

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 499 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 217/20
C 07 C 213/04

DEUTSCHES PATENTAMT

(21) DD C 07 C / 318 460 1

(22) 29.07.88

(45) 17.10.90

(71) siehe (73)

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

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

(54) **Verbessertes Verfahren zur Herstellung von 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert-butylamino-propan bzw. seiner Salze**

(55) 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert-butylamino-propan; p-Nitrophenol; Epichlorhydrin; tert-Butylamin; nichtionogenes Tensid; Amidierung; pharmazeutisches Zwischenprodukt

(57) Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert-butylamino-propan, einem Zwischenprodukt der Arzneimittelsynthese. Erfindungsgemäß wird ein auf neutralen pH-Wert eingestelltes p-Nitrophenol in wäßrigem Medium mit überschüssigen Epichlorhydrin in Gegenwart eines nichtionogenen Tensides und danach mit einer Base umgesetzt und die gebildete Epoxyverbindung mit tert-Butylamin zur Reaktion gebracht. Die Ausfällung als Salz erfolgt mit einer wasserfreien bzw. wasserarmen Säure in Gegenwart eines nichtionogenen Tensides.

Patentansprüche:

1. Verbessertes Verfahren zur Herstellung von 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert-butylamino-propan bzw. seiner Salze der Formeln Ia bzw. Ib durch Umsetzung von p-Nitrophenol-Natrium in wäßrigem Medium mittels Epichlorhydrin und tert-Butylamin und Ausfällen mittels isopropanolischer Salzsäure, **dadurch gekennzeichnet**, daß man auf einen pH-Wert von 7 bis 7,5 eingestelltes p-Nitrophenol-Natrium in wäßrigem Medium mit überschüssigem Epichlorhydrin in Gegenwart eines nichtionogenen Tensides und anschließend mit einer basischen Substanz reagieren läßt, die gebildete Epoxyverbindung mit tert-Butylamin umsetzt und das Zielprodukt in Gegenwart eines nichtionogenen Tensides in bekannter Weise ausfällt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man p-Nitrophenol-Natrium mit Wasser in einem Verhältnis 1:2 bis 1:5 anmischt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Mischung mit einer Säure, vorzugsweise Phosphorsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure oder Oxalsäure, einstellt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung mit der zwei- bis dreifachen Menge Epichlorhydrin, bezogen auf das Ausgangsprodukt, durchführt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umwandlung zur Epoxyverbindung in einem Wasser-Alkohol-Gemisch (1:2) mittels 0,5 bis 1 Teil (bezogen auf die Wassermenge) einer Base oder einem Alkalicarbonat durchführt.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Epoxyverbindung in einem Alkohol im Verhältnis 1:2 bis 1:4 aufnimmt und mit ein- bis zweifacher Molmenge tert-Butylamin umsetzt.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein mit 7 bis 12 Mol Ethylenoxid oxethyliertes Alkylphenol in Mengen von 0,01 bis 1%, bezogen auf die Lösungsmittelmenge, zugebt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Epoxy- und Amidbildung in einem niederen aliphatischen Alkohol der Kettenlänge C = 1 bis 5, vorteilhaft in Isopropanol, vornimmt.

Hierzu 2 Seiten Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert-butylamino-propan der Formel Ia bzw. seiner Salze der Formel Ib. Die Verbindungen sind wichtige Vorprodukte für das Pharmakon Talinolol.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus Pharmazie 30, 633 (1975) ist die Synthese der Verbindung I bekannt. Dabei geht man unter anderem von p-Nitrophenol-Natrium aus und setzt dieses in Gegenwart von Wasser und Epichlorhydrin zu einem Gemisch um, bestehend aus 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-chlor-propan der Formel II und 1-(4-Nitrophenoxy)-2,3-epoxy-propan der Formel III. Die Zusammensetzung des Gemisches beträgt etwa 60% Verbindung II und 30% Verbindung III. 10% verteilen sich auf die Verbindungen der Formeln IV und V, die sich besonders störend auf einen gleichmäßigen Verlauf der weiteren Schritte und auf die Qualität auswirken.

Die Verbindungen II und III in reiner und von störenden Nebenprodukten freier Form können nach dieser Variante nicht erhalten werden.

Darüber hinaus entsteht NaCl, was ebenfalls unerwünscht im Zielprodukt ist.

Die Variante aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band VI/3, Seiten 80 ff. ergibt keine Besserung, da ein großtechnisches Verfahren im sauren Medium in Gegenwart von BF_3 bzw. SnCl_4 unökonomisch ist und die Gefahr in sich birgt, explosionsartig zu verlaufen. Nähere Erläuterungen dazu finden sich in Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, 4. Auflage, Band 10, Seiten 563 ff., insbesondere Seite 571.

