

(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
16. Juni 2011 (16.06.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/069994 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 209/48 (2006.01) C07C 211/15 (2006.01)
C07C 233/13 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/069036

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Dezember 2010 (07.12.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

09178860.4 11. Dezember 2009 (11.12.2009) EP
61/286,607 15. Dezember 2009 (15.12.2009) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER CROPSCIENCE AG** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LUI, Norbert**
[DE/DE]; Am Geus Garten 2, 51519 Odenthal (DE). **AN-**
TONS, Stefan [DE/DE]; Schwalbenweg 3, 51373 Lever-
kusen (DE). **MORADI, Wahed, Ahmed** [DE/DE]; Ma-
ria-Merian-Str. 7, 40789 Monheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER CROPSCIENCE**
AG; Business Planning and Administration, Law and Pa-
tents, Patents and Licensing, Alfred-Nobel-Str. 50, Bui-
ding 6100, 40789 Monheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

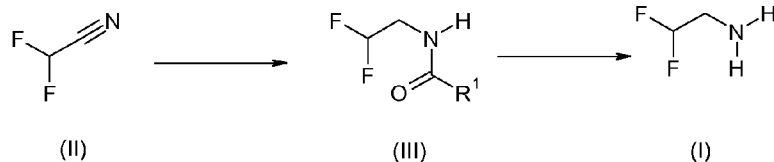
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderun-
gen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 2,2-DIFLUOROETHYLAMINE AND SALTS THEREOF, STARTING WITH
DIFLUOROACETONE NITRILE

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2,2-DIFLUORETHYLAMIN SOWIE SEINER SALZE AUS-
GEHEND VON DIFLUORACETONITRIL



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 2,2-difluoroethylamine of formula (I) and salts thereof, such as
sulfates, hydrochlorides, or acetates, starting from difluoroacetone nitrile.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,2-Difluorethylamin der Formel
(I) sowie seinen Salzen wie beispielsweise Sulfate, Hydrochloride oder Acetate, das von Difluoracetonitril ausgeht.

WO 2011/069994 A1

Verfahren zur Herstellung von 2,2-Difluorethylamin sowie seiner Salze ausgehend von Difluoracetonitril

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,2-Difluorethylamin der Formel (I) sowie seinen Salzen wie beispielsweise Sulfate, Hydrochloride oder Acetate, das von Difluoracetonitril ausgeht.

2,2-Difluorethylamine und seine Salze sind wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von Wirkstoffen, insbesondere agrochemischen Wirkstoffen. Es sind verschiedene Herstellungsmethoden für 2,2-Difluorethylamin bekannt.

Donetti et al. (*J. Med. Chem.* 1989, 32, 957-961) beschreiben beispielsweise die Synthese von 2,2-Difluorethylamin-Hydrochlorid ausgehend von 2,2-Difluoracetamid, in der das entsprechende Amid mit einer Diboran-Lösung in Tetrahydrofuran (THF) reduziert wird. Kluger et al. beschreiben in *JACS* 1982, 104, 10, 2891-2897 die Reduktion von 2,2-Difluoracetamid mit Natriumboratan und Bortrifluoridetherat zum 2,2-Difluorethylamin.

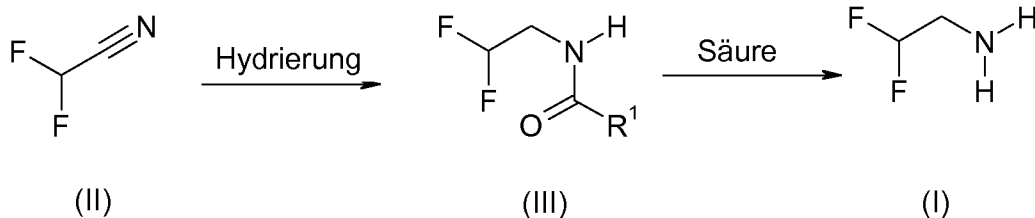
Die geringe Ausbeute und der Einsatz von teuren und gefährlichen Chemikalien wie z.B. Natriumboratan/BF₃ oder Diboran verhindern, dass die Verfahren nach Donetti et al. und Kluger et al. für die großtechnische Herstellung von 2,2-Difluorethylamin geeignet sind. Alle diese Verfahren sind unwirtschaftlich und die großtechnische Realisierung ist mit hohen Kosten verbunden.

