



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 08 668 T2** 2005.06.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 343 750 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 08 668.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/14604**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 986 865.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/050017**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.09.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 213/02**
C07C 217/74

(30) Unionspriorität:

MA110100	20.12.2000	IN
MA039001	14.05.2001	IN

(73) Patentinhaber:

Ciba Specialty Chemicals Holding Inc., Basel, CH

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**PAINGANKAR, Niranjan, Mumbai 400 057, IN;
MUMBAIKAR, Vilas N., Gokuldharm Goregaon
East, Mumbai 400 063, IN; EKKUNDI, Vadiraj S.,
Mumbai 400 063, IN; JALET, Hans-Peter, CH-4143
Dornach, CH; SIEGRIST, Urs, CH-5074 Eiken, CH;
VAN DER SCHAAF, Adriaan, Paul, CH-4123
Allschwil, CH; BIENEWALD, Frank, F-68220
Hegenheim, FR; STUDER, Martin, CH-4054 Basel,
CH; BURKHARDT, Stefan, CH-4460 Gelterkinden,
CH**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PHENETHYLAMINDERIVATEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Phenethylaminderivaten durch Hydrierung von Phenylacetonitrilen in Anwesenheit eines Nickel- oder Kobaltkatalysators.

[0002] Die Verbindungen der Formel (1) sind dafür bekannt, insbesondere als Synthesezwischenprodukte zur Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe, die Antidepressiva für das zentrale Nervensystem darstellen, verwendbar zu sein. Eine wichtige Substanz stellt Venlafaxin (siehe Merck-Index, 12. Ausgabe, 1996, Nr. 10079) dar. Die Herstellung dieser Verbindung ist in US-A-4 535 186 beschrieben.

[0003] Gemäß US-A-4 535 186, Beispiel 2, werden Zwischenprodukte der Formel (1) durch Hydrierung in Anwesenheit eines Rhodiumkatalysators hergestellt. Die Verwendung von Rhodiumkatalysatoren liefert ökonomische Nachteile und daher müssen solche Katalysatoren recycelt werden, was in einem weiteren Verfahrensschritt und der Möglichkeit unterschiedlicher katalytischer Effekte des recycelten Katalysators resultiert.

[0004] Es ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Phenethylaminderivaten in hohen Ausbeuten zu liefern, das den ökonomischen Anforderungen entspricht.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



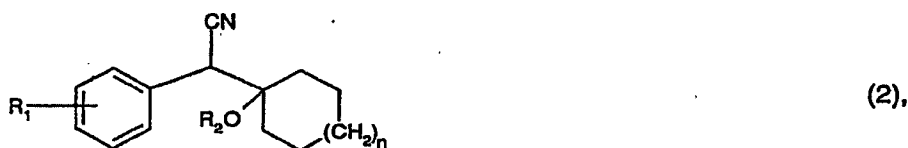
oder von Salzen hiervon, worin

R_1 Wasserstoff, Hydroxyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl oder Alkoxy darstellt,

R_2 Wasserstoff oder einen Substituenten, der in Wasserstoff überführt werden kann, darstellt, und

n 0, 1 oder 2 darstellt,

umfassend die Hydrierung einer Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 und n wie oben definiert sind, in Anwesenheit eines Nickel- oder Kobaltkatalysators.

[0006] R_1 kann als Alkyl einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten darstellen, bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl wie Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl. Die erwähnten Substituenten können unsubstituiert oder substituiert sein. Ein Beispiel für solche Substituenten stellt Phenyl dar.

[0007] R_1 kann als Alkoxy einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxysubstituenten darstellen, bevorzugt C_1 - C_4 -Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy, *sec*-Butoxy, *tert*-Butoxy. Methoxy ist bevorzugt. Die erwähnten Substituenten können unsubstituiert oder substituiert sein. Ein Beispiel für solche Substituenten stellt Phenyl dar.

[0008] Bevorzugt stellt R_1 Hydroxyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, insbesondere C_1 - C_4 -Alkoxy dar. Methoxy ist äußerst bevorzugt. Es ist bevorzugt, dass R_1 an den Benzolring in *para*-Stellung gebunden ist.

[0009] Beispiele für R_2 -Substituenten, die in Wasserstoff überführt werden können, stellen Silyl, Benzyl, Formyl oder C_2 - C_6 -Alkanoyl dar. Die Überführung kann gemäß bekannten Methoden ausgeführt werden.

[0010] Bevorzugt stellt R_2 Wasserstoff, Formyl oder C_2 - C_6 -Alkanoyl, insbesondere Wasserstoff, dar.

