ZNS-wirksame 4-Phenylpyranderivate: Synthese und Reaktionen von 4-Phenyl-2-piperidino-dihydropyran-5-carbonsäureester[1)]

Fritz Eiden* und Anton Eckle

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

Eingegangen am 16. Dezember 1988

Die Enamine **1** reagieren in guten Ausbeuten und diastereoselektiv mit den Enonen **2** zu den endo/trans-Addukten **3**. Hydrolyse der Diphenylderivate **3d,f** und **h** führt zu den Dicarbonylverbindungen **7a-c**, die sich in die 4-Phenylpyrane **8a-c** überführen lassen oder (über die Hydrolysegemische **5/6**) zu den 4-Phenylpyran-3-carbonsäureestern **9a** und **b**. Die aus **8a-c** darstellbaren Pyran-3-carbaldehyde **12a-c** lassen sich zu den Alkoholen **10** und **13** umsetzen sowie (über die Oxime **15a** und **b**) zu den Nitrilen **16a** und **b**. Die 2-Methylderivate **3k** und **l** können mit Säure in die Cyclohexenoncarbonsäureester **18a** und **b** übergeführt werden; mit Methylmagnesiumiodid wird der Pyranring geöffnet, und es entstehen die Heptanoncarbonsäureester **20a-c**, die sich durch Hydrlyse bzw. Reduktion sowie Reaktion mit Hydroxylamin zu **21, 22, 23** sowie **24a** und **b** umsetzen lassen.

CNS-Active 4-Phenyl-pyrans: Synthesis and Reactions of 4-Phenyl-2-piperidino-dihydropyran Carboxylic Esters[1)]

The enamines **1** react with the enones **2** to give the endo/trans-adducts **3** diastereoselectively and in high yields. Hydrolysis of the diphenyl derivatives **3d,f**, and **h** yields the dicarbonyl compounds **7a-c**, which are transformed to the 4-phenyl-pyrans **8a-c** or (via the mixture of hydrolysis products **5/6**) to the 4-phenyl-pyran carboxylic esters **9a** and **b**. The pyran carbaldehydes **12a-c**, obtained from **8a-c**, are converted into the alkohols **10** and **13**, as well as into nitriles **16a** and **b** (via the oximes **15a** and **b**). The 2-methyl derivatives **3k** and **l** upon treatment with acid give the cyclohexenones **18a** and **b**: with methylmagnesiumiodide the pyran ring is cleaved and heptanone carboxylic acid esters **20a-c** are formed, from which, by hydrolysis, reduction or reaction with hydroxylamine the compounds **21, 22, 23** as well as **24a** and **b** are obtained.

Bei vielen ZNS-Wirkstoffen ist eine Phenylpropylaminstruktur zu erkennen: z.B. bei Morphinderivaten, Aminotetralinen, Methadon und Tramadol, ß-Carbolinen und bei einigen Antiparkinsonmitteln. Manche dieser Wirkstoffe enthalten außerdem eine Carbonsäureestergruppe, wie z.B. Pethidin oder Ethoheptazin.

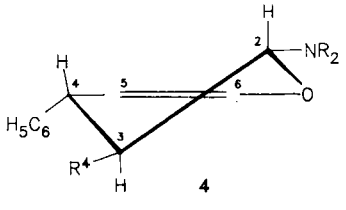
Im Rahmen von Untersuchungen an ZNS-wirksamen 4-Phenylpyranen haben wir Verfahren zur Synthese von Pyrancarbonsäureestern mit Phenylpropylaminstruktur entwikkelt, nämlich von 3, 4-Dihydro-4-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-carbonsäureestern (**3**), und haben die Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen geprüft.

Synthese

Die Enamine **1a, 1b** und **1c** ließen sich mit den Enonen **2a-2f** zu den Dihydropyranen **3a-m** umsetzen. Unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluß, in Toluol und bei -12°C erhielten wir Ausbeuten zwischen 70 und 90%. Im Gegensatz zu entspr. Reaktionen von Enonen mit Enolethern[2)] entstand bei der Umsetzung von **1** und **2** stets nur ein Diastereomer. Die bei den 2-Alkoxy-3, 4-dihydropyranonen beobachteten Konformationsgleichgewichte waren bei den Piperidinderivaten **3** nicht feststellbar. Michaeladdukte oder [2+2] -Cycloadditionsprodukte sind, den Spektren zufolge, auszuschließen.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum des 6-Methylderivates **3i** z.B. ist das H-2-Signal bei 4.2 ppm (d;10Hz) zu sehen und das H-4-Signal bei 3.3 ppm (dd;10.3/1.3Hz), wobei das 10Hz-Dublett durch Kopplung mit der 6-CH_3-Gruppe geringfügig aufgespalten ist; bei den 6-Phenylderivaten fehlt diese Fernkopplung. Auch das ^{13}C-Spektrum von **3i** passt mit Signalen bei 98.3 (C-2), 105.8 (C-5) und 164.2 bzw. 167.9 ppm (C-6) gut zur angegebenen Struktur. Im IR-Spektrum ist die Enolether/Carbonsäureester-Gruppierung durch Banden bei 1690 und 1620 cm^{-1} zu erkennen, im Massenspektrum sind die Retro-Diels-Alder-Fragmente (m/z 218 und 125) charakteristisch. Das 360 MHz- ^{1}H-NMR-Spektrum von **3i** zeigt $J_{2/3}$- und $J_{3/4}$-Kopplungkonstanten von 9.8 bzw. 10.3 Hz. Im Signalmuster des C-3-Protons sind 11 von den 16 zu erwartenden Linien zu erkennen.

Die bei allen Cycloadditionsprodukten **3** registrierten großen H-2- und H-4-Kopplungskonstanten sind beim Vergleich der vier diskutierbaren Strukturformeln nur mit der endo/trans-Anordnung (also der trans-diaxialen Stellung der Wasserstoffatomen in 2-, 3- und 4-Stellung) und der $^2H_3$-Konformatin zu vereinbaren (Formel **4**).



4

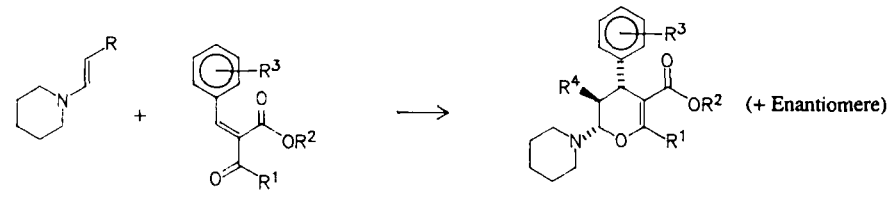
Reaktionen

Die 2-Piperidino-4-phenyl-dihydropyrancarbonsäureester **3** können verschieden reagieren, je nachdem, ob in 6-Stellung eine Phenyl- oder eine Methylgruppe sitzt.

6-Phenylderivate

Beim Erhitzen von **3d, 3f** und **3h** mit Salzsäure in Dioxan entstanden unter Verlust der Carbonsäuerestergruppe die 1, 5-Dicarbonylverbindungen **7a, 7b** und **7c**. Die ^{1}H-NMR-Spektren zeigen, daß bei dieser Reaktion Diastereomerengemische entstanden waren (durch Epimerisierung am C-2).

 ©VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1989 0365-6233/89/1010-0617 $ 02.50/0

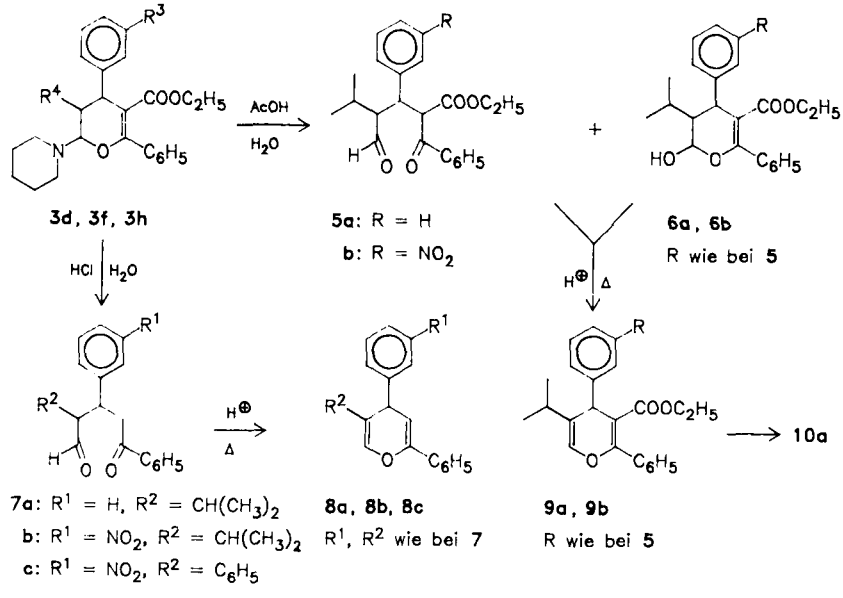


(+ Enantiomere)

1	R
a	CH_3
b	$CH(CH_3)_2$
c	C_6H_5

2	$R^1 = C_6H_5$
a	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = H$
b	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = NO_2(2)$
c	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = NO_2(3)$
d	$R^2 = C(CH_3)_3$, $R^3 = H$
2	$R^1 = CH_3$, $R^3 = H$
e	$R^2 = C_2H_5$
f	$R^2 = C(CH_3)_3$

3	$R^1 = C_6H_5$
a	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$
b	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = NO_2(2)$, $R^4 = CH_3$
c	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = NO_2(3)$, $R^4 = CH_3$
d	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = H$, $R^4 = CH(CH_3)_2$
e	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = NO_2(2)$, $R^4 = CH(CH_3)_2$
f	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = NO_2(3)$, $R^4 = CH(CH_3)_2$
g	$R^2 = C(CH_3)_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$
h	$R^2 = C_2H_5$, $R^3 = NO_2(3)$, $R^4 = C_6H_5$
3	$R^1 = CH_3$, $R^3 = H$
i	$R^2 = C_2H_5$, $R^4 = CH_3$
k	$R^2 = C_2H_5$, $R^4 = CH(CH_2)_2$
l	$R^2 = C_2H_5$, $R^4 = C_6H_5$
m	$R^2 = C(CH_3)_3$, $R^4 = C_6H_5$



3d, 3f, 3h

5a: R = H
b: R = NO_2

6a, 6b
R wie bei 5

7a: $R^1 = H$, $R^2 = CH(CH_3)_2$
b: $R^1 = NO_2$, $R^2 = CH(CH_3)_2$
c: $R^1 = NO_2$, $R^2 = C_6H_5$

8a, 8b, 8c
R^1, R^2 wie bei 7

9a, 9b
R wie bei 5

Im Spektrum des Rohprodukts von **7a** z.B. sind zwei Aldehydsignale (bei 9.55 und 9.95 ppm, Verhältnis 1:2.5) zu erkennen. Es gelang, durch fraktioniertes Kristallisieren von **7a** ein Diastereomer (**7aA**) zu gewinnen.

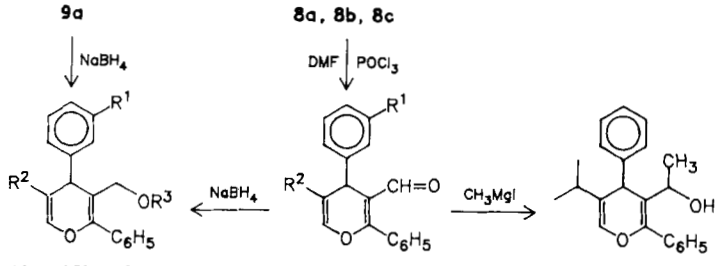
Beim Erhitzen von **7a** bzw. **7b** oder **7c** (jeweils als Diastereomerengemisch) in Toluol mit Phosphorsäure bzw. Polyphosphorsäure entstanden die Pyranderivate **8a, 8b** und **8c**. Die Spektren passen gut zu den angegebenen Formeln (s. exp. Teil).

