

# Benzomorphan-Analoga mit Doxpicomin Partialstruktur: Synthese und psychopharmakologische Untersuchung von 5-Aminomethyl und 5-( $\alpha$ -Aminobenzyl) substituierten 2,6-Epoxy-3-benzoxocinen

Bernhard Wünsch\* und Gerd Bauschke

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

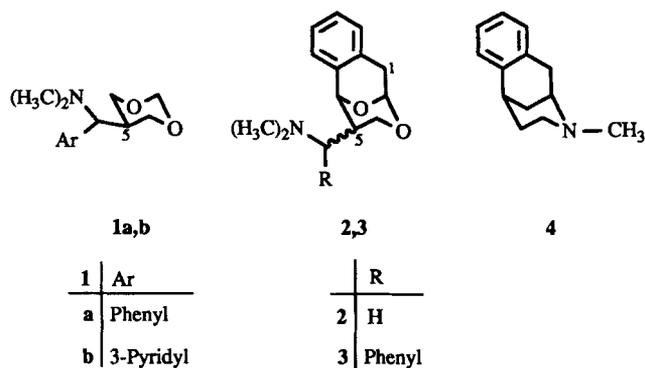
Eingegangen am 22. Mai 1992

Addition des  $\beta$ -Alanin-Derivats **6** an das Homophthalaldehydmonoacetal **5** und anschließende  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion führten zu dem Dihydroxyacetal **8**, das sich mit Säure zu den 5-Aminomethyl-2,6-epoxy-3-benzoxocinen **2a** und **2b** cyclisieren ließ. Die Umsetzung von **5** mit dem Anion des  $\beta$ -Lactams **9** lieferte zwei trennbare Diastereomere: **10a** mit u,l-Konfiguration und **10b** mit l,l-Konfiguration. Das  $\beta$ -Lactam-Addukt **10a** (**10b**) wurde über das 2-Benzopyran **11a** (**11b**), den Aminoalkohol **12a** (**12b**) und das sekundäre Amin **13a** (**13b**) in das 5-( $\alpha$ -Dimethylaminobenzyl)-2,6-epoxy-3-benzoxocin **3d** (**3b**) überführt. Die relativen Konfigurationen aller Produkte dieser " $\beta$ -Lactam-Route" (**10-13**, **3d** und **3b**) wurden durch Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgeklärt. Versuche, die noch fehlenden Diastereomere **3a** und **3c** durch Epimerisierung der  $\beta$ -Lactame **11a** und **11b** oder durch reduktive Aminierung der Benzoyl-Derivate **17a** und **17b** zu gewinnen, mißlingen. **3a** und **3c** wurden schließlich durch Phenylmagnesiumbromid-Addition an die Nitrile **21a** und **21b**, gefolgt von  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion, Formaldehyd/ $\text{NaBH}_3\text{CN}$ -Methylierung und chromatographischer Trennung erhalten. - Im *Irwin*-Screen (Maus) zeigten nur **2a**  $\cdot$   $\text{HCl}$ , **3b** und **3d** bei einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht schwache ZNS-Effekte.

## Benzomorphan Analogues with Doxpicomin Substructure: Synthesis and Psychopharmacological Investigation of 5-Aminomethyl and 5-( $\alpha$ -Aminobenzyl) Substituted 2,6-Epoxy-3-benzoxocines

Addition of the  $\beta$ -alanine derivative **6** to the homophthalaldehyde monoacetal **5** and subsequent  $\text{LiAlH}_4$ -reduction led to the dihydroxy acetal **8**, which was cyclized with acid to give the 5-aminomethyl-2,6-epoxy-3-benzoxocines **2a** and **2b**. The reaction of **5** with the anion of the  $\beta$ -lactam **9** yielded two separable diastereomers: **10a** with u,l-configuration and **10b** with l,l-configuration. *Via* the 2-benzopyran **11a** (**11b**), the aminoalcohol **12a** (**12b**), and the secondary amine **13a** (**13b**), the  $\beta$ -lactam adduct **10a** (**10b**) was transformed to give the 5-( $\alpha$ -dimethylaminobenzyl)-2,6-epoxy-3-benzoxocine **3d** (**3b**). The relative configurations of all these " $\beta$ -lactam route" products (**10-13**, **3d**, and **3b**) were established by their  $^1\text{H-NMR}$ -spectra. Attempts failed to get the missing diastereomers **3a** and **3c** by epimerization of the  $\beta$ -lactams **11a** and **11b** or by reductive amination of the benzoyl derivatives **17a** and **17b**. Finally, **3a** and **3c** were obtained by phenylmagnesium bromide addition to the nitriles **21a** and **21b**, followed by  $\text{LiAlH}_4$ -reduction, formaldehyde/ $\text{NaBH}_3\text{CN}$  methylation and chromatographic separation. - In the *Irwin*-screen (mouse) only **2a**  $\cdot$   $\text{HCl}$ , **3b**, and **3d** (100 mg/kg body weight) caused weak central effects.

1,3-Dioxane mit Aminomethylsubstituenten in 5-Stellung können im Essigsäure-Writhing-Test (Maus) und im Tail-Jerk-Test (Ratte) starke analgetische Aktivität entfalten. Die potentesten Vertreter dieser Substanzklasse sind am Stickstoffatom durch zwei Methylgruppen und an der Methylengruppe durch einen Phenylrest (**1a**) oder einen 3-Pyridylrest (Doxpicomin, **1b**) substituiert, wobei die (*R*)-konfigurierten, linksdrehenden Enantiomere von **1a** und **1b** die Wirkstärke von Pethidin und Codein erreichen<sup>1)</sup>.



Schema 1

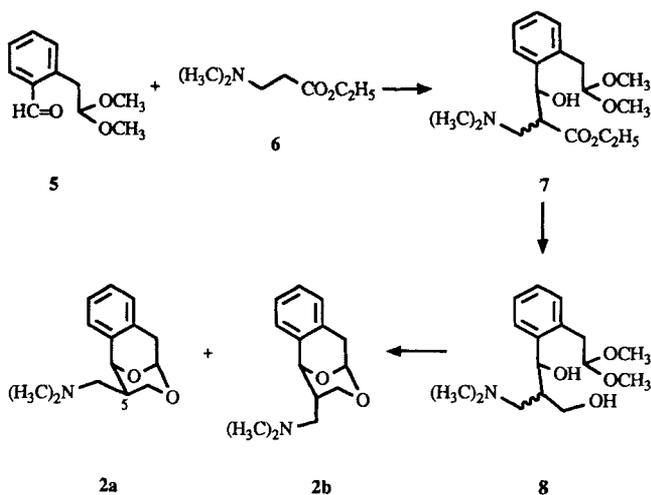
Wir berichten hier über Darstellung und psychopharmakologische Eigenschaften der 5-Aminomethyl-2,6-epoxy-3-benzoxocine **2** und **3**, bei denen der 1,3-Dioxanring von **1** in

das tricyclische Ringsystem der ebenfalls analgetisch wirksamen Benzomorphan **4** eingebaut ist. Der 1,3-Dioxanring wird dadurch in einer bestimmten Sesselkonformation fixiert; es resultieren zwei mögliche Diastereomere für die Aminomethyl-Derivate **2** und vier mögliche Diastereomere für die  $\alpha$ -Aminobenzyl-Derivate **3**.

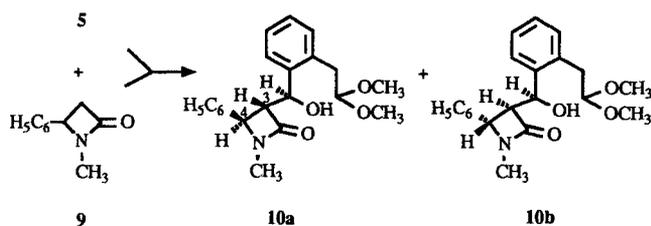
## Chemische Untersuchungen

Zur Gewinnung der Aminomethyl-Derivate **2** wurde das mit LDA erzeugte Enolat des Aminosäureesters **6** an das Homophthalaldehyd-monoacetal **5** addiert. Dabei entstand der  $\beta$ -Hydroxyester **7** als 63:37-Diastereomerenmischung. Mit  $\text{LiAlH}_4$  gelang die Reduktion von **7** zum Dihydroxyacetal **8** (zwei Diastereomere, Verhältnis 64:36), das mit einem Überschuß von *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Chloroform zu den beiden Tricyclen **2a** und **2b** cyclisierte. Nach chromatographischer Trennung der Amine **2a** und **2b** wurde die Stellung des Aminomethylrests in 5-Stellung durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgelegt.

Nach Deprotonierung mit LDA lassen sich das  $\beta$ -Lactam **9** sowie analoge 1,4-Diphenyl-2-azetidinone in 3-Stellung mit Elektrophilen substituieren. Dabei bildeten sich ausschließlich *trans*-konfigurierte  $\beta$ -Lactame, bei der Umsetzung mit Aldehyden dominiert in der Regel ein Diastereomer (von



Schema 2

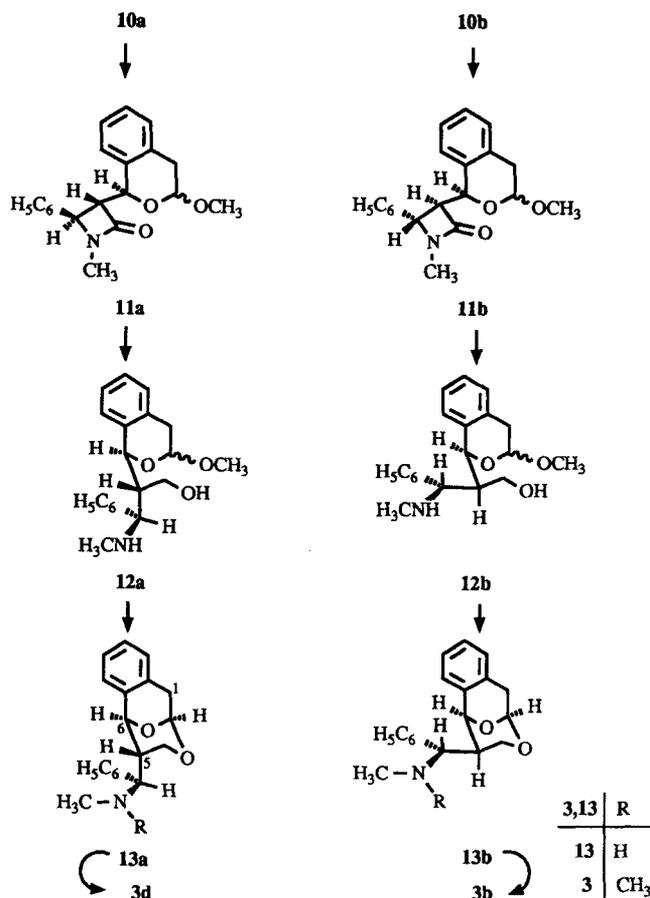


Schema 3

vier möglichen Diastereomere)<sup>3,4</sup>. Dies veranlaßte uns dazu, das durch *Reformatsky*-Reaktion leicht zugängliche  $\beta$ -Lactam **9**<sup>5</sup>) als  $\beta$ -Amino- $\beta$ -phenylpropionsäure-Äquivalent mit dem Aldehyd **5** umzusetzen, um so möglicherweise diastereoselektiv die 5-( $\alpha$ -Aminobenzyl)-Derivate **3** zu erhalten.