[0011] Für n ist die Zahl 1 bevorzugt.

[0012] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt R_1 Methoxy dar, R_2 stellt Wasserstoff dar, und n stellt 1 dar.

[0013] Gemäß der vorliegenden Erfindung können bekannte und auf dem Gebiet der Hydrierung verwendete Nickel- oder Kobaltkatalysatoren verwendet werden.

[0014] Zum Beispiel kann ein Nickelkatalysator hergestellt werden durch thermische Zersetzung von Nickelformiat oder anderen hitzelabilen Nickelsalzen, zum Beispiel in Fettöl, oder durch Ausfällung eines Nickelsalzes auf einem inerten Träger gefolgt von einer Reduktion mit Hydrazin oder Wasserstoffgas. Ein Nickelkatalysator kann auch durch die Behandlung von elektrolytisch ausgefälltem Nickelhydroxid hergestellt werden, welches hergestellt werden kann durch Durchleiten eines Gleichstroms durch eine Zelle, unter Verwendung von Nickel als Anode und unter Verwendung der verdünnten Lösung eines Alkalisalzes zu der schwachen Säure als ein Elektrolyt. Das so hergestellte Nickelhydroxid kann auf herkömmliche Weise reduziert werden, wie zum Beispiel in Anwesenheit von Wasserstoffgas oder Hydrazin.

[0015] Der Nickel- oder Kobaltkatalysator kann auch, wie es auf diesem Gebiet herkömmlich ist, verbessert (promoted) werden. So können die Katalysatoren zum Beispiel Metalle der Gruppe VIB, Gruppe VIB Metallverbindungen, die durch Wasserstoff zu den entsprechenden Elementarmetallen reduzierbar sind, oder Mangan- oder Eisenpromotoren enthalten. Spezielle Beispiele der Metalle der Gruppe VIB oder von Wasserstoff-reduzierbaren Metallverbindungen schließen elementares Chrom, Chromacetat, Chromchlorid, Chromoxid, elementares Molybdän, Molybdänhydroxid, Molybdänoxid, elementares Wolfram, Wolframschlorid, Wolframoxid und dergleichen und Mischungen von zwei oder mehreren hiervon ein. Das Gewichtsverhältnis der Gruppe VIB-Komponente zu der Metallkomponente des Nickel- oder Kobaltkatalysators kann in jedem geeigneten Verhältnis sein, jedoch wird es in dem Bereich von etwa 0,001 : 1 bis etwa 0,2 : 1 und bevorzugt in einem Bereich von etwa 0,005 : 1 bis etwa 0,1 : 1 sein.

[0016] Die Katalysatoren können in geträgerter oder nicht geträgerter Form vorliegen. Typische Trägermaterialien schließen zum Beispiel Kohlenstoff, Aluminiumoxid, Siliziumdioxid, Cr_2O_3 , Titandioxid, Zirkoniumdioxid, Zinkoxid, Calciumoxid, Magnesiumoxid, Bariumsulfat, Calciumcarbonat oder Aluminiumphosphat ein. Der Nickel- oder Kobaltkatalysator kann auf dem Substrat in einer Menge von beispielsweise etwa 1,0 bis 20,0 Gew.-% gebunden sein.

[0017] Die bevorzugten Katalysatoren stellen Raney-Nickel und Raney-Kobaltkatalysatoren dar. Solche Katalysatoren werden zum Beispiel durch Mischen von Nickel und Aluminium oder Kobalt und Aluminium und anschließender Behandlung der entsprechenden Mischung mit einer geeigneten Base, wie Natriumhydroxid, um das Aluminium zu entfernen, gebildet, um so einen äußerst reaktiven Nickel- oder Kobaltmetallkatalysator zu ergeben.

[0018] In allen Fällen sind Nickelkatalysatoren bevorzugt; äußerst bevorzugt sind Raney-Nickelkatalysatoren.

[0019] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die Nickel- oder Kobaltkatalysatoren mit einer Carbonsäure oder einem Salz oder einem Anhydrid hiervon oder einem Ammoniumsalz oder einer Vanadium-, einer Wolfram- oder einer Molybdänverbindung vorbehandelt. Es können auch Mischungen von zumindest zwei dieser Verbindungen verwendet werden.

[0020] Carbonsäuren, einschließlich Polycarbonsäuren, die 1 bis 8 Kohlenstoffatome, insbesondere 2 bis 8 Kohlenstoffatome, aufweisen, sind bevorzugt. Carbonsäuren können unsubstituiert oder durch beispielsweise Hydroxy oder Halogen (wie Fluor) substituiert sein. Beispiele solcher Carbonsäuren stellen Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Pentansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Trifluoressigsäure dar. Beispiele für Anhydride stellen Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid und weitere Anhydride der oben erwähnten Carbonsäuren dar. Beispiele für Salze der Carbonsäuren stellen die entsprechenden Alkalimetallsalze, wie Natriumsalze, dar.

