



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 16 593 T2** 2005.05.25

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 064 250 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 209/52**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 16 593.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/01696**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 915 616.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/047486**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **23.09.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **21.04.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.05.2005**

(30) Unionspriorität:

64598

18.03.1998

CH

(84) Benannte Vertragsstaaten:

CH, DE, DK, ES, FR, GB, IE, IT, LI, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Ciba Speciality Chemicals Holding Inc., Basel, CH

(72) Erfinder:

STEINER, Heinz, CH-4416 Bubendorf, CH; BENZ, Markus, CH-4144 Arlesheim, CH; JALET, Hans-Peter, CH-4143 Dornach, CH; THOMMEN, Marc, 3125 Toffen, CH

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR CIS-SELEKTIVEN KATALYTISCHEN HYDRIERUNG VON CYCLOHEXYLIDENAMINEN**

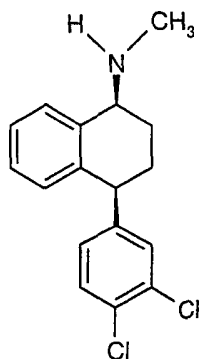
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, 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.

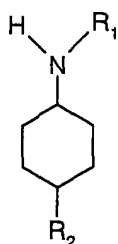
Beschreibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist ein neues erfinderisches Verfahren zur cis-selektiven katalytischen Hydrierung von Cyclohexyldenenaminen und deren Vorstufen.

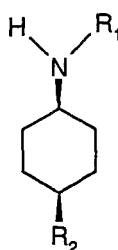
[0002] Cyclohexylamine sind u. a. als Antioxidantien sowie als pharmazeutische Wirkstoffe verwendbar. Ein wichtiges Cyclohexylamin ist Sertralin:



[0003] Sertralin: (1S,4S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamin, siehe Merck Index Twelfth Edition 1996, Nr 8612 ist als Antidepressivum bekannt. Die Herstellung dieser Verbindung ist in der U.S. Patentschrift Nr. 4,536,518 beschrieben. Das Hydrochlorid ist u. a. unter den Marken Lustral® und Zoloft® kommerziell erhältlich. Von Cyclohexylaminen des Typs:

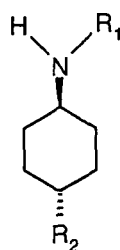


($R_2 \neq H$) existieren mindestens zwei isomere Formen:



cis

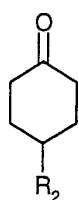
und



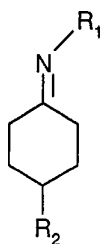
trans

[0004] Bei weiterer, nicht symmetrischer Substitution am Cyclohexylring sind die C-Atome in 1- und 4-Stellung chiral. Sertralin hat nach der R,S-Nomenklatur von Kahn, Ingold und Prelog die 1S-, 4S-Konfiguration.

[0005] Cyclohexylamine erhält man beispielhaft nach folgender Methode: Durch Umsetzung des Ketons:



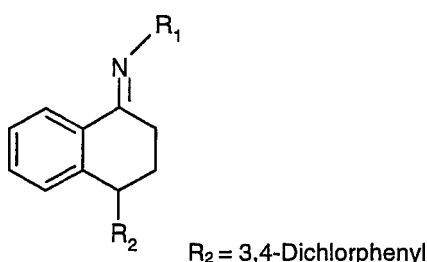
mit einem primären Amin, z. B. Methylamin, entsteht unter Abspaltung von Wasser ein Cyclohexyldenenamin:



[0006] Das gebildete Imin wird anschliessend zum Amin katalytisch hydriert. Diese Umsetzungen verlaufen bei solchen Umsetzungen ohne oder nur mit geringer Stereoselektivität. Im Falle des Sertralins werden vier Enantiomere erhalten.

[0007] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Cyclohexylamine mit einem möglichst hohen Anteil an cis-Isomeren herzustellen.

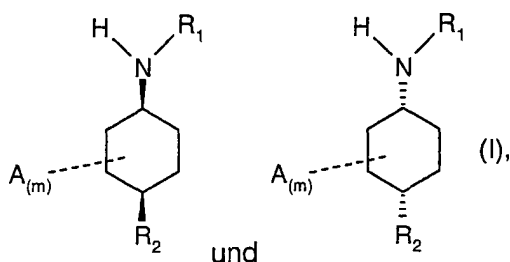
[0008] Zur Lösung der Aufgabenstellung wird z. B. in der weiter vorn erwähnten U.S. Patentschrift 4,536,518 vorgeschlagen, ein Imin der Formel:



mit Palladium und Kohle als Träger zu hydrieren. Dabei erhält man 70% cis- und 30 trans-Racemat.

[0009] Zur weiteren Verbesserung dieser Ausbeute wird gemäss WO 93/01161 vorgeschlagen, bei der Hydrierung des Imins als Katalysatoren anstelle von Palladium mit Kohle als Träger Raney-Nickel zu verwenden. Dabei erhält man ein cis/trans-Verhältnis von 8 : 1. Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass man ein noch besseres cis/trans-Verhältnis erhält, wenn man das Imin in Gegenwart eines Kupfer enthaltenden Katalysators hydriert. Zwar ist aus R. B. C. Pillai J. Mol. Catalysis 84 (1993), 125–129 bekannt, sekundäre Amine aus Ketonen und intermediär gebildeten Iminen durch Hydrierung in Gegenwart von Kupferchromit-Katalysatoren herzustellen. Es ist aber überraschend, dass ausgehend von Cyclohexyldenaminen, welche auch intermediär aus Ketonen gebildet werden können, die Hydrierung unter Verwendung eines Kupfer enthaltenden Katalysators diastereoselektiv verläuft und man einen hohen Anteil (> 95%) an cis-Isomeren erhält.

