

# Synthese, Reaktionen und ZNS-Wirkungen 6,7-anellierter 8-Oxatropanderivate<sup>1)</sup>

Fritz Eiden\*, Alexander Kainz und Rolf Gebhard

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

Eingegangen am 7. Dezember 1990

Die Butadienderivate **10a-c** reagieren mit dem Oxabicyclooctanon **9** zu den cyclohexenanellierten Oxatropanen **11a-c**. Acetoxyderivate **11b** bzw. **11c** können in Cyclohexadien- oder Benzol-Derivate **13** bzw. **12** übergeführt werden. **11a** setzt sich mit  $\text{HN}_3$  zum tricyclischen Oxazepanon **14** um, das sich zum Oxazepan **15a** reduzieren läßt; das Oximtosylat **16b** reagiert mit  $\text{Al}(\text{CH}_3)_3/\text{DIBALH}$  zum Oxazepan **15c**. Mit Benzonitriloxid bzw. Diazomethan entstehen aus den Oxabicyclooctenen **9** bzw. **19** die isoxazolin- bzw. pyrazolinanellierten Oxatropane **21**, **22** bzw. **20**. **21** ließ sich zum Aminoalkohol **23** reduzieren. **15c** und **23** waren bei Mäusen ZNS-wirksam.

## Synthesis, Reactions, and CNS-Activities of 6,7-Annulated 8-Oxatropane Derivatives<sup>1)</sup>

The butadiene derivatives **10a-c** react with the oxa-bicyclooctanone **9** to give the cyclohexene annulated oxatropanes **11a-c**. The acetoxyderivatives **11b** and **11c** can be transformed into the cyclohexadiene or benzene derivatives **13** and **12**, respectively. **11a** reacts with  $\text{HN}_3$  to afford the tricyclic oxazepanone **14** which can be reduced to give **15a**; the oxime-tosylate **16b** reacts with  $\text{Al}(\text{CH}_3)_3/\text{DIBALH}$  to yield the oxazepane **15c**. Treatment of the oxabicyclooctanes **9** and **19** with benzonitrile oxide or diazomethane affords the isoxazoline or pyrazoline annulated oxatropanes **21**, **22**, and **20**, respectively. **21** was reduced to the amino alcohol **23**. **15c** and **23** show CNS-activity in the mouse.

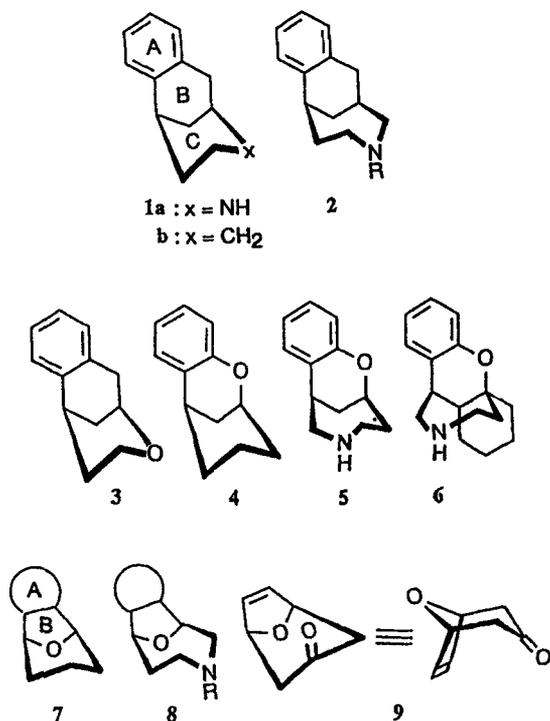
Viele Derivate des Benzomorphan (1a) und von Benzomorphan-Homologen wie z.B. **2** sind stark wirksame, opiatrezeptoraffine Analgetica<sup>2)</sup>. Wir haben bei Prüfungen an Mäusen beobachtet, daß Oxaanaloge von **1a**, vom Carbazomorphan **1b** oder von **2**, nämlich Verbindungen der Struktur **3-6**, erregend, sedierend oder analgetisch wirken<sup>3)</sup>. Bemerkenswert ist, daß bei einigen dieser Wirkstoffe nur eine sehr geringe Opiatrezeptoraffinität feststellbar war.

**8** -, um sie auf ZNS-Wirkungen zu prüfen. Der Ring A sollte dabei carbo- oder heterocyclischer Natur sein.

Als Ausgangssubstanz verwendeten wir das gut zugängliche 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **9**<sup>4)</sup>.

## Synthese und Reaktionen

Das Oxabicyclooctanon **9** reagierte mit 2,3-Dimethylbutadien (**10a**) im Druckgefäß (150°, 4 Tage) in 90proz. Ausbeute zum exo-Cyclohexeno-oxatropanon **11a**.



