



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I482749 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：099143149

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07C209/62 (2006.01)

C07C231/06 (2006.01)

C07C233/05 (2006.01)

B01J23/40 (2006.01)

B01J25/02 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/11

歐洲專利局

09178860.4

2009/12/15

美國

61/286,607

(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE

AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：路易 諾勃特 LUI, NORBERT (DE)；安東斯 史泰芬 ANTONS, STEFAN (DE)；

莫瑞迪 懷德 MORADI, WAHED AHMED (DE)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

(56)參考文獻：

TW 200922924A

US 2521902

WO 2009/024819A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 15 頁

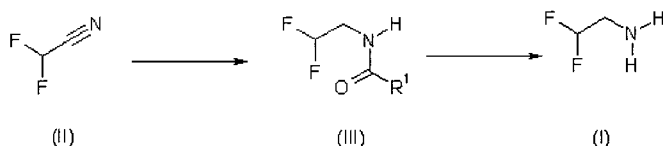
(54)名稱

由二氟乙腈製備 2, 2-二氟乙胺及其鹽類之方法

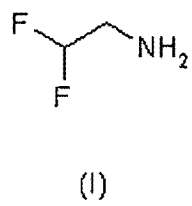
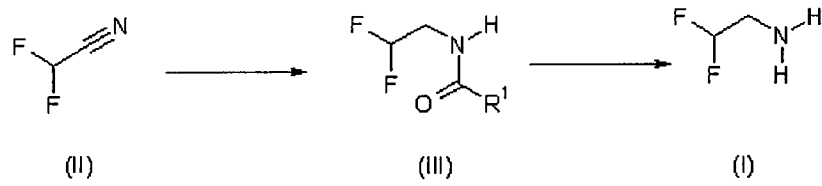
PROCESS FOR PREPARING 2,2-DIFLUOROETHYLAMINE AND SALTS THEREOF PROCEEDING FROM DIFLUOROACETONITRILE

(57)摘要

本發明係關於一種製備式(I)之 2,2-二氟乙胺及其鹽類之方法，例如硫酸鹽類、鹽酸鹽類或乙酸鹽類，其係由二氟乙腈開始進行。



The present invention relates to a process for preparing 2,2-difluoroethylamine of the formula (I) and salts thereof, for example sulphates, hydrochlorides or acetates, which proceeds from difluoroacetonitrile.



## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

99143149

C07C 20/62 (2006.01)

※申請日：

99.12.10

※IPC 分類：

C07C 20/62 (2006.01)

C07C 20/62 (2006.01)

B01J 23/40 (2006.01)

C07C 20/62 (2006.01)

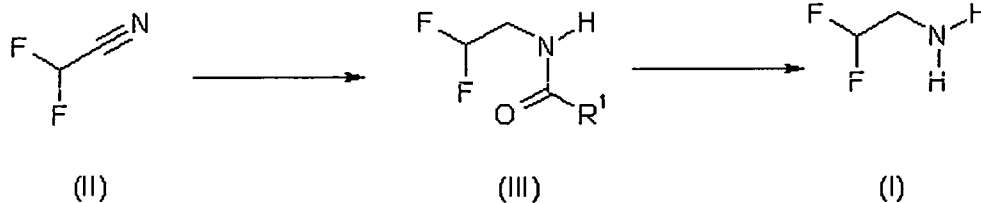
## 一、發明名稱：(中文/英文)

由二氟乙腈製備 2,2-二氟乙胺及其鹽類之方法

PROCESS FOR PREPARING 2,2-DIFLUOROETHYLAMINE  
AND SALTS THEREOF PROCEEDING FROM  
DIFLUOROACETONITRILE

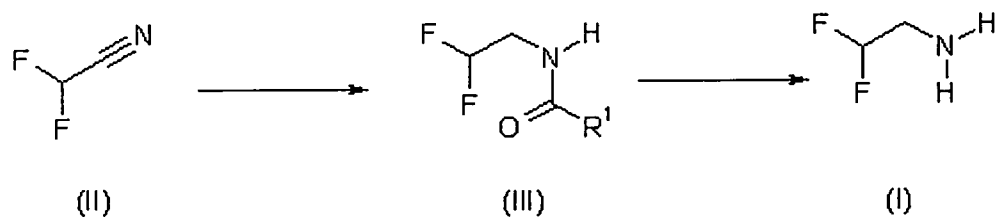
## 二、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備式(I)之 2,2-二氟乙胺及其鹽類之方法，例如硫酸鹽類、鹽酸鹽類或乙酸鹽類，其係由二氟乙腈開始進行。



