

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 769/92

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 307/93  
C07D 311/78

(22) Anmeldetag: 13. 4.1992

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 3.1993

(45) Ausgabetag: 25.11.1993

(56) Entgegenhaltungen:

CHEMICAL ABSTRACTS:  
109: 92692X 107: 23537X 105: 208540V 97: 6085F

(73) Patentinhaber:

NOE CHRISTIAN DR.  
A-1130 WIEN (AT).

(72) Erfinder:

NOE CHRISTIAN DR.  
WIEN (AT).  
GMEINER GÜNTER DR.  
BADEN, NIEDERÖSTERREICH (AT).

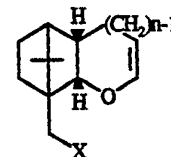
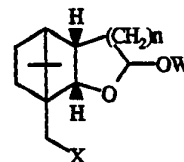
(54) REAGENTIÖN ZUR RAZEMATTRENNUNG, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und der Formel (II), dadurch gekennzeichnet, daß X = Halogen, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>Cl oder vorzugsweise SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> bedeutet, wobei NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> offenkettige oder cyclische, achirale oder chirale Aminreste von primären oder sekundären Aminen bedeutet, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> vorzugsweise = H, verzweigtes oder unverzweigtes, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl sowie R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen cyclischen Rest, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl, Arylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl und substituiertes oder unsubstituiertes Aminocarbonylalkyl in beliebiger Kombination bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Die gegenständlichen Verbindungen reagieren mit racemischen Verbindungen in höherer Selektivität als die Verbindungen mit X = H.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Razemattrennung.

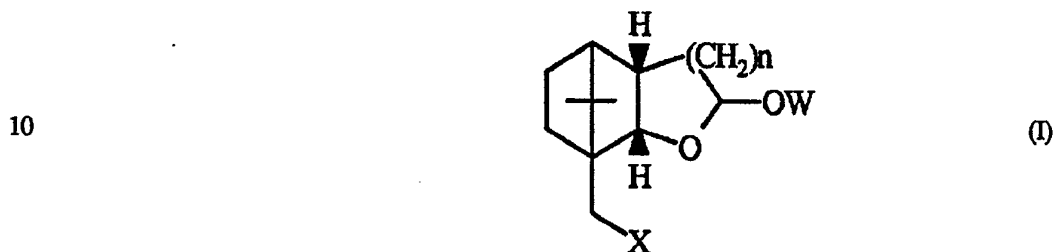


AT 396 686 B

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die als Reagentien zur Razemattrennung, welche mit deutlicher Bevorzugung mit einem der Enantiomere eines racemischen Gemisches reagieren, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

(R)-Enantiomere und (S)-Enantiomere der allgemeinen Formel

5

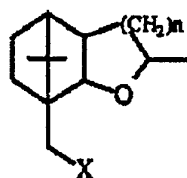


10

15

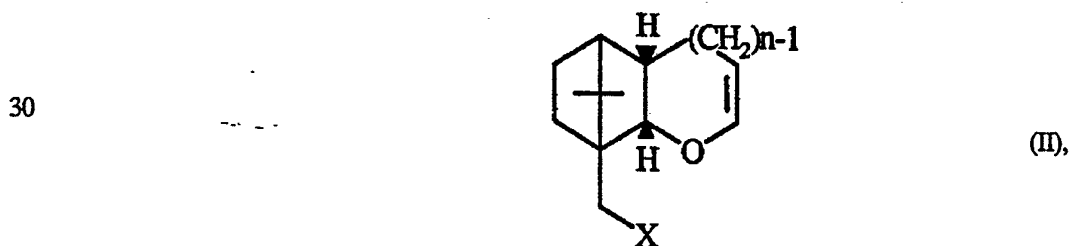
in welcher ein 5- oder 6-gliedriger Lactolring in cis-Konfiguration an einen Bornanring anelliert ist, wobei  $n = 1$  oder  $2$ , worin W für H, Alkyl, Cycloalkyl oder

20



25

steht, sowie die Anhydroverbindung der allgemeinen Formel



30

35

in welcher  $n$  die gleiche Bedeutung wie in der hydratisierten Form hat, sind für den Fall  $X = H$  als acetalische Schutzgruppen, welche auch als Reagentien zur Razemattrennung und asymmetrischen Induktion eingesetzt werden können, beschrieben (US-PS 4.497.960). Diese Verbindungen reagieren mit alkoholischen und Säure-Hydroxylgruppen, mit Amino- oder Mercaptogruppen von racemischen Verbindungen häufig mit einer vom Verhältnis 1:1 abweichenden Selektivität. Diese Selektivität ist bei Verbindungen der allgemeinen Formel

40

45



bei welcher sich die reaktive Gruppe an einem Chiralitätszentrum mit Liganden vom b,pl,H-Typ befindet, vorhersagbar (Lit.: Chem. Ber. 119, 729-743 (1986); Chem. Ber. 121, 1231-1239 (1988); Angew. Chem. 99, 467-470 (1987)). Das Ausmaß dieser Selektivität ist jedoch in der Regel so gering, daß der Effekt nur in beschränktem Umfang bei Razemattrennungen Vorteile bietet.

