



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

262693
(11) (12)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 207/16

(22) Přihlášeno 03 07 87
(21) [PV 5051-87.Z]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 07 86
(2811/86) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 16 08 88

(45) Vydáno 15 07 89

(72)

Autor vynálezu

TÖMPE JÁNOS, FISCHER JÁNOS dr., DOBAY LÁSZLÓ, BUDAPEŠT,
KONCZ LÁSZLÓ, MOGYORÓD, MAJOR MIHÁLY, PETÉNYI ÉVA,
BUDAPEŠT (MLR)

(73)

Majitel patentu

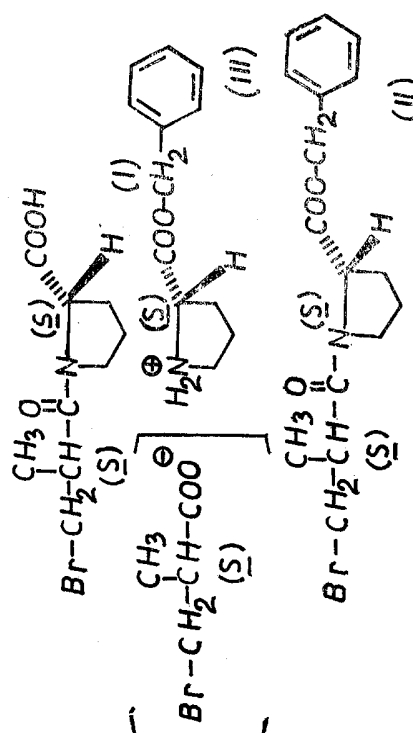
EGIS GYÓGYSZERGYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby 1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-
-karboxylové kyseliny

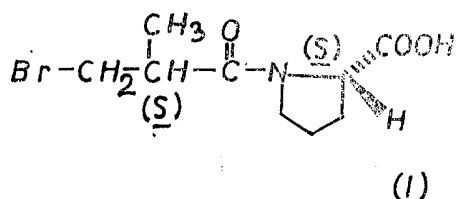
1

2

Způsob výroby 1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylové kyseliny vzorce I a jejího monohydrátu se vyznačuje tím, že se sůl vzorce III nechá v inertním rozpouštědle reagovat s kondenzačním činidlem za vzniku benzyl-1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylátu vzorce II, který se debenzyluje katalytickou hydrogenací na produkt obecného vzorce I, který se popřípadě překrystalováním z vody převede na monohydrát. Sloučenina vzorce I a její monohydrát jsou užitečné pro výrobu cenného antihypertenzivního činidla známého pod názvem captopril.



Vynález se týká způsobu výroby 1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylové kyseliny vzorce I



a jejího monohydrátu.

Sloučenina shora uvedeného vzorce I a její monohydrát jsou užitečné jako meziprodukty pro syntézu 1-[3-merkapto-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylové kyseliny, což je sloučenina vykazující cenou antihypertenzivní účinnost, známá pod názvem „captopril“.

Je známo několik způsobů přípravy sloučeniny vzorce I, každý z těchto známých způsobů však sestává ze dvou reakčních stupňů.

Tak podle maďarského patentového spisu číslo 185 576 se 3-brom-(2R,S)-methylpropionová kyselina nejprve převede na chlorid kyseliny, který se pak za podmínek Schotten-Baumannovy acylace nechá reagovat s (S)-prolinem za vzniku žádaného produktu ve výtěžku pouhých 15 %. Tento reakční produkt je tvořen směsí stejných dílů 1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylové kyseliny s 1-[3-brom-(2R)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylové kyseliny. Další nevýhoda tohoto značně neekonomického způsobu spočívá v obtížné přípravě chloridu kyseliny, protože tento chlorid je těkavý a lze jej od nadbytku thionylchloridu oddělit pouze s velkými obtížemi.

Podle postupu popsaneho v britském patentovém spisu č. 2 066 252 se racemická 3-brom-2-methylpropionová kyselina převede na chlorid kyseliny, který se pak opět za podmínek Schotten-Baumannovy acylace nechá reagovat s (S)-prolinem. Rozdíl mezi postupem popsáním v maďarském patentovém spisu č. 185 576 a postupem popsáním v britském patentovém spisu č. 2 066 252 spočívá ve způsobu zpracování reakční směsi. Při práci podle posledně zmíněného postupu se totiž reakční produkt neextrahuje do organického rozpouštědla, ale vysráží se za chlazení vodou. Tímto způsobem se oddělí žádaný diastereomer v čistém stavu. Tímto způsobem se dosáhne výtěžku až 40 %, což však nicméně znamená, že se využilo pouze 40 % (S)-prolinu. Zbývající část (S)-prolinu, přeměnou na druhý diastereomer, lze regenerovat jen s velkými obtížemi.