**12**

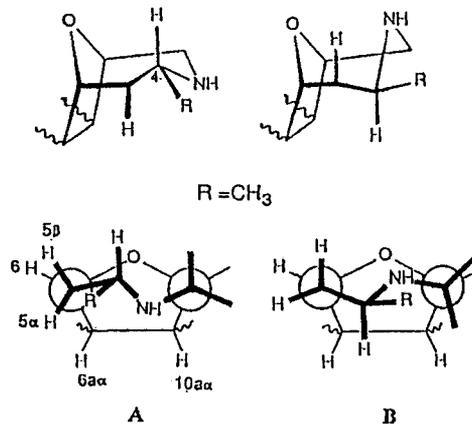
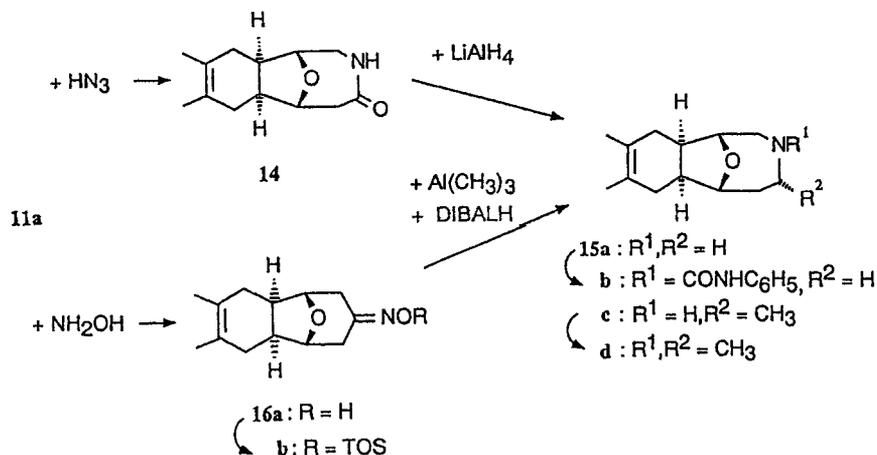
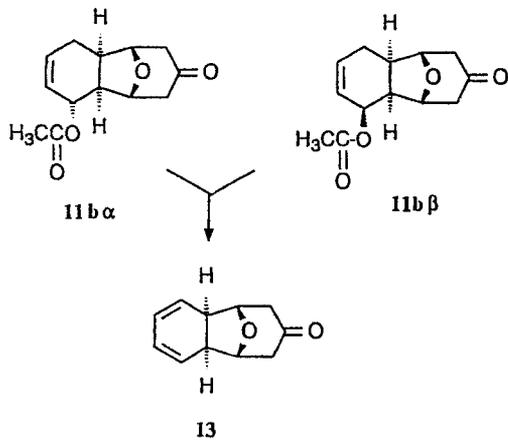
In diesem Zusammenhang haben wir versucht, Tricyclen herzustellen, bei denen der Ring B in **1b** oder **2** durch einen Furanring ersetzt ist - also Verbindungen der Struktur **7** und

Die ausschließliche exo-Anellierung des Cyclohexenrings läßt sich am <sup>1</sup>H-NMR-Signalmuster der Brückenkopfprotonen (5- und 9-H) erkennen, die mit einem breiten Dublett (J = 5.1 Hz) bei 4.27 ppm auftreten. Dieses Dublett vereinfacht sich nach Einstrahlen bei 2.66 ppm (Entkoppeln der 6- und 8-βH) zum breiten Singulett. Im (H/H)-COSY-Spektrum ist eine Kopplung zwischen 5-H und 6-H bzw. 9-H und 8-H erkennbar, eine Kopplung zwischen 4a-H und 5-H

bzw. 9a-H und 9-H dagegen nicht. Da bei  $\beta$ -ständigen 4a/9a-Protonen eine Kopplungskonstante von 7-9 Hz zu erwarten wäre, kann somit ein endoanellierter Cyclohexenring ausgeschlossen werden.

Versuche, **11a** zum benzenellierten Epoxycycloheptanon **12** ( $R = CH_3$ ) zu dehydrieren, gelangen trotz vieler Verfahrensvarianten nicht (z.B. Pd/C in Diglyme oder Nitrobenzol; DDQ in Toluol;  $Na_2Cr_2O_7$  und  $H_2SO_4$  in THF).

Deshalb setzten wir **9** mit 1-Acetoxy-1,3-butadien (**10b**) um (Druckgefäß,  $160^\circ$ , 3 Tage) und erhielten in 47proz. Ausbeute ein Gemisch der Diastereomeren **11b $\alpha$**  und **11b $\beta$** .



Die exo-Stellung des Cyclohexenrings läßt sich wiederum aus den  $^1H$ -NMR-Signalen der Brückenkopfprotonen 5-H und 9-H ableiten, deren Kopplung mit 6- $\beta$ H bzw. 8- $\beta$ H durch vier Dubletts (br) mit Konstanten zwischen 4.8 und 5.6 angezeigt werden.

Die 1-H-Signalmuster sind kompliziert: Wegen einer Allylkopplung (mit 3-H), einer Homoallylkopplung (mit 4-H), zwei vicinalen Kopplungen (2-H und 9a-H), die im H/H-COSY-Spektrum nachweisbar sind, und weil der Cyclohexenring nicht starr ist. Ein Vergleich der Verschiebungswerte von 1-, 2-, 3- und 9-H-Signalen zeigt, daß im Spektrum eines der Diastereomeren ( $\beta$ -Isomer) die Signale um 0.1-0.2 ppm zu tieferem Feld verschoben sind. Durch NOE-Differenzspektren läßt sich eine Zuordnung treffen, weil bei beiden Verbindungen Sättigen der 1-H-Resonanz (Einstrahlen bei 5.06 bzw. 5.27 ppm) zur Intensitätszunahme der 1-, 9a- und Acetyl-Signale führt und die in einem Fall angezeigte Nähe von 1-H und 9-H (Brückenkopfproton, im anderen Fall von 1-H und 4a-H) eine Entscheidung für **11b $\alpha$**  bzw.  $\beta$  möglich macht.

Zum Dehydrieren des Cyclohexenrings in **11b** wurde mit Pd/C in Essigsäure erhitzt. Es ließ sich jedoch nur das Dien **13** isolieren, dessen Struktur durch das  $^1H$ -NMR-Spektrum mit zwei Multipletts (bei 5.52 und 5.78 ppm) für vier Protonen beweisbar ist.

