

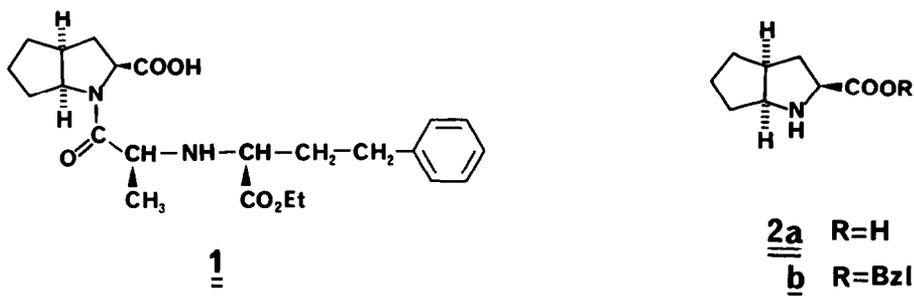
EINE EINFACHE DIASTEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON
(1SR,3SR,5SR)-2-AZABICYCLO [3.3.0] OCTAN-3-CARBONSAURE [1]

H. Urbach* und R. Henning

Hoechst AG, Pharma Synthese, 6230 Frankfurt/Main 80

Abstract: (1SR,3SR,5SR)-2-Azabicyclo [3.3.0] octane-3-carboxylic acid, precursor of the angiotensin-converting-enzyme-inhibitor Hoe 498, is easily prepared from 1-chloro-1-cyclopentene-2-carbaldehyde in three steps.

N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0] octan-3-carbonsäure (HOE 498, 1) ist ein hochwirksamer Inhibitor des Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) und wurde zur klinischen Prüfung ausgewählt [2]. Die Synthese haben wir kürzlich beschrieben [3]. Im Zuge der Bearbeitung der Substanzklasse haben wir einige neue Methoden zur diastereoselektiven Herstellung von bicyclischen Aminosäuren entwickelt [4]. Wir beschreiben hier einen einfachen und in guten Ausbeuten ablaufenden Syntheseweg, auf dem die Titelverbindung 2a in diastereomerenreiner Form erhalten wird.



Nach Hauptmann et al. setzt sich 2-Chlor-1-cyclopenten-1-carbaldehyd 3 [5] mit Sarcosinethylester 4a zu dem Pyrrolderivat 5a um [6].

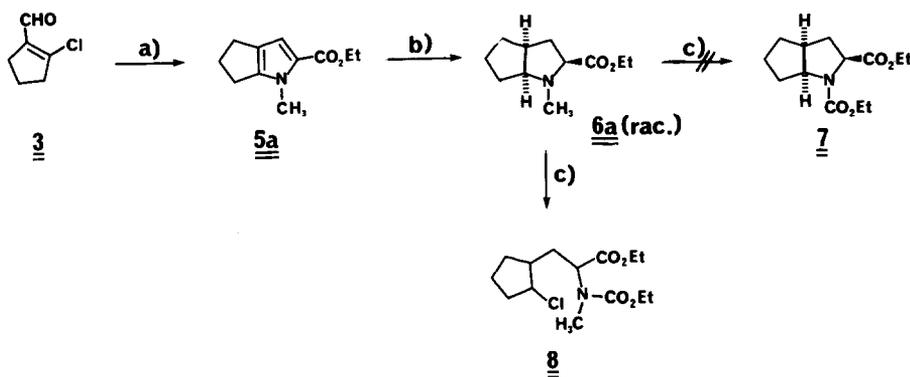
Hydrierung mit Rhodium auf Aktivkohle (5 %) als Katalysator in Ethanol mit 3 % konz. Schwefelsäure bei 10 bar H₂-Druck liefert ausschließlich das cis-endo-Produkt 6a in 98 % Ausbeute.

Die Konfigurationszuordnung wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bei 270 MHz vorgenommen; weitere Isomere waren nicht nachweisbar [7b,c]. Beim Versuch

der Abspaltung der Methylgruppe unter üblichen Bedingungen mit Chlorameisensäureethylester [8] entstand überraschenderweise ganz überwiegend nicht das gewünschte Carbamat 7, sondern die ringgeöffnete Verbindung 8 (60 % Ausbeute) [7f] (Schema 1).

Der Angriff des Chloridions am sekundären C-1 ist offenbar, vermutlich aufgrund der Ringspannung des Bicyclus, gegenüber dem Angriff an der Methylgruppe kinetisch begünstigt.

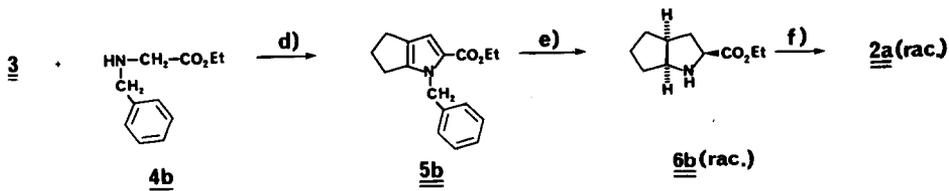
Schema 1



a) $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (4a), 100°C , 20 min; b) Rh/C (5 %), H_2 (10 bar) EtOH (abs.)/ H_2SO_4 , 30°C , 24 Std; c) ClCO_2Et , Toluol, Rückfluß, 15 Std.

Dieses Problem konnten wir umgehen, indem wir anstelle des Sarcosinethylesters den aus Chloressigsäureethylester und Benzylamin leicht zugänglichen N-Benzylglycinester 4b [9] mit dem Chloraldehyd 3 umsetzten (Schema 2).