## 三、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for preparing 2,2-difluoroethylamine of the formula (I) and salts thereof, for example sulphates, hydrochlorides or acetates, which proceeds from difluoroacetonitrile.

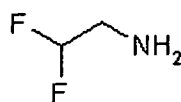


## 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備式(I)之 2,2-二氟乙胺及其鹽類之方法，例如硫酸鹽類、鹽酸鹽類或乙酸鹽類，其係由二氟乙腈開始進行。

### 【先前技術】

2,2-二氟乙胺及其鹽類係製備活性成分，特別係農業化學活性成分之重要中間物。多種 2,2-二氟乙胺之製備方法係為人所知。

Donetti 等人(*J. Med. Chem.* 1989, 32, 957-961)描述(例如)由 2,2-二氟乙醯胺開始進行之 2,2-二氟乙胺鹽酸鹽之合成，其中對應醯胺係在四氫呋喃(THF)中經二硼烷溶液還原。Kluger 等人於 *JACS* 1982, 104, 10, 2891-2897 中描述以硼酸鈉及三氟化硼醚合物還原 2,2-二氟乙醯胺以獲得 2,2-二氟乙胺。

低產率及昂貴且有害化學物質，例如硼酸鈉/ $\text{BF}_3$  或二硼烷之使用，使得根據 Donetti 等人及 Kluger 等人之方法並不適合用於以工業規模製造 2,2-二氟乙胺。所有此等方法係不經濟且工業規模實施係高成本的。

便宜的製備方法在於已可作為起始物之二氟乙腈之氫化，其可由例如二氟乙醯胺製得(Swartz 等人, *Bulletin des Societes Chimiques Belges* 1922, 31, 364-5, Grunewald 等人, *J. Med. Chem.* 2006, 49, (10), 2939-2952)。Gilman 等人(*JACS*

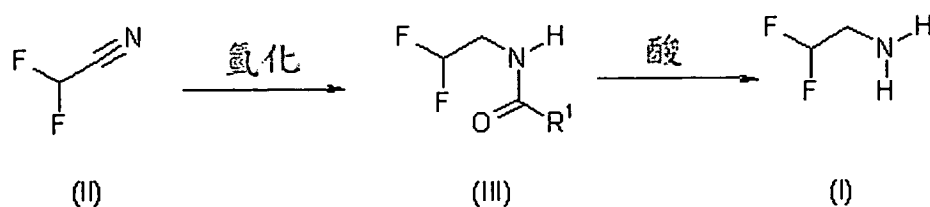
1943, 65(8), 1458-1460)已描述利用  $\text{PtO}_2$  催化性氫化三氟乙腈以獲得三氟乙胺鹽酸鹽。

本發明者現已發現 Gilman 等人所述有關三氟乙腈之方法係不適合用於氫化二氟乙腈。在所述條件下進行二氟乙腈之氫化時，僅獲得痕量之 2,2-二氟乙胺，反之另外獲得大量之高度烷化的反應產物。