[0010] Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von cis-Verbindungen der Formel:

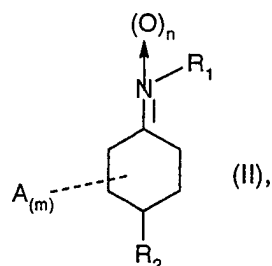


worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Kohlenwasserstoffreste sind,

A ausgewählt sind aus der Gruppe der funktionellen Gruppen oder derivatisierten funktionellen Gruppen bestehend aus Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino, Hydroxy, Carboxy und Halogen oder gesättigte oder ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische oder heterocycloaliphatische Reste, carbocyclische oder heterocyclische Arylreste, kondensierte carbocyclische, heterocyclische oder carbocyclisch-heterocyclische Reste, welche ihrerseits mit weiteren dieser Reste beliebig kombiniert sowie durch die genannten funktionellen Gruppen oder derivatisierten funktionellen Gruppen substituiert sein können, sind, und worin die genannten Substituenten und Reste ausserdem durch ein oder mehrere bivalente Reste aus der Gruppe $-O-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-N(C_1-C_4\text{-Alkyl})-$, $-N(C_1-C_4\text{-Alkyl})-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2-O-$, $-O-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2-N(C_1-C_4\text{-Alkyl})-$, $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})N-S(=O)_2-$, $-P(=O)-$, $-P(=O)-O-$, $-O-P(=O)-$ und $-O-P(=O)-O-$ unterbrochen sein können,

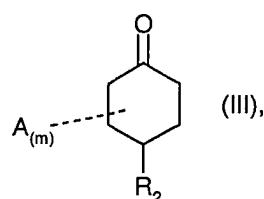
m eine ganze Zahl von null bis vier bedeutet und die Zahl der Substituenten A definiert, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) ein Cyclohexyldenamin der Formel:



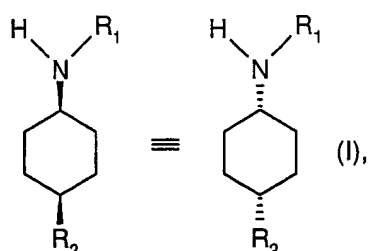
worin n null oder eins bedeutet, R_1 , R_2 , A und m die genannten Bedeutungen haben, in Gegenwart eines Kupfer enthaltenden Katalysators hydriert; oder

b) ein Keton der Formel:

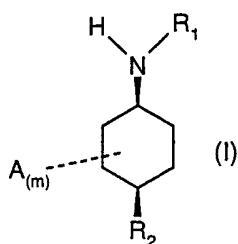


worin R_2 , A und m die genannten Bedeutungen haben, mit einer die Gruppe $R_1-N \rightarrow (O)_n$ einführenden Verbindung umgesetzt, das intermediär erhältliche Imin oder Nitron (II) in Gegenwart eines Kupfer enthaltenden Katalysators hydriert und die cis-Verbindung (I) isoliert.

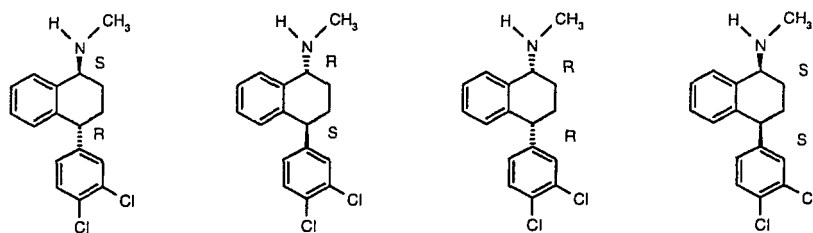
[0011] Wenn in einer Verbindung (I) m null und der Cyclohexylring unsubstituiert ist, stellen die beiden Strukturformeln identische Verbindungen dar:



[0012] In der Beschreibung der vorliegenden Erfindung wird für die Darstellung der Strukturformel der cis-Verbindung (I) von beiden Möglichkeiten nur die allgemeine Formel:



verwendet. Wenn in einer Verbindung (I) m die Werte eins bis vier hat ($m > 0$) und der Cyclohexylring unsymmetrisch substituiert ist, entsteht bei der Hydrierung selektiv ein cis-Enantiomerenpaar, das durch übliche Methoden der Racematspaltung, beispielsweise durch Kristallisation des Mandelsäure-Salzes nach der Methode von W. M. Welch et al in J. Med. Chem. 1984, 27, 1508–1515, in die optisch reinen Antipoden auftrennbar ist. Die Beziehung zwischen den beiden cis- und trans-Enantiomerenpaaren und den 4 optisch reinen Antipoden wird anhand des folgenden Formelschemas des Sertralins verdeutlicht:



(S,R) trans

(R,S) trans

(R,R) cis

(S,S) cis

[0013] In den Strukturformeln der Ausgangsmaterialien (II) und (III) wird durch die ausgezogenen Bindungsstriche zum Substituenten R_2 zum Ausdruck gebracht, dass im Falle von $R_2 \neq H$ und unterschiedlicher Substitution am Cyclohexylring diese Ausgangsmaterialien in Form von racemischen Gemischen mit gleichen oder unterschiedlichen Anteilen der Antipoden oder in Form eines optisch reinen Antipoden im Verfahren verwendbar sind.

