Oxabenzomorphane: Synthese ZNS-wirksamer Hexahydro-2,7-methano-1,5-benzoxazonine[1)]

Fritz Eiden* und Peter Gmeiner

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

Eingegangen am 5. Oktober 1987

Das Dihydro-2,6-methano-benzoxocin **4a** reagiert mit HN_3 zu den Tetrahydro-2,7-methano-1,4-bzw. -1,5-benzoxazoninen **3a** und **5**, die Methylderivate **4b** und **c** bilden jeweils nur ein Regioisomer (**3b** und **c**). Reduktion mit $LiAlH_4$ führt zu den Aminen **6a, b** und **c** bzw. **8a**, Methylierung zu **6d** und **e** bzw. **8b**.

Oxabenzomorphanes: Synthesis of CNS-effective Hexahydro-2,7-methano-1,5-benzoxazonines

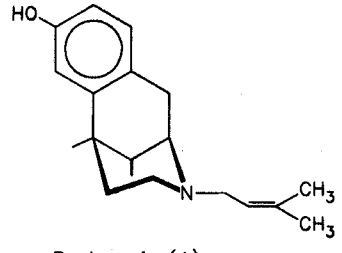
The reaction of the dihydro-2,6-methano-benzoxocin **4a** with HN_3 produces the tetrahydro-2,7-methano-1,4- respectively -1,5-benzoxazonines **3a** und **5**. The methyl derivatives **4b** and **c**, however, give only one regioisomer (**3b** and **c**, resp.). Reduction with $LiAlH_4$ leads to the amines **6a, b** and **c** or **8a**, methylation to **6d** and **e** resp. **8b**.

Seit der Strukturaufklärung des Morphins hat man immer wieder versucht, Analgetica herzustellen, die bei starker Schmerzlinderung weniger Nebenwirkungen besitzen. Die Literatur über diese oft mit viel Scharfsinn und Aufwand durchgeführten Untersuchungen ist kaum noch überschaubar.

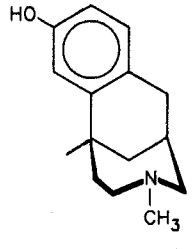
Der Erfolg allerdings war bisher, gemessen am Aufwand und bezogen auf die erhoffte Verbesserung, dürftig: Opiatrezeptoraffine Substanzen – ob sie nun morphinähnliche Struktur besitzen oder nicht – zeigen bei analgetischer Aktivität mehr oder weniger starke Nebenwirkungen[2)], und auch bei ZNS-aktiven Analgetica mit anderen Mechanismen treten meistens entweder zusätzliche, unerwünschte Wirkungen auf, oder die analgetische Kraft ist deutlich geringer als die des Morphins[3)].

Wir haben vor einiger Zeit gefunden, daß unsymmetrische Oxaanaloge des gut analgetisch, aber auch stark halluzinogen wirksamen Phencyclidins (PCP) sich in Enantiomere trennen lassen, die im Tierversuch bei etwa gleicher Analgesie unterschiedliche Nebenwirkungen zeigen: Beim (+)-Isomer waren erregende Eigenschaften nicht mehr zu erkennen[2)].

