

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96135695

※ 申請日期： 96.9.26

※IPC 分類：C07C 209/36 (2006.01)

C07C 211/61 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於製備胺類的方法

Process for the preparation amines

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

先正達合夥公司

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

代表人：(中文/英文)

1. 喬瑟琳 塞若尼 / CERONI, JOCELYNE

2. 寇尼里亞 史基勒 / SCHILLER, CORNELIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士，4058 巴賽爾城，黑森林大道 215 號

Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland

國 籍：(中文/英文)

瑞士 / Switzerland

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 哈洛 沃特 / WALTER, HARALD

2. 漢斯 圖柏勒 / TOBLER, HANS

3. 芬尼 喬丹諾 / GIORDANO, FANNY

4. 馬汀 傑勒 / ZELLER, MARTIN

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 / Germany
2. 瑞士 / Switzerland
3. 法國 / France
4. 瑞士 / Switzerland

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

瑞士專利 、 2006.09.28 、 1545/06

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

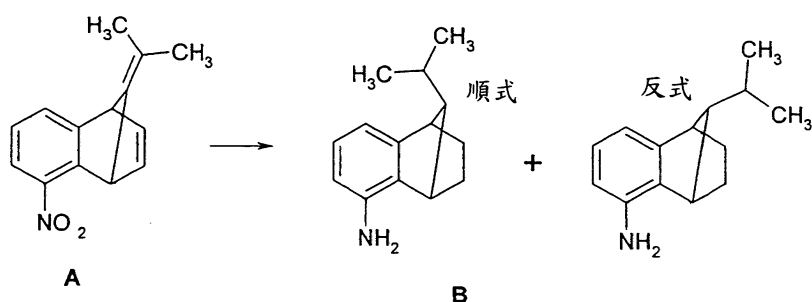
本發明係關於用於製備富含順式的 5-胺基-6-異丙基-苯並原冰片烯之方法。

【先前技術】

富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯是一種重要的中間產物，其可用於製備富含順式的 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(9-異丙基-苯並原冰片烯-5-基)鹽胺。此富含順式的鹽胺是一種殺菌劑，其描述於 WO 04/35589 和 WO 06/37632。

WO 06/37632 描述一種用於製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之方法，其使用不飽和的硝基化合物異亞丙基-5-硝基-苯並原冰片二烯作為直接先質(請參考圖解 1)：

流程圖 1：



根據 WO 06/37632，異亞丙基-5-硝基-苯並原冰片二烯(A)(其製備方式係描述於相同文件中)可以在標準條件下被催化還原成所欲的胺(B)。所提及之用於此還原反應之適當的觸媒是 Rh/C、Rh/Al₂O₃、Rh₂O₃、Pt/C、PtO₂、Pd/C、

Ir(COD)Py(Pcy)和 Ra/Ni。根據 WO 06/37632，觸媒之選擇對於所得胺的順式 / 反式比例有決定性的影響。觸媒，Rh/C、Rh/Al₂O₃、Rh₂O₃、Pt/C 和 Pt₂O 得到富含順式的胺類。例如，使用 Rh/C 作為觸媒和四氫呋喃作為溶劑，得到順式 / 反式比例為 9:1(請參考 WO 06/37632 第 41 頁的實例 H3 和 H4)。根據 WO 06/37632 所述者，觸媒 Pd/C、Ir(COD)Py(Pcy)和 Ra/Ni 得到富含反式的胺類。因此，使用 Pd/C 作為觸媒並使用相同溶劑(四氫呋喃)，於常壓下得到順式 / 反式比例為 3 : 7。

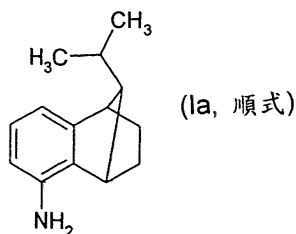
由於銠和鉑觸媒的高成本，使用這些觸媒之方法不適合用於製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯，特別是不適合殺菌劑的大規模產製。

【發明內容】

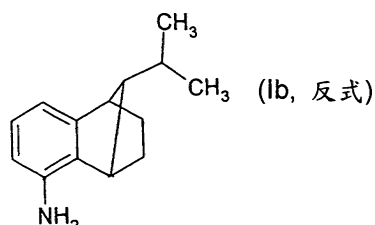
據此，本發明的目的是提供一種用於製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之方法，該方法使得以成本有效的方式，製備具有高產率極高品質之該化合物成為可能。

