

# Gleichgewichte kondensierter Oxadiazine über Iminium-Oximat-Zwischenstufen in Lösungen

Hans Möhrle<sup>a)\*</sup>, Dirk Ottersbach<sup>a)</sup> und Alois Steigel<sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie

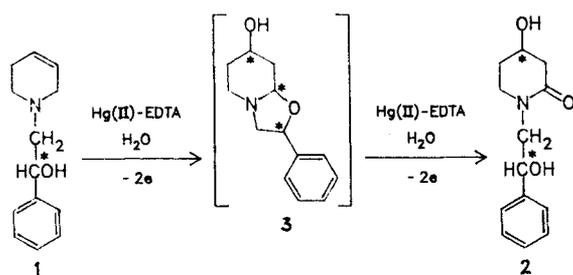
<sup>b)</sup> Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 18. Januar 1991

Die Hg(II)-Dehydrierung des  $\Delta^3$ -Piperidein-oxims 4 führt wie die des Hydroxypiperidin-oxims 6 zu dem Hydroxyoxadiazin 5. Bei Verwendung von Methanol/Wasser-Gemischen als Lösungsmittel resultiert zusätzlich zu 5 noch das Methoxyderivat 11. NMR-Untersuchungen an 5 und 11 in  $\text{CDCl}_3$  und  $\text{DMSO-d}_6$  zeigen, daß sich in Lösung jeweils ein Gleichgewicht von diastereomeren Formen einstellt, was eine Iminium-Oximat-Zwischenstufe 12 erfordert.

## Equilibria of Fused Oxadiazines via Iminium Oximate Intermediates in Solution

Hg(II)-edta dehydrogenation of the  $\Delta^3$ -piperidine oxime 4 as well as that of the hydroxypiperidine oxime 6 yields the hydroxy-oxadiazine 5. Using methanol/water mixtures as a solvent the methoxy derivative 11 is obtained in addition to 5. - NMR investigations of 5 and 11 in  $\text{CDCl}_3$  and  $\text{DMSO-d}_6$  show, that in solution an equilibrium of diastereomeres is developed via an iminium oximate intermediate 12.

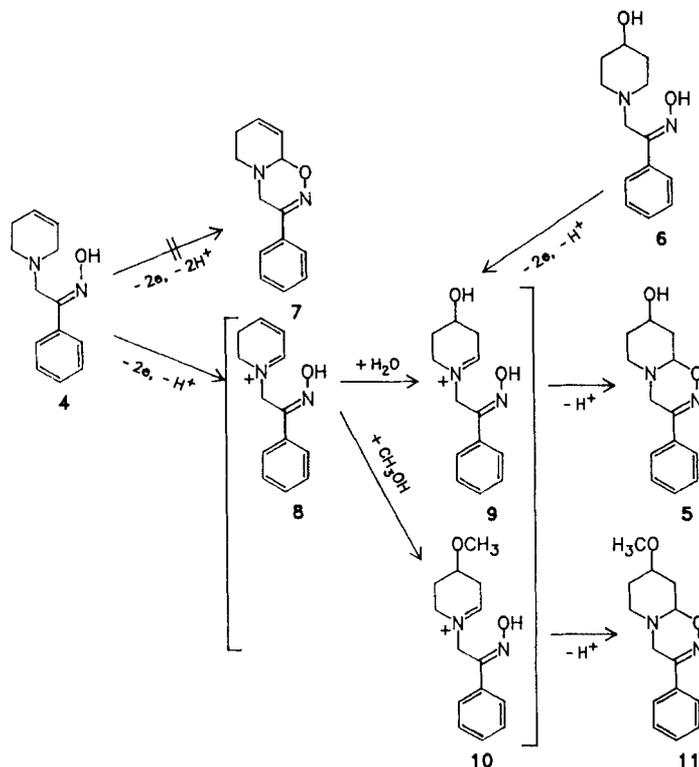


Scheme 1

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> konnten wir zeigen, daß die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung des Aminoalkohols 1 in wäßrigem Milieu über zwei Stufen erfolgt und als Hauptprodukt das Dihydroxylactam 2 ergibt.

Als Zwischenstufe nach dem ersten Oxidationsschritt wird das Hydroxy-oxazolidin 3 formuliert, welches nach einem weiteren Zweielektronen-Entzug das Lactam 2 generiert. Es gelang jedoch nicht, durch Beschränkung des Dehydrierungsagens auf 2 Oxidations-Äquivalente die Verbindung 3 zu gewinnen. Vielmehr entstand hierbei wiederum nur 2 neben einer entspr. Menge verbliebenen Edukts 1.

Um deshalb eine entspr. Zwischenstufe zu fassen, mußte eine Nachbargruppe verwendet werden, die weitgehend nur



Scheme 2

einen Zwei-Elektronenzug zuläßt. Hierfür schien - aufgrund früherer Untersuchungen<sup>2)</sup> - die Oxim-Funktion geeignet.

Deshalb wurde das entspr. Z-Oxim 4 dargestellt und in Wasser mit 2.2 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA dehydriert. Hieraus resultierte das Hydroxydihydrooxadiazin 5, wobei der Ansatz teilweise polymerisierte.

Auch für das Oxim 6 erfolgt bei der Umsetzung in Wasser Cyclisierung unter Nachbargruppenbeteiligung der Oxim-Funktion und Bildung des Dihydrooxadiazin-Derivats 5.

Das Z-Oxim 4 reagiert demnach nicht durch direkten Ringschluß zum Dihydrooxadiazin-Derivat 7, sondern das aus 4 generierte 2,3-Dihydropyridinium-Ion 8 addiert Wasser unter Bildung des Iminium-Ions 9. Erst jetzt erfolgt Cyclisierung zum isolierbaren Produkt 5. Somit verläuft diese Reaktionsfolge vermutlich analog der, die zur Zwischenstufe 3 bei der Bildung des Lactams 2 führt.

Bei Dehydrierung von 4 im Wasser/Methanol-Gemisch wird an die konjugierte Iminium-Struktur 8 auch Methanol neben Wasser addiert. Es entsteht dann zusätzlich zu 9 das entspr. Iminium-Ion 10, das durch intramolekulare Ringbildung das Methoxydihydrooxadiazin-Derivat 11 ergibt.

Die Hydroxy-Iminium-Zwischenstufe 9 ist ebenso durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung des 4-Piperidinols 6 erhältlich, so daß man auch hier zum Hydroxydihydrooxadiazin 5 gelangt.

### Konformationsbestimmung und Äquilibrierung bicyclischer Dihydrooxadiazin-Derivate

Von dem Hydroxydihydrooxadiazin 5 wurde sofort nach Lösen der Substanz in CDCl<sub>3</sub> ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum angefertigt, das weitestgehend eine Hauptkomponente zeigt und nur Spuren einer weiteren Verbindung andeutet. Beim Stehen der Probe nimmt die Konzentration der zweiten Species zu, bis sich nach 22 h ein Gleichgewicht eingestellt hat, das ein Verhältnis 58 : 42 aufweist.

Zur Identifizierung des ersten Isomers von 5 dient das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei sofortiger Messung (Abb. 1).

