



Int. Cl.:	C07C

451956

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY.

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana 46206 - ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-TRIMETILSILILACETAMIDA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 415.697 del 14.11.73



1           Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-trimetilsililacetamida.

5           La invención proporciona un procedimiento para la preparación de N-trimetilsililacetamida por reacción de hexametildisilazano con acetamida, en una proporción de por lo menos un mol de hexametildisilazano por cada dos moles de acetamida, a una temperatura comprendida entre unos 40°C y 125°C, durante el periodo de tiempo en que se está produciendo amoniaco en la mezcla y separando continuamente el amoniaco de la mezcla durante el periodo de su generación.

10           La N-trimetilsililacetamida está descrita en la patente estadounidense nº 2.876.234. En general, se describen dos métodos para preparar la N-trimetilsililacetamida tanto en ésta como en otras patentes como, por ejemplo, las patentes estadounidenses 2.876.209 y 3.397.220.

15           Uno de los métodos descritos implica la reacción de una amida, en este caso, específicamente, la acetamida, con un halosilano, y específicamente el trimetilclorosilano. Esta reacción descrita presenta el inconveniente de que se genera HCl como subproducto en la formación de la amida sili-  
20           lada. Con objeto de garantizar la continuidad de la reacción, es esencial inactivar el HCl que se forma. Esto puede conseguirse incluyendo un reactivo amínico terciario adecuado como parte de la mezcla de reacción. La amina terciaria acepta el HCl a medida que se va formando y se combina con él para formar el correspondiente hidrocioruro de amina. Esta reacción, por lo tanto, requiere el uso de cantidades importantes de un reactivo amínico y, por consiguiente, da lugar a la producción de grandes cantidades de una sal hidrocioruro de amina como subproducto. Deben encontrarse métodos  
25             
30



1 adecuados para eliminar este subproducto. Además, como se  
forma una gran cantidad de la sal hidrocioruro de amina, es  
necesario disponer de un medio disolvente para la reacción.  
Esto también contribuye a aumentar los costes y requiere  
5 unas instalaciones físicas de mayor tamaño. Una vez que se  
ha empleado el disolvente requerido, es necesario, después  
de separar el hidrocioruro de amina de la mezcla de reac-  
ción, aislar el producto amídico sililado resultante de la  
mezcla disolvente. Por lo tanto, es evidente que la produc-  
10 ción de una amida sililada, y específicamente la N-trimetil-  
sililacetamida, por este método es a la vez molesta y cos-  
tosa.

Otro método de la técnica anterior para la prepara-  
ción de N-trimetilsililacetamida implica el tratamiento de  
15 la acetamida con tero-butylaminotrimetilsilano. Esta reac-  
ción da como subproducto la tero-butylamina. La formación  
continua del producto deseado mediante esta reacción requie-  
re la selección de las condiciones que faciliten la separa-  
ción de la mezcla de reacción de la tero-butylamina a medida  
20 que se va formando. Debido al punto de ebullición de la tero-  
butylamina, las condiciones de reacción son bastante limita-  
das. Además, normalmente es necesario separar las cantidades  
residuales de tero-butylamina antes de que el producto, N-tri-  
metilsililacetamida, pueda ser aislado con una pureza razo-  
25 nable. Esto puede exigir la destilación del residuo que cons-  
tituye el producto. Además, el material de partida, el tero-  
butylaminotrimetilsilano, no es fácilmente asequible y debe  
descubrirse un medio para eliminar la tero-butylamina que se  
forma en la proporción de un mol por cada mol de N-trimetilsil-  
30 ililacetamida.



