

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Patent beschränkt
aufrechterhalten nach
§ 12 Abs. 3 ErstrG

(12) **PATENTSCHRIFT**

(11) **DD 285 340 B5**

(51) Int. Cl.⁵: C 07 C 215/10 C 07 C 231/20
C 07 C 213/10 C 07 D 263/14
C 07 C 217/34 C 07 B 57/00
C 07 C 233/18

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 / 330 093 7	29. 06. 89	12. 12. 90	18. 11. 93

(30) Unionspriorität:
—

(72) Erfinder: Fiedler, Werner, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Eckardt, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Faust, Gottfried, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Lehmann, Dieter, Dipl.-Chem. Dr., DE; Pöpel, Werner, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Lohmann, Dieter, 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 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan und ihrer Salze

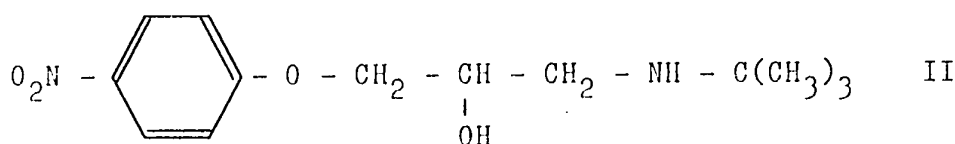
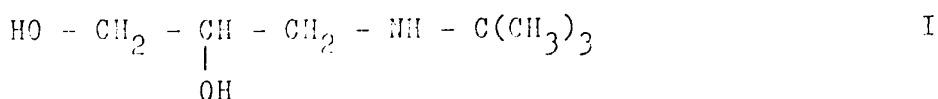
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 3 229 046 A 1 DD 263 755 A 1

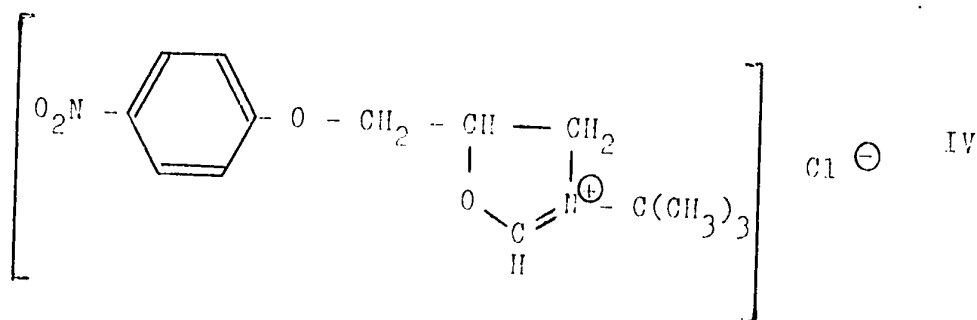
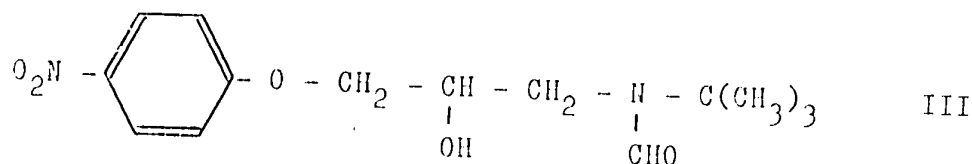
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der reinen Enantiomeren des 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel I und ihrer Salze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Enantiomerengemische, bestehend aus einem Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel II und aus dessen Racemat, wobei der Anteil des Racemats am Gesamtgemisch bis zu etwa 50% 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)-amino-propan der Formel III und aus dessen Racemat, aus einem polaren organischen Lösungsmittel umkristallisiert, das als Kristallisat erhaltene reine Enantiomere der Verbindung der Formel III mit Thionylchlorid zum 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazoliniumchlorid der Formel IV umsetzt, dieses zu dem reinen Enantiomeren des 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan mit entgegengesetzter Konfiguration hydrolysiert 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.-butylamino-propan der Formel II und aus dessen Racemat, wobei der Anteil des Racemats am Gesamtgemisch bis zu etwa 50% 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)-amino-propan der Formel III 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)-amino-propan mit Thionylchlorid zu dem 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazolinium-chlorid der Formel IV umsetzt, dieses anschließend zu dem (R)-1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel I 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.-butylamino-propan der Formel II und aus dessen Racemat, wobei der Anteil des Racemats am Gesamtgemisch bis zu etwa 50% 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)-amino-propan der Formel III 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)-amino-propan mit Thionylchlorid zu dem 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazolinium-chlorid der Formel IV umsetzt, dieses anschließend zu dem (S)-1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel I hydrolysiert 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 Umkristallisation der Enantiomerengemische der Verbindung der Formel III 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-ethyl-keton, 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 III angeimpft wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kristallisation unter Rühren durchgeführt wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung des reinen Enantiomeren der Formel III zu dem 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazolinium-chlorid der Formel IV mit einem Überschuß an Thionylchlorid von 110 bis 200 Mol-%, vorzugsweise 130 bis 170 Mol-%, durchführt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung eines Enantiomeren der Verbindung der Formel III mit Thionylchlorid zu der Verbindung der Formel IV 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 oder Trichlorethylen eingesetzt wird.

