

申請日期: 88.8.27	案號: 88114697
類別: C07D211/02	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

486468

一、發明名稱	中文	2-六氫吡啶乙醇化合物之製法
	英文	PROCESSES FOR PREPARING 2-PIPERIDINEETHANOL COMPOUNDS
二、發明人	姓名 (中文)	1. 蒂莫西·P·馬爾
	姓名 (英文)	1. Timothy P. MEAGHER
	國籍	1. 美國
	住、居所	1. 美國印第安那州印第安那波里市卡維爾大街6102號2B公寓
三、申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 雷利工業公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. REILLY INDUSTRIES, INC.
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國印第安那州印第安那波里市北米立第安街300號
	代表人 姓名 (中文)	1. R·D·麥克尼利
	代表人 姓名 (英文)	1.



本案已向

國(地區)申請專利

美國 US

申請日期

1998/08/28 60/098, 316

案號

主張優先權

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



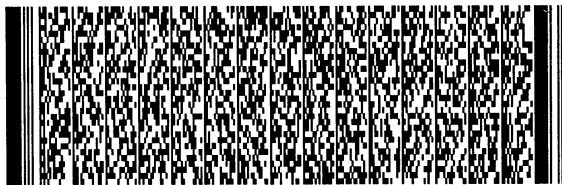
五、發明說明 (1)

技術背景

一般而言，本發明係關於2-六氫吡啶乙醇化合物之製備，更特定而言，係關於2-六氫吡啶乙醇化合物之改良製法，其包含於氫化觸媒存在下，將對應之2-吡啶乙醇化合物氫化。

進一步就技術背景言之，2-(2-羥乙基)六氫吡啶(也被稱為2-六氫吡啶乙醇或2-乙醇六氫吡啶)及有關之六氫吡啶化合物為製備藥劑及驅蟲藥之有用中間體。目前已記載有2-六氫吡啶乙醇及相關化合物之各種製法。舉例言之，數個參考文獻記載經由2-吡啶乙醇之催化性氫化製備2-六氫吡啶乙醇，例如T.S. Hamilton et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 50, pp. 2260-2263(1928)記載於氧化鉑-鉑黑觸媒存在下，將2-吡啶乙醇鹽酸鹽在乙醇中，於室溫進行催化性還原而製備2-六氫吡啶乙醇鹽酸鹽。許多其他參考文獻記載在氧化鉑存在下，在包含醋酸及水或乙醇之混合溶劑中之類似或相關之還原反應。見R. R. Burtner et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 69, pp. 630-633(1947); E.A. Steck et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 81, pp. 6511-6514(1959); 及M. Rink et al., 60 Arch. Pharm., pp. 74-82(1960)。

其他觸媒及溶劑之組合也曾被嘗試。例如，M. Freifelder et al., J. Org. Chem., Vol. 26, pp. 3805-3808(1961)，記載於二氧化鈦觸媒存在下，將2-吡啶乙醇在甲醇中氫化，以產生2-六氫吡啶乙醇。稍後報導



五、發明說明 (2)

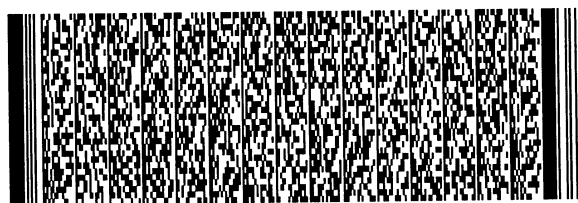
之文獻，M. Freifelder et al., J. Org. Chem., Vol. 62, pp. 284-286(1962)，記載於銻-碳觸媒存在下，將對應之吡啶在乙醇溶劑中氫化，以製備2-六氫吡啶乙醇。E. R. Lavagnino et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 82, pp. 2609-2613(1960)，記載於鈀-碳觸媒存在下，將2-吡啶乙醇在水中氫化，以形成對應之六氫吡啶。

如V. Boekelheide et al, J. Am. Chem. Soc., Vol. 80, pp. 2217-2220 (1958)中所揭示，2-六氫吡啶乙醇也可藉由適當之吡啶-N-氧化物之環狀鹽類經還原裂解而形成。

鑒於此領域之技術背景，需要尋求一種製備2-六氫吡啶乙醇化合物之有效商業途徑。該途徑宜提供高產率及選擇性，且採用易於獲得之原料，以及使不期望副產物(其可能干擾2-六氫吡啶乙醇產物之後續純化及應用)之形成減至最少。本發明之實施例符合此等需求。

發明之概要

茲已發現2-六氫吡啶乙醇化合物，藉著將對應之2-吡啶乙醇化合物在包括有效量之另一種胺之反應介質中氫化，可以減少對應N-甲基化2-六氫吡啶乙醇副產物之形成，而以高產率及高選擇性製備。因此，本發明之一較佳實施例提供一種製備2-六氫吡啶乙醇化合物之方法，其包含將對應之2-吡啶乙醇化合物於氫化觸媒，相當於2-六氫吡啶乙醇之至少10莫耳%之另一種胺，及壓力至少為500 psi之氫氣存在下氫化。已發現此系統中存在其他胺，可明顯地降

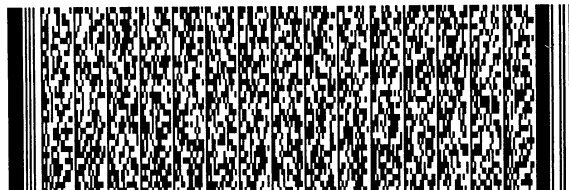
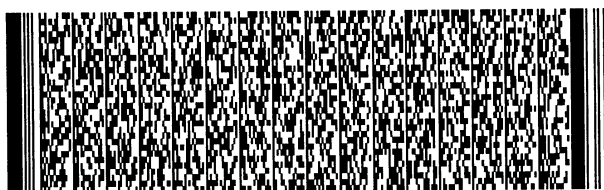


五、發明說明 (3)

