(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 341 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 229/36
C 07 C 229/22
C 07 C 229/16

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 C / 341 897 4 (22) 21.06.90 (44) 31.10.91

(71) siehe (73)
(72) Harnoth, Fredi, Dr. rer. nat.; Lindner, Ingrid; Grimm, Bernd, Dr. rer. nat.; Schinkowski, Klaus, Dr. rer. nat., DE
(73) VEB Berlin-Chemie, Glienicker Weg 125, O - 1199 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alaninbenzylester

(55) Verfahren; Synthese; Stereoselektivität; Zwischenprodukt; blutdrucksenkende Wirkung; Aminosäurederivate; ACE-Hemmer; pharmazeutische Industrie

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Zwischenproduktes zur Synthese einer Reihe von Aminosäurederivaten mit blutdrucksenkender Wirkung (ACE-Hemmer). Anwendungsgebiet ist die pharmazeutische Industrie. Erfindungsgemäß wird ein technisch schwer zugänglicher Rohstoff durch einen gut zugänglichen ersetzt. Die Steroselektivität der Reaktion wird aufrechterhalten.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Patentanspruch:

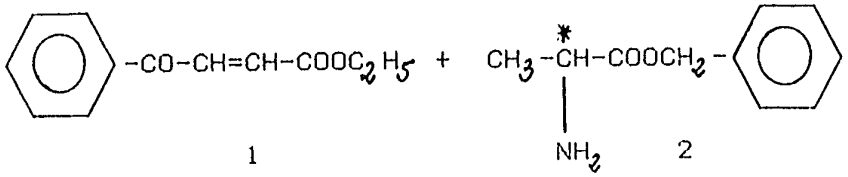
Verfahren zur Herstellung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alaninbenzylester, **dadurch gekennzeichnet,** daß ein alpha-halogensubstituierter beta-Benzoylpropionsäureethylester mit einem Salz des (S)-Alaninbenzylesters in Gegenwart einer tertiären Hilfsbase umgesetzt wird, die bei der Reaktion entstehenden tertiären Ammoniumsalze ausgewaschen werden und das Produkt nach Entfernung des Lösungsmittels mit Ethanol zur Kristallisation gebracht wird.

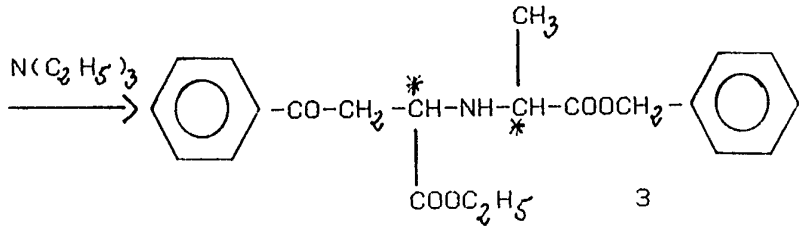
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Herstellung eines Zwischenproduktes zur Synthese einer Reihe von Aminosäurederivaten mit blutdrucksenkender Wirkung (ACE-Hemmer).

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß sich (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenyl-propyl)-alaninbenzylester (3) durch Michael-Addition von β-Benzoylacrylsäureethylester (1) und (S)-Alaninbenzylester (2) in Gegenwart von Triethylamin darstellen läßt [1, 2, 3] (Reaktionsschema I):





Bei Einsatz von (S)-Alaninbenzylester (2) wird die Bildung des (S,S)-Diastereomeren (3) bevorzugt. Dieses wird dann durch Kristallisation gewonnen und gereinigt.
Dieser Syntheseweg hat zwei Nachteile. Einmal läßt sich β-Benzoylacrylsäureethylester (1) nicht oder nur mit sehr aufwendigen Reinigungsoperationen in sauberer Form darstellen, da bei der Veresterung von β-Benzoylacrylsäure (welche durch Friedel-Crafts-Acylierung von Maleinsäureanhydrid und Benzen leicht zugänglich ist) als Nebenreaktion stets die Addition von Ethanol an die Doppelbindung des Acrylsystems abläuft. Die erhaltenen Produktgemische sind durch Destillation nicht trennbar. Zum zweiten kann bei der Michael-Addition (S)-Alaninbenzylester (2) nur in freier Form eingesetzt werden, was eine vorherige Freisetzung des aus dem bei einer sauren Veresterung von Alanin entstehenden Salzes erfordert. Diese Prozedur ist aufwendig und naturgemäß mit Verlusten verbunden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung im technischen Maßstab von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alaninbenzylester (1) in guter Ausbeute und hoher Reinheit unter Vermeidung der im Stand der Technik beschriebenen Nachteile.