[0014] Das Verfahren zeichnet sich durch eine hohe Ausbeute an gewünschten cis-Verbindungen aus. Im Fall der Synthese von Sertralin wird ein Verhältnis des cis- zum trans-Enantiomerenpaares grösser als 95 : 5 erhalten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird das noch bessere Verhältnis grösser als 99 : 1 erzielt. Durch diese hohe Ausbeute an cis-Verbindungen entfällt ausserdem die sonst bei Anwesenheit von unterschiedlichen Substituenten A ($m > 0$) erforderliche Trennung des cis- vom trans-Enantiomerenpaar.

[0015] Die im Rahmen der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendeten Definitionen und Bezeichnungen haben vorzugsweise die vorliegenden Bedeutungen:

[0016] Ein Kohlenwasserstoffrest R_1 oder R_2 ist insbesondere aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_{20} -Alkyl, C_4 - C_{12} -Cycloalkyl, C_2 - C_{11} -Heterocycloalkyl, carbocyclischem C_5 - C_{16} -Aryl, C_2 - C_{15} -Heteroaryl, carbocyclischem C_7 - C_{16} -Aralkyl und C_2 - C_{15} -Heteroarylalkyl ausgewählt und kann ausserdem durch geeignete funktionelle Gruppen substituiert sein, z. B. aus der Gruppe der funktionellen Gruppen oder derivatisierten funktionellen Gruppen bestehend aus Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino, Hydroxy, Carboxy und Halogen.

[0017] Der Cyclohexylring kann durch ein bis vier, vorzugsweise zwei, Substituenten aus der Gruppe A enthaltend die Substituenten R_3 , R_4 , R_5 und R_6 substituiert sein. Geeignete Substituenten sind in der gemäss IUPAC Rules gültigen List of Radical Names aufgezählt und bleiben unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierungsreaktion unverändert. Die Auswahl der Substituenten ist beliebig.

[0018] In einer bevorzugten Ausführungsform bedeuten zwei Substituenten A aus der Gruppe R_3 , R_4 , R_5 und R_6 bivalente, brückenförmige C_2 - C_6 -Alkyl-, C_4 - C_8 -Alkyldiyliden- oder C_4 - C_8 -Alkenyldiylidengruppen, vorzugsweise Butandiyliden, insbesondere 2-Butendiyliden, welches mit dem Cyclohexylring an zwei nachbarständigen C-Atomen verbunden ist und mit diesen C-Atomen einen Phenylring bildet, welcher durch die genannten funktionellen Gruppen oder Substituenten substituiert sein kann.

[0019] Geeignete Substituenten A aus der Gruppe R_3 , R_4 , R_5 und R_6 sind ferner Substituenten aus der Gruppe C_1 - C_{20} -Alkyl, C_4 - C_{12} -Cycloalkyl, C_7 - C_{12} -Bicycloalkyl, C_2 - C_{11} -Heterocycloalkyl, carbocyclisches C_6 - C_{16} -Aryl, C_2 - C_{15} -Heteroaryl, carbocyclisches C_7 - C_{16} -Aralkyl und C_2 - C_{15} -Heteroarylalkyl, die ihrerseits durch die genannten funktionellen Gruppen substituiert und bivalenten Reste unterbrochen sein können.

[0020] C_1 - C_{20} Alkyl ist z. B. Methyl, Ethyl, n- oder Isopropyl oder n-, sek.- oder tert.-Butyl sowie geradkettiges oder verzweigtes Peetyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Isooctyl, Nonyl, tert.-Nonyl, Decyl, Undecyl oder Dodecyl.

[0021] C_4 - C_{12} -Cycloalkyl ist z. B. Cyclopropyl, Dimethylcyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

[0022] C_7 - C_{12} -Bicycloalkyl ist z. B. Bornyl oder Norbornyl.

[0023] C_2 - C_{11} -Heterocycloalkyl enthält bevorzugt 4 oder 5 C-Atome und ein oder zwei Heteroatome aus der Gruppe O, S und N. Beispiele sind die von Oxiran, Azirin, 1,2-Oxathiolan, Pyrazolin, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morphin, Tetrahydrofuran oder Tetrahydrothiophen abgeleiteten Substituenten.

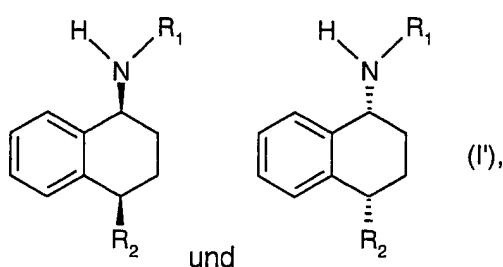
[0024] Carbocyclisches C_6 - C_{16} -Aryl ist z. B. mono-, bi- oder tricyclisch, z. B. Phenyl, Naphthyl, Indenyl, Azulenyl oder Anthryl.