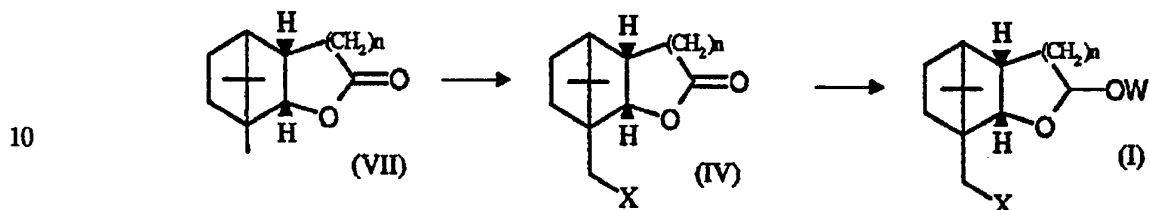
50

55

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und (II), dadurch gekennzeichnet, daß  $X = \text{Halogen}, \text{SO}_3\text{H}, \text{SO}_2\text{Cl}$  oder vorzugsweise  $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  bedeutet, wobei  $\text{NR}^1\text{R}^2$  offenkettige oder cyclische, achirale oder chirale Aminreste von primären oder sekundären Aminen bedeutet, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  vorzugsweise = H, verzweigtes oder unverzweigtes, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl sowie  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen einen cyclischen Rest, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl, Arylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl und substituiertes oder unsubstituiertes Aminocarbonylalkyl in beliebiger Kombination bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (VII) mit elektrophilen Reagentien (wie z. B. Br<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ...) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) überführt werden,

5



10

15

in denen X = Halogen, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>Cl oder vorzugsweise SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> bedeutet, wobei NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> offenkettige oder cyclische, achirale oder chirale Aminreste von primären oder sekundären Aminen bedeutet, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> vorzugsweise = H, verzweigtes oder unverzweigtes, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl sowie R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen cyclischen Rest, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl, Arylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxyalkylalkyl und substituiertes oder unsubstituiertes Aminocarbonylalkyl in beliebiger Kombination bedeutet und durch Reduktion zu Verbindungen der Formel (I) überführt werden.

20

Die gegenständlichen Verbindungen reagieren mit racemischen Verbindungen in höherer Selektivität als die Verbindungen mit X = H, wobei in vielen Fällen ein Ausmaß an Selektivität erreicht wird, welches eine besonders einfache Reinsolierung eines Enantiomers ermöglicht. Eine illustrative Zusammenstellung solcher Selektivitäten wird in Tabelle 1 präsentiert.

25

Tabelle 1

30

35

40

45

50

Anspruch Nr.	X				
		t-Bu/Ph	Me/Ph	Me/CN	m-PPh/CN
	H	5,00:1	2,40:1	1,63:1	1,60:1
3	Br		3,20:1	2,60:1	
6	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	4,20:1	3,10:1		
7	SO <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	6,27:1	3,60:1	4,20:1	2,70:1
8	SO <sub>2</sub> NBn <sub>2</sub>	7,80:1	3,50:1	4,70:1	3,60:1
9	SO <sub>2</sub> N(Bn)CH <sub>2</sub> COOH	10,00:1	4,00:1	3,80:1	3,60:1
10	SO <sub>2</sub> (L-Prolinmethylester)	11,00:1	3,80:1	5,00:1	2,50:1
11	SO <sub>2</sub> (L-Prolin)	7,75:1	3,50:1	2,70:1	2,80:1
12	SO <sub>2</sub> (D-Prolinmethylester)	9,00:1	3,00:1	3,00:1	
13	SO <sub>2</sub> (D-Prolin)	14,00:1	3,50:1	3,40:1	
14	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> COOMe) <sub>2</sub>	11,00:1	4,30:1	4,10:1	2,70:1
15	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> COOH) <sub>2</sub>	7,70:1	4,40:1	2,90:1	
16	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOMe	4,90:1			
17	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	5,60:1	2,90:1	2,90:1	
18	SO <sub>2</sub> N(Bn)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOMe	8,00:1	5,00:1	5,00:1	
19	SO <sub>2</sub> N(Bn)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	9,00:1	3,10:1	3,10:1	
20	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CONHBn) <sub>2</sub>	4,90:1	3,10:1	1,30:1	1,10:1
21	SO <sub>2</sub> (L-Di-Prolinmethylester)	11,00:1	3,00:1	5,00:1	3,70:1