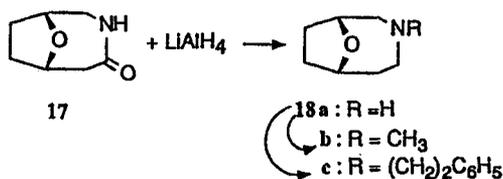
Schließlich reagierte **9** mit 1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**10c**) zum (nicht isolierten) Cycloadditionsprodukt **11c**, das

beim Erhitzen in Diglyme unter Pd/C-Zusatz nun das gewünschte Benzolderivat **12** (R = H), allerdings in nur 27% Ausbeute lieferte.

Wir haben versucht, den Pyranring unter Einführung eines basischen Stickstoffatoms zu erweitern und gingen dabei, der leichten Zugänglichkeit wegen, von **11a** aus. Mit  $\text{NaN}_3$  in  $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$  entstand ein Substanzgemisch, aus dem sich in 8% Ausbeute das tricyclische Oxazepanon **14** abtrennen ließ. Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  zu **15a** und Umsetzen mit Phenylisocyanat führte zum Harnstoffderivat **15b**. Besser gelang die Ringerweiterung durch Beckmann-Umlagerung: Mit  $\text{NH}_2\text{OH}$  entstand das Oxim **16a**, das erst zum Tosylat **16b** und dann - nach einer modernen Beckmann-Variante<sup>5</sup> - mit  $(\text{CH}_3)_3\text{Al}/\text{DIBALH}$  zum 4-Methyloxazepanderivat **15c** umgesetzt wurde. Aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lassen sich C-4-Konfiguration und Konformation des Oxazepanrings ableiten: Das komplexe C-4-Signal (Multipllett mit 13 Linien bei 3.0 ppm) vereinfacht sich nach Entkoppeln der  $\text{CH}_3$ -Gruppe (Einstrahlen bei 1.11 ppm) zum Doppeldublett ( $J_{4,5} = 4.3/10.8$  Hz). Die große Kopplungskonstante läßt auf eine Konformation schließen, bei der das 4-H *trans*-coplanar zu einem der C-5-Protonen steht. Danach sind zwei Twist-Sessel-Konformationen mit verschiedener C-4-Konfiguration diskutierbar: **A** oder **B**. Einstrahlen bei 3.0 ppm (4-H) führt zur Intensitätszunahme der Signale von 5- $\beta\text{H}$  und C-4- $\text{CH}_3$  [Zuordnung durch (H/H)- und (C/H)-COSY-Spektren]. Gegen **B** spricht, daß die 6a- $\alpha$ - und 10a- $\alpha$ -Protonen keinen NOE-Effekt zeigen.

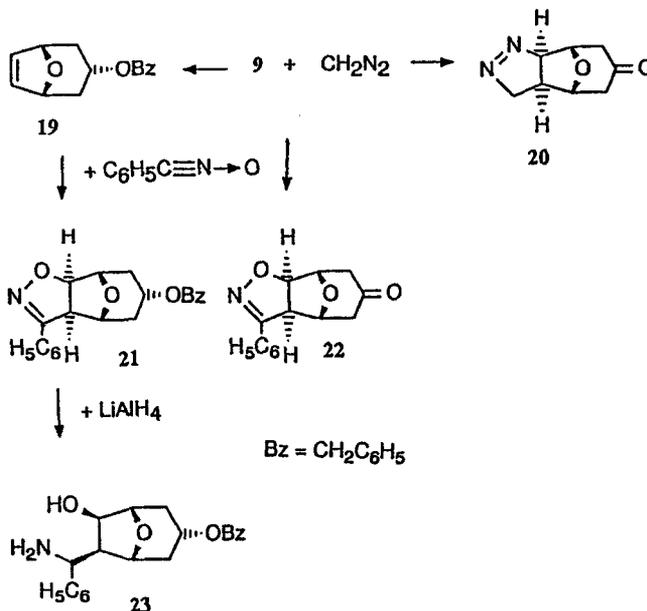
**15c** reagierte mit  $\text{CH}_2=\text{O}/\text{NaCNBH}_3$  in  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$  zum *N*-Methylderivat **15d**.

Einer vergleichenden pharmakologischen Untersuchung wegen wurde das beschriebene Lactam **17**<sup>6)</sup> mit  $\text{LiAlH}_4$  zu **18a** reduziert und mit Alkylhalogeniden zu den Oxazepanen **18b** und **18c** umgesetzt. Den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zufolge ist eine mit **15** vergleichbare Konformation anzunehmen.



Schließlich haben wir die Anellierungstendenz des Ketons **9** und des Benzylethers **19** (aus dem entspr. Alkohol<sup>7)</sup> mit  $\text{NaH}$ /Benzylbromid herstellbar) in 1,3-dipolaren Cycloadditionen untersucht und gefunden, daß mit dem Benzonitriloxid die Isoxalino-Derivate **21** und **22** entstehen; mit Diazomethan bildet sich das Pyrazolin-Derivat **20**. Die *exo*-Ringverknüpfung ergibt sich wiederum aus der Analyse der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Kopplungsmuster von 3a-H/4-H und 8a-H/8-H). Im Spektrum des bei der Umsetzung von **9** mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  entstandenen Rohprodukts läßt sich ein zweiter Signalsatz erkennen, der die Bildung einer geringen Menge des *endo*-Derivats (unter 5%) möglich macht.

Der Isoxazolring in **21** ließ sich mit  $\text{LiAlH}_4$  unter Bildung des Aminoalkohols **23** öffnen.