Schema 2



d) Et_3N , 120°C , 5 min; e) Pd/C (10 %); H_2 (50 bar), 30°C , 24 Std., EtOH/ H_2SO_4 ; f) 5 N HCl, Rückfluß, 5 Std.

Das Pyrrol 5b (Schmp. 44 - 47°C) entsteht hierbei in 47 % Ausbeute [7a]. Bei der Hydrierung mit Pd/C (10 %) in Ethanol (3 % konz. H₂SO₄) bei 50 bar H₂-Druck (30°C, 24 Std.) wird die Benzylschutzgruppe bei gleichzeitiger Hydrierung des Pyrrolrings abgespalten; man erhält 6b in 58 % Ausbeute [7d]. Hydrolyse des Ethylesters mit 5 N HCl führt zu racemischem 2a als Hydrochlorid (Schmp. 200 - 209°C) [7e,c].

Literatur und Anmerkungen

- [1] Herrn Prof. Rolf Sammet zum 65. Geburtstag gewidmet.
- [2] W. Linz, J.-Z. Xiang, R.H.A. Becker, B.A. Schölkens, Th. Unger, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 324 (Suppl.) (1983) R 34; R.H.A. Becker, B.A. Schölkens, Th. Unger, W. Linz, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 324 (Suppl.) (1983) R 42, B.A. Schölkens, R.H.A. Becker, Th. Unger, W. Linz, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 324 (Suppl.) (1983) R 42; Th. Unger, B.A. Schölkens, D. Ganten, R.E. Lang, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 324 (Suppl.) (1983) R 43; P.U. Witte, M. Metzger, R. Irmisch, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 324 (Suppl.) (1983) R 75; R.H. Becker, B.A. Schölkens, Th. Unger, J.-Z. Xiang, W. Linz, Z. Cardiol. 72 (Suppl. 2) (1983), 60
- [3] V. Teetz, R. Geiger, R. Henning, H. Urbach, Arzneim.-Forsch. 34 (II)(1984), 1399; V. Teetz, H. Gaul, R. Geiger, Tetrahedron Lett. 1984, 4479
- [4] R. Henning, H. Urbach, Tetrahedron Lett. 1983, 5339, 5343
- [5] W. Ziegenbein, W. Lang, Chem. Ber. 93 (1960) 2743
- [6] S. Hauptmann, J. Weisflog, J. Prakt. Chem. 314 (1972) 353; S. Hauptmann, M. Weißenfels, M. Scholz, E.-M. Werner, H.-J. Köhler, J. Weisflog, Tetrahedron Lett. 1968, 1317
- [7] ¹H-NMRSpektren von ausgewählten Verbindungen:
 a) 5b (CDCl₃, 60 MHz): δ = 1.26 (t; CH₃), 2.2 - 2.8 (m, 6H; 3CH₂), 4.18 (q; O-CH₂), 5.48 (s; N-CH₂), 6.78 (s; Pyrrol-H), 6.9 - 7.5 (m; C₆H₅)
 b) 6a (CDCl₃, 270 MHz): δ = 1.26 (t; CH₃), 1.30 - 1.81 (m, 7H; 3 CH₂ u. C₄-H), 2.19 - 2.31 (m, C₄-H überlappend mit s 2.30; N-CH₂), 2.44 - 2.60 (m, C₅-H), 2.78 (dd, J₁ = 6Hz, J₂ = 8Hz; C₁-H), 2.92 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 12 Hz; C₃-H), 4.17 (q, OCH₂)

- [7] c) Die Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit authentischem Material, das nach [3a] hergestellt worden war. Bei diesem Material wurde die Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse gesichert [3a].
- d) 6b (CDCl₃, 270 MHz): δ = 1.25 (t; CH₃), 1.32 - 1.7 (m; 3CH₂ u. C₄-H), 1.82 (br. s, 1H; NH), 2.32 (ddd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 12 Hz, J₃ = 8 Hz; C₄-H), 2.57 (m; C₅-H), 3.59 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 10 Hz; C₃-H), 3.63 (m; C₁-H), 4.17 (q, OCH₂)
- e) 2a·HCl (DMSO-d₆, 270 MHz): δ = 1.4 - 1.8 (m; 3CH₂), 1.9 - 2.0 (m, 1H; C₄-H), 2.45 (ddd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 12 Hz, J₃ = 3 Hz; C₄-H), 2.82 (m, C₅-H), 3.95 (m; C₁-H), 4.25 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 11 Hz; C₃-H)
- f) 8 (CDCl₃, 270 MHz): δ = 1.27 (t; 2CH₃), 1.6 - 2.1 (m, 6H; 3CH₂), 2.15 - 2.3 (m, 1H; CH), 2.85 + 2.89 (2s, 3H; N-CH₃), 3.75 (q, J = 7.3 Hz, 1H; CH-Cl), 4.2 - 4.35 (m; 2OCH₂), 4.65 + 4.91 (2dd, J₁ = 4 Hz, J₂ = 12.5 Hz, 1H; CH-N)

Die Verdoppelung einiger Signale beruht auf dem Vorliegen von Rotameren des Carbamats im Verhältnis 1.9 : 1.

- [8] P. Pfäffli, H. Hauth, Helv. chim. Acta 56 (1973) 347; G. Kraiss, K. Nador, Tetrahedron Lett. 1971, 57
- [9] A.J. Tomisek, J. Am. Chem. Soc. 71 (1949), 1138

(Received in Germany 18 January 1985)