10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I mit entgegengesetzter Konfiguration gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel II im alkalischen Medium unter Erhitzen durchgeführt wird.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß als alkalisches Medium Alkalilauge eingesetzt wird.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß mindestens 300 Mol-% Alkalilauge, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel IV, für die alkalische Hydrolyse eingesetzt wird.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die alkalische Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt wird.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß als mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel protische polare Lösungsmittel wie niedere ein- oder mehrwertige Alkohole, wobei die mehrwertigen Alkohole auch partiell verethert sein können, oder aprotische polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin oder Ether mehrwertiger Alkohol eingesetzt werden.
15. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV in Gegenwart eines Alkohols mit 1 bis 3 C-Atomen durchgeführt wird.
16. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV bei Temperaturen von 50 bis 150°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt wird.
17. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein bei der Herstellung der Verbindung der Formel IV erhaltenes Reaktionsgemisch mit Wasser und Alkalilauge versetzt, die organische Phase abgetrennt, das organische Lösungsmittel abdestilliert und der Destillationsrückstand mit einem der in Anspruch 14 genannten Lösungsmittel, insbesondere mit Methanol, und Alkalilauge erhitzt wird.
18. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I mit entgegengesetzter Konfiguration gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel II mehrstufig durchgeführt wird.
19. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der Formel IV zu einer Verbindung der Formel III, diese zu einer Verbindung der Formel II und diese zu einer Verbindung der Formel I mit jeweils entgegengesetzter Konfiguration gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel II hydrolysiert werden.
20. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 18 und 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindungen der Formeln III und/oder II isoliert werden.
21. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der Formel IV zu einer Verbindung der Formel III und diese zu einer Verbindung der Formel I mit jeweils entgegengesetzter Konfiguration gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel II hydrolysiert wird.
22. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der Formel IV zu einer Verbindung der Formel II und diese zu einer Verbindung der Formel I mit jeweils entgegengesetzter Konfiguration gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel II hydrolysiert wird.
23. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 18 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindungen der Formel IV bzw. das bei deren Herstellung erhaltene Reaktionsgemisch durch Zugabe von Wasser und gegebenenfalls einer Base zu einer enantiomeren Verbindung der Formel III mit entgegengesetzter Konfiguration gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Verbindung der Formel II hydrolysiert wird.
24. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 18 bis 20 und 23, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine durch Hydrolyse der Verbindung der Formel IV erhaltene enantiomere Verbindung der Formel III, gegebenenfalls nach Isolierung und gegebenenfalls nach Umkristallisation analog den Ansprüchen 4 bis 6 unter Erwärmen auf 50 bis 150°C, vorzugsweise bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, sauer oder alkalisch zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II mit entgegengesetzter Konfiguration gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel II hydrolysiert wird.

25. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 18 bis 20, 23 und 24, **dadurch gekennzeichnet**, daß die saure Hydrolyse zu einer Verbindung der Formeln III und/oder II mittels Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure durchgeführt wird.
26. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 18 und 22, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der Formel IV bzw. das bei der Herstellung erhaltene Reaktionsgemisch durch Zugabe von Wasser und gegebenenfalls einer Base unter Erwärmen auf 50 bis 150°C, vorzugsweise bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, direkt zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II mit entgegengesetzter Konfiguration gegenüber dem ursprünglich eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel II hydrolysiert wird.
27. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 18 bis 20, 22, 24 und 26, **dadurch gekennzeichnet**, daß die alkalische Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II nach Neutralisation mit 105 bis 110 Mol-% Base, bezogen auf ursprünglich eingesetzte enantiomere Verbindung der Formel III, durchgeführt wird.
28. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 18 bis 20, 22, 24 und 26, **dadurch gekennzeichnet**, daß die alkalische Hydrolyse einer Verbindung der Formel III zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II mit 105 bis 110 Mol-% Base, bezogen auf ursprünglich eingesetzte enantiomere Verbindung der Formel III, durchgeführt wird.
29. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 18 bis 28, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrolyse einer Verbindung der Formeln IV oder III zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II zusätzlich in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt wird.
30. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 18 bis 29, **dadurch gekennzeichnet**, daß als mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel protische polare Lösungsmittel wie niedere ein- oder mehrwertige Alkohole wobei die mehrwertigen Alkohole auch partiell verethert sein können, oder aprotische polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin oder Ether mehrwertiger Alkohole eingesetzt werden.
31. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 18 bis 20, 22 und 24 bis 30, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine erhaltene enantiomere Verbindung der Formel II aus einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol, Xylen, Chlorbenzen, Brombenzen oder Nitrobenzen umkristallisiert wird.
32. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 18 bis 20, 22 und 24 bis 31, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrolyse einer enantiomeren Verbindung der Formel II zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I in Wasser in Gegenwart von Basen wie Alkalihydroxiden, Alkalicarbonaten, Alkalialkoholaten, tertiären Aminen, quartären Ammoniumbasen oder basischen Ionenaustauscherharzen und in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels, gegebenenfalls unter Erwärmen auf Temperaturen bis 250°C, durchgeführt wird.
33. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9 und 18 bis 32, **dadurch gekennzeichnet**, daß als mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel die in Anspruch 14 genannten Lösungsmittel eingesetzt werden.
34. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, 18 bis 21, 23, 25, 30 und 33, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine enantiomere Verbindung der Formel III in Wasser in Gegenwart von mindestens 200 Mol-% einer Base wie Alkalihydroxid, Alkalialkoholat, tertiäre Amine, quartäre Ammoniumbasen oder basische Ionenaustauscherharze, unter Erwärmen auf Temperaturen von 50 bis 150°C, vorzugsweise bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, direkt zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I hydrolysiert wird.





Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der reinen Enantiomeren des 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel I und ihrer Salze. Diese Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Synthese von Arzneimitteln.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

(S)-1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan wurde durch reduktive Aminierung von (R)-Glycerinaldehyd in Gegenwart von tert.-Butylamin sowie durch Hydrolyse von (S)-0,0-Isopropyliden-1,2-dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan bzw. von (S)-2,2'-Methylen-bis-(1,2-dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan) dargestellt (DE-OS 1925955). Außerdem wurde (S)-I durch Spaltung von racemischem I mit (S)-Pyroglutaminsäure erhalten (US-PS 4097490). An gleicher Stelle wird auch die Gewinnung von (R)-I-L-Tartrat aus racemischem I beschrieben. Durch Spaltung von racemischem I mit (R)-Pyroglutaminsäure wurde (R)-I dargestellt (EP-OS 105996). Nach der japanischen Patentanmeldung 60.92248 (KTK) sind die Enantiomeren der Verbindung der Formel I durch Inversion der Konfiguration des Enantiomeren mit der entgegengesetzten Konfiguration zugänglich. Dazu wird (R)-I mit Bromwasserstoff-Eisessig in (R)-1-Brom-2-acetoxy-3-tert.-butylamino-propan-hydrobromid überführt, aus welchem durch Einwirken von Natriummethylat in Methanol (R)-1,2-Epoxy-3-tert.-butylamino-propan entsteht. Die Behandlung mit Chlorameisensäureethylester in Gegenwart von Kaliumcarbonat liefert (R)-1,2-Epoxy-3-(N-tert.-butyl-N-ethoxycarbonyl)-amino-propan, das bei der alkalischen Hydrolyse unter Konfigurationsumkehr das gewünschte (S)-I bildet.

