

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. August 2006 (24.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/087321 A1

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**
C07C 209/62 (2006.01) C07C 211/03 (2006.01)
C07C 233/05 (2006.01) C25B 3/02 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2006/050915
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**
14. Februar 2006 (14.02.2006)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**
10 2005 007 025.6
15. Februar 2005 (15.02.2005) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** YILMAZ, Zeynep [TR/TR]; Dükkanönu Mah. Istiklal Cad., No. 16, K:4, D:7, 20020 Denizli (TR). GRIESBACH, Ulrich [DE/DE]; Bodelschwingweg 34, 68305 Mannheim (DE). DITRICH, Klaus [DE/DE]; Hermann-sinsheimer-weg 11, 67161 Gönheim (DE).
- (74) **Anwalt:** HUHNS, Michael; Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann, Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*



WO 2006/087321 A1

(54) **Title:** SELECTIVE SPLITTING OF SUBSTITUTED BISBENZYLAMIDES AND BISBENZYLAMINES

(54) **Bezeichnung:** SELEKTIVE SPALTUNG VON SUBSTITUIERTEN BISBENZYLAMIDEN UND -AMINEN

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for the area-selective splitting of secondary amines or amides.

(57) **Zusammenfassung:** Beschrieben wird ein Verfahren zur regioselektiven Spaltung von sekundären Aminen oder Amidinen.

Selektive Spaltung von substituierten Bisbenzylamiden und -aminen

Beschreibung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur regioselektiven Spaltung von sekundären Aminen oder Amiden, wobei primäre Amine erhalten werden.

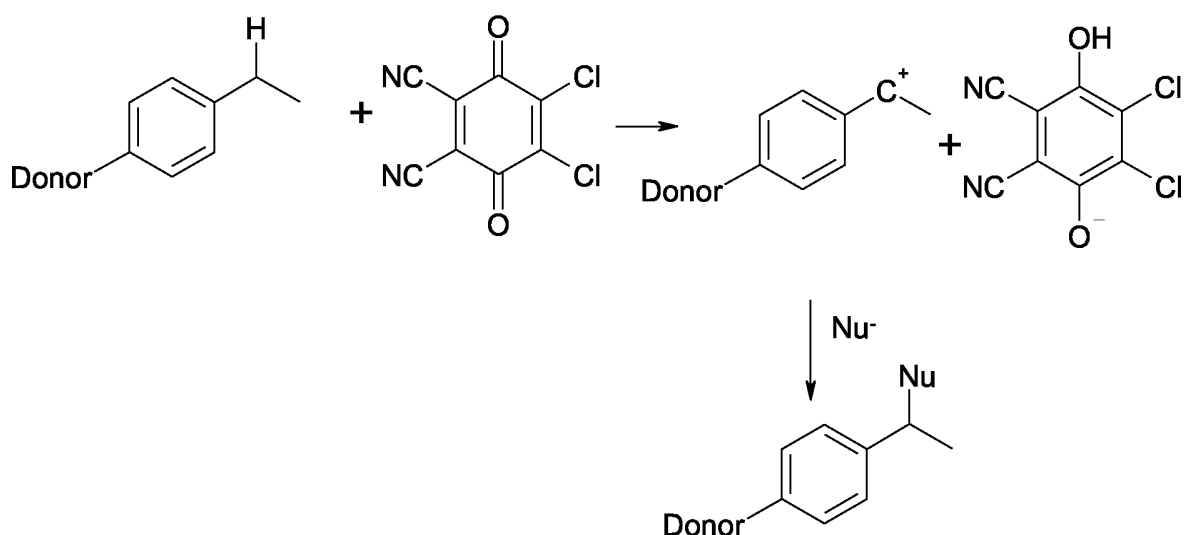
Primäre Amine sind wichtige Ausgangsverbindungen oder Intermediate für die industrielle Chemie. Zur Gewinnung von Aminen stehen eine Reihe von Reaktionen zur Verfügung.

- 10 Beispiele hierfür sind die Hofmann-Alkylierung, die reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen, die Reduktion von Nitroverbindungen oder die Gabriel-Synthese.

Besonders interessant sind chirale Amine in optisch aktiver Form, da diese in einer Vielzahl von Verfahren zur Herstellung von Medikamenten oder Pflanzenschutzmitteln als Zwischenprodukt eingesetzt werden. Damit besteht ein großes Interesse an der

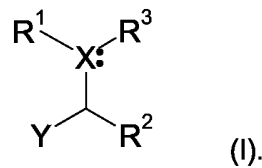
15 Herstellung von insbesondere optisch aktiven Aminen.

- Aus E. Lee-Ruff, F. J. Ablenos, Can. J. Chem., 1989, Seiten 699 bis 702, ist die selektive Oxidation von elektronenreichen Aromaten gemäß dem folgenden Reaktionsschema bekannt. Dabei bildet sich in einem ersten Reaktionsschritt ein Charge-Transfer-Komplex zwischen dem elektronenarmen 2,3-Dichlor-5,6-cyano-1,4-benzochinon (DDQ) und dem elektronenreichen Substrat, wobei die resultierende kationische Spezies mit einem Nucleophil abgefangen werden kann:
- 20