低反應中問題副產物之形成，尤其是對應之N-甲基-2-(2-羥乙基)六氫吡啶化合物。在更佳之製法中，其他胺類可當作此系統中之溶劑，可單獨使用或與其他溶劑諸如有機溶劑或水一併使用。較佳之其他胺類包括經取代或非經取代六氫吡啶，特別是六氫吡啶本身。此等方法之較佳氫化觸媒包括至少一種貴金屬或貴金屬氧化物，尤其是鈦或其氧化物例如二氧化鈦。

在本發明之另一實施例中，已發現製造2-六氫吡啶乙醇化合物之大幅改良方法可經由將對應之2-吡啶乙醇在下列條件下氫化而提供：溫度約90℃至約120℃；存在相當於2-吡啶乙醇之至少約10莫耳%之另一種胺及存在貴金屬或貴金屬氧化物氫化觸媒，該觸媒在此系統中以高濃度供應，典型地每莫耳2-吡啶乙醇至少用約0.15公克之觸媒（以金屬計）；以及氫氣壓力為約1000 psig。鈦及二氧化鈦可做為本製法之較佳觸媒，其他胺類以六氫吡啶或經取代之六氫吡啶為較佳，其可被用做單獨或共溶劑。

至於上述方法中之其他較佳條件，鈦-碳為具特殊優點之觸媒，而此方法需要在氫氣壓力至少1500 psig（典型範圍為1500至5000 psig）存在下進行。氫化期間之溫度以在約100℃至約120℃之範圍為更佳，且當觸媒中使用異相性支持體時，其典型地負載約3重量%至約10重量%之金屬或金屬氧化物。經取代之六氫吡啶當被用做其他胺類時，一般而言可以包括任何不會干擾氫化反應及隨後形成之2-六氫吡啶乙醇產物之取代基。經低碳烷基取代之六氫吡啶適



五、發明說明 (4)

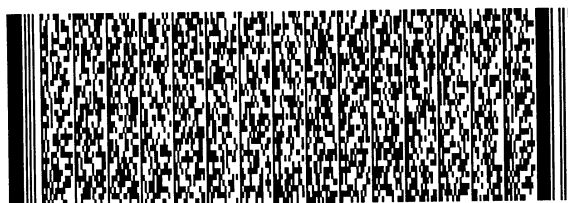
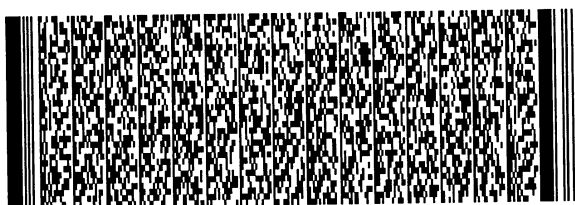
合此目的。此外，其他胺類之典型用量為2-吡啶乙醇原料之約10莫耳%至約1000莫耳%。可以組合此等較佳條件之任二種或以上，以提供有利之製法，且所有這些組合均被視為本發明之一部份。

本發明之進一步較佳具體例係提供一種2-六氫吡啶乙醇化合物之製法，其包括使用氫化觸媒進行一系列反應，各反應包含將對應之2-吡啶乙醇化合物於存在氫化觸媒及壓力至少為約500psi之氫下氫化。在此系列反應中間，觸媒係與含胺溶劑接觸一段時間，該時間足以有效地調節觸媒以改善接下來反應之效能。此種觸媒"浸漬"方法顯示在一系列反應中，令人意外地可保持高觸媒活性。

本發明係提供一種2-六氫吡啶乙醇化合物之製法，其藉著將對應之2-吡啶乙醇化合物催化性氫化，而獲得高產率及高選擇性，以及使會造成問題之N-甲基-2-(2-羥乙基)六氫吡啶副產物之形成減至最低。較佳之製法可使用現有之設備及原料，並在具有商業化實施吸引力之條件下進行。本發明之此等及其他特徵及優點將從本文之說明顯而易知。

較佳具體例之說明

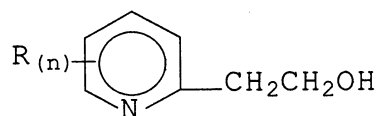
為促進對本發明原理之了解，現參照其某些較佳具體例，並且使用特定術言加以說明。然而必須了解，其並不形成對本發明範圍之任何限制，此等替代方式、進一步修改及原理之應用皆為與本發明相關技藝之人士一般能思及者。



五、發明說明 (5)

如上述，本發明係提供一種2-六氫吡啶乙醇化合物之改良製法。本發明之較佳製法涉及將對應之2-吡啶乙醇化合物在另一種胺及氫化觸媒存在下氫化。其他胺類之化學結構與2-吡啶乙醇及2-六氫吡啶乙醇等原料及產物不同，其存在之量需能明顯有效抑制2-六氫吡啶乙醇化合物N-甲基衍生物之形成，對大部分目的而言，其用量至少為2-吡啶乙醇起始化合物之約10莫耳%。最佳之製法，為在相當溫和之溫度條件及高濃度觸媒之情況下進行，藉此而進一步減少有害副產物之形成。

至於反應物本身，原料包括經取代或未經取代之2-吡啶乙醇化合物。關於這點，化合物上存在之取代基可為此技藝典型使用且在氫化條件下不受損傷或另一方面不干擾氫化者。根據本發明，較佳之原料包括式(I)之化合物：



[式中n可為0、1、2、3或4，而R為具有1至20個碳原子之有機基。當存在時，該R基較佳為烷基，更佳為低碳烷基（亦即具有1至約5個碳原子）]。

本發明方法所使用之胺為吡啶乙醇化合物或其對應六氫吡啶乙醇產物以外之胺。舉例而言，該胺類可為一級、二級或三級胺。再者，其可為環狀或非環狀胺。因此可舉例之胺類包括單、雙或三烷基胺類；經取代或未經取代之六

五、發明說明 (6)

