

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Patent beschränkt
aufrechterhalten nach
§ 12 Abs. 3 ErstrG

(12) **PATENTSCHRIFT**
(11) **DD 285 343 B5**

(51) I. t. Cl.⁵: C 07 C 217/34
C 07 C 213/10
C 07 C 233/18
C 07 C 231/20
C 07 D 263/14
C 07 B 57/00

DEUTSCHES PATENTAMT

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Aufrechterhaltung kann Einspruch eingelegt werden

(21) Aktenzeichen:	(22) Anmeldetag:	(44) Veröff.-tag der DD-Patentschrift:	(45) Veröff.-tag der Aufrechterhaltung:
DD C 07 C / 330 092 0	29. 06. 89	12. 12. 90	29. 07. 93

(30) Unionspriorität:

(72) Erfinder: Lehmann, Dieter, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Eckardt, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Faust, Gottfried, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Fiedler, Werner, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Pöpel, Werner, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE

(73) Patentinhaber: Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Meißner Str. 35, 01445 Radebeul, DE

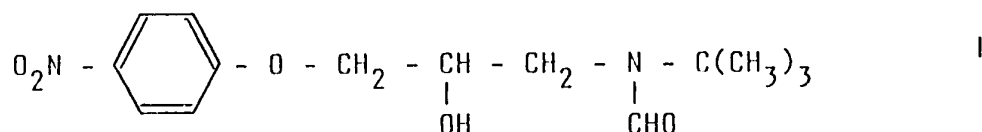
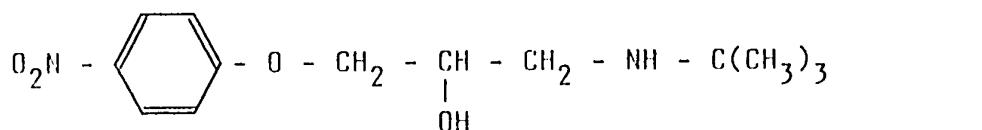
(54) Verfahren zur Herstellung der reinen Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan und ihrer Salze

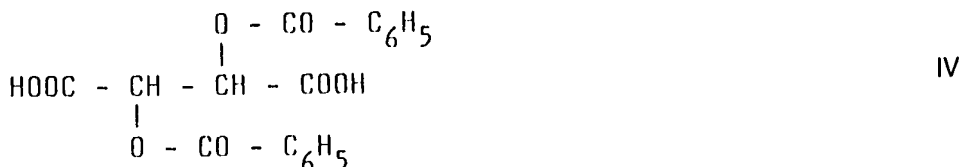
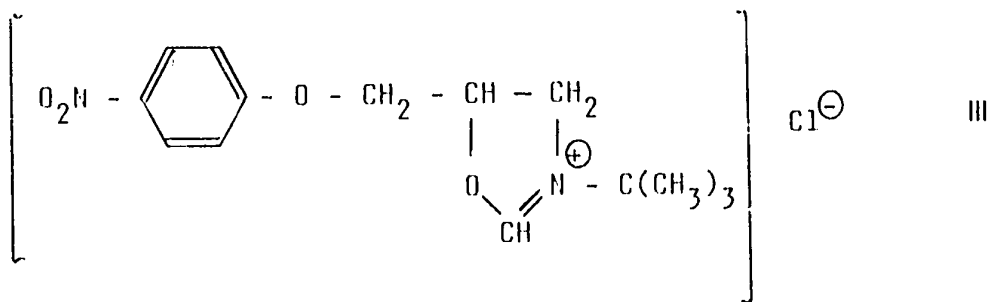
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 3 229 046 A 1

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der reinen Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan der Formel I und ihrer Salze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Enantiomerengemische, bestehend aus einem Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan und aus dessen Racemat, wobei der Anteil des Racemats am Gesamtgemisch bis zu etwa 40% betragen kann, in an sich bekannter Weise formyliert, die erhaltenen Enantiomerengemische, bestehend aus einem Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan der Formel II und aus dessen Racemat, aus einem polaren organischen Lösungsmittel umkristallisiert, das als Kristallisat erhaltene reine Enantiomere der Verbindung der Formel II mit Thionylchlorid zum 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazoliniumchlorid der Formel III umsetzt, dieses anschließend durch Hydrolyse zu den Enantiomeren der Formel I mit entgegengesetztem optischen Drehsinn umsetzt und dieses erwünschtenfalls mit anorganischen oder organischen Säuren in seine Säureadditionssalze überführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Enantiomerengemische, bestehend aus dem (S)-Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan und aus dessen Racemat, wobei der Anteil des Racemats am Gesamtgemisch bis zu etwa 40% betragen kann, in an sich bekannter Weise formyliert, die erhaltenen Enantiomerengemische, bestehend aus dem (S)-Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan der Formel II und aus dessen Racemat, aus einem polaren organischen Lösungsmittel umkristallisiert, das als Kristallisat erhaltene reine (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan mit Thionylchlorid zum 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazoliniumchlorid der Formel III umsetzt, dieses anschließend zu dem (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan umsetzt und dieses erwünschtenfalls mit anorganischen oder organischen Säuren in seine Säureadditionssalze überführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Enantiomerengemische, bestehend aus dem (R)-Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan und aus dessen Racemat, wobei der Anteil des Racemats am Gesamtgemisch bis zu etwa 40% betragen kann, in an sich bekannter Weise formyliert, die erhaltenen Enantiomerengemische, bestehend aus dem (R)-Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan und aus dessen Racemat, aus einem polaren organischen Lösungsmittel umkristallisiert, das als Kristallisat erhaltene reine (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan mit Thionylchlorid zum 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazoliniumchlorid der Formel III umsetzt, dieses anschließend zu dem (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan umsetzt und dieses erwünschtenfalls mit anorganischen oder organischen Säuren in seine Säureadditionssalze überführt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man für die Umkristallisierung der Enantiomerengemische der Verbindung der Formel II als polare organische Lösungsmittel Alkohole mit 1 bis 6 C-Atomen wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Ketone mit 3 bis 5 C-Atomen wie Aceton oder Methyl-ethylketon, Carbonsäureester aus einbasischen Carbonsäuren und Alkoholen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen wie Ameisensäuremethylester, Essigsäureethylester oder Buttersäurebutylester oder Carbonsäurenitrile wie Acetonitril einsetzt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß zu Beginn der Kristallisation mit dem im Überschuß enthaltenen Enantiomeren der Formel II angeimpft wird.
6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kristallisation unter Rühren durchgeführt wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung des reinen Enantiomeren der Formel II zum 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazoliniumchlorid der Formel III mit einem Überschuß an Thionylchlorid von 110 bis 200 Mol-%, vorzugsweise 130 bis 170 Mol-%, durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung eines Enantiomeren der Verbindung der Formel II mit Thionylchlorid zu der Verbindung der Formel III in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei der Umsetzung mit Thionylchlorid als inertes organisches Lösungsmittel ein halogenierter aliphatischer Kohlenwasserstoff wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Trichlorethylen eingesetzt wird.