Das Triplet bei 4.85 ppm kann dem 9a-H zugeordnet werden, was durch die <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-Korrelation deutlich wird. Da dieses Triplet eine kleine Kopplungskonstante von <sup>3</sup>J = 3 Hz aufweist, hat 9a-H eine equatoriale Stellung. Bedingt durch einen elektronegativen Substituenten am C-Atom treten etwas kleinere vicinale Kopplungskonstanten auf als bei reinen Kohlenwasserstoffen<sup>3)</sup>. 8-H zeigt bei 4.14 ppm ein 7-Liniensystem, das einem Triplet vom Triplet mit <sup>3</sup>J<sub>ax/ax</sub> = 10 Hz und <sup>3</sup>J<sub>ax/eq</sub> = 4.5 Hz entspricht und somit eine axiale Stellung sichert.

Das Signal bei 2.98 ppm kann als 6-H<sub>ax</sub> identifiziert werden, da durch eine gleich große geminale und axial-axial-Kopplung ein Triplet gebildet wird, welches noch durch eine kleinere Kopplung - axial-equatorial-Kopplung mit 7-

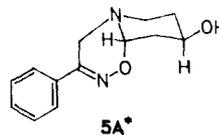
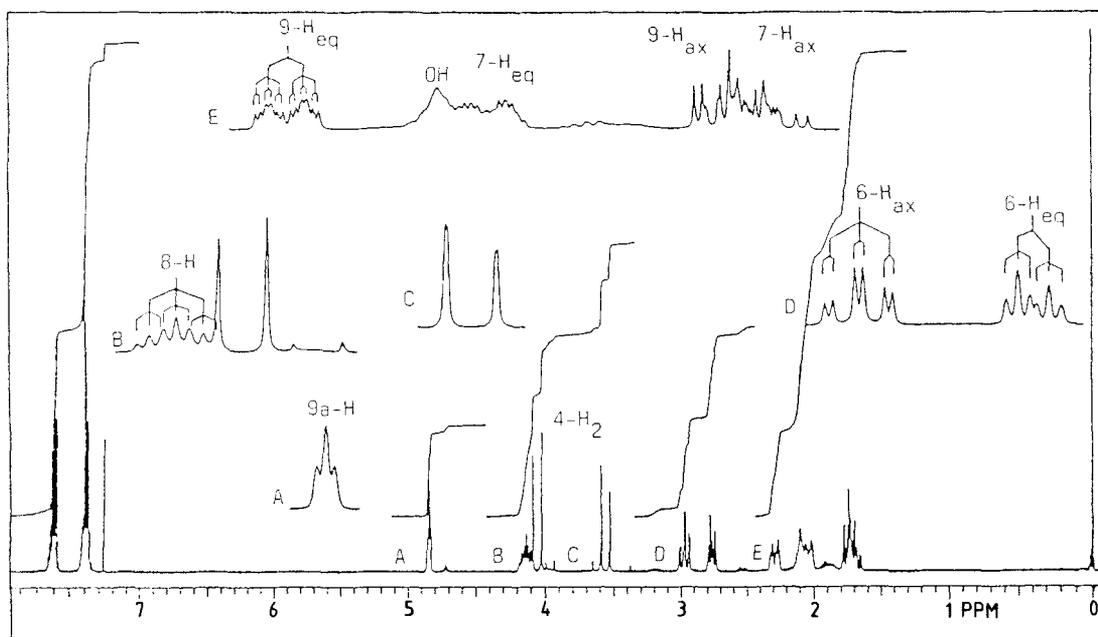


Abb. 1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 5A  $\hat{=}$  1. Isomer (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

\* Bei den Formeln wird jeweils nur ein Enantiomer des Racemats gezeichnet.

$H_{eq}$  - weiter aufgespalten wird.  $6-H_{eq}$  bildet ein Doppeltriplett bei 2.78 ppm, das eine große geminale Kopplung und zwei kleine gleich große vicinale Kopplungen enthält.

Dieser Tieffeldshift von  $6-H_{ax}$  dürfte durch einen Anisotropieeffekt des Sauerstoff-Atoms in 1-Stellung bedingt sein.

Das Signal bei 2.29 ppm ist ein Dublett eines Triplets, das noch einmal aufgespalten wird und stellt  $9-H_{eq}$  dar. Neben der großen geminalen Kopplung weist das Signal zwei vicinale Kopplungen gleicher Größe auf, wobei nochmal eine Signalverdopplung durch eine W-Kopplung mit  $7-H_{eq}$  erfolgt.

$9-H_{ax}$  tritt bei 1.74 ppm in Resonanz und bildet ein Doppeldublett von einem Dublett mit zwei großen Kopplungen für die geminale und axial-axial-Kopplung und einer kleinen axial-equatorial-Kopplung. Von ca. 1.75 bis 1.63 ppm erscheint ein Multiplett, das von  $9-H_{ax}$  noch teilweise überlagert und durch  $7-H_{ax}$  hervorgerufen wird. Das Aufspaltungsmuster läßt sich unter Zuhilfenahme des Signals von dem analogen Proton bei **11A** gerade noch aufschlüsseln. Es handelt sich um ein vierfaches Dublett mit drei großen

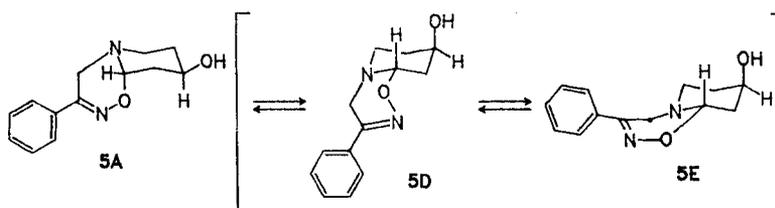
Kopplungen - einer geminalen und zwei axial-axial-Kopplungen - und einer kleinen Kopplung - die axial-equatorial-Kopplung mit  $6-H_{eq}$ .

Es ergibt sich somit für das erste Isomer die Konformation **5A\***, die theoretisch durch Ringinversion des Piperidin-Rings und anschließende N-Inversion mit zwei weiteren Konformeren **5D** bzw. **5E** im Gleichgewicht stehen könnte. **5D** und **5E** können aber aufgrund der NMR-Untersuchung ausgeschlossen werden.

Auch eine theoretisch schon unwahrscheinliche Wannenform entfällt durch Berechnung des R-Werts<sup>4,5)</sup> für den Piperidin-Ring in **5A**, der ungefähr 2 ergibt und damit eindeutig für eine Sesselkonformation spricht.

Das zweite auftretende Isomer **5B** kann man dem "äquilibrierten"  $^1H$ -NMR-Spektrum von **5** in  $CDCl_3$  entnehmen (Abb. 2).

Bei dem zweiten Isomer - **5B** - tritt  $9a-H$  als breites Triplett bei 4.72 ppm in Resonanz, wobei  $^3J = 3.5$  Hz ist. Das spricht eindeutig für eine equatoriale Stellung von  $9a-H$  und für eine analoge Ringanellierung wie bei **5A**.



