

Aminoalkohole, 4. Mitt. [1]: Ein Trennverfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem Midodrin[#]

C. R. Noe^{1,*}, M. Knollmüller², and P. Gärtner²

¹ Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt, Christian-Doppler-Laboratorium für Chirale Verbindungen: Chemische Synthese, D-60439 Frankfurt, Deutschland

² Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, A-1060 Wien, Österreich

Zusammenfassung. Das früher präsentierte Verfahren zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Aminoalkoholen über die *N*-*BOC*-*O*-*MBE*-Derivate kann auch zur präparativen Trennung von Midodrin eingesetzt werden. Bei Verwendung der *N*-((Phenylmethoxy)carbonyl)-Schutzgruppe kann die Entfernung der *N*-Schutzgruppe selektiv vor der Abspaltung der *O*-*MBE*-Gruppe erfolgen, so daß die Kontrolle der stereochemischen Einheitlichkeit der Produkte **5** und **6** sehr leicht möglich ist. Diese können ohne Racemisierung in die enantiomerenreinen Midodrinhydrochloride *R*-**1** und *S*-**1** übergeführt werden.

A Separation Procedure for the Preparation of Enantiomerically Pure Midodrine

Summary. Racemic midodrine chlorohydrate (*rac*-**1**) was *N*-protected to yield the racemic products *rac*-**2a–c**. These were converted into the diastereomeric *O*-acetals **3a–c/4a–c**, which can easily be separated by chromatography. After removal of the *N*- and *O*-protective groups from **3a–b/4a–b**, respectively, enantiomerically pure midodrine chlorohydrate *R*-**1** and *S*-**1** could be isolated.

Keywords. Enantiomerically pure; Midodrine; Racemate resolution.

Einleitung

In einer früheren Arbeit [2] haben wir über eine einfache Methode zur Bestimmung der Absolutkonfiguration und Enantiomerenreinheit von Aminoalkoholen durch Überführung in *N*-*BOC*-*O*-*MBE*-Derivate berichtet. Die Diastereomere zeigten große Trennfaktoren, weshalb wir am Beispiel des Antihypotonikums Midodrin untersuchen wollten, ob dieses Verfahren auch zur präparativen Anwendung geeignet ist.

[#] Unserem verehrten Lehrer Herrn Prof. O. Hromatka gewidmet

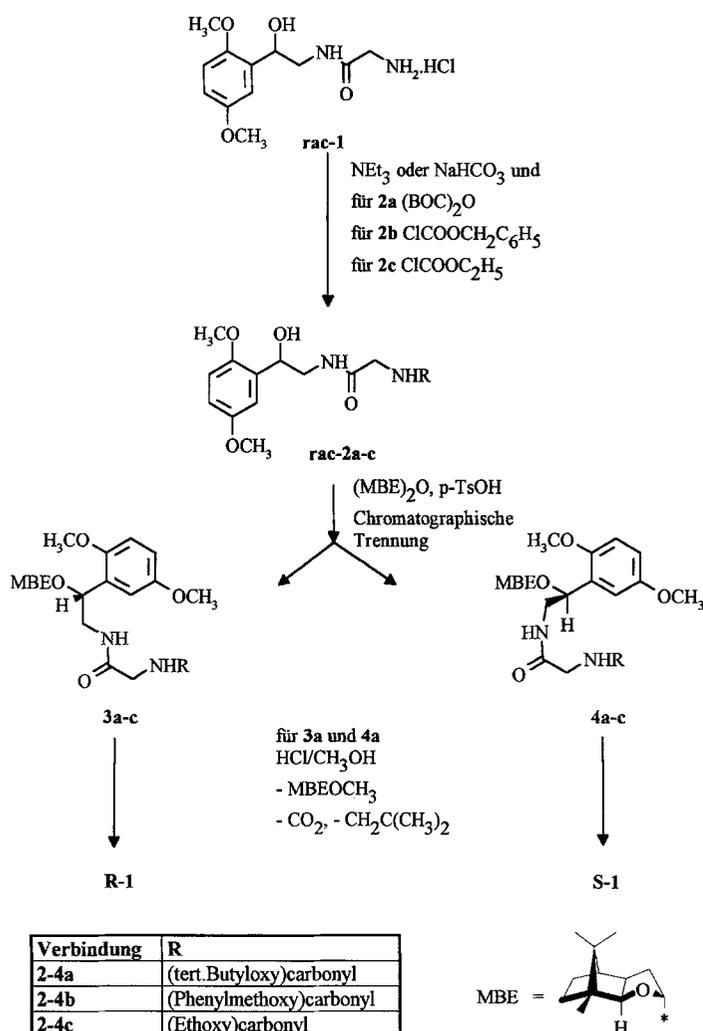


Abb. 1: Synthese von R- und S-Midodrinhydrochlorid (R-1 und S-1)