Beim Erwärmen von **3d** bzw. **3f** in Essigsäure, THF und Wasser erhielten wir Hydrolysate, die jeweils eine 1,5-Dicarbonylverbindung neben einem 2-Hydroxypyranderivat enthielten, also **5a** und **6a** bzw. **5b** und **6b** (jeweils als Diastereomerengemische).

Durch Umkristallisieren der **5a/6a**-Mischung ließ sich ein **5a**-Diastereomer (**5aA**) abtrennen, aus der **5b/6b**-Mischung konnten **5b** sowie **6b** (jeweils als Diastereomerengemisch) gewonnen werden (Spektren siehe exp. Teil).

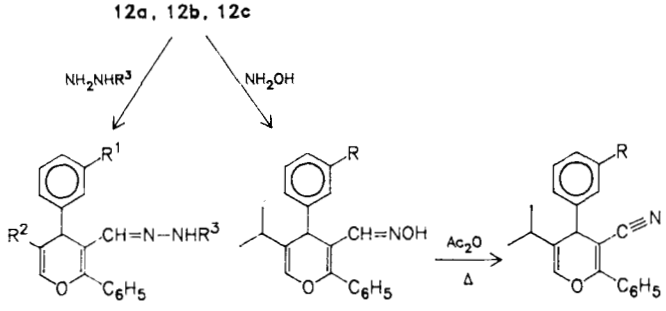
Erhitzen der Mischungen von **5a/6a** bzw. **5b/6b** in Benzol mit p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider führte zu Substanzen, deren Spektren die Pyranstruktur von **9a** und **9b** beweisen (z.B. ^{1}H-NMR-Spektrum von **9a**: Singuletts bei 6.6 und 4.5 ppm für die C-2- und C-4-Protonen).

Beim Umsetzen der Pyrane **8a, 8b** und **8c** mit $DMF/POCl_3$ entstanden die Pyran-3-carbaldehyde **12a, 12b** und **12c** (^{1}H-NMR-Spektrum von **12a**: Aldehydsignal bei 9.6 ppm, das H-3-Signal im Spektrum von **8a** fehlt hier; das H-4-Signal erscheint als Singulett).

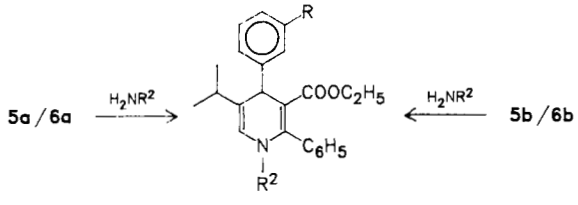


R^1, R^2 wie bei **7**, R^3 = H — R^1, R^2 wie bei **7**

11a: R^1 = H, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = $COCH_3$
b: R^1 = NO_2, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = $COCH_3$
c: R_1 = NO_2, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = $COC_6H_4NO_2(4)$



14a: R^1 = H, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = $C_6H_3(NO_2)_2(2,4)$
b: R^1 = NO_2, R^2, R^3 wie bei **14a**
c: R^2 = C_6H_5, R^1, R^3 wie bei **14b**
d: R^1 = H, R^2 = $CH(CH_3)_2$, R^3 = $CONH_2$



17a: R^1 = H, R^2 = CH_3
b: R^1 = H, R^2 = $CH_2C_6H_5$
c: R^1 = NO_2, R^2 = $CH_2C_6H_5$

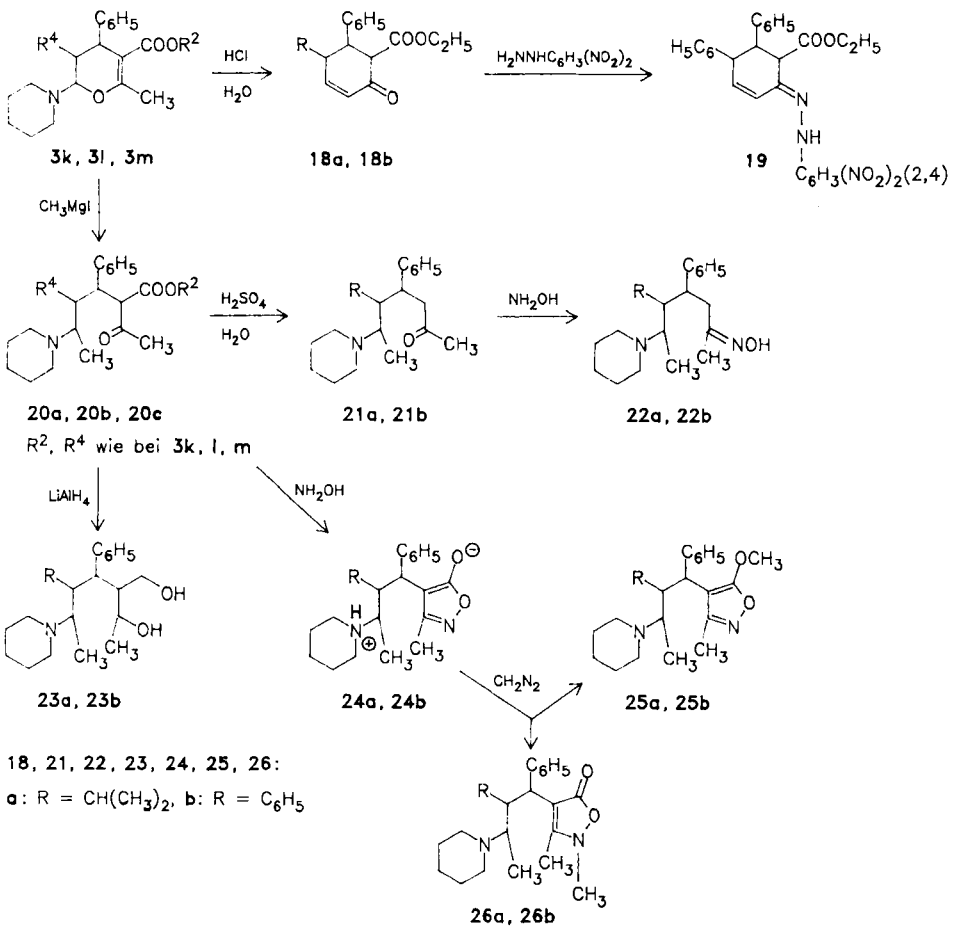
Die Aldehyde **12a, 12b** und **12c** ließen sich mit $NaBH_4$ bzw. $LiAlH_4$ zu den Alkoholen **10a, 10b** und **10c** reduzieren, die mit Säurechloriden/Pyridin die Ester **11a, 11b** und **11c** bildeten. Mit CH_3MgI reagierte **12a** zum Alkohol **13**. **12a** und **12b** setzten sich mit Hydroxylamin zu Oximen um. Die Frage, ob es sich dabei um die Aldoxime **15a** und **15b** handelt, oder um Ketoxime, die - wie bei 3-Acylchromonen[3] - unter Ringöffnung und erneutem Ringschluß über die 3-Acylgruppe entstanden sein könnten, ließ sich durch Erhitzen der Verbindungen in Acetanhydrid beantworten: Es entstanden die Nitrile **16a** und **16b**. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin bzw. Semicarbazid lieferten **12a, 12b** und **12c** die Azomethine **14a-d**.

Schließlich gelang es, die Carbonsäureestergemische **5a/6a** und **5b/6b** mit primären Aminen und Essigsäure in die Dihydropyridine **17a, 17b** und **17c** überzuführen, Verbindungen, die Calciumantagonisten vom Nifedipintyp ähnlich sehen.

6-Methylderivate

Erwärmen von **3k** sowie **3l** in Ethanol mit Salzsäure bei 35°C führte in mäßigen Ausbeuten zu den Cyclohexenonderivaten **18a** und **18b** [^{1}H-NMR-Spektrum von **18a**: 0.95/4.0 ppm (t/q; C_2H_5); 0.86/1.03 ppm (d/d; $2CH_3$); 6.3/7.1 ppm (dd/dd;2CH=)]. **18b** ragierte mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zum Azomethin **19**.

Mit CH_3MgI setzen sich **3k, 3l** und **3m** um. Denkbar ist ein Angriff an der Estergruppe (Alkoholbildung), an der



Enol-Doppelbindung (Addition) oder am N,O-Acetalkohlenstoffatom (Ringöffnung). Das ^{1}H-NMR-Spektrum des **3m**–Umsetzungsproduktes [0.5/0.57 ppm (d/d; CH_3); 1.0/1.57 ppm (s/s; $(CH_3)_3C$);1.9/2.35 ppm (s/s;CH_3C=0)] und das ^{13}C-NMR-Spektrum [203 ppm (s; RC=0); 167/168 ppm (s; ROC=0)] sprechen für eine Ringöffnung unter Bildung eines Diastereomerengemisches von **20c**[4].

Die Estergruppe in **20a, b** und **c** ließ sich durch Verseifen und Decarboxylieren entfernen, wobei die Aminoketone **21a** und **b** entstanden - offensichtlich von einheitlicher Struktur. Die ^{1}H-NMR-Signale in den 60 MHz Spektren von **21a** und **21b** konnten nicht eindeutig zugeordnet werden und Doppelresonanzexperimente (80 MHz) führten ebensowenig zum Ziel. Jedoch machten ein 2D-^{1}H-NMR- und ein ^{1}H-korrel. ^{13}C-NMR-Spektrum die Zuordnung der Kopplungspartner möglich.

Während **21a** und **21b** mit Hydroxylamin zu den Oximen **22a** und **b** reagierten, setzen sich die Acetessigesterderivate **20a,b** und **c** zu den Isoxazolen **24a** und **b** um. Die IR-Spektren sprechen für die angegebenen Zwitterionenform: Breite Bande zwischen 3700 und 3100 bzw. 2800 und 2000 cm^{-1}; eine Carbonylbande fehlt.

24a und **b** reagierten mit Diazomethan zu Gemischen der O- und N-Methylderivate **25a/26a** sowie **25b/26b**. Die N-Methylderivate **26a** und **b** ließen sich als kristalline Substanzen, die O-Methylderivate **25a** und **b** als farblose Öle isolieren. Reduktion von **20a** und **b** mit $LiAlH_4$ führte zu den 1.3-Diolen **23a** und **b**.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn *G. Bauschke* für die engagierte Mitarbeit beim Experimentieren, Herrn Prof.Dr. *A.W. Frahm*, Bonn, für Aufnahme und Diskussion der 2D-Spektren.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Nicht korrigiert. - *^{1}H-NMR-Spektren* : Varian T 60 und A 60, TMS als innerer Standard, δ=ppm. - *^{13}C-NMR-Spektren*: Bruker WP 80, TMS als innerer Standard, δ=ppm. - *Massenspektren*: Varian CH 7. - *IR-Spektren* : Beckman Acculab 6 und Perkin - Ellmer 710B. - *UV-Spektren* : Kontron Uvikon. - *CHN-Analysen*: Heraeus CHN-Rapid und Fa. I. Beetz, Kronach. *DC*: Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (E. Merck). Laufmittel 1: n-Pentan/Essigester/Benzol 80:15:5; 2: Chloroform/Methanol 90:10; 3: Chloroform/Methanol 19:1; 4: Chloroform/Methanol 80:20. *SC*: Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm; E. Merck). - Temp. in °C.

A) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3,4-Dihydro-2-piperidino-2H-pyrane **3**

In einem trockenen Schlenkkolben mit Claisen-Aufsatz, Tropftrichter (durch Hg-Ventil verschlossen) und Kältethermometer wurde unter N_2 das

Enon **2** in absol. Toluol gelöst bzw. suspendiert. Man kühlte auf -15°C und ließ unter Rühren während 1 h einen 1.5fachen Überschuß an Enamin in absol. Toluol so zutropfen, daß die Temp. nicht über -12°C stieg. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wurde noch 40 h gerührt, dann das Toluol i.Vak. abgedampft und das zähflüssige Öl mit Petrolether zum Kristallisieren gebracht. Aus der eingeengten Mutterlauge fiel beim Aufbewahren in der Kälte erneut Cykloadditionsprodukt aus. Die vereinigten Fällungen wurden, wie angegeben, umkristallisiert.

B) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4H-Pyran-3-carbaldehyde **12**

Nach dem Suspendieren bzw. Lösen des 4H-Pyrans **8** bei -5°C in einem Überschuß von DMF gab man unter Rühren portionsweise $POCl_3$ so zu, daß die Temp. der Reaktionslösung 5°C nicht überstieg. Dann wurde nach Entfernung des Kältebads und Erreichen der Raumtemp. innerhalb 1 h langsam auf 100°C erhitzt und diese Temp. beibehalten, bis sich dc kein Ausgangsprodukt mehr nachweisen ließ. Dazu wurde eine Probe mit Wasser hydrolysiert, mit Diethylether ausgeschüttelt (Kieselgel, Laufmittel1; Detektion 0.4proz. 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2N HCl). Nach dem Abkühlen wurde mit Essigwasser hydrolysiert und die wäßrige Lösung zehnmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 10proz. $NaHCO_3$-Lösung und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

C) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-Aryl-1,4-dihydropyridine **17**

5/6 und primäres Amin wurden in Ethanol/Eisessig rückfließend erhitzt, bis dc die Ausgangsverbindungen nicht mehr nachweisbar war (Kieselgel, Laufmittel 1). Die gelbe Lösung wurde i.Vak. eingeengt und der Rückstand mit wenig Ethanol zur Kristallisation gebracht. Aus der Mutterlauge ließ sich ein weiteres Produkt gewinnen. Die vereinigten Fällungen wurden aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

D) Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung mit H_3CMgI

Zu einer Suspention von Mg-Spänen in absol. Diethylether ließ man unter Rühren langsam eine Lösung von H_3CI in absol. Diethylether tropfen. Dann erhitzte man 30 min rückfließend und gab anschließend unter Rühen tropfenweise das in absol. Diethylether gelöste Pyranderivat zu. Nach beendigter Umsetzung wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolisiert, die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Lösung zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Das Solvens wurde i.Vak. entfernt und der Rückstand wie angegeben umkristallisiert.

Ethyl-3,4-dihydro-3-methyl-4,6-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3a**)

8.17 g (29 mmol) **2a** wurden mit 5.63 g (45 mmol) **1a** nach A) umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 90-96°C, Ausb. 10.0 g (85%); $C_{26}H_{31}NO_3$(4.05.5) Ber. C 77.0 H 7.71 N 3.4 Gef. C 77.0 H 7.50 N 3.5 Mol. - Masse 405 (ms). - IR: 1700; 1630 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR: 0.7 (t; J=7Hz,3H), 0.93 (d;J=7Hz,3H), 1.5 (s-breit;6H), 1.8-3.2 (m;5H), 3.5 (d;J=10Hz,1H), 3.72 (q;J=7Hz,2H), 4.5 (d;J=10Hz,1H), 6.9-7.8 (m,10H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3b**)

5.0 g (15 mmol) **2b** wurden mit 2.9 g (23 mmol) **1a** nach A) umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether) Schmp. 102-104°C, Ausb. 5.9 g (85%); $C_{26}H_{30}N_2O_5$ (450.5) Ber. C 69.3 H 6.71 N 6.2 Gef. C 69.4 H 6.76 N 6.2 Mol.-Masse 450 (ms). - IR: 1700; 1610 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR: 0.7 (t;J=7Hz,3H), 1.0 (d;J=6Hz,3H). 1.5 (s-breit;6H), 1.9-3.3 (m;5H), 3.7 (q;J=7Hz,2H), 4.48 (d;J=10Hz,1H), 4.61 (d;J=10Hz,1H), 7.1-8.1 (m;9H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-methyl-4-(3-nitrophenyl)-6-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3c**)

5.0 g (15 mmol) **2c** wurden mit 2.9 g (23 mmol) **1a** nach A) umgesetzt. Farblose Kristalle, (Petrolether/Toluol), Schmp. 79-81°C, Ausb. 5.7 g (82%); $C_{26}H_{30}N_2O_5$ (450.5) Ber. C 69.3 H 6.71 N 6.2 Gef. C 69.4 H 6.89 N 6.0 Mol.-Masse 450 (ms).- IR: 1680; 1610 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.73 (t;J=7Hz,3H) 0.97 (d;J=7Hz,3H), 1.2-1.9 (m;6H), 1.9-3.3 (m;5H), 3.63 (d;J=10Hz,1H), 3.72 (q;J=7Hz,2H), 4.57 (d;J=10Hz,1H), 7.1-8.5 (m;9H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-isopropyl-4,6-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3d**)

56.0 g (0.2 mmol) **2a** wurden mit 46.0 g (0.3 mmol) **1b** nach A) umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmp. 108-110°C, Ausb. 75.5 g (87%); $C_{28}H_{35}NO_3$ (433.6) Ber. C 77.6 H.8.14 N 3.2 Gef. C 77.5 H 8.24 N 3.3 Mol.-Masse 433 (ms).- IR: 1680; 1610 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.8 (t;J=7Hz,3H), 0.95 (t;J=6Hz,6H), 1.5 (s-breit;6H), 1.7-3.3 (m;6H), 3.75 (d;J=10Hz,1H), 3.8 (q;J=7Hz,2H), 4.55 (d;J=10Hz,1H), 7.0-7.8 (m;10H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-isopropyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3e**)

2.5 g (8 mmol) **2b** wurden mit 1.8 g (12 mmol) **1b**, jeweils in absol. Toluol gelöst, nach A) umgesetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemp. wurde noch 4 Tage gerührt, dann in i.Vak. eingedampft, Petrolether zugegeben und geschüttelt. Nachdem nicht umgesetzes **2b** auskristallisiert war, wurde abfiltriet und die Mutterlauge i.Vak. eingedampft. Nach Zugabe von Diisopropylether zum zähflüssigen Rückstand kristallisierte **3e** aus. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 102-103°C, Ausb. 1.15 g (30%); $C_{28}H_{34}N_2O_5$ (478.6) Ber. C 70.3 H 7.16 N 5.9 Gef. C 70.3 H 7.26 N 5.8.- IR: 1680; 1620 cm^{-1}.- ^{1} H-NMR: 0.5-1.2 (m;9H), 1.5 (s-breit;6H), 1.6-3.3 (m;6H), 3.7 q;J=7Hz,3H), 4.65 (d;J=10Hz,1H), 4.7 (d;J=10Hz,1H), 7.1-8.0 (m;9H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-6-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3f**)

15 g (46mmol) **2c** wurden mit 10.62 g (0.069 mmol) **1b** nach A) umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmp. 124-126°C, Ausb. 20.3 g (92%); $C_{28}H_{34}N_2O_5$ (478.6) Ber. C 70.3 H 7.16 N 5.9 Gef. C 70.6 H 7.09 N 6.2.- IR: 1680;1630 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.8 (t;J=7Hz,3H), 0.97 (d;J=7Hz,6H), 1.5 (s-breit;6H), 1.7-3.3 (m;6H), 3.8 (q;J=7Hz,2H), 3.93 (d;J=9Hz,1H), 4.55 (d;J=10Hz,1H), 7.2-8.4 (m;9H).

t-Butyl-3,4-dihydro-3-methyl-4,6-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3g**)

5.0 g (16mmol) **2d** wurden mit 3.06 g (24 mmol) **1a** nach A) umgesetzt. Nach dem Erwärmen des Ansatzes wurde noch 5 Tage bei Raumtemp. gerührt. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 85-89°C, Ausb. 3.9 g (56%), $C_{28}H_{35}NO_3$ (433.6) Ber. C 77.6 H 8.14 N 3.2 Gef. C 77.4 H 8.10 N 3.2 Mol.-Masse 433 (ms).- IR: 1680; 1610 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.92 (d;J 5-6Hz,3H), 1.0 (s;9H), 1.53 (s-breit;6H), 1.8-2.4 (m;1H), 2.4-3.2 (m;4H), 3.52 (d;J=10Hz,1H), 4.52 (d;J=10Hz,1H), 7.2-7.8 (m;10H).

Ethyl-3,4-dihydro-4-(3-nitrophenyl)-3,6-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3h**)

2.5 g (8 mmol) **2b** wurden mit 2.2 g (12 mmol) **1c** nach A) umgesetzt. Farblose Kristalle (Aceton), Schmp. 124-127°C, Ausb. 3.7 g (90%); $C_{31}H_{32}N_2O_5$ (512.6) Ber. C 72.6 H 6.29 N 5.5 Gef. C 72.5 H 6.03 N 5.3.- IR: 1700; 1620 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.66 (t;J=7Hz,3H), 0.8-2.0 (m;6H), 2.0-3.4 (m;5H), 3.74 und 3.81 (je ein q;J=7Hz,insgesamt 2H), 4.13 (d;J=10Hz,1H), 5.13 (d;J=10Hz,1H), 6.4 8.5 (m;14H).

Ethyl-3,4-dihydro-3-6-dimethyl-4-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3i**)

15.0 g (69 mmol) **2e** wurden mit 12.9 g (103 mmol) **1a** nach A) umgesetzt. Farblose Kirstalle (Petrolether), Schmp. 107-109°C, Ausb. 15.1 g (64%); $C_{21}H_{29}NO_3$ (343.5) Ber. C 73.4 H 8.51 N 4.01 Gef. C 73.6 H 8.33 N 3.9 Mol.-Masse 343 (ms).- IR: 1690; 1620 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR (360 MHz): 0.79 (t;J=7.1Hz,3H), 0.83 (d;J=6.6Hz,3H), 1.4-1.65 (m;6H), 1.91, 1.94, 1.95 und 191.98 (je ein q;J=6.6Hz, insgesamt 1H), 2.26 (d;J=1.3Hz,3H), 2.5-2.7 (m;2H), 2.8-2.95 (m;2H), 3.35 (dd;f=10.3/1.3Hz,1H), 3.73 und 3.74 (je ein q;J=7.1Hz, insgesamt 1H), 3.79 und 3.82 (je ein q;J=7.1Hz insgesamt 1H), 4.25 (d;J=9.8Hz1H), 7.1-7.3 (m;5H).- ^{13}C-NMR: 13.6 (q), 14.5 (q), 19.4 (q), 24.7 (t), 26.2 (t), 38.6 (d), 48.2 (t), 49.6 (d), 58.9 (t), 98.3 (d), 105.8 (s), 125.8 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 145.3 (s), 164.2 (s), 167.9 (s).

Ethyl-3,4-dihydro-3-isopropyl-6-methyl-4-phenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3k**)

43.6 g (200 mmol) **2e** wurden mit 46.0 g (300 mmol) **1b** nach A) umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 90-91°C, Ausb. 60.9 g (82%); $C_{23}H_{33}NO_3$ (371.5) Ber. C 74.4 H 8.95 N 3.8 Gef. C 74.3 H 8.94 N 3.9 Mol.-Masse 371 (ms).- IR:1695;1620 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.9 (t;J=7Hz,3H), 0.93 (d;J=6Hz,6H), 1.25-1.7 (m;7H), 1.9 (d-breit;J=7Hz,1H), 2.2 (d;J=1.5Hz,3H), 2.25-3.1 (m;4H), 3.6 (dq;J=10/1.5Hz,1H), 3.77 (q;J=7Hz,2H), 4.23 (d;J=10Hz,1H), 7.1 (s;5H).

