

Synthesen von einigen pharmakologisch und stereochemisch interessanten Derivaten der Camphansäure

V. Šunjić, F. Kajfež, M. Oklobdžija und M. Štromar

CRC, Compagnia di Ricerca Chimica, Chiasso, Schweiz, und Institut für organische Chemie und Biochemie, Universität Zagreb, 41000 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 19. Oktober 1973

In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung von Camphansäurederivaten III—XIII beschrieben. Von den Verbindungen V—VIII und XIII wurde eine tuberkulostatische Wirkung erwartet. *In vitro* Untersuchungen der Verbindungen V—VIII ergaben jedoch durchaus negative Resultate. Die Derivate XIV—XX wurden als potentiell brauchbare chirale Reagenzien zubereitet. Silbersalz XIV wurde erfolgreich für die Trennung von 3-Hydroxyderivaten der 1,4-Benzodiazepin-2-onen durch die Ester XVII a, b verwendet, ebenso wie Camphansäure für die Trennung von Enantiomeren des 2-Aminobutanol-1 durch ihre diastereomeren Salze (XXII a, b).

Die Camphansäure, bzw. ihr Chlorid (I, II) hat Gerlach¹⁻³ als chirales Reagenz für die Trennung von razemischen Alkoholen und Aminen durch ihre diastereomeren Ester, bzw. Amide, eingeführt. Das Reagenz hat sich sehr bewährt, und seine Anwendung wurde wiederholt beschrieben^{3,4a}. Uns ist es auch gelungen durch Chlorid (II) die diastereomeren Ester von einigen 3-Hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-onen zu bereiten, und sie chromatographisch zu trennen^{4b}. Im Laufe der pharmakologischen Untersuchungen der getrennten Ester konnte eine Wirkungsverschiebung im Zusammenhang mit tranquilisierend wirkenden 1,4-Benzodiazepin-2-onen nachgewiesen werden, und zwar im Sinne einer ausgeprägten hypnotischen Wirkung (unveröffentlicht). Dieser Effekt wurde einer erhöhten, durch den Camphansäurerest verursachten Lipophilität des ganzen Moleküls zugeschrieben. Für die Camphansäure selbst wurden günstige LD₅₀ Werte erhalten, die ca. 1500—1700 mg/kg betragen (an Mäusen ermittelt). Die starke Acidität der Camphansäure (pK_a = 2,5⁵) und der lipophile Charakter ihres Gerüsts haben uns veranlasst einige von ihren Derivaten zu synthetisieren, und sie auf ihre tuberkulostatische Wirksamkeit zu untersuchen. Die Derivate der Isonikotinsäure (pK_a = 3,44⁶) weisen eine tuberkulostatische Wirksamkeit auf⁷. Deswegen wurden die Verbindungen III—XIII zubereitet, und Untersuchungen *in vitro* zeigten keine tuberkulostatische Aktivität, welche besonders von den Verbindungen V—VIII und XIII erwartet wurde. Alle Verbindungen wurden nach konventionellen Methoden hergestellt, jedoch ist zu bemerken, dass XII nur nach hier beschriebenen Verfahren bereitet werden konnte; ein mehrtägiges Erwärmen in Thionylchlorid unter Rückfluss ergab nur Ausgangsmaterial; Erwärmung in einem Gemisch mit Phosphorpentachlorid verursachte nur Verkohlung der Substanz.

Unsere Untersuchungen erweiterten wir auch auf die Herstellung von reaktionsfähigen Derivaten der Camphansäure, die auch in jenen Fällen als

chirale Reagenzien verwendet werden können, in denen das Camphansäurechlorid (II) versagt. In einer unseren früheren Arbeit⁴ waren bei der Umsetzung des Camphansäurechlorids mit einer aminalartigen Hydroxylgruppe in der 3-Stellung der 1,4-Benzodiazepin-2-onen die Ausbeuten gering. Wir versuchten eine, der Koenigs-Knorr'schen Reaktion⁸ ähnliche Umsetzung. Zu diesem Zweck wurde Silbersalz (XIV) hergestellt, welches sich als eine gut kristallisierbare, lichtstabile Substanz erwiesen hat. In einer Reaktion mit den 3-Chloroderivaten der 1,4-Benzodiazepin-2-onen ergab sie eine fast quantitative Ausbeute an diastereomeren Estern XVII a, b. Die Diastereomeren wurden

