



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **225 019**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 02594**

(22) A bejelentés napja: **2001. 12. 12.**

(51) Int. Cl.: **C07C 213/02** (2006.01)

C07C 217/74 (2006.01)

(40) A közzététel napja: **2003. 11. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2006. 05. 29.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 01/14604

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 0250017**

(30) Elsőbbségi adatok:

1101/MAS/00 **2000. 12. 20.** **IN**

390/MAS/01 **2001. 05. 14.** **IN**

(73) Jogosult:

Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.,
Bázel (CH)

(72) Feltalálók:

Paingankar, Niranjan, Mumbai (IN);
Mumbaikar, Vilas N., Mumbai (IN);
Ekkundi, Vadiraj S., Mumbai (IN);
Jalett, Hans-Peter, Dornach (CH);
Siegrist, Urs, Eiken (CH);
van der Schaaf, Paul Adriaan, Allschwil (CH);
Bienewald, Frank, Hegenheim (FR);
Studer, Martin, Bázel (CH);
Burkhardt, Stefan, Gelterkinden (CH)

(74) Képviseelő:

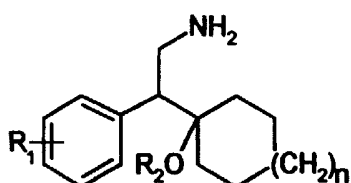
ifj. Szentpéteri Ádám, S. B. G. & K. Szabadalmi
Ügyvivői Iroda, Budapest

(54) **Eljárás fenetil-amin-származékok előállítására**

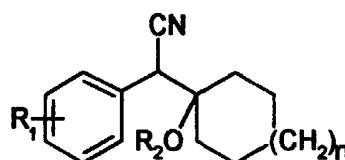
(57) Kivonat

A találmány az (1) általános képletű – a képletben
 R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy helyettesítetlen vagy helyettesített alkil- vagy alkoxi-csoport;
 R_2 jelentése hidrogénatom vagy hidrogénatomra cserélhető csoport; és

n jelentése 0, 1 vagy 2 –
vegyület előállítására vonatkozik, ami abból áll, hogy a
(2) általános képletű – ahol R_1 , R_2 és n jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet nikkel- vagy kobalt-katalizátor jelenlétében hidrogénezik.



(1)



(2)

HU 225 019 B1

A jelen találmány eljárást nyújt fenetil-amin-származékok előállítására, ami abból áll, hogy egy fenil-acetonitrilt nikkel- vagy kobaltkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk.

Az (1) általános képletű vegyületekről ismert, hogy különösen alkalmas köztes anyagként alkalmazhatók a központi idegrendszerre ható antidepresszánsok előállításánál. Az egyik ilyen fontos anag a Venlaaxin (Merck Index, 12. kiadás, 1996, No. 10079). A vegyület előállítását az US-A-4 535 186 számú szabadalom írja le. Az említett szabadalom 2. példája szerint az (1) általános képletű köztes anyagot ródiumpkatalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel állítják elő. A ródiumpkatalizátor alkalmazásának gazdasági hátrányai vannak, ezért ezt a katalizátort vissza kell nyerni, ami egy további tisztítási lépést igényel, és annak a lehetőségével jár, hogy változó lesz a visszanyert katalizátor katalitikus hatása.

A jelen találmány tárgya nagy hozamú, a gazdasági igényeknek megfelelő eljárás fenetil-amin-származékok előállítására.

A jelen találmány eljárást nyújt az (1) általános képletű – ahol

R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, helyettesítetlen vagy helyettesített alkil- vagy alkoxicsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy hidrogénatomra lecserélhető szubsztituens;

n jelentése 0, 1 vagy 2 –

vegyületnek vagy sóinak előállítására, ami abból áll, hogy a (2) általános képletű – ahol R_1 , R_2 és n jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal – vegyületet nikkel- vagy kobaltkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk.

Az R_1 szubsztituensként szereplő alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó, előnyösen 1–4 szénatomos csoport, mint amilyen a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-csoport. Az említett csoportok lehetnek helyettesítetlenek vagy helyettesítettek. Szubsztituensük lehet például fenilcsoport.

