



(11) Nummer: AT 401 931 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2194/94

(51) Int.Cl.⁶ : C07C 229/36
C07C 227/06

(22) Anmeldetag: 25.11.1994

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 5.1996

(45) Ausgabetag: 27.12.1996

(56) Entgegenhaltungen:

FP 0079622A2

(73) Patentinhaber:

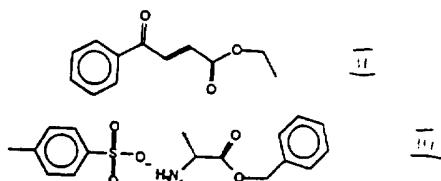
CHEMIE LINZ GMBH
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

HACKL KURT DIPLOM. ING. DR.
LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).
SUMMER GERALD
LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (S,S)-(N-(1ETHOXCARBONYL-3-OXO-3-PHENYLPROPYL)-ALANIN)-(PHENYLMETHYL)ESTER

(57) Verfahren zur Herstellung von (*S,S*)-(N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alanin)-(phenylmethyl)ester durch Umsetzung von Benzoylacrylsäureethylester II mit L-Alaninbenzylestertoluolosulfonat III in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel und in Gegenwart einer Base als Katalysator und Säurefänger



AT 401 931 B

(S,S)-(N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alanin)-(phenymethyl)ester (EOPAE) ist ein Precursor für (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin (EPA), das wiederum eine Vorstufe in der Synthese von verschiedenen blutdrucksenkenden Wirkstoffen vom Typ der Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitors (ACE-Hemmer), wie etwa Enalapril, Enalaprilat, Ramipril, Delapril u. a. darstellt.

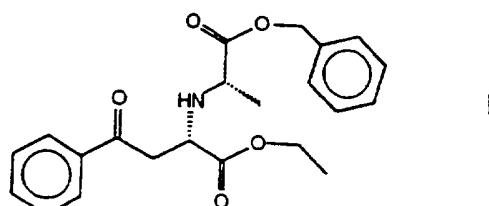
Aus der Literatur sind bereits Verfahren zur Herstellung des EOPAE bekannt. So ist beispielsweise in Tetrahedron Letters, Vol. 25 (11), S 1143 - 1146, 1984 ein Verfahren zur Herstellung von EOPAE durch Michael-Addition von L-Alaninbenzylester an Benzoylacrylsäureethylester (BAET) beschrieben. Das Problem besteht bei diesem Verfahren darin, daß der Alaninbenzylester eine große Instabilität aufweist und zu Dimerisierung bzw. Polymerisierung neigt. Aus diesem Grund muß der Alaninbenzylester kurz vor der Reaktion aus einer Salzverbindung, etwa dem Alaninbenzylestertosylat, durch Extraktion freigesetzt und unmittelbar weiterverarbeitet werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur Herstellung von EOPAE zu finden, bei welchem die Nachteile der Instabilität des Alaninesters vermieden werden und das auf einfachere Weise selektiv zu EOPAE in guter stereochemischer Reinheit führt.

Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe durch ein Verfahren gelöst werden, bei welchem der Alaninbenzylester nicht freigesetzt werden muß, sondern Alaninbenzylestertosylat direkt umgesetzt wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von (S,S)-(N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alanin)-(phenymethyl)ester der Formel

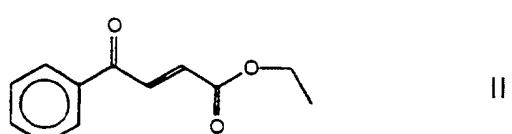
20



25

das dadurch gekennzeichnet ist, daß Benzoylacrylsäureethylester der Formel

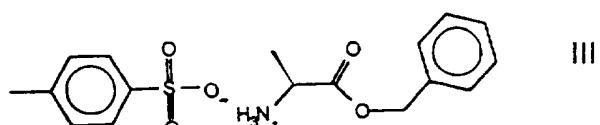
30



35

in Gegenwart einer Base als Katalysator und Säurefänger mit L-Alaninbenzylestertoluolsulfonat der Formel

40



45

in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel umgesetzt wird, die Verbindung der Formel I ausgefällt, isoliert und gegebenenfalls gereinigt wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird Benzoylacrylsäureethylester (BAET) mit Alaninbenzylester-toluolsulfonat (ABTS) umgesetzt.