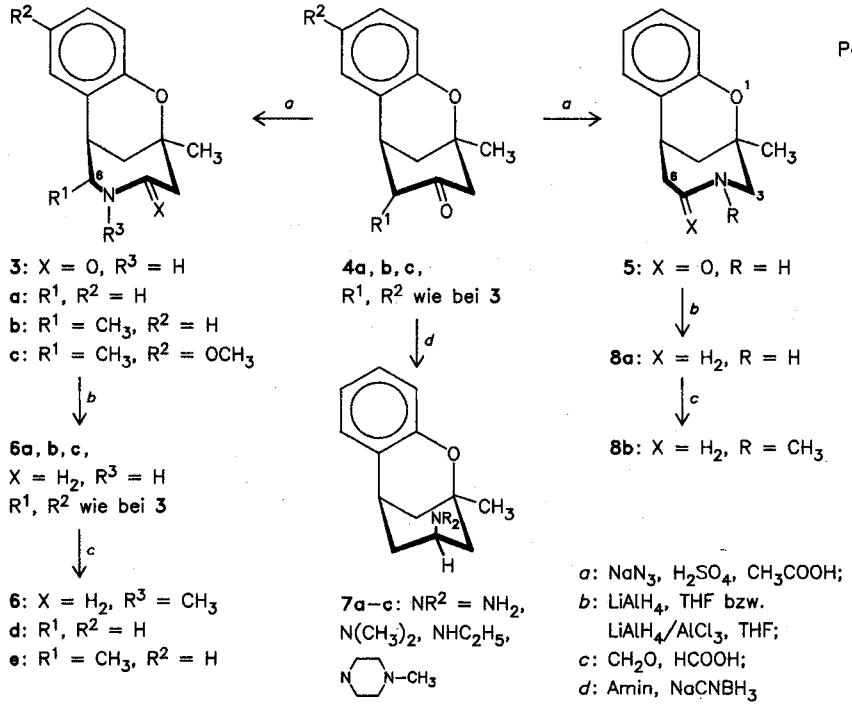
Deshalb haben wir unsere Untersuchungen auf Morphinderivate ausgedehnt und mit Benzomorphanen und Benzomorphan-Homologen als Modellen (z. B. **1** = Pentazocin und **2** = Eptazozin) Oxaanaloge dargestellt, sie im Tierversuch auf analgetische Aktivität und Abhängigkeitsentwicklung geprüft und bei wirksamen Substanzen die Opiatrezeptorbindung untersucht. Hier berichten wir über die Synthese dieser Substanzen.



Pentazocin (1)



Eptazocin (2)



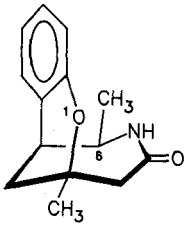
© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1988 0365-6233/88/0606-0321 $ 02.50/0

Bei den aus Acetessigester- und Benzylidenaceton-Derivaten darstellbaren Dihydro-2,6-methano-1-benzoxocinonen **4a, 4b** und **4c** ließen sich im Tierversuch ZNS-Aktivitäten nicht beobachten, die Amine **7a–c** wirken von 50 mg/kg an motilitätssteigend, analgetische Eigenschaften waren jedoch nicht feststellbar[5].

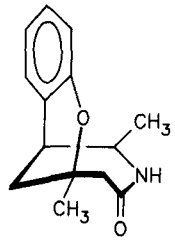
Darauf haben wir den Cyclohexanonring in **4** zum Perhydroazepinonring erweitert: Bei der Umsetzung von **4a** mit HN_3 (Schmidt-Umlagerung[6]) erhielten wir die beiden durch Umkristallisieren trennbaren Lactame **3a** und **5** (und daneben das Isomer **11a**); die Methylderivate **4b** und **4c** lieferten jeweils nur *ein* Lactam-Regioisomer, und zwar **3b** und **3c** (bei der Umsetzung von **4b** entstand außerdem das Isomer **11b**).

Die Formelzuordnung gelingt mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektren: Ein Isomer zeigt neben einem Dublett bei 2.85 ppm für die -CO-CH_2-Protonen (C-6) ein Multiplett bei 3.1–3.4 ppm, das nach D_2O-Zugabe als Dublett auftritt und sich damit als Signal des Amidgruppennachbars (C-3) zu erkennen gibt. Zu diesem Spektrum paßt die Formel **5**. – Im Spektrum des zweiten Isomers spricht ein Singulett bei 2.8 ppm für eine -CO-CH_2-Gruppe ohne vicinalen Kopplungspartner (C-3), also für die Formel **3a**.

Bei den so dargestellten Azepinonen **3** ist wegen der -HN-CO-Gruppierung und der Fixierung der 1,3-diaxialen Ringverknüpfung eine starre Sessel- oder Wannenform (**3bA** bzw. **3bB**) zu erwarten.