Schema 3

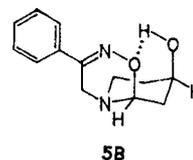
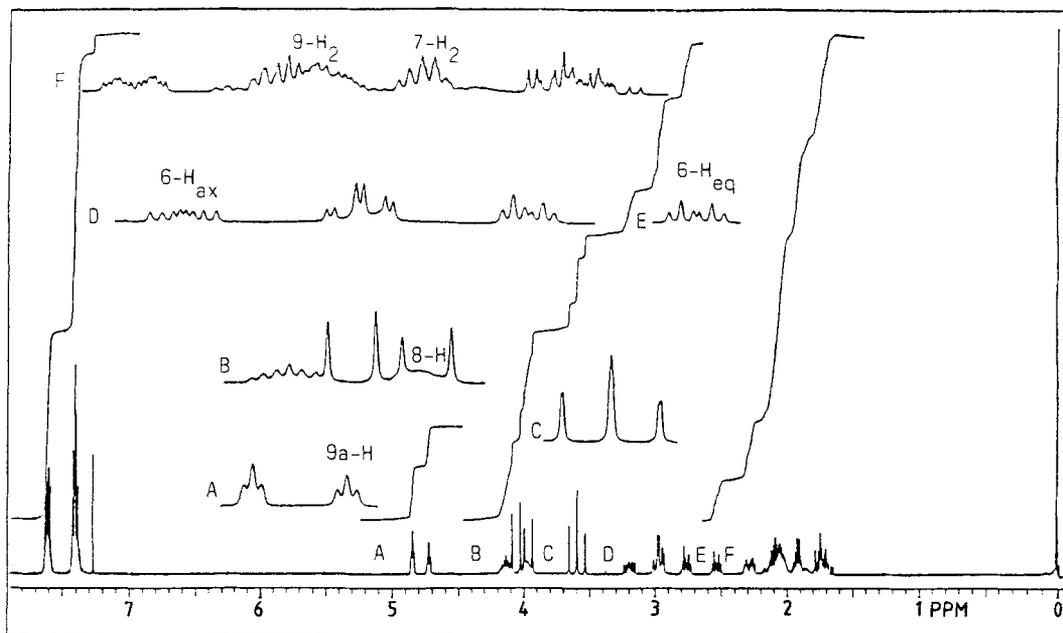


Abb. 2:  $^1H$ -NMR-Spektrum von **5A** und **5B** (1. und 2. Isomer, äquilibrierte Probe) ( $CDCl_3$ , 300 MHz)

Tab. 1: Daten aus  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

	6-H <sub>eq</sub>	6-H <sub>ax</sub>	7-H <sub>eq</sub>	7-H <sub>ax</sub>	8-H	9-H <sub>eq</sub>	9-H <sub>ax</sub>	9a-H
5A	2.78 dt	2.98 td	2.1-2.0 "m"	1.75-1.63 dddd	4.14 "sep"	2.29 dtd	1.74 ddd	4.85 "t"
5B	2.55 dt	3.2 ddd	1.96-1.89 "m"		3.97 "s", br	2.2-2.0 "m"		4.72 "t"

Daten aus  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, Waltz-Entkopplung)

	C-3	C-6	C-7	C-8	C-9	C-9a
5A	153.1	46.3	34.0	64.1	36.9	86.0
5B	154.0	43.7	32.6	63.8	35.3	86.6

8-H erscheint als breites "Singulett" bei 3.97 ppm und wird teilweise von dem Dublett eines Protons an C-4 verdeckt. Das Signal von 8-H in **5B** ist wesentlich schmäler als das "Septett" für 8-H in **5A**. Fernerhin ist in dem Signal, das 8-H in **5B** hervorruft, keine große Kopplung zu erkennen, so daß man eine equatoriale Stellung des 8-H annehmen muß. Somit befindet sich eine axiale OH-Gruppe an C-8.

Das wird auch durch den Hochfeldshift von C-6 um 2.6 ppm im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **5B** gegenüber dem analogen C-Atom im Spektrum von **5A** unterstützt, der sich auf einen  $\gamma$ -Effekt<sup>6,7)</sup> des axialen Sauerstoff-Atoms an C-8 auf C-6 zurückführen läßt.

Die Stabilisierung der axialen OH-Gruppe in **5B** wird vermutlich durch eine Wasserstoffbrückenbindung zum Sauerstoff in 1-Position erreicht.

Weil DMSO Wasserstoffbrücken brechen kann, besteht die Möglichkeit, daß in diesem Lösungsmittel **5B** nicht mehr gebildet wird, weil keine Stabilisierung mehr für die axiale OH-Gruppe möglich ist.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5** in  $\text{DMSO-d}_6$  15 min nach dem Lösen zeigt, daß neben einem Hauptisomer (1. Isomer)

noch zu einem kleinen Teil ein Nebenisomer vorhanden ist, dessen Konzentration beim Stehen der Lösung zunimmt. Durch einstündiges Erwärmen bei 60°C erhält man eine Äquilibrium, die ein Verhältnis von 73% erstem Isomer zu 27% neu gebildetem zweiten Isomer aufweist.

Die Konformation des ersten Isomers entnimmt man dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 15 min nach dem Lösen.

Für das Proton an C-9a erkennt man bei 4.75 ppm ein Triplet mit  $^3J = 3$  Hz, was eine equatoriale Stellung anzeigt.

Signifikant ist fernerhin das als 8-Liniensystem erscheinende Signal bei 3.81 ppm, das dem 8-H zugeordnet werden kann, was ein Triplet von einem Quartett darstellt und durch Überlagerung von Resonanzlinien entsteht. Man kann hieraus zwei axial-axial-Kopplungen von 10 Hz und drei Kopplungen von 4.5 Hz (zwei axial-equatorial-Kopplungen und eine Kopplung mit dem OH-Proton) entnehmen. Also muß 8-H eine axiale Stellung einnehmen und die OH-Gruppe ist dann equatorial-ständig.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß auch in  $\text{DMSO-d}_6$  direkt nach dem Lösen von **5** das gleiche Haupt-Isomer **5A** wie in  $\text{CDCl}_3$  vorliegt.

Tab. 2: Daten aus  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)

	6-H <sub>eq</sub>	6-H <sub>ax</sub>	7-H <sub>eq</sub>	7-H <sub>ax</sub>	9-H <sub>eq</sub>	9-H <sub>ax</sub>	9a-H
5A	2.79-2.67 "m"		1.9-1.8 "m"	1.58-1.43 "m"	2.01 "dtd"	1.58 ddd	4.75 "t"
5C	3.03 dt	2.12 td	1.9-1.8 ?	1.55-1.45 ?	2.19-2.12 "m"	1.38 ddd	3.86 dd

Daten aus  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ , 75 MHz, Waltz-Entkopplung)

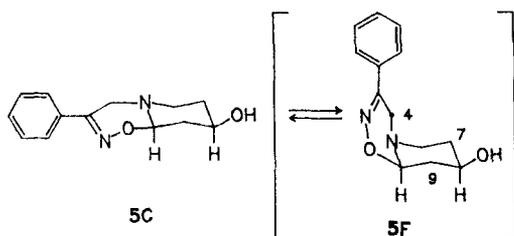
	C-3	C-6	C-7	C-8	C-9	C-9a
5A	153.2	45.7	33.8	62.5	36.7	85.7
5C	153.5	48.8	33.8	65.1	37.6	86.1

Die Analyse des zweiten Isomers von **5** in DMSO- $d_6$  folgt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der äquilibrierten Probe.