In der japanischen Patentanmeldung 63.88162 (KTK) wird die Darstellung von (S)-I durch Reaktion von tert.-Butylamin mit (R)-1,2-Dihydroxy-3-chlor-propan beschrieben.

Ferner kann man die Enantiomeren der Verbindung der Formel I durch alkalische Behandlung des jeweils entsprechenden Enantiomeren von im Phenylrest durch eine oder mehrere elektronenanziehende Gruppen substituierten 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan herstellen (DD-PS 263755).

Die aufgeführten Verfahren besitzen eine Reihe von Nachteilen.

Die Darstellung von (S)-I durch reduktive Aminierung von (R)-Glycerinaldehyd nach der DE-OS 1925955 erfordert einen hohen technischen Aufwand, da eine Lösung des Aldehyds kontinuierlich in einen Autoklaven gegen einen Wasserstoffdruck von 0,3 MPa zudosiert werden muß. (R)-Glycerinaldehyd selbst ist eine schwer zugängliche und schwer handhabbare Substanz. Bei seiner Synthese fallen große Mengen zink- und bleihaltiger Abwässer an, deren Reinigung kostspielig ist. Die Verbindung neigt stark zur Racemisierung, so daß besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung erforderlich sind.

Die gleichen hier geschilderten Nachteile weisen auch die Verfahren zur Darstellung von (S)-I aus (S)-0,0-Isopropyliden-1,2-dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan bzw. aus (S)-2,2'-Methylen-bis-(1,2-dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan) auf, da die Synthesen dieser Verbindungen und die von (R)-Glycerinaldehyd von denselben Ausgangsprodukten ausgehen.

Die Herstellung von (S)-I durch Racematspaltung der racemischen Verbindung der Formel I mit (S)-Pyroglutaminsäure ist in mehrfacher Hinsicht problematisch. Zum einen ist (S)-Pyroglutaminsäure ein kostspieliger, nicht leicht zugänglicher chiraler Hilfsstoff. Zum anderen ist bei der Freisetzung des (S)-Enantiomeren der Verbindung der Formel I entweder das Arbeiten in Ether erforderlich oder der Einsatz einer mit Ionenaustauscherharz gefüllten Säule unumgänglich.

Letztere Verfahrensweise ist jedoch für die Herstellung größerer Mengen an (S)-I aufgrund der geringen Raum-Zeit-Ausbeute einer Säule nicht geeignet.

Zur Herstellung von optisch reinem (S)-I nach der japanischen Patentanmeldung 60.92248 (KTK) ist als Ausgangsprodukt reines (R)-I erforderlich. Der Umgang mit der stark aggressiven Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig erfordert zusätzliche technische Maßnahmen. Außerdem sind bei der Isolierung der Zwischenprodukte zahlreiche Extraktionen erforderlich, die bei einer Herstellung von (S)-I im technischen Maßstab besonders arbeitsaufwendig sind.

Die Herstellung von (S)-I durch Reaktion von tert.-Butylamin mit (R)-1,2-Dihydroxy-3-chlor-propan nach der japanischen Patentanmeldung 63.88 162 ist auf die Gewinnung kleiner Mengen an (S)-I beschränkt, da das optisch aktive 1,2-Dihydroxy-3-chlor-propan außerordentlich schwer zugänglich ist und bei der Reaktion mit tert.-Butylamin die Gefahr der zweifachen Substitution des Stickstoffatoms durch den 1,2-Dihydroxy-propyl-Rest besteht, so daß die Herstellung einer reinen Verbindung der Formel I sehr erschwert ist.

Für die Gewinnung der Enantiomeren der Verbindung der Formel I durch alkalische Behandlung von im Phenylrest durch eine oder mehrere elektronenanziehende Gruppen substituierten 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propanen nach der DD-PS 263755 ist Voraussetzung, daß letztgenannte Verbindungen in optisch reiner Form zur Verfügung stehen.

Als besonders geeignetes 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan-Derivat für die Überführung in 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel I hat sich aus mehreren Gründen das 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel II erwiesen.

Die racemische Verbindung läßt sich bequem und ökonomisch günstig in die Enantiomeren auftrennen. 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 gewonnen. Die reinen Diastereomeren werden in beiden Fällen meist erst durch mehrfache Umkristallisation erhalten. Dabei ist im allgemeinen die Reinigung der primär gewonnenen Gemische von Diastereomeren leichter als die Reinigung der aus den Mutterlaugen der Racematspaltung isolierten Gemische. Das gilt auch für die Racematspaltung der Verbindung der Formel II.

Die Herstellung von Enantiomerengemischen bei strukturell ähnlichen Verbindungen wird in der DE-OS 3229046 beschrieben, indem man 1-(2-Cyclopentylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan 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.-butylamino-propan 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.-butylamino-propan mit einem Enantiomerenüberschuß, jedoch ist für die Herstellung der reinen Enantiomeren 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 nichtgewünschte Konfiguration besitzt, besteht ein dringendes Bedürfnis, irgendeine Möglichkeit zu finden, die es gestattet, in einem Enantiomerengemisch der Verbindung der Formel II den überschüssigen Teil des nicht erwünschten Enantiomeren unter Inversion und ohne Anwendung chiraler Hilfsstoffe zu dem gewünschten reinen Enantiomeren der Formel I umzusetzen.