Die Überführung von so erzeugtem II in die Verbindung III mittels Natronlauge ergibt wiederum ein mit der Verbindung Formel VI verunreinigtes III, das auf Grund der chemisch ähnlichen Eigenschaften schlecht bzw. nur mit sehr großem Aufwand und mit Verlusten zu reinigen ist.

Die Umsetzung des Gemisches, bestehend aus den Verbindungen II, III, IV, V und VI mit tert-Butylamin verläuft in diesem Fall ebenfalls uneinheitlich und sehr langsam. Die Verbindung II und tert-Butylamin reagieren in alkoholischer Lösung nur mit sehr großen Überschüssen und dann immer noch sehr langsam. Vollständig wird diese Reaktion bei Reaktionszeiten über 10 Stunden. Dazu benötigt man 2 Mol Amin für 1 Mol der Verbindung II, da stets Salzsäure entsteht, die ein Amin zur Neutralisation bringt und damit inaktiviert. Die Verbindung III benötigt lediglich 1 Mol Amin pro Mol III, da das Amin an die

Epoxidgruppe addiert wird. Diese Reaktion verläuft nahezu augenblicklich und ist bei Vorliegen der reinen Verbindung III selektiv und schnell. Die Verunreinigungen nach Formel V und VI ergeben mit tert-Butylamin Folgeprodukte und verstärken damit nur die Probleme zur qualitätsgerechten Produktion.

Die Isolation der Verbindung Ia erfolgt vorteilhaft in der Form der Verbindung Ib. Dazu wird die Verbindung Ia mit isopropanolischer Salzsäure gefällt. Wasserhaltige Säuren wie etwa wäßrige Salzsäure minimieren stark die Ausbeute, da die Verbindung Ib gut wasserlöslich ist. Die Anwendung anderer wasserfreier Säuren ergibt stets Produkte von schlechter Qualität.

Eine Beschleunigung der Amidierungsreaktion, ausgehend von der Verbindung II, kann nach C 1929 Band I, Seite 1967 bewirkt werden, wenn zu diesem Gemisch tertiäre Amine oder Carbonate zugegeben werden. Dieses führt in unserem Fall zur stärkeren Bildung von Verbindung VI.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Auffindung eines verbesserten und technisch sicheren Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen Ia bzw. Ib in hoher Ausbeute und Reinheit.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert-butylamino-propan der Formel Ia bzw. seine Salze der Formel Ib bei definierter Verfahrensführung in hoher Ausbeute und Qualität herzustellen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird die Aufgabe gelöst, indem man p-Nitrophenol-Natrium mit Wasser im Verhältnis 1:2 bis 1:5 anschlämmt. Dazu gibt man 0,01 bis 1% eines nichtionogenen Tensides, bezogen auf die zum Einsatz gelangte Lösungsmittelmenge, vorzugsweise eines mit 7 bis 12 Mol Ethylenoxid oxethylierten Alkylphenols, verrührt und stellt mit einer Säure, vorzugsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure oder Oxalsäure, einen pH-Wert von 7 bis 7,5 ein. Zu diesem Gemisch gibt man die 2- bis 3fache Menge Epichlorhydrin und kocht das Gemisch 1 bis 3 Stunden, bis die charakteristische grüngelbe Farbe verschwunden ist. Danach trennt man bei 50 bis 60°C die wäßrige Phase ab und destilliert die organische Phase im Vakuum. Zurück bleibt je nach pH-Wert und Säurewahl ein Gemisch der Verbindungen II und III. Dieses Gemisch wird vorteilhaft in ein- bis zweifacher Menge (bezogen auf p-Nitrophenol-Natrium) eines niederen aliphatischen Alkoholes der Kettenlänge C = 1 bis 5, beispielsweise in Isopropanol, gelöst. Dazu gibt man nochmals die Hälfte der bereits eingesetzten Menge an Wasser sowie eine basisch wirkende Substanz, wie z. B. eine Base oder Alkalikarbonat, in 0,5 bis 1 Teil (bezogen auf die Wassermenge) und rührt das Gemisch 0,5 Stunden bei 60 bis 70°C. Ein leichter Temperaturanstieg um 10°C signalisiert den Verlauf der Epoxidringbildung.

Danach trennt man die wäßrige Phase ab und versetzt die organische Phase mit einem niederen aliphatischen Alkohol der Kettenlänge C = 1 bis 5, vorteilhaft mit Isopropanol, bis zu einem Verdünnungsverhältnis von 1:2 bis 1:4, gibt anschließend die ein- bis zweifache Molmenge tert-Butylamin (bezogen auf die Epoxyverbindung) zu und kocht 1 bis 3 Stunden am Rückfluß. Danach wird überschüssiges tert-Butylamin als azeotropes Gemisch mit Isopropanol bzw. dem eingesetzten Alkohol abdestilliert.

