

	Inhalt	Contents	
<i>Younes Mansour I., Abbas Hessian H., and Metwally Saoud A.</i>	1191	Synthese des [1,2,4]Triazolo[3',4':3,4] [1,2,4]triazino[5,6-b]indols, des Tetrazolo[5',1':3,4][1,2,4]triazino[5,6-b]indols und ihrer Derivate	► Synthesis of [1,2,4]Triazolo[3',4':3,4] [1,2,4]triazino[5,6-b]indole, Tetrazolo[5',1':3,4][1,2,4]triazino[5,6-b]indole and their Derivatives
<i>Younes Mansour I., Abdel-Alim Abdel-Alim M., Abbas, Hessian H., and Metwally Saoud A.</i>	1196	Synthese von [1,2,4]Triazolo[3',4':3,4] [1,2,4]Triazino[5,6-b]indolen und 3-substituierten 5-Ethyl-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indolen	► Synthesis of [1,2,4]Triazolo[3',4':3,4] [1,2,4]Triazino[5,6-b]indole Derivatives and 3-Substituted 5-Ethyl-5H-1,2,4-triazino[5,6-b] indole
<i>Lehmann Jochen und Pohl Ursula</i>	1202	► Lactone, 16. Mitt.: Synthese von 4,9-Dihydroprano[3,4-b]indol-1(3H)-onen aus $\alpha$ -Ethoxalyl- $\delta$ -valerolacton	Lactones, XVI: Synthesis of 4,9-Dihydroprano[3,4-b]indol-1(3H)-ones from $\alpha$ -Ethoxalyl- $\delta$ -valerolactone
<i>Meise Werner und Südkamp Brigitte</i>	1210	► Imidactone, I: <i>N</i> -(2-Phenylethyl)-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-imine	Imidolactones, I: <i>N</i> -(2-Phenylethyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-imines
<i>Heinisch Gottfried und Laßnigg Doris</i>	1222	► Beiträge zur Chemie des Pyridazinsystems, 34. Mitt.: Synthese neuer Diaza-Analoga des Acridons, Xanthons und Thioxanthons aus 3,4-disubstituierten Pyridazinen	Pyridazine Chemistry XXXIV: Synthesis of Novel Diaza Analogues of Acridone, Xanthone and Thioxanthone from 3,4-Disubstituted Pyridazines
<i>Ead Hamed A., Abdallah Sanaa O., Kassab Nazmi A., Metwalli Nadia H., and Saleh Yosry E. Saleh</i>	1227	Reaktionen mit 5-Ethoxymethylthiazolidin-2,4-dion-Derivaten und ihre biologische Wirksamkeit	► 5-(Ethoxymethylene)thiazolidine-2,4-dione Derivatives: Reactions and Biological Activities
<i>Rehse Klaus, Lükens Ute und Claus Gudrun</i>	1233	► Antiaggregatorische und anticoagulante Eigenschaften von Oligoaminen, 7. Mitt.: Benzol-1,3,5-trialkanamine	Platelet Aggregation Inhibiting and Anticoagulant Effects of Oligoamines, VII: Benzene-1,3,5-trialkanamines
<i>Duchstein Hans-Jürgen, Fenner Helmut und Bauch Werner</i>	1238	► Photochemische Reaktivität von 5-Desazaflaviniumsalzen und 5-Desazaflavinen – ein Vergleich	Photochemical Reactivities of 5-Deazaflavinium Salts and 5-Deazaflavins
<i>Willems Michael</i>	1245	Umwandlung von Secoiridoid-Glukosiden in Pyridin-Alkaloide	► Transformation of Secoiridoid Glucosides to Pyridine Alkaloids
<i>Gracza L. und Ruff P.</i>	1249	► Biochemisch-pharmakologische Untersuchungen pflanzlicher Arzneistoffe, 3. Mitt.: Hemmwirkung von Phenylpropan-derivaten auf eine esterolytische Protease in vitro	Biochemical-pharmacological Investigations of Medicinal Agents of Plant Origin, III: Inhibition of an Esterolytic Protease by Derivatives of Phenylpropane in vitro
<i>Wanner Klaus Th. und Kärtner Annerose</i>	1253	► Asymmetrische $\alpha$ -Amidoalkylierung: Synthesen enantiomerenreiner $\alpha$ -substituierter Piperidine mit 1-Camphanoyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin	Asymmetric $\alpha$ -Amidoalkylation: Syntheses of Enantiomerically Pure $\alpha$ -Substituted Piperidines with 1-Camphanoyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine
<i>Heinisch Gottfried, Holzer Wolfgang und Huber Thierry</i>	1267	► Beiträge zur Chemie des Pyrazolsystems, 1. Mitt.: Ein effizienter Zugang zu Aryl- oder Benzyl-4-pyrazolylketonen und -carbinolen	Pyrazole Chemistry I: Efficient Syntheses of Aryl or Benzyl 4-Pyrazolyl Ketones and Carbinols
<i>Rücker Gerhard, Neugebauer Martina, Neugebauer Michael und Heiden Paul-G.</i>	1272	► Zur chemischen Stabilität des Fenetyllins	Chemical Stability of Fenetylline
<b>Kurzmitteilungen</b>		<b>Short Communications</b>	
<i>Chern Ji-Wang, Liu Kang-Chien, Shish, Fang-Jy, and Chan Chao-Han</i>	1276	Reaktion von Anthranilamid mit Isothiocyanat: Eine Eintopf-Synthese von 2,3-Dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin-5-on	► Reaction of Anthranilamide with Isothiocyanate: A One-pot Synthesis of 2,3-Dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one
<i>Dannhardt Gerd und Debaerdemaeker Tony</i>	1278	► Kristallstruktur von 2-(p-Chlorbenzoyl)-6,6,7a-trimethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-on	Crystal Structure of 2-(4-Chlorobenzoyl)-6,6,7a-trimethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydropyrrolo[2,1-b]thiazol-3-one
<i>Ghabrial Sami S., and Abdelhamid Abdou O.</i>	1281	Umsetzungen mit Maleinimiden: Synthese neuer Pyrrolo[3,4-d]isoxazol-Derivate	► Reactions with Maleimides V: Synthesis of New Pyrrolo[3,4-d]isoxazole Derivatives
<i>Rehse Klaus und Kämpfe Michael</i>	1283	► Rotamerie bei Trinitrosaminen	Rotamers of Trinitrosamines
		► Publikationssprache	► Language of Publication

# Archiv der Pharmazie

Zeitschrift für chemische,  
biologische und technologische Aspekte  
der Arzneimittelforschung,  
gegründet 1822

**12**

Band 320

Arch. Pharm.  
(Weinheim)

Dezember 1987



## Archiv der Pharmazie

Herausgegeben von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft mit Unterstützung der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände - ABDA durch

W. Wiegrebe, Regensburg (Schriftleiter)

H. P. T. Ammon, Tübingen

F. Eiden, München

A. W. Frahm, Bonn

R. Hänsel, Berlin

K. Hartke, Marburg/L.

J. Knabe, Saarbrücken

H. König, Ludwigshafen

H. Möhrle, Düsseldorf

E. Mutschler, Frankfurt/M.

A. Nahrstedt, Münster

H. Oelschläger, Frankfurt/M.

H. J. Roth, Tübingen

H. Rupprecht, Regensburg

G. Seitz, Marburg

J. Thesing, Darmstadt

K. Thoma, München

**SCHRIFTFLEITUNG:** Prof. Dr. W. Wiegrebe, Pharmazeutisches Institut der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, Postfach 397, D-8400 Regensburg.

---

**Hinweis der Redaktion:** Das Archiv der Pharmazie enthält Originalmitteilungen aus allen Gebieten der Pharmazeutischen Wissenschaften. Die Autoren werden gebeten, die Beiträge möglichst kurz abzufassen und dem Text eine straffe Zusammenfassung des Inhalts in deutscher und in englischer Sprache (mit englischem Titel) voranzustellen. Kostenlos veröffentlicht werden nur Manuskripte, die auf 8 Druckseiten untergebracht werden können. 8 Druckseiten entsprechen etwa 16 Schreibmaschinenseiten DIN A4 (30 Zeilen, 50 Anschläge, Rand 5 cm rechts) incl. Tabellen, Zeichnungen und Spektren. Für jede zusätzliche Druckseite werden dem Autor 60,— DM in Rechnung gestellt. Kurzmitteilungen (incl. Formeln und Abbildungen insgesamt 4 Schreibmaschinenseiten), die keiner weiteren Publikation bedürfen, werden außerhalb der Reihe veröffentlicht. — Grundsätzlich werden nur Arbeiten angenommen, die bisher nicht veröffentlicht worden sind. Der Autor muß das alleinige Urheberrecht besitzen. Mit der Annahme des Manuskripts durch die Redaktion überträgt er der VCH Verlagsgesellschaft mbH das ausschließliche Nutzungsrecht, insbesondere das Recht der Vervielfältigung wie Fotokopie, Mikrofilm — oder mit irgendeinem anderen Verfahren — oder das Manuskript in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache zu übergeben oder zu übersetzen (auch in andere Sprachen).

Eine Anweisung zur Abfassung von Manuskripten kann von der VCH Verlagsgesellschaft mbH bezogen werden. Es wird gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betreffenden Beitrages.

Zeitschriftenzitate sind abzukürzen nach den Angaben in „Bibliographic Guide for Editors & Authors“, herausgegeben von der American Chemical Society, 1974.

Manuskripte sind zu senden an Prof. Dr. W. Wiegrebe, Universität, Postfach 397, D-8400 Regensburg.