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.-butylamino-propan der Formel II anfallenden Enantiomerengemisch das im Überschuß vorhandene Enantiomere in ein reines enantiomeres 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan und seiner Salze mit entgegengesetzter Konfiguration umzuwandeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung hat die Aufgabe, das in einem Enantiomerengemisch des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel II im Überschuß enthaltene Enantiomere auf einfache Weise und ökonomisch günstig in ein reines Enantiomeres des 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel I und seiner Salze mit entgegengesetzter Konfiguration umzuwandeln.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man Enantiomerengemische, bestehend aus einem Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel II und aus dessen Racemat und wobei der Anteil des Racemates am Gesamtgemisch bis zu etwa 50% betragen kann, formyliert, die erhaltenen Enantiomerengemische, bestehend aus einem Enantiomeren des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan der Formel III und aus dessen Racemat, aus einem polaren organischen Lösungsmittel umkristallisiert, das als Kristallisat erhaltene reine Enantiomere der Verbindung der Formel III mit Thionylchlorid zum 3-tert.-Butyl-5-(4-nitrophenoxy-methyl)-oxazoliniumchlorid der Formel IV umsetzt und dieses anschließend durch Hydrolyse zu dem Enantiomeren des 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel I mit entgegengesetzter Konfiguration umsetzt und dieses erwünschtenfalls mit anorganischen oder organischen Säuren in seine Säureadditionssalze überführt. Dabei wird der im Überschuß enthaltene Teil des einen Enantiomeren der Verbindung der Formel II als reines Enantiomeres des 1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan der Formel I mit entgegengesetzter Konfiguration in hoher Ausbeute erhalten, während aus der Umkristallisationsmutterlauge der Verbindung der Formel III ein nahezu reines Racemat dieser Verbindung gewonnen werden kann.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung ist es gleichgültig, welches Enantiomere der Verbindung der Formel II im Überschuß vorliegt. Dementsprechend wird der überschüssige Teil des Enantiomeren der Verbindung der Formel II mit der (R)-Konfiguration in ein solches reines Enantiomeres der Verbindung der Formel I mit der (S)-Konfiguration bzw. der überschüssige Teil des Enantiomeren der Verbindung der Formel II 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 der Verbindung der Formel II kann in weiten Grenzen schwanken. So können Enantiomerengemische der Verbindung der Formel II eingesetzt werden, die bis zu etwa 50 % an Racemat 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 II enthalten.

Derartige Enantiomerengemische können beispielsweise bei der Racematspaltung des 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan mittels chiraler Hilfsstoffe erhalten werden.

Entsprechend einer besonderen Ausführungsform der Erfindung wird die Formylierung der Enantiomerengemische der Verbindung der Formel II 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 bei Einsatz eines inerten organischen Lösungsmittels bereits ein Überschuß von 25 Mol-% ausreichend. Bei Ameisensäure geringerer Konzentration ist es günstig, einen größeren Überschuß 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 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.-butylamino-propan und seinem Enantiomeren zu 75 % formyliert.

Nach beendeter Formylierungsreaktion kann 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 III 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 II in Abwesenheit von Lösungsmitteln mit Ameisensäure formyliert werden, können die Reaktionspartner zunächst 1 bis 5 Stunden, vorzugsweise 1,5 bis 3 Stunden, unter Rühren unter Rückfluß auf eine Reaktionstemperatur von 100 bis 140 °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 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 technisch 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 III 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 III 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 III von der Mutterlauge abtrennt. Es ist aber auch möglich, vor dem Abtrennen des reinen Enantiomeren der Verbindung der Formel III auf tiefere Temperaturen als Raumtemperatur abzukühlen, zum Beispiel durch Anwendung von Kühlsole oder durch Kristallisation im Kühlschrank.

Durch eine einmalige Umkristallisation wird das im Enantiomerengemisch im Überschuß vorhandene Enantiomere der Formel III 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 III, die noch die gleiche Konfiguration wie das im Ausgangsprodukt im Überschuß enthaltene Enantiomere der Verbindung der Formel II besitzen, kann durch die Bestimmung der spezifischen Drehung ermittelt werden.

Da die Enantiomeren der Verbindung der Formel III 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.-butylamino-propan-hydrochlorid zu überführen und die spezifische Drehung dieser Verbindung zu ermitteln. Die Enantiomeren dieser Verbindung besitzen eine spezifische Drehung ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ von 17,75° ($c = 4$; Methanol).

Die Umsetzung der reinen Enantiomeren der Verbindung der Formel III 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 10 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 während 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 anzuwenden. Wählt man hingegen eine höhere Reaktionstemperatur, zum Beispiel 40 bis 45°C, so daß keine äußere Kühlung erforderlich ist, so kann die Nachreaktionszeit auf etwa 30 Minuten beschränkt werden. Führt man dagegen die Nachreaktion bei etwa 5°C durch, so muß die Nachreaktionszeit auf 6 bis 8 Stunden verlängert werden.

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

Die Verbindung der Formel IV kann erwünschtenfalls isoliert werden, ehe sie zu einer reinen enantiomeren Verbindung der Formel I mit entgegengesetzter Konfiguration gegenüber dem eingesetzten überschüssigen Enantiomeren der Formel II 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 IV erhaltene Reaktionsgemisch unmittelbar für die Hydrolyse eingesetzt wird.

Die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I kann entsprechend der vorliegenden Erfindung auf sehr vielfältige Weise durchgeführt werden.

So können in der Hydrolysekette $\text{IV} \rightarrow \text{III} \rightarrow \text{II} \rightarrow \text{I}$ je nach Wahl der Reaktionsbedingungen, wie sie im folgenden näher beschrieben werden, die enantiomeren Zwischenprodukte der Formeln III und/oder II gezielt hergestellt werden, die dann zu der enantiomeren Verbindung der Formel I weiter hydrolysiert werden.

