

Oxidation von Methypiperidin-Derivaten unter Berücksichtigung der Chiralität

Oxidation of Methypiperidine Derivatives with Regard to Chirality

Hans Möhrle und Thomas Berkenkemper

Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich-Heine-Universität,
Universitätsstr. 1, D-40225 Düsseldorf, Germany

Reprint requests to Prof. Dr. H. Möhrle. E-mail: h.moehrle@uni-duesseldorf.de

Z. Naturforsch. 2007, 62b, 1514 – 1524; received August 20, 2007

When 2-(2-methyl-1-piperidiny)ethanol derivatives **3a** and **3b** were dehydrogenated with Hg(II)-EDTA, an iminium function involving the tertiary α -carbon atom of the piperidine ring is formed regioselectively. Cyclization of these intermediates yielded diastereomeric mixtures of oxazolidines **7a** and **7b**, in solutions of which hydroxy-enamine species **8a/9a** and **8b/9b**, respectively, could be detected by NMR spectroscopy. A hydroxy-enamine derived from **7a** could be trapped by cycloaddition to tetrazine **10**. Protonation of the oxazolidines generated the iminium salts **6a/6b**·X with loss of a chirality center. For prevention of different directions of ring dehydrogenation in the 2-(3-methyl-1-piperidiny)ethanol compounds, the 6-position was blocked with two methyl groups. With amino alcohol **17**, the isolation of one of the racemates in pure form was achieved, which by dehydrogenation produced a diastereoisomeric lactam mixture **18**, as shown by NMR spectroscopy. Reaction of 2-(4-methyl-1-piperidiny)ethanol **19** with Hg(II)-EDTA gave rise to a diastereomeric lactam mixture **21** in the ratio 60 : 40. From enantiomerically pure phenyloxiranes, the amino alcohols *R*(-)-**19** and *S*(+)-**19** became available. Their dehydrogenation under standardized conditions always showed a spreading range of isomeric lactams, which could not be separated.

Key words: Hg(II)-induced Dehydrogenation, Methypiperidine, Oxazolidine

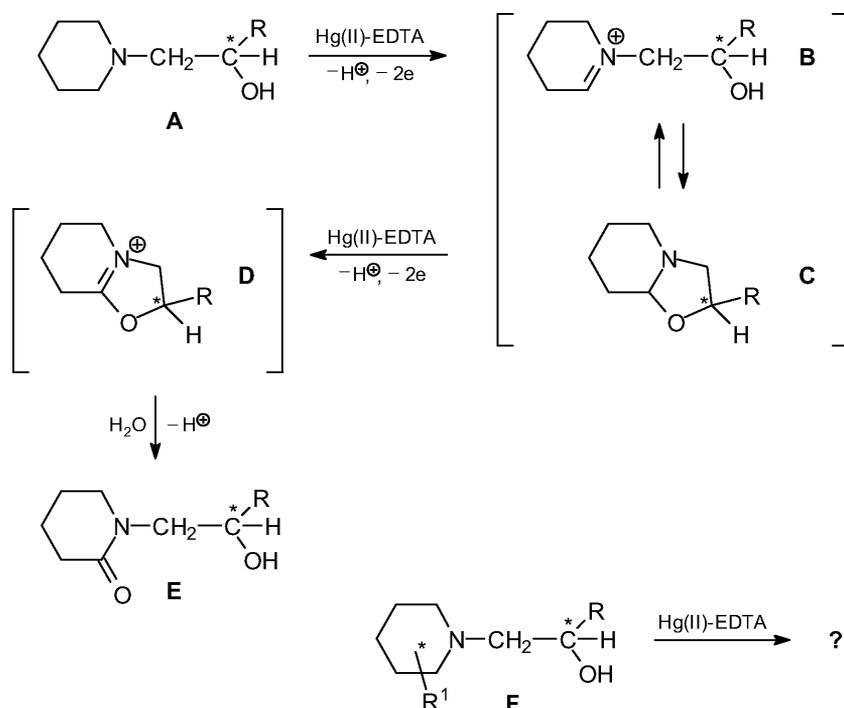
Einleitung

Bei 2-Piperidinoethanol-Derivaten vom Typ **A** (Schema 1) wurde bei der Oxidation mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat (Hg(II)-EDTA) [1] eine zweifache Dehydrierung unter Bildung der Oxazoliniumverbindung **D** festgestellt und als Endprodukt das Lactam **E** erhalten. Die Ringöffnung in **D** erfolgte durch nucleophilen Angriff von Wasser ausschließlich an der Iminium-Funktion. Dies konnte durch Einsatz von enantiomerenreinen Aminoalkoholen **A** nachgewiesen werden [2], bei denen nach der Dehydrierung die ursprüngliche Konfiguration des chiralen Zentrums in **A** im Lactam **E** erhalten blieb.

Andererseits war aber bislang ungeklärt, ob bei einer weiteren Substitution R^1 im Piperidinring mit der Folge eines zusätzlichen chiralen Zentrums im Edukt **F** dieses bei der Dehydrierung erhalten bleibt oder nicht. Deshalb sollten die entsprechenden 2-(2-, 3- und 4-Methylpiperidino)ethanol-Derivate **F** untersucht werden.

Ergebnisse und Diskussion

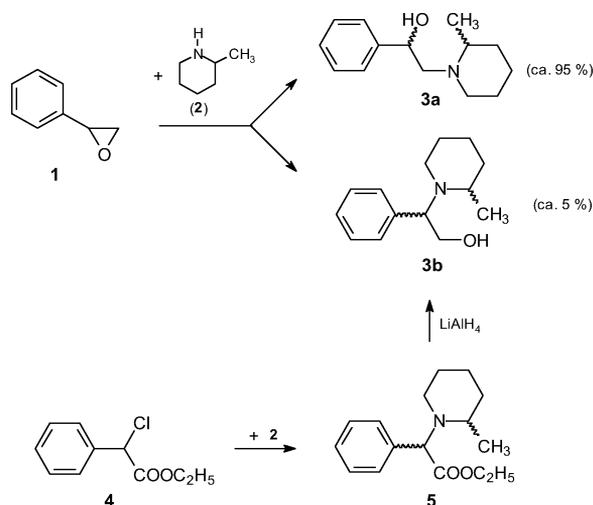
Die Darstellung von Aminoalkoholen durch Aminolyse von Phenyloxiran (**1**) mit sekundären cyclischen Aminen ohne Ringsubstitution [3] führt zu Gemischen von stellungsisomeren Aminoalkoholen, wobei überwiegend die 1-Phenyl-2-aminoethanol-Derivate resultieren, während die 2-Phenyl-Isomeren nur in untergeordnetem Maße entstehen [4, 5]. So gelingt es oft, bei festen Reaktionsprodukten die Hauptkomponente durch wiederholte Umkristallisation rein zu erhalten. Bei der Umsetzung von **1** mit substituierten Aminen, die ein chirales C-Atom besitzen, sind aber diastereomere Stellungsisomere zu erwarten (Schema 2). Aus 2-Methylpiperidin (**2**) entstanden so die Diastereomerenpaare **3a** und **3b**, wobei nach der HPLC-Analyse **3a** zu ungefähr 95 % vorliegt aber nur als ein Peak auftritt, die Diastereomerie jedoch durch das NMR-Spektrum eindeutig belegt wurde. Die diastereomeren Racemate **3b** werden durch zwei Peaks mit einer Intensität von *ca.* 5 % repräsentiert. Der Nach-



weis hierfür wurde durch die Darstellung von **3b** aus α -Chlorphenylessigsäureethylester (**4**) über den basischen Ester **5** und anschließende Reduktion erbracht.

