ZNS-Wirkstoffe: Synthese und Eigenschaften von 3-Anilino-8-oxatropanen<sup>1)+</sup>

Fritz Eiden\* und Alexander Kainz

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Sophienstraße 10, W-8000 München 2

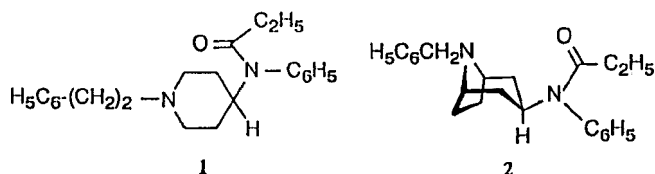
Eingegangen am 14. November 1990

Aus den 8-Oxabicyclooctenen- und -octanon- 3 und 4 entstehen mit Anilin und Metallhydriden bevorzugt die 3 $\alpha$ -Isomeren der Anilinderivate 7 und 8. Die Konfiguration läßt sich <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch und durch Ringschluß zum Scopolinanalogen 9b festlegen. Je nach N-Substitution werden die Pyranringe der  $\alpha$ -Isomeren eingeebnet (7,8) oder zur Wanne deformiert (10,11,13). Die ringfixierten Anilinderivate 18 können aus 4 mit 2-Aminobenzaldehyd und Diboran gewonnen werden, wobei die Transverknüpfung bevorzugt ist. An Mäusen wurden bei einigen Substanzen ZNS-Wirkungen beobachtet.

## CNS-Agents: Synthesis and Properties of 3-Anilino-8-oxatropanes<sup>1)</sup>

Reaction of the 8-oxabicyclooctenone and -octanone derivatives 3 and 4 with aniline and metal hydrides yields the 3 $\alpha$ -isomers of the aniline derivatives 7 and 8, preferably. The configuration can be determined by NMR-spectroscopy and by cyclization to the scopoline analogue 9b. Depending on the N-substitution the pyran rings of the  $\alpha$ -isomers are flattened (7,8) or deformed to give a boat conformation (10,11,13). The conformationally restricted aniline derivative 18 can be obtained from 4 with 2-aminobenzaldehyde and diborane, *trans*-configuration is preferred in 18. Some substrates reveal CNS-effects in mice.

Viele ZNS-Wirkstoffe sind Anilinabkömmlinge: Dibenzoazepine (z.B. Imipramin), Benzodiazepine (z.B. Diazepam), N-Phenylimidazolidine (z.B. Fluspirilen), N-Phenylchinazoline (z.B. Methaqualon) oder Indolderivate (z.B. Oxyperlin). Dazu gehören auch starke Schmerzmittel von der Art des Fentanyl (1), das in seiner analgetischen Potenz Morphin um ein Vielfaches übertrifft<sup>2)</sup>, sowie nach Struktur und Wirkung ähnliche Tropanderivate wie z.B. 2, dessen 3 $\beta$ -Isomer erheblich stärker wirkt als das  $\alpha$ -Isomer<sup>3)</sup>.



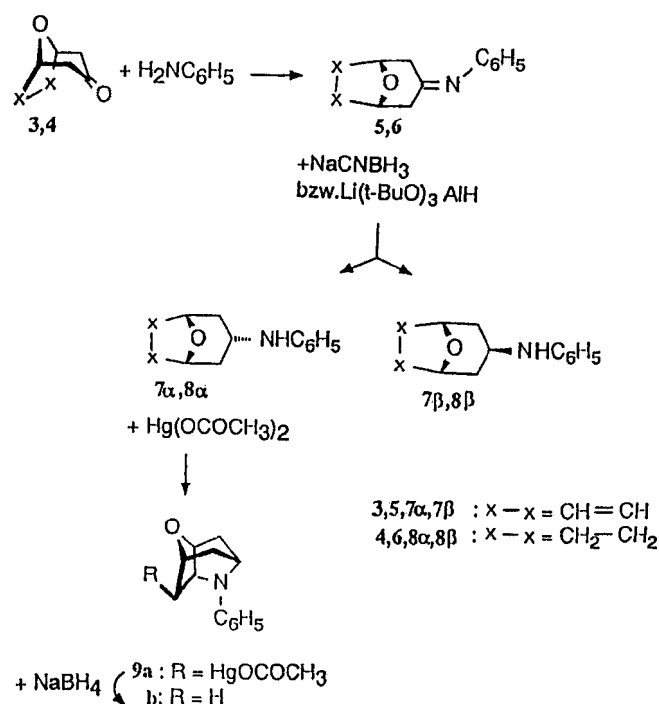
Angeregt durch diese Betrachtungen und im Zusammenhang mit Untersuchungen über Struktur-Aktivitätsbeziehungen bei ZNS-wirksamen Aminopyranen<sup>4)</sup> haben wir eine Reihe von 3-Anilino-8-oxabicyclooctenen und -octanen hergestellt und einige dieser Verbindungen auf ZNS-Wirkungen geprüft.

## Synthese und Reaktionen einfacher 3-Anilino-8-oxatropane

Die Ketone 3 und 4<sup>5)</sup> kondensierten mit Anilin bei Verwendung eines Extraktors mit CaH<sub>2</sub>-Einsatz zu den Azomethinderivaten 5 und 6. Diese ließen sich nach Überführen in die Hydrochloride mit NaCNBH<sub>3</sub> bzw. Li(t-BuO)<sub>3</sub>AlH reduzieren. Es entstanden die Diastereomerengemische 7 $\alpha$  und 7 $\beta$  bzw. 8 $\alpha$  und 8 $\beta$ . Die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomere von 7 und 8 konnten auch in Eintopfreaktionen aus 3 bzw. 4, Anilin und NaCNBH<sub>3</sub> gewonnen werden.

Die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomeren ließen sich <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch nebeneinander nachweisen und chromatographisch

trennen. Wir fanden so, daß bei der Reduktion von 5 mit NaCNBH<sub>3</sub> die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomeren im Verhältnis 83:17 entstanden waren (spektroskopische Bestimmung). Bei der Reduktion von 6 mit NaCNBH<sub>3</sub> war das  $\alpha$ : $\beta$ -Verhältnis 89:11, mit dem sterisch anspruchsvolleren Li(t-BuO)<sub>3</sub>AlH sogar 98:2 (MPLC-Bestimmungen). Erkennbar ist dabei, daß sich die Reduktionsmittel dem Azomethin bzw. dem Imminiumsalz bevorzugt von der räumlich weniger anspruchsvollen Seite nähern, und zwar um so eindeutiger, je korpulenter das Metallhydrid ist.



