

Brevet N°

8 5 7 5

du 13 novembre 1981

Titre délivré :

18 FEV. 1982

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite : DEGUSSA Aktiengesellschaft, Weissfrauen-
strasse 9, 6000 FRANKFURT/MAIN (République Fédérale d'Allemagne) (1)
représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en (2)
qualité de mandataire

15 dépose(nt) ce treize novembre 1980 quatre vingt et un (3)
à heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
" Neues Verfahren zur Herstellung von cycloaliphatischen
Keto- und Hydroxyaminen. "

2. la délégation de pouvoir, datée de Frankfurt/Main le 15.09.1981
3. la description en langue allemande de l'invention en deux exemplaires;
4. / planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le 13 novembre 1981

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
- Jürgen ENGEL, Cranachstrasse 25, 8755 ALZENAU (République
Fédérale d'Allemagne) (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet déposée(s) en (7) République Fédérale d'Allemagne
le 17 novembre 1980 sous le No. P 30 43 350.2 (8)

au nom de la déposante (9)
élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, boulevard Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à mois. (11)

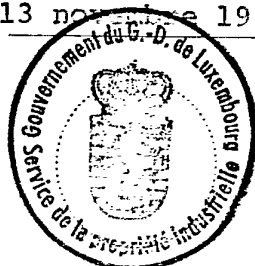
Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

13 novembre 1981

à 15 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

BEANSPRUCHUNG DER PRIORITÄT

der Patent/~~GbM.~~ - Anmeldung

In: DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Vom: 17. November 1980

PATENTANMELDUNG

in

Luxemburg

Anmelder: DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT

Betr.: " Neues Verfahren zur Herstellung von cycloaliphatischen
Keto- und Hydroxyaminen."

Der Text enthält :
eine Beschreibung von Seite 4 bis 1
gefolgt von Patentansprüchen
Seite 1 bis 3

1 D e g u s s a Aktiengesellschaft
 Weißfrauenstraße 9, 6000 Frankfurt/Main

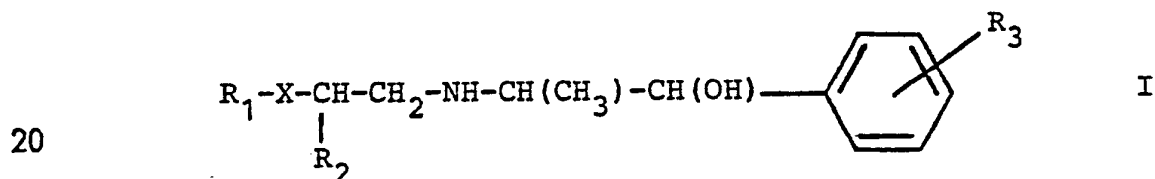
5

Neues Verfahren zur Herstellung von cycloaliphatischen
Keto- und Hydroxyaminen

10

Ansprüche:

15 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
 allgemeinen Formel



25

30

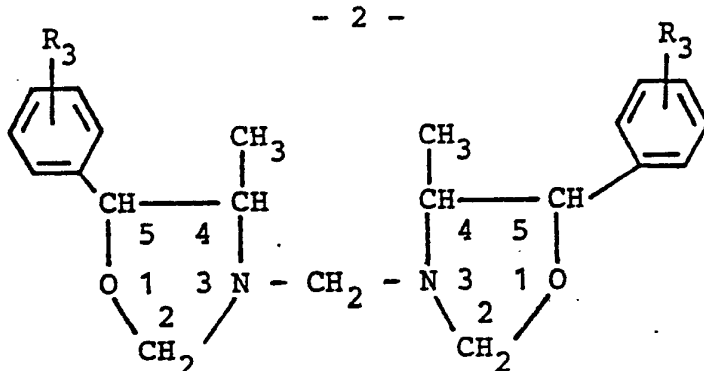
worin X die Gruppe >CO oder >CH(OH) , R_2 Wasserstoff oder eine $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylgruppe und R_3 Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe ist und R_1 den Adamantylrest oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ -Cycloalkylrest bedeutet, wobei dieser $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ -Cycloalkylrest auch durch eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe oder ein Halogenatom substituiert sein kann und deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein N,N'-Methylen-bis-oxazolidin der Formel II

35

...