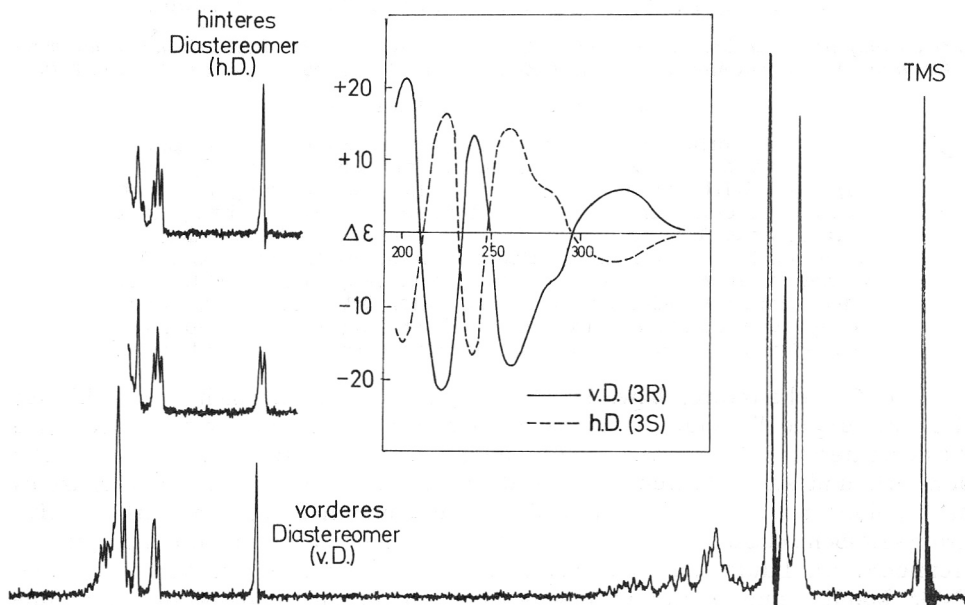
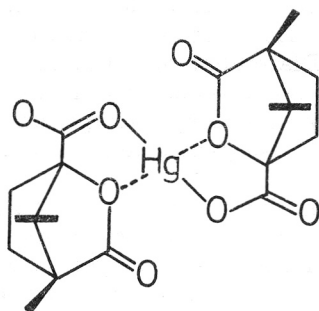


Abb. 1. KMR- und CD- Spektren von diastereomeren Camphansäurederivaten XVII a und b.

säulenchromatographisch auf Kieselgel getrennt, ihre KMR-Spektren und CD-Kurven sind in der Abb. 1 wiedergegeben. Diese Verbindungen ermöglichen die Identifizierung und die Konfigurationsanordnung von Produkten einer Polonovski-Umlagerung von 1,4-Benzodiazepin- N^4 -oxyden⁹. Das Silbersalz XIV ergab mit Essigsäurechlorid das gemischte Anhydrid XVI. Ein symmetrisches Anhydrid (XVII) wurde mittels DCC-Methode aus der freien Säure I hergestellt, wobei grössere Mengen von dem, durch die bekannte¹⁰ C—N Wanderung des Acylrestes im Carbodiimid entstandenen Nebenprodukt XIX, isoliert werden konnten.

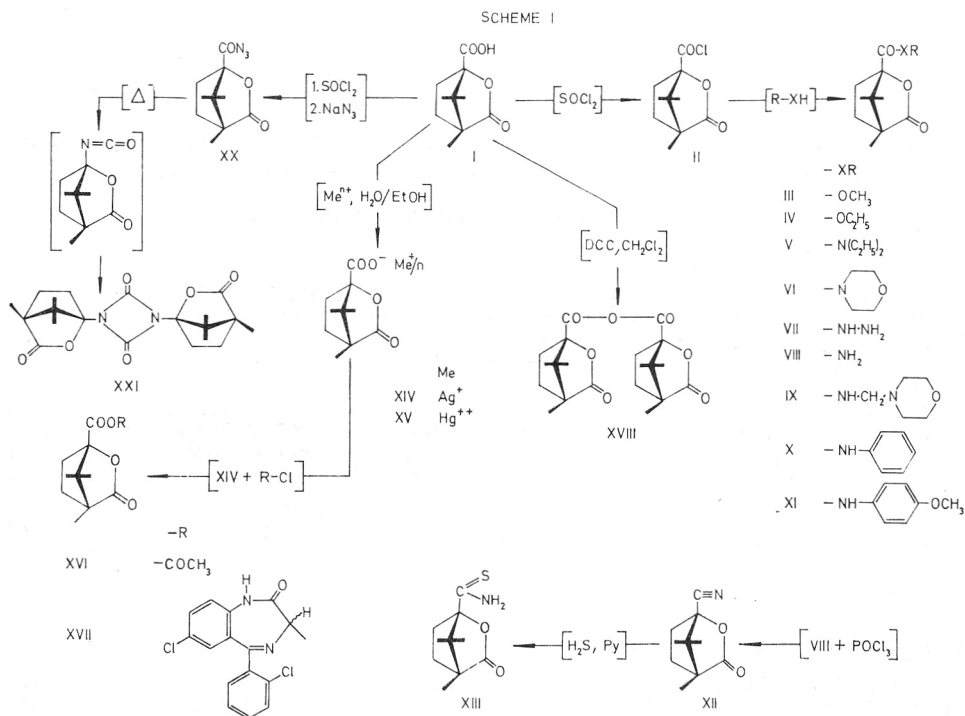
Zum Unterschied von XIV besass das Quecksilbersalz XV gute Löslichkeit auch in manchen organischen Lösungsmitteln wie Äthanol, Aceton oder Acetonitril. In Dioxan ist dieses Salz unter schwacher Erwärmung leicht löslich, beim Abkühlen aber geht die Lösung in eine gelatinartige Masse über. Dieser Vorgang könnte in Beziehung mit einer dimeren, chelatartigen Struktur XVa stehen, welche nach dem Auflösen in Dioxan zerstört wird, wobei eine konkurrierende Chelatisierung durch Lösungsmittelmoleküle stattfindet. Ähn-

liche Chelatisierung durch die iminartige Stickstoffatome wurde unlängst beschrieben¹¹.



