



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102741218 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201080055886. X

(22) 申请日 2010. 12. 07

(30) 优先权数据

09178860. 4 2009. 12. 11 EP

61/286, 607 2009. 12. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 06. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/069036 2010. 12. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/069994 DE 2011. 06. 16

(73) 专利权人 拜耳知识产权股份有限公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 诺伯特·刘 斯蒂芬·安东斯

瓦哈德·艾哈迈德·莫拉蒂

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司

公司 11002

代理人 瞿卫军 王朋飞

(51) Int. Cl.

C07C 209/48 (2006. 01)

C07C 233/13 (2006. 01)

C07C 211/15 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4030994 A, 1977. 06. 21, 全文.

R Kluger 等. Carboxylic acid participation in amide hydrolysis. External general base catalysis and general acid

catalysis in reactions of norbornenylanilic acids. 《Journal of the American Chemical Society》. 1978, 第 100 卷 (第 7 期), 第 2191-2197 页.

Arturo Donetti 等. N-(Fluoroethyl) (imidazolylphenyl)formamidines. The issue of the active species of mifentidine. 《J. Med. Chem. 》. 1989, 第 32 卷 (第 5 期), 第 957-961 页.

J. B. DICKEY. fluorinated aminoanthraquinone dyes. 《Product and Process Development》. 1956, 第 209-213 页.

Jolanta Wodzinska 等. pKa-Dependent Formation of Amides in Water from an Acyl Phosphate Monoester and Amines. 《J. Org. Chem. 》. 2008, 第 73 卷 (第 12 期), 第 4753-4754 页.

Gary L. Grunewald 等. Application of the Goldilocks Effect to the Design of Potent and Selective Inhibitors of Phenylethanolamine N-Methyltransferase:  

Balancing pKa and Steric Effects in the Optimization of 3-Methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline Inhibitors by β-Fluorination. 《J. Med. Chem. 》. 2006, 第 49 卷 (第 10 期), 第 2939-2952 页.

审查员 王化邦

权利要求书2页 说明书4页

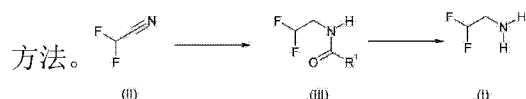
(54) 发明名称

由二氟乙腈制备 2, 2- 二氟乙胺及其盐的方法

法

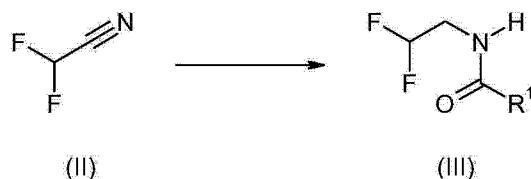
(57) 摘要

本发明涉及由二氟乙腈起始制备式 (I) 的 2, 2- 二氟乙胺及其盐如硫酸盐、盐酸盐或乙酸盐的方法。



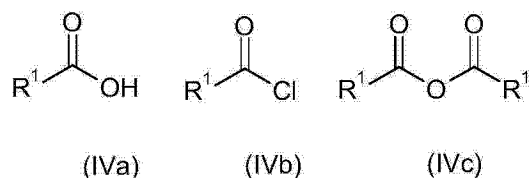
1. 制备式 (I) 的 2,2-二氟乙胺的方法,其包括以下反应步骤:

(a) 在通式 (IVa) 的有机酸、通式 (IVb) 的酰氯或通式 (IVc) 的酸酐或其混合物的存在下,将式 (II) 的二氟乙腈催化氢化为式 (III) 的二氟乙酰胺,



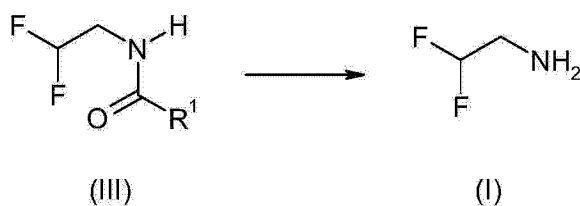
其中

R^1 为 H、 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-12} -卤代烷基、芳基、 C_{1-12} -烷基- C_{6-10} -芳基,