Ethyl-3,4-dihydro-6-methyl-3,4-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3l**)

43.6 g (200 mmol) **2e** wurden mit 56.2 g (300 mmol) **1c** nach A) umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether) Toluol, Schmp. 102-103°C, Ausb. 54.3 g (67%), $C_{26}H_{31}NO_3$ (405.5) Ber. C 77.0 H 7.7 N 3.5 Gef. C 77.0 H 7.66 N 3.5 Mol.-Masse 405 (ms); IR: 1690; 1610 cm^{-1} .-^{1}H-NMR: 0.77 (t;J=7Hz,3H), 1.27 (s-breit;6H), 2.33 (d;J=1.5Hz,3H), 2.35-3.1 (m;4H), 3.1 (d;J=10Hz,1H), 3.8 (q; J=7Hz, 2H), 3.9 (dq;J=10/1.5Hz,1H), 4.86 (d;J=10Hz,1H), 6.5-7.5 (m;10H).

t-Butyl-3,4-dihydro-6-methyl-3,4-diphenyl-2-piperidino-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**3m**)

49.2 g (200 mmol) **2f** wurden mit 56.18 g (300 mmol) **1c** nach A) umgesetzt. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmp. 127°C, Ausb. 65.9 g (76%), $C_{28}H_{35}NO_3$ (433.6) Ber. C 77.6 H 8.14 N 3.2 Gef. C 77.6 H 8.04 N 3.2.- IR: 1695;1615 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.0 (s;9H), 1.1-1.5 (m;6H), 2.33 (d;J=2Hz,3H), 2.4-3.0 (m;4H), 3.1 (d;J=10Hz,1H), 3.98 (dq;J=10/2Hz,1H), 4.9 (d;J=10Hz,1H), 6.7-7.7 (m;10H).

Ethyl-2-benzoyl-4-formyl-5-methyl-3-phenylhexanoat (**5aA**)

10.0 g (23 mmol) **3d** wurden in 80 ml Eisessig, 40 ml THF und 20 ml Wasser bei 50°C 4 h gerührt. Danach wurde die Lösung i.Vak. bei einer Badtemp. von 40 - 50°C eingeengt, der Rückstand im Methylenchlorid augenommen, mit 10proz. $NaHCO_3$-Lösung und dann mehrmals mit Wasser gewaschen, der Extrakt über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Das gelbliche Öl bestand aus den Diastereomerengemischen **5a** und **6a** (8:2.-^{1} H-NMR des Hydrolysats: 0.5-3.2 (m;11H), 3.2-4.6 (m;3.2H), 4.82 und 4.90 (je ein d;J=10Hz,insgesamt 0.8H). 5.45-5.7 (m;0.2H), 7.0-8.4 (m;10H), 9.75 und 9.86 (je ein d;J=5Hz,insgesamt 0.8H).

Die nach einiger Zeit auskristallisierte Substanz ließ sich in wenig Ethanol abfiltern. Nach dem Trocknen i. Vak. erhielt man 8.8 g farblose Kristalle (97.5%).- Die Substanz wurde in heißem Ethanol gelöst. Bei Raumtemp. kristallisierten 2.4 g einer farblosen Verbindung aus, die zweimal in Ethanol suspendiert, filtriert und getrocknet wurde (Ausb. 2.25g=25%). (DC einheitlicher Fleck bei Rf=0.72, Laufmittel 1) Schmp. 133-136; $C_{23}H_{26}O_4$ (366.5) Ber. C 75.4 H 7.15 Gef. C 75.4 H 7.13 Mol.-Masse 366 (ms).-IR: 1720; 1690; 1670 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.95 und 1.0 (je ein d;J=5Hz,insgesamt 6H), 1.2 (t;J=7Hz,3H) 1.3-2.2 (m;1H), 2.5-3.1 (m;1H), 4.08 (q;J=7Hz,2H), 4.22 (t;J=10Hz,1H), 4.87 (d;J=10Hz,1H), 7.0-7.65 (m;8H), 7.77 und 7.83 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 2H), 9.89 (d;J=5Hz,1H).

Ethyl-2-benzoyl-4-formyl-5-methyl-3-(3-nitrophenyl)-hexanoat (**5b**)

18.1 g (38 mmol) **3f** wurden wie bei **5aA** umgesetzt. Das so erhaltene gelbliche Öl (**5b** und **6b**) wurde mit wenig Diisopropylether zum Kristallisieren gebracht. Dann wurde mit kaltem Diisopropylether gewaschen und getrocknet: 5.6 g farblose Kristalle (=Fraktion 1). Aus der eingeengten Mutterlauge fiel in der Kälte erneut ein Niederschlag aus. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen 3.0 g farblose Kristalle (=Fraktion 2). Durch wiederholte Nachkristallisation ließen sich noch vier weitere Kristallfraktionen isolieren (Fraktionen 3-6). Gesamtmenge 11.1 g (71.6%).

Kristallfraktionen 2 und 3. RF=0.42 (Laufmittel 1): Diastereomerengemisch von **5b**. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmelzbereich 71-95°C, Ausb. 3.8 g (24.5%), $C_{23}H_{25}NO_6$ (411.5) Ber. C 67.1 H 6.13 N 3.4 Gef. C 67.3 H 5.73 N 3.7 Mol.-Masse 411 (ms).- IR: 1710; 1700; 1650 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.6-2.0 (m;10H), 2.4-3.2 (m;1H), 3.4-4.7 (m;3H), bei 3.77 und 4.33 ist jeweils ein Quartett der O-CH_2-CH_2-Gruppe (J=7Hz) zu erkennen, 4.87 und 4.97 (je ein d;J=8Hz, insgesamt 1H), 7.2-8.6 (m;9H), 9.82 und 9.88 (je ein d;J=4Hz, insgesamt 1H).

Ethyl-3,4-dihydro-2-hydroxy-3-isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-6-phenyl-2H-pyran-5-yl-carboxylat (**6b**)

Die bei der Darstellung von **5b** erhaltene erste Kristallfraktion mit Rf=0.37 (Laufmittel 1) besteht aus einem Diastereomerengemisch von **6b**. Farblose Kristalle (Petrolether/Toluol), Schmelzbereich 113-125°C, Ausb. 5.6 g (nicht umkristallisiert, 36%), $C_{23}H_{25}NO_6$ (411.5) Ber. C 67.1 H 6.13 N 3.4 Gef. C 67.3 H 6.11 N 3.3 Mol.-Masse 411 (ms). - IR: 3380; 1640 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.5-1.4 (m;9H), 1.4-2.2 (m;2H), 3.4-4.4 (m;4H nach D_2O Zugabe noch 3H), 5.35-5.7 (m;1H), 7.3-8.4 (m;9H).- ^{13}C-NMR: 13.4 (q), 19.9, 20.2, 21.0, 25.9 (d), 29.3 (d), 39.7 (d), 39.9 (d), 49.4 (d), 50.4 (d), 60.0 (t), 60.2 (t), 93.4 (d), 95.3 (d), 106.0 (s), 107.1 (s), 121.1, 121.6, 122.9 (d), 123.2 (d), 127.8, 128.2, 128.5, 128.8, 129.3, 134.4, 135.9, 136.1, 147.0 (s), 147.2 (s), 148.2 (s), 148.4 (s) 159.8 (s), 159.9 (s), 167.3 (s), 168.1 (s).

2-Isopropyl-3,5-diphenyl-5-oxopentanal (**7a**)

76.9 g (17.7 mmol) **3d** wurden in 300 ml Dioxan, 150 ml 2N HCl und 150 ml Wasser rückfließend bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung erhitzt, i.Vak. eingeengt, mit Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft: Gelbliches Öl, das nach einiger Zeit kristallisierte. Nach Waschen mit wenig Ethanol und Trocken i.Vak. bei 40°C, Schmelzbereich 82-102°C, Ausb. 46.5 g (89% Diastereomerengemisch) $C_{20}H_{22}O_2$ (294.4) Ber. C 81.6 H 7.53 Gef. 81.6 H 7.53 Mol.-Masse 294 (ms).- IR: 1720;1690 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.0 und 1.2 (je ein d; J=7Hz, insgesamt 6H), 1.3-2.9 (m;2H), 3.1-3.6 (m;2H), 3.6-4.3 (m;1H), 7.2-7.7 (m;8H), 7.7-8.2 (m;2H) 9.55 (d;J=5Hz, 0.29H), 9.95 (d;J=4Hz,0.71H).

7aA: 1.0 g Diastereomerengemisch wurde unter Erhitzen in Petrolether und Diisopropylether (3:7) gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde gekühlt. Die erste Kristallfraktion wurde noch einmal umkristallisiert. Farblose Kristalle (0.2 g) Schmp. 99-101°C, $C_{20}H_{22}O_2$ (294.4) Ber. C 81.6 H 7.53 Gef. C 81.7 H 7.43 Mol.-Masse 294 (ms).- IR: 1705; 1675 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR:1.05 (d;J=6Hz,6H), 1.3-2.2 (m;1H), 2.4-2.9 (m;1H), 2.9-3.7 (m;2H), 3.7-4.3 (m;1H), 7.2-7.7 (m;8H) 7.7-8.1 (m;2H), 9.95 (d;J=4Hz,1H).

2-Isopropyl-3-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5-phenylpentanal(**7b**)

10 g (21 mmol) **3f** wurden in 300 ml Dioxan und 200 ml 2N HCl wie bei **7a** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet, wobei zum Ausschütteln statt

Diethylether Methylenchlorid verwendet wurde. Aus dem Rückstand erhielt man mit Methanol einen Niederschlag, der mit wenig kaltem Methanol gewaschen wurde. Farblose Kristalle, Schmelzbereich 75-120°C, Ausb. 6.0 g (84.6%, Diastereomerengemisch). $C_{20}H_{21}NO_4$ (339.4) Ber. C 70.8 H 6.24 N 4.1 Gef. C 70.8 H 6.15 N 4.1 Mol.-Masse 339 (ms).- IR: 1720;1680 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.8-1.4 (m;6H), 1.4-2.4 (m;1H), 2.4-3.1 (m;1H), 3.2-3.8 (m;2H), 3.8-4.5 (m;1H), 7.2.-8.3 (m;9H), 9.66 (d;J4Hz,0.58H), 10.0 (d;J=4Hz,0.42H).

2,5-Diphenyl-3-(3-nitrophenyl)-5-oxopentanal (**7c**)

17.5 g (34 mmol), **3h** wurden wie bei **7b** beschrieben, in 500 ml Dioxan und 350 ml 2N HCl umgesetzt. Aus Petrolether/Toluol farblose Kristalle, Schmelzbereich 119-134°C, Ausb. 9.6 g (76% Diastereomerengemisch). $C_{23}H_{19}NO_4$ (373.4). Ber. C 74.0 H 5.13 N 3.8 Gef. C 74.0 H 5.19 N 3.7 Mol.-Masse 373 (ms) .- IR: 1720;1680 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 2.9-4.7 (m;4H), 6.8-8.5 (m;14H), 9.7 und 9.9 (je ein breites d;J ca. 4Hz, insgesamt 1H).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran (**8a**)

6.8 g (23 mmol) **7a** wurden in 300 ml Toluol mit 1 ml 85proz. H_3PO_4 am Wasserabscheider erhitzt, bis **7a** im DC (Laufmittel 1) nicht mehr nachzuweisen war. Die Toluolschicht wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Nach Zugabe von wenig Ethanol und Kühlung farblose Nadeln, Schmp. 82-84°C (Ethanol), Ausb. 2.7 g (42%), $C_{20}H_{20}O$ (276.4) Ber. C 86.9 H 7.29 Gef. C 86.9 H 7.40 Mol.-Masse 276 (ms) .- IR: 1690;1640 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.0 (d;J=7Hz,6H), 1.66-2.35 (m;1H), 4.22 (d;J=5Hz,1H), 5.45 (d;J=5Hz,1H), 6.63 (s;1H), 7.2-7.9 (m;10H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran (**8b**)

11 g (32 mmol) **7b** wurden in 1.5 l Toluol mit 44 g Polyphosphorsäure rückfließend erhitzt, bis **7b** dc nicht mehr nachzuweisen war (Laufmittel 1). Danach wurde die Toluolschicht eingeengt und mit 10proz. $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt: 9.1 g (87%) braunes Öl, das nicht kristallisierte. Es wurde über eine Kieselgelsäule (Füllhöhe 32 cm, Ø 3 cm, (Laufmittel 1) gereinigt: 0.73 g (81%). $C_{20}H_{19}NO_3$ (321.4). Ber. C 74.8 H 5.96 N 4.4 Gef. C 73.2 H 5.96 N 4.2 Mol.-Masse 321 (ms).- IR: 1709;1655 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.03 (d;J=6Hz,6H), 1.6-2.3 (m;1H), 4.4 (d;J=4Hz,1H), 5.3 (d;J=4Hz,1H), 6.7 (s;1H), 7.1-8.4 (m;9H).