[0021] Bevorzugte Carbonsäuren weisen 2 bis 4 Kohlenstoffatome, insbesondere 2 Kohlenstoffatome, auf. Diese Carbonsäuren können, wie oben angegeben, unsubstituiert oder substituiert sein. Diese Definition soll auch die Salze und Anhydride hiervon einschließen. Äußerst bevorzugt ist Essigsäure (sowie auch deren Salze und das Anhydrid hiervon).

[0022] Ammoniumsalze sind zum Beispiel Ammoniumhalogenide, wie Ammoniumchlorid oder insbesondere Ammoniumfluorid.

[0023] Bevorzugte Vanadiumverbindungen stellen solche dar, worin Vanadium die Oxidationsstufe 0, 2, 3, 4 oder 5 aufweist. Elementares Vanadium ist auch geeignet. Beispiele solcher Verbindungen stellen V_2O_5 ,

VOCl_3 , V_2O_4 , NH_4VO_3 dar. Insbesondere bevorzugt sind Acetylacetonat(acac) enthaltende Verbindungen, Beispiele solcher Verbindungen stellen $\text{V}(\text{acac})_3$, $\text{VO}(\text{acac})_2$ dar. Die Vanadiumverbindungen werden in katalytischen Mengen gelöst oder dispergiert verwendet.

[0024] Bevorzugte Wolfram- oder Molybdänverbindungen stellen Verbindungen dar, worin das Metall die Oxidationsstufe 0, 2, 3, 4, 5 oder 6 aufweist. Beispiele sind H_2WO_4 , $\text{H}_3[\text{P}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4]$, H_2MoO_4 , $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$.

[0025] Für die Vorbehandlung der Nickel- oder Kobaltkatalysatoren ist die Verwendung von Carbonsäuren oder Salzen oder Anhydriden hiervon, oder Acetylacetonat enthaltenden Verbindungen bevorzugt. Äußerst bevorzugt sind Carbonsäuren.

[0026] Vorteilhafterweise wird die Vorbehandlung in einem wässrigen Medium ausgeführt. In der Regel enthält das wässrige Medium den Nickel- oder Kobaltkatalysator und das zur Behandlung verwendete Mittel. Gewöhnlich wird die Behandlung bei Raumtemperatur durchgeführt, wobei auch geringere oder höhere Temperaturen verwendet werden können.

[0027] Die Reaktionsbedingungen der Hydrierung wie Zeit, Temperatur und Druck sind in hohem Maße austauschbar, wie der Fachmann weiß.

[0028] Bevorzugt wird die Hydrierung in einem organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol (zum Beispiel Methanol oder insbesondere Ethanol) ausgeführt. Des Weiteren ist es bevorzugt, dass die Hydrierung in Anwesenheit einer Base (Beispiele sind NH_3 , NH_4OH und NaOH) ausgeführt wird.

[0029] Die zitierten Katalysatoren können in der Reaktionsmischung in einer Menge von 0,1 bis 500 Gew.-%, bevorzugt von 20 bis 200 Gew.-%, bezogen auf die Menge des verwendeten Edukts sein.

[0030] Die Edukte können in der Reaktionsmischung in einer Menge von etwa 0,1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Reaktionsmischung, anwesend sein.

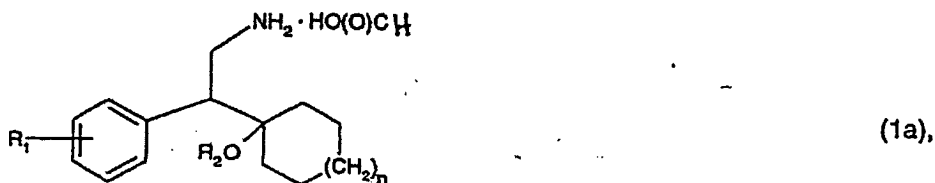
[0031] Die für die Reaktion zu verwendende Temperatur kann zum Beispiel von 0 bis 200°C betragen, eine Temperatur von 20 bis 120°C ist bevorzugt. Äußerst bevorzugt ist eine Temperatur von 20 bis 80°C.

[0032] Die Reaktionszeit kann variieren, zum Beispiel von 0,1 bis 24 Stunden. Gewöhnlich beträgt die Reaktionszeit von 0,1 bis 14 Stunden, insbesondere von 0,1 bis 4 Stunden.