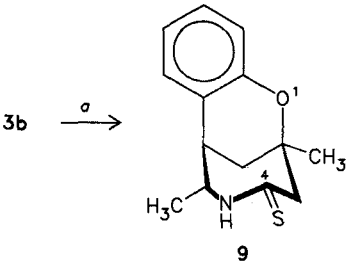


3b A



3b B

In den ^{1}H-NMR-Spektren der Methylderivate **3b** und **3c** spricht das H-6-Signalmuster (m, nach D_2O-Zugabe q) für eine Kopplung mit benachbarten NH- und CH_3-Gruppen. Der *Karplus*-Beziehung zufolge läßt das auf eine Sesselkonformation (mit äquatorialer Methylgruppe in 6-Position) schließen, da nur so ein Diederwinkel von etwa 90° gebildet wird, wie das Raummodell zeigt. Einen zusätzlichen Strukturbeweis liefert das aus **3b** mit *Lawesson's* Reagenz[7] gebildete Thiolactam **9**: Im ^{1}H-NMR-Spektrum ist neben dem veränderten Signalmuster der C-3-Protonen (3.1 und 3.75 ppm, 2d, $^2J_{3a,e} = 15$ Hz) das für die Sesselform charakteristische H-6-Kopplungsmuster zu erkennen, das im Doppelresonanzexperiment (Einstrahlen bei 1.5 ppm, Entkopplung der CH_3-Gruppe) zum Singulett (4.02 ppm) wird.

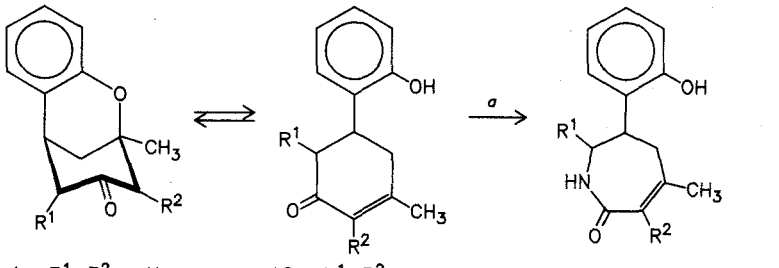


9

a: Lawessons Reag.

Beim Aufarbeiten der mit **4a** bzw. **4b** und HN_3 entstandenen Reaktionsansätze erhielten wir neben **3a** und **3b** bzw. **5** die Tetrahydro-2-azepinone **11a** bzw. **11b**. Da bei den Lactamen **3** eine Retro-Michaeladdition weniger wahrscheinlich ist als bei den Ketonen **10**, ist anzunehmen, daß **11a** und **11b** aus dem Cyclohexenonderivaten **10a** und **10b** entstanden sind. Dafür spricht auch, daß sich das Tetrahydroazepinon **11b** ohne Schwierigkeiten aus dem Cyclohexanon **10c**[5] gewinnen ließ. Die Umsetzungen verliefen regioselektiv, Acylenamin-Bildung wurde dabei nicht beobachtet.

Die Lactame **3a** und **3b** sowie **5** ließen sich mit $LiAlH_4$ in guten Ausbeuten zu den Perhydroazepinen **6a** und **6b** sowie **8a** reduzieren. Das Methoxylderivat **3c** reagierte unter diesen Bedingungen nicht und konnte erst nach Zusatz von $AlCl_3$ und Verlängern der Reaktionszeit in das Amin **6c** übergeführt werden. Besser als die aufwendige Trennung der Lactame **3a** und **5** mit anschließender Reduktion verlief die Reduktion des Lactamgemischs mit nachfolgender chromatographischer Trennung der Amine **6a** und **8a** (sc oder mit dem Chromatotron).



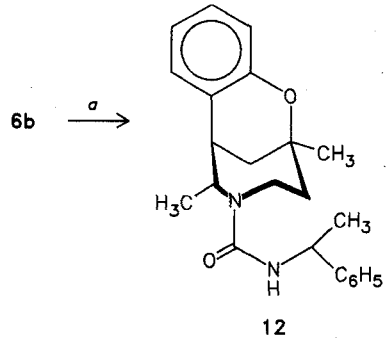
4a: R^1, R^2 = H
b: R^1 = CH_3, R^2 = H

10a: R^1, R^2 = H
b: R^1 = CH_3, R^2 = H
c: R^1 = H, R^2 = CH_3[5]

11a, b, c, R^1, R^2 wie bei **10**

a: NaN_3, H_2SO_4, CH_3COOH

Die Amine **6a, 6b** und **8a** ließen sich mit Formaldehyd und Ameisensäure[8] zu den N-Methylderivaten **6d, 6e** und **8b** umsetzen. **6b** reagierte mit 1-Phenyl-ethylisocyanat zum Harnstoff **12**.