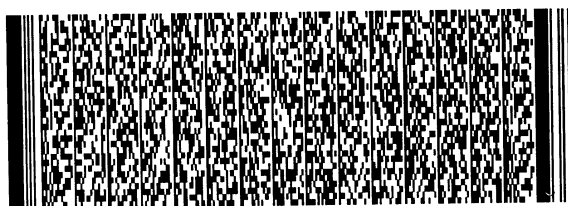
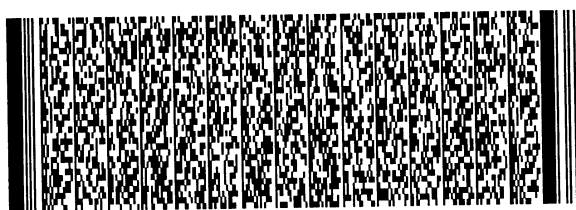
氫吡啶化合物，其中任何取代基以低碳烷基為較佳。適合之胺類也包括芳香族胺類(例如包括苯胺)，芳香雜環類如吡啶，或經低碳烷基取代之吡啶等。根據本發明，以經取代或未經取代之六氫吡啶化合物為較佳，特別是六氫吡啶本身。

至於其他胺類之量，較佳為乙醇-吡啶原料之至少10莫耳%。典型地，該胺類之用量通常為吡啶乙醇原料之10%至1000莫耳%。該胺類也可視需要做為系統中之溶劑或共溶劑，當做為共溶劑時，其將與另外一種可互溶之有機溶劑(例如醇類如甲醇或乙醇)或水組合。

如上所示，本發明方法係使用能將吡啶環有效氫化而形成六氫吡啶環之氫化觸媒。針對此目的，以使用貴金屬或貴金屬氧化物觸媒為較佳，尤其是鈀及鈦或其氧化物。鈦及二氧化鈦為供本發明使用之特佳觸媒。

本發明方法所用之觸媒較佳(但非絕對需要)以負載在異相支持體上之形式供應，於此種情況，其宜以至少3重量%(通常為3%至10重量%)之量負載在支持體上。又該觸媒在支持體上之負載量更佳至少為5重量%。如前所述，也可使用無支持體形式，舉例而言，可使用氧化鈦或類似之無支持體觸媒形式。從此處之解說，熟習本技藝者將可容易地選用合適之觸媒。

在更佳之反應中，觸媒將以高濃度添加於此反應混合物中，例如至少0.15公克(以金屬本身計)/每莫耳2-吡啶起始化合物，而以至少0.2公克/每莫耳2-吡啶起始化合物為



五、發明說明 (7)

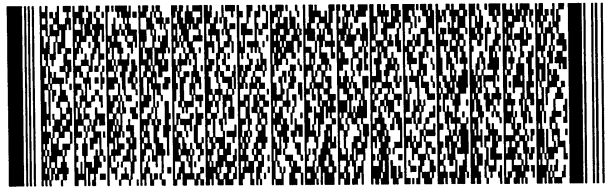
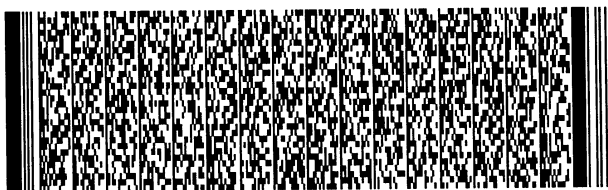
更佳，典型之範圍在約0.2公克/莫耳至約1公克/莫耳之間。

至反應條件，本發明之方法一般在溫度約90℃至約120℃間進行。如以下之實施例所說明，在此等溫度下，有害副產物之形成可降低或實質上消除。

關於反應壓力，所利用之氫氣壓力較佳至少約500 psig，而以至少約1000 psig為更佳。在最佳之反應條件中，氫氣壓力至少為1500 psig，典型範圍為1500 psig至10000 psig，而更佳之典型範圍為1500 psig至5000 psig。

根據本發明之反應，最好藉攪拌或其他方法均勻混合。此外，反應槽可納入熱交換裝置，以除去反應所產生之熱。此等裝置可被設在反應區之內部及/或外部。舉例而言，設有供除去熱之熱交換裝置之適當迴路反應槽可購自布氏公司(普拉田，瑞士)。在反應區納入內部熱交換元件之適當反應槽，可由拜阿吉公司(蒙翠克斯，瑞士)出售之Biazzzi氫化系統提供，並且被記載於標題為"Biazzzi氫化技術"之產品文獻及/或美國專利第5,478,535號中。

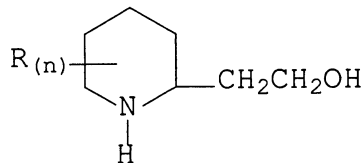
至於順序問題，在一種實施本方法之較佳模式中，可將2-吡啶乙醇化合物以外之所有原料加入反應槽中，繼而將2-吡啶乙醇化合物按照計算量經一段時間逐次加入。此種方式可進一步控制熱之產生，此當所用設備缺少上述散熱裝置時特別重要。不過，反應物可以用任何適當之順序或方式添加，包括全部一起加入，但後者以在設有如上所述



五、發明說明 (8)

能將熱除去之熱交換元件之反應槽中進行為較佳。

使用上述式(I)之吡啶乙醇所進行之本發明較佳方法之產物，具有對應之六氫吡啶結構(II)：

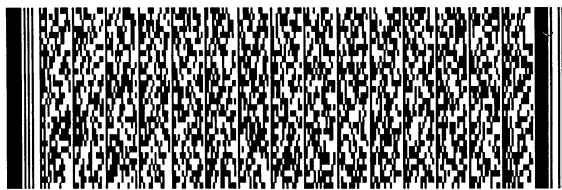
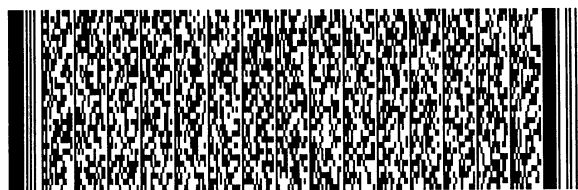


[式(n)及R如在上述式(I)中之定義]。本反應較佳在能有效使反應產物中之對應N-甲基化2-六氫吡啶乙醇副產物(N-甲基-2-(2-羥乙基)六氫吡啶)之量低於1重量%，更佳低於0.5重量%之條件下進行。

產物之回收步驟可按照習用作法。例如，觸媒可從反應混合物中濾除，接著將該反應混合物蒸餾以回收六氫吡啶乙醇產物。該六氫吡啶乙醇產物可做一般用途，例如用於製備藥理活性化合物、驅蟲劑等。

此外，該觸媒可在接下來之反應中再生及再利用。較佳之再生循環包括將上述之含胺溶劑系統在氫氣存在下(以壓力至少500 psig為較佳)加熱，溫度至少為90℃，而典型溫度在90℃至200℃之範圍。該觸媒將在此條件下加熱一段足夠之時間以使觸媒活性再生。典型之再生時間至少1.5小時，更典型為1至24小時，而最典型為1至12小時。

更進一步而言，已發現高觸媒活性可藉在二次反應之間將觸媒與含胺溶劑以延長期間接觸而維持。該方法在本文中稱之為"浸漬"，其較佳併用上述任何再生循環。此浸漬方法不需在加熱條件或氫氣存在下進行，雖然有此等條件



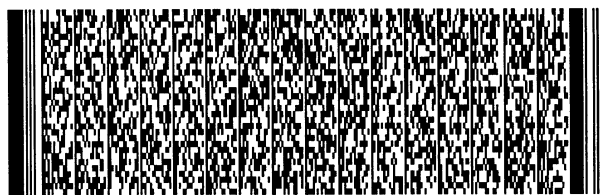
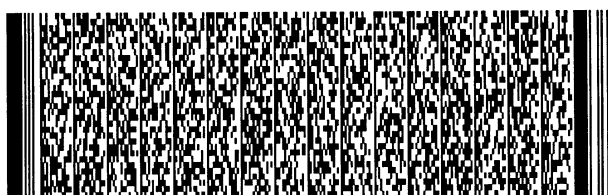
五、發明說明 (9)

也可。例示之浸漬方法在室溫至低於約90℃進行，而以室溫至低於約50℃為較佳。該胺溶劑可為任何上述指定者，但以六氫吡啶或吡啶為較佳。該浸漬宜在氫氣或另一種鈍氣(例如氮氣)存在下，於接近大氣壓力或超大氣壓下進行。一般而言，浸漬方法之期間需足以在整個反應進行系列中維持觸媒之一致性與高活性。通常，此期間必須至少2小時，最長期間係由與觸媒有效利用性有關之經濟因素決定。典型之期間為200至500小時。

為了提供對本發明及其優點之進一步說明，茲舉出下列特定之實施例。此等實施例係用於說明而非限制本發明。在此等實施例中，使用下列縮寫：EP=2-吡啶乙醇；PE=2-六氫吡啶乙醇；PEP=1-[2-(2-六氫吡啶基)乙基]-六氫吡啶；及MPA=N-甲基-2-(羥乙基)六氫吡啶； $C_5H_{10}N$ =六氫吡啶。

實施例1使用各種觸媒之低壓氫化

低壓氫化之進行，係藉由將250毫升之溶劑，246公克之2-吡啶乙醇、及觸媒加入有攪拌裝置之壓力反應槽中，將所得到之混合物攪拌，並用氫氣將此槽及其內容物加壓至500 psi。在恆定氫氣壓力及連續攪拌下，將反應混合物加熱至150℃，直至氫氣之攝取停止。將此壓力反應槽及其內容物冷卻、排氣並將觸媒以真空過濾除去。將濾液蒸餾，得到2-六氫吡啶乙醇，將其在兩支分離之gc管(6吋，CW 20M 160℃及15M DB-1 80→220℃@ 16℃/m 毛細管柱)



五、發明說明 (10)

上分析，以提供產物之產率及餾液之組成。其結果示於表 I 中。

表 I

觸媒, g	溶劑, mL	時間, hrs	產率 (%)	% 2-EP	% 2-PE	% MPA	% PEP
5% Ru/C, 10	H ₂ O	7.9	42.3	44.28	44.87	4.35	0.10
5% Ru/C, 30	C ₅ H ₁₀ N	7.7	53.0	21.14	67.25	0.23	5.93
5% Ru/Al ₂ O ₃ , 30	H ₂ O	2.5	56.1	0	82.55	16.04	0.19
5% Ru/Al ₂ O ₃ , 30	C ₅ H ₁₀ N	5.3	64.6	0.03	88.31	0.35	8.54
5% Ru/C, 15	H ₂ O	5.8	53.0	0.06	88.82	4.89	1.06
5% Pd/C, 30	H ₂ O	6.0	53.0	0	81.96	16.59	0.03
5% Pd/C, 30	C ₅ H ₁₀ N	4.0	73.8	3.76	88.99	0.41	1.82
Sponge Ni, 30	H ₂ O	9.3	31.6	19.18	54.64	23.02	0.27
5% Pd/Al ₂ O ₃ , 30	C ₅ H ₁₀ N	8.9	48.6	36.21	60.24	0.59	0.60
RuO ₂ , 2.5	H ₂ O	3.5	59.1	0	82.80	14.67	0.32
RuO ₂ , 2.5	C ₅ H ₁₀ N	3.8	71.5	0	91.01	0	5.30
5% Ru/C, 30	H ₂ O	3.1	68.3	0.04	90.40	8.59	0.09
5% Ru/C, 30	C ₅ H ₁₀ N	5.0	69.3	21.33	74.73	0	1.01
5% Pt/Al ₂ O ₃ , 30	H ₂ O	9.4	61.6	17.31	74.70	5.80	0.27
5% Pt/C, 30	H ₂ O	7.8	41.9	36.06	55.57	4.39	0.29
5% Ru/C, 10	C ₅ H ₁₀ N	7.5	50.9	39.20	54.60	0.38	4.01
Raney Ni, 30	H ₂ O	4.9	46.3	2.25	74.41	19.03	0.36
RuO ₂ , 0.8	H ₂ O	8.2	42.5	0.23	73.52	20.84	0.47
RuO ₂ , 0.8	C ₅ H ₁₀ N	8.2	73.0	1.74	89.13	0.48	4.72
5% Pd/C, 10	C ₅ H ₁₀ N	9.2	64.1	16.15	77.40	0.15	1.36
5% Ru/Al ₂ O ₃ , 10	H ₂ O	5.2	44.7	0	77.88	20.77	0.13
5% Ru/Al ₂ O ₃ , 10	C ₅ H ₁₀ N	7.1	67.3	0	93.46	0.46	4.46
5% Ru/C, 30	C ₅ H ₁₀ N, 200 H ₂ O, 50	7.7	67.1	5.37	81.60	0.27	9.94
5% Pd/Al ₂ O ₃ , 30	H ₂ O	8.7	-	41.70	41.69	22.87	0.03
5% Ru/C, 10	H ₂ O	8.3	62.8	2.76	83.14	13.70	0
10 % Ru/C, 15	C ₅ H ₁₀ N	7.8	65.9	11.55	81.34	0.08	3.94
5% Ru/C, 30	C ₅ H ₁₀ N, 125 H ₂ O, 125	7.6	74.7	0.93	86.60	0.46	10.30
5% Ru/C, 30	C ₅ H ₁₀ N, 50 H ₂ O, 200	7.9	66.7	0.22	88.51	1.05	8.56



五、發明說明 (11)

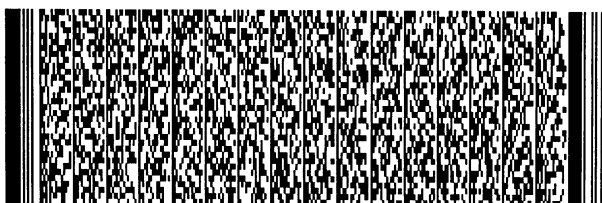
實施例2

使用鈳觸媒之低壓氫化

低壓氫化之進行，係藉由將溶劑、2-吡啶乙醇、及不同量之各種鈳/支持體觸媒加入設有攪拌裝置之壓力反應槽中，將所得之混合物攪拌，並用氫氣將此槽及其內容物加壓至500 psi。在固定氫氣壓力及連續攪拌下，將反應混合物加熱至恆定之反應溫度，或先熱至初步反應溫度再以每10℃之增量增加至最後反應溫度。讓反應繼續，直至氫氣之攝取停止。將此壓力反應槽及其內容物冷卻、排氣並將觸媒以真空過濾除去。將濾液蒸餾，得到2-六氫吡啶乙醇，將其在gc管(6吋，CW 20M 160℃)上分析，以提供產物之產率及餾液之組成。其結果示於表II中。

表II

觸媒, g	EP (g)	溫度 (°C)	溶劑, mL	時間 (小時)	產率 %	% EP	% PE	% MPA	% PEP
5% Ru/C, 2.5	61.5	150	H ₂ O, 60	7.8	61.3	0.7	88.9	10.4	0
5% Ru/C, 2.5	61.5	150	H ₂ O, 30 C ₅ H ₁₀ N, 30	4.9	56.6	24.5	75.4	0	0
5% Ru/C, 2.5	61.5	150	H ₂ O, 50 C ₅ H ₁₀ N, 100	7.0	67.7	1.2	97.3	1.5	0
5% Ru/C, 2.5	61.5	110	H ₂ O, 60	4.5	82.3	0.3	98.4	1.2	0
5% Ru/C, 2.5	61.5	150	H ₂ O, 60	4.8	71.2	0.6	92.1	6.9	0
5% Ru/C, 2.5	61.5	60-90	C ₆ H ₁₂ , 10	8.0	84.1	4.7	95.0	0.1	0
5% Ru/C, 2.5	61.5	45-65	H ₂ O, 60	6.4	82.2	1.1	98.5	0	0
5% Ru/C, 2.5	61.5	60-95	EtOH, 60	6.5	75.7	13.3	86.0	0	0
5% Ru/C, 4.9	12.3	60	EtOH, 50	1.2	76.5	4.3	95.6	0	0
5% Ru/C, 10	246	150	H ₂ O, 250	8.3	62.8	2.3	88.6	8.9	0
5% Ru/C, 10	246	150	C ₅ H ₁₀ N, 250	9.8	38.8	47.1	46.8	3.2	0
5% Ru/C, 30	246	150	C ₅ H ₁₀ N, 250	5.0	69.3	0	93.2	6.5	0
5% Rh/Al ₂ O ₃ , 2.5	61.5	50-100	H ₂ O, 60	6.8	89.3	1.9	98.0	0	0
5% Rh/Al ₂ O ₃ , 2.5	61.5	50-100	C ₆ H ₁₂ , 60	9.0	72.5	17.1	82.8	0	0
5% Rh/Al ₂ O ₃ , 2.5	61.5	30-55	EtOH, 60	7.3	71.0	18.0	82.0	0	0



五、發明說明 (12)

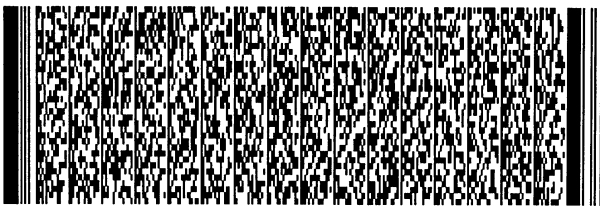
實施例3

使用鈦-碳觸媒之低壓氫化

氫化之進行，係藉由將溶劑、246公克之2-吡啶乙醇、及各種含量之鈦-碳(5%Ru/C)加入設有攪拌裝置之壓力反應槽中，將所得到之混合物攪拌，並用氫氣將此槽及其內容物加壓至500 psi。在恆定氫氣壓力及連續攪拌下，將反應混合物加熱至150℃，直至氫氣之攝取停止。將此壓力反應槽及其內容物冷卻、排氣並將觸媒以真空過濾除去。將濾液蒸餾，得到2-六氫吡啶乙醇，將其在兩支分離之gc管(6吋，CW 20M 160℃及15M DB-1 80→220℃@ 16℃/m 毛細管柱)上分析，以提供產物之產率及餾液之組成。其結果示於表III中。

表III

5% Ru/C, g	溶劑, mL	時間 (小時)	產率 %	% 2-EP	% 2-PE	% MPA	% PEP
10	H ₂ O, 250	7.9	42.3	44.28	48.87	4.35	0.10
10	C ₅ H ₁₀ N, 250	7.5	50.9	39.20	54.60	0.38	4.01
10	H ₂ O, 125 C ₅ H ₁₀ N, 125	8.4	62.0	19.77	78.64	0.32	0
30	H ₂ O, 250	5.8	68.4	0.06	88.82	4.89	1.06
30	C ₅ H ₁₀ N, 250	7.7	53.1	21.14	67.25	0.23	5.93
30	C ₅ H ₁₀ N, 200 H ₂ O, 50	7.7	62.1	5.37	81.6	0.27	9.94
30	C ₅ H ₁₀ N, 50 H ₂ O, 200	8.3	69.6	0.11	91.72	1.07	6.35
30	C ₅ H ₁₀ N, 125 H ₂ O, 125	7.6	74.7	0.93	86.6	0.46	10.27



五、發明說明 (13)

實施例4使用氧化釷之低及高壓氫化

氫化之進行，係藉由將溶劑(當使用時)、246公克之2-吡啶乙醇、及2.5公克之氧化釷(RuO_2)加入設有攪拌裝置之壓力反應槽中，將所得到之混合物攪拌，並用氫氣將此槽及其內容物加壓至500 psig或1000 psig。在恆定氫氣壓力及連續攪拌下，將反應混合物加熱至反應溫度，直至氫氣之攝取停止。將此壓力反應槽及其內容物冷卻、排氣並將觸媒以真空過濾除去。將濾液蒸餾，得到2-六氫吡啶乙醇，將其在兩支分離之gc管(6吋，CW 20M 160 °C及15M DB-1 80 → 220 °C @ 16 °C/m 毛細管柱)上分析，以提供產物之產率及餾液之組成。其結果示於表IV中。氫化也藉著使用再循環之 RuO_2 觸媒以上述之條件進行。此等使用再循環觸媒之反應，其結果如表V中所述。

表IV

溶劑, mL	時間 (小時)	溫度. (°C)	壓力. (psig)	產率 (%)	% 2- EP	% 2- PE	% MPA	% PEP
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$, 250	8.4	115	500	82.8	9.34	88.60	0.19	0.58
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$, 250	3.8	150	500	71.5	0	91.01	0	5.30
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$, 250	6.6	105	1000	91.9	0.06	98.17	0.17	0.41
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$, 250	5.0	125	1000	90.6	0.03	98.03	0.05	0.76
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$, 250	3.0	150	1000	81.4	0.09	95.70	0.09	3.16
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$, 200 H_2O , 50	5.8	125	500	84.6	1.35	94.77	0.10	2.43
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$, 200 H_2O , 50	6.0	115	500	86.5	4.40	92.68	0.42	1.50
無	6.8	125	500	88.5	0.08	97.02	2.39	0
無	8.2	120	500	89.3	0.08	97.62	1.68	0
無	7.5	115	500	85.3	4.35	93.55	1.23	0
無	2.7	125	1000	92.8	0.03	98.90	0.66	0.05



五、發明說明 (14)

表 V

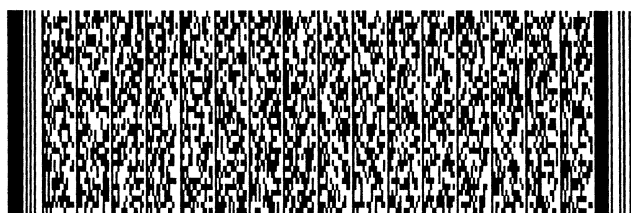
溶劑, mL	時間 (小時)	溫度 (°C)	壓力 (psig)	產率 (%)	% 2- EP	% 2- PE	% MPA	% PEP
C ₅ H ₁₀ N, 250	6.8	125	500	86.9	0.28	95.67	0.17	1.60
C ₅ H ₁₀ N, 250	8.0	125	500	86.7	1.36	93.18	0.09	2.65
C ₅ H ₁₀ N, 250	8.1	125	500	87.2	0.89	92.99	0.52	2.86
C ₅ H ₁₀ N, 250	8.4	125	500	85.3	1.62	92.51	0.68	3.32
C ₅ H ₁₀ N, 250	9.0	215	500	78.1	9.73	84.77	0.65	3.02

實施例5

以5%鈦-碳在使用觸媒再循環之各種溶液中高壓氫化

在設有攪拌裝置之壓力反應槽中加入觸媒及溶劑，以氫氣沖洗三次，再用氫氣加壓至1500 psi，攪拌並加熱至120 °C，持續2小時。將所得到漿液冷卻至50 °C並排氣。將2-吡啶乙醇加入反應槽中，並將反應槽及其內容物用氫氣加壓至1500 psi，攪拌並加熱至110 °C，持續17小時。將反應混合物冷卻至100 °C，反應槽排氣後，將反應混合物過濾。將濾液藉gc分析測定反應產物及未反應之起始物質。

使用回收之觸媒進行後續各個反應(第2-15輪)，其包含將溶劑加入觸媒及前一輪生成物中，用氫氣加壓至1500 psi，攪拌並加熱至120 °C，如此持續進行2小時。將反應槽及其內容物冷卻至50 °C並排氣，再將吡啶乙醇加入反應槽中。將反應槽及其內容物用氫氣加壓至1500 psi，攪拌並加熱至110 °C，持續進行3至24小時。將反應混合物冷卻至100 °C，反應槽排氣後，將反應混合物過濾。將濾液藉



五、發明說明 (15)

gc 分析測定反應產物及未反應之起始物質。所得到之第 1-16 輪之結果如表 VI 所示。

表 VI

輪次	溶劑, g	時間 (小時)	溫度 (°C)	選擇性	產率 (%)	% 2- EP	% 2- PE	% MPA	% PEP
1	C ₅ H ₁₀ N, 100	17	110	96.2	95.9	0.3	95.9	0.0	1.4
2	C ₅ H ₅ N, 100	17	110	95.8	88.9	7.2	88.9	0.1	1.1
3	正丁胺, 100	17	110	89.6	89.3	0.4	89.3	0.4	1.5
4	三乙胺, 100	3	180	72.0	68.0	5.5	68.0	5.2	0.2
5	C ₅ H ₁₀ N, 100	17	110	94.5	94.4	0.2	94.4	0.2	1.5
6	三乙胺, 100	17	110	96.3	96.0	0.3	96.0	0.5	0.6
7	苯胺, 100	17	110	87.8	87.5	0.3	87.5	0.8	5.8
8	H ₂ O, 100	17	110	89.9	89.9	0.1	89.9	2.5	0.0
9	MeOH, 100	17	110	93.6	93.4	0.3	93.4	2.2	0.1
10	H ₂ O, 100	17	110	91.3	91.0	0.3	91.0	3.0	0.0
11	MeOH, 100	17	110	91.5	91.3	0.2	91.3	2.3	0.1
12	C ₅ H ₅ N, 100	17	110	92.4	92.2	0.1	92.2	0.1	1.6
13	C ₅ H ₅ N, 100	24	110	93.8	93.6	0.2	93.6	0.1	1.8
14	NH ₄ OH/H ₂ O, 100	17	110	85.7	83.0	3.1	83.0	2.1	0.5
15	42% NaOH/H ₂ O, 100	17	110	29.4	23.9	18.7	23.9	0.2	0.0

實施例 6

穿插觸媒浸漬之氫化

使用實施例 5 所述之一般反應步驟，以觸媒再循環，進行兩組額外之實驗系列。在第一組實驗系列中，如表 VII 中所列，使用回收之觸媒進行後續各輪反應，其包含將溶劑加入觸媒及前一輪生成物中，用氫氣加壓至 1500 psi，攪拌並將漿液加熱至 120 °C，如此持續進行 2 小時，繼而進行如實施例 5 中之次一步驟。在第二組實驗系列中，如表 VIII 中所列，在每一輪之後，將觸媒/溶劑/生成之混合物，在室溫下及所示之期間，進行類似之 2 小時再生。



五、發明說明 (16)

表VII

無浸漬步驟之觸媒再循環

輪次	溶劑	浸漬 (小時)	反應溫度 (°C)	反應時間 (小時)	產率 (%)	% 2- EP	% 2- PE	% MPA	% PEP
1	六氫吡啶	0	120	17	93	0.09	93.3	0.08	2.91
2	六氫吡啶	0	120	24	91	0.02	90.5	0.21	3.93
3	六氫吡啶	0	120	10	87	5.7	86.9	0.35	2.22

表VIII

有浸漬步驟之觸媒再循環

輪次	溶劑	浸漬 時間 (小時)	反應溫度 (°C)	反應時間 (小時)	產率 (%)	% 2- EP	% 2- PE	% MPA	% PEP
1	六氫吡啶	15	120	10	93	0.01	93.4	0.11	2.26
2	六氫吡啶	14.5	120	9	94	0.07	93.6	0.12	2.06
3	六氫吡啶	14.5	120	7	95	0.16	94.6	0.13	1.46
4	六氫吡啶	14	120	7	93	0.07	93.2	0.15	1.72
5	六氫吡啶	63	120	7	94	0.08	94.2	0.11	1.50

如表VII及VIII中所示之結果，藉由將觸媒在兩輪反應之間浸漬，對反應有明顯的助益。顯然地，表VII之第3輪反應中(無浸漬)在10小時終止，其產率(86.9%)顯示反應並未完全。相反地，表VIII(浸漬)之第3-5輪反應中，則只反應7小時之後即實質上完成。

再者，更進一步之實驗在表VIII所列之輪中進行，其中



五、發明說明 (17)

吡啶係以六氫吡啶取代。浸漬及後續之反應(其中吡啶溶劑被同時氫化成六氫吡啶)均得到類似之良好結果。再者,在此等後續之輪中,顯示最初之2小時觸媒再生可在室溫及/或低壓氫氣(20psi)或氮氣(200或20psi)中進行,所有均達到類似之良好反應。並且,由後續之輪可得到一個結論,即在先前經過一系列輪次之浸漬後,可減少浸漬步驟之頻率(例如每數輪一次)或不再實施浸漬步驟,而仍能達到良好之結果。

本發明之各種較佳具體例已於上文詳細說明,不過其為例示說明性質。熟悉本發明相關技藝之一般人士所能思及之所有增修皆被視為本發明之一部份以及期望被保護。再者,本文引用之所有刊物顯現本技藝之一般技術水平,其全部皆被收納做為本文之參考文獻,就如同各刊物被個別引用及詳述而收納做為參考文獻一般。



四、中文發明摘要 (發明之名稱：2-六氫吡啶乙醇化合物之製法)

本發明係關於2-六氫吡啶乙醇化合物之較佳製法。其包含將對應之2-吡啶乙醇化合物氫化。此較佳方法係於存在該反應物與產物以外之胺以及氫化觸媒下進行，其中該氫化觸媒較佳包含貴金屬觸媒，例如鈦或鈀或其氧化物。該觸媒以加在異相性支持體上供應為較佳，以及最佳之方法係採用控制之溫度條件及高濃度之觸媒，以使有害副產物之生成降至最低。

英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESSES FOR PREPARING 2-PIPERIDINEETHANOL COMPOUNDS)

Described are preferred processes for producing 2-piperidineethanol compounds by hydrogenation of corresponding 2-pyridineethanol compounds. The preferred processes are conducted in the presence of an amine other than said reactant or product, and a hydrogenation catalyst preferably comprising a noble metal catalyst such as ruthenium or palladium or oxides thereof. The catalyst is preferably provided on a heterogeneous support, and most preferred processes are conducted using



四、中文發明摘要 (發明之名稱：2-六氫吡啶乙醇化合物之製法)

英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESSES FOR PREPARING 2-PIPERIDINEETHANOL COMPOUNDS)

controlled temperature conditions and high levels of catalyst to minimize the formation of deleterious byproducts.



公告
六、申請專利範圍

案號 88114697

年 月 日

90.12.21 修正
年 月 日 修正
補充90.12.21 修正
修正本

1. 一種2-六氫吡啶乙醇化合物之製法，其包含將對應之2-吡啶乙醇化合物在氫化觸媒、非2-六氫吡啶乙醇化合物之胺以及壓力為500 psi至10000 psi之氫氣存在下氫化；該氫化觸媒包括鈦、鈮、鎳、鉑或銻；該氫化係在30℃至200℃之溫度下進行。

2. 如申請專利範圍第1項之製法，其中該氫化係在90℃至120℃之溫度以及存在1000 psi至10000 psi之氫氣壓力下進行，且其中該氫化觸媒為貴金屬或貴金屬氧化物，而該觸媒在該反應介質中之存在量為每莫耳2-吡啶乙醇化合物的0.15至1公克。

3. 如申請專利範圍第1項之製法，其中該氫化係在90℃至120℃之溫度，及壓力為1000 psi至10000 psi之氫氣存在下進行，且其中該氫化觸媒為鈦，以3重量%至10重量%之含量負載在異相性支持體上，而胺則以相對於2-六氫吡啶乙醇含量之10莫耳%至1000莫耳%包含於其中。

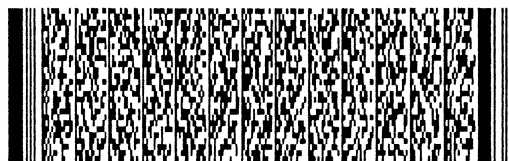
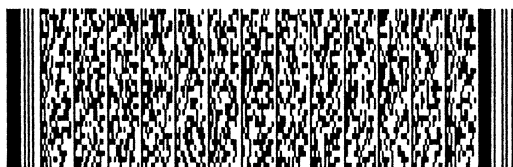
4. 如申請專利範圍第1項之製法，其中該觸媒為鈦-碳觸媒。

5. 如申請專利範圍第3項之製法，其係在壓力為1500至10000 psi之氫氣存在下進行。

6. 如申請專利範圍第5項之製法，其係在壓力為1500至5000 psi之氫氣存在下進行。

7. 如申請專利範圍第6項之製法，其中該氫化係在溫度100℃至120℃下進行。

8. 如申請專利範圍第1項之製法，其中該觸媒為鈦以3%



六、申請專利範圍

至10%之濃度加在異相性支持體上。

9. 如申請專利範圍第8項之製法，其中該觸媒為鈳以5%至10%之濃度加在異相性支持體上。

10. 如申請專利範圍第8項之製法，其中該觸媒為鈳-碳觸媒。

11. 如申請專利範圍第1項之製法，其中該觸媒為鈳或鈳觸媒。

12. 如申請專利範圍第11項之製法，其中該觸媒為鈳觸媒。

13. 如申請專利範圍第1項之製法，其中該胺之含量為2-吡啶乙醇化合物之10莫耳%至1000莫耳%。

14. 如申請專利範圍第1項之製法，其中該胺係一種在雜環中含有一個氮原子之雜環類。

15. 如申請專利範圍第14項之製法，其中該胺係一種經取代或未經取代之六氫吡啶化合物。

16. 如申請專利範圍第15項之製法，其中該胺係六氫吡啶或經低碳烷基取代之六氫吡啶。

17. 如申請專利範圍第16項之製法，其中該胺係六氫吡啶。

18. 如申請專利範圍第17項之製法，其中該胺之含量為2-吡啶乙醇化合物之10莫耳%至1000莫耳%。

19. 如申請專利範圍第3項之製法，其中該反應介質也包括水。

20. 如申請專利範圍第19項之製法，其中該反應介質包



六、申請專利範圍

括經取代或未經取代之六氫吡啶化合物及水。

21. 如申請專利範圍第20項之製法，其中該反應媒介包括六氫吡啶及水。

22. 如申請專利範圍第1項之製法，其中在該氫化之前，該氫化觸媒已於含胺溶劑中被浸漬。

23. 一種2-六氫吡啶乙醇化合物之製法，其包含：

使用含金屬之氫化觸媒進行一系列反應，該金屬係選自含鈦、鈮、鎳、鉑及銻之組群中，各個反應包含將對應之2-吡啶乙醇化合物在氫化觸媒及壓力為500 psi至10000 psi之氫氣存在下氫化；以及

在該系列之各反應之間，將氫化觸媒浸漬在含胺溶劑中。

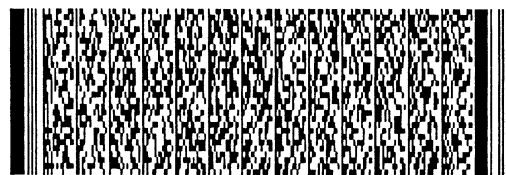
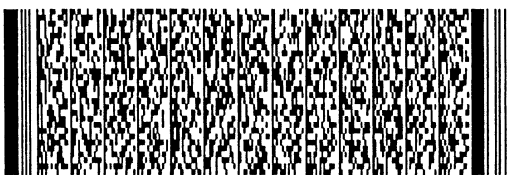
24. 如申請專利範圍第23項之製法，其中該氫化觸媒包含鈦。

25. 如申請專利範圍第24項之製法，其中該氫化觸媒包含將鈦以3重量%至10重量%之濃度加在異相性支持體上。

26. 如申請專利範圍第25項之製法，其中該2-六氫吡啶乙醇化合物係2-六氫吡啶乙醇，且該對應之2-吡啶乙醇化合物係2-吡啶乙醇。

27. 如申請專利範圍第26項之製法，其中該氫化係在含胺之溶劑中進行，以及該胺之量為2-吡啶乙醇化合物之10莫耳%至1000莫耳%。

28. 如申請專利範圍第27項之製法，其中該氫化係在溫度為90℃至120℃，以及存在壓力為1000 psi至10000 psi



六、申請專利範圍

之氫氣下進行，其中該反應介質中觸媒之存在量為每莫耳
2-吡啶乙醇用0.15至1公克。