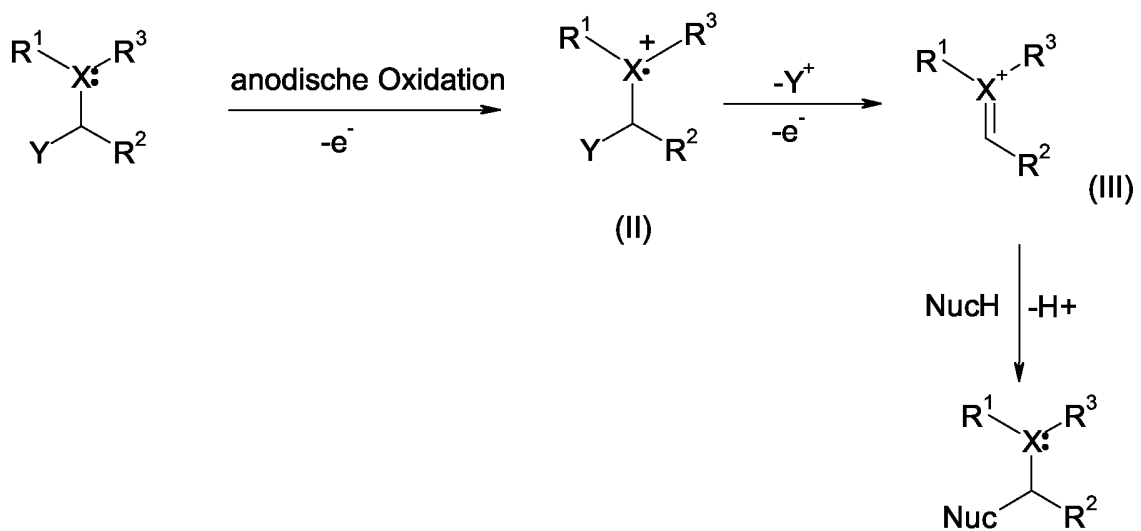
Aus L. Dansel, D. M. Kevin, The Electrochemical Society Interface, Winter 2002, Seiten 36 bis 41, ist die elektrochemische anodische Oxidation von neutralen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bekannt

PF0000056345/Wa

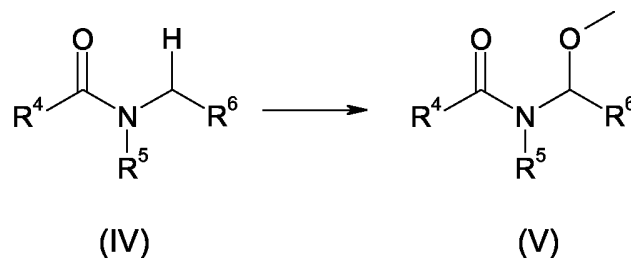


Dabei bildet sich als Intermediat zunächst ein reaktives Kationradikal (II), welches durch eine weitere Elimination zu einem zweiten kationisches Intermediat (III) umgewandelt wird.

- 5 Abschließend wird das kationische Intermediat (III) mit einem Nucleophil, beispielsweise Methanol, abgefangen. Formal wird somit der Substituent Y in der Verbindung (I) durch einen nucleophilen Rest ersetzt:



- 10 Beispiele für Verbindungen, die gemäß oben dargestelltem Verfahren oxidiert werden können, sind N-acetylierte Amide der allgemeinen Formel (IV), die unter anodischer Oxidation und anschließendem Abfangen mit dem Nucleophil Methanol in N-acetylierte Aminale der allgemeinen Formel (V) überführt werden:



15

Die Herstellung von Aminen durch regioselektive Spaltung von N-acetylierten Amiden mittels elektrochemischer Oxidation oder nasschemischer Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon und anschließender weiterer Umsetzung, beispielsweise mit einem Nucleophil, ist nicht bekannt.

20

PF0000056345/Wa

Damit besteht für die vorliegende Erfindung vorzugsweise die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von primären Aminen ausgehend von sekundären Aminen oder Amiden durch elektrochemische anodische Oxidation bereitzustellen. Das erfindungsgemäße Verfahren sollte dabei vorzugsweise so ausgestaltet sein, dass es bei der Verwendung von optisch aktiven Edukten unter Erhalt der optischen Aktivität abläuft, so dass sich die diastereomere Reinheit des Edukts auf das Produkt übertragen lässt.

Die Lösung dieser Aufgabe geht aus von einem Verfahren zur regioselektiven Spaltung von sekundären Aminen oder Amiden.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dann in einer ersten Ausführungsform durch die folgenden Verfahrensschritte gekennzeichnet:

(a') Bereitstellen mindestens eines sekundären Bisbenzylamins oder Bisbenzylamids mit mindestens einem benzyllischen Wasserstoffatom in einem Lösemittel;

(b') elektrochemische Oxidation des sekundären Amins oder Amids in Gegenwart eines Leitsalzes und Abfangen des Elektrolyseintermediats mit einem Nucleophil, wobei ein Elektrolyseaustrag erhalten wird;

(c') Aufarbeitung des Elektrolyseaustrags;

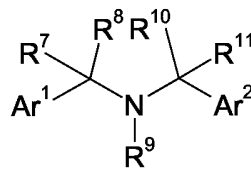
(d') Hydrolyse des aufgearbeiteten Elektrolyseaustrags.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren können primäre Amine auf effiziente Weise hergestellt werden.

In dem ersten Verfahrensschritt des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Bereitstellung mindestens eines Bisbenzylamins oder Bisbenzylamids mit mindestens einem benzyllischen Wasserstoffatom in einem Lösemittel.

Das in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendete Amin oder Amid ist beispielsweise ein Bisbenzylamin der allgemeinen Formel (VI) oder ein Bisbenzylamid der allgemeinen Formel (VII):

PF0000056345/Wa



VI

mit R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , gleich oder verschieden, H oder C_1 - C_5 -Alkyl und $\text{R}^9 = \text{H}$ (VI) oder $\text{R}^9 =$ Acyl (VII), wobei das Bisbenzylamin oder Bisbenzylamid mindestens ein benzylisches Wasserstoffatom aufweist, so dass zumindest R^7 oder R^8 oder R^{10} oder R^{11} Wasserstoff darstellt.

Als sekundäres Amin wird vorzugsweise ein Bisbenzylamin verwendet, wobei die unsubstituierte Stickstofffunktion des Bisbenzylamins mit einer Schutzgruppe versehen ist. Die Schutzgruppe ist dabei vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer Acylgruppe, Sulfongruppe, Phosphorylgruppe oder Silylgruppe. Wenn als Schutzgruppe eine Acylgruppe verwendet wird, so werden die bereits erwähnten Bisbenzylamide der allgemeinen Formel (VII) als Edukte verwendet.