<sup>1)</sup> Herrn Professor Dr. M. Protiva, Prag, mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

Die  $\beta$ -Isomeren ließen sich in besseren Ausbeuten durch Reduktion von **5** bzw. **6** mit Natrium in Ethanol gewinnen. Der Anteil an  $\beta$ -Isomer stieg dabei auf etwa 70%.

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ( $\text{CDCl}_3$ ) von **7 $\alpha$**  und **7 $\beta$**  zeigen jeweils ein Singulett für zwei olefinische Protonen bei 6.43 bzw. 6.20 ppm, wobei der Tieffeldshift beim  $\alpha$ -Isomer durch die Wechselwirkung von Ethen- und  $\alpha$ -ständiger NH-Gruppe bedingt ist. Eine solche Signalverschiebung läßt sich auch bei 3-Hydroxy- und 3-Benzyloxy-8-oxabicyclooctenen beobachten<sup>6)</sup>. Dipolare Lösungsmittel mindern die intramolekulare  $\text{HC}=\text{CH}/\text{NH}$ -Wechselwirkung, so liegt das Olefinsignal von **7 $\alpha$**  in  $d_6$ -DMSO bei 6.27, von **7 $\beta$**  bei 6.24 ppm.

Beweisen ließ sich die so getroffene Zuordnung auch durch die Umsetzung von **7 $\alpha$**  mit  $\text{Hg}(\text{OCOCH}_3)_2$ . Es entstand die Quecksilberverbindung **9a** und daraus durch Reduktion mit  $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$  das 2-Oxa-6-azatricyclononan **9b**. Dieser Ringschluß hebt die Äquivalenz der C-1/C-5, C-2/C-4 und C-6/C-7-Atome in **7** auf, wie ein Vergleich von  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zeigt: **7 $\alpha$**  zeigt neben den Aromatensignalen vier Singuletts bei 78.0, 30.2, 135.3 sowie 44.8 (C-3) ppm; **9b** dagegen sieben Singuletts.

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der  $\alpha$ -isomeren Anilinderivate von **7** und **8** zeigen für das 3- $\beta\text{H}$ -Triplett eine Kopplungskonstante von  $J_{3,2\beta} = J_{3,4\beta} = 6\text{--}7$  Hz. Das spricht für einen Winkel 3- $\beta\text{H}/2\text{-}\alpha\text{H}$  bzw. 3- $\beta\text{H}/4\text{-}\alpha\text{H}$  von  $90^\circ$  und damit für eine abgeflachte Sesselform des Pyranrings. Das 3- $\alpha\text{H}$ -Signal der  $\beta$ -Isomeren von **7** und **8** tritt als 7-Linienmultipllett auf (vier Linien der drei Triplets überlagern sich). Die Kopplungskonstante von 11–12 Hz ist durch die *trans*-diaxiale Anordnung von 3- $\alpha\text{H}$  und 2- bzw. 4- $\beta\text{H}$  bedingt.

**7 $\alpha$**  und  $\beta$  sowie **8 $\alpha$**  und  $\beta$  setzten sich mit Propionsäurechlorid nach Zusatz von Pyridin/4-Dimethylaminopyridin zu den Aniliden **10 $\alpha$**  und  $\beta$  sowie **11 $\alpha$**  und  $\beta$  um, die sich durch Kristallisation trennen ließen. Die tertiären Amine **12 $\alpha$**  und  $\beta$  erhielten wir aus **8 $\alpha/\beta$**  mit Propionsäure/ $\text{NaBH}_4$ . **10 $\alpha$**  reagierte mit *m*-Chlorperbenzoesäure zum Epoxid **13**.

Beim Propionsäureanilid **10 $\alpha$**  beträgt die Kopplungskonstante  $J_{1,2\beta} = J_{5,4\beta} = 8$  Hz. Durch Einstrahlen bei 5.27 ppm (Entkoppeln von 3- $\beta\text{H}$ ) ändert sich das Signal der 2- bzw. 4- $\beta$ -Protonen vom dt zum dd ( $J = 12.9/8.0$  Hz), das 2- bzw. 4-H-Signal (ddd) wird zum d (br). Diese Werte passen am besten zu einem Wannenkonformer mit ekliptisch stehenden Protonen (1-H/2- $\beta\text{H}$  bzw. 5-H/4- $\beta\text{H}$ ). Auch beim Epoxid **13** stehen die Brückenkopfprotonen (1-H, 5-H) ekliptisch zu den  $\beta$ -ständigen Protonen am C-6/C-8 ( $J_{1,8\beta} = J_{5,6\beta} = 9.3$  Hz), d.h. bei **13** überwiegt die Wannenform.

Die Isomeren der  $\beta$ -Anilidreihe **10 $\beta$**  und **11 $\beta$**  zeigen (im Vergleich zu Spektren von **3** und **4**) unveränderte 3- $\alpha\text{H}$ - und 1-H/5-H-Kopplungsmuster, so daß hier eine Sesselform anzunehmen ist.

Den Spektren zufolge liegt also der Pyranring in den  $\beta$ -konfigurierten Anilino-oxatropanen in der Sesselform vor, während bei den  $\alpha$ -Isomeren eine Deformation des Sessels festzustellen ist, die von der Einebnung (**7 $\alpha$**  und **8 $\alpha$** ) bis zum Umklappen in die Wannenform (**10 $\alpha$** , **11 $\alpha$** , **13**) geht – offensichtlich eine Folge der Wechselwirkung zwischen der Ethen-/Ethanbrücke und der  $\alpha$ -Aminogruppe in 3-Position.