Az R_1 szubsztituensként szereplő alkoxicsoport lehet egyenes vagy elágazó, előnyösen 1–4 szénatomos csoport, mint amilyen az alkoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-csoport. Előnyös a metoxicsoport. Az említett csoportok lehetnek helyettesítetlenek vagy helyettesítettek, például fenilcsoporttal.

R_1 jelentése előnyösen hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport, melyek közül legelőnyösebb a metoxicsoport. Előnyös, ha az R_1 csoport para-helyzetben kapcsolódik a benzolgyűrűhöz.

A hidrogénatomra lecserélhető R_2 szubsztituens például a szilil-, benzil-, formil- vagy 2–6 szénatomos alkanoilcsoport. Az átalakítás ismert módszerekkel elvégezhető.

R_2 jelentése előnyösen formil- vagy 2–6 szénatomos alkanoilcsoport, illetve legelőnyösebben hidrogénatom, n jelentése előnyösen 1.

A jelen találmány előnyös megvalósítási módjánál R_1 jelentése metoxicsoport, R_2 jelentése hidrogénatom és n jelentése 1.

A jelen találmány szerint alkalmazott nikkel- vagy kobaltkatalizátorok jól ismertek és a hidrogénezésnél a szokásos módon használhatók.

A nikkelkatalizátor például előállítható a nikkel-formiát vagy más hőstabilis nikkelsó például zsíros olajban történő hőbontásával vagy nikkelsónak közömbös hordozóra történő lecsapásával, és ezt követően hidrazinnal vagy hidrogéngázzal végzett redukcióval. A nikkelkatalizátor az elektromos úton lecsapott nikkel-hidroxid kezelésével is előállítható. A nikkel-hidroxid előállításánál áramot vezetünk közvetlenül át a cellán, melynek az anódja nikkelből van, és az elektrolitja egy gyenge sav alkalikus sójának híg oldata. Az így nyert nikkel-hidroxidot a szokásos módon, például hidrogéngázzal vagy hidrazinnal redukáljuk.

A nikkel- vagy kobaltkatalizátor aktivitása a szokásos módon fokozható, például a VIB csoportba tartozó fémekkel vagy vegyületeikkel, melyek hidrogénnel a megfelelő elemi fémmé redukálhatók, vagy mangán-, illetve vaspromoterekkel. A VIB csoportba tartozó ilyen fém vagy hidrogénnel redukálható fémvegyület például az elemi króm, króm-acetát, króm-klorid, króm-oxid, elemi molibdén, molibdén-hidroxid, molibdén-oxid, elemi volfrám, volfrám-klorid, volfrám-oxid és hasonló, illetve az említettek közül bármelyik kettőnek vagy többnek a keveréke. A IVB csoportba tartozó alkotórésznek a fém nikkel- vagy kobaltkatalizátorhoz viszonyított tömegaránya bármilyen alkalmas érték lehet, de általában 0,001:1 és 0,2:1, előnyösen 0,005:1 és 0,1:1 közötti tartományba esik.

A katalizátor lehet hordozón vagy hordozó nélkül. Tipikus hordozó például a szén, alumínium-oxid, szilícium-dioxid, klór-trioxid, titán-dioxid, cirkónium-dioxid, cink-oxid, kalcium-oxid, magnézium-oxid, bárium-szulfát, kalcium-karbonát vagy alumínium-foszfát. A nikkel- vagy kobaltkatalizátort például 1,0–20,0 tömeg% mennyiségben köthetjük a hordozóhoz.

Előnyös katalizátor a Raney-nikkel és Raney-kobalt. Az ilyen katalizátort például úgy készíthetjük el, hogy a nikkel és alumínium vagy kobalt és alumínium keverékét alkalmas bázissal, például nátrium-hidroxiddal kezeljük, eltávolítva az alumíniumot egy igen reaktív nikkel- vagy kobalt-fémkatalizátort nyerve.

Minden esetben a nikkelkatalizátor és különösen a Raney-nikkel alkalmazása az előnyös.

A jelen találmány előnyös megvalósítási módjánál a nikkel- vagy kobaltkatalizátort karbonsavval, sójával, anhidridjével, ammóniumsóval, vanádium-, volfrám- vagy molibdénvegyülettel előnyös előkezelni. Az említettek közül legalább két vegyületet tartalmazó keverékek is alkalmazhatók.