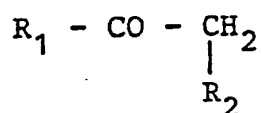
1

5



10

worin R_3 die angegebenen Bedeutungen hat mit einem Keton der Formel III



III

15

20

worin R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben in Gegenwart einer Säure oder saurer Ionenaustauscher umgesetzt und gegebenenfalls in den erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R_1 eine Doppelbindung enthält und/oder X die CO-Gruppe bedeutet, gegebenenfalls diese Doppelbindung und/oder diese >CO-Gruppe reduziert.

25

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin R_2 und R_3 Wasserstoff bedeuten und R_1 ein gesättigter oder einfach ungesättigter C_6 - C_8 -Cycloalkylrest ist.

30

35

...

1 3. Verfahren nach einem oder mehreren der vorange-
 gangenen Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß man die Verfahrensprodukte in die Salze über-
5 führt.

 4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorange-
 gangenen Ansprüche,
10 dadurch gekennzeichnet,
 daß die Ausgangsverbindungen Schutzgruppen ent-
 halten und diese Schutzgruppen während oder nach
 der Verfahrensreaktion abgespalten werden.

15

...

20

25

30

35

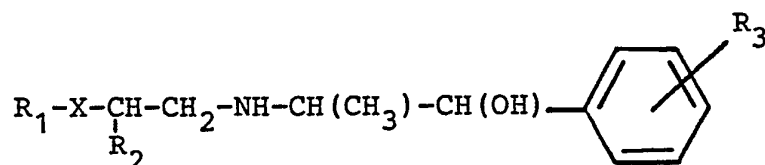
1 D e g u s s a Aktiengesellschaft
Weißfrauenstraße 9, 6000 Frankfurt/Main

5 Neues Verfahren zur Herstellung von cycloaliphatischen
Keto- und Hydroxyaminen

10 Beschreibung:

Durch die DE-OS 29 19 495 sind verschiedene Ver-
fahren zur Herstellung von Verbindungen der allge-
meinen Formel

15

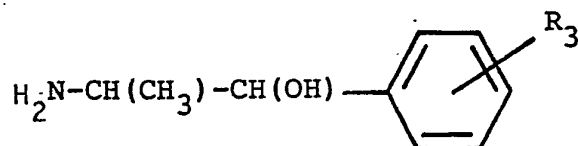


20

worin X die Gruppe CO oder CH(OH), R₂ Wasserstoff
oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe und R₃ Wasserstoff oder
eine Hydroxygruppe ist und R₁ den Adamantylrest oder
einen gesättigten oder einfach ungesättigten C₃-C₁₆-
Cycloalkylrest bedeutet, wobei dieser C₃-C₁₆-Cyclo-
alkylrest auch durch eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder ein
Halogenatom substituiert sein kann und deren Salzen
bekannt. Das wichtigste dieser Verfahren besteht da-
rin, daß man ein Amin der allgemeinen Formel

25

30

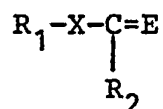


worin R₃ die angegebenen Bedeutungen hat mit einer

35

...

1 Verbindung der allgemeinen Formel



5

umsetzt, wobei X, R₁ und R₂ die angegebenen Bedeutungen haben und E eine Methylengruppe oder ein Wasserstoffatom und die Gruppe -CH₂-NR_aR_b ist und R_a und R_b niedrigmolekulare Alkylreste sind, die auch zu
10 einem Ring geschlossen sein können oder wobei E auch zwei Wasserstoffatome bedeuten kann, wenn X die CO-Gruppe ist und in Gegenwart von Formaldehyd oder eines formaldehydliefernden Stoffes gearbeitet wird und gegebenenfalls in den erhaltenen Verbindungen eine isolierte Doppelbindung und/oder eine CO-Gruppe reduziert.
15 Die anderen in der DE-OS 29 19 495 angegebenen Verfahren sind umständlicher und kommen für die technische Herstellung praktisch nicht in Betracht.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren stellt einen neuen Weg für die Herstellung von Verbindungen der Formel I dar; es liefert beispielsweise bessere Ausbeuten und ist einfacher durchzuführen.

25

In der Formel I ist R₂ vorzugsweise eine C₁-C₄-Alkylgruppe, insbesondere Methyl oder Äthyl. Der gesättigte oder ungesättigte C₃-C₁₆-Cycloalkylrest besteht vorzugsweise aus 3 bis 12 C-Atomen, insbesondere 3 bis
30 8 C-Atomen. Falls dieser Cycloalkylrest substituiert ist, dann handelt es sich vorzugsweise um einen oder zwei gleiche beziehungsweise verschiedene Substituenten wie Methyl, Äthyl, Chlor, Brom und/oder Fluor.