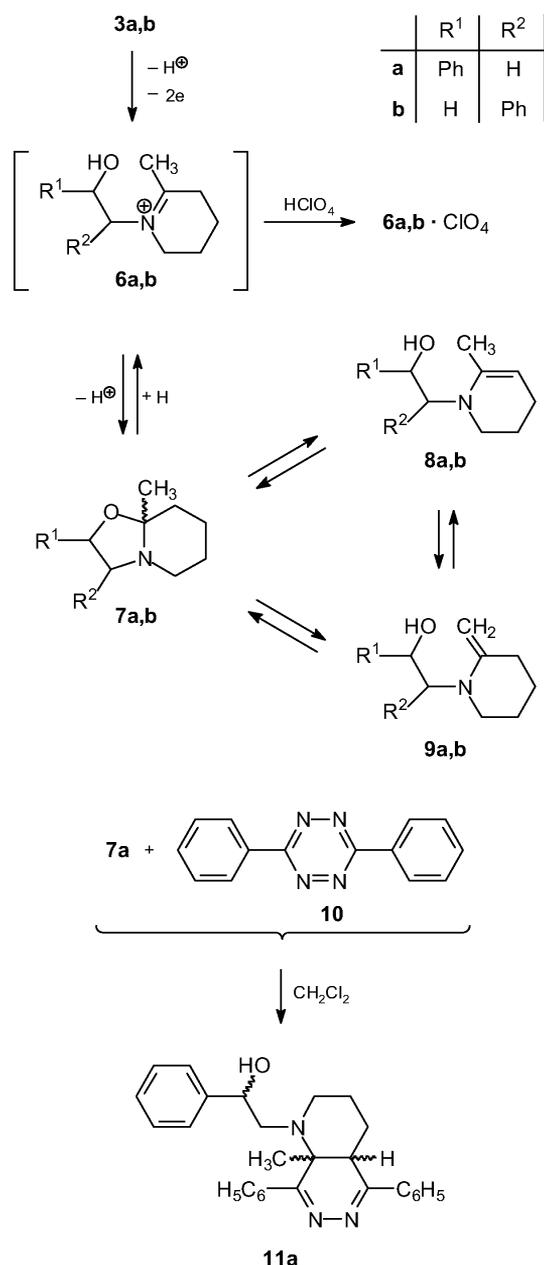
Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **3a, b** führte zu den Iminiumverbindungen **6a, b**, die als Perchlorate **6a, b**·ClO₄ isoliert werden konnten (Schema 3).

Nach der Dehydrierung von **3a** konnte direkt aus dem Ansatz nach Alkalisierung und Extraktion mit Chloroform ein gelbes Öl erhalten werden, das wiederholt im Kugelrohr destilliert wurde, bis es völlig farblos war. Nach dem Aufbewahren im Eisfach erfolgte nach mehreren Tagen Kristallisation zu einem weißen Feststoff, der spektroskopisch als Oxazolidin **7a** erkannt werden konnte, nachdem bislang eine Hydroxy-Enamin-Struktur **8a** [6] angenommen worden war. Im NMR-Spektrum in CDCl₃ waren zwei diastereomere Formen von **7a** auszumachen, wobei u. a. für die Methylgruppe zwei getrennte Signale bei $\delta = 1.39/1.42$ ppm auftraten. Nach Zugabe von CF₃COOD entstand hieraus unter gleichzeitiger Verschiebung zu tieferem Feld ein einheitliches Signal bei $\delta = 2.42$ ppm, und in gleicher Weise vereinfachten sich die übrigen Signale beim Übergang der diastereomeren Spezies **7a** zur racemischen Iminiumverbindung **6a**. Wurde indessen **7a** in [D₄]-Methanol-Lösung vermessen, so konnte bereits nach 20 Minuten eine Ver-



minderung der Intensität für die Signale der Methylgruppe und der im Piperidinring hierzu benachbarten β -Methylengruppe um ca. 30% beobachtet werden. Nach 12 Stunden war der Austausch der fünf Protonen nahezu vollständig. Dieses Phänomen ist nur über die Enaminformen **8a** und **9a** zu erklären.

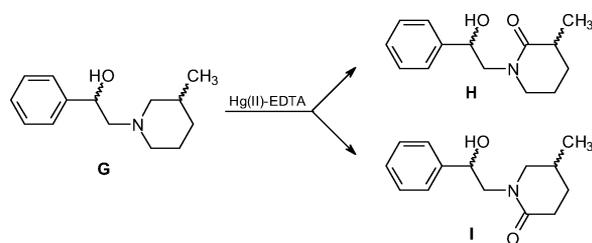
Hierfür sprach auch die Umsetzung von **7a** mit 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (**10**) [7] in Methylenechlorid



Schema 3.

bei 35 °C über 24 Stunden, wonach in 25% Ausbeute ein Diastereomergemisch des Cycloadditionsprodukts **11a** gewonnen wurde, das offensichtlich aus der Enaminform **8a** resultierte.

Das stellungsisomere Diastereomergemisch **3b** verhielt sich bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung gleichartig wie **3a**. Bei Zugabe von Säure entstand aus dem diastereomeren Oxazolidin **7b** unter Aufhebung



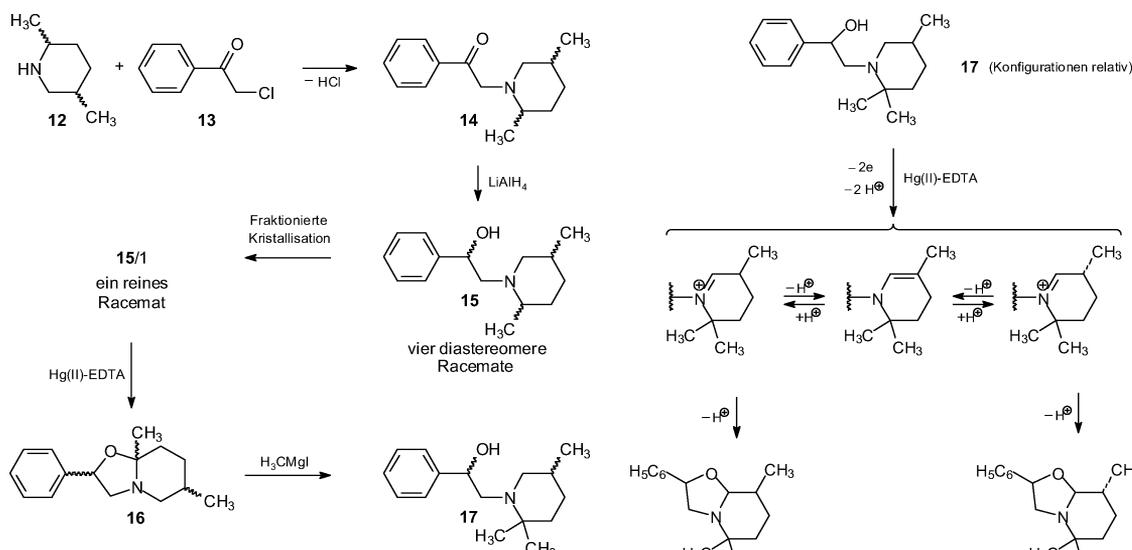
Schema 4.

eines Chiralitätszentrums die Iminiumform **6b**. Durch Austauschversuche mit [D₄]-Methanol ließ sich NMR-spektroskopisch eine Ring-Ketten-Isomerie [8] von **7b** über die Enamin-Formen **8b** und **9b** nachweisen. Allerdings gelang es weder mit **10** noch mit Acetylendicarbonsäurediethylester [9] oder *p*-Nitrophenylazid [10], aus **7b** das Derivat eines Enamins zu isolieren.

Aufgrund des Verlustes eines Asymmetriezentrums bei der Dehydrierung von **3a,b** erweisen sich diese Substanzen für die Überprüfung einer Induktion bei der geplanten Verwendung von chiralen Komplexbildnern bei der Quecksilber(II)-Dehydrierung als unbrauchbar.

Bei der Untersuchung, ob entsprechende 3-Methylpiperidin-Derivate dafür geeignet sind, ließ die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von Typ **G** keine einheitliche Dehydrierungsrichtung erwarten, da sowohl in 2- als auch in 6-Position gleichermaßen α -Methylengruppen angegriffen werden (Schema 4). Dafür waren bereits Beispiele bekannt [11–13], so dass mit einer Komplizierung der Verhältnisse zu rechnen war. Für übersichtlichere Bedingungen sollte deshalb eine Modellsubstanz mit blockierter 6-Position dargestellt werden, wofür die 6,6-Dimethylverbindung **17** angestrebt wurde.

