

Stefan L. Spassov*, Juri N. Stefanovsky*, Bogdan J. Kurtev* und Gabor Fodor**

Optisches Drehungsvermögen und Konformation, VI¹⁾

Protonenresonanzspektren und Konformation einiger stereoisomerer 2.3-disubstituierter Morpholine und 5-Oxo-morpholine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften*, Sofia, und dem Department of Chemistry, West Virginia University**, Morgantown, W. Va. 26506, USA

(Eingegangen am 6. Dezember 1971)

Mit Hilfe magnetischer Kernresonanzmessungen wurden die Konformationsgleichgewichte bei *cis*- und *trans*-2.3-Diphenyl-, 3-Methyl-2-phenyl- und 3.4-Dimethyl-2-phenyl-morpholinen (1—3) und den entsprechenden 5-Oxo-morpholinen (4—6) bestimmt; erwartungsgemäß liegen diese Verbindungen in Sessel- bzw. Halbsesselformen vor.

Optical Rotation and Conformation, VI¹⁾

N.M.R. Spectra and Conformation of Some Stereoisomeric 2.3-Disubstituted Morpholines and 5-Oxomorpholines

Conformational equilibria of *cis*- and *trans*-2.3-diphenyl-, 3-methyl-2-phenyl-, and 3.4-dimethyl-2-phenylmorpholines (1—3) and of the related 5-oxomorpholines (4—6) were studied by n.m.r. spectroscopy. It was shown that these compounds assume chair and half-chair conformations, respectively.

Ein Vergleich des berechneten und gefundenen Drehungsvermögens der von uns synthetisierten optisch aktiven *cis*- und *trans*-2.3-Diphenyl-, 3-Methyl-2-phenyl- und 3.4-Dimethyl-2-phenyl-morpholine und ihrer Vorgänger in der Synthese — der entsprechenden 5-Oxo-morpholine — gestattete uns unlängst, Aussagen über die Konformationen dieser Verbindungen zu machen^{2,3)}. Hier wird über die Konformationsanalyse dieser Verbindungen auf Grund magnetischer Protonenresonanzmessungen berichtet.

1) V. Mittel.: S. L. Spassov, J. N. Stefanovsky, B. J. Kurtev und G. Fodor, Chem. Ber. 105, 2462 (1972), vorstehend.

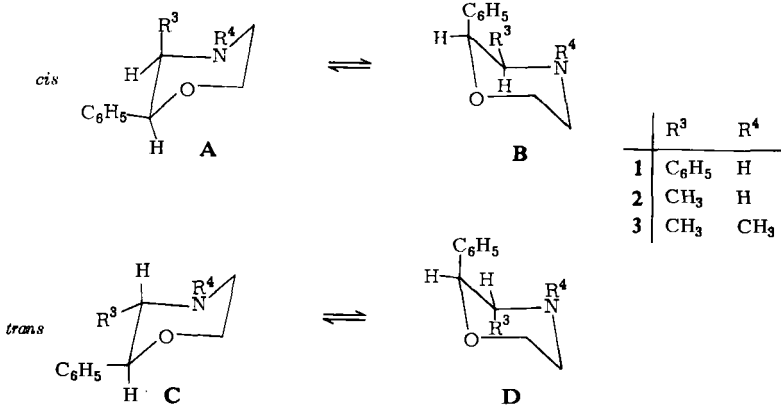
2) G. Fodor, J. Stefanovsky und B. Kurtev, Mh. Chem. 98, 1027 (1967).

3) J. N. Stefanovsky, S. L. Spassov, B. J. Kurtev, M. Balla und L. Örvös, Chem. Ber. 102, 717 (1969).

Ergebnisse und Diskussion

1. Morpholine

Die möglichen Sessel-Konformationen der untersuchten Morpholine sind in A—D angegeben. Auf die Orientierung des Substituenten am Stickstoff wird hier nicht eingegangen, da sie sich auch durch N-Inversion ändern kann, die weniger Aktivierungsenergie als eine Ringinversion erfordert.



Mit Hilfe von Protonenresonanzmessungen untersuchte *Portoghese*⁴⁾ die Konformation der *cis*- und *trans*-3-Methyl-2-phenyl-morpholine (2) als Modelle für die Konformationen der entsprechenden Ephedrine. Seine Angaben sind in Tab. 1 zusammen mit unseren NMR-Parametern für die *cis*- und *trans*-2,3-Diphenyl-morpholine (1) und 3,4-Dimethyl-2-phenyl-morpholine (3) in Chloroform-d, Dimethylsulfoxid-d₆ und Trifluoressigsäure zusammengestellt.