Darüber hinaus ist vorzugsweise mindestens einer der Benzylringe der Bisbenzylamine oder Bisbenzylamide substituiert, wobei es weiter bevorzugt ist, dass der mindestens eine substituierte Benzylring mit einem elektronengebenden Substituenten substituiert ist. Unter einem elektronengebenden Substituenten wird verstanden, wenn der Substituenten einen +I-Effekt und/oder +M-Effekt auf den Benzylring ausübt.

Der elektronengebende Substituent ist dabei vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkoxygruppen, Alkylgruppen, Thiolalkylgruppen oder Halogen, wobei die Alkylgruppen vorzugsweise aus der Gruppe der C_1 - C_5 -Alkyle ausgewählt sind.

Wenn eine Alkoxygruppe als elektronengebender Substituent verwendet wird, so ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy- oder tert.-Butoxygruppen.

Der zweite Benzylrest der Bisbenzylamine oder Bisbenzylamide ist vorzugsweise entweder unsubstituiert oder mit einer elektronenziehenden Gruppe substituiert. Unter einem elektronenziehenden Substituenten wird verstanden, wenn der Substituenten einen -I-Effekt und/oder -M-Effekt auf den Phenylring ausübt. Beispiele für geeignete elektronenziehende Substituenten sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyanogruppen, Nitrogruppen, Estergruppen sowie den Halogeniden Fluor, Chlor, Brom und Iod.

PF0000056345/Wa

Die Einteilung von aromatischen Substituenten in Substituenten mit +I- und -I-Effekt sowie mit +M-Effekt und -M-Effekt ist dem Fachmann an sich bekannt. Für weitergehende Ausführungen wird auf Beyer / Walter, „Lehrbuch der Organischen Chemie“, 1998, 23. überarbeitete und aktualisierte Auflage, Seiten 515-518, verwiesen, dessen diesbezügliche Offenbarung in die vorliegende Erfindung eingeschlossen wird.

In dem Verfahrensschritt (a') wird das sekundäre Amin oder Amid in einem Lösemittel bereitgestellt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform handelt es sich um ein organisches Lösemittel, vorzugsweise um ein organisches nucleophiles Lösemittel. Dabei ist weiter bevorzugt, dass das Lösemittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus protischen polaren Lösungsmitteln wie Alkoholen, aliphatischen Carbonsäuren wie Essigsäure und Wasser.

Wenn als Lösemittel ein Alkohol verwendet wird, so handelt es sich beispielsweise um Methanol, Ethanol, *n*- bzw. *i*-Propanol oder Butanole. Bevorzugt ist Methanol.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können auch Mischungen der zuvor genannten Lösemittel verwendet werden.

Gegebenenfalls setzt man der Elektrolyselösung übliche Cosolvenzien zu. Dabei handelt es sich um die in der organischen Chemie allgemein üblichen inerten Lösemittel mit einem hohen Oxidationspotential. Beispielhaft genannt seien Dimethylcarbonat, Propylencarbonat, Ethylencarbonat, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Di-, Tri-, Tetrachlormethan oder Acetonitril.

In Verfahrensschritt (b') finden eine elektrochemische Oxidation des sekundärenamins oder Amids und ein Abfangen des Elektrolyseintermediats mit einem Nucleophil statt, wobei ein Elektrolyseausstrag erhalten wird.

Zur elektrochemischen Oxidation ist ein Leitsalz als Depolarisator erforderlich, das der im Verfahrensschritt (a') bereiteten Lösung zugesetzt wird.

Als Leitsalze, die in der Elektrolyselösung enthalten sind, handelt es sich im Allgemeinen um Alkali-, Erdalkali-, Tetra(C₁- bis C₆-alkyl)ammonium-, bevorzugt Tri(C₁- bis C₆-alkyl)methylammoniumsalze. Als Gegenion kommen Sulfat, Hydrogensulfat, Alkylsulfate, Arylsulfate, Halogenide, Phosphate, Carbonate, Alkylphosphate, Alkylcarbonate, Nitrat, Alkoholate, Tetrafluorborat, Hexafluorophosphat oder Perchlorat in Betracht.

Weiterhin kommen die von den vorstehend genannten Anionen abgeleiteten Säuren als Leitsalze in Betracht.

PF0000056345/Wa

Daneben eignen sich als Leitsalze auch ionische Flüssigkeiten. Geeignete ionische Flüssigkeiten sind beschrieben in "Ionic Liquids in Synthesis", Hrsg. Peter Wasserscheid, Tom Welton, Verlag Wiley VCH, 2003, Kap. 1 bis 3 sowie der DE-A-10 2004 011427.

- 5 Insbesondere eignen sich bei der vorliegenden Erfindung starke Mineralsäuren und Sulfonsäuren als Leitsalze. Beispiele sind H_2SO_4 , H_3PO_4 . Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz von H_2SO_4 besonders bevorzugt.
- 10 Die Konzentration des Leitsalzes beträgt in der Regel 0,0001 - 5 mol/l, vorzugsweise 0,001 - 1 mol/l, besonders bevorzugt 0,001 - 0,1 mol/l, ganz besonders bevorzugt 0,005 - 0,05 mol/l.

15 Die Verfahrensbedingungen der elektrochemischen Oxidation hinsichtlich Temperatur, Elektrolysedauer, Stromstärke sowie Konzentration der sekundären Amine oder Amide sind abhängig von dem verwendeten Edukt, insbesondere Bisbenzylamin oder Bisbenzylamid, sowie von dem verwendeten Lösemittel.

20 Die Elektrolyse wird in den üblichen, dem Fachmann bekannten Elektrolysezellen durchgeführt. Geeignete Elektrolysezellen sind dem Fachmann bekannt. Vorzugsweise arbeitet man kontinuierlich mit ungeteilten Durchflusszellen oder diskontinuierlich in Becherglaszellen bei Reaktionsvolumina < 100 mL.