Ergebnisse und Diskussion

Racemisches Midodrinhydrochlorid (*rac-1*) wurde unter Verwendung von Triethylamin als Säurefänger mit $(\text{BOC})_2\text{O}$ am Stickstoff geschützt. Das erhaltene Racemat *rac-2a* ließ sich mit dem Anhydrolactol $(\text{MBE})_2\text{O}$ zu den beiden Diastereomeren **3a** und **4a** umsetzen, welche sehr gut mittels Chromatographie getrennt werden konnten. Beim Einsatz von 2 Moläquivalenten *rac-2a* wurde aufgrund der Enantiomerselektivität [3] das Diastereomer **3a** im Verhältnis 2.35:1 bevorzugt erhalten. Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgte mittels Salzsäure in Methanol. Wie schon in der 3. Mitteilung [1] für die O-MBF-Derivate beschrieben, mußten auch in diesem Fall die Reaktionszeit und -temperatur genau eingehalten werden, um die Endprodukte R-1 und S-1 in ausreichender Enantiomerenreinheit zu erhalten. Der experimentelle Vorteil der gleichzeitigen Abspaltung von N- und O-Schutzgruppe im sauren Medium konnte deshalb kaum genutzt werden.

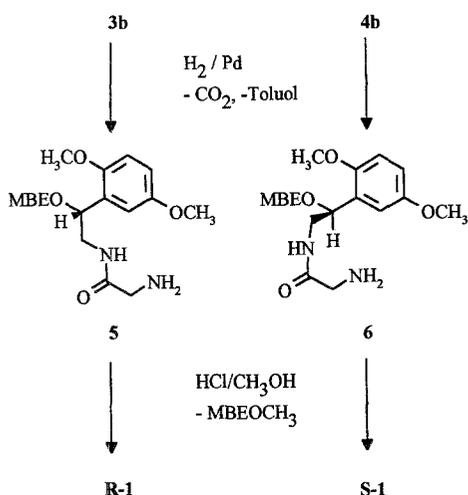


Abb. 2. Selektive Abspaltung der N-Schutzgruppe vor der O-MBE-Gruppe

Wir wollten daher auch die Verwendung von N-Schutzgruppen untersuchen, die unter Erhalt der O-MBE-Gruppe abgespalten werden können. In diesen Fällen kann nämlich der Erhalt der Konfiguration am Chiralitätszentrum des Aminoalkohols bei der Entfernung der N-Schutzgruppe sehr einfach überprüft werden [4]. Es wurden daher das N-((Phenylmethoxy)carbonyl)-Derivat **2b** und das N-((Ethoxy)carbonyl)-Derivat **2c** und aus diesen, analog zu **3a** und **4a**, die Acetale **3b**, **c** und **4b**, **c** hergestellt. Auch in diesen Fällen wurde eine ausgeprägte Enantiomer-Selektivität beobachtet (**3b:4b** = 2.3:1; **3c:4c** = 2.29:1). Die Diastereomere ließen sich problemlos im präparativen Maßstab chromatographisch trennen.

Von den getrennten Diastereomeren **3b** und **4b** wurde die N-Schutzgruppe durch Hydrierung entfernt. Die acetalische O-Schutzgruppe wurde dabei nicht angegriffen. Die epimere Einheitlichkeit der Produkte **5** und **6** konnte sowohl mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie [2, 4] als auch durch HPLC [2] sichergestellt werden. Die Diastereomere **5** und **6** ergaben nach Behandlung mit etherischer Salzsäure in Methanol bei 0°C - unter Abspaltung des MBE-Restes als Methylacetal MBEOCH_3 – die enantiomerenreinen Midodrinhydrochloride **R-1** und **S-1**.

Die basenkatalysierte Abspaltung der N-Schutzgruppe in **3c** und **4c** hingegen trat bei Raumtemperatur nicht ein. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur entstand ein Produktgemisch, in dem die gewünschten Verbindungen **5** und **6** nicht die Hauptprodukte waren [5].