Die Protonen 2-H und 3-H von 1 wurden als AB-System und die von 3 als ABX₃-System mit $J_{AX} = 0$ und $\Delta\nu_{AB} > 3 J_{AB}$ analysiert^{5,6)}. Trotz einer teilweisen Überdeckung mit den komplizierten Spektren der Protonen an C-5 und C-6 ermöglichte das bei niedrigerem Feld liegende Dublett von 2-H eine Bestimmung der für die Konformationsbetrachtung wichtigen Kopplungskonstante $J_{2,3}$. In Trifluoressigsäure konnte man auch die Kopplung mit den N-Protonen eindeutig feststellen.

Kürzlich untersuchten *Klose* und *Zschunke*⁷⁾ das 100-MHz-Protonenresonanzspektrum des *trans*-Morpholin-Derivats 3 in Chloroform-d. Die erhaltenen Parameter stimmen mit unseren Ergebnissen überein.

Die Werte für $J_{2,3}$ (Tab. 1) weisen auf eine synklinale Stellung der entsprechenden Protonen bei den *cis*-Verbindungen und auf eine antiperiplanare bei den *trans*-Formen hin. Die letzte Feststellung entspricht der bevorzugten Konformation C. Es war von Interesse, den Beitrag des anderen Konformeren D zum Gleichgewicht zu erfahren. Unter Verwendung von Werten für Gruppenwechselwirkungen bei Cyclohexan findet *Portoghese*⁴⁾, daß bei *cis*- und *trans*-2 jene Konformationen vor-

4) P. S. Portoghese, J. med. Chem. **10**, 1057 (1967).

5) F. A. L. Anet, Canad. J. Chem. **39**, 2262 (1961).

6) R. H. Bible jr., Interpretation of N.M.R. Spectra, S. 94, Plenum Press, New York 1965.

7) G. Klose und A. Zschunke, Z. Chem. **10**, 146 (1970).

herrschen, die eine äquatoriale Phenylgruppe enthalten (A bzw. C). Dies soll zu 75% bei den freien und zu 98% bei den protonierten (z. B. durch Trifluoressigsäure) Basen der Fall sein und erklärt zugleich die Zunahme von $J_{2,3}$ bei *trans*-2 und ihre Abnahme bei *cis*-2 im Zuge der Protonierung. Im letzteren Fall tritt ein gerichteter Elektronegativitäts-Effekt^{8,9)} auf.

Ebenso wirkt sich die Protonierung auf die Kopplungskonstante $J_{2,3}$ von *cis*- und *trans*-1 und 3 aus. Wenn man die Werte von *Spragg*¹⁰⁾ für die Kopplungskonstante bei *N*-Methyl-morpholin verwendet ($^3J_{aa} = 12.0$ Hz und $^3J_{ee} \leq 1$ Hz für die freie Base in CH_2Cl_2 bei -65° und für das Hydrochlorid in wäßr. Salzsäure bei 30°), gelangt man zu einer ähnlichen Verteilung der Konformeren bei den *trans*-Basen 1, 2 und 3, aber wohl nicht bei den entsprechenden Salzen, wo das beobachtete $J_{2,3}$ (ca. 10 Hz, Tab. 1) niedriger als erwartet liegt.

Die Annahme, daß die *trans*-Formen von 1, 2 und 3 als Basen und Salze zu über 90% in der diäquatorialen Konformation C existieren, wird durch folgende Argumente unterstützt: 1. In den Berechnungen der Energie-Differenz zwischen den Konformeren wurden die Wechselwirkungen von Substituenten mit den freien Elektronenpaaren der Heteroatome vernachlässigt⁴⁾. Betrachtungen über den Wirkungsradius dieser Elektronenpaare und des H-Atoms^{11,12)} lehrten, daß diese Vernachlässigung unberechtigt ist und zu niedrige Werte für den Anteil des Konformers C bei den freien Basen ergibt. 2. Die von uns aufgenommenen Spektren des *trans*-Morpholin-Derivats 2 zeigen bei niedrigen Temperaturen (von 0 bis -50° in Chloroform-d und bis -80° in Chloroform-d/Methylenchlorid praktisch keine Änderung von $J_{2,3}$ (8.8–8.6 Hz). Lügen beträchtliche Mengen des Konformers D bei Raumtemperatur vor, sollte die Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten von C bei tiefer Temperatur zu einer Zunahme von $J_{2,3}$ führen.