Es ist aber auch möglich, eine enantiomere Verbindung der Formel I direkt aus einer Verbindung der Formel IV herzustellen.

Die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer Verbindung der Formel II 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 IV einstufig zu der Verbindung der Formel II 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 IV erhaltenes Reaktionsgemisch unmittelbar für die saure Hydrolyse zur Verbindung der Formel II 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 IV zu einer Verbindung der Formel II eignen sich Alkalilauge wie Natronlauge oder Kalilauge. In diesem Fall genügt es, das bei der Herstellung der Verbindung der Formel IV 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 III, dem Reaktionsgemisch zugegeben werden. Wurde die Verbindung der Formel IV 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 Kohlenwasserstoff wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff oder einem Alkohol zu arbeiten.

Wurde die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV 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 II mit einem optischen Drehsinn, der demjenigen des ursprünglich im Überschuß eingesetzten Enantiomeren der Formel II entgegengesetzt ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung bei der einstufigen Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II besteht jedoch darin, daß man ein bei der Herstellung der Verbindung der Formel IV 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 II mit einem optischen Drehsinn, der demjenigen des ursprünglich im Überschuß eingesetzten Enantiomeren der Formel II entgegengesetzt ist, in einer Ausbeute von ca. 75% der Theorie, bezogen auf das bei der Enantiomerentrennung erhaltene reine Enantiomere der Verbindung der Formel III.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß man die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II in 2 Teilschritten durchführt.

Hierbei wird zunächst das bei der Herstellung der Verbindung der Formel IV 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 III, die gegenüber dem bei der Enantiomerentrennung der Verbindung der Formel III erhaltenen reinen Enantiomeren einen entgegengesetzten optischen Drehsinn besitzt.

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

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

Als Basen für die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer Verbindung der Formel III eignen sich beispielsweise Basen 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 IV erhaltene Reaktionsgemisch mit Wasser zu versetzen und anschließend durch Zugabe einer Base alkalisch zu stellen.

Wurde die Verbindung der Formel IV 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 III 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 III kann direkt für die weitere Hydrolyse zur enantiomeren Verbindung der Formel II eingesetzt werden. Es ist aber auch möglich, dieses Hydrolysezwischenprodukt der Formel III umzukristallisieren, ehe man es zu der enantiomeren Verbindung der Formel II hydrolysiert. Als Lösungsmittel für eine solche Umkristallisation sind alle Lösungsmittel geeignet, die bereits bei der Trennung der Enantiomergemische der Verbindung der Formel III beschrieben sind.

Die Hydrolyse der enantiomeren Verbindung der Formel III zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II 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 8 normal eingesetzt.

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

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

Für die alkalische Hydrolyse der enantiomeren Verbindung der Formel III zu einer enantiomeren Verbindung der Formel II eignen sich Alkalilauge wie Natronlauge oder Kalilauge. Dabei werden 105 bis 110 Mol-% Alkalilauge, bezogen auf die eingesetzte enantiomere Verbindung der Formel III, 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. Wurde die Hydrolyse in rein wäßrigem Medium durchgeführt, dann scheidet sich die reine enantiomere Verbindung der Formel II 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 Lösungsmittels durchgeführt, ist es zweckmäßig, zunächst das organische Lösungsmittel abzudestillieren, bevor die enantiomere Verbindung der Formel II 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 II in Ausbeuten von 60 bis 70%, bezogen auf das nach der Enantiomerentrennung erhaltene Enantiomere der Formel III, mit einer optischen Reinheit von mindestens 99%.

Unabhängig davon, wie die enantiomere Verbindung der Formel II hergestellt wurde, d.h., ob die enantiomere Verbindung der Formel III isoliert wurde oder nicht und ob die Hydrolyse sauer oder alkalisch durchgeführt wurde, erfolgt die Spaltung zur enantiomeren Verbindung der Formel I in an sich bekannter Weise durch Einwirken von Basen, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung eignen sich als Basen Alkalihydroxide, Alkalicarbonat, Alkalialkoholate, tertiäre Amine, quartäre Ammoniumsalze und basische Ionenaustauscher.

In Abhängigkeit von den verwendeten Basen entstehen neben der enantiomeren Verbindung der Formel I unterschiedliche Spaltprodukte.

So entstehen bei Verwendung von Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten neben der enantiomeren Verbindung der Formel I die entsprechenden Alkalisalze des 4-Nitrophenols, während bei Verwendung von Alkalimetallalkoholaten neben der enantiomeren Verbindung der Formel I der entsprechende Ether aus 4-Nitrophenol und dem dem Alkoholat zugrundeliegenden Alkohol entsteht.

Die Reaktion kann sowohl in An- als auch in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Lösungsmittel eignen sich sowohl protische polare Lösungsmittel wie Wasser oder niedere ein- oder mehrwertige Alkohole, wobei die mehrwertigen Alkohole auch teilweise verethert sein können, als auch aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin oder Ether mehrwertiger Alkohole. Dabei ist es auch möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel, wie wäßrige Alkohole, einzusetzen.

Die Reaktion wird in der Regel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 250°C durchgeführt. Die Reaktion kann sowohl bei Normaldruck als auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden.

Die Abspaltung des 4-Nitrophenoxy-Restes kann beispielsweise so ausgeführt werden, daß man die enantiomere Verbindung der Formel II, gegebenenfalls in Abwesenheit eines Lösungsmittels, mit Basen zur Reaktion bringt. Anschließend wird, falls

vorhanden. das Lösungsmittel ganz oder teilweise destillativ entfernt, weitere bei der Etherspaltung gebildete Produkte werden abgetrennt und die enantiomere Verbindung der Formel I durch Destillation oder Extraktion gewonnen. Erwünschtenfalls kann eine Reinigung durch Destillation oder Umkristallisation erfolgen.