55

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Razemattrennung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (II) mit einer alkoholischen oder Säure-Hydroxylgruppe, einer Amino-

oder Mercaptogruppe einer razemischen Verbindung, vorzugsweise der allgemeinen Formel (III), worin Y = -O-, -S-, -NH-, -OC=O- bedeutet, worin b = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, pl = substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl, -C≡N, -C≡C-, Formyl, Keto, einen Esterrest oder einen substituierten oder unsubstituierten Amidrest und H = Wasserstoff bedeutet, umgesetzt wird und das bevorzugt gebildete Diastereomer vorzugsweise durch Kristallisation oder Extraktion abgetrennt wird. Das reine Enantiomer wird durch Hydrolyse des Diastereomers gewonnen.

### Beispiele:

#### Beispiel 1:

##### Herstellung des Bromlactols (Anspruch 3)

[2S-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-7-Brommethyl-8,8-dimethyl-octahydro-4,7-methanobenzofuran-2-ol (n = 1, W = H, X = Br)

Zu einer Mischung aus 20 g [3aR-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2(3H)-on und 1,3 g rotem Phosphor wurden unter Rühren und Eisbadkühlung 16,5 g Brom zugegeben, wobei eine sehr heftige Reaktion einsetzte. Nach Abklingen der Reaktion wurde auf 70 °C erhitzt und bei dieser Temperatur nochmals 16,5 g Brom zugegeben. Nach 3 h bei 80 °C wurde die Apparatur mit Stickstoff gespült, um entstandenen Bromwasserstoff zu vertreiben. Anschließend wurden 2 ml Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum bei 135 °C so lange abgesaugt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war (etwa 4 h). Anschließend wurde zwischen Dichlormethan und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt, die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (26,5 g, 94,2 % d. Th.) wurde aus PE/E umkristallisiert. Ausbeute 19,1 g (67,9 % d. Th.) [3aS-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-7-Brommethyl-hexahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-2(3H)-on, farblose Kristalle, Schmp. 96-100 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -81,9^\circ$  (c = 0,68 in Dichlormethan). -<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>2</sub>):  $\delta = 4,67$  (d, J = 8,8 Hz; 1H, H-7a), 3,80/3,68/3,44/3,32 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Br), 1,1-2,6 (m, 8H, Aliphaten-H), 1,01/0,8 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

Zu einer Lösung von 500 mg [3aS-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-7-Brommethyl-hexahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-2(3H)-on in 10 ml wasserfreiem Ether wurden unter Stickstoffatmosphäre bei -20 °C 1,8 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugegeben. Nach 1 h bei -20 °C wurde 1 ml Wasser zugegeben, das Reaktionsgemisch auf 50 ml eiskalte, 10 proz. Essigsäure gegossen und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit halbges. Natriumhydrogencarbonatlösung bis zur Neutralität gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit Ether rückgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über 5 g triethylaminpräpariertes Kieselgel abgenutscht, getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 491 mg (97,5 % d. Th.) [2S-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-7-Brommethyl-8,8-dimethyloctahydro-4,7-methanobenzofuran-2-ol, farblose Kristalle, Schmp. 75-78 °C (aus Petrolether/Ether),  $[\alpha]_D^{20} = -79,6^\circ$  (c = 0,22 in Dichlormethan). -<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>2</sub>):  $\delta = 5,61$  (t, J = 5,0 Hz; 1H, 2-H), 4,40 (d, J = 8,1 Hz; 1H, H-7a), 3,82/3,72/3,45/3,35 (d, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 2,7 (bs; 1H, OH); 1,1-2,5 (m, 8H, Aliphaten-H); 1,01/0,88 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

#### Beispiel 2:

##### Herstellung des Sulfochlorid-Dilactols (Anspruch 5)

[2S-[2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*],3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonsäurechlorid] (n = 1, X = SO<sub>2</sub>Cl, W = das Benzofuran-Ringsystem selbst).

Zu 1,05 g Essigsäureanhydrid wurden unter Kühlung derart 0,85 ml conc. Schwefelsäure zugegeben, daß die Temperatur nicht über 20 °C anstieg. Anschließend wurde 1 g [3aR-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2(3H)-on zugegeben und das Reaktionsgemisch 6 Tage bei Raumtemp. stehen gelassen. Absaugen und Waschen mit wasserfreiem Ether ergab 600 mg (42,5 % d. Th.) [3aS-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-8,8-Octahydro-8,8-dimethyl-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäure, farblose Kristalle, Schmp. 204 °C (aus Essigsäureethylester, unter Zersetzung),  $[\alpha]_D^{20} = -55,1^\circ$  (c = 1,34 in Ethanol). -<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) nach Schütteln mit D<sub>2</sub>O:  $\delta = 4,90$  (d, J = 8,4 Hz; 1H, H-7a), 3,03/2,87/2,63/2,47 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>), 1,1-1,9 (m, 8H, Aliphaten-H), 0,86 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

