

Stereoselektive Synthese neuer zentral wirksamer Tricyclen vom Benzomorphan-Typ mit 2-Phenylethylamin Partialstruktur

Bernhard Wunsch*, Georg Höfner und Gerd Bauschke

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, 8000 München 2

Eingegangen am 10. August 1992

Die Addition des mit LDA deprotonierten Glycinesters **6** an das Homophthalaldehydmonoacetal **5** liefert den β -Hydroxyester **7**, der sich nach Reduktion zu den racemischen 2,6-Epoxy-3-benzoxocin-5-aminen (+/-)-**12** und (+/-)-**13** cyclisieren läßt. Die Schlüsselverbindungen für die Gewinnung von **12** und **13** in enantiomerenreiner Form sind die Hydroxyacetale (*R,S,R*)-**22** und (*R,S,S*)-**23**: (*R,S,R*)-**22** läßt sich stereoselektiv durch Addition der Aryllithiumverbindung **21b** bzw. der Aryltitanverbindung **21c** an das neue Serinal-Äquivalent (*R,S*)-**20** gewinnen; die Reduktion des Ketons (*R,S*)-**24** mit LiAlH_4 bei -78°C führt überwiegend (>95%) zu dem diastereomeren Hydroxyacetal (*R,S,S*)-**23**. Mit Säure werden (*R,S,R*)-**22** und (*R,S,S*)-**23** in die tricyclischen Urethane (*S,S,R*)-**25** und (*R,S,S*)-**30** überführt, die sich zu den Dimethylaminen (*S,S,R*)-**12** und (*R,S,S*)-**13** reduzieren und methylieren lassen (*ee* > 97%). Analog werden die enantiomeren Amine (*R,R,S*)-**12** und (*S,R,R*)-**13** ausgehend von (*R*)-Serin dargestellt. Die relative Konfiguration von (*R,S,R*)-**22** wird mit Hilfe von Molecular Dynamics Rechnungen (Sybyl 5.4) in Kombination mit NOE-Messungen bewiesen. Nach Applikation beider Enantiomere von **12**, **13**, **27** und **32** lassen sich bei Mäusen typische Symptome für eine zentrale Dämpfung beobachten. Im Essigsäure Writhing-Test sind (*S,S,R*)-**12**, (*S,R,R*)-**13**, (*R,S,S*)-**13**, (*S,S,R*)-**27**, (*R,R,S*)-**27** und (*R,S,S*)-**32** stark analgetisch wirksam mit ED_{50} -Werten in der Größenordnung des ED_{50} -Wertes von Tramadol-HCl.

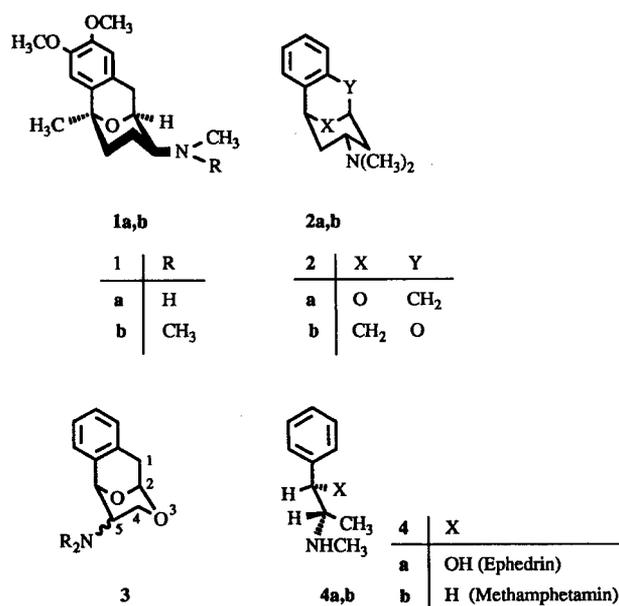
Stereoselective Synthesis of Novel Centrally Active Benzomorphan-Type Tricycles with 2-Phenylethylamine Substructure

Addition of the LDA-deprotonated glycine ester **6** to the homophthalaldehyde monoacetal **5** yields the β -hydroxyester **7** which is cyclized after reduction to give the racemic 2,6-epoxy-3-benzoxocin-5-aminens (+/-)-**12** and (+/-)-**13**. The key intermediates for the synthesis of **12** and **13** in enantiomerically pure form are the hydroxyacetals (*R,S,R*)-**22** and (*R,S,S*)-**23**: (*R,S,R*)-**22** is stereoselectively prepared by addition of the aryllithium-compound **21b** or the aryltitan-compound **21c** to the new serinal equivalent (*R,S*)-**20**; reduction of the ketone (*R,S*)-**24** with LiAlH_4 at -78°C affords the diastereomeric hydroxyacetal (*R,S,S*)-**23** predominantly (>95%). With acid (*R,S,R*)-**22** and (*R,S,S*)-**23** are transformed into the tricyclic urethanes (*S,S,R*)-**25** and (*R,S,S*)-**30**, which are reduced and methylated to yield the dimethylamines (*S,S,R*)-**12** and (*R,S,S*)-**13** (*ee* > 97%), respectively. Analogously the enantiomeric amines (*R,R,S*)-**12** and (*S,R,R*)-**13** are prepared starting from (*R*)-serine. The relative configuration of (*R,S,R*)-**22** is confirmed by molecular dynamics calculations (Sybyl 5.4) combined with NOE-measurements. Symptoms typical for sedation are observed after application of both enantiomers of **12**, **13**, **27**, and **32** to mice. In the acetic acid writhing test (mouse) (*S,S,R*)-**12**, (*S,R,R*)-**13**, (*R,S,S*)-**13**, (*S,S,R*)-**27**, (*R,R,S*)-**27**, and (*R,S,S*)-**32** exhibit strong analgesic effects with ED_{50} -values in the range of the ED_{50} -value of tramadol-HCl.

Tricyclen vom Benzomorphan-Typ, die statt des Stickstoffatoms *im* Ringsystem eine Aminogruppe *am* Ringsystem tragen, können starke Wirkungen auf das Zentralnervensystem ausüben. Beispielsweise wirken die Epoxybenzocyclooctenamine **1** und **2a** zentral dämpfend und analgetisch, wobei die im Writhing-Test (Maus) für **1a** und **2a** ermittelten ED_{50} -Werte in der Größenordnung des ED_{50} -Wertes von Tramadol liegen^{1,2}. Das zu **2a** regioisomere Methanobenzoxocinamin **2b** ist dagegen anxiolytisch und antikonvulsiv wirksam³. Wir berichten hier über die diastereoselektive Darstellung und die ZNS-Effekte der 2,6-Epoxy-3-benzoxocin-5-amine **3** in racemischer und enantiomerenreiner Form, bei denen außer der tricyclischen Benzomorphanstruktur die 1-Phenyl-2-propanamin-Partialstruktur der zentralerregenden Amine Ephedrin (**4a**) und Methamphetamin (**4b**) erkennbar ist.

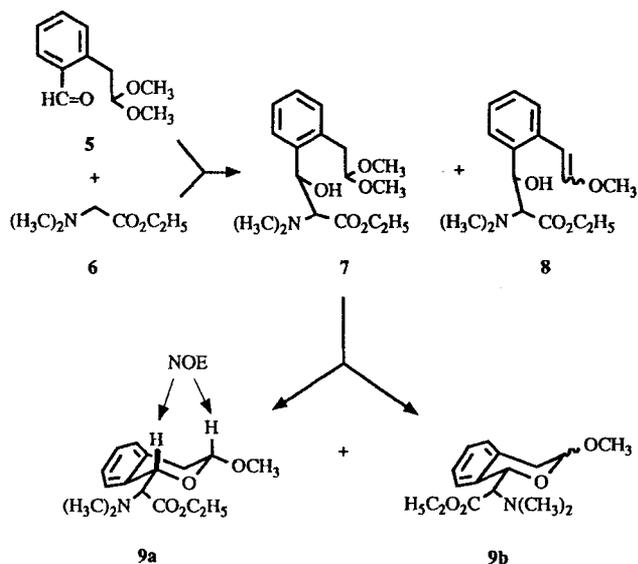
Chemische Untersuchungen

Zur Gewinnung der tricyclischen Amine vom Typ **3** als Racemate wurde im 1. Schritt das mit LDA erzeugte Enolat des Glycinesters **6** an das Homophthalaldehydmonoacetal **5**⁴ addiert, so daß wir den α -Amino- β -hydroxyester **7** als 2:1-Diastereomergemisch erhielten. Als Nebenprodukt (2.5% Ausb.) ließ sich der Enolether **8** isolieren, dessen Entstehung mit einer Deprotonierung an der benzylicen



Schema 1

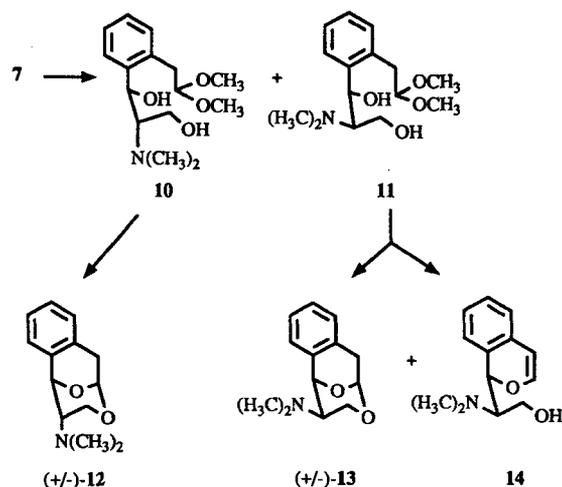
Position gefolgt von Methanolat-Eliminierung erklärbar ist. Mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol cyclisierte **7** zu einem Gemisch der (2-Benzopyran-1-yl)-aminosäureester **9**, aus dem sich **9a** durch Chromatographie und Kristallisation abtrennen ließ. Ein positiver Kern-Overhauser-Effekt zwischen H-1 und H-3 des 2-Benzopyranrings beweist die *cis*-Konfiguration von **9a**.



Schema 2

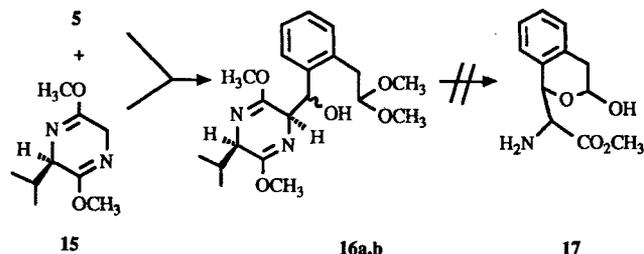
Ursprünglich geplant war, den Ester **9** zum Alkohol zu reduzieren und diesen zu den Tricyclen **3** zu cyclisieren. Nachdem jedoch die Reduktion des α -Amino- β -hydroxyesters **7** zu den Dihydroxyacetalen **10** und **11** mit guter Ausbeute gelang und sich zudem die Diastereomere **10** und **11** sehr einfach trennen ließen (nach Zugabe von Diisopropylether zur Diastereomerenmischung kristallisierte **10** aus, **11** blieb in der Mutterlauge), verzichteten wir auf den umständlicheren und diastereomerenreichen Weg über die 2-Benzopyrane **9**. Zur zweifachen intramolekularen Umacetalisierung von **10** und **11** zu den Epoxybenzoxocinen (+/-)-**12** bzw. (+/-)-**13** war ein Überschuß (2.8 Äquivalente) *p*-Toluolsulfonsäure nötig. Auffällig war dabei, daß sich (+/-)-**12** - der Tricyclus mit axial ständiger Dimethylamino-gruppe - ohne erkennbare Nebenprodukte und in hoher Ausb. (87%) bildete, während bei der Cyclisierung von **11** zu dem diastereomeren Amin (+/-)-**13**, bei dem die Dimethylamino-gruppe äquatorial angeordnet ist, die Ausbeute nur 34% betrug und der Benzopyranylethanol **14** als Nebenprodukt (11%) isolierbar war.

Nachdem die Amine (+/-)-**12** und (+/-)-**13** bei Mäusen zentral dämpfend und analgetisch wirksam waren (Pharmakol. Untersuchungen), sollten die Enantiomere von (+/-)-**12** und (+/-)-**13** getrennt auf ZNS-Aktivität geprüft werden. Zur Gewinnung dieser Enantiomere versuchten wir zunächst die von Schöllkopf entwickelte Bislactimether Methode zur asymmetrischen Synthese von α -Aminosäuren⁵. Die Addition des mit *n*-Butyllithium deprotonierten (*R*)-Dihydropyrazins **15** an den Aldehyd **5** lieferte die



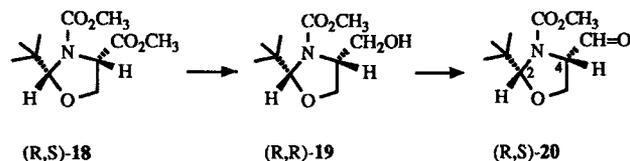
Schema 3

chromatographisch trennbaren Hydroxyacetalen **16a** und **16b**, die sich an der Konfiguration des benzylichen Asymmetrie-zentrums unterscheiden. Alle Versuche jedoch, die Pyrazin-Derivate **16** zu α -Aminosäureestern (z.B. **17**) unter Standard- (verd. HCl) oder modifizierten Bedingungen zu hydrolysieren, blieben erfolglos.



Schema 4

Als Alternative planten wir die Umsetzung des Bromacetals **21** nach Brom/Lithium-Austausch mit einem Serinal-Äquivalent. In der Lit. sind eine Reihe Serinal-Äquivalente beschrieben⁶, von denen das (*S*)-(-)-(1,1-Dimethylethyl)-4-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidin-carboxylat (94% ee), das von Garner und Park^{6c} eingeführt wurde, am häufigsten verwendet wird. Dieses Serinal-Äquivalent wird durch Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion des entspr. Esters gewonnen und enthält noch ca. 5 % dieses Ausgangsesters, der chromatographisch abgetrennt werden muß^{6c}.