[0025] C_1 - C_{15} -Heteroaryl ist vorzugsweise monocyclisch oder mit einem weiteren Heterocyclus oder einem Arylrest, z. B. Phenyl, kondensiert und enthält vorzugsweise ein oder zwei, im Falle von Stickstoff bis zu vier, Heteroatome aus der Gruppe O, S und N. Geeignete Substituenten leiten sich ab von Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Bipyridin, Picolin, γ -Pyran, γ -Thiopyran, Phenanthrolin, Pyrimidin, Bipyrimidin, Pyrazin, Indol, Cumaron, Thionaphthen, Carbazol, Dibenzofuran, Dibenzothiophen, Pyrazol, Imidazol, Benzimidazol, Oxazol, Thiazol, Dithiazol, Isoxazol, Isothiazol, Chinolin, Isochinolin, Acridin, Chromen, Phenazin, Phenoxazin, Phenothiazin, Triazin, Thianthren, Purin oder Tetrazol.

[0026] Carbocyclisches C_7 - C_{16} -Aralkyl enthält bevorzugt 7 bis 12 C-Atome, z. B. Benzyl, 1- oder 2-Phenethyl oder Cinnamyl.

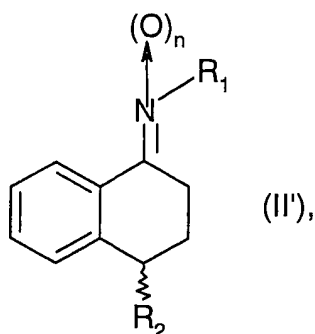
[0027] C_2 - C_{15} -Heteroarylalkyl besteht vorzugsweise aus den genannten Heterocyclen, die z. B. C_1 - C_4 -Alkylreste, je nach Länge der C-Kette möglichst endständig, aber auch in Nachbarstellung (1-Stellung) oder in α -Stellung (2-Stellung), substituieren.

[0028] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt man ein cis-Enantiomerenpaar der Verbindung der Formel:



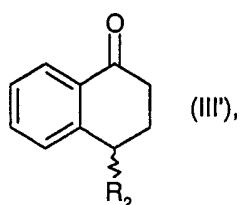
her, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl und R_2 Aryl bedeuten.

[0029] Gemäss Verfahrensvariante a) hydriert man ein Cyclohexyldenamin, bzw. das Imin oder Nitron (II), insbesondere das Imin oder Nitron der Formel:



worin R_1 und R_2 die genannten Bedeutungen haben und welches in syn- oder anti-Form vorliegen kann, in Gegenwart eines Kupfer- enthaltenden Katalysators.

[0030] Gemäss Verfahrensvariante b) setzt man ein Keton (III), insbesondere ein Keton der Formel



worin R_2 die genannten Bedeutungen hat, mit einer die Gruppe R_1 -N \rightarrow (O) $_n$ einführenden Verbindung, insbesondere einem primären Amin, vorzugsweise Methylamin, oder einem R_1 -substituierten Hydroxylamin, insbesondere N-Methylhydroxylamin, um und hydriert in-situ das intermediär erhältliche Imin (II) in Gegenwart eines Kupfer enthaltenden Katalysators. Statt einer racemischen Verbindung (II') oder (III') kann man auch eine optisch reine Verbindung (II') oder (III') verwenden und diese zu einer cis-Verbindung (I') umsetzen.

[0031] Die Erfindung betrifft bevorzugt ein Verfahren zur Herstellung der cis-Verbindung (I'), worin R_1 Methyl und R_2 3,4-Dichlorphenyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) ein Imin oder Nitron (II'), worin R_1 Methyl und R_2 3,4-Dichlorphenyl bedeuten, in Gegenwart eines Kupfer-enthaltenden Katalysators hydriert oder
- b) ein Keton (III'), worin R_2 3,4-Dichlorphenyl bedeutet, mit Methyamin oder N-Methylhydroxylamin umsetzt, das intermediär erhältliche Imin oder Nitron (II) in Gegenwart eines Kupfer-enthaltenden Katalysators hydriert und die cis-Verbindung (I') isoliert.

[0032] Für die Hydrierungsreaktion gemäss Varianten a) und b) sind Kupfer enthaltende Katalysatoren geeignet, z. B. Kupfer-Skelett-, Kupfer-Träger-, Kupferchromit-, Kupfer-Zinkoxid-, Kupferborid- oder Kupfer-Urushibara-Katalysatoren.

[0033] In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens sind neben Kupfer noch weitere Elemente im Katalysator vorhanden. Beispiele dafür sind Aluminium, Chrom, Zink, Barium, Mangan, Zirkonium, Vanadium, Molybdän, Titan, Tantal, Niob, Wolfram, Nickel, Cobalt, Wismuth, Zinn, Antimon, Hafnium, Rhenium, Eisen, Cadmium, Blei oder Germanium und Mischungen davon. Die Menge des zugesetzten Elements kann in weiten Grenzen variieren. Sie kann zwischen 10 ppm und 200% bezüglich der eingesetzten Menge Kupfer liegen. Besonders geeignet sind Aluminium, Zink, Chrom, Barium und Mangan. Die Elemente können z. B. in Form von Oxiden oder Salzen wie Chromaten vorliegen.

[0034] Raney-Kupfer ist ein Beispiel für einen geeigneten Kupfer-Skelett-Katalysator.