100 mg [3aS-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-8,8-Octahydro-8,8-dimethyl-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäure wurden unter Eisbadkühlung und Feuchtigkeitsausschluß mit 77 mg Phosphorpentachlorid verrührt. Nach 8 h bei Raumtemp. wurde zum öligen Reaktionsgemisch Eiswasser zugegeben, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Absaugen und Waschen mit Eiswasser ergab 80 mg (74,9 % d. Th.) [3aS-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-8,8-Octahydro-8,8-dimethyl-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäurechlorid, farblose Kristalle, Schmp. 124 - 127 °C (aus Dichlormethan/Ether/Petrolether),  $[\alpha]_D^{20} = -62,6^\circ$  (c = 1,17 in Essigsäureethylester). -<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>2</sub>):  $\delta = 4,8-4,9$  (m, 1H, H-7a), 4,36/4,21/3,83/3,68 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>), 1,1-2,9 (m, 8H, Aliphaten-H), 1,04/1,03 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

1,9 g [3aS-(3α,4β,7β,7α)]-8,8-Octahydro-8,8-dimethyl-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäurechlorid wurde in ca. 50 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre auf -70 °C abgekühlt. Danach wurden 4,8 ml einer 1,5-molaren DiBAL-Lösung in Toluol zugetropft, sodaß die Reaktionstemperatur -60 °C nicht überschritt. Die Mischung wurde eine Stunde bei -70 °C gerührt und danach auf ein Gemisch aus 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 50 ml 2n HCl geleert. Die beiden Phasen wurden so lange geschüttelt, bis sie durchsichtig wurden, die org. Phase wurde noch einmal mit 2n HCl gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Schaum wurde in n-Hexan digeriert, wodurch er zu einem farblosen Pulver erstarrte. Ausbeute: 1,51 g (81 % d. Theorie) [2S-[2α(2R\*,3'aS\*,4'S\*,7R\*,7'aS\*),3α,4β,7α,7α]]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonsäurechlorid], farbloses Pulver, Schmp.: 147 - 152 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -115° (c = 3,26 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), DC: R<sub>f</sub> = 0,78 (PE/EE = 3:1). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,47 (d, J = 2,5 Hz; 1H, H-2), 4,35 (d, J = 12,5 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 4,30 (d, J = 7,5 Hz; 1H, H-7a), 3,70 (d, J = 12,5 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 2,38 (m; 1H, H-3a), 2,07 (m; 2H, H-3), 1,88 (m; 1H, H-6äq), 1,77 (m; 1H, H-4), 1,42 (m; 1H, H-5äq), 1,15 (m; 1H, H-6ax), 1,03/0,91 (2s; 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,90 (m; 1H, H-5ax). -

### Beispiel 3:

#### Herstellung von Sulfonamid-Lactolen

#### Allgemeine Vorschrift zur Synthese der entsprechenden Sulfonamid-Lactone

Einer 5 %-igen Suspension von [2S-[2α(2R\*,3'aS\*,4'S\*,7R\*,7'aS\*),3α,4β,7α,7α]]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonsäurechlorid] in abs. Ether wurde so lange abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugesetzt, bis das Produkt in Lösung ging. Anschließend wurden 2-3 Äquiv. des Amins zugesetzt und über Nacht gerührt. Der farblose Niederschlag wurde abgesaugt, die Reaktionslösung konzentriert, über Kieselgel filtriert (LM: Ether), mit H<sub>2</sub>O gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in n-Hexan/Toluol umkristallisiert.

Beispiel: (N = 1, X = SO<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>): Einer Lösung von 3,0 g (10,2 mmol) [2S-[2α(2R\*,3'aS\*,4'S\*,7R\*,7'aS\*),3α,4β,7α,7α]]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonsäurechlorid] wurden 2,66 ml (27,7 mmol) Diethylamin zugegeben und das Reaktionsgemisch nach obiger Vorschrift weiterbehandelt. Ausbeute: 2,4 g (71 % d. Theorie) [3aS-(3α,4β,7α,7aβ)]-N,N-Diethyl-(octahydro-8,8-dimethyl-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonamid, farblose Kristalle, Schmp.: 128 - 130 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -203° (c = 0,91 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), DC: R<sub>f</sub> = 0,25 (E/PE = 9:1). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,96 (s; 1H, H-7a), 3,30 (q; 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,20 (q; 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,25 (d, J = 14 Hz; 1H, CH-SO<sub>2</sub>), 2,76 (d, J = 14 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 2,63-1,33 (m; 9H, Aliphaten-H), 1,22 (t; 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,97/0,93 (2s; 6H, 2CH<sub>3</sub>). -

#### Allgemeine Vorschrift für die Reduktion der Sulfonamid-Lactone zu den Alkyl-Sulfonamid-Lactolen

Eine ca. 5%-ige Lösung der jeweiligen, nach obiger Vorschrift hergestellten Sulfonamidlactons, wurde auf -60 °C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gekühlt und 1,6 Äquivalente einer 2,5-molaren Diisobutylaluminiumhydridlösung in Toluol langsam zugesetzt. Danach wurde ca. 1 h bei -60 °C gerührt, die Reaktionsmischung zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/0,25n HCl verteilt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaHCO<sub>3</sub> gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Toluol/n-Hexan umkristallisiert.