此外，已發現在純冰醋酸或甲苯中催化性氫化二氟乙腈確實可獲得二氟乙胺，但轉化係非選擇性的，並由於低沸點而無法自反應混合物分離出產物。

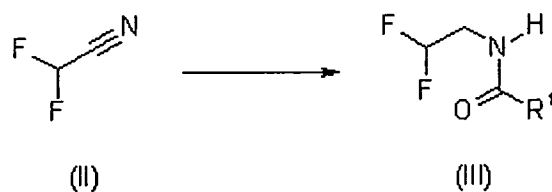
#### 【發明內容】

因此，本發明目的係提供一種可將二氟乙腈以高產率選擇性地轉化成 2,2-二氟乙胺之方法。現已發現可藉由在第一步驟中先利用催化性氫化，將式(II)之二氟乙腈還原成式(III)之 N-(2,2-二氟乙基)醯胺，然後以酸處理，將因此獲得之 N-(2,2-二氟乙基)醯胺轉化成 2,2-二氟乙胺的方式獲得式(I)之 2,2-二氟乙胺。該反應係說明於下列反應流程中，其中  $\text{R}^1$  可定義如下。



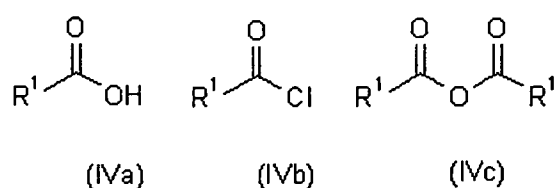
本發明因此關於一種製備式(I)之 2,2-二氟乙胺之方法，其包括下列反應步驟：

(a)將式(II)之二氟乙腈催化性氫化成式(III)之對應醯胺  
其中



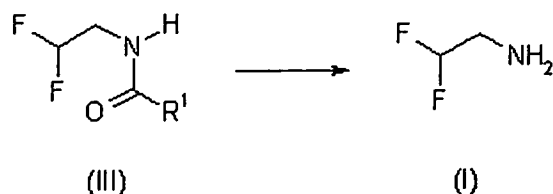
$\text{R}^1$  係 H、 $\text{C}_{1-12}$ -烷基、 $\text{C}_{3-8}$ -環烷基、 $\text{C}_{1-12}$ -鹵烷基、芳基 (如苯基)、 $\text{C}_{1-12}$ -烷基- $\text{C}_{6-10}$ -芳基，其中  $\text{R}^1$  較佳係 H、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一碳基、正十二碳基、苯基或苯甲基，更佳係 H、甲基、第三丁基或苯基，

其係在通式(IVa)之有機酸、通式(IVb)之氯化醯或通式(IVc)之酸酐或其混合物的存在下，



其中  $\text{R}^1$  係如上定義，較佳係在  $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CH}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CH}_3\text{COCl}$ 、苯甲醯氯、乙酸酐、三甲基乙酸酐、第三丁基乙酸酐、三氟乙酸酐或苯甲酸酐或其混合物的存在下，更佳係在  $\text{CH}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CH}_3\text{COCl}$ 、乙酸酐或其混合物的存在下進行；及

(b)藉由添加適合用於分裂二氟乙醯胺之酸，將式(III)之二氟乙醯胺轉化成式(I)之2,2-二氟乙胺。



本發明另外關於如上定義之通式(III)之二氟乙醯胺中間物，其係藉由根據本發明方法製成。

本發明步驟(a)之催化性氫化係在觸媒的存在下進行，其中氫氣係經導入該反應容器中，或在該反應容器中藉由甲酸或肼及其衍生物或鹽類的使用原位產生。

對於本發明反應步驟(a)之催化性氫化，所用觸媒可為任何適合用於催化性氫化並為熟諳此技者已知之觸媒。適用實例包括鈀觸媒、鉑觸媒、雷尼鎳(Raney nickel)觸媒、林德樂(Lindlar)觸媒、鈦觸媒及銻觸媒。除了此等異相觸媒之外，亦可使用均相觸媒。適合的觸媒較佳包含週期表第8-10族中之一或多種金屬，特別是一或多種選自鐵、鈦、錳、鈷、鎳、鈀及鉑之金屬。該等金屬可以任何化學形式存在，例如以元素、膠體、鹽或氧化物形式存在，與錯合劑如螯合劑一起存在，以合金形式存在，在此情況下該等合金亦可包含其他金屬，例如鋁以及上列金屬。該等金屬可以受載形式，及施用於任何支撐物，較佳係無機支撐物上的形式存在。適合載體之實例為碳(木炭或活性碳)、氧化鋁、二氧化矽、二氧化鋯或二氧化鈦。根據本發