2,5-Diphenyl-4-(3-nitrophenyl)-4H-pyran (**8c**)

10.5 g (28 mmol) **7c**wurden in 750 ml Toluol mit 15 g Polyphosphorsäure 24 h rückfließend erhitzt. Danach wurde die Toluolschicht mit 10proz. NaHCO-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Aus Diisopropylether farblose Kristalle, Schmp. 125-125°C, Ausb. 5.9 g (59%). $C_{23}H_{17}NO_3$ (355.4) Ber. C 77.7 H 4.82 N 3.9 Gef. C 77.8 H 4.85 N 3.9 Mol.-Masse 355 (ms).- IR: 1685;1635 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR:4.85 (d;J=4Hz1H), 5.6 (d;J=4Hz1H), 7.1-8.4 (m;15H).

Ethyl-5-isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-yl-carboxylat (**9a**)

In einem Kolben mit Wasserabscheider und Rückflußkühler wurde 1 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Benzol 1 h erhitzt. Zu dieser Lösung gab man 6.3 g (17 mmol) des Gemisches **5a** und **6a** in 150 ml Benzol und erhitzte 5 h am Wasserabscheider. Die Benzolschicht wurde mit 10proz. NaHCO-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Schmp. 61-62°C, Ausb. 3.3 g (56%), $C_{23}H_{24}O_3$ (348.4) Ber. C 79.3 H 6.94 Gef. C 79.2 H 7.02 Mol.-Masse 348 (ms) .- IR: 1680; 1615 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.83 (t;J=7Hz,3H), 0.97 und 1.0 (je 1d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.7 - 2.5 (m;1H), 3.83 (q;J=7Hz,2H), 4.5 (s;1H), 6.6 (s;1H), 7.1-7.7 (s;10H).

Ethyl-5-isopropyl-4(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-yl-carboxylat (**9b**)

Aus 7.0 g (17 mmol) von **5b** und **6b** nach dem bei **9a** beschriebenen Verfahren. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 88-90°C, Ausb. 3.4 g (51%). $C_{23}H_{23}NO_5$ (393.4). Ber. C 70.2 H 5.89 N 3.6 Gef. C 70.2 H 5.89 N 3.6 Mol.-Masse 393 (ms).- IR: 1695;1635 cm^{-1} .- ^{1}H-NMR: 0.87 (t;J=7Hz, 3H), 1.0 und 1.04 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.7-2.46 (m;1H), 3.87 (q;J=7H,2H), 4.6 (s;1H), 6.66 (s;1H), 7.3-8.5 (m;9H).

(5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-yl-)-methanol (**10a**)

1,9 g (6 mmol) **12a** in 30 ml absol. Diethylether ließ man unter Rühren in eine Suspension von 0.20 g (5 mmol) $LiAlH_4$ in 20 ml absol. Diethylether tropfen. Nach 10 min hydrolisierte man vorsichtig mit Wasser, alkalisierte mit 2N NaOH und extrahierte mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen i.Vak. wurde aus Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 94-96°C, Ausb. 1.5 g (78%). $C_{21}H_{22}O_2$ (306.4) Ber. C 82.3 H 7.24 Gef. C 82.8 H 7.13 Mol.-Masse 306 (ms). IR: 3600-3200; 1695;1660 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 0.95 und 1.0 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.0 - 1.4 (s;1H,H/D-Tausch), 1.7 - 2.4 (m;1H), 3.91 und 4.11 C je 1d;J=12Hz, insgesamt 2H), 4.3 (s;1H), 6.6 (s;1H), 7.1 - 7.8 (m;10H).

10a entstand in 70proz. Ausbeute auch bei der unter den oben beschriebenen Bedingungen durchgeführten Reduktion von **9a**.

[5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl-2-phenyl-4H-pyran-3-yl-]-methanol (**10b**)

Zu 2.55 g (7 mmol) **12b** in 50 ml Ethanol gab man unter Rühren 0.276 g (7 mmol) $NaBH_4$. Nach 30 min wurde eingedampft, mit Wasser aufgenommen, mit 2N NaOH alkalisiert und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt: 2.65 g (103.3%) eines gelben Öls, von dem 0.70 g s.c. gereinigt wurde (Kieselgel, Füllhöhe 12 cm, Ø 5.7 cm, Laufmittel 1). Ausb. 0.49 g (70%) gelbes Öl. $C_{21}H_{21}NO_4$ (351.4) Gef. Mol.-Masse 351 (ms).- IR: 3700-3150; 1690; 1655 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.0 und 1.03 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.43 (s-breit;1H,H/D-Tausch), 1.65-2.4 (m;1H), 3.88 und 4.18 (je ein d;J=12Hz, insgesamt 2H), 4.53 (s;1H), 6.67 (s;1H) 7.3-8.5 (m;9H).

[4-(3-Nitrophenyl)-2,5-diphenyl-4H-pyran-3-yl-]-methanol (**10c**)

1.4 g (4mmol) **12c** wurden in 50 ml Ethanol gelöst und unter Rühren mit 0.138 g (mmol) $NaBH_4$ versetzt. Nach 3 h wurde wie bei **10b** beschrieben aufgearbeitet. Aus Diisopropylether farblose Kristalle Schmp. 107-109°C, Ausb. 1.2 g (78%), $C_{24}H_{19}NO_4$ (385.5) Ber. C 74.8 H 4.97 N 3.6 Gef. C 74.7 H 4.97 N 3.6 Mol.-Masse 385 (ms).- IR: 3600-3130; 1690; 1640 cm^{-1}.-^{1}H-NMR:1.03 (s-breit;1H,H/D-Tausch), 3.96 und 4.29 (je ein d;J=12Hz, insgesamt 2H), 5.03 (s;1H), 7.0-8.5 (m;15H).

(5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-yl-methyl)acetat (**11a**)

Zur gekühlten Lösung von 1.1 g (4 mmol) **10a** in 7 ml Pyridin gab man portionsweise 4 g (50 mmol) Acetylchlorid, wobei die Reaktionstemp. von 10°C nicht überschritten wurde. Man gab bei Raumtemp. vorsichtig Eiswasser zu und säuerte mit 2N HCl an. Es wurde 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 10proz. $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak eingedampft. Umkristallisation aus Diisopropylether unter Zusatz von Aktivkohle lieferte 0.85 g (61%). Farblose Kristalle, Schmp. 107-111°C; $C_{23}H_{24}O_3$ (348.4) Ber. C 79.3 H 6.94 Gef. C 79.3 H 6.93.-MS: m/z=305 $(M - CO\text{-}CH_3)^+$.-IR: 1720; 1660 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.97 und 1.02 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.5 (m;1H), 1.83 (s;3H), 4.1 (s;1H), 4.36 und 4.58 (je ein d;J=12Hz, insgesamt 2H) 6.53 (s;1H), 7.2-7.7 (m;10H).

[5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-yl-methyl]-acetat (**11b**)

2.0 g des bei der Darstellung von **10b** erhaltenen zähflüssigen Produkts (etwa 6 mmol) wurden in 12 ml Pyridin gelöst und mit 8.0 g (0.102 mmol) Acetylchlorid wie bei **11a** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet: 1.95 g (83%) eines zähflüssigen Öls, von dem 0.8 g s.c. gereinigt wurden (Kieselgel, Füllhöhe 17 cm, Ø 5.7 cm, Laufmittel 2): 0.56 g viskoses Öl. $C_{23}H_{23}NO_5$ (393.4) MS: m/z=350, $(M - CO\text{-}CH_3)^+$.- IR: 1740; 1695; 1655 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 1.02 und 1.05 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.5-2.4 (m;1H), 1.88 (s;3H), 4.27 (s;1H), 4.40 und 4.63 (je ein d;J=12Hz, insgesamt 2H), 6.65 (s;1H), 7.2-8.4 (m;9H).

[5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-yl-methyl]-4-nitrobenzoat (**11c**)

1.0 g des bei der Darstellung von **10b** erhaltenen zähflüssigen Produkts (etwa 3 mmol) wurden in 6 ml Pyridin gelöst. Dann kühlte man im Eisbad und fügte portionsweise 2.0 g (12 mmol) p-Nitrobenzoylchlorid zu, wobei die Reaktionstemp. bei 10°C gehalten wurde. Dann wurde 10 min auf 100°C erhitzt. Man ließ abkühlen, gab vorsichtig Eiswasser zu und säuerte mit 2N HCl an. Es wurde 3mal mit Diethylether extrahiert, der Extrakt 2mal mit 2N HCl, dann mit 10proz. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit wenig heißem Ethanol extrahiert. Farblose Kristalle, Schmp. 181-183°C Ausb. 0.6 g (40%). $C_{28}H_{24}N_2O_7$ (500.5) Ber. C 67.2 H 4.83 N 5.6 Gef. C 67.3 H 4.77 N 5.6 Mol.-Masse 500 (ms).- IR: 1700; 1650 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.92 und 0.95 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.6-2.4 (m;1H), 4.22 (s;1H), 4.67 und 4.85 (je ein d;J=12Hz, insgesamt 2H), 6.6 (s;1H), 7.1-8.8 (m;13H).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd (**12a**)

Aus 4.2 g (15 mmol) **8a** und 4.6 g (30 mmol) $POCl_3$ in 6.6 g (90 mmol) DMF nach Vorschrift *B)*. Farblose Kristalle (Ethanol/Aktivkohle), Schmp. 105-107°C, Ausb. 3.65 g (80%). $C_{21}H_{20}O_2$ (304.4) Ber. C 82.9 H 6.62 Gef. C 82.9 H 6.60 Mol.-Masse 304 (ms).- IR: 1660; 1605 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 1.02 und 1.03 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.6 (m;1H), 4.56 (s;1H), 6.77 (s;1H) 7.1-7.7 (m;10H), 9.6 (s;1H).

5-Isopropyl-4-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd (**12b**)

Aus 7.2 g (22 mmol) **8b** um 10.3 g (66 mmol) $POCl_3$ und 14.7 g (0.20 Mol) DMF nach Vorschrift *B)*. Farblose Kristalle (Ethanol/Aktivkohle), Schmp. 121-123°C, Ausb. 4.6 g (59%). $C_{21}H_{19}NO_4$ (349.4) Ber. C 72.2 H 5.48 N 4.0 C 72.4 H 5.43 N 4.3 Mol.-Masse 349 (ms).-IR: 1675; 1660; 1620 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 1.03 (d;J=7Hz,6H), 1.85-2.6 (m;1H), 4.7 (s;1H), 6.85 (s;1H), 7.2-8.5 (m;9H), 9.6 (s;1H).

2,5-Diphenyl-4-(3-nitrophenyl)-4H-pyran-3-carbaldehyd (**12c**)

Aus 3.0 g (8mmol) **8c** mit 2.68 g (17 mmol) $POCl_3$ in 3.7 g (50 mmol) DMF nach Vorschrift *B)*. Farblose Kristalle (Methanol/Methylenchlorid), Schmp. 159-161°C, Ausb. 2.0 g (65%). $C_{24}H_{17}NO_4$ (383.4) Ber. C 75.2 H 4.47 N 3.7 Gef. C 75.1 H 4.54 N 3.7 Mol.-Masse 383 (ms).- IR: 1650; 1605 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 5.2 (s;1H), 7.2-8.6 (m;15H), 9.63 (s;1H).

