

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2382/94

(51) Int.Cl.⁶ : **C07C 59/48**
C07C 51/347

(22) Anmeldetag: 22.12.1994

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1996

(45) Ausgabetag: 25. 9.1996

(56) Entgegenhaltungen:

AT 317188B EP 0280285A2

(73) Patentinhaber:

CHEMIE LINZ GMBH
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

HACKL KURT A. DIPL.ING. DR.TECHN.
LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).
SUMMER GERALD
LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-HYDROXY-4-PHENYLBUTTERSÄURE

(57) Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure durch katalytische Hydrierung von 2-Hydroxy-4-oxo-4-phenylbuttersäure in einem polaren, protischen Verdünnungsmittel bei 0 bis 50° C.

AT 401 513 B

2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure findet hauptsächlich, wie beispielsweise aus EP-0 280 285 bekannt, als Precursor in der Synthese von verschiedenen blutdrucksenkenden Wirkstoffen vom Typ der Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren (ACE-Hemmer) wie etwa Enalapril, Ramipril, Delapril u.a., Verwendung.

Die Herstellung von 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure erfolgt praktisch ausschließlich durch Reduktion von 2-Oxo-4-phenylbuttersäure z.B. mittels Wasserstoff oder Borhydriden.

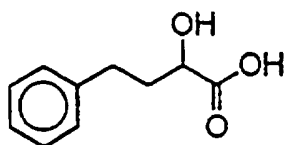
Die Nachteile bei diesem Verfahren sind jedoch der hohe Preis des Eduktes und nicht zufriedenstellende Ausbeuten, sodaß das Verfahren unwirtschaftlich ist, sowie die Verwendung von Borhydriden als Reduktionsmittel, deren Handhabung mit Problemen verbunden ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es demnach ein Verfahren zu finden, das die Herstellung von 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure auf wirtschaftlichem Weg mit hohen Ausbeuten und unter Vermeidung von schlecht handhabbaren Reagentien gewährleistet. Diese Aufgabe konnte unerwarteterweise durch ein Verfahren ausgehend von 2-Hydroxy-4-oxo-4-phenylbuttersäure (Benzoylmilchsäure) gelöst werden.

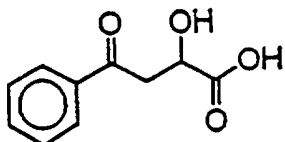
Die Hydrierung von anderen Benzoylderivaten zu Benzylderivaten ist aus der Literatur bekannt. So wird beispielsweise (*S,S*)-*N*-(1-Ethoxycarbonyl-3-oxo-3-phenylpropyl)-alaninbenzylester durch katalytische Hydrierung zu (*S,S*)-*N*-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanin reduziert (Tetrahedron Letters, Vol. 25, No. 11, pp 1113 - 1143; 1984). Um die Durchführbarkeit dieser Reduktion sowie aller bisher bekannten Reduktionen von Benzoylderivaten zu gewährleisten, ist es notwendig, die Reaktion in Anwesenheit einer Mineralsäure, wie etwa Schwefelsäure, Salzsäure oder Phosphorsäure durchzuführen.

Unerwarteterweise wurde nun gefunden, daß die Reduktion von 2-Hydroxy-4-oxo-4-phenylbuttersäure ohne Zusatz einer Mineralsäure zu 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure in hohen Ausbeuten und mit hoher Reinheit führt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure der Formel,



30 das dadurch gekennzeichnet ist, daß 2-Hydroxy-4-oxo-4-phenylbuttersäure der Formel



40 in einem polaren, protischen Verdünnungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von 0° bis 50° C in Gegenwart eines Hydrierkatalysators mittels Wasserstoff zu der Verbindung der Formel I hydriert wird, die anschließend isoliert und gegebenenfalls gereinigt wird.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren wird 2-Hydroxy-4-Oxo-4-phenylbuttersäure (Benzoylmilchsäure) katalytisch zu 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure (HPB) hydriert. Die Hydrierung erfolgt dabei in einem polaren, protischen Verdünnungsmittel. Als polares, protisches Verdünnungsmittel eignen sich beispielsweise Carbonsäuren, wie etwa Essigsäure oder Propionsäure, sowie Wasser oder Alkohole, wie etwa Methanol oder Ethanol, mit einem geringen Zusatz an Carbonsäure oder sauren Ionenaustauschern. Bevorzugt wird eine Carbonsäure, besonders bevorzugt Essigsäure als Verdünnungsmittel eingesetzt.

Als Hydrierkatalysator kommen alle für Hydrierungen üblicherweise eingesetzte Katalysatoren, die wie üblich mit oder ohne Trägermaterial eingesetzt werden können, in Frage. Dies sind beispielsweise Edelmetallkatalysatoren, wie etwa Platin, Palladium, Übergangsmetalle wie Nickel, Kobalt, Rhodium, Ruthenium, sowie deren Oxide oder Mischungen solcher Metalle oder der Metalloxide. Die oben angeführten Metalle können dabei durch Schwermetalle, wie Blei oder Wismut partiell vergiftet sein.