Durch Druckhydrierung von 2,5-Dimethylpyridin in salzsaurer Lösung mit Rhodium/Kohle analog Freifelder *et al.* [14] war 2,5-Dimethylpiperidin (**12**) zugänglich, das fast ausschließlich in der *trans*-Form vorlag. Überraschenderweise konnte **12** jedoch mit Oxiran **1** nur in einer Ausbeute von weniger als 10% umgesetzt werden, weshalb die Reaktion mit Phenacylchlorid (**13**) über das Aminoketon **14** erfolgte, das bereits als Diastereomergemisch erhalten wurde. Die Reduktion von **14** führte zu einem aus vier diastereomeren Racematen bestehenden Gemisch des Aminoalkohols **15**, aus dem durch fraktionierte Kristallisation ein Racemat **15/1** in einer Ausbeute von 30% und einer Isomerenreinheit von etwa 95% isoliert werden konnte. Dieses wurde durch 2,2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA in das Oxazolidin **16** übergeführt und

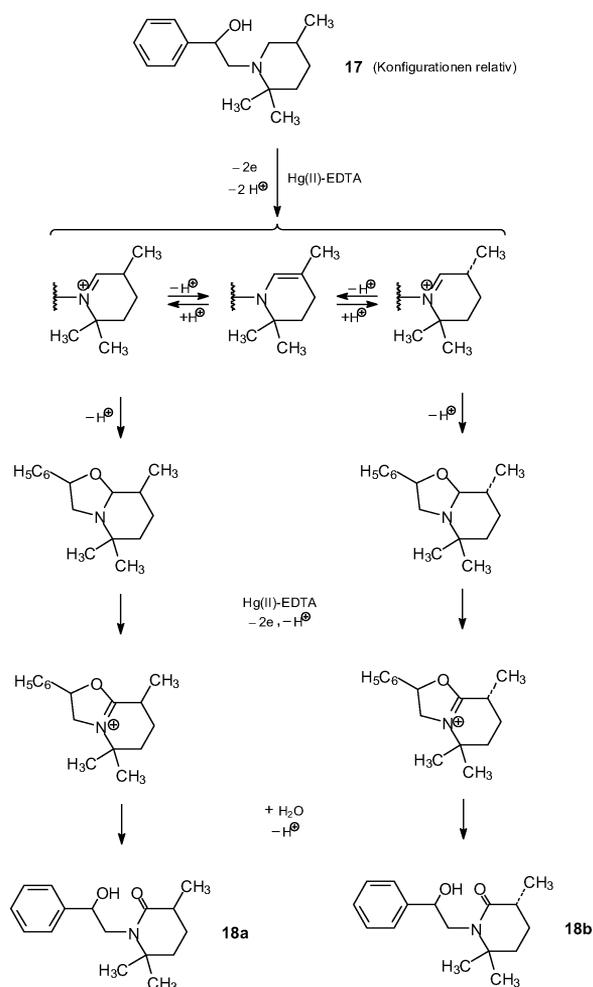


Schema 5.

anschließend durch Grignardierung [15] der Aminoalkohol **17** in hoher Ausbeute erhalten (Schema 5). Bei **17** handelte es sich um ein Racemat, das mit einem Anteil von etwa 5 % an diastereomerem Racemat verunreinigt war. Durch mehrfaches Umkristallisieren konnte eine Reinheit von > 98 % erreicht werden, was durch HPLC-Untersuchungen belegt wurde. Die absolute Konfiguration konnte jedoch nicht ermittelt werden.

Die Dehydrierung von **17** mit 6 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA lieferte aus dem ammoniakalisierten Ansatz nach Extraktion mit Chloroform das Lactam **18** reproduzierbar in 67 % Ausbeute (Schema 6). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **18** zeigte eindeutig, dass während der Dehydrierung von **17** eine Epimerisierung in 3-Stellung am Piperidinring stattgefunden hatte, denn das Gemisch wies ein Diastereomerenverhältnis von ungefähr 60 : 40 auf. Dies geht aus den beiden Dubletts bei $\delta = 5.89/6.18$ ppm hervor, die mit D_2O austauschbar sind und somit eindeutig den Protonen der Hydroxylgruppen der beiden diastereomeren Formen von **18** zuzuordnen sind. Das Aufspaltungsmuster der aliphatischen Protonen lässt zwar auch den Schluss auf ein Diastereomergemisch zu, erlaubt aber keine quantitative Aussage über die Isomerenverteilung.

Das im Überschuss auftretende Diastereomere des Lactams, als **18a** bezeichnet, ließ sich aus dem Gemisch mittels Ethanol/Ether aus- und umkristallisieren. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **18a** wies nur eines der ursprünglichen beiden Dubletts der Hydroxylfunktionen auf. Die Vereinfachung der Liniensätze der ali-



Schema 6.

phatischen Protonen machte deutlich, dass es sich hier lediglich noch um ein Racemat handelt.

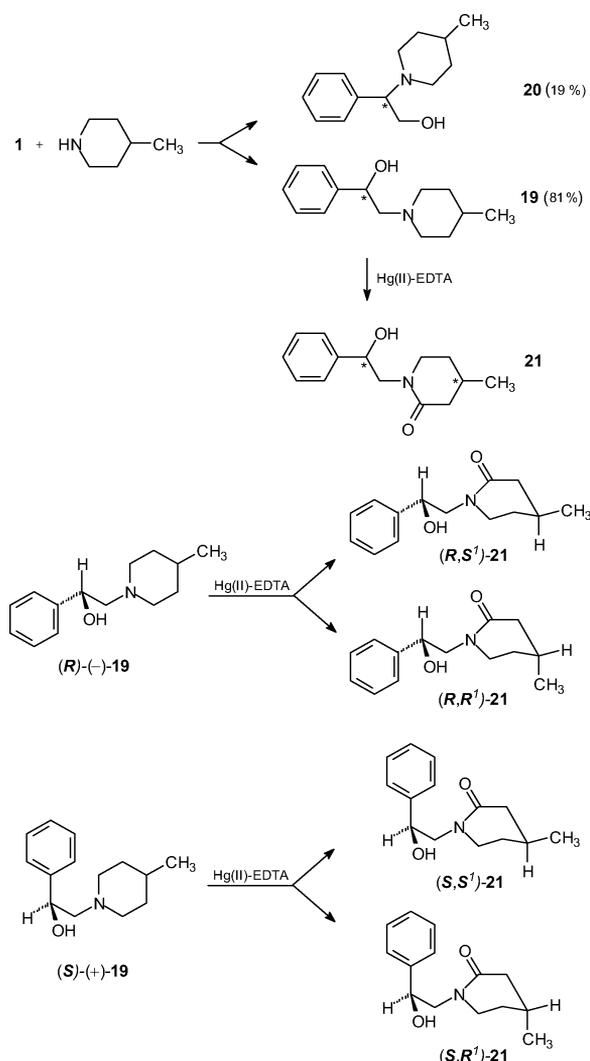
Das in geringerer Menge entstandene diastereomere Lactam **18b** konnte nur durch eine zweifache Säulenchromatographie und nachfolgende präparative Dünnschichtchromatographie in geringer Ausbeute und zufriedenstellender Reinheit isoliert werden.

Nach dieser Untersuchung kann kein Zweifel bestehen, dass auch bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung mit Nachbargruppenbeteiligung ein Substituent in 3-Stellung der cyclischen Aminkomponente einen Konfigurationswechsel erfährt. Diese Inversion erfordert zwingend eine Enamin-Zwischenstufe im Verlauf der Oxidationsreaktion, wobei sich das Diastereomerenverhältnis entsprechend den Energieinhalten der Isomere einstellen dürfte.

Grundsätzlich könnte zwar **17** auch für Untersuchungen der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung mit optisch aktiven Komplexbildnern verwendet werden, aber für die Sicherung einer eventuellen Induktion wäre der Einsatz der Enantiomere von **17** notwendig. Diese waren aber weder über die fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze noch über eine stereospezifische Synthese aus optisch aktivem **1** zugänglich.

2-(4-Methylpiperidino)-1-phenylethanol

Die Aminolyse von Oxiran **1** mit 4-Methylpiperidin ergab die stellungsisomeren Aminoalkohole **19** und **20** im Verhältnis 81 : 19. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Ethanol/Ether ließ sich **19** rein gewinnen.



Scheme 7.

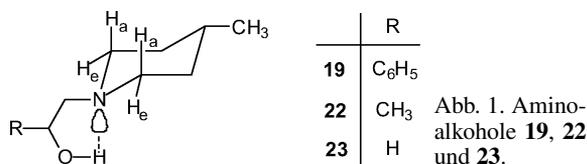
Entsprechend waren aus den enantiomerenreinen Phenylloxirane auch die Enantiomere von **19**, nämlich *R*(-)-**19** und *S*(+)-**19** zugänglich (Schema 7).

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **19** führt zum Lactam **21**, das durch gleichzeitige Bildung eines Chiralitätszentrums in 4-Stellung des Piperidinrestes erwartungsgemäß als Diastereomergemisch vorliegt, wobei aus dem NMR-Spektrum ein ungefähres Isomeren-Verhältnis von 60 : 40 entnommen werden konnte.