Beispiel: (n = 1, W = H, X = SO<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>): 2,24 g [3aS-(3α,4β,7α,7aβ)]-N,N-Diethyl-(octahydro-8,8-dimethyl-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonamid wurden in 40 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und nach obiger Vorschrift weiterbehandelt. Ausbeute: 1,90 g (85 % d. Theorie) [2S-(2α,3α,4β,7α,7α)]-N,N-Diethyl-(octahydro-2-hydroxy-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonamid, farblose Kristalle, Schmp.: 129 - 131 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -211° (c = 1,14 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,5 (dd; 1H, H-2), 4,59 (d; 1H, H-7a), 3,32 (d, J = 14 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 3,31 (q; 4H, NCH<sub>2</sub>), 2,68 (d, J = 14 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 2,64-1,37 (m; 9H, Aliphaten-H, OH), 1,22 (t; 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,97/0,84 (2s; 6H, 2CH<sub>3</sub>). -

### Beispiel 4:

#### Herstellung der Sulfonamid-Dilactole

#### Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Sulfonamid-Dilactole

Einer ca. 5 %-igen Lösung von [2S-[2α(2R\*,3'aS\*,4'S\*,7R\*,7'aS\*),3α,4β,7α,7α]]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonsäurechlorid] in abs. DMF wurden 2 Äquivalente des entsprechenden Amins (freies Amin oder Hydrochlorid) zugesetzt, die Reaktionsmischung wurde mittels einer Eis-Wasser-Mischung auf ca. 5 °C gekühlt und 3 (freies Amin) bzw. 5 (Hydrochlorid) Äquivalente an abs. Triethylamin

zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde 0,5 - 2 h bei Raumtemperatur bis zur Vervollständigung der Reaktion (DC-Kontrolle) gerührt, danach zwischen Ether und 0,5n HCl verteilt, die org. Phase mit 0,5n HCl 2 - 3 mal gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (überwiegend ein farbloser Schaum) wurde gegebenenfalls mittels Vakuumflashchromatographie gereinigt.

5

Beispiel: (n = 1, X = SO<sub>2</sub>(N-Prolylmethylester)): 1 g [2S-[2α(2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3αα,4β,7α,7αα]]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonsäurechlorid], 1,8 g L-Prolylmethylester Hydrochlorid und 2,2 ml Triethylamin wurden entsprechend obiger, allgemeiner Vorschrift 2 h gerührt. Ausbeute: 1 g (71 % d. Theorie) [2S-[2α(2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3αα,4β,7α,7αα]]-2,2'-Oxybis-[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolylmethylester], Schmp.: 81 - 83 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 126° (c = 0,79 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,43 (d, 1H, H-2), 4,51 (dd, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 3 Hz; 1H, H-α), 4,32 (d, J = 7,5 Hz; 1H, H-7a), 3,74 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,57 (d, J = 13 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 3,55 (m; 2H, H-δ), 3,06 (d, J = 13 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 2,3 (m; 1H, H-β), 2,25 (m; 1H, H-3a), 2,03 (m; 2H, H-3), 1,8-2,0 (m; 3H, H-β, H-γ), 1,72 (m; 1H, H-6äq), 1,67 (m; 1H, H-4), 1,40 (m; 1H, H-5äq), 0,88 (m; 1H, H-5ax), 1,07 (m; 1H, H-6ax), 0,98/0,83 (2s; 6H, 2CH<sub>3</sub>).

15

Allgemeine Vorschrift zur Hydrolyse der Dilactole mit einer Esterfunktion zu den entsprechenden Carbonsäuren:

20

3 - 5 Äquivalente NaOH wurden in soviel Ethanol gelöst, daß mit dem entsprechenden Ester eine ca. 5%-ige Lösung erhalten wurde. Danach wurde 0,5 - 2 h unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle), die Reaktionslösung zur Trockene eingedampft, in H<sub>2</sub>O aufgenommen, zweimal mit Ether gewaschen, mit HCl auf pH = 1 angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingedampft.

