

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und Organisch-Chemisches Institut² der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Germany

Racematspaltung mit MBF-Lactol als Schutzgruppe – Auffinden eines „modifizierten“ MBF-Lactols –

L. REMS¹, R. FRÖHLICH² und B. UNTERHALT¹

Herrn Prof. Dr. K. Görlitzer, Braunschweig, zum 60. Geburtstag gewidmet

Zur Spaltung des racemischen **2** wurde MBF-Lactol (**3**) herangezogen. Überschüssiges **3** lieferte nach 40 h ein neues Produkt, das „modifizierte“ MBF-Lactol **6** mit hoher Enantiomer-Selektivität und Kristallisationsneigung der Derivate.

Racemate resolution by MBF-Lactol as a protecting group – a „modified“ MBF-Lactol

For the resolution of racemic **2** MBF-Lactol (**3**) was used. After 40 h an excess of **3** gave a new product, the „modified“ MBF-Lactol **6**. This has a high enantiomeric selectivity and leads to well crystallized derivatives.

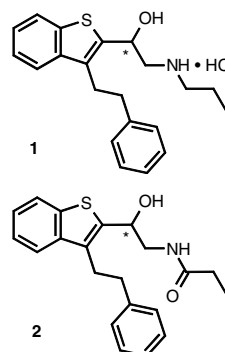
1. Einleitung

Kürzlich beschrieben wir Herstellung und Wirkungsweise des mit dem Antiarrhythmikum Propafenon (Rytmonorm[®]) verwandten 2-(1'-Hydroxy-2'-propylamino)ethyl-3-(2'-phenylethyl)benzothiophens-HCl (**1**) [1, 2]. Die Untersuchungen wurden fortgesetzt mit der Racematspaltung von **2**, der Synthesestufe von **1**.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Als Reagenz kam das kommerziell erhältliche kristalline MBF-Lactol **3** (Noe-Lactol[®]-Dimer) in Frage [3], das wegen hoher anomerer Selektion sowohl zur Racematspaltung chiraler Alkohole, Thiole oder Amine [4] als auch als Hilfsgruppe zur asymmetrischen Synthese geeignet ist [5]. Die Acetalbildung von **2** mit **3** verläuft glatt unter *p*-Toluensulfonsäure-Katalyse, die öligen Diastereomere **4-R** und **4-S** sind durch Flash-Chromatographie an Kieselgel F 60 (0,043–0,063 mm) voneinander zu trennen. **4-R** wird aufgrund der Enantiomer-Selektivität des Reagenzes bevorzugt gebildet [6, 7]. Durch Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether [1] gelangt man zu den Enantiomeren **R-1** und **S-1**, deren Reinheit durch HPLC an einer chiralen Säule überprüft wird (Schema).

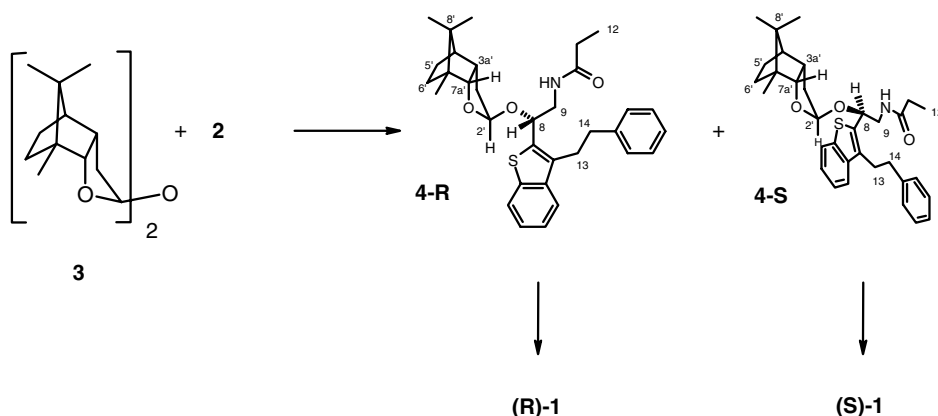
Beim Versuch der Acetalisierung von **2** mit überschüssigem Reagenz **3** entstand nach 40 h Reaktionsdauer ein