Die Oxidation der reinen enantiomeren Aminoalkohole *R*(-)-**19** und *S*(+)-**19** zeigte bei mehrfacher Wiederholung der standardisierten Reaktionsansätze unter gleichen Bedingungen für die jeweils gewonnenen diastereomeren Lactamgemische eine Streuung der Werte der optischen Drehung, für (*R,S'*)-**21**/*(R,R'*)-**21** zwischen $[\alpha] = +4.1^\circ$ und $[\alpha] = -3.8^\circ$, respektive für (*S,S'*)-**21**/*(S,R'*)-**21** zwischen $[\alpha] = -5.7^\circ$ und $[\alpha] = +2.1^\circ$, so dass keine reproduzierbaren Isomerenverhältnisse erreicht werden konnten. Da sich jeweils die beiden diastereomeren Lactame nicht durch fraktionierte Kristallisation trennen ließen, war auch keine Aussage über ihre Drehwerte möglich. Eine Separierung der Isomere war weder dünnschichtchromatographisch noch über HPLC zu erreichen. Eine weitere Untersuchung dieser Spezies schien deshalb erst nach der Synthese von chiralen Komplexbildnern zur Dehydrierung erfolgversprechend.

NMR-spektroskopische Untersuchungen an Aminoalkoholen mit 4-Methylpiperidino-Substituent

Das NMR-Spektrum von **19** in CDCl_3 zeigte nicht das übliche Signal für die beiden equatorialen 2/6-Piperidin-Protonen [16] und ein Signal bei höherem Feld für die beiden axialen 2/6-Piperidin-Protonen (Abb. 1), sondern eine zusätzliche Aufspaltung der Signale, wobei die equatorialen Protonen bei $\delta = 2.8$ und 3.1 ppm deutlich getrennt sichtbar sind, während die axialen teilweise durch die Signale der exocyclischen Methylengruppe überlagert werden. Eine derartige Diskriminierung ist nur zu erklären, wenn sowohl der Stickstoff in seiner Inversion als auch der Piperidinring in der Konformationsänderung behindert sind, und gleichzeitig ein weiterer Faktor bewirkt, dass



die beiden Methylengruppen in 2- und 6-Stellung magnetisch nicht äquivalent sind. Eine Wasserstoffbrücke der Ethanolgruppe zum Piperidin-Stickstoff kann eine derartige Einschränkung der Beweglichkeit bewirken. Beide Substituenten des Piperidinrings werden hierbei equatorial angeordnet sein und der Fünfring steht senkrecht zum Sechsring. Diese Annahme konnte durch ein NMR-Spektrum von **19** in $[D_6]$ -DMSO [17] wahrscheinlich gemacht werden, denn die intramolekulare Wasserstoffbrücke wird durch dieses Lösungsmittel unter Ausbildung intermolekularer Bindungen mit dem Solvens gebrochen [18]. Dadurch weisen nunmehr sowohl die axialen als auch die äquatorialen Protonen jeweils ein gemeinsames Signal auf.

Die Klärung der Frage, ob während der Fixierung des Piperidinrings, die die Ursache für die unterschiedliche chemische Verschiebung der Protonen der beiden α -Ring-Methylengruppen ist, das Asymmetriezentrum verantwortlich ist oder ob ein Anisotropie-Einfluss des Phenylrings vorliegt, kann mittels der Vergleichssubstanzen **22** und **23** erfolgen (Abb. 1). Der Aminoalkohol **22** mit einem Asymmetriezentrum zeigte tatsächlich ein analoges Verhalten wie **19** in $CDCl_3$ und $[D_6]$ -DMSO, während erwartungsgemäß der achirale Aminoalkohol **23** bereits in $CDCl_3$ nur die beiden Signale für die gemeinsamen enantiotopen Gruppen aufwies.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorr.): Linström-Block. – CHN-Analysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer. IR: Perkin-Elmer 177. MS: Finnigan 3500, Ionisationsenergie 70 eV. 1H -NMR: Hitachi/Perkin-Elmer R-24B, Varian FT-80A (TMS als interner Standard, δ -Skala in ppm). ^{13}C -NMR: Varian FT-80A. Optische Drehung: Perkin-Elmer 241 MC Polarisimeter; Drehwerte beziehen sich – falls nichts anderes vermerkt – auf Hg-Licht ($\lambda = 578$ nm) und eine Messtemperatur von 20 °C. DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck 5554). Detektion: a) UV-Löschung bei 254 nm, b) Dragendorff-Reagenz, Nachsprühen mit 10 % Schwefelsäure. SC: Kieselgel 60 Merck, Korngröße 0.063–0.2 mm. HPLC: Chromatographie 1) Pumpe: Gilson Abimed Model 303; Manometric Module: Gilson Model 802; UV-Detektor: Kratos SF 369Z [247 nm]; Integrator: Shimadzu C-R3A Chromatopac; 2) Hewlett-Packard 1084B; 3) Hewlett Packard 1084B; Waters 990 Photodioden-Array Detektor. Für weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. [19].

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung (Allgemeine Vorschrift 1)

Sofern nichts anderes angegeben, wird unter Standardbedingungen, modifiziert nach [20], verfahren: Die für 8

Oxid.-Äquiv. (entspr. der vierfach molaren Menge an Oxidationsmittel bezogen auf das zu dehydrierende Amin) berechnete Menge an gelbem HgO und Dinatriumethylendiamintetraacetat-Dihydrat wird in 20 mL H₂O bei Raumtemperatur bis zur Lösung gerührt und dann im siedenden Wasserbad erwärmt. Hierauf wird die angegebene Menge Edukt der mit N₂ begasten Hg(II)-EDTA-Lösung hinzugefügt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird der Ansatz heiß filtriert und der Rückstand mit H₂O, EtOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Das abgeschiedene Quecksilber wird gravimetrisch bestimmt. Die organischen Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt. Nach dem Alkalisieren mit konz. NH₃-Lösung erfolgt erschöpfende Extraktion mit CH₂Cl₂. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand wie angegeben aufgearbeitet.

2-(2-Methylpiperidino)-1-phenylethanol (3a)

Aus 2.00 g (16.6 mmol) Phenyloxiran (**1**) und 4.95 g (50 mmol) 2-Methylpiperidin (**2**) analog [2, 3]. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Ethanol weiße Kristalle. Ausb. 2.50 g (69 %). Schmp. 62 °C. – IR (KBr): $\nu = 3150$ br cm^{-1} (OH). – 1H -NMR (80 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.06/1.08$ (2d, $^3J_1 = 6.6$ Hz, $^3J_2 = 6.1$ Hz, 3 H, CH₃), 1.15–1.90 (m, 6 H, 3'-5'-H₂), 1.95–3.25 (m, 5 H, 2'-H, 6'-H₂, 2-H₂; AB-Teil überlagert), 4.25 (s', br, 1 H, OH), 4.56 (dd) überlagert von 4.67 (dd, $^3J_{XA} = 3.7$ Hz, $^3J_{XB} = 10.5$ Hz, zusammen 1 H, 1-H; X von ABX), 7.33 (s', 5 H, arom. H). Die zusätzlichen Signale weisen auf 15 % bis 20 % des Diastereomers hin. – MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 219 (0.5) [M]⁺, 201 (2), 112 (100), 98 (3), 77 (10), 55 (13), 44 (19). – C₁₄H₂₁NO (219.2): ber. C 76.67, H 9.65, N 6.39; gef. C 76.83, H 9.75, N 6.31.

HPLC des Rohprodukts bezüglich der Stellungsisomere **3a** und **3b** als Diastereomeregemische: Säule: Hyperasil ODS 5 μ m (Knauer), 250 · 4 mm. Fließmittel: Ammoniak/MeOH/Triethylamin/H₂O (0.3 : 83.7 : 0.1 : 15.9). Fluss: 1 mL min⁻¹. $R_t = 6.16$ min (**3a**); $R_t = 4.92$ min und $R_t = 5.28$ min (**3b**).