Die Addition des deprotonierten  $\beta$ -Lactams **9** an den Aldehyd **5** führte zu einem 4:6-Gemisch der 3-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)- $\beta$ -lactame **10a** und **10b**, die sich durch Flash-Chromatographie trennen ließen. Da die reduktive Ringöffnung des  $\beta$ -Lactamrings auf der Stufe der Hydroxyacetalen **10a** und **10b** nicht gelang, wurde zuerst mit Säure der 2-Benzopyranring aufgebaut. Bei **11a** und **11b** ließ sich der  $\beta$ -Lactamring mit  $\text{LiAlH}_4$  aufspalten, so daß wir die Aminoalkohole **12a** und **12b** in jeweils 60proz. Ausbeute isolieren konnten. Es ist dabei belanglos, daß die 3-Methoxy-2-benzopyrane **11a,b** und **12a,b** jeweils als Diastereomerenpaare mit unterschiedlicher Stellung der 3-Methoxygruppe anfallen, da bei dem anschließenden Ringschluß mit *p*-Toluolsulfonsäure beide Diastereomere von **12a** und **12b** jeweils den gleichen Tricyclus **13a** bzw. **13b** lieferten. Die reduktive Alkylierung der sek. Amine **13a** und **13b** mit Formaldehyd/ $\text{NaBH}_3\text{CN}$ <sup>6</sup>) führte schließlich zu den Dimethylaminen **3d** bzw. **3b**.

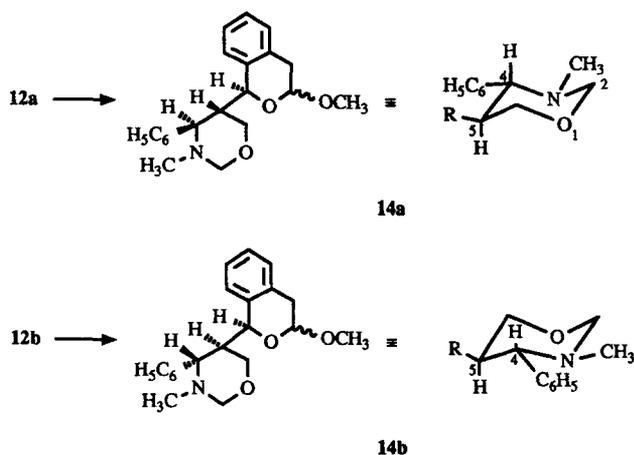
Die relativen Konfigurationen der Asymmetriezentren von **10**, **11**, **12**, **13**, **3d** und **3b** konnten erst nach vollständiger Durchführung der angegebenen Reaktionssequenz aufgeklärt werden. Aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **10a,b** und **11a,b** läßt sich die *trans*-Stellung der beiden Protonen in 3-



Schema 4

und 4-Stellung der  $\beta$ -Lactamringe ableiten: Ihre Kopplungskonstanten liegen zwischen 2.1 Hz und 2.6 Hz; dies ist ein Bereich, der typisch für 3,4-*trans*-substituierte  $\beta$ -Lactame ist<sup>3,4</sup>. **10a,b** und **11a,b** sind also am  $\beta$ -Lactamring *trans*- oder like (l)-konfiguriert<sup>7</sup>). Die relative Konfiguration des benzyllischen Asymmetriezenters und des Asymmetriezenters in 3-Stellung des  $\beta$ -Lactamrings von **10a** läßt sich mit unlike (u) bezeichnen. Diese Zuordnung wird jedoch erst nach Einbau dieser beiden Asymmetriezentren in das tricyclische Ringsystem von **13a** möglich, bei dem der  $\alpha$ -Aminobenzylrest in 5-Stellung dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zufolge axial angeordnet ist ( $J_{\text{H-5/H-6}} = 0$  Hz). Allerdings muß die relative Konfiguration der Asymmetriezentren in 5- und 6-Stellung von **13a** und **3d** mit like (l) angegeben werden, da sich durch die Reduktion des  $\beta$ -Lactamrings bei **11a** die Hierarchie der Substituenten nach den Sequenzregeln des CIP-Systems verändert. Analoge Überlegungen für die b-Serie führen zur l,l-Konfiguration für das  $\beta$ -Lactam **10b** und zur u,u-Konfiguration für die 2,6-Epoxy-3-benzoxocine **13b** und **3b** (u,u bezieht sich auf die Asymmetriezentren in 6- und 5-Stellung sowie das benzyllische Kohlenstoffatom des Aminobenzylrests).

Um abzusichern, daß es bei der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion der  $\beta$ -Lactame **11a** und **11b** nicht zu einer Epimerisierung gekommen war, haben wir die Aminoalkohole **12a** und **12b** mit Paraformaldehyd in die 1,3-Oxazinane **14a** und **14b** überführt. In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **14a** und **14b** koppeln die Protonen in 4- und 5-Position des 1,3-Oxazinrings mit 11.0 Hz (**14a**) bzw. 9.9 Hz (**14b**). Diese Werte sprechen für eine *trans*-diaxiale Anordnung dieser Proto-



Schema 5

nen; der Phenylring und der 2-Benzopyran-1-ylring befinden sich also immer noch in *trans*-Stellung (u-Konfiguration).

Über die vorgestellte  $\beta$ -Lactamroute waren die beiden 5-( $\alpha$ -Aminobenzyl)-2,6-epoxy-3-benzoxocine **3b** und **3d** zugänglich. Zur Gewinnung der noch fehlenden Diastereomere **3a** und **3c** sollten die  $\beta$ -Lactame **11a** und **11b** zu den entspr. *cis*-Isomeren epimerisiert werden. Nach Deprotonierung mit LDA und Reprotonierung ließen sich jedoch neben Zersetzungsprodukten nur die ursprünglichen, *trans*-konfigurierten  $\beta$ -Lactame **11a** und **11b** nachweisen.

Als nächstes versuchten wir, die  $\alpha$ -Aminobenzyl-Derivate **3** durch reduktive Aminierung der Ketone **17a** und **17b** zu gewinnen. Dazu wurde das Dianion des 3-Hydroxypropionophenons (**15**)<sup>8)</sup> an den Aldehyd **5** addiert. Das unlike-Produkt **16a** und das like-Produkt **16b** ließen sich chromatographisch trennen und anschließend zu den 2,6-Epoxy-3-benzoxocinen mit äquatorialem (**17a**,  $J_{H-4\text{ axial}/H-5\text{ axial}} = 11.0$  Hz) bzw. axialem (**17b**,  $J_{H-5/H-6} = 0$  Hz) Benzoylrest in 5-Position cyclisieren. Während  $\text{NaBH}_4$  in Methanol die äquatoriale Benzoylverbindung **17a** zu den beiden Alkoholen **18a** und **18b** im Verhältnis 92:8 reduzierte, lieferte die  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion der axialen Benzoylverbindung **17b** die Alkohole **18c** und **18d** im Verhältnis 50:50. Wir hofften deshalb, zumindest die äquatoriale  $\alpha$ -Aminobenzyl-Verbindung **3a** durch reduktive Aminierung mit Dimethylamin/ $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in Methanol diastereoselektiv aus **17a** darstellen zu können. Es zeigte sich jedoch, daß die Benzoyl-Verbindungen **17a** und **17b** unter den Bedingungen der reduktiven Aminierung ( $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{Methanol}/\text{pH } 7$ ) weder mit Dimethylamin noch mit Methylamin reagierten. Auch unter Säurekatalyse bildeten sich mit Methylamin nicht die gewünschten Methylimine, selbst mit Hydroxylamin setzten sich **17a** und **17b** nicht zu den entspr. Oximen um. Offensichtlich wird die nachträgliche Einführung des Stickstoffatoms des  $\alpha$ -Aminobenzylrests bei **17a** und **17b** sterisch und elektronisch behindert.

Um dies zu umgehen, setzten wir das Dianion des käuflichen 3-Hydroxypropionitrils (**19**) mit dem Aldehyd **5** um und erhielten nach Hydrolyse mit Ammoniumchlorid das Dihydroxynitril **20** (1:1-Diastereomergemisch), das sich

mit Säure zu den beiden chromatographisch trennbaren tricyclischen Nitrilen **21a** und **21b** cyclisieren ließ, bei denen das Stickstoffatom des potentiellen  $\alpha$ -Aminobenzylrests bereits vorhanden ist. Der fehlende Phenylring wurde durch Addition von Phenylmagnesiumbromid eingeführt. Die dabei entstehenden Iminiumionen wurden direkt mit  $\text{LiAlH}_4$  zu prim. Aminen reduziert und diese ohne Reinigung mit Formaldehyd/ $\text{NaBH}_3\text{CN}$ <sup>6)</sup> zu den Dimethylaminen **3** methyliert. Nach chromatographischer Trennung ließen sich **3a** und **3b** sowie **3c** und **3d** jeweils im Verhältnis 1:2 isolieren. Die Strukturaufklärung, insbesondere die Aufklärung der Konfiguration des Asymmetriezentrums des  $\alpha$ -Aminobenzylrests, gelang durch Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sowie durch Vergleich mit den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Produkte der  $\beta$ -Lactamroute (**3b** und **3d**), deren relative Konfigurationen bewiesen sind.