25 Ganz besonders geeignet sind bipolar geschaltete Kapillarspaltzellen oder Plattenstapelzellen, bei denen die Elektroden als Platten ausgestaltet sind und planparallel angeordnet sind (vgl. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 1999 electronic release, Sixth Edition, VCH-Verlag Weinheim, Volume Electrochemistry, Chapter 3.5. special cell designs sowie Chapter 5, Organic Electrochemistry, Subchapter 5.4.3.2 Cell Design).

30 Die Stromdichten, bei denen man das Verfahren durchführt, betragen im Allgemeinen 1 bis 1000 mA/cm², vorzugsweise 10 bis 100 mA/cm². Die Temperaturen betragen üblicherweise -20 bis 60°C, vorzugsweise 10 bis 60°C. Im Allgemeinen wird bei Normaldruck gearbeitet. Höhere Drücke werden bevorzugt dann angewandt, wenn bei höheren Temperaturen
35 gearbeitet werden soll, um eine Sieden der Ausgangsverbindungen bzw. Cosolventien zu vermeiden.

40 Als Anodenmaterialien eignen sich beispielsweise Graphit, Kohle, Edelmetalle wie Platin, Metalloxide wie Ruthenium- oder Chromoxid, Mischoxide des Typs RuO_xTiO_x sowie Diamantelektroden. Bevorzugt sind Graphit- oder Kohlelektroden.

PF0000056345/Wa

Als Kathodenmaterialien kommen beispielsweise Eisen, Stahl, Edelstahl, Nickel, Edelmetalle wie Platin, Graphit, Kohlematerialien sowie Diamantelektroden in Betracht. Bevorzugt sind die Systeme Graphit als Anode und Kathode, Graphit als Anode und Nickel, 5 Edelstahl oder Stahl als Kathode sowie Platin als Anode und Kathode.

Ferner wird die elektrochemische Oxidation so lange durchgeführt, bis sich das als Edukt verwendete Benzylamid vollständig oder zum größten Teil umgesetzt hat. Unter dem Begriff „zum größten Teil“ wird erfindungsgemäß ein Umsetzungsgrad von vorzugsweise 10 größer als 90 % verstanden. Der Reaktionsfortschritt wird mit laboratoriumsüblichen Methoden (z.B. Gas- oder Dünnschichtchromatographie) verfolgt. Üblicherweise kann zur vollständigen Umsetzung ein Mehrfaches der theoretischen Ladungsmenge von 2 F/mol Amid erforderlich sein.

15 Ferner beträgt die Konzentration des zu oxidierenden Edukts in der zu elektrolysierenden Lösung vorzugsweise 0,00001 bis 5 mol/l, besonders bevorzugt 0,0001 bis 3 mol/l, insbesondere 0,001 bis 2 mol/l.

Durch die im Verfahrensschritt (b') vorgesehene elektrochemische Oxidation wird die 20 Stickstofffunktion des sekundären Amins oder Amids oxidiert, wobei sich ein radikalisches Kation bildet. Dabei erfolgt die elektrochemische Oxidation vorzugsweise auf der Seite des Amins oder Amids, auf der das stabilere Radikal gebildet wird. Dieses ist die Seite des sekundären Amins oder Amids, an der sich der Benzylring mit dem elektronengebenden Substituenten befindet. Die Regioselektivität wird insbesondere bei Substraten mit Alkoxy-, 25 Thioalkyl- oder Alkylgruppen erreicht.

In dem Verfahrensschritt (b') erfolgt nach der elektrochemischen Oxidation sogleich auch eine Umsetzung des Elektrolyseintermediats mit einem Nucleophil.

30 Der Elektrolyseausstrag wird vorzugsweise mit einem Nucleophil umgesetzt, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Methanol, Essigsäure und Wasser.

Als Nucleophil wird vorzugsweise das in Verfahrensschritt (a') verwendete Lösemittel verwendet, so dass auf die Zugabe eines weiteren Nucleophils verzichtet werden kann.

35

Das erfindungsgemäße Verfahren gemäß erster Ausführungsform eignet sich vorzugsweise zur elektrochemischen Oxidation von optisch aktiven, d.h. diastereomeren Bisbenzylaminen oder Bisbenzylamiden, da durch die elektrochemische Oxidation die stereochemische Reinheit der resultierenden Produkte im Wesentlichen nicht verändert 40 wird. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird unter „im Wesentlichen nicht verändert“

PF0000056345/Wa

verstanden, dass die optische Reinheit des Produkts von der optischen Reinheit des Edukts um höchstens 10 %, besonders bevorzugt höchstens 5 %, insbesondere höchstens 3 %, abweicht.

5 In Verfahrensschritt (c') erfolgt eine Aufarbeitung des Elektrolyseaustrages.

Dabei wird der aus Verfahrensschritt (b) resultierende Elektrolyseaustrag vorzugsweise durch folgende Verfahrensschritte aufgearbeitet:

10 (c'1) Entfernen des Lösemittels und Versetzen mit Wasser, einem organischen Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan; Chloroform; Ether, wie Diethylether, tert.-Butylmethylether; Ester, wie Ethylacetat; Kohlenwasserstoffen, wie Toluol, Xylol oder Cyclohexan und einer Säure;

15 (c'2) Extrahieren der aus Verfahrensschritt (c'1) resultierenden Mischung mit einem organischen Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan; Chloroform; Ether, wie Diethylether, tert.-Butylmethylether; Ester, wie Ethylacetat; Kohlenwasserstoffen, wie Toluol, Xylol oder Cyclohexan;

20 (c'3) Trocknen der resultierenden organischen Phasen;

(c'4) Entfernen des organischen Lösemittels.

Dabei kann in Verfahrensschritt (c'1) jede geeignete Säure verwendet werden. Geeignete
25 Säuren sind dem Fachmann bekannt. Beispiele sind Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure. Bevorzugt ist die Verwendung von 10%iger Salzsäure.

Das Trocknen der organischen Phasen in Verfahrensschritt (c'3) erfolgt beispielsweise
30 über Natriumcarbonat oder Natriumsulfat. Alternativ können aber auch alle weiteren gängigen Trocknungsmittel verwendet werden.

In Verfahrensschritt (c'4) wird das organische Lösemittel vorzugsweise durch Destillation entfernt.