50

ABTS kann dabei in handelsüblicher Form eingesetzt oder in einer Vorstufe durch 4-Toluolsulfonsäure-katalysierte Veresterung von Alanin mit Benzylalkohol unter Auskreisen von Wasser, beispielsweise analog Liebigs Ann. Chem. Bd. 642, S 151-152, 1961, hergestellt werden. Wird ABTS in einer Vorstufe hergestellt, so kann ABTS auskristallisiert, etwa mit Ethylether/Ethanol- oder THF/n-Hexan Mischungen, und als Kristallisat in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt werden. Es ist jedoch nicht notwendig, ABTS auszukristallisieren, ABTS kann auch als rohe Schmelze oder als Lösung der rohen Schmelze, etwa als alkoholische, bevorzugt als ethanoliche Lösung, für die nachfolgende Umsetzung mit BAET verwendet werden. Je nach verwendetem Verdünnungsmittel für den nachfolgenden Reaktionsschritt, der Umsetzung mit BAET, oder bei Verwendung von ABTS zur Einführung der Alaningruppe bei anderen Reaktionen, wie beispielsweise zur Herstellung von Peptiden, die in der Forschung und/oder Medizin verwendet werden, sowie zur Herstellung von Peptidmimetika, vor allem für pharmazeutische Verwendungen wie etwa Enzym-

- inhibitoren, Immunoassays oder Immunosuppressoren, eignen sich auch Lösungen der rohen ABTS-Schmelze in Dimethylformamid, Chloroform, Dichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff, Methanol, Tetrahydrofuran, Diisopropylether, Dioxan oder Mischungen derselben. Zur Herstellung von EOPAE wird ABTS entweder in handelsüblicher Form als Kristallisat oder als Lösung der Schmelze mit BAET reagieren gelassen. Die Reaktion von ABTS mit BAET erfolgt dabei in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel, bevorzugt in Ethanol. Gegebenenfalls können auch andere Verdünnungsmittel wie etwa Dimethylformamid, Chloroform, Dichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff, Methanol, Tetrahydrofuran, Diisopropylether, Dioxan oder Mischungen derselben verwendet werden. Es ist dabei, bei Verwendung der ABTS-Schmelze, von Vorteil, die ABTS-Schmelze in dem für die Reaktion verwendeten Verdünnungsmittel zu lösen. Die Konzentration der Reaktionskomponenten in der Reaktionslösung beträgt dabei jeweils etwa 0,01 bis 2,5 mol/l, bevorzugt 0,05 bis 1 mol/l. Bevorzugt werden ABTS und BAET in äquimolarem Verhältnis eingesetzt, es kann jedoch auch ein Überschuß an ABTS oder BAET verwendet werden. Die Reaktionstemperatur liegt dabei bei einer Temperatur von etwa -15 °C bis zum Siedepunkt des Verdünnungsmittels, bevorzugt bei etwa 20 bis 40 °C. Die Reaktion wird bevorzugt bei Atmosphärendruck durchgeführt, gegebenenfalls kann jedoch auch unter Druck gearbeitet werden.
- Die erfindungsgemäße Reaktion wird in Gegenwart einer Base durchgeführt, die sowohl als Katalysator als auch als Säurefänger dient. Als Base eignen sich beispielsweise Amine, bevorzugt tertiäre Amine, wie etwa Tributylamin, Pyridin, Triethylamin, Dicyclohexylethylamin oder Diazabicycloundecen. Besonders bevorzugt wird Triethylamin als Base verwendet.
- Es wird dabei ein etwa 5 bis 50 %iger, bevorzugt 20 - 35 %iger Überschuß, berechnet auf die zur Neutralisation der freiwerdenden Toluolsulfonsäure benötigten Menge eingesetzt.
- Nach beendeter Reaktion, etwa nach 10 Minuten bis 15 Stunden, wird das Reaktionsgemisch gegebenenfalls je nach Reaktionstemperatur abgekühlt, sodaß die Verbindung der Formel I ausfällt. Bevorzugt wird auf eine Temperatur von + 15 bis -30 °C, besonders bevorzugt auf 0 bis -15 °C abgekühlt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und gegebenenfalls gewaschen, wobei die gleiche Verbindung zum Waschen verwendet wird, die auch das Reaktionsmedium darstellt.
- Die verbleibende Mutterlauge wird gegebenenfalls auf bis zu 60 % eingeengt, etwa eine Stunde auf 30 bis 60 °C erwärmt, abgekühlt und der entstandene Niederschlag wie oben isoliert, gegebenenfalls gewaschen und mit dem Produkt der Erstfällung vereinigt. Dieser Vorgang kann gewünschtenfalls mehrere Male wiederholt werden.
- Die so isolierte Verbindung der Formel I, wird anschließend noch im Vakuum getrocknet. Die erhaltene Verbindung der Formel I weist eine stereochemische Reinheit von mindestens 95 % auf und eignet sich zur Weiterverarbeitung, etwa durch Hydrierung zu EPA. Die Ausbeute an EOPAE beträgt je nach Verhältnis der Edukte bis zu 75 %. Gegebenenfalls kann das EOPAE noch durch übliche Methoden, etwa durch Umkristallisieren in Ethanol, gereinigt werden. Die stereochemische Reinheit kann so auf über 99 % erhöht werden.