### Pharmakologische Prüfung

Das anellierte Oxazepan **15c** führte im *Irwin-Test*<sup>8)</sup> an der Maus unterhalb von 100 mg/kg zu starker Erregung (*Straub-Phänomen*, starke Motilitätserhöhung); außerdem wirkte die Substanz mydriatisch. Im *Writhing-Test*<sup>9)</sup> fanden wir einen  $\text{ED}_{50}$ -Wert von 13 mg/kg.

Im Vergleich dazu ließ sich beim *N*-Methylderivat **18b** keine ZNS-Wirkung beobachten, das *N*-Phenylethylderivat **18c** aber wirkte ZNS-dämpfend (verminderte Motilität, Hotplate-Zeit-Verlängerung).

Auch beim Aminoalkohol **23** war deutlich eine Verringerung der ZNS-Aktivität zu beobachten (verminderte Motilität, langsamere Atmung, Hypothermie). Im *Writhing-Test* wurde ein  $\text{ED}_{50}$ -Wert von 35 mg/kg gefunden.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. J. Schünemann und Herrn Dr. G. Höfner für die pharmakologischen Prüfungen, Frau A. Dimmerling für die engagierte Mitarbeit im Labor.

### Experimenteller Teil

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

#### V1: Allgemeine Vorschrift zur Reduktion von Amiden oder Isoxazolininen mit $\text{LiAlH}_4$

Zu 20 mmol  $\text{LiAlH}_4$  in THF wurde unter Eis/Kochsalzkühlung eine Lösung von 2 mmol Amid bzw. Isoxazolin in 20 ml THF getropft. Dann wurde rückfließend erhitzt. Nacheinander wurden 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.75 ml 20proz. NaOH und 3.5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben, der Niederschlag wurde nach 30 min mit THF und dann mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen, die vereinigte org. Lösung i.Vak. eingedampft, der Rückstand mit 2N HCl angesäuert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen, die wäßrige Lösung mit konz. NaOH-Lösung alkaliisiert, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde wie angegeben gereinigt.

#### V2: Allgemeine Vorschrift zur Aminhydrochloridbildung

In die Lösung des Amins in absol.  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde unter Eiskühlung trockenes HCl-Gas eingeleitet und der Niederschlag abgesaugt.

**V3: Allgemeine Vorschrift zur Methylierung sekundärer Amine mit H<sub>2</sub>CO und NaCNBH<sub>3</sub>**

Zu 1 mmol Amin in 5 ml MeOH wurden unter Eiskühlung nacheinander 0.8 ml (10 mmol) 36proz. Formaldehydlösung und 160 mg (2.5 mmol) NaCNBH<sub>3</sub> gegeben. Dann wurde mit Eisessig auf pH 5-6 eingestellt und bei RT gerührt, i.Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 2N HCl versetzt und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, die wäßrige Phase mit festem KOH unter Kühlung auf pH 10 eingestellt, mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.Vak. eingengt.

**V4: Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Alkoholen aus Ketonen mit K-Selektide**

Zu einer Lösung von 1 mmol Keton in 2.5 ml THF wurden langsam bei -75°C 2 ml einer Lösung von 2 mmol K-Selektide (Kalium-tri-sec.butylborhydrid) in THF getropft. Nach 4 h bei -75°C ließ man auf RT kommen, versetzte mit MeOH und destillierte i.Vak. ab. Der Rückstand wurde unter Eis/Wasserkühlung nacheinander mit 1.5 ml 2N NaOH und 0.9 ml (30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung versetzt und 1 h bei RT gerührt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, der Extrakt getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>) und i.Vak. eingedampft.

**5β,9β-Epoxy-1,4,4a,5,6,8,9,9a-octahydro-2,3-dimethyl-(4a-αH,9a-αH)-benzocyclohepten-7-on (11a)**

Eine Mischung von 2.2 g (18 mmol) **9** und 4.1 ml (36 mmol) 2,3-Dimethyl-1,3-butadien wurde in einem Druckrohr 4 d bei 150°C gerührt. Der Rückstand wurde fc (flashchromatographisch) gereinigt (60 mm-Säule, Hexan/EtAc = 8:2, Fraktionen zu 50 ml). Farblose Kristalle, Schmp. 85-86°C; Ausb. 3.3 g (89%).- C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (206.3) Ber. C 75.7 H 8.79 Gef. C 75.6 H 8.78 Molmasse: 206 (ms).- IR (KBr): 2920; 1705; 1195 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.68 (s(br), 6H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 4H), 2.32 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 5.1/16.1 Hz, 2H), 4.27 (d(br), J = 5.1 Hz, 2H).

**(5β,9β-Epoxy-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-7-oxo-(4a-αH,9a-αH)-benzocyclohepten-1α-yl)acetat (11ba) und (5β,9β-Epoxy-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-7-oxo-(4a-αH,9a-αH)-benzocyclohepten-1β-yl)acetat (11bb)**

1.2 g (10 mmol) **9** wurden mit 2.5 ml (20 mmol) 1-Acetoxy-2,3-butadien 3 d im Druckrohr erhitzt (Badtemp. 160°C). Der Rückstand wurde mehrmals mit je 100 ml (i-Pr)<sub>2</sub>O ausgekocht, der Extrakt i.Vak. eingedampft und der Rückstand fc getrennt (60 mm-Säule, Hexan/EtAc = 7:3, Fraktionen zu 50 ml); Ausb. 1.1 g (47%).

**11ba**: Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 137-138°C; Ausb. 0.31 g (13%).- C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (236.3) Ber. C 66.1 H 6.83 Gef. C 66.0 H 6.77 Molmasse: 236 (ms).- IR (KBr): 2930; 1740-1700; 1200 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.81-1.88 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.22-2.47 (m, 5H), 2.72 (dd, J = 4.8/16 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 5.2/16 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.06 (tt, J = 2.5/5 Hz, 1H), 5.75 (dt, J = 9.6/2.5 Hz, 1H), 5.9-5.95 (m, 1H).