35 In Verfahrensschritt (d') erfolgt eine Hydrolyse des aufgearbeiteten Elektrolyseaustrags.

Dabei erfolgt die Hydrolyse des aufgearbeiteten Elektrolyseaustrags vorzugsweise mit einer Mischung aus Natriumhydroxidlösung oder Kaliumhydroxidlösung und Triethanolamin. Bevorzugt dabei ist die Verwendung von 50%iger Natrium- oder
40 Kaliumhydroxidlösung. Dabei beträgt der Gehalt an 50%iger Natriumhydroxidlösung in der

PF0000056345/Wa

Mischung vorzugsweise 10 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 40 Gew.-%, insbesondere 25 bis 35 Gew.-%. Der Gehalt an Triethanolamin in der Mischung beträgt vorzugsweise 10 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 40 Gew.-%, insbesondere 25 bis 35 Gew.-%. Bei der Hydrolyse bildet sich das primäre Amin.

5

In einer zweiten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein „nasschemisches“ Verfahren zur regioselektiven Spaltungen von sekundären Aminen oder Amiden.

Das erfindungsgemäße Verfahren dieser zweiten Ausführungsform ist dann durch die folgenden Verfahrensschritte gekennzeichnet:

10

(a'') Bereitstellen mindestens eines sekundären Bisbenzylamins oder Bisbenzylamids mit mindestens einem benzylichen Wasserstoffatom in einem Lösemittel, wobei das Lösemittel gegebenenfalls ein Nucleophil umfasst;

15

(b'') Oxidation des sekundären Amins oder Amids durch 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ), wobei ein Oxidationsaustrag erhalten wird;

(c'') Umsetzung des Oxidationsaustrags mit einem Nucleophil.

20

In Verfahrensschritt (a'') erfolgt Bereitstellen mindestens eines sekundären Amins oder Amids in einem Lösemittel, wobei das Lösemittel gegebenenfalls ein Nucleophil umfasst.

Hinsichtlich der zu verwendenden Edukte – sekundäres Amin oder Amid – wird auf obige Ausführungen hinsichtlich des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß erster Ausführungsform verwiesen. Bevorzugt ist jedoch, dass mindestens ein Benzylring der als Edukte vorzugsweise verwendeten Bisbenzylamine oder Bisbenzylamide einen Alkoxy substituent trägt. Besonders bevorzugt ist dabei, wenn der Alkoxy substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert.-Butoxy.

25

30

Das in Verfahrensschritt (a'') verwendete Lösemittel wird vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan, Chloroform; 1,2-Dichlorethan, tert.-Butylmethylether, Acetonitril, Toluol und Xylol.

35

Ferner ist es bevorzugt, dass das Lösemittel in Mischung mit einem Nucleophil wie Wasser, beispielsweise destilliertem Wasser, einem Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol oder Butanol verwendet wird. Geeignet sind beispielsweise Mischungen von 1,2-Dichlorethan mit Wasser in einem Verhältnis von 100:1 bis 1:1, besonders bevorzugt 20:1 bis 5:1, insbesondere 12:1 bis 8:1.

40

PF0000056345/Wa

Verfahrensschritt (b'') umfasst die Oxidation des sekundären Amins oder Amids durch 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ), wobei ein Oxidationsaustrag erhalten wird. Die in Verfahrensschritt (b'') vorgesehene Oxidation des sekundären Amins oder Amids erfolgt vorzugsweise durch Zugabe von DDQ zu dem zu oxidierenden Edukt, welches in dem zuvor beschriebenen Lösemittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Nucleophils, vorliegt.

Dabei wird die Oxidation bevorzugt unter Rühren bei einer Temperatur von -10°C bis 150°C, besonders bevorzugt 20 bis 100°C, insbesondere 60 bis 90°C, durchgeführt. Die Reaktionszeit unter diesen bevorzugten Bedingungen beträgt vorzugsweise 0,2 bis 24 h, besonders bevorzugt 1 bis 12 h, insbesondere 5 bis 10 h.

Im Verfahrensschritt (c'') erfolgt die Umsetzung des Oxidationsaustrags mit einem Nucleophil. Dieses erfolgt durch Zugabe des gegebenenfalls gelösten Nucleophils zu dem Oxidationsaustrag.

Geeignete Nucleophile sind beispielsweise Wasser, Alkohole, wie Methanol, Ethanol oder Propanol.

Wie bereits erwähnt, kann in Verfahrensschritt (a'') das zu oxidierende Amin oder Amid in einem Lösemittel in Mischung mit einem Nucleophil bereitgestellt werden. Dadurch wird das oxidierte Amin bzw. Amid unmittelbar in Verfahrensschritt (b'') nach dessen Oxidation von dem anwesenden Nucleophil abgefangen, so dass auf die weitere Zugabe des Nucleophils verzichtet werden kann.

Die Aufarbeitung des aus dem Verfahrensschritt (c'') resultierenden Produktes kann beispielsweise durch Waschen mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und/oder gesättigter Natriumchlorid-Lösung, Extraktion der resultierenden wässrigen Phasen mit einem organischen Lösemittel, Trocknen der vereinigten organischen Phasen, beispielsweise über Natriumsulfat, und Aufkonzentration, beispielsweise im Vakuum, erfolgen.

Auch das erfindungsgemäße Verfahren gemäß zweiter Ausführungsform führt zu einer regioselektiven Spaltung der als Edukte verwendeten sekundären Amine oder Amide. So erfolgt die regioselektive Oxidation gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren zweiter Ausführungsform an dem elektronenreicheren Benzylring.

Damit eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren gemäß zweiter Ausführungsform ebenfalls vorzugsweise zur elektrochemischen Oxidation von optisch aktiven, d.h.