Als Träger eignet sich beispielsweise Kohle bzw. Aktivkohle, Aluminiumoxid, Erdalkalimetallcarbonate, Silikagel oder Kieselgur. Vorzugsweise wird Platin oder Palladium, besonders bevorzugt Palladium auf Aktivkohle als Katalysator eingesetzt.

Im allgemeinen werden pro g Benzoylmilchsäure etwa 0,5 mg bis 10 mg Katalysator verwendet. Da die optimale Menge des Katalysators von seiner Effektivität abhängt, kann es von Vorteil sein, größere oder

kleinere Katalysatormengen einzusetzen. Der optimale Katalysator und die optimale Katalysatormenge können leicht durch einfache Vorversuche mit verschiedenen Mengen von Katalysatoren bekannter Spezifität ermittelt werden.

Der Wasserstoff wird wie üblich in die Reaktionsmischung eingebracht, vorteilhafterweise wird der Wasserstoff auf die Reaktionsmischung, bestehend aus Benzoylmilchsäure, Verdünnungsmittel und Hydrierkatalysator aufgedrückt. Dabei wird ein Wasserstoffdruck von bevorzugt 1 bis 40 bar, besonders bevorzugt von 1 bis 8 bar eingestellt. Die erfindungsgemäße Hydrierung der Benzoylmilchsäure wird bei Temperaturen von etwa 0° bis etwa 50° C, bevorzugt etwa zwischen 20° bis 30° C durchgeführt. Dabei bildet sich HPB der Formel I in hohen Ausbeuten. Die Reaktion wird mit Hilfe geeigneter Methoden, bevorzugt mittels Dünnschichtchromatographie, verfolgt. Nach beendeter Reaktion kann HPB aus dem Reaktionsgemisch nach Entfernen des Katalysators durch Abdampfen des Verdünnungsmittels isoliert und gegebenenfalls mit Hilfe üblicher Methoden, wie Extraktion, Chromatographie, Umkristallisation, gereinigt werden. HPB wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in Form eines Enantiomergemisches erhalten, das gegebenenfalls durch übliche Methoden, etwa durch Salzbildung, durch Zusatz von Bakterien oder auf enzymatischem Wege, getrennt werden kann.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird somit 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure ohne Zusatz von Mineralsäuren, wie etwa Schwefelsäure, auf einfachen und kostengünstigen Weg in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten.

20 Beispiel:

25,0 g trockene Benzoylmilchsäure wurden in 500 ml Essigsäure p.a. gelöst und mit 2,5 g Palladium auf Aktivkohle (10 % w/w) versetzt. Anschließend wurde die Lösung in einen 1 l - Haage-Autoklav gefüllt und die Hydrierung unter Rühren bei 25° C und 4 bar Wasserstoffdruck durchgeführt.

Der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch (Kieselgel; Aceton : Toluol : Eisessig : Wasser = 50 : 40 : 15 : 10) verfolgt; nach 10 Stunden war die Reaktion laut DC beendet.

Der Katalysator wurde sodann von der Hydrierlösung abfiltriert und Essigsäure bei 50° C im Vakuum abrotiert, worauf ein gelblicher Feststoff erhalten wurde.

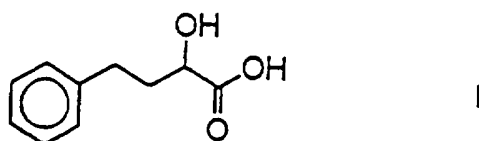
Die Auswaage betrug 22,1 g (= 95,3 % der Theorie). Die Identität und Reinheit wurde durch Vergleich mit NMR- und DC-Daten von (R)-2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure überprüft; wobei die Werte der beiden Substanzen übereinstimmten. 20,0 g des Rohproduktes wurden zur Umkristallisation in 300 ml Toluol p.a. gelöst, 4 Stunden bei 25° C gerührt und über Nacht im Kühlschrank gefällt. Das ausgefallene Produkt wurde mit Toluol nachgewaschen und im Vakuum bei 40° C getrocknet.

Die Ausbeute betrug 16,75 g (= 83,75 %) weißes Pulver.

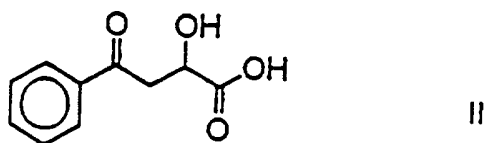
Fp : 103 - 105° C

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure der Formel,



dadurch gekennzeichnet, daß 2-Hydroxy-4-oxo-4-phenylbuttersäure der Formel



in einem polaren, protischen Verdünnungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von 0° bis 50° C in Gegenwart eines Hydrierkatalysators mittels Wasserstoff zu der Verbindung der Formel I hydriert wird, die anschließend isoliert und gegebenenfalls gereinigt wird.

AT 401 513 B

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als polares, protisches Verdünnungsmittel Essigsäure verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrierung bei 20° bis 30° C durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrierung bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 40 bar durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrierung bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 8 bar durchgeführt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Hydrierkatalysator Platin oder Palladium verwendet wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Hydrierkatalysator Palladium auf Aktivkohle verwendet wird.