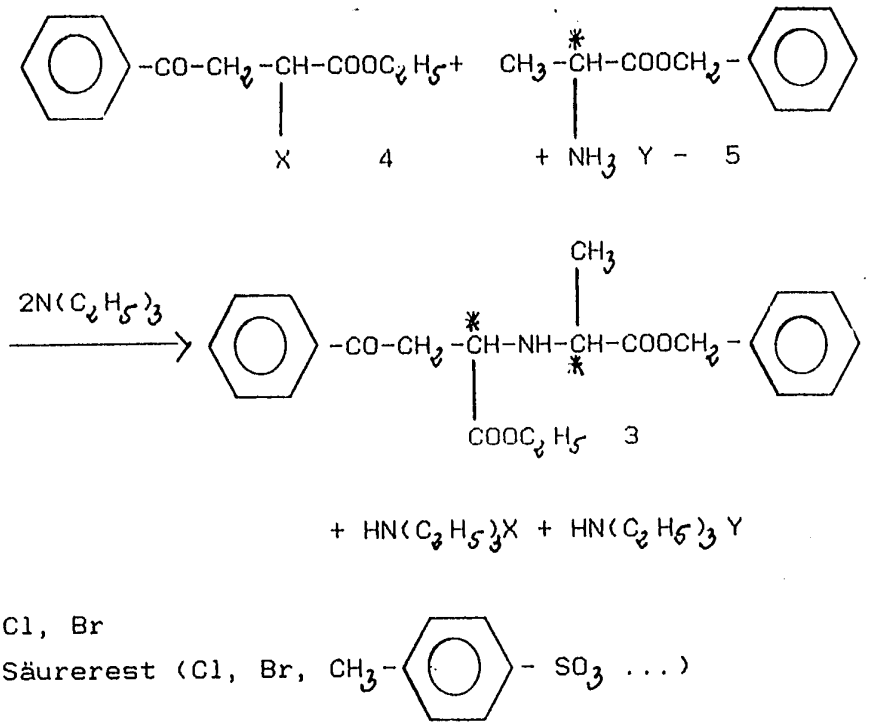
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die technische Aufgabe zugrunde, den in reiner Form technisch schwer zugänglich Rohstoff β-Benzoylacrylsäure-ethylester zur Herstellung von (3) durch einen gut zugänglichen Rohstoff zu ersetzen. Die Reaktion soll unter Aufrechterhaltung der Stereoselektivität ablaufen.

---

[1] Jap. Patentanmeldung Nr. 103364/1983
[2] v. Teetz et al., Arzneim. Forsch./Drug. Res. 34 (II) Nr. 10 b (1984) S. 1399
[3] H. Urbach et al., Tetrahedron Lett., Vol. 25(11) 1143

Erfindungsgemäß wird so vorgegangen, daß ein α-halogen-substituierter β-halogen-substituierter β-Benzoylpropionsäureethylester (4) mit einem Salz des (S)-Alaninbenzylesters (5) in Gegenwart von Triethylamin umgesetzt wird (Reaktionsschema II):



X = Cl, Br

Y = Säurerest (Cl, Br, CH_3-⟨⟩- SO_3 ...)