12

a: 1-Phenyl-ethyl-isocyanat

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung, Frau *K. Fritsch* für die engagierte Mitarbeit beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Substanzen **4a, b** und **c**, **7a, b** und **c** sowie **10c**: Lit.[5]

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Lactame **3a, b, c** *und* **5** *sowie* **10a, b** *und* **c:**

45 mmol Keton und 62 mmol Natriumazid wurden in 33 ml Eisessig tropfenweise mit 6.6 ml konz. H_2SO_4 versetzt. Nach Aufhören des Schäumens und Zugabe weiterer 10 ml Eisessig wurde 20 min bei Raumtemp. und 2–3 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde vorsichtig in 350 ml 10 proz. Na_2CO_3-Lösung gegeben, mit Diethylether ausgeschüttelt, der Extrakt mit wenig 2N-NaOH gewaschen, getrocknet und i.Vak. einrotiert (= Fraktion 1). Die gesammelten wäßrigen Auszüge wurden neutralisiert, mit Diethylether extrahiert und der Extrakt eingedampft (= Fraktion 2).

5H-2,3,6,7-Tetrahydro-2-methyl-2,7-methano-1,4-benzoxazonin-5-on **(5)**

Aus **4a** nach oben angegebener Vorschrift: Fraktion 1 (5.08 g **3a + 5** = 52 %) wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, bis im ^{1}H-NMR Spektrum nur noch ein Methylsignal zu erkennen war. Farblose Kristalle, Schmp. 165 °C. – $C_{13}H_{15}NO_2$ (217.3) Ber. C 71.8 H 6.96 N 6.4 Gef. C 71.7 H 6.91 N 6.4 Mol.-Masse 217 (ms). – IR (KBr): 1650, 1580 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.4 (s, 3H), 2.1 (d, J = 3 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.1–3.4 (m, 3H), 6.05 (m, 1H, H/D-Tausch), 6.7–7.3 (m, 4H).

4H-2,3,6,7-Tetrahydro-2-methyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin-4-on **(3a)**

Aus **4a** nach oben angegebener Vorschrift: Die bei **5** erhaltene Mutterlauge, (Ethylacetat) wurde eingeengt und der Niederschlag mehrere Male aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 146 °C. – $C_{13}H_{15}NO_2$ (217.3) Ber. C 71.8 H 6.96 N 6.4 Gef. C 71.6 H 6.92 N 6.4 Mol.-Masse 217 (ms). – IR (KBr): 1650, 1580 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.5 (s, 3H), 2.1 (d, J = 3 Hz, 2H), 2.8 (s, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 6.0 (m, 1H, H/D-Tausch), 6.7–7.35 (m, 4H).

4H-2,3,6,7-Tetrahydro-2,6-Dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin-4-on **(3b)**

Aus **4b** wie oben angegeben: Fraktion 1 wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 164 °C, Ausb. 6.34 g (61 %). – $C_{14}H_{17}NO_2$ (231.3) Ber. C 72.7 H 7.41 N 6.0 Gef. C 73.0 H 7.14 N 6.0 Mol.-Masse 231 (ms). – IR (KBr): 1650, 1580 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.3 (d, J = 7 Hz, 3H); 1.45 (s, 3H), 2.15 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 5.2 (m, 1H, H/D-Tausch), 6.7–7.35 (m, 4H).

