

400,226

28 FEB 1971



400226

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>C07</u>
CLASE <u>C</u> <u>D</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: PECHINEY UGINE KUHLMANN

RESIDENCIA: 10 rue du Général Foy, PARIS 8è,
Francia.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ACIDOS CARBOXILICOS α -CETONICOS"

Prioridad: Patente Francesa n.º 7107097 del 2-3-71
MP.

400226



1

Esta invención tiene por objeto un nuevo procedimiento general para la preparación de ácidos carboxílicos α -cetónicos de fórmula general R-CO-COOH.

5

Entre estos ácidos, un gran número son intermedarios esenciales del metabolismo como precursores de α -aminoácidos o intervienen en procesos de transaminación o toman parte en el metabolismo glucídico.

10

Estos ácidos también pueden ser utilizados como productos intermedarios en la fabricación de materias colorantes.

Su síntesis ha sido objeto de un número importante de trabajos, que se pueden resumir de la forma siguiente:

15

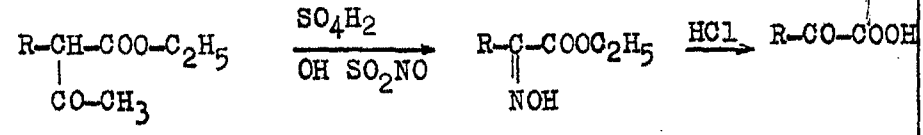
1) Acción de un haluro de ácido sobre un cianuro metálico (cobre o plata) seguido de hidrólisis:



Este método no da resultados apreciables cuando R de la serie alifática contiene más de 3 átomos de carbono (L. Glaisen y F. Moritz, Ber. 13-1880, pág. 2121; W. Tschelinzeff y W. Schmidt, Ber. 62-1929 pág. 2210).

20

2) Hidrólisis de los ésteres de ácidos 2-hidroxi-iminocarboxílicos según el método de R. Bouveault y L. Locquin (C.R. Acad. Sci. 135, 1902, pág. 179).



25

F. Adickes y G. Andressen, Ann. 555, 1944/41, observan que los rendimientos son bajos y adoptan el procedimiento 3.

30

3) Condensación de los ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos con oxalato de etilo, en presencia de etilato sódico (W. Wisleceus, Ber, 20, 1887, pág. 589, 3392 y

- 3 -
400226



28

1

5

10

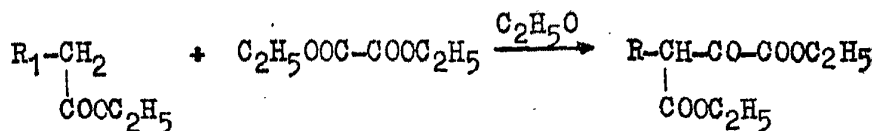
15

20

25

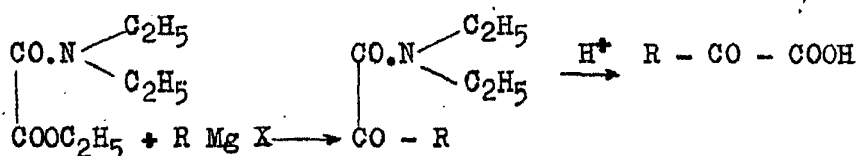
30

y 3394):



seguido de hidrólisis del diéster del ácido 3-alkil-2-oxo-1,4-butanodioico y descarboxilación a ácido α -cetónico, $R-CH_2-CO-COOH$.

4) Acción de los compuestos magnesianos sobre N-dietiloxamato de etilo (R. Barre, Ann. de Chim. (10) - 9 - 1928, pág. 204)



5) Acción de un exceso de piperidina sobre los ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos α,β -dibromados e hidrólisis ácida de los ésteres de los ácidos α,β -dipepiridino-carboxílicos así obtenidos (H. Moureaux et al., Bul. Soc. Chim. 1952, pág. 296 y 442).