### Pharmakologische Untersuchungen<sup>9)</sup>

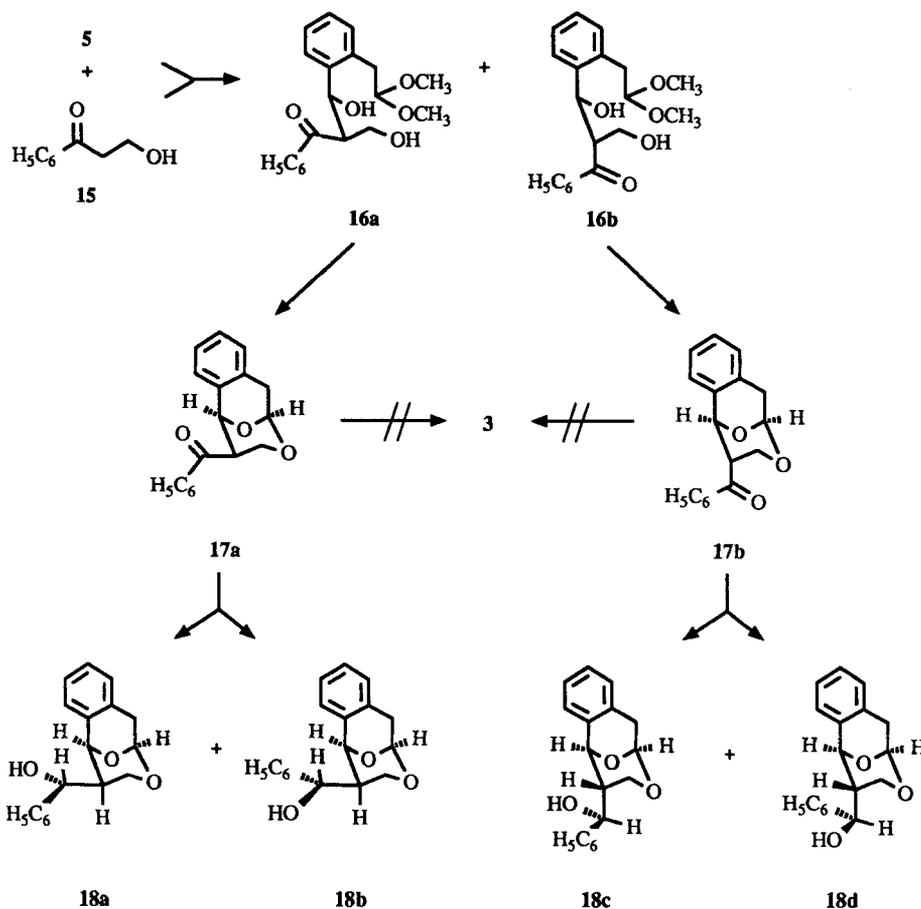
Nach i.p.-Applikation der 5-Aminomethyl-Derivate **2a**  $\cdot$  **HCl** und **2b**  $\cdot$  **HCl** sowie der 5-( $\alpha$ -Aminobenzyl)-Derivate **3a-d** wurde das Verhalten von Mäusen beobachtet und nach einem festgelegten Schema protokolliert<sup>10)</sup>. Bei einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht führte jedoch keine der untersuchten Verbindungen zu erkennbaren Verhaltensanomalien. Lediglich sofort nach Applikation von 100 mg/kg KG der  $\alpha$ -Aminobenzylverbindungen **3b** und **3d** zeigten die Mäuse für eine kurze Zeit Unruhe und Erregung (gesteigerte Lokomotion). Ebenfalls nur kurz nach Verabreichung von 100 mg/kg KG der Aminomethylverbindung **2a**  $\cdot$  **HCl** ließen sich verminderte Lokomotion und Ptoxis bei den Mäusen erkennen. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Verbindungen **2a**  $\cdot$  **HCl** und **2b**  $\cdot$  **HCl** sowie **3a-d** zumindest in Dosen bis 100 mg/kg KG nicht oder nur sehr schwach ZNS-aktiv sind. Dieses Ergebnis ist nicht nur deshalb bemerkenswert, weil die Leitstrukturen **1** und **4** stark zentral wirksam sind, sondern auch, weil 2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-amine, die statt des Aminomethylrests von **2** nur eine Aminogruppe in 5-Stellung tragen, zentral dämpfende und analgetische Eigenschaften besitzen<sup>11)</sup>.

Außerdem wurden die Aminomethyl-Derivate **2a**  $\cdot$  **HCl** und **2b**  $\cdot$  **HCl**, die  $\alpha$ -Aminobenzyl-Derivate **3b** und **3d** sowie die Benzoyl-Verbindung **17a** in einem Screening auf herbizide, insektizide und nematizide Aktivität geprüft: Alle Verbindungen erwiesen sich jedoch als wirkungslos.

Herrn Prof. F. Eiden danken wir ganz herzlich für die stets großzügige Unterstützung unserer Arbeit. Beim Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft bedanken wir uns für finanzielle Unterstützung. Für die Prüfung auf ZNS-Aktivität danken wir Herrn Dr. G. Höfner und seinen Mitarbeiterinnen, ferner der Schering AG für die Durchführung der Tests auf biozide Wirksamkeit.

### Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben zu den chemischen Untersuchungen: Schmp. (unkorrigiert): Schmelzpunktsgerät nach Dr. Tottoli (Büchi).-CHN-Analy-



sen: 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: Füllmaterial Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.200 mm (Merck).- Flash-Chromatographie: nach Lit.<sup>12).</sup>

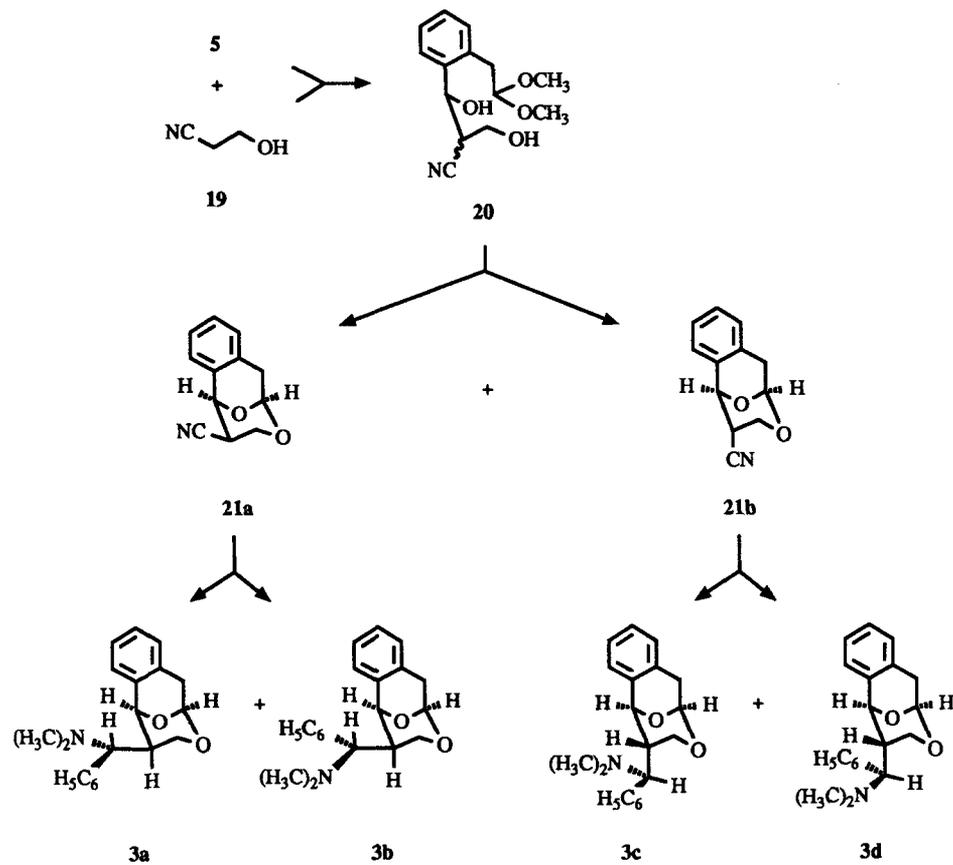
*(+/-)-Ethyl-3-[2-(2,2-dimethoxyethyl)-phenyl]-2-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-propionat (7)*

Unter N<sub>2</sub> wurden 1.37 g (9.45 mmol) **6** in 5 ml THF langsam zu 25 ml einer auf -78°C gekühlten LDA-Lösung getropft, die aus 1.11 g (11.0 mmol) Diisopropylamin, 20 ml THF und 6.2 ml n-Butyllithium (1.6 molar in n-Hexan) frisch hergestellt worden war. Nach 30 min bei -78°C wurden 1.60 g (8.25 mmol) **5** in 10 ml THF langsam zugetropft, dann wurde 5 h bei -78°C gerührt, bei -78°C mit 40 ml halbgesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde sc gereinigt: 60 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Ethylacetat = 8:2, später CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 9:1, Fraktionen zu 20 ml. Farbloses Öl, Ausb. 2.40 g (86%).- C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> (339.4) Ber. C 63.7 H 8.61 N 4.13 Gef. C 63.5 H 8.88 N 4.21. Mol.-Masse 339 (ms).- IR (Film): 3450 (OH), 1735 (C=O), 1130 (C-O), 1050 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3 x 0.63 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3 x 0.37 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.62 (dd, J = 12.0/4.3 Hz, 0.37 H, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.00 [s, 6 x 0.37 H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.13 [s, 6 x 0.63 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.53 ("t", J = 12.0 Hz, 0.37 H, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.64 (dd, J = 11.8/4.7 Hz, 0.63 H, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>),

2.76 (dd, J = 11.8/9.8 Hz, 0.63 H, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.80 [dd, J = 14.1/5.6 Hz, 0.63 H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.87-2.99 [m, 0.63 H und 3 x 0.37 H, Ar-CH(OH)-CH- und Ar-CH<sub>2</sub>-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.02 [dd, J = 14.1/5.6 Hz, 0.63 H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.23, 3.237, 3.239 und 3.26 (je s, zusammen 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.66-3.84 (m, 2 x 0.63 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04-4.10 (m, 2 x 0.37 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.54 und 4.57 [je t, J = 5.6 Hz, zusammen 1H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.85 (d, J = 8.6 Hz, 0.63 H, Ar-CH-OH), 4.91 (dd, J = 9.2/4.3 Hz, 0.37 H, Ar-CH-OH), 5.38 (d, J = 4.3 Hz, 0.37 H, OH), 5.66 (s-breit, 0.63 H, OH), 7.11-7.24 (m, 3H arom.), 7.36-7.41 (m, 1H arom.).