**11bb**: Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 117-118°C; Ausb. 0.4 g (17%).- C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (236.3) Ber. C 66.1 H 6.83 Gef. C 66.1 H 6.82 Molmasse: 236 (ms).- IR (KBr): 3020; 2930; 1725; 1700 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 2.1 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 2.29 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.51-2.71 (m, 4H), 4.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.26-5.29 (m, 1H), 5.85 (dt, J = 9.7/2.6 Hz, 1H), 6.01-6.07 (m, 1H).

**5β,9β-Epoxy-5,6,8,9-tetrahydro-(4a-αH,9a-αH)-benzocyclohepten-7(7H)-on (12)**

0.5 g (4 mmol) **9** wurden mit 1.36 g (8 mmol) 1,4-Diacetoxy-1,3-butadien im Druckrohr 3 Tage auf 170°C (Badtemp.) erhitzt. Der Rückstand wurde rc gereinigt (4 mm-Platte, Hexan/EtAc = 6:4, Fraktionen zu 20 ml). Das Gemisch von **11c** wurde 3 d in Diglyme unter Zusatz von 5% Pd/C (10%) rückfließend erhitzt, i.Vak. destilliert und der Rückstand erneut rc getrennt (2 mm-Platte, Hexan/EtAc = 8:2, Fraktionen zu 10 ml). Blaßgelbe

Kristalle, Schmp. 69-73°C; Ausb. 0.18 g (27%).- C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (174.2) Ber. C 75.8 H 5.79 Gef. C 75.6 H 5.99 Molmasse: 174 (ms).- IR (Film): 3030; 2940; 1600 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 2.42 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 2.91 (dd, J = 5.1/16.1 Hz, 2H), 5.44 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.18 (s, 4H).

**5β,9β-Epoxy-4a,5,6,8,9,9a-hexahydro-(4a-αH,9a-αH)-7H-benzocyclohepten-7-on (13)**

0.2 g (0.8 mmol) **11b** wurden in 5 ml Eisessig unter Zusatz von 20 mg (Pd/C (10%) 5 d rückfließend erhitzt. Nach Filtrieren wurde i.Vak. destilliert, der Rückstand mit 2N NaOH versetzt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, der Extrakt getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. verdampft. Nach rc Abtrennung (1 mm-Platte, Hexan/EtAc = 75:25, Fraktionen zu 5 ml) farblose Kristalle, Schmp. 78°C; Ausb. 28 mg (20%).- C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (176.2) Ber. C 75.0 H 6.87 Gef. C 75.2 H 7.0 Molmasse: 176 (ms).- IR (CCl<sub>4</sub>): 3030; 2940; 1715; 1590 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 2.43 (d, J = 16 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 5.1/16 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.5-5.55 (m, 2H), 5.78-5.79 (m, 2H).

**1β,6β-Epoxy-2,3,5,6,6a,7,10,10a-octahydro-8,9-dimethyl-(6a-αH,10a-αH)-3-benzazocin-4(1H)-on (14)**

Zu einer Lösung von 0.6 g (2.9 mmol) **11a** und 0.24 g (3.7 mmol) NaN<sub>3</sub> in 30 ml Eisessig wurden unter Wasserkühlung 6 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getropft. Nach beendetem Schäumen wurden erneut 0.12 g (1.8 mmol) NaN<sub>3</sub> und 9 ml Essigsäure zugegeben und 5 h bei RT gerührt. Das Gemisch wurde vorsichtig in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung getropft, mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. destilliert. Der Rückstand wurde aus (i-Pr)<sub>2</sub>O/EtAc umkristallisiert: Farblose Kristalle, Schmp. 225-228°C, Ausb. 50 mg (8%).- C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (221.3) Ber. C 70.6 H 8.65 N 6.3 Gef. C 70.1 H 8.75 N 6.7 Molmasse: 221 (ms).- IR (KBr): 3190; 2930; 1660; 1420 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.69 (s(br), 6H), 1.82-2.18 (m, 4H), 2.28 (dt, J = 6.5/9.7 Hz, 1H), 2.39 (dt, J = 6.5/9.7 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 2/5/16.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 2/16.1 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 4/7/14.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.39-3.97 (m, 1H, NH), 4.0 (d(br), J = 3.6 Hz, 1H), 5.87 (d(br), J = 5 Hz, 1H).

**1β,6β-Epoxy-1,2,3,4,5,6,6a,7,10,10a-decahydro-8,9-dimethyl-(6a-αH,10a-αH)-3-benzazocin-3-carboxanilid (15b)**

0.19 g (0.8 mmol) **14** wurden nach Vorschrift V1 umgesetzt (12 h rückfließend erhitzen). Der Rückstand wurde in 2 ml EtOH aufgenommen und unter Rühren mit 0.1 g (0.8 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 2 h wurde der Niederschlag rc gereinigt (2 mm-Platte, Hexan/EtAc = 65:35, Fraktionen zu 10 ml). Farblose Kristalle, Schmp. 127-128°C, Ausb. 70 mg (25%).- C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (326.4) Ber. C 73.6 H 8.03 N 8.6 Gef. C 73.8 H 8.1 N 8.3 Molmasse: 326 (ms).- IR (KBr): 3300; 2900; 1630; 1590 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.66 (s, 6H), 1.74-2.34 (m, 8H), 2.98 (dd, J = 2.8/23.7 Hz, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 5.4/15.5 Hz, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 4.25 (d(br), J = 3.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.02-7.39 (m, 5H).