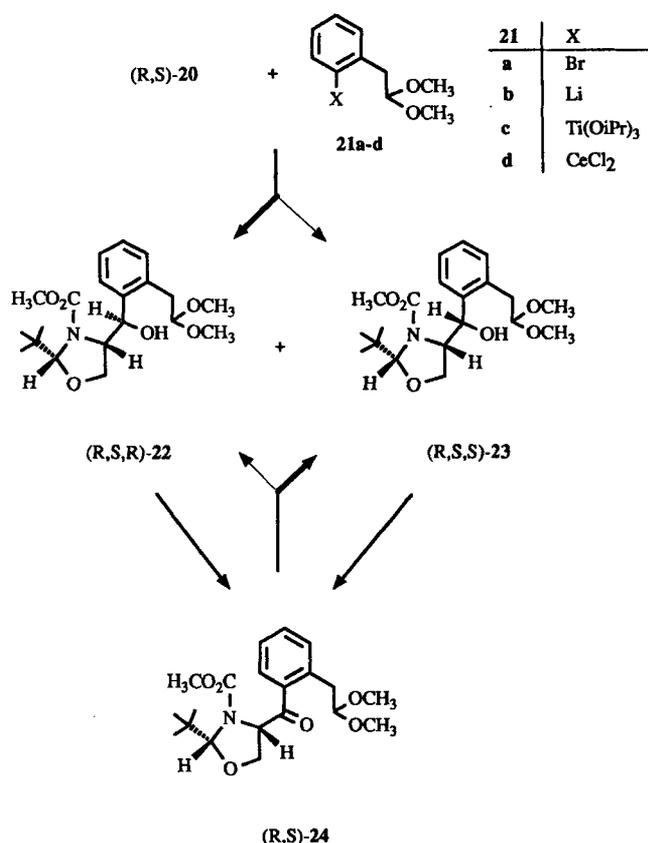


Schema 5

Ausgehend von dem leicht zugänglichen, kristallinen Diester (*R,S*)-**18**⁷ haben wir eine Synthese für das bisher unbekannte, enantiomerenreine Serinal-Äquivalent (*R,S*)-**20**

ausgearbeitet: Die Reduktion des Diesters (*R,S*)-**18** mit LiBH_4 führte chemoselektiv zum Alkohol (*R,R*)-**19**, der sich mit Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid (*Swern*-Oxidation)⁸⁾ zum diastereomeren- und enantiomerenreinen Aldehyd (*R,S*)-**20** oxidieren ließ. Diese zweistufige Reaktion verlief sauberer (keine Nebenprodukte) und mit höherer Ausbeute [70-85% bezogen auf den Diester (*R,S*)-**18**] als die direkte Reduktion des Diesters (*R,S*)-**18** mit Diisobutylaluminiumhydrid, bei der die Ausbeute an Aldehyd (*R,S*)-**20** maximal 30% betrug. Dies liegt daran, daß der Aldehyd (*R,S*)-**20** teilweise durch Diisobutylaluminiumhydrid weiter bis zum Alkohol (*R,R*)-**19** reduziert wird, so daß der Ester (*R,S*)-**18** übrigbleibt. Bei der Oxidation des Alkohols (*R,R*)-**19** mit Cr(VI)-Salzen (Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat) statt mit Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid ließ sich eine teilweise Epimerisierung des Aldehyds (*R,S*)-**20** sowie ein Absinken der Ausbeute unter 50% beobachten.

Die Verwendung des Aldehyds (*R,S*)-**20** als Serinaläquivalent bietet folgende Vorteile: 1. Die Synthese des diastereomeren- und enantiomerenreinen Esters (*R,S*)-**18**, der sich einfach und effizient durch Umkristallisieren reinigen läßt, ist sehr einfach und in großem Maßstab (100-400 g) durchführbar^{7b)}; 2. die Überführung des Esters (*R,S*)-**18** in den Aldehyd (*R,S*)-**20** gelingt in hervorragender Ausbeute. (*R,S*)-**20** läßt sich durch Destillation diastereomeren- und enantiomerenrein gewinnen, eine weitere chromatographische Reinigung ist nicht nötig; 3. der Einbau eines zusätzlichen Asymmetriezentrums in 2-Stellung des Oxazolidinrings läßt eine bei der Reaktion mit Nucleophilen (Basen) eventuell auftretende Epimerisierung in 4-Stellung des Aldehyds (*R,S*)-**20** am Auftreten von Diastereomeren leicht erkennen.

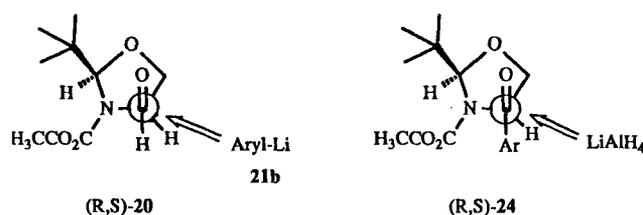


Schema 6

Mit *n*-Butyllithium ließ sich das Bromatom des Bromacetals **21a** gegen Li austauschen. Bei der nachfolgenden Umsetzung des Aldehyds (*R,S*)-**20** mit der so erzeugten Aryllithiumverbindung **21b** wurde die *re*- und die *si*-Seite der Formylgruppe im Verhältnis 88:12 angegriffen (Umsatz > 95%), so daß das Hydroxyacetal (*R,S,R*)-**22** als Hauptisomer entstand. Eine leichte Verbesserung der Diastereoselektivität auf 92:8 [(*R,S,R*)-**22**:(*R,S,S*)-**23**] ließ sich durch Ummetallierung der Aryllithium-Verbindung **21b** mit $\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ zur Aryltitanverbindung **21c** erreichen⁹⁾. Allerdings sank dabei der Umsatz auf 30%; mit der Arylcerverbindung **21d**¹⁰⁾ reagierte der Aldehyd (*R,S*)-**20** überhaupt nicht mehr.

Zur selektiven Gewinnung des Nebenisomers (*R,S,S*)-**23** wurde das Diastereomeregemisch (*R,S,R*)-**22**/(*R,S,S*)-**23** mit Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid⁸⁾ zum Keton (*R,S*)-**24** oxidiert und anschließend wieder reduziert. Dabei wurde die Ketogruppe des Ketons (*R,S*)-**24** wie die Formylgruppe des Aldehyds (*R,S*)-**20** überwiegend von der *re*-Seite angegriffen, so daß jetzt das Hydroxyacetal (*R,S,S*)-**23** als Hauptprodukt isolierbar war: Mit LiBH_4 in THF (19 h, 20°C) entstanden die beiden Hydroxyacetale (*R,S,R*)-**22** und (*R,S,S*)-**23** im Verhältnis 38:62, LiAlH_4 in THF (4 h, -78°C) führte zu (*R,S,R*)-**22** und (*R,S,S*)-**23** im Verhältnis <5:>95.

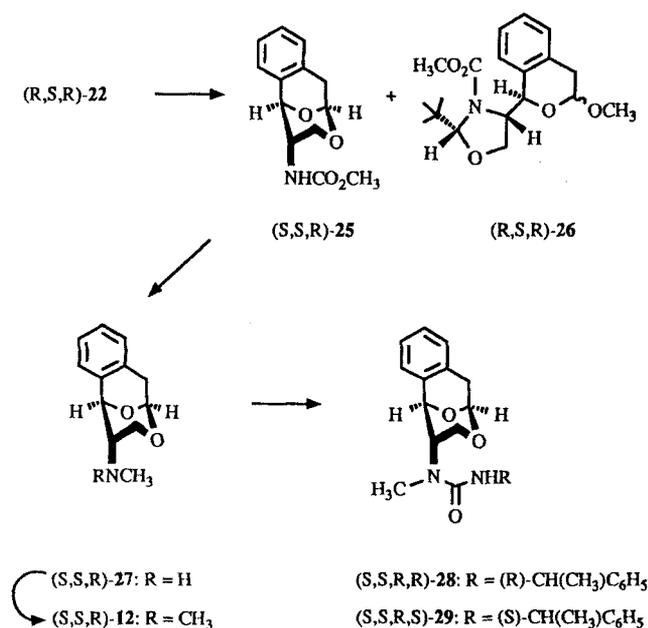
FELKIN-ANH-MODELL



Schema 7

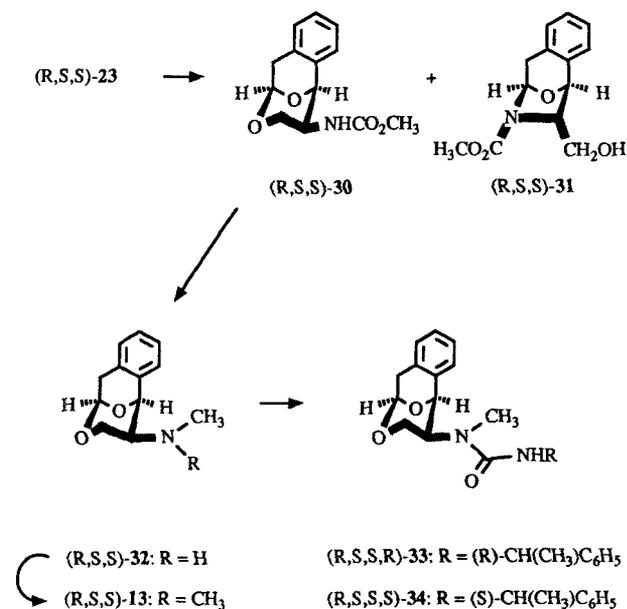
Mit dieser LiAlH_4 -Reduktion des Ketons (*R,S*)-**24** und der Addition der Phenyllithium-Verbindung **21b** an den Aldehyd (*R,S*)-**20** hatten wir zwei effiziente Verfahren zur selektiven Gewinnung der beiden Hydroxyacetale (*R,S,S*)-**23** und (*R,S,R*)-**22** gefunden. Die Diastereoselektivität beider Umsetzungen, d.h. der überwiegende Angriff des Nucleophils **21b** bzw. LiAlH_4 an der *re*-Seite der Carbonylverbindungen (*R,S*)-**20** bzw. (*R,S*)-**24** läßt sich mit dem *Felkin-Anh*-Modell erklären (Schema 7)¹¹⁾.

Die direkte Überführung des Hydroxyacetals (*R,S,R*)-**22** in das tricyclische Urethan (*S,S,R*)-**25** gelang mit *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol, das 5% Methanol enthielt. Als Nebenprodukt ließ sich dabei das 2-Benzopyran (*R,S,R*)-**26** isolieren, bei dem der Oxazolidinring noch intakt ist. Eine geringfügige Verbesserung der Ausbeute an (*S,S,R*)-**25** (56%) erzielten wir durch Umsetzung von (*R,S,R*)-**22** in siedendem Methanol. Die Reduktion des Urethans (*S,S,R*)-**25** mit LiAlH_4 lieferte dann das tricyclische Methylamin (*S,S,R*)-**27**, das sich mit Formaldehyd/ NaBH_3CN ¹²⁾ zum *tert.* Amin (*S,S,R*)-**12** methylieren ließ. Durch Umsetzung des Methylamins (*S,S,R*)-**27** mit



Schema 8

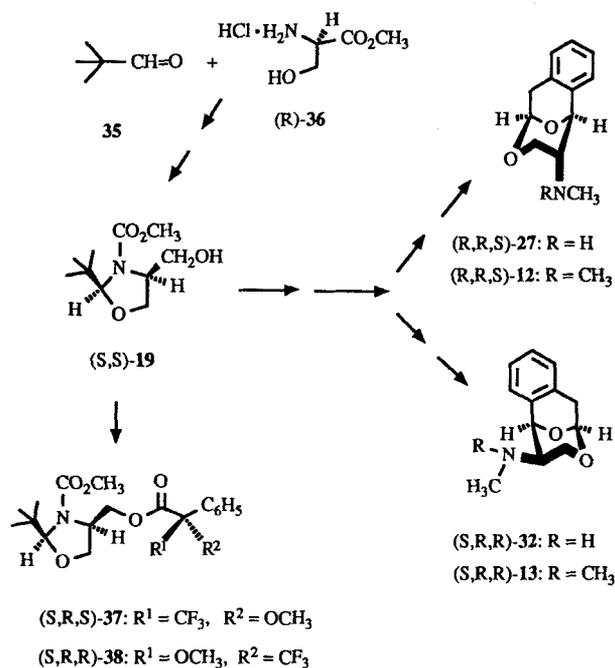
(R)-(+)- und (S)-(-)-1-Phenylethylisocyanat zu den Harnstoff-Derivaten (S,S,R,R)-28 bzw. (S,S,R,S)-29 wurde die Enantiomerenreinheit kontrolliert (Abschnitt Stereochemie).



Schema 9

Problematischer verlief dagegen die Umwandlung des diastereomeren Hydroxyacetals (R,S,S)-23 in das tricyclische Urethan (R,S,S)-30, da in siedendem Benzol mit und ohne Methanolzusatz stets das Benzazepin (R,S,S)-31 dominierte. Durch stufenweise Führung der Reaktion, d.h. 1. Umsetzung des Hydroxyacetals (R,S,S)-23 mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol bei Raumtemp. (intramolekulare

Umacetalisierung zum 2-Benzopyran), 2. Rückflußerhitzen in Methanol (Aufspaltung des Oxazolidinrings) und schließlich 3. Erhitzen in Chloroform nach Entfernung von Methanol (erneute intramolekulare Umacetalisierung) ließ sich die Ausbeute des Urethans (R,S,S)-30 auf 50% steigern und die Nebenreaktion zum Benzazepin (R,S,S)-31 auf 34% zurückdrängen.- Die LiAlH₄-Reduktion des tricyclischen Urethans (R,S,S)-30 sowie die nachfolgende Methylierung des sek.amins (R,S,S)-32 mit Formaldehyd und NaBH₃CN führten dann zum *tert.* Amin (R,S,S)-13. Wie beim axialen Methylamin (S,S,R)-27 wurde die Enantiomerenreinheit des äquatorialen Methylamins (R,S,S)-32 durch Überführung in die diastereomeren Harnstoff-Derivate (R,S,S,R)-33 und (R,S,S,S)-34 überprüft (Abschnitt Stereochemie).



Schema 10

Ausgehend von (R)-(-)-Serin wurde das Hydrochlorid des (R)-(-)-Serinmethylesters [(R)-36] hergestellt^(b) und analog zum (S)-Enantiomer mit Pivalaldehyd und Ethylchloroformiat in das Dimethyl-3,4-oxazolidindicarboxylat (S,R)-18 überführt⁽⁷⁾. Zur Kontrolle der Enantiomerenreinheit wurde der Alkohol (S,S)-19, der sich durch LiBH₄-Reduktion des Esters (S,R)-18 gewinnen ließ, mit (S)-(-)- und (R)-(+)-Mosher's Säure verestert, und die resultierenden Ester (S,R,S)-37 und (S,R,R)-38 wurden ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht (Abschnitt Stereochemie). Die beiden tricyclischen Amine (R,R,S)-12 und (S,R,R)-13 ließen sich dann analog zu ihren Enantiomeren (S,S,R)-12 und (R,S,S)-13 über den Aldehyd (S,R)-20 und die Hydroxyacetale (R,S,S)-22 und (S,R,R)-23 jeweils selektiv darstellen. Damit haben wir eine Methode gefunden, jedes der vier stereoisomeren Dimethylamine [(S,S,R)-12, (R,R,S)-12, (R,S,S)-13 und (S,R,R)-13] selektiv zu gewinnen, indem die Synthese entweder mit (S)-

oder (*R*)-Serin begonnen wird mit oder ohne eingeschobener Oxidation / Reduktion der Hydroxyacetale **22** und **23**.