Experimentelles

Allgemeine Angaben: siehe Lit. [6]. Die Angaben zur Chromatographie beziehen sich auf die verwendete Menge an Kieselgel (feinst) pro g Substanz und das Eluens. Kernresonanzspektren: $90\text{ MHz-}^1\text{H-NMR}$ -Spektren und $22.5\text{ MHz-}^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Jeol FX 90 QH, $200\text{ MHz-}^1\text{H-NMR}$ -Spektren und $50\text{ MHz-}^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren mit einem Bruker AC 200 Spektrometer aufgenommen; alle Werte bezogen auf TMS als internen Standard. HPLC: Injektor: Rheodyne 7125; Eluentpumpe: Shimadzu LC-8A; Detektor: Shimadzu SPD 6 AV; Integrator: Carlo Erba DP 700; Säule: 25 cm, Lichrosorb Si60 $5\ \mu\text{m}$.

Verwendete Abkürzungen: MBE = (3aR-(2 α , 3 $\alpha\alpha$, 4 β , 7 β , 7 $\alpha\alpha$))-Octahydro-7, 8, 8-trimethyl-4, 7-methanobenzofuran-2-yl, MBF = (3aS-(2 α , 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$))-Octahydro-7, 8, 8-trimethyl-4, 7-meth-

anobenzofuran-2-yl, *p*-TsOH = 4-Methylbenzolsulfonsäure, SC = Säulenchromatographie, VFC = Vakuum-Flash-Chromatographie, *E* = Diethylether, BOC = (1, 1-Dimethylethoxy)carbonyl, MeOH = Methanol.

Racemisches Midodrinhydrochlorid wurde freundlicherweise von der Firma Hafslund-Nycomed zur Verfügung gestellt.

(R)-2-Amino-*N*-(2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl)acetamid-hydrochlorid (*R*-1) Variante A: 2.0 g (3.75 mmol) **3a** wurden in einem Gemisch aus 20 ml wasserfreiem *E* und 3.5 ml MeOH gelöst. Die Lösung wurde in ein 40 °C warmes Wasserbad gestellt, mit 3.5 ml etherischer Salzsäure versetzt und eine Minute gerührt. Das Wasserbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung mit 100 ml wasserfreiem *E* verdünnt. Der gebildete Niederschlag wurde abgenutscht und mit *E* gewaschen. Aus den vereinigten organischen Phasen wurden nach nochmaligem Erhitzen, Waschen mit 2 *M* Salzsäure, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 0.71 g (3.38 mmol; 90% d.Th.) *M*BEOCH₃ erhalten. Der Niederschlag lieferte nach dem Umkristallisieren aus MeOH/*E* 0.55 g (1.89 mmol; 50% d. Th.) *R*-1, ident mit dem Produkt in Lit. [1].

Variante B: 0.31 g (0.72 mmol) **5** wurden in 5 ml wasserfreiem MeOH gelöst, auf 0 °C gekühlt, mit 0.5 ml etherischer Salzsäure versetzt, eine Minute gerührt und mit 40 ml wasserfreiem *E* verdünnt. Der gebildete Niederschlag wurde abgenutscht und mit *E* gewaschen. Aus den vereinigten organischen Phasen wurden nach Waschen mit 2 *M* Salzsäure, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 0.14 g (0.67 mmol; 93% d. Th.) *M*BEOCH₃ erhalten. Der Niederschlag lieferte nach dem Umkristallisieren aus MeOH/*E* 0.16 g (0.55 mmol; 76% d.Th.) *R*-1, ident mit dem Produkt in Lit [1].

(S)-2-Amino-*N*-(2-(2, 5-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl)acetamid-hydrochlorid (*S*-1) Variante A: Aus 2.5 g (4.69 mmol) **4a** erhielt man analog zu *R*-1 0.91 g (4.33 mmol; 92% d. Th.) *M*BEOCH₃ und nach dem Umkristallisieren aus MeOH/*E* 0.65 g (2.24 mmol; 48% d.Th.) *S*-1, ident mit dem Produkt in Lit. [1].

Variante B: Aus 0.2 g (0.46 mmol) **6** erhielt man analog zu *R*-1 0.09 g (0.43 mmol; 93% d. Th.) *M*BEOCH₃ und nach dem Umkristallisieren aus MeOH/*E* 0.11 g (0.38 mmol; 83% d.Th.) *S*-1, ident mit dem Produkt in Lit. [1].