2-(2-Methylpiperidino)-2-phenyllessigsäureethylester (5)

19.8 (0.1 mol) 2-Chlor-2-phenyllessigsäureethylester (**4**) werden mit 0.3 mol 2-Methylpiperidin (**2**) 1 h unter Rühren und Rückfluss erhitzt, anschließend abgekühlt und die feste Masse in 20 mL EtOH gelöst. Nach Alkalisieren mit konz. Ammoniak erfolgt erschöpfende Extraktion mit CH₂Cl₂. Nach Vereinigung der organischen Phasen und Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses, hygroskopisches Öl. Ausb. 22.2 g (85 %). Sdp. 114 °C/0.13 mbar. – IR (Film): $\nu = 1735$ cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ –1.90 (m, 12 H, 2'-Me, OCH₂-Me, 3'-5'-H₂), 2.10–3.00 (m, 3 H, 6'-H₂, 2'-H), 3.90–4.38 (2q, 2 H, OCH₂ [Diastereomere]), 4.39/4.78 (2s, 1 H, 2-H [Diastereo-

mere)], 7.15–7.48 (m, 5 H, arom. H). – MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 261 (1) $[M]^+$, 246 (3), 188 (100), 174 (17), 99 (14), 91 (43), 79 (19), 77 (11), 55 (64). – $C_{16}H_{23}NO_2 \cdot 0.1 H_2O$ (263.2): ber. C 73.02, H 8.89, N 5.32; gef. C 72.95, H 8.74, N 5.38.

2-(2-Methylpiperidino)-2-phenylethanol (**3b**)

10.0 g (38.3 mmol) **5** werden mit 5.8 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 mL absol. Ether umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung resultiert ein farbloses Öl. Ausb. 7.4 g (88 %). Sdp. 136 °C/1.2 mbar. – IR (Film): $\nu = 3420$ br cm^{-1} (OH). – 1H -NMR (80 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.98/1.29$ (2d, $^3J = 6.6$ Hz/ $^3J = 6.1$, 3 H, 2'-Me [Diastereomere]), 1.40–1.90 (m, 6 H, 3'-5'-H₂), 2.25–3.20 (m, 4 H, OH, 6'-H₂, 2'-H), 3.50–4.28 (m, 3 H, 1-H₂, 2-H), 7.31 ($^1s'$, 5 H, arom. H). – MS (EI, 40 °C): m/z (%) = 219 (0.5) $[M]^+$, 204 (1), 202 (1), 188 (100), 174 (7), 98 (9), 91 (76), 84 (35), 77 (23), 55 (49). – $C_{14}H_{21}NO$ (219.2): ber. C 75.77, H 9.65, N 6.39; gef. C 75.59, H 9.54, N 6.31.

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (**6a·ClO₄**)

Nach AV 1, jedoch mit 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, wird 1.00 g (4.9 mmol) **3a** in 40 mL H₂O dehydriert. Nach erschöpfender Extraktion mit CH_2Cl_2 und Trocknung wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit wässriger Perchlorsäure versetzt. Aus Ethanol/Ether: Weiße Kristalle. Ausb. 1.16 g (80 %). Schmp. 106 °C. – IR (KBr): $\nu = 3470$ (OH), 1660 ($^+N=C$) cm^{-1} . – 1H -NMR (80 MHz, $[D_6]-DMSO$): $\delta = 1.55–2.05$ (m, 4 H, 4-H₂, 5-H₂), 2.46 (s, 3 H, CH₃, überlagert durch DMSO), 2.80–3.05 (m, 2 H, 3-H₂), 3.70–4.70 (m, 5 H, 6-H₂, 1'-H₂ (AB überlagert), OH), 5.10 (dd, $^3J_{X,A} = 4$ Hz, $^3J_{X,B} = 8.9$ Hz, 1 H, 2'-H [X von ABX]), 7.25–7.50 (m, 5 H, arom. H). – MS (EI, 195 °C): m/z (%) = 217 (2) $[M-1]^+$, 202 (9), 112 (21), 111 (14), 98 (17), 84 (100), 77 (9). – $C_{14}H_{20}NO^+ ClO_4^-$ (317.7): ber. C 52.92, H 6.34, N 4.41; gef. C 53.09, H 6.43, N 4.60.

8a-Methyl-2-phenylperhydrooxazol[3,2-a]pyridin (**7a**)

A) Nach AV 1, jedoch mit 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, wird 1.00 g (4.9 mmol) **3a** in 40 mL H₂O dehydriert. Nach erschöpfender Extraktion mit CH_2Cl_2 und Trocknung wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Kugelrohr i. Vak. bei 160 °C/0.07 mbar destilliert. Im Kühlschrank erstarrt die Flüssigkeit. Weiße Kristalle. Ausb. 0.82 g (82 %). B) Aus einer ammoniakalischen Lösung von **6a·ClO₄** durch erschöpfende Extraktion mit CH_2Cl_2 . Schmp. 34 °C. – 1H -NMR (80 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.39$ (s, 1.8 H, CH₃), 1.42 (s, 1.2 H, CH₃), 1.46–2.08 (m, 6 H, 6–8-H₂), 2.70–3.70 (m, 4 H, 3-H₂, 5-H₂; AB überlagert), 5.17 ($^1dd'$, $^3J_{X,A} = 7.2$ Hz, $^1J' = 16.1$ Hz, 1 H, 2-H; X von ABX), 7.32 ($^1s'$,

5 H, arom. H); Diastereomeren-Verhältnis ca. 60 : 40. Bei Zusatz von CF_3COOD entsteht das Spektrum von **6a**. – 1H -NMR (80 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.36$ (s, 1.8 H, CH₃), 1.41 (s, 1.2 H, CH₃), 1.44–1.72 ($^1s'$, 6 H, 6–8-H₂), 2.69–3.75 (m, 4 H, 3-H₂, 5-H₂), 5.02–5.35 (m, 1 H, 2-H), 7.35 ($^1s'$, 5 H, arom. H); die Integration von 8-H₂ und CH₃ ist nach 20 min bereits um ca. 30 % verringert und nach 12 h hat ein vollständiger Austausch gegen Deuterium stattgefunden. – MS (EI, 30 °C): m/z (%) = 217 (21) $[M]^+$, 202 (35), 147 (18), 110 (84), 104 (79), 91 (46), 83 (35), 77 (62), 56 (100). – $C_{14}H_{19}NO$ (217.2): ber. C 77.38, H 8.81, N 6.45; gef. C 77.04, H 8.89, N 6.51.

1,4-Diphenyl-5-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4a-methyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydropyrido[2,3-d]pyridazin (**11a**)

0.50 g (2.3 mmol) **7a** werden mit 0.54 g (2.3 mmol) 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (**10**) analog [7] 24 h in 30 mL absol. CH_2Cl_2 bei 40 °C gerührt. Das Cycloadditionsprodukt **11a** wird durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt. Gelbe Kristalle aus CH_2Cl_2 . Ausb. 0.24 g (25 %). Schmp. 191 °C. – IR (KBr): $\nu = 3400$ (OH) cm^{-1} . – 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.10–1.90$ (m, 7 H, 7-H₂, 8-H₂, CH₃), 2.30–3.10 (m, 5 H, 8a-H, 1'-H₂, 6-H₂), 3.50–3.80 (br, 1 H, OH), 4.45–4.90 (m, 1 H, 2'-H), 7.30–8.10 (m, 15 H, arom. H). – MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 317 (0.5) $[M]^+$, 217 (7), 199 (6), 110 (100), 91 (9), 77 (20). – $C_{28}H_{29}N_3O$ (423.6): ber. C 79.39, H 6.90, N 9.92; gef. C 79.57, H 6.91, N 9.99.

1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (**6b·ClO₄**)

Nach AV 1, jedoch mit 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, wird 1.00 g (4.9 mmol) **3b** in 40 mL H₂O dehydriert und wie bei Darstellung von **6a·ClO₄** aufgearbeitet. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 1.20 g (83 %). Schmp. 177–178 °C. – IR (KBr): $\nu = 3440$ (OH), 1650 ($^+N=C$) cm^{-1} . – 1H -NMR (80 MHz, $[D_6]-DMSO$): $\delta = 1.70$ ($^1s'$, 4 H, 4-H₂, 5-H₂), 2.66 (s, 3 H, CH₃), 2.90–3.25 (m, 2 H, 3-H₂), 3.40–4.67 (m, 5 H, 2'-H₂, 6-H₂, OH), 5.83 (dd, $^3J_{X,A} = 5.3$ Hz, $^3J_{X,B} = 8.9$ Hz, 1 H, 1'-H; X von ABX), 7.45 ($^1s'$, 5 H, arom. H). – MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 217 (20) $[M-1]^+$, 202 (79), 104 (91), 98 (17), 91 (100), 77 (39), 56 (37). – $C_{14}H_{20}NO^+ ClO_4^-$ (317.7): ber. C 52.92, H 6.34, N 4.41; gef. C 52.71, H 6.49, N 4.40.

