

**36. Notiz zur Synthese eines optisch aktiven ACE-Hemmers
mit Amino-oxo-benzazepin-1-alkansäure-Struktur mittels
enantiokonvergierender,
kristallisationsinduzierter Racemat-Trennung**

von Stephen K. Boyer¹⁾, Roland A. Pfund²⁾, Robert E. Portmann, Gottfried H. Sedelmeier
und Hansjürg F. Wetter*

Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

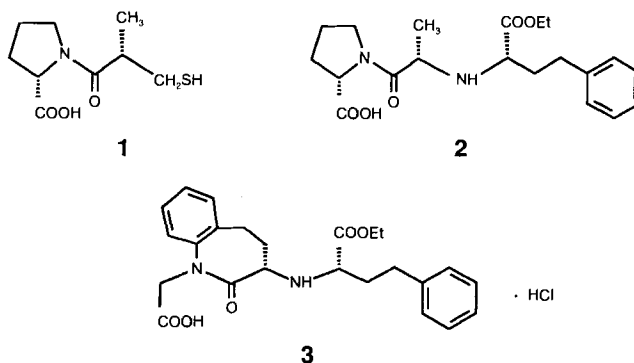
(6. I. 88)

**Note on the Synthesis of an Optically Active ACE Inhibitor with Amino-oxo-benzazepine-1-alkanoic-Acid
Structure by Means of an Enantioconvergent Crystallization-Based Resolution**

An enantioselective synthesis of the potent angiotensin-converting enzyme inhibitor (1'S,3S)-3-[(1'-(ethoxycarbonyl)-3'-phenylpropyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-acetic acid hydrochloride (**3**) is described which uses a crystallization-based resolution of a racemic amino intermediate with concomitant racemization of the unwanted enantiomer.

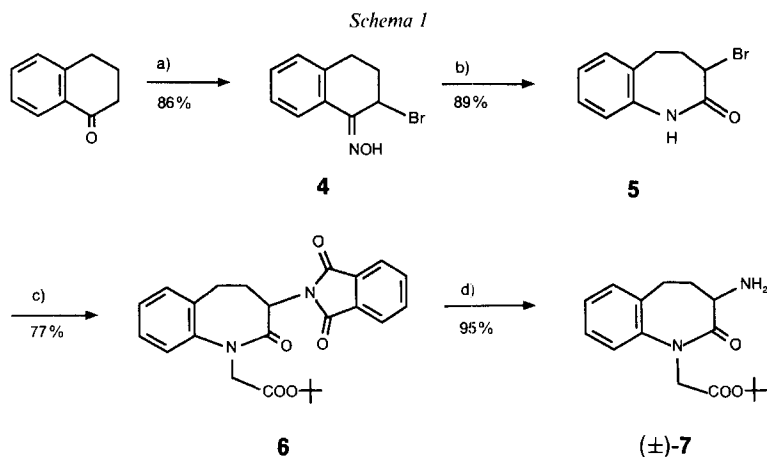
In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Laboratorien nach oral-aktiven Inhibitoren des Angiotensin-I-abbauenden Enzyms (ACE-Inhibitoren) gesucht [1]. Die therapeutische Nützlichkeit von ACE-Hemmern zur Behandlung von Bluthochdruck wird durch die beiden Handelsprodukte *Captopril* (**1**) [2] und *Enalapril* (**2**) [3] demonstriert. Dabei haben firmeneigene Anstrengungen auf diesem Gebiet zur Entwicklung von *Benazepril* (**3**) [4] geführt.

Im folgenden möchten wir über einen möglichen Zugang zu *Benazepril* (**3**) berichten, der über eine kristallisationsinduzierte Racemat-Trennung unter gleichzeitiger Racemisierung des unerwünschten Enantiomeren führt.



¹⁾ Gegenwärtige Adresse: *IBM, Almaden Research Center, San Jose, CA 95120, USA.*

²⁾ Gegenwärtige Adresse: *Ciba-Geigy Corporation, Summit, NJ 07901, USA.*



a) Br_2 ; $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$; b) Polyphosphorsäure; c) K-Phthalimid; *t*-BuOK, $\text{BrCH}_2\text{COO}(t\text{-Bu})$;
d) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Der im *Schema 1* dargestellte Weg wurde zur Herstellung des racemischen Amins **7** verfolgt: Bromierung von 1-Tetralon und anschliessende Oximierung des tränen- und hautreizenden 2-Bromo-1-tetralons in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ führte zum kristallinen Oxim **4**³⁾ [5], welches in einer *Beckmann*-Umlagerung mit Polyphosphorsäure [6] bei 80° in guter Ausbeute das Benzazepinon **5**⁴⁾ lieferte. Dieses wurde dann ins entsprechende Phthalimid übergeführt, welches seinerseits mit Bromoessigsäure-(*tert*-butyl)ester (*t*-BuOK, DMF) zum Ester **6** umgesetzt wurde. Die Freisetzung der Amino-Funktion aus dem Phthalimid zu (\pm)-**7**⁵⁾ gelang schliesslich mittels 2-Aminoethanol bei 80°⁶⁾.