[0033] Der Wasserstoffdruck beträgt zum Beispiel 1 bis 200 bar, insbesondere 1 bis 100 bar. Ein Wasserstoffdruck von 20 bis 60 bar ist bevorzugt.

[0034] Der Katalysator kann ein bis 100 Mal, insbesondere ein bis 10 Mal wieder verwendet werden; überraschenderweise ist es möglich, den Katalysator ohne weitere Behandlung wieder zu verwenden und der recycelte Katalysator zeigt keine Abnahme in Aktivität oder Selektivität.

[0035] Nach der Reaktion kann das Produkt gemäß bekannten Methoden weiter gereinigt werden. Zum Beispiel kann das erhaltene Produkt nach der Reaktion in einem organischen Lösungsmittel (wie Diisopropylether) gelöst und durch Zugabe einer Säure und Filtration des entsprechenden Salzes abgetrennt werden. Bevorzugt kann das Produkt durch Zugabe eines Halogenwasserstoffs (wie Chlorwasserstoff) oder einer Carbonsäure, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist (wie Ameisensäure) gereinigt werden. Äußerst bevorzugt ist die Zugabe von Ameisensäure, wonach die Verbindung durch Filtration als Verbindung der Formel (1a)



abgetrennt wird.

[0036] Einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung stellen Verbindungen der Formel (1a) dar. Auf diese Verbindungen sind die oben angegebenen Bedeutungen und Vorzugsangaben anwendbar. Die Verbindungen der Formel (1a) erfordern keine spezielle Behandlung, wenn sie weiter in Verbindungen der Formel (3)

überführt werden.

[0037] Alternativ kann das Produkt unmittelbar ohne Reinigung für weitere Reaktionen, wie die unten beschriebenen, verwendet werden.

[0038] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



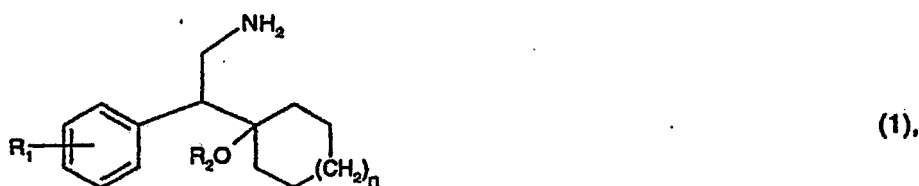
dar, worin

R_1 , R_2 und n wie oben definiert sind,

umfassend die Hydrierung einer Verbindung der Formel



in Anwesenheit eines Nickel- oder Kobaltkatalysators, um die Verbindung der Formel

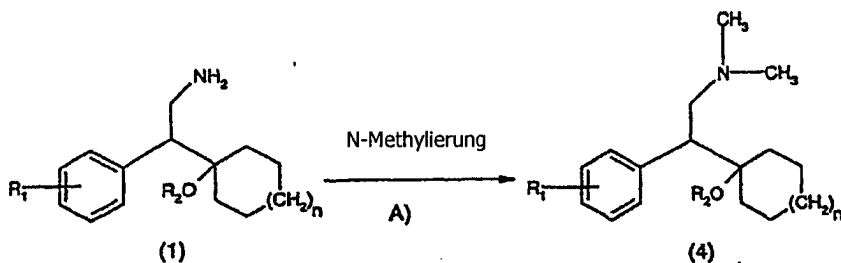


zu ergeben, und Überführen der Verbindung der Formel (1) in die Verbindung der Formel (3).

[0039] Auf R_1 , R_2 und n sind die obigen Bedeutungen und Vorzugsangaben anwendbar.

[0040] Die Überführung der Verbindung der Formel (1) in die Verbindung der Formel (3) kann gemäß bekannten Verfahren ausgeführt werden. Solch eine Überführung und die zu verwendenden Reaktionsbedingungen sind in US-A-4 535 186 (siehe insbesondere Beispiel 3) beschrieben.

[0041] Im Allgemeinen umfasst eine Methode für eine solche Überführung die folgenden Stufen:



und B) die Herstellung der entsprechenden Hydrochloridsalze.

[0042] Stufe A) kann zum Beispiel durch Reaktion der Verbindung der Formel (1) mit Formaldehyd, Ameisensäure in einem großen Überschuss von Wasser ausgeführt werden. Stufe B) kann in herkömmlicher Weise durch Bildung des Säureadditionssalzes ausgeführt werden, wobei bevorzugt eine äquimolare Menge an Salzsäure verwendet wird.