Előnyösek az 1–8 szénatomos, főként a 2–8 szénatomos karbonsavak, ideértve a polikarbonsavakat is. A karbonsavak lehetnek helyettesítetlenek vagy például hidroxilcsoporttal vagy halogénatommal (például fluoratommal) helyettesítettek. Ilyen karbonsav például a hangyasav, ecetsav, propionsav, butánsav, pentánsav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, almasav, maleinsav, citromsav, borkősav, trifluor-ecetsav; anhidrid, például az ecetsavanhidrid, propionsavanhidrid, tovább-

bá a fent említett savak anhidridjei. A karbonsavszókra példaként említhetjük az alkálifémsókat, mint amilyenek a nátriumsók.

Előnyösek a 2–4, különösen a 2 szénatomos karbonsavak. Ezek a karbonsavak lehetnek helyettesítetlenek vagy a fentiek szerint helyettesítettek. A megfogalmazás magában foglalja a savak sóit és anhidridjeit is. Legelőnyösebb az ecetsav, valamint sói és anhidridje.

A ammóniumsók például halogenidek, mint amilyen az ammónium-klorid és különösen az ammónium-fluorid.

Előnyösek azok a vanádiumsók, melyekben a vanádium oxidációs állapota 0, 2, 3, 4 vagy 5. Az elemi vanádium ugyancsak megfelelő. Ilyen vegyület például a V_2O_5 , $VOCl_3$, V_2O_4 , NH_4VO_3 . Különösen előnyösek az acetyl-acetonátok (acac), például a $V(acac)_3$, $VO(acac)_2$. A vanádiumvegyületeket katalitikus mennyiségben használjuk oldott vagy diszpergált állapotban.

Előnyösek azok a volfrám- vagy kobaltvegyületek, melyekben a fém oxidációs állapota 0, 2, 3, 4, 5 vagy 6, mint amilyen például a H_2WO_4 , $H_3[P(W_3O_{10})_4]$, H_2MoO_4 , $H_3[P(MO_3O_{10})_4]$.

A nikkel- vagy kobaltkatalizátorok előkezelésére a karbonsavak, sóik vagy anhidridjeik vagy acetyl-acetátjaik alkalmazása az előnyös. Legelőnyösebbek a karbonsavak.

Az előkezelést előnyösen vizes közegben végezzük. A vizes közeg rendszerint a nikkel- vagy kobaltkatalizátort és a kezeléshez alkalmazott ágenszt tartalmazza. A kezelést rendszerint szobahőmérsékleten hajtjuk végre, de az eljárás történhet alacsonyabb vagy magasabb hőmérsékleten is.

A redukció körülményei – idő, hőmérséklet és nyomás – széles tartományon belül változhat, amint az nyilvánvaló a szakember számára.

A hidrogénezést előnyösen szerves oldószerben, például alkoholban (metanolban, de különösen etanolban) végezzük. Előnyös továbbá a hidrogénezést bázis (például NH_3 , NH_4OH vagy $NaOH$) jelenlétében végezni.

Az említett katalizátorok az alkalmazott edduktum mennyiségére számítva 0,1–500 tömeg%-ban, előnyösen 20–200 tömeg%-ban vannak a reakciókeverékben.

Az edduktum a reakciókeverék tömegéhez viszonyítva 0,1–80, előnyösen 5–20 tömeg%-ban lehet a reakciókeverékben.

A reakciónál alkalmazott hőmérséklet lehet például 0–200 °C, előnyösen 20–120 °C, legelőnyösebben 20–80 °C.

A reakcióidő változhat, általában 0,1–24, előnyösen 0,1–14, különösen előnyösen 0,1–4 óra.

A hidrogéngáz nyomása például 1–200 bar, különösen 1–100 bar, előnyösen 20–60 bar.

A katalizátorok 1–100-szor, különösen 1–10-szer újra alkalmazhatók; meglepő módon a katalizátorok ismételt felhasználása további kezelés nélkül történhet, és az ismételten használt katalizátor sem az aktivitását, sem a szelektivitását illetően nem mutat csökkenést.