Das racemische Amin (\pm)-**7** wurde zunächst auf klassische Art in seine Antipoden getrennt (s. *Schema 2*): Die beiden aus (\pm)-**7** hergestellten diastereoisomeren Tartrate **8A** und **8B** unterschieden sich so stark in ihrer Löslichkeit in EtOH, dass das schwererlösliche **8A**⁷⁾ durch Kristallisation aus EtOH mit einer diastereoisomeren Reinheit (de) von über 98%⁸⁾ in 41% Ausbeute isoliert werden konnte. In einem arbeits- und zeitaufwendigen Verfahren wurde aus der Kristallisationsmutterlauge, welche **8A** und **8B** als ca. (1:9)-Gemisch enthielt, wieder racemisches Amin (\pm)-**7** generiert. Dazu wurde aus der Mutterlauge das Amin mit der unerwünschten Konfiguration, (*R*)-**7**⁹⁾, mit NaOH-Lö-

³⁾ Enthielt ca. 5% 2-Chloro-1-tetralon-oxim (entstanden durch die Verwendung des HCl-Salzes von Hydroxylamin) und noch ca. 5% 2-Bromo-1-tetralon.

⁴⁾ Enthielt ca. 5% 3-Chloro-Isomeres, welches im nächsten Schritt ebenfalls reagierte.

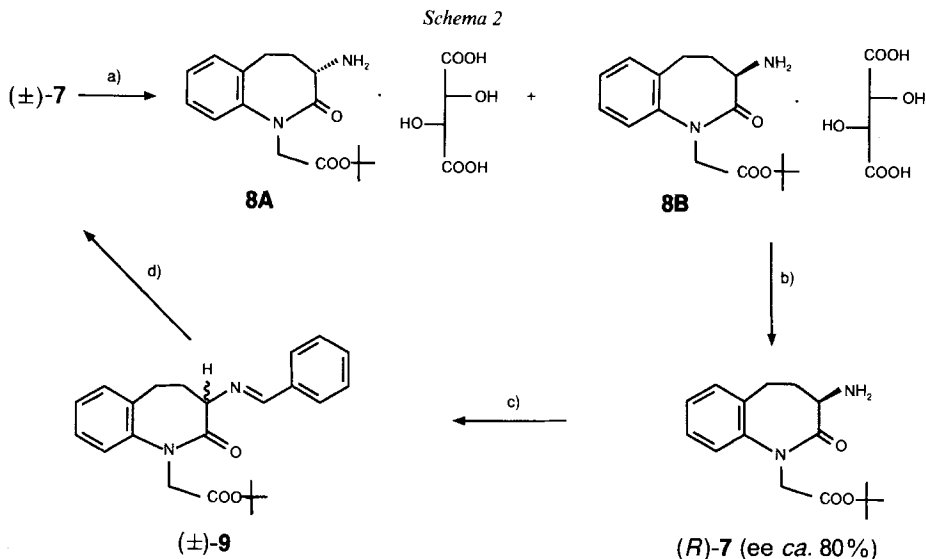
⁵⁾ Die Herstellung von (\pm)-**7** via das entsprechende Azid ist in [7] beschrieben.

⁶⁾ Erste, mit Hydrazin durchgeführte Versuche waren ebenso erfolgreich. Das 2-Aminoethanol kann in kg-Mengen jedoch bedeutend sicherer gehandhabt werden, als das kanzerogene Hydrazin; zum Verfahren mit 2-Aminoethanol s. [8].

⁷⁾ Für die Zuordnung der (*S*)-Konfiguration zum Amin-Teil in **8A** s. [4], dort *Fussnote 9*.

⁸⁾ Eine Verkochung des Rohkristallisates **8A** in EtOH bei 80° war notwendig, um **8A** mit einem de-Wert von $\geq 98\%$ zu erhalten: der ee-Wert des aus **8A** freigesetzten Amins (*S*)-**7** betrug $\geq 98\%$ (HPLC an optisch aktivem Trägermaterial und HPLC nach Herstellung des Derivats mit (+)-Campher-10-sulfonylchlorid); $[\alpha]_D^{20}$ (max) von **8A** nach 3maliger Kristallisation aus EtOH: $-152,9^\circ$ ($c = 1$, MeOH); $[\alpha]_D^{20}$ von **8B**: $+164,9^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

⁹⁾ Der ee-Wert von (*R*)-**7** betrug dementsprechend ca. 80%.



a) (+)-L-Weinsäure; b) NaOH; c) C₆H₅CHO; -H₂O; d) H₃O⁺; NaOH

sung freigesetzt und mit Toluol extrahiert. Kochen der Toluol-Lösung unter Wasserabscheidung in Gegenwart von Benzaldehyd überführte das Amin unter praktischer vollständiger Racemisierung in das entsprechende Benzaldimin **(±)-9**. Anschliessende milde Hydrolyse lieferte schliesslich wieder **(±)-7**¹⁰⁾, welches nochmals mit (+)-Weinsäure zum Tartrat-Gemisch **8A** und **8B** umgesetzt wurde.