其中 R^1 如上文所定义;以及

(b) 通过加入适于裂解二氟乙酰胺的酸,将式 (III) 的二氟乙酰胺转化为 2,2-二氟乙胺,其中适于裂解二氟乙酰胺的所述酸选自 H_3PO_4 、 H_2SO_4 、 HCl 、 HBr 、 HF 、 KHSO_4 、 CF_3COOH 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 CH_3COOH 和对甲苯磺酸,



2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中 R^1 为 H、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、苯基或苄基。

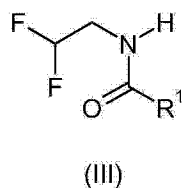
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中反应步骤 (a) 中的酸以二氟乙腈与所述酸的摩尔比为 0.5-10 而存在。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中反应步骤 (a) 和 (b) 在不分离式 (III) 的二氟乙酰胺的情况下进行。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中反应步骤 (a) 的催化氢化中使用的催化剂包括钯、铂、雷尼镍或铑。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中催化氢化包括向反应容器中引入氢气或在原位生成氢气。

7. 权利要求 1-6 任一项所述的方法中使用的式 (III) 的二氟乙酰胺



其中

R^1 为 H、 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-12} -卤代烷基、 C_{1-12} -烷基- C_{6-10} -芳基。

8. 根据权利要求 7 所述的式 (III) 的二氟乙酰胺, 其中

R^1 为 H、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基或苄基。

由二氟乙腈制备 2, 2- 二氟乙胺及其盐的方法

[0001] 本发明涉及由二氟乙腈制备式 (I) 的 2, 2- 二氟乙胺及其盐如硫酸盐、盐酸盐或乙酸盐的方法。

[0002] 2, 2- 二氟乙胺类及其盐是制备活性成分特别是活性农用化学成分的重要中间体。已知多种制备 2, 2- 二氟乙胺的方法。

[0003] Donetti 等 (J. Med. Chem. 1989, 32, 957-961) 描述了, 例如由 2, 2- 二氟乙酰胺合成 2, 2- 二氟乙胺盐酸盐, 其中相应的酰胺被乙硼烷的四氢呋喃 (THF) 溶液还原。Kluger 等在 JACS 1982, 104, 10, 2891-2897 中描述了用硼氢化钠 (sodium boranate) 和三氟化硼醚化物 (boron trifluoride etherate) 还原 2, 2- 二氟乙酰胺得到 2, 2- 二氟乙胺。

[0004] 低收率和昂贵且有害化学物质, 如硼氢化钠 /BF₃ 或乙硼烷的使用, 使 Donetti 等和 Kluger 等的方法不适用于工业规模制备 2, 2- 二氟乙胺。所有这些方法均是不经济的, 工业规模实施的成本高。

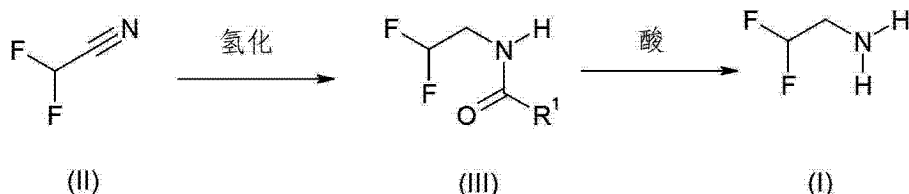
[0005] 低价的制备方法包括作为起始原料容易获得的二氟乙腈的氢化。其可以例如由二氟乙酰胺制备 (Swarts 等, Bulletin des Societes Chimiques Belges 1922, 31, 364-5, Grunewald 等, J. Med. Chem. 2006, 49 (10), 2939-2952)。Gilman 等 (JACS 1943, 65 (8), 1458-1460) 描述了采用 PtO₂ 对三氟乙腈进行催化氢化, 得到三氟乙胺盐酸盐。

[0006] 本发明人现已发现 Gilman 等描述的用于三氟乙腈的方法不适用于二氟乙腈的氢化。当在所描述的条件下进行二氟乙腈的氢化时, 仅能得到痕量的 2, 2- 二氟乙胺, 反而得到大量的更高烷基化的反应产物。