[0043] Gemäß der vorliegenden Erfindung können die Zwischenprodukte der Formel (1) in hoher Ausbeute

erhalten werden. Auf die Verwendung von teuren Katalysatoren kann verzichtet werden.

[0044] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

a) Vorbehandlung des Katalysators

[0045] 135 g Raney-Nickel werden dreimal jedes Mal mit 135 ml Wasser, gefolgt von 250 ml einer wässrigen Lösung von Essigsäure (5 Vol.-%) und wieder dreimal jeweils mit 1000 ml Wasser gewaschen.

b) Hydrierung

[0046] Ein 5 Liter-Autoklav wird mit 180 g 1-[Cyano-(4-methoxyphenyl)-methyl]-cyclohexanol, 2400 ml Methanol, 600 ml wässrigem Ammoniak (25 Vol.-%) und 135 g Raney-Nickel (wie unter 1a) angegeben vorbehandelt) beschickt und die Mischung wird einer Hydrierung bei 27 bis 30°C und 120 psi Wasserstoffdruck für 9 bis 10 Stunden unterworfen. Die Reaktionsmischung wird durch 100 g Celite filtriert und das Katalysatorbett mit 700 ml Methanol gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert, um 167,1 g des Rohprodukts als einen öligen Rückstand zu ergeben. 1,1 g des Rohprodukts wird in 2 ml trockenem Ethylacetat gelöst und ungefähr 2 ml isopropanolisches HCl werden zugegeben (der pH der Lösung ist bei ungefähr 2). Das Lösungsmittel wird unter Hochvakuum entfernt, um 1,14 g 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol-hydrochlorid zu ergeben.

Beispiel 2

a) Vorbehandlung des Katalysators

[0047] 50 ml einer wässrigen Lösung von Essigsäure (5 Vol.-%) werden zu 5 g Raney-Nickel (Suspension enthaltend 60 Gew.-% des Katalysators) zugegeben. Die entstandene Suspension wird bei Raumtemperatur 10 bis 15 Minuten gerührt. Nach Trennung wird der Katalysator viermal mit entionisiertem Wasser gewaschen.

b) Hydrierung

[0048] Ein Autoklav wird mit 1,2 g 1-[Cyano-(4-methoxyphenyl)-methyl]-cyclohexanol, der nach der, wie oben unter 2a) angegebenen, Behandlung erhaltenen Menge an Raney-Nickel, 24 ml Ethanol und 6 ml wässrigen Ammoniak (25 Vol.-%) beschickt und die Mischung wird einer Hydrierung bei 60°C und 40 bar Druck an Wasserstoff für 140 Minuten unterworfen. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat und der zum Waschen des Katalysators verwendete Ethanol werden vereinigt und durch Eindampfen konzentriert, um 1,2 g Rohprodukt als einen öligen Rückstand zu erhalten. Das Rohprodukt enthält 79 Gew.-% 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol (HPLC). Das, wie oben angegeben, erhaltene Rohprodukt wird in Diisopropylether gelöst und HCl wird zugegeben, um das HCl-Additionssalz zu bilden. Das erhaltene Salz wird abfiltriert, mit Diisopropylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. 1,23 g weiße Kristalle werden erhalten, die einen Schmelzpunkt von 169°C aufweisen und 84 Gew.-% 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol-hydrochlorid (HPLC) enthalten.

Beispiel 3

[0049] Beispiel 2 wird wiederholt unter Verwendung der zweifachen Menge an in Beispiel 2 angegebenen vorbehandelten Raney-Nickel, unter Ausführung der Hydrierung für 70 Minuten an Stelle von 140 Minuten und Verzicht auf die Bildung des HCl-Additionssalzes. 1,2 g des Rohprodukts werden erhalten, enthaltend 86 Gew.-% 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol (HPLC).

Beispiel 4

[0050] Beispiel 2 wird wiederholt unter Verwendung derselben Menge an Raney-Kobalt an Stelle von Raney-Nickel, unter Ausführung der Hydrierung für 90 Minuten an Stelle von 140 Minuten und Verzicht auf die Bildung des HCl-Additionssalzes. 1,2 g des Rohprodukts werden erhalten, enthaltend 92 Gew.-% 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol (HPLC).