Eine kürzlich erschienene Publikation von *Reider et al.* [9], welche eine kristallisationsinduzierte Racemat-Trennung unter gleichzeitiger Racemisierung des unerwünschten Enantiomeren beschreibt¹¹⁾, veranlasste uns abzuklären, ob – ausgehend vom racemischen Amin **(±)-7** – die Ausbeute des gewünschten schwererlöslichen Tartrats **8A** durch *in-situ*-Isomerisierung des 'falschen' Diastereoisomeren **8B** erhöht werden kann. Obwohl die dazu erforderliche Imin-Bildung zu **(±)-9** in EtOH mit einem Aldehyd nicht wahrscheinlich erschien, wurde geprüft, ob der in *Schema 2* formulierte Zyklus ((±)-7 → **8A** + **8B** → **(±)-9** → **(±)-7**) durch Verwendung einer katalytischen Menge eines geeigneten Aldehyds in einem Eintopfverfahren durchgeführt werden kann¹²⁾. Versuche mit diversen Aldehyden¹³⁾ und Variation des Mengenverhältnisses desamins **7** zur (+)-Weinsäure und zum eingesetzten Aldehyd führte zu folgendem, vorläufig bestem Ergebnis¹⁴⁾:

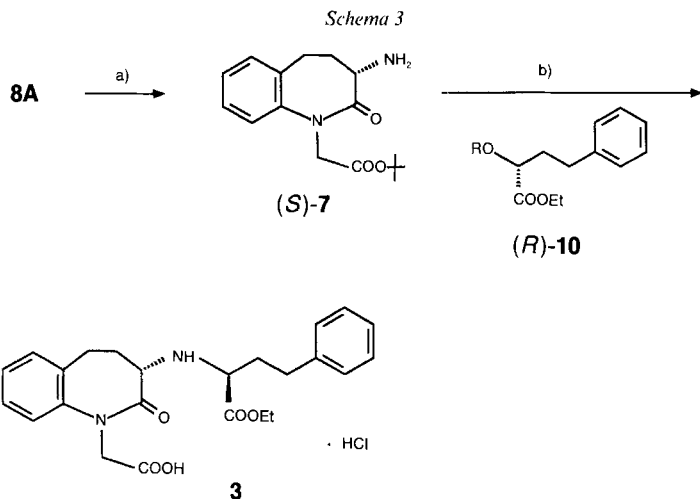
¹⁰⁾ $[\alpha]_D^{20} \leq 5^\circ$ ($c = 1$, MeOH); optisch reines Amin (*S*)-**7**: $[\alpha]_D^{20} = -267^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

¹¹⁾ Die Racemat-Trennung eines α -Aminolactams mit (+)-10-Campfersulfonsäure (95 mol-%) in Gegenwart von 3 mol-% 3,5-Dichlorosalicylaldehyd in AcO(*i*-Pr)/MeCN führte mit 91% Ausbeute zum optisch reinen α -Aminolactam [9].

¹²⁾ Die Reaktionsbedingungen müssen dabei so gewählt sein, dass **8A** aus der Reaktionslösung kristallisiert, nicht aber **8B**.

¹³⁾ Untersuchte Aldehyde: Benzaldehyd, 2-Nitro-, 3-Nitro-, 2-Bromo-, 4-(Acetylamino)-, 4-(Dimethylamino)- und 2,4-Dihydroxybenzaldehyd; Salicylaldehyd, 5-Chloro-, 5-Nitro- und 3,5-Dichlorosalicylaldehyd; Acetaldehyd; Pivalaldehyd; Formaldehyd.

¹⁴⁾ Da der Löslichkeitsunterschied der beiden diastereoisomeren Tartrate **8A** und **8B** in EtOH praktisch brauchbar war, wurde das Lösungsmittel nur wenig variiert; ein Versuch mit 95% EtOH war nicht erfolgreich.



a) NaOH; b) R = 4-NO₂-C₆H₄-SO₂, Base; HCl

Wird zur Suspension des Tartrat-Gemisches **8A/8B**¹⁵⁾ in EtOH 20 mol-% Benzaldehyd zugegeben und die Suspension 14 h bei 80° gerührt, so steigt die Ausbeute an Tartrat **8A**⁸⁾ von 41 % auf 79 %.