令人驚訝地，已發現藉由選擇特別的壓力範圍及選擇特別的溫度範圍，鈀觸媒將具有誘導順式的性質。

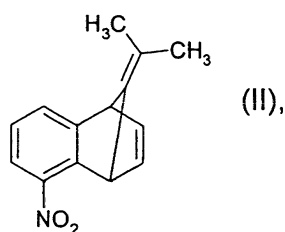
因此，本發明係關於提供一種用於製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之方法，其中式 Ia 化合物(順式)



與式 Ib 化合物(反式)



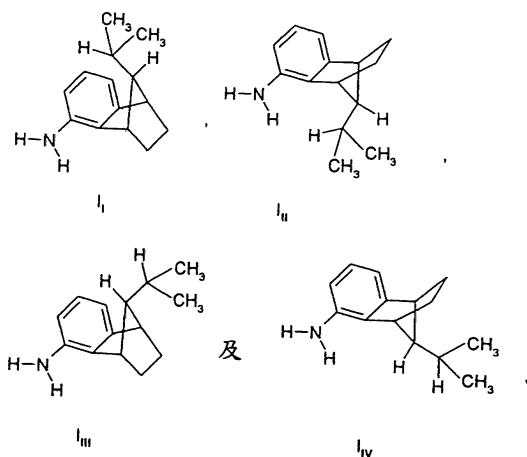
之比例是從 70 : 30 至 99 : 1，該方法包含使式 II 化合物



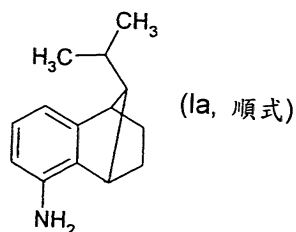
在壓力槽中與氫氣在鈀觸媒和溶劑存在時，於壓力至少 2 巴且從 0°C 至 45°C 之溫度下反應，以形成富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯。

【實施方式】

5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯是一種對掌分子且可為四種立體異構形式。這些形式為式 I_I、I_{II}、I_{III} 和 I_{IV} 所示之鏡像異構物：

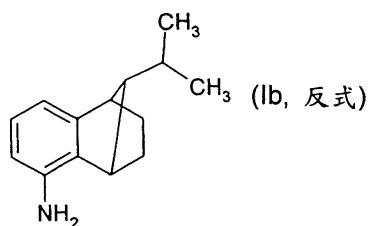


本發明之上下文中，式 Ia 化合物(順式)



是指式 I_I 化合物；式 I_{II} 化合物；或式 I_I 化合物和式 I_{II} 化合物之任何比例的混合物。在本發明之上下文中，較佳地，式 Ia 化合物(順式)是指式 I_I 化合物和式 I_{II} 化合物的消旋混合物。

在本發明之上下文中，式 Ib 化合物(反式)



是指式 I_{III} 化合物；式 I_{IV} 化合物；或式 I_{III} 化合物和式 I_{IV} 化合物之任何比例的混合物。在本發明之上下文中，較佳地，式 Ib 化合物(反式)是指式 I_{III} 化合物和式 I_{IV} 化合物的消旋混合物。

在本發明之上下文中，兩種鏡像異構物之"消旋化合物"是指兩種鏡像異構物之比例實質上等於 1:1 的混合物。

根據本發明之方法特別適合用於富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之製備，其中式 Ia 化合物(順式)與式 Ib 化合物(反式)之比例是從 80:20 至 99:1，特佳是從 85:15 至 99:1。

在進一步的具體實例中，根據本發明之方法特別適合

用於製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯，其中式 Ia 化合物(順式)與式 Ib 化合物(反式)之比例是從 70：30 至 90：10，特別佳是從 80：20 至 90：10，且非常佳是從 85：15 至 90：10。

根據本發明之反應是於壓力槽(如，高壓釜)中進行。

例如，氫氣被供給入已有鈀觸媒或其先質存在的反應混合物中，直到達到所欲壓力；此外，於整個反應期間內，維持所欲壓力。用於此目的，在整個反應期間內，供給氫氣且偵測氫氣之消耗。此具體實例中，當沒有進一步的氫氣吸收作用時，中止反應。此時，式 I 化合物於選定的反應條件下被充份氫化。

在另外的具體實例中，一旦所欲數量的氫氣被消耗(更特別是以式 II 化合物計為 5 當量)時，就中止反應。

所用的鈀觸媒可以是不勻相或均勻相鈀觸媒。

適當的不勻相鈀觸媒是，例如，支撐於載體上的鈀觸媒。此載體於根據本發明之反應條件下呈惰性。適當的載體是，如，碳、氧化鋁、氧化矽、碳酸鋇、硫酸鋇和碳酸鈣。適當的不勻相鈀觸媒可以具有各種水含量；它們的水含量可以高至 80%(重量 / 重量)。