Stereochemie

Die Konfiguration des bei der Addition der Aryllithiumverbindung **21b** an den Aldehyd (*R,S*)-**20** neu gebildeten Asymmetriezentrums in Benzylstellung der Hydroxyacetale (*R,S,R*)-**22** und (*R,S,S*)-**23** ließ sich erst nach Einbau dieses Asymmetriezentrums in das tricyclische Ringsystem der Urethane (*S,S,R*)-**25** und (*R,S,S*)-**30** klären: Aus der axialen [äquatorialen] Stellung des Substituenten in 5-Stellung des Tricyclus (*S,S,R*)-**25** [(*R,S,S*)-**30**] folgt (*R*)- bzw. (*S*)-Konfiguration in 6-Stellung und damit (*R*)- bzw. (*S*)-Konfiguration des benzyllischen Asymmetriezentrums von (*R,S,R*)-**22** [(*R,S,S*)-**23**].

Ganz entscheidend für diese Zuordnung ist aber, daß das Asymmetriezentrum in 4-Stellung des Oxazolidinrings von (*R,S,R*)-**22** und (*R,S,S*)-**23** nach wie vor (*S*)-konfiguriert ist, daß also die Umsetzung mit der Aryllithiumverbindung **21b** nicht zu einer Epimerisierung am C-4 des Aldehyds (*R,S*)-**20** geführt hat. Dies sollte an der *cis*-Stellung der Protonen in 2- und 4-Stellung des Oxazolidinrings von (*R,S,R*)-**22** und (*R,S,S*)-**23** erkennbar sein. Während jedoch diese *cis*-Konfiguration beim Alkohol (*R,R*)-**19** und beim Aldehyd (*R,S*)-**20** durch einen positiven Kern-Overhauser-Effekt zwischen H-2 und H-4 gezeigt werden konnte, gelang es nicht, bei den Hydroxyacetalen (*R,S,R*)-**22** und (*R,S,S*)-**23** die räumliche Nachbarschaft dieser beiden Protonen durch NOE-Differenzspektren nachzuweisen.

Um nun die sterischen Verhältnisse des Hydroxyacetals (*R,S,R*)-**22** zu klären, wurde eine Konformationsanalyse mit dem Molekülmechanischen Programm Sybyl (Version 5.4) durchgeführt. Da (*R,S,R*)-**22** sechzehn rotierbare Bindungen und zusätzlich noch einen beweglichen Fünfring enthält, schied eine systematische Konformationsanalyse mit der Option "Search" aus. Wir haben deshalb versucht, den Konformationsraum des Hydroxyacetals (*R,S,R*)-**22** mit der "Dynamik"-Option abzudecken. Dazu wurde (*R,S,R*)-**22** 5000 fs lang auf 800 K erhitzt und alle 5 fs die gefundene Konformation gespeichert. Anschließend wurden die Konformere mit relativ niedriger potentieller Energie durch die Option "Maximin" auf Raumtemp. abgekühlt, d.h. die durch die Energiezufuhr gestreckten und gestauchten Bindungen sowie die verbogenen Bindungs- und Torsionswinkel wurden wieder auf Standardwerte optimiert. Auf diese Weise wurden ca. 100 energetisch günstige Konformere gefunden, bei denen jeweils der Abstand zwischen H-2 und H-4 ausgemessen wurde. Dieser Abstand lag stets zwischen 3.4 und 3.8 Å. Dies ist eine Entfernung, die normalerweise nicht mehr für einen NOE ausreicht.

Bei der Beobachtung dieser energetisch günstigen Konformere von (*R,S,R*)-**22** konnten wir aber auch erkennen, daß bei einigen Konformeren ein Proton der *tert*-Butylgruppe in die Nähe des Protons der OH-Gruppe kommt. Dieser Abstand wurde deshalb bei allen gefundenen Konformeren bestimmt: Er lag zwischen 2.3 und 5.2 Å. Bemerkenswert

ist jedoch, daß dieser Abstand gerade bei den energetisch besonders günstigen Konformeren kleiner als 3.0 Å ist. Diese räumliche Nachbarschaft konnten wir anschließend durch einen positiven Kern-Overhauser-Effekt zwischen den Protonen der *tert*-Butylgruppe (1.02 ppm) und dem Proton der OH-Gruppe (4.63 ppm) bestätigen. Analog führt beim diastereomeren Hydroxyacetal (*R,S,S*)-**23** das Einstrahlen bei 1.04 ppm (*tert*-Butylgruppe) zu einer Erhöhung des Signals bei 5.018 ppm (Aryl-CH-OH). Damit ist die *cis*-Stellung der beiden Substituenten am Oxazolidinring von (*R,S,R*)-**22** bzw. (*R,S,S*)-**23** und somit die (*S*)-Konfiguration am C-4 gesichert.

Die Enantiomerenreinheit der Produkte wurde durch Überführung der Methylamine (*S,S,R*)-**27** und (*R,S,S*)-**32** in die Harnstoff-Derivate (*S,S,R,R*)-**28** und (*S,S,R,S*)-**29** bzw. (*R,S,S,R*)-**33** und (*R,S,S,S*)-**34** bestimmt. Dabei konnten in den ¹H-NMR-Spektren der ungereinigten Rohprodukte von (*S,S,R,R*)-**28** und (*R,S,S,R*)-**33** die Signale, die zu den diastereomeren Harnstoff-Derivaten (*S,S,R,S*)-**29** bzw. (*R,S,S,S*)-**34** gehören, nicht entdeckt werden. Nach Reinigung der Harnstoff-Derivate haben wir durch Zumischversuche ("Doping-Experimente") sichergestellt, daß 1.5% der Diastereomere ¹H-NMR-spektroskopisch erkennbar sind. Wir schließen daraus, daß die beiden Methylamine (*S,S,R*)-**27** und (*R,S,S*)-**32** und damit auch die beiden Dimethylamine (*S,S,R*)-**12** und (*R,S,S*)-**13** mit einer Enantiomerenreinheit vorliegen, die > 97% ee ist. Durch Veresterung des Alkohols (*S,S*)-**19** mit (*S*)- bzw. (*R*)-Mosher's Säure und anschließende ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der diastereomeren Ester (*S,R,S*)-**37** und (*S,R,R*)-**38** ließ sich zeigen, daß auch die Vorstufe (*S,S*)-**19** und damit auch der Aldehyd (*S,R*)-**20** mit einer Enantiomerenreinheit > 97% ee vorliegen.

Pharmakologische Untersuchungen

Zur Prüfung auf zentrale Wirkungen haben wir uns an einem von der Fa. Schering entwickelten Verfahren, dem 1. Teil des sogenannten Maus-Screen I-V orientiert, das sich wiederum an den von Irwin beschriebenen Verhaltenstest anlehnt¹³. Dabei wird das Verhalten der Mäuse zu verschiedenen Zeiten (sofort, nach 30 min, 4 h und 24 h) nach *i.p.*-Applikation der Testsubstanzen beobachtet, und etwa 60 Parameter werden nach einem festgelegten Schema gemessen und beurteilt. Die beiden Enantiomere von **12**, **27**, **13** und **32** sowie die beiden Racemate (+/-)-**12** und (+/-)-**13** führten sofort und nach 30 min nach Verabreichung einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht (KG) zu Symptomen, die für eine zentrale Dämpfung sprechen: Verminderte Lokomotion, verlangsamte Atmung, Hypothermie, Motor koordinationsstörungen, verminderter Muskeltonus und Bauchlage. Bei (*R,R,S*)-**12**, (*R,R,S*)-**27**, (*S,R,R*)-**13** und (*R,S,S*)-**13** waren diese Symptome auch noch nach Halbierung der Dosis auf 50 mg/kg KG zu beobachten.

Da (*S,S,R*)-**12**, (*S,R,R*)-**13** und (*R,R,S*)-**27** bis zu einer Prüfkonzentration von 10 µM ³H-Lormetazepam nicht aus seiner Benzodiazepin-Rezeptor-Bindung verdrängen konn-

ten, lassen sich ihre sedierenden Effekte nicht mit einer Wechselwirkung zum Benzodiazepin-Rezeptor des GABA_A-Systems erklären.

In Tab. 1 sind die ED₅₀-Werte zusammengestellt, die wir bei der Prüfung auf Analgesie im Essigsäure-Writhing-Test (Maus)¹⁴ gefunden haben. Die Enantiomere des axialen Methylamins **27** sowie die Enantiomere des äquatorialen Dimethylamins **13** zeigen dabei jeweils die gleiche analgetische Aktivität. Sie liegt in der Größenordnung der Analgesie des starken Analgetikums Tramadol HCl. Dagegen unterscheiden sich die ED₅₀-Werte für die Enantiomere des axialen Dimethylamins **12** sowie des äquatorialen Methylamins **32** deutlich. Interessanterweise besitzt jedoch bei **12** das rechtsdrehende Enantiomer (*S,S,R*)-**12** und bei **32** das linksdrehende Enantiomer (*R,S,S*)-**32** die stärkere Analgesie. Der analgetische Effekt von (*S,S,R*)-**27** und (*S,R,R*)-**13** ist offensichtlich nicht an Opioidrezeptoren gekoppelt, da er sich durch Naloxon nicht antagonisieren ließ. Bei (*S,S,R*)-**12** führte die zusätzliche Applikation von Naloxon HCl zu einer Reduzierung der Analgesie, was für eine Beteiligung von Opioidrezeptoren spricht. Im Hot Plate Test (Maus)¹⁵ erwies sich (*S,S,R*)-**27** als schwach analgetisch wirksam [ED₅₀ = 80 mg/kg KG (20-318 mg/kg KG)], während bei (*S,R,R*)-**13** bis zu einer Dosis von 70 mg/kg KG eine Latenzzunahme auf der Hitzeplatte nicht zu beobachten war.

Tab. 1.: Analgetische Aktivität im Essigsäure-Writhing Test (Maus)

Substanz	ED ₅₀ -Wert in mg/kg KG	
(+/-)- 12	28	(12.4 - 62) ^[a]
(<i>S,S,R</i>)- 12	16.3	(8.1 - 32.6) ^[a]
(<i>R,R,S</i>)- 12	87	(18.7 - 296) ^[a]
(<i>S,S,R</i>)- 27	17.0	(9.8 - 29.6)
(<i>R,R,S</i>)- 27	13.0	(4.9 - 34.2)
(+/-)- 13	15.0	(8.4 - 26.7) ^[a]
(<i>S,R,R</i>)- 13	16.7	(8.6 - 32.6) ^[a]
(<i>R,S,S</i>)- 13	15.0	(9.5 - 23.7) ^[a]
(<i>S,R,R</i>)- 32	76	(19.1 - 303)
(<i>R,S,S</i>)- 32	18.0	(11.1 - 29.2)
Tramadol HCl	8.4	(4.1 - 16.5)

[a] Die tertiären Amine **12** und **13** wurden jeweils als Hydrochloride getestet; die gefundenen ED₅₀-Werte wurden anschließend auf die freien Basen umgerechnet.

Herrn Prof. F. Eiden danken wir ganz herzlich für die stets großzügige Unterstützung unserer Arbeit. Herrn Prof. H.-D. Höltje danke ich, daß er mir die Gelegenheit gegeben hat, die Konformationsanalyse von (*R,S,R*)-**22** in Berlin durchzuführen. Bei der Fa. Schering AG bedanke ich mich für die Durchführung der Benzodiazepin-Rezeptor-Bindungstests und beim Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktsgerät nach Dr. Tottoli (Büchi).- CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysator Rapid (Heraeus).- Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Varian).- IR-Spektren: IR-Spektrophotometer 710 B (Perkin-Elmer).- NMR-Spektren: GSX FT NMR-Spektrometer, 400 MHz (Jeol).- DC: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 (Merck).- SC: Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.200 mm (Merck).- Flash-Chromatographie: Lit.¹⁶.- Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0.5 dm Rohr, [α]_D in grad · ml · dm⁻¹ · g⁻¹, Konzentration c in g/100 ml.- Konformationsanalyse: "Dynamics"-Option von Sybyl, Version 5.4; durchgeführt auf einer ESV Workstation (Evans and Sutherland).

(2*R**,3*R**)- und (2*R**,3*S**)-(+/-)-Ethyl-3-[2-(2,2-dimethoxyethyl)-phenyl]-2-dimethylamino-3-hydroxypropionat (**7**) und (2*R**,3*R**)- und (2*R**,3*S**)-(+/-)-Ethyl-2-dimethylamino-3-hydroxy-3-[2-(2-methoxy-vinyl)-phenyl]-propionat (**8**)

Unter N₂ wurden bei -78°C 1.0 g (7.6 mmol) **6** in 5 ml THF langsam zu 25 ml LDA-Lösung getropft, die aus 0.9 g (8.9 mmol) Diisopropylamin, 20 ml THF und 5.0 ml n-Butyllithium (1.6 molar in n-Hexan) frisch hergestellt worden war. Nach 30 min wurden 1.4 g (7.2 mmol) **5** in 10 ml THF langsam zugegeben, dann wurde 3 h bei -78°C gerührt. Dann wurde mit 40 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die CH₂Cl₂-Schicht wurde getrocknet (Na₂SO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc gereinigt: 40 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel = CH₂Cl₂:Ethylacetat = 8:2, Fraktionen zu 20 ml. Zuerst wurde **8** (Rf = 0.35), dann **7** (Rf = 0.29) eluiert.

7: Farbloses Öl, Ausb. 1.32 g (56%)- C₁₇H₂₇NO₅ (325.4) Ber. C 62.8 H 8.36 N 4.31 Gef. C 62.4 H 8.80 N 4.30. Mol.-Masse 325 (ms).- IR (Film): 3430 (OH), 1720 (C=O), 1120 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3 x 0.33 H, CO₂CH₂CH₃), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3 x 0.67 H, CO₂CH₂CH₃), 2.15 [s, 6 x 0.67 H, N(CH₃)₂], 2.39 (s, 6 x 0.33 H, N(CH₃)₂), 2.80 (dd, J = 14.3/5.6 Hz, 0.33 H, Ar-CH₂), 2.96 (d, J = 5.6 Hz, 2 x 0.67 H, Ar-CH₂), 3.08 (dd, J = 14.3/5.6 Hz, 0.33 H, Ar-CH₂), 3.21, 3.22, 3.24 und 3.26 [je s, zusammen 6 H, CH(OCH₃)₂], 3.49 und 3.52 [je d, J = 9.7 Hz, zusammen 1 H, Me₂N-CH], 3.80 (q, J = 7.3 Hz, 2 x 0.33 H, CO₂CH₂CH₃), 4.08-4.22 (m, 2 x 0.67 H, CO₂CH₂CH₃), 4.58 (t, J = 5.6 Hz, 1 H, CH(OCH₃)₂), 4.99 (m, 1 H, nach D₂O-Zugabe: d, J = 9.7 Hz, Ar-CH-OH), 5.02 und 5.34 (je d, J = 5.6 Hz, zusammen 1 H, H/D-Tausch, OH), 7.11-7.21 (m, 3 H, arom.), 7.33 - 7.39 (m, 1 H, arom.).