Tab. 1:  $^1\text{H-NMR}$ -Daten ( $\text{CDCl}_3$ ) des Protons in 3-Stellung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomeren von **7**, **8**, **10**, **11** und **13**

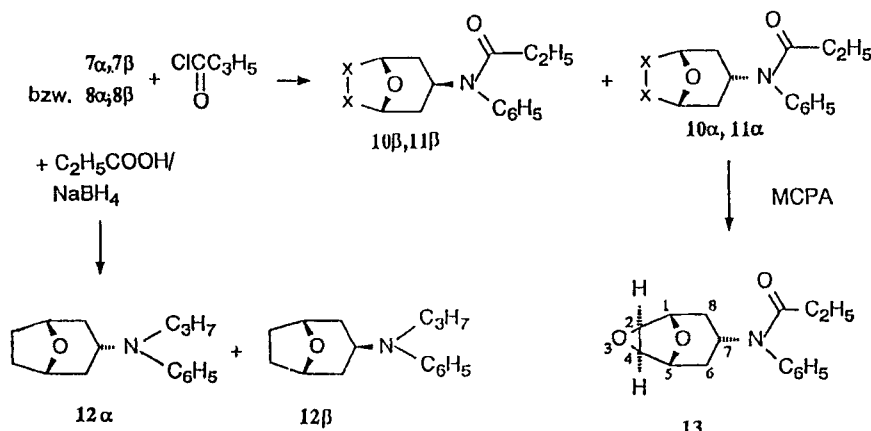
|           | $\alpha$ -Isomer (3- $\beta\text{H}$ ) |                       | $\beta$ -Isomer (3- $\alpha\text{H}$ ) |                       |
|-----------|----------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------|
|           | [ppm]                                  | Signalmuster<br>J[Hz] | [ppm]                                  | Signalmuster<br>J[Hz] |
| <b>7</b>  | 3.85                                   | t 7.0                 | 3.75                                   | tt 6.0/11.0           |
| <b>8</b>  | 3.69                                   | t(br) 5.9             | 3.75                                   | tt 6.0/12.0           |
| <b>10</b> | 5.27                                   | tt 8.0/8.0            | 5.08                                   | tt 6.6/10.5           |
| <b>11</b> | 4.75                                   | tt 6.0/11.7           | 5.17                                   | tt 5.4/11.7           |
| <b>13</b> | 4.61                                   | tt 7.2/11.2           | -                                      | -                     |

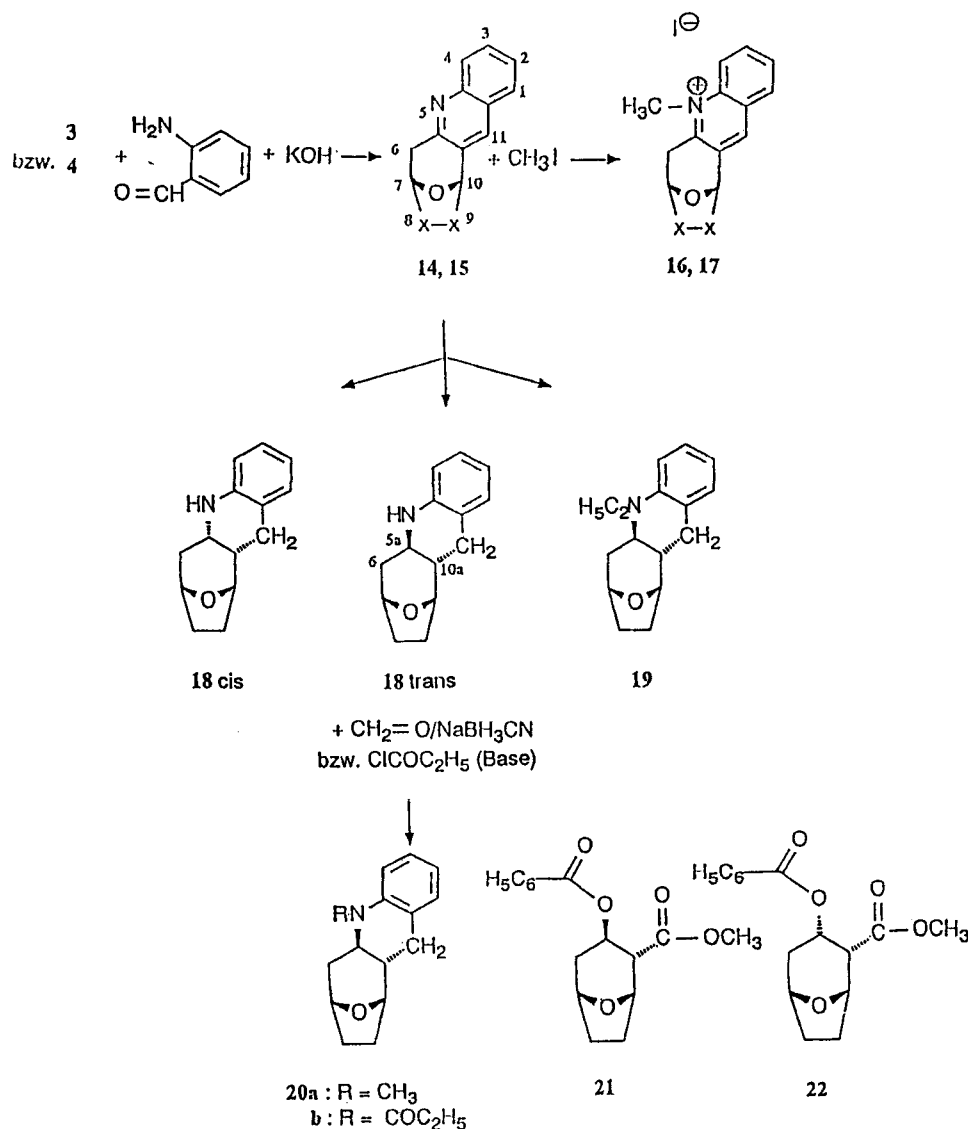
### Synthese und Reaktionen ringfixierter Anilino-oxatropane

**3** und **4** kondensierten mit 2-Aminobenzaldehyd und  $\text{KOH}$ /Ethanol nach Art einer *Friedländer*-Synthese zu den Chinolinderivaten **14** und **15**, deren  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren den Verlust an Molekülsymmetrie erkennen lassen, z.B. durch verschiedene  $\delta$ -Werte der Brückenkopf- und Ethenprotonen.

**14** und **15** reagierten mit  $\text{CH}_3\text{I}$  zu den *N*-Methyl-chinoliniumsalzen **16** und **17**. Diese ließen sich mit  $\text{NaBH}_4$  nicht zu isolierbaren Reduktionsprodukten umsetzen. Wir erhielten jedoch  $\text{CH}_2$ -fixierte Anilinderivate bei der Reduktion von **15** mit Diboran/Pyridin in Essigsäure. Es entstand überwiegend das *trans*-Isomer **18-trans**, daneben in kleinen Mengen das *cis*-Isomer **18-cis** und das transanellierte *N*-Ethylderivat **19** (durch Reduktion des *N*-Acetylderivats). **18-trans** reagierte mit  $\text{CH}_2\text{O}/\text{NaCNBH}_3$  zum *N*-Methylderivat **20a**, mit Propionsäurechlorid und Pyridin/4-Dimethylaminopyridin zum Amid **20b**.