均相鈀觸媒典型地為就地生產。適當的不勻相鈀觸媒先質是，如，醋酸鈀、氯化鈀、氫氧化鈀和氧化鈀。

用於此反應之適當的鈀觸媒之數量是，例如，以式 II 化合物為基準計 0.01 至 10 莫耳%，特別是 0.1 至 1 莫耳%。

在本發明之上下文中，"溶劑"是指在根據本發明之反

應的條件下為流體的惰性化合物。較佳溶劑是醇類、醚類、酯類、烴類和它們的混合物。溶劑可以視情況地為經鹵化者。

較佳的醇類是甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇和乙二醇；特別佳者是甲醇。較佳的醚類是四氫呋喃、二噁烷和茴香醚，特別是四氫呋喃。較佳的酯類是乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丁酯和碳酸二甲酯。較佳的烴類是苯、二甲苯和甲苯。溶劑混合物的例子為甲苯 / 四氫呋喃混合物和甲醇 / 乙醇混合物。

較佳之鹵化溶劑是三氟乙醇和氯苯。

較佳的溶劑是醇類、醚類和它們的混合物。

在本發明的一個具體實例中，反應是於 0.01 至 10 當量添加劑(以 0.2 至 3 當量為佳)存在時進行。"當量"係關於式 II 化合物。適當添加劑是鹼或酸。

適當的鹼是有機鹼，如，有機氮鹼。適當的有機氮鹼是，如，三烷基胺鹼，如，三乙胺、三甲胺、Hünig 鹼、N-甲基吡咯烷、N-甲基嗎啉和 N-甲基哌啶。

適當的酸是強無機酸(如，無機酸，例如，氫氯酸或硫酸)或強有機酸(如，有機磺酸或羧酸，如，甲磺酸或三氟醋酸)。

在本發明的一個具體實例中，三烷基胺鹼(如，三乙胺)被作為添加劑。

根據本發明之反應係於壓力至少 2 巴進行。較佳壓力是從 2 至 50 巴，特別佳的壓力是從 5 至 50 巴，更佳的壓

力是從 7 至 50 巴。

在根據本發明的一個具體實例中，使用的壓力是從 7 至 20 巴，較佳為 7 至 15 巴；在此具體實例中，特別佳的壓力範圍是 8 至 12 巴。

根據本發明之反應的溫度是在 0°C 至 45°C 的範圍內，較佳的溫度範圍是從 20°C 至 45°C ，且特別佳的溫度範圍是從 20°C 至 30°C 。

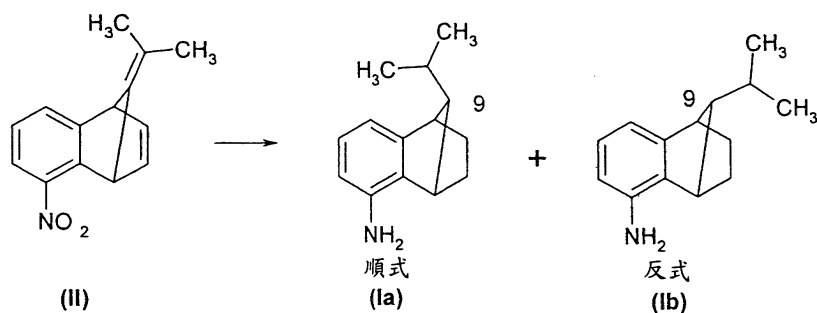
根據本發明之反應的反應時間通常是從 1 至 100 小時。

根據本發明之反應可以在分離或不分離中間產物的情況下進行。如果在第一個反應步驟之後分離非耗盡之經氫化的中間產物，則可以改變後續的第二個步驟的反應條件(如，溶劑)。較佳地，根據本發明之反應是在未分離中間產物之下進行的。

起始的式 II 化合物為已知化合物且可如，WO 06/037632 中所述者製備。

以下列實例更詳細地解釋本發明：

實施例 P1：於室溫和 10 巴壓力下製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯：



在高壓釜中，500 毫克(2.2 毫莫耳)異亞丙基-5-硝基苯

並原冰片二烯於 5 毫升溶劑中，於 5%Pd/C(15 毫克)存在時，於室溫和 10 巴下，使用磁攪拌器，來充分地氫化 18 小時。得到順式 / 反式-5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之混合物。以氣相層析術確定反應產物的特性，其非對映異構體的純度(以順式%表示)和產率(以%表示)。