1 El procedimiento de esta invención implica la interacción de hexametildisilazano y acetamida. De acuerdo con este procedimiento, se ha descubierto que la interacción de estos dos reactivos puede llevarse a cabo en ausencia de cualquier otra sustancia. El procedimiento, por lo tanto, implica en su esencia simplemente la mezcla de hexametildisilazano y acetamida a temperatura elevada, durante un periodo de tiempo suficiente para conseguir la combinación química de las dos sustancias reaccionantes con formación del producto deseado. Pueden incorporarse al procedimiento otras condiciones y reactivos específicos, que tiendan a promover la dirección correcta de la reacción y, por consiguiente, a acortar el tiempo de reacción y/o a mejorar de alguna otra manera la comodidad de la reacción; sin embargo, ninguna de estas condiciones adicionales es necesaria para que transcurra la reacción.

15 Por lo tanto, el procedimiento considera la reacción de un mol de hexametildisilazano, cada molécula del cual da dos grupos trimetilsililo, con dos moles de acetamida. En general, las cantidades relativas de sustancias reaccionantes se mantienen en una relación molar de aproximadamente 1:2 de hexametildisilazano a acetamida, donde puede emplearse un exceso de hexametildisilazano sobre la cantidad estequiométrica requerida. Preferiblemente, se emplea un exceso molar del orden del 2,5 % al 30 % del hexametildisilazano sobre la cantidad estequiométrica requerida de hexametildisilazano.

20 Al mezclar las sustancias reaccionantes, la reacción transcurre a una temperatura comprendida entre 25 40° y 125°C aproximadamente y se pone en evidencia por el 30

14 NOV.



1 desprendimiento de amoniaco, Es preferible que la reacción  
transcurra a una temperatura comprendida entre unos 45°C y  
unos 90°C. La reacción se basa en una relación de equilibrio  
y, por lo tanto, la reacción transcurre generalmente en de-  
5 pendencia directa de la evacuación de la mezcla de reacción  
del amoniaco a medida que se genera. Así, cualquier condi-  
ción o serie de condiciones que puedan provocar la separa-  
ción rápida del amoniaco de la mezcla de reacción tenderá  
también a provocar la continuidad de la reacción y, por lo  
10 tanto, la producción de N-trimetilsililacetamida.

Aunque la reacción transcurre simplemente mezclando y  
calentando las dos sustancias reaccionantes, se ha descubier  
to que es considerablemente favorecida mediante el empleo de  
un catalizador ácido. Puede emplearse cualquier ácido pró-  
15 tico, es decir, un ácido que produzca protones libres. Es-  
tos pueden ser ácidos inorgánicos, típicamente ácido clor-  
hídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares así  
como ácidos orgánicos, como los ácidos carboxílicos, por  
ejemplo ácido acético, ácido propiónico y similares. El ca-  
20 talizador ácido también puede ser generado in situ empleando  
en la mezcla de reacción una cantidad catalítica de, por  
ejemplo, trimetilclorosilano. El trimetilclorosilano presen-  
te en la mezcla de reacción en cantidades catalíticas reac-  
cionará con la acetamida, generando como subproducto ácido  
25 clorhídrico y el ácido clorhídrico servirá así como catali-  
zador ácido deseado. El ácido clorhídrico, ya sea agregado  
directamente o formado in situ, es un catalizador muy prefe-  
rido especialmente debido a que, al final, reacciona con el  
subproducto amoniaco para formar cloruro amónico. Práctica-  
30 mente la totalidad del cloruro amónico, para el momento en



1 que la reacción se ha completado, habrá sido eliminada de  
la mezcla de reacción por sublimación. Solamente es nece-  
sario que el ácido se encuentre presente en cantidades ca-  
5 talíticas, en general del orden de 0,01 a 5 moles por cien-  
to, calculado sobre la acetamida.

