



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 219 480 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 209/52

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

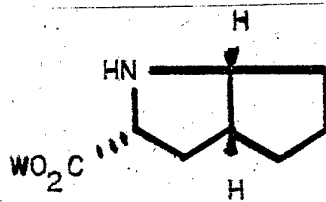
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 257 322 0	(22)	03.11.82	(44)	06.03.85
(31)	P3143946.2 P3226768.1	(32)	05.11.81 17.07.82	(33)	DE

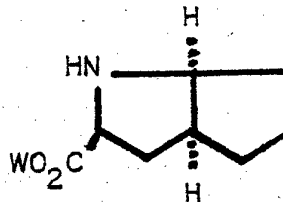
- (71) siehe (73)
(72) Toetz, Volker, Dr.; Geiger, Rolf, Prof. Dr.; Urbach, Hansjörg, Dr.; Becker, Reinhard, Dr.; Schölkens, Bernhard, Dr., DE
(73) Hoechst AG, 6230 Frankfurt (Main) 80, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Carbonsäureester

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von cis,endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureester der Formeln III a und III b. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß man Enamine der Formel VI mit N-acylierten β -Halogen- α -aminocarbonsäureestern der Formel VIII oder mit Acrylsäureestern der Formel IX zu Verbindungen der Formel X umsetzt, diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Esterspaltung zu Verbindungen der Formel XI a oder b cyclisiert, diese durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit Boran-Aminkomplexen oder komplexen Borhydriden in niederen Alkoholen in Verbindungen der Formeln III a oder III b, in welchen W für Wasserstoff steht, überführt und gegebenenfalls zu Verbindungen der Formeln III a oder III b, in welchen W für Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 8 C-Atomen steht, verestert. Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Derivaten der cis,endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure, die ihrerseits eine langdauernde, intensive blutdrucksenkende Wirkung aufweisen. Formeln III a und III b



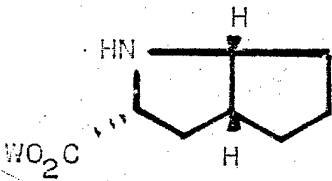
(IIIa)



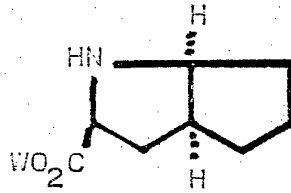
(IIIb)

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb

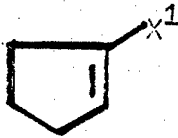


(IIIa)

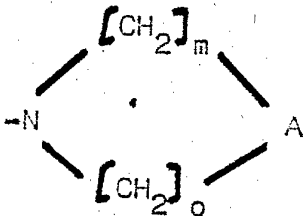


(IIIb)

worin W Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 oder 8 C-Atomen bedeutet, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Enamine der Formel VI, in welcher X¹ für Dialkylamin mit 2 bis 10 C-Atomen oder für einen Rest der Formel VII, worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3 (m + o) ≥ 3 und A CH₂, NH, O oder S bedeuten, steht,

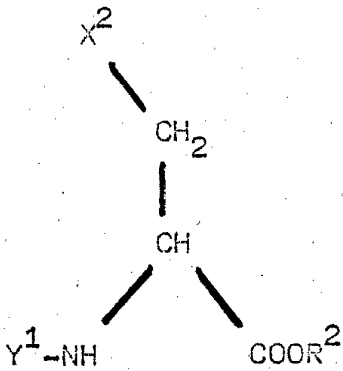


(VI)



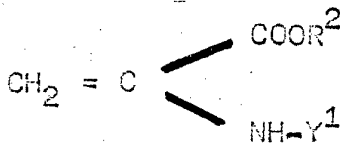
(VII)

mit N-acylierten β-Halogen-α-amino-carbonsäureestern der Formel VIII



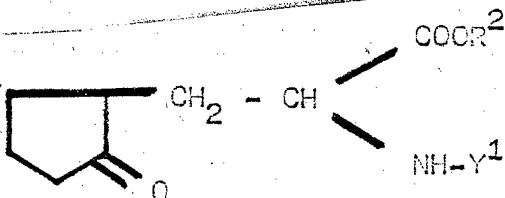
(VIII),

in welcher X² für eine nucleofuge Gruppe, Y¹ für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Aroyl mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der Peptidchemie übliche, sauer abspaltbare Schutzgruppen und R² für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht oder mit Acrylsäureestern der Formel IX, in welcher Y¹ und R² vorstehende Bedeutung haben