明較佳之觸媒包括一或多種受載於無機支撐物上之週期表第 8-10 族的金屬。根據本發明特佳係包含鉑及/或鈀且視情況經施用於無機支撐物上之觸媒。此等觸媒例如  $\text{PtO}_2$ 、受載於活性碳上之  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (伯爾曼(Pearlman)觸媒)、雷尼鎳及林德樂觸媒。

在根據本發明方法中，該觸媒之使用濃度以所用二氟乙腈計為約 0.01 至約 30 重量%。該觸媒之使用濃度較佳係約 0.1 至約 12 重量%，更佳係約 0.1 至約 2 重量%。

在根據本發明方法之步驟(a)中，通常在第一步驟(i)中隨有機酸、氯化鹽、酸酐或其混合物開始裝入二氟乙腈及觸媒，並在第二步驟(ii)中導入氫或原位產生之。步驟(i)及(ii)可顛倒。亦可連續或批次進行氫化。

該催化性氫化可在較高壓力(即高達約 200 巴)之高壓釜中或在標準壓力下氫氣氛圍中進行。特別係在高反應溫度下可有助於在較高壓力下運作。可藉由惰性氣體，如氮氣或氬氣之供應致使該(額外)壓力增加。本發明氫化較佳係在範圍從約 1 至約 100 巴之壓力下，更佳係在範圍從約 5 至約 25 巴之壓力下進行。

反應步驟(a)中所存在之有機酸、氯化鹽、酸酐或其混合物使所形成之二氟乙胺可自氫化製程中移除而非反應獲得 $(\text{CF}_2\text{HCH}_2)_2\text{NH}$ 。

反應步驟(a)中所存在之有機酸、氯化鹽或酸酐的所需量以二氟乙腈計可由熟悉此技者以簡單方式藉由例行試驗決定。二氟乙腈對所用有機酸、氯化鹽或酸酐或其混合物

的莫耳比可(例如)為約 0.5 至 1.0 或約 0.9 至 2。較佳係約 1 至 1.1 之比。原則上可使用較大量之有機酸、氯化醯或酸酐或其混合物，但基於經濟理由係不利的。

反應步驟(a)之氫化的較佳反應溫度範圍係從 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ ，較佳係 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 之溫度。

氫化之反應時間一般係 30 分鐘至 24 小時，雖然較短或較長之反應時間不會有不利影響。

在本發明反應步驟(b)中，式(III)之醯胺係與適合酸反應以獲得 2,2-二氟乙胺。

在反應步驟(a)後，式(III)之醯胺亦可藉由去除觸媒及溶劑(若存在)而分離並進行反應步驟(b)。

可用於反應步驟(b)之酸係選自磷酸( $\text{H}_3\text{PO}_4$ )、硫酸( $\text{H}_2\text{SO}_4$ )、鹽酸( $\text{HCl}$ )、氫溴酸( $\text{HBr}$ )、氫氟酸( $\text{HF}$ )、硫酸氫鉀( $\text{KHSO}_4$ )、 $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CH}_3\text{COOH}$  及對-甲苯磺酸。

在反應步驟(b)中用於分裂式(III)之二氟醯胺之較佳反應溫度範圍係從約 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 。

一般較佳係在溶劑(稀釋劑)的存在下進行本發明之方法。然而，催化性氫化亦可無溶劑地進行。溶劑之使用量較佳係使反應混合物在整個製程中保持有效攪拌。以所用二氟乙腈計，較佳係使用 1 至 50 倍之量的溶劑，最好使用 2 至 40 倍之量的溶劑，更佳係 2 至 30 倍之量的溶劑。

適於進行本發明之方法的溶劑包括所有在反應條件下呈惰性之有機溶劑，所用溶劑類型係視反應程序類型，更

佳係視所用觸媒類型及/或氫源(導入氫氣或原位產生)而定。根據本發明亦應瞭解溶劑係指純溶劑之混合物。

適於進行本發明之溶劑特別係醚類，如乙基丙基醚、正丁基醚、苯甲醚、苯基乙基醚、環己基甲基醚、二甲基醚、二乙基醚、二甲基乙二醇、二苯基醚、二丙基醚、二異丙基醚、二正丁基醚、二異丁基醚、二異戊基醚、乙二醇二甲基醚、異丙基乙基醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、甲基四氫呋喃、二噁烷、二氯二乙基醚及環氧乙烷及/或環氧丙烷之聚醚；脂族、環脂族或芳族烴類如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷及可經氟及氯原子取代之工業級烴類，如二氯甲烷(methylene chloride)、二氯甲烷(dichloromethane)、三氯甲烷、四氯化碳、氟苯、氯苯或二氯苯；例如具有沸點在(例如)從 40°C 至 250°C 之範圍內之組分的揮發油、異丙基甲苯、在 70°C 至 190°C 之沸點範圍內之石油餾份、環己烷、甲基環己烷、石油醚、輕汽油、辛烷、苯、甲苯、氯苯、溴苯、二甲苯；酯類如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、異酸異丁酯以及碳酸二甲酯、碳酸二丁酯或碳酸仲乙酯。有機酸如甲酸或乙酸。本發明所用溶劑亦可為水。在反應步驟(a)中，反應中所存在之有機酸、氯化鹽、酸酐或其混合物亦可用作溶劑。

反應步驟(a)中，本發明較佳之溶劑係甲苯、四氫呋喃、甲基四氫呋喃或其混合物。

在反應步驟(b)中，較佳係以水作為本發明溶劑。

整理及純化可經由游離胺或經由其鹽類進行。當 2,2-

二氟乙胺在根據本發明製程後係以游離形式存在時，必要時藉由蒸餾純化之。當 2,2-二氟乙胺係以鹽形式存在時，則必要時較佳係藉由結晶純化之。較佳鹽類係(例如)硫酸鹽類、鹽酸鹽類或乙酸鹽類。

2,2-二氟乙胺之水溶性鹽類一般係藉由水溶液中萃取方式純化。該游離 2,2-二氟乙胺係藉由對應鹽與有機或無機鹼類(如  $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  或  $\text{NaOH}$ )反應而釋出。接著，二氟乙胺係直接由水溶液蒸餾出或經萃取至有機溶劑中。

雖然不應解釋下列實例以致限制本發明，但以該等實例詳細說明本發明。

## 【實施方式】

製備實例：

### N-(2,2-二氟乙基)乙醯胺之合成

令 20 克(0.259 莫耳)之二氟乙腈及 26.5 克(0.259 莫耳)之乙酸酐溶於 242 毫升之四氫呋喃中，並在 0.66 克(0.31 毫莫耳)受載於活性碳上之鈀(5%Pd)以 50 巴之氫氫化直到壓力固定。冷卻高壓釜而使反應溫度無上升至  $20^\circ\text{C}$  以上。經由矽藻土過濾反應混合物。去除溶劑之後，獲得 34.9 克(GC-MS 純度為 75.5%)之 N-(2,2-二氟乙基)乙醯胺。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO): 8.24(1H, sb, NH), 5.98(1H, dt,  $^3J_{\text{HF}}=60\text{Hz}$ ;  $^3J_{\text{HH}}=3.9\text{ Hz}$ ), 3.56-3.49(2H, m), 1.87(3H, s)。

$^{13}\text{C}$  NMR(600MHz,  $\text{d}_6$ -THF): 171.7(CO), 115.3( $\text{CHF}_2$ ),

42.5(CH<sub>2</sub>), 22.3(CH<sub>3</sub>)。

<sup>19</sup>F NMR(376 MHz, D<sub>2</sub>O, CFCl<sub>3</sub> 內標準):-121.3(dt, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub>=56.1 Hz; <sup>3</sup>J<sub>FH</sub>=16.1 Hz)。

