



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 307/20



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

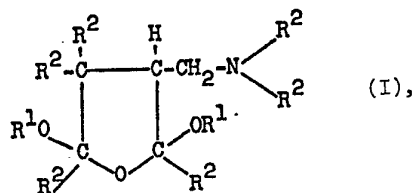
630 374

②① Gesuchsnummer: 12179/77 ②② Anmeldungsdatum: 05.10.1977 ③③ Priorität(en): 07.10.1976 DE 2645234 ②④ Patent erteilt: 15.06.1982 ④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.06.1982	⑦③ Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh. (DE) ⑦② Erfinder: Dr. Walter Himmele, Walldorf (DE) Dr. Albrecht Friederang, Ludwigshafen a.Rh. (DE) Dr. Hardo Siegel, Speyer (DE) Dr. Dieter Degner, Ludwigshafen a.Rh. (DE) ⑦④ Vertreter: Brühwiler & Co., Zürich
--	--

⑤④ Verfahren zur Herstellung neuer 2,5-Dialkoxy-3-amino-methyltetrahydrofurane.

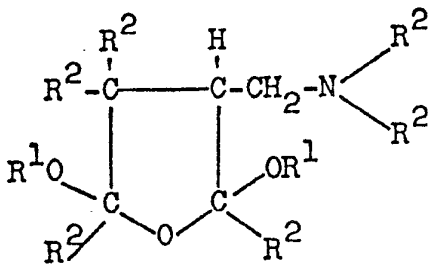
⑤⑦ Neue 2,5-Dialkoxy-3-aminomethyl-tetrahydrofurane der Formel I werden durch Umsetzung von 2,5-Dialkoxy-3-formyl-tetrahydrofuranen mit Ammoniak oder sekundären Aminen und Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren hergestellt. Die Symbole in Formel I haben die im Patentanspruch angegebene Bedeutung.

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Pharmaceutica, Farbstoffen, Textilhilfsmitteln und Pflanzenschutzmitteln.

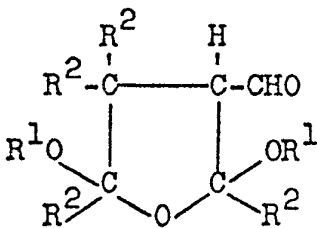


PATENTANSPRUCH

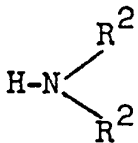
Verfahren zur Herstellung von neuen 2,5-Dialkoxy-3-aminomethyl-tetrahydrofuranen der Formel I



worin die einzelnen Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils einen aliphatischen Rest bedeuten, die einzelnen Reste R² auch jeweils ein Wasserstoffatom bezeichnen können, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,5-Dialkoxy-3-formyl-tetrahydrofurane der Formel II



mit Ammoniak oder Aminen der Formel III



und Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren umgesetzt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2,5-Dialkoxy-3-amino-methyl-tetrahydrofurane durch Umsetzung von 2,5-Dialkoxy-3-formyl-tetrahydrofuranen mit Ammoniak oder Aminen und Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren.

Es ist aus Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band VI/3, Seiten 654 und 655 bekannt, dass der Tetrahydrofuranring bei der Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren gespalten wird. So entsteht aus 5-Methyl-2-äthyltetrahydrofuran an Nickel-Aluminium-Katalysatoren bei 200°C Heptanol und Hexanol. Es wird beschrieben, dass bei der Hydrierung von alkylierten Tetrahydrofuranen in allen Fällen Aufspaltung des Ringes erfolgt und bei Verwendung von Raneynickel Paraffinkohlenwasserstoffe entstehen, die ein Kohlenstoffatom weniger enthalten, z.B. aus 2-Propyltetrahydrofuran bei 275°C Hexan.

Ebenfalls lehrt Houben Weyl (10c. cit., Seiten 668, 669, 674), dass Tetrahydrofuran und Ammoniak bzw. primäre Amine in Gegenwart von Metallkatalysatoren und bei höheren Temperaturen zu Pyrrolidinen, 2,5-Dichlortetrahydrofuran und primäre Amine schon bei tiefer Temperatur zu Pyrrolen umgesetzt werden.