8: Farbloses Öl, Ausb. 0.052 g (2.5%)- C₁₆H₂₃NO₄ (293.4) Ber. C 65.5 H 7.90 N 4.77 Gef. C 65.8 H 7.98 N 4.35. Mol.-Masse 293 (ms).- IR (Film): 3400 (OH), 1720 (C=O), 1640 (O=C=C), 1025 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CO₂CH₂CH₃), 2.39 und 2.40 [je s, zusammen 6 H, N(CH₃)₂], 3.48 und 3.49 (je d, J = 9.5 Hz, zusammen 1 H, Me₂N-CH), 3.65 und 3.69 (je s, zusammen 3 H, OCH₃), 3.81 und 3.82 (je q, J = 7.1 Hz, 2 H, CO₂CH₂CH₃), 4.98-5.00 (m, 1 H, H/D-Tausch, OH), 5.02 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, Ar-CH-OH), 5.58 (d, J = 7.3 Hz, = 0.5 H, *cis* Ar-CH=CH-OCH₃), 6.23 (d, J = 12.8 Hz, 0.5 H, *trans* Ar-CH=CH-OCH₃), 6.33 (d, J = 7.3 Hz, 0.5 H, *cis* Ar-CH=CH-OCH₃), 6.95 (d, J = 12.8 Hz, 0.5 H, *trans* Ar-CH=CH-OCH₃), 7.09-7.19 (m, 2 H, arom.), 7.26-7.35 (m, 2 H, arom.).

Ethyl-2-(3,4-dihydro-3-methoxy-1H-2-benzopyran-1-yl)-2-dimethylaminoacetat (**9a** und **9b**)

1.18 g (3.6 mmol) **7**, 0.76 g (4 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und 40 ml Methanol wurden 15 h bei RT gerührt. Dann wurde 0.1 N NaOH (40 ml) zugegeben, mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die CH₂Cl₂-Schicht getrocknet (Na₂SO₄) und i.Vak. eingeengt. Farbloses Öl, Ausb. 1.06 g (100%). Die Diastereomere wurden sc getrennt: 30 g Kieselgel, Säulendurchmesser =

3 cm, Laufmittel = Petrolether:Ethylacetat = 9:1, Fraktionen zu 20 ml. Zuerst wurde **9a** (Rf = 0.37) eluiert, anschließend eine Diastereomerenmischung (**9b**, Rf = 0.30-0.23).

9a: Farblose Kristalle, Schmp. 99-101°C, Ausb. 0.13 g (12.2%).- C₁₆H₂₃NO₄ (293.4) Ber. C 65.5 H 7.90 N 4.77 Gef. C 65.3 H 8.03 N 4.74. Mol.-Masse 293 (ms).- IR (KBr): 1740 (C=O), 1190 (C-O), 1030 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CO₂CH₂CH₃), 2.47 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.96 (d, J = 5.9 Hz, 2 H, Ar-CH₂), 3.53 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (d, J = 6.2 Hz, 1 H, Me₂N-CH), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2 H, CO₂CH₂CH₃), 4.72 (t, J = 5.9 Hz, 1 H, O-CH-OCH₃), 5.31 (d, J = 6.2 Hz, 1 H, Ar-CH-O), 7.06 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, arom.), 7.12 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, arom.), 7.16-7.20 (m, 2 H, arom.).- ¹H-NOE-Differenzspektrum (CDCl₃) nach Einstrahlen (25 dB, 3 s Pulsdelay) bei 4.72 ppm (O-CH-OCH₃): δ (ppm) = 2.96 (Ar-CH₂), 3.53 (OCH₃), 5.31 (Ar-CH-O).- ¹H-NOE-Differenzspektrum (CDCl₃) nach Einstrahlen (25 dB, 3 s Puls-delay) bei 5.31 ppm (Ar-CH-O): δ (ppm) = 4.72 (O-CH-OCH₃).

9b: Farbloses Öl, Ausb. 0.39 g (37%).- C₁₆H₂₃NO₄ (293.4) Ber. C 65.5 H 7.90 N 4.77 Gef. C 65.2 H 8.22 N 4.74. Mol.-Masse 293 (ms).- IR (Film): 1720 (C=O), 1140 (C-O), 1030 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.13 und 1.18 (je t, J = 7.3 Hz, zusammen 3 H, CO₂CH₂CH₃), 2.51 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.74 (dd, J = 16.3/2.2 Hz, 0.2 H, Ar-CH₂), 2.87-2.93 (m, 2 x 0.8 H, Ar-CH₂), 3.09 (dd, J = 16.3/4.2 Hz, 0.2 H, Ar-CH₂), 3.44 und 3.47 (je s, zusammen 3 H, OCH₃), 3.57 (m, 0.2 H, Me₂N-CH), 3.65 (d, J = 7.1 Hz, 0.8 H, Me₂N-CH), 4.09 und 4.15 (je q, J = 7.3 Hz, zusammen 2 H, CO₂CH₂CH₃), 4.72 (dd, J = 6.7/5.1 Hz, 0.8 H, O-CH-OCH₃), 5.05 (dd, J = 4.2/2.2 Hz, 0.2 H, O-CH-OCH₃), 5.12 (d, J = 7.1 Hz, Ar-CH-O), 7.08-7.11 (m, 1 H, arom.), 7.17-7.21 (m, 2 H, arom.), 7.43-7.45 (m, 0.2 H, arom.), 7.52-7.55 (m, 0.8 H, arom.).

(+/-)-2-[2-[(1R*,2S*)-2-Dimethylamino-1,3-dihydroxypropyl]-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (**10**) und

(+/-)-2-[2-[(1R*,2R*)-2-Dimethylamino-1,3-dihydroxypropyl]-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (**11**)

Unter N₂ wurden 5.60 g (17.2 mmol) **7** in 140 ml absol. Et₂O auf -15°C gekühlt, portionsweise mit insgesamt 4.45 g LiAlH₄ versetzt und anschließend 4.5 h bei RT gerührt. Unter Kühlung wurde vorsichtig wenig H₂O zugegeben, die Et₂O-Schicht dekantiert, getrocknet (Na₂SO₄) und i.Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand (4.85 g, 100%) wurde in iPr₂O aufgenommen und gekühlt.

1. Kristallfraktion: **10**: Farblose Kristalle (iPr₂O), Schmp. 75-77°C, Ausb. 2.05 g (42.0%).- C₁₅H₂₅NO₄ (283.4) Ber. C 63.6 H 8.89 N 4.94 Gef. C 63.5 H 8.92 N 4.95. Mol.-Masse 283 (ms).- IR (KBr): 3470 (OH), 3150 (OH), 1125 (C-O), 1060 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.35 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.61-2.65 (m, 1 H, Me₂N-CH), 2.84 (dd, J = 13.9/5.1 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 2.94 (dd, J = 13.9/5.1 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.24 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 3.35-3.51 (m, 2 H, H/D-Tausch, 2 x OH), 3.61 (dd, J = 11.7/3.3 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.71 (dd, J = 11.7/8.1 Hz, 1 H, CH₂OH), 4.58 (t, J = 5.1 Hz, 1 H, CH(OCH₃)₂), 5.01 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, Ar-CH-OH), 7.12-7.22 (m, 3 H, arom.), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, arom.).

Nach vollständiger Kristallisation wurde die Mutterlauge eingeeengt und sc gereinigt: 100 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel = CH₂Cl₂:CH₃OH = 9:1, Fraktionen zu 20 ml.

11: Farbloses Öl, Ausb. 1.68 g (34%).- C₁₅H₂₅NO₄ (283.4) Ber. C 63.6 H 8.89 N 4.94 Gef. C 63.2 H 9.23 N 4.95. Mol.-Masse 283 (ms).- IR (KBr): 3400 (OH), 1130 (C-O), 1080 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.49 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.79 (td, J = 8.1/3.3 Hz, 1 H, Me₂N-CH), 2.84 (dd, J = 13.9/5.5 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.01 (dd, J = 13.9/5.5 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.18 (dd, J = 11.4/3.3 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.23 (s, 3 H, OCH₃), 3.24 (s, 3 H, OCH₃), 3.34-3.39 (m-breit, 2 H, H/D-Tausch, 2 x OH), 3.36 (dd, J = 11.4/8.1 Hz, 1 H, CH₂OH), 4.54 (t, J = 5.5 Hz, 1 H, CH(OCH₃)₂), 4.70 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, Ar-CH-OH), 7.16-7.28 (m, 3 H, arom.), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.).

(2R*,5R*,6S*)-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-N,N-dimethyl-2H-3-benzoxocin-5-amin ((+/-)-**12**)

1.40 g (4.9 mmol) **10**, 2.6 g p-Toluolsulfonsäure und 90 ml absol. CHCl₃ wurden 19 h rückfließend erhitzt. Dann wurde zweimal mit je 70 ml 5proz. NaHCO₃ sowie einmal mit 50 ml H₂O gewaschen, getrocknet (K₂CO₃) und i.Vak. eingedampft. Filtration über Kieselgel (35 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel = (Petrolether:Ethylacetat = 8:2):Methanol = 97:3) lieferte ein farbloses Öl, Ausb. 0.945 g (87%).- C₁₃H₁₇NO₂ (219.3) Ber. C 71.2 H 7.81 N 6.39 Gef. C 70.9 H 8.16 N 6.43. Mol.-Masse 219 (ms).- IR (Film): 1140 (C-O), 1030 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.37 (t, J = 4.4 Hz, 1 H, H-5 äquatorial), 2.53 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.88 (d, J = 17.6 Hz, 1 H, H-1), 3.22 (dd, J = 17.6/5.1 Hz, 1 H, H-1), 3.87 (d, J = 4.4 Hz, 2 H, H-4 axial und H-4 äquatorial), 5.09 (s, 1 H, H-6), 5.53 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, H-2), 7.01 (dd, J = 6.6/2.2 Hz, 1 H, arom.), 7.13 (dd, J = 6.6/2.2 Hz, 1 H, arom.), 7.17-7.21 (m, 2 H, arom.). Für die pharmakologischen Untersuchungen wurde das Hydrochlorid hergestellt: 0.80 g (+/-)-**12** (Base) wurden in absol. Et₂O auf -18°C gekühlt und tropfenweise mit einer gesättigten, etherischen HCl-Lösung versetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 212-214°C, Ausb. 0.80 g (86%).

(2R*,5S*,6S*)-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-N,N-dimethyl-2H-3-benzoxocin-5-amin ((+/-)-**13**) und

(R*)-(+/-)-2-[(R*)-1H-2-Benzopyran-1-yl]-2-dimethylaminoethanol (**14**)

1.07 g (3.8 mmol) **11**, 2.0 g p-Toluolsulfonsäure und 70 ml absol. CHCl₃ wurden 18 h rückfließend erhitzt. Dann wurde zweimal mit je 70 ml 5proz. NaHCO₃ sowie einmal mit 50 ml H₂O gewaschen, getrocknet (K₂CO₃) und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde sc gereinigt: 40 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 2 cm, Laufmittel = (Petrolether:Ethylacetat = 8:2):Methanol = 97:3, Fraktionen zu 20 ml. Zunächst wurde (+/-)-**13** (Rf = 0.31) eluiert, anschließend **14** (Rf = 0.17).

(+/-)-**13**: Farblose Kristalle (iPr₂O), Schmp. 73-74°C, Ausb. 0.28 g (34%).- C₁₃H₁₇NO₂ (219.3) Ber. C 71.2 H 7.81 N 6.39 Gef. C 71.2 H 7.83 N 6.33. Mol.-Masse 219 (ms).- IR (KBr): 1140 (C-O), 1020 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.22 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.87 (dt, J = 11.0/4.4 Hz, 1 H, H-5 axial), 2.91 (d, J = 18.3 Hz, 1 H, H-1), 3.32 (dd, J = 18.3/5.9 Hz, 1 H, H-1), 3.56 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, H-4 axial), 3.87 (dd, J = 11.0/4.4 Hz, 1 H, H-4 äquatorial), 5.13 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, H-6), 5.45 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, H-2), 7.12-7.25 (m, 4 H, arom.).

14: Farbloses Öl, Ausb. 0.09 g (11%).- C₁₃H₁₇NO₂ (219.3) Ber. C 71.2 H 7.81 N 6.39 Gef. C 71.3 H 8.19 N 5.99. Mol.-Masse 219 (ms).- IR (Film): 3400 (OH), 1640 (O=C=C), 1240 (C-O), 1060 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.45 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.99 (td, J = 7.7/4.4 Hz, 1 H, Me₂N-CH), 3.24 (dd, J = 11.0/4.4 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.35 (dd, J = 11.0/7.7 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.36-3.37 (s-breit, 1 H, H/D-Tausch, OH), 5.34 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, Ar-CH-O), 5.87 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, Ar-CH=CH-O), 6.61 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, Ar-CH=CH-O), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.).

2-<2-[(R)- und (S)-1-[(2S,5R)-2,5-dihydro-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2-pyrazinyl]-1-hydroxy-methyl]-phenyl>-acetaldehyd-dimethylacetal (**16a** und **16b**)

Unter N₂ wurden 372.4 mg (2.02 mmol) **15** in 10 ml THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 1.3 ml (2.08 mmol) n-Butyllithium (1.6 molar in n-Hexan) versetzt. Nach 40 min bei -78°C wurden 448.6 mg (2.3 mmol) **5** in 5 ml THF langsam zugeotropft, anschließend wurde 3 h bei -78°C gerührt. Dann wurde mit halbgesättigter NH₄Cl-Lösung (20 ml) versetzt, fünfmal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die CH₂Cl₂-Phase getrocknet (Na₂SO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc gereinigt: 60 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel = CH₂Cl₂:Ethylacetat = 9:1,

Fractionen zu 20 ml. Zuerst wurde **16a** (Rf = 0.18), dann **16b** (Rf = 0.14) eluiert.