---

**Erscheinungsweise:** monatlich. **Jahresbezugspreis:** 440,00 DM, Einzelheft 45,00 DM (**1988: 470,00 DM bzw. 48,00 DM**), zuzüglich Versandkosten. In diesen Preisen ist die gesetzliche Mehrwertsteuer enthalten. Die Mitglieder der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft erhalten die Zeitschrift für 190,00 DM (**1988: 256,00 DM**), zuzüglich Versandkosten.



Verlag und Anzeigenabteilung: VCH Verlagsgesellschaft, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim, Telefon: (06201) 602-0, Telex: 465516 vchwh d, Telefax (06201) 602328. **Bestellungen** richten Sie bitte an Ihre Fachbuchhandlung oder unmittelbar an den Verlag. Abbestellungen nur bis spätestens 3 Monate vor Ablauf des Kalenderjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort: D-6940 Weinheim. Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. **Anzeigen** nach besonderem Tarif. Beilagen nach Vereinbarung.

**For the USA and Canada:** Published monthly by VCH Publishers, Inc., 303 N.W. 12th Avenue, Deerfield Beach FL 33442-1788; Telex 5 101 011 104 VCHPUB; Telefax (305) 428-8201; Telephone (305) 428-5566 or (800) 422-8824. Second-class postage paid at Deerfield Beach FL 33441. Annual subscription price: US \$ 244.00 (**1988: US \$ 299.00**) including postage and handling charges. — Printed in the Federal Republic of Germany.

**U.S. Postmaster:** Send address changes to VCH Publishers, Inc., 303 N.W. 12th Avenue, Deerfield Beach FL 33442-1788.

---

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1253–1267 (1987)

### Asymmetrische $\alpha$ -Amidoalkylierung<sup>1)</sup>

## Synthesen enantiomerenreiner $\alpha$ -substituierter Piperidine mit 1-Camphanoyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin

Klaus Th. Wanner\* und Annerose Kärtner

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

Eingegangen am 6. April 1977

---

In einer neuartigen, asymmetrischen Synthese wird das homochirale Enamid **1** diastereoselektiv mit den Silylenolthern **5a–c** zu den Amidoalkylierungsprodukte **6/7a–c** verknüpft, die für die Gewinnung enantiomerenreiner in  $\alpha$ -Stellung *R*- und *S*-konfigurierter Piperidinalkohole **9**, des Piperidinketons **13**, der (*R*)-Homopipicolinsäure **12R** und des Alkaloids (+)-Sedamin **10RR** eingesetzt werden.

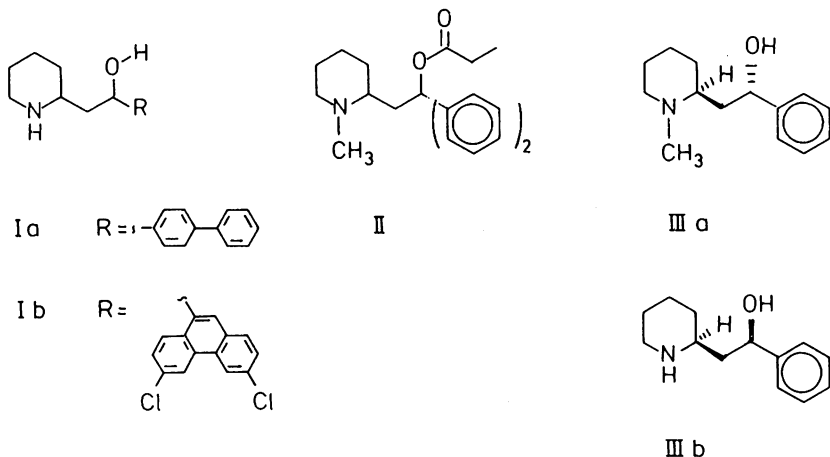
### Asymmetric $\alpha$ -Amidoalkylation.

#### Syntheses of Enantiomerically Pure $\alpha$ -Substituted Piperidines with 1-Camphanoyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine

In a novel asymmetric synthesis the homochiral enamide **1** is coupled with the silyl enol ethers **5a–c** in a diastereoselective fashion to afford the amidoalkylation products **6/7a–c**. These are employed in the synthesis of enantiomerically pure, in  $\alpha$ -position *R*- and *S*-configured piperidine alcohols **9**, the piperidine ketone **13**, (*R*)-homopipicolinic acid **12R** and the alkaloid (+)-sedamine **10RR**.

---

2-Piperidylethanol ist als Strukturelement in Substanzen mit pharmakologischen Wirkungen weit verbreitet und kommt z. B. in dem Blutplättchenaggregationshemmer<sup>2)</sup> **1a**, dem Antimalariamittel<sup>3)</sup> **1b** und dem ausführlich untersuchten Analgetikum **II**<sup>4)</sup> vor. Auch in Naturstoffen wie (–)-Sedamin (**IIIa**)<sup>5)</sup> aus *Sedum acre* und (+)-Noralloosedamin<sup>6a)</sup> (**IIIb**) aus *Lobelia inflata* ist es anzutreffen.



Die katalytische Hydrierung von 2-Pyridylethanol<sup>6a)</sup> und die Addition reaktiver Methylenketon-Einheiten an trimeres  $\Delta^1$ -Piperidein<sup>7)</sup> mit nachfolgender Carbonylreduktion sind erprobte Strategien in der Synthese der 2-Piperidylethanol. Als relativ neu ist die  $\alpha$ -Amidoalkylierung mit  $\alpha$ -Methoxyamiden anzusehen<sup>8)</sup>.

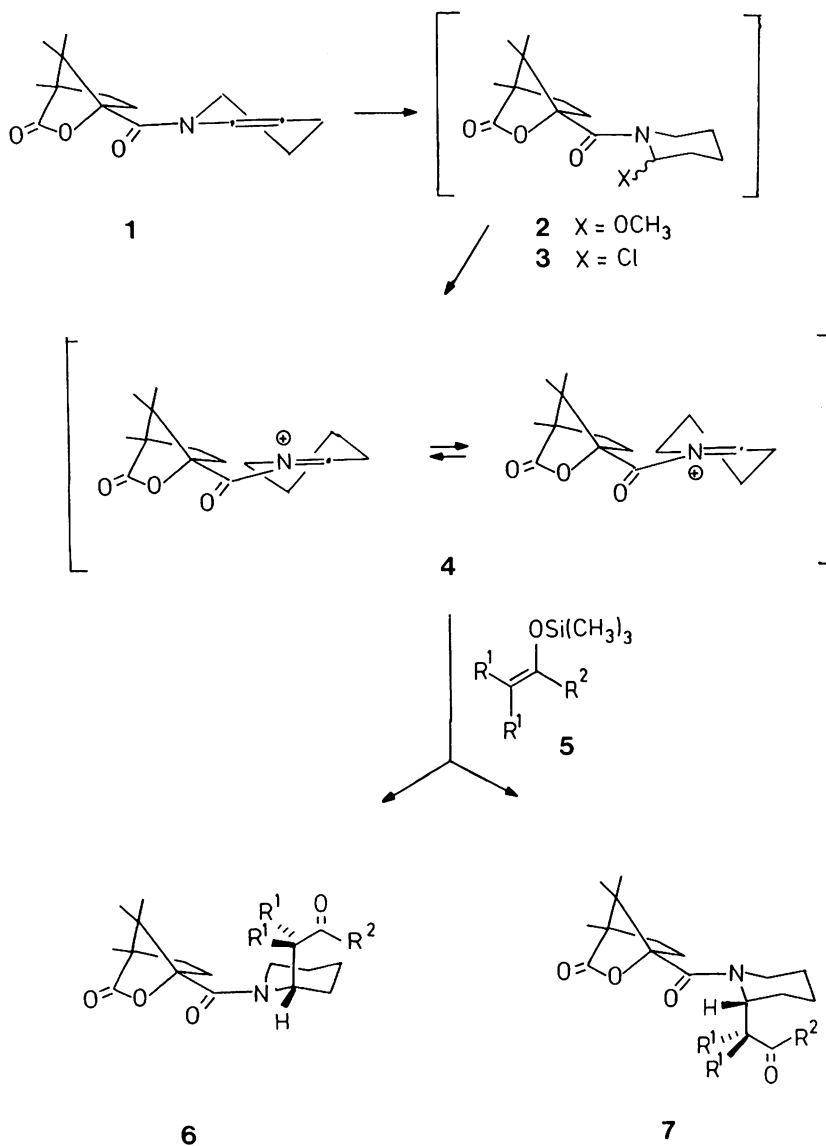
Allen Methoden ist gemeinsam, daß die absolute Konfiguration am C-2 des Piperidinringes – sofern kein weiteres stereogenes Zentrum im Heterocyclus vorhanden<sup>9)</sup> – nicht und die relative Konfiguration beider Chiralitätszentren (C-2 des Piperidinringes und Benzyl-C) nur bedingt kontrollierbar ist, weshalb im Ergebnis diastereomere Racemate anfallen.

Mit der Pd-C katalysierten Doppelbindungsisomerisierung von Allylaminen wurde ein einfacher Zugang zu cyclischen Enamiden<sup>10)</sup> entdeckt, die sich als elektrophile  $\alpha$ -Amidoalkylierungsmittel eignen können<sup>11)</sup>. Das Enamid **1** z. B. ist problemlos in 20 g Mengen zu gewinnen<sup>10)</sup>. Mit seiner Darstellung verfolgen wir die Entwicklung einer neuartigen asymmetrischen Synthese, die auf dem Konzept der kationischen  $\alpha$ -Amidoalkylierung beruht. Dabei soll der homochirale Acylsubstituent als Hilfsgruppe fungieren und möglichst hohe asymmetrische Induktion bewirken. Die **6/7**-Relation ist das Maß der Stereoselektion, und aus dem Produkt sollten sich konventionell (SC, Kristallisation) enantiomerenreine Diastereomere (**6**, **7**) gewinnen lassen.