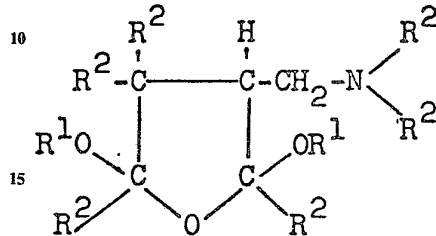
Es ist aus Acta Chem. Scand., Band 6, Seiten 667-670 (1952) und J. Org. Chem., Band 27, Seiten 2466-2470 (1962) bekannt, dass einige Dimethoxy- und Diäthoxy-tetrahydro-

furane mit bestimmten primären Aminen in Pyrrole umgewandelt werden.

Eine Herstellung von 3-Aminomethyltetrahydrofuranen und insbesondere 3-Aminomethyl-2,5-dialkoxytetrahydrofuranen ist bisher noch nicht beschrieben.

Es wurde nun gefunden, dass man 2,5-Dialkoxy-3-aminomethyltetrahydrofurane der Formel I

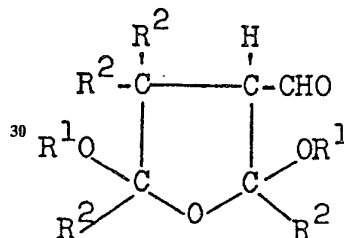
(I)



(I)

worin die einzelnen Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils einen aliphatischen Rest bedeuten, die einzelnen Reste R² auch jeweils ein Wasserstoffatom bezeichnen können, vorteilhaft erhält, wenn man 2,5-Dialkoxy-3-formyl-tetrahydrofurane der Formel II

(II)

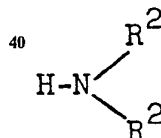


(II)

(III)

35

mit Ammoniak oder Aminen der Formel III

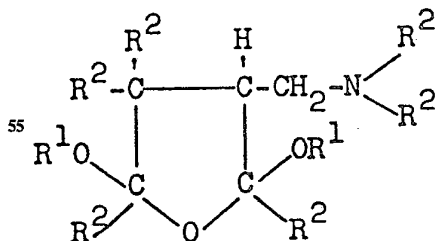


(III)

und Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren umgesetzt.

Weiterhin wurden die neuen 2,5-Dialkoxy-3-amino-methyltetrahydrofurane der Formel I

50

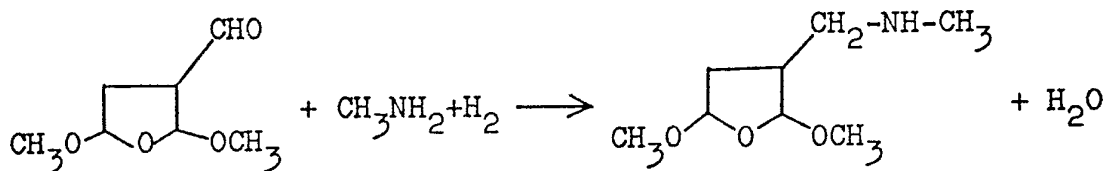


(I)

60

worin die einzelnen Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils einen aliphatischen Rest bedeuten, die einzelnen Reste R² auch jeweils ein Wasserstoffatom bezeichnen können, gefunden.

Die Umsetzung kann für den Fall der Verwendung von 2,5-Dimethoxy-3-formyl-tetrahydrofuran und Methylamin durch die folgenden Formeln wiedergegeben werden:



Im Hinblick auf den Stand der Technik liefert das Verfahren nach der Erfindung auf einfachem und wirtschaftlichem Wege die neuen 2,5-Dialkoxy-3-amino-methyltetrahydrofurane in guter Ausbeute und Reinheit. Alle diese vorteilhaften Ergebnisse sind überraschend, denn man hätte unter Berücksichtigung der vorgenannten Veröffentlichungen als Ergebnis der Reaktion die Bildung von Alkanolen, Paraffinkohlenwasserstoffen, Pyrrolen, Pyrrolidinen und somit von heterogenen Gemischen zahlreicher Komponenten erwarten müssen.