Wichtig für die Konformationsbestimmung des zweiten Isomers in DMSO- $d_6$  ist die Stellung des Protons an C-9a, das ein Doppeldublett bei 3.86 ppm mit einer großen Kopplung (axial-axial) von 9.2 Hz und einer kleinen Kopplung von 3.5 Hz (axial-equatorial) bildet. Dieses zeigt eindeutig eine axiale Stellung von 9a-H.

Das Signal des 8-H erscheint zwar relativ breit, ist aber teilweise verdeckt. Die Stellung von 8-H läßt sich dennoch mit Hilfe des Signals von 9-H<sub>ax</sub> beschreiben, welches vollständig zu sehen ist. Man erkennt ein Dublett von einem Doppeldublett, das durch drei große Kopplungen, einerseits eine geminale Kopplung von 11.8 Hz, andererseits zwei axial-axial-Kopplungen von 10.7 und 9.3 Hz, entsteht. Aus den beiden großen vicinalen Kopplungen folgt, daß sowohl 8-H als auch 9a-H axial-ständig sind.

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum wird ein signifikanter Hochfeldshift für C-6 und C-8 von **5A** gegenüber dem zweiten Isomer **5C** deutlich. Dieses zeigt eine axiale Stellung des Sauerstoffatoms in 1-Stellung von **5A** an, das somit einen  $\gamma$ -Effekt<sup>6,7)</sup> auf C-6 und C-8 ausübt, während das Sauerstoffatom in 1-Stellung von **5C** equatorial am Piperidin-Ring substituiert ist.



Schema 4

Aufgrund dieser Befunde kommen für das zweite Isomer zwei Konformationen in Frage, die durch N-Inversion ineinander übergehen können und *trans*-**5C** bzw. *cis*-**5F** verknüpft sind. Es gelingt wie folgt, **5F** als mögliches Konformer auszuschließen und **5C** sicherzustellen:

Läge **5F** vor, müßte C-4 einen  $\gamma$ -Effekt auf C-7 und C-9 ausüben und somit wäre C-7 und C-9 von **5F** hochfeldverschoben gegenüber C-7 und C-9 von **5A**. Das ist aber nicht der Fall.

Fernerhin ist für die Methylenprotonen an C-6 des zweiten Isomers ein  $\Delta_{ae}$ -Wert von 0.91 ppm festzustellen, was auch für die Form **5C** spricht. In der Lit. findet man als vergleichbaren Fall *trans*-Chinolizidin mit  $\Delta_{ae} = 0.93$  ppm von den Protonen an C-4<sup>8)</sup>, während *cis*-verknüpfte Chinolizidin-Derivate durch wesentlich kleinere  $\Delta_{ae}$ -Werte charakterisiert sind<sup>3,9)</sup>.

Somit stellt **5C** das zweite Isomer in DMSO- $d_6$  dar.

#### Methoxydihydrooxadiazin-Derivat

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Methoxydihydrooxadiazin-Verbindung **11** direkt nach Lösen in  $\text{CDCl}_3$ , (=11A) ist bis auf die Protonen-Signale der Methoxy-Gruppe bzw. Hydroxy-Gruppe nahezu identisch mit dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5** unter gleichen Bedingungen. Allerdings erkennt man bei **11A** die Signale für drei Protonen noch etwas besser als bei **5A**. 8-H von **11** ist nun als ein "Triplet von einem Triplet" mit zwei axial-axial-Kopplungen von 9.6 Hz und zwei axial-equatorial-Kopplungen von 4.2 Hz zu erkennen. 9-H<sub>ax</sub> erscheint bei 1.73 ppm als Dublett von einem Doppeldublett mit einer geminalen Kopplung von 14 Hz, einer axial-axial-Kopplung mit 8-H von 9.5 Hz und einer axial-equatorial-Kopplung mit 9a-H von 3 Hz.

Auch das Signal von 7-H<sub>ax</sub> läßt sich gut aufschlüsseln. Es handelt sich hierbei um ein vierfaches Dublett mit drei großen Kopplungen (eine geminale und zwei axial-axial) und einer kleinen Kopplung (axial-equatorial) mit 6-H<sub>eq</sub>. Läßt man **11** in  $\text{CDCl}_3$  stehen, so stellt man auch hier die Bildung eines neuen Isomeren **11B** fest. Die Probe wird noch zur Sicherheit erwärmt, und es tritt Äquilibrierung ein: erstes Isomer **11A**: 81%, zweites Isomer **11B**: 19%.

Nach der Gleichgewichtseinstellung wurde ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen, wichtige Protonen- und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Meßdaten sind aufgeführt (Tab. 3).

Tab. 3: Daten aus  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

	7-H <sub>eq</sub>	7-H <sub>ax</sub>	8-H	9-H <sub>eq</sub>	9-H <sub>ax</sub>	9a-H
<b>11A</b>	2.13-2.04 "m"	1.67 dddd	3.64 tt	2.29 dtd	1.73 ddd	4.8 "t"
<b>11B</b>	2.08-2.04 ?	1.77-1.6 ?	3.44-3.3 "m"	2.39 dtd	1.77-1.6 ?	3.98 dd

Daten aus  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, Waltz-Entkopplung)

	C-3	C-7	C-8	C-9	C-9a
<b>11A</b>	153.1	30.5	72.7	33.6	86.0
<b>11B</b>	153.4	30.5	74.8	34.0	86.3

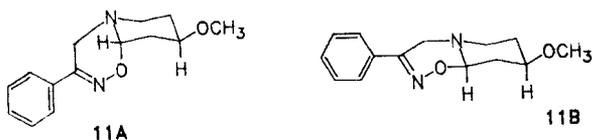
Für die Konformation des zweiten Isomers **11B** ist die Stellung von 9a-H wichtig. 9a-H tritt bei 3.98 ppm als Doppeldublett mit einer großen Kopplung (axial-axial) von 8.5 Hz und einer axial-equatorialen Kopplung von 3.5 Hz in Resonanz. 9a-H ist somit axial.

Das wird durch die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten unterstützt. Es zeigt sich bei C-6 und C-8 von **11A** ein deutlicher Hochfeldshift gegenüber C-6 und C-8 von **11B**, der auf einen  $\gamma$ -Effekt des Sauerstoffs in Position 1 zurückzuführen ist und axiale Stellung eines Sauerstoffs in 1-Position von **11A** und equatoriale Stellung desselben in **11B** bedeutet.

Das Signal von 8-H in **11B** ist teilweise überdeckt.

Deswegen wurde die äquilibrierte Probe eingedampft und in  $\text{C}_6\text{D}_6$  vermessen. Bei dieser Messung lag folgende Verteilung vor: 85% erstes Isomer **11A** und 15% zweites Isomer **11B**.

Die Signale von 9a-H und 8-H des Isomeren **11B** sind vollständig separiert. 9a-H bildet ein Doppeldublett mit einer axial-axial-Kopplung von 8.8 Hz und einer axial-equatorialen Kopplung von 3.5 Hz, was axiale Stellung des 9a-H bedeutet. 8-H bildet ein Triplet eines Triplets, wobei zwei große Kopplungen von 9.5 Hz und zwei kleine Kopplungen von 4 Hz enthalten sind. Das spricht für ein axiales 8-H.