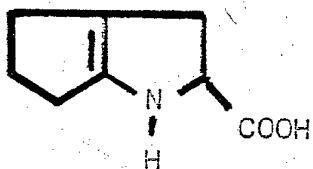
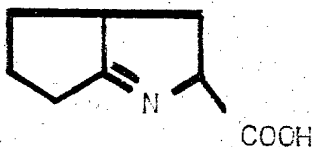
(IX)

zu Verbindungen der Formel X, in welcher R² und Y¹ vorstehende Bedeutung haben, umsetzt,



(X)

diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Esterspaltung zu Verbindungen der Formel XIa oder b cyclisiert,



diese durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit Boran-Aminkomplexen oder komplexen Borhydriden in niederen Alkoholen in Verbindungen der Formeln III a oder III b, in welchen W für Wasserstoff steht, überführt und gegebenenfalls zu Verbindungen der Formeln III a oder III b, in welchen W für Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 8 C-Atomen steht, verestert.

Verfahren zur Herstellung von Carbonsäureester

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von cis, endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureester der nachfolgend genannten Formeln III a und III b.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Vertreter der entsprechenden Wirkklassen sind z. B. in Erhardt-Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Weinheim 1972, beschrieben.

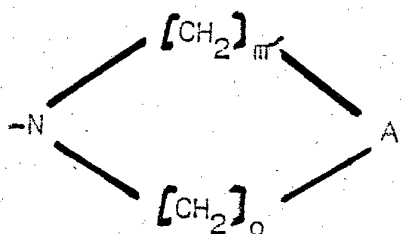
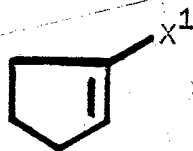
Ziel der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Derivaten der cis, endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure, die ihrerseits eine langdauernde, intensive blutdrucksenkende Wirkung aufweisen.

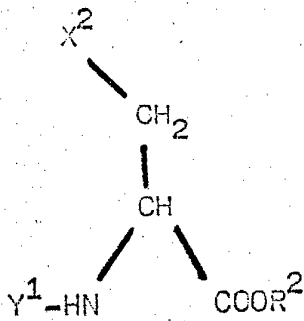
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von cis, endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureester zur Verfügung zu stellen.

Es wurde gefunden, daß cis, endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureester der Formeln III a und b aus Enaminen des Cyclopentanons mit der Formel VI, in welcher X¹ für Dialkylamino mit 2 bis 10 C-Atomen oder für einen Rest der Formel VII, worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3, (m + o) ≥ 3 und A CH₂, NH, O oder S bedeutet, steht

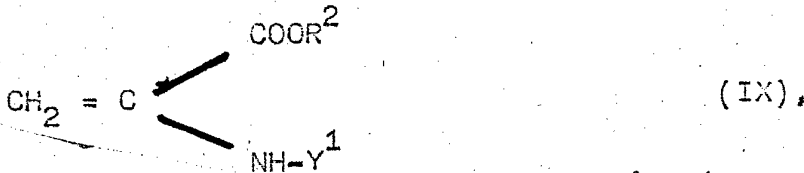


und N-acylierten β-Halogen-α-amino-carbonsäureestern der Formel VIII, in welcher X² für eine nucleofuge Gruppe, vorzugsweise Chlor oder Brom, Y¹ für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Aroyl mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der Peptidchemie übliche, sauer abspaltbare Schutzgruppen und R² für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht

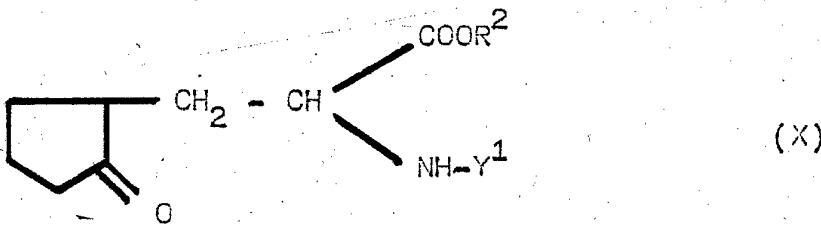


(VIII)