N-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl)-2-((1,1-dimethylethoxy)carbonylamino)essigsäureamid (*rac*-**2a**)

Zu einer Lösung von 66.5g (0.23 mol) *rac*-**1** in 100 ml *THF* und 100 ml Wasser wurden unter Eiskühlung 55.7 g (0.55 mol) Triethylamin und eine Lösung von 60 g (0.27 mol) (BOC)₂O in 100 ml *THF* gegeben. Nach einer Stunde wurde die wäßrige Phase abgetrennt und zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 79.6 g (0.22 mol; 96% d. Th.) *rac*-**2a** als farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.03 (s; 1H, Ar-H), 6.91 (t, *J* = 5.8 Hz; 1H, NH), 6.75 (s; 2H, Ar-H), 5.60 (t, *J* = 5.8 Hz; 1H, NH), 5.30 (s; 1H, OH), 5.02 (dd, *J*₁ = 7.1 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz; 1H, CH-O), 3.8–3.61 (m; 9H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH-NH), 3.38 (ddd, *J*₁ = 13.5 Hz, *J*₂ = 7.1 Hz, *J*₃ = 5.8 Hz; 1H, CH-CH-NH), 1.42 (s; 9H, C(CH₃)₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 170.7 (s; CO), 156.1/153.7/150.2/130.7/113.1/112.8/111.3 (4s, 3d: N-CO-O, 6Ar-C), 80.0 (s; C(CH₃)₃), 68.9 (d; O-CH-Ph), 55.8/55.6 (2q; 2OCH₃), 45.5/44.3 (2t; N-CH₂-CO, CH-CH₂-N), 28.2 (q; C(CH₃)₃) ppm; C₁₇H₂₆N₂O₆·0.9H₂O·0.4C₄H₈O (399.46); ber.: C 55.93, H 7.82, N 7.01; gef.: C 55.91, H 7.68, N 6.97.

N-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl)-2-((phenylmethoxy)carbonylamino)essigsäureamid (*rac*-**2b**)

Zu einer Lösung von 10.0 g (34.4 mmol) *rac*-**1** und 16.8 g (200 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 200 ml *THF* und 400 ml Wasser wurden 9.5 g (56 mmol) Chlorameisensäure (phenylmethyl) ester

gegeben. Nach vier Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf 400 ml eingeeengt und erschöpfend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt 13.1 g (33.7 mmol; 98% d.Th.) *rac-2b* als erstarrendes Öl, $F_p = 89-91\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.3$ (s; 5H, Ph-H), 7.0 (s; 1H, Ar-H), 6.8-6.6 (m; 3H, 2Ar-H, NH), 5.7 (t, $J = 5.6$ Hz; 1H, NH), 5.1 (s; 2H, Ph- CH_2), 5.1-4.9 (m; 1H, CH-O), 3.9-3.6 (m; 9H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH-NH), 3.4-3.2 (m; 1H, CH-CH-NH) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.1$ (s; CO), 156.6/153.7/150.3/136.1/130.4 (5s; N-CO-O, 4Ar-C), 128.5/128.2/128.0/113.1/113.0/111.4 (6d; 8Ar-C), 69.2 (d; O-CH-Ph), 67.1 (t; CH₂-Ph), 55.7/55.6 (2q; 2OCH₃), 45.4/44.4 (2t; N-CH₂-CO, CH-CH₂-N) ppm; $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ (396.91); ber.: C 60.82, H 6.15, N 7.06; gef.: C 61.02, H 6.27, N 6.96.

N-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl)-2-((ethoxy)carbonylamino)essigsäureamid (*rac-2c*)

Zu einer Lösung von 10.0 g (34.4 mmol) *rac-1* in THF und Wasser wurden unter Eiskühlung 8.7 g (86 mmol) Triethylamin und eine Lösung von 5.6 g (51.6 mmol) Chlorameisensäureethylester in 10 ml THF gegeben. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 10.7 g (32.8 mmol; 95% d.Th.) *rac-2c* als farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.10-6.75$ (m; 4H, 3Ar-H, NH), 5.85 (t, $J = 5.4$ Hz; 1H, NH), 5.15-4.90 (m; 1H, CH-O), 4.40-3.20 (m; 12H, CO-CH₂-NH, CH-CH₂-NH, darin 4.10 (q, $J = 7.5$ Hz; 2H, CH₂-O), 3.78/3.75 (2s; 6H, 2OCH₃)), 2.8-2.55 (m; 1H, OH), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz; 3H, CH₂-CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.3$ (s; CO), 156.8/153.8/150.3/130.6/113.1/113.0/111.5 (4s, 3d; N-CO-O, 6Ar-C), 68.9 (d; O-CH-Ph), 61.3 (t; O-CH₂), 55.8/55.6 (2q; 2OCH₃), 45.4/44.4 (2t; N-CH₂-CO, CH-CH₂-N), 14.3 (q; CH₃) ppm; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ (343.34); ber.: C 53.17, H 6.58, N 8.16; gef.: C 53.48, H 6.58, N 8.06.