Den niedrigen Wert von $J_{2,3}$ bei *trans*-1, 2 und 3 im Vergleich zu J_{aa} beim Morpholin und *N*-Methyl-morpholin¹⁰⁾ (12.8 bzw. 12.0 Hz) könnte man sich durch eine Deformation der Sesselform infolge Abstoßung der diäquatorialen Substituenten erklären; dabei sollte der Diederwinkel $\text{H}-\text{C}^2-\text{C}^3-\text{H}$ einen niedrigeren Wert als 180° einnehmen. Allerdings hat man für das als homogenes Konformere (undeformierte Sesselform) mit diäquatorialen Methylgruppen betrachtete *cis*-2.6-Dimethylmorpholin auch eine niedrigere diaxiale Kopplungskonstante $J_{aa} = 10.3$ Hz (in CCl_4 und Benzol) gefunden¹³⁾. Wie bereits von *Spragg*¹⁰⁾ bemerkt, führen die Methylsubstituenten in ähnlichen Heterocyclen anscheinend zur Änderung der antiperiplanaren Kopplungskonstante, die kaum nur mit der Änderung des Diederwinkels zu erklären ist. In unserem Fall scheinen Phenylgruppen einen ähnlichen Einfluß zu haben. $J_{2,3}$ unterscheidet sich nicht wesentlich bei den *trans*-Morpholin-Abkömmlingen 1, 2 und 3. Lösungsmittelwechsel von Chloroform-d zu Dimethylsulfoxid- d_6 läßt die Kopplungskonstante praktisch unverändert; dagegen nimmt sie

⁸⁾ D. H. Williams und N. S. Bhacca, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2742 (1964).

⁹⁾ H. Booth, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 411.

¹⁰⁾ R. A. Spragg, J. chem. Soc. [London] **B 1968**, 1128.

¹¹⁾ F. G. Riddell, Quart. Rev. **21**, 364 (1967).

¹²⁾ R. W. Baldock und A. R. Katritzky, J. chem. Soc. [London] **B 1968**, 1470.

¹³⁾ H. Booth und G. C. Gidley, Tetrahedron [London] **21**, 3429 (1965).

um ca. 1 Hz bei Protonierung in Trifluoressigsäure zu. Die Zunahme der Elektro-negativität des Ammonium-Stickstoffs hätte zu einem umgekehrten Effekt führen sollen. Somit ist die Zunahme wahrscheinlich mit sterischen Veränderungen infolge eines Solvatationseffektes zu verbinden.

Die Bestimmung des Konformationsgleichgewichtes bei den *cis*-Morpholinen **1**, **2** und **3** aus Protonenresonanz-Daten ist schwieriger, denn das zuverlässigste Kriterium — die Kopplungskonstante $J_{2,3}$ — sollte bei den Konformationen **A** und **B** etwa gleich (2–4 Hz) sein^{7,10,13}. Eventuell könnte es bei **A** infolge eines orientierten Elektronegativitäts-Effektes der Heteroatome etwas niedriger liegen^{4,8,9,10}. Wie in der Literatur angegeben^{9,10,13,14}, sind Werte von 2–3 Hz typisch für die vicinale J_{ae} in Morpholin-Systemen. Die von *Portoghese* für *cis*-**2** und von uns für *cis*-**1** und -**3** erhaltenen $J_{2,3}$ -Werte fallen in diesen Bereich (Tab. 1) und stimmen für die freien Basen in Chloroform-d und Dimethylsulfoxid-d₆ nahezu überein (2.7–3.0 Hz); für die protonierten Verbindungen in Trifluoressigsäure sind sie aber um 0.4–0.7 Hz herabgesetzt. Wenn man annimmt, daß die 1.3-diaxialen Wechselwirkungen von Methyl und Phenyl mit den freien Elektronenpaaren der Heteroatome etwa gleich sind, mag die Aussage von *Portoghese*⁴ über die ca. zu 75% bevorzugte Konformation **A** bei *cis*-**2** (freie Base) zutreffen. Unsere Protonenresonanzmessungen an *cis*-**2** bei niedriger Temperatur stehen ebenfalls im Einklang mit dem Vorzug von **A**, da bei –50° in Chloroform-d oder in Chloroform-d/Methylenchlorid $J_{2,3}$ zu 2.5 Hz ermittelt wurde. Diese Abnahme im Vergleich mit dem in Tab. 1 angegebenen Wert läßt sich durch stärkere thermodynamische Begünstigung von **A** (für das ein niedrigerer $J_{2,3}$ -Wert zu erwarten ist, s. oben) erklären.