Ein kostengünstiges Herstellungsverfahren besteht in der Hydrierung von Difluoracetonitril, welches als Ausgangsstoff leicht verfügbar ist. Es lässt sich beispielsweise aus Difluoracetamid herstellen (Swarts et al., *Bulletin des Societes Chimiques Belges* 1922, 31, 364-5), Grunewald et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49 (10), 2939-2952). Die katalytische Hydrierung von Trifluoracetonitril unter Verwendung von PtO₂ ist von Gilman et al. (*JACS* 1943, 65 (8), 1458 – 1460) beschrieben, wobei Trifluorethylamin-Hydrochlorid erhalten wird.

Die Erfinder haben nun festgestellt, dass das von Gilman et al. für Trifluoracetonitril beschriebene Verfahren sich nicht für die Hydrierung von Difluoracetonitril eignet. Führt man die Hydrierung von Difluoracetonitril unter den beschriebenen Bedingungen durch, so wird 2,2-Difluorethylamin nur in Spuren erhalten, während ansonsten eine Vielzahl höheralkylierte Reaktionsprodukte erhalten werden.

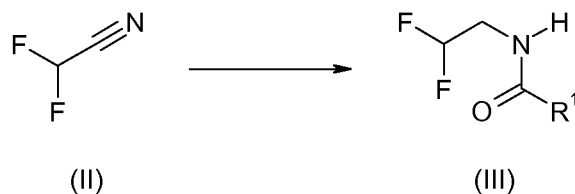
Des Weiteren wurde festgestellt, dass man bei der katalytischen Hydrierung von Difluoracetonitril in reinem Eisessig oder in Toluol zwar Difluorethylamin erhält, allerdings waren die Umsetzungen nicht selektiv und das Produkt konnte aufgrund des niedrigen Siedepunktes aus der Reaktionsmischung nicht isoliert werden .

Es stellt sich daher die Aufgabe, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem Difluoracetonitril zu 2,2-Difluorethylamin selektiv und in guten Ausbeuten umgesetzt werden kann. Es wurde nun gefunden, dass man 2,2-Difluorethylamin der Formel (I) erhalten kann, indem man zunächst Difluoracetonitril der Formel (II) in einem ersten Schritt durch katalytische Hydrierung zum N(2,2-Difluorethyl)amid der Formel (III) reduziert und anschließend das so erhaltene N(2,2-Difluorethyl)amid durch Behandlung mit Säure zum 2,2-Difluorethylamin umsetzt. Die Reaktion ist im nachfolgenden Reaktionsschema dargestellt, wobei R^1 die weiter unten genannten Bedeutungen haben kann.



Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von 2,2-Difluorethylamin der Formel (I) umfassend die folgenden Reaktionsschritte

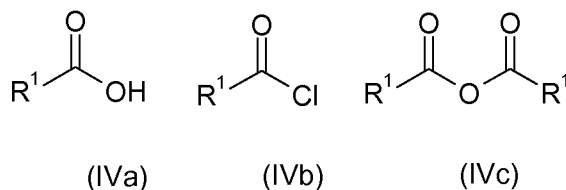
(a) katalytische Hydrierung von Difluoracetonitril der Formel (II) zum entsprechenden Amid der Formel (III)



wobei

R^1 für H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{1-12} -Haloalkyl, Aryl (z.B. Phenyl), C_{1-12} -Alkyl- C_{6-10} -aryl steht, R^1 steht bevorzugt für H, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl,- und t-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 1,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, n-Heptyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, Phenyl oder Benzyl, besonders bevorzugt für H, Methyl, t-Butyl oder Phenyl.