10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrolyse der Verbindung der Formel III einstufig im sauren oder alkalischen Medium zu einem Enantiomeren der Verbindung der Formel I mit entgegengesetztem optischen Drehsinn gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel I durchgeführt wird.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das bei der Herstellung der Verbindung der Formel III anfallende Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und erhitzt wird, vorzugsweise bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das bei der Herstellung der Verbindung der Formel III anfallende Reaktionsgemisch mit Wasser und Alkali versetzt und erhitzt wird, vorzugsweise bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10 und 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß für die alkalische Hydrolyse nach Erreichen der Neutralisation des Reaktionsgemisches noch 105 bis 110 Mol-% Base, bezogen auf eingesetzte enantiomere Verbindung der Formel II, dem Reaktionsgemisch zugegeben werden.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrolyse der Verbindung der Formel III zweistufig durchgeführt wird.
15. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß in einem ersten Reaktionsschritt die Verbindung der Formel III sauer oder alkalisch zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II mit entgegengesetztem optischen Drehsinn gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel I gespalten und die erhaltene enantiomere Verbindung der Formel II, gegebenenfalls nach Isolierung und gegebenenfalls nach Umkristallisation analog den Ansprüchen 5 bis 7 in einem zweiten Reaktionsschritt unter Erwärmen auf 50 bis 150°C, vorzugsweise 80 bis 120°C, sauer oder alkalisch hydrolysiert wird.
16. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 14 und 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß das bei der Herstellung der Verbindung der Formel III anfallende Reaktionsgemisch durch Zugabe von Wasser und einer Base bis zur alkalischen Reaktion zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II mit entgegengesetztem optischen Drehsinn gegenüber dem ursprünglich eingesetzten Enantiomeren der Formel I gespalten wird.
17. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 14 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß die alkalische Hydrolyse der Verbindung der Formel II in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels wie eines Alkohols durchgeführt wird.
18. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 14 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß für die Hydrolyse der Verbindung der Formel II 105 bis 110 Mol-% Alkalilauge verwendet werden.
19. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Mineralsäuren Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure verwendet werden.
20. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die erhaltene enantiomere Verbindung der Formel I aus einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol, Xylen, Chlorbenzen, Brombenzen oder Nitrobenzen umkristallisiert.





Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der reinen Enantiomere des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan der Formel I und ihrer Salze. Diese Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, die Enantiomere des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan und ihre Salze aus dem Racemat mit Hilfe des (R:R)-Enantiomeren der 2,3-Dibenzoyloxybernsteinsäure der Formel IV herzustellen (FI-PS 56374, Beispiel 33). Danach wird in einem Aceton-Wasser-Gemisch zunächst das Diastereomere aus (R)-I und (R:R)-IV abgetrennt, aus der Mutterlauge durch Einengen das Diastereomere aus (S)-I und (R:R)-IV isoliert und letzteres durch mehrfaches Umkristallisieren gereinigt.

Außerdem wurde bereits vorgeschlagen, durch Verwendung eines Unterschusses eines chiralen Hilfsmittels der Formel IV aus dem Racemat der Verbindung der Formel I nur das zuerst kristallisierende Diastereomere zu bilden und abzutrennen und das andere Enantiomere der Verbindung der Formel I anschließend entweder direkt oder nach Zugabe von weiterem chiralen Hilfsmittel der Formel IV ebenfalls als Diastereomeres zu isolieren.

Je nachdem, ob (R:R)-IV oder (S:S)-IV zur Racematspaltung eingesetzt wird, kristallisiert zuerst das (R)-I oder das (S)-I als Diastereomeres aus.

Diese Racematspaltungen werden in einem wäßrig-organischen Lösungsmittel durchgeführt.

Es ist weiterhin bekannt, daß das 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan ein wichtiges Zwischenprodukt ist. Einmal kann es direkt zur Herstellung von β -Rezeptorenblockern wie dem Talinolol eingesetzt werden (DD-PS 93345).

Zum anderen ist aus der DD-PS 263755 bekannt, daß das 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan leicht zum 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylaminopropan umgewandelt werden kann, das ein Zwischenprodukt bei der Herstellung solcher β -Rezeptorenblocker darstellt, die eine tert.-Butylaminopropan-2-ol-Seitenkette besitzen.

Drittens aber stellt das 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan ein wertvolles Zwischenprodukt dar, das es gestattet, auf einer relativ niedrigen Veredelungsstufe der β -Rezeptorenblocker-Synthese Enantiomere herzustellen (vgl. FI-PS 56374, Beispiel 33), was gegenüber einer Racematspaltung auf der Endstufe ökonomisch erheblich günstiger ist.

Bei Racematspaltungen mit chiralen Hilfsstoffen wird in Abhängigkeit von den Einsatzstoffen und der Arbeitsweise das gewünschte Enantiomere entweder im zuerst abgetrennten Gemisch von Diastereomeren oder in dem aus den Mutterlaugen der Racematspaltung erhaltenen Gemisch von Diastereomeren erhalten. Die reinen Diastereomeren werden in beiden Fällen meist erst durch mehrfache Umkristallisation erhalten. Dabei ist im allgemeinen die Reinigung der primär erhaltenen Gemische von Diastereomeren leichter als die Reinigung der aus den Mutterlaugen der Racematspaltung isolierten Gemische. Das gilt auch für die Racematspaltung des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan.

Die Herstellung von Enantiomerengemischen bei strukturell ähnlichen Verbindungen wird in der DE-OS 3229046 beschrieben, indem man 1-(2-Cyclopentylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mit einem Gehalt von 81% (R)-Enantiomeren und von 19% (S)-Enantiomeren mit Ameisensäureestern formyliert und aus den N-Formylverbindungen über Oxazolinium-Derivate mit anschließender Hydrolyse 1-(2-Cyclopentylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mit einem Gehalt von 67% (S)-Enantiomeren und 33% (R)-Enantiomeren erhält.

Die dabei als Zwischenprodukte gebildeten N-Formyl-Derivate werden nicht isoliert.