[0007] 此外, 发现在纯冰醋酸或甲苯中进行二氟乙腈的催化氢化能得到二氟乙胺, 但该转化是非选择性的, 且由于沸点低, 产物不能从反应混合物中分离出来。

[0008] 因此本发明的目的是提供以良好的收率将二氟乙腈选择性地转化为 2, 2- 二氟乙胺的方法。已发现式 (I) 的 2, 2- 二氟乙胺可以通过如下步骤得到: 在第一步中通过催化氢化首先将式 (II) 的二氟乙腈还原成式 (III) 的 N-(2, 2- 二氟乙基) 酰胺, 然后转化 N-(2, 2- 二氟乙基) 酰胺, 通过用酸处理从而得到 2, 2- 二氟乙胺。该反应可通过下面的反应路线进行说明, 其中 R¹ 可以如下文所定义。

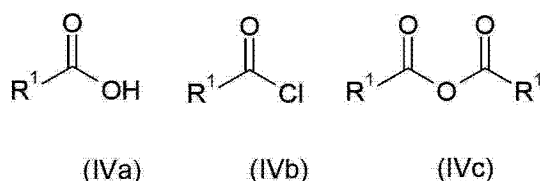
[0009]



[0010] 因此, 本发明涉及制备式 (I) 的 2, 2- 二氟乙胺的方法, 其包括以下反应步骤:

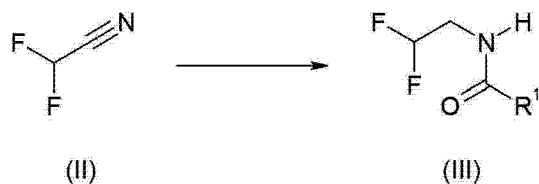
[0011] (a) 在通式 (IVa) 的有机酸、通式 (IVb) 的酰氯或通式 (IVc) 的酸酐或其混合物的存在下,

[0012]



[0013] 其中 R^1 如下文所定义, 优选在 CF_3COOH 、 CH_3COOH 、 CH_3COCl 、苯甲酰氯、乙酸酐、三甲基乙酸酐、叔丁基乙酸酐、三氟乙酸酐或苯甲酸酐或其混合物的存在下, 更优选在 CH_3COOH 、 CH_3COCl 或乙酸酐或其混合物的存在下, 将式 (II) 的二氟乙腈催化氢化为相应的式 (III) 的二氟乙酰胺

[0014]



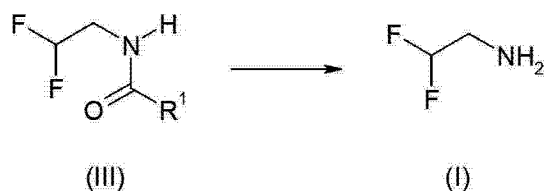
[0015] 其中

[0016] R^1 为 H、 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-12} -卤代烷基、芳基 (如苯基)、 C_{1-12} -烷基- C_{6-10} -芳基, 其中 R^1 优选为 H、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、苯基或苄基, 更优选为 H、甲基、叔丁基或苯基;

[0017] 以及

[0018] (b) 通过加入适于裂解二氟乙酰胺的酸, 将式 (III) 的二氟乙酰胺转化为式 (I) 的 2,2-二氟乙胺

[0019]



[0020] 本发明还涉及上述通式 (III) 的二氟乙酰胺中间体, 其通过本发明的方法获得。

[0021] 本发明步骤 (a) 中的催化氢化在催化剂的存在下发生, 包括向反应容器中引入氢气或通过使用甲酸或肼及其衍生物或盐在反应容器中原位生成氢气。

[0022] 本发明反应步骤 (a) 中的催化氢化所用的催化剂可为本领域技术人员已知适用于催化氢化的任何催化剂。有用的实例包括钯催化剂、铂催化剂、雷尼镍催化剂、林德拉 (Lindlar) 催化剂、钨催化剂和铑催化剂。除了这些非均相催化剂, 也有可能使用均相催化剂。合适的催化剂优选包含一种或多种元素周期表 8-10 族的金属, 尤其是选自铁、钨、钼、钴、铑、铱、镍、钯和铂中的一种或多种金属。金属可以以任何化学形式存在, 例如以元素、胶体、盐或氧化物形式, 与络合剂一起作为螯合物, 或作为合金, 在这种情况下, 合金还可以包括其它金属, 例如铝以及上面列出的金属。金属可以以被负载的形式存在, 即应用于任何载体 (support) 上, 优选无机载体。适当载体的实例为碳 (木炭或活性碳)、氧化铝、二氧化硅、二氧化锆或二氧化钛。根据本发明优选的催化剂包含一种或多种在无机载体上的元素周期表 8-10 族的金属。根据本发明特别优选的催化剂包括铂和 / 或钯, 并任选地应用到