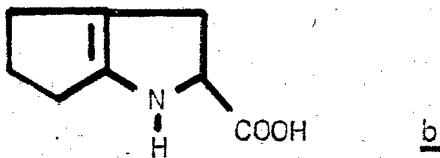
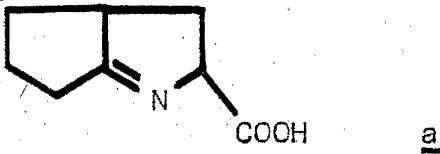
oder mit Acrylsäureestern der Formel IX, in welcher Y¹ und R² vorstehende Bedeutung haben, zugänglich sind,



indem man diese zu Verbindungen der Formel X, in welcher R² und Y¹ vorstehende Bedeutung haben, umsetzt,



diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Esterspaltung zu Verbindungen der Formel XI a oder b cyclisiert.



diese durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit Boran-Aminkomplexen oder komplexen Borhydriden in niederen Alkoholen in Verbindungen der Formeln III a und b, in welcher W für Wasserstoff steht, überführt und gegebenenfalls zu Verbindungen der Formel III a oder b, in welcher W für Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht, verestert.

Die bicyclischen Aminosäuren der Formeln III a und b besitzen die cis,endo-Konfiguration, d. h., die -CO₂W-Gruppe ist dem Cyclopentanring zugewandt. Auch alle weiteren in der vorliegenden Erfindung aufgeführten 2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure-Derivate liegen in der cis, endo-Konfiguration vor.

Bevorzugte Enamine sind beispielsweise Pyrrolidincyclopenten und Morpholinocyclopenten. Die Cyclisierung der Alkylierungsprodukte der Formel X erfolgt vorzugsweise mit wäßriger Chlorwasserstoffsäure. Die Verbindungen der Formel III (mit W = H) können nach den bei Aminosäuren üblichen Methoden [s. z. B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VIII (1952)] verestert werden, z. B. mit Thionylchlorid/Benzylalkohol oder Isobutylen/Schwefelsäure. Sie führt nach entsprechender Aufarbeitung zu Verbindungen der Formel III in Form der freien Base oder eines Salzes.

Ausführungsbeispiele

Beispiel I:

N-(1-S-Carboethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-cis, endo-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-S-carbonsäure

(1) 2-Acetylamino-3-(2-oxo-cyclopentyl)-propionsäure-methylester

269 g 3-Chlor-2-acetyl-amino-propionsäuremethylester und 257 g Cyclopentenopyrrolidin werden in 1,5l DMF 24 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Man engt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf, stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 und extrahiert 2mal mit je 4l Essigester. Beim Einengen der organischen Phase hinterbleibt ein hellgelbes Öl.

Ausbeute: 290 g.

NMR: 2,02 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 4,4-4,8 (m, 1H) (CDCl₃)

Analyse	C	H	N
ber.	58,1	7,54	6,16
gef.	58,5	7,2	6,5

(2) cis,endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure-hydrochlorid

270 g des unter (1) hergestellten Acetylamino-Derivates werden in 1,5 l 2n Salzsäure 45 Minuten am Rückfluß gekocht. Man engt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Eisessig auf, versetzt mit 5 g Pt/C (10% Pt) und hydriert bei 5 bar. Nach Filtration wird eingengt und der Rückstand aus Chloroform/Diisopropylether kristallisiert.

Schmelzpunkt: 205 bis 209 °C

Ausbeute: 150 g

(3) cis,endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure-benzylester-hydrochlorid

40 g der unter (2) hergestellten Carbonsäure werden in eine eiskalte Mischung aus 390 g Benzylalkohol und 65 g Thionylchlorid gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Nach Einengen im Vakuum kristallisieren 47 g des Benzylesters aus Chloroform/Isopropanol.

Schmelzpunkt: 175 °C (Hydrochlorid)

Beispiel II

(1) cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure-tert.butylester

25 g Azabicyclo-[3.3.0]-octancarbonsäure-hydrochlorid aus Beispiel I (2) werden in 250 ml Dioxan mit 250 ml Isobutylen und 25 ml konzentrierter Schwefelsäure zur Reaktion gebracht. Nach 14 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Natronlauge alkalisch gestellt, im Vakuum eingengt, mit 100 ml Wasser versetzt und der Ester ausgeethert. Nach Abdampfen des Ethers erhält man 15 g farbloses Öl.

Analyse:	C	H	N
C ₁₂ H ₂₁ NO ₂ ber.	68,2	10,2	6,63
gef.	67,9	10,1	6,3