A reakció után a termék ismert módszerekkel tisztítható, például oly módon, hogy a kapott terméket szerves oldószerben (például diizopropil-éterben) oldjuk,

sav hozzáadása után a megfelelő sót kiszűrjük. Előnyösen a terméket hidrogén-halogenid (például hidrogén-klorid) vagy egy 1–6 szénatomos karbonsav (például hangyasav) hozzáadásával tisztíthatjuk. Különösen előnyös hangyasavat alkalmazni, és a nyert (1a) általános képletű vegyületet szűrővel elválasztani.

A jelen találmány további tárgyát képezik az (1a) általános képletű vegyületek. Az előállításához a fentiekben megadott körülményeket használjuk. Az (1a) általános képletű vegyületek nem igényelnek különös kezelést ahhoz, hogy a (3) általános képletű vegyületté továbbalakítsuk őket.

Ettől eltérő módon a terméket tisztítás nélkül, közvetlenül is felhasználhatjuk az alábbiakban leírt reakcióknál.

A jelen találmány további tárgya eljárás a (3) általános képletű – ahol R_1 , R_2 és n jelentése a fentiekben meghatározott – vegyület előállítására, ami abból áll, hogy a (2) általános képletű vegyületet nikkel- vagy kobaltkatalizátor jelenlétében (1) általános képletű vegyületté hidrogénezzük, és az (1) általános képletű vegyületet (3) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Az R_1 , R_2 és n jelentése és a rájuk vonatkozó megállapítások azonosak a fentiekben meghatározottakkal.

Az (1) általános képletű vegyületnek (3) általános képletű vegyületté történő átalakítása ismert eljárásokkal hajtható végre, erre leírást az US-A-4 535 186 számú szabadalom (különösen a 3. példájában) találunk. Az átalakítás általánosságban az 1. ábrán megadott reakción át történhet (A lépés), amit a megfelelő hidrokloridsó előállítása követ (B lépés).

Az A lépésnél az (1) általános képletű vegyületet például formaldehiddel, hangyasavval reagáltatjuk nagy feleslegben alkalmazott vízben. A B lépést a szokásos módon végezzük, előnyösen ekvimoláris mennyiségű sósavval létrehozva a savaddíciós sót.

A jelen találmány szerinti eljárással az (1) általános képletű vegyülethez nagy hozam mellett juthatunk hozzá, és nélkülözhetők a költséges katalizátorok.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető célzatúak, így a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

1. példa

a) A katalizátor előkezelése

135 g Raney-nikkelt háromszor mosunk minden egyes alkalommal 135 ml vízzel, majd 250 ml 5%-os (térfogat) vizes ecetsavoldattal, a mosást 3×1000 ml vízzel befejezve.

b) Hidrogénezés

5 l-es autoklávba bemérünk 180 g 1-[ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciklohexanolt, 2400 ml metanolt, 600 ml 25%-os (térfogat) vizes ammóniaoldatot és 135 g az előzőekben leírt módon előkezelt Raney-nikkelt. A reakciókeveréket 27–30 °C hőmérsékleten 120 psi nyomású hidrogéngáz alatt hidrogénezzük 9–10 órán át. A reakciókeveréket 100 g celiten átszűrjük, a kiszűrt katalizátort 700 ml metanollal mossuk. A szűrleteket bepárolva 167,1 g nyersterméket kapunk

olajos maradék alakjában. 1,1 g nyersterméket 2 ml vízmentes etil-acetátban oldunk, és 2 ml izopropanolos sósavoldatot adunk hozzá (az oldat kémhatása körülbelül pH=2). Az oldószert erősen csökkentett nyomáson eltávolítjuk, 1,14 g 1-[2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanol-hidrokloridot nyerve.