无机载体上。这类催化剂为例如 PtO_2 、活性碳上的 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (派尔曼 (Pearlman) 催化剂)、雷尼镍和林德拉催化剂。

[0023] 在本发明的方法中,基于所用的二氟乙腈,所用的催化剂的浓度约 0.01wt% 至约 30wt%。优选地所用的催化剂的浓度约 0.1wt% 至约 12wt%,更优选地约 0.1wt% 至约 2wt%。

[0024] 在本发明方法的步骤 (a) 中,通常先在第一步 (i) 中加入二氟乙腈和催化剂,以及有机酸、酰氯、酸酐或其混合物,在第二步 (ii) 中引入氢或原位生成氢。步骤 (i) 和 (ii) 的顺序可以相反。也可以连续地或分批进行氢化。

[0025] 催化氢化可以在高压釜中在加压 (即高达约 200 巴) 下进行,或在氢气气氛中在标准大气压下进行。特别是在高反应温度下,在加压下可有助于操作。可以通过供应惰性气体如氮气或氩气实现 (额外的) 压力增加。本发明的氢化作用实施的压力范围优选为约 1 巴至约 100 巴,更优选压力范围为约 5 巴至约 25 巴。

[0026] 反应步骤 (a) 中存在的有机酸、酰氯或酸酐或其混合物可使形成的二氟乙胺从氢化过程中除去,而不是反应产生 $(\text{CF}_2\text{HCH}_2)_2\text{NH}$ 。

[0027] 反应步骤 (a) 中存在的有机酸、酰氯或酸酐的所需量,可由本领域技术人员通过常规试验以简单的方式基于二氟乙腈而确定。二氟乙腈与所用的有机酸、酰氯或酸酐或其混合物的摩尔比可以为例如约 0.5 ~ 10,或约 0.9 ~ 2。优选的比例为约 1 ~ 1.1。原则上可以使用更大量的有机酸、酰氯或酸酐或其混合物,但出于经济原因这是不利的。

[0028] 反应步骤 (a) 中氢化的优选反应温度为 -20°C ~ 100°C ,更优选的温度为 0°C ~ 40°C 。

[0029] 尽管较短或较长的反应时间没有不利影响,但氢化的反应时间通常为 30 分钟至 24 小时。

[0030] 在本发明的反应步骤 (b) 中,式 (III) 的酰胺与适当的酸反应得到 2,2-二氟胺。

[0031] 反应步骤 (a) 后,也可通过除去可能存在的催化剂和溶剂分离式 (III) 的酰胺,然后送至反应步骤 (b)。

[0032] 反应步骤 (b) 中可用的酸选自磷酸 (H_3PO_4)、硫酸 (H_2SO_4)、盐酸 (HCl)、氢溴酸 (HBr)、氢氟酸 (HF)、硫酸氢钾 (KHSO_4)、 CF_3COOH 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 CH_3COOH 和对甲苯磺酸。

[0033] 反应步骤 (b) 中裂解式 (III) 的二氟酰胺的优选反应温度范围为约 0°C 至约 100°C 。

[0034] 通常在溶剂 (稀释剂) 存在下实施本发明的方法是有利的。然而,催化氢化也可在无溶剂下进行。有利的溶剂使用量为在整个反应过程中使反应混合物保持有效地搅拌的量。有利地,基于所用的二氟乙腈,使用 1-50 倍量的溶剂,优选 2-40 倍量的溶剂,更优选 2-30 倍量的溶剂。

[0035] 实施本发明方法的有用溶剂包括在反应条件下为惰性的所有有机溶剂,所用溶剂的类型取决于反应方法的类型,尤其是取决于所用催化剂的类型和 / 或氢来源 (引入氢气或在原位产生氢气)。本发明的溶剂也可理解为是指纯溶剂的混合物。

[0036] 根据本发明,适合的溶剂特别为醚类,如乙基丙基醚、正丁基醚、苯甲醚、苯乙醚、环己基甲基醚、二甲基醚、二乙基醚、二甲基乙二醇、联苯醚、二丙基醚、二异丙基醚、二正丁基醚、二异丁基醚、二异戊基醚、乙二醇二甲基醚、异丙基乙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、