Sin embargo, los autores señalan que su procedimiento tiene límites; así, por ejemplo, el ácido dimetilacrílico no conduce al ácido 2-oxoisovalérico.

6) Hidrogenación con borohidruro potásico de los ácidos 4-fenil-2-oxo-3-butenóicos y tratamiento con hidróxido sódico en caliente de los ácidos 4-fenil-2-hidroxi-3-butenóicos, tratamiento que da los ácidos α -cetónicos saturados correspondientes (P. Cordier Bul. Soc. Chim., 1956, pág. 564).

7) Transformación de los ácidos 2-trifluoracetilaminocarboxílicos en 2-trifluormetil-5-oxazolonas, seguido de isomerización e hidrólisis a ácidos α -cetónicos (F.

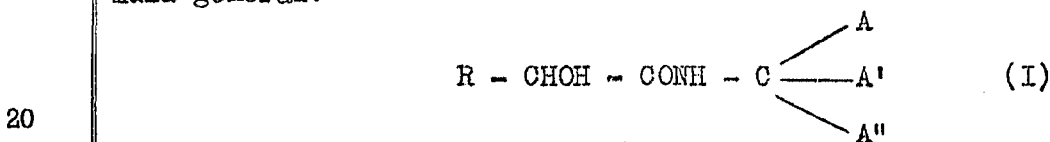
- 4 -
400226



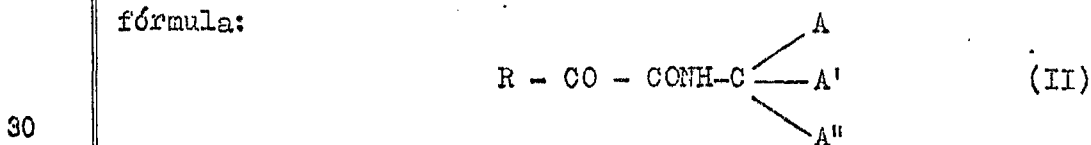
28 FEB

- 1 Weygand y colaboradores, Ann. 658, 1962, pág. 128).
- 8) Síntesis de los ácidos carboxílicos α -cetónicos a partir de los ésteres de ácidos alquilidencianoacéticos (M.I. Garashi y H. Midorikawa, J. Org. Chem. 28, 1963, pág. 3088 y 32, 1967, pág. 3399).
- 5 9) Acción de los derivados organolitianos sobre los isonitrilos, seguido de una carbonatación del litiano de la aldehida así obtenida e hidrólisis (H.M. Walborsky y G.E. Niznik, J. Am. Chem. Soc. 91, 1969, pág. 7778).
- 10 10) Oxidación de los α -hidroxiácidos (G.V. Bakore, J. Chem. Soc. 1963, pág. 3419) o de sus ésteres (T. Kuwata, J. Am. Chem. Soc. 1938, pág. 559). Los ensayos realizados en este sentido no han sido concluyentes.

15 Ahora se ha encontrado que es posible obtener los ácidos carboxílicos α -cetónicos, en general con rendimientos muy buenos, siguiendo el procedimiento que consiste en tratar con un agente oxidante las α -hidroxicarboxamidas de fórmula general:



25 donde A representa un átomo de hidrógeno o un radical alifático o aralquílico, A' y A'' representan cada uno un radical alifático o aralquílico o unidos forman con el átomo de carbono al que están combinados un resto ciclánico y R representa un radical alifático, aromático, aralquílico, alifático e heterocíclico, sustituido o no, e hidrolizar en medio ácido las carboxamidas α -cetónicas así obtenidas, de fórmula:



400226

28

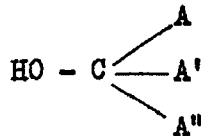


1 donde A, A', A'' y R tienen el significado dado anteriormen-
te.

5 Las carboxamidas α -cetónicas de fórmula II son pro-
ductos nuevos; como tales forman parte de la invención. En-
tre éstos podemos mencionar en particular las N-terc-butil-
carboxamidas α -cetónicas cuyo radical hidrocarbonado R con-
tiene de 1 a 15 átomos de carbono. Se trata de compuestos
perfectamente estables que se prestan bien a la purificación,
ya sea por destilación o por recristalización en disolventes.

10 Las carboxamidas α -hidroxiladas, utilizables como
materias primas de partida para la realización del procedi-
miento de la invención, pueden ser obtenidas por procedimien-
tos conocidos, por condensación en medio ácido de los alco-
holes secundarios o terciarios:

15



con los 2-hidroxinitrilos de fórmula R-CHOH-CN.

20 El tratamiento oxidante de las carboxamidas α -hidro-
xiladas de fórmula (I) puede ser efectuado con oxidantes
minerales como permanganatos, bióxido de manganeso y trióxi-
do de cromo. Este último es especialmente ventajoso ya que
las sales resultantes de su reducción no dan lugar a preci-
pitados.

25 La hidrólisis de las carboxamidas α -cetónicas por
los ácidos se realiza en medio acuoso o en un disolvente, a
temperaturas que llegan hasta la de ebullición. El medio
puede estar constituido ventajosamente por ácido acético.

30 Los ácidos carboxílicos α -cetónicos pueden ser ais-
lados simplemente, por dilución del medio de reacción del

400226



1 que cristalizan o por extracción con disolventes orgánicos, si su solubilidad en agua es notable. Pueden ser purificados por destilación o por recristalización. Por otra parte, algunos de ellos son productos nuevos.

5 Los ejemplos siguientes, en los que las partes indicadas se dan en peso salvo indicación en contrario, ilustran la invención sin limitarla.

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 2-oxo-isovalérico

10 A) Se disuelven 49,5 partes de 3,3-dimetil-2-hidroxipropanonitrilo, preparado por los métodos clásicos a partir de isobutiraldehído, en 75 partes en volumen de alcohol terc-butílico. A esta solución se agregan 75 partes en volumen de ácido sulfúrico de 66°Be, enfriando de forma que la temperatura interna no pase de 50°C. Se deja en reposo hasta la mañana siguiente, la masa de reacción se diluye con 15 400 partes de agua y eventualmente se neutraliza la suspensión así obtenida por adición de una solución concentrada de hidróxido sódico.

20 Cristaliza la 2-hidroxi-N-terc-butyl-isovaleramida. Se filtra, se lava con agua y se seca. El peso obtenido es casi igual al teórico. Después de recristalizar en dos volúmenes de acetato de etilo, se recogen 71 partes de producto recristalizado, p.f. 123°C (rendimiento, 82 %).

25 Análisis para $C_9H_{19}NO_2$: PM = 173
Calculado: C, 62,43 %; H, 10,98%; N, 8,09 %
Encontrado: 62,60 10,93 8,07

30 B) Se disuelven 43 partes de la 2-hidroxi-isovaleramida obtenida en (A) en 100 partes en volumen de ácido acético. Por otra parte, se disuelven 21 partes de trióxido de

400226



1 cromo (CrO_3) en 20 partes de agua con 180 partes en volumen
 de ácido acético. Esta segunda solución se vierte sobre la
 primera; se produce una elevación moderada de la temperatura.
 Se deja en reposo hasta la mañana siguiente, se diluye con
 5 300 partes de agua y se extrae con éter (3 veces con 100 par-
 tes en volumen). La capa etérea se lava con una solución de
 hidróxido sódico 4 N y después con agua. El éter se elimina
 a presión reducida y el residuo se destila (p.e. $81^\circ\text{C}/10\text{ mm}$).

10 Se obtienen 34 partes de 2-oxo-N-terc-butyl-isovalera-
 ramida, lo que representa un rendimiento de producto desti-
 lado del 73 %.

Análisis para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$: FM = 171
 Calculado: C, 63,12 %; H, 10,01 %; N, 8,18 %
 Encontrado: 63,13 10,00 8,15

15 Este compuesto da como derivado característico 2',4'-
 dinitro-2-fenilhidrazono-N-terc-butyl-isovaleramida, p.f.
 151°C .

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$: FM = 351
 Calculado: C, 51,28 %; H, 6,02 %; N, 19,93 %
 20 Encontrado: 51,31 6,17 19,95

C) Se suspenden 43 partes de 2-oxo-N-terc-butyl-iso-
 valeramida en 172 partes en volumen de ácido clorhídrico
 5 N. Se calienta durante 9 horas aproximadamente, a la tem-
 peratura de reflujo. La solución homogénea se extrae con
 25 éter (6 veces con 100 partes) y el éter se elimina a pre-
 sión reducida, destilando el ácido 2-oxo-isovalérico a pre-
 sión reducida, p.e. = $70^\circ\text{C}/12\text{ mm}$. Solidifica el producto,
 p.f. 31°C de acuerdo con la bibliografía. Se obtienen 26
 partes, lo que representa un rendimiento del 89 %.

30 Análisis para $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$: FM 116

1400226



1 Calculado: C, 51,72 %; H, 6,94 %
 Encontrado: 51,55 7,04
 Derivado característico: ácido 2',4'-dinitro-2-fenil-
hidrazono-isovalérico.

5 Análisis para $C_{11}H_{12}N_4O_6$: PM = 296
 Calculado: C, 44,60 %; H, 4,08 %; N, 18,91 %
 Encontrado: 44,59 4,04 18,88

EJEMPLO 2

Preparación del ácido 3,3-dibencilpirúvico

10 Este ácido α -cetónico ha sido descrito en la biblio-
grafía.

 A) En un aparato de 3 tubuladuras, provisto de un
agitador y un termómetro, se introducen 92 partes de fosfato
monopotásico, 200 partes de agua y 150 partes de aldehido
15 dibencilacético.

 Se pone en marcha el agitador y se añaden de una so-
la vez 53 partes de cianuro potásico comercial disuelto en
200 partes de agua; la temperatura se eleva a 41-42°C. Se
continúa agitando durante 2 a 3 horas.

20 El medio que contiene el 3,3-dibencil-2-hidroxipro-
panonitrilo formado (J. Anatol, C.R. Acad. Sci. 235, 1952,
pág. 249) es recogido en éter (450 + 75 + 75). El éter se
lava dos veces con 25 partes de ácido sulfúrico 2 N y des-
pués dos veces con 25 partes de agua. Se seca sobre sulfato
25 sódico anhidro, se filtra y se elimina el éter a presión re-
ducida. El residuo solidifica. Su peso es el teórico. Para
recristalizarlo, se disuelve en 175 partes en volumen de
benceno caliente, se agregan 350 partes de éter de petróleo,
se filtra y se seca. Se obtienen 153 partes del producto
30 recristalizado, p.f. 97°C. Rendimiento: 91 %.

400226



1 Análisis para $C_{17}H_{17}NO$: PM = 251,3
 Calculado: C, 81,24 %; H, 6,82 %; N, 5,57 %
 Encontrado: 81,20 6,94 5,64

5 Se disuelven 75 partes de 3,3-dibencil-2-hidroxipropanonitrilo en 300 partes en volumen de trimetilcarbinol. Sin pasar de $50^{\circ}C$ y agitando, se agregan 35 partes en volumen de ácido sulfúrico de $66^{\circ} Be$, se deja en reposo durante 48 horas, se calienta a $75^{\circ}C$ durante 1 hora, se añaden 450 partes de agua fría y se neutraliza la emulsión en presencia de fenolftaleína con una solución de hidróxido sódico. Sobrenada un aceite que pronto solidifica. Se filtra, se lava y se seca. Se obtienen 95 partes de 3,3-dibencil-N-terc-butyl-lactamida, lo que representa un rendimiento del 97,9 %.

10

15 Por recristalización en acetato de etilo, se obtienen unas hermosas agujas, p.f. $166^{\circ}C$.

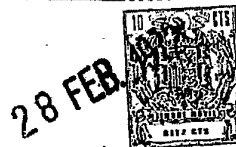
 Análisis para $C_{21}H_{27}NO_2$: PM = 325
 Calculado: C, 77,54 %; H, 8,31 %; N, 4,31 %
 Encontrado: 77,32 8,20 4,32

20 B) Se disuelven 47 partes de la lactamida anterior en 188 partes en volumen de ácido acético. Por otra parte, se disuelven 11,7 partes de trióxido de cromo en 48 partes de ácido acético al 90 %. Se mezclan las dos soluciones, se calienta a $90-95^{\circ}C$ durante 4 horas y se añaden 250 partes de agua.

25

30 Para eliminar las trazas de sales de cromo, se extrae con éter (150 + 50), y las capas etéreas se lavan con una solución de hidróxido sódico 5 N (2 x 25) hasta alcalinidad y después con agua. Se seca y se elimina el éter. Se obtienen 45,8 partes de un aceite que cristaliza. Los cris-

400226



1 tales se disuelven en caliente en 100 partes en volumen de
hexano, se deja cristalizar, se filtra y se seca. Se obtie-
nen 41 partes de 3,3-dibencil-N-terc-butilpiruvamida lo que
5 representa un rendimiento del 90 % de producto recristali-
zado, p.f. 65°C.

Análisis para $C_{21}H_{25}NO_2$: FM = 323
Calculado: C, 77,98 %; H, 7,79 %; N, 4,33 %
Encontrado: 77,96 7,71 4,44

10 Derivado característico: 2',4'-dinitro-2-fenilhidra-
zono-3,3-dibencil-N-terc-butilpropanamida, $C_{27}H_{29}N_5O_5$,
p.f. 169°C.

15 C) Se disuelven 19,3 partes de 3,3-dibencil-N-terc-
butil-piruvamida en 145 partes en volumen de ácido acético
y 145 partes de ácido clorhídrico (d = 1,19). Se calienta
a reflujo durante 24 horas, se añaden 500 partes de agua
y se provoca la cristalización. El producto cristalizado
se filtra y lava con agua.

20 En estas condiciones, el ácido α -cetónico retiene
cantidades muy importantes de agua. Se disuelve en calien-
te en 65 partes en volumen de benceno, se filtra y se eli-
mina el benceno; quedan 15,6 partes (teórico: 15,8) de un
aceite que comienza a cristalizar. Se disuelve en 65 par-
tes de ciclohexano caliente, se deja recristalizar, se fil-
tra, se lava y se seca hasta peso constante. Se obtienen
25 13,8 partes de ácido 3,3-dibencilpirúvico, lo que represen-
ta un rendimiento del 87,3 % de producto recristalizado,
p.f. 77°C. Este ácido cristaliza en grandes prismas que
forman maclas.

30 Análisis para $C_{17}H_{16}O_3$: P.M. = 268 p.f. 77°C

400226



1

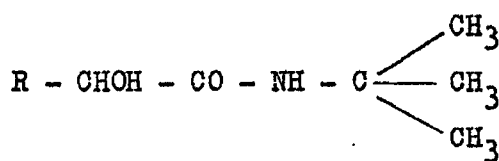
Calculado: C, 76,11 %; H, 5,97 %

Encontrado: 75,99 6,02

Derivado característico: ácido 2',4'-dinitro-2-fenilhidrazono-3,3-dibencilpropanoico, p.f. 189°C.

5

La tabla siguiente da las características de diferentes hidroxiamidas de fórmula:



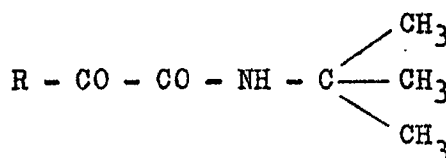
10

obtenidas por los procedimientos A) de los ejemplos anteriores.

R	P.M.	p.f. o p.e.	Rendimientos	Disolvente de cristalización
etilo	159	57°C 1430/16 mm	86 %	pentano
propilo	173	60°C	78 %	hexano
fenilo	207	120°C	93 %	benceno
bencilo	221	71°C	97,5 %	hexano
feniletilo	235	92°C	94 %	tolueno
difenilmetilo	297	153°C	95 %	acetato de etilo

20

La tabla siguiente da las características de nuevas oxoamidas de fórmula:



25

obtenidas por los procedimientos B) de los ejemplos anteriores.

En la columna "Análisis", "c" y "e" significan respectivamente "calculado", y "encontrado". La columna R-NH-N= da el punto de fusión del derivado 2',4'-dinitro-2-fenilhidrazónico de la amida cetónica.

30

400226



	R	P.M.	p.f. o D.e.	Rendi- mientos	Análisis			RNHN=
					C %	H %	N %	
1	etilo	157	34°C 820/14 mm	56 %	c 61,12 e 61,05	9,62 9,59	8,91 8,80	164°C
5	propilo	171	90°/10 mm	61 %	c 63,12 e 63,26	10,01 10,01	8,18 8,26	159°C
	fenilo	205	77°C	82 %	c 70,22 e 70,21	7,37 7,30	6,82 6,90	252°C
10	bencilo	219	53°C	78 %	c 71,21 e 71,04	7,80 7,92	6,39 6,33	201°C
	β-fenil- etilo	233	47°C	87 %	c 72,07 e 71,82	8,21 8,16	6,00 5,93	152°C
15	difenil- metilo	295	103°C	60 %	c 77,26 e 77,22	7,17 7,21	4,74 4,78	165°C
	hexilo		98,1 mm	70 %				130°C
	nonilo		96/0,5 mm	81 %				87°C

20 La tabla siguiente da las características de los diferentes ácidos de fórmula R-CO-COOH preparados por el procedimiento C) de los ejemplos anteriores.

25

30

400226

2/8

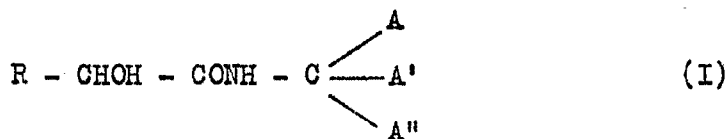


REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos carboxílicos α -cetónicos de fórmula R-CO-COOH, donde R representa un radical alifático, aromático, aralquílico, alifático o heterocíclico, sustituido o no, cuyo procedimiento está caracterizado por tratar con un agente oxidante las α -hidroxicarboxamidas de fórmula general:

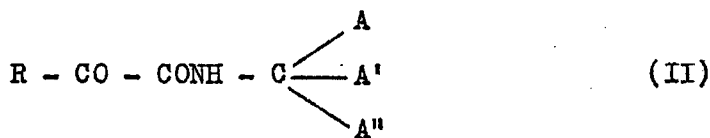
5



10

donde A representa un átomo de hidrógeno o un radical alifático o aralquílico, A' y A'' representan cada uno un radical alifático o aralquílico o unidos forman con el átomo de carbono al que están combinados un resto ciclánico y R representa un radical alifático, aromático, aralquílico, alifático o heterocíclico, sustituido o no, e hidrolizar en medio ácido las carboxamidas α -cetónicas así obtenidas, de fórmula:

15

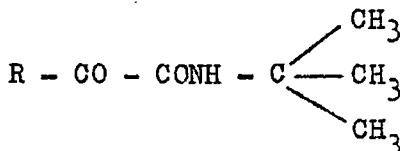


20

donde A, A', A'' y R tienen el significado dado anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se utilizan las carboxamidas de fórmula:

25



donde R representa un radical hidrocarburo que contiene de 1 a 15 átomos de carbono.

30

amca

400226 28 FEB.



1
5
10
15
20
25
30

3. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS CARBOXILICOS α -CETONICOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas.

Madrid, 28 de Febrero de 1.972

BERNARDO JUNGRIA

P.D.