8a-Methyl-3-phenylperhydrooxazol[3,2-a]pyridin (**7b**)

A) Nach AV 1, jedoch mit 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, wird 1.00 g (4.9 mmol) **3b** in 40 mL H₂O dehydriert. Nach erschöpfender Extraktion mit CH_2Cl_2 und Trocknung wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Kugelrohr i. Vak. bei 160 °C/0.07 mbar destilliert. Farblose

Flüssigkeit. Ausb. 0.84 g (84 %). B) Aus einer ammoniakalischen Lösung von **6b** · ClO₄ durch erschöpfende Extraktion mit CH₂Cl₂. Sdp. 160 °C/0.07 mbar (Kugelrohr). – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃) [Diastereomere]: δ = 1.00–2.05 (m, 6 H, 6–8-H₂), überlagert: 1.20 (s, 0.6 H, CH₃), 1.47 (s, 2.4 H, CH₃), 2.45–3.05 (m, 2 H, 5-H₂), 3.45–4.46 (m, 3 H, 2-H₂ (überlagert), 3-H), 7.15–7.45 (m, 5 H, arom. H). – ¹H-NMR (80 MHz, CD₃OD) [Diastereomere]: δ = 1.00–2.10 (m, 6 H, 6–8-H₂), überlagert: 1.22 (s, 0.6 H, CH₃), 1.45 (s, 2.4 H, CH₃), 2.30–2.95 (m, 2 H, 5-H₂), 3.45–4.60 (m, 3 H, 2-H₂ (überlagert), 3-H), 7.15–7.34 (s', 5 H, arom. H); nach 24 h hat ein vollständiger Austausch der Protonen der Methylgruppe und der Protonen an C-8 gegen Deuterium stattgefunden. – MS (EI, 30 °C): *m/z* (%) = 217 (22) [M]⁺, 202 (65), 147 (17), 104 (100), 98 (12), 91 (51), 84 (37), 77 (62), 56 (67). – C₁₄H₁₉NO (217.2): ber. C 77.38, H 8.81, N 6.45; gef. C 77.68, H 9.01, N 6.72.

2,5-Dimethylpiperidin (**12**)

45.0 g (0.42 mol) 2,5-Dimethylpyridin werden in 300 mL Wasser gelöst, mit 56 mL konz. HCl versetzt und mit 7.0 g (5 %) Rhodium auf Kohle analog [14] 20 h bei 4 bar H₂ und 20 °C unter Schütteln hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i. Vak. das Lösungsmittel entfernt, in 10 N NaOH aufgenommen, das sich abscheidende Öl abgetrennt und im Feinvakuum destilliert. Farbloses Öl. Ausb. 37.1 g (78 %). Sdp. 138–140 °C. – IR (Film): ν = 3270 cm⁻¹ (NH). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.70–1.35 (m, 7 H, 5-CH₃, 2-CH₃, 4-H), 1.35–1.95 (m, 5 H, NH, 4-H, 3-H₂, 5-H), 2.00–3.20 (m, 3 H, 6-H₂, 2-H). – MS (EI, 25 °C): *m/z* (%) = 113 (55) [M]⁺, 98 (7), 56 (100). – C₇H₁₅N (113.2): ber. C 56.18, H 10.78, N 9.36; gef. C 55.93, H 10.75, N 9.21.

2-(2,5-Dimethylpiperidino)-1-phenylethanon (**14**)

30.0 g (0.27 mol) **12** und 41.0 g (0.27 mol) α-Chloracetophenon (**13**) werden unter Zusatz von 26.8 g (0.27 mol) Triethylamin in 250 mL Dioxan 2 h unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 250 mL Ether versetzt, vom ausgefallenen Triethylaminhydrochlorid abgetrennt, die Lösung i. Vak. eingeengt und im Feinvakuum destilliert. Farblose Flüssigkeit. Ausb. 51.5 g (84 %). Sdp. 129 °C/0.5 mbar. Als Hydrochlorid mit Schmp. 192 °C charakterisiert. – IR (KBr): ν = 2500 br (⁺NH), 1695 (C=O) cm⁻¹. – ¹H-NMR (80 MHz, [D₆]-DMSO) [Diastereomere]: δ = 0.75–1.07 (m, 3 H, 5'-CH₃), 1.08–2.37 (m, 8 H, 2'-CH₃, 4'-H₂, 3'-H₂, 5'-H), 2.69–3.94 (m, 3 H, 6'-H₂, 2'-H, teilweise überlagert vom H₂O-Signal), 4.81–5.20 (m, 2 H, 2-H₂), 7.38–7.88 (m, 3 H, *m/p*-aromat. H), 7.94–8.19 (m, 2 H, *o*-aromat. H), 9.6 (s' br, 0.3 H, ⁺NH), 10.0 (s' br, 0.7 H, ⁺NH). – MS (EI, 90 °C): *m/z* (%) = 231 (0.5) [M]⁺, 201 (0.5), 141 (22), 126 (100), 105 (33), 77 (37), 56 (56). –

C₁₅H₂₁NO · HCl (267.8): ber. C 67.28, H 8.28, N 5.23; gef. C 67.02, H 8.32, N 5.04.

2-(2,5-Dimethylpiperidino)-1-phenylethanol (**15**)

A) Aus 5.00 g (41.7 mmol) **1** und 9.40 g (83.4 mmol) **12**, entsprechend Darstellung von **3a**. Farbloses Öl. Ausb. 0.90 g (9.5 %). Sdp. 149 °C/0.8 mbar. B) Aus 40.0 g (0.17 mol) **14**, 13.0 g (0.34 mol) LiAlH₄ und 1 L absol. Ether, entsprechend Darstellung von **3b** aus **5**. Farbloses Öl. Sdp. 149 °C/0.8 mbar.

Durch fraktionierte Kristallisation des öligen Diastereomerengemischs kann ein Racemat **15/1** in ca. 95 % Diastereomeren-Reinheit isoliert werden. Schmp. 85 °C. – IR (KBr): ν = 3400 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, 3 H, 5'-CH₃), 1.05 (d, 3 H, 2'-CH₃), 1.10–1.85 (m, 5 H, 4'-H₂, 3'-H₂, 5'-H), 1.90–3.20 (m, 5 H, 6'-H₂, 2'-H, 2-H₂[AB]), 4.10 (s, 1 H, OH), 4.65 (dd, 1 H, 1-H [X]), 7.28 (s', 5 H, arom. H). – MS (EI, 90 °C): *m/z* (%) = 232 (0.5) [M-1]⁺, 215 (1), 200 (2), 126 (100), 77 (7), 56 (21). – C₁₅H₂₃NO (233.4): ber. C 77.14, H 9.93, N 6.00; gef. C 77.24, H 10.02, N 6.04.

2,5-Dimethyl-1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridiniumperchlorat (**16** · ClO₄)

2.00 g (8.6 mmol) **15/1** werden nach AV 1, jedoch mit 2.2 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, in 40 mL H₂O dehydriert und der Ansatz entsprechend der Darstellung von **6** · ClO₄ aufgearbeitet. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 2.20 g (77 %). Schmp. 114–115 °C. – IR (KBr): ν = 3240 (OH), 1670 (⁺N=C) cm⁻¹. – ¹H-NMR (60 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 0.95 (d, 3 H, 5-CH₃), 1.20–2.20 (m, 3 H, 4-H₂, 5-H), 2.42 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.75–3.15 (m, 2 H, 3-H₂), 3.20–4.30 (m, 4 H, 6-H₂, 1'-H₂ [AB]), 5.10 (dd, 1 H, 2'-H [X]), 5.40 (br, 1 H, OH), 7.38 (s', 5 H, arom. H). – MS (EI, 230 °C): *m/z* (%) = 231 (0.5) [M-1]⁺, 213 (9), 198 (4), 105 (98), 77 (100). – C₁₅H₂₂NO⁺ ClO₄⁻ (331.8): ber. C 54.30, H 6.68, N 4.22; gef. C 54.50, H 6.45, N 4.35.

6,8a-Dimethyl-2-phenylperhydrooxazolo[3,2-a]pyridin (**16**)

Aus dem Iminiumperchlorat **16** · ClO₄ wird durch erschöpfende Extraktion einer ammoniakalischen Lösung mit CH₂Cl₂, Einengen der vereinigten organischen Phasen und anschließender Kugelrohrdestillation bei 170 °C/0.07 mbar das Oxazolidin **16** als farbloses Öl erhalten, das sofort zur Synthese von **17** eingesetzt wird.