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Protons in 5a-Stellung von **18-trans** und **18-cis** lassen die Verknüpfung von Cycloheptan- und Tetrahydrochinolinring erkennen. Im 5a-H-Signal (dt)





zeigt das Dublett ( $J = 7.7$  Hz) die Kopplung des axialständigen 5a- $\alpha$ -Protons mit dem äquatorialstehenden 6- $\alpha$ H, das Triplet (9.7 Hz) die Kopplung von 5a- $\alpha$ H mit den beiden axialständigen 6- $\beta$ - und 10a- $\beta$ -Protonen an. Das gleiche gilt für die Spektren **19** und **20b**. Im Signalmuster des 5a-Pro-

Diese Zuordnung paßt gut zu den entspr.  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der in 2- und 3-Stellung monosubstituierten oxaanalogenen Cocaindiastereomeren **21** und **22**<sup>7)</sup>.

### Pharmakologische Prüfungen

Die Oxatropanyl-propananilide **10** und **13** zeigten im *Irwin*-Screening<sup>8)</sup> an der Maus bei 200 mg/kg deutlich zentraldämpfende Eigenschaften, wobei **13** stärker wirksam war als **10**. Im *Writhing-Test*<sup>8)</sup> wurde für **13** ein ED<sub>50</sub>-Wert von 64 mg/kg ermittelt. Beim Propylanilinderivat **12** ( $\alpha$  und  $\beta$ ) wurden neben einer serotoninantagonistischen Wirkung eine Blutdrucksenkung beobachtet, die wahrscheinlich durch Beeinflussung des Angiotensin-Systems verursacht wird.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, den Herren Dr. J. Schünemann und Dr. G. Höfner aus unserem Institut für die Wirkungsprüfungen und Herrn Dr. H. Lentzen (Dr. Madaus, Köln) für die pharmakologischen Untersuchungen der Substanzen **12** $\alpha/\beta$ .

Tab. 2:  $^1\text{H}$ -NMR-Daten (CDCl<sub>3</sub>) des 5a-Protons in **18-trans**, **18-cis**, **19** und **20b** sowie des 3-Protons in den Oxacocainisomeren **21** und **22**

|                 | [ppm] | Signalmuster<br>J[Hz] | Konfiguration  |
|-----------------|-------|-----------------------|----------------|
| <b>18-trans</b> | 3.15  | dt 7.7/9.7            | 5a- $\alpha$ H |
| <b>19</b>       | 3.08  | dt 4.7/10.2           | 5a- $\alpha$ H |
| <b>20b</b>      | 4.10  | dt 4.2/11.7           | 5a- $\alpha$ H |
| <b>21</b>       | 5.61  | dt 6.2/11.5           | 3- $\beta$ H   |
| <b>18-cis</b>   | 3.67  | t(br) 4.5             | 5a- $\beta$ H  |
| <b>22</b>       | 5.71  | dt 1.1/4.1            | 3- $\alpha$ H  |

tons von **18-cis** fehlt eine große Kopplungskonstante: Das Triplet bei 3.67 ppm gibt die Kopplung mit den beiden  $\beta$ -ständigen (axialstehenden) 6- und 10a-Protonen wieder.

## Experimenteller Teil

NMR-Spektren: Wenn nicht anders angegeben in  $\text{CDCl}_3$ .

### V1: Allgemeine Vorschrift zur reduktiven Aminierung der Ketone **3** bzw. **4** mit $\text{NaCNBH}_3$

Unter Eis/Kochsalzkühlung wurden zu einer Lösung von 1 ml (10 mmol) Anilin in 4 ml MeOH nacheinander 2 ml einer 5N methanolischen HCl-Lsg. (10 mmol), 2.2 mmol Keton in 10 ml MeOH, 95 mg (1.5 mmol)  $\text{NaCNBH}_3$  und 0.8 g Molekularsiebstäbchen (3 Å) gegeben. Man ließ unter Lichtausschluß und Umschütteln 4 d bei RT stehen, dann wurde abfiltriert, i.Vak. abdestilliert, der Rückstand unter Kühlung mit 2N HCl-Lsg. auf pH 2 eingestellt, mit wenig  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die wäßrige Phase mit konz. NaOH alkalisiert (pH 12), mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt, die org. Schicht getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.Vak. eingeeengt.

### V2: Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Propionsäureamiden aus Anilinderivaten

Zu einer Lösung von 1 mmol Anilin-Derivat in 5 ml THF wurden 0.26 ml (3 mmol) Propionsäurechlorid gegeben, die Suspension wurde mit 0.24 ml (3 mmol) eisgekühltem Pyridin und 12 mg (0.1 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 20 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2N HCl (pH 2) wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt, mit 2N NaOH gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde rotationschromatographisch (rc) oder durch Kristallisation gereinigt.

### V3: Allgemeine Vorschrift zur Methylierung sekundärer Amine mit $\text{H}_2\text{CO}$ und $\text{NaCNBH}_3$

1 mmol Amin wurde in 5 ml NaOH gelöst, unter Eiskühlung nacheinander mit 0.8 ml (10 mmol) 36proz. Formaldehyd-Lösung und 160 mg (2.5 mmol)  $\text{NaCNBH}_3$  versetzt, mit Eisessig auf pH 5-6 eingestellt und bei RT gerührt. Es wurde i.Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 2N HCl versetzt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen, die wäßrige Schicht mit festem KOH unter Kühlung auf pH 10 eingestellt, mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.Vak. eingeeengt.

#### (1 $\alpha$ -H,5 $\alpha$ -H)-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**3**)

Aus 27.3 ml (0.2 mmol) Pentachloraceton, 100 ml einer 2-mol. Lösung von Natriumtetrafluorpropanolat in Tetrafluorpropanol und 128 ml (2 mol) Furan modifiziert nach Lit.<sup>5)</sup>. Das chlorierte Cycloaddukt wurde ohne sc-Reinigung zu **3** umgesetzt. Nach Destillation farbloses Öl, das bei Kühlung erstarrt;  $\text{Sp}_{0.6}$  58°C; Schmp. 38-39°C, Ausb. 53%. Analysen und Spektraldaten stimmen mit Lit.<sup>5)</sup> überein.

#### 1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ -H)-8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3-on (**4**)

Durch katalytische Reduktion von 12.7 g (0.1 mol) **3** in 50 ml Ethylacetat (EtAc) mit 1.27 g Pd/C (10%) und  $\text{H}_2$  in einer Parr-Apparatur (3 Torr, RT, 6 h) entstand ein farbloses Öl.  $\text{Sp}_{0.001}$  35°C (Lit.<sup>5)</sup>;  $\text{Sp}_{0.05}$  43-44°C, Ausb. 11.8 g (93%); erstarrt bei Kühlung.