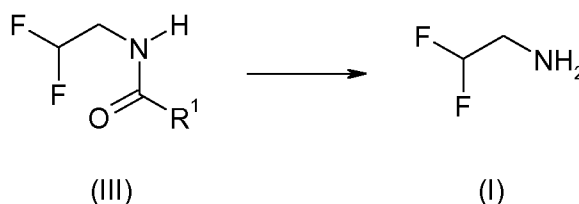
in Gegenwart einer organischen Säure der allgemeinen Formel (IVa), eines Säurechlorids der allgemeinen Formel (IVb) oder Säureanhydrids der allgemeinen Formel (IVc)



oder Mischungen davon, wobei R^1 die vorgenannte Bedeutung hat, bevorzugt in Gegenwart von CF_3COOH , CH_3COOH , CH_3COCl , Benzoylchlorid, Essigsäureanhydrid, Pivaloylsäureanhydrid, t-Butylessigsäureanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid oder Benzoylanhydrid oder Mischungen davon,

besonders bevorzugt in Gegenwart von CH_3COOH , CH_3COCl oder Essigsäureanhydrid oder Mischungen davon; und

(b) Umsetzung des Difluorethylamids der Formel (III) zu 2,2-Difluorethylamin der Formel (I) durch Zugabe einer Säure, die geeignet ist, das Difluorethylamid zu spalten



Die Erfindung betrifft weiterhin die durch das erfindungsgemäße Verfahren gewonnene Difluorethylamid-Zwischenstufe der allgemeinen Formel (III) wie oben definiert.

Die erfindungsgemäße katalytische Hydrierung im Schritt (a) findet in Gegenwart eines Katalysators statt, wobei gasförmiger Wasserstoff in das Reaktionsgefäß eingeleitet oder im Reaktionsgefäß *in situ* durch die Verwendung von Ameisensäure oder Hydrazin sowie deren Derivate oder Salze davon, erzeugt wird.

Für die erfindungsgemäße katalytische Hydrierung im Reaktionsschritt (a) kann als Katalysator jeder dem Fachmann bekannte, zur katalytischen Hydrierung geeignete Katalysator verwendet werden. In Frage kommen beispielsweise Palladiumkatalysatoren, Platinkatalysatoren, Raney-Nickel-Katalysatoren, Lindlar-Katalysatoren, Ruthenium- und Rhodiumkatalysatoren. Neben diesen heterogenen Katalysatoren können auch homogene Katalysatoren verwendet werden. Geeignete Katalysatoren enthalten bevorzugt ein oder mehrere Metalle der Gruppen 8 – 10 des Periodensystems, insbesondere ein oder mehrere Metalle ausgewählt unter Eisen, Ruthenium, Osmium, Kobalt, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium und Platin. Die Metalle können in jedweder chemischen Form vorliegen, z.B. elementar, kolloidal, als Salze oder Oxide, zusammen mit Komplexbildner als Chelate, oder als Legierungen, wobei die Legierungen neben den oben angeführten Metalle auch andere Metalle, wie beispielsweise Aluminium beinhalten können. Die Metalle können in geträgerter Form, d.h. auf einen beliebigen, vorzugsweise anorganischen, Träger aufgebracht, vorliegen. Als Träger eignen sich beispielsweise Kohlenstoff (Kohle oder Aktivkohle), Aluminiumoxid, Siliciumdioxid, Zirkondioxid oder Titandioxid. Erfindungsgemäß bevorzugte Katalysatoren enthalten ein oder mehrere Metalle der Gruppen 8 – 10 des Periodensystems auf einem anorganischen Träger. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Katalysatoren, die Platin und/oder Palladium beinhalten und gegebenenfalls auf einem anorganischen Träger aufgebracht sind. Solche Katalysatoren sind beispielsweise PtO_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Aktivkohle (Pearlman Katalysator), Raney-Nickel, und Lindlar-Katalysatoren.

Im erfindungsgemäßen Verfahren wird der Katalysator, bezogen auf das eingesetzte Difluoracetonitril, in einer Konzentration von etwa 0,01 bis etwa 30 Gew.-% verwendet. Bevorzugt wird der Katalysator in

einer Konzentration von etwa 0,1 bis etwa 12 Gew.-% verwendet, besonders bevorzugt von etwa 0,1 bis etwa 2 Gew.-%.

In Schritt (a) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird gewöhnlicherweise in einem ersten Schritt (i) Difluoracetonitril und der Katalysator mit der organischen Säure, Säurechlorid, Säureanhydrid oder
5 Mischungen davon vorgelegt und in einem zweiten Schritt (ii) Wasserstoff eingeleitet oder *in situ* erzeugt. Die Umkehrung der Schritte (i) und (ii) ist möglich. Auch kann kontinuierlich oder diskontinuierlich (schub- bzw. batchweise) hydriert werden.