16a: Farbloses Öl, Ausb. 0.31 g (41%).- C₂₀H₃₀N₂O₅ (378.5) Ber. C 63.5 H 7.99 N 7.40 Gef. C 63.3 H 8.28 N 7.34. Mol.-Masse 378 (ms).- IR (Film): 3400 (OH), 1680 (C=N), 1230 (C-O), 1110 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 0.53 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, J = 7.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.15-2.19 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.74 (dd, J = 14.3/5.5 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 2.88 (dd, J = 14.3/5.5 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.22 und 3.24 (je s, zusammen 6 H, CH(OCH₃)₂), 3.28 (t, J = 2.9 Hz, 1 H, CH-iPr), 3.47 (s, 3 H, N=C-OCH₃), 3.67 (s, 3 H, N=C-OCH₃), 4.29 (t, J = 2.9 Hz, 1 H, CH-CHOH), 4.50 (t, J = 5.5 Hz, 1 H, CH(OCH₃)₂), 5.16 (dd, J = 5.1/2.9 Hz, 1 H, nach D₂O-Zugabe: d, J = 2.9 Hz, Ar-CH-OH), 5.45 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, H/D-Tausch, OH), 7.13-7.17 (m, 3 H, arom.), 7.33-7.35 (m, 1 H, arom.).

16b: Farbloses Öl, Ausb. 0.28 g (37%).- C₂₀H₃₀N₂O₅ (378.5) Ber. C 63.5 H 7.99 N 7.40 Gef. C 63.3 H 8.03 N 7.24. Mol.-Masse 378 (ms).- IR (Film): 3400 (OH), 1690 (C=N), 1240 (C-O), 1120 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 0.57 (d, J = 7.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.18-2.24 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.84 (dd, J = 14.3/5.5 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 2.99 (dd, J = 14.3/5.5 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.26 (s, 6 H, CH(OCH₃)₂), 3.55 (s, 3 H, N=C-OCH₃), 3.70 (s, 3 H, N=C-OCH₃), 3.88 (t, J = 3.7 Hz, 1 H, CH-iPr), 4.08 (dd, J = 3.7/2.2 Hz, 1 H, CH-CHOH), 4.58 (t, J = 5.5 Hz, 1 H, CH(OCH₃)₂), 5.19 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, H/D-Tausch, OH), 5.37 (dd, J = 5.9/2.2 Hz, 1 H, Ar-CH-OH), 7.13-7.19 (m, 3 H, arom.), 7.49 (dd, J = 7.3/2.2 Hz, 1 H, arom.).

Die Konfiguration am benzyllischen Asymmetriezentrum konnte nicht zugeordnet werden.

(2S,4R)-(+)-Dimethyl-2-(1,1-dimethylethyl)-3,4-oxazolidindicarboxylat ((S,R)-18)

Wie in Lit.^{7b)} für die Herstellung von (S,R)-**18** beschrieben, wurden 21.0 g (200 mmol) (R)-Serin in 200 ml Methanol mit 56 ml (440 mmol) Chlortrimethylsilan versetzt. Das dabei anfallende Hydrochlorid des (R)-Serinmethylesters [(R)-**36**] (30.8 g, 198 mmol) wurde in 250 ml Pentan suspendiert und mit 31 ml (218 mmol) Triethylamin und 43 ml (396 mmol) Pivalaldehyd (**35**) nach Lit.^{7c)} umgesetzt. Das ungereinigte Produkt (30.7 g, 164 mmol) wurde in 170 ml CH₂Cl₂ gelöst und wie in Lit.^{7b)} beschrieben mit 13.5 ml (174 mmol) Methylchlorformiat und 35 ml (250 mmol) Triethylamin acyliert: Farblose Kristalle (Et₂O/Pentan), Schmp. 58-60°C (Schmp. für (R,S)-**18** nach Lit.^{7b)}: 58.2-59.6°C), [α]₅₄₆ = +31.4, [α]₅₇₈ = +27.1, [α]₅₈₉ = +25.7 (c = 1.0 in CHCl₃) ([α]₅₈₉ für (R,S)-**18** nach Lit.^{7b)} = -25 (c = 1 in CHCl₃)), Ausb. 30.2 g (62 %, bezogen auf (R)-Serin).- C₁₁H₁₉NO₄ (245.3) Ber. C 53.9 H 7.81 N 5.71 Gef. C 54.0 H 7.97 N 5.69.

(2R,4R)-(+)-Methyl-2-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxymethyl-3-oxazolidindicarboxylat ((R,R)-19)

Unter N₂ wurden 2.45 g (10.0 mmol) (R,S)-**18**⁷⁾ in 20 ml THF auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 14 ml (28 mmol) LiBH₄ (2 molare Lösung in THF) versetzt. Anschließend wurde das Kühlbad entfernt und 30 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O und 5proz. Na₂CO₃ (20 ml) wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl, Sdp_{0.05} 150°C, [α]₅₄₆ = +6.4, [α]₅₇₈ = +5.0 (c = 2.185 in CHCl₃), Ausb. 1.79 g (83%).- C₁₀H₁₉NO₄ (217.3) Ber. C 55.3 H 8.81 N 6.45 Gef. C 55.2 H 9.07 N 6.45. Mol.-Masse 217 (ms).- IR (Film): 3450 (OH), 1700 (C=O), 1045 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.94 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.36 (s-breit, 1 H, OH), 3.62 (dd, J = 11.0/6.6 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.74 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.78 (dd, J = 11.0/7.3 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.86 (dd, J = 8.8/5.1 Hz, 1 H, H-5), 4.01 ("", J = 8.8 Hz, 1 H, H-5), 4.15-4.22 (m, 1 H, H-4), 5.01 (s, 1 H, H-2).- ¹H-NOE-Differenzspektrum (CDCl₃) nach Einstrahlen (37.5 dB, 8 s Puls-delay) bei 5.01 ppm (H-2): δ (ppm) = 4.15-4.22 (H-4)-

¹H-NOE-Differenzspektrum (CDCl₃) nach Einstrahlen (50.0 dB, 3 s Puls-delay) bei 4.18 ppm (H-4): δ (ppm) = 5.01 (H-2).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 26.1 [C(CH₃)₃], 37.1 [C(CH₃)₃], 53.1 (OCH₃), 60.7 (CH₂OH), 64.0 (C-4), 68.5 (C-5), 97.4 (C-2), 158.2 (CO₂CH₃).

(2S,4S)-(-)-Methyl-2-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxymethyl-3-oxazolidindicarboxylat ((S,S)-19)

Wie für (R,R)-**19** beschrieben, wurden 17.43 g (71.1 mmol) (S,R)-**18** mit 100 ml (200 mmol) LiBH₄ (2 molare Lösung in THF) reduziert. Nach der Aufarbeitung wurde an der Kurzwegdestillations-Apparatur destilliert. Farbloses Öl, Sdp_{0.015} 98-102°C, [α]₅₄₆ = -6.2, [α]₅₇₈ = -5.1 (c = 1.025 in CHCl₃), Ausb. 13.53 g (88%).- C₁₀H₁₉NO₄ (217.3) Ber. C 55.3 H 8.81 N 6.45 Gef. C 55.0 H 8.96 N 6.61.

(S)-(-)-[(2S,4R)-2-(1,1-Dimethylethyl)-3-methoxycarbonyl-4-oxazolidinylmethyl]-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionat ((S,R,S)-37)

55.6 mg (0.26 mmol) (S,S)-**19** in 1 ml CH₂Cl₂ wurden mit 68 mg (0.33 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 3 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und 77.2 mg (0.33 mmol) (S)-(-)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäure versetzt und 24 h bei RT gerührt. Dann wurde filtriert und das Filtrat zweimal mit je 5 ml N HCl, zweimal mit je 5 ml 5proz Na₂CO₃ und einmal mit 5 ml H₂O gewaschen. Die CH₂Cl₂-Schicht wurde getrocknet (Na₂SO₄), i.Vak. eingedampft und vom Rückstand (94.4 mg, 85%) ein ¹H-NMR-Spektrum angefertigt. Reinigung durch SC: 10 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 1.5 cm, Laufmittel = Petroether:Ethylacetat = 8:2, Fraktionen zu 10 ml. Farbloses Öl, [α]₅₄₆ = -56.2, [α]₅₇₈ = -49.1 (c = 3.26 in CHCl₃), Ausb. 62.7 mg (56%).- C₂₀H₂₆F₃NO₆ (433.4) Ber. C 55.4 H 6.05 N 3.23 Gef. C 55.2 H 6.30 N 3.20. Mol.-Masse 433 (ms).- IR (Film): 1754 (C=O, Ester), 1722 (C=O, Carbat), 1170 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.94 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.55 (s, 3 H, OCH₃), 3.68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.80 (dd, J = 9.5/5.9 Hz, 1 H, CH₂OC=O), 3.84 (dd, J = 9.5/2.9 Hz, 1 H, CH₂OC=O), 4.26 (t, J = 9.5 Hz, 1 H, H-5), 4.34-4.40 (m, 1 H, H-4), 4.49 (dd, J = 9.5/5.9 Hz, 1 H, H-5), 4.95 (s, 1 H, H-2), 7.41-7.42 (m, 3 H, arom.), 7.50-7.52 (m, 2 H, arom.).

(R)-(+)-[(2S,4R)-2-(1,1-Dimethylethyl)-3-methoxycarbonyl-4-oxazolidinylmethyl]-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionat ((S,R,R)-38)

Wie bei (S,R,S)-**37** beschrieben, wurden 55.6 mg (0.26 mmol) (S,S)-**19** in 1 ml CH₂Cl₂ mit 68 mg (0.33 mmol) DCC, 3 mg DMAP und 78 mg (0.33 mmol) (R)-(+)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäure versetzt. Rohausbeute: 99.7 mg (90%). Farbloses Öl, [α]₅₄₆ = +16.1, [α]₅₇₈ = +14.2 (c = 2.02 in CHCl₃), Ausb. 70.9 mg (64%).- C₂₀H₂₆F₃NO₆ (433.4) Ber. C 55.4 H 6.05 N 3.23 Gef. C 55.5 H 6.08 N 3.15. Mol.-Masse 433 (ms).- IR (Film): 1753 (C=O, Ester), 1720 (C=O, Carbat), 1172 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.54 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.78-3.83 (m, 2 H, CH₂OC=O), 4.33 (t, J = 8.8 Hz, 1 H, H-5), 4.37 (dd, J = 8.8/4.8 Hz, 1 H, H-5), 4.41-4.46 (m, 1 H, H-4), 4.96 (s, 1 H, H-2), 7.39-7.45 (m, 3 H, arom.), 7.51-7.52 (m, 2 H, arom.).

(2R,4S)-(-)-Methyl-2-(1,1-dimethylethyl)-4-formyl-3-oxazolidindicarboxylat ((R,S)-20)

Unter N₂ wurden 1.35 g (10.6 mmol) Oxalylchlorid in 7 ml CH₂Cl₂ auf -63°C gekühlt, tropfenweise mit 1.80 g (23.1 mmol) Dimethylsulfoxid in 10 ml CH₂Cl₂ versetzt und 15 min bei -60 bis -65°C gerührt. Dann wurden 1.79 g (8.25 mmol) (R,R)-**19** in 20 ml CH₂Cl₂ langsam zugetropft. Nach 15 min bei -60 bis -65°C wurde Triethylamin (4.67 g, 46.2 mmol) in 20 ml CH₂Cl₂ zugetropft, 5 min bei -60°C gerührt, das Kühlbad entfernt und 10 min bei RT gerührt. Dann wurde H₂O (30 ml) zugegeben, 10 min bei RT gerührt, mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die CH₂Cl₂-Schicht getrocknet

(Na₂SO₄), i. Vak. eingedampft und der Rückstand am Kugelrohr destilliert: Farbloses Öl, Sdp._{0.2} 150-160°C, [α]₅₄₆ = -114.4, [α]₅₇₈ = -95.5 (c = 2.5 in CHCl₃), Ausb. 1.46 g (82%).- C₁₀H₁₇NO₄ (215.2) Ber. C 55.8 H 7.96 N 6.51 Gef. C 55.4 H 8.15 N 6.60. Mol.-Masse 215 (ms).- IR (Film): 1720 cm⁻¹ (CO₂CH₃ und CH=O).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.91 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.79 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.95 (dd, J = 8.8/7.3 Hz, 1 H, H-5), 4.40 (dd, J = 8.8/3.3 Hz, 1 H, H-5), 4.55 (dd, J = 7.3/3.3 Hz, 1 H, H-4), 5.10 (s, 1 H, H-2), 9.74 (s, 1 H, CH=O). ¹H-NOE-Differenzspektrum (CDCl₃) nach Einstrahlen (43.75 dB, 8 s Puls-delay) bei 5.10 ppm (H-2): δ (ppm) = 3.95 (H-5), 4.55 (H-4).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 25.6 [C(CH₃)₃], 37.2 [C(CH₃)₃], 53.3 (CO₂CH₃), 65.7 und 66.0 (C-4 und C-5), 97.2 (C-2), 156.8 (CO₂CH₃), 199.7 (CH=O).

(2*S*,4*R*)-(+)-Methyl-2-(1,1-dimethylethyl)-4-formyl-3-oxazolidincarboxylat ((*S*,*R*)-**20**)

Wie für (*R*,*S*)-**20** beschrieben, wurden 4.34 g (20.0 mmol) (*S*,*S*)-**19** oxidiert. Nach H₂O-Zugabe wurde neunmal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Farbloses Öl, Sdp._{0.02} 140-150°C (Kugelrohr), [α]₅₄₆ = +114.9, [α]₅₇₈ = +95.8 (c = 2.28 in CHCl₃), Ausb. 4.22 g (98%).- C₁₀H₁₇NO₄ (215.2) Ber. C 55.8 H 7.96 N 6.51 Gef. C 55.5 H 8.10 N 6.63.

(2*R*,4*S*)-(+)-Methyl-4-[(*R*)-2-(2,2-dimethoxyethyl)-α-hydroxybenzyl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-oxazolidincarboxylat ((*R*,*S*,*R*)-**22**)

Unter N₂ wurden 3.14 g (12.8 mmol) **21a** in 30 ml THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 8.0 ml (12.8 mmol) n-Butyllithium (1.6 molar in n-Hexan) versetzt. Nach 30 min wurden 2.10 g (9.8 mmol) (*R*,*S*)-**20** in 20 ml THF langsam zutropft. Dann wurde 5 h bei -78°C und 20 min bei RT gerührt, anschließend mit halbgesättigter NH₄Cl-Lösung (120 ml) hydrolysiert und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die getrocknete (Na₂SO₄) CH₂Cl₂-Schicht wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand nach Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums fc gereinigt (Säulendurchmesser = 4 cm, Laufmittel = Petrolether:Ethylacetat = 8:2). Farbloses Öl (Rf = 0.20), das zu farblosen Kristallen erstarrt, Schmp. 78-80°C, [α]₅₄₆ = +14.7, [α]₅₇₈ = +12.8 (c = 1.09 in CHCl₃), Ausb. 2.31 g (62%).- C₂₀H₃₁NO₆ (381.5) Ber. C 63.0 H 8.19 N 3.67 Gef. C 63.2 H 8.21 N 3.67. Mol.-Masse 381 (ms).- IR (Film): 3470 (OH), 1700 (C=O), 1120 (C-O), 1080 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 1.02 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.94 (dd, J = 13.9/5.9 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.25 (dd, J = 13.9/5.9 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.301 und 3.307 (je s. zusammen 6 H, CH(OCH₃)₂), 3.64 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, O-CH₂-CH-N), 3.65 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.18 (td, J = 7.7/4.4 Hz, 1 H, O-CH₂-CH-N), 4.38 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, O-CH₂-CH-N), 4.57 (t, J = 5.9 Hz, 1 H, CH(OCH₃)₂), 4.63 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, H/D-Tausch, Ar-CH-OH), 4.96 (s, 1 H, O-CH-N), 5.55 (t, J = 4.4 Hz, 1 H, nach D₂O-Zugabe: d, J = 4.4 Hz, Ar-CH-OH), 7.17-7.26 (m, 3 H, arom.), 7.53-7.55 (m, 1 H, arom.).- NOESY-Spektrum (d₆-Aceton): Die tert-Butylgruppe (1.02 ppm) liefert Kreuzpeaks mit dem Proton der OH-Gruppe (4.63 ppm), dem Methylester (3.65 ppm), dem Dimethylacetal (3.301 und 3.307 ppm) sowie einem Proton der OCH₂-Gruppe (4.38 ppm).

Bei dieser Reaktion entstanden (*R*,*S*,*R*)-**22** und (*R*,*S*,*S*)-**23** im Verhältnis 88:12; (*R*,*S*,*S*)-**23** konnte jedoch nicht analysenrein isoliert werden.

(2*S*,4*R*)-(-)-Methyl-4-[(*S*)-2-(2,2-dimethoxyethyl)-α-hydroxybenzyl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-oxazolidincarboxylat ((*S*,*R*,*S*)-**22**)

Wie bei (*R*,*S*,*R*)-**22** beschrieben, wurden 5.62 g (22.9 mmol) **21a** mit 3.77 g (17.5 mmol) (*S*,*R*)-**20** umgesetzt. Farbloses Öl, [α]₅₄₆ = -14.0, [α]₅₇₈ = -12.3 (c = 0.92 in CHCl₃), Ausb. 4.59 g (69%).- C₂₀H₃₁NO₆ (381.5) Ber. C 63.0 H 8.19 N 3.67 Gef. C 62.9 H 8.53 N 3.76.

(2*R*,4*S*)-(-)-Methyl-4-[2-(2,2-dimethoxyethyl)-benzoyl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-oxazolidincarboxylat ((*R*,*S*)-**24**)

Unter N₂ wurden 121 mg (0.95 mmol) Oxalylchlorid in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -65°C gekühlt und tropfenweise mit 162 mg (2.1 mmol) Dimethylsulfoxid in 5 ml CH₂Cl₂ versetzt. Nach 15 min bei -65°C wurden 280 mg (0.73 mmol) (*R*,*S*,*R*)-**22**/*(R*,*S*,*S*)-**23** (Diastereomeregemisch) in 5 ml CH₂Cl₂ zutropft. Anschließend wurde 15 min bei -60 bis -65°C gerührt, dann Triethylamin (419 mg, 4.15 mmol) in 5 ml CH₂Cl₂ zutropft, 5 min bei -60°C und 10 min bei RT gerührt und schließlich mit 15 ml H₂O hydrolysiert. Dann wurde 5 x mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die CH₂Cl₂-Phase getrocknet (Na₂SO₄), i. Vak. eingedampft und der Rückstand durch Filtration über Kieselgel gereinigt: 23 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 2 cm, Laufmittel = Petrolether:Ethylacetat = 7:3, Rf = 0.23. Farbloses Öl, [α]₅₄₆ = -14.6, [α]₅₇₈ = -10.2 (c = 3.15 in CHCl₃), Ausb. 275.8 mg (99%).- C₂₀H₂₉NO₆ (379.5) Ber. C 63.3 H 7.70 N 3.69 Gef. C 62.9 H 8.11 N 3.71.- MS: m/z = 348 [M - 31 (OCH₃)].- IR (Film): 1720 (CO₂CH₃), 1700 (Aryl-C=O), 1120 (C-O), 1100 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 0.97 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.95 (dd, J = 13.2/5.5 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.21 (dd, J = 13.2/5.5 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.26 (s, 3 H, OCH₃), 3.28 (s, 3 H, OCH₃), 3.68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.12 (dd, J = 8.8/6.6 Hz, 1 H, O-CH₂-CH-N), 4.34 (t, J = 8.8 Hz, 1 H, O-CH₂-CH-N), 4.59 (t, J = 5.5 Hz, 1 H, CH(OCH₃)₂), 5.09 (s, 1 H, O-CH-N), 5.59 (dd, J = 8.8/6.6 Hz, 1 H, O-CH₂-CH-N), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.), 7.50 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.).

(2*S*,4*R*)-(+)-Methyl-4-[2-(2,2-dimethoxyethyl)-benzoyl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-oxazolidincarboxylat ((*S*,*R*)-**24**)

Wie für (*R*,*S*)-**24** beschrieben, wurden 3.83 g (10.1 mmol) (*S*,*R*,*S*)-**22**/*(S*,*R*,*R*)-**23** (Diastereomeregemisch) oxidiert. Farbloses Öl, [α]₅₄₆ = +15.2, [α]₅₇₈ = +11.8 (c = 1.0 in CHCl₃), Ausb. 3.70 g (97%).- C₂₀H₂₉NO₆ (379.5) Ber. C 63.3 H 7.70 N 3.69 Gef. C 63.3 H 8.03 N 3.58.

(2*R*,4*S*)-(+)-Methyl-4-[(*S*)-2-(2,2-dimethoxyethyl)-α-hydroxybenzyl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-oxazolidincarboxylat ((*R*,*S*,*S*)-**23**)

Unter N₂ wurden 1.73 g (4.56 mmol) (*R*,*S*)-**24** in 30 ml THF auf -78°C gekühlt und mit 4.6 ml (4.6 mmol) LiAlH₄-Lösung (1.0 molar in Et₂O) versetzt. Nach 4 h bei -78°C wurde mit halbgesättigter NH₄Cl-Lösung (60 ml) hydrolysiert, dann mit CH₂Cl₂ extrahiert, die CH₂Cl₂-Phase getrocknet (Na₂SO₄), i. Vak. eingedampft und ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Der Rückstand wurde sc gereinigt: 50 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel = Petrolether:Ethylacetat = 8:2, Fraktionen zu 20 ml. Farbloses Öl (Rf = 0.18), [α]₅₄₆ = +59.2, [α]₅₇₈ = +51.4 (c = 4.62 in CHCl₃), Ausb. 1.25 g (72%).- C₂₀H₃₁NO₆ (381.5) Ber. C 63.0 H 8.19 N 3.67 Gef. C 62.6 H 8.13 N 4.10.- MS: m/z = 366 [M - 15 (CH₃)].- IR (Film): 3430 (OH), 1690 (C=O), 1115 (C-O), 1060 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 1.04 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.04 (dd, J = 13.9/5.9 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.08 (dd, J = 13.9/5.9 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.287 und 3.294 (je s, zusammen 6 H, CH(OCH₃)₂), 3.51 (dd, J = 8.8/2.9 Hz, 1 H, O-CH₂-CH-N), 3.60 (dd, J = 8.8/6.6 Hz, 1 H, O-CH₂-CH-N), 3.76 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.38 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, Ar-CH-OH), 4.51 (ddd, J = 9.5/6.6/2.9 Hz, 1 H, O-CH₂-CH-N), 4.58 (t, J = 5.9 Hz, 1 H, CH(OCH₃)₂), 5.018 (dd, J = 9.5/3.7 Hz, 1 H, Ar-CH-OH), 5.019 (s, 1 H, O-CH-N), 7.19-7.27 (m, 3 H, arom.), 7.44-7.46 (m, 1 H, arom.).- ¹H-NOE-Differenzspektrum (d₆-Aceton) nach Sättigung der Resonanz der tert-Butylgruppe (IRR = 1.04 ppm, 37.50 dB, 8 s Puls-delay): δ (ppm) = 3.287 und 3.294 [CH(OCH₃)₂], 3.51 (O-CH₂-CH-N), 3.76 (CO₂CH₃), 4.38 (OH), 5.018 (Ar-CH-OH), 5.019 (O-CH-N).- ¹H-NOE-Differenzspektrum (d₆-Aceton) nach Sättigung der Resonanz des O-CH₂-CH-N-Protons (IRR = 4.51 ppm, 37.50 dB, 8 s Puls-delay): δ (ppm) = 4.58 [CH(OCH₃)₂], 5.018 (Ar-CH-OH), 7.45 (aromat.).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts der LiAlH_4 -Reduktion von (*R,S*)-**24** zeigt (*R,S,R*)-**22** und (*R,S,S*)-**23** im Verhältnis $<5>95$. (*R,S,R*)-**22** war nicht analysenrein isolierbar.

(2*S,4R*)-(-)-Methyl-4-[(*R*)-2-(2,2-dimethoxyethyl)- α -hydroxybenzyl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-oxazolidincarboxylat ((*S,R,R*)-**23**)

Wie für (*R,S,S*)-**23** beschrieben, wurden 2.40 g (6.3 mmol) (*S,R*)-**24** mit LiAlH_4 reduziert. Farbloses Öl, $[\alpha]_{546} = -63.2$, $[\alpha]_{578} = -56.0$ ($c = 0.57$ in CHCl_3), Ausb. 1.47 g (61%).- $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ (381.5) Ber. C 63.0 H 8.19 N 3.67 Gef. C 63.2 H 8.61 N 3.49.

(+)-Methyl-N-[(2*S,4S,5R*)-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl]-carbammat ((*S,S,R*)-**25**) und

(2*R,4S*)-Methyl-4-[(*1R*)-3,4-dihydro-3-methoxy-1*H*-2-benzopyran-1-yl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-oxazolidincarboxylat ((*R,S,R*)-**26**)

a) Unter N_2 wurden 0.20 g (0.52 mmol) (*R,S,R*)-**22**, 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 30 ml Methanol 2 h rückfließend erhitzt. Dann wurde 5proz. NaHCO_3 (40 ml) zugegeben, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Schicht getrocknet (K_2CO_3), i.Vak. eingedampft und der Rückstand *sc* gereinigt (10 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 1 cm, Laufmittel = Petrolether:Ethylacetat = 8:2, Fraktionen zu 10 ml). Die Fraktionen 6-12 ($R_f = 0.22$) enthielten (*S,S,R*)-**25** und wurden i.Vak. eingedampft. Farbloses Öl, $[\alpha]_{546} = +49.3$, $[\alpha]_{578} = +43.8$ ($c = 1.44$ in CHCl_3), Ausb. 73.5 mg (56%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.3) Ber. C 62.6 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.5 H 6.32 N 5.42. Mol.-Masse 249 (ms).- IR (Film): 3340 (NH), 1710 (C=O), 1520 (Amid II), 1250 (C-O), 1140 (C-O), 1000 cm^{-1} (C-O).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.92 (d, $J = 18.3$ Hz, 1 H, H-1), 3.39 (dd, $J = 18.3/5.9$ Hz, 1 H, H-1), 3.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-5 äquatorial; nach D_2O -Zugabe: s), 3.59 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, H-4), 3.74 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.03 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, H-4), 4.88 (s, 1 H, H-6), 5.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-2), 6.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H/D-Tausch, NH), 7.14-7.25 (m, 3 H, arom.), 7.28 (dd, $J = 7.3/1.5$ Hz, 1 H, arom.).

b) Unter N_2 wurden 1.86 g (4.88 mmol) (*R,S,R*)-**22**, 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 40 ml Benzol, das 5% Methanol enthielt, 2 h rückfließend erhitzt. Aufarbeitung wie unter a): SC: 55 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel = Petrolether:Ethylacetat = 8:2, Fraktionen zu 20 ml. Die Fraktionen 6-9 enthielten (*R,S,R*)-**26** ($R_f = 0.55$), die Fraktionen 19-34 (*S,S,R*)-**25** ($R_f = 0.22$).

(*R,S,R*)-**26**: Farbloses Öl, Ausb. 172.6 mg (10%).- $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (349.4) Ber. C 65.3 H 7.79 N 4.01 Gef. C 64.7 H 7.90 N 4.21. Mol.-Masse 349 (ms).- IR (Film): 1705 (C=O), 1060 cm^{-1} (C-O).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.06 (s, 9 x 0.6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.07 (s, 9 x 0.4 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.79 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.6 H, Ar- CH_2), 2.89 (dd, $J = 15.4/8.1$ Hz, 0.4 H, Ar- CH_2), 2.98 (dd, $J = 15.4/4.0$ Hz, 0.4 H, Ar- CH_2), 3.09 (dd, $J = 16.4/4.0$ Hz, 0.6 H, Ar- CH_2), 3.43 (s, 3 x 0.6 H, OCH_3), 3.54 (s, 6 x 0.4 H, OCH_3 und CO_2CH_3), 3.64 (s, 3 x 0.6 H, CO_2CH_3), 3.81 und 3.83 (je t, $J = 8.8$ Hz, zusammen 1 H, O- CH_2 -CH-N), 4.18 (dd, $J = 8.8/5.9$ Hz, 0.6 H, O- CH_2 -CH-N), 4.28 (dd, $J = 8.8/5.9$ Hz, 0.4 H, O- CH_2 -CH-N), 4.43-4.50 (m, 1 H, O- CH_2 -CH-N), 4.76 (dd, $J = 8.1/4.0$ Hz, 0.4 H, O- CH_2 - OCH_3), 5.05 (s, 0.4 H, O- CH_2 -N), 5.06 (s, 0.6 H, O- CH_2 -N), 5.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.6 H, O- CH_2 - OCH_3), 5.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, Ar-CH-O), 7.08-7.32 (m, 4 H, arom.). Das *cis/trans*-Isomerenverhältnis im 2-Benzopyranring beträgt 40:60.

(*S,S,R*)-**25**: Farbloses Öl, Ausb. 584.5 mg (48%).

(-)-Methyl-N-[(2*R,4R,5S*)-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl]-carbammat ((*R,R,S*)-**25**) und

(2*S,4R*)-Methyl-4-[(*1S*)-3,4-dihydro-3-methoxy-1*H*-2-benzopyran-1-yl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-oxazolidincarboxylat ((*S,R,S*)-**26**)

Wie für (*S,S,R*)-**25** beschrieben, wurden 2.32 g (6.1 mmol) (*S,R,S*)-**22** nach Methode b) umgesetzt und *sc* gereinigt.

(*S,R,S*)-**26**: Farbloses Öl, Ausb. 0.17 g (8%).- $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (349.4) Ber. C 65.3 H 7.79 N 4.01 Gef. C 63.1 H 8.19 N 4.49.