Es war geplant, MeOH an **1** zu addieren und das  $\alpha$ -Methoxyamid **2** ( $X = \text{OCH}_3$ ) in Gegenwart von Lewissäuren mit Nucleophilen, wie Silylenolethern, umzusetzen.

Die säurekatalysierte MeOH-Addition an **1** verlief anfangs erwartungsgemäß; das Reaktionsgemisch enthielt neben **1** ein Produkt, **2**. Nach längeren Reaktionszeiten dominierte jedoch ein anderes, nicht näher charakterisiertes Produkt, ein vermutlich durch Ringspaltung von **2** entstandenes Acetal. Jedenfalls waren die Ausbeuten an **2** so gering (4.7%), daß wir diesen Weg verlassen haben.

Die gewünschte stereoselektive Kupplung haben wir schließlich erreicht, indem wir **1** bei  $-78^\circ\text{C}$  erst mit HCl, dann mit  $\text{TiCl}_4$  und schließlich mit dem Silylenolether **5a** zu den Stereoisomeren **6a** und **7a** umsetzten, die durch SC und Kristallisation quantitativ voneinander getrennt und in 11.5 bzw. 47.0proz. Ausbeute isoliert wurden (Tab. 1, Nr. 1). Als Zwischenstufen sind das  $\alpha$ -Chloramid **3** und das Acyliminiumion **4** zu



vermuten. Die Stereoselektivität wurde stets durch liquidchromatographische Analyse des Rohprodukts bestimmt und war mit einem Verhältnis von 35.3/64.7 für **6a** zu **7a** wenig ausgeprägt. In weiteren Experimenten wurde TiCl<sub>4</sub> gegen andere Lewisäuren ausgetauscht. Mit BF<sub>3</sub> (Tab. 1, Nr. 2) und SbCl<sub>5</sub> (Tab. 1, Nr. 3) verringerten sich die Stereoselektivitäten; SnCl<sub>4</sub> (Tab. 1, Nr. 4) hingegen führte zu einem leichten Anstieg (30.7/69.3). Wir fanden, daß die Stereoselektivität sinkt, wenn man die Reihenfol-

Tab. 1: Asymmetrische  $\alpha$ -Amidoalkylierung der Silylenolether 5 unter Verwendung des Enamides 1<sup>a)</sup>

Nr.	Lewissäure	(Äqu.)	Silylenolether			Verhältnis 6/7	6		7	
			5	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		Ausb. (%)	Konf. (C-2)	Ausb. (%)	Konf. (C-2)
1	TiCl <sub>4</sub>	(1.0)	a	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	35.3/64.7	11.5	S	47.0	R
2	BF <sub>3</sub>	(1.0)	a	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	54.3/45.7	—	—	—	—
3	SbCl <sub>5</sub>	(1.0)	a	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	58.8/41.2	—	—	—	—
4	SnCl <sub>4</sub>	(1.05)	a	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30.7/69.3	—	—	—	—
5	SnCl <sub>4</sub> <sup>b)</sup>	(1.2)	a	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	55.7/44.3	—	—	—	—
6	SnCl <sub>4</sub>	(1.05)	b	H	(CCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	23.8/76.2	—	—	—	—
7	TiCl <sub>4</sub>	(1.05)	b	H	(CCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	21.8/78.2	4.9	S	57.9	R
8	TiCl <sub>4</sub>	(1.05)	c	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6.2/93.8	—	—	30.4	—
9	TiCl <sub>4</sub>	(2.0)	c	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	12.1/87.9	0.36	—	—	—

a) Die Reaktionen wurden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in  $\sim 0.1\text{--}0.3$  molarer Konzentration in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durchgeführt. In allen Fällen (außer bei Nr. 5) wurde die Lewissäure vor dem Silylenolether zugegeben.

b) Die Lewissäure wurde nach dem Silylenolether zugegeben.

ge der Reaktanzzugabe vertauscht ( $\text{SnCl}_4$ -Zugabe nach **5a**; Tab. 1, Nr. 5), oder wenn man die Reaktionstemp. erniedrigt ( $-95^\circ\text{C}$ ) oder erhöht ( $-60^\circ\text{C}$ ), den Anteil der Lewisäure ( $\text{SnCl}_4$ ) halbiert oder verdoppelt. Schließlich haben wir auch die nucleophile Komponente variiert. Mit dem Silylenolether **5b** erreichte die Stereoselektivität unter  $\text{SnCl}_4$ -Katalyse ein Verhältnis von 23.8/76.2 (Tab. 1, Nr. 6). Das mit  $\text{TiCl}_4$  erzielte Ergebnis (21.8/78.2; Tab. 1, Nr. 7) war diesmal geringfügig günstiger als das mit  $\text{SnCl}_4$ . Für die Reaktion mit dem sterisch sehr anspruchsvollen Enolsilan **5c** wurde **3** deshalb ebenfalls mit  $\text{TiCl}_4$  aktiviert. Diesmal betrug das Diastereoselektivitätsverhältnis sogar 6.2/93.8 (Tab. 1, Nr. 8) und die Ausbeute an Hauptisomer **7c** 30.4 %. Durch Verwendung von 2.0 Äquivalenten Lewisäure (anstatt 1.05) versuchten wir diese noch zu steigern, büßten aber auch hier einen Teil der Selektivität ein (**6c/7c** = 12.1/87.9, Tab. 1, Nr. 9), ohne einen nennenswerten Zuwachs am Amidoalkylierungsprodukt zu gewinnen.

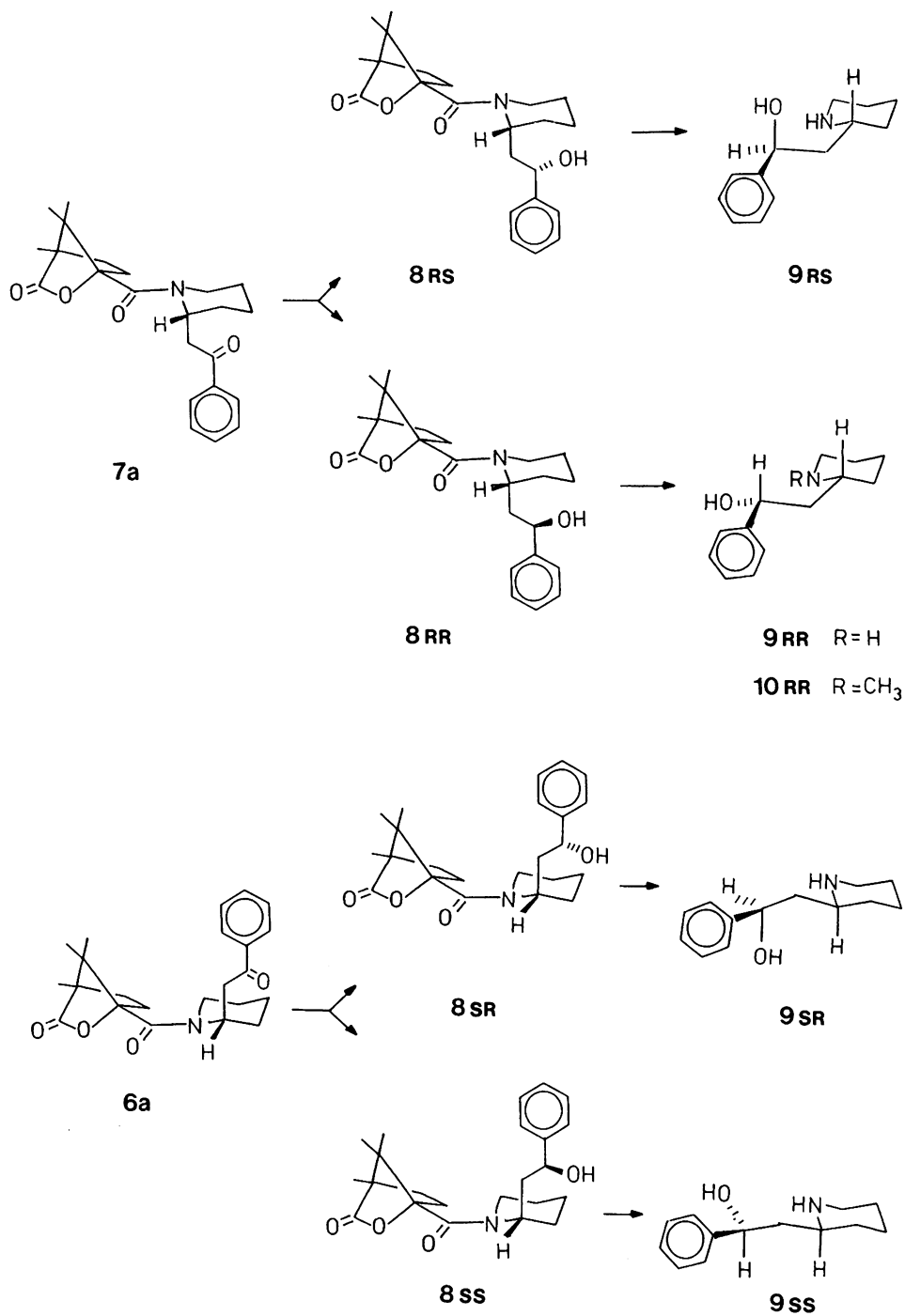
Die in der Tab. 1 aufgeführten Ausbeuten beziehen sich auf durch SC und Umkristallisation getrennte und gereinigte Amidoalkylierungsprodukte in einer Diastereomerenreinheit  $> 99.5\%$  (ausgenommen **6c**, liquidchromatographisch ermittelt). Die einzelnen Diastereomere wurden durch C,H,N-Analyse und  $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und Massenspektroskopie charakterisiert. Die in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Stereoisomere **6** und **7** zu beobachtenden Verdoppelung der Signalzahl (bei ungleicher Intensität) ist nicht etwa auf mangelhafte Trennung von **6** und **7**, sondern auf gehinderte Rotation um die N-C Bindung<sup>13)</sup> zurückzuführen.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **7b** sind für das Methinproton Signale bei 5.04–5.14 ppm (m) und 5.14–5.22 ppm (m) und in dem von **6b** bei 4.78 ppm (d) und 5.00–5.07 ppm (m) zu sehen. Weitere markante Signale bei 4.32 und 4.44 ppm für **7b** bzw. 4.34 und 4.52 ppm für **6b** werden von den äquatorialen Protonen an C-6 des Piperidinringes verursacht, die auch hier im Vergleich zum axial ständigen Proton deutlich entschirmt sind<sup>13b)</sup>. Bisher können wir anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Daten nicht von der in der chiralen Hilfsgruppe gegebenen Chiralität auf die Konfiguration an C-2 des Piperidinringes schließen.

