



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

155 898

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D207/16

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

21) AP C 07 D/ 226 586
31) EE-2720

(22) 23.12.80
(32) 29.12.79

(44) 14.07.82
(33) HU

- 71) siehe (73)
72) FISCHER, JÁNOS, DR.; RÓZSA, LÁSZLÓ; BAKONYI, ANNA; FAZEKAS, GÁBOR, DR.; HU;
VAGÓ, PÁL, DR.; HU;
73) EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEST; HU;
74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN, 1130 BERLIN, FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON
1-[3-MERCAPTO-(2S)-METHYL-PROPIONYL]-PYRROLIDIN-(2S)-CARBONSÄURE

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-[3-Mercapto-/2S/-methyl-propionyl]-pyrrolidin-(2S)-carbonsäure durch die Acylierung von L-Prolin. Nach der Erfindung wird L-Prolin mit einem 3-Halogen-2-methyl-propionylchlorid, worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor- oder Bromatom darstellt, acyliert, die erhaltene 1-[3-Halogen-(2S)-methyl-propionyl]-pyrrolidin-(2S)-carbonsäure, worin Hal die obige Bedeutung hat, mit einem Alkalithiosulfat oder einem Alkalithiocarbonat umgesetzt und das Reaktionsprodukt mit einer Säure hydrolysiert. Das erfindungsgemäße Verfahren ist ökonomisch. Das Endprodukt wird aus L-Prolin mit einer Gesamtausbeute von 30 % des theoretischen Wertes hergestellt. Die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens kann durch Regenerierung des L-Prolins aus der als Nebenprodukt gebildeten 1-[3-Brom-(2R)-methyl-propionyl]-pyrrolidin-(2S)-carbonsäure weiter erhöht werden.

Verfahren zur Herstellung von 1- β -Mercapto-(2S)-Methylpropionyl γ -pyrrolidin-(2S)-Carbonsäure

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1- β -Mercapto-(2S)-methylpropionyl γ -pyrrolidin-(2S)-carbonsäure der Formel I, durch Acylierung von L-Prolin der Formel IV.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Die Verbindung der Formel I verfügt über eine blutdrucksenkende Wirkung, und ihr Wirkungsmechanismus besteht in der Hemmung von ACE (angiotensin converting enzyme).

In der DE-OS Nr. 27 03 828 wurden mehrere Möglichkeiten für die Herstellung der Verbindung der Formel I beschrieben. Danach acyliert man das gegebenenfalls an der Carboxylgruppe mit einer Schutzgruppe versehene L-Prolin mit 3-Mercapto-2-methyl-propionsäure oder mit der entsprechenden, an der Mercaptogruppe geschützten Verbindung. Entweder die Carboxylgruppe von L-Prolin, oder die Mercaptogruppe des Acylierungsmittels soll mit einer Schutzgruppe versehen sein.

In der obigen Offenlegungsschrift wurde auch in allgemeiner Form darauf hingewiesen, daß L-Prolin mit einem ω -Halogenalkyl-carbonsäurehalogenid acyliert und die entstehende 1-(ω -Halogenacyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure mit einem Thiol oder einer Thiocarbonsäure in eine, eine geschützte Mercaptogruppe enthaltende Verbindung der Formel I überführt werden könnte. Diese Reaktion wurde aber durch kein Beispiel konkretisiert, auch enthält die Schrift keinen Hinweis über Möglichkeit der Isolierung, des gewünschten Isomers.

Da die Verbindung der Formel I zwei chirale - d.h. asymmetrische - Kohlenstoffatome enthält, ist die Anzahl der möglichen Isomere, die während der Synthese entstehen können, gleich vier, und auch dann können zwei Isomere entstehen, wenn die Ausgangsverbindung L-Prolin ist.

Die Herstellung der 1- β -Mercapto-(2S)-methyl-propionyl-pyrrolidin-(2S)-carbonsäure wurde eingehender in Biochemistry, 16, /25/, 5484 (1977) beschrieben.