Die als Ausgangsstoffe II dienenden 2,5-Dialkoxy-3-formyl-tetrahydrofurane sind durch Hydroformylierung von entsprechenden 2,5-Dialkoxy-2,5-dihydro-furanen in Gegenwart von Rhodiumkatalysatoren, z.B. nach der in Synthesis, 1973, Seite 422 beschriebenen Arbeitsweise, erhältlich. Die Ausgangsstoffe II werden mit den Ausgangsstoffen III in stöchiometrischer Menge oder im Überschuss, vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 12 Mol Ausgangsstoff III je Mol Ausgangsstoff II umgesetzt. Bevorzugte Ausgangsstoffe II und III und dementsprechend bevorzugte Endstoffe I sind solche, in deren Formeln die einzelnen Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bedeuten, die einzelnen Reste R² auch jeweils ein Wasserstoffatom bezeichnen können. Die einzelnen Reste R² am Ausgangsstoff II können unterschiedlich voneinander sein, die einzelnen Reste R² am Ausgangsstoff III können untereinander ebenfalls unterschiedlich sein und/oder die Reste von Ausgangsstoff II können wiederum unterschiedlich von den Resten R² des Ausgangsstoffes III sein. Die vorgenannten Reste können noch durch unter den Reaktionsbedingungen inerte Gruppen, z.B. Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Carbalkoxygruppen, substituiert sein.

Als Ausgangsstoffe II kommen z.B. in Frage: 4-Methyl-, 4-Äthyl-, 4-Propyl-, 4-Isopropyl-, 4-n-Butyl-, 4-iso-Butyl-, 4-tert.-Butyl-, 4-sek.-Butyl-, 2-Methyl-, 2-Äthyl-, 2-Propyl-, 2-Isopropyl-, 2-n-Butyl-, 2-iso-Butyl-, 2-tert.-Butyl-, 2-sek.-Butyl-, 5-Methyl-, 5-Äthyl-, 5-Propyl-, 5-Isopropyl-, 5-n-Butyl-, 5-iso-Butyl-, 5-tert.-Butyl-, 5-sek.-Butyl-, 4,4-Dimethyl-, 4,4-Diäthyl-, 4,4-Dipropyl-, 4,4-Diisopropyl-, 4,4-Dibutyl-, 4,4-Di-sec.-butyl-, 4,4-Di-iso-butyl-, 4,4-Di-tert.-butyl-, 2,4-Dimethyl-, 2,4-Diäthyl-, 2,4-Dipropyl-, 2,4-Diisopropyl-, 2,4-Dibutyl-, 2,4-Di-sec.-butyl-, 2,4-Diiso-butyl-, 2,4-Di-tert.-butyl-, 2,5-Dimethyl-, 2,5-Diäthyl-, 2,5-Dipropyl-, 2,5-Diisopropyl-, 2,5-Dibutyl-, 2,5-Di-sec.-butyl-, 2,5-Diisobutyl-, 2,5-Di-tert.-butyl-, 4,5-Dimethyl-, 4,5-Diäthyl-, 4,5-Dipropyl-, 4,5-Diisopropyl-, 4,5-Dibutyl-, 4,5-Di-sec.-butyl-, 4,5-Diisobutyl-, 4,5-Di-tert.-butyl-3-formyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran; vorgenannten 2,5-Dimethoxyverbindungen entsprechende 2,5-Diäthoxy-, 2,5-Dipropoxy-, 2,5-Diisopropoxy-, 2,5-Dibutoxy-, 2,5-Diisobutoxy-, 2,5-Di-sec.-butoxy-, 2,5-Di-tert.-butoxy-Verbindungen.