En el procedimiento de esta invención puede utilizar  
se un disolvente; sin embargo, no es necesario ninguno para  
conseguir la reacción del hexametildisilazano con la aceta-  
mida. En el caso de que no se emplee ningún disolvente, la  
10 acetamida sólida y el hexametildisilazano líquido simplemen-  
te se mezclan, se agitan y se calientan a la temperatura de-  
seada por encima de unos 40°C. A medida que transcurre la  
reacción, la acetamida se disuelve lentamente y la N-trime-  
tilsililacetamida que se forma y que es un líquido a una  
15 temperatura superior a unos 40-50°C, permanecerá líquida  
cuando las condiciones de la reacción sean tales que la tem-  
peratura se mantenga por encima de unos 40°C. Una vez que  
el amoniaco ha sido generado y expulsado de la mezcla de  
reacción, por enfriamiento de la mezcla de reacción resul-  
20 tante ésta cristaliza para formar una torta de la N-trimetil-  
sililacetamida deseada.

En el caso de que se emplee un disolvente, el produc-  
to resultante generalmente será aislado por separación del  
disolvente a vacío una vez terminado el periodo de reacción.  
25 Según el uso a que se destine la N-trimetilsililacetamida,  
puede no ser necesario el aislamiento del disolvente y el  
producto puede ser fácilmente empleado en forma de la solu-  
ción recuperada. El disolvente, si es que se emplea, debe  
ser inerte frente a las sustancias reaccionantes así como  
30 frente al producto y, preferiblemente, es un disolvente que



1 disuelva poco o nada del amoniaco que se genera durante la  
reacción. La retención del amoniaco en la mezcla de reacción  
disminuye la velocidad de la misma debido a que con ello se  
provoca la estabilización de la mezcla reaccionante. Asimis-  
5 mo, es preferible seleccionar un disolvente que tenga un  
punto de ebullición dentro del intervalo de temperaturas de  
reacción. Con ello, la reacción puede efectuarse en condicio-  
nes de reflujo. Los disolventes adecuados que pueden emplear-  
se y que no disolverán una cantidad apreciable de amoniaco  
10 son, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos, como bence-  
no, tolueno y similares; hidrocarburos halogenados, como  
cloroformo, cloruro de metileno, dicloruro de etileno y si-  
milares; ésteres, como acetato de etilo y similares; nitrilo-  
s, como acetonitrilo y similares; y éteres, como tetrahi-  
15 drofurano, éter di-isopropílico, dioxano y similares. Una  
clase altamente preferida de disolventes para este procedi-  
miento son los hidrocarburos halogenados y, específicamente,  
el cloruro de metileno. Naturalmente, pueden emplearse otros  
disolventes que retengan el amoniaco; sin embargo, la con-  
20 tinuidad de la reacción tendrá tendencia a disminuir en pro-  
porción directa con la capacidad del disolvente para disol-  
ver el amoniaco subproducto.

De preferencia, la reacción se efectuará en un ambien-  
te que elimine cualquier cantidad apreciable de humedad. La  
25 humedad es perjudicial para la estabilidad del hexametildi-  
silazano reaccionante y de la N-trimetilsililacetamida produ-  
cida. Por lo tanto, debe adoptarse alguna precaución para  
garantizar la eliminación del sistema de reacción de cual-  
quier cantidad sustancial de agua. Puede conseguirse una eli-  
30 minación suficiente del agua empleando las precauciones nor-



1 males que, por ejemplo, pueden consistir en purgar el sistema de reacción con nitrógeno seco antes de llevar a cabo la reacción.

5 Además, también puede emplearse una corriente de nitrógeno durante la reacción como corriente de arrastre del amoniaco generado para separarlo de la mezcla de reacción. El paso continuo de nitrógeno a través de la mezcla de reacción sirve como portador del amoniaco, barriéndolo de la mezcla de reacción y con ello desplaza el equilibrio de la  
10 reacción en la dirección del producto deseado. Por lo tanto, es preferible pasar una corriente de nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción durante el periodo en que ésta transcurre.

15 En general, la reacción será completa dentro de un periodo de 2,5 a 30 horas aproximadamente. La magnitud del tiempo de reacción dependerá de la serie particular de condiciones de reacción que se emplean, principalmente de si se emplean algunas de las condiciones de reacción preferidas señaladas en lo que antecede.

20

#### EJEMPLO 1

25

30

En un matraz de reacción adecuado, provisto de un condensador de agua, se prepara una mezcla de 18,28 ml (0,088 moles) de hexametildisilazano, 9,44 g (0,160 moles) de acetamida y 0,50 ml (0,004 moles) de trimetilclorosilano en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla se calienta a refluj<sup>o</sup> a 47°C. La acetamida inicialmente insoluble se disuelve pronto en la mezcla de reacción. Se forma cloruro amónico que se recoge gradualmente en el condensador por sublimación de la mezcla de reacción. Al cabo de unas 5 horas, la mezcla de reacción es una solución transparente e incolora. Se produce



1 amoniaco que continúa escapándose de la mezcla de reacción.  
Se continúa refluendo durante un periodo suficientemente  
largo para garantizar la generación y evacuación de todo el  
amoniaco que se forma. El tiempo total de reflujo es de unas  
5 23 horas.

El disolvente de la mezcla de reacción se evapora a  
vacío empleando un baño a 40°C. La cristalización se produ-  
ce instantáneamente al sacar el matraz del baño de agua y  
se obtienen 20,8 g (un rendimiento del 100 % calculado so-  
10 bre la acetamida) de unos cristales aciculares incoloros  
constituídos, como corrobora el análisis de resonancia mag-  
nética nuclear, por N-trimetilsililacetamida.

El procedimiento anterior se lleva a cabo empleando  
15 diversas condiciones de reacción y relaciones de sustancias  
reaccionantes, algunas de las cuales están indicadas en lo  
que sigue.

Se emplea una relación de 0,168 moles de hexametildisilazano,  
0,320 moles de acetamida y 0,002 moles de trimetil-  
20 clorosilano en 25 ml de cloruro de metileno. Esta mezcla se  
purga con nitrógeno y se calienta a reflujo a 65°C durante  
5,75 horas. Se aíslan 39,5 g (rendimiento: 95 %) de N-trime-  
tilsililacetamida de la mezcla, con una pureza excelente.

La reacción también se efectúa empleando una tempera-  
25 tura más alta y un exceso menor de hexametildisilazano. Así,  
se prepara una mezcla de 0,164 moles de hexametildisilazano,  
0,320 moles de acetamida y 0,002 moles de trimetilclorosila-  
no en 20 ml de cloruro de metileno. Esta mezcla se purga con  
nitrógeno y se calienta a reflujo a 84-85°C durante 3,5 ho-  
30 ras. Se obtienen 38,6 g (rendimiento: 92 %) de una N-trime-  
tilsililacetamida excelente.



1 También se emplearon diversos disolventes, como si-  
gue:

Una mezcla de reacción en tetrahidrofurano se mantuvo  
a 85°C a reflujo durante unas 24 horas para obtener N-tri-  
5 metilsililacetamida con un rendimiento del 95,5 %.

La mezcla de reacción en acetonitrilo a 95°C a reflujo  
durante 24 horas dió N-trimetilsililacetamida con un rendi-  
miento del 86 %.

La mezcla de reacción en acetato de etilo refluída a  
10 90-100°C durante unas 20 horas dió N-trimetilsililacetami-  
da con un rendimiento del 87,4 %.

#### EJEMPLO 2

Este ejemplo muestra la reacción de hexametildisilaza-  
no y acetamida en ausencia de disolvente.