Podle postupu popsaneho v maďarském patentovém spisu č. 186 605 se (S)-prolin acyluje chloridem kyseliny připraveným v separátním reakčním stupni reakcí 3-brom-(2S)-methylpropionové kyseliny s thionylchloridem.

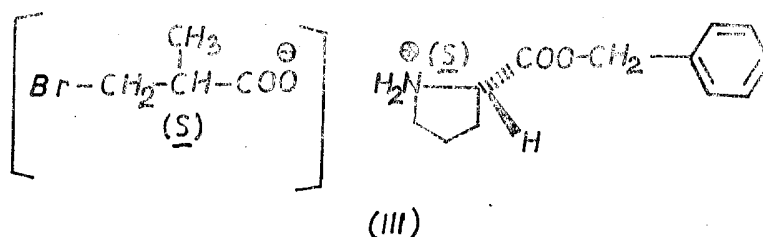
Podle dalšího postupu se trimethylsilyl-ester (S)-prolinu acyluje 3-brom-(2S)-methylpropionylchloridem.

Souhrnně lze říci, že žádný ze známých postupů se nevyhnul použití thionylchloridu a s ním spojeným technologickým problémům z hlediska ochrany životního prostředí.

Vynález si klade za cíl odstranit nevýhody známých postupů a poskytnout ekonomický průmyslový způsob přípravy sloučeniny vzorce I.

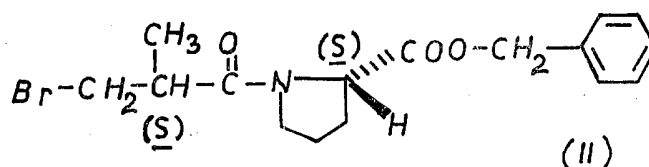
Bylo zjištěno, že shora uvedeného cíle se dosahuje realizací způsobu podle vynálezu.

V souladu s vynálezem se postupuje tak, že se sůl vzorce III



nechá reagovat s kondenzačním činidlem v inertním organickém rozpouštědle, vzniklý

benzyl-1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]-pyrrolidin-(2S)-karboxylát vzorce II



se debenzyluje katalytickou hydrogenací za vzniku produktu obecného vzorce I, který se pak popřípadě překrystaluje z vody za vzniku monohydrátu.

Výchozí látka vzorce III se připraví jednoduchým smísením 3-brom-(2S)-methylpropionové kyseliny a benzylesteru (S)-prolinu v inertním organickém rozpouštědle. Benzylester (S)-prolinu je komerčně dostupný jako odpovídající hydrochlorid, z něhož jej lze uvolnit působením báze, například triethylaminu.

3-brom-(2S)-methylpropionovou kyselinu je možno připravit roztěpením racemické 3-brom-(2R,S)-methylpropionové kyseliny.

Racemickou sloučeninu je možno připravit postupem známým z literatury [Česk. Farm., 24, 112 (1975)]. Racemická sloučenina se štěpí pomocí stechiometrického množství (R)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-2-methyl-2-aminopropionitrilu, což je vedlejší produkt při syntéze α -methylropa. Štěpení se provádí v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v 1,2-dichlorethanu, při teplotě místnosti. Vysrážená krystalická diastereomerní sůl se nechá reagovat se zředěnou minerální kyselinou k uvolnění roztěpeného produktu, který se izoluje extrakcí a odpařením rozpouštědla v celkovém výtěžku 40 %. Takto získaná 3-brom-(2S)-methylpropionová kyselina obsahuje jako možnou nečistotu 0 až 25 % (2R)-enantiomeru.

Reakce výchozí látky obecného vzorce III s kondenzačním činidlem se provádí v inertním organickém rozpouštědle, například v aromatickém uhlovodíku, jako v benzenu či toluenu, chlorovaném aromatickém uhlovodíku, jako v chlorbenzenu, v chlorovaném alifatickém uhlovodíku, jako v dichlormethanu nebo v esteru, jako v ethylacetátu. Výhodným rozpouštědlem je dichlormethan.