Die erhaltene enantiomere Verbindung der Formel I kann gegebenenfalls mit anorganischen oder organischen Säuren in ihre Salze überführt werden.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß man eine enantiomere Verbindung der Formel III, unabhängig davon, ob sie durch saure oder alkalische Hydrolyse der Verbindung der Formel IV entstanden ist, mit Basen so behandelt, daß sowohl die Formylgruppe hydrolytisch entfernt als auch der 4-Nitrophenoxy-Rest abgespalten und auf diese Weise die enantiomere Verbindung der Formel I hergestellt wird.

Als Basen eignen sich die für die Etherspaltung der enantiomeren Verbindung der Formel II bereits genannten mit Ausnahme der Alkalicarbonate.

Da die bei der hydrolytischen Abspaltung der Formylgruppe entstehende Ameisensäure eine äquivalente Menge Base zur Neutralisation verbraucht, ist eine dementsprechend größere Menge Base für die Überführung der enantiomeren Verbindung der Formel III in die enantiomere Verbindung der Formel I einzusetzen.

Selbstverständlich kann auch diese Reaktion in An- oder Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels durchgeführt werden, wobei sich die bereits für die Etherspaltung der enantiomeren Verbindungen der Formel II zur enantiomeren Verbindung der Formel I genannten Lösungsmittel eignen.

So kann man die Umwandlung der enantiomeren Verbindung der Formel III in die enantiomere Verbindung der Formel I vorteilhaft so durchführen, daß man die enantiomere Verbindung der Formel III mit Methanol und Natronlauge mehrere Stunden am Rückfluß erhitzt, danach das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, p-Nitroanisol zur Kristallisation bringt und absaugt. Das Filtratengt man anschließend ein und extrahiert die enantiomere Verbindung der Formel I nach Zusatz von Kaliumcarbonat mit Chloroform. Das Lösungsmittel destilliert man ab und kristallisiert den Rückstand aus Acetonitril um. Die erhaltene enantiomere Verbindung der Formel I besitzt eine optische Reinheit von mindestens 98%. In vielen Fällen liegt sie sogar zwischen 99 und 100%.

Es ist aber auch möglich, die Verbindung der Formel IV direkt zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I umzusetzen, welche gegenüber der ursprünglich im Überschuß eingesetzten enantiomeren Verbindung der Formel II die entgegengesetzte Konfiguration besitzt, indem man die Verbindung der Formel IV mit mindestens 300 Mol-% Alkalilauge bezogen auf die eingesetzte enantiomere Verbindung der Formel III erhitzt und das erhaltene Reaktionsprodukt wie bereits erwähnt aufarbeitet.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I zusätzlich in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt wird. Als Lösungsmittel eignen sich sowohl protische polare Lösungsmittel wie niedere ein- oder mehrwertige Alkohole, wobei die Alkohole auch teilweise verethert sein können, als auch aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin oder Ether mehrwertiger Alkohole.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht jedoch darin, daß die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I in Gegenwart eines Alkohols mit 1 bis 3 C-Atomen durchgeführt wird.

Wenn auch die Temperatur bei der Hydrolyse der Verbindung der Formel IV zu einer enantiomeren Verbindung der Formel I in weiten Grenzen variieren kann, besteht eine besondere Ausführungsform der Erfindung jedoch darin, daß sie bei Temperaturen von 50 bis 150°C, insbesondere aber bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt wird.

Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß man das bei der Herstellung der Verbindung der Formel IV erhaltene Reaktionsgemisch mit Wasser und Natronlauge versetzt, die organische Phase abtrennt, das Lösungsmittel abdestilliert und den Destillationsrückstand mit einem der vorgenannten Lösungsmittel, insbesondere aber mit Methanol, und Natronlauge erhitzt und danach so weiter verfährt, wie es vorstehend für die Umwandlung der enantiomeren Verbindung der Formel III in die enantiomere Verbindung der Formel I bereits beschrieben wurde.

Der Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens ist überraschend und war nicht vorauszusehen.

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

Die Umwandlung eines Enantiomeren der Formel III in eine zudem noch reine enantiomere Verbindung der Formel I mit entgegengesetzter Konfiguration ist bisher nicht in der Literatur beschrieben worden.

In der DE-OS 3 229 046 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 3 229 046 ein Gemisch von (+)- und (-)-1-(2-Cyclopentylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan 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.-butylamino-propan und dem entsprechenden Racemat überführt. Bei der in dieser Weise durchgeführten Inversion steigt 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 eine Racematspaltung mit Hilfe eines chiralen Hilfsstoffes zur Gewinnung des reinen (-)-Enantiomeren unumgänglich. In der DE-OS 3 229 046 wird dafür (-)-Mandelsäure angewendet.

Im Gegensatz dazu wird in der vorliegenden Erfindung die Inversion der reinen enantiomeren Verbindung der Formel III über eine Verbindung der Formel IV und deren hydrolytische Spaltung, die gegebenenfalls auch stufenweise durchgeführt werden kann, zu einer Verbindung der Formel I 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 der Verbindung der Formel II als Abprodukt anfallendes, nicht verwertbares Enantiomerengemisch auf einfache Weise wieder für die Arzneimittelsynthese nutzbar zu machen.

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

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

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

Ausführungsbeispiele

Die spezifische Drehung $[\alpha]_D$ von reinem (S)-I wurde zu $-31,2^\circ$ ($c = 1$; 1 n HCl) bestimmt. Weinstock und Mitarbeiter (J. org. Chem. 41, 3122 [1976]) geben an: $[\alpha]_D = -30,3^\circ$, ($c = 1$; 1 n HCl).