1-(5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-yl-)-ethanol (**13**)

Aus 0.8 g (0.03 mmol), Mg-Spänen in 20 ml absol. Diethylether, 4.67 g (33 mmol), CH_3I in 50 ml absol. Diethylether und 4.0 g (13 mmol) **12a** in 20 ml absol. Diethylether nach Vorschrift *D)*. Der zähflüssige Rückstand wurde mit Petrolether zum Kristallisieren gebracht. Aus Diisopropylether/Petrolether farblose Kristalle, Schmp. 100-102°C, Ausb. 3.1 g (74%). $C_{22}H_{24}O_2$ (320.4) Ber. C 82.5 H 7.55 Gef. C 82.5 H 7.52 Mol.-Masse 320 (ms) .- IR: 3550;3445;1690;1650 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.0 und 1.07 (je d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.34 (d;J=6Hz,3H), 1.8-25 (m;1H), 4.27 (s;1H), 4.65 (q,J=6Hz,1H), 6.57 (s;1H), 7.1 - 7.9 (m;10H).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd-2,4-dinitrophenyl-hydrazon (**14a**)

Zu 0.4 g (2 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin gab man 2 ml konz. H_2SO_4und anschließend unter Rühren 3 ml Wasser. Zur warmen Lösung gab man 10 ml 95proz. Ethanol und 0.290 g (1 mmol), **12a**. Der Niederschlag wurde viel mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Orange Kristalle Schmp. 187-188°C Ausb. 0.28 g (58%). $C_{27}H_{24}N_4O_5$ (484.5) Ber. C 66.9 H 4.99 N 11.6 Gef. C 66.9 H 5.04 N 11.6 Mol.-Masse 484 (ms) .- IR: 3700-3300; 3275; 1605; 1595 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.06 (t;J=6Hz,6H), 1.8-2.5 (m,1H), 4.63 (s;1H), 6.7 (s;1H), 7.1-7.65 (m;10H), 7.82 (d;J=9Hz,1H), 7.9 (s;1H), 8.4 (dd;J=9/3Hz,1H), 9.15 (d;J=3Hz,1H), 11.0 (s-breit;1H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (**14b**)

Aus 0.8 g (4 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 0.7 g (2 mmol) **12b** nach der bei **14a** angegebenen Vorschrift. Dunkelrote Kristalle (Ethanol/Wasser/Dioxan), Schmp. 242-243°C, Ausb. 0.85 g (80%). $C_{27}H_{23}N_5O_7$ (529.5) Ber. C 61.3 H 4.38 N 13.2 Gef. C 61.3 H 4.54 N 13.0 Mol.-Masse 529 (ms). - IR: 3300;1620-1600 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR (Dioxan [d_6]); 1.03 (t;J=6Hz,6H), 1.8-2.5 (m;1H), 4.87 (s;1H), 6.97 (s;1H), 7.3-8.5 (m;12H), 8.83 (d;J=3Hz,1H), 11.0 (s-breit;1H).

4-(3-Nitrophenyl)-2,5-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (**14c**)

Aus 1 g (5 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 0.6 g (1 mmol) **12c** wie bei **14a** angegeben. Das abgesaugte Hydrazon wurde in 20 ml Ethanol und 2 ml konz. H_2SO_4 erhitzt, dann wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen 0.75 g (83%) rote Kristalle, Schmp. 255°C. $C_{30}H_{21}N_5O_7$ (563.5) Ber. C 63.9 H 3.76 N 12.4 Gef 64.0 H 3.72 N 12.4 Mol.-Masse 563 (ms).- IR: 3300; 1670; 1620-1600 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 5.37 (s;1H), 7.2-8.7 (m;18H), 9.2 (d;J=3Hz,1H), 11.2 (s-breit;1H,H(D-Tausch).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehydsemicarbazon (**14d**)

2.0 g (18 mmol) Semicarbazidhydrochlorid wurden mit 2.0 g wasserfreiem Natriumacetat verrieben und in 20 ml absol. Ethanol erhitzt. Nach dem Filtrieren der heißen Lösung gab man 0.4 g (13 mmol) **12a** zu und erwärmte 1 h auf dem Wasserbad. Nach dem Aufkochen mit Aktivkohle gab man zur filtrierten Lösung in der Siedehitze Wasser bis zur bleibenden Trübung zu und ließ abkühlen. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 174-177°C,Ausb. 0.270 g (57%). $C_{22}H_{23}N_3O_7$ (361.4) Ber. C 73.1 H 6.41 N 11.6 Gef. C 73.2 H 6.43 N 11.5.- MS: m/z=359$(M\text{-}2H)^{+\cdot}$.- IR: 3475; 1690 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR(DMSO [d_6], 80 MHz): 0.95 und 1.02 (je ein d;J=7Hz,6H), 1.85-2.35 (m;1H), 4-6 (s;1H), 6.13 (s-breit;2H), 6.73 (d;J=1Hz,1H), 7.1-7.75 (m;11H), 9.75 (s-breit;1H).- ^{13}C-NMR: 20.6 (q), 21.7 (q), 28.6 (d), 39.7 (d), 110.3 (s), 124.8 (s), 126.5, 128.2, 129.2, 129.5, 132.7 (s), 134.2 (d), 145.8 (s), 154.2 (s), 158.3 (s).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbaldehydoxim (**15a**)

Zu 9.7 g (0.14 Mol) Hydroxylammoniumchlorid in 280 ml absol. Ethanol wurden 3.7 g (0.163 Mol) Natrium gegeben. Nachdem sich das gesamte Natrium gelöst hatte, wurde abfiltriert. Zur Lösung wurden 3.12 (10 mmol) **12a** gegeben. Nach 1 h rückfließendem Erhitzen engte man die Lösung auf die Hälfte ein und gab in der Siedehitze Wasser bis zur Trübung zu. Es wurde aus Ethanolwasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 145-148°C, Ausb. 2.8 g (85%). $C_{21}H_{21}NO_2$ (319.4) Ber. C 79.0 H 6.63 N 4.4 Gef. C 79.0 H 6.63 N 4.3 Mol.-Masse 319 (ms).- IR: 3700-

3100; 1680; 1620; cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.0 und 1.05 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.7-2.6 (m;1H), 4.43 (s;1H), 6.63 (s;1H), 7.1-7.65 (m;10H), 7.76 (s-breit; 1H,H/D-Tausch), 7.88 (s;1H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-carbaldehydoxim (**15b**)

Zu 2.8 g (40 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 130 ml absol. Ethanol gab man 1.1 g (46 mmol) Natrium und setzte dann, wie bei **15a** angegeben, mit **12b** (2 mmol) um. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 141-143°C, Ausb. 0.58 g (79.5%). $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (364.4) Ber. C 69.2 H 5.53 N 7.7 Gef. C 69.3 H 5.62 N 7.7 Mol.-Masse 364 (ms).- IR: 3600-3150; 1680; 1640; 1620 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.03 und 1.06 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.5 (m;1H), 4.62 (s;1H), 6.73 (s;1H), 7.2-8.5 (m:11H, nach H-H D-Tausch 10H).

5-Isopropyl-2,4-diphenyl-4H-pyran-3-carbonitril (**16a**)

1.8 g (6 mmol) **15a** wurden in 30 ml Acetanhydrid 6 h rückfließend erhitzt, dann i.Vak. eingeengt und in Diethylether aufgenommen. Nach dem Waschen mit 10proz. Na_2CO_3-Lösung und Wasser wurde über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 73-75°C, Ausb. 0.87 g (52%). $C_{21}H_{19}NO$ (301.4) Ber. C 83.7 H 6.36 N 4.6 Gef. C 83.6 H 64.1 N 4.7 Mol.-Masse 301 (ms).-IR: 2200; 1680; 1620 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 1.03 (d;J=7Hz,6H), 1.8-2.5 (m;1H), 4.23 (s;1H), 6.67 (s;1H), 7.2-8.1 (m;10H).

5-Isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-4H-pyran-3-carbonitril (**16b**)

1.6 g (4 mmol) **15b** wurden in 20 ml Acetanhydrid wie bei **16a** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Reaktionszeit 24 h. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 116-117°C, Ausb. 0.9 g (59%). $C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346.4) Ber. C 72.8 H 5.24 N 8.1 Gef. C 72.8 H 5.25 N 8.0 Mol.-Masse 346 (ms).- IR: 2200; 1680; 1615 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR: 1.0 (d;J=7Hz,6H), 1.8-2.5 (m;1H), 4.33 (s;1H), 6.7 (s;1H, 7.1-8.0 (m;7H), 8.0-8.4 (m;2H).

Ethyl-1,4-dihydro-5-isopropyl-1-methyl-2,4-diphenylpyridin-3-yl-carboxylat (**17a**)

Aus 3.0 g (8 mmol) **5a** und **6a** und 5.0 g 40proz. wäßriger Methylaminlösung (ca. 0.06 Mol) in 50 ml Ethanol und 5 ml Eisessig nach Vorschrift *C)*. Farblose kristalle (Ethanol), Schmp. 86-89°C, Ausb. 1.6 g (53%). $C_{24}H_{27}NO_2$ (361.5) Ber. C 79.8 H 7.5 N 3.9 Gef. C 80.0 H 7.40 N 3.8 Mol.-Masse 361 (ms).-IR: 1670; 1640 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.8 (t;J=7HZ,3H), 1.03 und 1.1 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.6 (m;1H), 2.85 (s;3H) 3.8 (q;J=7Hz,2H), 4.77 (s;1H), 6.12 (s;1H), 7.0-7.7 (m;10 H).

Ethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-5-isopropyl-2,4-diphenylpyridin-3-yl-carboxylat (**17b**)

Aus 5.0 g (14 mmol) des Gemisches von **5a** und **6a** und 1.6 g (15 mmol) Benzylaminin 120 ml Ethanol und 10 ml Eisessig nach Vorschrift *C)*. Farblose Kristalle (Cyclohexan), Schmp. 102-103°C, Ausb. 4.7 g (72%). $C_{30}H_{31}NO_2$ (437.6) Ber. C 82.4 H 7.14 N 3.20 Gef. C 82.2 H 7.13 N 3.1 Mol.-Masse 437 (ms).- IR: 1660; 1650 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.75 (t;J=7Hz,3H), 0.94 und 1.0 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.66-2.56 (m;1H), 3.77 (q;J=7Hz,2H), 4.17 und 4.42 (je ein d;J=16Hz, insgesamt 2H), 4.73 (s;1H), 6.1 (s;1H), 6.8-7.7 (m;15H).

Ethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-5-isopropyl-4-(3-nitrophenyl)-2-phenylpyridin-3-yl-carboxylat (**17c**)

Aus 2.0 g (5 mmol) **5b** und **6b** und 0.6 g (6 mmol) Benzylamin in 60 ml Ethanol und 5 ml Eisessig nach Vorschrift *C)*. Gelbe Kristalle (Cyclohexan), Schmp. 130-131°C, Ausb. 1.7 g (71%). $C_{30}H_{30}N_2O_4$ (482.6) Ber. C 74.7 H 6.27 N 5.8 Gef. C 74.8 H 6.22 N 5.8 Mol.-Masse 482 (ms).- IR: 1660; 1645 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.77 (t;J=7Hz,3H), 0.97 und 1.03 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.8-2.6 (m;1H), 3.8 (q;J=7Hz,2H), 4.22 und 4.50 (je ein d;J=16Hz, insgesamt 2H), 4.93 (s;1H), 6.23 (s;1H), 6.9-8.5 (m;14H).