#### N-Phenyl-(1 $\alpha$ -H,5 $\alpha$ -H)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-imin (**5**)

3.7 g (30 mmol) **3** wurden mit 8.3 ml (90 mmol) Anilin (frisch destilliert) und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure 2 d am Extraktor (CaH<sub>2</sub> Einsatz) in 40 ml Toluol rückfließend erhitzt. Nach Destillation entstand ein gelbliches Öl,  $\text{Sdp}_{0.008}$  100-110°C, das bei Kühlung erstarrte. Farblose Kristalle (MeOH), Schmp. 94-95°C; Ausb. 4.1 g (68%).-  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$  (199.3) Ber. C 78.4 H 6.57 N 7.0 Gef. 78.4 H 6.51 N 7.0 Molmasse: 199 (ms).- IR (KBr): 3080; 2950; 1650; 1590  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ : 2.25-2.65 (m, 3H), 3.0 (dd, J = 5/15 Hz, 1H), 4.8-4.9 (m, 1H), 5-5.1 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 2/6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 2/6 Hz, 1H), 6.5-7.5 (m, 5H).

#### N-Phenyl-(1 $\alpha$ -H,5 $\alpha$ -H)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-imin (**6**)

Nach der bei **5** angegebenen Vorschrift aus 3.8 g (30 mmol) **4**. Farblose Kristalle (MeOH), Schmp. 56°C, Ausb. 4.5 g (74%).-  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$  (201.3) Ber. C 77.6 H 7.51 N 7.0 Gef. C 77.5 H 7.5 N 7.0 Molmasse: 201 (ms).- IR (KBr): 3050; 2950; 1650; 1258  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ : 1.3-2.6 (m, 7H), 2.85 (dd, J = 5/16 Hz, 1H), 4.25-4.55 (m, 1H), 4.55-4.85 (m, 1H), 6.6-7.5 (m, 5H).

#### N-Phenyl-(1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ -H)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -amin (**7**) und N-Phenyl-(1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ -H)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\beta$ -amin (**7** $\beta$ )

##### A) Reduktion von **5** mit Metallhydriden

In eine Lösung von 1.5 g (7.5 mmol) **5** in 30 ml THF wurde unter Eiskühlung trockenes HCl-Gas eingeleitet, der Niederschlag abgesaugt, in THF suspendiert und bei -20°C mit 0.3 g (5 mmol)  $\text{NaCNBH}_3$  bzw. 3.8 g (15 mmol)  $\text{Li}(\text{t-BuO})_3\text{AlH}$  versetzt. Man ließ 4 h bei RT rühren, alkalisierte mit 2N NaOH, extrahierte mit  $\text{Et}_2\text{O}$ , trocknete ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und destillierte i.Vak. Dem Diastereomerengemisch (Ausb. 1.4 g (92%)) wurde eine  $^1\text{H-NMR}$ -Probe entnommen. Rc-Trennung (4 mm-Platte, Hexan/EtAc/(9 MeOH/1  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) = 95:5:1, Frakt. zu 10 ml). Zuerst wird **7** $\alpha$ , dann **7** $\beta$  eluiert.

##### B) Reduktive Aminierung von **3** mit $\text{NaCNBH}_3$

1.2 g (10 mmol) **3** wurden nach V1 umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Abtrennen von überschüssigem Anilin durch Destillation ( $\text{Sdp}_{0.008}$  = 118°C) wurde rc-getrennt (siehe A). Dem Diastereomerengemisch (Ausb. 1.7 g (82%)) wurde eine  $^1\text{H-NMR}$ -Probe entnommen.

##### C) Reduktion von **5** mit Natrium

Eine Lösung von 1.0 g (5 mmol) **5** in 8 ml EtOH wurde unter  $\text{N}_2$  portionsweise mit 0.5 g (20 mmol) Na versetzt und 3.5 h rückfließend erhitzt. Es wurde i.Vak. abdestilliert, der Rückstand mit  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.Vak. eingedampft. Dem Diastereomerengemisch, Ausb. 0.56 g (55%), wurde eine  $^1\text{H-NMR}$ -Probe entnommen. Rc-Trennung siehe A.

**7** $\alpha$ : Farblose Kristalle, Schmp. 57-58°C.-  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$  (201.3) Ber. C 77.6 H 7.51 N 7.0 Gef. C 77.5 H 7.49 N 7.0 Molmasse: 201 (ms).- IR (KBr): 3360; 3040; 2935; 1595  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ : 1.65 (d, J = 15 Hz, 2H), 2.3 (ddd, J = 4/7/15 Hz, 2H), 3.8 (t, J = 7 Hz, 1H), 3.75-4.5 (s(br), 1H, H/D-Tausch), 4.75 (d, J = 4 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 6.5-7.35 (m, 5H).

**7** $\beta$ : Farblose Kristalle, Schmp. 137-138°C.-  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$  (201.3) Ber. C 77.6 H 7.51 N 7.0 Gef. C 73 H 7.78 N 7.0 Molmasse: 201 (ms).- IR (KBr): 3325, 3015, 2940, 1595  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ : 1.55 (ddd, J = 4/11/14 Hz, 2H), 2.1 (dd(br), J = 6/14 Hz, 2H), 3.75 (tt, J = 6/11 Hz, 1H), 3-4 (s(br), 1H, H/D-Tausch), 4.75-4.9 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.5-7.25 (m, 5H).

#### N-Phenyl-(1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ -H)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 $\alpha$ -amin (**8** $\alpha$ ) und N-Phenyl-(1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ -H)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 $\beta$ -amin (**8** $\beta$ )

Wie bei 7:

A) aus 2.0 g (10 mmol) **6**; Ausb. 1.3 g (65%) Diastereomerengemisch;

B) aus 1.3 g (10 mmol) **4**; Ausb. 1.5 g (73%) Diastereomerengemisch;

C) aus 1.4 g (7 mmol) **6**; Ausb. 0.7 g (50%) Diastereomerengemisch.

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch MPLC bestimmt (Hexan/EtAc = 8:2, UV-Detektion:  $\lambda$  = 256 nm, 0.3 mmol Lösungen). Rc-Trennung (4 mm-Platte, Hexan/EtAc = 8:2 oder wie bei 7).