Nach dieser Arbeitsweise gelingt zwar die Inversion von 1-(2-Cyclopentylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mit einem Enantiomerenüberschuß, jedoch ist für die Herstellung der reinen Enantiomere die aufwendige Trennung unter Einsatz kostspieliger chiraler Hilfsstoffe unvermeidbar.

Eine analoge Arbeitsweise wird in der EP-OS 007605 unter Einsatz entsprechender N-Acyl-, vorzugsweise N-Acetyl-Derivate, beschrieben.

Da bei der Racematspaltung immer auch ein solches Enantiomerengemisch mit anfällt, dessen im Überschuß vorhandenes Enantiomeres die nicht gewünschte Konfiguration besitzt, besteht ein dringendes Bedürfnis, irgendeine Möglichkeit zu finden, die es gestattet, in einem solchen Enantiomerengemisch der Verbindung der Formel I den überschüssigen Teil des nicht erwünschten Enantiomeren unter Inversion in das gewünschte reine Enantiomere ohne Anwendung chiraler Hilfsstoffe zu überführen.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung ist es möglich, auf einfache Weise und ökonomisch günstig aus einem bei der Racematspaltung des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan anfallenden Enantiomerengemisch das im Überschuß vorhandene Enantiomere in ein reines Enantiomeres mit entgegengesetzter optischer Aktivität umzuwandeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung hat die Aufgabe, das in einem Enantiomerengemisch des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan der Formel I im Überschuß vorhandene Enantiomere auf einfache Weise und ökonomisch günstig in ein reines Enantiomeres mit entgegengesetzter optischer Aktivität umzuwandeln.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man Enantiomerengemische, bestehend aus einem Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan und aus dessen Racemat und wobei der Anteil des Racemates am Gesamtgemisch bis zu etwa 40% betragen kann, formyliert, die erhaltenen Enantiomerengemische, bestehend aus einem Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan der Formel II und aus dessen Racemat, aus einem polaren organischen Lösungsmittel umkristallisiert, das als Kristallisat erhaltene reine Enantiomere der Verbindung der Formel II mit Thionylchlorid zu 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazoliniumchlorid der Formel III umsetzt und dieses anschließend durch Hydrolyse zu dem Enantiomeren der Formel I mit entgegengesetztem optischen Drehsinn umsetzt.

Dabei scheidet sich der im Überschuß enthaltene Teil des einen Enantiomeren mit entgegengesetzter optischer Aktivität rein und in hoher Ausbeute kristallin ab, während aus der Umkristallisationsmutterlauge der Verbindung der Formel II ein nahezu reines Racemat der Verbindung der Formel II gewonnen werden kann.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung ist es gleichgültig, welches Enantiomere der Verbindung der Formel I im Überschuß vorliegt. Dementsprechend wird der überschüssige Teil des Enantiomeren der Verbindung der Formel I mit der (R)-Konfiguration in ein solches reines Enantiomeres der Verbindung der Formel I mit der (S)-Konfiguration bzw. der überschüssige Teil des Enantiomeren mit der (S)-Konfiguration in ein solches reines Enantiomeres der Verbindung der Formel I mit der (R)-Konfiguration umgewandelt.

Die Zusammensetzung der in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzten Enantiomerengemische kann in weiten Grenzen schwanken. So können Enantiomerengemische der Verbindung der Formel I eingesetzt werden, die bis zu etwa 40% an Racemat und damit mindestens etwa 60% an überschüssigem Enantiomeren enthalten. Natürlich ist es entsprechend der Erfindung auch möglich, solche Enantiomerengemische einzusetzen, die nur einen geringen Anteil an Racemat und damit einen sehr großen Anteil eines Enantiomeren der Verbindung der Formel I enthalten.

Derartige Enantiomerengemische können beispielsweise bei der Racematspaltung des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mittels chiraler Hilfsstoffe erhalten werden. Entsprechend einer besonderen Ausführungsform der Erfindung wird die Formylierung der Enantiomerengemische der Verbindung der Formel I mit Ameisensäure durchgeführt. Natürlich ist es prinzipiell auch möglich, andere Formylierungsmittel wie Ameisensäurealkylester einzusetzen.

Bei der Formylierung ist es vorteilhaft, die Ameisensäure im Überschuß, gegebenenfalls bis zu 300 Mol-%, einzusetzen.

Entsprechend verschiedener Ausführungsformen der Erfindung kann die Ameisensäure bereits von Anfang an im Reaktionsgemisch vorhanden sein, sie kann aber auch portionsweise oder kontinuierlich über die Reaktionszeit verteilt, dem Reaktionsgemisch zugegeben werden.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung ist es möglich, die Formylierung in An- oder Abwesenheit von inerten, mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmitteln durchzuführen, wobei es vorteilhaft sein kann, daß im Reaktionsgemisch vorhandenes bzw. entstehendes Wasser azeotrop abdestilliert wird.

Als mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel, welche für die erfindungsgemäße Durchführung der Formylierung geeignet sind, seien insbesondere aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen genannt.

Wird technische Ameisensäure mit einem Gehalt von 85% angewandt, so ist beim Einsatz eines inerten organischen Lösungsmittels bereits ein Überschuß von 25 Mol-% ausreichend. Bei Ameisensäure geringerer Konzentration ist es günstig, einen größeren Überschuß an Ameisensäure anzuwenden.

Entsprechend einer besonderen Ausführungsform der Erfindung wird die Formylierung bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur wird im wesentlichen durch die Siedebereiche der angewandten Lösungsmittel bestimmt. In den Fällen, wo Lösungsmittel mit einem Siedebereich unterhalb von 100°C eingesetzt werden, wie zum Beispiel Trichlorethylen, ist es zweckmäßig, die Lösungsmittelmenge so zu begrenzen, daß die Reaktionstemperatur von 100°C erreicht wird.

Die für die Formylierung erforderliche Reaktionszeit richtet sich weitgehend nach der angewandten Reaktionstemperatur. Bei Anwendung von Toluol als Lösungsmittel ist zum Beispiel ein 10stündiges Kochen am Wasserabscheider für eine weitgehende Umsetzung ausreichend. Bereits nach 4stündigem Kochen ist das Gemisch von racemischem 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan und seinen Enantiomeren zu 75% formyliert.

Nach beendeter Formylierungsreaktion können das angewandte Lösungsmittel sowie die im Überschuß eingesetzte Ameisensäure destillativ entfernt werden.