Wie diese Untersuchungen zeigen, sind die  $\alpha$ -Amidoalkylierungsprodukte zur Gewinnung der enantiomerenreinen Naturstoffe **10<sub>RR</sub>** und **9<sub>SR</sub>**, der Aminoalkohole **9<sub>RS</sub>**, **9<sub>RR</sub>**, **9<sub>SS</sub>** und für die Synthese von Homopipicolinsäure **12<sub>R</sub>** und dem Aminoketon **13** geeignet. Das unterstreicht das Potential dieser Methode. Im Falle **6/7a** und **6/7b** stellt sich dabei auch die Konfiguration des neuen Chiralitätszentrums heraus.

Nach Reduktion von **7a** mit  $\text{NaBH}_4$  in EtOH resultierten die isomeren Alkohole **8<sub>RS</sub>** und **8<sub>RR</sub>** zu etwa gleichen Teilen (**8<sub>RS</sub>/8<sub>RR</sub>** = 43/57; liquidchromatographisch bestimmt), die in **8<sub>RS</sub>** (Ausb. 41.7 %) und **8<sub>RR</sub>** (Ausb. 53.2 %) getrennt und mit ethanolscher KOH bzw. mit Tetrabutylammoniumhydroxid in THF, das hier ethanolscher KOH überlegen war, zu den enantiomerenreinen Aminoalkoholen **9<sub>RS</sub>** und **9<sub>RR</sub>** gespalten wurden. Die stereochemische Beziehung der Chiralitätszentren ließ sich an den Kopplungskonstanten der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **9<sub>RS</sub>** und **9<sub>RR</sub>** ablesen. Das Signal des Benzylprotons von **9<sub>RS</sub>** ist in ein Doppeldublett mit  $J = 4/7$  Hz aufgespalten und das von **9<sub>RR</sub>** in ein Doppeldublett mit  $J = 2.5/10.7$  Hz. Diese und die chemischen Verschiebungen stimmen mit den Werten überein, die von *Hootete* et al. für die racemischen Stereoisomere ermittelt wurden<sup>14)</sup>. Damit und durch Vergleich der optischen Drehrichtungen unserer Substanzen mit den authentischer Materialien, die *Schöpf* et al. durch

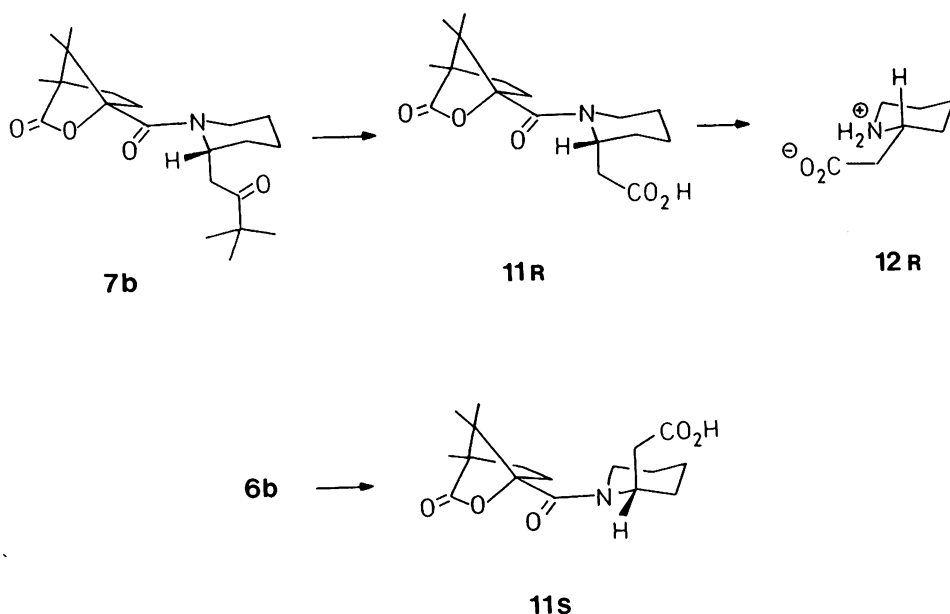




Racematspaltung gewonnen haben<sup>6)</sup>, konnte die absolute Konfiguration geklärt werden. Eines unserer Produkte – den <sup>1</sup>H-NMR-Daten zufolge RS- bzw. SR-konfiguriert (**9<sub>RS</sub>** oder **9<sub>SR</sub>**) – drehte nach links ( $[\alpha]_D^{15} = -28.8^\circ$  in CH<sub>3</sub>OH, Lit.<sup>6)</sup>: **9<sub>RS</sub>**  $[\alpha]_D = -37.0^\circ$  in C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, **9<sub>SR</sub>**  $[\alpha]_D = +37.2^\circ$  in C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) und das andere, dem NMR-Spektrum nach **9<sub>RR</sub>** oder **9<sub>SS</sub>**, nach rechts ( $[\alpha]_D^{15} = +30.6^\circ$  in CH<sub>3</sub>OH; Lit.<sup>6)</sup>: **9<sub>RR</sub>**  $[\alpha]_D = +33.2^\circ$  in CH<sub>3</sub>OH, **9<sub>SS</sub>**  $[\alpha]_D = -32.5^\circ$  in CH<sub>3</sub>OH). Danach muß es sich beim ersten Aminoalkohol um **9<sub>RS</sub>** und beim zweiten um **9<sub>RR</sub>** handeln.

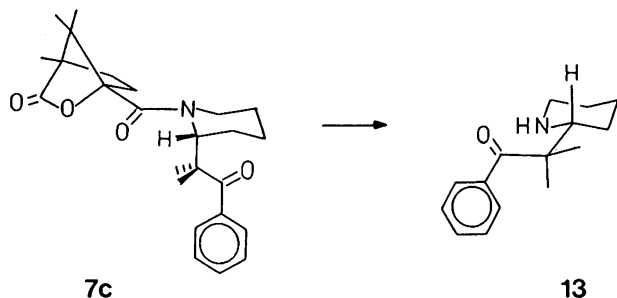
**9<sub>RR</sub>** wurde durch reduktive Aminierung mit CH<sub>2</sub>O/NaCNBH<sub>3</sub> in sehr guten Ausbeuten (93.0 %) in (+)-Sedamin (**10<sub>RR</sub>**) überführt; das Spiegelbild (–)-Sedamin ist ein Inhaltsstoff des Mauerpfeffers, *Sedum acre* L.<sup>5)</sup> Dieser Weg zum (+)-Sedamin – und ebenso der zum (–)-Sedamin (wenn man **1** durch sein Enantiomer ersetzt) – ist attraktiv, zumal man **7a** mit LiAlH<sub>4</sub> in Et<sub>2</sub>O bei –78° ausgeprägt stereoselektiv reduzieren kann (**8<sub>RS</sub>**/**8<sub>RR</sub>** = 8.5/91.5, **8<sub>RR</sub>** 83.7 %).

Bei der Reduktion von **6a** mit NaBH<sub>4</sub> erhielten wir **8<sub>SR</sub>** (Ausb. 44.8 %) und **8<sub>SS</sub>** (Ausb. 49.6 %) wie erwartet zu etwa gleichen Teilen (geschätzt nach DC); sie wurden getrennt und jeweils mit Tetrabutylammoniumhydroxid in THF zu den Aminolen **9<sub>SR</sub>** (Ausb. 80.6 %) und **9<sub>SS</sub>** (Ausb. 70.4 %) gespalten. **9<sub>SR</sub>** ist identisch mit (+)-Norallolosedamin, einem Nebenalkaloid aus *Lobelia inflata* L.<sup>6)</sup>



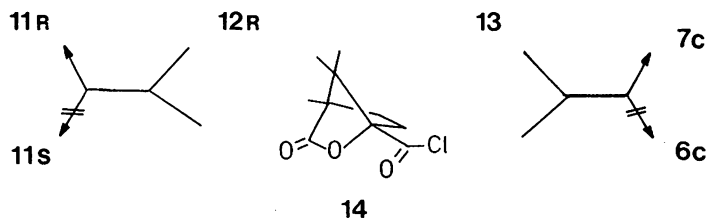
Bei der *Baeyer-Villiger* Oxidation von **7b** mit CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H wurde die N-geschützte Camphanoylhomopipercolinsäure **11<sub>R</sub>** (Ausb. 88.0 %) gebildet. Nach Hydrolyse mit 1.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 95 °C und sc Reinigung isolierten wir die Aminosäure **12<sub>R</sub>** in 90.6 proz. Ausbeute. Die R-Konfiguration ergab sich aus den optischen Drehwerten ( $[\alpha]_{546}$

$= -40.5^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = -37.8^\circ \Rightarrow [\alpha]_D = -36.9^\circ$ ) durch Vergleich mit Literaturdaten<sup>16)</sup> (R:  $[\alpha]_D = -24^\circ$ ; S:  $[\alpha]_D = +29^\circ$ ).