Die katalytische Hydrierung kann unter Überdruck (d.h. bis zu etwa 200 bar) in einem Autoklaven oder bei Normaldruck in einer Wasserstoffgasatmosphäre durchgeführt werden. Insbesondere bei hohen
10 Reaktionstemperaturen kann es hilfreich sein, bei erhöhtem Druck zu arbeiten. Die (zusätzliche) Druckerhöhung kann durch Zuleiten eines Inertgases, wie Stickstoff oder Argon, bewirkt werden. Die erfindungsgemäße Hydrierung erfolgt bevorzugt bei einem Druck im Bereich von etwa 1 bis etwa 100 bar, besonders bevorzugt bei einem Druck im Bereich von etwa 5 bis etwa 25 bar.

Die im Reaktionsschritt (a) vorhandene organische Säure, Säurechlorid oder Säureanhydrid oder
15 Mischungen davon führen dazu, dass das gebildete Difluorethylamin dem Hydrierprozess entzogen wird und nicht zum $(\text{CF}_2\text{HCH}_2)_2\text{NH}$ abreagiert.

Die notwendige Menge der im Reaktionsschritt (a) bezogen auf Difluoracetonitril vorhandene organische Säure, Säurechlorid oder Säureanhydrid kann vom Fachmann einfach durch Routineversuche ermittelt werden. Das molare Verhältnis von Difluoracetonitril zur eingesetzten organischen Säure,
20 Säurechlorid oder Säureanhydrid oder Mischungen davon kann beispielsweise etwa 0,5 bis 10, oder etwa 0,9 bis 2 betragen. Ein Verhältnis von etwa 1 bis 1,1 ist bevorzugt. Der Einsatz größerer Mengen an organischer Säure, Säurechlorid oder Säureanhydrid oder Mischungen davon ist grundsätzlich möglich, ist aber aus wirtschaftlichen Gründen nachteilig.

Bevorzugte Reaktionstemperaturen für die Hydrierung im Reaktionsschritt (a) reichen von -20 °C bis
25 100 °C, wobei Temperaturen von 0 °C bis 40 °C bevorzugt sind.

Die Reaktionsdauer der Hydrierung beträgt im Allgemeinen 30 Minuten bis 24 Stunden, wobei kürzere oder längere Reaktionszeiten sich nicht nachteilig auswirken.

Im erfindungsgemäßen Reaktionsschritt (b) wird das Amid der Formel (III) mit einer geeigneten Säure zum 2,2-Difluoramin umgesetzt.

30 Nach Reaktionsschritt (a) kann das Amid der Formel (III) auch durch Entfernen des Katalysators und des Lösungsmittels, sofern vorhanden, isoliert und Reaktionsschritt (b) zugeführt werden.

Die im Reaktionsschritt (b) verwendbaren Säuren sind ausgewählt unter Phosphorsäure (H_3PO_4), Schwefelsäure (H_2SO_4), Salzsäure (HCl), Bromwasserstoffsäure (HBr), Flusssäure (HF), Kaliumhydrogensulfat (KHSO_4), CF_3COOH , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, CH_3COOH , und p-Tolylsulfonsäure.

5 Bevorzugte Reaktionstemperaturen für die Spaltung des Difluoramids der Formel (III) im Reaktionsschritt (b) reichen von etwa 0 °C bis etwa 100 °C.

Es ist im Allgemeinen vorteilhaft, das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart von Lösungsmitteln (Verdünnungsmitteln) durchzuführen. Die katalytische Hydrierung kann jedoch auch ohne ein Lösungsmittel durchgeführt werden. Lösungsmittel werden vorteilhafterweise in einer solchen Menge eingesetzt, dass das Reaktionsgemisch während des ganzen Verfahrens gut rührbar bleibt.

10 Vorteilhafterweise wird, bezogen auf das eingesetzte Difluoracetonitril, die 1 bis 50-fache Lösungsmittelmenge, bevorzugt die 2 bis 40-fache Lösungsmittelmenge, besonders bevorzugt die 2 bis 30-fache Lösungsmittelmenge verwendet.

Als Lösungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen alle unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei die Art des verwendeten

15 Lösungsmittels von der Art der Reaktionsdurchführung, insbesondere von der Art des verwendeten Katalysators und/oder der Wasserstoffquelle (Einleiten von gasförmigen Wasserstoff oder *in situ* Erzeugung) abhängt. Unter Lösungsmittel werden erfindungsgemäß auch Gemische reiner Lösungsmittel verstanden.

Erfindungsgemäß geeignete Lösungsmittel sind insbesondere Ether, wie Ethylpropylether, n-Butylether,

20 Anisol, Phenetol, Cyclohexylmethylether, Dimethylether, Diethylether, Dimethylglycol Diphenylether, Dipropylether, Diisopropylether, Di-n-butylether, Diisobutylether, Diisoamylether, Ethylenglycoldimethylether, Isopropylethylether, Methyl-tert-butylether, Tetrahydrofuran, Methyl-Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlordiethylether und Polyether des Ethylenoxids und/oder Propylenoxids; aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan, Octan,

25 Nonan und technische Kohlenwasserstoffe welche durch Fluor- und Chloratome substituiert sein können, wie Methylenchlorid, Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff, Fluorbenzol, Chlorbenzol oder Dichlorbenzol; beispielsweise sogenannte White Spirits mit Komponenten mit Siedepunkten im Bereich beispielsweise von 40 °C bis 250 °C, Cymol, Benzinfraktionen innerhalb eines Siedeinteralles von 70 °C bis 190 °C, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Petroether, Ligroin, Octan,

30 Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Brombenzol, Xylol; Ester wie Methyl-, Ethyl-, Butyl-, Isobutylacetat, sowie Dimethyl-, Dibutyl- oder Ethylencarbonat. Organische Säuren, wie Ameisensäure oder Essigsäure. Als erfindungsgemäßes Lösungsmittel kann auch Wasser verwendet werden. Im Reaktionsschritt (a) kann auch die in der Reaktion vorhandene organische Säure, das Säurechlorid oder Anhydrid sowie Mischungen davon als Lösungsmittel verwendet werden.

Erfindungsgemäß bevorzugte Lösungsmittel sind im Reaktionsschritt (a) Toluol, Tetrahydrofuran, Methyl-Tetrahydrofuran oder Mischungen davon.

Im Reaktionsschritt (b) ist Wasser als erfindungsgemäßes Lösungsmittel bevorzugt.

Die Aufarbeitung und Reinigung kann über das freie Amin oder über dessen Salze erfolgen. Liegt nach
5 dem erfindungsgemäßen Verfahren das 2,2-Difluorethylamin frei vor, so wird es, wenn nötig, durch Destillation gereinigt. Liegt 2,2-Difluorethylamin als Salz vor, dann erfolgt die Reinigung, wenn nötig, bevorzugt durch Kristallisation. Bevorzugte Salze sind zum Beispiel Sulfate, Hydrochloride oder Acetate.

Wasserlösliche Salze von 2,2-Difluorethylamin werden im Allgemeinen durch Extraktion aus einer
10 wässrigen Lösung gereinigt. Das freie 2,2-Difluorethylamin wird durch Umsetzen des entsprechenden Salzes mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. NaHCO_3 , Na_2CO_3 oder NaOH) freigesetzt. Anschließend wird das Difluorethylamin direkt aus der wässrigen Lösung abdestilliert oder in ein organisches Lösungsmittel extrahiert.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, wobei die
15 Beispiele nicht in die Erfindung einschränkender Weise zu interpretieren sind.

Herstellungsbeispiele:

Synthese von N-(2,2-Difluorethyl)acetamid

20 g (0,259 mol) Difluoracetonitril und 26,5 g (0,259 mol) Essigsäureanhydrid werden in 242 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 0,66 g (0,31 mmol) Palladium auf Aktivkohle (5% Pd) mit 50 bar
20 Wasserstoff bis zur Druckkonstanz hydriert. Der Autoklav wird gekühlt, sodass die Reaktionstemperatur nicht über 20 °C steigt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 34,9 g (75,5% GC-MS-Reinheit) N-(2,2-Difluorethyl)acetamid.

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,24 (1H, sb, NH), 5,98 (1H, dt, $^3J_{\text{HF}} = 60$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 3,9$ Hz), 3,56-
25 3,49 (2H, m), 1,87 (3H, s).

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

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

Synthese von 2,2-Difluorethylaminhydrochlorid

10 g (81,23 mmol) N-(2,2-Difluorethyl)acetamid werden in 16 g Wasser vorgelegt und mit 18,5 g
30 (162,5 mmol, 32%ig) Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei 90 °C gerührt,

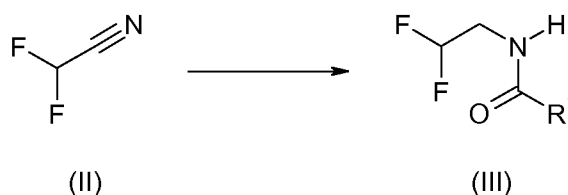
auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit Toluol azeotropiert. Man erhält 8,70 g 2,2-Difluorethylaminhydrochlorid (91,1 % Ausbeute bezogen auf N-(2,2-Difluorethyl)acetamid).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): 6,31 (1H, dt, ³J_{HF} = 53,34 Hz; ³J_{HH} = 2,6 Hz), 3,52 (2H, dt, ³J_{HF} = 16,32 Hz;
5 ³J_{HH} = 2,6 Hz).

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2,2-Difluorethylamin der Formel (I), umfassend die folgenden Reaktionsschritte

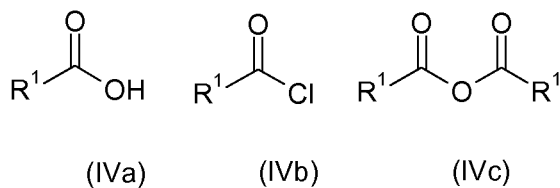
(a) katalytische Hydrierung von Difluoracetonitril der Formel (II) zum Difluorethylamid der Formel (III)



wobei

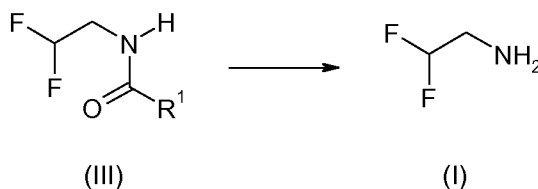
R^1 für H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{1-12} -Haloalkyl, Aryl, C_{1-12} -Alkyl- C_{6-10} -aryl steht,

in Gegenwart einer organischen Säure der allgemeinen Formel (IVa), eines Säurechlorids der allgemeinen Formel (IVb) oder Säureanhydrids der allgemeinen Formel (IVc) oder Mischungen davon



wobei R^1 die vorgenannte Bedeutung hat; und

(b) Umsetzung des Difluorethylamids der Formel (III) zu 2,2-Difluorethylamin durch Zugabe einer Säure, die geeignet ist, das Difluorethylamid zu spalten



2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei R^1 für H, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, - und t-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 1,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, n-Heptyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, Phenyl oder Benzyl steht.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die im Reaktionsschritt (a) vorhandene Säure in einem molaren Verhältnis von Difluoracetonitril zur Säure von 0,5 bis 10 vorliegt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verfahrensschritte (a) und (b) ohne Isolierung von Difluorethylamid der Formel (III) durchgeführt werden.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der in der katalytischen Hydrierung des Reaktionsschrittes (a) eingesetzte Katalysator Palladium, Platin, Raney-Nickel oder Rhodium enthält.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei bei katalytischer Hydrierung gasförmiger Wasserstoff in das Reaktionsgefäß eingeleitet oder *in situ* erzeugt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die im Reaktionsschritt (b) zuzugebende Säure, die geeignet ist, das Difluorethylamid zu spalten, ausgewählt ist unter H_3PO_4 , H_2SO_4 , HCl , HBr , HF , KHSO_4 , CF_3COOH , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, CH_3COOH und p-Tolylsulfonsäure.
8. Difluorethylamid der Formel (III) zur Verwendung in dem Verfahren wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert



(III)

worin

R^1 für H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{1-12} -Haloalkyl, C_{1-12} -Alkyl- C_{6-10} -aryl steht,

9. Difluorethylamid der Formel (III) gemäß Anspruch 8, worin
- 15 R^1 für H, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl-, und t-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 1,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, n-Heptyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, oder Benzyl steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/069036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C209/48 C07C233/13 C07C211/15
ADD.

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

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WODZINSKA J ET AL: "pKa-dependent formation of amides in water from an acyl phosphate monoester and amines", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 20080620 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY US, vol. 73, no. 12, 20 June 2008 (2008-06-20), pages 4753-4754, XP002573226, Scheme 1;table 1</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	8,9



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

31 March 2011

Date of mailing of the international search report

07/04/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Scheid, Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/069036

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DONETTI A ET AL: "N-(fluoroethyl)(imidazolylphenyl)formamides. The issue of the active species of mifentidine.", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY MAY 1989, vol. 32, no. 5, May 1989 (1989-05), pages 957-961, XP002573225, ISSN: 0022-2623 cited in the application page 960, column 1, line 25 - line 35 -----	1-9
A	KLUGER R ET AL: "Carboxylic acid participation in amide hydrolysis. Evidence that separation of a nonbonded complex can be rate determining", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, NEW YORK, USA, vol. 104, no. 10, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 2891-2897, XP002504652, ISSN: 0002-7863 cited in the application page 2892, column 1, line 28 - line 35 -----	1-9
A	DICKEY ET AL: "Fluorinated Aminoanthraquinone dyes", INDUSTRIAL AND ENGINEERING CHEMISTRY,, vol. 48, no. 2, 1 January 1956 (1956-01-01), pages 209-213, XP002559402, page 211, column 2, line 41 - page 212, column 1, line 9 -----	1-9
A	US 4 030 994 A (KOLLONITSCH JANOS) 21 June 1977 (1977-06-21) example 28 -----	1-9
A	GRUNEWALD G L ET AL: "Application of the Goldilocks effect to the design of potent and selective inhibitors of phenylethanolamine N-methyltransferase: balancing P _{ka} and steric effects in the optimization of 3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline inhibitors by beta-fluorination", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 49, no. 10, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 2939-2952, XP002487200, Scheme 1; page 2941 page 2946, column 1, line 7 - line 16 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/069036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4030994	A	21-06-1977	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/069036

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07C209/48 C07C233/13 C07C211/15
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07C

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, COMPENDEX

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WODZINSKA J ET AL: "pKa-dependent formation of amides in water from an acyl phosphate monoester and amines", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 20080620 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY US, Bd. 73, Nr. 12, 20. Juni 2008 (2008-06-20), Seiten 4753-4754, XP002573226, Scheme 1;Tabelle 1</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	8,9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ 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

31. März 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/04/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scheid, Günther

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DONETTI A ET AL: "N-(fluoroethyl)(imidazolylphenyl)formamides. The issue of the active species of mifentidine.", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY MAY 1989, Bd. 32, Nr. 5, Mai 1989 (1989-05), Seiten 957-961, XP002573225, ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt Seite 960, Spalte 1, Zeile 25 - Zeile 35</p> <p>-----</p>	1-9
A	<p>KLUGER R ET AL: "Carboxylic acid participation in amide hydrolysis. Evidence that separation of a nonbonded complex can be rate determining", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, NEW YORK, USA, Bd. 104, Nr. 10, 1. Januar 1982 (1982-01-01), Seiten 2891-2897, XP002504652, ISSN: 0002-7863 in der Anmeldung erwähnt Seite 2892, Spalte 1, Zeile 28 - Zeile 35</p> <p>-----</p>	1-9
A	<p>DICKEY ET AL: "Fluorinated Aminoanthraquinone dyes", INDUSTRIAL AND ENGINEERING CHEMISTRY,, Bd. 48, Nr. 2, 1. Januar 1956 (1956-01-01), Seiten 209-213, XP002559402, Seite 211, Spalte 2, Zeile 41 - Seite 212, Spalte 1, Zeile 9</p> <p>-----</p>	1-9
A	<p>US 4 030 994 A (KOLLONITSCH JANOS) 21. Juni 1977 (1977-06-21) Beispiel 28</p> <p>-----</p>	1-9
A	<p>GRUNEWALD G L ET AL: "Application of the Goldilocks effect to the design of potent and selective inhibitors of phenylethanolamine N-methyltransferase: balancing P_{ka} and steric effects in the optimization of 3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline inhibitors by beta-fluorination", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, Bd. 49, Nr. 10, 1. Januar 2006 (2006-01-01), Seiten 2939-2952, XP002487200, Scheme 1; Seite 2941 Seite 2946, Spalte 1, Zeile 7 - Zeile 16</p> <p>-----</p>	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/069036

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der
Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

US 4030994 A 21-06-1977 KEINE