Kondenzačním činidlem je sloučenina schopná dehydratovat výchozí látku vzorce III. Výhodnými kondenzačními činidly pro práci způsobem podle vynálezu jsou karbodiimidy, účelně N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, který se obecně používá ve stechiometrickém množství.

Reakce sloučeniny vzorce III a kondenzačního činidla se obvykle provádí při teplotě 0 až 20 °C. Protože uvolňování vody ze sloučeniny vzorce III je obecně exothermní reakcí, ochladí se reakční směs na začátku reakce zhruba na 0 °C.

Dehydratace výchozí látky vzorce III vede k vzniku benzyl-1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylátu vzorce II, obsahujícího 0 až 25 % benzyl-1-[3-brom-(2R)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylátu jako nečistoty.

Sloučenina vzorce II se debenzyluje katalytickou hydrogenací v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v ethylacetátu, obvykle za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti. Jako katalyzátor se užívá například kov skupiny platiny, s výhodou paládium, v aktivní formě, tedy na nosiči, jako

na aktivním uhlí. Katalytickou hydrogenací vzniká produkt vzorce I v prakticky kvantitativním výtěžku.

Reakční směs po hydrogenaci se zfiltruje a k izolaci sloučeniny vzorce I se rozpouštědlo oddestiluje. Pokud se posledně zmíněný produkt překrystaluje z vody, získá se jeho monohydrát, zatímco všechna případně přítomná 1-[3-brom-(2R)-methylpropionyl]-pyrrolidin-(2S)-karboxylová kyselina zůstane v matečném louhu.

Způsobem podle vynálezu se sloučenina vzorce I získává v požadované optické čistotě ve výtěžku 70 % [vztaheno na benzylester (S)-prolinu]. Způsob podle vynálezu lze rovněž bez jakýchkoliv obtíží realizovat i v průmyslovém měřítku. Z hlediska ochrany životního prostředí je významné, že pro shora popsanou syntézu není nutný žádný thio-nylchlorid.

Vynález blíže ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příprava 3-brom-(2S)-methylpropionové kyseliny

91 kg racemické 3-brom-2-methylpropionové kyseliny se rozpustí v 0,8 m³ 1,2-dichlorethanu a k vzniklému roztoku se při teplotě 20 °C přidá 120 kg (R)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-2-methyl-2-aminopropionitrilu. Objem směsi se 1,2-dichlorethanem upraví na 1,35 m³, roztok se během 2 až 2,5 hodiny ochladí z 20 °C na 10 °C a další hodinu se míchá. Vysrážená diastereomerní sůl se odfiltruje a při teplotě 10 °C se promyje 30 litry 1,2-dichlorethanu. Bílý krystalický produkt se suspenduje v 0,8 m³ vody a hodnota pH suspenze se za udržování teploty pod 20 °C upraví koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na 0,5. Vodná fáze se extrahuje čtyřikrát vždy 100 dm³ 1,2-dichlorethanu, organické fáze se spojí, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Při destilaci za tlaku 0,1 MPa přechází sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá kapalina o teplotě varu 80 °C/0,1 MPa a optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -6,7^\circ$ (c = 11, 1,2-dichlorethan).

Optická čistota produktu byla zjišťována pomocí ¹H-NMR v deuteriochloroformu, za použití Eu(hfc)₃ jako reagens. Při poměru reagens/substrát 0,616 lze methylové dublety dobře separovat. Integrace svědčí o poměru enantiomerů 75 : 25, takže optická čistota (S)-enantiomeru odpovídá 50% nadbytku enantiomeru. Výtěžek činí 40 %.

Příklad 1

A.

Benzyl-1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]-pyrrolidin-(2S)-karboxylát

3,34 g (0,02 molu) 3-brom-(2S)-methyl-

propionové kyseliny a 4,6 g (0,02 molu) hydrochloridu benzylesteru (S)-prolinu se rozpustí v 50 ml bezvodého dichlormethanu, vzniklý roztok se ochladí a při teplotě 0 °C se k němu za míchání přidá roztok 1,9 g triethylaminu v 5 ml bezvodého dichlormethanu. Tímto způsobem se získá roztok [benzylpyrrolidin-(2S)-karboxylát]-3-brom-(2S)-methylpropionátu, k němuž se při teplotě 0 °C přidá roztok 4,12 g (20 mmolů) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu ve 20 ml bezvodého dichlormethanu. Reakční směs se míchá nejprve 2 hodiny při teplotě 0 °C a pak dalších 12 hodin při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrát se postupně extrahuje 20 ml 9% kyseliny chlorovodíkové, 20 ml vody, 20 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 20 ml vody. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 6,4 gramu (95 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě světle žlutého oleje.