Einen weiteren Hinweis auf die Konformation **A** bei *cis*-**2** und -**3** gaben die Werte von J_{CH-CH_3} (Tab. 1), die um 0.4–0.7 Hz höher liegen als bei den entsprechenden *trans*-Formen, unabhängig vom Lösungsmittel. Literaturdaten^{14,15,16} beweisen den höheren Wert der Konstante J_{CH-CH_3} bei einer axialen im Vergleich zu einer äquatorialen Methylgruppe, insbesondere im Falle beträchtlicher sterischer Wechselwirkung. Da die 3-Methylgruppe bei *trans*-**2** und -**3** nach aller Wahrscheinlichkeit sich in äquatorialer Lage befindet, gilt der höhere J_{CH-CH_3} -Wert der entsprechenden *cis*-Verbindung als Beweis für die stark bevorzugte Konformation **A** mit einer axialen Methylgruppe.

Die chemischen Verschiebungen (Tab. 1) sind für die Konformationsbetrachtungen von geringerem Wert. Das Signal von 2-H der *cis*-Morpholine **1**, **2** und **3** ist gegenüber jenem der *trans*-Formen (in Chloroform-d und Dimethylsulfoxid-d₆) um 0.7 bis 0.8 ppm zu niedrigerem Feld verschoben. Dies wird wahrscheinlich durch die Orientierung der vicinalen Methylgruppe oder Phenylgruppe verursacht^{4,17} und ist im Einklang mit den oben vorgeschlagenen bevorzugten Konformationen dieser Verbindungen. Die unerheblichen Unterschiede der chemischen Verschiebungen der

14) R. K. Harris und R. A. Spragg, *J. molecular Spectroscopy* **23**, 158 (1967).

15) J. Jungnickel und C. A. Reilly, *J. molecular Spectroscopy* **16**, 135 (1965).

16) R. K. Harris und N. Sheppard, *J. chem. Soc. [London]* **B** **1966**, 200.

17) H. Booth, *Tetrahedron [London]* **22**, 615 (1965).

C-Methylgruppen zwischen den *cis*- und *trans*-Formen von **2** und **3** sind ihrerseits in Übereinstimmung mit der analogen synklinalen Stellung der benachbarten Phenylgruppen⁴⁾ in den bevorzugten Konformationen A und C. Die Methylierung am Stickstoff verändert die chemische Verschiebung der C-Methylgruppen so, daß bei den *cis*-Verbindungen eine Abschirmung, bei den *trans*-Formen eine Entschirmung erfolgt. Dagegen sind die δ -Werte von N-CH₃ im freien und protonierten Zustand für die *cis*- und *trans*-Formen ähnlich und gleich wie die bei *N*-Methyl-morpholin¹⁸⁾ (Chloroform-d: δ 2.27; Trifluoressigsäure: δ 3.12 d, $J_{\text{NH-CH}_3}$ = 5 Hz). Wahrscheinlich befindet sich die *N*-Methylgruppe in *cis*- und *trans*-**3** statistisch in äquatorialer Stellung. Ihre Anwesenheit führt zu keiner wesentlichen Veränderung des Konformerengleichgewichts, wie aus den ähnlichen Werten für $J_{2,3}$ und $J_{\text{CH-CH}_3}$ bei **2** und **3** zu erkennen.

Die Signale der aromatischen Protonen bei den *cis*- und *trans*-**2** und **3** in den drei Lösungsmitteln sind fast reine Singulett und erscheinen bei δ 7.3–7.4. Dies weist auf die freie Drehbarkeit der Phenylgruppen und ihre ähnliche (äquatoriale) Stellung in sämtlichen untersuchten Verbindungen; dies ist eine weitere Stütze für die Vorzugskonformationen A und C. Während aber die aromatischen Protonen bei *trans*-**1** auch ein Singulett in Chloroform-d (δ 7.1) und in Dimethylsulfoxid-d₆ (δ 7.2) und zwei Singulett in Trifluoressigsäure (δ 7.25, 7.3) geben, erscheint bei *cis*-**1** in den drei Lösungsmitteln ein kompliziertes Multipllett (δ 7.0–7.8). Dieser Unterschied wird offensichtlich durch die axiale Lage jeweils einer der Phenylgruppen beim *cis*-**1** verursacht. Ein ähnlicher Unterschied zwischen der Multiplizität der Phenylprotonensignale wurde übrigens bei einer Reihe von acyclischen Diastereomeren mit *vic.* Phenylgruppen festgestellt¹⁹⁾.

Zusammenfassend kommt man auf Grund der NMR-Daten wie auch allgemein gültiger stereochemischer Überlegungen zu folgendem Schluß. Die *trans*-Morpholine **1**, **2** und **3** existieren fast ausschließlich in der Konformation C, während bei den *cis*-Derivaten **2** und **3** die Konformation A gegenüber B bevorzugt ist. Aus den spektroskopischen Daten für *cis*-**1** kann man nicht zugunsten einer der beiden Konformationen entscheiden; man erwartet sie zu etwa gleichen Mengen vertreten.