Nach einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist es aber auch möglich, das Gemisch der Formylverbindungen der Formel II aus dem als Schleppmittel eingesetzten Lösungsmittel auskristallisieren zu lassen und die abgeschiedenen Kristalle abzutrennen.

Sollen nach einer anderen Ausführungsform der Erfindung die Enantiomerengemische der Formel I in Abwesenheit von Lösungsmitteln mit Ameisensäure formyliert werden, können die Reaktionspartner zunächst 1 bis 5 Stunden, vorzugsweise 1,5 bis 3 Stunden, unter Rühren am Rückfluß auf eine Reaktionstemperatur von 100 bis 140°C, vorzugsweise 120 bis 130°C, erhitzt werden. Anschließend wird der Rückflußkühler durch einen absteigenden Kühler ersetzt und aus dem Reaktionsgemisch unter leichtem Vakuum von 5 bis 16 kPa bei einer Innentemperatur von 110 bis 140°C, vorzugsweise 110 bis 130°C, ein Gemisch von Wasser und überschüssiger Ameisensäure abdestilliert. Beim Abkühlen erstarrt der verbleibende Rückstand, der unmittelbar in die nachfolgende Umkristallisation aus polaren organischen Lösungsmitteln eingesetzt werden kann. Auch für diese Arbeitsweise ist technische Ameisensäure mit einem Gehalt von 85% wie auch wasserfreie Ameisensäure geeignet. Die Ameisensäure wird bei dieser Arbeitsweise ebenfalls vorteilhaft im Überschuß, vorzugsweise 130 bis 180 Mol-%, eingesetzt.

Als polare organische Lösungsmittel, die für eine Umkristallisation der Enantiomerengemische der Verbindung der Formel II entsprechend der vorliegenden Erfindung geeignet sind, seien insbesondere Alkohole mit 1 bis 6 C-Atomen wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone mit 3 bis 5 C-Atomen wie Aceton oder Methyl-ethyl-keton, Carbonsäureester aus einbasischen Carbonsäuren und Alkoholen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen wie Ameisensäuremethylester, Essigsäureethylester oder Buttersäurebutylester oder Carbonsäurenitrile wie Acetonitril genannt.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung kann es vorteilhaft sein, daß zu Beginn der Kristallisation mit dem im Überschuß enthaltenen Enantiomeren der Formel II angeimpft wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß die Kristallisation unter Rühren durchgeführt wird.

Bei der Umkristallisation läßt man im allgemeinen auf Raumtemperatur abkühlen, bevor man die ausgeschiedenen Kristalle des reinen Enantiomeren der Verbindung der Formel II von der Mutterlauge abtrennt. Es ist aber auch möglich, vor dem Abtrennen des reinen Enantiomeren der Verbindung der Formel II auf tiefere Temperaturen als Raumtemperatur abzukühlen, zum Beispiel durch Anwendung von Kühltische oder durch Kristallisation im Kühltank.

Durch eine einmalige Umkristallisation wird das im Enantiomerengemisch im Überschuß vorhandene Enantiomere der Formel II mit einer optischen Reinheit von 99% und mehr erhalten.

Sollte in Ausnahmefällen diese Reinheit nicht erzielt werden, ist durch Wiederholung der Umkristallisation eine Verbesserung der Qualität möglich. Bedingt durch die geringe Menge an abzutrennendem Racemat, kann in solchen Fällen die Umkristallisation mit einer vergleichsweise kleinen Menge an Lösungsmittel erfolgen, so daß die Substanzverluste außerordentlich gering sind.

Zur Vermeidung einer mehrmaligen Umkristallisation setzt man zweckmäßigerweise in Abhängigkeit vom Racematgehalt des eingesetzten Gemisches eine erhöhte Menge an Lösungsmittel zur Umkristallisation ein.

Die optische Reinheit der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten reinen Enantiomeren der Verbindung der Formel II, die noch die gleiche Konfiguration wie das im Ausgangsprodukt im Überschuß enthaltene Enantiomere der Verbindung der Formel I besitzen, kann durch die Bestimmung der spezifischen Drehung ermittelt werden.

Da die Enantiomeren der Verbindung der Formel II eine relativ niedrige spezifische Drehung besitzen, hat es sich für den Fall, daß eine Kontrollmessung auf dieser Stufe durchgeführt werden soll, als zweckmäßig erwiesen, eine Probe des Kristallisats durch saure Hydrolyse in das 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan-hydrochlorid zu überführen und die spezifische Drehung dieser Verbindung zu ermitteln. Die Enantiomeren dieser Verbindung besitzen eine spezifische Drehung $[\alpha]_{D}^{20}$ von 17,75° (c = 4; Methanol).

Die Umsetzung der reinen Enantiomeren der Formel II mit Thionylchlorid erfolgt vorteilhaft in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff.

Es ist zweckmäßig, das Thionylchlorid im Überschuß einzusetzen, zum Beispiel 110 bis 200 Mol-%, vorzugsweise jedoch 130 bis 170 Mol-%.

Es ist vorteilhaft, nach dem Abklingen der Hauptreaktion zur Vervollständigung der Umsetzung eine Nachreaktion anzuschließen, deren Dauer sich nach der angewandten Reaktionstemperatur und der Temperatur der Nachreaktion richtet. Hält man zum Beispiel die Temperatur durch Kühlung bei 25 bis 30°C, dann ist es vorteilhaft, eine Nachreaktionszeit von etwa 4 Stunden bei dieser Temperatur anzuwenden. Wählt man hingegen eine höhere Reaktionstemperatur, zum Beispiel 40 bis 45°C, so daß keine äußere Kühlung erforderlich ist, so kann die Nachreaktionszeit bei dieser Temperatur auf etwa 30 Minuten beschränkt werden. Führt man dagegen die Reaktion bei etwa 5°C durch, so muß die Nachreaktionszeit bei dieser Temperatur auf 6 bis 8 Stunden verlängert werden.

Besonders günstig bezüglich Ausbeute, optischer Reinheit und Raum-Zeit-Ausbeute sind Reaktionstemperaturen von 25 bis 30°C und 4 Stunden Nachreaktionszeit bei dieser Temperatur.

Die Verbindung der Formel III kann erwünschtenfalls isoliert werden, ehe sie zu einer reinen enantiomeren Verbindung der Formel I mit entgegengesetztem optischen Drehsinn gegenüber dem eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel I hydrolysiert wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung besteht jedoch darin, daß das bei der Herstellung des 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazoliniumchlorid der Formel III erhaltene Reaktionsgemisch unmittelbar für die Hydrolyse eingesetzt wird.