溶劑	順式%	產率
甲醇	83	98
乙醇	81	98
四氫呋喃	84	91
二噁烷	76	58
茴香醚	80	87
乙酸乙酯	86	90
乙酸甲酯	83	59
碳酸二甲酯	85	85

實例 P2：於室溫和 20 巴壓力下製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯：

在高壓釜中，500 毫克(2.2 毫莫耳)異亞丙基-5-硝基苯並原冰片二烯於 5 毫升溶劑中，於 5%Pd/C(25 毫克)存在時，於常溫和 20 巴下，使用磁攪拌器，充分地氫化 18 小時。得到順式 / 反式-5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之混合物。以氣相層析術確定反應產物的特性，其非對映異構體的純度(以順式%表示)和產率(以%表示)。

溶劑	順式%	產率
甲苯	78	94
三氟乙醇	77	94

實例 P3：富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之製備的產率與反應壓力之關係：

在高壓釜中，500 毫克(2.2 毫莫耳)異亞丙基-5-硝基苯並原冰片二烯於 5 毫升甲醇中，於 5%Pd/C(15 毫克或 25 毫克)存在時，於常溫下，使用磁攪拌器，充分地氫化 18 小時。得到順式 / 反式-5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之混合物。以氣相層析術確定反應產物的特性，其非對映異構體的純度(以順式%表示)和產率(以%表示)。

反應壓力	Pd/C 量	順式%	產率
1.5 巴	25 毫克，5%重量 / 重量	63	90
5 巴	25 毫克，5%重量 / 重量	78	97
10 巴	15 毫克，3%重量 / 重量	83	98
20 巴	15 毫克，3%重量 / 重量	86	98
40 巴	25 毫克，5%重量 / 重量	84	100
60 巴	25 毫克，5%重量 / 重量	86	100

實例 P4：富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之製備的產率與反應溫度之關係：

在高壓釜中，500 毫克(2.2 毫莫耳)異亞丙基-5-硝基苯

並原冰片二烯於 5 毫升甲醇中，於 5%Pd/C(15 毫克)存在時，於 10 巴壓力，使用磁攪拌器，徹底地氫化 18 小時。得到順式 / 反式-5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之混合物。以氣相層析術確定反應產物的特性，其非對映異構體的純度(以順式%表示)和產率(以%表示)。

溫度	順式%	產率
室溫	83	98
50°C	64	99
80°C	53	94

實例 P5：使用氯化氫作為添加劑製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之產率：

在高壓釜中，500 毫克(2.2 毫莫耳)異亞丙基-5-硝基苯並原冰片二烯於 5 毫升溶劑中，於 5%Pd/C(25 毫克)存在時，於常溫和 20 巴壓力下，使用磁攪拌器，徹底地氫化 18 小時。得到順式 / 反式-5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之混合物。以氣相層析術確定反應產物的特性，其非對映異構體的純度(以順式%表示)和產率(以%表示)。

溶劑 / 添加劑	順式%	產率
甲醇，0.15 當量氯化氫	79	92
甲醇，0.75 當量氯化氫	81	90

氯化氫是以於甲醇中之 12% 溶液形式添加。氯化氫的量是以相關於異亞丙基-5-硝基-苯並原冰片二烯的量表示。

實例 P6：使用三乙胺作為添加劑製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之產率：

在高壓釜中，500 毫克(2.2 毫莫耳)異亞丙基-5-硝基苯並原冰片二烯於 5 毫升溶劑中，於 5%Pd/C(15 毫克)存在時，於常溫和 10 巴壓力下，使用磁攪拌器，充分地氫化 18 小時。得到順式 / 反式-5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之混合物。以氣相層析術確定反應產物的特性，其非對映異構體的純度(以順式%表示)和產率(以%表示)。