Nach der Freisetzung des Amins (*S*)-**7** aus dem Tartrat **8A** wurde die Seitenkette in einer stereospezifischen S_N2-Reaktion mit dem *p*-Nitrobenzolsulfonat **10**¹⁶⁾ eingeführt (s. *Schema 3*). Dabei trat unter den gewählten Reaktionsbedingungen nur wenig Racemisierung¹⁷⁾ auf. Nach der Spaltung des *tert*-Butyl-esters mit Salzsäure-Gas konnte *Benazepril* (**3**) durch Kristallisation aus AcOEt stereoisomerenrein erhalten werden¹⁸⁾.

Der optisch aktive (*R*)-2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure-ethylester (**10**, R = H) wurde durch asymmetrische katalytische Hydrierung hergestellt¹⁹⁾, ist aber heute auch käuflich²⁰⁾.

Mit dieser Arbeit und derjenigen von *Reider* et al. [9] konnte gezeigt werden, dass neben den vielversprechenden modernen Methoden der enantioselektiven Synthese²¹⁾ unter gewissen strukturellen Voraussetzungen auch das klassische Verfahren der Racemat-Trennung mittels Kristallisation diastereoisomerer Salze so modifiziert werden kann, dass das unerwünschte Enantiomere resp. Diastereoisomere nicht zum Abfall wird.

¹⁵⁾ Hergestellt aus (±)-**7** und (+)-Weinsäure im Verhältnis 1:1.

¹⁶⁾ Der ee-Wert von **10** betrug ca. 98% (HPLC an optisch aktivem Trägermaterial); für die Herstellung des entsprechenden Triflats s. [10].

¹⁷⁾ Ca. 4%, da der ee-Wert des Alkylierungsproduktes, des *tert*-Butylesters von **3**, lediglich 94% betrug (s. *Exper. Teil*).

¹⁸⁾ de- und ee-Wert von **3** ≥ 99% (HPLC an optisch aktivem Trägermaterial), s. *Exper. Teil*.

¹⁹⁾ Veröffentlichung dieser Arbeit in Vorbereitung [11].

²⁰⁾ *Andeno B. V.*, 5900 Venlo, Niederlande.

²¹⁾ Für nicht-enzymatische Methoden s. z. B. [12], für enzymatische z. B. [13].

Experimenteller Teil

Allgemeines. Substanzen, deren Herstellung hier nicht zitiert wird, wurden im Handel bezogen. Luft- und Feuchtigkeitsausschluss: Die übliche Inertgas-Technik [14] mit N₂ als Schutzgas gelangte bei Ansätzen mit diesbezüglich empfindlichen Verbindungen zur Anwendung. Schmelzbereiche wurden in Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. IR: Angaben in cm⁻¹. ¹H-NMR: Tetramethylsilan (= 0 ppm) als Standard; Verschiebungen im ppm.

2-Bromo-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on-oxim (4). Zur Lsg. von 80 g (0,55 mol) 3,4-Dihydronaphthalin-1(2H)-on in 660 ml MeOH wurden bei RT. innerhalb 1 h 87,6 g (0,55 mol) Br₂ zutropft. Die gelbe Lsg. wurde dann bei RT. zuerst mit 99 g (1,42 mol) NH₂OH · HCl und darauf mit 90 ml H₂O versetzt. Die gelbliche Suspension rührte man bei RT. während 3 d, gab dann 400 ml H₂O zu und rührte weitere 3 d. Nach Abkühlen des Gemisches auf 5° wurde filtriert, der Rückstand mit H₂O gewaschen und i.V. bei 40° getrocknet: 114 g (ca. 86%) rohes **4**, welches gemäss HPLC/MS²²⁾ noch je ca. 5% 2-Bromo-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on und 2-Chloro-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on-oxim enthielt. Schmp. 121–125°. ¹H-NMR (360 MHz, (D₆)DMSO): 2,10–2,28 (m, 2 H); 2,72–2,86 (br. d, 1 H); 3,00–3,15 (m, 1 H); 5,74 (s, 1 H); 7,14–7,33 (m, 3 H); 7,88 (d, 1 H); 10,96 (s, 1 H).

3-Bromo-4,5-dihydro-1H-1-benzazepin-2(3H)-on (5). Nachdem 7,4 g (31 mmol) **4** portionenweise zu 36,9 g 80°-heisser Polyphosphorsäure gegeben worden war, wurde das Gemisch 18 h bei 80° gerührt und dann mit 70 ml H₂O verdünnt. Filtration der resultierenden Suspension und Waschen des Rückstandes mit H₂O und NaHCO₃-Lsg. lieferten nach dem Trocknen i.V. bei 40° 6,6 g (ca. 89%) rohes **5**, welches gemäss HPLC noch ca. 5% des 3-Chloro-Isomeren enthielt. Schmp. 162–165°. IR (Nujol): 3060s, 3035s, 3025s, 3008s, 2960s, 2920s, 2860s, 1632m, 1600w, 1582w, 1502m, 1485s, 1455s, 1436m, 1380s, 1355m, 1323w, 1295w, 1266w, 1258w, 1237w, 1220w, 1172m, 1156m, 1085w, 1064w, 1028w, 1000m, 986m, 953m, 942m, 912w, 890w, 822w, 778s, 763m, 745m, 730m, 716m, 688s. ¹H-NMR (360 MHz, (D₆)DMSO): 2,4–2,5 (m, 1 H); 2,6–2,8 (m, 3 H); 4,55 (dd, J = 10, 7, 1 H); 7,00 (d, J = 7, 1 H); 7,12 (td, J = 7, 1, 1 H); 7,23–7,29 (m, 2 H); 10,04 (s, 1 H).

4,5-Dihydro-3-phthalimido-1H-1-benzazepin-2(3H)-on. Zur Suspension von **5** (30 g, 0,125 mol) in 50 ml DMF wurden 27,4 g (0,148 mol) Kalium-phthalimid und weitere 75 ml DMF gegeben. Nachdem die resultierende gelbliche Suspension 16 h bei 60° gerührt und dann auf RT. gekühlt worden war, wurden innert 40 min kontinuierlich 300 ml H₂O zum Gemisch gegossen. Nach weiteren 4 h Rühren der Suspension bei RT., Filtration derselben, Waschen des Filtrerrückstandes mit DMF/H₂O 1:1 und dann mit reinem H₂O und Trocknen i.V. bei 60° wurden 31,7 g (83%) 4,5-Dihydro-3-phthalimido-1H-1-benzazepin-2(3H)-on erhalten. Für die Analyse wurde eine kleine Probe aus DMF kristallisiert. ¹H-NMR (100 MHz, (D₆)DMSO): 2,1–2,5 (m, 1 H); 2,65–3,1 (m, 2 H); 3,15–3,5 (m, 1 H); 4,85 (dd, J = 11, 8, 1 H); 7,0–7,45 (m, 4 H); 7,88 (s, 4 H). MS: 306 (M⁺), 291, 146, 130, 119, 104. Anal. ber. für C₁₈H₁₄N₂O₃ (306,32): C 70,58, H 4,61, N 9,15, O 15,67; gef.: C 70,67, H 4,65, N 9,19, O 15,71.

2,3,4,5-Tetrahydro-2-oxo-3-phthalimido-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-(tert-butyl)ester (6). Zur Suspension von **80** g (0,26 mol) 4,5-Dihydro-3-phthalimido-1H-1-benzazepin-2(3H)-on in 250 ml DMF wurde unter Eisbad-Kühlung die Lsg. von 36,6 g (0,33 mol) Kalium-(tert-butylat) in 120 ml DMF gegeben. Die Zugabe von 61,5 g (0,31 mol) Bromoessigsäure-(tert-butyl)ester innert 60 min bei 0–5° führte zu einer dicken Suspension, welche 1 weitere h bei 0–5° gerührt und dann auf 40° erwärmt wurde. Nachdem bei 40° innert 3 h H₂O (485 ml) zugegeben und die Lsg. darauf noch 1 h bei 30° gerührt worden war, ergaben Filtration und Waschen des Filtrerrückstandes mit H₂O/DMF 4:1 ein feuchtes Produkt, welches bei 60° i.V. getrocknet wurde: 102,4 g (93%) **6**. Zur Analyse wurde eine Probe aus MeOH kristallisiert. Schmp. 200–202°. IR (CH₂Cl₂): 2970w, 2940w, 1780m, 1743s, 1720s, 1680s, 1604m, 1493m, 1470m, 1460m, 1386s, 1370s, 1358s, 1335m, 1229m, 1191m, 1155s, 1125m, 1116m, 1070w, 1027w, 1008w, 975w, 945w, 875w, 863w, 845w. ¹H-NMR (100 MHz, (D₆)DMSO): 1,36 (s, 9 H); 2,1–2,45 (m, 1 H); 2,6–2,95 (m, 1 H); 3,05–3,65 (m, 2 H); 4,40 (AB, J = 18, 1 H); 4,55 (AB, J = 18, 1 H); 4,73 (dd, J = 12,8, 1 H); 7,15–7,45 (m, 4 H); 7,88 (s, 4 H). Anal. ber. für C₂₄H₂₄N₂O₅ (420,47): C 68,56, H 5,75, N 6,66, O 19,03; gef.: C 68,54, H 5,81, N 6,65, O 19,14.

3-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-(tert-butyl)ester ((±)-7). Zu 20 g (0,33 mol) 2-Aminoethanol wurden unter Rühren bei 80° innert ca. 5 min 10 g (0,024 mol) **6** zugegeben. Nach ca. 5 min resultierte eine klare Lsg., welche abgekühlt und zwischen 150 ml Toluol und 200 ml ca. 5% NaCl-Lsg. verteilt wurde. Trocknen der Toluol-Lsg. (MgSO₄) und Eindampfen lieferten 5,86 g (85%) leicht gelbliches ((±)-7). Zur Analyse wurde eine Probe aus MeCN kristallisiert. Schmp. 121–123° (Zers.). IR (CHCl₃): 3380w, 3315w, 3040w, 2980m, 2940m, 2870m, 1740s, 1665s, 1603m, 1491m, 1460m, 1396m, 1368s, 1227s, 1190m, 1152s, 1120w, 1070w, 1055w, 1025w, 1007m, 965w, 950w, 900m, 855m, 845m. ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 1,43 (s, 9 H); 1,91 (m, 1 H); 2,41 (9-Linien-System, 1 H); 2,58 (dd, J = 13, 7, 1 H); 3,22 (td, J = 13, 8, 1 H); 3,41 (dd, J = 11, 8, 1 H); 4,36 (AB,

²²⁾ Säule: Nucleosil 5-C₁₈; Laufmittel: CH₃CN/H₂O (mit 0,2 g/l ortho-Phosphorsäure) 1:1.

$J = 17, 1 \text{ H}$); 4,54 ($AB, J = 17, 1 \text{ H}$); 7,05–7,3 ($m, 4 \text{ H}$). Anal. ber. für $C_{16}H_{22}N_2O_3$ (290,36): C 66,19, H 7,64, N 9,65, O 16,53; gef.: C 66,25, H 7,73, N 9,68, O 16,37.

(1:1)-Salz **8A** von (3S)-3-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-(tert-butyl)ester mit (R,R)-Weinsäure. Die Lsg. von 9,35 g (62,3 mmol) (+)-L-Weinsäure in 40 ml 65°-heissem EtOH wurde kontinuierlich innert ca. 5 min zur ebenfalls 65°-heissen Lsg. von 18,1 g (62,3 mmol) (\pm)-**7** in 40 ml EtOH gegossen. Das Gemisch, aus dem **8A** nach ca. 5 min zu kristallisieren begann, wurde nach 1 h mit 1,32 g (12,5 mmol) Benzaldehyd in 1 ml EtOH versetzt. Dann wurde die Suspension 14 h unter Rückfluss erhitzt. Abkühlen der Suspension innert 2 h auf RT. und Filtration lieferte ein Rohprodukt, welches in 60 ml EtOH aufgeschlämmt und weitere 8 h unter Rückfluss gerührt wurde. Dann kühlte man die Suspension innert 2 h auf RT., filtrierte und trocknete den Filtrerrückstand i.V. bei 50°: 19,52 g (79%) weisses Pulver **8A**. Schmp. Zers. ab 190°. $[\alpha]_D^{20} = -150,4^\circ$ ($c = 1, \text{ MeOH}$). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, (D_6) DMSO): 1,41 ($s, 9 \text{ H}$); 2,06–2,14 (6-Linien-System, 1 H); 2,38–2,46 (9-Linien-System, 1 H); 2,68 ($dd, J = 13, 7, 1 \text{ H}$); 3,17 (6-Linien-System, 1 H); 3,66 ($dd, J = 11, 8, 1 \text{ H}$); 3,92 ($s, 2 \text{ H}$); 4,42 ($AB, J = 17, 1 \text{ H}$); 4,62 ($AB, J = 17, 1 \text{ H}$); 7,25–7,45 ($m, 4 \text{ H}$); 7,2–8,1 ($br., 10 \text{ H}$). Anal. ber. für $C_{20}H_{28}N_2O_3$ (440,45): C 54,54, H 6,41, N 6,36, O 32,69; gef.: C 54,60, H 6,48, N 6,36, O 32,71.

(3S)-3-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-(tert-butyl)ester ((S)-**7**). Das Gemisch von 35 g (79 mmol) **8A** in 370 ml H_2O und 160 ml CH_2Cl_2 wurde unter Rühren auf 0° gekühlt und bei 0° bis zum Erreichen von pH 9,6 mit 25% NH_3 -Lsg. versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässr. Lsg. nochmals mit 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen wurden dann zum dicken Brei eingengt und mit 200 ml Heptan versetzt. Abdestillieren von 30 ml Lsgm., nachfolgendes Abkühlen auf 0° und 3 h Rühren der entstandenen Suspension bei 0° lieferten nach Filtration und Trocknung i.V. bei 30° 22,5 g (98%) weisses Pulver (S)-**7**. Schmp. 110–111°. $[\alpha]_D^{20} = -274^\circ$ ($c = 2, \text{ EtOH}$), -267° ($c = 1, \text{ MeOH}$). IR (CH_2Cl_2): 3380w, 3320w, 3060w, 3040w, 3000w, 2972m, 2932m, 2865w, 1742s, 1665s, 1602m, 1584w, 1493m, 1462m, 1458m, 1413m, 1395m, 1369s, 1360m, 1227s, 1190m, 1154s, 1131m, 1118w, 1064w, 1051w, 1022w, 1003m, 957w, 942w, 895m, 850m, 839m. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): identisch mit demjenigen von (\pm)-**7** (s. oben). Anal. ber. für $C_{16}H_{22}N_2O_3$ (290,36): C 66,19, H 7,64, N 9,65; gef.: C 66,05, H 7,46, N 9,78.

(R)-2-[(4-Nitrobenzolsulfonyl)oxy]-4-phenylbuttersäure-ethylester ((R)-**10**, $R = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2$). Bei RT. wurden 104,2 g (0,5 mol) (R)-2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure-ethylester ((R)-**10**, $R = \text{H}$; $[\alpha]_D^{20} = -17,0^\circ$ ($c = 3, CH_2Cl_2$), entspricht 82% ee, gemäss HPLC an optisch aktivem Trägermaterial) und 121,9 g (0,55 mol) 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 500 ml Toluol gelöst und bei 0° innert 1 h mit 66,8 g (0,66 mol) Et_3N versetzt. Nachdem noch 1 h bei RT. gerührt worden war, extrahierte man die Suspension mit 1N HCl und filtrierte die resultierende Toluol-Lsg. über eine kurze Kieselgel-Säule. Der Eindampfrückstand der filtrierten Lsg. wurde in 100 ml Cyclohexan/AcOEt 4:1 aufgenommen, 48 h bei RT. und 8 h bei 0° gerührt und dann filtriert. Der getrocknete Filtrerrückstand war racemisches Sulfonat (\pm)-**10** ($R = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2$; 41,5 g; Schmp. 68°–70°). Das Filtrat wurde eingedampft: 146,5 g (74%) (R)-**10**. $[\alpha]_D^{20} = +11,1^\circ$ ($c = 3, \text{ EtOH}$), entspricht 98% ee¹⁶). $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$): 1,22 ($t, J = 7, 3 \text{ H}$); 2,0–2,45 ($m, 2 \text{ H}$); 2,6–2,9 ($m, 2 \text{ H}$); 4,15 ($q, J = 7, 2 \text{ H}$); 5,01 ($dd, J = 7, 5, 1 \text{ H}$); 7,05–7,4 ($m, 5 \text{ H}$); 8,16 ($AB, J = 9, 1 \text{ H}$); 8,37 ($AB, J = 9, 1 \text{ H}$). Anal. ber. für $C_{18}H_{19}NO_7S$ (393,41; (\pm)-**10**): C 54,96, H 4,87, N 3,56, O 28,47, S 8,15; gef.: C 54,8, H 4,9, N 3,7, O 28,4, S 8,1.