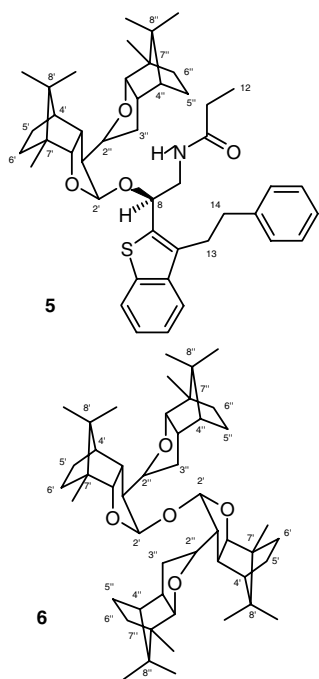


neues Produkt mit unerwartet hoher Kristallisationsneigung und einer Häufung von Signalen im aliphatischen Bereich der NMR-Spektren. Es handelt sich nach der Röntgenstrukturanalyse um **5**, das durch „Dimerisierung“ des Lactols an der C3'–C2''-Bindung zum Di-(C3'–C2'')MBF-Lactol und Reaktion mit **2** gebildet wird und die *S*-Form darstellt [8].

Es galt nun, diese unerwartete „Dimerisierung“ des Lactols bei Abwesenheit eines Substrats zu untersuchen. Im Langzeittest wurden in einem NMR-Rohr zu einer Lösung des MBF-Lactols (**3**) in Deuteriochloroform katalytische Mengen *p*-Toluensulfonsäure hinzugesetzt. Über einen Zeitraum von 65 h erfolgte die Aufnahme von ¹³C-NMR-

Schema





Spektren; es bildeten sich unter Abnahme der ursprünglichen Signale doppelt so viele neue Peaks. In einem präparativen Ansatz trübte sich die zunächst farblose Lösung ein, und es erfolgte ein Farbwechsel nach grün-schwarz. Beim Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Petroleumbenzin wurde **6** isoliert, dessen Vorliegen die Röntgenstrukturanalyse (Abb.) verdeutlicht [8]. Dieses „modifizierte“ MBF-Lactol **6** müsste Vorteile gegenüber dem Edukt **3** besitzen, indem aufgrund der voluminösen Schutzgruppe sehr hohe Enantiomer-Selektivität besteht.

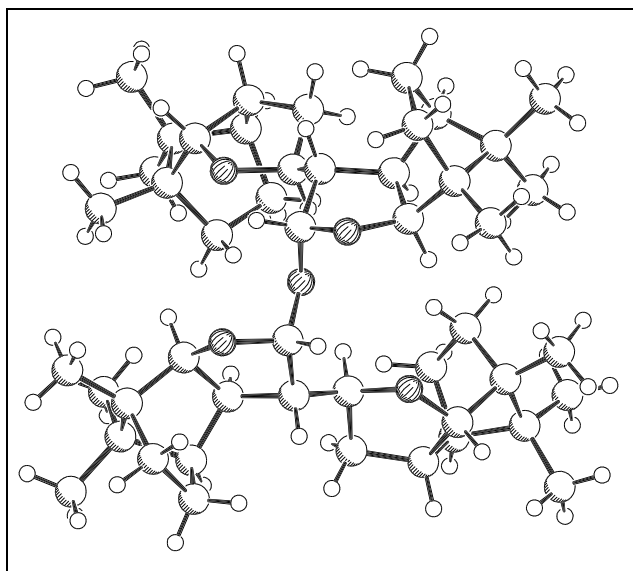


Abb.: Kristallstruktur von **6**

Zudem sollte die Kristallisationstendenz der Derivate, wie die Bildung von **5** zeigt, erhöht sein. Die Umsetzung von **6** mit **2** ergab **S-5**.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp. (unkorr.) wurden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert oder dem SMP-20 der Fa. Büchi bestimmt, Elementaranalysen mit dem CHN-Analyser 240 Perkin-Elmer und dem CHNO-Rapid-Analy-