2. 5-Oxo-morpholine

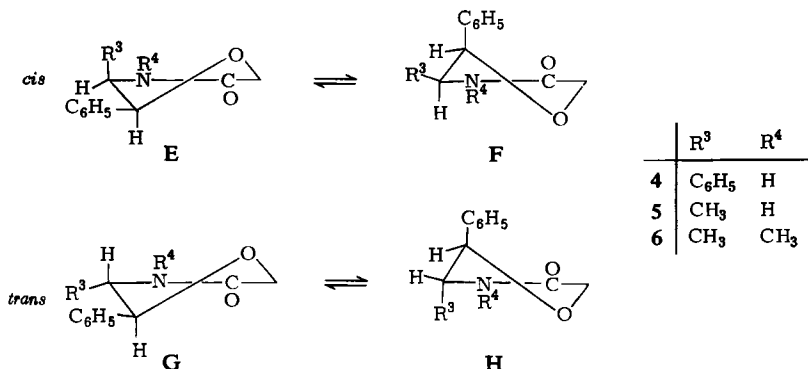
cis- und *trans*-5-Oxo-2.3-diphenyl-, 5-Oxo-3-methyl-2-phenyl- und 5-Oxo-3.4-dimethyl-2-phenyl-morpholine (**4**–**6**) sind als Halbsessel-Konformationen wiedergegeben. Solche Konformationen sind infolge der CO–N-Konjugation wie beim analogen Piperidin-(2)²⁰⁾ zu erwarten. Diese Voraussagen ließen sich durch unsere NMR-Messungen bestätigen. Die Möglichkeit zur Bildung einer C(5)–N-Doppelbindung durch Lactam-Lactim-Tautomerie wurde hier wie beim Piperidin-(2)²¹⁾ auf Grund der IR-Spektren (Abwesenheit einer OH-Bande) ausgeschlossen.

¹⁸⁾ J. C. N. Ma und E. W. Warnhoff, Canad. J. Chem. **43**, 1849 (1965).

¹⁹⁾ S. L. Spassov, Tetrahedron [London] **25**, 3631 (1969).

²⁰⁾ R. M. Moriarty und J. M. Kliegman, J. org. Chemistry **31**, 3007 (1966).

²¹⁾ E. S. Levin und G. N. Rodionova, Dokl. Akad. Nauk SSSR **164**, 584 (1965), C. A. **64**, 4905 g (1966).



Die Protonenresonanzspektren der 5-Oxo-morpholine wurden analog wie die der entsprechenden Morpholine analysiert. In diesem Fall war es aber möglich, die Parameter aller Ringprotonen zu bestimmen (Tab. 2). Die *N*-Protonen gaben ein breites temperatur- und konzentrationsabhängiges Signal bei δ 8–9, das nach H/D-Austausch verschwunden ist.

Ein Vergleich der Daten der Tabellen 1 und 2 zeigt, daß $J_{2,3}$ der Oxo-morpholine sich nicht wesentlich von $J_{2,3}$ der entsprechenden Morpholine unterscheidet, was zugunsten ähnlicher Konformationen spricht. Der hohe Wert von $J_{2,3}$ bei den *trans*-Oxo-morpholinen 4, 5 und 6 beweist die bevorzugte Konformation G mit äquatorialen Gruppen sowohl an C-2 wie auch an C-3. Der etwas niedrigere Wert von $J_{2,3}$ für das *trans*-Oxo-morpholin 6 (im Vergleich mit *trans*-4 und -5, wie auch mit *trans*-3) ist entweder die Folge eines kleineren Diederwinkels, die ihrerseits die Tendenz zur Verminderung der Methyl-Methyl-Wechselwirkung an C-3 und N widerspiegelt, oder aber der erheblicheren Beteiligung des Konformeren H im Gleichgewicht. Ähnlich wie bei den *cis*-Morpholinen gibt die Konstante $J_{2,3}$ bei den *cis*-Oxo-morpholinen 4, 5 und 6 keinen Hinweis darauf, ob die Konformation E oder F bevorzugt wird; aus allgemeinen stereochemischen Erwägungen wird E mit äquatorialer Phenylgruppe der Vorrang gegeben. Es soll bemerkt werden, daß die von uns gefundenen $J_{2,3}$ -Werte sehr ähnlich den von Cahill und Crabb²²⁾ für *cis*-6-Oxo-3,4-dimethyl-2-phenyl-morpholin gemessenen (3.1 Hz) sind. Der letztgenannten Verbindung wurde eine Halbsessel-Konformation mit planarem Lacton-Fragment zugeschrieben. Die höheren Werte für $J_{\text{CH-CH}_3}$ bei den *cis*-Oxo-morpholinen 5 und 6 verglichen mit den Werten für die *trans*-Formen im gleichen Lösungsmittel (die Unterschiede sind kleiner als bei den Morpholinen) kann man auch hier als Hinweis für den Vorzug von E mit pseudoaxialer Methylgruppe betrachten.