(2*S*-(2 α (*S**), 3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-*N*-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)ethyl)-2-((1,1-dimethylethoxy)carbonylamino)essigsäureamid (**3a**) und (2*S*-(2 α (*R**), 3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-*N*-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)ethyl)-2-((1,1-dimethylethoxy)carbonylamino)essigsäureamid (**4a**)

92.7 g (260 mmol) *rac-2a* wurden mit 29.5 g (79 mmol) (*MBE*)₂O und 1 g (6 mmol) *p*-TsOH in 500 ml wasserfreiem Methylenchlorid gerührt. Nach einer Stunde wurden 10 g Natriumsulfat und nach 2 Stunden 30 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Nach 2.5 Stunden wurde das Gemisch abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Nach VFC (20 g; *E*, MeOH) wurden 13.1 g (35 mmol; 44% d. Th.) (*MBE*)₂O und 60.2 g (0.17 mol; 65% d.Th.) nicht racemisches **2a** rückgewonnen. Das ebenfalls isolierte Gemisch **3a**: **4a** = 2.35:1 lieferte nach SC (100 g; CH₂Cl₂:*E* = 2:1) 29.8 g (56 mmol; 64% d. Th.) **3a** und 8.8 g (17 mmol; 19% d.Th.) **4a**.

3a: Erstarrendes Öl, $F_p = 64-66\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -102.8^\circ$ ($c = 0.846$, CH₂Cl₂); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.9$ (s; 1H, Ar-H), 6.79 (s; 2H, Ar-H), 6.62-6.52 (m; 1H, NH), 5.28-4.97 (m; 3H, NH, Ph-CH-O, darin 5.07 (d, $J = 4.52$ Hz; 1H, 2-H)), 3.99 (d, $J = 7.2$ Hz; 1H, 7a-H), 3.85-3.62 (m; 9H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH-NH), 3.22 (ddd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, $J_3 = 3.6$ Hz; 1H, CH-CH-NH), 2.5-0.7 (m; 26H, Aliphaten-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 168.7$ (s; CO), 155.6/153.3/150.5/128.5/112.8/112.3/111.0 (4s, 3d; N-CO-O, 6Ar-C), 103.3 (d; C-2), 91.1 (d; C-7a), 79.3 (s; C(CH₃)₃), 70.8 (d; O-CH-Ph), 55.4/55.2 (2q; 2OCH₃), 48.1 (d; C-4), 47.3 (s; C-7), 46.4 (s; C-8), 45.5 (d; C-3a), 44.1 (t; N-CH₂-CO, CH-CH₂-N), 38.2 (t; C-3), 32.0 (t; C-6), 28.5 (t; C-5), 28.0 (q; C(CH₃)₃), 22.5/20.0/11.3 (3q; 3CH₃) ppm; $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ (549.67); ber.: C 63.81, H 8.14, N 5.10; gef.: C 63.83, H 7.97, N 4.87.

4a: Erstarrendes Öl, $F_p = 53-56\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -3.5^\circ$ ($c = 0.71$, CH₂Cl₂); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.9$ (s; 1H, Ar-H), 6.79 (s; 2H, Ar-H), 6.45 (t, $J = 4.8$ Hz; 1H, NH), 5.48-5.24 (m; 2H, NH, darin 5.29 (d, $J = 4.52$ Hz; 1H, 2-H)), 5.05 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz; 1H, O-CH-Ph), 3.85-3.60 (m; 10H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH-NH, 7a-H), 3.39 (ddd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, $J_3 = 2.5$ Hz; 1H, CH-CH-NH), 2.5-0.7 (m; 26H, Aliphaten-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 169.2$ (s; CO), 155.9/153.6/

150.1/130.1/113.2/112.7/111.4 (4s, 3d; N-CO-O, 6Ar-C), 104.5 (d; C-2), 91.6 (d; C-7a), 80.0 (s; C(CH₃)₃), 70.4 (d; O-CH-Ph), 56.0/55.7 (2q; 2OCH₃), 48.4 (d; C-4), 47.4 (s; C-7), 46.8 (s; C-8), 45.8 (d; C-3a), 44.4/43.0 (2t; N-CH₂-CO, CH-CH₂-N), 38.7 (t; C-3), 32.3 (t; C-6), 28.8 (t; C-5), 28.3 (q; C(CH₃)₃), 22.8/20.4/11.3 (3q; 3CH₃) ppm; C₂₉H₄₄N₂O₇·0.1 CH₂Cl₂ (541.18); ber.: C 64.59, H 8.23, N 5.18; gef.: C 64.60, H 7.97, N 5.13.

(2*S*-(2α(*S**), 3αα,4β,7β,7αα))-*N*-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)ethyl)-2-((phenylmethoxy)carbonylamino)essigsäureamid (**3b**) und (2*S*-(2α(*R**), 3αα,4β,7β,7αα))-*N*-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)ethyl)-2-((phenylmethoxy)carbonylamino)essigsäureamid (**4b**)

Aus 12.4 g (32.0 mmol) *rac*-**2b**, 4.1 g (10.9 mmol) (MBE)₂O und 0.1 g (0.6 mmol) *p*-TsOH wurden analog zu **3a/4a** nach VFC (20 g; *E*, MeOH) 2 g (5.3 mmol; 49% d.Th.) (MBE)₂O und 1.5 g (3.9 mmol; 12% d.Th.) nicht racemisches **2b** rückgewonnen. Das ebenfalls isolierte Gemisch **3b:4b** = 2.3:1 lieferte nach SC (100 g; CH₂Cl₂:*E* = 2:1) 3.6 g (6.4 mmol; 57% d.Th.) **3b** und 1.5 g (2.6 mmol; 23% d.Th.) **4b**.

3b: Farblose Kristalle, Fp = 55-58 °C; [α]_D²⁰ = -106.3° (*c* = 0.096, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.35 (s; 5H, Ph-H), 6.9 (s; 1H, Ar-H), 6.75/6.74 (2s; 2H, Ar-H), 6.65-6.5 (m; 1H, NH), 5.55-5.35 (m; 1H, NH), 5.15 (s; 2H, Ph-CH₂), 5.15-5.0 (m; 2H, Ar-CH-O, 2-H), 4.0-3.6 (m; 10H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH-NH, 7a-H), 3.25-3.1 (m; 1H, CH-CH-NH), 2.4-0.8 (m; 17H, Aliphaten-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 168.3 (s; CO), 156.3/153.6/150.6/136.2/128.8 (5s; N-CO-O, 4Ar-C), 128.4/128.0/127.9/113.1/112.6/111.2 (6d; 8Ar-C), 104.1 (d; C-2), 91.5 (d; C-7a), 71.7 (d; O-CH-Ph), 66.9 (t; Ph-CH₂), 55.7/55.6 (2q; 2OCH₃), 48.4 (d; C-4), 47.7 (s; C-7), 46.8 (s; C-8), 45.8 (d; C-3a), 44.4 (t; N-CH₂-CO, CH-CH₂-N), 38.6 (t; C-3), 32.3 (t; C-6), 28.7 (t; C-5), 22.8/20.3/11.6 (3q; 3CH₃) ppm; C₃₂H₄₂N₂O₇ (566.69); ber.: C 67.82, H 7.47, N 4.94; gef.: C 67.49, H 7.33, N 4.78.

4b: Farblose Kristalle, Fp = 44-47 °C; [α]_D²⁰ = -23.0° (*c* = 0.113, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.35 (s; 5H, Ph-H), 7.0 (s; 1H, Ar-H), 6.75/6.74 (2s; 2H, Ar-H), 6.3-6.2 (m; 1H, NH), 5.6-5.45 (m; 1H, NH), 5.26 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 2-H), 5.15 (s; 2H, Ph-CH₂), 5.15-4.95 (m; 1H, Ar-CH-O), 3.9-3.2 (m; 11H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH₂-NH, 7a-H), 2.5-0.75 (m; 17H, Aliphaten-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 168.9 (s; CO), 156.3/153.4/149.9/136.2/130.0 (5s; N-CO-O, 4Ar-C), 128.3/128.0/127.8/113.1/112.6/111.3 (6d; 8Ar-C), 104.4 (d; C-2), 91.4 (d; C-7a), 70.4 (d; O-CH-Ph), 66.8 (t; Ph-CH₂), 55.8/55.5 (2q; 2OCH₃), 48.2 (d; C-4), 47.3 (s; C-7), 46.7 (s; C-8), 45.7 (d; C-3a), 44.4/43.1 (2t; N-CH₂-CO, CH-CH₂-N), 38.5 (t; C-3), 32.1 (t; C-6), 28.6 (t; C-5), 22.7/20.3/11.2 (3q; 3CH₃) ppm; C₃₂H₄₂N₂O₇ (566.69); ber.: C 67.82, H 7.47, N 4.94; gef.: C 67.54, H 7.42, N 4.69.

(2*S*-(2α(*S**), 3αα,4β,7β,7αα))-*N*-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)ethyl)-2-((ethoxy)carbonylamino)essigsäureamid (**3c**) und (2*S*-(2α(*R**), 3αα,4β,7β,7αα))-*N*-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)ethyl)-2-((ethoxy)carbonylamino)essigsäureamid (**4c**)

Aus 10.7 g (32.8 mmol) *rac*-**2c**, 7.4 g (19.8 mmol) (MBE)₂O und 0.1 g (0.6 mmol) *p*-TsOH wurden analog zu **3a/4a** nach VFC (20 g; *E*, MeOH) 3.2 g (8.6 mmol; 43% d.Th.) (MBE)₂O und 3.5 g (10.7 mmol; 33% d.Th.) nicht racemisches **2c** rückgewonnen. Das ebenfalls isolierte Gemisch **3c:4c** = 2.29:1 lieferte nach SC (100 g; CH₂Cl₂:*E* = 2:1) 5.5 g (10.9 mmol; 49% d.Th.) **3c** und 2.0 g (4.0 mmol; 18% d.Th.) **4c**.

3c: Erstarrendes Öl, Fp = 52-57 °C; [α]_D²⁰ = -104.2° (*c* = 1.06, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.95 (s; 1H, Ar-H), 6.8-6.7 (m; 2H, Ar-H), 6.7-6.45 (m; 1H, NH), 5.4-4.9 (m; 3H, NH, Ph-CH-O, 2-H), 4.3-3.0 (m; 13H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH₂-NH darin 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz; 2H, O-CH₂), 3.99 (d, *J* = 6.7 Hz; 1H, 7a-H)), 2.5-0.8 (m; 20H, Aliphaten-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 168.4 (s; CO), 155.8/153.6/150.7/128.9/113.2/112.7/111.3 (4s, 3d; N-CO-O, 6Ar-C), 104.3 (d; C-2), 91.6 (d; C-7a), 71.9 (d; O-CH-Ph), 61.2 (t; O-CH₂), 55.8/55.7 (2q; 2OCH₃), 48.5 (d; C-4), 47.9 (s; C-7), 46.9 (s; C-8), 46.0 (d; C-3a), 44.5 (t; N-CH₂-CO, CH-CH₂-N), 38.7 (t; C-3), 32.4 (t; C-6), 28.8 (t; C-5), 22.9/20.3/14.6/11.3 (4q; 4CH₃) ppm; C₂₇H₄₀N₂O₇ (504.63); ber.: C 64.27, H 7.99, N 5.55; gef.: C 64.06, H 7.89, N 5.80.

4c: Erstarrendes Öl, Fp = 40-46 °C; $[\alpha]_D^{20} = -8.1^\circ$ ($c = 0.994$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.0 (s; 1H, Ar-H), 6.85-6.75 (m; 2H, Ar-H), 6.3-6.0 (m; 1H, NH), 5.4-4.9 (m; 3H, NH, 2-H, darin 5.02 (dd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz; 1H, Ph-CH-O)), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz; 2H, O-CH₂), 3.9-3.2 (m; 11H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH₂-NH, 7a-H), 2.5-0.7 (m; 20H, Aliphaten-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 168.9 (s; CO), 156.6/153.5/150.0/130.0/113.1/112.7/111.3 (4s, 3d; N-CO-O, 6Ar-C), 104.4 (d; C-2), 91.5 (d; C-7a), 70.4 (d; O-CH-Ph), 61.2 (t; O-CH₂), 55.9/55.6 (2q; 2OCH₃), 48.3 (d; C-4), 47.4 (s; C-7), 46.7 (s; C-8), 45.8 (d; C-3a), 44.5/43.0 (2t; N-CH₂-CO, CH-CH₂-N), 38.5 (t; C-3), 32.2 (t; C-6), 28.7 (t; C-5), 22.7/20.3/14.4/11.3 (4q; 4CH₃) ppm; C₂₇H₄₀N₂O₇ (504.63); ber.: C 64.27, H 7.99, N 5.55; gef.: C 64.04, H 8.03, N 5.81.