Beispiel 1

300 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan mit einem Gehalt von 84% (R)-Enantiomeren und 16% Racemat und 76 ml 84%iger Ameisensäure werden 2 Stunden unter Rühren am Rückfluß gekocht (Innentemperatur etwa 126°C). Danach wird der Rückflußkühler gegen einen absteigenden Kühler ausgetauscht und das Reaktionsgemisch weitere 4 Stunden im Vakuum (5 bis 10 kPa) auf eine Innentemperatur von 130 bis 140°C erhitzt, wobei ein Gemisch von Wasser und Ameisensäure abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird mit 1200 ml Aceton bis zum Eintreten einer klaren Lösung erhitzt. Die Lösung wird unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt und der Ansatz über Nacht in einen Kühlschrank gestellt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, zweimal mit je 50 ml Aceton gewaschen und bei 70°C getrocknet. Es werden 225 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan mit 100%iger optischer Reinheit erhalten; das sind 80,8% der Theorie, bezogen auf das im Basen-Gemisch neben dem Racemat enthaltene (R)-Enantiomere.

200 g der (R)-Formyl-Verbindung werden in 120 ml Chloroform unter Rühren gelöst, 82 ml Thionylchlorid zugegeben, wobei die Temperatur auf etwa 40°C ansteigt. Man rührt 30 Minuten bei 40°C nach, kühlt auf 20°C ab und tropft unter weiterer Kühlung 450 ml Wasser so zu, daß die Temperatur nicht über 30°C ansteigt. Danach stellt man durch Zugabe von 270 ml konzentrierter Natronlauge stark alkalisch ein, trennt die Chloroformphase ab, extrahiert die wäßrige Schicht nochmals mit 225 ml Chloroform und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 150 ml Wasser. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand, (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan, ein bald kristallin erstarrendes Öl mit 96,3%iger optischer Reinheit, wird in 750 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 115 ml konzentrierter Natronlauge 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach werden 450 ml Wasser zugegeben, das Gemisch wird abgekühlt, bei 44°C mit p-Nitroanisole angeimpft und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Das auskristallisierte p-Nitroanisol (102 g) wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und das Filtrat im Vakuum auf etwa 500 ml eingeengt. Der Destillationsrückstand wird mit 360 ml Chloroform und 72 g Kaliumcarbonat versetzt, die Phasen werden getrennt, die wäßrige Schicht wird nochmals mit 100 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten Chloroform-Extrakte werden mit 100 g Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus 380 ml Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 76,9 g (S)-I mit 98,4%iger optischer Reinheit; das sind 77,4% der Theorie, bezogen auf (R)-Formyl-Verbindung und 62,5% der Theorie, bezogen auf das im Basen-Gemisch neben dem Racemat enthaltene (R)-Enantiomere der Formel II. Fp.: $83-85^\circ\text{C}$.

Beispiel 2

376 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan mit einem Gehalt von 68,5% an (R)-Enantiomeren und 31,5% an Racemat werden mit 1800 ml Toluol und 80 ml 88%iger Ameisensäure 10 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Man läßt abkühlen, saugt die ausgefallenen Kristalle ab, wäscht zweimal mit je 100 ml Toluol und trocknet bei 70°C .

Ausbeute: 411 g rohes 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan, das sind 98,8% der Theorie, bezogen auf das eingesetzte Basen-Gemisch.

Das erhaltene Rohprodukt wird aus 2000 ml Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 248,2 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan mit 100%iger optischer Reinheit; das sind 87,3% der Theorie, bezogen auf das im Basen-Gemisch der Formel II enthaltene (R)-Enantiomere.

242 g der (R)-Formyl-Verbindung werden in 1230 ml Chloroform gelöst. Die Lösung wird auf 25°C abgekühlt und unter Einhaltung einer Innentemperatur von 25 bis 30°C werden 90 ml Thionylchlorid zugegeben. Danach wird noch 4 Stunden im angegebenen Temperaturbereich gehalten. Es werden zunächst 500 ml Wasser, anschließend 300 ml konzentrierte Natronlauge so zugegeben, daß die Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Die Chloroform-Phase wird abgetrennt, die wäßrige Schicht nochmals mit 250 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 160 ml Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand, 234,6 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan, wie im Beispiel 1 zu (S)-I umgesetzt.

Ausbeute: 98,4 g (S)-I mit 100%iger optischer Reinheit; das sind 81,9% der Theorie, bezogen auf (R)-Formyl-Verbindung und 71,5% der Theorie, bezogen auf das im Basen-Gemisch der Formel II neben dem Racemat enthaltene (R)-Enantiomere. Fp.: $84-86^\circ\text{C}$.

Beispiel 3

304 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan mit einem Gehalt von 74% an (R)-Enantiomeren und 26% an Racemat werden mit 76 ml 84%iger Ameisensäure zwei Stunden unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach Austausch des Rückflußkühlers gegen einen absteigenden Kühler wird das Reaktionsgemisch weitere 4 Stunden im Vakuum auf eine Innentemperatur von 130 bis 132°C erhitzt. Dabei destillieren 39 ml eines Wasser-Ameisensäure-Gemisches über. Nach Abkühlen auf 80°C werden 1200 ml Aceton zum Reaktionsgemisch gegeben. Man läßt die Lösung auf eine Innentemperatur von 50°C abkühlen und impft mit optisch reiner (R)-Formyl-Verbindung an. Bei 45°C Innentemperatur beginnt die Kristallisation. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und setzt über Nacht in den Kuhlsschrank. Die Kristalle werden abgesaugt, zweimal mit je 50 ml Aceton gewaschen und bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 204 g (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan mit 100%iger optischer Reinheit; das sind 82,2% der Theorie, bezogen auf das im Basen-Gemisch der Formel II neben dem Racemat enthaltene (R)-Enantiomere. 200 g (R)-Formyl-Verbindung werden in 750 ml Chloroform unter Rühren gelöst und innerhalb von 20 Minuten 55 ml Thionylchlorid zugegeben. Die Innentemperatur steigt dabei von 24 auf 41°C an. Man läßt 30 Minuten bei 40 bis 42°C nachreagieren und tropft danach 300 ml Wasser, gefolgt von 180 ml konzentrierter Natronlauge, zu, wobei man durch äußere Kühlung die Temperatur unterhalb 40°C hält. Die Schichten werden getrennt, die wäßrige Schicht wird zweimal mit je 150 ml Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Chloroform-Extrakte werden mit 100 ml Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Chloroforms verbleiben 194 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan, das wie im Beispiel 1 beschrieben zu (S)-I umgesetzt wird.