35

Das erfindungsgemäße Verfahren erfolgt beispielsweise durch Umsetzung von 1 Mol einer Verbindung der Formel II mit 2 - 3 Mol, insbesondere 2,3 - 2,5 Mol eines

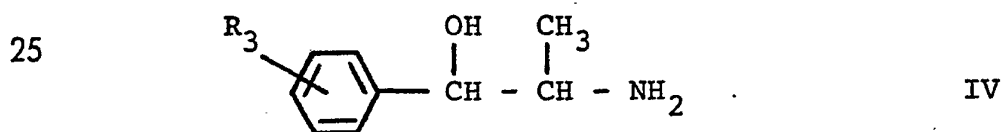
...

- 1 Ketons der Formel $R_1\text{-CO-CR}_2\text{H}_2$ in Gegenwart einer Säure in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20 bis 150° C.
- 5 Das Verfahren wird im allgemeinen in einem inerten Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmittel bei Temperaturen zwischen 5 und 250° C, vorzugsweise 20 und 150° C, insbesondere zwischen 40° C und 90° C durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Betracht:
- 10 Niedere aliphatische Alkohole (Ethanol, Methanol, Isopropanol, Propanol), gesättigte alicyclische und cyclische Ether (Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether), niedere aliphatische Ketone (Aceton), niedere aliphatische Kohlenwasserstoffe oder Halogenkohlenwasserstoffe (Chloroform, 1,2-Dichlorethan), aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Xylol, Toluol), Eisessig, Wasser beziehungsweise Mischungen dieser Mittel).
- 15 Die Reaktionslösung muß auf jeden Fall sauer gestellt werden, vorzugsweise durch Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure. Jedoch können hierzu auch organische Säuren und saure Ionenaustauscher verwendet werden. Als organische Säuren kommen beispielsweise in Frage: Gesättigte und einfach ungesättigte $C_1\text{-C}_4$ -aliphatische Mono- und Dicarbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure; aromatische Carbonsäuren wie Benzoesäure, $C_1\text{-C}_4$ -Alkylbenzoesäuren oder aliphatische beziehungsweise aromatische Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure (zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure). Es können auch Mischungen dieser Säuren verwendet werden. Als saure Ionenaustauscher kommen zum Beispiel solche in Betracht, die in dem Buch von K. Dorfner, Ionenaustauscher, Verlag De. Gruyter, 3. Auflage, 1970, in Band 1 des Werkes
- 20
- 25
- 30
- 35

1 Ionenaustauscher von E. Helfferich, Verlag Chemie,
1959 oder in Römpps Chemie Lexikon Band 3, Seiten
1616 - 1618 (1976) erwähnt sind. Im einzelnen handelt
es sich zum Beispiel um organische Ionenaustauscher,
5 deren aktive, das heißt, ionenbildende Gruppe die
Carboxylgruppe oder eine organische saure Gruppe wie
zum Beispiel die Sulfonsäuregruppe (SO_3H) oder Phosphor-
säuregruppe ist, während das hochmolekulare Gerüst
(Matrix) aus einem Kunstharz (Acrylharz, Polystyrolharz,
10 Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisat, Styrol-Acrylsäure-
Copolymerisat, Divinylbenzol-Polymerisat, Vinylbenzol-
Polymerisat, Kondensationsprodukte aus Phenol und
Formaldehyd) besteht. Weiterhin kommen in Betracht:
saure Cellulose-, Stärke- und Dextran-Ionenaustauscher,
15 Kohle-Ionenaustauscher (aus sulfonierten hochmolekularen
Humuskohlen) sowie saure anorganische Ionenaustauscher
wie Zeolithe und Aluminiumsilikate.

Der pH-Wert der Reaktionslösung beziehungsweise der
Reaktionsmischung soll zwischen 1 - 6, vorzugsweise
20 2 - 3 liegen.

Die Ausgangsstoffe der Formel II können beispiels-
weise dadurch erhalten werden, daß man ein Phenyl-
äthylamin der allgemeinen Formel



mit Formaldehyd, der auch in Form eines üblichen
Formaldehyd liefernden Stoffes eingesetzt werden
30 kann, umgesetzt. Diese Umsetzung erfolgt in einem
Lösungs- oder Suspensionsmittel bei Temperaturen
zwischen 20 und 180° C, insbesondere zwischen 30° C
und 150° C. Als Lösungs- beziehungsweise Suspensions-
mittel kommen in Betracht: Wasser, niedere gesättigte
35 aliphatische C_1 - C_6 -Alkohole, niedere aliphatische ge-
sättigte Ether mit Alkylresten aus 1 - 5 C-Atomen,

1 aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Methyl-
benzole (Toluol), Dimethylbenzole (Xylol). Im allge-
meinen arbeitet man bei Siedetemperatur des verwendeten
Lösungsmittels. Das bei der Reaktion entstehende Wasser
5 kann beispielsweise durch Zugabe von Trocknungsmitteln
wie Natriumsulfat, Kaliumcarbonat, Kaliumchlorid,
Molekularsieben (zum Beispiel Typ 4A) oder durch azeo-
trope Destillation (zum Beispiel bei Verwendung aro-
matischer Kohlenwasserstoffe als Lösungsmittel) ent-
10 fernt werden.
Das Verfahren muß unter Ausschluß von Säuren durchge-
führt werden, da die Verfahrensprodukte säurelabil sind.

15 Im allgemeinen verwendet man pro 1 Mol Phenyläthylamin
der Formel IV 1,5 - 5 Mol Formaldehyd. Vorzugsweise ver-
wendet man 3 Mol Formaldehyd beziehungsweise das
Äquivalent eines Formaldehyd liefernden Stoffes pro
2 Mol Phenyläthylamin der Formel IV. Als Formaldehyd
liefernde Stoffe kommen beispielsweise in Frage:
20 Polyformaldehyd, Paraformaldehyd. Bei der Verwendung
von Formaldehyd liefernden Stoffen, bei denen der
Formaldehyd im sauren Medium freigesetzt wird, sollte
die Formaldehydfreisetzung der eigentlichen Reaktion
vorgeschaltet und überflüssige Säure vorsichtig neu-
25 tralisiert werden, damit die gewünschten dimeren Oxa-
zolidine nicht dem sauren Milieu ausgesetzt sind.

Beispielsweise kann das N,N'-Methylen-bis-(4-methyl-
5-phenyl-oxazolidin) wie folgt erhalten werden:
30 400 g (2,6 Mol) ℓ -Norephedrin-Base werden in 800 ml
Wasser in der Hitze gelöst und 330 g 35%ige wässrige
Formalinlösung tropfenweise zugesetzt. Die Reaktions-
mischung wird 4 Stunden im siedenden Wasserbad erwärmt.
Anschließend wird mehrmals mit Methylenchlorid extra-

35

...

1 hiert, mit K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel im
Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wird aus Diisopropyläther umkristallisiert.

Ausbeute: 423 g (94,5%)

5 F.: 98 - 99°C.

Die Herstellung dieser Verbindung kann auch in folgender
abgeänderter Weise erfolgen:

10 10 g (0,066 Mol) ℓ -Norephedrin-Base, 4 g (0,132 Mol)
Paraformaldehyd, 6,6 g Natriumsulfat wasserfrei,
werden in 100 ml getrocknetem Xylol suspendiert
und unter Rühren 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt.
Die anorganischen Bestandteile werden abfiltriert,
das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt und das feste
15 Rohprodukt aus Diisopropyläther umkristallisiert.
Ausbeute: 6,1 g = 55 %
F.: 98 - 99° C.

20 10 g (0,066 Mol) ℓ -Norephedrin-Base, 4 g (0,132 Mol)
Paraformaldehyd, werden in 150 ml Xylol suspendiert
und im Wasserabscheider für 5 Stunden unter Rück-
fluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum ein-
geengt und der feste Rückstand aus Diisopropyläther
umkristallisiert.
25 Ausbeute: 7,6 g = 68 %
F.: 100° C.

...

30

35

1 Ausgangsstoffe der Formel II, worin R_3 eine Hydroxy-
gruppe bedeutet, können eine übliche Schutzgruppe ent-
halten, die nach der Umsetzung abgespalten wird. Es
handelt sich hierbei insbesondere um Reste, die durch
5 Hydrolyse in nicht saurem Medium leicht abspaltbar
sind und gegebenenfalls bereits während der Reaktion
abgespalten werden. Falls solche Schutzgruppen bei der
Verfahrensreaktion nicht abgespalten werden, erfolgt
eine Abspaltung nach der Reaktion. Häufig enthalten
10 die Ausgangsverbindungen aufgrund ihrer Herstellung
bereits derartige Schutzgruppen.
Bei diesen Schutzgruppen handelt es sich beispiels-
weise um leicht solvolytisch abspaltbare Acylgruppen.
Die solvolytisch abspaltbaren Schutzgruppen werden
15 beispielsweise durch Verseifung mittels basischer Sub-
stanzen (Pottasche, Soda, wässrige Alkalilösungen,
alkoholische Alkalilösungen, wässriges NH_3) bei Tem-
peraturen zwischen 10 und 150° C, insbesondere 20 -
100° C, abgespalten. Als Lösungs- beziehungsweise
20 Suspensionsmittel hierfür kommen beispielsweise in
Betracht: Wasser, niedere aliphatische Alkohole,
cyclische Ether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran,
aliphatische Ether, Dimethylformamid und so weiter
sowie Mischungen dieser Mittel.
25 Beispiele für hydrolytisch abspaltbare Reste sind:
Trifluoracetylrest, Phthalylrest, Tritylrest, p-Toluol-
sulfonylrest und ähnliche sowie niedere Alkanoylreste
wie Acetylrest, Formylrest, tert.-Butyloxycarbonylrest
und ähnliche. Auch die Carbalkoxygruppe (zum Beispiel
30 niedrigmolekulare) kommt in Frage.

...

- 1 Die sich als Gegebenenfalls-Reaktion anschließende
Reduktion der Ketogruppe von Verbindungen, worin X die
Gruppe >CO bedeutet zu Verbindungen, worin X die Gruppe
5 >CHOH ist, sowie die Reduktion einer Doppelbindung
des Restes R_1 wird im allgemeinen durch katalytische
Hydrierung durchgeführt. Als Katalysatoren kommen bei-
spielsweise die üblichen feinverteilten Metallkata-
lysatoren wie Edelmetallkatalysatoren zum Beispiel
10 Raney-Nickel, Platin oder insbesondere Palladium in
Frage. Das Verfahren kann bei normalen Temperaturen
oder erhöhten Temperaturen durchgeführt werden. Zweck-
mäßig arbeitet man in einem Temperaturbereich von etwa
40 bis 200° C, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck
15 (1 - 100, insbesondere 1 - 50 bar). Enthält die
phenolische Hydroxylgruppe die Benzylschutzgruppe,
so wird diese bei der katalytischen Hydrierung gleich-
zeitig abgespalten, wenn zum Beispiel ein Palladium-
katalysator verwendet wird.
- 20 Die Reduktion der Ketogruppe ist jedoch auf andere
Weise ebenfalls möglich, beispielsweise mittels
komplexen Metallhydriden (zum Beispiel Lithiumalu-
miniumhydrid, Natriumborhydrid, Cyanoborhydrid, Lithium-
tri-tert.-butoxy-aluminiumhydrid) oder mittels
25 Aluminiumalkoholaten nach Meerwein und Ponndorf (zum
Beispiel mittels Aluminiumisopropylat) bei Temperaturen
zwischen 0 - 150° C, insbesondere 20 - 100° C. Als
Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmittel für diese
Reaktion kommen beispielsweise in Betracht: Niedere
30 aliphatische Alkohole, Dioxan, Tetrahydrofuran, Wasser
oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol
sowie Gemische dieser Mittel.
Eine selektive Reduktion einer Doppelbindung des
Restes R_1 ist beispielsweise unter schonenden Be-
35 dingungen durch Hydrierung in Gegenwart von Edelmetall-

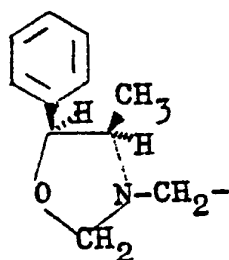
...

1 katalysatoren (Pd, Pt) oder Raney-Nickel möglich.