(2*S*-(2α(*S**), 3αα,4β,7β,7α))-*N*-(2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)ethyl)-2-aminoessigsäureamid (**5**)

0.5 g (0.88 mmol) **3b** wurden in 20 ml wasserfreiem MeOH gelöst, mit 0.6 g Palladium auf Aktivkohle versetzt und bei 70 psi 5 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde über Hyflo abfiltriert und die Lösung eingedampft. Nach VFC (20 g; MeOH:EtOAc = 1:6) erhielt man 0.33 g (0.76 mmol; 86% d. Th.) **5**. Farblose Kristalle, Fp = 65 °C; $[\alpha]_D^{20} = -135.5^\circ$ ($c = 0.51$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.6-7.4 (m; 1H, NH), 6.95 (s; 1H, Ar-H), 6.75 (s; 2H, Ar-H), 5.15-5.0 (m; 2H, Ph-CH-O, 2-H), 4.1 (d, $J = 7$ Hz; 1H, 7a-H), 3.8-3.0 (m; 10H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH₂-NH), 2.5-0.8 (m; 19H, Aliphaten-H, NH₂) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 171.4 (s; CO), 153.4/151.0/128.7/113.1/112.3/111.1 (3s, 3d; 6Ar-C), 102.7 (d; C-2), 91.2 (d; C-7a), 70.3 (d; O-CH-Ph), 55.7/55.4 (2q; 2OCH₃), 48.2 (d; C-4), 47.5 (s; C-7), 46.8 (s; C-8), 45.8 (d; C-3a), 43.7 (t; CH-CH₂-N, CO-CH₂-N), 38.4 (t; C-3), 32.3 (t; C-6), 28.7 (t; C-5), 22.7/20.2/11.5 (3q; 3CH₃) ppm; C₂₄H₃₆N₂O₅·0.5 H₂O (441.57); ber.: C 65.28, H 8.45, N 6.34; gef.: C 65.36, H 8.56, N 6.25.

(2*S*-(2α(*R**), 3αα,4β,7β,7α))-*N*-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)ethyl)-2-aminoessigsäureamid (**6**)

Aus 0.6 g (1.06 mmol) **4b** wurden analog zu **5** nach VFC (50 g; CHCl₃:MeOH:NH₃ = 160:20:0.5) 0.4 g (0.85 mmol; 80% d. Th.) **6** erhalten. Farblose Kristalle, Fp = 54 °C; $[\alpha]_D^{20} = -8.0^\circ$ ($c = 1.44$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 8.4-8.0 (m; 1H, NH), 7.0 (s; 1H, Ar-H), 6.8-6.6 (m; 2H, Ar-H), 5.0-4.8 (m; 2H, Ph-CH-O, 2-H), 3.8-3.3 (m; 13H, 2OCH₃, CO-CH₂-NH, CH-CH₂-NH, 7a-H, NH₂), 2.3-0.7 (m; 17H, Aliphaten-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 166.0 (s; CO), 153.6/150.0/132.4/113.1/112.5/111.4 (3s, 3d; 6Ar-C), 105.6 (d; C-2), 90.7 (d; C-7a), 66.1 (d; O-CH-Ph), 56.0/55.5 (2q; 2OCH₃), 48.2 (d; C-4), 47.5 (s; C-7), 46.9 (s; C-8), 45.9 (d; C-3a), 40.6 (t; CH-CH₂-N, CO-CH₂-N), 38.4 (t; C-3), 32.3 (t; C-6), 28.8 (t; C-5), 23.0/20.6/11.8 (3q; 3CH₃) ppm; C₂₄H₃₆N₂O₅·0.9 H₂O (448.78); ber.: C 64.23, H 8.49, N 6.24; gef.: C 64.19, H 8.55, N 6.06.

Literatur

- [1] Noe CR, Knollmüller M, Gärtner P, Fleischhacker W, Katidarides E (1995) Monatsh Chem **126**: 557
- [2] Noe CR, Knollmüller M, Gärtner P, Fleischhacker W, Katikarides E (1995) Monatsh Chem **126**: 481
- [3] Noe CR, Knollmüller M, Wagner E, Völlenkne H (1985) Chem Ber **118**: 1733
- [4] Noe CR, Knollmüller M, Göstl G, Gärtner P (1991) Monatsh Chem **122**: 283
- [5] Das ¹³C-NMR-Spektrum der Rohprodukte zeigte keinen Carbonylpeak bei der auf Basis der Vergleichsprodukte erwarteten Verschiebung
- [6] Noe CR (1982) Chem Ber **115**: 1591

Received August 16, 1995. Accepted September 18, 1995