**8** $\alpha$ : Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 55-56°C.-  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$  (203.3) Ber. C 76.8 H 8.43 N 6.9 Gef. C 76.8 H 8.47 N 7.0 Molmasse: 203 (ms).- IR (KBr): 3360; 3020; 2930; 1600  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ : 1.73 (dd, J = 1.3/14.8 Hz, 2H), 1.98-2.12 (m, 4H), 2.24 (dt, J = 14.8/5.9 Hz, 2H), 3.69 (t(br), J = 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s(br), 1H, H/D-Tausch), 4.38-4.42 (m, 2H), 6.53-7.2 (m, 5H).

**8** $\beta$ : Farblose Kristalle, Schmp. 146-147°C.-  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$  (203.3) Ber. C 76.8 H 8.43 N 7.0 Gef. C 76.7 H 8.5 N 6.9 Molmasse: 203 (ms).- IR (KBr): 3300; 3010; 2950; 1595  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H-NMR}$ : 1.35-2.25 (m, 8H), 2.5-3.5 (s(br), 1H, H/D-Tausch), 3.75 (tt, J = 6/12 Hz, 1H), 4.4-4.65 (m, 2H), 6.5-7.3 (m, 5H).

6-Phenyl-(1- $\alpha$ H,3- $\alpha$ H-2-oxa-6-azatricyclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonan (9b)

Eine Lösung von 0.3 g (1.5 mmol) 7 $\alpha$  in 10 ml THF und 1.9 g (6 mmol) Hg(OAc)<sub>2</sub> in 10 ml H<sub>2</sub>O wurde 7 d bei RT gerührt. Dann wurde mit 10 ml 2N NaOH und 0.46 g (12 mmol) NaBH<sub>4</sub> in 10 ml 2N NaOH versetzt und kräftig gerührt. Es wurde abzentrifugiert, mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, i.Vak. eingengt und über eine Säule filtriert (20 g Kieselgel Hexan/EtAc = 1:1). Rc-Trennung (2 mm-Platte, Hexan/EtAc = 9:1, Fraktionen zu 10 ml). Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 48-50°C; Ausb. 24 mg (8%).- C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO (201.3) Ber. C 77.6 H 7.51 N 7.0 Gef. C 77.5 H 7.56 N 6.9 Molmasse: 201 (ms).- IR (Film): 2950, 1600 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.66-1.74 (m, 3H), 1.85 (dt, J = 11/4.4 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.22 (s(br), 1H), 4.57 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (s(br), 1H), 6.71-7.26 (m, 5H).

N-[(1- $\alpha$ H,5- $\alpha$ H)-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -yl]-N-phenylpropanamid (10 $\alpha$ ) undN-[(1- $\alpha$ H,5- $\alpha$ H)-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\beta$ -yl]-N-phenylpropanamid (18 $\beta$ )

10 $\alpha$ : 0.8 g (4 mmol) 7 $\alpha$  wurden nach V2 umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 105-106°C; Ausb. 0.7 g (65%).- C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (257.3) Ber. C 74.7 H 7.44 N 5.4 Gef. C 74.7 H 7.47 N 5.5 Molmasse: 257 (ms).- IR (KBr): 3060; 2970; 1650; 1595; 1585 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.48 (ddd, J = 1.2/8/12.9 Hz, 2H), 1.9 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.25 (dt, J = 12.9/8 Hz, 2H), 4.75 (d(br), J = 8 Hz, 2H), 5.27 (tt, J = 8/8 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.95-7.52 (m, 5H).

10 $\beta$ : 0.4 g (2 mmol) 7 $\beta$  wurden nach V2 umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 60-61°C; Ausb. 0.38 g (74%).- C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (257.3) Ber. C 74.7 H 7.44 N 5.4 Gef. C 74.9 H 7.21 N 5.4 Molmasse: 257 (ms).- IR (KBr): 3050; 2950; 1650; 1590 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 0.91 (t, 7.3 Hz, 3H), 1.54-1.61 (m, 4H), 1.81 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.6-4.7 (m, 5H).

N-[(1- $\alpha$ H,5- $\alpha$ H)-8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3 $\alpha$ -yl]-N-phenylpropanamid (11 $\alpha$ ) undN-[(1- $\alpha$ H,5- $\alpha$ H)-8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3 $\beta$ -yl]-N-phenylpropanamid (11 $\beta$ )

11 $\alpha$ : 0.81 g (4 mmol) 8 $\alpha$  wurden nach V2 umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 95-96°C; Ausb. 0.63 g (60%).- C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (259.4) Ber. C 74.1 H 8.16 N 5.4 Gef. C 74.0 H 8.19 N 5.4 Molmasse: 259 (ms).- IR (KBr): 3040; 2960; 1650; 1590; 1580 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.2-1.98 (m, 8H), 2.36 (ddd, J = 6/8.2/12.6 Hz, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 4.75 (tt, J = 6/11.7 Hz, 1H), 7.7-7.45 (m, 5H).

11 $\beta$ : 0.41 g (2 mmol) 8 $\beta$  wurden nach V2 umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 81°C; Ausb. 0.32 g (61%).- C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (259.4) Ber. C 74.1 H 8.16 N 5.4 Gef. C 74.1 H 8.3 N 5.5 Molmasse: 259 (ms).- IR (KBr): 3030; 2940; 1650; 1580 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.0 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.52 (ddd, J = 3.3/11.4/12.5 Hz, 2H), 1.65 (dd, J = 5.4/12.5 Hz, 2H), 1.68-1.96 (m, 6H), 4.34-4.38 (m, 2H), 5.17 (tt, J = 5.4/11.4 Hz, 1H), 7.02-7.47 (m, 5H).

N-[(2- $\alpha$ H,5- $\alpha$ H)-8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3 $\alpha$ -yl]-N-propylanilin (12 $\alpha$ ) und N-[(1- $\alpha$ H,5- $\alpha$ H)-8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3 $\beta$ -yl]-N-propylanilin (12 $\beta$ )

12 $\alpha$ : Zu einer Lösung aus 0.5 g (2.5 mmol) 8 in 30 ml Propionsäure wurden unter Eiskühlung portionsweise 0.75 g (20 mmol) NaBH<sub>4</sub> gegeben, dann wurde 2 h auf 50°C erwärmt, nach Abkühlen mit konz. NaOH-Lösung alkalisiert, mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Rc-Reinigung (2 mm-Platte, Hexan/EtAc = 9:1, Fraktionen zu 10 ml). Farblose Flüssigkeit, die bei Kühlung erstarrt, Schmp. 37-38°C; Ausb. 0.5 g (81%).- C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO (245.4) Ber. C 78.3 H 9.45 N 5.7 Gef. C 78.3 H 9.47 N 5.7 Molmasse: 245 (ms).- IR (Film): 3020; 2950; 1595; 1575 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.41-2.02 (m, 8H), 2.24 (ddd, J = 6.5/8.1/13.7 Hz, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.98 (tt, J = 6.5/8.9 Hz, 1H), 4.4-4.44 (m, 2H), 6.74-7.25 (m, 5H).