*(+/-)-2-[2-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-2-hydroxymethylpropyl)-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (8)*

Unter N<sub>2</sub> wurden 2.16 g (6.37 mmol) **7** in 60 ml Diethylether auf -15°C gekühlt und portionsweise mit insgesamt 1.20 g LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Es wurde 3 h bei RT gerührt, dann auf -15°C gekühlt und vorsichtig mit wenig H<sub>2</sub>O hydrolysiert. Die Et<sub>2</sub>O-Schicht wurde dekantiert, getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und i.Vak. eingedampft. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), die sich bei RT verflüssigen, Ausb. 1.88 g (99%).- C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> (297.4) Ber. C 64.6 H 9.15 N 4.71 Gef. C 64.6 H 9.25 N 4.82. Mol.-Masse 297 (ms).- IR (Film): 3350 (OH), 1130 (C-O), 1050 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 1.80-1.82 (m, 0.64 H, Ar-CH(OH)-CH-), 1.86-1.90 (m, 0.36 H, Ar-CH(OH)-CH-), 2.10 und 2.12 [je s, zusammen 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.08-2.13 (m, 2 x 0.36 H, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.34-2.46 (m, 2 x 0.64 H, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.77 [dd, J = 14.1/5.6 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.96 [dd, J = 14.1/5.6 Hz, 0.64 H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.07 [dd, J = 14.1/5.6 Hz, 0.36 H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.22, 3.23 und 3.24 (je s, zusammen 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.25 (dd, J = 10.3/3.9



Schema 7

Hz, 0.36 H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.30 (dd,  $J = 10.3/5.6$  Hz, 0.36 H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.48-3.52 (m,  $2 \times 0.64$  H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.54 und 4.55 [je t,  $J = 5.6$  Hz, zusammen 1H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ], 4.58-4.68 (s-breit, 1H, OH), 4.94 (d,  $J = 4.3$  Hz, 0.64 H, Ar- $\text{CH}-\text{OH}$ ), 4.97 (d,  $J = 6.4$  Hz, 0.36 H, Ar- $\text{CH}-\text{OH}$ ), 5.13 (s-breit, 1H, OH), 7.13-7.22 (m, 3H arom.), 7.42 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H arom.).

(+/-)-*N*-[(2*R*\*,5*S*\*,6*R*\*)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl-methyl]-*N,N*-dimethylammoniumchlorid (**2a** · HCl) und (+/-)-*N*-[(2*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2*H*-3-benzoxocin-5-yl-methyl]-*N,N*-dimethylammoniumchlorid (**2b** · HCl)

Unter  $\text{N}_2$  wurden 1.37 g (4.61 mmol) **8**, 2.44 g *p*-Toluolsulfonsäure und 120 ml  $\text{CHCl}_3$ , 23 h rückfließend erhitzt. Dann wurde zweimal mit 50 ml 5 proz.  $\text{NaHCO}_3$  sowie einmal mit 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wurde sc gereinigt: 50 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel: (Petrolether:Ethylacetat = 8:2):Isopropanol = 95:5, Fraktionen zu 20 ml. Zuerst wurde **2a** ( $R_f = 0.24$ , farbloses Öl, Ausb. 201 mg, 19%) anschließend **2b** eluiert ( $R_f = 0.11$ , farbloses Öl, Ausb. 187 mg, 18%). Die Basen wurden jeweils in 15 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst und unter Eiskühlung mit  $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$  versetzt.

**2a** · HCl: Farblose Kristalle, Schmp. 209-211°C, Ausb. 170 mg (14%).-  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$  (269.8) Ber. C 62.3 H 7.47 N 5.19 Cl 13.1 Gef. C 62.3 H 7.47 N 5.19 Cl 13.1. Mol.-Masse 234 (ms).- IR (KBr): 2500 ( $\text{H}-\text{N}^+$ ), 1135  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).-  $^1\text{H-NMR}$  der Base ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.54 (dd,  $J = 12.4/6.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 1.77 (dd,  $J = 12.4/9.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 2.14 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.70 (dddd,  $J = 11.5/9.4/6.4/4.7$  Hz, 1H, H-5 axial), 2.87 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H, H-1), 3.26 (dd,  $J = 18.4/6.2$  Hz, 1H, H-1), 3.33 ("r",  $J = 11.5$  Hz, 1H, H-4 ax.), 3.57 (dd,  $J = 11.5/4.7$  Hz, 1H, H-4 äq.), 4.98 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, H-6), 5.44 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H-2), 7.07-7.12 (m, 3H arom.), 7.14-7.19 (m, 1H arom.).

**2b** · HCl: Farblose Kristalle, Schmp. 202-204°C, Ausb. 150 mg (12%).-  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$  (269.8) Ber. C 62.3 H 7.47 N 5.19 Cl 13.1 Gef. C 62.3 H 7.44 N 5.15 Cl 13.0. Mol.-Masse 234 (ms).- IR (KBr): 2700 ( $\text{H}-\text{N}^+$ ), 1130 (C-O), 1030  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).-  $^1\text{H-NMR}$  der Base ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.50-1.54 (m, 1H, H-5 äq.), 2.30 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.67 (dd,  $J = 12.2/6.8$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 2.93 (dd,  $J = 12.2/8.1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 2.95 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H, H-1), 3.33 (dd,  $J = 18.0/6.0$  Hz, 1H, H-1), 3.60 (dd,  $J = 10.9/1.3$  Hz, 1H, H-4 äq.), 3.95 (dd,  $J = 10.9/3.4$  Hz, 1H, H-4 ax.), 4.94 (s, 1H, H-6), 5.45 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H-2), 7.04 (dd,  $J = 7.3/1.3$  Hz, 1H arom.), 7.15-7.23 (m, 3H arom.).

(+/-)-2- < 2-[(*R*\*)-1-Hydroxy-1-[(3*S*\*,4*S*\*)-1-methyl-2-oxo-4-phenyl-3-azetidiny]-methyl]-phenyl > acetaldehyd-dimethylacetal (**10a**) und (+/-)-2- < 2-[(*R*\*)-1-Hydroxy-1-[(3*R*\*,4*R*\*)-1-methyl-2-oxo-4-phenyl-3-azetidiny]-methyl]-phenyl > acetaldehyd-dimethylacetal (**10b**)

Unter  $\text{N}_2$  wurden 6.4 mmol LDA aus 0.70 g Diisopropylamin, 10 ml THF und 4.0 ml *n*-Butyllithium (1.6 molar in *n*-Hexan) hergestellt und bei  $-78^\circ\text{C}$  langsam mit 0.96 g (5.96 mmol) **9** in 10 ml THF versetzt. Nach 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  wurden 1.02 g (5.26 mmol) **5** in 10 ml THF langsam zugepumpt; anschließend wurde 4 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, dann mit 50 ml halbgesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wurde getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), i.Vak. eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie aufgetrennt (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Ethylacetat = 6:4). Die Fraktionen 15-19 ( $R_f = 0.34$ ) enthielten **10a** (329 mg, 18%), die Fraktionen 28-36 ( $R_f = 0.22$ ) **10b** (640 mg, 34%), die Fraktionen 20-27 eine Mischung aus **10a** und **10b** (536 mg, 29%).

**10a**: Farblose Drusen ( $\text{iPr}_2\text{O}$ ), Schmp. 114-115°C, Ausb. 329 mg (18%).-  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  (355.4) Ber. C 71.0 H 7.09 N 3.94 Gef. C 70.9 H 7.16 N 4.06.- MS:  $m/z = 323$  [ $\text{M} - 32$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )] $^{+}$ .- IR (KBr): 3350 (OH), 1725

(C=O), 1130 (C-O), 1060  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -Aceton):  $\delta$  (ppm) = 2.72 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.93 (dd,  $J = 14.1/5.8$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.00 (dd,  $J = 14.1/5.8$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.33-3.34 (m, 1H, - $\text{CH-C=O}$ ), 4.41 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H/D-Tausch, OH), 4.42 [t,  $J = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ], 4.52 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, Ar-CH-N), 5.45 ("t",  $J = 4.3$  Hz, 1H; nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Zugabe d,  $J = 4.3$  Hz, Ar- $\text{CH-OH}$ ), 7.17-7.22 (m, 3H arom.), 7.26-7.40 (m, 5H arom.), 7.80-7.82 (m, 1H arom.).

**10b**: Farblose Nadeln ( $i\text{Pr}_2\text{O}$ ), Schmp. 111-112°C, Ausb. 640 mg (34%).-  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  (355.4) Ber. C 71.0 H 7.09 N 3.94 Gef. C 71.0 H 7.06 N 3.91.- MS:  $m/z = 323$  [ $\text{M} - 32$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )] $^{+}$ .- IR (KBr): 3360 (OH), 1730 (C=O), 1120 (C-O), 1075  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -Aceton):  $\delta$  (ppm) = 2.73 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.83 (dd,  $J = 14.1/5.6$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.91 (dd,  $J = 14.1/5.6$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.14 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.33-3.35 (m, 1H, - $\text{CH-C=O}$ ), 4.41 [t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ], 4.66 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, H/D-Tausch, OH), 4.84 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, Ar-CH-N), 5.49 ("t",  $J = 4.1$  Hz, 1H; nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Zugabe d,  $J = 4.1$  Hz, Ar- $\text{CH-OH}$ ), 7.14-7.17 (m, 4H arom.), 7.21-7.31 (m, 4H arom.), 7.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H arom.).

( $3R^*, 4R^*$ )-(+/-)-3-[(1*S*\*)-3,4-Dihydro-3-methoxy-1*H*-2-benzopyran-1-yl]-1-methyl-4-phenyl-2-azetidion (**11a**)

329 mg (0.93 mmol) **10a**, 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 20 ml absol. Methanol wurden 1 h bei RT gerührt. Nach Versetzen mit 30 ml 5proz.  $\text{NaHCO}_3$  wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt, die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), i.Vak. eingedampft und der Rückstand über Kieselgel filtriert: 15 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 1.5 cm, Laufmittel: Petroether:Ethylacetat = 8:2. Farbloses Öl, Ausb. 250 mg (84%).-  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (323.4) Ber. C 74.3 H 6.55 N 4.33 Gef. C 74.1 H 6.92 N 4.34. Mol.-Masse 323 (ms).- IR (Film): 1750 (C=O), 1060  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.69 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.72 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.81 (d,  $J = 16.0$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.94 (dd,  $J = 15.8/3.4$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.00 (dd,  $J = 15.8/7.3$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.20 (dd,  $J = 16.0/3.9$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.40 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.62 (s-breit, 0.5 H, CH-C=O), 3.65 (s-breit, 0.5 H, CH-C=O), 4.23 (d,  $J = 2.1$  Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 4.34 (d,  $J = 2.1$  Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 4.76 (dd,  $J = 7.3/3.4$  Hz, 0.5 H, O- $\text{CH-OCH}_3$ ), 5.08 (d,  $J = 3.9$  Hz, 0.5 H, O- $\text{CH-OCH}_3$ ), 5.23 (s-breit, 0.5 H, Ar-CH-O), 5.33 (s-breit, 0.5 H, Ar-CH-O), 7.10-7.43 (m, 9H arom.).

( $3R^*, 4R^*$ )-(+/-)-3-[(1*R*\*)-3,4-Dihydro-3-methoxy-1*H*-2-benzopyran-1-yl]-1-methyl-4-phenyl-2-azetidion (**11b**)

1.387 g (3.9 mmol) **10b**, 170 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 80 ml absol. Methanol wurden 1 h bei RT gerührt. Dann wurde mit 120 ml 5proz.  $\text{NaHCO}_3$  versetzt und 3 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wurde getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), i.Vak. eingedampft und der Rückstand über Kiesel gel filtriert: 40 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Ethylacetat = 9:1. Farblose Kristalle ( $i\text{Pr}_2\text{O}$ ), Schmp. 117-118°C, Ausb. 1.12 g (89%).-  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (323.4) Ber. C 74.3 H 6.55 N 4.33 Gef. C 74.3 H 6.62 N 4.28. Mol.-Masse 323 (ms).- IR (KBr): 1755 (C=O), 1140 (C-O), 1060 (C-O), 1000  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.826 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.834 (d,  $J = 16.7$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.96 (dd,  $J = 16.0/3.6$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.02 (dd,  $J = 16.0/8.1$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.27 (dd,  $J = 16.7/4.3$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.52 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s-breit, 1H, - $\text{CH-C=O}$ ), 4.39 (d,  $J = 2.1$  Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 4.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 4.84 (dd,  $J = 8.1/3.6$  Hz, 0.5 H, O- $\text{CH-OCH}_3$ ), 5.15 (d,  $J = 3.4$  Hz, 0.5 H, Ar-CH-O), 5.25 (d,  $J = 4.3$  Hz, 0.5 H, O- $\text{CH-OCH}_3$ ), 5.29 (s-breit, 0.5 H, Ar-CH-O), 6.82-6.90 (m, 1H arom.), 6.93-6.95 (m, 2H arom.), 7.00 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H arom.), 7.13-7.20 (m, 2H arom.), 7.27-7.30 (m, 3H arom.).

( $2R^*, 3S^*$ )-(+/-)-2-[(1*R*\*)-3,4-Dihydro-3-methoxy-1*H*-2-benzopyran-1-yl]-3-methylamino-3-phenyl-1-propanol (**12a**)

Unter  $\text{N}_2$  wurden 0.83 g  $\text{LiAlH}_4$  in 30 ml absol.  $\text{Et}_2\text{O}$  auf  $-15^\circ\text{C}$  gekühlt und dann tropfenweise mit 1.737 g (5.38 mmol) **11a** in 30 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Es wurde 3.5 h bei  $-10^\circ\text{C}$  bis  $-15^\circ\text{C}$  gerührt und dann vorsichtig wenig  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben. Die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Schicht wurde dekantiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), i.Vak. eingengt und der Rückstand sc gereinigt: 40 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$ , Fraktionen zu 20 ml. Die Fraktionen 5-15 wurden i.Vak. eingedampft, der Rückstand wurde umkristallisiert: Farblose Kristalle ( $i\text{Pr}_2\text{O}$ /Ethylacetat), Schmp. 129-132°C, Ausb. 1.063 g (60%).-  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  (327.4) Ber. C 73.4 H 7.69 N 4.28 Gef. C 73.1 H 7.99 N 4.27. Mol.-Masse 327 (ms).- IR (KBr): 3370 (NH), 3270 (OH), 1025  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.308 (s, 3 x 0.4 H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.312 (s, 3 x 0.6 H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.54-2.60 (m, 1H, N- $\text{CH-CH-CH}_2\text{OH}$ ), 2.64 (d,  $J = 16.1$  Hz, 0.4 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.72 (dd,  $J = 15.4/2.9$  Hz, 0.6 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.83 (dd,  $J = 15.4/8.8$  Hz, 0.6 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.99 (dd,  $J = 16.1/3.7$  Hz, 0.4 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.05 (s, 3 x 0.4 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 und 3.54 (je d,  $J = 2.9$  Hz, zusammen 1H, Ar-CH-N), 3.56 (s, 3 x 0.6 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93-4.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.24 (dd,  $J = 8.8/2.9$  Hz, 0.6 H, O- $\text{CH-OCH}_3$ ), 4.35 (s-breit, 1H, Ar-CH-O), 4.95 (d,  $J = 3.7$  Hz, 0.4 H, O- $\text{CH-OCH}_3$ ), 7.00-7.06 (m, 2H arom.), 7.09-7.18 (m, 2H arom.), 7.31-7.34 (m, 1H arom.), 7.38-7.45 (m, 4H arom.). Keine Signale für OH und NH.

( $2R^*, 3S^*$ )-(+/-)-2-[(1*S*\*)-3,4-Dihydro-3-methoxy-1*H*-2-benzopyran-1-yl]-3-methylamino-3-phenyl-1-propanol (**12b**)

Unter  $\text{N}_2$  wurden 144 mg  $\text{LiAlH}_4$  in 10 ml absol.  $\text{Et}_2\text{O}$  auf  $-15^\circ\text{C}$  gekühlt und dann tropfenweise mit 300 mg (0.93 mmol) **11b** in 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Es wurde 3 h bei  $-5^\circ\text{C}$  bis  $-15^\circ\text{C}$  gerührt, vorsichtig mit wenig  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt, die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Schicht dekantiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wurde sc gereinigt: 25 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 2 cm, Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$ , Fraktionen zu 10-15 ml. Die Fraktionen 8-20 wurden i.Vak. eingedampft. Farblose Kristalle, Schmp. 95-98°C, Ausb. 181 mg (60%).-  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  (327.4) Ber. C 73.4 H 7.69 N 4.28 Gef. C 73.2 H 7.97 N 4.20. Mol.-Masse 327 (ms).- IR (KBr): 3320 (NH), 3240 (OH), 1040 (C-O), 1020  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.176 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.180 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.54 (ddd,  $J = 11.0/5.9/2.9$  Hz, 0.5 H, N- $\text{CH-CH-CH}_2\text{OH}$ ), 2.61 (d,  $J = 16.1$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.63-2.68 (m, 0.5 H, N- $\text{CH-CH-CH}_2\text{OH}$ ), 2.73 (dd,  $J = 15.4/8.8$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.79 (dd,  $J = 15.4/3.7$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.85 (dd,  $J = 16.1/3.7$  Hz, 0.5 H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.11-3.29 (s-breit, 2H, H/D-Tausch, OH und NH), 3.40 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (s, 3 x 0.5 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (d,  $J = 5.9$  Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 3.90 (d,  $J = 5.1$  Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 4.01-4.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.61 (dd,  $J = 8.8/3.7$  Hz, 0.5 H, O- $\text{CH-OCH}_3$ ), 4.93 (s, 0.5 H, Ar-CH-O), 5.06 (d,  $J = 3.7$  Hz, 0.5 H, O- $\text{CH-OCH}_3$ ), 5.11 (s, 0.5 H, Ar-CH-O), 6.88 (d,  $J = 7.7$  Hz, 0.5 H arom.), 6.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.5 H arom.), 7.01-7.17 (m, 8H arom.).

( $2R^*, 5R^*, 6R^*$ )-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-5-[(*S*\*)- $\alpha$ -methylamino-benzyl]-2*H*-3-benzoxocin (**13a**)

1.037 g (3.17 mmol) **12a**, 1.07 g (5.63 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und 60 ml absol.  $\text{CHCl}_3$  wurden 3.5 h rückfließend erhitzt. Die  $\text{CHCl}_3$ -Phase wurde mit 50 ml 10proz.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sowie 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), i.Vak. abdestilliert und der Rückstand über Kiesel gel filtriert (40 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$ ). Farblose Kristalle ( $i\text{Pr}_2\text{O}$ ), Schmp. 99-100°C, Ausb. 775 mg (83%).-  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (295.4) Ber. C 77.3 H 7.17 N 4.74 Gef. C 77.5 H 7.20 N 4.73. Mol.-Masse 295 (ms).- IR (KBr): 3300 (NH), 1130 (C-O), 1030  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.52 (s-breit, 1H,  $\text{NHCH}_3$ ), 1.54-1.57 (m, 1H, H-5 äq.), 2.30 (s, 3H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.95 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H, H-1), 3.27 (dd,  $J = 18.0/5.9$  Hz, 1H, H-1), 3.96 (dd,  $J = 11.7/3.7$  Hz, 1H, H-4

ax.), 4.14-4.17 (m, 2H, H-4 äq. und Ar-CH-NHCH<sub>3</sub>), 4.44 (s, 1H, H-6), 5.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-2), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.06-7.19 (m, 3H arom.), 7.31-7.35 (m, 1H arom.), 7.38-7.45 (m, 4H arom.).

(2*R*\*,5*S*\*,6*R*\*)-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-5-[(*R*\*)- $\alpha$ -methylaminobenzyl]-2H-3-benzoxocin (**13b**)

310 mg (0.95 mmol) **12b**, 320 mg (1.68 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und 50 ml absol. CHCl<sub>3</sub> wurden 2.5 h rückfließend erhitzt. Dann wurde mit 30 ml 10proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 30 ml H<sub>2</sub>O geschüttelt, die CHCl<sub>3</sub>-Schicht getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 112-113°C, Ausb. 272 mg (97%).- C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (295.4) Ber. C 77.3 H 7.17 N 4.74 Gef. C 77.2 H 7.41 N 4.58. Mol.-Masse 295 (ms).- IR (KBr): 3300 (NH), 1135 (C-O), 1030 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.26 (s-breit, 1H, NHCH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 2.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H, Ar-CH-NHCH<sub>3</sub>), 3.00 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 3.04-3.10 (m, 1H, H-5 ax.), 3.30 (dd, J = 18.3/5.9 Hz, 1H, H-1), 3.73 ("t", J = 12.1 Hz, 1H, H-4 ax.), 4.23 (dd, J = 12.1/3.7 Hz, 1H, H-4 äq.), 4.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H-6), 5.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-2), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.27-7.37 (m, 3H arom.), 7.43-7.47 (m, 2H arom.).

(2*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-(+/-)-5-[(*S*\*)- $\alpha$ -Dimethylaminobenzyl]-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin (**3d**)

646 mg (2.19 mmol) **13a** in 60 ml Methanol wurden unter Eiskühlung nacheinander mit 3.4 ml Formalin und 421 mg (6.7 mmol) NaBH<sub>3</sub>CN versetzt. Nach 1.5 h bei RT wurde mit 100 ml 10proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> verdünnt und fünfmal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakt wurde getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand aus iPr<sub>2</sub>O umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 143-144°C, Ausb. 419 mg (62%).- C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (309.4) Ber. C 77.6 H 7.49 N 4.53 Gef. C 77.6 H 7.65 N 4.54. Mol.-Masse 309 (ms).- IR (KBr): 1130 (C-O), 1030 (C-O), 995 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.02-2.05 (m, 1H, H-5 äq.), 2.10 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.96 (d, J = 17.6 Hz, 1H, H-1), 3.26 (dd, J = 17.6/5.9 Hz, 1H, H-1), 3.95 (dd, J = 11.7/3.7 Hz, 1H, H-4 ax.), 4.25 (dd, J = 11.7/1.5 Hz, 1H, H-4 äq.), 4.35 [d, J = 11.7 Hz, 1H, Ar-CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.43 (s, 1H, H-6), 5.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-2), 6.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-7), 7.10-7.14 (m, 2H arom.), 7.19 (td, J = 7.3/1.5 Hz, 1H arom.), 7.24-7.28 (m, 2H arom.), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.43-7.47 (m, 2H arom.).

(2*R*\*,5*S*\*,6*R*\*)-(+/-)-5-[(*R*\*)- $\alpha$ -Dimethylaminobenzyl]-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin (**3b**)

271.8 mg (0.92 mmol) **13b** in 40 ml Methanol wurden unter Eiskühlung mit 1.4 ml Formalin und 177 mg NaBH<sub>3</sub>CN versetzt. Es wurde 1.5 h bei RT gerührt, dann mit 40 ml 10proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> verdünnt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Filtration über Kieselgel gereinigt (25 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 2 cm, Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Ethylacetat = 9:1) und anschließend umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 129-130°C, Ausb. 197 mg (69%).- C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (309.4) Ber. C 77.6 H 7.49 N 4.53 Gef. C 77.4 H 7.76 N 4.45. Mol.-Masse 309 (ms).- IR (KBr): 1130 (C-O), 1030 (C-O), 1000 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.96 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.90 [d, J = 11.7 Hz, 1H, Ar-CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.00 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 3.24-3.30 (m, 1H, H-5 ax.), 3.30 (dd, J = 18.3/6.6 Hz, 1H, H-1), 3.65 ("t", J = 12.1 Hz, 1H, H-4 ax.), 4.12 (dd, J = 12.1/3.7 Hz, 1H, H-4 äq.), 4.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H-6), 5.52 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-2), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-7), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.22-7.25 (m, 3H arom.), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H arom.).

(4*R*\*,5*S*\*)-(+/-)-5-[(1*S*\*)-3,4-Dihydro-3-methoxy-1H-2-benzopyran-1-yl]-3-methyl-4-phenyl-1,3-oxazinan (**14a**)

54.3 mg (0.17 mmol) **12a**, 10 mg Paraformaldehyd, 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 30 ml absol. Benzol wurden am Wasserabscheider erhitzt. Nach 5 h wurde die Benzolphase zweimal mit je 20 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub> sowie einmal mit 20 ml H<sub>2</sub>O geschüttelt, getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und i.Vak. eingedampft. Farbloses Öl, Ausb. 52 mg (92%).- C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (339.4) Ber. C 74.3 H 7.42 N 4.13 Gef. C 74.6 H 7.66 N 4.28. Mol.-Masse 339 (ms).- IR (Film): 1175 (C-O), 1070 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.97 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.66 (d, J = 15.8 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.65-2.70 (m, 1H, N-CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.75 (dd, J = 15.4/2.2 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.84 (dd, J = 15.4/8.8 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.00 (dd, J = 15.8/3.7 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.24 (s, 3 x 0.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (d, J = 9.9 Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 3.55 (d, J = 9.9 Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 3.65 (s, 3 x 0.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.62-3.72 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 3.80 (d, J = 8.1 Hz, 0.5 H, N-CH<sub>2</sub>-O), 3.82 (d, J = 8.1 Hz, 0.5 H, N-CH<sub>2</sub>-O), 4.36-4.40 [m, 1.5 H, Ar-CH-O (1H) und O-CH-OCH<sub>3</sub> (0.5 H)], 4.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>-O), 5.03 (d, J = 3.7 Hz, 0.5 H, O-CH-OCH<sub>3</sub>), 6.95-7.04 (m, 2H arom.), 7.09-7.17 (m, 2H arom.), 7.28-7.40 (m, 3H arom.), 7.50-7.53 (m, 2H arom.).

(4*R*\*,5*S*\*)-(+/-)-5-[(1*R*\*)-3,4-Dihydro-3-methoxy-1H-2-benzopyran-1-yl]-3-methyl-4-phenyl-1,3-oxazinan (**14b**)

0.18 g (0.55 mmol) **12b**, 33 mg Paraformaldehyd, 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 50 ml absol. Benzol wurden 3.5 h am Wasserabscheider erhitzt. Dann wurde die Benzolschicht zweimal mit je 20 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub> geschüttelt, getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und i.Vak. eingedampft. Farbloses Öl, Ausb. 132 mg (71%).- C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (339.4). Mol.-Masse 339 (ms).- IR (Film): 1170 (C-O), 1060 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.86 (s, 3 x 0.5 H, NCH<sub>3</sub>), 1.89 (s, 3 x 0.5 H, NCH<sub>3</sub>), 2.51 (d, J = 16.1 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.63 (dd, J = 15.4/2.9 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.70 (dd, J = 15.4/8.8 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.79 (dd, J = 16.1/3.7 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.89 (td, J = 11.0/4.4 Hz, 0.5 H, N-CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.91 (td, J = 11.0/4.4 Hz, 0.5 H, N-CH-CH<sub>2</sub>-O), 3.31 (s, 3 x 0.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (d, J = 11.0 Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 3.51 (d, J = 11.0 Hz, 0.5 H, Ar-CH-N), 3.56 (s, 3 x 0.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 ("t", J = 11.0 Hz, 0.5 H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 3.84 (d, J = 8.1 Hz, 0.5 H, N-CH<sub>2</sub>-O), 3.85 (d, J = 8.1 Hz, 0.5 H, N-CH<sub>2</sub>-O), 3.87 ("t", J = 11.0 Hz, 0.5 H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 4.20 (dd, J = 11.0/4.4 Hz, 0.5 H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 4.23 (dd, J = 11.0/4.4 Hz, 0.5 H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 4.46 (dd, J = 8.8/2.9 Hz, 0.5 H, O-CH-OCH<sub>3</sub>), 4.54-4.57 [m, 1.5 H, Ar-CH-O (0.5 H) und N-CH<sub>2</sub>-O (1H)], 4.64 (s, 0.5 H, Ar-CH-O), 5.01 (d, J = 3.7 Hz, 0.5 H, O-CH-OCH<sub>3</sub>), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 6.73-7.04 (m, 6H arom.), 7.14-7.16 (m, 2H arom.).

(+/-)-2-[2-[(1*R*\*,2*S*\*)-2-Benzoyl-1,3-dihydroxypropyl]-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (**16a**) und

(+/-)-2-[2-[(1*R*\*,2*R*\*)-2-Benzoyl-1,3-dihydroxypropyl]-phenyl]-acetaldehyd-dimethylacetal (**16b**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 460 mg (3.07 mmol) **15** in 8 ml THF bei -78°C langsam zu einer LDA-Lösung getropft, die aus 700 mg (6.9 mmol) iPr<sub>2</sub>NH, 10 ml THF und 4 ml (6.4 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 molar in *n*-Hexan) frisch hergestellt worden war. Anschließend wurde 3.5 h bei -30°C gerührt, auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 580 mg (3.0 mmol) **5** in 10 ml THF versetzt. Nach 3 h bei -78°C wurde mit 40 ml hablkonz. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert und mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die org. Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand fc gereinigt (Laufmittel = Petrolether:Ethylacetat = 6:4). Zuerst wurde **16a** (Rf = 0.20), dann **16b** (Rf = 0.09) eluiert.

**16a**: Farbloses Öl, Ausb. 80 mg (8%).- C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (344.4) Ber. C 69.8 H 7.02 Gef. C 70.3 H 7.51.- MS: m/z = 280 [M - 64 (2 x CH<sub>3</sub>OH)]<sup>+</sup>.- IR (Film): 3400 (OH), 1670 (C=O), 1120 (C-O), 1060 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2.93 (dd, J = 13.9/5.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.01 (dd, J

= 13.9/5.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.05 (dt, J = 9.9/4.4 Hz, 1H; nach D<sub>2</sub>O-Zugabe dd, J = 9.9/4.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 (td, J = 9.9/4.4 Hz, 1H; nach D<sub>2</sub>O-Zugabe t, J = 9.9 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 4.15 (td, J = 9.9/4.4 Hz, 1H, Ar-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH), 4.54 (t, J = 4.4 Hz, 1H, H/D-Tausch, CH<sub>2</sub>OH), 4.58 [t, J = 5.5 Hz, 1H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 5.03 (dd, J = 9.9/4.4 Hz, 1H, Ar-CH-OH), 5.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H/D-Tausch, Ar-CH-OH), 7.20-7.27 (m, 3H arom.), 7.49-7.55 (m, 3H arom.), 7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H, arom.), 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H arom.).