2. példa

a) A katalizátor előkezelése

50 ml 5%-os (térfogat) vizes ecetsavoldatot hozzáadunk 5 g Raney-nikkelhez [60%-os (tömeg) katalizátorszuszpenzió]. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten kevertetjük 10–15 percen át. A katalizátort elválasztás után négyszer mossuk ionmentes vízzel.

b) Hidrogénezés

Autoklávba bemérünk 1,2 g 1-[ciano-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt, a fentiek szerint nyert Raney-nikkelt, 24 ml etanolt és 6 ml 25%-os (térfogat) vizes ammóniaoldatot. A reakciókeveréket 60 °C hőmérsékleten 4 MPa (40 bar) nyomású hidrogéngáz alatt hidrogénezzük 140 percen át. A katalizátort kiszűrjük és etanollal mossuk. A szűrletet és az etanolos mosófolyadékot egyesítjük, és csökkentett nyomáson bepárolva 1,2 g nyersterméket kapunk olajos maradék alakjában. A nyerstermék 79% (tömeg) 1-[2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt (HPLC analízis szerint) tartalmaz. A kapott nyersterméket diizopropil-éterben oldjuk, és sósavat adunk hozzá, megkapva a hidroklorid addíciós sót. A sót kiszűrjük, diizopropil-éterrel mossuk és csökkentett nyomáson szárítjuk. 1,23 g sót nyerünk fehér kristályos anyag alakjában. A kapott termék 84% (tömeg) 1-[2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanol-hidrokloridot tartalmaz (HPLC analízis szerint). Olvadáspont: 169 °C.

3. példa

A 2. példában leírtakat ismételjük meg azzal a különbséggel, hogy kétszeres mennyiségű Raney-nikkelt használunk, a hidrogénezést 70 percen keresztül folytatjuk, és elhagyjuk a hidrokloridsó képzését. 1,2 g nyersterméket kapunk, ami 86%-ban (tömeg) tartalmazza az 1-[2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanol-hidrokloridot (HPLC analízis szerint).

4. példa

A 2. példában leírtakat ismételjük meg azzal a különbséggel, hogy a Raney-nikkel helyett Raney-kobaltot használunk ugyanolyan mennyiségben, a hidrogénezést 90 percen át folytatjuk, és elhagyjuk a hidrokloridsó képzését. 1,2 g nyersterméket kapunk, ami 92%-ban (tömeg) tartalmazza az 1-[2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt (HPLC analízis szerint).

5. példa

a) A katalizátor előkezelése

500 ml ionmentes vízben készült, telített V(acac)₃ [acac=acetyl-acetonát] oldathoz hozzáadunk 50 g Raney-nikkelt (60%-os szuszpenzió). A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten kevertetjük 15–20 percen át.

Az elválasztott katalizátort ötször mossuk 500 ml ionmentes vízzel.

b) Hidrogénezés

Egy autoklávba bemérünk 33 g 1-[ciano-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt, az előzőek szerint előkezelt Raney-nikkel-katalizátort, 320 ml etanolt és 80 ml 25%-os (térfogat) vizes ammóniaoldatot. A reakciókeveréket 60 °C hőmérsékleten 4 MPa (40 bar) nyomású hidrogéngáz alatt hidrogénezzük 640 percen át. A katalizátort kiszűrjük és etanollal mossuk. A szűrletet és az etanolos mosólevet egyesítjük és bepároljuk, 33 g nyersterméket nyerve olajos maradék alakjában. A nyerstermék 93% (tömeg) 1-[2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt (HPLC analízis szerint) tartalmaz.

A nyersterméket közvetlenül felhasználhatjuk a hidroklorid addíciós só előállításához.

6. példa

a) A katalizátor előkezelése

50 ml 0,5%-os (térfogat) H₃[PW₃O₁₀]₄·H₂O vizes oldatot hozzáadunk 5 g Raney-nikkelhez (60%-os szuszpenzió). A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten kevertetjük 15–20 percen át. A katalizátort elválasztás után ötször mossuk ionmentes vízzel.

b) Hidrogénezés

Egy autoklávba bemérünk 1,2 g 1-[ciano-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt, a fentiek szerint előkezelt Raney-nikkelt, 24 ml etanolt és 6 ml 25%-os vizes ammóniaoldatot. A reakciókeveréket 60 °C hőmérsékleten és 4 MPa (40 bar) nyomású hidrogéngáz alatt hidrogénezzük 300 percen át. A katalizátort kiszűrjük és etanollal mossuk. A szűrletet és az etanolos mosólevet egyesítjük és bepároljuk, 1,2 g nyersterméket nyerve olajos maradék alakjában. A nyerstermék 90% (tömeg) 1-[2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt tartalmaz (HPLC analízis szerint).