12 $\beta$ : Analog 12 aus 0.5 g (2.5 mmol) 8 $\beta$ . Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O),

Schmp. 79-80°C; Ausb. 0.45 g (73%).- C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO (245.4) Ber. C 78.3 H 9.45 N 5.7 Gef. C 78.3 H 9.54 N 5.6 Molmasse: 245 (ms).- IR (KBr): 3050; 2950; 1590 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 0.9 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.66 (dd, J = 5.2/12.5 Hz, 2H), 1.82-2.03 (m, 6H), 3.06 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.08 (tt, J = 5.2/11.7 Hz, 1H), 4.47-4.5 (m, 2H), 6.66-7.21 (m, 5H).

N-[(2- $\alpha$ H,4- $\alpha$ H)-3,9-Dioxa-tricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-7 $\alpha$ -yl]-N-phenylpropanamid (13)

0.3 g (1.1 mmol) 10 $\alpha$  wurden mit 0.4 g 55proz. (1.3 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure 5 h in 10 ml rückfließend erhitzt. Es wurde mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, i.Vak. abdestilliert und der Rückstand aus (i-Pr)<sub>2</sub>O/EtAc umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 144°C; Ausb. 0.18 g (59%).- C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (273.3) Ber. C 70.3 H 7.01 N 5.1 Gef. C 70.2 H 7.02 N 5.1 Molmasse: 273 (ms).- IR (KBr): 3050; 2960; 1650; 1595 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.45 (ddd, J = 1.9/11.2/12.5 Hz, 2H), 1.92 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (ddd, J = 7.2/9.3/12.5 Hz, 2H), 3.4 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 1.9/9.3 Hz, 2H), 4.61 (tt, J = 7.2/11.2 Hz, 1H), 7-7.5 (m, 5H).

7 $\beta$ ,10 $\beta$ -Epoxy-6,7-dihydro-10H-cyclohepta-8-en[b]chinolin (14)

Wie bei 15 (s.u.) beschrieben aus 0.87 g (7 mmol) 3, 0.43 g (3.5 mmol) 2-Aminobenzaldehyd, 1.7 ml 5proz. ethanol. KOH in 17 ml EtOH; Reaktionszeit: 7 d. Farblose Kristalle, Schmp. 119°C, Ausb. 0.41 g (57%).- C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO (209.3) Ber. C 80.4 H 5.3 N 6.7 Gef. C 80.4 H 5.35 N 6.6 Molmasse: 209 (ms).- IR (KBr): 3030; 2950; 1605; 1595 cm<sup>-1</sup>.- UV (MeOH):  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) = 215 (4.33), 235 nm (4.4).- <sup>1</sup>H-NMR: 2.8 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.6 (dd, J = 5/18 Hz, 1H), 5.3 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.55 (s(br), 1H), 6.2 (dd, J = 1/6 Hz, 1H), 6.5 (dd, J = 1/6 Hz, 1H), 7.4-8.2 (m, 5H darunter 7.75 (s)).

7 $\beta$ ,10 $\beta$ -Epoxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-cyclohepta[b]chinolin (15)

Zu einer Lösung von 0.62 g (5 mmol) 4 und 0.3 g (2.5 mmol) 2-Aminobenzaldehyd in 10 ml EtOH wurde unter N<sub>2</sub> 1 ml ethanol. KOH (5%) gegeben, 4 d bei RT gerührt, mit H<sub>2</sub>O verdünnt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. destilliert. Der Rückstand wurde rc-gereinigt (4 mm-Platte, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtAc = 8/2, Fraktionen zu 20 ml). Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 120°C, Ausb. 0.2 g (83%).- C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO (211.3) Ber. C 79.6 H 6.2 N 6.6 Gef. C 79.5 H 6.21 N 6.5 Molmasse: 211 (ms).- IR (KBr): 2950; 1605; 1595; 1560 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.6-2.6 (m, 4H), 2.9 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 5/18 Hz, 1H), 4.75-5.1 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H), 7.35-8.2 (m, 5H darunter 7.75 (s)).

N-Methyl-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -epoxy-6,7-dihydro-10H-cyclohepta-8-en[b]chinolinium-iodid (16)

Zu einer Lösung von 0.3 g (1.5 mmol) 14 in 5 ml Acetonitril wurde 1 ml (16 mmol) CH<sub>3</sub>I gegeben, 12 h rückfließend erhitzt, abgekühlt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Gelbe Kristalle, Schmp. 209-210°C (Z); Ausb. 0.46 g (89%).- C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NOI (351.2) Ber. C 51.3 H 4.02 N 4.1 Gef. C 51.2 H 4.03 N 4.0.- MS: 224 (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sup>+</sup>).- IR (KBr): 3000; 2880; 1625; 1580 cm<sup>-1</sup>.- UV (MeOH):  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) = 211 (4.44), 241 (4.52), 328 nm (3.98).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3.3 (d, J = 19 Hz, 1H), 3.9 (dd, J = 6/19 Hz, 1H), 4.5 (s, 3H), 5.5 (dd, J = 1/6 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 1/6 Hz, 1H), 6.8 (dd, J = 1/6 Hz, 1H), 7.9-8.9 (m, 4H), 9.1 (s, 1H).

N-Methyl-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -epoxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-cyclohepta[b]chinolinium-iodid (17)

Wie bei 16 aus 0.21 g (1 mmol) 15 und 1 ml (16 mmol) CH<sub>3</sub>I. Gelbe Kristalle, Schmp. 225-227°C; Ausb. 0.27 g (76%).- C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NOI (353.2) Ber. C 51.0 H 4.57 N 3.9 Gef. C 50.6 H 4.53 N 3.9.- MS: 226 (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sup>+</sup>).- IR (KBr): 2950; 1635; 1605; 1580 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 2.26-2.59 (m, 4H), 3.7 (dd, J = 6.3/18.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 3H), 5.04 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.86-8.36 (m, 4H), 8.52 (s, 1H).