Als Ausgangsstoffe III kommen in Betracht: Ammoniak, Methylamin, Äthylamin, Propylamin, Isopropylamin, n-Butylamin, sek.-Butylamin, Isobutylamin, tert.-Butylamin, Dimethylamin, Diäthylamin, Di-n-propylamin, Diisopropylamin, Di-n-butylamin, Diisobutylamin, Di-sec.-butylamin, Di-tert.-butylamin; durch vorgenannte Substituenten unterschiedlich substituierte Amine, z.B. N-Methyl-N-äthylamin.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei einer Temperatur von 30 bis 200, vorzugsweise von 60 bis 100°C, insbesondere bei 70 bis 90°C, bei Atmosphärendruck oder Überdruck, vorzugsweise bei 10 bis 350, insbesondere 50 bis 250, vorteilhaft 100 bis 200 bar, kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt. Zweckmässig verwendet man unter den Reaktionsbedingungen inerte Lösungsmittel. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Toluol, Äthylbenzol, o-, m-, p-Xylol, Isopropylbenzol, Methyl-naphthalin; Halogenkohlenwasserstoffe, insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe, z.B. Tetrachloräthylen, 1,1,2,2- oder 1,1,1,2-Tetrachloräthan, Amylchlorid, Cyclohexylchlorid, Dichlorpropan, Methylenchlorid, Dichlorbutan, Isopropylbromid, n-Propylbromid, Butylbromid, Chloroform, Äthyljodid, Propyljodid, Chloranphthalin, Dichlor-naphthalin, Tetrachlorkohlenstoff, 1,1,1- oder 1,1,2-Trichloräthan, Trichloräthylen, Pentachloräthan, 1,2-Dichloräthan, 1,1-Dichloräthan, n-Propylchlorid, 1,2-cis-Dichloräthylen, n-Butylchlorid, 2-, 3- und iso-Butylchlorid, Chlorbenzol, Fluorbenzol, Brombenzol, Jodbenzol, o-, p- und m-Dichlorbenzol, o-, p-, m-Dibrombenzol, o-, m-, p-Chlortoluol, 1,2,4-Trichlorbenzol, 1,10-Dibromdekan, 1,4-Dibrombutan; Äther, z.B. Äthylpropyläther, Methyl-tert.-butyläther, n-Butyläther, Diisobutyläther, Diisopropyläther, Anisol, Phenetol, Cyclohexylmethyläther, Diäthyläther, Äthylenglykoldimethyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Thioanisol, β,β'-Dichlordiäthyläther; Ester wie Methylacetat, Methylpropionat, Butylacetat, Äthylformiat, Phthalsäuremethylester, Benzoesäuremethylester, Essigester, Phenylacetat; Alkanole und Cycloalkanole wie Äthanol, Methanol, n-Butanol, Isobutanol, tert.-Butanol, Glykol, Glycerin, n-Propanol, Isopropanol, Amylalkohol, Cyclohexanol, 2-Methyl-4-pentanol, Äthylenglykolmonoäthyläther, 2-Äthylhexanol, Methylglykol, n-Hexanol, Isohexylalkohol, Isoheptylalkohol, n-Heptanol, 2-Äthylbutanol, Nonylalkohol, Dodecylalkohol, Methylcyclohexanol, insbesondere solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; Sulfonide wie Dimethylsulfoxid, Diäthylsulfoxid, Dimethylsulfon, Diäthylsulfon, Methyläthylsulfon, Tetramethylensulfon; aliphatische oder cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Heptan, α-Pinen, Pinan, Nonan, Benzinfraktionen innerhalb eines Siedepunkintervalls von 70 bis 190°C, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Dekalin, Petroläther, Hexan, Ligroin, 2,2,4-Trimethylpentan, 2,2,3-Trimethylpentan, 2,3,3-Trimethylpentan, Octan; und entsprechende Gemische. Zweckmässig verwendet man das Lösungsmittel in einer Menge von 30 bis 10 000 Gewichtsprozent, vorzugsweise von 50 bis 500 Gewichtsprozent, bezogen auf Ausgangsstoff II.

Die Ausgangsstoffe III können in beliebiger Zustandsphase, z.B. als gasförmiger oder flüssiger Ammoniak, und auch in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel gelöst, zugesetzt werden.

Die Umsetzung wird mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators durchgeführt. Als Hydrierkatalysator verwendet man im allgemeinen ein oder mehrere Metalle mit einer Ordnungszahl zwischen 24 und 29, in der Regel Kobalt- oder Nickelkatalysatoren, z.B. entsprechende Sinterkatalysatoren, die bis zu 30 Gewichtsprozent Kupfer, Mangan, Eisen und/oder Chrom enthalten können; vorzugsweise gelangen Raney-Nickel und insbesondere Raney-Kobalt zur Verwendung. Der Hydrierkatalysator wird in der Regel in Mengen

von 0,5 bis 50, vorzugsweise 1 bis 10 Gewichtsprozent, bezogen auf Ausgangsstoff II, zugesetzt. Wasserstoff wird in der Regel in einem Überschuss, zweckmässig von 1 bis 1 000, vorzugsweise von 3 bis 100 Mol H₂, bezogen auf Ausgangsstoff II, verwendet. In der Regel werden dem Reaktionsgemisch am Anfang und im Verlauf der Umsetzung solche Mengen an Wasserstoff zugeführt, dass sich bei der Umsetzungstemperatur stets ein entsprechender Reaktionsdruck einstellt. Zur entsprechenden Druckeinstellung können auch inerte Gase, wie Stickstoff, neben Wasserstoff verwendet werden.