7. példa

a) Az 1-[2-amino-1-(metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanol-hangyasav só előállítása

A nitril hidrogénezésével nyert 49,8 g nyers 1-[2-amino-1-(metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt 250 ml etil-acetátban szuszpendáljuk, és egy adagban 12 ml hangyasavat (98–100%-os) adunk hozzá. A reakciókeveréket visszafolyató hűtő alatt kevertetés mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A terméket kiszűrjük, 100 ml hexánnal mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk, 48,1 g (82%) nyers formiátsót nyerve.

b) A formiátsó tisztítása

A nyers formiátsót 1 liter etil-acetátban szuszpendáljuk, visszafolyató hűtő alatt 1 órán át melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és kiszűrjük. Ennél a lépésnél már egy tisztítottabb terméket kapunk (HPLC analízis szerint >98%-os termék). A tisztítási eljárást megismételjük, a végterméket 40 °C hőmérsékleten csökkentett nyomáson szárítjuk, 29,6 g (50%) terméket nyerve fehér kristályos anyag alakjában. A HPLC analízis szerint a termék tisztasága >98%.

8. példa

Az 1-[2-amino-1-(metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanol-formiátsó redukív metilezése

29,6 g, a fentiek szerint nyert formiátsót 100 ml vízzel, 17 ml hangyasavval (98–100%-os) és 26 ml formaldehiddel (37%-os) összekeverjük, és visszafolyatódó hűtő alatt melegítjük 20 órán át. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük, 4 normál sósavoldattal pH>1 kémhatásra savanyítjuk, és ötször extraháljuk 50 ml etil-acetáttal. A vizes fázis kémhatását 30%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH>12 értékre állítjuk, és 150 ml toluolt adunk hozzá. A keveréket egy R3 szűrőn engedjük át, a fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist ismét extraháljuk 50 ml toluollal. Az egyesített szerves extraktumot 100 ml vízzel mossuk. 56 perc alatt kevertetés mellett 30 ml 4,2 normál dioxános sósavoldatot adunk az oldathoz, és a keletkezett szuszpenziót 1 órán át kevertetjük. A terméket kiszűrjük, 2×50 ml hexánnal mossuk, 40 °C hőmérsékleten csökkentett nyomáson szárítjuk, 26,9 g hidrokloridsót nyerve (86%) fehér kristályos anyag alakjában, ami a HPLC analízis szerint tiszta.

9. példa

a) A katalizátor előkezelése

6,00 kg Raney-nikkelt 50 ml-es acélautoklávba teszünk. A katalizátorhoz hozzáadunk 40 liter 115,2 g VO(acac)₂-t tartalmazó vizes oldatot. A keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percen át, majd a vizes fázist eltávolítjuk.

b) Hidrogénezés

4,00 kg 1-[ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciklohexanol 5 liter etanolban szuszpendálunk, és a szuszpenziót a Raney-nikkelt tartalmazó autoklávba visszük. 22 liter etanol adunk a keverékhez, az autoklávot lezárjuk, és ellenőrizzük a zártságát. Ezután az adagolóberendezésen keresztül 6 liter 25%-os vizes ammónium-hidroxidot adunk a reakciókeverékhez. Az autoklávot háromszor nitrogéngázzal, majd háromszor hidrogéngázzal átöblítjük. Az autoklávot 4 MPa (40 bar) nyomás alá helyezzük, és a reakciót a kevertetés beindításával elkezdjük. A reakciókeveréket 60 °C hőmérsékleten melegítjük 20 percen át, majd további 2 órán át 60 °C hőmérsékleten tartjuk. Az autokláv tartalmát szobahőmérsékletre hűtjük, a hidrogéngázt nitrogéngázzal cseréljük ki, és az autoklávot felnyitjuk. A katalizátor kiszűrése után a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A HPLC analízis szerint 93%-ban megkapjuk a kívánt 1-[2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt.