Ethyl-5-isopropyl-2-oxo-6-phenyl-3-cyclohexencarboxylat (**18a**)

2.5 g (7 mmol) **3k** wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt und bei 30-40°C Badtemp. 8 h gerührt. Dann wurde bei einer Badtemp. von 30°C i.Vak. eingeengt, in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 10proz. NaHCO-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i.Vak. eingedampft. Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 92-93°C, Ausb. 0.72 g (36%). $C_{18}H_{22}O_3$ (286.4) Ber. C 75.5 H 7.74 Gef. C 75.6 H 7.72 Mol.-Masse 286 (ms).- IR: 1740; 1680 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.86 und 1.03 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 0.95 (t;J=7Hz,3H), 1.3-2.0 (m;1H), 2.5-3.0 (m;1H)[a], 3.3-3.75 (m;2H)[b], 4.0 (q;J=7Hz,2H), 6.3 (dd;J=10/3Hz,1H), 7.1 (dd;J=10/3Hz,1H), 7.76 (s,5H).

[a] Beim Einstrahlen bei 2.5-3.0 wird das Multiplett zwischen 1.3-2.0 zum Septett; ebenfalls weniger komplex wird das Multiplett zwischen 3.3-3.75; die beiden Doppeldubletts bei 6.3 und 7.1 vereinfachen sich zu je einem Dublett mit J=10Hz.

[b] Einstrahlen bei 3.3-3.75 führt zur Vereinfachung des Multipletts bei 2.5-3.0.

Ethyl-2-oxo-5,6-diphenyl-3-cyclohexencarboxylat (**18b**)

2.5 g (6 mmol) **3l** wurden wie bei **18a** beschrieben umgesetzt (Reaktionszeit 24 h). Als Rückstand erhielt man ein Öl, aus dem mit Diisopropylether ein Niederschlag ausgefällt werden konnte, der sich aus Diisopropylether/Ethanol umkristallisieren ließ, Farblose Kristalle, Schmp. 150-152°C, Ausb. 1.3 g (20%). $C_{21}H_{20}O_3$ (320.4) Ber. C 78.7 H 6.29 Gef. C 78.7 H 6.34 Mol.-Masse 320 (ms).- IR: 1740; 1675 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.95 (t;J=7Hz,3H), 3.33-4.3 (m;5H)[a], 6.37 (dd;J=10/3Hz), 6.7-7.5 (m;11H). [a] Beim Einstrahlen in diesem Bereich wird das Triplett bei 0.95 zum Singulett, das Doppeldublett bei 6.37 zu einem Dublett mit J=10Hz, und auch das Multiplett zwischen 6.7 und 7.5 wird einfacher.

Ethyl-2-(2,4-dinitrophenylhydrazono)-5,6-diphenyl-3-cyclohexen-carboxylat (**19**)

Aus 0.5 g (1.6 mmol) **18b** und 0.5 g (2.5 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin wie bei **14a** angegeben; orangefarbene Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 194-196°C, Ausb. 0.5g (63%). $C_{27}H_{24}N_4O_6$ (500.5) Ber. C 64.8 H 4.83 N 11.2 Gef. C 64.8 H 4.90 N 11.1 Mol.-Masse 500 (ms).- IR: 3300; 1720 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 1.05 (t;J=7Hz,3H), 3.3-4.4 (m;5H), 6.6-7.5 (m;12H), 7.93 (d;J=10Hz,1H), 8.4 (dd;J=10/3Hz,1H), 9.27 (d;J=3Hz,1H), 11.66 (s-breit;1H).

Ethyl-2-acetyl-4-isopropyl-3-phenyl-5-piperidinohexanoat (**20a**)

Aus 3.65 g (15 mmol) Mg-Spänen in 60 ml absol. Diethylether, 21.3 g (15 mmol) CH_3I in 60 ml absol. Diethylether und 22.26 g (60 mmol) **3k** in 120 ml absol. Diethylether nach Vorschrift *D)*. Das so erhaltene Öl wurde mit Petrolether/Diisopropylether (10:2) zur Kristallisation gebracht und der Niederschlag aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 62-63°C, Ausb. 13.9 g (60%). $C_{24}H_{37}NO_3$ (387.6) Ber. C 74.4 H 9.62 N 3.6 Gef. C 74.3 H 9.33 N 3.8 Mol.-Masse 387 (ms).- IR: 1720; 1700 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.18 und 0.23 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 3H), 0.6-3.2 (m;insgesamt 25H, darunter bei 0.97 und 1.37 je ein t;J=7Hz und bei 2.03 und 2.37 je ein s), 3.5-5.1 (m;4H), 7.1-7.7 (m;5H).

Ethyl-2-acetyl-3,4-diphenyl-5-piperidinohexanoat (**20b**)

Aus 1.8 g (75 mmol) Mg-Spänen in 50 ml absol. Diethylether, 10.65 g (75 mmol) CH_3I in 50 ml absol. Diethylether nach Vorschrift *D)* und

12.1 g (30 mmol) **3l** in 80 ml absol. Diethylether. Farblose Kristalle (Ligroin), Schmp. 74-76°, Ausb. 9.1 g (72%). $C_{27}H_{35}NO_3$ (421.6) Ber. C 76.9 H 8.37 N 3.3 Gef. C 76.9 H 8.47 N 3.4 Mol.-Masse 421 (ms).- IR: 1740; 1700 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.52 und 0.57 (je ein d;J=6Hz, insgesamt 3H), 0.78 (t;J=7Hz,1.4H), 1.1-2.1 (m; insgesamt 9.2H, darunter bei 1.4 ein t; J=7Hz,1.6H und bei 1.9 ein s; 1.6H), 2.1-3.3 (m; insgesamt 7.4H, darunter bei 2.4 ein s; 1.4H), 3.55-4.1 (m;3H), 4.1-4.6 (m;1H), 5.7-7.7 (m;10H). ^{13}C-NMR: 9.9 (q), 13.5 (q), 14.2 (q), 25.3, 26.9, 28.1, 29.0, 43.3, 43.6, 49.1, 49.3, 50.8, 51.7, 59.3, 59.6, 60.9, 61.4, 64.3, 126.4, 126.7, 126.8, 127.2, 127.4, 130.6 (d), 137.5 (s), 138.2 (s), 138.4 (s), 138.8 (s), 168.1 (s), 169.1 (s), 202.3 (s), 202.6 (s).

t-Butyl-2-acetyl-3,4-diphenyl-5-piperidinohexanoat (**20c**)

Aus 1.8 g (75 mmol) Mg-Spänen in 50 ml absol. Diethylether, 10.6 g (75 mmol) CH_3I in 50 ml absol. Diethylether und 13.0 g (30 mmol) **3m** in 80 ml absol. Diethylether nach Vorschrift *D)*. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 121-123°C, Ausb. 9.3 g (69%). $C_{29}H_{39}NO_3$ (449.6) Ber. C 77.5 H 8.74 N 3.1 Gef. C 77.4 H 8.78 N 3.2 Mol.-Masse 449 (ms).- IR: 1710; 1680 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.5 und 0.57 (je ein d;J=6Hz, insgesamt 3H), 1.0 (s;5H), 1.2-2.1 (m;11.7H, darunter bei 1.57 ein s;4H und bei 1.9 ein s;1.7H), 2.1-3.2 (m;7.3H, darunter bei 2.35 ein s;1.3H), 3.73 (m;1H), 4.45-5.0 (m;1H), 6.0-7.8 (m;10H).- ^{13}C-NMR: 9.9 (q), 25.3, 26.9, 27.2, 27.9, 28.1, 29.0, 43.2 (d), 43.7 (d), 49.0, 49.2, 50.7 (d), 51.6 (d), 59.3 (d), 59.6 (d), 65.2 (d), 81.3 (s), 81.9 (s), 126.3, 126.6, 126.8, 127.3, 130.6, 137.8 (s), 138.4 (s), 138.5 (s), 139.0 (s), 167.2 (s), 168.3 (s), 203.0 (s).

5-Isopropyl-4-phenyl-6-piperidino-2-heptanon (**21a**)

Aus 2.4 g (101 mmol) Mg-Spänen in 50 ml absol. Diethylether, 14.32 g (101 mmol) CH_3I in 50 ml absol. Diethylether nach Vorschrift *D)*. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand in 370 ml EtOH gelöst und mit 50 ml Wasser und 100 ml konz. H_2SO_4 bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung rückfließend erhitzt. Man alkalisierte unter Kühlung mit 12N NaOH und extrahierte mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, i.Vak. eingedampft und zur Kristallisation gekühlt. Farblose Kristalle Diisopropylether/Petrolether (1:1), Schmp. 62-65°C, Ausb. 6.7 g (53% bezogen auf **3k**). $C_{21}H_{33}NO$ (315.5) Ber. C 80.0 H 10.54 N 4.4 Gef. C 80.1 H 10.36 N 4.5 Mol.-Masse 315 (ms).- IR: 1700 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.5 (d;J=7Hz,3H), 0.9 und 0.93 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.2-3.5 (m; insgesamt 18H, darunter bei 2.07 ein s;3H), 3.9-4.4 (m;1H), 7.0-7.6 (m;5H).

4,5-Diphenyl-6-piperidino-2-heptanon (**21b**)

Aus 1.7 g (69 mmol) Mg-Spänen in 50 ml absol. Diethylether, 9.8 g (96 mmol) CH_3I in 50 ml absol. Diethylether und 12.0 g (28 mmol) **3m** in 80 ml absol. Diethylether nach Vorschrift *D)*. Das zähflüssige Rohprodukt wurde in 300 ml Ethanol mit 40 ml Wasser und 80 ml konz. H_2SO_4 bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung rückfließend erhitzt und wie bei **21a** aufgearbeitet. Farblose Kristalle (Ethanol) Schmp. 88-89°C, Ausb. 5.8 g (59% bezogen auf **3m**). $C_{24}H_{31}NO$ (349.5) Ber. C 82.5 H 8.9 N 4.0 Gef. C 82.4 H 8.91 N 4.0 Mol.-Masse 349 (ms).- IR: 1700 cm^{-1}.-^{1}H-NMR (300 MHz): 0.54 (d;J=6.4Hz,3H), 1.4-1.9 (m;6H), 2.12 (s;3H), 2.37 (m;2H), 2.54 (dd;J=15.9/5.9Hz,1H), 2.66 (dq;J=11.8/6.4Hz,1H), 2.73 (dd;J=15.9/9.3Hz,1H), 2.76 (m;2H), 2.94 (dd;J=11.8/3.4Hz,1H), 4.47 (ddd;J=9.3/5.9/3.4Hz,1H), 6.4-7.2 (m;10 H). ^{13}C-NMR: 10.0 (q), 25.4 (t), 26.9 (t), 30.1 (q), 38.7 (d), 47.6 (t), 49.2 (t), 53.6 (d), 59.8 (d), 126.1 (d), 126.3 (d), 127.1 (d) 127.3 (d), 129.9 (d), 130.7 (d), 139.4 (s), 141.2 (s), 207.9 (s).

21b ließ sich auch aus **20b** gewinnen. Man stellte **20b** aus 2.2 g (93 mmol) Mg-Spänen in 50 ml absol. Diethylether, 13.1 g (93 mmol) CH_3I in 50 ml absol. Diethylether und 15.0 g (37 mmol) **3l** in 70 ml absol. Diethylether nach Vorschrift *D)* her. Es wurde dann in 380 ml Ethanol mit 50 ml Wasser und 100 ml konz. H_2SO_4 wie beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 5.76 g (44% bezogen auf **3l**).

5-Isopropyl-4-phenyl-6-piperidino-2-heptanonoxim (**22a**)

Zu 8.8 g (127 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 250 ml absol. Ethanol gab man 3.4 g (147 mmol) Natrium und filtrierte vom NaCl ab. Dann wurde mit 2.0 g (6 mmol) **21a** versetzt, 30 min rückfließend erhitzt und i.Vak. eingedampft. Die Ethanollösung wurde dann in der Siedehitze mit Wasser bis zur Trübung versetzt und der Niederschlag mit viel Wasser gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 142-144°C. $C_{21}H_{34}N_2O$ (330.5) Ber. C 76.3 H 10.36 N 8.5 Gef. C 76.3 H 10.31 N 8.4 Mol.-Masse 330 (ms).- IR: 3600-3100 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.28 (d;J=6Hz,3H), 0.90 und 0.93 (je ein d;J=7Hz, insgesamt 6H), 1.2-3.2 (m; insgesamt 18H, darunter bei 2.17 ein s;3H), 3.8-4.3 (m;1H), 7.0-7.6 (m;5H), 8.5-9.2 (s-breit;1H,H/D-Tausch).