25

Beispiel: (n = 1, X = SO<sub>2</sub>(N-Prolin, W = das Benzofuran-Ringsystem selbst)): Entsprechend der allgemeinen Hydrolysevorschrift wurden 1 g [2S-[2α(2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3αα,4β,7α,7αα]]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolylmethylester] mit 264 mg NaOH umgesetzt. Ausbeute: 960 mg (quantitativ) [2S-[2α(2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3αα,4β,7α,7αα]]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolin], farbloser Schaum, Schmp.: 121 - 125 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 115° (c = 1,04 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,1 (bs; 1H, COOH), 5,38 (s; 1H, H-2), 4,57 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,5 Hz; 1H, H-α), 4,4 (d, J = 7 Hz; 1H, H-7a), 3,60 (d, J = 13 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 3,5 (m; 2H, H-δ), 3,03 (d, J = 13 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 2,31 (m; 1H, H-3a), 2,21 (m; 1H, H-β), 1,8-2,04 (m; 2H, H-β, H-γ), 1,99 (m; 2H, H-3), 1,78 (m; 1H, H-6äq), 1,69 (m; 1H, H-4), 1,45 (m; 1H, H-5äq), 0,90 (m; 1H, H-5ax), 1,04 (m; 1H, H-6ax), 0,98/0,83 (2s; 6H, 2CH<sub>3</sub>).

30

Beispiel 5:

35

Razemattrennung durch Extraktion.

Das Verfahren ist in drei Verfahrensschritte gegliedert: 1. Acetalisierung, 2. extraktive Trennung und 3. Hydrolyse.

Acetalisierung und extraktive Trennung:

40

700 mg [2S-[2α(2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3αα,4β,7α,7αα]]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolin] und 1,26 g α-(1,1-Dimethylethyl)-benzylmethanol (b = t-Bu, pl = Ph, Y = O) wurden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst und nach Zusatz von 130 mg an Triphenylphosphin Hydrobromid (TPHB) wurde die Reaktionsmischung 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen PE/E = 4:1 und einer gesättigten KHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt, die wäßrige Phase dreimal mit PE/E = 4:1 extrahiert (EtOH Zusatz zur besseren Phasentrennung), auf ein Zehntel des Volumens eingeeengt, mit 2n HCl angesäuert (pH < 1) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 1 g (100%) 1-[[2-(2,2-Dimethyl-1-phenylpropoxy)-octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl]methylsulfonyl]-L-prolin; Verhältnis [2S-(2α(R\*),3αα,4β,7α,7αα)] zu [2S-(2α(S\*),3αα,4β,7α,7αα)] = 7,2:1 [2S-(2α(R\*),3αα,4β,7α,7αα)]; farblose Kristalle. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,88 (d, J = 4,5 Hz; 1H, H-2), 4,55 (dd; 1H, H-α), 4,28 (s; 1H, H-C\*), 3,58 (t; 2H, H-δ), 3,46 (d, J = 13,5 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 3,04 (d, J = 13,5 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 2,52-1,04 (m; 12H, H-3, H-3a, H-4, H-5, H-6, H-β, H-γ), 0,87 (s; 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,87/0,8 (2s; 6H, 2CH<sub>3</sub>).

45

50

55

[2S-(2α(S\*),3αα,4β,7α,7αα)]. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,21 (d, J = 5 Hz; 1H, H-2), 4,07 (d, J = 6,5 Hz; 1H, H-7a), 4,05 (s; 1H, H-C\*), 3,27 (d, J = 14,5 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 2,95 (d, J = 14,5 Hz; 1H, CHSO<sub>2</sub>), 0,87/0,81 (2s; 6H, 2CH<sub>3</sub>). Die PE/E-Phase wurde ebenfalls über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingedampft. Restalkohol: 865 mg (5,3 mmol; 93 %).

Hydrolyse:

Das Diastereomerengemisch [[2-(2,2-Dimethyl-1-phenylpropoxy)-octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl]methylsulfonyl]-L-prolin wurde in 30 ml  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 4:1$  gelöst, auf Rückfluß erhitzt und 150 mg an p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 5 h unter Rückfluß wurde die Reaktionslösung mit  $\text{NaHCO}_3$  versetzt, bis fast zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockene eingedampft. Abgespaltener  $\alpha$ -(1,1-Dimethylethyl)-benzylmethanol: 300 mg (95 %); S:R = 6,9:1

Die wäßrige Phase wurde mit 2n HCl angesäuert, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, und nach Zusatz von wenig Toluol über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockene eingedampft. Rückgewonnenes [2S-[2 $\alpha$ (2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*)-3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolin]: 640 mg (91 %).

Beispiel 6:Steigerung der Enantiomerelektivität durch Kristallisation des angereicherten Diastereomerengemisches

Das Verfahren besteht aus vier Schritten: 1. Acetalisierung, 2. Extraktion, 3. Kristallisation und 4. Hydrolyse.