1-Phenyl-2-(2,2,5-trimethylpiperidino)ethanol (**17**)

Analog [15] werden 10.00 g (43.3 mmol) **16** mit dem aus 2.68 g (110 mmol) Mg und 15.6 g (110 mmol) Methyljodid in 70 mL absol. Ether hergestellten Grignard-Reagenz umgesetzt. Weiße Kristalle aus Ethanol. Ausb. 8.20 g (77 %). Schmp. 34–43 °C. Es liegt ein Diastereomerengemisch von

95 : 5 vor. Durch fraktionierte Kristallisation aus Ethanol kann eine Diastereomeren-Reinheit > 98 % erreicht werden. Ausb. 6.10 g (57 %). Schmp. 58 °C. – IR (KBr): $\nu = 3440 \text{ cm}^{-1}$ (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (s, 3 H, 2'- CH_3), 0.91 (d, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$, 3 H, 5'- CH_3), 1.13 (s, 3 H, 2'- CH_3), 1.21–1.68 (m, 5 H, 3'- H_2 , 4'- H_2 , 5'-H), 1.85–2.95 (m, 4 H, 6'- H_2 , 2- H_2 [AB]), 4.45 (s, 1 H, OH), 4.62 (dd, $^3J_{\text{XA}} = 3.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{XB}} = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H [X]), 7.10–7.45 (m, 5 H, arom. H). – MS (EI, 30 °C): m/z (%) = 246 (0.5) $[\text{M}-1]^+$, 229 (1), 214 (5), 140 (83), 126 (62), 105 (42), 91 (34), 77 (98), 56 (100). – $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$ (247.4): ber. C 77.68, H 10.19, N 5.66; gef. C 77.50, H 10.16, N 5.84. Untersuchung des Diastereomerenverhältnisses. HPLC: Säule: RP 18 Lichrosorb 5 μm (Merck), 250 · 4 mm. Fließmittel: Acetonitril/Essigsäure/Isopropanol/Triethylamin/Wasser (49 : 0.1 : 49 : 0.1 : 1.8). Fluss: 1.5 mL min^{-1} . $R_t = 3.45 \text{ min}$ (**17**); 4.48 min (Diastereomere Verunreinigung).

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-3,6,6-trimethylpiperidin-2 (18a/18b)

1.00 g (4 mmol) **17** werden nach AV 1, jedoch mit 6 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, in 40 mL H_2O dehydriert. Nach Aufarbeitung resultiert ein farbloses, öliges Diastereomeren-gemisch aus **18a** und **18b**. Ausb. 0.70 g (67 %).

18a: Aus dem Gemisch durch fraktionierte Kristallisation rein gewonnen. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 0.23 g (22 %). Schmp. 91 °C. – IR (KBr): $\nu = 3360$ (OH), 1605 (NC=O) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13$ (s, 3 H, 6- CH_3), 1.32 (d, $^3J = 7 \text{ Hz}$, 3 H, 3- CH_3), 1.37 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.41–2.04 (m, 4 H, 4- H_2 , 5- H_2), 2.25–2.65 (m, 1 H, 3-H), 3.21 (dd, $^3J_{\text{AX}} = 2.2 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{AM}} = 14.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H [A]), 3.89 (dd, $^3J_{\text{MX}} = 8.9 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{MA}} = 14.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H [M]), 4.85 (dt', $^3J_{\text{XM}} = 8.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{XA}} = 2.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{X,OH}} = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H [X]), 5.82 (d, $^3J_{\text{OH,X}} = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 7.15–7.55 (m, 5 H, arom. H). – MS (EI, 65 °C): m/z (%) = 260 (0.5) $[\text{M}-1]^+$, 243 (24), 154 (69), 140 (57), 126 (63), 77 (70), 70 (86), 56 (83), 42 (100). – $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (261.4): ber. C 73.53, H 8.87, N 5.36; gef. C 73.43, H 8.84, N 5.43.

18b: Die Mutterlauge aus der Darstellung von **18a** wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand wiederholt säulenchromatographisch an Kieselgel [Länge: 90 cm, Durchmesser 3 cm; Fließmittel: Toluol/Cyclohexan/Ethylacetat (16 : 42 : 42)] behandelt und **18b** angereichert. Die entsprechenden Fraktionen werden durch präparative Schichtchromatographie auf Kieselgelplatten (Schichtdicke: 2 mm) gereinigt. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 0.03 g (3 %). Schmp. 66 °C. – IR (KBr): $\nu = 3240$ (OH), 1600 (NC=O) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (s, 3 H, 6- CH_3), 1.26 (d, $^3J = 7 \text{ Hz}$, 3 H, 3- CH_3), 1.42 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.52–1.99 (m, 4 H, 4- H_2 , 5- H_2), 2.20–2.70 (m, 1 H, 3-H), 3.05 (dd, $^3J_{\text{AX}} = 1.9 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{AM}} = 14.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H [A]), 3.98 (dd, $^3J_{\text{MX}} = 9.4 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{MA}} = 14.6 \text{ Hz}$,

1 H, 1'-H [M]), 4.85 (dd, $^3J_{\text{XM}} = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{XA}} = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H [X]), 6.10 (br, 1 H, OH), 7.15–7.55 (m, 5 H, arom. H). – MS (EI, 65 °C): m/z (%) = 260 (0.5) $[\text{M}-1]^+$, 243 (27), 154 (68), 140 (49), 126 (61), 77 (69), 70 (86), 56 (82), 42 (100). – $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (261.4): ber. C 73.53, H 8.87, N 5.36; gef. C 73.27, H 8.82, N 5.37.

2-(4-Methylpiperidino)-1-phenylethanol (19)

Aus 2.00 g (16.6 mmol) **1** und 2.45 g (25 mmol) 4-Methylpiperidin analog [2, 3]. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 2.52 (69 %). Schmp. 87–88 °C. – IR (KBr): $\nu = 3140 \text{ cm}^{-1}$ (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (d, $^3J = 4.3 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 1.14–1.75 (m, 5 H, 3'- H_2 , 5'- H_2 , 4-H'), 1.88–2.57 (m, 4 H, 2- H_2 [AB], 2'- H_{ax} , 6'- H_{ax}), 2.69–2.84 (m, 1 H, #2'- H_{eq}), 3.04–3.20 (m, 1 H, #6'- H_{eq}), 4.20 (s, 1 H, OH), 4.71 (dd, $^3J_{\text{XA}} = 5.6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{XB}} = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H [X]), 7.33 (s', 5 H, arom. H); # austauschbar. – MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 219 (0.5) $[\text{M}]^+$, 202 (6), 112 (100), 105 (31), 98 (10), 77 (57), 56 (42). – $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ (219.2): ber. C 76.67, H 9.65, N 6.39; gef. C 76.48, H 9.69, N 6.10. HPLC des Rohprodukts bezüglich des Stellungsisomers 2-(4-Methylpiperidino)-2-phenylethanol (**20**): Säule: Hypersil ODS 5 μm (Knauer), 250 · 4 mm. Fließmittel: Ammoniak/MeOH/Triethylamin/ H_2O (0.25 : 56.25 : 0.5 : 43). Fluss: 1 mL min^{-1} . $R_t = 23.64 \text{ min}$ (**19**); $R_t = 17.05 \text{ min}$ (**20**).

R(-)-2-(4-Methylpiperidino)-1-phenylethanol [R(-)-19]

Darstellung aus 2.00 (16.6 mmol) R(-)-**1** [21] und 2.45 g (25 mmol) 4-Methylpiperidin. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 2.45 g (67 %). Schmp. 99 °C. Optische Drehung: $[\alpha] = -54.6^\circ$ ($c = 0.6$ in Ethanol). – $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ (219.2): ber. C 76.67, H 9.65, N 6.39; gef. C 76.50, H 9.64, N 6.25.

S(+)-2-(4-Methylpiperidino)-1-phenylethanol [S(+)-19]

Darstellung aus 2.00 (16.6 mmol) S(+)-**1** [22] und 2.45 g (25 mmol) 4-Methylpiperidin. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 2.56 g (70 %). Schmp. 99 °C. Optische Drehung: $[\alpha] = +54.7^\circ$ ($c = 0.3$ in Ethanol). – $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ (219.2): ber. C 76.67, H 9.65, N 6.39; gef. C 76.61, H 9.75, N 6.56.