4H-2,3,6,7-Tetrahydro-9-methoxy-2,6-dimethyl-2,7-methano-1.5-benzoxazonin-4-on **(3c)**

Aus **4c** wie oben angegeben: Fraktion 1 wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 194 °C, Ausb. 8.25 g (70.2 %). – $C_{15}H_{19}NO_3$ (261.3) Ber. C 68.9 H 7.33 N 5.3 Gef. C 69.12 H 7.15 N 5.4 Mol.-Masse 261 (ms). – IR (KBr): 1655 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.3 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.4 (s, 3H), 2.15 (d, J = 4 Hz, 2H), 2.8 (s, 2H), 2.85–8 m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 5.45 (m, 1H, H/D-Tausch), 6.55 (m, 2H), 6.8 (d, J = 2 Hz, 2H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2-methyl-2,7-methano-1,4-benzoxazonin **(8a)**

Zu 1.75 g (47 mmol) $LiAlH_4$ m 20 ml absol. THF ließ man unter Rühren und Kühlen 1.08 (5 mmol) **5** in 25 ml THF tropfen. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. und 3 h Rückflußsieden wurden 10 ml H_2O zugetropft. Dann wurde filtriert, das Filtrat i. Vak. einrotiert und kugelrohrdestilliert. Farblose Flüssigkeit, $Sdp_{0.001}$ 120 °C, Ausb. 0.79 g (77.5 %). – $C_{13}H_{17}NO$ (203.3) Ber. C 76.8 H 8.43 N 6.9 Gef. C 76.7 H 8.51 N 6.9 Mol.-Masse 203 (ms). – IR (NaCl): 1590 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.4 (s, 3H), 1.67 (s, breit, 1H, H/D-Tausch), 1.8–2.2 (m, 4H), 2.65–3.3 (m, 3H), 2.95 (s, 2H), 6.7–7.3 (m, 3H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2-methyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin **(6a)**

1.08 g (5 mmol) **3a** wurden wie bei **8a** beschrieben umgesetzt. Farblose Flüssigkeit, Sp 0.001 120 °C (Kugelrohr), Ausb. 0.73 (74 %). – $C_{13}H_{17}NO$ (203.3) Ber. C 76.8 H 8.43 N 6.9; Gef. C 76.5 H 59 N 7.1 Mol.-Masse 203 (ms). – IR (NaCl): 1590 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.5 (s, 3H), 1.73 (s, breit, 1H, H/D-Tausch), 1.9 (t, J = 5 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.6–3.4 (m, 5H), 6.75–7.35 (m, 4H). – Trennung von **8a** und **6a**: 1.08 (5 mmol) des Gemischs **5** und **3a** wurden, wie bei **8a** beschrieben umgesetzt. Dann wurde sc getrennt (Kieselgel 60 (Merck), $CHCl_3$/Methanol 8:2, Fraktionen zu 15 ml): Nach 300 ml Vorlauf Fraktionen 6–18 = 320 mg **8a**, Fraktionen 19–45 = 190 mg **6a**.

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,6-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin **(6b)**

1.15 g (5 mmol) **3b** wurden wie bei **8a** beschrieben umgesetzt. Farblose Flüssigkeit, $Sdp_{0.005}$ 145 °C (Kugelrohr), Ausb. 0.69 g (63.5 %). – $C_{14}H_{19}NO$ (217.3) Ber. C 77.4 H 8.81 N 6.4 Gef. C 77.3 H 9.02 N 6.3 Mol.-Masse 217 (ms). – IR (NaCl); 1490 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25 (s, J = 7 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.5 (s, breit, 1H, H/D-Tausch), 1.85–2.25 (m, 4H), 2.7–3.3 (m, 4H), 6.7–7.35 (m, 4H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-9-methoxy-2,6-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin **(6c)**

1.3 g (5 mmol) **3c** wurden wie bei **8a** beschrieben umgesetzt, jedoch unter Zusatz von 0.67 g (5 mmol) $AlCl_3$. Es wurde 12 h rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle, Schmp. 61 °C, $Sdp_{0.01}$ 160 °C (Kugelrohr), Ausb. 0.67 g (54.3 %). – $C_{15}H_{21}NO_2$ (247.3) Ber. C 72.8 H 8.56 N 5.6 Gef. C 72.9 H 8.51 N 5.7 Mol.-Masse 247 (ms). – IR (NaCl): 1605 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.2 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.35 (s, breit, 1H, H/D-Tausch), 1.4 (s, 3H), 1.8–2.2 (m, 4H), 2.65–3.2 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 6.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.8 (s, 2H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,4-dimethyl-2,7-methano-1,4-benzoxazonin **(8b)**