甲基四氢呋喃、二氧六环、二氯二乙基醚、以及环氧乙烷和 / 或环氧丙烷的聚醚 ; 脂肪族、环脂肪族或芳香族烃类, 如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷, 以及可能被氟和氯原子取代的工业级烃类, 如亚甲基氯化物、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、氟苯、氯苯或二氯苯 ; 例如, 具有沸点范围为 40℃ 至 250℃ 的组分的 石油溶剂 (white spirits)、伞花烃、沸点范围为 70℃ 至 190℃ 的石油馏分、环己烷、甲基环己烷、石油醚、轻石油 (ligroin)、辛烷、苯、甲苯、氯苯、溴苯、二甲苯 ; 酯类如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯及碳酸二甲酯、碳酸二丁酯或碳酸乙烯酯。有机酸如甲酸或乙酸。本发明的溶剂也可能是水。在反应步骤 (a) 中, 反应中存在的有机酸、酰氯或酸酐或其混合物也可用作溶剂。

[0037] 根据本发明, 反应步骤 (a) 中的溶剂优选甲苯、四氢呋喃、甲基四氢呋喃或其混合物。

[0038] 在反应步骤 (b) 中, 优选将水作为本发明的溶剂。

[0039] 通过游离胺或通过其盐可有效进行后处理和纯化。在本发明的方法之后, 当 2, 2- 二氟乙胺以游离形式存在时, 必要时可通过蒸馏对其进行纯化。当 2, 2- 二氟乙胺作为盐存在时, 必要时其可优选通过结晶进行纯化。优选的盐为例如硫酸盐、盐酸盐或乙酸盐。

[0040] 2, 2- 二氟乙胺的水溶性盐一般通过从水溶液中提取纯化。通过将相应的盐与有机或无机碱 (如 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 或 NaOH) 反应, 释放出游离的 2, 2- 二氟乙胺。随后, 二氟乙胺直接从水溶液中蒸馏出来, 或被萃取到有机溶剂中。

[0041] 将通过以下实施例详细说明本发明, 但这些实施例不应解释为对本发明的限制。

[0042] 制备实施例:

[0043] N-(2, 2- 二氟乙基) 乙酰胺的合成

[0044] 将 20g (0. 259mol) 二氟乙腈和 26. 5g (0. 259mol) 乙酸酐溶于 242ml 四氢呋喃, 在 50 巴的氢气下用在活性碳上的 0. 66g (0. 31mmol) 钯 (5% Pd) 进行氢化, 直到压力恒定。冷却高压釜, 使反应温度不会升高至高于 20℃。通过硅藻土过滤反应混合物。除去溶剂后得到 34. 9g (GC-MS 纯度 75. 5%) N-(2, 2- 二氟乙基) 乙酰胺。

[0045] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 8. 24 (1H, sb, NH), 5. 98 (1H, dt, $^3J_{\text{HF}} = 60\text{Hz}$; $^3J_{\text{HH}} = 3. 9\text{Hz}$), 3. 56-3. 49 (2H, m), 1. 87 (3H, s)。

[0046] ^{13}C NMR (600MHz, d_6 -THF) : 171. 7 (CO), 115. 3 (CHF_2), 42. 5 (CH_2), 22. 3 (CH_3)。

[0047] ^{19}F NMR (376MHz, D_2O , CFCl_3 内标) : -121. 3 (dt, $^2J_{\text{FH}} = 56. 1\text{Hz}$; $^3J_{\text{FH}} = 16. 1\text{Hz}$)。

[0048] 2, 2- 二氟乙胺盐酸盐的合成

[0049] 先将 10g (81. 23mmol) N-(2, 2- 二氟乙基) 乙酰胺加入到 16g 水中, 与 18. 5g (162. 5mmol, 32%) 盐酸混合。在 90℃ 下搅拌反应混合物 1 小时, 冷却至室温, 然后除去溶剂。残留物与甲苯共沸。得到 8. 70g 2, 2- 二氟乙胺盐酸盐 (基于 N-(2, 2- 二氟乙基) 乙酰胺的收率为 91. 1%)。

[0050] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : 6. 31 (1H, dt, $^3J_{\text{HF}} = 53. 34\text{Hz}$; $^3J_{\text{HH}} = 2. 6\text{Hz}$), 3. 52 (2H, dt, $^3J_{\text{HF}} = 16. 32\text{Hz}$; $^3J_{\text{HH}} = 2. 6\text{Hz}$)。