Der Wert der geminalen Konstante $J_{6e,6a}$, die durchschnittlich -16.5 Hz beträgt und fast keine Variation bei den verschiedenen Verbindungen zeigt, bedarf einer Deutung. Die theoretischen Arbeiten von Barfield und Grant²³⁾ sowie von Pople

²²⁾ R. Cahill und T. A. Crabb, Tetrahedron [London] **25**, 1531 (1969).

²³⁾ M. Barfield und D. M. Grant, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1899 (1963).

Tab. 1. NMR-Parameter der substituierten Morpholine
(10proz. Lösungen, 25°)

Verbindung	Lösungs- mittel	Chem. Verschiebung ^{a)} (δ -Werte)				$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{\text{CH-CH}_3}$ (Hz)
		2-H	3-H	CH ₃ C	CH ₃ N		
<i>cis</i> -1	CDCl ₃	5.12 d	4.28 d			3.0	
	DMSO-d ₆	5.13 d	4.43 d			2.8	
	CF ₃ CO ₂ H	5.48 b	5.03 b			2.5	
<i>trans</i> -1	CDCl ₃	4.33 d	3.73 d			8.6	
	DMSO-d ₆	4.32 d	3.74 d			8.9	
	CF ₃ CO ₂ H	5.25 d	4.6 m			9.8	
<i>cis</i> -2 ^{b)}	CDCl ₃			0.94		2.99	7.1
	DMSO			0.79		2.95	6.8
	CF ₃ CO ₂ H			1.34		2.56	
<i>trans</i> -2 ^{b)}	CDCl ₃			0.80		8.80	6.7
	DMSO			0.70		8.70	6.2
	CF ₃ CO ₂ H			1.26		10.06	
<i>cis</i> -3	CDCl ₃	4.83 d		0.69 d	2.45 s	2.8	7.0
	DMSO-d ₆	4.71 d		0.58 d	2.30 s	2.7	6.5
	CF ₃ CO ₂ H	5.10 d		1.25 d	3.09 d	2.1	6.6
					($J = 4.9$ Hz)		
<i>trans</i> -3	CDCl ₃	4.13 d		0.85 d	2.40 s	9.0	6.3
	DMSO-d ₆	3.98 d		0.73 d	2.21 s	8.7	6.0
	CF ₃ CO ₂ H	4.70 d		1.30 d	3.19 d	9.6	6.2
					($J = 4.8$ Hz)		

a) s Singulett, d Dublett, m Multiplett, b breites Signal.

b) Aus l. c.⁴⁾.Tab. 2. NMR-Parameter der substituierten 5-Oxo-morpholine
(10proz. Lösungen, 25°)

Ver- bindung	Lösungs- mittel	Chemische Verschiebung ^{a)} (δ -Werte)					$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{\text{CH-CH}_3}$ (Hz)	$J_{6c,6a}$ ^{b)} (Hz)
		2-H	3-H	6-H _c	6-H _a	CH ₃ C			
<i>cis</i> -4	CDCl ₃	5.06 d	4.58 d	4.56 d	4.39 d		3.3		-16.4
	DMSO-d ₆	5.28 d	4.74 t	4.51 d	4.40 d		3.0		-15.8
	CF ₃ CO ₂ H	5.22 d	4.8 ^{c)}	4.95 d	4.75 d		3.2		-16.5
<i>trans</i> -4	CDCl ₃	4.58 d	4.38 d	4.42 d	4.38 d		8.9		-16.6
	DMSO-d ₆	4.72 s		4.37 s					
	CF ₃ CO ₂ H	5.25 d	4.5-4.8 ^{c)}	4.5-4.8 ^{c)}			9.9		
<i>cis</i> -5	CDCl ₃	4.87 d	3.69 m	4.39 d	4.30 d	0.98 d	3.0	6.8	-16.5
	DMSO-d ₆	4.88 d	3.63 m	4.15 s		0.76 d	3.0	6.4	
	CF ₃ CO ₂ H	4.98 d	3.90 m	4.73 d	4.55 d	1.13 d	3.0	7.0	-17.2
<i>trans</i> -5	CDCl ₃	4.12 d	3.65 dq	4.32 d	4.25 d	1.01 d	9.0	6.5	-16.5
	DMSO-d ₆	4.25 d	3.58 dq	4.15 s		0.88 d	9.0	6.2	
	CF ₃ CO ₂ H	4.40 d	3.99 dq	4.68 d	4.60 d	1.14 d	9.6	6.6	-16.5
<i>cis</i> -6	CDCl ₃	4.90 d	3.46 dq	4.40 d	4.29 d	0.95 d	3.00 s	2.9	6.6
	DMSO-d ₆	5.05 d	3.71 dq	4.30 s		0.85 d	2.94 s	3.0	6.0
	CF ₃ CO ₂ H	5.12 d	3.82 dq	4.90 d	4.77 d	1.20 d	3.35 s	2.9	6.5
<i>trans</i> -6	CDCl ₃	4.28 d	3.62 dq	4.20 s		1.14 d	2.97 s	8.5	6.4
	DMSO-d ₆	4.45 d	3.67 m	4.10 s		1.05 d	2.86 s	7.5	6.0
	CF ₃ CO ₂ H	4.70 d	4.10 dq	4.78 s		1.38 d	3.34 s	7.5	6.3