7 $\beta$ ,10 $\beta$ -Epoxy-5a,6,7,8,9,10,10a,11-octahydro-5H-cyclohepta[b]chinolin (18 *cis* und *trans*) und N-Ethyl-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -epoxy-5a,6,7,8,9,10,10a,11-octahydro-cyclohepta[b]chinolin (19)

Eine gekühlte Lösung von 0.6 g (2.7 mmol) 15 in 10 ml Eisessig wurde mit einer Lösung von 1.68 g (19 mmol) Pyridin-Boran in 10 ml Eisessig bei RT 14 h gerührt. Unter Kühlung wurde mit konz. NaOH alkalisiert, mit CHCl<sub>3</sub> und Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden i.Vak. abdestilliert, der Rückstand wurde mit 2N HCl versetzt, 30 min gerührt, erneut alkalisiert (pH 10), mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und das Lösungsmittel i.Vak. verdampft. 18*cis*, 18*trans* und 19 wurden rc-getrennt (4 mm-Platte, Hexan/EtAc = 85:15, Fraktionen zu 20 ml). Zuerst wird 19, dann 18 *cis* und 18 *trans* eluiert.

19: Farbloses Öl; Ausb. 40 mg (6%).- C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO (243.4).- Molmasse: 243 (ms).- IR (KBr): 3050; 2950; 1595; 1570 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.66-2.14 (m, 7H), 2.51-2.56 (m, 2H), 3.08 (dt, J = 4.7/10.2 Hz, 1H), 3.2 (dq, J = 15.6/7.1 Hz, 1H), 3.45 (dq, J = 15.6/7.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 3/7 Hz, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 6.6-7.09 (m, 4H).

18 *cis*: Farblose Kristalle, Schmp. 137°C, Ausb. 0.7 g (12%).- C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO (215.3) Ber. C 78.1 H 7.96 N 6.5 Gef. C 78.2 H 7.92 N 6.5.- IR (KBr): 3315; 3005; 2900; 1595 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.52 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.68-2.48 (m, 7H, darunter 2.23 (dt, J = 14.3/4.5 Hz und 2.45 (d, J = 17.6 Hz)), 3.07 (dd, J = 9.5/17.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H, H/D-Tausch), 3.67 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 3.7/7.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 4.5/7.3 Hz, 1H), 6.43-6.98 (m, 4H).

18 *trans*: Farblose Kristalle, Schmp. 110-111°C; Ausb. 0.41 g (64%).- C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO (215.3) Ber. C 78.1 H 7.96 N 6.5 Gef. C 78.0 H 7.93 N 6.4 Molmasse: 215 (ms).- IR (KBr): 3300; 2930; 1600; 1575 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.66-2.08 (m, 7H), 2.49 (dd, J = 12.7/15.8 Hz, 1H), 2.6 (dd, J = 5.2/15.8 Hz, 1H), 3.15 (dt, J = 7.7/9.7 Hz, 1H), 3.25-3.8 (s(br), 1H, H/D-Tausch), 4.3 (dd, J = 3.2/7.3 Hz, 1H), 4.51-4.53 (m, 1H), 6.5-7 (m, 4H).

N-Methyl-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -epoxy-5a,6,7,8,9,10,10a,11-octahydrocyclohepta[b]chinolin (20a)

0.37 g (1.7 mmol) 18 *trans* wurden nach V3 umgesetzt (Reaktionszeit 2 h) und aus (i-Pr)<sub>2</sub>O umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 84-85°C, Ausb. 0.25 g (64%).- C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO (229.3) Ber. C 78.6 H 8.35 N 6.1 Gef. C

78.2 H 8.73 N 6.0 Molmasse: 229 (ms).- IR (KBr): 3025; 2950; 1600; 1575 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.55-2.25 (m, 7H), 2.55 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.9-2.95 (m, 1H), 4.3 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.6-7.2 (m, 4H).

(7 $\beta$ ,10 $\beta$ -Epoxy-5a,6,7,8,9,10,10a-octahydrocyclohepta[b]chinolin-5-yl) propionsäureamid (20b)

0.34 g (1.6 mmol) 18 *trans* wurden nach V2 umgesetzt. Der Rückstand wurde aus (i-Pr)<sub>2</sub>O/EtOa umkristallisiert, farblose Kristalle, Schmp. 162-163°C, Ausb. 0.26 g (61%).- C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (271.4) Ber. C 75.2 H 7.8 N 5.2 Gef. C 75.2 H 7.85 N 5.1 Molmasse: 271 (ms).- IR (KBr): 2920; 1640; 1595 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.56 (dt, J = 2.9/11.7 Hz, 1H), 1.71-2.37 (m, 7H), 2.44 (dd, J = 2.2/11.7 Hz, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 4.1 (dt, J = 4.2/11.7 Hz, 1H), 4.38-4.39 (m, 1H), 4.47-4.48 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 4H).

## Literatur

134. Mitt. über Untersuchungen an Pyranen; 133. Mitt.: F. Eiden und F. Denk, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 353 (1991); 132. Mitt. F. Eiden, B. Wünsch und J. Schünemann, ibid. 323, 481 (1990).
- A.F. Casy und R.T. Parfitt in Opioid Analgesis, S. 287, Plenum Press, New York und London 1986; R.G. Lenz, D.E. Walters, S.M. Evans, A.J. Hopfinger und D.L. Hammond in Opiates, S. 362, Academic Press Inc., Orlando San Diego 1986.
- T.N. Riley und J.R. Bagley, J. Med. Chem. 22, 1167 (1979); J. Heterocycl. Chem. 14, 599 (1977).
- U.a. F. Eiden, M. Schmidt, B. Deus-Neumann und M.H. Zenk, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 130 (1987); F. Eiden und P. Gmeiner, ibid. 320, 213 (1987); F. Eiden, M. Schmidt und H. Buchborn, ibid. 320, 348 (1987); F. Eiden, P. Gmeiner und H. Lotter, Liebigs Ann. Chem. 1988, 125; F. Eiden und P. Gmeiner, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 297 (1988); F. Eiden und B. Wünsch, ibid. 323, 393 (1990).
- H.M.R. Hoffmann, G. Greenwood und A.E. Hill, J. Am. Chem. Soc. 95, 1338 (1973); B. Föhlisch, E. Gehrlach und B. Geywitz, Chem. Ber. 120, 1815 (1987).
- A. Kainz, Dissertation Universität München 1990.
- F. Eiden und A. Kainz, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 191 (1990).
- F. Eiden, P. Gmeiner und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 325 (1988). [Ph908]