Beispiel 5

a) Vorbehandlung des Katalysators

[0051] Eine gesättigte wässrige Lösung von $V(acac)_3$ [$acac$ = Acetylacetonat] in 500 ml entionisiertem Wasser wird zu 50 g Raney-Nickel (Suspension enthaltend 60 Gew.-% des Katalysators) zugegeben. Die entstandene Suspension wird bei Raumtemperatur für 15 bis 20 Minuten gerührt. Nach Abtrennung wird der Katalysator fünfmal mit 500 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

b) Hydrierung

[0052] Ein Autoklav wird mit 33 g 1-[Cyano-(4-methoxyphenyl)-methyl]-cyclohexanol, der nach der, wie oben unter 5a) angegebenen, Vorbehandlung erhaltenen Menge an Raney-Nickelkatalysator, 320 ml Ethanol und 80 ml wässrigen Ammoniak (25 Vol.-%) beschickt und die Mischung wird einer Hydrierung bei 60°C und 40 bar Wasserstoffdruck für 640 Minuten unterworfen. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat und das zum Waschen des Katalysators verwendete Ethanol werden vereinigt und durch Eindampfen konzentriert, um 33 g des Rohprodukts als einen öligen Rückstand zu ergeben. Das Rohprodukt enthält 93 Gew.-% 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol (HPLC).

[0053] Das Rohprodukt kann unmittelbar verarbeitet werden, um das entsprechende HCl-Additionssalz zu ergeben.

Beispiel 6

a) Vorbehandlung des Katalysators

[0054] 50 ml einer wässrigen Lösung von $H_3[P(W_3O_{10})_4] \cdot xH_2O$ (0,5 Vol.-%) werden zu 5 g Raney-Nickel (Suspension enthaltend 60 Gew.-% des Katalysators) zugegeben. Die entstandene Suspension wird bei Raumtemperatur 15 bis 20 Minuten gerührt. Nach Abtrennung wird der Katalysator fünfmal mit entionisiertem Wasser gewaschen.

b) Hydrierung

[0055] Ein Autoklav wird mit 1,2 g 1-[Cyano-(4-methoxyphenyl)-methyl]-cyclohexanol, der nach der wie oben unter 6a) angegebenen Behandlung erhaltenen Menge Raney-Nickel, 24 ml Ethanol und 6 ml wässrigen Ammoniak (25 Vol.-%) beschickt und die Mischung wird einer Hydrierung bei 60°C und 40 bar Wasserstoffdruck für 300 Minuten unterworfen. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat und der zum Waschen des Katalysators verwendete Ethanol wird vereinigt und durch Eindampfen konzentriert, um 1,2 g des Rohprodukts als einen öligen Rückstand zu ergeben. Das Rohprodukt enthält 90 Gew.-% 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol (HPLC).

Beispiel 7

a) Bildung des 1-[2-Amino-1-(methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol-ameisensäuresalzes

[0056] 49,8 g rohes 1-[2-Amino-1-(methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol der Nitrilhydrierung wird in 250 ml Ethylacetat suspendiert und 12 ml Ameisensäure (98 bis 100%) werden in einem Anteil zugegeben. Die Mischung wird unter Rühren unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Das Produkt wird abfiltriert, mit 100 ml Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet, Ausbeute 48,1 g (82%) rohes Formiatsalz.

b) Reinigung des Formiatsalzes

[0057] Das rohe Formiatsalz wird in 1 Liter Ethylacetat suspendiert, 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und abfiltriert. In dieser Stufe weist das Produkt bereits eine sehr verbesserte Reinheit auf, wie durch HPLC (> 98%) ersichtlich. Das Reinigungsverfahren wird einmal wiederholt und das Endprodukt wird im Vakuum bei 40°C getrocknet, um 29,6 g Produkt (50%) als weiße Kristalle zu ergeben. Die Reinheit wurde mittels HPLC als > 98% zu sein bestimmt.

Beispiel 8

Reduktive Methylierung des 1-[2-Amino-1-(methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol-ameisensäuresalzes

[0058] 29,6 g des obigen Formiatsalzes werden mit 100 ml Wasser, 17 ml Ameisensäure (98–100%) und 26 ml Formaldehyd (37%) gemischt und unter Rückfluss 20 Stunden erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit 25 ml 4 N Salzsäure auf einen pH < 1 angesäuert und fünfmal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der pH der wässrigen Phase wird auf > 12 mit 30% wässrigem Natriumhydroxid eingestellt und 150 ml Toluol werden zugegeben. Die Mischung wird durch einen R3-Filter passiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wieder mit 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml Wasser gewaschen. Unter Rühren werden 30 ml 4.2 N Salzsäure in 1,4-Dioxan während 5 Minuten zugegeben und die gebildete Suspension wird für eine weitere Stunde gerührt. Das Produkt wird abfiltriert, zweimal mit 50 ml Hexan gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet, um 26,9 g des Hydrochloridsalzes als weiße Kristalle (86%), rein durch HPLC, zu ergeben.