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-methylpiperidin-2 (21)

1.00 g (4.6 mmol) **19** werden nach AV 1, jedoch mit 6 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA, in 40 mL H_2O dehydriert. Nach Aufarbeitung wird das Lactam **21** in CH_2Cl_2 zur Entfernung von Polymerisationsprodukten über eine Säule (Al_2O_3 , neutral, aktiviert nach Brockmann I, Länge 10 cm, Durchmesser 1.5 cm) gegeben. Um das Diastereomerenverhältnis nicht

zu verändern, wird auf weitere Reinigungsprozesse verzichtet. Lediglich für die Elementaranalyse erfolgt eine Umkristallisation. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 0.84 g (79 %). Schmp. 97 °C. – IR (KBr): $\nu = 3360$ (OH), 1620 (NC=O) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3) [Diastereomere]: $\delta = 0.96$ (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1.8 H, CH_3), 1.00 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1.2 H, CH_3), 1.10–2.63 (m, 5 H, 5- H_2 , 4-H, 3- H_2), 2.70–3.91 (m, 4 H, 6- H_2 , 1'- H_2 [AB]), 4.22 (s', 1 H, OH), 5.00 (pent', 1 H, 2'-H [X]), 7.10–7.45 (m, 5 H, arom. H). – MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 234 (1) $[\text{M}+1]^+$, 215 (6), 200 (4), 127 (100), 98 (33), 77 (17), 56 (21). – $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (233.2): ber. C 72.07, H 8.21, N 6.00; gef. C 72.04, H 8.35, N 6.00.

*RS*¹/*RR*¹ 1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-methylpiperidon-2 (*RS*¹/*RR*¹-21)

Aus *R*(-)-19: Dehydrierung und Aufarbeitung analog 21. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 0.81 g (76 %). Schmp. 96–99.5 °C. Optische Drehung: $[\alpha] = +4.1^\circ$ bis $[\alpha] = -3.8^\circ$ ($c = 0.5$ – 0.7 in Ethanol). – $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (233.2): ber. C 72.07, H 8.21, N 6.00; gef. C 72.37, H 8.31, N 5.93.

*SS*¹/*SR*¹ 1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-methylpiperidon-2 (*SS*¹/*SR*¹-21)

Aus *S*(+)-19: Dehydrierung und Aufarbeitung analog 21. Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 0.79 g (74 %). Schmp. 94–99 °C. Optische Drehung: $[\alpha] = -5.7^\circ$ bis $[\alpha] = +2.1^\circ$ ($c = 0.4$ – 0.6 in Ethanol). – $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (233.2): ber. C 72.07, H 8.21, N 6.00; gef. C 72.01, H 8.30, N 5.89.

1-(4-Methylpiperidino)-2-propanol (22)

Aus 6.00 g (38.7 mmol) 1-(4-Methylpiperidino)-2-propanon, das aus Chloraceton und 4-Methylpiperidin hergestellt und als farbloses Öl vom Sdp. 150 °C/0.1 mbar (Kugelrohr) erhalten wird, erfolgt durch Reduktion mit 2.94 g (78 mmol) LiAlH_4 in 100 mL absol. Ether die Bildung von 22. Farbloses Öl. Ausb. 5.40 g (89 %). Sdp. 160 °C/0.07 mbar (Kugelrohr). Schmp. des Hydrochlorids 102 °C. – IR (Film): $\nu = 3400$ cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $^3J = 2.1$ Hz, 3 H, 4'- CH_3), 1.11 (d, $^3J = 6$ Hz, 3 H, 2- CH_3), 1.20–2.39 (m, 9 H, 3'- H_2 , 5'- H_2 , 4'-H, 1- H_2 , 2'- H_{ax} ,

6'- H_{ax}), 2.55–3.14 (m, 2 H, 2'- H_{eq} , 6'- H_{eq}), 3.45 (s', 1 H, OH), 3.50–4.00 (m, 1 H, 2-H). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 0.86$ (d, $^3J = 4.3$ Hz, 3 H, 4'- CH_3), 1.00 (d, $^3J = 6$ Hz, 3 H, 3- H_3), 1.07–2.19 (m, 9 H, 3'- H_2 , 5'- H_2 , 4'-H, 1- H_2 , 2'- H_{ax} , 6'- H_{ax}), 2.61–2.95 (d', 2 H, 2'- H_{eq} , 6'- H_{eq}), 3.45–3.95 (m, 1 H, 2-H), 4.15 (d, $^3J = 6$ Hz, 1 H, OH). – MS (EI, 30 °C): m/z (%) = 157 (4) $[\text{M}]^+$, 112 (100), 70 (35), 56 (31). – $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (193.7): ber. C 55.80, H 10.41, N 7.23; gef. C 55.52, H 10.54, N 7.33.

2-(4-Methylpiperidino)ethanol (23)

Aus 5.00 g (28.9 mmol) 2-(4-Methylpiperidino)essigsäureethylester, der aus 2-Chloressigsäureethylester und 4-Methylpiperidin hergestellt und als farbloses Öl vom Sdp. 150 °C/0.1 mbar (Kugelrohr) erhalten wird, erfolgt durch Reduktion mit 4.40 g (116 mmol) LiAlH_4 in 100 mL absol. Ether die Bildung von 23. Farbloses Öl. Ausb. 3.50 g (85 %). Sdp. 160 °C/0.07 mbar (Kugelrohr). Schmp. des Hydrochlorids 124 °C. – IR (Film): $\nu = 3350$ cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $^3J = 4.5$ Hz, 3 H, 4'- CH_3), 1.06–1.72 (m, 5 H, 3'- H_2 , 5'- H_2 , 4'-H), 2.04 (t', 2 H, 2'- H_{ax} , 6'- H_{ax}), 2.42–2.56 (m, 2 H, 2- H_2), 2.74–3.20 (m, 3 H, 2'- H_{eq} , 6'- H_{eq} , OH), 3.58 (t, 2 H, 1- H_2). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 0.86$ (d, $^3J = 4.4$ Hz, 3 H, 4'- CH_3), 0.95–1.60 (m, 5 H, 3'- H_2 , 5'- H_2 , 4'-H), 1.76–2.04 (m, 2 H, 2'- H_{ax} , 6'- H_{ax}), 2.32 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2 H, 2- H_2), 2.60–2.95 (m, 2 H, 2'- H_{eq} , 6'- H_{eq}), 3.15–3.65 (m, 2 H, 1- H_2 , nach D_2O -Austausch: t, $^3J = 6.4$ Hz), 4.29 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 1 H, OH). – MS (EI, 30 °C): m/z (%) = 143 (4) $[\text{M}]^+$, 125 (2), 112 (100), 98 (4), 71 (24), 56 (13). – $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (179.7): ber. C 53.47, H 10.10, N 7.79; gef. C 53.43, H 10.26, N 7.97.

Dank

Herrn Dr. A. Steigel, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität Düsseldorf, danken wir für die Aufnahme von NMR-Spektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

- [1] H. Möhrle, *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 658–663.
 [2] H. Möhrle, T. Berkenkemper, *Z. Naturforsch.* **2002**, 57b, 435–443.
 [3] H. J. Roth, A. Brandau, *Arch. Pharm.* **1959**, 292, 761–777.
 [4] H. Möhrle, R. Feil, *Arch. Pharm.* **1968**, 301, 904–910.
 [5] H. Möhrle, R. Feil, *J. Chromatogr.* **1968**, 34, 264–265.
 [6] H. Möhrle, *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 379–384.
 [7] J. Sauer, A. Mielert, D. Lang, D. Peter, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 1435–1445.

- [8] R. E. Valters, F. Fülöp, D. Korbonits, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, 66, 1–71.
 [9] G. A. Berchtold, G. F. Uhlig, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1459–1462.
 [10] R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2494–2507.
 [11] T. Fujii, S. Yoshifujii, K. Michishita, M. Mitsukuchi, K. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 2695–2704.
 [12] T. Fujii, M. Ohba, M. Tsuchida, K. Saito, Y. Hirano, J. Sakaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 496–507.

- [13] H. Möhrle, H. Weber, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 368–376.
- [14] M. Freifelder, R. W. Mattoon, Y. H. Ng, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3730–3732.
- [15] H. Möhrle, M. Gehlen, *Arch. Pharm.* **1992**, *325*, 335–340.
- [16] J. B. Lambert, R. G. Keske, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 620–622.
- [17] D. Martin, A. Weise, H.-J. Niclas, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 340–357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 318–334.
- [18] J. C. Davis (Jr.), K. K. Deb, *Adv. Magn. Reson.* **1970**, *4*, 201–270.
- [19] T. Berkenkemper, *Dissertation*, Universität Düsseldorf, **1989**.
- [20] H. Möhrle, P. Gundlach, *Arch. Pharm.* **1969**, *302*, 291–296.
- [21] M. Imuta, K. Kawai, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3352–3355.
- [22] P. L. Robinson, C. N. Barry, S. W. Bass, S. E. Jarvis, S. A. Evans (Jr.), *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5396–5398.