Acetalisierung und Extraktion:

6 g [2S-[2 $\alpha$ (2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*)-3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolin], 10,8 g  $\alpha$ -(1,1-Dimethylethyl)-benzylmethanol (b = t-Bu, pl = Ph, Y = O) und 550 mg TPHB wurden 4 Tage in  $\text{CCl}_4$  bei Raumtemperatur geführt, das Reaktionsgemisch, nach Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ , zur Trockene eingedampft und in einer gesättigten Lösung von  $\text{KHCO}_3$  aufgenommen. Die basische Lösung wurde mit PE/E unter Zusatz von Ethanol zur Phasentrennung extrahiert, die organische Phase zur Trockene eingedampft, wiederum in Ether aufgenommen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockene eingedampft. Restalkohol: 8,1 g (100 %)

Die wäßrige Phase wurde eingeengt, mit 2n HCl angesäuert (pH < 1) und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert.

Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 7,9 g (95 %); Verhältnis [2S-(2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )] zu [2S-(2 $\alpha$ (S\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )] = 10:1.

Kristallisation:

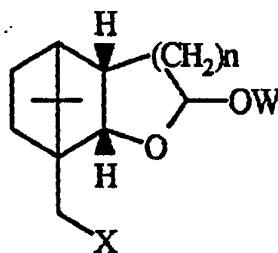
Das Diastereomerengemisch der Acetale wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und im Wasserstrahlvakuum bei 40 °C getrocknet. Ausbeute: 5,6 g (68 %) reines Diastereomer [2S-(2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )]-[[2-(2,2-Dimethyl-1-phenylpropoxy)-octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl]methylsulfonyl]-L-prolin; de > 99 %.

Hydrolyse:

Die Hydrolyse des reinen Diastereomeren [2S-(2 $\alpha$ (R\*)-3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )]-[[2-(2,2-Dimethyl-1-phenylpropoxy)-octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl]methylsulfonyl]-L-prolin erfolgte analog zu obiger Vorschrift. Ausbeute: 3,9 g (65 %) [2S-[2 $\alpha$ (2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*)-3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolin] und 1,7 g (65 %) S- $\alpha$ -(1,1-Dimethylethyl)-benzylmethanol; ee > 99 %.

## PATENTANSPRÜCHE

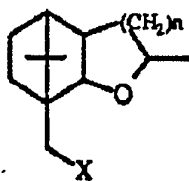
1. (R)-Enantiomere und (S)-Enantiomere der allgemeinen Formel



(I)

worin  $n = 1$  oder  $2$ , worin  $W$  für  $H$ , Alkyl, Cycloalkyl oder

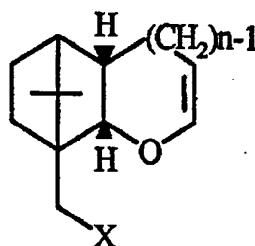
5



10

steht, sowie die Anhydroverbindung der allgemeinen Formel

15



(II),

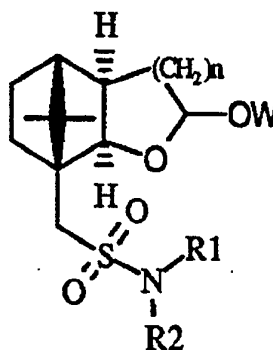
20

in welcher  $n$  die gleiche Bedeutung wie in der hydratisierten Form hat und  $X = \text{Halogen, SO}_3\text{H, SO}_2\text{Cl}$  oder vorzugsweise  $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  bedeutet, wobei  $\text{NR}^1\text{R}^2$  offenkettige oder cyclische, achirale oder chirale Aminreste von primären oder sekundären Aminen bedeutet, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  vorzugsweise  $= H$ , verzweigtes oder unverzweigtes, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl sowie  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen einen cyclischen Rest, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl, Arylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl und substituiertes oder unsubstituiertes Aminocarbonylalkyl in beliebiger Kombination bedeutet.