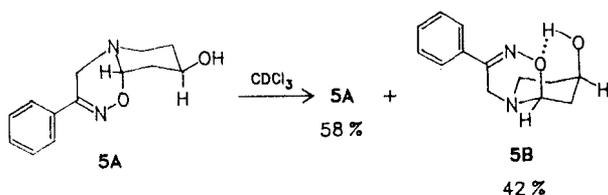


Schema 5

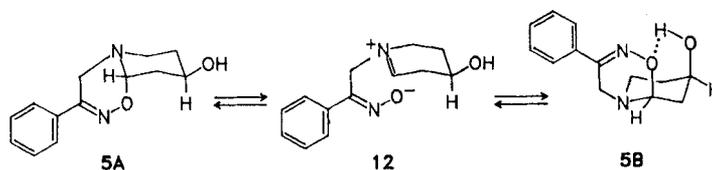
Somit stellt **11A** die Form des ersten Isomers dar, während **11B** dem zweiten Isomer zuzuordnen ist.

#### Diskussion der Isomeren der Dihydrooxadiazin-Derivate und ihrer Äquilibrierung

Die Dihydrooxadiazin-Verbindung **5** liegt beim Lösen in  $\text{CDCl}_3$  hauptsächlich in der *cis*-Form **5A** vor, und beim Stehen in  $\text{CDCl}_3$  stellt sich ein annäherndes 1:1-Gleichgewicht mit einem anderen *cis*-Isomeren **5B** ein.



Schema 6



Schema 7

Die Hydroxy-Gruppe in **5B** steht axial. Diese sterisch ungünstige Stellung wird aber durch eine Wasserstoffbrückenbindung des Wasserstoffs der Hydroxy-Funktion zum Sauerstoff des Dihydrooxadiazin-Rings stabilisiert. Ferner ist die *cis*-Verknüpfung der beiden Sechsringe in **5A** und **5B** aus sterischen Gründen ungünstig. Das wird auch am formal relativ analogen Chinolizidin deutlich, welches hauptsächlich in *trans*-Konformation vorliegt<sup>3)</sup>. Allerdings ist in **5A** und **5B** diese *cis*-Verknüpfung aus elektronischen Gründen bevorzugt, die gegenüber sterischen Faktoren hier anscheinend mehr ins Gewicht fallen. So spielt hierbei wahrscheinlich ein anomerer Effekt<sup>10)</sup> eine entscheidende Rolle. In einem *trans*-verknüpften Konformer von **5** würden die beiden Dipolmente, die durch das freie Elektronenpaar des Piperidin-N und den Sauerstoff in 1-Position von **5** entstehen, annähernd in eine Richtung weisen, was elektronisch ungünstig ist. Bei **5A** und **5B** sind die beiden für die Ringverknüpfung relevanten Dipolmente genau entgegengesetzt gerichtet und heben sich zumindest teilweise auf, was eine günstige Ladungsform bewirkt. Auch unter Anwendung der MO-Theorie ist bei **5A** und **5B** aufgrund der antiperiplanaren Anordnung des Orbitals mit dem nichtbindenden Elektronenpaar des Stickstoffs zur C-O-Bindung eine Stabilisierung durch Elektronentransfer gegeben, wogegen beim *trans*-verknüpften Konformer **5** keine stereoelektronischen Bedingungen für dieses Teilsystem vorliegen.

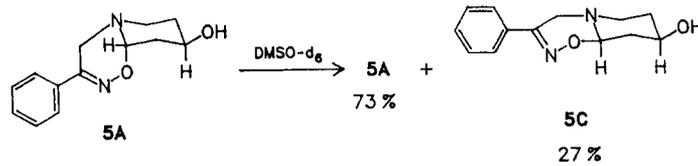
Bei **5B** kommt noch eine zusätzliche Stabilisierung des Konformers durch eine Wasserstoffbrückenbindung hinzu.

Bei der Äquilibrierung von **5A** und **5B** kommt es wahrscheinlich zu einer Konfigurationsänderung von C-9a bei gleichbleibender Konfiguration des C-8. Dieses Phänomen läßt sich durch Konformationsänderungen von **5A** wie Ringinversion des Piperidin-Rings oder N-Inversion nicht erklären.

Es muß vielmehr ein Bindungsbruch in **5A** mit nachfolgender erneuter Cyclisierung zu **5B** stattfinden.

Da aber Oxime weder am Sauerstoff noch am Stickstoff mit Formaldehyd und sekundärem Amin eine Mannichbase geben<sup>11-13)</sup>, liegt der Schluß nahe, daß die cyclische Mannich-Base **5A** am Oximsauerstoff relativ leicht teilweise eine Retro-Mannich-Reaktion eingeht unter Ausbildung einer Iminiumoximat-Struktur **12**. In **12** kann die Iminium-Funktion durch die Oximat-Nachbargruppe sowohl von oben als auch von unten unter erneutem Ringschluß angegriffen werden. Daraus resultiert dann ein Gleichgewicht der beiden Isomere **5A** und **5B**, wobei nur die Konfiguration von C-9a bei der Äquilibrierung geändert wird.

**12** konnte NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden, weshalb man annehmen muß, daß es nur in sehr kleiner Menge gebildet wird und dann sofort unter Ringschlußreak-



Schema 8

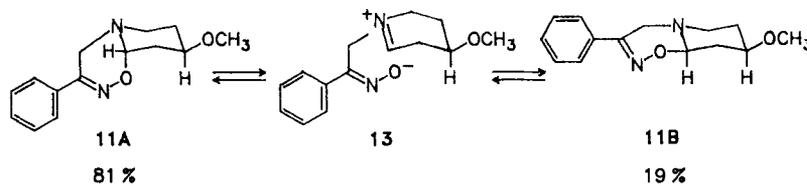
tion weiterreagiert. Dieses gilt auch für die andere erwähnte Iminiumoximat-Struktur **13** (Schema 9). Einen vergleichbaren Vorgang stellt die Cyclohalbacetalbildung von Glucose dar.

Für das Vorliegen einer Wasserstoffbrückenbindung in **5B** spricht die Äquilibrierung von **5A** in DMSO- $d_6$ .

Direkt nach dem Lösen in DMSO- $d_6$  liegt größtenteils **5A** vor, das unter Bildung von **5C** äquilibriert. Das Gleichgewicht liegt aber hier fast zu 3/4 auf Seiten von **5A**.

Da DMSO als starker Elektronendonator Wasserstoffbrückenbindungen lösen oder verhindern kann, wird in diesem Lösungsmittel **5B**, das eine sterisch ungünstige, axiale Hydroxy-Gruppe enthält, nicht gebildet, es bildet sich vielmehr **5C** mit equatorialer Hydroxy-Funktion und *trans*-Verknüpfung der beiden Sechsringe.

Somit wird auch hier wiederum nur die Konfiguration am C-9a nach dem Mechanismus über die Iminiumoximat-Struktur **12** geändert. Durch die *trans*-Verknüpfung ist **5C** aus sterischen Gründen relativ stabil. Da aber **5C** nur etwa 1/4 des Gleichgewichts mit **5A** ausmacht, wird deutlich, daß die elektronische Stabilisierung von **5A** die sterische Stabilisierung von **5C** anscheinend deutlich übertrifft.



Schema 9

Das gleiche Ergebnis wie **5** in DMSO- $d_6$  liefert das Methoxydihydrooxadiazin **11**. Weil der Methoxysubstituent keine Wasserstoffbrückenbindung eingehen kann, ist dieses Resultat, auch wenn in  $CDCl_3$  gemessen wurde, durchaus verständlich.

