

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 496 A7



Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 205/37

DEUTSCHES PATENTAMT

(21) DD C 07 C / 318 458 7 (22) 29.07.88 (45) 17.10.90

(71) siehe (73)

(72) Niegel, Harald, Dr. Di. -Chem.; Meyer, Hans-Peter, Dipl.-Ing.-Ök.; Eckhardt, Walter; Nauwald, Gunter, Dipl.-Chem.; Roch, Harry; Wandschuh, Klaus, DD

(73) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, Radebeul, 8122, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von einem 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-chlor-propan

(55) 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-chlor-propan; p-Nitrophenol; Epichlorhydrin; Phosphorsäure; nichtionogenes Tensid; pharmazeutisches Zwischenprodukt

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-chlor-propan, einem Zwischenprodukt der Arzneimittelsynthese. Erfindungsgemäß wird ein gezieltes, nebenproduktfreies Verfahren durchgeführt, indem man p-Nitrophenol-Natrium in wässrigem Medium in Gegenwart eines nichtionogenen Tensides und Phosphorsäure bei einem pH-Wert von 7 bis 7,5 mit überschüssigem Epichlorhydrin umsetzt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von reinem 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-chlor-propan der Formel I durch Umsetzung von p-Nitrophenol-Natrium und Epichlorhydrin in wäßrigem Medium, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in Wasser suspendiertes p-Nitrophenol-Natrium mit einem nichtionogenen Tensid und mit Phosphorsäure behandelt, dieses Gemisch mit überschüssigem Epichlorhydrin umsetzt und anschließend aufarbeitet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man p-Nitrophenol-Natrium mit Wasser im Verhältnis 1:2 bis 1:5 anmischet.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein nichtionogenes Tensid in Mengen von 0,01 bis 1%, bezogen auf das zum Einsatz gelangte Wasser, zugibt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als nichtionogene Tenside oxethylierte Alkylphenole mit 7 bis 12 Mol Ethylenoxid einsetzt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das suspendierte p-Nitrophenol-Natrium durch Zugabe von Phosphorsäure im Verhältnis 1:0,3 auf einen pH-Wert von 7 bis 7,5 einstellt.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das vorbehandelte Gemisch mit Epichlorhydrin im Verhältnis 1:2 bis 1:3, bezogen auf das Ausgangsprodukt, umsetzt.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das nach Abtrennen der wäßrigen sowie der organischen Phase erhaltene Zielprodukt aus einem niederen aliphatischen Alkohol in kristallisierter Form isoliert.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von reinem 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-chlor-propan der Formel I. Die Verbindung I ist ein wichtiges Zwischenprodukt für die Darstellung des β -Rezeptorenblockers Talinolol.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die Umsetzung von Phenol bzw. Phenolderivaten mit Epichlorhydrin wird ausführlich in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band VI/3, Seiten 80 ff. beschrieben. Darin wird angeführt, daß 3-Chlor-1-aryloxypropanole-2 in reiner Form erhalten werden, wenn man das Phenol in neutralem oder saurem Medium in Gegenwart von Bortrifluorid oder Zinn(IV)chlorid umsetzt. Diese Umsetzung bedingt jedoch, daß in wasserfreien Medien gearbeitet wird. Dagegen führt die Umsetzung mit den Natriumsalzen bzw. in Gegenwart von katalytischen Mengen Natronlauge stets zu Gemischen oder dem 1,3-Diphenoxy-propanol-2 (Glycerin-1,3-diphenyl-ether), der sich in zunehmendem Maße bilden soll, je höher der Anteil an Natronlauge ist.

Aus Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, 4. Auflage, Band 10, Seiten 563 ff. ist weiterhin bekannt, daß Umsetzungen von Phenolen mit Epichlorhydrin in sauren Medien stets die Gefahr von unkontrollierbaren Reaktionen in sich bergen und es zu Havarien kommen kann. Ganz besonders immer dann, wenn größere Mengen Epichlorhydrin zum Einsatz gelangen.

Weiterhin ist aber auch das J. Amer. Chem. Soc., Band 69 (1946), Seiten 885 und 1808, bekannt, daß die Reaktionszeiten im sauren Bereich sich um ein Vielfaches verlängern und durch die lange Reaktionszeit stets unerwünschte Nebenprodukte entstehen.

Für technische Verfahren eignen sich demzufolge diese Varianten nicht.

Das Arbeiten in wasserfreien Medien birgt dazu stets die Gefahr in sich, p-Nitrophenol thermisch hoch zu belasten, was wiederum zu spontanen Reaktionen führen kann.