[0035] Beispiele für Träger sind Kohle, Aluminiumoxid, Siliciumdioxid, Cr_2O_3 , Zirkondioxid, Zinkoxid, Calciumoxid, Magnesiumoxid, Bariumsulfat, Calciumcarbonat oder Aluminiumphosphat. Das Kupfer kann in einer Menge von ca. 1,0–20,0 Gew.-% auf dem Träger gebunden sein.

[0036] Ein geeigneter Kupferchromit-Katalysator wird durch die Summenformel $CuO \cdot CuCr_2O_4$ wiedergegeben. $CuCr_2O_4$ ist bekannt, siehe C. A. R. N. 12018-10-9 und Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 8. Aufl. Band Kupfer, Teil B, Lieferung 3, Systemnummer 60, Seite 60. Eine geläufige Bezeichnung ist auch Kupfer(II)chromat(III). Kupferchromit-Katalysatoren mit wechselnden Anteilen CuO und $CuCr_2O_4$, Raney-Kupfer-Katalysatoren sowie Kupfer-Zink-Aluminium-Oxid-Katalysatoren sind in reiner oder mit den genannten Elementen dotierter Form kommerziell erhältlich.

[0037] In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens verwendet man als Kupfer enthaltende Katalysatoren Kupferchromit-Katalysatoren oder Katalysatoren, die Kupfer, Zink und Aluminium in Form von Oxiden enthalten.

[0038] Die genannten Katalysatoren sind im Reaktionsgemisch in einer Menge von ca. 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 1–20 Gew.-%, bezogen auf die Menge des verwendeten Edukts, enthalten.

[0039] Man kann die Kupfer-enthaltenden Katalysatoren auf unterschiedliche Weise im Verfahren einsetzen:

- In Form von gebrauchsfertigen Katalysatoren;
- in Form von vorhydrierten Katalysatoren oder
- in Form von in situ aus geeigneten Vorstufen, wie Kupfersalzen oder Oxiden, und weiteren Verbindungen hergestellten Katalysatoren.

[0040] Für die Vorhydrierung kann z. B. eine Suspension des Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel unter 5 bis 150 bar Wasserstoff bei 80–250°C während einer halben bis 5 Std. behandelt werden, oder man leitet Wasserstoff unter Normaldruck bis 50 bar bei 100 bis 500°C über den trockenen Katalysator.

[0041] In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird der verwendete Katalysator durch Hydrieren in dem Lösungsmittel aktiviert, welches man für die Hydrierung des Imins oder Nitrons verwendet ("Vorhydrierung"). Der Katalysator kann nach der Hydrierung z. B. durch Filtration abgetrennt werden, wenn man das Verfahren diskontinuierlich ("batchweise") durchführt.

[0042] Imine (II) sind durch Umsetzung von Ketonen (II) mit einer die Gruppe R_1-N einführenden Verbindung, insbesondere einem primären Amin, vorzugsweise Methyamin, herstellbar. Die Herstellung von Iminen (II) erfolgt analog der Methodik, welche in der U.S. Patentschrift Nr. 4,536,518 beschrieben wurde.

[0043] Nitrone (II) sind durch Umsetzung von Ketonen (II) mit einer die Gruppe $R_1-N \rightarrow O$ einführenden Verbin-

ung, z. B. R₁-substituierten Hydroxylamin, insbesondere N-Methylhydroxylamin, herstellbar. Die Herstellung von Nitrone (II) erfolgt analog der Methodik, die in WO 98/27050 beschrieben wurde.

[0044] Man hydriert in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels. Vorzugsweise verwendet man unpolare oder polare aprotische Lösungsmittel oder Mischungen davon.

[0045] Beispiele für geeignete unpolare Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. aliphatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Heptan oder Petroether, cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Cyclohexan oder Methylcyclohexan, aromatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Benzol, Toluol oder Xylol.

[0046] Beispiele für geeignete polare aprotische Lösungsmittel sind Ether, z. B. aliphatische Ether z. B. 1,2-Diethoxyethan oder tert. Butylmethylether, cyclische Ether, z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide, z. B. Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon. Besonders geeignet sind Ether, insbesondere Tetrahydrofuran.

[0047] Gemäss Variante b) setzt man gegebenenfalls saure Hilfsstoffe, z. B. organische ein- oder mehrwertige Säuren mit mehr als zwei C-Atomen, z. B. Essigsäure, Propionsäure oder Malonsäure, Mineralsäuren wie, Schwefelsäure, sogenannte Lewis-Säuren, z. B. Bortrifluorid, oder sogenannte feste Säuren, wie Zeolithe oder Nafion® und/oder wassererziehende Mittel, wie Natriumsulfat, hinzu.

[0048] Gemäss Variante b) setzt man einen Überschuss bis zu 50 Mol des verwendeten Amins, z. B. Methylamin in Form von Methylamin-Gas oder als Lösung, z. B. in Ethanol, hinzu.

[0049] Das Verfahren kann in beiden Varianten vorzugsweise in der flüssigen Phase diskontinuierlich oder kontinuierlich durchgeführt werden, insbesondere mit einer Katalysator-Suspension als Sumpffasenhidrierung oder in der Blasensäule oder mit einem formierten Katalysator im Rieselbett. Ferner kann die Reaktion in der Gasphase mit einem pulverförmigen Katalysator im Fließbett oder mit einem formierten Katalysator im Festbett durchgeführt werden.