溶劑 / 添加劑	順式 %	產率
甲醇	83	98
甲醇，1.6 當量三乙胺	87	98

三乙胺的量以相關於異亞丙基-5-硝基-苯並原冰片二烯的量表示。

用於本發明之方法之起始物的特徵在於易取得性和處理性質良好，尤有甚者，價格合理。

【圖式簡單說明】

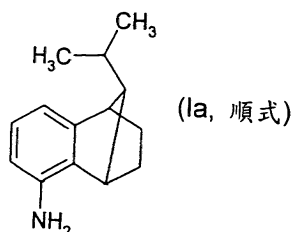
無

【 主 要 元 件 符 號 說 明 】

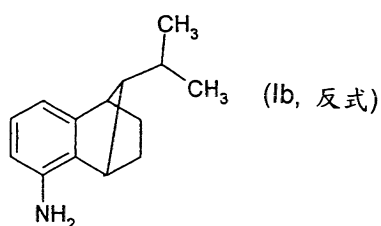
無

五、中文發明摘要：

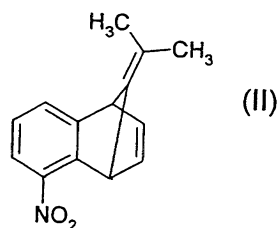
一種用於製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之方法，其中式 Ia 化合物(順式)



與式 Ib 化合物(反式)



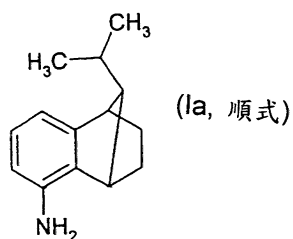
之比例是從 70 : 30 至 99 : 1，該方法包含使式 II 化合物



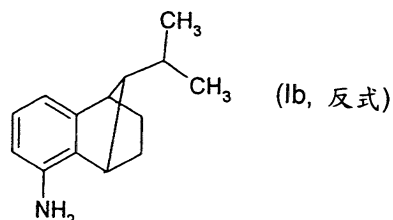
在壓力槽中與氫氣在鈀觸媒和溶劑存在時，於壓力為至少 2 巴且從 0°C 至 45°C 的溫度下反應，以形成富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯。

六、英文發明摘要：

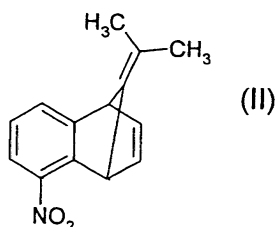
The present invention relates to a process for the preparation of syn-enriched 5-amino-9-isopropyl-benzonorbornene in which the ratio of compounds of formula Ia (syn)



to compounds of formula Ib (anti)



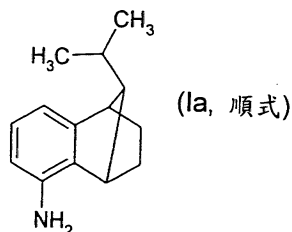
is from 70:30 to 99:1, which comprises reacting a compound of formula II



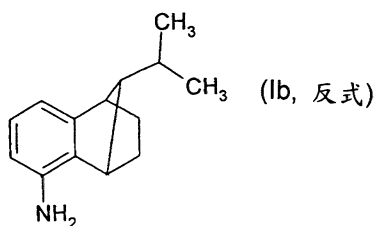
in a pressure vessel with hydrogen in the presence of a palladium catalyst and a solvent, at a pressure of at least 2 bar and a temperature of from 0°C to 45°C, to form syn-enriched 5-amino-9-isopropyl-benzonorbornene.

十、申請專利範圍：

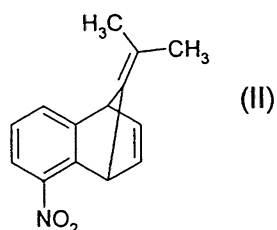
1.一種用於製備富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯之方法，其中式 Ia 化合物(順式)



與式 Ib 化合物(反式)



之比例是從 70 : 30 至 99 : 1，該方法包含使式 II 化合物



在壓力槽中與氫氣在鈀觸媒和溶劑存在時，於壓力至少 2 巴且從 0°C 至 45°C 之溫度下反應，以形成富含順式的 5-胺基-9-異丙基-苯並原冰片烯。

2.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中在從 2 至 50 巴的壓力下進行。

3.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中在從 7 至 50 巴的壓力下進行。

4.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中在從 20°C 至 45°C 的溫度下進行。

5.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中反應是在 0.01

至 10 當量添加劑存在時進行。

6.根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中添加劑是鹼。

7.根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中添加劑是有機氮鹼。

8.根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中添加劑是三烷基胺鹼。

9.根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中在從 2 至 50 巴的壓力下進行。

十一、圖式：

無

至 10 當量添加劑存在時進行。

6.根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中添加劑是鹼。

7.根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中添加劑是有機氮鹼。

8.根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中添加劑是三烷基胺鹼。

9.根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中在從 2 至 50 巴的壓力下進行。

十一、圖式：

無

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