10. példa

a) A katalizátor előkezelése

Zsugorított szűrővel ellátott 300 ml-es acélautoklávba 22,5 g Raney-nikkelt helyezünk. 220 ml V(acac)₃ telített vizes oldatot adunk a katalizátorhoz, és a keveréket 30 percen át kevertetjük. A reakciókeveréket hagyjuk egy éjszakán át állni, majd a vizet szűrőn keresztül eltávolítjuk, és a katalizátort 50 ml vízzel 3×50 ml etanollal mossuk.

b) Hidrogénezés

15 g 1-[ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciklohexanol 50 ml etanolban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 0,3 literes autoklávba visszük, amelyik a módosított Raney-nikkelt tartalmazza. 50 ml etanol adunk a keverékhez, az autoklávot lezárjuk, és a zártságát ellenőrizzük. Ezután az adagolóberendezésen keresztül 30 ml 25%-os vizes ammónium-hidroxidot adunk a reakciókeverékhez, az autoklávot háromszor nitrogéngázzal, majd háromszor hidrogéngázzal öblítjük át. Az autoklávot 4,5 MPa (45 bar) nyomás alá helyezzük, és a reakciót kevertetéssel megindítjuk. A reakciókeveréket 60 °C hőmérsékleten melegítjük 20 percen át, majd további 2 órán át 60 °C hőmérsékleten tartjuk. Az autokláv tartalmát szobahőmérsékletre hűtjük, a hidrogéngázt nitrogéngázzal kicseréljük, és az autoklávot felnyitjuk. A HPLC analízis szerint 86%-os szelektivitással kapjuk meg a kívánt 1-[2-amino-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt.

c) Hidrogénezés az ismételten felhasznált katalizátorral

A fenti eljárásból visszakapott katalizátort 50 ml etanollal mossuk, majd ezzel a katalizátorral pontosan megismételjük a fentiekben leírt hidrogénezési eljárást, ugyanazokat a reakcióidőket használva. A HPLC analízis szerint 85%-os szelektivitással megkapjuk a kívánt 1-[2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanolt. Az ezt követő eljárásoknál is a szelektivitás 85–87%-osnak mutatkozik, és a katalizátor észrevehető deaktiválódása nem figyelhető meg négy újrafelhasználás alatt sem. A termék vanádiumtartalma mindig <2 ppm-nek adódik, és a nikkeltartalom 1–3 ppm között változik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (1) általános képletű – ahol a képletben R₁ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy helyettesítetlen vagy helyettesített alkil- vagy alkoxycsoport; R₂ jelentése hidrogénatom vagy hidrogénatomra cserélhető csoport; n jelentése 0, 1 vagy 2 – vegyületnek vagy sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (2) általános képletű – ahol R₁, R₂ és n jelentése azonos a fenti meghatározásokkal – vegyületet nikkelt vagy kobaltkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R₂ jelentése hidroxilcsoport vagy helyettesítetlen vagy fenilcsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkoxycsoport, előnyösen metoxycsoport.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az R₁ csoport para-helyzetben kapcsolódik.
4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R₂ jelentése hidrogénatom, szilil-, benzil-, formil- vagy 2–6 szénatomos alkanoilcsoport, előnyösen hidrogénatom.
5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy n jelentése 1.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R₁ jelentése metoxycsoport, R₂ jelentése hidrogénatom és n jelentése 1.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nikkel- vagy kobaltkatalizátor karbonsavval, sójával vagy anhidridjével vagy ammóniumsójával vagy vanádium-, volfrám- vagy molibdénvegyülettel vagy legalább két említett vegyület keverékével előkezelt.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1–8 szénatomos karbonsavat, előnyösen ecetsavat használunk.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy acetyl-acetonátot tartalmazó vanádiumvegyületet használunk.

10. A 7–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az előkezelést vizes közegben hajtjuk végre.

11. Az 1–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a katalizátor Raney-nikkel vagy Raney-kobalt.

12. Az 1–11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nikkelkatalizátort, előnyösen Raney-nikkelt használunk.

13. Az 1–12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrogénezést szerves oldószerben, előnyösen egy alkoholban hajtjuk végre.