Anstelle des Triethylamines kann auch eine andere tertiäre Hilfsbase verwendet werden.
Der (R,S)-α-Halogen-β-benzolpropionsäurester (4) läßt sich durch einfache Umsetzung von β-Benzoylpropionsäureester mit dem Halogen in hoher Reinheit und quantitativer Ausbeute erhalten. Ebenso ist β-Benzoylpropionsäure leicht durch Friedel-Crafts-Acylierung von Bernsteinsäureanhydrid und Benzen [4] zugänglich, ihre saure Veresterung verläuft ohne Nebenprodukte und praktisch quantitativ. Ein weiterer Zugang zu diesem Ester (4) ist über die Addition von Halogenwasserstoff an β-Benzoylacrylsäure und anschließender saurer Veresterung gegeben [5].
Der (S)-Alaninbenzylester kann als Salz zur Reaktion gebracht werden, seine Freisetzung erfolgt während der Reaktion durch eine zusätzliche stöchiometrische Menge an Hilfs-Hilfsbase.
Als Lösungsmittel bei der Reaktion wählt man eine nicht mit Wasser mischbare Flüssigkeit, z.B. Chloroform oder Methylenchlorid, die bei der Reaktion mitentstehenden tertiären Ammoniumsalze lassen sich so leicht aus dem organischen System mit Wasser auswaschen.
Man destilliert das organische Lösungsmittel ab, gibt Ethanol zum Destillationsrückstand und bringt durch Kühlen das gewünschte Produkt zur Kristallisation.
Der Einsatz von α-Halogen-β-Benzoylacrylsäureethylester (4) führt neben der Bildung des (R,S)-Diastereomeren zur bevorzugten Entstehung des (S,S)-Diasteromeren (3), so daß die Ausbeuten an (3) oberhalb der zu erwartenden 50% liegen. Diese Stereoselektivität der Reaktion war nicht zu erwarten, da Umsetzung mit derartigen Estern bekannterweise zu den Racematen führen.
(S,S)- und (R,S)-Diastereomeres unterscheiden sich erheblich in ihrer Löslichkeit in Ethanol, so daß durch eine Kristallisation aus Ethanol die Produkte leicht getrennt werden können. Das (S,S)-Diastereomere (3) kann durch Umkristallisieren aus Ethanol leicht gereinigt werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1
50g α-Brom-β-benzoylpropionsäureethylester (0,194mol) und 39,4g Triethylamin (0,389mol) werden in 175mol Chloroform gelöst. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten 68,2g (S)-Alaninbenzylestertosylat (0,194mol) in 175ml Chloroform getropft. Danach wird die Reaktionsmischung 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 0°C gekühlt. Man schüttelt die Reaktionslösung dreimal mit jeweils 300ml Wasser unter jeweiliger Phasentrennung aus. Die organische Phase wird abgetrennt und das Lösungsmittel am Rotationsvakuumverdampfer abgezogen. Zu dem verbleibenden Rückstand werden 100ml Ethanol gegeben und auf −20°C geküht. Das Kristallisat wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet, Ausbeute an (S,S)-Diasteromer (3) K1 = 28,9g (0,0754mol), F = 73,5 bis 74,5°C, HPLC-Gehalt: 99,7°C, $[\alpha]_D^{20}$ = −17,2°. Die Mutterlauge wird auf die Hälfte eingeengt und erneut auf −20°C gekühlt. Das Kristallisat wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet, Ausbeute an (S,S)-Diasteromer (3) K2 = 9,4g (0,0245mol), F = 73 bis 74°C, HPLC-Gehalt: 99,1, $[\alpha]_D^{20}$ = −17,0°. Die Mutterlauge wird auf die Hälfte eingeengt und erneut auf −20°C gekühlt. Das Kristallisat wird abgesaugt, mit

[4] L.F. Sommerville et al., Org. Synth. Coll. Vol. II, 81 (1943)
[5] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 5/4, S. 122

Petrolether gewaschen und getrocknet, Ausbeute an (S,S)-Diastereomer (3) K3 = 3,0 g (0,0078 mol), F = 72,5 bis 74°C, HPLC-Gehalt: 98,8%, $[\alpha]_D^{20}$ = 16,9°, Gesamtausbeute K1 bis K3: 41,3 g (0,108 mol) = 55,5% d.Th. Die Mutterlauge enthält weitere ca. 10% (S,S)-Diastereomeres (3), welches, wenn gewünscht, säulenchromatographisch isoliert werden kann.

Beispiel 2

95,1 g α-Chlor-β-benzoylpropionsäureethylester (0,395 mol) und 139 g (S)-Alaninbenzylester-tosylat (0,395 mol) werden in 800 ml Chloroform gelöst und 111 ml (0,796 mol) Triethylamin unter Wasserkühlung eingetropft. Nach zwei Stunden oder Stehen über Nacht wird die Reaktionlösung jeweils unter Phasentrennung mit 150 ml Wasser, 300 ml 5%iger Natriumhydrogensulfatlösung und wiederum 150 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und das Lösungsmittel am Rotationsvakuumverdampfer abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit 250 ml Ethanol versetzt und zur Kristallisation auf −20°C gekühlt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet, Ausbeute an (S,S)-Diastereomer (3) K1 = 73,0 g (0,190 mol) F = 73 bis 75°C, HPLC-Gehalt: 99,6% $[\alpha]_D^{20}$ = −17,0°. Die Mutterlauge wird auf ein Drittel eingeengt und erneut auf −20°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet, Ausbeute an (S,S)-Diastereomer (3) K2 = 8,2 g (0,021 mol), F = 73 bis 74,5°C, HPLC-Gehalt: 99,0%, $[\alpha]_D^{10}$ = 16,9°. Gesamtausbeute K1 + K2 = 81,2 g (0,212 mol) = 53,7% d.Th. Die Mutterlage enthält weitere ca. 10% (S,S)-Diastereomer (3), welches, wenn gewünscht, säurechromatografisch isoliert werden kann.