Herstellung von Alaninbenzylestertosylat (ABTS)

- 50 53,49 g (0,6 mol) L-Alanin und 114,15 g (0,6 mol) 4-Toluolsulfonsäuremonohydrat wurden in einen 2000 ml Kolben mit 375 ml Toluol eingerührt. Anschließend wurden 375 ml (3,6 mol) Benzylalkohol zugegeben und durch Erhitzen auf 125 °C binnen 3 bis 4 Stunden Wasser ausgekreist, bis die theoretische Wassermenge von 21,6 ml entfernt war. Anschließend wurden das Lösungsmittel und der Großteil des Benzylalkoholes durch Anlegen eines Vakuums abdestilliert. Der ölige Rückstand, der das L-Alaninbenzylestertosylat enthieilt, wurde auf 60 °C abgekühlt, mit 500 ml Ethanol verdünnt und weiter auf Raumtemperatur abgekühlt. Umsatz (DC): 98 %

Beispiel 1:

- 50 500 ml (0,5 mol) L-Alaninbenzylestertosylat als Lösung in Ethanol gemäß obigem Herstellungsbeispiel wurden langsam zu einer Lösung von 102,12 g (0,5 mol) Benzoylacrylsäureethylester (BAET) und 87,6 ml (0,63 mol) Triethylamin in 1250 ml Ethanol zugetropft und 12 Stunden bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt, das ausgefallene EOPAE abgesaugt und mit 300 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die Mutterlauge wurde auf 50 % eingeengt, eine Stunde auf 50 °C erwärmt, auf 0 °C gekühlt und das dabei ausgefallene Produkt wie oben gewaschen, mit der Erstfällung vereinigt und im Vakuum getrocknet. Schmelzpunkt: 74 °C.
opt. Drehung: $(\alpha)_D^{20} = -17.8^\circ$ (C = 1, MeOH)
Ausbeute: 106 g (55 Mol% bezogen auf BAET)

Beispiel 2:

Analog Beispiel 1 wurden 0,75 mol BAET mit 0,75 mol ABTS als Lösung umgesetzt. Es wurden 167,0 g (58 Mol% bezogen auf BAET) an EOPAE erhalten.

5

Beispiel 3:

Analog Beispiel 1 wurden 0,75 mol ABTS als Lösung mit 0,66 mol BAET umgesetzt. Nach insgesamt 3 Fällungen wurden 142,0 g (56,2 Mol% bezogen auf BAET) an EOPAE erhalten.