PF0000056345/Wa

diastereomeren Bisbenzylaminen oder Bisbenzylamiden, da durch die Oxidation durch DDQ die stereochemische Reinheit der resultierenden Produkte im Wesentlichen nicht verändert wird. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird unter „im Wesentlichen nicht verändert“ verstanden, dass die optische Reinheit des Produkts von der optischen Reinheit des Edukts um höchstens 10 %, besonders bevorzugt höchstens 5 %, insbesondere höchstens 2 %, abweicht.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-benzochinon zur regioselektiven Oxidation von sekundären Bisbenzylaminen oder Bisbenzylamiden mit mindestens einem benzyllischen Wasserstoffatom.

Die als Edukt in dem erfindungsgemäßen Verfahren gemäß erster und zweiter Ausführungsform verwendeten sekundären Bisbenzylamide können beispielsweise durch Umsetzung von sekundären Bisbenzylaminen mit Essigsäureanhydrid hergestellt werden.

Dabei sind besonders folgende Verfahrensschritte zu erwähnen:

- (1) Zugabe des Essigsäureanhydrids zu dem sekundären Amin oder Zugabe des sekundärenamins zu dem Essigsäureanhydrid, wobei eine Reaktionsmischung I resultiert;
- (2) Rühren der resultierenden Reaktionsmischung I für einen Zeitraum von vorzugsweise 0,5 bis 24 h, besonders bevorzugt von 1 bis 15 h, insbesondere 1 bis 2 h, wobei eine Reaktionsmischung II resultiert;
- (3) Hydrolyse der aus Verfahrensschritt (2) resultierenden Reaktionsmischung II und Extraktion der resultierenden wässrigen Lösung mit einem organischen Lösemittel, wobei eine organische Phase resultiert;
- (4) gegebenenfalls Entfernen von in der organischen Phase befindlichem Essigsäureanhydrid.

Die Zugabe des Essigsäureanhydrids zu dem sekundären Amin kann dabei bei einer Temperatur von vorzugsweise 0 bis 100°C, besonders bevorzugt 10 bis 50°C, insbesondere 20 bis 30°C, erfolgen.

Die resultierende Reaktionsmischung I wird bei einer Temperatur von vorzugsweise 0 bis 150°C, besonders bevorzugt 50 bis 120°C, insbesondere 80 bis 100°C, gerührt.

PF0000056345/Wa

Das Entfernen von in der organischen Phase befindlichem Essigsäureanhydrid kann beispielsweise durch Zugabe einer Base erfolgen, wobei die Base vorzugsweise in einer wässrigen Lösung vorliegt. Die Base kann beispielsweise Natriumcarbonat sein.

- 5 Gegebenenfalls können sich an den Verfahrensschritt (3) oder gegebenenfalls dem Verfahrensschritt (4) noch die folgenden Verfahrensschritten (5) und (6) anschließen:
- (5) Versetzen der organischen Phase unter Rühren mit einer Mischung aus einem organischen Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Ethern oder
10 gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffen und Wasser für einen Zeitraum von vorzugsweise 0,1 bis 24 h, besonders bevorzugt 0,5 bis 4 h, insbesondere 0,5 bis 2 h, und
- (6) Trennen der organischen und der wässrigen Phase, gegebenenfalls mehrfaches
15 Ausschütteln der wässrigen Phase mit einem organischen Lösemittel, Trocknen der vereinigten organischen Phasen und Entfernen des organischen Lösemittels.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon zur regioselektiven Oxidation von sekundären Bisbenzylaminen
20 oder Bisbenzylamiden mit mindestens einem benzylistischen Wasserstoffatom.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert, die jedoch keine Einschränkung der vorliegenden Erfindung darstellen.

25 **Ausführungsbeispiele:**

1. Allgemeine Verfahrensweise zur Darstellung von sekundären Amiden

30 Zu 23,5 mmol des Amins werden 5,5 ml Essigsäureanhydrid tropfenweise bei Raumtemperatur gegeben. 20 Minuten nach vollständiger Zugabe wird die Temperatur für einen Zeitraum von 30 Minuten unter Rühren auf 90°C erhöht. Die Lösung wird in 20 ml kaltem Wasser gegeben, mit 20 ml Ether versetzt und die resultierenden Phasen getrennt. Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert.

35 Zur Entfernung des nicht umgesetzten Essigsäureanhydrids werden 10 ml einer gesättigten wässrigen Lösung von Na₂CO₃ dem ungereinigten Umsetzungsprodukt zugegeben. Dann wird mit 15 ml Ether und 10 ml Wasser versetzt, 30 Minuten gerührt sowie die resultierende wässrige Phase mehrfach mit Ether (3 · 15 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert.

40

PF0000056345/Wa

Die diastereomere Reinheit wird mittels Gaschromatographie bestimmt.

a) N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-N-(1-phenyl-ethyl)-acetamid

5 R,R-Isomer: 92,7 % R,S-Isomer: 7,3 %

b) N-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-N-(1-phenyl-ethyl)-acetamid

R,R-Isomer: 96,0 % R,S-Isomer: 4,0 %

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1,6 (3H, m); 1,8 (3H, m); 2,4 (3H, s); 3,7 (3H, s); 4,2 (1H, q); 5,4 (1H, q); 6,4 – 7,4 (9H, aromatisch).

15 c) N-[1-Phenyl-ethyl]-N-(1-o-tolyl-ethyl)-acetamid

R,R-Isomer: 87,0 % R,S-Isomer: 13,0 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

20 δ = 1,4 - 1,6 (6H, m); 1,8 (3H, m); 2,4 (3H, s); 4,1 (1H, q); 4,2 (1H, q); 6,5 – 7,5 (9H, aromatisch).

d) N-[1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-N-(1-phenyl-ethyl)-acetamid

25 R,R-Isomer: 96,6 % R,S-Isomer: 3,4 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1,6 (3H, m); 1,8 (3H, m); 2,3 (3H, s); 3,6 (3H, s); 4,3 (1H, q); 5,3 (1H, q); 6,3 – 7,4 (8H, aromatisch).