Die Hydrolyse selbst kann sowohl sauer als auch alkalisch durchgeführt werden. Auch ist es je nach Wahl der Reaktionsbedingungen möglich, diese Hydrolyse entweder ein- oder auch zweistufig durchzuführen.

Soll die Verbindung der Formel III direkt, also einstufig, zu der Verbindung der Formel I hydrolysiert werden, dann wird das saure oder alkalische Reaktionsgemisch 2 bis 5 Stunden auf 50 bis 150°C erhitzt, vorzugsweise jedoch bis zum Sieden unter Rückflußbedingungen.

Für die Durchführung der Reaktion geeignete Säuren sind Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure.

Soll ein bei der Herstellung der Verbindung der Formel III erhaltenes Reaktionsgemisch unmittelbar für die saure Hydrolyse eingesetzt werden, genügt es, dieses mit Wasser zu versetzen und zu erhitzen. Durch die Zersetzung des im Reaktionsgemisch enthaltenen überschüssigen Thionylchlorids ist dieses bereits genügend sauer, um die saure Hydrolyse durchführen zu können. Als Basen für die Durchführung der Hydrolyse der Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel I eignen sich Alkalilaugen wie Natronlauge oder Kalilauge. In diesem Fall genügt es, das bei der Herstellung der Verbindung der Formel III erhaltene Reaktionsgemisch mit Wasser zu versetzen und anschließend durch Zugabe einer Base alkalisch zu stellen. Hierbei wird die Menge an einzusetzender Base so bemessen, daß nach Erreichen der Neutralisation des Reaktionsgemisches noch 105 bis 110 Mol-% Base, bezogen auf eingesetzte enantiomere Verbindung der Formel II, dem Reaktionsgemisch zugegeben werden. Wurde die Verbindung der Formel III isoliert, dann kann sie in Wasser aufgenommen und je nach gewünschter Art der Hydrolyse mit einer Säure oder einer Base gespalten werden. Natürlich ist es auch in diesem Falle möglich, bei der Hydrolyse zusätzlich in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels wie zum Beispiel einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff oder einem Alkohol zu arbeiten.

Wurde die Hydrolyse der Verbindung der Formel III in Gegenwart eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt, dann wird nach beendeter Reaktion die organische Phase, gegebenenfalls nach Alkalisieren, abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Umkristallisation des Destillationsrückstandes aus einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol, Xylen, Chlorbenzen, Brombenzen oder Nitrobenzen erhält man eine reine enantiomere Verbindung der Formel I mit einem optischen Drehsinn, der demjenigen des ursprünglich im Überschuß eingesetzten Enantiomeren der Formel I entgegengesetzt ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung bei der einstufigen Hydrolyse der Verbindung der Formel III zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I besteht jedoch darin, daß man ein bei der Herstellung der Verbindung der Formel III erhaltenes Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und 2 bis 5 Stunden erhitzt, vorzugsweise bis zum Sieden unter Rückflußbedingungen. Nach beendeter Reaktionszeit wird dem Reaktionsgemisch Alkalilauge bis zur alkalischen Reaktion zugefügt, die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Umkristallisation des Destillationsrückstandes aus einem aromatischen Kohlenwasserstoff erhält man eine reine enantiomere Verbindung der Formel I mit einem optischen Drehsinn, der demjenigen des ursprünglich im Überschuß eingesetzten Enantiomeren der Formel I entgegengesetzt ist, in einer Ausbeute von ca. 75% der Theorie, bezogen auf das bei der Enantiomerentrennung erhaltene reine Enantiomere der Verbindung der Formel II.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß man die Hydrolyse der Verbindung der Formel III in 2 Teilschritten durchführt.

Hierbei wird zunächst das bei der Herstellung der Verbindung der Formel III erhaltene Reaktionsgemisch mit Wasser und gegebenenfalls einer Base versetzt. Dieser erste Teilschritt wird stets bei niederen Temperaturen, insbesondere bei 5 bis 20°C, durchgeführt. Aus dem erhaltenen Reaktionsgemisch wird die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert. Als Destillationsrückstand verbleibt vorwiegend eine Verbindung der Formel II, die gegenüber dem bei der Enantiomerentrennung der Verbindung der Formel II erhaltenen reinen Enantiomeren einen entgegengesetzten optischen Drehsinn besitzt.

Natürlich kann für diesen Zweck auch die isolierte Verbindung der Formel III eingesetzt werden.

Für den Fall, daß diese Hydrolyse in Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels durchgeführt wurde, kann die Verbindung der Formel II direkt aus dem wäßrigen Reaktionsgemisch abgetrennt werden.

Als Basen für die Hydrolyse der Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel II eignen sich beispielsweise Alkalilaugen wie Natronlauge, Kalilauge, Ammoniakwasser sowie Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat.

In diesem Fall genügt es, das bei der Herstellung der Verbindung der Formel III erhaltene Reaktionsgemisch mit Wasser zu versetzen und anschließend durch Zugabe einer Base alkalisch zu stellen.

Wurde die Verbindung der Formel III isoliert, dann kann sie in Wasser aufgenommen und je nach gewünschter Art der Hydrolyse entweder mit einer Säure oder einer Base zu einer Verbindung der Formel II gespalten werden. Natürlich ist es auch in diesem Falle möglich, bei der Hydrolyse in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, vorzugsweise in einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff zu arbeiten.

Die erhaltene Verbindung der Formel II kann direkt für die weitere Hydrolyse zur enantiomeren Verbindung der Formel I eingesetzt werden. Es ist aber auch möglich, dieses Hydrolysezwischenprodukt der Formel II umzukristallisieren, ehe man es zu der enantiomeren Verbindung der Formel I hydrolysiert. Als Lösungsmittel für eine solche Umkristallisation sind alle Lösungsmittel geeignet, die bereits bei der Trennung der Enantiomerengemische der Verbindung der Formel II beschrieben sind. Die Hydrolyse der enantiomeren Verbindung der Formel II zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I kann sowohl sauer als auch alkalisch erfolgen.

Für die saure Hydrolyse geeignet sind Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Die Säuren werden bevorzugt in einer Konzentration von 2- bis 8normal eingesetzt.

Die Reaktion wird unter Erwärmen durchgeführt. Im allgemeinen werden Temperaturen von 50 bis 150°C, vorzugsweise von 80 bis 120°C, angewandt.