Die Umsetzung kann wie folgt durchgeführt werden: Man gibt den Katalysator, gegebenenfalls zusammen mit dem Lösungsmittel, in einen Reaktor, spült den Reaktionsraum mit Stickstoff und gibt Ausgangsstoff III zu. Dann wird Wasserstoff bis zu vorgenanntem Reaktionsdruck eingepresst. Nun werden Ausgangsstoff II und gegebenenfalls Lösungsmittel zugesetzt. Vor oder nach Zugabe des Wasserstoffs wird das Reaktionsgemisch auf vorgenannte Temperatur gebracht und es solange bei dieser Temperatur unter Einleitung von weiterem Wasserstoff gehalten, bis kein Wasserstoff mehr durch die Reaktion verbraucht wird; im allgemeinen beträgt diese Reaktionszeit zwischen 2 und 12 Stunden. Nun wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und gegebenenfalls filtriert. Aus dem Filtrat wird der Endstoff nach den üblichen Methoden, z.B. durch fraktionierte Destillation, abgetrennt.

Die nach dem Verfahren der Erfindung herstellbaren neuen Verbindungen I sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Pharmaceutica, Farbstoffen, Textilhilfsmitteln, Pflanzenschutzmitteln. So lassen sich aus den Endstoffen I durch Umsetzung mit primären Aminen in Gegenwart von katalytischen Mengen an Sulfonsäure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, vorteilhaft nach der in der DE-OS 26 45 171 beschriebenen Verfahrensweise, bei 40 bis 200°C in 3-Stellung substituierte, in 2- und 5-Stellung unsubstituierte Pyrrole herstellen. Ebenfalls kann man so die in der DT-OS 2 261 965 beschriebenen Pyrrolsäurederivate mit schmerzstillenden, entzündungshemmenden und fiebersenkenden Wirkungen erhalten.

Die in den folgenden Beispielen aufgeführten Teile bedeuten Gewichtsteile.

Beispiel 1

3-Aminomethyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran

In einem Autoklaven werden 30 Teile Raney-Cobalt in 250

Teilen Äthanol vorgelegt. Nach Spülen mit Stickstoff werden 400 Teile Ammoniak eingepresst. Das Gemisch wird auf 80°C erwärmt und durch Einpressen von Wasserstoff ein Druck von 150 bar eingestellt. Im Verlauf von 5 Stunden werden unter Rühren 400 Teile 2,5-Dimethoxy-3-formyl-tetrahydrofuran eingepresst. Zur Spülung der Anlageteile werden anschliessend 250 Teile Äthanol eingepumpt. Danach wird das Gemisch bei 80°C und 150 bar noch 6 Stunden gerührt. Der Autoklav wird nun abgekühlt, entspannt und der Inhalt fraktioniert destilliert. Es werden 297 Teile 3-Amino-methyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran (Kp 95 bis 97°C/15 mbar) erhalten.

Beispiel 2

3-Methylaminomethyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran Analog Beispiel 1 werden unter Vorlegen von 400 Teilen Monomethylamin anstelle von Ammoniak 372 Teile 3-(N-Methyl)-aminomethyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran (Kp 95 bis 97°C/25 mbar) erhalten.

Beispiel 3

3-Dimethylaminomethyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran Analog Beispiel 1 werden unter Verwendung von 350 Teilen Dimethylamin aus 400 Teilen 2,5-Dimethoxy-3-formyl-tetrahydrofuran 290 Teile 3-(N,N-Dimethyl)-aminomethyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran (Kp 86 bis 87°C/15 mbar) erhalten.

Beispiel 4

3-Diäthylaminomethyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran Analog Beispiel 1 werden unter Verwendung von 250 Teilen Diäthylamin aus 300 Teilen 2,5-Dimethoxy-3-formyl-tetrahydrofuran 51 Teile 3-(N,N-Diäthyl)-aminomethyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran (Kp 110°C/15 mbar) erhalten.

Beispiel 5

3-Isopropylaminomethyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran Aus 300 Teilen 2,5-Dimethoxy-3-formyl-tetrahydrofuran werden durch Umsetzung mit 250 Teilen Isopropylamin analog Beispiel 1 110 Teile 3-(N-Isopropyl)-aminomethyl-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran (Kp 155°C/15 mbar) erhalten.