Beispiel 9

a) Vorbehandlung der Katalysatoren

[0059] 6,0 kg Raney-Nickel werden in einem 50 Liter-Stahlautoklaven gegeben, 40 Liter Wasser enthaltend 115,2 g VO(acac)₂ werden zugegeben. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die wässrige Phase entfernt.

b) Hydrierung

[0060] 4,00 kg 1-[Cyano-(4-methoxyphenyl)-methyl]-cyclohexanol werden in 5 Liter EtOH suspendiert und in den Autoklaven enthaltend den modifizierten Raney-Nickel überführt. Dann werden 22 Liter EtOH zugegeben und der Autoklav wird geschlossen und auf Undichtigkeiten geprüft. Danach werden die 6 Liter 25% NH₄OH in Wasser durch eine Zugabeöffnung zugegeben. Dann werden die Gase in dem Autoklaven durch Stickstoff (dreimal) und Wasserstoff (dreimal) ersetzt. Dann wird der Autoklav auf 40 bar Druck gebracht und die Reaktion wird gestartet durch Drehen des Rührers. Die Reaktionsmischung wird auf 60°C in ungefähr 20 Minuten erhitzt und die Reaktion wird für 2 Stunden bei 60°C fortgesetzt. Dann wird der Autoklav auf Raumtemperatur gekühlt, der Wasserstoff durch Stickstoff ersetzt und der Autoklav wird geöffnet. Nach Filtration des Katalysators wird die Reaktionsmischung zur Trockne eingedampft. Die HPLC-Analyse zeigt eine Selektivität für das gewünschte 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol von 93% (HPLC).

Beispiel 10

a) Vorbehandlung der Katalysatoren

[0061] 22,5 g Raney-Nickel werden in einen 300 ml-Stahlautoklaven ausgestattet mit einer Filtrationsfritte gegeben. 220 ml einer mit V(acac)₃ gesättigten wässrigen Lösung werden zugegeben und während 30 Minuten gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Wasser durch die Fritte abgelassen und der Katalysator mit 50 ml Wasser und 3 × 50 ml EtOH gewaschen.

b) Hydrierung

[0062] 15 g 1-[Cyano-(4-methoxyphenyl)-methyl]-cyclohexanol werden in 50 ml EtOH suspendiert und in den 0,3 Liter-Autoklaven enthaltend den modifizierten Raney-Nickel überführt. Dann werden 50 ml EtOH zugegeben und der Autoklav geschlossen und auf Undichtigkeiten untersucht. Danach werden die 30 ml 25% NH₄OH in Wasser durch eine Zugabeöffnung zugegeben. Dann werden die Gase in dem Autoklaven durch Stickstoff (dreimal) und Wasserstoff (dreimal) ersetzt. Dann wird der Autoklav auf 42 bar Druck gebracht und die Reaktion gestartet durch Drehen des Rührers. Die Reaktionsmischung wird auf 60°C in ungefähr 20 Minuten erhitzt und die Reaktion wird für 2 Stunden bei 60°C fortgeführt. Dann wird der Autoklav auf Raumtemperatur gekühlt, der Wasserstoff durch Stickstoff ersetzt und der Autoklav geöffnet. Nach Filtration des Katalysators wird die Reaktionsmischung zur Trockne eingedampft. Die HPLC-Analyse zeigte eine Selektivität für das gewünschte 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol von 86% (HPLC).

c) Hydrierung: Katalysatorwiederverwendung

[0063] Der Katalysator von dem oben beschriebenen Beispiel wird mit 50 ml EtOH gewaschen, dann wird das Hydrierungsbeispiel genau wie oben beschrieben wiederholt. Dieselben Reaktionszeiten werden beobachtet. Die HPLC-Analyse zeigte eine Selektivität für das gewünschte 1-[2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-cyclohexanol von 85%. Die beobachtete Selektivität in den anschließenden Durchgängen liegt zwischen 85% und 87% (HPLC) und keine bemerkenswerte Katalysator-Deaktivierung wird während vier Wiederverwendungen beobachtet. Der Vanadiumgehalt der Produkte beträgt immer < 2 ppm, und der Nickelgehalt variiert zwischen 1 und 3 ppm.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