Zur Isolierung der enantiomeren Verbindung der Formel I wird nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch durch Zusatz einer Base alkalisch gestellt, wobei sich die gewünschte Verbindung abscheidet. Die Abtrennung der Feststoffe erfolgt dann üblicherweise durch Absaugen. Es ist aber auch möglich, die abgeschiedene Substanz in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methylchlorid oder Toluol aufzunehmen, die wäßrige Phase abzutrennen und das organische Lösungsmittel destillativ zu entfernen. Bei dieser Arbeitsweise erhält man die enantiomere Verbindung der Formel I als Destillationsrückstand.

Für die alkalische Hydrolyse der enantiomeren Verbindung der Formel II zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I eignen sich Alkalilaugen wie Natronlauge oder Kalilauge. Dabei werden vorzugsweise 105 bis 110 Mol-% Alkalilauge, bezogen auf die eingesetzte enantiomere Verbindung der Formel II, angewandt. Die Hydrolyse kann sowohl im wäßrigen Medium als auch in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel wie Ethanol erfolgen. Die Reaktion

wird unter Erwärmen, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels durchgeführt. Je nach den gewählten Arbeitsbedingungen ist die Reaktion nach 1 bis 3 Stunden beendet. Wird die Hydrolyse in rein wäßrigem Medium durchgeführt, dann scheidet sich die reine enantiomere Verbindung der Formel I nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches als Feststoff ab. Seine Isolierung kann so, wie bei der sauren Hydrolyse beschrieben, erfolgen. Wurde die Hydrolyse in Anwesenheit eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt, ist es zweckmäßig, zunächst das organische Lösungsmittel abzudestillieren, bevor die enantiomere Verbindung der Formel I isoliert wird. Die Isolierung kann ebenfalls so, wie bei der sauren Hydrolyse beschrieben, erfolgen.

Nach der in zwei Teilschritten durchgeführten Hydrolyse erhält man die reine enantiomere Verbindung der Formel I in Ausbeuten von 60 bis 70%, bezogen auf das nach der Enantiomerentrennung erhaltene Enantiomere der Formel II mit einer optischen Reinheit von mindestens 99%.

Das reine Enantiomere der Formel I kann in an sich bekannter Weise in seine Säureadditionssalze überführt werden. So kann zum Beispiel das Hydrochlorid dieser Verbindung durch Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung einer Verbindung der Formel I in einem organischen Lösungsmittel oder durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure zu einer wäßrigen Lösung des Hydrochlorids der Verbindung der Formel I gewonnen werden.

Der Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens ist überraschend und konnte nicht vorausgesehen werden.

So ist die Abtrennung eines reinen Enantiomeren aus Gemischen, welche die beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Mengen enthalten, ohne Anwendung chiraler Hilfsstoffe außerordentlich schwierig und nur mit großen Materialverlusten und hohem Aufwand möglich.

Es ist deshalb überraschend, daß durch die Herstellung eines Enantiomerengemisches der Verbindung der Formel II die Löslichkeiten dieser Enantiomeren in polaren organischen Lösungsmitteln so verändert werden, daß durch einmalige, höchstens zweimalige Umkristallisation des Enantiomerengemisches der Formel II eine Abtrennung des überschüssigen Teils des einen Enantiomeren der Formel II in hohen Ausbeuten mit geringem Arbeitsaufwand und ohne Einsatz eines chiralen Hilfsstoffes gelingt.

Die Umwandlung eines reinen Enantiomeren der Formel II in eine zudem noch reine enantiomere Verbindung der Formel I mit entgegengesetztem optischen Drehsinn ist bisher nicht in der Literatur beschrieben worden.

In der DE-OS 3 3229046 werden zwar Enantiomerengemische von Verbindungen, die strukturell der in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindung der Formel II nahestehen und in denen ein Enantiomeres im Überschuß enthalten ist, über die entsprechenden Oxazoliniumsalze und deren anschließende hydrolytische Spaltung der Inversion unterworfen.

So wird in den Beispielen der DE-OS 3 3229046 ein Gemisch von (+)- und (-)-1-(2-Cyclopentylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mit einem Gehalt von 62% (+)-Enantiomeren und 38% Racemat formyliert und das Gemisch der Formylverbindungen in Toluol mit Thionylchlorid behandelt. Das dabei gebildete Oxazoliniumchlorid wird im alkalischen oder sauren Milieu in Gemische von (-)-1-(2-Cyclopentylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan und dem entsprechenden Racemat überführt.

Bei der in dieser Weise durchgeführten Inversion steigt aber der Racematgehalt von 38% im Ausgangsprodukt auf 48 bis 66% im Produkt nach der Inversion und Abspaltung der Formylgruppe an.

Durch diese ganz erhebliche Racemisierung ist daran anschließend in der DE-OS 3 3229046 eine Racematspaltung mit Hilfe eines chiralen Hilfsstoffes zur Gewinnung des reinen (-)-Enantiomeren unumgänglich. In der DE-OS 3 3229046 wird dafür (-)-Mandelsäure angewendet.

Im Gegensatz dazu wird in der vorliegenden Erfindung die Inversion der reinen Enantiomeren der Verbindung der Formel II über eine Verbindung der Formel III und deren hydrolytische Spaltung durchgeführt, wobei die Racemisierungstendenz vernachlässigbar gering ist.

Das war in keiner Weise vorauszusehen.

Das erfindungsgemäße Verfahren gestattet es somit, ein je nach Zielstellung bei der Racematspaltung als Abprodukt anfallendes, nicht verwertbares Enantiomerengemisch auf einfache Weise wieder für die Arzneimittelsynthese nutzbar zu machen.

Soll zum Beispiel (S)-I aus (R:S)-I mit (S:S)-2,3-Dibenzoyloxybernsteinsäure als chiraalem Hilfsstoff gewonnen werden, dann fällt zwangsläufig als nicht verwertbares Abprodukt ein Enantiomerengemisch der Verbindung der Formel I an, in welchem das (R)-Enantiomere im erheblichen Überschuß vorliegt. Durch die Erfindung wird die Abtrennung des im Enantiomerengemisch vorhandenen überschüssigen Teils dieses R-Enantiomeren über die Verbindung II und deren Umwandlung in das (S)-I ermöglicht, während das verbleibende racemische I im Kreislauf wieder einer Racematspaltung zugeführt werden kann, so daß eine vollständige Verwertung des (R:S)-I ermöglicht wird.

Umgekehrt gilt das gleiche, nämlich wenn aus (R:S)-I das (R)-I benötigt wird.