Ausbeute: 69,8 g (S)-I mit 98,4%iger optischer Reinheit; das sind 70,3% der Theorie, bezogen auf (R)-Formyl-Verbindung und 57,8% der Theorie, bezogen auf das im Basen-Gemisch der Formel II neben dem Racemat enthaltene (R)-Enantiomere. Fp.: 84–86°C.

Beispiel 4

44,1 g (S)-I werden unter Erwärmen in 100 ml Isopropanol gelöst. 34,8 g Maleinsäure werden ebenfalls unter Erwärmen in 100 ml Isopropanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden beide Lösungen vereinigt. Nach kurzem Stehen setzt die Kristallisation ein. Die Kristalle werden abgesaugt und aus 150 ml Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 57 g (S)-1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan-hydrogenmaleat, das sind 72,1% der Theorie. $[\alpha]_{D}^{20} = -39,2^\circ$ (c = 5; 1 n HCl); Fp.: 140–142°C.

Beispiel 5

50 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan mit einem Gehalt von 92% (S)-Enantiomeren und 8% Racemat werden wie in Beispiel 1 beschrieben umgesetzt. Es werden 16,3 g (R)-I mit 99,5%iger optischer Reinheit erhalten; das sind 64,7% der Theorie, bezogen auf das im Basen-Gemisch der Formel II neben dem Racemat enthaltene (S)-Enantiomere. Fp.: 85–86°C.

Beispiel 6

Werden 72 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan mit einem Gehalt von 88% (S)-Enantiomeren und 12% Racemat entsprechend Beispiel 2 behandelt, so werden 23,5 g (R)-I mit 99%iger optischer Reinheit erhalten; das sind 67,6% der Theorie, bezogen auf das im Basen-Gemisch der Formel II neben dem Racemat enthaltene (S)-Enantiomere. Fp.: 86–87°C.

Beispiel 7

100 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan mit einem Gehalt von 50% (S)-Enantiomeren und 50% Racemat werden entsprechend Beispiel 3 umgesetzt, jedoch mit zweifacher Umkristallisation des (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan aus Aceton. Es werden 16,6 g (R)-I mit 98,2%iger optischer Reinheit erhalten; das sind 60,6% der Theorie, bezogen auf das im Basen-Gemisch der Formel II neben dem Racemat enthaltene (S)-Enantiomere. Fp.: 84–86°C.

Beispiel 8

105,4 g nach Beispiel 1 hergestelltes (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan werden in 380 ml 5 normaler 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.-butylamino-propan-hydrochlorid (93,2% der Theorie bezogen auf (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-amino-propan) mit 99,3%iger optischer Reinheit. Fp.: 184–167°C. 76,2 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan-hydrochlorid, 50 g Natriumhydroxid und 350 ml Methanol werden 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden unter Rühren und Kühlen mit Wasser 85 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben und das abgeschiedene Natriumchlorid abgesaugt. Nach Zugabe von 350 ml Wasser wird das Methanol abdestilliert, das Reaktionsgemisch unter Rühren abgekühlt und das abgeschiedene p-Nitroanisol (34 g) abgesaugt. Anschließend wird durch Zugabe von 100 g Kaliumcarbonat das (S)-1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan als Öl abgeschieden, dieses in 20 ml Chloroform aufgenommen und die wäßrige Phase mit 40 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden vereinigt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält 35,8 g (97,4% der Theorie) rohes (S)-1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan, Fp.: 80–95°C. Nach der Umkristallisation aus der vierfachen Menge Acetonitril werden 25,9 g (70,4% der Theorie) der gewünschten Verbindung erhalten. Fp.: 84–86°C, $[\alpha]_{D}^{20} = -30,4^\circ$ (c = 1; 1 n HCl)

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.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 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.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 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%.

9.2

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.: 130–131,5°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 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 Umgebungstemperatur 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-Formyl-Verbindungen können mit gleichem Erfolg entsprechend den Beispielen 1 bis 8 der Inversion unterworfen werden.

Beispiel 10

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 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. Zu dem erhaltenen Gemisch werden 110 ml Thionylchlorid zugegeben. 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 12 normaler 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.

Das erhaltene (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propan wird analog Beispiel 8 zum (S)-1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan umgesetzt.

Beispiel 11

209 g 1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan mit einem Gehalt von 82% (R)-Enantiomerem und 18% Racemat und 54 ml 84%ige 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 langsam 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. Die optische Reinheit beträgt 97,99%. 105 g (S)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan werden unter Erwärmen in 365 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 58 ml konzentrierter Natronlauge wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend werden 240 ml Wasser zugetropft, das Gemisch mit p-Nitroanisol angeimpft und nach Stehen über Nacht das ausgeschiedene p-Nitroanisol (65 g) abgesaugt. Das klare, braune Filtrat wird im Vakuum unter Rühren auf 300 ml eingeengt. Der Destillationsrückstand wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 230 ml Chloroform und 40 g Kaliumcarbonat 15 Minuten verrührt und das Gemisch im Scheidetrichter getrennt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 110 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Extrakte werden mit 50 g Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Acetonitril in der Siedehitze gelöst, die Lösung filtriert und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, dreimal mit je 45 ml Acetonitril gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 41 g (S)-1,2-Dihydroxy-3-tert.-butylamino-propan, das sind 55,8% der Theorie, bezogen auf das eingesetzte (R)-1-(4-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(N-formyl-N-tert.-butyl)-aminopropan. Optische Reinheit: 99,7%. Fp.: 84–87°C.