[0050] Die Hydrierung ist in weiten Temperaturbereichen ausführbar. Als vorteilhaft haben sich Temperaturen von 60° bis 250°C, insbesondere 90° bis 150°C, erwiesen.

[0051] Der Wasserstoffdruck kann bei der Hydrierung in weiten Bereichen schwanken, z. B. 1–100, bevorzugt 5–50, insbesondere 10–20 bar. Welcher Wasserstoffdruck angewendet wird, hängt wesentlich von der zur Verfügung stehenden Hydrieranlage ab. Anstelle von molekularem Wasserstoff kann bei höheren Temperaturen von 100°C auch ein Wasserstoff-Donor, wie z. B. Isopropanol, eingesetzt werden.

[0052] Die Reaktionszeit kann in weiten Grenzen schwanken. Sie ist vom verwendeten Katalysator abhängig, vom Wasserstoffdruck, von der Reaktionstemperatur und der verwendeten Anlage. Sie kann z. B. von einer halben Stunde bis 24 Stunden betragen. Vorteilhaft sind Reaktionszeiten von ca. einer halben Stunde bis zwei Stunden.

[0053] Die Isolierung der Reaktionsprodukte erfolgt nach bekannten Methoden und wird in den Beispielen erläutert. Nach Abtrennen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels können die üblichen Trennverfahren folgen, z. B. präparative Chromatographie an dünnen Schichten, präparative HPLC, präparative Gaschromatographie etc.. Das ausgehend von racemischem Cyclohexylidenamin erhaltene cis-Racemat lässt sich ohne weitere Reinigung mittels der bekannten Verfahren zur Enantiomerentrennung in die optisch reinen Antipoden auftrennen, z. B. mittels präparativer Chromatographie an chiralen Trägern (HPLC) oder durch Ausfällen oder Auskristallisieren mit optisch reinen Fällungsmitteln, z. B. mit D-(–) oder L-(–)-Mandelsäure oder (+) oder (–)-10-Kampfersulfonsäure. Geht man von enantiomerenreinem 4-substituierten Cyclohexylidenamin aus, erhält man unter Anwendung des erfindungsgemässen Hydrierverfahrens direkt das enantiomerenreine 4-substituierte Cyclohexylamin.

[0054] Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung:

Beispiel 1 (Hydrierung des Imins)

[0055] 0,1 g Barium-dotierter Kupferchromit-Katalysator (Handelsprodukt der Firma Südchemie, Girdler G 13, enthält 29% Cu, 26% Cr und 13,6% Ba) und 40 ml THF werden in einem 100 ml Autoklaven (Stahl rostfrei 316SS) vorgelegt. Die Katalysatorsuspension wird eine Stunde lang mit 12 bar Anfangsdruck H₂ bei 130°C vorhydriert. Anschliessend lässt man abkühlen und gibt 0,5 g 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-methylimino-1,2,3,4-tetra-

hydronaphthalin hinzu. Danach hydriert man 18 Stunden lang bei 100°C und 12 bar Anfangsdruck H₂ (Maximaldruck: 15 bar). Man filtriert den Katalysator ab, dampft im Vakuum ein und trocknet im Hochvakuum. Das cis/trans Verhältnis des erhaltenen 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamin beträgt gem. ¹H-NMR-Spektrum > 95 : 5. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels FLASH-Chromatographie über Kieselgel mit einem Lösungsmittelgradienten CH₂Cl₂ bis CH₂Cl₂/MeOH (9 : 1). Man erhält 83% der theoretischen Ausbeute an reinem cis-Racemat.

Beispiel 2 (Reduktive Alkylierung)

[0056] 1,0 g 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin und 0,2 g Barium-dotierter Kupferchromit-Katalysator (siehe Beispiel 1) werden in 40 ml THF in einem 100 ml Autoklaven (Stahl rostfrei 316SS) vorgelegt. Man gibt 2,25 ml Methylamin-Lösung in Ethanol (14,2% G/V) mit einer Spritze hinzu. Anschliessend presst man 120 bar Wasserstoff auf und hydriert 16 Stunden bei 110°C sowie 18 Stunden bei 130°C. Man filtriert den Katalysator ab, dampft im Vakuum ein und trocknet im Hochvakuum. Das cis/trans Verhältnis des erhaltenen 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamin beträgt gem. ¹N-NMR-Spektrum > 9 : 1. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels FLASH-Chromatographie über Kieselgel mit einem Lösungsmittelgradienten CH₂Cl₂ bis CH₂Cl₂/MeOH (9 : 1). Man erhält 50 der theoretischen Ausbeute an reinem cis-Racemat.