Při chromatografii na tenké vrstvě v systému benzen — ledová kyselina octová (3 : 1) dává produkt dvě skvrny o R_f 0,44, resp. 0,48. Posledně zmíněná skvrna odpovídá sloučenině uvedené v názvu, zatímco první uvedená skvrna odpovídá benzyl-1-[3-brom-(2R)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylátu. Podle stanovení $^1\text{H-NMR}$ činí poměr enantiomerů 75 : 25. Produkt má optickou rotaci $[\alpha]_D^{25} = -74^\circ$ ($c = 3$; dichlormethan).

B.

Monohydrát 1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylové kyseliny

6,0 g (17 mmolů) benzyl-1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylátu, připraveného shora popsáním způsobem, se rozpustí v 60 ml ethylacetátu, k vzniklému roztoku se přidá 0,6 g 10% palá-

dia na uhlí jako katalyzátoru a na směs se při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku působí vodíkem. Ukončení redukce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Katalyzátor se odfiltruje, promyje se ethylacetátem a organická fáze se odpaří. Získá se 4,25 g (95 %) zbytku, který po překrystalování z vody poskytne 3,2 g sloučeniny uvedené v názvu. Bere-li se v úvahu optická čistota výchozího materiálu, činí výtěžek 95 %. Využití benzylesteru (S)-prolinu je až 70 %.

$[\alpha]_D^{25} = -88,1^\circ$ ($c = 1$; ethanol).

Příklad 2

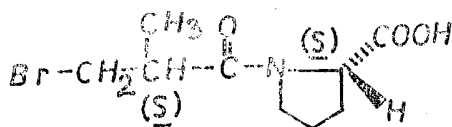
Benzyl-1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylát

6,68 g (40 mmolů) 3-brom-(2S)-methylpropionové kyseliny a 8,28 g (40 mmolů) benzylesteru (S)-prolinu se rozpustí ve 40 mililitrech bezvodého dichlormethanu, čímž se získá roztok soli shora uvedeného vzorce III. K tomuto roztoku, ochlazenému na 0 °C, se při teplotě 0 °C přidá 8,25 g (40 mmolů) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu ve 20 mililitrech bezvodého dichlormethanu. Výsledný roztok se pak při této teplotě míchá ještě 1,5 hodiny. Vysrážená N,N'-dicyklohexylmočovina se odfiltruje a filtrát se postupně extrahuje dvakrát vždy 15 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, 15 ml vody, dvakrát vždy 15 ml 1N hydroxidu sodného a 15 ml vody. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 14,1 g (99 procent) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvého oleje o optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -74^\circ$ ($c = 3$; dichlormethan).

Shora popsáním způsobem připravený produkt se postupem podle odstavce B příkladu 1 převede na volnou kyselinu.

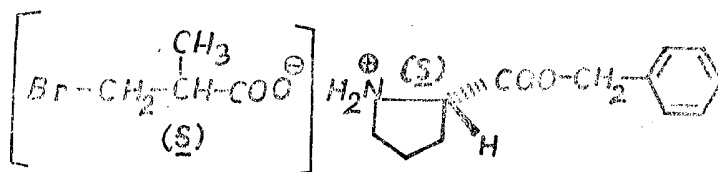
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]pyrrolidin-(2S)-karboxylové kyseliny vzorce I



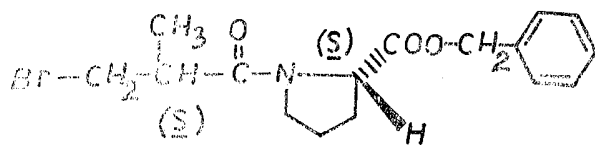
(I)

a jejího monohydrátu, vyznačující se tím, že se sůl vzorce III



nechá reagovat s kondenzačním činidlem v inertním organickém rozpouštědle za vzni-

ku benzyl-1-[3-brom-(2S)-methylpropionyl]-pyrrolidin-(2S)-karboxylátu vzorce II



(II)

který se debenzyluje katalytickou hydrogenací za vzniku produktu obecného vzorce I, který se pak popřípadě překrystaluje z vody za vzniku monohydrátu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako kondenzační činidlo použije karbodiimid.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako karbodiimid použije N,N'-dicyklohexylkarbodiimid.