a) s Singulett, d Dublett, t Triplett, dq Dublett von Quartetts, m Multiplett.

b) Das Vorzeichen als negativ angenommen²⁴⁾.

c) Überlappung von Signalen.

und *Bothner-By*²⁴⁾, wie auch das von *Cookson, Crabb* et al.^{25, 26)} zusammengefaßte experimentelle Material erlauben die Verwendung von J_{gem} für konformative Rückschlüsse bei cyclischen Verbindungen, insbesondere wenn die Methylengruppe einem

24) J. A. Pople und A. A. Bothner-By, J. chem. Physics 42, 1339 (1965).

25) R. C. Cookson, T. A. Crabb, J. J. Frankel und J. Hudec, Tetrahedron [London] Suppl. 7, 355 (1966).

26) R. Cahill, R. C. Cookson und T. A. Crabb, Tetrahedron [London] 25, 4681, 4711 (1969).

Heteroatom und/oder einer Carbonylgruppe benachbart ist. In den Übersichten fehlen zwar Werte für die geminale Konstante der Gruppe $O-CH_2-CO-N$, doch werden für die Gruppen $N-CH_2-CO-N$ (-16 Hz)²⁷ und $N-CH_2-CO-O$ (-17 bis -18 Hz)²² ähnliche Werte wie die von uns gefundenen Kopplungskonstanten angegeben. Unter der Annahme, daß der Einfluß der Carbonylgruppe auf $J_{6e,6a}$ der von *Barfield* und *Grant* angegebenen Abhängigkeit²³ folgt, kann man den Wert von -16.5 Hz einer Konformation zuordnen, bei der die Ebene der Carbonylgruppe annähernd die H-H-Achse der benachbarten Methylengruppe halbiert. Unter der Voraussetzung, daß die Amidgruppe planar ist, ist diese Bedingung nur bei einer Halbsessel-Konformation vom Typ **E-H** und nicht bei Wannenformen erfüllt. Ähnliche Halbsessel-Konformationen werden für einige δ -Lactone (${}^2J_{CH_2CO} -16$ bis -17 Hz)²⁵ und substituierte 6-Oxo-morpholine²² vorgeschlagen.

Deutliche Hinweise für eine *vic.* NH-CH-Kopplung hat man nur bei *cis-4* in Dimethylsulfoxid- d_6 erhalten, wo das Signal von 3-H annähernd ein 1 : 2 : 1-Triplett mit einem Abstand von 3 Hz darstellt. Der letzte Wert ist in Einklang mit der synklinalen Lage des NH-Protons gegenüber 3-H in den Konformationen **E** und **F**.

Die chemischen Verschiebungen von 2-H bei den Oxo-morpholinen zeigen ähnliche Verhältnisse wie bei den Morpholinen — die Signale der *cis*-Formen sind in Chloroform- d und Dimethylsulfoxid- d_6 wesentlich entschirmt (um 0.5–0.6 ppm) im Vergleich zu den *trans*-Formen — wahrscheinlich aus denselben Gründen. Die Signale von 3-H der *cis*- und *trans*-Oxo-morpholine unterscheiden sich viel weniger voneinander, was als Stütze für die synklinalen Lage der äquatorialen 2-Phenylgruppe gegenüber 3-H gilt und den bevorzugten Konformeren **E** und **G** entspricht.