Beispiel 3 (Hydrierung des Imins)

[0057] 0,4 g Katalysator (Handelsprodukt der Firma Engelhard, Cu-0890 P, enthaltend 35% CuO, 42% ZnO und 21% Al₂O₃) und 80 ml THF werden in einem 300 ml Autoklaven (Stahl rostfrei 316SS) vorgelegt. Die Katalysatorsuspension wird 2 Stunden lang mit 10 bar Anfangsdruck H₂ bei 150°C vorhydriert. Anschliessend lässt man abkühlen und gibt 2 g 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-methylimino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin hinzu. Danach hydriert man 30 Minuten lang bei 100°C und 10 bar Anfangsdruck H₂ (Maximaldruck: 15 bar). Man filtriert den Katalysator (über Nyflo®) ab und dampft 0,5 ml der Lösung im Vakuum ein. Die Probe wird in Isopropanol aufgenommen und mittels HPLC das cis/trans-Verhältnis des erhaltenen 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamin bestimmt: 97,3 : 2,7. Nun werden bei 0°C 20 ml einer mit HCl gesättigten THF Lösung zur Rohproduktlösung getropft. Dabei fällt das entsprechende kristalline Hydrochlorid aus, welches man über eine Glasfilternutsche abfiltriert und im Vakuum trocknet. Man erhält 85% der theoretischen Ausbeute an reinem cis-Racemat. Der Schmelzpunkt beträgt 292–293°C nach der Umkristallisation aus absolutem Methanol.

Beispiel 4 (Hydrierung des Imins, ohne Katalysatorvorhydrierung)

[0058] 0,06 g Katalysator (Handelsprodukt der Firma Engelhard Cu-0890 P, enthaltend 35% CuO, 42% ZnO und 21% Al₂O₃), 30 ml THF und 3 g 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-methylimino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin werden in einem 100 ml Autoklaven (Stahl rostfrei 316SS) vorgelegt. Danach hydriert man 1½ Stunden lang bei 150°C und 10 bar Anfangsdruck H₂ (Maximaldruck: 15 bar). Man filtriert den Katalysator über Hyflo® ab und dampft 0,1 ml der Lösung im Vakuum ein. Die Probe wird in Isopropanol aufgenommen und mittels HPLC das cis/trans Verhältnis des erhaltenen 4-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamin bestimmt: 99,0 : 1,0. Nun werden 1,5 g D-(–)-Mandelsäure zur Rohproduktlösung gegeben und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer unter Erwärmen abgezogen. Nach 12 Stunden Trocknen im Hochvakuum werden 100 ml Ethanol zugesetzt und das entsprechende kristalline Mandelat unter Rückflussbedingungen gelöst. Nach 20 Minuten Erwärmen wird die Lösung abgekühlt und über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die farblosen Kristalle werden über eine Glasfilternutsche abfiltriert, die Mutterlauge auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und nach kurzem Erhitzen zur zweiten Kristallisation abgekühlt. So wurde eine weitere Produktfraktion gewonnen. Die Totalausbeute beträgt 82% der Theorie. Die Schmelzpunkte betragen 191°C und 190°C für die erste bzw. zweite Fraktion.

Beispiel 5 (Hydrierung des Nitrons, mit Katalysatorvorhydrierung)

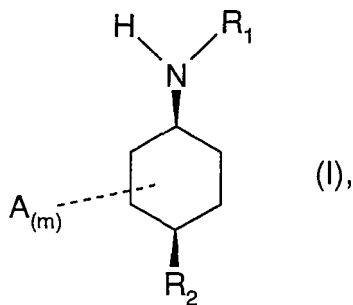
[0059] 428 mg Katalysator (Handelsprodukt der Firma Engelhard Cu-0890 P) und 35 ml THF werden in einem 100 ml Autoklaven (Stahl rostfrei 316SS) vorgelegt. Die Katalysatorsuspension wird 2 Stunden lang mit 12 bar Anfangsdruck H₂ bei 150°C vorhydriert. Anschliessend lässt man abkühlen und gibt 3,01 g (9,4 mmol) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-methyloxidoimino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin hinzu. Danach hydriert man 90 Minuten lang bei 130°C und 12 bar Anfangsdruck H₂. Man filtriert den Katalysator ab, dampft im Vakuum ein und trocknet im Hochvakuum. Das cis/trans-Verhältnis des erhaltenen 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamins beträgt gem. HPLC > 98,5 zugunsten der cis-Verbindung.

Beispiel 6

[0060] Analog Beispiel 3 hydriert man unter Verwendung der Katalysatoren X 572P (Engelhard, CuO, CaSiO_x, C), X 540 P (Engelhard CuO, AlO_x, MnO₂) und Cu1890P (Engelhard CuCrO_x, 42% Cu, 31% Cr) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-methylimino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin. Das cis/trans-Verhältnis beträgt gem. HPLC 98,0 (X572P), 98,3 (X540P) und 99,2 (Cu1890P) zugunsten der cis-Verbindung.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin

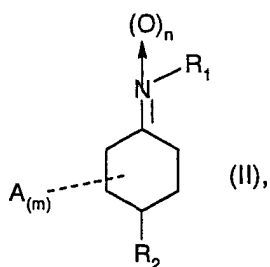
R₁ und R₂ unabhängig voneinander Kohlenwasserstoffreste sind,