**16b**: Farbloses Öl, Ausb. 120 mg (12%).- C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (344.4) Ber. C 69.8 H 7.02 Gef. C 69.3 H 7.46.- MS: m/z = 280 [M - 64 (2 x CH<sub>3</sub>OH)]<sup>+</sup>.- IR (Film): 3380 (OH), 1665 (C=O), 1060 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 2.83 (dd, J = 13.9/5.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.04 (dd, J = 13.9/5.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92-4.03 [m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>OH; nach D<sub>2</sub>O-Zugabe: 3.95 (dd, J = 10.3/8.8 Hz, 1H) und 4.00 (dd, J = 10.3/4.4 Hz, 1H)], 4.21 (td, J = 8.8/4.4 Hz, 1H, Ar-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH), 4.61 [t, J = 5.5 Hz, 1H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.67 (t, J = 3.7 Hz, 1H, H/D-Tausch, CH<sub>2</sub>OH), 5.06 (dd, J = 8.8/5.1 Hz, 1H, Ar-CH-OH; nach D<sub>2</sub>O-Zugabe d, J = 8.8 Hz), 5.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H/D-Tausch, Ar-CH-OH), 7.00-7.03 (m, 2H arom.), 7.27-7.32 (m, 1H arom.), 7.35-7.39 (m, 3H arom.), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 2H arom.).

(2R\*,5S\*,6R\*)-(+/-)-5-Benzoyl-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin (**17a**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 1.08 g (3.14 mmol) **16a**, 60 ml Benzol und 30 mg p-Toluolsulfonsäure 25 h bei RT gerührt. Die Benzolphase wurde je einmal mit 15 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub> und 15 ml H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingedampft. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 142-144°C, Ausb. 0.78 g (89%).- C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (280.3) Ber. C 77.1 H 5.75 Gef. C 77.2 H 5.72 Mol.-Masse 280 (ms).- IR (KBr): 1680 (C=O), 1120 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.03 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 3.35 (dd, J = 18.3/6.2 Hz, 1H, H-1), 3.92 (dd, J = 12.5/4.4 Hz, 1H, H-4 äq.), 4.19 (dd, J = 12.5/11.0 Hz, 1H, H-4 ax.), 4.44 (dt, J = 11.0/4.4 Hz, 1H, H-5 ax.), 5.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H-6), 5.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H, H-2), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-7), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-8 oder H-9), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-10), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-9 oder H-8), 7.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H arom.), 7.67 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 2H arom.).

(2R\*,5R\*,6R\*)-(+/-)-5-Benzoyl-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin (**17b**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 170 mg (0.49 mmol) **16b**, 20 ml Benzol und 10 mg p-Toluolsulfonsäure 24 h bei RT gerührt. Dann wurde die Benzolschicht mit 5 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub> und 5 ml H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingedampft. Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 136-137°C, Ausb. 117 mg (84%).- C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (280.3) Ber. C 77.1 H 5.75 Gef. C 77.4 H 5.48. Mol.-Masse 280 (ms).- IR (KBr): 1680 (C=O), 1130 (C-O), 1010 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.98 (d, J = 18.0 Hz, 1H, H-1), 3.31 (dd, J = 18.0/5.6 Hz, 1H, H-1), 3.35 (t, J = 4.4 Hz, 1H, H-5 äq.), 4.15 (dd, J = 12.1/4.4 Hz, 1H, H-4), 4.19 (dd, J = 12.1/4.4 Hz, 1H, H-4), 5.53 (s, 1H, H-6), 5.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H-2), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-7 oder H-10), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-8 oder H-9), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-10 oder H-7), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-9 oder H-8), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H arom.), 7.60 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H arom.).

(2R\*,5R\*,6R\*)-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-5-[(S\*)-α-hydroxybenzyl]-2H-3-benzoxocin (**18a**) und

(2R\*,5R\*,6R\*)-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-5-[(R\*)-α-hydroxybenzyl]-2H-3-benzoxocin (**18b**)

99.5 mg (0.36 mmol) **17a** wurden in 20 ml CH<sub>3</sub>OH gelöst und mit 70 mg (1.85 mmol) NaBH<sub>4</sub> reduziert. Nach 25 h bei RT wurde mit H<sub>2</sub>O ver-

dünnt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingengt. Vom Rückstand wurde ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum angefertigt, dann wurde umkristallisiert. Die 1. Kristallfraktion enthielt **18a**.

**18a**: Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 132-134°C, Ausb. 56 mg (56%).- C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (282.3) Ber. C 76.6 H 6.43 Gef. C 76.4 H 6.57 Mol.-Masse 282 (ms).- IR (KBr): 3400 (OH), 1130 (C-O), 1040 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H, OH), 2.88 ("tt", J = 11.0/4.4 Hz, 1H, H-5 ax.), 2.91 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 2.98 (dd, J = 11.0/4.4 Hz, 1H, H-4 äq.), 3.35 (dd, J = 18.3/6.6 Hz, 1H, H-1), 3.36 ("tt", J = 11.0 Hz, 1H, H-4 ax.), 3.84 (dd, J = 11.0/2.2 Hz, 1H, Ar-CH-OH), 5.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-2), 5.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H-6), 7.19-7.32 (m, 8H arom.), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.).

Die Mutterlauge wurde sc aufgetrennt (8 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 1.5 cm, Laufmittel: Petrolether:Ethylacetat = 9:1, Fraktionen zu 5-8 ml). Zuerst wurde **18a** (Rf = 0.24, Ausb. 16 mg, 16%), anschließend **18b** (Rf = 0.11) eluiert.

**18b**: Farbloses Öl, Ausb. 5.4 mg (5.4%).- C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (282.3) Mol.-Masse 282 (ms).- IR (KBr): 3420 (OH), 1130 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.95 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 3.10 ("tt", J = 11.0/4.4 Hz, 1H, H-5 ax.), 3.25 (dd, J = 18.3/6.6 Hz, 1H, H-1), 3.75 ("tt", J = 11.0 Hz, 1H, H-4 ax.), 4.00 (dd, J = 11.0/2.0 Hz, 1H, Ar-CH-OH), 4.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H, OH), 4.14 (dd, J = 11.0/4.4 Hz, 1H, H-4 äq.), 4.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H-6), 5.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-2), 6.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-7), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.31-7.47 (m, 5H arom.).

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte vor der Reinigung ein Isomerenverhältnis von **18a:18b** = 92:8.

(2R\*,5S\*,6R\*)-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-5-[(R\*)-α-hydroxybenzyl]-2H-3-benzoxocin (**18c**) und

(2R\*,5S\*,6R\*)-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-5-[(S\*)-α-hydroxybenzyl]-2H-3-benzoxocin (**18d**)

82 mg (0.29 mmol) **17b** in 15 ml CH<sub>3</sub>OH wurden mit 100 mg (2.6 mmol) NaBH<sub>4</sub> 18 h bei RT gerührt, anschließend wurde mit H<sub>2</sub>O verdünnt und mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die getrocknete (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht wurde i.Vak. eingedampft und vom Rückstand ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aufgenommen. Dann wurde sc getrennt (8 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 1.5 cm, Laufmittel: Petrolether:Ethylacetat = 9:1, Fraktionen zu 10 ml). Fraktionen 7-12 (Rf = 0.14) enthielten **18c**, Fraktionen 15-23 (Rf = 0.10) **18d**.

**18c**: Farblose Kristalle, Schmp. 92-94°C, Ausb. 29 mg (35%).- C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (282.3) Ber. C 76.6 H 6.43 Gef. C 76.7 H 6.36. Mol.-Masse 282 (ms).- IR (KBr): 3400 (OH), 1115 (C-O), 1020 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.63 (dd, J = 9.5/3.7 Hz, 1H, H-5 äq.), 2.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H, OH), 2.93 (d, J = 18.0 Hz, 1H, H-1), 3.24 (d, J = 12.1 Hz, 1H, H-4 äq.), 3.36 (dd, J = 18.0/5.5 Hz, 1H, H-1), 3.77 (dd, J = 12.1/3.7 Hz, 1H, H-4 ax.), 5.40 (dd, J = 9.5/2.9 Hz, 1H, Ar-CH-OH), 5.46 (s, 1H, H-6), 5.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H-2), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.19-7.23 (m, 2H arom.), 7.30-7.32 (m, 1H arom.), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H arom.), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H arom.).

**18d**: Farblose Kristalle, Schmp. 123-125°C, Ausb. 28 mg (34%).- C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (282.3) Ber. C 76.6 H 6.43 Gef. C 76.4 H 6.56. Mol.-Masse 282 (ms).- IR (KBr): 3430 (OH), 1130 (C-O), 1020 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.64 (dd, J = 9.5/2.9 Hz, 1H, H-5 äq.), 2.38 (d, J = 3.3 Hz, 1H, OH), 2.98 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 3.32 (dd, J = 18.3/5.9 Hz, 1H, H-1), 3.97 (dd, J = 12.1/2.9 Hz, 1H, H-4 ax.), 4.17 (d, J = 12.1 Hz, 1H, H-4 äq.), 4.49 (s, 1H, H-6), 5.40 (dd, J = 9.5/3.3 Hz, 1H, Ar-CH-OH), 5.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-2), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-7), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.34-7.38 (m, 1H arom.), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H arom.), 7.51 (d,

J = 7.3 Hz, 2H arom.)-. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte vor der Reinigung ein Isomerenverhältnis von **18c**:**18d** = 50:50.