Zu einer Lösung von 1.01 g (5 mmol) **8a** in 3 ml Ameisensäure ließ man 6.5 ml Formaldehydlösung (37 %) tropfen und rührte 90 min bei 95 °C. Dann wurde mit NaOH alkalisiert, mit Diethylether ausgeschüttelt, der Extrakt einrotiert und der Rückstand kugelrohrdestilliert. Farblose Flüssigkeit, $Sdp_{0.01}$ 110 °C, Ausb. 1.0 g (92 %). – $C_{14}H_{19}NO$ (217.3) Ber. C 77.4 H 8.81 N 6.4 Gef. C 77.2 H 8.79 N 6.6 Mol.-Masse 217 (ms). – IR (NaCl): 1590 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.5 (s, 3H), 1.8–2.2 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.4–3.2 (m, 5H), 6.7–7.3 (m, 4H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,5-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin **(6d)**

1.01 g (5 mmol) **6a** wurden, wie bei **8b** angegeben, umgesetzt. Farblose Flüssigkeit, $Sdp_{0.01}$ 123 °C, Ausb. 0.93 g (86 %). – $C_{14}H_{19}NO$ (217.3) Ber. C 77.4 H 8.81 N 6.4 Gef. C 77.2 H 8.86 N 6.6 Mol.-Masse 217 (ms). – IR (NaCl): 1590 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.45 (s, 3H), 1.75–2.2 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.35–2.6 (m, 2H), 2.8–3.3 (m, 1H), 2.9 (m, zentr., 2H) 6.7–7.3 (m, 4H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,5,6-trimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin **(6e)**

1.08 g 5 mmol **6b** wurden wie bei **8b** angegeben umgesetzt. Farblose Flüssigkeit, $Sp_{0.01}$ 120 °C, Ausb. 0.94 g (82 %). – $C_{15}H_{21}NO$ (231.3) Ber. C 77.9 H 9.15 N 6.0 Gef. C 77.8 H 9.24 N 6.1 Mol.-Masse 231 (ms). – IR

(NaCl): 1590 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.28 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.4 (s, 3H), 1.8–2.2 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.4–3.1 (m, 4H), 6.7–7.35 (m, 4H).

4H-2,3,6,7-Tetrahydro-2,6-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin-4-thion **(9)**

1.15 g (5 mmol) **3b** wurden mit 2.5 mmol 1.01 g (*Lawesson*-Reagenz[7]) in 5 ml HMPA 2 h bei 100 °C erhitzt. Anschließend ließ man abkühlen, gab 20 ml Wasser zu und kristallisierte das abgeschiedene Produkt aus Ethylacetat um. Farblose Kristalle, Schmp. 198 °C, Ausb. 1.12 g (92 %). – $C_{14}H_{17}NOS$ (247.4) Ber. C 68.0 H 6.93 N 5.6 S 12.9 Gef. C 68.0 H 6.84 N 5.7 S 12.8 Mol.-Masse 247 (ms). – IR (KBr): 1590 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.45 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.15 (d, J = 4 Hz, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.0 (q, J = 8 Hz, 1H), 6.75–7.3 (m, 4H).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-6-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-azepin-2(1H)-on **(11a)**

Aus **4a** nach der angegebenen Vorschrift: Die getrocknete Fraktion 2 wurde i. Vak. einrotiert und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp, 187 °C, Ausb. 2.05 g (21 %). – $C_{13}H_{15}NO_2$ (217.3) Ber. C 71.8 H 6.96 N 6.4 Gef. C 71.5 H 7.02 N 6.5 Mol.-Masse 217 (ms). – IR (KBr): 3280, 1660, 1610, 1590 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.8 (s, 3H), 2.6 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.5–4.1 (m, 3H), 6.1 (s, 1H), 6.8–7.4 (m, 4H), 8.7 (m, 1H, H/D-Tausch).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-6-(2-Hydroxyphenyl) 4,7-imethyl-azepin-2(1H)-on **(11b)**