A ausgewählt sind aus der Gruppe der funktionellen Gruppen oder derivatisierten funktionellen Gruppen bestehend aus Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Hydroxy, Carboxy und Halogen oder gesättigte oder ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische oder heterocycloaliphatische Reste, carbocyclische oder heterocyclische Arylreste, kondensierte carbocyclische, heterocyclische oder carbocyclisch-heterocyclische Reste, welche ihrerseits mit weiteren dieser Reste beliebig kombiniert sowie durch die genannten funktionellen Gruppen oder derivatisierten funktionellen Gruppen substituiert sein können, sind, und worin die genannten Substituenten und Reste ausserdem durch ein oder mehrere bivalente Reste aus der Gruppe -O-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)-N(C₁-C₄-Alkyl)-, -N(C₁-C₄-Alkyl)-C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂-O-, -O-S(=O)₂-, -S(=O)₂-N(C₁-C₄-Alkyl)-, -(C₁-C₄-Alkyl)N-S(=O)₂-, -P(=O)-, -P(=O)-O-, -O-P(=O)- und -O-P(=O)-O- unterbrochen sein können, und

m eine ganze Zahl von null bis vier bedeutet,

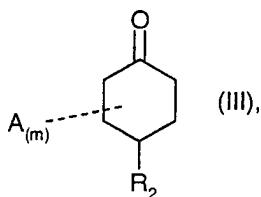
welches **dadurch gekennzeichnet** ist, dass man

a) ein Cyclohexylidenamin der Formel:



worin n null oder eins bedeutet, R₁, R₂, A und m die genannten Bedeutungen haben, in Gegenwart eines Kupfer enthaltenden Katalysators hydriert; oder

b) ein Keton der Formel:



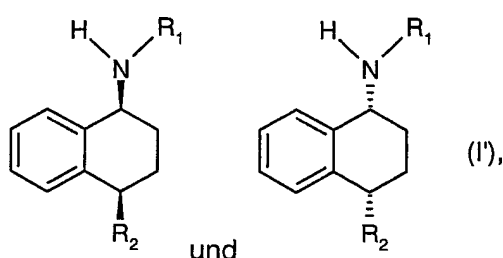
worin R₂, A und m die genannten Bedeutungen haben, mit einer die Gruppe R₁-N→(O)_n einführenden Verbindung umsetzt, das intermediär erhältliche Imin oder Nitron (II) in Gegenwart eines Kupfer enthaltenden Katalysators hydriert und die cis-Verbindung (I) isoliert.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin die Kohlenwasserstoffreste R_1 oder R_2 aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_{20} -Alkyl, C_4 - C_{12} -Cycloalkyl, C_4 - C_{12} -Cycloalkenyl, C_2 - C_{11} -Heterocycloalkyl, carbocyclischem C_6 - C_{16} -Aryl, C_2 - C_{15} -Heteroaryl, carbocyclischem C_7 - C_{16} -Aralkyl und C_2 - C_{15} -Heteroarylalkyl ausgewählt sind und durch funktionelle Gruppen aus der Gruppe bestehend aus Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino, Hydroxy, Carboxy und Halogen substituiert sind, m die Zahl zwei und A die Substituenten R_3 und R_4 darstellen, welche unabhängig voneinander oder miteinander verbunden gesättigte aliphatische, cycloaliphatische oder heterocycloaliphatische Reste oder carbocyclische, heterocyclische oder carbocyclisch-heterocyclische Reste darstellen, welche mit weiteren dieser Reste beliebig kombiniert sowie durch funktionelle Gruppen aus der Gruppe bestehend aus Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino, Hydroxy, Carboxy und Halogen substituiert sein können, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) mit einem entsprechend substituierten Imin (II), worin m zwei bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die genannten Bedeutungen haben, die Verfahrensvariante a) oder

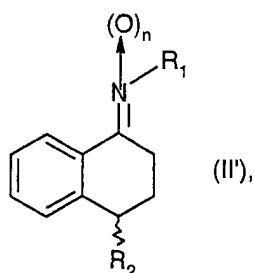
b) mit einem entsprechend substituiertes Keton (III), worin m zwei bedeutet und R_3 und R_4 die genannten Bedeutungen haben, die Verfahrensvariante b) durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung des cis-Enantiomerenpaares der Verbindung der Formel



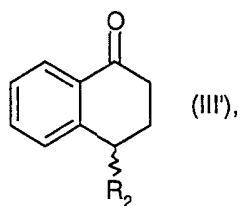
worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl und R_2 Aryl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein Imin oder Nitron der Formel



worin R_1 und R_2 die genannten Bedeutungen haben, in Gegenwart eines Kupfer-enthaltenden Katalysators hydriert; oder

b) ein Keton der Formel



worin R_2 die genannten Bedeutungen hat, mit einer die Gruppe R_1 -N \rightarrow (O) $_n$ einführenden Verbindung umsetzt, das intermediär erhältliche Imin oder Nitron (II) in Gegenwart eines Kupfer enthaltenden Katalysators in-situ hydriert und die Verbindung (I') isoliert.

4. Verfahren nach Anspruch 3, worin R_1 Methyl und R_2 3,4-Dichlorphenyl bedeuten.

5. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung der cis-Verbindung (I'), worin R_1 Methyl und R_2 3,4-Dichlorphenyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein Imin oder Nitron (II'), worin R_1 Methyl und R_2 3,4-Dichlorphenyl bedeuten, in Gegenwart eines Kupfer-enthaltenden Katalysators hydriert oder

b) ein Keton (III'), worin R_2 3,4-Dichlorphenyl bedeutet, mit Methylamin oder N-Methylhydroxylamin umsetzt,

das intermediär erhältliche Imin oder Nitron (II) in Gegenwart eines Kupfer-enthaltenden Katalysators hydriert und die cis-Verbindung (I') isoliert.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung (I) durch Hydrierung in Gegenwart eines Kupferchromit- oder CuZnAl-Oxid-Katalysatoren herstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen