



**NORGE**

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 167199

(51) Int. Cl.<sup>8</sup> C 07 C 213/02, 215/10

(21) Patentsøknad nr. **871227**  
(22) Inngivelsesdag 24.03.87  
(24) Løpedag 24.03.87  
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.**  
Frankfurter Strasse 250,  
DW-6100 Darmstadt,  
DE

(83)

(86) Internasjonal søknad nr. -  
(86) Internasjonal inngivelsesdag -  
(85) Videreføringssdag -  
(41) Ailment tilgjengelig fra 28.09.87  
(44) Utlegningsdag 08.07.91

(72) Oppfinner **ERNST FELDER, Darmstadt,  
MICHAEL RÖMER, Darmstadt,  
HANS BARDONNER, Darmstadt,  
HARTMUT HARTNER, Darmstadt,  
WOLFGANG FRUHSTÖRFER, Darmstadt,  
DE**

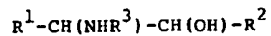
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 25.03.86, DE, nr 3609978.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING  
AV HYDROXYAMINER.**

(57) Sammendrag

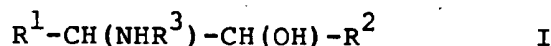
Hydroxyaminer av formel I



hvor  $R^1$  og  $R^2$  uavhengig av hverandre  
betegner H,  $CH_2OH$  og  $R^3$  H,  $C_1-C_4$  alkyl,  
 $C_1-C_4$  hydroxyalkyl kan lett erholdes i  
høye utbytter fra de tilsvarende oxoform-  
bindelser med aminer over de tilsvarende  
ketiminer og reduksjon av disse.

(56) Anførte publikasjoner BRD (DE) patent nr. 2547654  
J.Am.Chem.Soc., 75, 1953, s.4337-8.

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av hydroxyaminer av formel



hvor  $R^1$  og  $R^2$  enten begge betegner  $CH_2OH$ , eller hvor én av  $R^1$  og  $R^2$  også kan betegne H og hvor  $R^3$  betegner H,  $C_1-C_4$  alkyl,  $C_1-C_4$  hydroxyalkyl.

Hydroxyaminer av formel I utgjør verdifulle mellomprodukter for fremstilling av legemiddelvirkestoffer.

Således anvendes eksempelvis 2-amino-1,3-propandiol ("Serinol") for fremstilling av røntgenkontrastmidlet "Jopamidol" [N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl]-2,4,6-trijod-5-lactamido-isofthalamid.

Et flertall av fremstillingsmetoder for hydroxyaminer av formel I er kjent. Således kan disse forbindelser fremstilles ved reduksjon av tilsvarende nitro- eller oximino-derivater av aminosyrer eller deres ester, eller av oximino-dicarboxylsyreestere. Også omsetning av formaldehyd med egnede monohydroxyaminer i nærvær av bestemte mikroorganismer, eller ved sulfatering av glycerol og etterfølgende ammonolyse er kjent.

Ved siden av hydrogeneringsmetoder er det i EP-O 025 083 beskrevet en fremstilling ut fra det cancerogene epiklorhydrin.

De beskrevne syntesemetoder utviser imidlertid en rekke ulemper. Enten er utbyttene utilfredsstillende eller så er utgangsmaterialet kostbart eller bare tilgjengelig på omstendelig måte eller påvirker sterkt helsen, eller det dannes biprodukter, eksempelvis salter som vanskelig eller bare med store kostnader kan fjernes.

I DE-28 29 916 er det beskrevet en fremgangsmåte for fremstilling av 2-amino-1,3-propandiol ved hydrogenering av dihydroxyaceton i nærvær av ammoniakk og et reduksjonsmiddel.

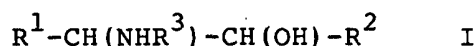
Denne fremgangsmåte gir imidlertid bare ved laboratorieforsøk i liten målestokk akseptable utbytter på ca. 60% av det teoretiske. Ved større reaksjonssatser egnet for industriell produksjon faller det oppnåelige utbytte på kvaliteten av produktet sterkt på grunn av en betraktelig bipro-

- duktdannelse. Enn videre kan den anvendte katalysator på grunn av en aktivitetsnedsettende innvirkning av det dannede biprodukt praktisk talt ikke anvendes på nytt.

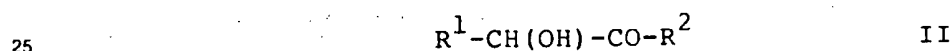
Målet ved foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en ny fremgangsmåte for fremstilling av I som ikke eller bare i liten grad er beheftet med ulempene ved de kjente metoder. Denne oppgave løses ved tilveiebringelsen av den nye fremgangsmåte.

Det er funnet at hydroxyaminer av formel I fordelaktig kan erholdes ved omsetning av en oxoforbindelse med et amin til et ketimin og etterfølgende behandling med reduksjonsmiddel. Utbyttene ved denne fremgangsmåte er glimrende, og opparbeidelsen er enkel, da ingen eller bare svært små mengder biprodukter dannes.

Gjenstand for oppfinnelsen er således en fremgangsmåte for fremstilling av hydroxyaminer av formel I



hvor  $R^1$  og  $R^2$  enten begge betegner  $CH_2OH$ , eller hvor én av  $R^1$  og  $R^2$  også kan betegne H og hvor  $R^3$  betegner H,  $C_1-C_4$ -alkyl,  $C_1-C_4$ -hydroxyalkyl, kjennetegnet ved at en oxoforbindelse av formel II



hvor  $R^1$  og  $R^2$  har den for formel I angitte betydning, omsettes med et amin  $R^3-NH_2$ , hvor  $R^3$  har den for formel I angitte betydning, under dannelse av et intermediat, og at intermediatet deretter reduseres med hydrogen under tilstedeværelse av en metallkatalysator ved et trykk på 50-150 bar og ved en temperatur på 40-90 °C.

Overraskende utviser den nye, to-trinns fremgangsmåte med dens lengre reaksjonstider i sammenligning med én-trinnsmetode ifølge DE-28 29 916 nærmest ingen biprodukt-dannelse og dermed vesentlig bedre utbytter og høyere renhet

av hydroxyaminet av formel I.

Som reduksjonsmiddel anvendes fortrinnsvis hydrogen i nærvær av en metallkatalysator. Som metaller er nikkell og enn videre kobolt og edelmetaller slik som platina, rhodium, palladium eller ruthenium, foretrukne. Nikkel- og kobolt-katalysatorer anvendes hensiktsmessig i form av Raney-metaller, edelmetallkatalysatorene i form av bærer-katalysatorer (eksempelvis platina, rhodium eller palladium på carbon, kalsiumcarbonat, aluminiumoxyd eller strontiumcarbonat) i form av oxyder (eksempelvis platina- eller palladium-oxyd) eller i finfordelt form, (f.eks. platina-mohr). Mengden av den anvendte katalysator ligger mellom 1 og 100 vekt%, beregnet på utgangsmateriale av formel II.

Aminet av formel  $R^3-NH_2$  kan anvendes i reaksjonen i flytende- eller gassformig form, eller oppløst i et inert løsningsmiddel, hensiktsmessig i overskudd. Som løsningsmiddel er alkoholer slik som metanol, ethanol eller isopropanol foretrukne, og enn videre egner seg eksempelvis vann, etherer slik som tetrahydrofuran eller dioxan, eller blandinger av disse løsningsmidler. Det arbeides hensiktsmessig ved trykk mellom 1 og 300, fortrinnsvis mellom 50 og 150 bar, og ved temperaturer mellom 0 og  $200^{\circ}$ , fortrinnsvis mellom 40 og  $90^{\circ}C$ . En tilsetning av ammoniumsalter, f.eks. ammoniumklorid eller -acetat kan være fordelaktig, og hensiktsmessig anvendes 0,1 til 1,5 mol, beregnet pr. mol utgangsmateriale av formel II.