Die Umsetzung von p-Nitrophenol-Natrium nach den Angaben aus Pharmazie 30, 633 (1975) in wäßriger Suspension mit einem 3,3molaren Überschuß an Epichlorhydrin führt dagegen stets zu Gemischen aus Verbindung I und dem korrespondierenden Epoxyether. Eine Reindarstellung nach dieser Variante kann nicht erzielt werden. Darüber hinaus beträgt die Umsetzung, trotz hohen Überschusses an Epichlorhydrin, nur etwa 70 bis 75%, was ökonomisch gesehen sehr unrentabel ist. Das dabei erhaltene Produkt besteht zu etwa $\frac{3}{4}$ aus der gewünschten Verbindung I und zu $\frac{1}{4}$ aus dem Epoxyether der Formel II. Das letzte $\frac{1}{4}$ beinhaltet die Verbindungen der Formeln III (zu etwa 15%) und IV (zu etwa 10%).

Die Verbindungen III und IV stören in erheblichem Umfang den Fortgang der Synthese und können auf Grund ihrer chemisch ähnlichen Eigenschaften nur mit großem Aufwand und hohen Kosten abgetrennt werden.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Auffindung eines Verfahrens zur Herstellung der Verbindung der Formel I in hoher Ausbeute und Reinheit.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, in einer gezielten Umsetzung bei Eliminierung störender Nebenprodukte 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-chlor-propan der Formel I in verbesserter Ausbeute, Qualität und unter sicheren Bedingungen herzustellen.

Es ist gefunden worden, daß man die Verbindung der Formel I in reiner Form und frei von störenden Nebenprodukten der Formeln III und IV erhalten kann, indem man p-Nitrophenol-Natrium in wäßrigem Medium bestimmter Verdünnung mit einem nichtionogenen Tensid und Phosphorsäure in einem genau vorgegebenen Verhältnis behandelt. Das so zu erzeugende Gemisch wird auf einen pH-Wert von 7 bis 7,5 gebracht und verrührt. Zu diesem Gemisch gibt man Epichlorhydrin im Überschuß und kocht 1 bis 3 Stunden am Rückfluß, trennt danach das Wasser von der organischen Phase ab und destilliert überschüssiges Epichlorhydrin ab. Zurück bleibt 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-chlor-propan der Formel I.

Dieses kann ggf. in einem niederen aliphatischen Alkohol aufgenommen und in sehr reiner Form kristallisiert werden. Erfindungsgemäß verfährt man dabei so, daß man p-Nitrophenol-Natrium mit Wasser in einem Verhältnis von 1:2 bis 1:5 anmischt und dazu ein nichtionogenes Tensid, vorzugsweise oxethyliertes Alkylphenol mit einem Oxethylierungsgrad von 7 bis 12, in Mengen von 0,01 bis 1%, bezogen auf die zum Einsatz kommende Wassermenge, gibt.

Nun tropft man unter Rühren Phosphorsäure im Verhältnis zum p-Nitrophenol-Natrium wie 0,3:1 zur Einstellung eines pH-Wertes von 7 bis 7,5 zu und verrührt das Gemisch etwa 15 bis 30 Minuten.

Danach versetzt man das so hergestellte Gemisch mit Epichlorhydrin in einem 2- bis 3fachen Überschuß, bezogen auf das Ausgangsprodukt, und kocht 1 bis 3 Stunden am Rückfluß. Das Gemisch entfärbt sich langsam und bereits nach 1 bis 1,5 Stunden hat sich der Hauptanteil zu der gewünschten Verbindung I umgesetzt.

Nach 3 Stunden wird die wäßrige Phase abgetrennt, die organische Phase im Vakuum destilliert. Der Rückstand besteht aus der gewünschten Verbindung I, die in hoher Ausbeute und Reinheit anfällt.

Ausführungsbeispiel

81 kg p-Nitrophenol-Natrium werden in 200 ml Wasser angemischt. Dazu gibt man 1 kg eines mit 9 Mol Ethylenoxid oxethylierten Nonylphenols und tropft unter ständigem Rühren 14,5 l 65%ige Phosphorsäure zu und verrührt das Gemisch 30 Minuten, wobei ständig gekühlt werden muß. Danach gibt man 95 kg Epichlorhydrin zu und kocht das Gemisch 2 bis 3 Stunden am Rückfluß, wobei die charakteristische grüngelbe Farbe vollständig verschwindet. Das Gemisch wird auf 40 bis 50°C abgekühlt, die obere wäßrig-salzhaltige Phase abgetrennt. Die zurückbleibende organische Phase wird im Vakuum destilliert, bis zu einer maximalen Kessellinnentemperatur von 100 bis 105°C. Zurück bleibt das 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-chlor-propan als dickflüssiges Öl, das sich langsam verfestigt.

Ausbeute 107 kg Verbindung I \triangleq 92% der Theorie.

Analytische Kontrolle:

	C	H	N	Cl
ber.	46,65	4,35	6,05	15,31
gef.	46,59	4,30	6,04	15,30

DC: Laufmittel Aceton, Ethanol, Cyclohexan
10 1,0 6

98,5% Verbindung der Formel I

1,0% Verbindung der Formel III

0,5% Verbindung der Formel IV