**1β,6β-Epoxy-1,2,3,4,5,6,6a,7,10,10a-decahydro-4α,8,9-trimethyl-(6a-αH,10a-αH)-3-benzazocin (15c)**

Unter N<sub>2</sub> wurde zu einer Lösung von 3 ml Hexan, 3 ml einer 6 mmol Trimethylaluminiumlösung in Hexan und 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -75°C eine Lösung von 0.45 g (1.2 mmol) **16b** in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft und 3 h unter Eis/Kochsalzkühlung gerührt. Nach Zugabe von 1.8 ml einer 1.8 mmol Diisobutylaluminiumhydridlösung in THF rührte man 1 h bei 0°C, gab unter Kühlung 0.76 g (18 mmol) NaF und 0.22 g (14 mmol) H<sub>2</sub>O zu. Die Suspension wurde 1 h bei RT gerührt, dann filtriert, mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und die org. Lösung nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i.Vak. abdestilliert. Weitere Reinigung nach Vorschrift V2. Farblose Kristalle, Schmp. 45-48°C, Ausb. 0.17 g (64%).- C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO (221.4) Ber. (als C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO · Cl) C 65.2 H 9.38 N 5.4 Gef. C 65.4 H 9.29 N 5.5 Molmasse der Base: 221 (ms).- IR (Film): 3320; 2900; 1440; 1130 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.3 (ddd, J = 1.5/10.8/13.9 Hz, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.82-2.16 (m,

5H), 2.21-2.38 (m, 3H), 2.81 (dd,  $J = 1.5/13.2$  Hz, 1H), 2.9 (dd,  $J = 2.9/13.2$  Hz, 1H), 3 (ddd,  $J = 4.3/10.8/6.6$  Hz, 1H), 3.91-3.94 (m, 2H).

*N-Methyl-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxy-1,2,3,4,5,6,6a,7,10,10a-decahydro-4 $\alpha$ ,8,9-trimethyl-(6a- $\alpha$ H,10a- $\alpha$ H)-3-benzazocin (15d)*

0.25 g (1.1 mmol) **15c** wurden nach Vorschrift V3 umgesetzt. Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 53-54°C, Ausb. 0.15 g (55%).- C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO (235.4) Ber. C 76.5 H 10.71 N 5.9 Gef. C 76.5 H 10.9 N 6.0 Molmasse: 235 (ms).- IR (CCl<sub>4</sub>): 2900; 1450; 1370; 1090 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.05 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.38 (ddd,  $J = 1.5/10.7/12.2$  Hz, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.81-2.14 (m, 5H), 2.2-2.43 (m, 5H, darunter 2.31 (s, 3H)), 2.49 (dd,  $J = 2.6/12.8$  Hz, 1H), 2.58-2.65 (m, 2H darunter 2.64 (dd,  $J = 1.8/12.8$  Hz, 1H)), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.9 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

*5 $\beta$ ,9 $\beta$ -Epoxy-1,4,4a,5,6,8,9,9a-octahydro-2,3-dimethyl-(4a- $\alpha$ H,9a- $\alpha$ H)-benzocyclohepten-7-on-oxim (16a)*

Eine Lösung von 2.9 g (14 mmol) **11a** in 30 ml EtOH wurde mit 2.3 g (28 mmol) Natriumacetat und 2.3 g (33 mmol) Hydroxylamin-HCl in 60 ml H<sub>2</sub>O 4 h rückfließend erhitzt. EtOH wurde i.Vak. abdestilliert, die wäßrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die org. Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingedampft. Farblose Kristalle, ((i-Pr)<sub>2</sub>O), Schmp. 122-123°C, Ausb. 1.9 g (63%).- C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (221.3) Ber. C 70.6 H 8.65 N 6.3 Gef. C 70.4 H 8.84 N 6.3 Molmasse: 221 (ms).- IR (KBr): 3300; 2930; 1645; 1440 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.67 (d,  $J = 0.8$  Hz, 6H), 1.85-1.98 (m, 2H), 2-2.19 (m, 4H), 2.2 (dd,  $J = 4.3/15.1$  Hz, 1H), 2.22 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 4.3/14.4$  Hz, 1H), 3.11 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.09 (d(br),  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.13 (d(br),  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.0-8.0 (s(br), H/D-Tausch).

*5 $\beta$ ,9 $\beta$ -Epoxy-1,4,4a,5,6,8,9,9a-octahydro-2,3-dimethyl-(4a- $\alpha$ H,9a- $\alpha$ H)-benzocyclohepten-7-on-oxim-4-toluolsulfonat (16b)*

Zu einer Lösung aus 1.5 g (6.8 mmol) **16a** in 60 ml CHCl<sub>3</sub> und 30 ml 15% NaOH wurden 1.4 g (7.5 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid gegeben. Nach 18 h Rühren wurde die org. Schicht abgetrennt, die wäßrige Schicht mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, die vereinigten org. Lösungen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus (i-Pr)<sub>2</sub>O umkristallisiert (1.4 g). Aus der Mutterlauge wurden durch SC (30 g SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtAc = 7:3, Fraktionen zu 10 ml) weitere 0.36 g gewonnen. Farblose Kristalle, Schmp. 111-112°C, Ausb. 1.8 g (72%).- C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S (375.5) Ber. C 64.0 H 6.71 N 3.7 S 8.54 Gef. C 63.9 H 6.73 N 3.73 S 8.51 Molmasse: 375 (ms).- IR (KBr): 2820; 1639; 1595; 1180 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.67 (d,  $J = 2.4$  Hz, 6H), 1.71-1.94 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.23 (dd,  $J = 4.1/15.2$  Hz, 1H), 2.28 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.49 (dd,  $J = 4.1/14.5$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.05 (d(br),  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.09 (d(br),  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.82-7.84 (m, 2H).