14. Az 1–13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy újrafelhasznált katalizátort alkalmazunk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrogénezés után a terméket hangyasavval

reagáltatva tisztítjuk (1a) általános képletű – ahol R_1 , R_2 és n jelentése azonos az 1. igénypontban tett meghatározásokkal – vegyületet nyerve.

5 16. (1a) általános képletű vegyület, ahol R_1 , R_2 és n jelentése azonos az 1. igénypontban tett meghatározásokkal.

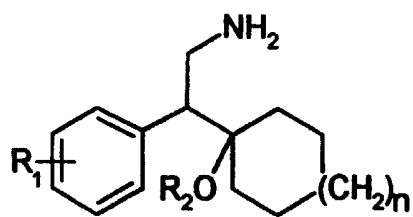
10 17. Eljárás (3) általános képletű – ahol a képletben R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy helyettesítetlen vagy helyettesített alkil- vagy alkoxi-csoport; és

R_2 jelentése hidrogénatom vagy hidrogénatomra cserélhető csoport,

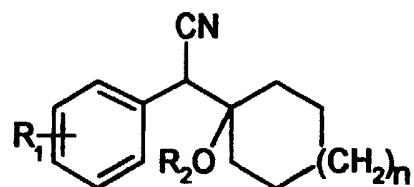
n jelentése 0, 1 vagy 2 –
vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (2) általános képletű – ahol R_1 , R_2 és n jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet nikkel- vagy kobaltkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk az (1) általános képletű – ahol R_1 , R_2 és n jelentése a fentiekben meghatározott – vegyületet nyerve, és az (1) általános képletű vegyületet (3) általános képletű vegyületté alakítva.

20 18. A 17. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az alkalmazott nikkel- vagy kobaltkatalizátor karbonsavval, sójával vagy anhidridjével vagy ammóniumsóval vagy vanádium-, volfrám- vagy molibdénvegyülettel vagy legalább két említett vegyület keverékével előkezelt.

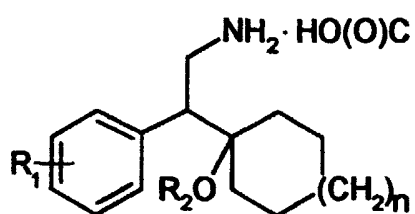
25 19. A 17–18. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R_1 jelentése metoxycsoport, R_2 jelentése hidrogénatom és n jelentése 1.



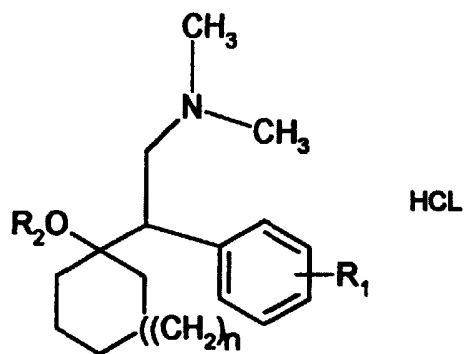
(1)



(2)

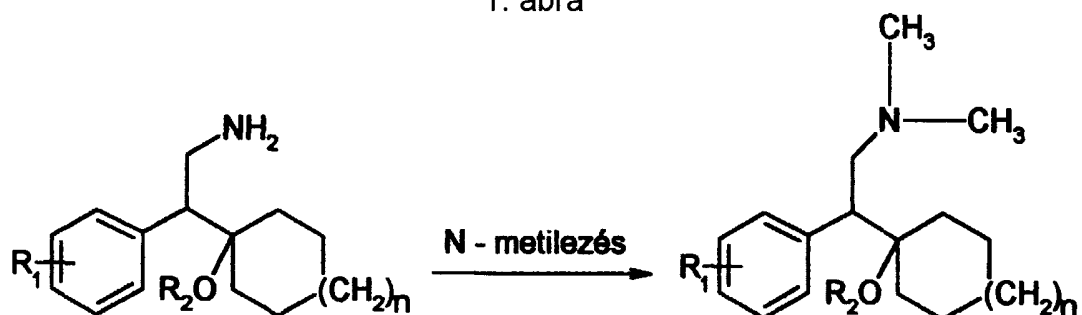


(1a)



(3)

1. ábra



(1)

(4)