**7c** wurde bei Raumtemp. mit HCl-gesättigtem MeOH zum Aminoketon **13** gespalten. Die in Formel **13** wiedergegebene R-Konfiguration ist unbewiesen, unter Berücksichtigung der Ergebnisse aber am wahrscheinlichsten.

Da die Synthesen von homochiralem Enamid **1** ausgingen und die Reingewinnung der einzelnen diastereomeren Amidoalkylierungsprodukte **6**, **7** einschlossen, kann mit Sicherheit angenommen werden, daß die Endprodukten **9**, **12** und **13** enantiomerenrein sind.



Letzte Zweifel haben wir ausgeräumt, indem wir **12<sub>R</sub>** und **13** mit (-)-Camphansäurechlorid **14** in die Ausgangsprodukte zurückverwandeln. Dabei wurde im ersten Fall dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (360 MHz) zufolge nur **11<sub>R</sub>** gebildet. Ein Kontrollversuch hatte gezeigt, daß die Signale von **11<sub>R</sub>** und **11<sub>S</sub>** im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum klar getrennt werden – **11<sub>S</sub>** hatten wir speziell zu diesem Zweck aus **6b** analog zu **11<sub>R</sub>** synthetisiert. Erwartungsgemäß verlief auch die Reaktion von **13** mit **14**. **7c** war das einzige, liquidchromatographisch nachweisbare Stereoisomer (de > 99.5 %).

Herrn Prof. Dr. F. Eiden danken wir herzlichst für die großzügige Förderung, Herrn Dr. S. Jendrzejewski für NMR-Messungen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

## Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korr.): Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: T-60 und A-60 (Varian), WP 80, AM 360 (Bruker); δ-Skala (ppm), TMS int. Stand.-MS: CH7 (Varian). – IR-Spektren: Acculab 6 (Beckman). Flüssigkeiten als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. – Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0.5-dm-Rohr. – CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus). –

SC: Flash Chromatographie<sup>17)</sup>. – Zentrifugalchromatographie: Chromatotron (Harrison Research), Si 60. – Schutzgas: N<sub>2</sub>. – HPLC-Apparatur: Chromatographiepumpe 6000A, Brechungsindexdetektor R 401, UV-Detektor 440, 254 nm (Waters); LiChroCart®, LiChrosorb®Si60 HPLC-Kartusche (250 mm × 4 mm i. D.) und LiChroCart®, LiChrosorb®Si 60 Kartuschenvorsäule (25 mm × 4 mm i. D., Merck).

*(1S,4R)-1-(2R,S)-2-methoxy-1-piperidylcarbonyl-4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on (2)*

1.05 g (4.0 mmol) **1** und 0.036 g (0.4 mmol) Oxalsäure wurden in 10 ml absol. CH<sub>3</sub>OH 2.5 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. zum Teil abgedampft und das konzentrierte Reaktionsgemisch einer fraktionierten Kristallisation unterworfen. Aus entspr. Kristallfraktionen wurde **2** durch anschließende Zentrifugalchromatographie gewonnen. Farblose Kristalle; Schmp. 87–91° (Pentan), Ausb. 0.055 g (4.7 %). C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (295.4) Ber. C 65.1 H 8.53 N 4.7 Gef. C 65.0 H 8.51 N 4.8 Mol.-Masse 295 (ms). – IR: 1790, 1650, 1435 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.4–2.6 (m, 10H), 3.28 (s, breit, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.65–3.90 (m, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.00–4.55 (m, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 5.59–5.90 (m, n. a. = nicht aufgelöst, 1H, -NCHO).

*$\alpha$ -Amidoalkylierung, Allgemeine Vorschrift*

In absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml je 1 mmol **1**) wurde bei -78° ~ 10 min. HCl eingeleitet. Die HCl-Lösung wurde bei -78° tropfenweise unter Rühren und fortwährendem HCl-Strom mit **1** in absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt (1 mmol/ml). Das HCl-Einleiten wurde noch 10 min fortgesetzt, überschüssiges HCl-Gas durch ein Ölpumpenvakuum entfernt (15–30 min). TiCl<sub>4</sub> wurde (z. T. als Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) zugetropft und die Reaktionsmischung, sofern sie nicht homogen war (festes TiCl<sub>4</sub>), kurzfristig erwärmt. Nach halbstündigem Rühren bei -78° wurde Silylenolether in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben. Nach entspr. Reaktionszeit wurde mit H<sub>2</sub>O hydrolysiert, die saure, wäßrige Phase mit NaHCO<sub>3</sub> etwas abgestumpft und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt und der Rückstand wie angegeben weiterbehandelt.

*(1S, 4R)-1-(2S)-2-(2-oxo-2-phenyl-1-ethyl)-1-piperidylcarbonyl-4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo [2.2.1] heptan-3-on (6a) und (1S, 4R)-1-(2R)-2-(2-oxo-2-phenyl-1-ethyl)-1-piperidylcarbonyl-4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo [2.2.1] heptan-3-on (7a)*

1.315 g (5.0 mmol) **1**, 0.949 g (5.0 mmol) TiCl<sub>4</sub> in 2.0 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.057 g (5.5 mmol) **5a** in 5.0 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 45 min. Der Rückstand wurde sc in **6a**, das zuerst eluiert wird, und **7a** getrennt. Unvollständig Getrenntes wurde erneut chromatographiert (Et<sub>2</sub>O/Hexan = 60/40). Die Isomeren wurden aus Diisopropylether umkristallisiert. **6a**: Farblose Kristalle, Schmp. 98.5–100°, [α]<sub>546</sub> = -17.5°, [α]<sub>578</sub> = -15.5° (c = 0.97, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.22 g (11.5 %). C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (383.5) Ber. C 72.0 H 7.62 N 3.7 Gef. C 72.3 H 7.64 N 3.7 Mol.-Masse 383 (ms). – IR: 1795, 1690, 1620, 1150 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 0.98 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.43–1.80 (m, 7H), 1.83–1.87 (m, 1H), 1.87–2.13 (m, 1H), 2.28–2.42 (m, 1H), 2.78 (t, breit, J = 12.7 Hz, 0.3×1H, -NCH<sub>2</sub>- ax.), 3.07–3.16 (Multiplizität wegen Signalüberlagerungen nicht bestimmbar, 0.7×1H, -NCH<sub>2</sub>- ax.), 3.17 (dd, J = 6.3/14.4 Hz, 0.7×1H, -COCH<sub>2</sub>-), 3.31 (dd, J = 8.8/14.4 Hz, 0.7×1H, -COCH<sub>2</sub>-), 3.27–3.33 (Multiplizität wegen Signalüberlagerungen nicht bestimmbar, 0.3×1H, -COCH<sub>2</sub>-), 3.57 (dd, J = 10.9/15.1 Hz, 0.3×1H, -COCH<sub>2</sub>-), 4.36 (d, verbreitert, J = 12.5 Hz, 0.7×1H, -NCH<sub>2</sub>- eq.), 4.58 (d, verbreitert, J = 12.9 Hz, 0.3×1H, -NCH<sub>2</sub>- eq.), 4.99–5.08 (m, n. a., 0.3×1H, -NCH-), 5.14–5.25 (m, n. a., 0.7×1H, -NCH-), 7.44–7.53 (m, 0.7×3H, Aromat), 7.53–7.62 (m, 0.3×3H, Aromat), 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 0.7×2H, Aromat), 8.08 (d, J = 7.1 Hz, 0.3×2H, Aromat). Rotamerenverhältnis ~ 7/3.

**7a:** Farblose Kristalle, Schmp. 131–133.5° [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> = +2.03°, [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> = +2.03° (c = 0.99, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.90g (47.0 %). C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (383.5) Ber. C 72.0 H 7.62 N 3.65 Gef. C 72.1 H 7.49 N 3.68 Mol.-Masse 383 (ms). – IR: 1790, 1690, 1620, 1110 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 0.95 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.35–1.53 (m, 1H), 1.53–2.18 (m, 8H), 2.28–2.50 (m, 1H), 2.78 (t, breit, J = 13.0 Hz, 0.3×1H, -NCH<sub>2</sub>-ax.), 3.08 (dd, J = 4.7/15.9 Hz, 0.3×1H, -COCH<sub>2</sub>-), 3.13–3.33 (m, 0.7×2H, -COCH<sub>2</sub>-), 0.7×1H, -NCH<sub>2</sub>-ax.). 3.60 (dd, J = 8.7/15.9 Hz, 0.3×1H, -COCH<sub>2</sub>-), 4.38 (d, breit, J = 12.8 Hz, 0.7×1H, -NCH<sub>2</sub>-eq.), 4.50 (d, breit, J = 12.9 Hz, 0.3×1H, -NCH<sub>2</sub>-eq.), 5.26–5.33 (m, n. a. 0.3×1H, -NCH-), 5.33–5.42 (m, n. a., 0.7×1H, -NCH-), 7.43–7.62 (m, 3H, Aromat), 7.93–8.02 (m, 2H, Aromat). Rotamerenverhältnis ~ 7/3. HPLC-Analyse: n-Hexan/Ethylacetat = 8/2, 2.0 ml/min; **6a:** 8.2 min, 35.3 %; **7a:** 9.5 min, 64.7 %.

(1*S*, 4*R*)-1-[(2*S*)-2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-1-butyl)-1-piperidylcarbonyl]-4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**6b**) und (1*S*, 4*R*)-1-[(2*R*)-2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-1-butyl)-1-piperidylcarbonyl]-4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**7b**)

2.63 g (10.0 mmol) **1**, 1.99 g (10.5 mmol) TiCl<sub>4</sub> in 2.0 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.15 g (12.5 mmol) **5b** in 5.0 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 min. Nach sc Trennung (n-Hexan/Et<sub>2</sub>O = 5/5; **6b** erscheint vor **7b** im Eluat) und Umkristallisation aus n-Hexan wurden die reinen Isomeren als farblose Kristalle erhalten.

**6b:** Schmp. 103–103.5°, [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> = -40°, [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> = -34.9° (c = 1.17, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.179 g (4.9 %). C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (363.5) Ber. C 69.4 H 9.15 N 3.9 Gef. C 69.3 H 8.94 N 4.0 Mol.-Masse 363 (ms). – IR: 1790, 1695, 1625, 1010 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 0.97 (s, 0.3 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.02 (s, 0.7 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 0.3 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 0.7 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 0.7 × 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.16 (s, 0.7 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 0.3 × 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20 (s, 0.3 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50–1.93 (m, 8H), 2.01–2.17 (m, 1H), 2.37–2.49 (m, 1H), 2.51 (dd, J = 6.6/15.1 Hz, 0.7 × 1H, -COCH<sub>2</sub>-), 2.60 (dt, breit, J ~ 3/13 Hz, 0.3 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-ax.), 2.70 (d, breit, J ~ 17 Hz, 0.3 × 1H, -COCH<sub>2</sub>-), 2.95 (dd, J = 8.1/15.1 Hz, 0.7 × 1H, -COCH<sub>2</sub>-), 3.06 (t, breit, J ~ 13 Hz, 0.7 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-ax.), 3.14 (dd, J = 10.3/17.6 Hz, 0.3 × 1H, -COCH<sub>2</sub>-), 4.34 (d, stark verbreitert, J ~ 13 Hz, 0.7 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-eq.), 4.52 (d, stark verbreitert, J ~ 13 Hz, 0.3 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-eq.), 4.78 (d, stark verbreitert, J ~ 10 Hz, 0.3 × 1H, -NCH-), 5.0–5.07 (m, n.a. 0.7 × 1H, -NCH-). Rotamerenverhältnis ~ 7/3.

**7b:** Schmp. 92–93.5°, [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> = +2.0°, [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> = +1.0° (c = 1.01, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 2.104 g (57.9 %). C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (363.5) Ber. C 69.4 H 9.15 N 3.9 Gef. C 69.3 H 9.09 N 4.0 Mol.-Masse 363 (ms). – IR: 1790, 1705, 1635, 1015 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 1.01 (s, breit, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30–2.06 (m, 8.7 H), 2.12–2.25 (m, 0.3 × 1H), 2.25–2.38 (m, 0.3 × 1H), 2.38–2.53 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 6.3/16.1 Hz, 0.7 × 1H, -COCH<sub>2</sub>-), 2.6–2.7 (Multiplizität wegen Signalüberlagerung nicht bestimmbar, 0.3 × 1H), 2.86 (dd, J = 8.2/16.2 Hz, 0.7 × 1H, -COCH<sub>2</sub>-), 3.10 (t, J = 13.2 Hz, 0.7 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-ax.), 3.10–3.22 (Multiplizität wegen Signalüberlagerungen nicht bestimmbar, 0.3 × 1H), 4.32 (d, stark verbreitert, J ~ 14 Hz, 0.7 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-eq.), 4.44 (d, stark verbreitert, J ~ 12.5 Hz, 0.3 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-eq.), 5.04–5.14 (m, n. a., 0.3 × 1H, -NCH-), 5.14–5.22 (m, n.a., 0.7 × 1H, -NCH-). Rotamerenverhältnis ~ 7/3. HPLC-Analyse: n-Hexan/Ethylacetat = 80/20, 2.0 ml/min; **6b:** 5.6 min, 21.8 %; **7b:** 6.7 min, 78.2 %.

(1*S*, 4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-Methyl-3-oxo-3-phenyl-2-propyl)-1-piperidylcarbonyl]-4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**6c**) und (1*S*, 4*R*)-1-[(2*R*)-2-(2-Methyl-3-oxo-3-phenyl-2-propyl)-1-piperidylcarbonyl]-4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**7c**)

a) 0.527 g (2.0 mmol) **1**, 0.398 g (2.1 mmol) TiCl<sub>4</sub>, 0.882 g (4.0 mmol) **5c** in 1 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.0 h. Aus dem erhaltenen Rückstand wurde das Hauptprodukt **7c** durch (gegebenenfalls wiederholte) Zentrifugalchromatographie abgetrennt (n-Hexan/Et<sub>2</sub>O = 75/25). Kristallisation aus n-Hexan lieferte **7c** als farb-

lose Kristalle. Schmp. 128–130°,  $[\alpha]_{546} = -90.4^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = -76.6^\circ$  ( $c = 0.94$ , CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.25 g (30.4 %). C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (411.5) Ber. C 73.0 H 8.08 N 3.4 Gef. C 73.1 H 7.92 N 3.4 Mol.-Masse 411 (ms). – IR: 1795, 1675, 1630, 960 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45–1.76 (m, 7H), 1.87–2.08 (m, 2H), 2.43 (ddd,  $J = 4.4/10.8/13.6$  Hz, 1H, -O(C=O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.22 (ddd,  $J = 6.2/11.7/15.0$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>- ax.), 4.37 (dd, verbreitert,  $J \sim 6/15$  Hz, -NCH<sub>2</sub>- eq.), 5.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, -NCH-), 7.37–7.52 (m, 3H, Aromat), 7.95 (dd,  $J \sim 2/7$  Hz, 2H, Aromat). – HPLC-Analyse des Rohproduktes: n-Hexan/Ethylacetat = 9/1, 3.0 ml/min: **6c** (Nebenisomer): 8.6 min, 6.2 %; **7c** (Hauptprodukt): 13.6 min, 93.8 %.

b) Wie bei a) mit 0.380 g (4.0 mmol) TiCl<sub>4</sub>. Es wurde mehrfach radialchromatographisch getrennt (Hexan/Et<sub>2</sub>O = 8/2), um **6c** (Rohprodukt **6c/7c** = 12.1/87.9) rein zu isolieren. Farbloses Öl, Ausb. 3 mg (0.36 %). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50–1.83 (m, 7H), 1.89 (ddd,  $J = 4.4/10.9/13.0$  Hz, 1H, -O(C=O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.10 (ddd,  $J = 4.4/9.4/13.8$  Hz, 1H, -O(C=O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.32 (ddd,  $J = 13.8/10.9/4.5$  Hz, 1H, -O(C=O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.21 (ddd,  $J = 5.2/11.6/14.2$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>- ax.), 4.28 (dd,  $J = 6.4/14.1$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>eq.), 5.19 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, -NCH-), 7.39–7.51 (m, 3H, Aromat) 7.92 (dd,  $J \sim 2/7$  Hz, 2H, Aromat).

(1*S*, 4*R*)-1-[(2*R*)-2-(2*S*)-2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl-1-piperidylcarbonyl]-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**8<sub>RS</sub>**) und (1*S*, 4*R*)-1-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl-1-piperidylcarbonyl]-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**8<sub>RR</sub>**)

a) Zu 0.441 g (1.15 mmol) **7a** in 15 ml absol. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH wurden unter Eiskühlung 41.4 mg (1.15 mmol) NaBH<sub>4</sub> gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei Raumtemp. gerührt und dann tropfenweise mit einer für die NaBH<sub>4</sub> Zersetzung ausreichenden Menge 2N HCl versetzt. Anschließend wurde mit H<sub>2</sub>O verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert (3×). Die vereinigten org. Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (2×), getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde durch Zentrifugalchromatographie in **8<sub>RS</sub>**, das vor **8<sub>RR</sub>** im Eluat erscheint, und **8<sub>RR</sub>** getrennt (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat = 9/1).

**8<sub>RS</sub>**: Farblose Kristalle, Schmp. 130–131° (Diisopropylether)  $[\alpha]_{546} = +45.7^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = +39.6^\circ$  ( $c = 0.99$ , CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.185 g (41.7 %). C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> (385.5) Ber. C 71.7 H 8.11 N 3.6 Gef. C 71.5 H 8.16 N 3.8 Mol.-Masse 385 (ms). – IR: 1785, 1630, 1605, 1105 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40–1.88 (m, 8H), 1.95 (ddd,  $J = 4.5/10.9/13.1$  Hz, 1H, -O(C=O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.08 (ddd,  $J = 4.4/9.3/13.6$  Hz, 1H, -O(C=O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.25 (dt,  $J \sim 2/13$  Hz, 1H), 3.06 (dt,  $J \sim 3/14$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>- ax.), 4.32–4.40 (Multiplizität wegen Signalüberlagerungen nicht bestimmbar, PhCH-), 4.37 (s, 1H, OH), 4.47 (d, stark verbreitert,  $J \sim 14$  Hz, -NCH<sub>2</sub>- eq.), 5.02–5.11 (m, 1H, -NCH-), 7.23–7.32 (m, 1H, Aromat), 7.32–7.41 (m, 4H, Aromat). Die vom anderen Rotameren hervorgerufenen Signale wurden hier wegen der geringen Intensität (< 5 %) nicht wiedergegeben.