*(1H,6H)-3-Aza-9-oxabicyclo[4.2.1]nonan (18a)*

0.8 g (5.7 mmol) **17** wurden nach Vorschrift VI umgesetzt (3 h Rückfluß; sc gereinigt) (20 g SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 5:5:1, Fraktionen zu 10 ml). Gelbliches Öl, Ausb. 0.34 g; Schmp. und Elementaranalyse wurden als 3-Aza-9-oxabicyclo[4.2.1]nonan-3-carboxanilid bestimmt: Schmp. 188-189°C.- C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (246.1) Ber. C 68.3 H 7.37 N 11.4 Gef. C 68.3 H 7.43 N 11.34 Molmasse: 246 (ms).- IR (Film): 3330; 2900; 1450; 1000 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.53 (dddd,  $J = 1.6/5.6/10.1/15.7$  Hz, 1H), 1.74-2.19 (m, 6H, 1H H/D-Tausch), 2.73 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 2.89-2.98 (m, 3H), 4.37-4.4 (m, 1H), 4.48 (tt,  $J = 1.6/8.1$  Hz, 1H).

*N-Methyl-(1- $\alpha$ H,6- $\alpha$ H)-3-aza-9-oxabicyclo[4.2.1]nonan (18b)*

0.53 g (4.2 mmol) **18a** wurden nach Vorschrift V3 methyliert und im Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl, Sdp.<sub>12</sub>: 120-130°C, Ausb. 0.42 g (71%).- C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO (141.2) Ber. C 68.0 H 10.71 N 9.9 Gef. C 68.3 H 10.3 N 10.0 Molmasse: 141 (ms).- IR (Film): 2930; 1460; 1080 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR:

1.56 (dddd,  $J = 1.7/5.7/11.3/15.8$  Hz, 1H), 1.76-2.37 (m, 9H, darunter 2.33 (s, 3H)), 2.43 (ddd,  $J = 4.2/11.6/14$  Hz, 1H), 2.49-2.55 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.42 (tt,  $J = 1.7/8.1$  Hz, 1H).

*N-(2-Phenylethyl)-(1- $\alpha$ H,6- $\alpha$ H)-3-aza-9-oxabicyclo[4.2.1]octan (18c)*

Unter N<sub>2</sub> wurden zu einer Lösung von 2 g (15 mmol) Phenylessigsäure in 5 ml Benzol portionsweise 0.19 g (5 mmol) NaBH<sub>4</sub> gegeben, wobei die Temp. < 15°C gehalten wurde. Man rührt 1 h bei RT, gab eine Lösung von 0.25 g (2 mmol) **18a** in 1 ml Benzol zu, erhitze 20 h unter Rückfluß und destillierte i.Vak. ab. Der Rückstand wurde mit konz. NaOH alkalisiert, mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, der org. Extrakt getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.Vak. eingedampft. Nach fc Reinigung (40 mm-Säule, Hexan/Isopropanol = 100:1, Fraktionen zu 20 ml) und Kugelrohrdestillation (Sdp.<sub>0.002</sub>: 110-120°C) erhielt man ein farbloses Öl. Ausb. 0.21 g (45%).- C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO (231.3) Ber. C 77.9 H 9.15 N 6.1 Gef. C 77.6 H 9.34 N 6.1 Molmasse: 231 (ms).- IR (Film): 3025; 2930; 1600; 1460 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.55 (dt,  $J = 6/12.5$  Hz, 1H), 1.72-2.07 (m, 5H), 2.5-2.78 (m, 8H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.43 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.16-7.2 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 2H).

*3 $\alpha$ -Benzyloxy-(1- $\alpha$ H,5- $\alpha$ H)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (19)*

1.2 g (10 mmol) **9** wurden nach Vorschrift V4 mit K-Selektide-Lösung reduziert. Das Alkoholgemisch wurde in 15 ml THF aufgenommen, zu einer Suspension von 1.8 g 80% (60 mmol) NaH-Dispersion in 7 ml THF getropft und bis zum Ende der Gasentwicklung (ca. 0.5 h) bei RT gerührt. Nach Zugabe von 3.6 ml (30 mmol) Benzylbromid wurde 2.5 h rückfließend erhitzt, nach Abkühlen i.Vak. destilliert, der Rückstand unter Eiskühlung tropfenweise mit 15 ml H<sub>2</sub>O versetzt, mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Nach Destillation (Fraktion Sdp.<sub>0.006</sub>: 110°C), wurde rc gereinigt (4 mm-Platte, Hexan/EtAc = 9:1, Fraktionen zu 10 ml). Farbloses Öl, Sdp.<sub>0.003</sub>: 155-165°C (Kugelrohr), Ausb. 1.6 g (73%).- C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (216.3) Ber. C 77.7 H 7.46 Gef. C 77.7 H 7.53 Molmasse: 216 (ms).- IR (Film): 3040; 2940; 1600; 1070 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.78 (dd,  $J = 1.1/14.9$  Hz, 2H), 2.14 (ddd,  $J = 4/5.9/14.9$  Hz, 2H), 2.14 (ddd,  $J = 4/5.9/14.9$  Hz, 2H), 3.74 (tt,  $J = 1.1/5.9$  Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.7 (d(br),  $J = 4$  Hz, 2H), 6.3 (d,  $J = 0.7$  Hz, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H).