Für die Stabilität von **11A** gilt das gleiche, wie es für **5A** beschrieben worden ist.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

## Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl.<sup>1)</sup> Weitere exp. Details, insbesondere spektroskopische Daten vgl.<sup>14)</sup>

### Z-1-(2-Hydroximino-2-phenylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (4)

Zu 13 g (64.6 mmol) 1-Phenyl-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)-ethanon<sup>1)</sup> wird eine Lösung von 6.73 g (96.8 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 24 ml Wasser, 5.6 ml Ethanol und 25 ml 10 proz. wäßrige NaOH hinzugefügt. Der Ansatz wird 1 h unter Rückfluß gekocht und 3 d bei Raumtemp.

gerührt. Nach Ammoniakalisieren mit 10 proz. Ammoniak erfolgt Extraktion mit Dichlormethan, wobei nach Trocknen der org. Phase über  $Na_2SO_4$  und Einengen der Rückstand wiederholt aus Ethanol umkristallisiert wird. Weiße Plättchen vom Schmp. 134°C. Ausb. 5.3 g (38%).  $R_f = 0.31$  (Aceton 30/Petrolether (60/80°C) 70).- IR (KBr): 3300-2300 s (br.); 3160 m (OH); 3060 s, 3040 s (=CH); 2960 s; 2910 s; 2860 s (aliph. CH); 1600 w (C=C)  $cm^{-1}$ .- MS (100°C):  $m/z$  (rel.Int./%) = 216 (1;  $M^+$ ), 199 (3), 120 (5), 103 (35), 96 (100), 77 (20), 42 (44).- <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ , 80 MHz):  $\delta$  (ppm) = 13.0 (s, br, 1H, OH, aust.), 7.71-7.53 (m, 2H, *o*-aromat. H), 7.44-7.25 (m, 3H, *m*- und *p*-aromat. H), 5.77-5.63 (m, 2H, 4-H, 5-H), 3.85 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.2-3.1 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 2.74 (''t'', 2H, 2-H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz), 2.34-2.13 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>).-  $C_{13}H_{16}N_2O$  (216.3) Ber. C 72.2 H 7.47 N 13.0 Gef. C 72.4 H 7.44 N 13.0.

### Z-1-(2-Hydroximino-2-phenylethyl)-4-piperidinol (6)

Zu 14.26 g (65 mmol) 2-(4-Hydroxypiperidino)-1-phenylethanon<sup>1)</sup> wird eine Lösung von 7.28 g (104.8 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 26 ml Wasser, 6 ml Ethanol und 27 ml 10 proz. wäßrige NaOH gegeben und der Ansatz 1 h unter Rückfluß und 2 d bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und in Methanol umkristallisiert. Weiße Plättchen vom Schmp. 178°C. Ausb. 5.54 g (36%).  $R_f = 0.35$  (Chloroform 8/Isopropanol 2).- IR (KBr): 3440 s; 3150 m (OH); 3020 m (=CH); 2960 s; 2940 s; 2860 s; 2820 s (aliph. CH); 1600 w (C=C)  $cm^{-1}$ .- MS (130°C):  $m/z$  (rel.Int./%): 234 (1;  $M^+$ ), 217 (2), 114 (100), 103 (91), 77 (21), 44 (74), 42 (71).- <sup>1</sup>H-

NMR (DMSO- $d_6$ , 80 MHz):  $\delta$  (ppm) = 11.36 (s, 1H, NOH, aust.), 7.8-7.68 (m, 2H, *o*-aromat. H), 7.41-7.28 (m, 3H, *m*- und *p*-aromat. H), 4.46 (d, 1H, C-OH, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, aust.), 3.58 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.5-3.2 (''m'', 1H, 4-H), 2.69 (''dt'', 2H, 2-H<sub>eq</sub>, 6-H<sub>eq</sub>, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J ca. 4 Hz), 2.11 (''td'', 2H, 2-H<sub>ax</sub>, 6-H<sub>ax</sub>, <sup>2</sup>J<sup>3</sup>J<sub>ax</sub> ca. 11 Hz, <sup>3</sup>J<sub>eq</sub> ca. 2.5 Hz), 1.8-1.0 (m, 4H, 3-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>).-  $C_{13}H_{18}N_2O_2$  (234.3) Ber. C 66.6 H 7.76 N 12.0 Gef. C 66.8 H 7.87 N 12.0.

### 3-Phenyl-4,6,7,8,9a-hexahydro-pyrido[1,2-e]1,2,5-oxadiazin-8-ol (5)

Darstellung: 1) Aus **4** nach AAV<sup>1)</sup>

Ansatz: 1 g (4.6 mmol) **4**, 2.2 Oxidations-Äquivalente Hg(II)-EDTA, Wasserbad: 85°C. Hg-Abscheidung: 106% (bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv.).

Abtrennung von **5** ( $R_f = 0.34$ ; Chloroform 8/Isopropanol 2) aus Rückstand der org. Phase durch SC (Kieselgel, Länge 30 cm, Durchmesser 2 cm; Chloroform 8/Isopropanol 2).

2) Aus **6** nach AAV<sup>1)</sup>

Ansatz: 1 g (4.27 mmol) **6**, 4 Oxidations-Äquivalente (Hg(II)-EDTA, 10 min im siedenden Wasserbad.- Hg-Abscheidung: 112% (bezogen auf 2 Oxid. Äquiv.).

Rückstand der org. Phase durch Reinigungssäule (Kieselgel, Länge 5 cm, Durchmesser 2 cm; Chloroform 8/Isopropanol 2) gegeben.