**8<sub>RR</sub>**: Farblose Kristalle, Schmp. 117–119° (n-Hexan),  $[\alpha]_{546} = +62.8^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = +63.8^\circ$  ( $c = 0.94$ , CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.236 g (53.2 %). C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> (385.5) Ber. C 71.7 H 8.11 N 3.6 Gef. C 71.6 H 8.10 N 3.7 Mol.-Masse 385 (ms). – IR: 1775, 1625, 1610, 915 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 1.02 (s, 0.8 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 0.2 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 0.8 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 0.2 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36–2.16 (m, 10H), 2.23–2.54 (m, 2H), 2.68 (dt,  $J \sim 3/13$  Hz, 0.2 × 1H, -NCH<sub>2</sub>- ax.), 3.14 (dt,  $J \sim 2.5/14.5$  Hz, 0.8 × 2H, -NCH<sub>2</sub>- ax.), 3.21 (s, breit, 1H, OH), 4.36 (d, stark verbreitert,  $J \sim 14$  Hz, 0.8 × 1H, -NCH<sub>2</sub>- eq.), 4.42 (d, stark verbreitert,  $J \sim 13$  Hz, 0.2 × 1H, -NCH<sub>2</sub>- eq.), 4.68–4.78 (m, 1H), 4.84–4.91 (m, n.a., 0.8 × 1H), 4.95 (d, stark verbreitert,  $J \sim 10$  Hz, 0.2 × 1H), 7.23–7.41 (m, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis  $\sim 8/2$ . – HPLC-Analyse: n-Hexan/Ethylacetat = 8/2, 2.0 ml/min; **8<sub>RS</sub>**: 12.8 min, 43 %; **8<sub>RR</sub>**: 18.9 min, 57 %.

b) 1.53 g (4.0 mmol) **7a** wurden in 160 ml absol. Et<sub>2</sub>O gelöst und bei -78° mit 2 ml 2.0 M LiAlH<sub>4</sub>-THF-Lösung versetzt. Nach 1.5 h bei -78° wurden tropfenweise 2.0 ml CH<sub>3</sub>OH zugesetzt, gefolgt von 5.0 ml H<sub>2</sub>O. Bei Raumtemp. wurde mit 2N HCl versetzt, bis der sich gebildete Niederschlag wieder gelöst hatte, und anschließend dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (3×), getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde wie bei a) beschrieben chromatographiert.

**8<sub>RR</sub>**: Ausb. 1.29 g (83.7 %). HPLC-Analyse: **8<sub>RS</sub>**/**8<sub>RR</sub>** = 8.5/91.5.

(1*S*, 4*R*)-1-(2*S*)-2(2*R*)-2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl-1-piperidylcarbonyl-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**8<sub>SR</sub>**) und (1*S*, 4*R*)-1-(2*S*)-2(2*S*)-2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl-1-piperidylcarbonyl-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**8<sub>SS</sub>**)

1.0817 g (2.82 mmol) **6a** wurden in 53 ml absol. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH gelöst und unter Eiskühlung mit 0.1103 g (3.06 mmol) NaBH<sub>4</sub> versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei Raumtemp. gerührt, dann wurde unter Eiskühlung überschüssiges NaBH<sub>4</sub> durch 2N HCl zerstört. Es wurde mit H<sub>2</sub>O verdünnt, mit NaCl gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert (3×). Die Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen (3×), getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. Aus dem Rückstand wurden **8<sub>SR</sub>** und **8<sub>SS</sub>** durch SC isoliert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat = 9/1; **8<sub>SR</sub>** erscheint vor **8<sub>SS</sub>** im Eluat).

**8<sub>SR</sub>**: Farblose Kristalle, Schmp. 118–123°, [α]<sub>346</sub> = -73.3°, [α]<sub>578</sub> = -62.4° (c = 1.01, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.4871 g (44.8 %). C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> (385.5) Ber. C 71.7 H 8.11 N 3.6 Gef. C 71.6 H 8.02 N 3.4 Mol.-Masse 385 (ms). – IR: 1785, 1605, 1015 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 1.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50–1.85 (m, 8H), 1.95 (ddd, J = 4.4/10.8/13.1 Hz, 1H), 2.11 (ddd, J = 4.4/9.3/13.5 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 2.2/12.2/14.5 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 4.4/10.8/13.5 Hz, 1H), 2.97 (ddd, J = 3.4/10.0/13.2 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.33 (d, verbreitert, J = 11.2 Hz, 1H, PhCHO-), 4.40 (d, breit, J = 13.2 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.87 (d, J = 3.1 Hz, 1H, -OH), 4.91 (d, stark verbreitert, J ~ 12 Hz, 1H, -NCH-), 7.22–7.28 (m, 1H, Aromat), 7.28–7.43 (m, 4H, Aromat). Die vom anderen Rotameren hervorgerufenen Signale wurden hier wegen der geringen Intensität (~ 5 %) nicht berücksichtigt.

**8<sub>SS</sub>**: Farblose Kristalle, Schmp. 124.5–127°, [α]<sub>346</sub> = -84.2°, [α]<sub>578</sub> = -72.1° (c = 0.92, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.5375 g (49.6 %). C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> (385.5) Ber. C 71.7 H 8.11 N 3.6 Gef. C 71.9 H 8.00 N 3.5 Mol.-Masse 385 (ms). – IR: 1795, 1785, 1635, 1605, 1110 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 1.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 0.8 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 0.2 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 0.8 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 0.2 × 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50–1.77 (m, 7H), 1.77–2.03 (m, 3H), 2.03–2.45 (m, 2H), 2.69 (dt, J ~ 3/13.5 Hz, 0.2 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 2.92 (ddd, J ~ 4/11/13.5 Hz, 0.8 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.05 (s, breit, 1H, OH), 4.14 (d, breit, J = 13.5 Hz, 0.8 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.47 (d, breit J ~ 13.5 Hz, 0.2 × 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.75–4.92 (m, 2H, -NCH-, PhCHO-), 7.22–7.43 (m, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis ~ 2/8.

(1*R*)-1-Phenyl-2((2*R*)-2-piperidyl)ethanol (**9<sub>RR</sub>**)

0.385 g (1.0 mmol) **8<sub>RR</sub>** wurden in 20.0 ml 0.5 N methanolischer KOH 18 h rückfließend erhitzt. Es wurde i. Vak. eingeengt, mit 10 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit Et<sub>2</sub>O (3×) extrahiert. Die org. Extrakte wurden mit N KOH (1×) geschüttelt, getrocknet (KOH/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 103–105° (n-Hexan; Lit.<sup>6a</sup>): 108–109°, [α]<sub>356</sub> = +36.5°, [α]<sub>578</sub> = +32.0° (c = 2.03, CH<sub>3</sub>OH; Lit.<sup>6a</sup>): [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +33.2°, Ausb. 0.185 g (90.1 %).

(1*S*)-1-Phenyl-2((2*R*)-2-piperidyl)ethanol (**9<sub>RS</sub>**)

0.6519 g (1.69 mmol) **8<sub>RS</sub>** wurde in 34 ml 0.5 N methanolischer KOH 20 h rückfließend erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. eingeengt, mit gesättigter NaCl-Lösung (1 ml) versetzt und mit Et<sub>2</sub>O (4×) extrahiert. Es wurde über KOH/MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 99–103° (n-

Hexan; Lit.<sup>6a)</sup>: 104–105°),  $[\alpha]_{546} = -33.9^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = -30.0^\circ$  ( $c = 2.07$ , CH<sub>3</sub>OH; Lit.<sup>6a)</sup>:  $[\alpha]_D = -37.0^\circ$ ), Ausb. 0.3267 g (94.2 %).

*(1S)*-1-Phenyl-2((2S)-2-piperidyl)ethanol (**9<sub>SS</sub>**)

0.5397 g (1.40 mmol) **8<sub>SS</sub>** und 2.24 g (2.8 mmol) Tetrabutylammoniumhydroxid·30H<sub>2</sub>O wurden in 60 ml Dioxan 0.5 h auf 95° erhitzt. Es wurde i. Vak. eingeengt, gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (5x). Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub>/KOH wurde i. Vak. bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand in der Wärme mit n-Hexan/Diisopropylether (9/1) behandelt, filtriert und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Farblose Kristalle, Schmp. 104–105° (Lit.<sup>6a)</sup>: 108–109°),  $[\alpha]_{546} = -36.4^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = -30.8^\circ$  ( $c = 1.98$ , CH<sub>3</sub>OH; Lit.<sup>6a)</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = -32.5^\circ$ ), Ausb. 0.2022 g (70.4 %).

*(1R)*-1-Phenyl-2((2S)-2-piperidyl)ethanol (**9<sub>SR</sub>**)

0.4785 g (1.2412 mmol) **8<sub>SR</sub>** wurden zusammen mit 24.8 ml 0.5 N methanolischer KOH 21 h rückfließend erhitzt. Es wurde i. Vak. bis zur Trockene eingeengt, NaCl-Lösung zugesetzt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (4x). Die org. Extrakte wurden getrocknet (KOH/MgSO<sub>4</sub>), i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand wurde mit n-Hexan/Diisopropylether (9/1) in der Wärme behandelt. Es wurde filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Farblose Kristalle, Schmp. 99.5–102.5° (Lit.<sup>6a)</sup>: 104–105°),  $[\alpha]_{546} = +31.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = +28.4^\circ$ , ( $c = 1.87$ , CH<sub>3</sub>OH; Lit.<sup>6a)</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +37.2^\circ$ ), Ausb. 0.2054 g (80.6 %).