Anders ausgedrückt, mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist eine praktisch vollständige Verwertung von (R:S)-I zur Herstellung eines Enantiomeren möglich, das heißt, die Ausbeute an dem gewünschten Enantiomeren der Formel I aus Racematspaltung und Inversion liegt weit über dem theoretischen Wert der Racematspaltung mit Hilfe chiraler Hilfsstoffe. Damit wird auch der Einsatzfaktor an den sehr wertvollen chiralen Hilfsstoffen wesentlich gesenkt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

477 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mit einem Gehalt von 68,5% (R)-Enantiomerem und 31,5% Racemat werden mit 500 ml Toluol versetzt, und 102 ml 84%ige Ameisensäure werden unter Rühren in 5 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird 10 Stunden am Wasserabscheider gekocht, wobei insgesamt 68 ml eines Wasser-Ameisensäure-Gemisches abgetrennt werden. Danach wird Toluol zunächst bei Normaldruck, am Ende im Vakuum abdestilliert, der Rückstand nach Abkühlung mit 2000 ml Aceton versetzt und unter Rühren 10 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf 0 bis 4°C wird das Produkt abgetrennt, mit 85 ml Aceton gewaschen und getrocknet.

Das so hergestellte optisch reine (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (296 g) wird in 1500 ml Chloroform aufgenommen, und zu diesem Gemisch werden 110 ml Thionylchlorid zugetropft. Anschließend wird 30 Minuten bei 40 °C gerührt und unter Kühlung 600 ml Wasser zugefügt. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit 340 ml 12normaler Natronlauge versetzt. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroformlösungen mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren verbleibende Rückstand wird in der Siedehitze in 1040 ml Toluol gelöst, filtriert und das Filtrat bei 40 °C mit (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan angeimpft. Nach 48stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Produkt abgesaugt und bei 50 bis 60 °C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 201 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (75% der Theorie, bezogen auf (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan) mit einer optischen Reinheit von 99%. Fp.: 89–91 °C.

Beispiel 2

209 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mit einem Gehalt von 82% (R)-Enantiomerem und 18% Racemat und 54 ml 84%iger Ameisensäure werden unter Rühren und Rückflußkühlung zwei Stunden auf 126 °C erhitzt. Anschließend wird das Gemisch unter Verwendung eines absteigenden Kühlers im Vakuum bei 5 bis 10 kPa 4 Stunden auf 130 °C erhitzt. Zu dem erkalteten Gemisch fügt man 850 ml Aceton und erhitzt bis zum Erreichen einer klaren Lösung zum Sieden. Die Lösung wird unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt und im Kühlschrank über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Nach Filtration wird das Produkt zweimal mit 35 ml Aceton gewaschen und bei 70 °C getrocknet.

Das so gewonnene optisch reine (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (148 g) wird in 750 ml Chloroform aufgenommen und zu diesem Gemisch 55 ml Thionylchlorid zugetropft. Es wird 30 Minuten bei 40 °C gerührt, und unter Kühlung werden bei 5 bis 10 °C 300 ml Wasser und 180 ml konzentrierte Natronlauge zugefügt. Aus dem Gemisch wird das Chloroform abgetrennt, die wäßrige Phase mit 150 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird aus 560 ml Aceton umkristallisiert und über Nacht im Kühlschrank bei 4 °C aufbewahrt. Nach dem Absaugen und Trocknen werden 105,4 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan erhalten.

Dieses Produkt wird in 380 ml 5normaler Salzsäure unter Rühren 30 Minuten auf 80 °C erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wird das Produkt abgesaugt und bei 100 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 101 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan-hydrochlorid (66% der Theorie, bezogen auf (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan) mit 99,3%iger optischer Reinheit. Fp.: 184–187 °C.

Beispiel 3

105 g des nach Beispiel 2 hergestellten (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan werden unter Rühren mit einer Mischung von 200 ml Wasser und 100 ml konzentrierter Schwefelsäure 30 Minuten auf 80 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch mit 265 ml 15normaler Natronlauge alkalisiert und zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert.

Ausbeute: 82 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (61% der Theorie, bezogen auf (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan, mit einer optischen Reinheit von 99%. Fp.: 86–90 °C.

Beispiel 4

105 g des nach Beispiel 2 hergestellten (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan werden in einem Gemisch von 320 ml 50%igem Ethanol und 15 g Natriumhydroxid 1 Stunde unter Rühren zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 300 ml Wasser aufgenommen, das Produkt durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 92 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (69% der Theorie, bezogen auf (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan) mit 99,3%iger optischer Reinheit. Fp.: 86–89 °C.

Beispiel 5

74 g des nach Beispiel 2 hergestellten optisch reinen (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan werden in 375 ml Chloroform aufgenommen und zu diesem Gemisch unter Kühlung bei 25 bis 30 °C 27,5 ml Thionylchlorid getropft. Anschließend wird 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden unter Kühlung bei 5 bis 10 °C 200 ml Wasser und 85 ml 18normaler Natronlauge langsam zugefügt. Aus dem Gemisch wird die Chloroformphase abgetrennt, die wäßrige Phase mit 75 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird in 280 ml Aceton gelöst und die Lösung über Nacht bei 4 °C im Kühlschrank aufbewahrt. Nach dem Absaugen und Trocknen werden 55,7 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan erhalten.

Dieses Produkt wird mit 180 ml 5normaler Salzsäure 1 Stunde unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man das Gemisch mit 60 ml 18normaler Natronlauge und extrahiert dreimal mit je 150 ml Chloroform. Die vereinigten Extrakte werden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert.

Ausbeute: 49 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (73% der Theorie, bezogen auf (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan) mit 99%iger optischer Reinheit. Fp.: 87–91 °C.

Beispiel 6

Analog Beispiel 5 werden 74 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan in 375 ml Chloroform bei 25 bis 30 °C mit 27,5 ml Thionylchlorid behandelt und bei 5 bis 10 °C nacheinander mit 150 ml Wasser und 85 ml 18 normaler Natronlauge behandelt. Die vereinigten Chloroformextrakte werden zur Trockne eingeengt und der Destillationsrückstand unmittelbar mit 240 ml 5normaler Salzsäure 30 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. Die Lösung wird mit 80 ml 18normaler Natronlauge versetzt, dreimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert, die Chloroformextrakte mit Wasser gewaschen und über

Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Chloroforms wird der Rückstand in 225 ml Toluol gelöst, die Lösung filtriert, bei 40°C mit (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan angeimpft und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Absaugen wird das Produkt bei 50 bis 60°C getrocknet.
Ausbeute: 44,1 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (66% der Theorie, bezogen auf (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan) mit 99%iger optischer Reinheit. Fp.: 87–90°C.