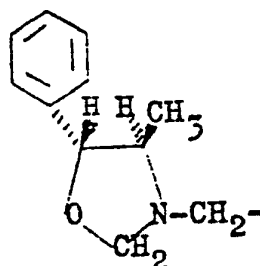
Das verwendete Ausgangsamin der Formel IV kann der
 diastereomeren Reihe des Ephedrins (Erythro-Reihe)
 5 oder des Pseudoephedrins angehören. Es können sowohl
 die reinen Enantiomeren als auch die entsprechenden
 Racemate eingesetzt werden. Dementsprechend werden
 Bis-Oxazolidine der Formel II erhalten, die entweder
 der Erythro-Reihe oder der Threo-Reihe angehören.
 10 Die Bis-Oxazolidine der beiden Reihen unterscheiden sich
 in der Stellung von CH_3 -Gruppe und Phenylring. Die Lage
 der beiden Substituenten geht aus den beiden unten-
 stehenden Stereoformeln hervor:

15

20



erythro



threo (pseudo)

25

30

35

Je nachdem, ob man von entsprechenden reinen Enantiomeren
 oder Racematen der Ausgangsstoffe IV ausgeht, erhält
 man die Bis-Oxazolidine der Formel II ebenfalls in
 Form der reinen Enantiomeren oder der Racemate. Bei
 der Spaltung der Bis-Oxazolidine unter sauren Be-
 dingungen werden die Asymmetriezentren nicht berührt,
 so daß diese unter Erhaltung der jeweils vorliegenden
 Konfiguration erfolgt.

Diejenigen Verfahrensprodukte der Formel I sowie auch
 die Ausgangs-Bis-oxazolidine der Formel II, die als
 Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise,

...

1 zum Beispiel mittels einer optisch aktiven Säure unter
schonenden Bedingungen bei tiefen Temperaturen in die
optisch aktiven Isomeren gespalten werden.
Es ist natürlich auch möglich, von vornherein optisch
5 aktive beziehungsweise auch diastereomere Ausgangs-
stoffe einzusetzen, wobei dann als Endprodukt I eine ent-
sprechende reine optisch aktive Form beziehungsweise
diastereomere Konfiguration erhalten wird. Beispiels-
weise handelt es sich um Verbindungen der Norephedrin-
10 Konfiguration (Erythro-Reihe) und der Pseudonorephedrin-
Konfiguration (Threo-Reihe). Es können auch diastereo-
mere Racemate auftreten, da in den hergestellten Ver-
bindungen zwei oder mehr asymmetrische Kohlenstoff-
atome vorhanden sind. Trennung ist auf üblichem Weg,
15 zum Beispiel durch Umkristallisieren möglich.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen
erhält man die Endstoffe der Formel I in freier Form
oder in Form ihrer Salze. Die Salze der Endstoffe
20 können in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit
Alkali oder Ionenaustauschern, wieder in die Basen
übergeführt werden. Von den letzteren lassen sich
durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen
Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von
25 therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, Salze
gewinnen. Als solche Säuren seien beispielsweise
genannt: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure,
Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, or-
ganische Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren der ali-
30 phatischen, alicyclischen, aromatischen oder hetero-
cyclischen Reihe sowie Sulfonsäuren. Beispiele hierfür
sind: Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-,
Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-,
Fumar-, Hydroxymalein- oder Benztraubensäure; Phenyl-
35 essig-, Benzoe-, p-Amino-benzoe-, Anthranil-, p-
Hydroxy-benzoe-, Salicyl- oder p-Amino-salicylsäure,

...

1 Embonsäure, Methansulfon-, Äthansulfon-, Hydroxy-
äthansulfon-, Äthylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-,
Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanil-
säure oder auch 8-Chlor-theophyllin.

5

...

10

15

20

25

30

35

1 Beispiel 1

5 Die Reaktionsmischung aus 16,92 g (0,05 Mol) ℓ -N,N'-
Methylen-bis-(4-methyl-5-phenyl-oxazolidin) (herge-
stellt aus ℓ -Norephedrin), 15,14 g (0,12 Mol) Acetyl-
cyclohexan, 35 ml Isopropanol und 19 ml 5,1n iso-
propanolischer Salzsäure wird 6 Stunden unter Rühren
10 und Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird über
Nacht bei Raumtemperatur belassen. Das auskristallisier-
te Produkt wird abgenutscht und mit 5 ml Isopropanol und
20 ml Aceton gewaschen. Man erhält beispielsweise
32,58 g (67 % der Theorie) ℓ - $\underline{3}$ -Hydroxy-3-phenyl-
propyl-(2) $\underline{7}$ - $\underline{3}$ -cyclohexyl-3-oxo-propyl $\underline{7}$ -amin-hydro-
15 chlorid.
F.: 219 - 221° C.

20

25

30

35