33) Vgl. Darstellung von 11

Weißer Kristalle aus Ethanol vom Schmp. 153°C. Ausb. 0.2 g (19%) bei Darst. 1); 0.21 g (21%) bei Darst. 2); 0.38 g (36%) bei Darst. 3).-  $R_f = 0.34$  (Chloroform 8/Isopropanol 2).- IR (KBr): 3380 s (OH); 3060 w (=CH); 2960 s; 2930 s; 2830 s (aliph. CH)  $\text{cm}^{-1}$ .- MS (70°C):  $m/z$  (rel.Int./%) = 232 (17;  $M^+$ ), 215 (11), 197 (13), 113 (82), 103 (100), 77 (55), 42 (59).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) von 5A:  $\delta$  (ppm) = 7.65-7.55 (m, 2H, *o*-aromat. H), 7.45-7.35 (m, 3H, *m*- und *p*-aromat. H), 4.85 ("t", 1H, 9a-H,  $^3J = 3$  Hz), 4.14 ("sep", 1H, 8-H; eigentlich tt,  $^3J_{ax/ax} = 10$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 4.5$  Hz), 4.07 (d, 1H, 4-H<sub>a</sub>,  $^2J = 18.5$  Hz), 3.58 (dd, 1H, 4-H<sub>b</sub>,  $^4J = 1$  Hz (W-Kopplung mit 6-H<sub>eq</sub>)), 2.98 ("t", 1H, 6-H<sub>ax</sub>,  $^2J/^3J_{ax/ax} = 11$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 3$  Hz), 2.78 (dt, 1H, 6-H<sub>eq</sub>,  $^3J = 4$  Hz), 2.29 (dtd, 1H, 9-H<sub>eq</sub>,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 4$  Hz,  $^4J = 2$  Hz (W-Kopplung mit 7-H<sub>eq</sub>)), 2.1 (s, 1H, OH), 2.1-2.0 ("m", 1H, 7-H<sub>eq</sub>, gem. Kopplung schwach sichtbar), 1.74 (ddd, 1H, 9-H<sub>ax</sub>,  $^3J_{ax/ax} = 10$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 3$  Hz), 1.75-1.63 (dddd, 1H, 7-H<sub>ax</sub>,  $^2J$  und  $2 \times ^3J_{ax/ax}$  jeweils ca. 11 Hz,  $^3J_{ax/eq} = 4$  Hz (Signal von 9-H<sub>ax</sub> z.T. überlagert)).- COSY-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) von 5A bestätigt die Zuordnung der Signale des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).-  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, Waltz-Entkopplung) von 5A:  $\delta$  (ppm) = 153.13 (C-3); 134.00 (ipso-C); 129.91 (*p*-aromat. C); 128.62 (*m*-aromat. C); 124.88 (*o*-aromat. C); 86.00 (C-9a); 64.07 (C-8); 49.57 (C-4); 46.34 (C-6); 36.92 (C-9); 33.97 (C-7).- Von 5B: 154.04 (C-3); 133.71 (ipso-C); 130.14 (*p*-aromat. C); 128.68 (*m*-aromat. C); 124.99 (*o*-aromat. C); 86.62 (C-9a); 63.81 (C-8); 50.17 (C-4); 43.67 (C-6); 35.29 (C-9); 32.61 (C-7).-  $^{13}\text{C-}^1\text{H-korrel.}-\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) von 5A + 5B bestätigt die Zuordnung der Signale der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, Waltz-Entkopplung).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) von 5B:  $\delta$  (ppm) = 7.65-7.55 (m, 2H, *o*-aromat. H), 7.45-7.35 (m, 3H, *m*- und *p*-aromat. H); Aromatensignale überlagert von 5A; 4.72 (t, 1H, 9a-H,  $^3J = 3.5$  Hz), 3.97 ("s", br, 1H, 8-H), 3.96 (d, 1H, 4-H<sub>a</sub>,  $^2J = 18.5$  Hz), 3.64 (d, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 3.2 (ddd, 1H, 6-H<sub>ax</sub>,  $^2J = 11$  Hz,  $^3J_{ax/ax} = 9$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 5$  Hz), 2.95 ("s"?, 1H, OH, teilweise verdeckt durch 6-H<sub>ax</sub> von 5A), 2.55 (dt, 1H, 6-H<sub>eq</sub>,  $^3J = 4.5$  Hz), 2.2-2.0 ("m", 2H, 9-H<sub>eq,ax</sub>), 1.96-1.89 ("m", 2H, 7-H<sub>eq,ax</sub>).- COSY-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) von 5B bestätigt die Zuordnung der Signale des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz) von 5A:  $\delta$  (ppm) = 7.67-7.58 (m, 2H, *o*-aromat. H), 7.47-7.36 (m, 3H, *m*- und *p*-aromat. H), 4.78 (d, 1H, OH,  $^3J = 4.5$  Hz), 4.75 (t, 1H, 9a-H,  $^3J = 3$  Hz), 3.99 (d, 1H, 4-H<sub>a</sub>,  $^2J = 19$  Hz), 3.81 (tq, 1H, 8-H,  $^3J_{ax/ax} = 10$  Hz,  $^3J_{ax/eq}^3J_{OH} = 4.5$  Hz), 3.68 (d, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 2.79-2.67 ("m", 2H, 6-H<sub>ax/eq</sub>), 2.01 (dtd, 1H, 9-H<sub>eq</sub>,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^4J = 2$  Hz (W-Kopplung)), 1.9-1.8 ("m", 1H, 7-H<sub>eq</sub>), 1.58 (ddd, 1H, 9-H<sub>ax</sub>,  $^2J = 12$  Hz,  $^3J_{ax/ax} = 10$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 3$  Hz), 1.58-1.43 ("m", 1H, 7-H<sub>ax</sub>, teilw. von 9-H<sub>ax</sub> überdeckt).- COSY-NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz) von 5A bestätigt die Zuordnung der Signale des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz).-  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 75 MHz, Waltz-Entkopplung) von 5A:  $\delta$  (ppm) = 153.23 (C-3); 134.21 (ipso-C); 129.49 (*p*-aromat. C); 128.41 (*m*-aromat. C); 124.78 (*o*-aromat. C); 85.73 (C-9a); 62.50 (C-8); 48.69 (C-4); 45.70 (C-6); 36.72 (C-9); 33.76 (C-7).- Von 5c: 153.52 (C-3); 133.64 (ipso-C); 129.70 (*p*-aromat. C); 128.48 (*m*-aromat. C); 124.99 (*o*-aromat. C); 86.11 (C-9a); 65.15 (C-8); 49.02 (C-4); 48.75 (C-6); 37.61 (C-9); 33.82 (C-7).-  $^{13}\text{C-}^1\text{H-korrel.}-\text{NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 75 MHz) von 5A + 5C bestätigt die Zuordnung der Signale der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz) und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums ( $\text{DMSO-d}_6$ , 75 MHz, Waltz-Entkopplung).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz) von 5C:  $\delta$  (ppm) = 7.68-7.58 (m, 2H, *o*-aromat. H), 7.45-7.35 (m, 3H, *m*- und *p*-aromat. H), 4.85 (d, 1H, OH,  $^3J = 4.9$  Hz), 3.89 (d, 1H, 4-H<sub>a</sub>,  $^2J = 17.8$  Hz), 3.86 (dd, 1H, 9a-H,  $^3J_{ax/ax} = 9.2$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 3.5$  Hz), 3.7-3.55 ("m", 1H, 8-H), 3.21 (d, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 3.03 (dt, 1H, 6-H<sub>eq</sub>,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz), 2.19-2.12 ("m", 1H, 9-H<sub>eq</sub>), 2.12 ("td", 1H, 6-H<sub>ax</sub>,  $^2J/^3J_{ax/ax} = 12$  Hz),  $^3J_{ax/eq} = 2.7$  Hz), 1.9-1.8 (? , 1H, 7-H<sub>eq</sub>, überdeckt von 7-H<sub>eq</sub> von 5A), 1.55-1.45 (? , 1H, 7-H<sub>ax</sub>, überdeckt von 5A), 1.38 (ddd, 1H, 9-H<sub>ax</sub>,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J_{ax/ax} = 10.7$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 9.3$  Hz).- CO-

SY-NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz) von 5C bestätigt die Zuordnung der Signale des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz).-  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (232.3 Ber. C 67.2 H 6.96 N 12.1 Gef. C 66.9 H 6.93 N 12.0).

#### 8-Methoxy-3-phenyl-4,6,7,8,9,9a-hexahydro-pyrido[1,2-e][1,2,5-oxadiazin (11)

Darstellung: Aus 4 nach AAV<sup>1)</sup>

Ansatz: 1 g (4.6 mmol) 4, 2.2 Oxidations-Äquivalente Hg(II)-EDTA

Zu 15 ml Hg(II)-EDTA-Lösung wird bei einer Badtemp. von 85°C 4, gelöst in 35 ml Methanol, gegeben.- Aufarbeitung: analog 1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-methoxy-piperidin-2<sup>1)</sup>, wobei die Zugabe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zum wäßrigen Rückstand entfällt.

Quecksilber-Abscheidung: 99% (bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv.)

Der Rückstand der org. Phase enthält 11 und 5 ( $R_f = 0.59$  und 0.34; Fließmittel: Chloroform 8/Isopropanol 2), welche durch SC, wie bei Darstellung 1) von 5 beschrieben, getrennt isolierbar sind, wobei eine mögliche kleine Mischfraktion durch Wiederholung dieser SC-Trennung vollständig aufgetrennt werden kann. Weißliche Kristalle aus Ethanol vom Schmp. 101°C; (aus Ether Schmp. 99°C). Ausb. 0.41 g (36%).  $R_f = 0.59$  (Chloroform 8/Isopropanol 2).- IR (KBr): 3060 w (=CH); 2980 m; 2960 m; 2920 m; 2880 m; 2840 m; 2820 m (aliph. CH)  $\text{cm}^{-1}$ .- MS (40°C):  $m/z$  (rel.Int./%) = 246 (21;  $M^+$ ), 229 (15), 214 (5), 197 (23), 127 (48), 103 (100), 77 (58), 42 (93).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) von 11A:  $\delta$  (ppm) = 7.63-7.57 (m, 2H, *o*-aromat. H), 7.41-7.35 (m, 3H, *m*- und *p*-aromat. H), 4.8 ("t", 1H, 9a-H,  $^3J = 3$  Hz), 4.01 (d, 1H, 4-H<sub>a</sub>,  $^2J = 18.5$  Hz), 3.64 (tt, 1H, 8-H,  $^3J_{ax/ax} = 9.6$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 4.2$  Hz), 3.58 (dd, 1H, 4-H<sub>b</sub>,  $^4J = 0.8$  Hz), 3.38 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.95 ("td", 1H, 6-H<sub>ax</sub>,  $^2J/^3J_{ax/ax} = 11$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 6$  Hz), 2.73 (dt, 1H, 6-H<sub>eq</sub>,  $^3J = 4.5$  Hz), 2.29 (dtd, 1H, 9-H<sub>eq</sub>,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz,  $^4J = 2$  Hz), 2.13-2.04 ("m", 1H, 7-H<sub>eq</sub>), 1.73 (ddd, 1H, 9-H<sub>ax</sub>,  $^3J_{ax/ax} = 9.5$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 3$  Hz), 1.67 (dddd, 1H, 7-H<sub>ax</sub>,  $^2J = 12$  Hz,  $^3J_{ax/ax} = 12$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 10$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 4$  Hz).- COSY-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) von 11A bestätigt die Zuordnung der Signale des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).-  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, Waltz-Entkopplung) von 11A:  $\delta$  (ppm) = 153.07 (C-3); 134.06 (ipso-C); 129.85 (*p*-aromat. C); 128.59 (*m*-aromat. C); 124.87 (*o*-aromat. C); 85.97 (C-9a); 72.69 (C-8); 55.87 ( $\text{OCH}_3$ ); 49.62 (C-4); 46.40 (C-6); 33.64 (C-9); 30.53 (C-7). Von 11B: 153.39 (C-3); 133.69 (ipso-C); 129.93 (*p*-aromat. C); 128.59 (*m*-aromat. C); 125.10 (*o*-aromat. C); 86.29 (C-9a); 74.77 (C-8); 55.86 ( $\text{OCH}_3$ ); 49.84 (C-4); 48.92 (C-6); 33.98 (C-9); 30.47 (C-7).-  $^{13}\text{C-}^1\text{H-korrel.}-\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) von 11A + 11B bestätigt die Zuordnung der Signale der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, Waltz-Entkopplung).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) von 11B:  $\delta$  (ppm) = 7.65-7.58 (m, 2H, *o*-aromat. H), 7.41-7.35 (m, 3H, *m*- und *p*-aromat. H), 3.98 (dd, 1H, 9a-H,  $^3J_{ax/ax} = 8.5$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 4$  Hz), 3.82 (d, 1H, 4-H<sub>a</sub>,  $^2J = 17.8$  Hz), 3.44-3.3 ("m", 1H, 8-H, teilweise verdeckt), 3.39 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.35 (d, 1H, 4-H<sub>b</sub>,  $^2J = 17.8$  Hz), 3.19 (dt, 1H, 6-H<sub>eq</sub>,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 4$  Hz), 2.39 (dtd, 1H, 9-H<sub>eq</sub>,  $^2J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4$  Hz,  $^4J = 2$  Hz), 2.2 ("td", 1H, 6-H<sub>ax</sub>,  $^2J/^3J_{ax/ax} = 11.2$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 3$  Hz), 2.08-2.04 (? , 1H, 7-H<sub>eq</sub>, überdeckt von 7-H<sub>eq</sub> von 11A), 1.77-1.6 (? , 2H, 9-H<sub>ax</sub>, 7-H<sub>ax</sub>, überdeckt von 11A).- COSY-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) von 11B bestätigt die Zuordnung der Signale des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).-  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 MHz): Wichtige Signale von 11B besser separiert als in  $\text{CDCl}_3$ -NMR-Spektrums;  $\delta$  (ppm) = 3.6 (dd, 1H, 9a-H,  $^3J_{ax/ax} = 8.8$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 3.5$  Hz), 2.96 (tt, 1H, 8-H,  $^3J_{ax/ax} = 9.5$  Hz,  $^3J_{ax/eq} = 4$  Hz).-  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (246.3) Ber. C 68.3 H 7.38 N 11.4 Gef. C 68.2 H 7.48 N 11.2.

#### Literatur

- 1 H. Möhrle und D. Ottersbach, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 109 (1990).
- 2 H. Möhrle und P. Schillings, Montash. Chem. 118, 477 (1987).
- 3 T.A. Crabb und A.R. Katritzky, Adv. Heterocycl. Chem. 36, 1 (1984).

- 4 J.B. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1836 (1967).
- 5 J.B. Lambert, *Acc. Chem. Res.* **4**, 87 (1971).
- 6 E. Wenkert, C.-J. Chang, H.P.S. Chawla, D.W. Cochran, E.W. Haggaman, J.C. King und K. Orito, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3645 (1976).
- 7 D. Tourw und G. Van Binst, *Heterocycles* **9**, 507 (1978).
- 8 H.P. Hamlow, S. Okuda und N. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2553.
- 9 F. Bohlmann, D. Schumann und C. Arndt, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2705.
- 10 A.J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen; Concepts in Organic Chemistry 15*, Springer-Verlag, Berlin 1983; H. Senderowitz, P. Aped und B. Fuchs, *Helv. Chim. Acta* **73**, 2113 (1990).
- 11 H. Hellmann und G. Opitz,  $\alpha$ -Aminoalkylierung, S. 137; 193, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- 12 W. Ried und G. Keil, *Angew. Chem.* **67**, 652 (1955).
- 13 W. Ried und G. Keil, *Liebigs Ann. Chem.* **605**, 167 (1957).
- 14 Dissertation D. Ottersbach, Universität Düsseldorf 1988. [Ph925]