*(1R)*-2-((2R)-1-Methyl-2-piperidyl)-1-phenylethanol (**10<sub>RR</sub>**)

0.1026 g (0.5 mmol) **9<sub>RR</sub>** wurden in 5.0 ml CH<sub>3</sub>OH gelöst und bei Raumtemp. mit 0.21 ml 37 proz. CH<sub>2</sub>O-Lösung sowie 0.157 g (2.5 mmol) NaCNBH<sub>3</sub> versetzt. Die Mischung wurde wiederholt durch tropfenweise Zugabe von HOAc auf pH 5–7 eingestellt. Nach 19 h wurde i. Vak. eingeengt, 5 ml 1.0 N NaOH zugegeben, mit NaCl gesättigt und mit Et<sub>2</sub>O (3x) extrahiert. Die org. Phase wurde über KOH/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 72–73° (n-Hexan; Lit.<sup>5)</sup>: 72–74°),  $[\alpha]_{546} = +110^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = +97^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>3</sub>OH; Lit.<sup>5)</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +80.4^\circ$ ), Ausb. 0.102 g (93.0 %).

*(2R)*-1-((1S, 4R)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-1-bicyclo[2.2.1]heptylcarbonyl)-2-piperidylelessigsäure (**11<sub>R</sub>**)

0.68 g 30 %, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 5.0 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter Eiskühlung und Rühren mit 6.97 g (33.2 mmol) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O versetzt. 15 min danach wurde eine Lösung von 0.727 g (2.0 mmol) **7b** in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zügig zugegeben und die Reaktionsmischung noch 15 min unter Eiskühlung gerührt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurden 10 ml 10proz. wäßrige Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zugespritzt und 15 min. darauf wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) extrahiert. Es wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), i. Vak. eingeengt und aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 115.5–118.5°,  $[\alpha]_{546} = -5.5^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} = -5.0^\circ$  ( $c = 1.99$ , CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.569 g (88.0 %). C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (323.4) Ber. C 63.1 H 7.79 N 4.3 Gef. C 63.2 H 7.74 N 4.3 Mol.-Masse 323 (ms). – IR: 1785, 1725, 1630 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 0.96 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.01 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.32–1.47 (m, 1H), 1.55–2.04 (m, 7.7H), 2.12–2.23 (m, 0.3×1H), 2.34 (ddd, J = 4.0/10.0/14.3 Hz, 0.3×1H), 2.46 (ddd, J = 4.4/10.7/14.1 Hz, 0.7×1H), 2.56–2.74 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 8.8/15.1 Hz, 0.3×1H), 3.09 (d, breit, J = 13 Hz, 0.7×1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.36 (d, breit, J ~ 14 Hz, 0.7×1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.43 (d, breit, J ~ 14 Hz, 0.3×1H, -NCH<sub>2</sub>-), 5.00–5.10 (m, n. a., 0.3×1H, -NCH-), 5.18–5.28 (m, n. a., 0.7×1H, -NCH-). – COOH war nicht zu lokalisieren. Rotamerenverhältnis ~ 3/7.



(2S)-1-[(1S, 4R)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-1-bicyclo[2.2.1]heptyl-carbonyl]-2-piperidyl-essigsäure (11<sub>S</sub>)

Analog zur Darstellung von 11<sub>R</sub> wurden 0.060 g (0.166 mmol) 6b umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zentrifugalchromatographisch gereinigt (n-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Essigsäure = 5/4/1). Farblose Kristalle, Schmp. 124–127°, [α]<sub>546</sub> = -24.3°, [α]<sub>578</sub> = -18.9° (c = 0.37, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.0169 g (31.5 %). C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (323.4) Ber. C 63.1 H 7.79 N 4.3 Gef. C 63.2 H 7.94 N 3.9 Mol.-Masse 323 (ms). – IR: 1795, 1745, 1615 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 0.98 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.01 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 0.7×3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 0.3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.45–1.79 (m, 7H), 1.79–2.12 (m, 2H), 2.24–2.43 (m, 1H), 2.57–2.75 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 9.4/15.5 Hz, 0.3×1H), 3.01 (t, breit, J = 12.6 Hz, 0.7×1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.36 (d, breit, J = 13.3 Hz, 0.7×1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.51 (d, breit, J = 14 Hz, 0.3×1H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.85–4.93 (m, n. a., 0.3×1H, -NCH-), 5.03–5.12 (m, n. a., 0.7×1H, -NCH-). – COOH war nicht zu lokalisieren. Rotamerenverhältnis ~ 3/7.

(2R)-2-Piperidylessigsäure (12<sub>R</sub>)

0.160 g (0.49 mmol) 11<sub>R</sub> in 16 ml 1.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden 4 h auf 95° erhitzt. Es wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (1×), die wäßrige Phase mit 25proz. Ammoniak alkalisch gestellt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit absol. EtOH extrahiert und nach Abdampfen des EtOH sc gereinigt (EtOH). Farblose Kristalle, Schmp. 219–223.5° (Zers.; Lit.<sup>16</sup>): Schmp. 218–221°, [α]<sub>546</sub> = -40.5°, [α]<sub>578</sub> = -37.8° (c = 0.37, H<sub>2</sub>O), Ausb. 0.063 g (90.6 %).

(R)-2,2-Dimethyl-1-phenyl-2-(2-piperidyl)ethanon (13)

In eine Lösung von 0.159 g (0.386 mmol) 7c in 8 ml absol. CH<sub>3</sub>OH wurde bei Raumtemp. 15 min HCl eingeleitet und anschließend 72 h gerührt. Es wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand in 10 ml H<sub>2</sub>O gelöst und mit Et<sub>2</sub>O (2×) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde vorsichtig mit NaHCO<sub>3</sub> gesättigt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) extrahiert. Die Extrakte wurden eingengt, der Rückstand wurde zentrifugalchromatographisch gereinigt (THF/Triethylamin = 99/1). Farblose Flüssigkeit, [α]<sub>546</sub> = +16.7°, [α]<sub>578</sub> = +11.1° (c = 0.18, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.055 g (61.6 %). C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO (231.3) Ber. C 77.9 H 9.15 N 6.1 Gef. C 77.8 H 9.0 N 6.1 Mol.-Masse 231 (ms). – IR: 1675, 1595, 1440 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10–1.67 (m, 6H), 1.82–1.92 (m, 1H), 2.57 (dt, J = 2.7/12.3 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 2.98 (dd, J = 2.2/11.2 Hz, 1H, -NCH-), 3.08 (td, breit, J = 2.0/12.4 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 7.32–7.46 (m, 3H, Aromat), 7.58 (dd, J ~ 2/7 Hz, 2H, Aromat).

## Literatur

- 1 In Auszügen vorgetragen auf der wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen und der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Innsbruck, 10.–12. September 1986: K. Th. Wanner, *Sci. Pharm.* 54, 283 (1986).
- 2 J. M. Grisar, G. P. Claxton, K. T. Stewart, R. D. MacKenzie und T. Kariya, *J. Med. Chem.* 19, 1195 (1976).
- 3 P. L. Chien und C. C. Cheng, *ibid.* 16, 1093 (1973).
- 4 J. W. Newberne, J. P. Gibson und P. M. Newberne, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10, 233 (1967).
- 5 C. Schöpf, G. Dummer und W. Wüst, *Liebigs Ann. Chem.* 626, 134 (1959).
- 6 a: C. Schöpf, W. Bundschuh, G. Dummer, Th. Kauffmann und R. Kress, *Liebigs Ann. Chem.* 628, 101 (1959).  
b: Wegen der geringen Differenz zwischen den Beträgen der Drehwerte (32.5° und 37.2°) erschien eine Zuordnung der absoluten und relativen Konfiguration allein auf dieser Basis nicht sicher genug.
- 7 C. Schöpf, F. Braun, K. Burkhardt, G. Dummer und H. Müller, *Liebigs Ann. Chem.* 626, 123 (1959).

- 8 T. Shono: *Electro-organic chemistry as a new tool in organic synthesis*, S. 63, Springer-Verlag, Berlin 1984.
- 9 Asymmetrische Synthesen mit  $\alpha$ -Methoxyamiden, die im heterocyclischen Teil zum N,O-Acetal Kohlenstoff ein weiteres Chiralitätszentrum besitzen: T. Shono, Y. Matsumaru, K. Tsubata und K. Uchida, *J. Org. Chem.* **51**, 2590 (1986).  
K. Irie, K. Aoe, T. Tanaka und S. Saito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 633.
- 10 K. Th. Wanner und A. Kärtner, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.
- 11 H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85.
- 12 Gleichzeitig mit uns<sup>1)</sup> berichteten andere über erste asymmetrische Synthesen dieses Prinzips. Mit Alanin als chiraler Hilfsgruppe erzielten sie als bestes eine 1.4/1-Stereoselektivität: P. Renaud und D. Seebach, *Angew. Chem.* **98**, 836 (1986).
- 13 Vgl. hierzu:
  - a) H. Kessler, *Angew. Chem.* **82**, 237 (1970) und b) P. D. Palasz, J. H. P. Utley und J. D. Hardstone, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 807.
- 14 C. Hootele, F. Halin und S. Thomas, *Tetrahedron* **41**, 5563 (1985).
- 15 Berechnet aus  $[\alpha]_{546}$  und  $[\alpha]_{578}$ .
- 16 T. Wakabayashi und K. Watanabe (Teijin Ltd.) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 78103490 (1978); C. A. **90**, 87280 w (1979) und T. Wakabayashi, K. Watanabe und Y. Kato, *Synth. Commun.* **7**, 239 (1977).
- 17 W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
- 18 S. Fung und J. B. Sidall, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6580 (1980).

[Ph 339]