oder von Salzen hiervon, worin

R_1 Wasserstoff, Hydroxyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl oder Alkoxy darstellt,
 R_2 Wasserstoff oder einen Substituenten, der in Wasserstoff überführt werden kann, darstellt, und
 n 0, 1 oder 2 darstellt,
 umfassend die Hydrierung einer Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 und n wie oben definiert sind, in Anwesenheit eines Nickel- oder Kobaltkatalysators.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin R_1 Hydroxy oder C_1 - C_4 -Alkoxy, das unsubstituiert oder durch Phenyl, bevorzugt Methoxy, substituiert ist, darstellt.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R_1 in para-Stellung gebunden ist.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R_2 Wasserstoff, Silyl, Benzyl, Formyl oder C_2 - C_6 -Alkanoyl, bevorzugt Wasserstoff, darstellt.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin n 1 darstellt.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin R_1 Methoxy darstellt, R_2 Wasserstoff darstellt und n 1 darstellt.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin ein Nickel- oder Kobaltkatalysator verwendet wird, der vorbehandelt wurde mit einer Carbonsäure oder einem Salz oder einem Anhydrid hiervon, oder mit einem Ammoniumsalz oder einer Vanadiumverbindung oder einer Wolfram- oder einer Molybdänverbindung oder einer Mischung von mindestens zwei dieser Verbindungen.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, worin eine Carbonsäure 1 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisend, bevorzugt Essigsäure, verwendet wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 7, worin ein Acetylacetonat enthaltend eine Vanadiumverbindung verwendet wird.

10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, worin die Vorbehandlung in einem wässrigen Medium ausgeführt wird.

11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, worin der Katalysator Raney-Nickel oder Raney-Ko-

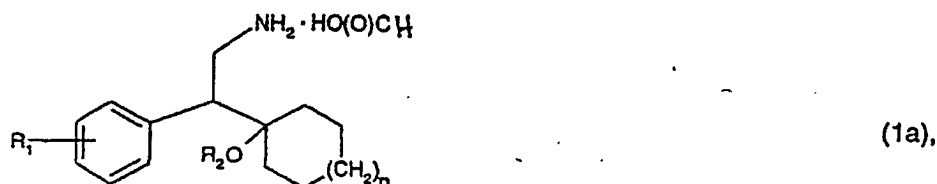
balt darstellt.

12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, worin ein Nickelkatalysator, bevorzugt Raney-Nickel, verwendet wird.

13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, worin die Hydrierung in Anwesenheit eines organischen Lösungsmittels, bevorzugt einem Alkohol, ausgeführt wird.

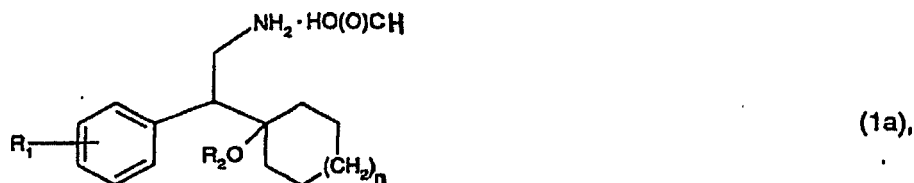
14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, worin ein recycelter Katalysator verwendet wird.

15. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin nach der Hydrierung das Produkt durch Reaktion mit Ameisensäure gereinigt wird unter Bildung der Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 und n wie in Anspruch 1 definiert sind.

16. Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 und n wie in Anspruch 1 definiert sind.

17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

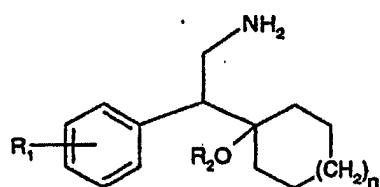


worin

R_1 Wasserstoff, Hydroxyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl oder Alkoxy darstellt,
 R_2 Wasserstoff oder einen Substituenten, der in Wasserstoff überführt werden kann, darstellt, und
 n 0, 1 oder 2 darstellt,
 umfassend die Hydrierung einer Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 und n wie oben definiert sind, in Anwesenheit eines Nickel- oder Kobaltkatalysators, um die Verbindung der Formel



(1),

zu ergeben, worin R_1 , R_2 und n wie oben definiert sind, und Überführen der Verbindung der Formel (1) in die Verbindung der Formel (3).

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, worin ein Nickel- oder Kobaltkatalysator verwendet wird, der vorbehandelt wurde mit einer Carbonsäure oder einem Salz oder einem Anhydrid hiervon oder mit einem Ammoniumsalz oder einer Vanadiumverbindung oder einer Wolfram- oder einer Molybdänverbindung oder einer Mischung von mindestens zwei dieser Verbindungen.

19. Verfahren gemäß Anspruch 17 oder 18, worin R_1 Methoxy darstellt, R_2 Wasserstoff darstellt und n 1 darstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen