

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 168/2006**

(22) Anmeldetag: **03.02.2006**

(43) Veröffentlicht am: **15.06.2007**

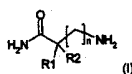
(51) Int. Cl.⁸: **C07C 209/06** (2006.01),
C07C 231/02 (2006.01)

(73) Patentanmelder:

DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG
GMBH & CO KG
A-4021 LINZ (AT)

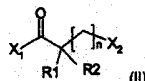
(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OMEGA-AMINO-2,2-DIALKYL-C₃-C₁₂-ALKANAMIDEN**

(57) Verfahren zur Herstellung von ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamiden der Formel



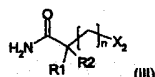
in der n eine ganze Zahl von 1 bis 10 sein kann und R1 und R2 unabhängig voneinander einen C₁-C₆-Alkylrest bedeuten oder gemeinsam einen C₂-C₆-Alkylrest bilden, bei welchem

a) ein ω -Halogen-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoylhalogenid der Formel



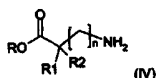
in der n, R1 und R2 wie oben definiert sind und X₁ and X₂ unabhängig voneinander Cl oder Br sein können, in einem organischen Lösungsmittel oder in Wasser oder in Kombinationen davon,

mit Ammoniak bei 0 - 100°C und einem Druck von 1 bis 50 bar zu dem korrespondierenden ω -Halogen-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamid der Formel



in der n, X₂, R1 und R2 wie oben definiert sind, umgesetzt wird, das sodann

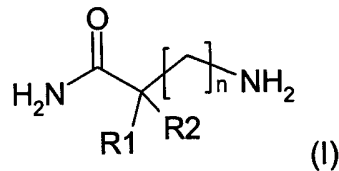
b) bei 5 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 50 bar in einem organischen Lösungsmittel mit 1-5 Äquivalenten einer Base unter Umlagerung der NH₂-Gruppe zum korrespondierenden C₁-C₆-Alkyl- ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoat der Formel



in der R C₁-C₆-Alkyl bedeutet und n, R1 und R2 wie oben definiert sind, reagiert, der
c) abschließend mit NH₃ bei 10 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 50 bar gegebenenfalls in Gegenwart von 0 - 200 Mol%, bezogen auf den Alkylester der Formel IV, eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates in das gewünschte Endprodukt der Formel (I) überführt wird.

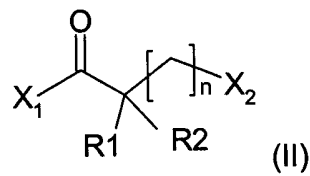
Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von ω -Amino-2,2-dialkyl- C_3 - C_{12} -alkanamiden der Formel



in der n eine ganze Zahl von 1 bis 10 sein kann und R1 und R2 unabhängig voneinander einen C_1 - C_6 -Alkylrest bedeuten oder gemeinsam einen C_2 - C_6 -Alkylrest bilden, bei welchem

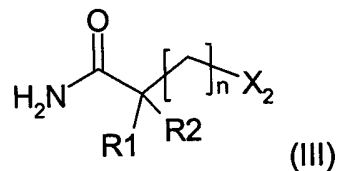
a) ein ω -Halogen-2,2-dialkyl- C_3 - C_{12} -alkanoylhalogenid der Formel



in der n, R1 und R2 wie oben definiert sind und X_1 and X_2 unabhängig voneinander Cl oder Br sein können,

in einem organischen Lösungsmittel oder in Wasser oder in Kombinationen davon,

mit Ammoniak bei 0 – 100°C und einem Druck von 1 bis 50 bar zu dem korrespondierenden ω -Halogen-2,2-dialkyl- C_3 - C_{12} -alkanamid der Formel

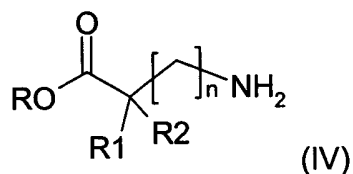


in der n, X_2 , R1 und R2 wie oben definiert sind,

umgesetzt wird, das sodann

b) bei 5 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 50 bar in einem organischen Lösungsmittel mit 1-5 Äquivalenten einer Base unter Umlagerung der NH_2 -

Gruppe zum korrespondierenden C₁-C₆-Alkyl- ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoat der Formel



in der R C₁-C₆-Alkyl bedeutet und n, R1 und R2 wie oben definiert sind, reagiert, der

- c) abschließend mit NH₃ bei 10 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 50 bar gegebenenfalls in Gegenwart von 0 – 200 Mol%, bezogen auf den Alkylester der Formel IV, eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates in das gewünschte Endprodukt der Formel (I) überführt wird.

Verfahren zur Herstellung von ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamiden.

ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamide, wie etwa 3-Amino-2,2-dimethylpropionamid stellen wertvolle Intermediate zur Herstellung von Pharmazeutika dar, wie etwa für delta-Amino-gamma-hydroxy-omega-aryl-alkancarbonsäureamide, die Reninhemmende Eigenschaften aufweisen und als antihypertensive Mittel in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden können.

Eine Herstellvariante für 3-Amino-2,2-dimethylpropionamid ist in EP 1 548 024 A1 beschrieben. Dabei wird von 3-Amino-2,2-dimethyl-1-propanol ausgegangen, das im ersten Schritt mit N-(Benzyloxy-carbonyloxy)-succinimid in THF zum entsprechenden 3-Benzyloxycarbonylamino-2,2-dimethyl-1-propanol umgesetzt wird. Im zweiten Schritt erfolgt eine Oxidation mit Natrium-meta-periodat und Rutheniumtrichlorid in einem Gemisch aus CCl₄, Acetonitril und Wasser zur 3-Benzyloxycarbonylamino-2,2-dimethyl-propionsäure. Die Säure wird sodann in THF gelöst und 1,1'-Carbonyl-bis-1H-imidazol und Ammoniak zugesetzt. Das dabei entstehende isolierte 3-Benzyloxycarbonylamino-2,2-dimethyl-propionamid wird dann einer katalytischen Hydrierung in Methanol in Gegenwart eines Pd-C-Katalysators zur Entfernung der Schutzgruppe unterzogen.

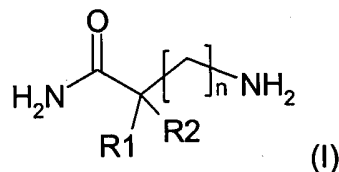
Nachteilig bei diesem 4-stufigen Verfahren ist vor allem, dass Schwermetalle (Katalysatorrückstände) aufwendig aus dem gewünschten Endprodukt entfernt werden müssen und dass teure Reagenzien zum Einsatz kommen.

Ein weiteres Verfahren ist beispielsweise aus Tetrahedron Letters 46 (2005), 6337 – 6340 bekannt, wonach 3-Amino-2,2-dimethylpropionamid ebenfalls in 4 Stufen, ausgehend von 2-Cyanoethanamid. Im ersten Schritt erfolgt eine C-Methylierung, sodann im zweiten Schritt eine LAH-Reduktion der Cyanogruppe mit nachfolgender Schutzgruppeneinführung (N-Cbz-protection) im dritten Schritt und abschließender Pd(OH)₂/C katalysierter N-Schutzgruppenentfernung. Die Ausbeute an 3-Amino-2,2-dimethylpropionamid ist mit 20% dabei ziemlich gering.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es ein einfaches Verfahren zur Herstellung von ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamiden, wie etwa 3-Amino-2,2-dimethylpropionamid zu finden, das von billigen und im großen Maßstab kommerziell erhältlichen Rohstoffen ausgeht, Schwermetalle und gasförmiges H₂ vermeidet und in wenigen Schritten zum gewünschten Endprodukt in hoher Ausbeute und Reinheit führt.

Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe durch die Verwendung von ω -Halogen-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoylhalogeniden als Ausgangsstoff gelöst werden.

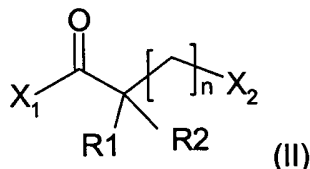
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamiden der Formel



in der n eine ganze Zahl von 1 bis 10 sein kann und R₁ und R₂ unabhängig voneinander einen C₁-C₆-Alkylrest bedeuten oder gemeinsam einen C₂-C₆-Alkylrest bilden,

das dadurch gekennzeichnet ist, dass

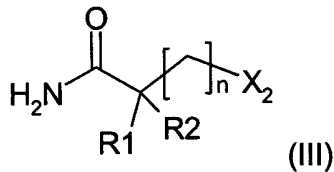
a) ein ω -Halogen-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoylhalogenid der Formel



in der n, R₁ und R₂ wie oben definiert sind und X₁ and X₂ unabhängig voneinander Cl oder Br sein können,

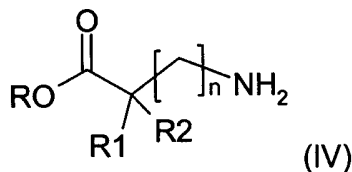
in einem organischen Lösungsmittel oder in Wasser oder in Kombinationen davon,

mit Ammoniak bei 0 – 100°C und einem Druck von 1 bis 50 bar zu dem korrespondierenden ω -Halogen-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamid der Formel



in der n, X₂, R1 und R2 wie oben definiert sind, umgesetzt wird, das sodann

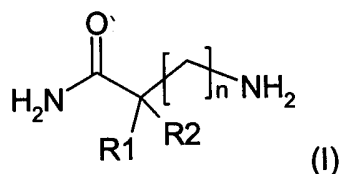
- b) bei 5 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 50 bar in einem organischen Lösungsmittel mit 1-5 Äquivalenten einer Base unter Umlagerung der NH₂-Gruppe zum korrespondierenden C₁-C₆-Alkyl- ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoat der Formel



in der R C₁-C₆-Alkyl bedeutet und n, R1 und R2 wie oben definiert sind, reagiert, der

- c) abschließend mit NH₃ bei 10 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 50 bar gegebenenfalls in Gegenwart von 0 – 200 Mol%, bezogen auf den Alkylester der Formel IV, eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates in das gewünschte Endprodukt der Formel (I) überführt wird.

Gemäß vorliegendem erfindungsgemäßen Verfahren wird ein ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamid der Formel



in der n eine ganze Zahl von 1 bis 10 sein kann und R1 und R2 unabhängig voneinander einen C₁-C₆-Alkylrest bedeuten oder gemeinsam einen C₂-C₆-Alkylrest bilden, hergestellt.

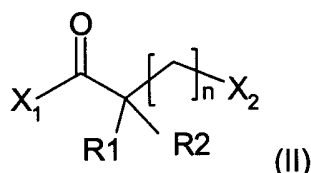
Unter C₁-C₆-Alkylrest sind dabei lineare oder verzweigte Alkylgruppen, wie etwa Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl, u.s.w. zu verstehen. Bevorzugt sind C₁-C₄-Alkylreste, besonders bevorzugt C₁-C₂-Alkylreste.

R1 und R2 können auch gemeinsam einen C₂-C₆-Alkylrest bilden. Bevorzugt sind dabei C₃-C₆-Alkylreste, besonders bevorzugt C₄-C₅-Alkylrest.

R1 und R2 bedeuten bevorzugt unabhängig voneinander einen C₁-C₆-Alkylrest.

n bedeutet eine ganze Zahl von 1 bis 10, bevorzugt von 1 bis 5 und besonders bevorzugt von 1 bis 3.

Als Ausgangsverbindung dient ein ω-Halogen-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoylhalogenid (HDAH) der Formel

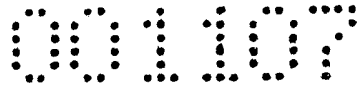


in der n, R1 und R2 wie oben definiert sind und X₁ und X₂ unabhängig voneinander Chlor oder Brom bedeuten.

Bevorzugt bedeuten sowohl X₁ als auch X₂ Chlor.

Beispiele für geeignete Verbindungen der Formel (II) sind das kommerziell erhältliche 3-Chlor-2,2-dimethylpropanoylchlorid oder 3-Chlor-2,2-diethylpropanoylchlorid, 4-Chlor-2,2-dimethylbutanoylchlorid u.s.w..

Im ersten Schritt wird das HDAH zum korrespondierenden Amid (HDAA) der Formel (III) umgesetzt.



Dies erfolgt durch Reaktion mit Ammoniak in Gasform oder in wässriger Lösung. Ammoniak wird dabei in einer Menge von 1 bis 5 Mol pro Mol HDAH eingesetzt. Bevorzugt werden 1,5 bis 4, besonders bevorzugt 1,9 bis 2,5 Mol pro Mol HDAH verwendet.

Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind dabei C₂-C₄-Acetate, wie etwa Ethylacetat und Butylacetat, sowie Ether, wie etwa Methyl-tert.-Butylether (MTBE), Diethylether, u.s.w., Kohlenwasserstoffe, wie etwa Toluol, u.s.w., oder Alkohole, wie Methylisobutylcarbinol (MIBC).

Die Umsetzung kann aber auch in Wasser ohne organisches Lösungsmittel durchgeführt werden.

Gegebenenfalls kann das organische Lösungsmittel in Kombination mit Wasser eingesetzt werden.

Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen 0 und 100°C, bevorzugt zwischen 5 und 60°C, besonders bevorzugt zwischen 15 und 50°C.

Die Reaktion wird bei einem Druck von 1 bis 50 bar, bevorzugt von 1 bis 10 bar und besonders bevorzugt bei Normaldruck durchgeführt.

Das so erhaltene HDAA wird sodann gegebenenfalls isoliert und anschließend in Schritt b) in ein organisches Lösungsmittel eingebracht.

Je nach Wahl der Lösungsmittel und der Form des Ammoniaks gestaltet sich die Isolierung des HDAA unterschiedlich.

Wird beispielsweise Toluol oder MTBE als Lösungsmittel und Ammoniakgas verwendet, dann fällt NH₄Cl aus, welches abfiltriert wird. Das Produkt bleibt in Lösung und kann nach Einengen des Lösungsmittels auskristallisiert werden oder direkt nach Lösungsmitteltausch in den Alkohol eingebracht werden.

Wird Ammoniak-Wasser ohne organisches Lösungsmittel verwendet, fällt das Produkt aus und wird beispielsweise abfiltriert.

Verwendet man Ammoniak-Wasser in Kombination mit einem organischen Lösungsmittel, so bleibt NH_4Cl in der Wasserphase und das Produkt in der Lösungsmittelphase.

In Schritt b) kommen als organisches Lösungsmittel in Abhängigkeit von der eingesetzten Base C_1 - C_6 -Alkohole, wie etwa Methanol, Ethanol, i-Propanol, n-Butanol oder Hexanol, Ether, wie etwa THF, Kohlenwasserstoffe, wie etwa Toluol, DMF oder Kombinationen derselben in Frage.

Bevorzugt wird als Alkohol Methanol oder Ethanol, besonders bevorzugt Methanol verwendet.

Zu der HDAA-Lösung in dem entsprechenden Lösungsmittel wird sodann bei einer Temperatur von 5 bis 40°C , bevorzugt von 10 bis 30°C und besonders bevorzugt von 15 bis 25°C eine Base zugesetzt.

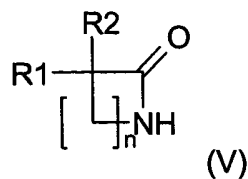
Als Base eignen sich dabei Alkali- C_1 - C_6 -Alkoholate, NaNH_2 , NaH , Alkalicarbonat oder Erdalkalicarbonate.

Als Alkali- C_1 - C_6 -Alkoholat eignen sich Na-, K- oder Li- C_1 - C_6 -Alkoholate. Bevorzugt sind Na- und K- C_1 - C_4 -Alkoholate, besonders bevorzugt Na- C_1 - C_4 -Alkoholate.

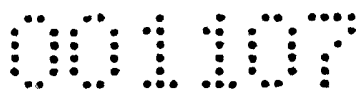
Wird als Base ein Alkoholat eingesetzt, so wird als Lösungsmittel bevorzugt ein Alkohol verwendet.

Bevorzugt werden solche Alkoholate eingesetzt, die dem als Lösungsmittel eingesetztem Alkohol entsprechen.

Wird kein Alkali- C_1 - C_6 -Alkoholat als Base eingesetzt, so kann man das cyclische Zwischenprodukt der Formel



in der n, R1 und R2 wie oben definiert sind, isolieren.



Die Base wird dabei in einer Menge von 1 bis 5 Äquivalenten bezogen auf HDAA eingesetzt. Bevorzugt werden 1,5 bis 4, besonders bevorzugt 1,9 bis 3,0 Äquivalenten bezogen auf HDAA eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt dann bevorzugt in einem organischen Lösungsmittel, wie etwa Toluol, THF, DMF, u.s.w. oder Mischungen derselben bei Temperaturen von 5 bis 200°C.

Die Umsetzung zu der cyclischen Zwischenverbindung der Formel (V) ist beispielsweise in US 3,711,469 oder DE 20122216 beschrieben.

Zum Spalten der ringförmigen Verbindung der Formel (V) wird sodann ein Alkali-C₁-C₆-Alkoholat eingesetzt. Bevorzugt wird das Alkoholat in einem leichten Überschuss zur Verbindung der Formel (V) verwendet.

Wird dem Reaktionsgemisch jedoch ein Alkoholat zugesetzt, so wird in einem Schritt der gewünschte Alkylester (ADCE) erhalten.

Das Alkoholat wird dabei in einer Menge von 1 bis 5 Äquivalenten bezogen auf HDAA eingesetzt. Bevorzugt werden 1,5 bis 3, besonders bevorzugt 1,9 bis 2,5 Äquivalenten bezogen auf HDAA eingesetzt.

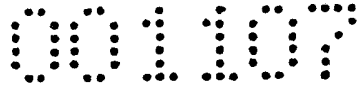
Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch für einige Zeit auf bis zu 200°C erwärmt.

Bevorzugt wird auf Rückflusstemperatur erwärmt.

Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und gibt gegebenenfalls eine schwach saure Verbindung, bevorzugt ein Salz, wie etwa Ammoniumchlorid in einer Menge von 1 bis 2 Mol pro mol HDAA zu, um einen Überschuss an Alkoholat zu neutralisieren.

Bevorzugt wird der Überschuss an Alkoholat neutralisiert um Ausbeuteverluste zu verhindern.

Die dadurch ausgefallenen Salze werden abfiltriert und das Reaktionsgemisch eingeeengt.



Bei der Isolierung bzw. Reinigung des ADCE kann gegebenenfalls bei der Destillation zur Verdünnung des Rohproduktes Weißöl zugesetzt werden, wodurch der Destillationssumpf nicht so schnell unrührbar zäh wird, sodass die Ausbeute erhöht wird.

Im dritten Schritt wird der ADCE in einem C₁-C₆-Alkohol, bevorzugt Methanol, mit Ammoniak in das gewünschte Endprodukt, das ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamid überführt.

Ammoniak kann dabei als Gas oder als alkoholische oder wässrige Lösung eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt bei Temperaturen von 10 bis 200°C, bevorzugt von 50 bis 180°C und besonders bevorzugt von 80 bis 120°C.

Die Durchführung der Reaktion erfolgt bei einem Druck von 1 bis 50 bar, bevorzugt von 2 bis 40 bar und besonders bevorzugt von 5 bis 30 bar.

Gegebenenfalls können dem Reaktionsgemisch noch 0 bis 200 Mol% bezogen ADCE eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates zugesetzt werden.

Bevorzugt wird das Alkoholat dem Reaktionsgemisch in einer Menge von 1 bis 100 Mol%, besonders bevorzugt von 10 bis 30 Mol% zugesetzt.

Nach erfolgter Umsetzung und Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wird dem Reaktionsgemisch falls ein Alkalialkoholat zugesetzt wird, eine schwach saure Verbindung, bevorzugt ein Salz, wie etwa Ammoniumchlorid in einer Menge von 1 bis 2 Mol pro mol HDAA zu, um einen Überschuss an Alkoholat zu neutralisieren.

Die Isolierung des gewünschten Endproduktes, des ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamids, erfolgt auf übliche Weise, beispielsweise durch Extraktion, Destillation, Kristallisation oder Kombinationen davon.

001107

9

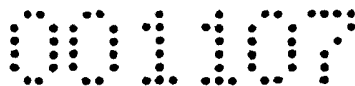
Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamide, bevorzugt 3-Amino-2,2-dimethylpropanamid auf einfache und kostengünstige Weise mit hohen Reinheiten erhalten.

Beispiel 1:**3-Chlor-2,2-dimethylpropanamid – Schritt a):**

Zu einer gut gerührten Mischung aus 143 g (2,1 mol) Ammoniumhydroxid (25% in Wasser), 125 g Wasser und 500 g Ethylacetat wurden bei 15-40°C über 30 Minuten 155 g (1,0 mol) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanoylchlorid zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, dann wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat nach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 131 g (97%) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanamid. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 5,77$ (bs, 2H, NH_2), 3,61 (s, 2H, ClCH_2), 1,32 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Beispiel 2:**Methyl-3-amino-2,2-dimethylpropanoat – Schritt b):**

Zu einer Lösung von 20 g (0,15 mol) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanamid in 120 ml Methanol wurden bei 20°C 55,6 g (0,31 mol) Natriummethylat (30% in Methanol) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 29 Stunden unter Rückfluss (65°C) gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 8,4 g (0,16 mol) Ammoniumchlorid zugesetzt und noch eine Stunde bei 20°C gerührt. Danach wurden die ausgefallenen Salze abfiltriert, zwei mal mit Methanol nachgewaschen und die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde in 100 g Dichlormethan aufgenommen, erneut filtriert und die organische Phase eingengt. Danach wurde das Rohprodukt über eine kurze (~10 cm) Vigreuxkolonne destilliert und dabei die bei 63-66°C und 15 mbar übergehende Fraktion gesammelt. Auf diese Weise erhielt man 8,0 g (42%) Methyl-3-amino-2,2-dimethylpropanoat. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 3,69$ (s, 3H, OCH_3), 2,75 (s, 2H, NCH_2), 1,24 (s, 2H, NH_2), 1,17 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

**Beispiel 3:****Methyl-3-amino-2,2-dimethylpropanoat – Schritt b):**

Zu einer Lösung von 20 g (0,15 mol) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanamid in 90 ml Methanol wurden bei 20°C 55,6 g (0,31 mol) Natriummethylat (30% in Methanol) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 23 Stunden unter Rückfluss (65°C) gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 8,4 g (0,16 mol) Ammoniumchlorid zugesetzt und noch eine Stunde bei 20°C gerührt. Danach wurden die ausgefallenen Salze abfiltriert, zwei mal mit Methanol nachgewaschen und die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wurde das Rohprodukt in 30 g MTBE aufgenommen, erneut filtriert und die organisch Phase eingengt. Das Rohprodukt wurde mit 10,5 g Weißöl verdünnt, über eine kurze (~10 cm) Vigreuxkolonne destilliert und dabei die bei 65-66°C und 13 mbar übergehende Fraktion gesammelt. Auf diese Weise erhielt man 8,1 g (43%) Methyl-3-amino-2,2-dimethylpropanoat. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 3,69$ (s, 3H, OCH_3), 2,75 (s, 2H, NCH_2), 1,24 (s, 2H, NH_2), 1,17 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Beispiel 4:**3-Amino-2,2-dimethylpropanamid – Schritt c):**

30 g (230 mmol) Methyl-3-amino-2,2-dimethylpropanoat und 8,2g (46 mmol) Natriummethylat (30% in Methanol) wurden in einem Parr Autoklaven in 270 ml methanolischer Ammoniaklösung (10% bzw. 8,5 mol/l) gelöst. Dann wurde Ammoniak aufgedrückt bis ein Druck von 2 bar erreicht war. Anschließend wurde mit Stickstoff ein Überdruck von 15 bar eingestellt und die Reaktionsmischung auf 100°C erwärmt, wobei der Druck auf etwa 20 bar anstieg. Nach 21 Stunden wurden weitere 4,1 g (23 mmol) Natriummethylat zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung insgesamt 44 Stunden bei 100°C und 20-23 bar gerührt worden ist, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der Überdruck entspannt. Es wurden 3,54 g (69 mmol) Ammoniumchlorid zugegeben und noch eine Stunde bei 20°C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer einge-

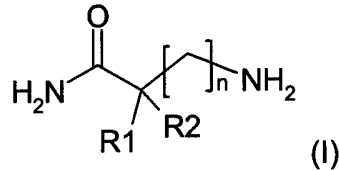
001107

12

engt, das Rohprodukt in 300 ml Dichlormethan aufgenommen und die Salze filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde das Rohprodukt mit 80 ml MTBE gewaschen, um nicht umgesetztes Ausgangsmaterial zu entfernen und die Nebenprodukte abzureichern. Schließlich wurde das Produkt (19g) aus MTBE/Ethylacetat (210 bzw 56ml) umkristallisiert. Die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit wenig MTBE gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 12 g (45%) 3-Amino-2,2-dimethylpropanamid. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 5,14$ (s, 4H, NH_2), 3,12 (s, 2H, NCH_2), 1,44 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

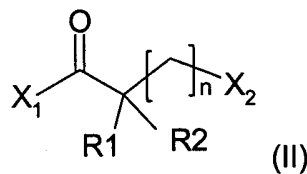
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von ω -Amino-2,2-dialkyl- C_3 - C_{12} -alkanamiden der Formel



in der n eine ganze Zahl von 1 bis 10 sein kann und R1 und R2 unabhängig voneinander einen C_1 - C_6 -Alkylrest bedeuten oder gemeinsam einen C_2 - C_6 -Alkylenrest bilden, dadurch gekennzeichnet, dass

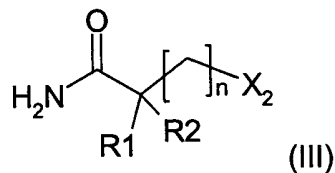
- a) ein ω -Halogen-2,2-dialkyl- C_3 - C_{12} -alkanoylhalogenid der Formel



in der n, R1 und R2 wie oben definiert sind und X_1 and X_2 unabhängig voneinander Cl oder Br sein können,

in einem organischen Lösungsmittel oder in Wasser oder in Kombinationen davon,

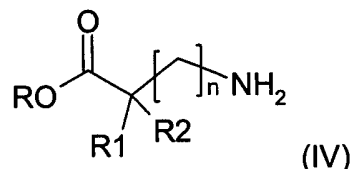
mit Ammoniak bei 0 – 100°C und einem Druck von 1 bis 50 bar zu dem korrespondierenden ω -Halogen-2,2-dialkyl- C_3 - C_{12} -alkanamid der Formel



in der n, X_2 , R1 und R2 wie oben definiert sind, umgesetzt wird, das sodann

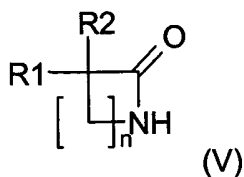
- b) bei 5 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 50 bar in einem organischen Lösungsmittel mit 1-5 Äquivalenten einer Base unter Umlagerung der NH_2 -

Gruppe zum korrespondierenden C₁-C₆-Alkyl- ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoat der Formel



in der R C₁-C₆-Alkyl bedeutet und n, R1 und R2 wie oben definiert sind, reagiert, der

- c) abschließend mit NH₃ bei 10 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 50 bar gegebenenfalls in Gegenwart von 0 – 200 Mol%, bezogen auf den Alkylester der Formel IV, eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates in das gewünschte Endprodukt der Formel (I) überführt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) Ammoniak in Gasform oder in wässrige Lösung in einer Menge von 1 bis 5 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (II) eingesetzt wird.
 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel in Kombination mit Ammoniakgas oder in Kombination mit Ammoniak-Wasser oder ohne organischen Lösungsmittel mit Ammoniak-Wasser erfolgt.
 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Base Alkali-C₁-C₆-Alkoholate, NaNH₂, NaH, Alkalicarbonate oder Erdalkalicarbonate zugesetzt werden.
 5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass NaNH₂, NaH, ein Alkalicarbonat oder ein Erdalkalicarbonat als Base eingesetzt werden, wodurch ein cyclisches Zwischenprodukt der Formel



in der n, R1 und R2 wie oben definiert sind, erhalten wird, das sodann durch Zugabe eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates zu der Verbindung der Formel (IV) gespalten wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass ein Alkali-C₁-C₆-Alkoholat als Base in der Menge von 1 bis 5 Äquivalenten bezogen auf das Amid der Formel (III) eingesetzt wird, wodurch direkt der Alkylester der Formel (IV) erhalten wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) zur Isolierung der Verbindung der Formel (IV) dem Reaktionsgemisch nach der Umsetzung mit der Base eine schwach saure Verbindung zugesetzt wird, um einen Überschuss an Alkoholat zu neutralisieren, die dabei ausgefallenen Salze abfiltriert werden und die Verbindung der Formel (IV) gegebenenfalls mit einem Zusatz von Weißöl durch Destillation erhalten wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) dem Reaktionsgemisch 1 bis 100 Mol% bezogen auf die Verbindung der Formel (IV) eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates zugesetzt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) zur Isolierung der Verbindung der Formel (I) dem Reaktionsgemisch nach der Umsetzung mit NH₃ eine schwach saure Verbindung zugesetzt wird, um einen Überschuss an Alkoholat zu neutralisieren.

Binding

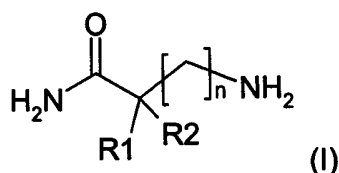
O.Z.1296

DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG

02.02.2006

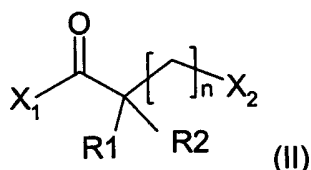
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamiden der Formel



in der n eine ganze Zahl von 1 bis 10 sein kann und R1 und R2 unabhängig voneinander einen C₁-C₆-Alkylrest bedeuten oder gemeinsam einen C₂-C₆-Alkylenrest bilden, dadurch gekennzeichnet, dass

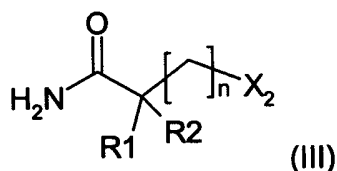
- a) ein ω -Halogen-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoylhalogenid der Formel



in der n, R1 und R2 wie oben definiert sind und X₁ and X₂ unabhängig voneinander Cl oder Br sein können,

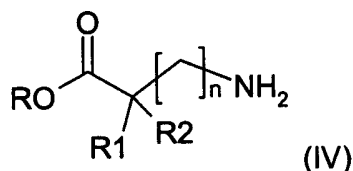
in einem organischen Lösungsmittel oder in Wasser oder in Kombinationen davon,

mit Ammoniak bei 0 – 100°C und einem Druck von 1 bis 10 bar zu dem korrespondierenden ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanamid der Formel



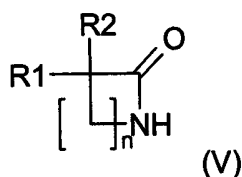
in der n, X₂, R1 und R2 wie oben definiert sind, umgesetzt wird, das sodann

- b) bei 5 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 10 bar in einem C₁-C₆-Alkohol mit 1-5 Äquivalenten eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates unter Umlagerung der NH₂-Gruppe direkt zum korrespondierenden C₁-C₆-Alkyl- ω -Amino-2,2-dialkyl-C₃-C₁₂-alkanoat der Formel



in der R C₁-C₆-Alkyl bedeutet und n, R1 und R2 wie oben definiert sind, reagiert, oder

zuerst in einem organischen Lösungsmittel aus der Gruppe der Ether, Kohlenwasserstoffe, DMF oder Mischungen davon mit NaNH₂, NaH, einem Alkalicarbonat oder ein Erdalkalicarbonat als Base versetzt wird, wodurch ein cyclisches Zwischenprodukt der Formel



in der n, R1 und R2 wie oben definiert sind, erhalten wird, das sodann durch Zugabe eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates zu der Verbindung der Formel (IV) gespalten wird, die,

- c) abschließend mit NH₃ bei 10 bis 200°C und einem Druck von 1 bis 50 bar gegebenenfalls in Gegenwart von 0 – 200 Mol%, bezogen auf den Alkylester der Formel IV, eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates in das gewünschte Endprodukt der Formel (I) überführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) Ammoniak in Gasform oder in wässriger Lösung in einer Menge von 1 bis 5 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (II) eingesetzt wird.



3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel in Kombination mit Ammoniakgas oder in Kombination mit Ammoniak-Wasser oder ohne organisches Lösungsmittel mit Ammoniak-Wasser erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) zur Isolierung der Verbindung der Formel (IV) dem Reaktionsgemisch nach der Umsetzung mit der Base eine schwach saure Verbindung zugesetzt wird, um einen Überschuss an Alkoholat zu neutralisieren, die dabei ausgefallenen Salze abfiltriert werden und die Verbindung der Formel (IV) gegebenenfalls mit einem Zusatz von Weißöl durch Destillation erhalten wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) dem Reaktionsgemisch 1 bis 100 Mol% bezogen auf die Verbindung der Formel (IV) eines Alkali-C₁-C₆-Alkoholates zugesetzt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) zur Isolierung der Verbindung der Formel (I) dem Reaktionsgemisch nach der Umsetzung mit NH₃ eine schwach saure Verbindung zugesetzt wird, um einen Überschuss an Alkoholat zu neutralisieren.

O.Z.1296

22.11.2006


DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG**NACHGEREICHT**