30

2. (R)-Enantiomere und (S)-Enantiomere der allgemeinen Formel

35

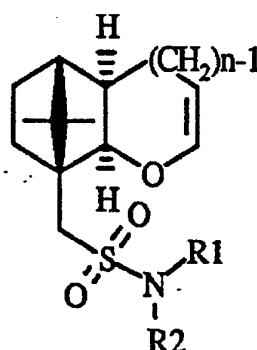


(V),

40

und deren Anhydroform

45



(VI),

55

worin  $n, W, \text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

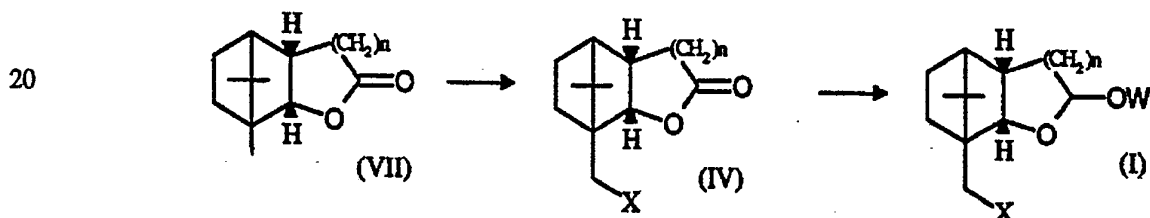
3. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen (2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-7-Brom methyl-8,8-dimethyl-octahydro-4,7-methanobenzofuran-2-ol (R)- und (S)-Enantiomer.
- 5 4. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen (2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-2-Octahydro-2-hydroxy-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäure (R)- und (S)-Enantiomer.
5. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*), 3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonsäurechlorid] (R)- und (S)-Enantiomer.
- 10 6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen (2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-N,N-Dimethyl-(octahydro-2-hydroxy-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonamid (R)- und (S)-Enantiomer.
7. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen (2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-N,N-Diethyl-(octahydro-2-hydroxy-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzo-furan-7-yl)-methansulfonamid (R)- und (S)-Enantiomer.
- 15 8. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen (2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-N,N-Bis-(phenylmethyl)-(octahydro-2-hydroxy-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonamid (R)- und (S)-Enantiomer.
9. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[N-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-N-(phenylmethyl)-glycin] (R)- und (S)-Enantiomer.
- 20 10. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolinmethylester] (R)- und (S)-Enantiomer.
- 25 11. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolin] (R)- und (S)-Enantiomer.
- 30 12. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-D-prolinmethylester] (R)- und (S)-Enantiomer.
- 35 13. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-D-prolin] (R)- und (S)-Enantiomer.
- 40 14. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[N-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-N-(2-methoxy-2-oxoethyl)-glycinmethylester] (R)- und (S)-Enantiomer.
- 45 15. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[N-(carboxymethyl)-N-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-glycin] (R)- und (S)-Enantiomer.
- 50 16. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]- $\beta$ -alaninmethylester] (R)- und (S)-Enantiomer.
- 55 17. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]- $\beta$ -alanin] (R)- und (S)-Enantiomer.
18. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-N-(phenylmethyl)- $\beta$ -alaninmethylester] (R)- und (S)-Enantiomer.

19. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-N-(phenylmethyl)- $\beta$ -alanin] (R)- und (S)-Enantiomer.

5 20. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[2-[N-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-N-[(phenylmethyl-amino)oxoethyl]-amino]-acetamid] (R)- und (S)-Enantiomer.

10 21. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2 $\alpha$ (2'R\*,3'aS\*,4'S\*,7'R\*,7'aS\*),3 $\alpha\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha\alpha$ ]-2,2'-Oxybis[1-[1-[(octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)methylsulfonyl]-L-prolyl]-L-prolinmethylester] (R)- und (S)-Enantiomer.

15 22. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (VII) mit elektrophilen Reagentien (wie z. B. Br<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ...) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) überführt werden,



in denen X = Halogen, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>Cl oder vorzugsweise SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> bedeutet, wobei NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> offenkettige oder cyclische, achirale oder chirale Aminreste von primären oder sekundären Aminen bedeutet, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> vorzugsweise = H, verzweigtes oder unverzweigtes, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl sowie R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen cyclischen Rest, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl, Arylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl und substituiertes oder unsubstituiertes Aminocarbonylalkyl in beliebiger Kombination ist, und durch Reduktion zu Verbindungen der Formel (I) überführt werden.

30 23. Ein Verfahren gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß nach einer Sulfonierung (X = SO<sub>3</sub>H) die Überführung ins Sulfochlorid, eine Reduktion und abschließend eine Umsetzung mit dem gewünschten Amin erfolgt.

35 24. Ein Verfahren zur Razemattrennung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (II) mit einer alkoholischen oder Säure-Hydroxylgruppe, einer Amino- oder Mercaptogruppe einer razemischen Verbindung, vorzugsweise der allgemeinen Formel



worin Y = -O-, -S-, -NH-, -OC=O- bedeutet, b = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, pl = substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl, -C $\equiv$ N-, -C $\equiv$ C-, Formyl, Keto, einen Esterrest oder einen substituierten oder unsubstituierten Amidrest und H = Wasserstoff bedeutet, umgesetzt wird und das bevorzugt gebildete Diastereomer vorzugsweise durch Kristallisation oder Extraktion abgetrennt und das reine Enantiomer durch Hydrolyse des Diastereomers gewonnen wird.

50 25. Ein Verfahren zur Razemattrennung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) eingesetzt wird, bei welcher der Rest X eine Säurefunktion trägt, wodurch auch neutrale razemische Verbindungen nach der Umsetzung mit der Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Extraktion getrennt werden können.