Nach einer Verfahrensvariante wird der t-Butylester von L-Prolin mit 3-Acetylthio-2-methyl-propionsäure in Gegenwart von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid acyliert, das erhaltene Produkt wird mit Dicyclohexylamin in das entsprechende Salz überführt, auskristallisiert und aus Isopropanol umkristallisiert. Auf diese Weise wird das Dicyclohexylaminsalz der 1- β -Acetylthio-(2S)-methyl-propionyl-pyrrolidin-(2S)-carbonsäure mit einer Ausbeute von 25 % des theoretischen Wertes erhalten, aus dem die Carbonsäure mit einer Ausbeute von 83 % des theoretischen Wertes freigesetzt wird. Dann wird die die Mercaptogruppe schützende Acetylgruppe mit einer methanolischen Ammoniaklösung in einer aus Argon bestehenden Gasatmosphäre mit einer Ausbeute von 74 % des

theoretischen Wertes entfernt. Die erhaltene Verbindung der Formel I wird als das mit Dicyclohexylamin gebildete Salz isoliert, und die Carbonsäure wird aus dem Salz mit einer Ausbeute von 75 % des theoretischen Wertes freigesetzt. Da der t-Butyl-ester von L-Prolin in drei Reaktionsstufen aus L-Prolin hergestellt werden kann (N-Benzylloxycarbonyl-L-prolin, Ausbeute 89 %; N-Benzylloxycarbonyl-L-prolin-t-butylester, Ausbeute 93 %; L-Prolin-t-butylester, Ausbeute 77%) und die 3-Acetylthio-2-methyl-propionsäure durch Reaktion von Acrylsäure und Thioessigsäure mit einer Ausbeute von 83 % des theoretischen Wertes gewonnen werden kann, besteht die Synthese also aus 8 Stufen. Die Gesamtausbeute beträgt 6,7 % des theoretischen Wertes (bezogen auf Methacrylsäure) bzw. 8,1 % des theoretischen Wertes (bezogen auf L-Prolin).

Gemäß einer anderen bekannten Verfahrensvariante wird das L-Prolin mit 3-Acetylthio-2-methyl-propionylchlorid - z.B. nach Schotten und Baumann in Gegenwart eines Alkalihydroxids - unmittelbar acyliert. Das Acylierungsmittel wird aus der entsprechenden Carbonsäure mit einer Ausbeute von 60 % des theoretischen Wertes hergestellt. Obgleich der eigentliche Acylierungsschritt mit einer Ausbeute von 95 % des theoretischen Wertes durchgeführt werden kann, wird das 1- β -Acetylthio-(2S)-methyl-propionyl-(2S)-carbonsäure-Dicyclohexylaminsalz lediglich mit einer Ausbeute von 33 % des theoretischen Wertes gewonnen, und dann folgt noch die Reinigung des erhaltenen Salzes in Isopropanol. So erreicht die Ausbeute der gesamten Acylierungsreaktion nicht einmal 30 % des theoretischen Wertes. Die Carbonsäure wird aus dem mit Dicyclohexylamin gebildeten Salz mit einer Ausbeute von 83 % des theoretischen Wertes freige-

setzt, dann wird die die Mercaptogruppe schützende Acetylgruppe mit wässriger Ammoniaklösung hydrolysiert und die Verbindung der Formel I auf einer einen Kationaustauscher enthaltenden Säule mit einer Ausbeute von 42 % des theoretischen Wertes freigesetzt. Obgleich diese Verfahrensvariante nur aus 5 Stufen besteht, wurde die Gesamtausbeute nicht besser: sie beträgt 5,2 % des theoretischen Wertes (bezogen auf Methacrylsäure) bzw. 10,5 % des theoretischen Wertes (bezogen auf L-Prolin).

Aus den obigen Ausführungen ist ersichtlich, daß zur Zeit kein ökonomisches und einfach durchführbares Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I bekannt ist.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist die Beseitigung der mit den bekannten Verfahren verbundenen Nachteile und die Ausarbeitung eines ökonomischen Verfahrens, das lediglich wenige Reaktionsstufen enthält.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Verbindung der Formel I aus L-Prolin durch Acylierung mit einer Gesamtausbeute von 30 % des theoretischen Wertes hergestellt werden kann, wenn man L-Prolin mit einem 3-Halogen-2-methyl-propionylchlorid der allgemeinen Formel III, worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor- oder Bromatom darstellt, acyliert die erhaltene 1- β -Halogen-(2S)-methyl-propionylpyrrolidin-(2S)-carbonsäure der allgemeinen Formel II, worin Hal die obige Bedeutung hat, mit einem Alkalithiosulfat oder einem Alkalitritiocarbonat umsetzt und das Reaktionsprodukt mit einer Säure hydrolysiert.

Die Acylierung von L-Prolin wird nach Schotten und Baumann zweckmäßig in einem wässrigen Medium in Gegenwart eines Alkalihydroxids, Alkalicarbonats oder Alkalibicarbonats bei einer Temperatur von 0 bis 25 °C durchgeführt. Die Base wird im allgemeinen in zweifach äquimolarer Menge verwendet. Überraschenderweise scheidet sich die 1- β -Halogen-(2S)-methyl-propionyl- γ -pyrrolidin-(2S)-carbonsäure nach der Ansäuerung des Reaktionsgemisches unter Kühlung ab, und das andere Diastereomere, die 1- β -Halogen-(2S)-methyl-propionyl- γ -pyrrolidin-(2s)-carbonsäure bleibt in der wässrigen Mutterlauge zurück.

Die mit der Ausbeute von 40 % des theoretischen Wertes isolierbare 1- β -3-Halogen-(2S)-methyl-propionyl- γ -pyrrolidin-(2S)-carbonsäure ist rein, einheitlich und bedarf keiner Reinigung, die durch Salzbildung mit Dicyclohexylamin oder einer anderen Base zwangsläufig mit großen Verlusten verbunden und nur umständlich durchführbar wäre.

Aus dem anderen Diastereomere, das in der Mutterlauge als Nebenprodukt zurückbleibt, kann das L-Prolin durch schwach saure Hydrolyse freigesetzt und in die Acylierung zurückgeführt werden.

Natürlich kann auch das entsprechende 3-Halogen-(2S)-methyl-propionylchlorid-Isomer zur Acylierung von L-Prolin verwendet werden. In diesem Fall wird lediglich das gewünschte Diastereomere gebildet.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel II mit dem Alkalithiosulfat oder Alkalitritiocarbonat wird zweckmäßig in einem wässrigen Medium durchgeführt. Vorteilhaft wird Na-

triumthiosulfat als Alkalithiosulfat verwendet. Das derart erhaltene Reaktionsprodukt, das Bunte-Salz der Formel V, kann durch Hydrolyse in die Verbindung der Formel I überführt werden. Die Hydrolyse wird mit einer Säure, zweckmäßig einer Mineralsäure, wie Salzsäure, durchgeführt. Auf diese Weise wird das Produkt der Formel I aus der Verbindung der Formel II mit einer Ausbeute von 70 % des theoretischen Wertes erhalten. Das gewonnene Produkt bedarf im allgemeinen keiner weiteren Reinigung.

Wenn die Verbindung der Formel II mit einem Alkalitrithiocarbonat, wie Natriumtrithiocarbonat, umgesetzt wird, erhält man das Produkt der Formel VI, das durch schwach saure Hydrolyse ebenfalls in das Produkt der Formel I überführt wird.

Das als Acylierungsmittel verwendete 3-Halogen-2-methylpropionylchlorid wird wie folgt hergestellt:

Methacrylsäure wird mit Halogenwasserstoff, vorzugsweise Bromwasserstoff, umgesetzt (Cesk. Farm., 24, 112/ 1975/), und die mit einer Ausbeute von 97 % des theoretischen Wertes erhaltene 3-Brom-2-methyl-propionsäure wird mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt (Izv. Akad. Nauk UdSSR, Ser. Chim., 644 /1964/).

Das erfindungsgemäße Verfahren ist im Vergleich zu den bekannten Verfahren sehr ökonomisch. Die Verbindung der Formel I wird aus Methacrylsäure in 4 Reaktionsstufen mit einer Gesamtausbeute von 25 % des theoretischen Wertes und aus L-Prolin in 2 Reaktionsstufen mit einer Gesamtausbeute von 30 % des theoretischen Wertes hergestellt. Die Acylierung von L-Prolin und die Umwandlung der erhaltenen Verbindung der Formel II kann in einem wässrigen Medium durch-

geführt werden. Die Reaktionszeit beider erfindungsgemäßer Stufen ist kurz. Die Wirtschaftlichkeit des erfindungsgemäßen Verfahrens kann durch die Regenerierung von L-Prolin aus der als Nebenprodukt gebildeten 1- β -Brom-(2R)-methyl-propionyl γ -pyrrolidin-(2S)-carbonsäure weiter erhöht werden.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

A. 1- β -Brom-(2S)-methyl-propionyl γ -pyrrolidin-(2S)-
-carbonsäure

2,88 g (0,072 Mol) Natriumhydroxid werden 8,28 g (0,072 Mol) l-Prolin zugesetzt. Der erhaltenen Lösung werden 13,34 g (0,072 Mol) 3-Brom-2-methyl-propionylchlorid und eine Lösung von 2,88 g (0,072 Mol) Natriumhydroxid in 35 ml Wasser bei einer Temperatur von 0 bis 5 °C gleichzeitig tropfenweise zugefügt.

Beide Zugaben werden unter ständigem Rühren so geregelt, daß sie annähernd gleichzeitig ohne eine Erhitzung des Reaktionsgemisches über +10 °C beendet werden. Das Reaktionsgemisch wird noch 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann 12 Stunden lang stehen gelassen. Es wird mit 15 ml Ether extrahiert und mit 37 %-iger Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 2 unter Kühlung mit Eiswasser angesäuert. Das als ein farbloses Öl ausgeschiedene Produkt wird innerhalb einer halben Stunde kristallisiert. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und mit etwas Eiswasser gewaschen.

Das erhaltene weiße, kristallinische Produkt schmilzt bei 62 bis 72 °C. Nach der Umkristallisation aus 44 ml Wasser werden 8,0 g (40 % des theoretischen Wertes) 1- β -Brom-(2S)-methyl-propionyl- γ -pyrrolidin-(2S)-carbon-säure-Monohydrat mit einem Schmelzpunkt von 71 bis 74 °C erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -89^\circ$

(c = 1; Ethanol). Nach einstündigem Trocknen über Phosphor-pentoxid im Vakuum (20 mm Hg) erhält man die wasser-freie Form mit einem Schmelzpunkt von 110 bis 114 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -94,9^\circ$ (c = 1; Ethanol).

Die Mutterlaugen des (S-S)-Diastereomeren werden mit Chlo-roform dreimal extrahiert, dann wird die organische Lö-sung getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Zugabe von Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert und aus einer 50-fachen Menge von Ether umkristallisiert. Es wird 1- β -Brom-(2R)-methyl-propionyl- γ -pyrrolidin-(2S)-carbon-säure mit einem Schmelzpunkt von 102 bis 104 °C erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -33,5^\circ$ (c = 1; Ethanol).

B. 1- β -Mercapto-(2S)-methyl-propionyl- γ -pyrrolidin-
-(2S)-carbonsäure

14,1 g (0,050 Mol) 1- β -Brom-(2S)-methyl-propionyl- γ -pyrro-lidin-(2S)-carbonsäure werden in einer Lösung von 4,4 g (0,053 Mol) Natriumcarbonat in 100 ml Wasser gelöst. Der erhaltenen Lösung werden 13,0 g (0,053 Mol) kristallinisches Natriumthiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) zugesetzt. Das Reaktions-gemisch wird eine Stunde lang zum Sieden erhitzt, abgekühlt, mit 20 ml 37 %-iger Salzsäure angesäuert, noch eine Stunde lang gekocht und auf 20 °C gekühlt.

Das Gemisch wird mit Ethylacetat dreimal extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen werden mit 40 ml gesättig-

ter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der farblose, ölige Rückstand wird in 40 ml Ethanolacetat unter Erhitzen gelöst, und nach Filtrierung wird das Produkt mit n-Hexan abgeschieden.

Es werden 7,0 g (70 % des theoretischen Wertes) weiße, kristallinische 1- β -Mercapto-(2S)-methyl-propionyl- γ -pyrrolidin-(2S)-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 105 °C erhalten.

$$[\alpha]_D^{22} = -130,3^\circ \quad (c = 1,7; \text{Ethanol}).$$

Beispiel 2

1- β -Mercapto-(2S)-methyl-propionyl- γ -pyrrolidin-(2S)-carbonsäure

5,0 g (0,02 Mol) 1- β -Brom-(2S)-methyl-propionyl- γ -L-prolin, das nach Beispiel 1, Absatz A. hergestellt wurde, werden 10 ml Natriumtrithiocarbonatlösung (die nach J.Org. Chem., 33, 1275 §1968/ hergestellt wird) und 10 ml Wasser zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang bei einer Temperatur von 40 bis 45 °C gerührt, eine Stunde lang stehen gelassen und dann mit etwas Ether extrahiert. Nach Zugabe von 1 g Zinkpulver wird das Reaktionsgemisch mit 37 %-iger Salzsäure unter Rühren angesäuert, 8 Stunden lang gerührt, weitere 12 Stunden stehen gelassen, dann filtriert, mit Ethylacetat dreimal extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der farblose, ölige Rückstand wird in heißem Ethylacetat gelöst, woraufhin das Produkt mit n-Hexan ausgeschieden wird.

Es werden 3,1 g (75 % des theoretischen Wertes) 1- β -Mercapto-(2S)-methyl-propionyl- γ -pyrrolidin-(2S)-carbonsäure erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = -129^\circ \quad (c = 1,7; \text{Ethanol}).$$

Herstellung der Ausgangsverbindung

3-Brom-2-methyl-propionylchlorid

A. 3-Brom-2-methyl-propionsäure

86 ml (1,01 Mol) Methacrylsäure werden in 80 ml Chloroform gelöst, wonach Bromwasserstoff in die Lösung bei -10°C unter Rühren eingeleitet wird. Nach der Absorption der berechneten Menge von Bromwasserstoff wird die Lösung 12 Stunden lang bei 0°C stehen gelassen und dann eingedampft.

Der Rückstand wird im Vakuum (7 mm Hg) destilliert. Es werden 164,8 g (97,3 % des theoretischen Wertes) 3-Brom-2-methyl-propionsäure erhalten. K_p . $101-104^{\circ}\text{C}$ / 7 mm Hg. $n_D^{24,5} = 1,4753$.

B. 3-Brom-2-methyl-propionylchlorid

Ein Gemisch aus 125,0 g (0,75 Mol) 3-Brom-2-methyl-propionsäure und 150 ml Thionylchlorid wird 6 Stunden bei 70°C erhitzt. Der Überschuß von Thionylchlorid wird im Vakuum (40 mm Hg) abgedampft und der Rückstand im Vakuum (8 mm Hg) destilliert.

Es werden 126,8 g (91,4 % des theoretischen Wertes) 3-Brom-2-methyl-propionylchlorid erhalten. K_p . 40 bis 41°C / 8 mm Hg. $n_D^{23} = 1,4815$.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 1- β -Mercapto-(2S)-methyl-propionyl γ -pyrrolidin-(2S)-carbonsäure der Formel I durch Acylierung von L-Prolin der Formel IV, gekennzeichnet dadurch, daß man L-Prolin mit einem β -Halogen-2-methyl-propionylchlorid der allgemeinen Formel III, worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom darstellt, acyliert, die erhaltene 1- β -Halogen-(2S)-methyl-propionyl γ -pyrrolidin-(2S)-carbonsäure der allgemeinen Formel II, worin Hal die obige Bedeutung hat, mit einem Alkalithiosulfat oder einem Alkalitrithiocarbonat umsetzt und das Reaktionsprodukt mit einer Säure hydrolysiert.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Alkalithiosulfat Natriumthiosulfat verwendet wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Alkalitrithiocarbonat Natriumtrithiocarbonat verwendet wird.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß als Säure eine Mineralsäure verwendet wird.
5. Verfahren nach Punkt 4, gekennzeichnet dadurch, daß als Mineralsäure Salzsäure verwendet wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