Opparbeidelsen er ved den nye fremgangsmåte meget enkel: katalysatoren filtreres fra, den erholdte base I inn-dampes og renses ved destillasjon eller ved krystallisasjon av en av dets salter. Den avfiltrerte katalysator kan uten aktivitetstap anvendes på nytt.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes således en meget fordelaktig fremgangsmåte for enkel fremstilling av hydroxyaminer av formel I i høye utbytter, i særdeleshet for fremstilling av 2-amino-1,3-propandioll, fra carbonylforbindelser av formel II og aminer av formel  $R^3-NH_2$ .

#### Eksempel 1

I en 1200 liters apparatur ble innført 103,6 kg di-

167199

4

hydroxyaceton og 230 ml methanol, og blandingen ble avkjølt til +10°C. Ved en indre temperatur på maksimalt 20°C ble 55 kg flytende ammoniakk innført, hvorved dihydroxyaceton gikk i oppløsning. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved rom-  
5 temperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt 100 kg fuktig Raney-nikkel-katalysator og apparaturen ble påtrykket en nitrogenatmosfære på 100 bar. Etter 40 minutters omrøring ved 70°C var hydrogeneringen fullført. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles og katalysatoren ble fjernet ved filtrering.  
10 Filtratet ble inndampet under redusert trykk til et residuum, og det ble beholdt 105 kg uren "Serinol" (innhold etter GC: 99%; 99% av teoretisk).

For rensing ble produktet overført i oxalat med oxalsyredihydrat. Utbytte 136,5 kg (87,2% av teoretisk), smeltepunkt: 193-195°.  
15

#### Eksempel 2

Man gikk frem analogt med eksempel 1 men brukte som utgangsmateriale imidlertid en tilsvarende ekvivalent av  
20 erythrose. Det ble beholdt en blanding av 2-desoxy-2-aminothreitol og 2-desoxy-2-aminoerythritol i et totalutbytte på 89,4% av teoretisk.

#### Eksempel 3

25 Fra glycerolaldehyd og ammoniakk i vann ble analogt med eksempel 1 det tilsvarende ketimin beholdt. Etter tilsetning av 10 vekt%, beregnet på mengden av glycerolaldehyd, av en 10% palladium/aktivcarbon-katalysator ble reaksjonsblandingen hydrogenert ved 50°C og 65 bar. Reaksjonsblandingen ble filtrert, inndampet og destillert, hvorved 1-amino-  
30 2,3-propandiol ble beholdt i et utbytte på 94,5% av teoretisk.

#### Eksempel 4

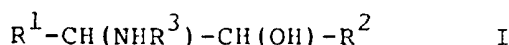
En blanding av 170 kg dihydroxyaceton, 138 kg ethanolamin og 1400 liter methanol ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur.  
35

Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt 150 kg Raney-nikkel og hydrogenert i 2 timer under et hydrogentrykk på 100 bar ved 40° inntil hydrogenopptaket stanset.

Katalysatoren ble filtrert fra, filtratet ble inn-dampet under redusert trykk og residuet ble underkastet destillasjon. Ved 152 - 157°/0,001 mm gikk 2-[(2-hydroxyethyl)-amino]-1,3-propandiol over (224 kg; 88% av teoretisk).

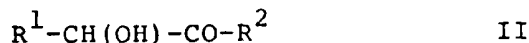
### P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av hydroxyaminer av formel I



hvor  $R^1$  og  $R^2$  enten begge betegner  $CH_2OH$ , eller hvor én av  $R^1$  og  $R^2$  også kan betegne H og hvor  $R^3$  betegner H,  $C_1-C_4$  alkyl,  $C_1-C_4$  hydroxyalkyl,

k a r a k t e r i s e r t v e d at en oxoforbindelse av formel II



hvor  $R^1$  og  $R^2$  har den for formel I angitte betydning, omsettes med et amin  $R^3-NH_2$ , hvor  $R^3$  har den for formel I angitte betydning, under dannelse av et intermediat, og at intermediatet deretter reduseres med hydrogen under tilstedeværelse av en metallkatalysator ved et trykk på 50-150 bar og ved en temperatur på 40-90 °C.

2. Fremgangsmåte for fremstilling av 2-amino-1,3-propan-diol ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at 1,3-dihydroxyaceton omsettes med ammoniakk til et intermediat som deretter behandles med hydrogen under tilstedeværelse av en metallkatalysator.