30 e) N-[1-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-N-(1-phenyl-ethyl)-acetamid

Rf-Wert (Kieselgel): 0,44 (Essigsester: Cyclohexan = 1 : 1)

f) N-[1-Phenyl-ethyl]-N-(1-p-tolyl-ethyl)-acetamid

35

S,S-Isomer: 87,5 % S,R-Isomer: 12,5 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

40 δ = 1,6 - 1,7 (6H, d); 1,9 (3H, s); 2,3 (3H, s); 4,8 (1H, br); 5,8 (1H, br); 6,8 – 7,5 (9H, aromatisch).

PF0000056345/Wa

g) N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-N-(1-pyridin-3-yl-ethyl)-acetamid

R,R-Isomer: 88,0 % R,S-Isomer: 12,0 %

5

2. Elektrochemische Oxidation

8,4 mmol des unter Ziffer 1.) hergestellten Amids werden in 47 g Methanol gelöst, mit 0,5 g konzentrierter Schwefelsäure (96 %) versetzt und in eine ungeteilten Becherglaszelle, die mit zwei Grafit Elektroden (20 x 70 mm, Eintauchtiefe 50 mm, Typ: MKUS F04, Hersteller SGL Carbon, Meitingen, Deutschland) im Abstand von 10 mm versehen ist, überführt. Die Mischung wird unter Rühren auf 40°C erwärmt und bei einer Stromdichte von 34 mA/cm² so lange elektrolysiert (1,0 bis 4,5 h entsprechend ca. 2 F/mol Amid bis ca. 16 F/mol Amid, entsprechend ca. 100% bis 800% des theoretischen Strombedarfs), bis sich das Amid zum größten Teil umgesetzt hat. Das Methanol wird unter reduziertem Druck entfernt und mit 25 ml Wasser, 50 ml Dichlormethan und 10 ml 10 %iger Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert (3 · 20 ml). Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel entfernt. Die Rohausbeute an Amid beträgt 80 %.

20

Zu 6,7 mmol der Amidmischung wird 12 mmol Triethanolamin und 22.5 mmol 50 %ige NaOH zugegeben und für 3 Stunden bei 120°C gerührt. Zu der Mischung werden 20 ml Ether und 15 ml Wasser gegeben. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert (3 · 15 ml). Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand per GC und ¹H-NMR untersucht.

25

a) N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-N-(1-phenyl-ethyl)-acetamid (dr = 93:7)

77,5 % N-1-Phenylethylacetamid

10,9 % p-Methoxyacetophenon

30 11,6 % 1-Methoxy-4-(1-methoxyethyl)-benzol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1,4 (3H, d); 1,5 (3H, d); 2,0 (3H, s); 2,6 (3H, s); 3,8 (3H, s); 3,9 (3H, s); 4,2 (1H, q); 5,2 (1H, q); 5,7 (1H, br); 6,9 – 8,0 (13H, aromatisch).

35

Optische Reinheit:

92 % R-1-Phenyl-ethylamin

8 % S-1-Phenyl-ethylamin

40 b) N-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-N-(1-phenyl-ethyl)-acetamid (dr = 87:13)

PF0000056345/Wa

100 % N-1-Phenylethylacetamid

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

5 δ = 1,35 (3H, m); 2,0 (3H, s); 5,1 (1H, q); 5,8 (1H, br); 7,2 – 7,3 (5H, aromatisch).

c) N-[1-Phenyl-ethyl]-N-(1-o-tolyl-ethyl)-acetamid (dr: 87:13)

65 % 1-Phenyl-ethylamin

10 35 % 1-p-Tolyl-ethylamin

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1,3 (6H, m); 1,6 (4H, br); 2,3 (3H, s); 4,2 (1H, q); 4,4 (1H, q); 7,1 – 7,5 (9H, aromatisch).

15 Optische Reinheit:

89,3 % R-1-Phenyl-ethylamin

10,7 % S-1-Phenyl-ethylamin

20 d) N-[1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-(1-phenyl-ethyl)-acetamid

100 % 1-Phenyl-ethylamin

e) N-[1-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-(1-phenyl-ethyl)-acetamid

25

74,8 % 1-Phenyl-ethylamin

25,2 % 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

30 δ = 1,4 – 1,5 (6H, m); 1,6 (4H, br); 4,1 (2H, m); 7,2 – 7,4 (9H, aromatisch).

f) N-[1-Phenyl-ethyl]-N-(1-p-tolyl-ethyl)-acetamid (dr: 87.5:12.5)

90 % 1-Phenyl-ethylamin

35 10 % 1-p-Tolyl-ethylamin

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1,5 (3H, d); 2,0 (3H, s); 5,2 (1H, q); 5,7 (1H, br); 7,3 – 7,4 (5H, aromatisch).

40 Optische Reinheit:

PF0000056345/Wa

89,3 % R-1-Phenyl-ethylamin
10,7 % S-1-Phenyl-ethylamin

5 3. Oxidation mittels DDQ

1.8 g (6 mmol) N-[1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-N-(1-phenyl-ethyl)-acetamid (dr: 82:18) wird in 20 ml 1,2-Dichloroethan : Wasser / 10 : 1 (v/v) gelöst. 2.1 g (9 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon wird zugegeben und die resultierende Mischung unter Rückfluss
10 für 7 h erwärmt. Die Mischung wird mit 20 ml einer gesättigten Na₂CO₃-Lösung und 15 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mehrfach mit 1,2-Dichloroethan (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert.