10

Beispiel 4:

Analog Beispiel 1 wurden 0,75 mol ABTS als Lösung mit 0,87 mol BAET umgesetzt. Nach insgesamt 3 Fällungen wurden 185,3 g (64,4 Mol% bezogen auf ABTS) an EOPAE erhalten.

15

Beispiel 5:

Eine 0,1 molare Lösung von ABTS in Ethanol gemäß dessen Herstellungsbeispiel wurde bei -16 °C mit einer 0,1 molaren Lösung BAET in Ethanol und 1,3 Äquivalenten Triethylamin versetzt und 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Probe entnommen, mit Wasser gequencht und der Gehalt mittels ¹H-NMR bestimmt, wobei sich eine Ausbeute von 48,5 Mol% (bezogen auf BAET) ergab. Von der Reaktionslösung wurde sodann ausgefallenes EOPAE abgesaugt und die Reaktionslösung weitere 20 Minuten stehen gelassen.

Eine erneute Gehaltsbestimmung wurde wiederum mittels NMR durchgeführt und ergab eine Ausbeute der 2. Fällung von 21,85 Mol% (bezogen auf BAET). Es wurde somit eine Gesamtausbeute von EOPAE von 70,4 Mol% (bezogen auf BAET) mittels ¹H-NMR bestimmt.

Beispiel 6:

30 Analog Beispiel 5, jedoch unter Verwendung von 1 molaren Lösungen in Ethanol und einer Reaktions temperatur von 25 °C wurden folgende Ausbeuten mittels ¹H-NMR ermittelt:
 nach 1. Fällung: 53,9 Mol% (bezogen auf BAET)
 nach 2. Fällung: 26,0 Mol% (bezogen auf BAET)
 sodaß sich eine Gesamtausbeute von 79,9 Mol% (bezogen auf BAET) ergab.

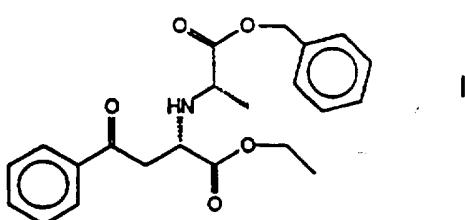
35

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von (*S,S*)-(N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alanin)-(phenylmethyl)-ester der Formel

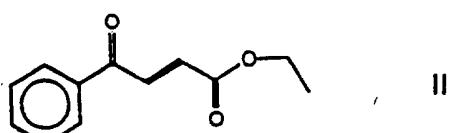
40

45



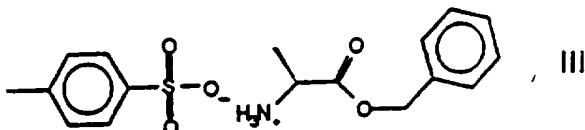
50 dadurch gekennzeichnet, daß Benzoylacrylsäureethylester der Formel

55



in Gegenwart einer Base als Katalysator und Säurefänger mit L-Alaninbenzylestertoluolsulfonat der Formel

5



10

in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel umgesetzt wird, die Verbindung der Formel I ausgefällt, isoliert und gegebenenfalls gereinigt wird.

- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung bei einer Temperatur von -15 °C bis zum Siedepunkt des Verdünnungsmittels durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion bei einer Temperatur von 20 bis 40 °C durchgeführt wird.
- 20 4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Base ein Amin eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Base Triethylamin eingesetzt wird.
- 25 6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein 5 bis 50 %iger Überschuß an Base, berechnet auf die zur Neutralisation der entstehenden Toluolsulfinsäure benötigte Menge, verwendet wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als unter der Reaktionsbedingungen inertes Verdünnungsmittel Ethanol verwendet wird.
- 30 8. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Konzentration der Reaktionskomponenten in der Reaktionslösung jeweils 0.01 bis 2.5 mol/l beträgt.
- 35 9. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Alaninbenzylestertoluolsulfonat in Form einer alkoholischen Lösung einer in einer Vorstufe durch Reaktion von Alanin mit Benzylalkohol in Gegenwart von 4-Toluolsulfinsäure erhaltenen Rohschmelze eingesetzt wird.

40

45

50

55