4,5-Diphenyl-6-piperidino-2-heptanonoxim (**22b**)

Aus 2.8 g (40 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 130 ml absol. Ethanol, 1.1 g (46 mmol) Natrium und 0.66 g (1.9 mmol) **21b** wie bei **22a** beschrieben. Farblose Kristalle (Etanol/Wasser), Schmp. 165-173°C, Ausb. 0.48 g (69%). $C_{24}H_{32}N_2O$ (364.5) Ber. C 79.1 H 8.85 N 7.7 Gef. C 79.1 H 8.88 N 7.7 MS: m/z=365 $M+1)^{+\cdot}$.- IR: 3600-3100 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.57 (d;J=6Hz,3H), 1.0-3.3 (m; insgesamt 17H, darunter bei 1.9 ein s;3H), 4.0-4.6 (m;1H), 6.5-8.3 (m;11H, nach H/D-Tausch 10 H).

2-(2-Isopropyl-1-phenyl-3-piperidinobutyl)butan-1,3-diol (**23a**)

Zu 0.4 g (10 mmol) $LiAlH_4$ in 10 ml absol. Diethylether ließ man 4 g (10 mmol) **22a** in 50 ml absol. Diethylether tropfen. 10 min später wurde vorsichtig mit Wasser hydrolysiert, mit 12N NaOH alkalisiert und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Farblose Kristalle (Aceton), Schmp. 166-168°C, Ausb. 1.25 g (35%). $C_{22}H_{37}NO_2$ (347.5) Ber. C 76.0 H 10.37 N 4.0 Gef. C 76.1 H 10.61 N 4.1 Mol.-Masse 347 (ms).- IR: 3320-breit; 1590 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.28 (d;J=7Hz,3H), 0.7-4.4 (m;29H, nach H/D-Tausch 27H), 7.07-7.7 (m;5H).

2-(1,2-Diphenyl-3-piperidinobutyl)butan-1,3-diol (**23b**)

Aus 2.5 g (5.9 mmol) **20b** und 0.23 g (5.9 mmol) $LiAlH_4$, wie bei **23a** beschrieben. Farblose Kristalle (n-Hexan), Schmelzbereich 105-123°C, Ausb. 0.73 g (32%). $C_{25}H_{35}NO_2$ (381.6) Ber. C 78.7 H 9.25 N 3.7 Gef. C 78.7 H 9.18 N 3.7 Mol.-Masse 381 (ms).- IR: 3320 breit; 1600 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.6 (d;J=6 Hz,3H), 0.9-2.2 (m;9H), 2.2-5.0 (m;13H, nach H/D-Tausch 11H), 6.5-7.8 (m;10 H).

5-Hydroxyl-4-(2-isopropyl-1-phenyl-3-piperidinobutyl)-3-methyl-isoxazol (**24a**)

1.93 g (5 mmol) **20a** wurden in 40 ml Ethanol mit 0.38 g (5.5 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 0.48 g (5 mmol) Natriumacetat 5 h rückfließend erhitzt, i.Vak. eingedampft, mit Wasser versetzt und mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, i.Vak. eingedampft und der Rückstand wurde in Toluol aufgekocht. Farblose Kristalle, Schmp. 175°C (Z.). Ausb. 1.2 g (67%). $C_{22}H_{32}N_2O_2$ (356.5) Ber. C 74.1 H 9.05 N 7.9 Gef. C 73.7 H 9.43 N 7.9. Mol.-Masse 356 (ms).- IR: 3700-3200; 2700-200; 1590 cm^{-1}.- UV (Ethanol): λmax (log ε)=247.8 (3.96).- ^{1}H-NMR: 0.83 (d;J=7Hz,3H), 0.97 (d;J=7Hz,3H), 1.33 (d;J=7Hz, 3H), 1.4-2.5 (m; insgesamt 11H, darunter bei 2.0 ein s;3H), 2.5-3.3 (m;4H), 3.3-4.0 (m;2H), 7.0-7.7 (m;5H).

5-Hydroxy-3-methyl-4-(1,2-diphenyl-3-piperidinobutyl)-isoxazol (**24b**)

1) Aus 2.6 g (5.9 mmol) **20c**, 0.45 g (6.5 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 0.6 g (7 mmol) Natriumacetat in 60 ml Ethanol wie bei **24a**

beschriebenen (Reaktionsdauer 24 h). Farblose Kristalle, Schmp. ab 185C unter Zersetzung. Ausb. 1.2 g (52%).

2) Aus 2.1 g (5 mmol) **20b**, 0.38 g (5,5 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 0.5 g (5,8 mmol) Natriumacetat wie bei **24a** beschrieben (Reaktionsdauer 5 h). Ausbeute 1.2 g (62%). $C_{25}H_{30}N_2O_2$ (390.5) Ber. C 76.9 H 7.74 N 7.2 Gef. C 77.0 H 7.50 N 7.1 Mol.-Masse 390 (ms).- IR: 3700-3100; 2800-2000; 1590 cm^{-1}.-UV (Ethanol): λmax (logε)=248 (3.98).- ^{1}H-NMR (300 MHz): 0.99 (d;J=6.8Hz,3H), 1.1-2.0 (m; insgesamt 8H, darunter bei 1.75 eis s;3H), 2.3 (s-breit;2H), 2.7-3.2 (m;3H), 3.73 (quint;J ca. 6Hz,1H), 3.81 (d;J=8.3Hz), 4.34 (dd;J=8.3/5.9Hz,1H), 6.8-7.5 (m;10 H).- ^{13}C-NMR: 11.4 (q), 11.9 (q), 22.5, 23.1, 46.1 (d), ca. 50, 52.8 (d), 64.9 (d), 83.5 (d), 125.7, 127.0, 128.1, 128.4, 129.1, 140.4 (s), 144.1 (s), 162.2 (s), 176.6 (s).

4-(2-Isopropyl-1-phenyl-3-piperidinobutyl)-2,3-dimethyl-5(2H)-isoxazolon **26a** *und*
4-(2-Isopropyl-1-phenyl-3-piperidinobutyl)-5-methoxy-3-methylisoxazol (**25a**)

1.5 g (4.3 mmol) **24a** wurden in 100 ml 90proz. Methanol portionsweise bis zur bleibenden Gelbfärbung mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 12 h bei Raumtemp. wurde i.Vak. eingedampft, mit Diethylether aufgenommen, der Extrakt getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde s.c. (Kieselgel, 5.7 cm, Füllhöhe 16 cm, Laufmittel 4) in **26a** und **25a** getrennt.

Zuerst erhielt man **25a** (Rf=0.50-0.62) als farbloses Öl. Ausb. 0.30 g (19.2%); $C_{23}H_{34}N_2O_2$ (370.5) Ber. C 74.6 H 9.25 N 7.7 Gef. C 74.2 H 9.06 N 7.7 Mol.-Masse 370 (ms).- IR: 1620 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR (80 MHz): 0.23 (d;J=7Hz,3H), 0.93 (d;J=6Hz,3H), 0.97 (d;J=7Hz,3H), 1.2-1.8 (m;7H), 1.95 (s;3H), 2.0-2.75 (m;6H), 4.1 (s;3H), 4.49 (d;J=5Hz,1H), 7.18 (s;5H). Dann wurden einige Fraktionen eines Gemischs aus **25a** und **26a** erhalten; schließlich ließ sich reines **26a** (Rf=0.07 - 0.22) isolieren, das mit Petrolether kristallisierte. Farblose Kristalle, Schmp. 120-122°C, Ausb. 0.6 g (38.5%). $C_{23}H_{34}N_2O_2$ (370.5) Ber. C 74.6 H 9.25 N 7.6 Gef. C 74.2 H 8.73 N 7.5 Mol.-Masse 370 (ms).- IR: 1710; 1600 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.43 (d;J=7Hz,3H), 0.97 (d;J=7Hz,6H), 1.2-2.0 (m;7H), 2.0-3.1 (m; insgesamt 9H, darunter bei 2.1 ein s;3H), 3.13 (s;3H), 3.92 (d;J=9Hz,1H), 7.07-7.7 (m;5H).

2,3-Dimethyl-4-(1,2-diphenyl-3-piperidinobutyl)-5(2H)-isoxazolon (**26b**) *und 5-Methoxy-3-methyl-4-(1,2-diphenyl-3-piperidinobutyl)isoxazol* (**25b**)

166 g (4.3 mmol) **24b** wurden in 120 ml 90proz. Methanol, wie bei **26a** und **25a** beschrieben, mit Diazomethan versetzt und aufgearbeitet. Aus dem Rückstand kristallisierte **26b** nach Methanolzusatz. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 165-167°C, Ausb. 0.65 g (37.4%), Rf=0.16-0.31 (Laufmittel 4). $C_{26}H_{32}N_2O_2$ (404.6) Ber. C 77.2 H 7.97 N 6.9 Gef. C 77.2 H 8.00 N 6.9 Mol.-Masse 404 (ms).- IR: 1690 cm^{-1}.-^{1}H-NMR: 0.8 (d;J=7Hz,3H), 1.1-1.8 (m;6H), 1.8-3.0 (m; insgesamt 8H, darunter bei 2.2 ein s;3H), 3.15 (s;3H), 3.9-4.3 (m;2H), 6.8-7.5 (m;10 H). **25b** ließ sich d.c. (Rf=0.47 - 0.56, Laufmittel 4) nachweisen und aus der bei **26b** erhaltenen Mutterlauge s.c. abtrennen (Kieselgel, Ø 5.7 cm, Füllhöhe 16 cm, Laufmittel 4): 0.07 g (4%) **25b** (braunes Öl). $C_{26}H_{32}N_2O_2$ (404.6) Gef. Mol.-Masse 404 (ms).- IR: 1620 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR (80 MHz): 0.74 (d;J=7Hz,3H), 1.0-1.75 (m;6H), 1.75-2.6 (m; insgesamt 7H, darunter bei 2.2 ein s;3H), 2.6-3.25 (m;1H), 3.25-3.8 (m;1H), 4.0 (s;3H), 4.28 (d;J09Hz,1H), 6.75-7.5 (m;10 H).

Literatur

1 128. Mitt. über Untersuchungen an Pyranderivaten; 127. Mitt.: F. Eiden, G. Patzelt und H. Buchborn, Arch. Pharm. (Weinheim) *322*, 589 (1989).

2 G. Desimoni und G. Tacconi, Chem. Rev. *75*, 651 (1975); A. Arduini, A. Bosi, A. Pochini und R. Ungaro, Tetrahedron *41*, 3095 (1985); B. B. Snider, Tetrahedron Lett. *1980*, 1133; J. Bitter, J. Leitich, H. Partale, O. E. Polansky, W. Riemer, U. Ritter-Thomas, B. Schlamann und B. Stilkerieg, Chem. Ber. *113*, 1020 (1980); W. Maier und R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. *1985*, 2261.

3 F. Eiden und H. Haverland, Naturwissenschaften *52*, 513 (1965).

4 Zur Spaltung von N,O-Acetalen mit Grignard-Reagentien: I. Fleming und M. H. Karger, J. Chem. Soc. C *1967*, 226; H. Takahashi, Y. Chida, K. Higashiyama und H. Onishi, Chem. Pharm. Bull. *33*, 4662 (1985); H. Takahashi, Y. Chida, T. Yoshii, T. Suzuki und S. Yanaura, ibid. *34*, 2071 (1986).

[Ph614]