(2*R*\*,3*R*\*)-und (2*R*\*,3*S*\*)-(+/-)-3-[2-(2,2-Dimethoxyethyl)phenyl]-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propionitril (**20**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 488 mg (6.87 mmol) 3-Hydroxypropionitril (**19**) in 10 ml THF zu einer auf -65°C gekühlten LDA-Lösung getropft, die aus 1.57 g (15.5 mmol) Diisopropylamin, 15 ml THF und 9.1 ml (14.5 mmol) n-Butyllithium (1.6 molar in n-Hexan) frisch hergestellt worden war. Es wurde 1 h bei -30°C gerührt, dann auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 1.30 g (6.70 mmol) **5** in 10 ml THF versetzt. Es wurde 5 h bei -78°C und 10 min bei RT gerührt, anschließend wurde halbkonz. NH<sub>4</sub>Cl (70 ml) zugegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc gereinigt (50 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Ethylacetat = 8:2, Fraktionen zu 20 ml). Die Fraktionen 11-72 (Rf = 0.24) wurden i.Vak. eingedampft. Farbloses Öl, Ausb. 0.93 g (52%).- C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (265.3) Ber. C 63.4 H 7.22 N 5.28 Gef. C 63.3 H 7.56 N 5.05. Mol.-Masse 265 (ms).- IR (Film): 3400 (OH), 2250 (CN), 1120 (C-O), 1060 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 2.81 (dd, J = 14.7/5.5 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.89 (dd, J = 14.7/5.5 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.93 (dd, J = 14.7/5.5 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.01 (dd, J = 14.7/5.5 Hz, 0.5 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.02-3.08 (m, 0.5 H, CH-CN), 3.13-3.17 (m, 0.5 H, CH-CN), 3.24, 3.25, 3.257 und 3.261 [je s, zusammen 6H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.55-3.61 (m, 0.5 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.66-3.69 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.75-3.79 (m, 0.5 H, CH<sub>2</sub>OH), 4.55 [t, J = 5.5 Hz, 0.5 H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.56 [t, J = 5.5 Hz, 0.5 H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 5.12 (dd, J = 8.8/4.4 Hz, 0.5 H; nach D<sub>2</sub>O-Zugabe d, J = 8.8 Hz, Ar-CH-OH), 5.13 (t, J = 4.4 Hz, 0.5 H; nach D<sub>2</sub>O-Zugabe d, J = 4.4 Hz, Ar-CH-OH), 5.29 (t, J = 5.1 Hz, 0.5 H, H/D-Tausch, CH<sub>2</sub>OH), 5.34 (t, J = 5.5 Hz, 0.5 H, H/D-Tausch, CH<sub>2</sub>OH), 5.77 (d, J = 4.4 Hz, 0.5 H, H/D-Tausch, Ar-CH-OH), 5.83 (d, J = 4.4 Hz, 0.5 H, H/D-Tausch, Ar-CH-OH), 7.21-7.28 (m, 3H arom.), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 0.5 H arom.), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 0.5 H arom.)-. Diastereomerenverhältnis 1:1.

(2*R*\*,5*S*\*,6*R*\*)-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin-5-carbonitril (**21a**) und (2*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-(+/-)-2,6-Epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin-5-carbonitril (**21b**)

508 mg (1.9 mmol) **20** (1:1-Diastereomeregemisch) und 50 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 50 ml CHCl<sub>3</sub> 2 h rückfließend erhitzt. Dann wurde zweimal mit 5proz. NaHCO<sub>3</sub> und einmal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, die CHCl<sub>3</sub>-Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc gereinigt: 60 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel: Petrolether:Ethylacetat = 9:1, Fraktionen zu 20 ml. Zuerst wurde **21a** (Rf = 0.48 mit dem Laufmittel: Petrolether:Ethylacetat = 8:2), dann **21b** (Rf = 0.32 mit dem Laufmittel: Petrolether:Ethylacetat = 8:2) eluiert.

**21a**: Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 90-92°C, Ausb. 165 mg (43%).- C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (201.2) Ber. C 71.6 H 5.51 N 6.96 Gef. C 71.7 H 5.70 N 6.97. Mol.-Masse 201 (ms).- IR (KBr): 2250 (CN), 1130 (C-O), 1030 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.98 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 3.39 (dd, J = 18.3/5.9 Hz, 1H, H-1), 3.62 (dt, J = 11.0/4.6 Hz, 1H, H-5 ax.), 3.89 (dd, J = 12.1/11.0 Hz, 1H, H-4 ax.), 3.97 (dd, J = 12.1/4.6 Hz, 1H, H-4 äq.), 5.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H-6), 5.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-2), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.25-7.36 (m, 3H arom.).

**21b**: Farblose Kristalle (iPr<sub>2</sub>O), Schmp. 178-180°C, Ausb. 163 mg (42%).- C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (201.2) Ber. C 71.6 H 5.51 N 6.96 Gef. C 71.7 H 5.50 N 6.93. Mol.-Masse 201 (ms).- IR (KBr): 2250 (CN), 1125 (C-O), 1025 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-5 äq.), 2.97 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 3.40 (dd, J = 18.3/5.9 Hz, 1H, H-1), 3.95 (d, J = 12.1 Hz, 1H, H-4), 4.04 (dd, J = 12.1/2.2 Hz, 1H, H-4), 5.27 (s, 1H, H-6), 5.58 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-2), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H aro-

mat.), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H arom.).

(2*R*\*,5*S*\*,6*R*\*)-(+/-)-5-[(*S*\*)-α-Dimethylaminobenzyl]-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin (**3a**) und (2*R*\*,5*S*\*,6*R*\*)-(+/-)-5-[(*R*\*)-α-Dimethylaminobenzyl]-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin (**3b**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 248 mg (1.23 mmol) **21a** in 35 ml Et<sub>2</sub>O auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 23 ml Phenylmagnesiumbromid-Lösung versetzt, die aus 61.6 mg (2.57 mmol) Magnesium, 404 mg (2.57 mmol) Brombenzol und 23 ml Et<sub>2</sub>O hergestellt worden war. Nach 27 h bei RT wurden 3.25 ml (3.25 mmol) LiAlH<sub>4</sub>-Lösung (1.0 molar in Et<sub>2</sub>O) zugegeben. Es wurde 20 h bei RT gerührt, dann mit 100 ml halbkonz. NH<sub>4</sub>Cl versetzt und mit Et<sub>2</sub>O 5 x ausgeschüttelt. Die Et<sub>2</sub>O-Schicht wurde getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), i.Vak. eingedampft, der Rückstand (farbloses Öl, Ausb. 289 mg, 83%) in 20 ml Methanol gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 1.7 ml (20.4 mmol) Formalin und 200 mg (3.18 mmol) NaBH<sub>3</sub>CN versetzt. Nach 2 h bei RT wurde mit 10proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml) hydrolysiert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 x extrahiert, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc gereinigt: 50 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel: Petrolether:Ethylacetat = 9:1, Fraktionen zu 20 ml. Fraktionen 7-10 (Rf = 0.41) enthielten **3a**, Fraktionen 29-52 (Rf = 0.15) **3b**.

**3a**: Farblose Kristalle, Schmp. 142-144°C, Ausb. 40 mg (10%, bezogen auf **21a**).- C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (309.4) Ber. C 77.6 H 7.49 N 4.53 Gef. C 77.4 H 7.62 N 4.62. Mol.-Masse 309 (ms).- IR (KBr): 1130 (C-O), 1000 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.14 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.73 [d, J = 11.7 Hz, 1H, Aryl-CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.89 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 3.18-3.29 (m, 3H, H-4 (2H) und H-5 ax.), 3.33 (dd, J = 18.3/6.2 Hz, 1H, H-1), 5.41 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-6), 5.50 (d, J = 6.2 Hz, 1H, H-2), 7.00-7.04 (m, 2H arom.), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.), 7.23-7.30 (m, 5H arom.), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H arom.).

**3b**: Farblose Kristalle, Ausb. 80 mg (21%, bezogen auf **21a**).

(2*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-(+/-)-5-[(*R*\*)-α-Dimethylaminobenzyl]-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin (**3c**) und (2*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-(+/-)-5-[(*S*\*)-α-Dimethylaminobenzyl]-2,6-epoxy-1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-benzoxocin (**3d**)

Unter N<sub>2</sub> wurden 190 mg (0.95 mmol) **21b** in 32 ml Et<sub>2</sub>O auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 17 ml Phenylmagnesiumbromid-Lösung versetzt, die aus 46.8 mg (1.95 mmol) Magnesium, 307 mg (1.95 mmol) Brombenzol und 17 ml Et<sub>2</sub>O hergestellt worden war. Nach 20 h bei RT wurden 2.5 ml (2.5 mmol) LiAlH<sub>4</sub>-Lösung (1.0 molar in Et<sub>2</sub>O) zugegeben. Es wurde 24 h bei RT gerührt, dann mit 100 ml halbkonz. NH<sub>4</sub>Cl versetzt und mit Et<sub>2</sub>O 5 x ausgeschüttelt. Die Et<sub>2</sub>O-Schicht wurde getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), i.Vak. eingedampft, der Rückstand (farbloses Öl, Ausb. 181 mg, 68%) in 20 ml Methanol gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 1.1 ml (13.2 mmol) Formalin und 126 mg (2.0 mmol) NaBH<sub>3</sub>CN versetzt. Nach 2 h bei RT wurde mit 10proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml) hydrolysiert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 x extrahiert, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Schicht getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde sc gereinigt: 50 g Kieselgel, Säulendurchmesser = 3 cm, Laufmittel: Petrolether:Ethylacetat = 9:1, Fraktionen zu 20 ml. Fraktionen 11-21 (Rf = 0.35) enthielten **3c**, Fraktionen 39-68 (Rf = 0.13) **3d**.

**3c**: Farbloses Öl, Ausb. 62 mg (21%, bezogen auf **21b**).- C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (309.4) Ber. C 77.6 H 7.49 N 4.53 Gef. C 77.7 H 7.71 N 4.23. Mol.-Masse 309 (ms).- IR (Film): 1130 (C-O), 1020 cm<sup>-1</sup> (C-O).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.01-2.05 (m, 1H, H-5 äq.), 2.22 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.89 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H-1), 3.17 (dd, J = 11.7/2.2 Hz, 1H, H-4 äq.), 3.30 (dd, J = 18.3/5.1 Hz, 1H, H-1), 3.75 (dd, J = 11.7/4.4 Hz, 1H, H-4 ax.), 4.29 [d, J =

11.7 Hz, 1H, Aryl-CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 5.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-2), 5.55 (s, 1H, H-6), 7.09-7.17 (m, 4H arom.), 7.22-7.35 (m, 5H arom.).

**3d**: Farblose Kristalle, Ausb. 124 mg (43% bezogen auf **21b**).

## Literatur

- 1 a) R.N. Booher, S.E. Smits, W.W. Turner, A. Pohland, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 885-890.  
b) E. Farkas, C.J. Sunman, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1110-1112.
- 2 B. Wünsch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, *323*, 493-499.
- 3 T. Durst, M.J. LeBelle, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3196-3201.
- 4 H.-H. Otto, R. Mayrhofer, H.-J. Bergmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1152-1161.
- 5 F.F. Blicke, W.A. Gould, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1102-1107.
- 6 R.F. Borch, M.D. Bernstein, H.D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.
- 7 D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696-702.
- 8 H.R. Ward, P.D. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3812-3817.
- 9 Experimentelle Angaben zu den pharmakologischen Untersuchungen: B. Wünsch, M. Zott, G. Höfner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 733-739.
- 10 a) S. Irwin, *Psychopharmacologia* **1968**, *13*, 222.  
b) D.E.S. Campbell, W. Richter, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1967**, *25*, 345.
- 11 B. Wünsch, G. Höfner, G. Bauschke, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, *326*, im Druck.
- 12 W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

[Ph69]