## 2,2-二氟乙胺鹽酸鹽之合成

起初將 10 克(81.23 毫莫耳)之 N-(2,2-二氟乙基)乙醯胺裝入 16 克之水中，並與 18.5 克(162.5 毫莫耳，32%)之鹽酸混合。在 90℃下攪拌反應混合物 1 小時並冷卻至室溫，然後去除溶劑。令殘留物與甲苯共沸。此獲得 8.70 克之 2,2-二氟乙胺鹽酸鹽(以 N-(2,2-二氟乙基)乙醯胺計，產率為 91.1%)。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O): 6.31(1H, dt, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=53.34Hz; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2.6 Hz), 3.52(2H, dt, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=16.32Hz; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2.6 Hz)。

## 【圖式簡單說明】

無

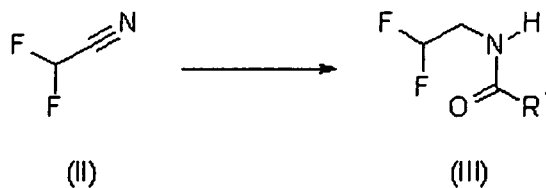
## 【主要元件符號說明】

無

## 七、申請專利範圍：

1. 一種製備式(I)之 2,2-二氟乙胺之方法，其包括下列反應步驟：

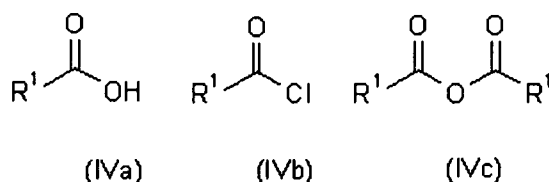
(a)將式(II)之二氟乙腈催化性氫化成式(III)之二氟乙醯胺



其中

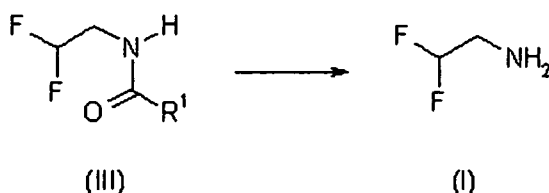
$\text{R}^1$  係 H、 $\text{C}_{1-12}$ -烷基、 $\text{C}_{3-8}$ -環烷基、 $\text{C}_{1-12}$ -鹵烷基、芳基、 $\text{C}_{1-12}$ -烷基- $\text{C}_{6-10}$ -芳基，

其係在通式(IVa)之有機酸、通式(IVb)之氯化醯或通式(IVc)之酸酐或其混合物的存在下進行，



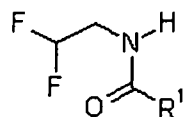
其中  $\text{R}^1$  係如上定義；及

(b)藉由添加適合用於分裂二氟乙醯胺之酸，將式(III)之二氟乙醯胺轉化成 2,2-二氟乙胺



2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $R^1$  係 H、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、苯基或苯甲基。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中反應步驟(a)中所存在之酸係以 0.5 至 1.0 之二氟乙腈對該酸的莫耳比存在。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中製程步驟(a)及(b)係無分離式(III)之二氟乙醯胺地進行。
5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中反應步驟(a)之催化性氫化中所用之觸媒包括鈀、鉑、雷尼鎳(Raney nickel)或銻。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中催化性氫化包括將氫氣導入該反應容器中或原位製造之。
7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中適合用於分裂該二氟乙醯胺且欲加入反應步驟(b)中之該酸係選自  $H_3PO_4$ 、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $HBr$ 、 $HF$ 、 $KHSO_4$ 、 $CF_3COOH$ 、 $CF_3SO_3H$ 、 $CH_3COOH$  及對-甲苯磺酸。

8. 一種用於根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之方法中之式(III)之二氟乙醯胺，



(III)

其中

$R^1$  係 H、 $C_{1-12}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -環烷基、 $C_{1-12}$ -鹵烷基、 $C_{1-12}$ -烷基- $C_{6-10}$ -芳基。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之式(III)之二氟乙醯胺，其中  $R^1$  係 H、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基或苯甲基。