15 Der Rückstand besteht aus einer Mischung aus N-1-Phenylethylacetamid (37 GC-FI.%) und 4-Methoxyacetophenon (63 GC-FI.%). Die optische Reinheit des N-1-Phenylethylacetamid ist:

R-N-1-Phenylethylacetamid: 81.8%
S-N-1-Phenylethylacetamid: 18.2%

20

Patentansprüche

1. Verfahren zur regioselektiven Spaltung von sekundären Aminen oder Amiden, gekennzeichnet durch die folgenden Verfahrensschritte:
- 5
- (a') Bereitstellen mindestens eines sekundären Bisbenzylamins oder Bisbenzylamids mit mindestens einem benzylichen Wasserstoffatom in einem Lösemittel;
- 10 (b') elektrochemische Oxidation des sekundären Amins oder Amids in Gegenwart eines Leitsalzes und Abfangen des Elektrolyseintermediats mit einem Nucleophil, wobei ein Elektrolyseaustrag erhalten wird;
- (c') Aufarbeitung des Elektrolyseaustrages;
- (d') Hydrolyse des aufgearbeiteten Elektrolyseaustrags.
- 15 2. Verfahren zur regioselektiven Spaltung von sekundären Aminen oder Amiden, gekennzeichnet durch die folgenden Verfahrensschritte:
- (a'') Bereitstellen mindestens eines sekundären Bisbenzylamins oder Bisbenzylamids mit mindestens einem benzylichen Wasserstoffatom in einem Lösemittel, wobei das Lösemittel gegebenenfalls ein Nucleophil umfasst;
- 20 (b'') Oxidation des sekundären Amins oder Amids durch 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ), wobei ein Oxidationsaustrag erhalten wird;
- (c'') Umsetzung des Oxidationsaustrags mit einem Nucleophil.
- 25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Benzylring der Bisbenzylamine oder Bisbenzylamide mit einem elektronengebenden Substituenten, der einen +I-Effekt und/oder einen +M-Effekt auf den Benzylring bewirkt.
- 30 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass in Verfahrensschritt (a) ein nucleophiles Lösemittel verwendet wird, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Methanol, Ethanol, n- Propanol, i-Propanol und Butanol.
- 35 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1,3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die elektrochemische Oxidation bei mindestens einer der folgenden Bedingungen durchgeführt wird:
- 40 - bei einer Temperatur von -20 bis 60°C;
- bei einer Stromdichte von 1 bis 1000 mA/cm²;
- bei einer Konzentration des Leitsalzes von 0,0001 bis 5 mol/l.

PF0000056345/Wa

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektrolyselösung in Verfahrensschritt (c') wie folgt aufgearbeitet wird:

5 (c'1) Entfernen des Lösemittels und Versetzen mit Wasser, einem organischen Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan, Chloroform, Ether, Ester und Kohlenwasserstoffen, und einer Säure;

(c'2) Extrahieren der aus Verfahrensschritt (c'1) resultierenden Mischung mit einem organischen Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan, Chloroform, Ether, Ester und Kohlenwasserstoffen;

10 (c'3) Trocknen der resultierenden organischen Phasen;

(c'4) Entfernen des organischen Lösemittels.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrolyse in Verfahrensschritt (d') mit einer Mischung aus Natriumhydroxid- oder Kaliumhydroxidlösung und Triethanolamin erfolgt.

15

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass diastereomere sekundäre Amine oder Amide verwendet werden, wobei durch die Oxidation die stereochemische Reinheit der resultierenden Produkte im Wesentlichen nicht verändert wird.

20

9. Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon zur regioselektiven Oxidation von sekundären Bisbenzylaminen oder Bisbenzylamiden mit mindestens einem benzyliischen Wasserstoffatom.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/050915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C209/62 C07C233/05 C07C211/03 C25B3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C25B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	M.MASUI ET AL: "Anodic Oxidation of Amines" PHYS.ORG. J.CHEM.SOC. (B), 1971, pages 1593-1596, XP009068245 page 1595, left-hand column, paragraph 3; table 2 abstract	1,3-8
Y	DEINHAMMER ET AL: "Electrochemical Oxidation of Amine-Containing Compounds" LANGMUIR, vol. 10, no. 4, 1994, pages 1306-1313, XP009068224 page 1309, left-hand column, paragraph 5 page 1310, left-hand column, paragraph 3 ----- -/--	1,3-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2006

Date of mailing of the international search report

30/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Butkowskyj-Walkiw, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/050915

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	M.FLEISCHMANN ET AL: "The Oxidation of Organic Compounds at a Nickel Anode in Alkaline Solution" J.ELECTROANAL.CHEM., vol. 31, 1971, pages 39-49, XP009068220 page 45, line 8 - line 16 page 47, line 25 - line 32 -----	1,3-8
Y	US 3 907 652 A (WAGENKNECHT ET AL) 23 September 1975 (1975-09-23) claims 1-11; table I -----	1,3-8
A	E.LEE-RUFF ET AL: "Oxidation of allyl and benzyl ethers by 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone" CAN.J.CHEM., vol. 67, 1989, pages 699-702, XP009068244 cited in the application the whole document -----	2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/050915

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3907652	A	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/050915

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07C209/62 C07C233/05 C07C211/03 C25B3/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07C C25B		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	M.MASUI ET AL: "Anodic Oxidation of Amines" PHYS.ORG. J.CHEM.SOC. (B), 1971, Seiten 1593-1596, XP009068245 Seite 1595, linke Spalte, Absatz 3; Tabelle 2 Zusammenfassung	1,3-8
Y	DEINHAMMER ET AL: "Electrochemical Oxidation of Amine-Containing Compounds" LANGMUIR, Bd. 10, Nr. 4, 1994, Seiten 1306-1313, XP009068224 Seite 1309, linke Spalte, Absatz 5 Seite 1310, linke Spalte, Absatz 3 ----- -/--	1,3-8
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
23. Juni 2006		30/06/2006
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Butkowskyj-Walkiw, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/050915

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	M.FLEISCHMANN ET AL: "The Oxidation of Organic Compounds at a Nickel Anode in Alkaline Solution" J.ELECTROANAL.CHEM., Bd. 31, 1971, Seiten 39-49, XP009068220 Seite 45, Zeile 8 - Zeile 16 Seite 47, Zeile 25 - Zeile 32 -----	1,3-8
Y	US 3 907 652 A (WAGENKNECHT ET AL) 23. September 1975 (1975-09-23) Ansprüche 1-11; Tabelle I -----	1,3-8
A	E.LEE-RUFF ET AL: "Oxidation of allyl and benzyl ethers by 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone" CAN.J.CHEM., Bd. 67, 1989, Seiten 699-702, XP009068244 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/050915

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3907652	A	KEINE	