XVa

Als ein weiteres reaktives Camphansäurederivat wurde das Azid XX hergestellt, das beim Versuch einer Umlagerung in das entsprechende Isocyanat in überraschend hoher Ausbeute Dimer XXI lieferte, vgl. Schema I. Von



solchen Verbindungsklassen wurde bisher bekannt, dass sie nur in der Reihe von Arylisocyanaten entstehen¹². Die Struktur von XXI wurde durch eine starke Absorptionsbande im Infrarotspektrum bei 1775 cm^{-1} , durch die Abwesenheit von in $\text{CDCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ austauschbaren Protonen, wie auch durch die

Beobachtung, dass im Massenspektrum ein Fragment mit M^+ 167 die grösste Masse besitzt, bestätigt; die Elementaranalyse ist im Einklang mit dieser Struktur. Das Signal mit M^+ 167 entspricht einem $M^+/2$ -CO Ion, bzw. einer Eliminierung von zwei Mol Kohlenmonoxyd aus dem Molekül, was durch die Spaltung des instabilen Diazetidindionringes leicht zu erklären ist. Intermediäres Isocyanat konnte nicht isoliert werden, obwohl Kirmse u. Mitarb.¹³ durch eine analoge Umlagerung Isocyanatoapocampher, eine Verbindung mit ähnlicher Struktur, mit der Isocyanatgruppe am Brückenkopffatom, erhalten konnten.

Weiter wurde versucht die stark saure Eigenschaft der Camphansäure in der Spaltung eines racemischen Amins durch seine diastereomere Salze auszunutzen, was einen eleganteren aber weniger sicheren Weg darstellt, als die Herstellung und Trennung von kovalenten Derivaten. Spaltung vom racemischen (\pm)-2-Amino-butanol-(1), eines wichtigen Intermediärs bei der Synthese des Tuberkulostatikums Ethambutol (generischer Name für (2S,2'S)-2,2'-Aethyldiamino-di-1-butanol), versucht. Nach einer Reihe erfolgloser Kristallisationen aus mehreren organischen Lösungsmitteln, wurde eine erfolgreiche Fraktionskristallisation aus Aceton erreicht. Man konnte 88% eines diastereomeren Salzes (XXIIa) isolieren, wobei die optische Reinheit des daraus erhaltenen (—)-S-2-Amino-butanol-1 92% (berechnet aus $[\alpha]_D = -10,2^\circ$ für den optisch-reinen Präparat¹⁴) betrug.

Als Nachteil erwies sich, dass die pharmakologisch interessante (+)-R-Form, ein oelartiges diastereomeres Salz, nicht kristallisiert werden konnte. Ebenfalls erfolglos waren die Versuche das Ethylester von (\pm)-2-Amino-buttersäure-1 über Camphansäuresalze zu trennen; aus allen untersuchten Lösungsmitteln schieden beide diastereomere Salze als oelige Niederschläge aus.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Bemerkungen

Die — nicht korrigierten — Smp. wurden auf dem Bötius-Mikroheiztisch nach Koffler bestimmt. Die IR-Absorptionsspektren wurden mit einem Perkin-Elmer M-125 Spektrometer, und die KMR-Spektren mit einem Varian -T60 Spektrometer aufgenommen. Die Lage der KMR-Signale ist in δ -Werten (ppm), bezogen auf internes Tetramethylsilan (0,00 Hz), oder auf Silicongrease¹⁵ (4,00 Hz) angegeben; S = Singulett, D = Doublett, T = Triplett, M = Multiplett, J = Kopplungskonstante in Hz. Das Massenspektrum von XXI wurde mit einem AEI MS 9 Massenspektrometer bei 70 eV und 150 °C aufgenommen. Die optischen Drehungen wurden in einem 1-dm Rohr mit einem Perkin-Elmer M 141-Polarimeter bei Zimmertemperatur gemessen. Alle Substanzproben für Elementaranalysen, optischen Drehungen und Spektrenaufnahmen wurden bei 0,01 Torr und Zimmertemperatur 24 Std. über P₂O₅ getrocknet. Das Lösungsmittelabdampfen wurde in einem Rotavapor (Büchi) beim Vakuum einer Wasserstrahlpumpe durchgeführt. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck, Korngrösse 0,05—0,2 mm verwendet.

Camphansäuremethylester (III)

In 20,0 ml abs. Pyridin wurden unter Rühren und Kühlen (Eisbad) 5,0 g (23 mmol) Camphansäurechlorid (II) gelöst und dann 12,0 ml wasserfr. Methanol zuge tropft. Danach wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, das Reaktionsgemisch in 200 ml Eiswasser eingegossen und die wässrige Suspension mit 3 × 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2 × 50 ml 10% HCl, 2 × 100 ml 5% Na₂CO₃ und 2 × 100 ml Wasser gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach dem Eindampfen blieb ein ölicher Rückstand über, der am Eis sofort kristallisierte (1,12 g, 8,5% d. Th.). Aus Petrolaether (40—60 °C)-Cyclohexan (1 : 1) umkristallisiert, schmolz der Produkt bei 108—109 °C. $[\alpha]_{578} = 22,8^\circ$ ($c = 3,246$, CHCl₃), (Lit.Smp. 109 °C¹⁶).

Anal. $C_{11}H_{16}O_4$ (212,25) Ber.: C 62,24; H 7,60%
Gef.: C 62,03; H 7,90%

Camphansäureaethylester (IV)

wurde auf dem gleichen Weg wie III in einer 76% Ausbeute erhalten, Smp. 57—58 °C (aus Petrolaether). $[\alpha]_{578} = -18,2^{\circ}$ ($c = 2,748$, $CHCl_3$), (Lit. Smp. 62 °C¹⁷).

Anal. $C_{12}H_{18}O_4$ (226,29) Ber.: C 63,70; H 8,02%
Gef.: C 63,95; H 8,18%

Camphansäurediaethylamid (V)

In 60 ml 30%-iger NaOH wurde 10,0 g Diaethylamin-hydrochlorid gelöst und das zweiphasige Gemisch über eine Vigreux-Kolone fraktioniert. Es wurden 5,56 g (84% d. Th.) freies Diaethylamin (Kp. 56—58 °C) erhalten. Das frisch destillierte Amin wurde in eine eisgekühlte Lösung von 9,0 g (41,7 mmol) Camphansäurechlorid in 50,0 ml abs. Pyridin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, danach in 500 ml Eiswasser eingetragen und mit 3×100 ml Aether ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit wässriger HCl-, wässriger Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde aus 50 ml *n*-Heptan kristallisiert, und 7,05 g (67%) V, Smp. 61—63 °C. $[\alpha]_{578} = -38,1^{\circ}$ ($c = 2,098$, $CHCl_3$).

Anal. $C_{14}H_{23}NO_3$ (253,35) Ber.: C 66,37; H 9,15; N 5,53%
Gef.: C 66,55; H 9,24; N 5,64%

Camphansäuremorpholid (VI)

Aus 5,0 g (23 mmol) II und 6,0 ml (5,98 g) Morpholin in 25,0 ml abs. Pyridin wurde VI vorbereitet auf dem gleichen Weg wie beschrieben für V. Ausbeute 5,12 g (83,2%) nach Umkristallisieren aus Cyclohexan, Smp. 126—128 °C. $[\alpha]_{578} = -2,83^{\circ}$ ($c = 2,476$, $CHCl_3$).

Anal. $C_{14}H_{21}NO_4$ (267,33) Ber.: C 62,90; H 7,92; N 5,24%
Gef.: C 63,05; H 7,93; N 5,08%

Camphansäurehydrazid (VII)

Aethylester IV (5,65 g, 25 mmol) wurde in 25 ml Aethanol gelöst, zu -5 °C gekühlt und ein Gemisch von 10 g Hydrazinhydrat und 10 ml Aethanol zugetropft. Danach wurde 2 Std. bei 0 °C gerührt, die kleine Menge vom amorphen Niederschlag abgenutscht, Filtrat bei Zimmertemperatur eingedampft, der oelige Rückstand in 30 ml Aether eingerührt und zum Kristallisieren in Eis gelassen. Es kristallisierte 3,06 g (58%) Hydrazid VII, Smp. 175—178 °C, die aus Essigester umkristallisierte Probe schmolz bei 178—180 °C, $[\alpha]_{578} = -32,6^{\circ}$ ($c = 0,85$, DMSO).

Anal. $C_{10}H_{16}N_2O_3$ (212,25) Ber.: C 56,59; H 7,60; N 13,20%
Gef.: C 56,48; H 7,72; N 13,02%

Camphansäureamid (VIII)

Aus 10 g Camphansäure hergestelltes Chlorid II wurde in 100 ml wasserfr. Benzol gelöst und unter Eiskühlung wurde ein schwacher Strom von Ammoniak innerhalb 1 Std. eingeführt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch zwischen 200 ml Wasser und 3×200 ml Essigester verteilt, die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet und zum Trocknen eingeengt. Der eindampfrückstand wurde aus 150 ml Essigester umkristallisiert, 7,63 g von VIII, Smp. 207—209 °C. $[\alpha]_{578} = -24,3^{\circ}$ ($c = 1,05$, DMSO). KMR (DMSO- d_6) δ 0,83 ppm (S,3H), 1,4—2,7 (M,4H), 7,45 (breit, austauschbar, S,2H), (Lit. Smp. 208 °C¹⁷).

Anal. $C_{10}H_{15}NO_3$ (197,25) Ber.: C 60,90; H 7,67; N 7,11%
Gef.: C 60,64; H 7,81; N 7,24%

Camphansäure-(N-morpholinomethyl)-amid (IX)

Man löst unter Erwärmen 1,97 g (10 mmol) Camphansäureamid VIII in 20 ml abs. Aethanol, gibt 1,5 ml (1,5 g, 17,3 mmol) Morpholin und 300 ml 35 %-iges wässriges

Formaldehyd hinzu. Dann wurde 0,5 Std. unter Rückfluss gekocht, klare Lösung zum Trocknen eingedampft und der Rückstand zwischen 100 ml Wasser und 3×60 ml Essigester verteilt. Organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), eingedampft und mit 5 ml Aether überschichtet. Nach dem Eiskühlen kristallisierte 0,70 g nichtreagiertes VIII, welches abgenutscht und mit kaltem Aether gewaschen wurde. Die Mutterlaugen wurden eingengt und aus Aether-Petrolaether (1 : 3) kristallisiert, erhalten wurde 1,74 g rohes IX, Smp. 105–109 °C; die analytisch reine Probe schmolz bei 107–109 °C. $[\alpha]_{578} - 22,8^\circ$ ($c = 2,152$, CHCl_3). KMR (CDCl_3) δ 0,97 ppm (S,3H), 1,13 (S,6H), 1,7–2,9 (M,4H), 2,58 (T,4H), 3,75 (T,4H), 4,22 (D,2H), 6,95 (breites S,1H).

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (296,37) Ber.: C 60,81; H 8,18; N 9,46%
Gef.: C 60,66; H 8,03; N 9,10%

Camphansäureanilid (X)

Camphansäure (3,96 g; 20,0 mmol) wurde in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst und zu einer eisgekühlten Lösung von 4,23 g (2 mmol) Dicyclohexylcarbodiimin (DCC) und 1,95 g (21 mmol) Anilin in 10 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde danach 24 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, Dicyclohexylurea (DCU) abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Öliger Rückstand wurde in 30 ml 10%iges Na_2CO_3 eingerührt, ungelöstes Material abgenutscht (6,37 g) und an einer Säule mit 150 g Kieselgel chromatographiert. Mit CH_2Cl_2 als Eluens bekommt man in Fraktionen 11–29 (20 ml pro Fraktion) 3,25 g einer Substanz, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser bei 185–186 °C schmilzt und keine Depression mit einer Probe der Verbindung XIX, die bei der Vorbereitung von Anhydrid XVIII isoliert wurde, zeigt. In Fraktionen 32–41 wurde 1,97 (36% d. Th.) Camphansäureanilid (X) erhalten, Smp. 123–125 °C. KMR (CDCl_3) δ 0,98 ppm (S,3H), 1,11 (S,3H), 1,7–2,8 (M,4H), 7,1–7,65 (M,5H), 8,1 (S,1H). $[\alpha]_{578} - 28,0^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (273,33) Ber.: C 70,30; H 7,02; N 5,12%
Gef.: C 70,45; H 7,16; N 5,13%

Camphansäure-*p*-Anysidid (XI)

Man bekommt aus Camphansäure I (3,96 g, 20,0 mmol), *p*-Anysidin (2,58 g, 21 mmol) und DDC (4,23 g, 22 mmol) Camphansäure-*p*-Anysidid (XI) auf dem gleichen Weg wie für X beschrieben. Nach der chromatographischen Trennung (220 g Kieselgel, Benzol-Aether 5 : 1 als Eluent) enthielten die Fraktionen 13–24 3,06 g (50,5% d. Th.) der Verbindung XI, die nach der Kristallisation aus Cyclohexan bei 130–132 °C schmolz, KMR (Aceton- d_6) δ 0,99 ppm (S,3H), 1,12 (S,3H), 1,15 (S,3H), 1,75–2,75 (M,4H), 3,78 (S,3H), 7,32 (D,4H), 9,05 (breit, S,1H). $[\alpha]_{578} - 53,7^\circ$ ($c = 1,546$, CHCl_3).

Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (303,36) Ber.: C 67,34; H 6,98; N 4,62%
Gef.: C 67,23; H 7,01; N 4,85%

Camphansäurenitril (XII)

Camphansäureamid (VIII, 6,6 g, 33,5 mmol) wurde in 66 ml Phosphoroxychlorid an 120–130 °C während 2 Std. erwärmt. Dann wurde überschüssiges POCl_3 abgedampft, Rückstand mit 200 ml Eiswasser versetzt und zu pH 6 gebracht. Wässrige Phase wurde mit 3×100 ml Eisessig extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) eingengt und aus Cyclohexan kristallisiert. Camphansäurenitril (XII), Smp. 130–135 °C, 5,05 g (84,5% d. Th.) fiel aus. Die analytisch reine Probe hatte Smp. 135–137 °C. Im IR-Spektrum gab die Nitrilgruppe eine sehr schwache Bande an 2245 cm^{-1} .

Anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (179,24) Ber.: C 67,01; H 7,31; N 7,82%
Gef.: C 67,13; H 7,59; N 7,80%

Camphansäurethioamid (XIII)

Camphansäurenitril (XII, 1,912 g, 10,7 mmol) wurde in 6 ml Pyridin und 2 ml Triäthylamin gelöst und die Lösung während 1 Std. mit H_2S -Gas versetzt bis zur Erscheinung erster Kristalle. Dann giesst man das Reaktionsgemisch in 150 ml Eiswasser, nutscht die ausgefallene Kristalle ab, wäscht mit Wasser, trocknet und umkristallisiert aus Chloroform-Cyclohexan (3 : 1). Es wurden 1,72 g (75%) Camphansäurethioamid (XIII), Smp. 216–217,5 °C erhalten, nach dem Einengen von Mutter-

laugen weitere 400 mg (Gesamtausb. 92%). Reine Substanz hatte Smp. 218—218,5 °C. $[\alpha]_{578} - 2,15$, $[\alpha]_{546} + 11,4$ ($c = 1,40$, Dioxan). IR (KBr) 3320, 3290 und 3185 (starke N-H-Bande), 1755, 1632, 1428, 1939 und 1375 cm^{-1} .

Anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (213,30) Ber.: C 56,30; H 7,09; N 6,57%
Gef.: C 55,99; H 7,18; N 6,28%

Camphansäuresilbersalz (XIV)

Man löst *p. a.* Na_2CO_3 (5,30 g, 50 mmol) und 19,8 g (100 mmol) Camphansäure (I) in 30 ml destill. Wasser. Die Lösung wurde 10 Min. unter Rückfluss erwärmt, dann 120 ml Aethanol zugesetzt. Zur warmen Lösung wurde *p. a.* AgNO_3 (18,0 g, 100 mmol) gelöst in 20 ml destill., CO_2 -freiem Wasser, zugesetzt. Beim Stehenlassen im Dunkeln kristallisiert nadelförmiges Camphansäuresilbersalz (XIV). Nach dem Absaugen, Waschen mit kaltem Aethanol, und Trocknen über P_2O_5 bekommt man 24,8 g (81% d. Th.) analytisch reines Salz (XIV), zersetzt über 270 °C. IR (KBr), 2970, 1762, 1614, 1410, 1115, 919 cm^{-1} .

Anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Ag}$ (305,09) Ber.: C 39,36; H 4,31%
Gef.: C 39,08; H 4,09%

Camphansäurequecksilbersalz (XV)

Man löst 264,5 mg (2,5 mmol) Na_2CO_3 und 990 mg (5,0 mmol) Camphansäure in 3 ml destill. CO_2 -freiem Wasser. Dan gibt man eine Lösung von 1,357 g (5,0 mmol) HgCl_2 in 20 ml warmen Aethanols unter Rühren hinzu. Reaktionslösung wurde abgekühlt, 20 ml Aether zugesetzt und über Nacht am Eis stengelassen. Die Lösung wurde filtriert, Filtrat zum Trocknen eingedampft, durch wiederholtes Eindampfen mit Benzol, und danach in Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Man bekommt quantitativ das Quecksilbersalz (XV) in Form eines amorphen Pulvers, Smp. 145—150 °C, ohne Zersetzung, beim Abkühlen tritt Kristallisation wieder auf. $[\alpha]_{578} - 8,0^0$ ($c = 1,00$ H_2O). IR (KBr) 1773, 1614, 1420, 1344, 1290, 1188, 1174 cm^{-1} .

Acetcamphoylanhydrid (XVI)

Man gibt Silbersalz (XIV, 3,05 g, 10,0 mmol) in 35 ml wasserfr. Benzol hinzu, kühlt zu 0 °C ab, und tropft unter Stickstoff 1,5 ml Acetylchlorid hinzu. Dann wurde 20 Std. bei Raumtemp. gerührt, der ausgefallene Niederschlag durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert, die Säule mit 50 ml Aether gewaschen und das Filtrat unter Stickstoff eingengt. Oeliger, feuchtigkeitsempfindlicher Rückstand wurde durch Sublimation gereinigt (0,01 Torr; 60—70 °C im Oelbad), 1,01 g (42% d. Th.) Smp. 42—45 °C. IR (KBr) 1822, 1772, 1758, 1412, 1372, 1290, 1266, 1225, 1080, 1175 cm^{-1} .

Anal. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (240,26) Ber.: C 59,99; H 6,71%
Gef.: C 60,27; H 6,86%

Diastereomere Ester von 7-Chlor-3-hydroxy-5-(ortho-chlorphenyl)-1,2-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on mit der Camphansäure (XVIIa, b)

Man löst 3,7-Dichlor-5-(ortho-chlorphenyl)-1,2-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (2,54 g, 7,50 mmol) in 30 ml wasserfr. Benzol, kühlt mit Eiswasser ab, und gibt portionsweise 2,24 g (7,36 mmol) Camphansäuresilbersalz (XIV) hinzu. Dann wurde 24 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, anorganischer Niederschlag an einer kurzen Kieselgelsäule abfiltriert, mit 100 ml CH_2Cl_2 gewaschen und Filtrat zum Trocknen eingedampft. Oeliger Rückstand wurde in 5 ml CH_2Cl_2 an eine Kieselgelsäule (360 g) angetragen und mit Aether-Petroläther (85 : 15) eluiert. In Fraktionen 47—63 (20 ml pro Fraktion) wurde 1,082 g des reinen »vorderen« Diastereomeres, in Fraktionen 64—76 0,647 g im Gemisch, und in Fraktionen 77—95 1,389 g das reine »hintere« Diastereomer erhalten (Gesamtausb. 84,5%).

»Vordere« Diastereomer (XVIIa), wurde aus Methanol umkristallisiert, Smp. 234—237 °C. KMR (CDCl_3) 1,10—2,90 (M,13H), 6,17 (S,1H), 7,05—7,65 (M,7H), 9,58 (S,1H) $[\alpha]_{578} + 62,9^0$ ($c = 1,254$, CHCl_3).

Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (501,38) Ber.: C 59,90; H 4,43; N 5,59%
Gef.: C 59,80; H 4,43; N 5,57%

»Hinteres« Diastereomer (XVIIb), wurde aus Aether — Cyclohexan gereinigt, Smp. 150—155 °C, KMR (CDCl₃) 6,14 ppm (S,1H)-Signal bei 6,17 ppm für diastereotopes Proton an C-3 vollständig abwesend. $[\alpha]_{578} - 12,2^{\circ}$ ($c = 1,408$, CHCl₃).

Anal. C₂₅H₂₂Cl₂N₂O₅ (501,38) Ber.: C 59,90; H 4,43; N 5,59%
Gef.: C 60,28; H 4,71; N 5,88%

Camphansäureanhydrid (XVIII)

Camphansäure (I, 396 mg, 2,00 mmol) und 494 mg (2,40 mmol) DCC wurden in 6 ml CH₂Cl₂ während 24 Std. bei Zimmertemperatur unter Stickstoff gerührt. Ausgefallene DCU wurde abgenutzt, mit CH₂Cl₂ gewaschen, Filtrat unter Stickstoff eingedampft und der Rückstand sofort mit *n*-Hexan überschichtet. Nach kürzerem Rühren wurde Ungelöstes abfiltriert, wobei man 400 mg *N*-Camphoyl-DCU (XIX) bekommt, nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser Smp. 185—186 °C.

Anal. C₂₃H₃₆N₂O₄ (404,45) Ber.: C 68,30; H 8,97; N 6,93%
Gef.: C 68,57; H 9,21; N 6,99%

Filtrat wurde wieder eingedampft und bei 0,01 Torr und 90 °C (im Ölbad) durch Sublimation gereinigt, 160 mg Camphansäureanhydrid (XVIII) hatte Smp. 50—54 °C (Zers. in geschmolzenen Kapillaren). $[\alpha]_{578} - 62,5^{\circ}$ ($c = 0,50$, Cyclohexan).

Anal. C₂₀H₂₆O₇ (378,43) Ber.: C 63,48; H 6,92%
Gef.: C 63,19; H 6,98%

Camphansäureazid (XX)

Man löst Camphansäurechlorid (II, 21,6 g, 100 mmol) in 25 ml Aceton, kühlt die Lösung zu -5 °C ab, und tropft eine Lösung von 15,0 g (200 mmol) NaN₃ in 65 ml Wasser unter Rühren hinzu. Dann verrührt man eine Stunde bei 0 °C und giesst die Reaktionslösung in 1500 g Eis und Wasser. Beim Rühren kristallisiert nadelförmiges Azid (XX) aus, welches abgenutzt, mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet wurde. Ausbeute 16,5 g (74% d. Th.), Smp. 81—85 °C (Zers., geschmolz. Kapillare). $[\alpha]_{578} - 28,6^{\circ}$ ($c = 0,65$, Dioxan). IR (KBr) 2195, 1770, 1755, 1415, 1360, 1312, 1265 cm⁻¹.

1,3-Dicamphoyl-1,3-diazetidindion (XXI)

Man setzt Azid XX (700 mg, 33,4 mmol) in 20 ml wasserfr. Toluol ein und erwärmt unter Rückfluss bis eine klare Lösung entsteht (1,5—2 Std.). Beim Abkühlen kristallisiert 230 mg Substanz mit Smp. 232—236 °C nach dem Einengen von Mutterlauge weitere 200 mg Substanz mit Smp. 225—235 °C. Die Gesamtmengen wurden aus Methanol umkristallisiert, wobei ca. 350 mg reines XXI ausfällt, Smp. 237—239 °C. $[\alpha]_{578} + 63,7^{\circ}$ ($c = 0,942$, CHCl₃). Massenspektrum: *m/e* (rel. Intensität) 167 (38), 141 (44), 136 (83), 124 (22), 110 (100), 97 (39), 82 (31), 59 (52), 41 (56). IR (KBr) 1775, 1758, 1722, 1710, 1552, 1408, 1326, 1258, 1230, 1175, 886 cm⁻¹.

Anal. C₂₀H₂₆N₂O₆ (390,44) Ber.: C 61,57; H 6,71; N 7,17%
Gef.: C 61,78; H 6,81; N 7,16%

Racematspaltung von (±)-2-Amino-butanol-(1) über Camphansäuresalze (XXIIa, b)

Camphansäure (I, 9,80 g, 0,05 mmol) und (±)-2-Amino-butanol (4,46 g, 0,05 mmol) wurden in 15 ml Aceton unter Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen, erstens, langsam bei Raumtemperatur, dann über Nacht bei 0 °C, kristallisiert 7,05 g eines diastereomeren Salzes (XXIIa), Smp. 161—165 °C, $[\alpha]_{578} - 11,75^{\circ}$ ($c = 2,386$, H₂O). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton Smp. 168—170 °C, $[\alpha]_{578} - 12,72^{\circ}$ ($c = 2,278$, H₂O).

Anal. C₁₄H₂₅NO₅ (287,36) Ber.: C 58,51; H 8,77; N 4,88%
Gef.: C 58,73; H 9,00; N 4,76%

(-)-(R)-2-Amino-butanol-(I) wurde aus 6,0 g XXIIa durch Auflösen in methanolischer Katalilauge und fraktionierte Destillation erhalten, Sp. 40—46 °C/1 Torr, $[\alpha]_{758} - 9,04^{\circ}$ (reine Flüssigkeit).

Rohes diastereomeres Salz von (+)-(S)-Form (XXIIb) wurde durch Eindampfen von acetonschen Mutterlaugen als ein oeliger Rückstand erhalten, welcher in zahlreichen organischen Lösungsmitteln nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Pharmakologisches

Die Verbindungen V—XIII wurden an tuberkulostatische Wirkung *in vitro*, an Mikroorganismen *Mycobact. tuberculosis*, Standardstamm No H₃₇Rv, und einen Routinestamm No 2257, untersucht. Die Untersuchungen wurden an hartem Nährboden nach Löwenstein und Jensen durchgeführt. Die Kulturen von Mikroorganismen wurden von der Anfangskonzentration 1 mg/cm³ zu drei Standardkonzentrationen 10⁻³, 10⁻⁵ und 10⁻⁶ mg/cm³ verdünnt. Die Substanzproben wurden in Dimethylformamid oder Cellosolv gelöst, danach mit Wasser zur Konzentrationen von 20, 10, 5 und 1 µg/cm³ verdünnt. Mit jeder Substanzprobe wurden zwei parallele Experimente durchgeführt. Die Substanzen V—XIII erwiesen sich als vollständig inaktiv, d. h. vollständiger Ausfall von Inhibition wurde registriert.

Danksagung. Die Autoren sind Herren Dr. A. Sudić, Republikisches Institut für Gesundheitsschutz, Zagreb, der pharmakologische Untersuchungen ermöglicht hat, und Prof. G. Snatzke, Abteilung für Chemie, der Ruhruniversität in Bochum, für die Aufnahme von cirkulardichrogrammen, dankbar.

LITERATUR

1. H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta*, **51** (1968) 1587.
2. H. Gerlach und W. Müller, *Helv. Chim. Acta* **55** (1972) 2277.
3. H. Gerlach und B. Zagalak, *Chem. Commun.* (1973) 274.
- 4a. H. J. Wüthrich, A. Sievinsky, H. Schaffner und O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **56**, (1973) 239.
- 4b. V. Šunjić, F. Kajfež, D. Kolbah und N. Blažević, *Croat. Chem. Acta* **43** (1971) 205.
5. H. Gerlach, Privatmitteilung.
6. R. W. Green und H. K. Tong, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, (1956) 4896.
7. H. Bush und M. Lane, *Chemotherapy*, Year Book Medical Publ. Inc., 1967, pp. 65—70.
8. W. L. Ewans, D. D. Reynolds und E. A. Talley, *Advances Carbohydrate Chem.* **6** (1959) 41.
9. V. Šunjić, F. Kajfež, D. Kolbah, H. Hofman und M. Štromar, *Tetrahedron Lett.* (1973) 3209.
10. S. Banjusz und K. Medzihradsky, *Peptides*, North Holland Publ. Co., Amsterdam 1967, S. 209.
11. W. Ried und R. Oxenius, *Chem. Ber.* **106** (1973) 484.
12. D. E. Thurman und C. E. Moyer, *J. Heterocycl. Chem.* **9** (1972) 459.
13. W. Kirmse und G. Arend, *Chem. Ber.* **105** (1972) 2746.
14. A. M. Kricyn, A. M. Lichosestrov, T. V. Protopopova und A. P. Skoldinov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **145** (1962) 332.
15. J. A. Kapecki, *J. Chem. Educ.* **48** (1971) 731.
16. J. Bredt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **395** (1915) 39.
17. K. Auwers und H. Schnell, *Chem. Ber.* **26** (1893) 1517.

IZVOD

Sinteza nekih farmakološki i stereokemijski interesantnih derivata kamfankiseline

V. Šunjić, F. Kajfež, M. Oklobdžija i M. Štromar

Opisana je priprava estera (III, IV), različito supstituiranih amida (V, VI, VIII, IX, X, XI), hidrazida (VII), nitrila (XII) i tioamida (XIII) kamfankiseline. Za spojeve V—VIII i XIII očekivalo se tuberkulostatsko djelovanje, ali su ispitivanja *in vitro* dala potpuno negativne rezultate. Nadalje su pripremljeni derivati XIV—XX

kao upotrebljivi kiralni reagensi, a srebrna sol XIV uspješno je upotrijebljena za odjeljivanje enantiomernih 3-hidroksi-1,4-benzodiazepin-2-ona. Sama kamfan-kiselina (I) poslužila je za odjeljivanje enantiomernih 2-amino-butanola-1 preko diastereomernih soli (XXIIa,b).

CRC, COMPAGNIA DI RICERCA CHIMICA,
CHIASSO, ŠVICARSKA

i

INSTITUT ZA ORGANSKU KEMIJU I
BIOKEMIJU, SVEUČILIŠTA U ZAGREBU
41000 ZAGREB

Primljeno 19. listopada 1973.