Beim Vergleich der chemischen Verschiebungen von 2-H in den strukturell verwandten Morpholinen und Oxo-morpholinen in gleichen Lösungsmitteln (z. B. *cis-1* mit *cis-4*) wurde festgestellt, daß die Unterschiede δ (Oxo-morpholin) — δ (Morpholin) in Chloroform- d etwa $\{0.1\text{--}0.2\}$ ppm (meist positive Werte) betragen, in Trifluoressigsäure im Bereich 0–0.3 ppm liegen und in Dimethylsulfoxid- d_6 jeweils positive Werte bis zu 0.5 ppm erreichen. Der Unterschied zwischen den chemischen Verschiebungen für die geminalen Protonen an C-6 ist klein. Das bei höherem Feld erscheinende Signal wird dem pseudoaxialen Proton analog den Cyclohexansystemen (auch für die OCH_2 -Protonen der Morpholine gültig)¹⁰ zugeordnet.

Die chemischen Verschiebungen der *N*-Methylgruppe bei *cis*- und *trans-6* sind im gleichen Lösungsmittel sehr ähnlich; das Signal in Trifluoressigsäure erscheint als Singulett. So hat man auch bei acyclischen *N*-Alkyl-amiden bevorzugte *O*-Protonierung (gegenüber *N*-Protonierung) festgestellt²⁸. Form und Lage der Signale der aromatischen Protonen sind bei Oxo-morpholinen und Morpholinen (s. oben) sehr ähnlich.

Aus den Protonenresonanzangaben der Oxo-morpholine **4**, **5** und **6** zieht man somit den Schluß, daß diese Verbindungen in der Halbsessel-Konformation vorliegen. Die Formen **E** und **G** sind bei den *cis*- bzw. *trans*-Verbindungen bevorzugt, mit Ausnahme von *cis-4*, bei dem wahrscheinlich die Konformationen **E** und **F** vergleichbar vertreten sind.

²⁷ P. J. Chivers, T. A. Crabb und R. O. Williams, Tetrahedron [London] **24**, 4411 (1968).

²⁸ R. J. Gillespie und T. Birchall, Canad. J. Chem. **41**, 148 (1963).

Vergleich der Ergebnisse nach der Kernresonanz- mit denen der Brewster-Methode

Die NMR-Ergebnisse bezüglich der bevorzugten Konformationen der Morpholine **1**, **2**, **3** und 5-Oxo-morpholine **4**, **5**, **6** sind in Einklang mit den mit Hilfe von $[M]_D$ -Berechnungen nach *Brewster*^{2,3)} erhaltenen Angaben. Als einzige Ausnahme deutet die *Brewster*-Methode für *trans*-3,4-Dimethyl-2-phenyl-morpholin (*trans*-**3**) auf eine bevorzugte Twist-Form, die nicht mit den Schlüssen aus den Kernresonanzspektren übereinstimmt. Allerdings sagt die *Brewster*-Methode für die Sessel-Form **C** mit äquatorialen Substituenten das Vorzeichen der Drehung richtig voraus (ber. und gef. Werte 8 bzw. 127°), doch ist die Übereinstimmung in diesem Fall viel weniger gut als bei sämtlichen anderen Verbindungen^{2,3)}. Offensichtlich sollte man die *Brewster*-Methode im Falle cyclischer Systeme, wo eine Deformation des Ringes vorliegt, nur mit Vorbehalt anwenden und unabhängig durch NMR-Messungen überprüfen.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, auf einem 60-MHz-Spektrometer JEOL, Modell JNM-C-60S, bei Raumtemp. (ca. 25°) mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Bei niedrigen Temperaturen wurde der Temp.-Kontroller JEOL JES-VT-2 verwendet.

Synthese und Eigenschaften der racem. *cis*- und *trans*-2,3-Diphenyl-morpholine (**1**) und -5-Oxo-2,3-diphenyl-morpholine (**4**) wurden früher³⁾, diejenigen der optisch aktiven *cis*- und *trans*-5-Oxo-3-methyl-2-phenyl-morpholine (**5**), -3,4-Dimethyl-2-phenyl-morpholine (**3**) und -5-Oxo-3,4-dimethyl-2-phenyl-morpholine (**6**) ebenfalls von uns²⁾ beschrieben. In manchen Fällen wurden die NMR-Spektren sowohl der racemischen als auch der optisch aktiven Verbindungen aufgenommen; erwartungsgemäß wurden dabei keine Unterschiede beobachtet.

cis- und *trans*-3-Methyl-2-phenyl-morpholine (**2**) wurden aus den entsprechenden *Oxo-morpholin*en²⁾ durch Reduktion mit $LiAlH_4$ bei analogen Bedingungen wie bei **1** und **3**^{2,3)} synthetisiert. Sdp./Torr: *cis*-**2** 114°/3; *trans*-**2** 118°/3.

$C_{11}H_{15}NO$ (177.2) Ber. N 7.90 Gef. N *cis*-**2** 7.62 *trans*-**2** 7.76

[470/72]