Das zurückbleibende Gemisch der Verbindung Ia mit dem Alkohol kann unter Kühlen kristallisiert und Ia isoliert werden. Die weitaus günstigere Variante besteht jedoch im Fällen mit einer wasserfreien bzw. wasserarmen Säure, vorzugsweise mit isopropanolischer Salzsäure oder Schwefelsäure, in Gegenwart eines wie oben beschriebenen nichtionogenen Tensides. Erfindungsgemäß verfährt man dabei so, daß man der alkoholischen Lösung das Tensid in Mengen von 0,01 bis 1%, bezogen auf die Lösungsmittelmenge, zugibt und die Säure in der Hitze bei 50 bis 70°C zutropfen läßt.

Es entsteht die Verbindung Ib in einer grobkristallinen Form, die nach dem Abkühlen abgesaugt werden kann. Die so erhaltene Verbindung Ib ist frei von Nebenprodukten und entsteht in sehr hoher Ausbeute.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

320 kg p-Nitrophenol-Natrium werden mit 850 l Wasser angemischt. Dazu gibt man 5 kg eines mit 9 Mol Ethylenoxid oxethylierten Nonylphenols und rührt 15 bis 30 Minuten.

Danach stellt man mit Salzsäure einen pH-Wert von 7 bis 7,5 ein und verrührt nochmals 0,5 Stunde. Nun werden 370 kg Epichlorhydrin zugegeben und 2 bis 3 Stunden am Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen auf 40 bis 50°C wird die wäßrige Phase abgetrennt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Zurück bleibt ein Gemisch der Verbindungen II und III. Dieses Gemisch wird in 350 l Isopropanol aufgenommen, mit 150 l Wasser versetzt und bei 50 bis 60°C mit 75 l Natronlauge versetzt.

Die Temperatur steigt dabei auf 60 bis 70°C an, man rührt 30 Minuten und trennt die wäßrige Phase ab. Die organische Phase wird mit 650 l Isopropanol und 150 kg tert-Butylamin versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht.

Im Anschluß wird überschüssiges tert-Butylamin mit Isopropanol abdestilliert und wieder in 1000 l Isopropanol aufgenommen.

Nun versetzt man dieses Gemisch bei 50 bis 60°C wieder mit 3kg eines mit 9 Mol Ethylenoxid oxethylierten Nonylphenols und stellt mit isopropanolischer Salzsäure einen pH-Wert von 7 bis 6,5 ein, rührt kalt und saugt ab.

Ausbeute: 585kg 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert-butylamino-propan \times HCl \cong 96,5%

Fp: 188 bis 190°C

Analytische Kontrolle:

DC-Laufmittel: Aceton, Ethanol, Cyclohexan, NH₄OH
16 1,5 9 1

100% Verbindung Ib

Kein NaCl, kein tert-Butylaminohydrochlorid

Beispiel 2

320kg p-Nitrophenol-Natrium werden mit 900l Wasser angeschlämmt. Dazu gibt man 5kg mit 9 Mol Ethylenoxid oxethyliertes Nonylphenol und verrührt das Gemisch.

Nun stellt man mit konz. Phosphorsäure einen pH-Wert von 7 ein und rührt nochmals 30 Minuten nach.

Nun gibt man 380kg Epichlorhydrin zu und kocht 3 Stunden am Rückfluß. Danach kühlt man auf 50 bis 60°C ab und trennt die wäßrige Phase ab.

Die organische Phase wird im Vakuum destilliert bis maximal 100 bis 105°C Innentemperatur. Den Rückstand, bestehend aus der Verbindung II, nimmt man in 300l Isopropanol auf. Dazu gibt man 100l Wasser, erwärmt auf 50°C und gibt 60kg Soda hinzu, wobei die Temperatur auf 70°C ansteigt. Man rührt 1 Stunde nach und trennt die wäßrige Phase durch Zugabe von 30l Natronlauge ab.

Die organische Phase füllt man auf insgesamt 1000l Isopropanol auf, gibt 150kg tert.-Butylamin langsam zu und kocht 2 Stunden am Rückfluß.

Im Anschluß daran destilliert man tert.-Butylamin/Isopropanol im Vakuum ab und nimmt die Verbindung Ia in 800l Isopropanol auf.

Nun gibt man 3kg eines mit 9 Mol Ethylenoxid oxethylierten Nonylphenols zu und fällt mit konz. Schwefelsäure bis zum pH-Wert 6 die Verbindung Ib aus.

Ausbeute: 704kg 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert-butylamino-propan \times H₂SO₄ \cong 96,8%

Fp: 315–321°C (Zersetzung)

Analytische Kontrolle:

DC-Laufmittel: Aceton, Ethanol, Cyclohexan, NH₄OH
16 1,5 9 1

100% Verbindung Ib, keine Nebenprodukte