(*R,R,S*)-**25**: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546} = -52.6$, $[\alpha]_{578} = -46.9$ ($c = 1.58$ in CHCl_3), Ausb. 0.54 g (36%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.3) Ber. C 62.6 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.9 H 6.28 N 5.11.

(2*S,5S,6R*)-(+)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-*N*-methyl-2*H*-3-benzoxocin-5-amin ((*S,S,R*)-**27**)

Unter N_2 wurden 657 mg (17.3 mmol) LiAlH_4 in 20 ml Et_2O suspendiert, auf -15°C gekühlt und tropfenweise mit 1.03 g (4.1 mmol) (*S,S,R*)-**25** in 30 ml Et_2O versetzt. Es wurde 10 min bei -15°C und anschließend 48 h bei RT gerührt. Dann wurde unter Eiskühlung H_2O (2.2 ml) zugegeben, die Et_2O -Schicht dekantiert, getrocknet (K_2CO_3) und i.Vak. eingedampft. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. $104\text{--}105^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{546} = +59.6$, $[\alpha]_{578} = +53.0$ ($c = 1.83$ in CHCl_3), Ausb. 587.2 mg (69%).- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.3) Ber. C 70.2 H 7.37 N 6.82 Gef. C 70.3 H 7.37 N 6.72. Mol.-Masse 205 (ms).- IR (KBr): 3325 (NH), 1130 (C-O), 1020 cm^{-1} (C-O).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.38 (s-breit, 1 H, H-5 äquatorial), 2.62 (s, 3 H, NHCH_3), 2.72 (s-breit, 1 H, NHCH_3), 2.96 (d, $J = 18.3$ Hz, 1 H, H-1), 3.37 (dd, $J = 18.3/5.9$ Hz, 1 H, H-1), 3.74 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H-4), 3.93 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H-4), 5.01 (s, 1 H, H-6), 5.45 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-2), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.), 7.16-7.25 (m, 3 H, arom.).

(2*R,5R,6S*)-(-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-*N*-methyl-2*H*-3-benzoxocin-5-amin ((*R,R,S*)-**27**)

Wie für (*S,S,R*)-**27** beschrieben, wurden 0.86 g (3.45 mmol) (*R,R,S*)-**25** mit LiAlH_4 reduziert. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. $103\text{--}105^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{546} = -59.0$, $[\alpha]_{578} = -52.0$ ($c = 0.53$ in CHCl_3), Ausb. 0.66 g (93%).- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.3) Ber. C 70.2 H 7.37 N 6.82 Gef. C 70.3 H 7.25 N 6.83.

1-[(2*S,5S,6R*)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl]-1-methyl-3-[(*R*)-1-phenylethyl]-harnstoff ((*S,S,R,R*)-**28**)

Unter N_2 wurden 20 mg (0.10 mmol) (*S,S,R*)-**27** in 2 ml Ethanol gelöst und mit 25 mg (0.17 mmol) (*R*)-(+)-1-Phenylethylisocyanat in 1 ml Ethanol versetzt. Nach 1.5 h bei RT wurde H_2O zugegeben, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Phase getrocknet (K_2CO_3) und i.Vak. eingedampft. Es wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen und der Rückstand (34.3 mg, 100%) umkristallisiert: Farblose Kristallromben (iPr_2O), Schmp. $133\text{--}135^\circ\text{C}$, Ausb. 19.4 mg (57%).- $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (352.4) Ber. C 71.6 H 6.86 N 7.95 Gef. C 71.4 H 7.12 N 7.84. Mol.-Masse 352 (ms).- IR (KBr): 3430 (NH), 1640 (Amid I), 1510 (Amid II), 1135 (C-O), 1020 cm^{-1} (C-O).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, ArCHCH_3), 2.94 (d, $J = 18.3$ Hz, 1 H, H-1), 3.35 (dd, $J = 18.3/5.5$ Hz, 1 H, H-1), 3.37 (s, 3 H, NCH_3), 3.79 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, H-4), 4.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-5 äquatorial), 4.15 (dd, $J = 13.2/4.4$ Hz, 1 H, H-4), 4.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, NH), 4.99 (s, 1 H, H-6), 5.08 (quint, $J = 7.0$ Hz, 1 H, Ar- CH_2 -N), 5.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, H-2), 7.13-7.30 (m, 5 H, arom.), 7.35-7.40 (m, 4 H, arom.).

1-[(2*S,5S,6R*)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl]-1-methyl-3-[(*S*)-1-phenylethyl]-harnstoff ((*S,S,R,S*)-**29**)

Wie bei (*S,S,R,R*)-**28** beschrieben, wurden 20 mg (0.10 mmol) (*S,S,R*)-**27** mit 25 mg (0.17 mmol) (*S*)-(-)-1-Phenylethylisocyanat umgesetzt. Nach Eindampfen der CH_2Cl_2 -Phase wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen und der Rückstand (35.0 mg, 102%) umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr_2O), Ausb. 7.2 mg (21%).- $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (352.4) Ber. C 71.6 H 6.86 N 7.95 Gef. C 71.6 H 7.13 N 7.64. Mol.-Masse 352 (ms).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, ArCHCH_3), 2.94 (d, $J = 18.3$ Hz, 1 H, H-1), 3.36 (dd, $J = 18.3/5.5$ Hz, 1 H, H-1), 3.38 (s, 3 H, NCH_3), 3.75 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, H-4), 4.08 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-5 äquatorial), 4.12 (dd, $J = 12.5/4.4$ Hz, 1 H, H-4), 4.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, NH), 5.03 (s,

1 H, H-6), 5.08 (quint, $J = 7.0$ Hz, 1 H, Ar-CH-N), 5.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, H-2), 7.13-7.25 (m, 5 H, arom.), 7.32-7.37 (m, 4 H, arom.).

(+)-*N*-[(2*S*,5*S*,6*R*)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl]-*N,N*-dimethylammoniumchlorid ((*S,S,R*)-**12-HCl**)

Unter N_2 wurden 607 mg (2.96 mmol) (*S,S,R*)-**27** in 50 ml Methanol gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 4.6 ml Formalin sowie 572 mg (9.1 mmol) NaBH_3CN versetzt. Nach 1.5 h bei RT wurde 10proz. Na_2CO_3 (70 ml) zugegeben, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Phase getrocknet (K_2CO_3) und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in Et_2O gelöst und unter Eis/Kochsalz-Kühlung mit einer gesättigten etherischen HCl-Lösung versetzt: Farblose Kristalle (Et_2O), Schmp. 228-230°C, $[\alpha]_{546} = +55.2$, $[\alpha]_{578} = +48.6$ ($c = 2.41$ in H_2O), Ausb. 567.8 mg (75%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (255.7) Ber. C 61.1 H 7.09 N 5.48 Gef. C 60.8 H 7.16 N 5.78. Mol.-Masse 220 $[\text{R}_3\text{NH}^+]$ (ms).- IR (KBr): 2650 (R_3NH^+), 1130 (C-O), 1020 cm^{-1} (C-O).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) der Base: δ (ppm) = 2.39 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-5 äquatorial), 2.55 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.89 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H, H-1), 3.25 (dd, $J = 17.6/5.1$ Hz, 1 H, H-1), 3.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H, H-4 axial und H-4 äquatorial), 5.11 (s, 1 H, H-6), 5.54 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, H-2), 7.02 (dd, $J = 6.6/2.2$ Hz, 1 H, arom.), 7.14 (dd, $J = 6.6/2.2$ Hz, 1 H, arom.), 7.17-7.24 (m, 2 H, arom.).

(-)-*N*-[(2*R*,5*R*,6*S*)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl]-*N,N*-dimethylammoniumchlorid ((*R,R,S*)-**12-HCl**)

Wie für (*S,S,R*)-**12** beschrieben, wurden 200 mg (0.98 mmol) (*R,R,S*)-**27** mit Formaldehyd/ NaBH_3CN methyliert: Farblose Kristalle (Et_2O), Schmp. 231-232°C, $[\alpha]_{546} = -54.7$, $[\alpha]_{578} = -48.8$ ($c = 0.32$ in H_2O), Ausb. 220 mg (88%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (255.7) Ber. C 61.1 H 7.09 N 5.48 Gef. C 60.9 H 7.22 N 5.36.

(-)-Methyl-*N*-[(2*R*,5*S*,6*S*)-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl]-carbammat ((*R,S,S*)-**30**) und (2*R*,4*S*,5*S*)-(+)-Methyl-2,5-epoxy-2,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxymethyl-1*H*-3-benzazepin-3-carboxylat ((*R,S,S*)-**31**)

500 mg (1.31 mmol) (*R,S,S*)-**23**, 70 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 70 ml Methanol wurden 18 h bei RT gerührt, dann 1 h rückfließend erhitzt und danach noch einmal 7 h bei RT gerührt. Es wurde mit 100 ml 2.5proz. NaHCO_3 versetzt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Phase getrocknet (Na_2SO_4) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand (360 mg) wurde in 80 ml CHCl_3 gelöst, mit 70 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt, 4 h bei RT und schließlich 1 h bei 61°C gerührt. Die CHCl_3 -Schicht wurde mit 2.5proz. NaHCO_3 gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), i.Vak. eingedampft und der Rückstand *sc* gereinigt: 40 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel = Petrolether:Ethylacetat = 8:2, ab Fraktion 46: Laufmittel = CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 9:1$, Fraktionen zu 20 ml. Zuerst wurde (*R,S,S*)-**30** ($\text{Rf} = 0.21$), dann (*R,S,S*)-**31** ($\text{Rf} = 0.07$) eluiert.

(*R,S,S*)-**30**: Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. 140-142°C, $[\alpha]_{546} = -150.9$, $[\alpha]_{578} = -132.1$ ($c = 0.53$ in CHCl_3), Ausb. 162 mg (50%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.3) Ber. C 62.6 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.8 H 6.08 N 5.61. Mol.-Masse 249 (ms).- IR (KBr): 3300 (NH), 1680 (C=O), 1540 (Amid II), 1130 (C-O), 1000 cm^{-1} (C-O).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.93 (d, $J = 18.3$ Hz, 1 H, H-1), 3.32 (t, $J = 11.0$ Hz, 1 H, H-4 axial), 3.34 (dd, $J = 18.3/5.9$ Hz, 1 H, H-1), 3.68 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.79 (dd, $J = 11.0/5.1$ Hz, 1 H, H-4 äquatorial), 4.03 (d-breit, $J = 6.6$ Hz, 1 H, NH), 4.46-4.50 (m, 1 H, H-5 axial), 5.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-6), 5.47 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-2), 7.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.).

(*R,S,S*)-**31**: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546} = +88.8$, $[\alpha]_{578} = +78.0$ ($c = 0.21$ in CHCl_3), Ausb. 110 mg (34%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.3) Ber. C 62.6 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.4 H 6.30 N 5.53. Mol.-Masse 249 (ms).- IR (Film): 3420

(OH); 1700 (C=O), 1130 (C-O), 995 cm^{-1} (C-O).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.97-3.02 (m, 2 x 0.4 H, H-1), 3.00 (d, $J = 16.9$ Hz, 0.6 H, H-1), 3.19 (s-breit, 1 H, OH), 3.21 (dd, $J = 16.9/3.3$ Hz, 0.6 H, H-1), 3.66 (s, 3 x 0.4 H, CO_2CH_3), 3.70-3.87 [m, 1 H (H-4) und 2 x 0.4 H (CH_2OH)], 3.76 (s, 3 x 0.6 H, CO_2CH_3), 3.94-3.97 (m, 2 x 0.6 H, CH_2OH), 5.04 (s, 0.6 H, H-5), 5.18 (s, 0.4 H, H-5), 5.76 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.6 H, H-2), 5.80 (t, $J = 2.2$ Hz, 0.4 H, H-2), 7.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.), 7.14-7.25 (m, 3 H, arom.).- Das Verhältnis der Rotationsisomere beträgt 6:4.

(+)-Methyl-*N*-[(2*S*,5*R*,6*R*)-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl]-carbammat ((*S,R,R*)-**30**) und (2*S*,4*R*,5*R*)-(-)-Methyl-2,5-epoxy-2,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxymethyl-1*H*-3-benzazepin-3-carboxylat ((*S,R,R*)-**31**)

Wie oben beschrieben, wurden 0.97 g (2.55 mmol) (*S,R,R*)-**23** mit *p*-Toluolsulfonsäure umgesetzt und anschließend *sc* gereinigt.

(*S,R,R*)-**30**: Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. 142-143°C, $[\alpha]_{546} = +154.0$, $[\alpha]_{578} = +135.0$ ($c = 0.52$ in CHCl_3), Ausb. 0.28 g (44%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.3) Ber. C 62.6 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.7 H 6.09 N 5.62.

(*S,R,R*)-**31**: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546} = -90.1$, $[\alpha]_{578} = -79.8$ ($c = 1.27$ in CHCl_3), Ausb. 0.23 g (36%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.3) Ber. C 62.6 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.6 H 6.51 N 5.31.

(2*R*,5*S*,6*S*)-(-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-*N*-methyl-2*H*-3-benzoxocin-5-amin ((*R,S,S*)-**32**)

Unter N_2 wurden 250 mg (1.0 mmol) (*R,S,S*)-**30** in 55 ml THF auf 0°C gekühlt, tropfenweise mit 6 ml (6 mmol) LiAlH_4 -Lösung (1.0 molar in Et_2O) versetzt und anschließend 70 h bei RT gerührt. Dann wurde unter Eiskühlung wenig H_2O zugegeben, filtriert, das Filtrat über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Farbloses Öl, $[\alpha]_{546} = -87.7$, $[\alpha]_{578} = -77.2$ ($c = 2.24$ in CHCl_3), Ausb. 200 mg (97%).- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.3) Ber. C 70.2 H 7.37 N 6.82 Gef. C 70.4 H 7.55 N 6.42. Mol.-Masse 205 (ms).- IR (Film): 3328 (NH), 1128 (C-O), 1027 cm^{-1} (C-O).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.43 (s-breit, 1 H, NHCH_3), 2.46 (s, 3 H, NHCH_3), 2.85 (d, $J = 18.3$ Hz, 1 H, H-1), 3.15 (t, $J = 11.0$ Hz, 1 H, H-4 axial), 3.22 (dt, $J = 11.0/4.4$ Hz, 1 H, H-5 axial), 3.26 (dd, $J = 18.3/5.9$ Hz, 1 H, H-1), 3.78 (dd, $J = 11.0/4.4$ Hz, 1 H, H-4 äquatorial), 5.00 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-6), 5.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-2), 7.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.), 7.09-7.17 (m, 2 H, arom.), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.).