15 Se prepara una mezcla de 18,28 ml (0,088 moles) de he-  
xametildisilazano, 9,44 g (0,160 moles) de acetamida y  
0,50 ml (0,004 moles) de trimetilclorosilano. La mezcla re-  
sultante se calienta a una temperatura comprendida aproxi-  
madamente entre 64° y 70°C, durante una hora. A la mezcla  
20 de reacción se añaden gota a gota, a lo largo de un perio-  
do de 5 minutos, 1,64 ml (0,008 moles) adicionales de hexa-  
metildisilazano. La mezcla, una solución transparente, se  
calienta durante 2,5 horas más a una temperatura del orden  
de 64 a 70°C. La mezcla resultante, un líquido rosa pálido,  
25 se enfría a 40°C y se vierte en un matraz bajo atmósfera de  
nitrógeno. La cristalización se produce después de que la  
mezcla se siembra y se lleva a la temperatura ambiente. Por  
resonancia magnética nuclear se establece que el producto,  
18,10 g, es N-trimetilsililacetamida que se obtuvo con un  
30 rendimiento de 86,5 %. También se detectó la presencia de



1 una pequeña cantidad de acetamida sin reaccionar. La presen-  
cia de acetamida en la muestra analítica para RMN disminuyó  
considerablemente mediante la adición de hexametildisilaza-  
5 no al tubo de RMN. El espectro RMN resultante indicó la pre-  
sencia de N-trimetilsililacetamida adicional y de acetami-  
da considerablemente disminuída.

Esta reacción también se llevó a cabo bajo una serie  
modificada de condiciones que empleó solamente un total de  
0,088 moles de hexametildisilazano y 0,008 moles de trime-  
10 tilclorosilano. La mezcla de reacción se mantuvo a una tem-  
peratura de unos 75°C durante un total de 3 horas y se obtu-  
vieron 16,0 g de un excelente producto de N-trimetilsilil-  
acetamida.

Se efectuó otra reacción empleando 0,02 moles de hexa-  
15 metildisilazano, 0,02 moles de acetamida y una gota de áci-  
do clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se mantuvo  
a 64°C durante una hora y se obtuvieron 2,0 g de N-trimetil-  
sililacetamida.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
20 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de N-trimetil-  
sililacetamida, caracterizado por hacer reaccionar hexame-  
tildisilazano con acetamida, en una relación de por lo me-  
25 nos un mol de hexametildisilazano por cada dos moles de ace-  
tamida a una temperatura comprendida aproximadamente entre  
40°C y 125°C, durante el periodo de tiempo durante el cual  
es generado amoniaco en la mezcla y separar continuamente  
el amoniaco de la mezcla durante el periodo de su genera-  
30 ción.



- 1            2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se incorpora a la mezcla de reacción  
alrededor de 0,01 a 5 moles por ciento de un ácido prótico,  
calculado sobre la acetamida.
- 5            3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, carac-  
terizado porque el ácido es generado a partir de trimetil-  
clorosilano.
4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, carac-  
terizado porque se emplea un exceso molar de 2,5 % a 30 %  
10 aproximadamente del hexametildisilazano, calculado sobre la  
cantidad estequiométrica requerida de hexametildisilazano.
5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, carac-  
terizado porque la reacción se lleva a cabo durante un pe-  
riodo comprendido entre 2,5 y 30 horas aproximadamente.
- 15           6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, carac-  
terizado porque la reacción se lleva a cabo a una tempera-  
tura comprendida entre 45°C y 90°C aproximadamente.
7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, carac-  
terizado porque la reacción se lleva a cabo en ausencia de  
20 un disolvente.
8. Un procedimiento según la Reivindicación 6, carac-  
terizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de  
un disolvente inerte en el que el amoniaco es prácticamente  
insoluble.
- 25           9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, carac-  
terizado porque el disolvente es cloruro de metileno.
10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, carac-  
terizado porque la reacción se lleva a cabo en condiciones  
de reflujo.
- 30           11. Un procedimiento según la Reivindicación 6, carac-



1

terizado porque se hace pasar continuamente una corriente de nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción durante el tiempo de reacción.

5

12. 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 N-TRIMETILSILILACE TAMIDA.

10

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

Madrid, 14 Noviembre 1.974  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

15

20

25

30