Aus **4b** nach der angegebenen Vorschrift: Die getrocknete Fraktion 2 wurde i. Vak. einrotiert und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 173 °C, Ausb. 0.42 g (4 %). – $C_{14}H_{17}NO_2$ (231.3) Ber. C 72.7 H 7.41 N 6.0 Gef. C 72.7 H 7.37 N 6.1 Mol.-Masse 231 (ms). – IR (KBr): 1645, 1610, 1590 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (Pyridin-d5): 1.3 (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.45 (dd, J = 16/4 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 15/6 Hz, 1H), 3.6–4.4 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.85–7.55 (m, 4H), 8.45 (m, 1H, H/D-Tausch), 11.5 (m, 1H, H/D-Tausch).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-6-(2-hydroxyphenyl)-3,4-dimethyl-azepin-2-(1H)-on **(11c)**

Zu 45 mmol **10c** und 62 mmol NaN_3 in 70 ml Eisessig ließ man unter Kühlung 6.6 ml H_2SO_4 conc. tropfen. Dann wurde 1 h bei 50 °C gerührt, nochmal 62 mmol NaN_3 und 6.6 ml Eisessig zugegeben und wieder 1 h bei 50 °C gerührt. Es wurde dann vorsichtig zu 350 ml einer 10proz. Na_2CO_3-Lösung gegeben, mit Diethylether ausgeschüttelt und der Extrakt i.Vak. einrotiert. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 188 °C, Ausb. 4.85 g (46.7 %). $C_{14}H_{17}NO_2$ (231.3) Ber. C 72.7 H 7.41 N 6.0 Gef. C 72.4 H 7.39 N 6.3 Mol.-Masse 231 (ms). – IR (KBr): 1645, 1610, 1600 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (Pyridin-d_5): 1.8 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.62 (dd, J = 6.5 Hz, 5.5 Hz, 1H), 2.6 (dd, J = 14 Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.55 (t, 2H), 4.15 (m, 1H), 6.85–7.3 (m, 4H), 8.75 (m, 1H), 11.5 (m, 1H).

5-(2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,6-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin-yl)-N-(1-phenylethyl)-carboxamid **(12)**

Zu 0.43 g (2 mmol) **6b** in 5 ml absol. Ethanol wurden unter N_2 0.31 g (22 mmol) Phenylethylisocyanat gegeben. Dann wurde bei Raumtemp. 30 min gerührt, i. Vak. einrotiert und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 45–48 °C, Ausb. 0.64 g (88 %). – $C_{23}H_{28}N_2O_2$ (364.5) Ber. C 75.8 H 7.74 N 7.7 Gef. C 75.8 H 7.81 N 7.6 Mol.-Masse 364 (ms). – IR (KBr): 1620, 1580 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.2 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.5 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.8–2.2 (m, 4H), 2.9–3.5 (m, 2H), 4.0–4.7 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.7–7.5 (m, 9H).

Literatur

1 123. Mitt. über Untersuchungen an Pyranderivaten; 122. Mitt. F. Eiden und M. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) *320*, 1099 (1987).

2 A. F. Casy and R. T. Parfitt, Opioid Analytics, Plenum Press, New York and London 1986; G. R. Lenz, S. M. Evans, D. E. Walters, and A. J. Hopfinger, Opiates, Academic Press Inc., Orlando San Diego 1986; M. A. Eissenstat and W. F. Michne, CRC-Handbook of CNS-Agents (M. Verderame), CRC Press, Florida 1986.

3 Z. B. CNS-Agents in Annual Reports in Medical Chemistry Vol. 15–20, Herausg. D. M. Bailey, Academic Press Inc. Orlando San Diego 1980–1985.

4 F. Eiden und M. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) *320*, 130 (1987).

5 F. Eiden und P. Gmeiner, Arch. Pharm. (Weinheim) *320*, 213 (1987).

6 K. F. Schmidt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *57*, 704 (1924); J. Krapcho und C. F. Turk, J. Med. Chem. *9*, 191 (1966).

7 S. O. Lawesson, S. Scheibye und B. S. Pedersen, Bull. Soc. Chim. Belg. *87*, 223 (1978).

8 F. Möller und R. Schröter in Houben-Weyl-Müller, Methoden der Organishen Chemie, *11/1* S. 648, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

[Ph 403]