(1'S,3S)-3-[(1'-(Ethoxycarbonyl)-3'-phenylpropyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-hydrochlorid (**3**). Bei 80° wurden 41,6 g (0,14 mol) (S)-**7**, 84,3 g (0,21 mol) auf 98% ee angereichertes (R)-**10** und 19,5 g (0,19 mol) *N*-Methylmorpholin ohne Lsgm. bei 80° 9 h gerührt. Das resultierende Gemisch wurde in 250 ml AcOEt und 150 ml H_2O aufgenommen. Mit ca. 150 ml 2N NaOH wurde pH 8,8 eingestellt, die AcOEt-Phase abgetrennt und diese noch 2mal mit H_2O gewaschen. Das nach Abdestillieren des AcOEt zurückbleibende Öl (98 g) zeigte im HPLC ein Diastereoisomerenverhältnis des (1'S,3S)- zum (1'R,3S)-Isomeren von 97:3. Das Öl in 200 ml AcOEt wurde bei 0–10° mit 54 g (1,48 mol) HCl-Gas versetzt. Überschüssiges HCl wurde durch wiederholtes Abdestillieren von AcOEt i.V. entfernt. Dann wurde die stark konzentrierte Kristallsuspension mit 200 ml Aceton verdünnt, bei 15° abfiltriert und mit 2mal je 50 ml AcOEt gewaschen. Nach Trocknen i.V. bei 60° erhielt man 62,5 g (85%) weisses Pulver **3** mit einem Diastereoisomerenverhältnis des (1'S,3S)- zum (1'R,3S)-Isomeren von 99,1:0,9. Verkothen in AcOEt erhöhte das Verhältnis auf 99,7:0,3 (61,1 g; 84%). Schmp. 181°. $[\alpha]_D^{20} = -137,3^\circ$ ($c = 1, \text{ EtOH}$). IR (KBr): 3460m, 3100–2000m, 1735s, 1675s, 1605m, 1520s, 1490m, 1470m, 1455m, 1445m, 1432m, 1420m, 1390m, 1372m, 1360m, 1320m, 1268m, 1225s, 1215s, 1193s, 1125w, 1085w, 1055m, 1020m, 1010m, 900w, 885w, 855w. $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CD_3OD): 1,20 ($t, J = 7, 3 \text{ H}$); 2,15–2,47 ($m, 3 \text{ H}$); 2,50–2,90 ($m, 4 \text{ H}$); 3,27–3,41 ($m, 1 \text{ H}$); 3,93 ($dd, J = 12, 8, 1 \text{ H}$); 3,97 ($t, J = 6, 1 \text{ H}$); 4,16 ($ABX, J = 11, 7, 2 \text{ H}$); 4,62 ($AB, J = 17, 2 \text{ H}$); 7,16–7,45 ($m, 9 \text{ H}$).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. W. Petrillo, M. A. Ondetti, *Med. Res. Rev.* **1982**, 2, 1; 'Journal of Cardiovascular Pharmacology, Squibb Symposium Series I, Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Clinical Practice', Ed. F. R. Bühler, Raven Press, New York, 1985, Vol. 7, Suppl. 1; R. G. Almquist, J. Crase, C. J. White, R. F. Meyer, M. L. Hoefle, R. D. Essenburg, H. R. Kaplan, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1292; F. J. McEvoy, F. M. Lai, J. D. Albright, *ibid.* **1983**, 26, 381; D. H. Kim, C. J. Buzby, D. R. Herbst, R. J. McCaully, T. C. Wicks, R. L. Wendt, *ibid.* **1983**, 26, 394; J. T. Suh, J. W. Skiles, B. E. Williams, R. D. Youssefyeh, H. Jones, B. Loev, E. S. Neiss, A. Schwab, W. S. Mann, A. Khandwala, P. S. Wolf, I. Weinryb, *ibid.* **1985**, 28, 57; R. Geiger, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1984**, 34, 1386.
- [2] D. W. Cushman, H. S. Cheung, E. F. Sabo, M. A. Ondetti, *Biochemistry* **1977**, 16, 5484; R. C. Heel, R. N. Brodgen, T. M. Speight, G. S. Avery, *Drugs* **1980**, 20, 409; J. A. Romankiewicz, R. N. Brodgen, R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery, *ibid.* **1983**, 25, 6.
- [3] A. A. Patchett, E. Harris, E. W. Tristram, M. J. Wyvratt, M. T. Wu, D. Taub, E. R. Peterson, T. J. Ikeler, J. ten Broeke, L. G. Payne, D. L. Ondeyka, E. D. Thorsett, W. J. Greenlee, N. S. Lohr, R. D. Hoffsommer, H. Joshua, W. V. Ruyle, J. W. Rothrock, S. D. Aster, A. L. Maycock, F. M. Robinson, R. Hirschmann, C. S. Sweet, E. H. Ulm, D. M. Gross, T. C. Vassil, C. A. Stone, *Nature (London)* **1980**, 288, 280.
- [4] J. W. H. Watthey, J. L. Stanton, M. Desai, J. E. Babiarz, B. M. Finn, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1511.
- [5] F. Straus, A. Rohrbacher, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, 54, 40.
- [6] F. Uhlig, H. R. Snyder, *Adv. Org. Chem.* **1960**, 1, 35; F. D. Popp, W. E. McEwen, *Chem. Rev.* **1958**, 58, 321.
- [7] R. S. L. Chang, W. H. Parsons, Eur. Patentschrift 166 354 (2.1.86); U. S. Patent 4 684 645 (4.8.87).
- [8] H. Hagen, R. D. Kohler, Eur. Patentschrift 0 127 114 (22.5.84).
- [9] P. J. Reider, P. Davis, D. L. Hughes, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 955.
- [10] M. R. Attwood, C. H. Hassal, A. Kröhn, G. Lawton, S. Redshaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1011.
- [11] H. U. Blaser, H. P. Jalett, G. Rihs, U. Siegrist, G. Sedelmeier, in Vorbereitung.
- [12] A. I. Meyers, Ed., *Tetrahedron* **1984**, 40, 1213.
- [13] G. M. Whitesides, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 617.
- [14] G. W. Kramer, A. B. Levy, M. M. Midland, in 'Organic Synthesis via Boranes', Ed. H. C. Brown, J. Wiley & Sons, New York, 1975, S. 191ff.