(2*S*,5*R*,6*R*)-(+)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-*N*-methyl-2*H*-3-benzoxocin-5-amin ((*S,R,R*)-**32**)

Wie für (*R,S,S*)-**32** beschrieben, wurden 0.43 g (1.73 mmol) (*S,R,R*)-**30** mit LiAlH_4 -Lösung reduziert. Farbloses Öl, $[\alpha]_{546} = +89.0$, $[\alpha]_{578} = +78.2$ ($c = 2.42$ in CHCl_3), Ausb. 0.28 g (79%).- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.3) Ber. C 70.2 H 7.37 N 6.82 Gef. C 70.2 H 7.61 N 6.56.

1-[(2*R*,5*S*,6*S*)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl]-1-methyl-3-[(*R*)-1-phenylethyl]-harnstoff ((*R,S,S,R*)-**33**)

Unter N_2 wurden 5.0 mg (0.024 mmol) (*R,S,S*)-**32** in 0.5 ml Ethanol mit 5.0 mg (0.034 mmol) (*R*)-(+)-1-Phenylethylisocyanat versetzt. Nach 3.5 h bei RT wurde H_2O zugesetzt, mit 2 N NaOH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die CH_2Cl_2 -Schicht getrocknet (K_2CO_3) und i.Vak. eingedampft. Vom Rückstand (10 mg) wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum angefertigt.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, ArCHCH_3), 2.06 (s, 3 H, NCH_3), 2.83 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H, H-1), 3.16 (dd, $J = 18.0/5.1$ Hz, 1 H, H-1), 3.77 (dd, $J = 11.7/7.3$ Hz, 1 H, H-4), 3.94 (dd, $J = 11.7/5.9$ Hz, 1 H, H-4), 4.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H, NH), 4.77-4.82 (m, 1 H, H-5 axial), 5.00-5.04 (m, 2 H, H-6 und Ar-CH-N), 5.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, H-2), 6.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H-7 arom.), 6.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.), 7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, arom.), 7.14-7.32 (m, 6 H, arom.).

l-[*(2R,5S,6S)*-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin-5-yl]-*l*-methyl-3-[(*S*)-1-phenylethyl]-harnstoff ((*R,S,S,S*)-**34**)

Wie für (*R,S,S,R*)-**33** beschrieben, wurden 5.0 mg (0.024 mmol) (*R,S,S*)-**32** in 0.5 ml Ethanol mit 5.0 mg (0.034 mmol) (*S*)-(-)-1-Phenylethylisocyanat umgesetzt. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.46 (d, J = 7.3 Hz, 3 H, ArCHCH₃), 2.06 (s, 3 H, NCH₃), 2.85 (d, J = 18.0 Hz, 1 H, H-1), 3.20 (dd, J = 18.0/5.1 Hz, 1 H, H-1), 3.77 (dd, J = 11.4/8.4 Hz, 1 H, H-4), 3.88 (dd, J = 11.4/5.5 Hz, 1 H, H-4), 4.57 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, NH), 4.72-4.78 (m, 1 H, H-5 axial), 5.01 (quint, J = 7.3 Hz, 1 H, Ar-CH-N), 5.07 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, H-6), 5.42 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, H-2), 6.88 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, H-7 arom.), 7.08 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, arom.), 7.14-7.28 (m, 6 H, arom.).

(-)-*N*-[*(2R,5S,6S)*-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin-5-yl]-*N,N*-dimethylammoniumchlorid ((*R,S,S*)-**13**·HCl)

Unter Eiskühlung wurden 100 mg (0.49 mmol) (*R,S,S*)-**32** in 20 ml Methanol mit 0.8 ml Formalin und 100 mg NaBH₃CN versetzt. Nach 3.5 h bei RT wurde mit 40 ml 10proz. Na₂CO₃ hydrolysiert, mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die CH₂Cl₂-Phase getrocknet (K₂CO₃) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel filtriert (10 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 1.5 cm, Laufmittel = CH₂Cl₂:Ethylacetat = 7:3) und anschließend mit etherischer HCl das Hydrochlorid hergestellt: Farblose Kristalle, Schmp. 184-186°C, [α]₅₄₆ = -73.1, [α]₅₇₈ = -63.5 (c = 0.26 in H₂O), Ausb. 100 mg (80%).- C₁₃H₁₈ClNO₂ (255.7) Ber. C 61.1 H 7.09 N 5.48 Gef. C 61.2 H 6.97 N 5.43. Mol.-Masse 220 [R₃NH⁺] (ms).- IR (KBr): 2427 (R₃NH⁺), 1125 (C-O), 994 cm⁻¹ (C-O).- ¹H-NMR (CDCl₃) der Base: δ (ppm) = 2.22 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.87 (dt, J = 11.0/4.4 Hz, 1 H, H-5 axial), 2.91 (d, J = 18.3 Hz, 1 H, H-1), 3.32 (dd, J = 18.3/5.9 Hz, 1 H, H-1), 3.56 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, H-4 axial), 3.86 (dd, J = 11.0/4.4 Hz, 1 H, H-4 äquatorial), 5.13 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, H-6), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, H-2), 7.12-7.19 (m, 3 H, arom.), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, arom.).

(+)-*N*-[*(2S,5R,6R)*-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin-5-yl]-*N,N*-dimethylammoniumchlorid ((*S,R,R*)-**13**·HCl)

Wie für (*R,S,S*)-**13**·HCl beschrieben, wurden 0.22 g (1.07 mmol) (*S,R,R*)-**32** mit Formaldehyd/NaBH₃CN methyliert. Farblose Kristalle, Schmp. 183-185°C, [α]₅₄₆ = +74.6, [α]₅₇₈ = +65.7 (c = 0.28 in H₂O), Ausb. 0.20 g (73%).- C₁₃H₁₈ClNO₂ (255.7) Ber. C 61.1 H 7.09 N 5.48 Gef. C 61.1 H 7.01 N 5.58.

Allgemeine Angaben zu den pharmakologischen Untersuchungen

Versuchstiere: Männliche NMRI-Mäuse eines Auszuchtstammes der Fa. SAVO-Ivanowas GmbH, Kisslegg/Allg. in SPF-Qualität, ca. 20-33 g. Die Tiere wurden randomisiert und einem Licht-Dunkel-Wechsel im 12 h Rhythmus unterworfen. Standardfutter Altromin^R und Wasser standen bis zum Versuchsbeginn zur Verfügung.

Substanzverabreichung: Die Substanzen wurden in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Als Träger für die Hydrochloride diente isotonische NaCl-Lösung; wasserunlösliche Verbindungen wurden als 0.5proz. Tragant-Suspension injiziert.

Verhaltenstest nach Irwin¹³): Innerhalb der ersten 30 min nach i.p.-Applikation der Prüfsubstanzen (Dosen: 100; 50 und 25 mg/kg KG) wurde lediglich ein von der Kontrollgruppe abweichendes Verhalten registriert. Nach 30 min, 4 h und einem Tag wurden 62 Parameter protokolliert, die Wirkungen auf das ZNS der Maus beschreiben. Pro Dosis wurden 3 Tiere eingesetzt.

Versuchsbedingungen beim Verhaltenstest: Vor der Applikation der Testsubstanzen wurde rektal die Körpertemperatur gemessen. Tiere, deren Temp. über 38.5°C oder unter 35.0°C lag, wurden vom Versuch ausge-

schlossen. Die Versuche wurden in einem nicht klimatisierten Raum (Temp. ca. 17-23°C, Luftfeuchtigkeit nicht kontrolliert) durchgeführt.

Essigsäure "Writhing" Test¹⁴): Die als "Writhing" bezeichneten typischen Streckbewegungen der Maus wurden durch i.p.-Applikation einer 0.6proz. Essigsäure-Lösung erreicht. Den Tieren war 30 min zuvor die zu untersuchende Substanz s.c. appliziert worden. 3 min nach Applikation der Essigsäure-Lösung wurde während 10 min die Gesamtzahl der Streckbewegungen erfaßt. Aus der Abnahme der Streckreaktionen unter Substanz-einwirkung im Vergleich zu nicht behandelten Kontrolltieren (s.c. Applikation von isotonischer NaCl-Lösung) wurde die prozentuale Hemmwirkung ermittelt. Die ED₅₀-Werte (Abnahme der Streckreaktionen um 50%, bezogen auf die Kontrolltiere) wurde nach *Litchfield* und *Wilcoxon*¹⁷) ermittelt und sind in Grenzen angegeben, die eine Wahrscheinlichkeit von 95% aufweisen (d.h. p < 0.05). Die Prüfsubstanzen wurden in 4 Konzentrationen untersucht, wobei pro Dosis 2 Gruppen mit je drei Tieren eingesetzt wurden.

Beeinflussung der Analgesie durch Naloxon im Writhing-Test: Die analgetisch wirksamen Verbindungen wurden in Dosen, die mindestens doppelt so hoch waren wie die im Writhing Test ermittelten ED₅₀-Werte [50 mg/kg KG für (*S,R,R*)-**13** und (*S,S,R*)-**27** bzw. 60 mg/kg KG für (*S,S,R*)-**12**], zusammen mit 2 mg/kg KG Naloxon·HCl (eine Dosis, die für einen Opioidantagonismus voll ausreicht¹⁸) drei Mäusen s.c. appliziert. In gleicher Weise wurde eine 2. Gruppe von Mäusen ausschließlich mit der analgetisch wirksamen Substanz in Dosen wie zuvor behandelt. Zusätzlich erhielt eine Kontrollgruppe nur 2 mg/kg KG Naloxon·HCl (Naloxon·HCl zeigt im Writhing Test keinen analgetischen Effekt¹⁹). Allen drei Gruppen wurden 30 min nach der 1. Applikation 10 ml/kg KG 0.6proz. Essigsäure i.p. appliziert. Nach 3 min wurden jeweils während 10 min die Streckreaktionen erfaßt. Der Versuch wurde mit anderen Tieren wiederholt, so daß für alle drei Versuchsreihen 6 Meßergebnisse vorlagen. Zur Auswertung wurden die Streckreaktionen der beiden Versuchsreihen auf die Naloxon-Kontrollgruppe bezogen, und so wurde die Hemmwirkung (= analgetischer Effekt) ermittelt. Bei Substanzen mit Opioidrezeptoraffinität sollte im t-Test nach *Student*²⁰) eine Verminderung der analgetischen Wirkung bei Naloxonzusatz mit einer Signifikanz von mindestens 95% nachweisbar sein.

Hot Plate Test¹⁵): 4 Gruppen zu je 4 Mäusen wurden 45 min, 30 min und 15 min vor der s.c.-Applikation der Testsubstanz auf eine runde (Durchmesser 23 cm), 55°C ± 0.5°C heiße Kupferplatte gesetzt. Die Zeit vom Aufsetzen aller vier Pfoten bis zur Reaktion, die als Lecken beider Vorderpfoten oder Springen von der Platte definiert wurde, wurde mit einer Stoppuhr gemessen. Für jedes Tier existierten somit drei Kontrollwerte, aus denen der Mittelwert berechnet wurde. Die Tiere wurden 15 min, 30 min und 45 min nach s.c.-Applikation der Testsubstanzen in Dosen, die immer um den Faktor 2 verringert wurden, erneut auf die Hitzeplatte gesetzt, die Reaktionszeit wurde jeweils gemessen. Die maximale Reaktionszeit wurde auf 30 s begrenzt. Die Tiere wurden unmittelbar, nachdem die Reaktion erfolgt war, von der heißen Platte genommen. War die Reaktionszeit nach der Applikation mindestens doppelt so lang wie der Durchschnitt der Kontrollmessungen, so wurde dies als analgetischer Effekt gewertet. Diese Versuchsreihe wurde wiederholt, so daß für jede Dosis zu jedem Meßzeitpunkt 6 Ergebnisse zur Verfügung standen, aus denen für den Zeitpunkt der maximalen Wirkung nach *Litchfield* und *Wilcoxon*¹⁷) ein ED₅₀-Wert ermittelt wurde.

Literatur

- 1 B. Wünsch, M. Zott, G. Höfner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, 325, 733-739.
- 2 B. Wünsch, M. Zott, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, im Druck.
- 3 Glaxo Group Limited (R. Storer), Eur. Pat. 24843 (11. März 1981), C.A. **1981**, 95, P 62092 f.
- 4 B. Wünsch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, 323, 493-499.

- 5 R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, 1. Aufl., S 1 ff, Pergamon Press Oxford, New York, Peking, Frankfurt 1989.
- 6 ^{6a)} H. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4098-4099.- ^{6b)} P. Tkaczuk, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4394-4398.- ^{6c)} C. F. Stanfield, J. E. Parker, P. Kanellis, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4797-4798.- ^{6d)} M. Angrick, *Monatsh. Chem.* **1985**, *116*, 645-649.- ^{6e)} P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364.- ^{6f)} A. Barco, S. Benetti, A. Casolari, G. P. Pollini, G. Spalluto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4917-4920.- ^{6g)} W. Lubell, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3824-3832.- ^{6h)} A. Golebiowski, J. Kozak, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7344-7347.
- 7 ^{7a)} G. Stucky, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 2365-2375.- ^{7b)} D. Seebach, G. Stucky, P. Renaud, *Chimia* **1988**, *42*, 176-178.- ^{7c)} D. Seebach, J. D. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194-1216.
- 8 ^{8a)} K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.- ^{8b)} A. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185.
- 9 ^{9a)} B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 12-26.- ^{9b)} M. T. Reetz, *Organotitanium-Reagents in Organic Synthesis*, 1. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1986.
- 10 K. H. Dötz, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 1080-1084.
- 11 ^{11a)} J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1984**, *32*, 16-18.- ^{11b)} J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig, *Organic Synthesis Highlights*, 1. Aufl., S. 3-8, VCH-Verlag, Weinheim, New York, Basel, Cambridge 1991.
- 12 R. F. Borch, M. D. Bernstein, M. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.
- 13 ^{13a)} S. Irwin, *Psychopharmacologia* **1968**, *13*, 222-257.- ^{13b)} D. E. S. Campbell, W. Richter, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1967**, *25*, 345-363.
- 14 R. Koster, M. Anderson, E. J. de Beer, *Fed. Proc.* **1959**, *18*, 412.
- 15 N. B. Eddy, C. Fuhrmeister, J. E. Liebermann, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1950**, *98*, 121.
- 16 W. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- 17 J. T. Litchfield, F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1949**, *96*, 99.
- 18 ^{18a)} G. Hayashi, A. E. Takemori, *Eur. J. Pharmacol.* **1971**, *16*, 63.- ^{18b)} S. E. Smits, A. E. Takemori, *Br. J. Pharmacol.* **1970**, *39*, 627.
- 19 J. S. Shaw, J. D. Rourke, K. M. Burns, *Br. J. Pharmacol.* **1988**, *95*, 578.
- 20 L. Sachs, *Angewandte Statistik*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1984.

[Ph 76]