Beispiel 7

Eine Mischung aus 156,9 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mit einem Gehalt von 93% (S)-Enantiomerem und 7% Racemat, 200 ml Toluol und 38,1 g 85%iger Ameisensäure wird 10 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und 5 Stunden bei 20°C gerührt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Toluol gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird unter Erwärmen in 600 ml Methanol gelöst und die Lösung bei 50°C mit reinem (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan angeimpft. Anschließend wird 2 Stunden bei Raumtemperatur und 1 Stunde im kalten Wasserbad gerührt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

108,3 g so gewonnenes (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan werden in 550 ml Chloroform aufgenommen. Zu diesem Gemisch fügt man bei 25 bis 30°C 41 ml Thionylchlorid und läßt weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur rühren. Anschließend werden 215 ml Wasser zugetropft. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 120 ml 18normaler Natronlauge so zugetropft, daß die Temperatur von 24°C nicht überschritten wird. Danach wird die Chloroformphase abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit je 120 ml Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Chloroformphasen dreimal mit je 120 ml Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird in 380 ml Toluol gelöst und bei 40°C mit (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan angeimpft. Nach 48stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Produkt abgesaugt und bei 50 bis 60°C getrocknet.

Ausbeute: 72,3 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (73,7% der Theorie, bezogen auf (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan) mit einer optischen Reinheit von 99%. Fp. 89 bis 91°C.

Beispiel 8

105 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mit einem Gehalt von 82% (S)-Enantiomerem und 18% Racemat und 27 ml 84%iger Ameisensäure werden unter Rühren und Rückflußkühlung 2 Stunden auf 126°C erhitzt. Anschließend wird das Gemisch unter Verwendung eines absteigenden Kühlers 4 Stunden im Vakuum bei 16 bis 5 kPa auf 130 bis 135°C erhitzt. Zu dem erkalteten Rückstand fügt man 425 ml Aceton und erhitzt bis zum Eintreten einer klaren Lösung. Man läßt die Lösung unter Rühren erkalten und bewahrt das Gemisch über Nacht im Kühlschrank auf. Das Produkt wird abgesaugt und bei 70°C getrocknet. 74 g so hergestelltes (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan werden in 375 ml Chloroform aufgenommen und zu diesem Gemisch 27,5 ml Thionylchlorid zugetropft. Anschließend wird noch 30 Minuten bei 40°C gerührt. Unter Kühlung werden bei 5 bis 10°C 150 ml Wasser und 85 ml 18normaler Natronlauge langsam zugefügt. Aus dem Gemisch wird das Chloroform abgetrennt, die wäßrige Phase mit 150 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformextrakte mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird aus 300 ml Aceton umkristallisiert. Man läßt über Nacht im Kühlschrank auskristallisieren und trocknet das Produkt bei 80°C.

52,7 g so hergestelltes (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan werden in 190 ml 5normaler Salzsäure unter Rühren 60 Minuten auf 90°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit 64 ml 18normaler Natronlauge versetzt und dreimal mit je 80 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 45,6 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (68% der Theorie, bezogen auf (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan) mit einer optischen Reinheit von 99%. Fp.: 89 bis 91°C.

Beispiel 9

9.1

100 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (67% (R)-Enantiomeres, 33% Racemat) wurden in 400 ml Aceton in der Hitze gelöst. Die Lösung wurde auf 40°C abgekühlt, mit dem reinen (R)-Enantiomeren angeimpft, anschließend unter Rühren innerhalb 2 Stunden auf 22°C abgekühlt und noch 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit 50 ml Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 63 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (94% der Theorie), Fp.: 131–133,5°C.

$[\alpha]_{D}^{20}$ des hieraus hergestellten (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan-Hydrochlorid: +17,63° (c = 4; Methanol), das entspricht einer optischen Reinheit von 99,3%.

Werden anstelle von 400 ml Aceton 600 ml Essigsäureethylester eingesetzt, erhält man bei sonst gleicher Arbeitsweise 66 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (98,5% der Theorie), Fp.: 132–135°C.

$[\alpha]_{D}^{20}$ des daraus hergestellten (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan-Hydrochlorid: +17,75° (c = 4; Methanol), das entspricht einer optischen Reinheit von 100%.

9.2

20 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (12 g (R)-Enantiomeres, 8 g Racemat) wurden in 200 ml Essigsäureethylester in der Hitze gelöst. Nach dem Abkühlen auf 71°C wurde die Lösung mit dem reinen (R)-Enantiomeren angeimpft und anschließend 19 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Dann wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit 15 ml Essigsäureethylester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 11,7 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (97,5% der Theorie), Fp.: 130 bis 131,5°C).

$[\alpha]_{D}^{20}$ des daraus hergestellten (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan-Hydrochlorid: +17,38° (c = 4; Methanol), das entspricht einer optischen Reinheit von 97,9%.

Verfährt man wie im obigen Beispiel, aber setzt anstelle von 200 ml Essigsäureethylester 100 ml Acetonitril für die Umkristallisation ein, dann erhält man 11,7 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (97,5% der Theorie), Fp.: 130–133°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ des daraus hergestellten (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan-Hydrochlorid: + 17,50° (c = 4; Methanol), das entspricht einer optischen Reinheit von 98,6%.

9.3

20 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (16 g (R)-Enantiomeres, 4 g Racemat) wurden in 200 ml 96%igem Ethanol in der Hitze gelöst. Die Lösung wurde zunächst eine halbe Stunde bei Umgehungstemperatur gerührt, dann auf 18–20°C abgekühlt und noch 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit 20 ml 96%igem Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 15,2 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (95% der Theorie), Fp.: 131–132,5°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ des daraus hergestellten (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan-Hydrochlorid: + 17,75°, (c = 4; Methanol), das entspricht einer optischen Reinheit von 100%.

Ersetzt man bei der Umkristallisation das Ethanol durch 200 ml Isopropanol, dann erhält man 15,5 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan (96,9% der Theorie), Fp.: 131–134°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ des daraus hergestellten (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan-Hydrochlorid: + 17,75°, (c = 4; Methanol), das entspricht einer optischen Reinheit von 100%.

9.4

Die nach den Beispielen 9.1 bis 9.3 hergestellten N-Formylverbindungen können mit gleichem Erfolg entsprechend den Beispielen 1 bis 8 der Inversion unterworfen werden.