ser Heraeus durchgeführt. NMR-Messungen (^1H , ^{13}C) erfolgten am Gemini 200-Gerät Varian, HPLC-Untersuchungen auf einer Chiralcel OD-Säule (500 mm \times 4,6 mm) mit MeOH als mobiler Phase (0,5 ml/min) und UV-Detektion bei 230 nm. Polarimeter: Typ 341 der Fa. Perkin Elmer (Küvette: l = 10 cm).

Röntgenstrukturanalysen: Alle Datensätze wurden auf einem Nonius KapapCCD-Diffraktometer mit Nonius Drehanodengenerator FR591 gemessen. Benutzte Programme: Collect (Nonius, B. V., 1998), Denzo-SMN (Z. Otwinowski & W. Minor, 1997), SORTAV (R. H. Blessing, 1995 & 1997), SHELXS-97 (G. Sheldrick, 1990), SHELXL-97 (G. Sheldrick, 1997), SCHAKAL-92 (E. Keller, 1992).

3.2. (R/S)-O-MBF-2-propionamido-1-(2'-phenylethyl)benzothiophenyl-ethanol (**4**)

0,5 g (1,4 mmol) 2-(1'-Hydroxy-2'-propionamido)ethyl-3-(2'-phenylethyl)-benzothiophen (**2**) und 0,26 g (0,7 mmol) MBF-Lactol-Dimer (**3**) werden mit 0,1 g *p*-Toluensulfonsäure und etwas Molekularsieb 2 h lang bei RT in 10 ml CH_2Cl_2 gerührt. Man wäscht dreimal mit je 10 ml ges. NaHCO_3 -Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und entfernt nach dem Zusatz einiger Tropfen Et_3N das Lösungsmittel. Ausbeute: 0,7 g (94%) gelbes Öl. Die Trennung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petroleumbenzin (Sdp. 60–90°C)/EtOAc = 3/1: 0,3 g farbloses **4-R** u. 0,2 g gelbes **4-S**. **4-R**: $[\alpha]_D^{20} = +84,7^\circ$ (c = 0,10, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 0,88/0,90/0,99 (3 s, 9 H, 3CH_3), 1,14–2,10 (m, 7 H, H-3', H-4', H-5', H-6'), 1,19 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 3 H, H-12), 2,24 (q, $^3J = 7,6$ Hz, 2 H, H-11), 2,98–3,12 (m, 3 H, H-3a', H-14), 3,16–3,23 (m, 2 H, H-13), 3,32–3,49 (m, 1 H, H-9 α), 3,60–3,79 (m, 1 H, H-9 β), 4,33 (d, $^3J = 9,1$ Hz, 1 H, H-7a'), 5,08 (mc, 1 H, H-8), 5,10 (mc, 1 H, H-2'), 6,20 (mc, 1 H, NH), 7,17–7,44 (m, 7 H, H-5, H-6, H-Phenyl), 7,74–7,84 (m, 2 H, H-4, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm) = 9,88 (C-12), 14,84 (7'- CH_3), 18,84/20,53 (8'- CH_3), 20,91 (C-5'), 26,67 (C-6'), 29,02 (C-13), 29,88 (C-11), 32,52 (C-3'), 36,43 (C-14), 40,45 (C-3a'), 45,31 (C-9), 47,65 (C-4'), 49,02 (C-8'), 52,40 (C-7'), 71,36 (C-8), 90,25 (C-7a'), 106,52 (C-2'), 121,88 (C-4), 122,72 (C-7), 124,10 (C-6), 124,45 (C-5), 126,19 (C-18), 128,51 (C-17/19), 128,64 (C-16/20), 133,64 (C-3), 138,61, 139,36, 139,73 (C-2, C-3a, C-7a), 141,57 (C-15), 173,48 (C-10).

4-R ergibt nach der Reduktion [1] 90% **R-1** und 10% **S-1** (HPLC).

4-S: $[\alpha]_D^{20} = +68,8^\circ$ (c = 0,15, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 0,62/0,81/0,83 (3 s, 9 H, 3CH_3), 1,00–1,42 (m, 4 H, H-5', H-6'), 1,14 (t, $^3J = 7,6$ Hz, 3 H, H-12), 1,43–1,71 (m, 1 H, H-4'), 1,78–1,88 (m, 2 H, H-3'), 2,19 (q, $^3J = 7,6$ Hz, 2 H, H-11), 2,84–3,00 (m, 3 H, H-3a', H-14), 3,11–3,19 (m, 2 H, H-13), 3,49–3,60 (m, 2 H, H-9), 3,94 (d, $^3J = 9,5$ Hz, 1 H, H-7a'), 5,10 (dd, $^3J = 5,3$ Hz, $^3J = 7,0$ Hz, 1 H, H-8), 5,51 (dd, $^3J = 1,4$ Hz, $^3J = 4,5$ Hz, 1 H, H-2'), 5,83 (mc, 1 H, NH), 7,21–7,42 (m, 7 H, H-5, H-6, H-Phenyl), 7,69–7,73 (m, 1 H, H-4), 7,80–7,84 (m, 1 H, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm) = 9,81 (C-12), 14,52 (7'- CH_3), 18,67/20,54 (8'- CH_3), 20,76 (C-5'), 26,46 (C-6'), 28,91 (C-13), 29,75 (C-11), 32,63 (C-3'), 36,23 (C-14), 40,12 (C-3a'), 44,51 (C-9), 47,53 (C-4'), 48,59 (C-8'), 52,26 (C-7'), 70,71 (C-8), 90,17 (C-7a'), 108,00 (C-2'), 121,85 (C-4), 122,66 (C-7), 124,03 (C-6), 124,25 (C-5), 126,21 (C-18), 128,59 (C-16/17/19/20), 132,20 (C-3), 139,19 /139,68 /139,81 (C-2/3a/7a), 141,65 (C-15), 173,85 (C-10).

3.3. O-Di-(C3'-C2'')MBF-2-propionamido-1-(2'''-phenylethyl)benzothiophenyl-ethanol (**5**)

2,5 g (7,0 mmol) **2** und 1,6 g (4,3 mmol) MBF-Lactol-Dimer (**3**) werden nach 2. umgesetzt. Man rührt 40 h lang; nach 5–6 h sind Eintrübung und Farbwechsel der klaren farblosen Lösung nach grün-schwarz zu beobachten. Ausbeute: 0,7 g (14%) farblose Kristalle, Schmp. 176 °C [MeOH/Petroleumbenzin (Sdp. 60–90 °C)].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 0,65/0,86/0,88/0,90/0,91/0,98 (6s, 18 H, 6CH_3), 1,09–1,80 (m, 10 H, H-4', H-4'', H-5', H-5'', H-6', H-6''), 1,21 (t, $^3J = 7,5$ Hz, 3 H, H-12), 1,44 (dd, $^3J = 13,0$ Hz, $^3J = 9,8$ Hz, 1 H, H-3''), 1,92 (dd, $^3J = 13,0$ Hz, $^3J = 5,9$ Hz, 1 H, H-3'), 2,07–2,18 (m, 1 H, H-3'), 2,25 (q, $^3J = 7,5$ Hz, 2 H, H-11), 2,37–2,54 (m, 1 H, H-3a''), 2,86–3,26 (m, 6 H, H-3a', H-9 α , H-13, H-14), 4,13 (d, $^3J = 9,6$ Hz, 1 H, H-7a''), 4,17–4,24 (m, 1 H, H-9 β), 4,36–4,59 (m, 1 H, H-2''), 4,41 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 1 H, 7a'), 5,07 (dd, $^3J = 10,0$ Hz, $^3J = 2,9$ Hz, 1 H, H-8), 5,51 (d, $^3J = 5,1$ Hz, 1 H, H-2'), 7,18–7,41 (m, 7 H, H-5, H-6, H-Phenyl), 7,66–7,86 (m, 3 H, H-4, H-7, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ (ppm) = 9,9 (C-12), 14,4/15,4 (7'/7''- CH_3), 18,7/19,2/20,0/21,1 (8'/8''- CH_3), 21,4/21,9 (C-5'/5''), 26,1/27,9 (C-6'/6''), 28,9 (C-13), 29,7 (C-11), 32,7 (C-3''), 36,2 (C-14), 42,9/43,8 (C-3a'/3a''), 46,0 (C-9), 47,0/48,7 (C-4'/4''), 48,2/50,5/51,5/52,8 (C-7'/7''/8'/8''), 50,8 (C-3'), 73,7 (C-8), 84,6 (C-2''), 89,2 /91,7 (C-7a'/7a''), 110,0 (C-2'), 121,8 (C-4), 122,5 (C-7), 123,9 (C-5, C-6), 126,0 (C-18), 128,5 (C-17/19), 128,6 (C-16/20), 131,1 (C-3), 139,1 /139,6 /140,0 (C-2/3a/7a), 141,8 (C-15), 173,9 (C-10).

Röntgenstrukturanalyse von **5**: $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{NO}_4\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$, $M_r = 742,03$, leicht gelber Kristall, 0,35 \times 0,25 \times 0,20 mm, $a = 7,014(1)$, $b = 12,708(1)$, $c = 12,785(1)$ Å, $\alpha = 66,96(1)$, $\beta = 89,05(1)$, $\gamma = 86,59(1)^\circ$, $V = 1046,8(2)$ Å³, $\rho_{\text{ber.}} = 1,177$ g cm⁻³, $F(000) = 402$ e, $\mu = 1,23$ cm⁻¹, empirische Absorptionskorrektur mit SORTAV ($0,958 \leq T \leq 0,976$), $Z = 1$, triklin, Raum-

gruppe $P1$ (Nr. 1), $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $T = 198 \text{ K}$, ω und φ Scans, 11321 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$), $[(\sin\theta)/\lambda] = 0.71 \text{ \AA}^{-1}$, 7857 unabhängige ($R_{\text{int}} = 0.036$) und 7047 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 490 verfeinerte Parameter, $R = 0.056$, $wR^2 = 0.139$, Flack-Parameter 0.03(11), max./min. Restelektronendichte $0.42/-0.52 \text{ e\AA}^{-3}$, Wasserstoffatome berechnet und als reitende Atome verfeinert.

$\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{NO}_4\text{S} \cdot 2 \text{ CH}_3\text{OH}$ (774,2)

Ber.: C 72,93 H 8,72 N 1,81

Gef.: C 72,98 H 8,41 N 2,16

5 ergibt nach der Reduktion [1] reines **S-1** (>98%, HPLC).

3.4. Di-(C3'-C2'')MBF-Lactol-Dimer (6)

0,6 g (1,6 mmol) **3** werden in 10 ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst. Man fügt eine Spatelspitze p -Toluensulfonsäure und etwas Molekularsieb hinzu und lässt 90 h lang bei RT rühren. Die Lösung färbt sich nach 5–6 h schwarzgrün und wird trüb. Man wäscht zweimal mit je 5 ml ges. NaHCO_3 -Lösung und extrahiert die wäss. Phase dreimal mit je 10 ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 0,17 g (29%) farblose Kristalle, Schmp. $280-287^\circ\text{C}$ (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +166,4^\circ$ ($c = 0,11$, CH_2Cl_2). Zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs wird ein entsprechender Versuch im NMR-Rohr durchgeführt: 30 mg (0,08 mmol) **3** werden in 0,5 ml CDCl_3 gelöst, mit einer Spatelspitze p -Toluensulfonsäure versetzt, filtriert und nach bestimmten Zeitabständen (5 min, 3 h, 19 h, 31 h) vermessen (^{13}C -NMR).

^1H -NMR(CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 0.84/0.86/0.90/0.93$ (4 s, 18 H, 6 CH_3), 1.05–1.86 (m, 12H, H-aliphat), 2.06–2.17 (m, 1 H, H-3'), 2.35–2.42 (m, 1 H, H-3a'), 2.83 (m, 1 H, H-3a''), 4.25–4.40 (m, 3 H, H-2'', H-7a', H-7a''), 5.64 (d, $^3J = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H, H-2'); ^{13}C -NMR(CDCl_3 , 50,3 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 14.7/15.2$ (7/7'- CH_3), 19.0/19.2/19.9/21.2 (8/8'- CH_3), 21.5/21.9 (C-5/5'), 26.1/27.9 (C-6/6'), 32.8 (C-3'), 42.5/44.0 (C-3a/3a'), 47.3/48.9 (C-4/4'), 48.3/50.5/51.1/52.8 (C-7/7'/8/8'), 50.2 (C-3), 83.3 (C-2'), 88.6/90.9 (C-7a/7a'), 101.7 (C-2).

Röntgenstrukturanalyse von **6**: $\text{C}_{48}\text{H}_{74}\text{O}_5$, $M_r = 731.07$, farblos Kristall, $0.20 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}$, $a = 13.075(1)$, $b = 11.259(1)$, $c = 14.304(1) \text{ \AA}$, $\beta = 98.81(1)^\circ$, $V = 2080.9(3) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.167 \text{ g cm}^{-3}$, $F(000) = 804 \text{ e}$, $\mu = 0.73 \text{ cm}^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur mit SORTAV ($0.986 \leq T \leq 0.993$), $Z = 2$, monoklin, Raumgruppe $P2_1$ (Nr. 4), $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$,

$T = 198 \text{ K}$, ω und φ Scans, 16831 gemessene Reflexe ($\pm h, \pm k, \pm l$), $[(\sin\theta)/\lambda] = 0.71 \text{ \AA}^{-1}$, 9861 unabhängige ($R_{\text{int}} = 0.048$) und 7482 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 490 verfeinerte Parameter, $R = 0.057$, $wR^2 = 0.107$, Flack-Parameter $-0.4(9)$, max./min. Restelektronendichte $0.26/-0.21 \text{ e\AA}^{-3}$, Wasserstoffatome berechnet und als reitende Atome verfeinert.

$\text{C}_{48}\text{H}_{74}\text{O}_5$ (731,1)

Ber.: C 78,86 H 10,20

Gef.: C 78,88 H 10,34.

Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publications no.“ CCDC-137785 (**5**) und CCDC-137786 (**6**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Literatur

- Unterhalt, B.; Rems, L.: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **330**, 107 (1997)
- Rems, L.; Unterhalt, B.: Pharmazie **53** (Suppl. 1), 30 (1998)
- Noe, C. R.: Chem. Ber. **115**, 1576 (1982); MBF $\cong 2,3,3a,4,5,6,7,7a$ -Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-ol.
- Noe, C. R.: Chem. Ber. **115**, 1591 (1982)
- Noe, C. R.: Chem. Ber. **115**, 1607 (1982)
- Noe, C. R.; Knollmüller, M.; Oberhauser, B.; Steinbauer, G.; Wagner, E.: Chem. Ber. **119**, 729 (1986)
- Noe, C. R.; Knollmüller, M.; Göstl, G.; Oberhauser, B.; Völlenkle, H.: Angew. Chem. **99**, 467 (1987)
- Rems, L.: Diss. Münster 1999

Eingegangen am 16. Dezember 1999

Angenommen am 28. Januar 2000

Prof. Dr. B. Unterhalt

Institut für Pharmazeutische Chemie

Hittorfstr. 58–62

D-48149 Münster