*4 $\beta$ ,8 $\beta$ -Epoxy-3,3a,4,5,8,8a-hexahydro-(3a- $\alpha$ H,8a- $\alpha$ H)-cyclohepta[c]pyrazol-6(7H)-on (20)*

Eine Lösung von 0.25 g (2 mmol) **9** in 2 ml Et<sub>2</sub>O wurde mit 0.2 ml MeOH und 2.7 mmol einer frisch bereiteten etherischen CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung versetzt, 5 d unter Lichtausschluß bei RT gerührt und der Niederschlag abgesaugt. Farblose Kristalle ((i-Pr)<sub>2</sub>O/EtAc), Schmp. 102-103°C, Ausb. 0.19 g (57%).- C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (166.2) Ber. C 57.8 H 6.06 N 16.7 Gef. C 57.6 H 6.05 N 17.0 Molmasse: 166 (ms).- IR (KBr): 2980; 1710; 1555 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 2.39-2.49 (m, 2H), 2.62 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 5.7/15.9$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 5.3/15.9$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.55 (dt,  $J = 18.4/3$  Hz, 1H), 4.76 (ddd,  $J = 1.3/9.5/18.4$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.18 (d(br),  $J = 7.6$  Hz, 1H).

*6 $\alpha$ -Benzyloxy-4 $\beta$ ,8 $\beta$ -epoxy-4,5,8,8a-tetrahydro-3-phenyl-(3a- $\alpha$ H,8a- $\alpha$ H)-3aH-cyclohepta[d]isoxazol (21)*

Zu 1.3 g (6 mmol) **19** und 0.93 g (6 mmol) Benzohydroxyimidchlorid in 15 ml THF wurden unter N<sub>2</sub> bei RT während 1.5 h 1.7 ml (12 mmol) Et<sub>3</sub>N in 60 ml THF getropft. Man rührte die entstehende Suspension 8 h und destillierte i.Vak. ab. Der Rückstand wurde in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, mit 2N HCl gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), i.Vak. eingedampft und aus EtAc umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 168°C, Ausb. 1.3 g (65%).- C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (335.4) Ber. C 75.2 H 6.31 N 4.2 Gef. C 75.0 H 6.52 N 4.1 Molmasse: 335 (ms).- IR (KBr): 3030; 2950; 1600; 1565 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 2.03-2.1 (m, 3H), 2.14 (dt,  $J = 14.5/4.2$  Hz, 1H), 3.77-3.82 (m, 1H), 4.44 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.55-4.58 (m, 2H), 4.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.28-7.66 (m, 10H).

*4β,8β-Epoxy-4.5.8.8a-tetrahydro-(3a-αH,8a-αH)-3aH-cyclohepta[d]isoxazol-6(7H)-on (22)*

0.49 g (4 mmol) **9** wurden mit 0.6 g (4 mmol) Benzohydroxyimidchlorid und 1.1 ml (8 mmol) Et<sub>3</sub>N (wie bei **21** beschrieben) versetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle, Schmp. 195-196°C, Ausb. 0.44 g (45%).- C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (243.3) Ber. C 69.1 H 5.39 N 5.8 Gef. C 69.1 H 5.62 N 5.5 Molmasse: 243 (ms).- IR (KBr): 3050; 2950; 1710; 1600 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 2.4 (d, J = 18 Hz, 2H), 2.8 (dd, J = 5/18 Hz, 2H), 4.5 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.5-4.7 (m, 1H), 4.9 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.2 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.4-7.8 (m, 5H).

*3α-Benzoyloxy-7β-(aminophenylmethyl)-(1-αH,5-αH)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6β-ol (23)*

0.4 g (1.2 mmol) **21** wurden nach Vorschrift VI umgesetzt (12 h rückfließendes Erhitzen). Nach sc Reinigung (25 g SiO<sub>2</sub>, EtAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 9:1), Fraktionen zu 10 ml) wurden 0.38 g **23** (93%) isoliert. Farblose Kristalle (EtAc), Schmp. 138°C.- C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (339.4) Ber. C 74.3 H 7.42 N 4.1 Gef. C 74.1 H 7.79 N 4.1 Molmasse: 339 (ms).- IR (KBr): 3360-3010; 2900; 1595 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: 1.41 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.82 (dt, J = 14.7/4.3 Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 15/4.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.5-4.0 (s(br), 3H, H/D-Tausch), 3.18 (dd, J = 3.7/7.7 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.2 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.42-4.46 (m, 2H), 4.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21-7.38 (m, 10 H).

## Literatur

135. Mitt. über Untersuchungen an Pyanderivaten; 134. Mitt.: F. Eiden und F. Denk. Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 353 (1991).
- A.F. Casy und R.T. Parfitt, Opioid Analgesis, S. 153, Plenum Press, New York, London 1986; G.R. Lenz, S.M. Evans, D.E. Walters, A.J. Hopfinger und D.L. Hammond, Opiates, S. 250, Academic Press, Orlando, San Diego 1986.
- F. Eiden und W. Winkler, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 451 (1987); F. Eiden und P. Gmeiner, *ibid.* 321, 321, 397 (1988); F. Eiden, P. Gmeiner, J. Schünemann, R. Ruhoff und M. Zenk, *ibid.* 321, 325 (1988); F. Eiden und P. Gmeiner, Liebigs Ann. Chem. 1988, 125.
- H.M.R. Hofmann, G. Greenwood und A.E. Hill, J. Am. Chem. Soc. 95, 1338 (1973); B. Föhlich, E. Gehlach und B. Geywitz, Chem. Ber. 120, 1815 (1987).
- K. Maruoka und H. Yamamoto, Organic Synthesis 66, 185, J. Wiley, New York 1988.
- A.C. Cowling, J. Mann und A.A. Usman, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1981, 2116.
- K.G. Bowers und J. Mann, Tetrahedron Lett. 26, 4411 (1985).
- F. Eiden, P. Gmeiner und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 348 (1987).

[Ph915b]