

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

1979
ES
Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.
PATENTE DE INVENCION

NUMERO	471952	10 A1
FECHA DE PRESENTACION	21-7-78	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 33 181.3-42	22-7-77	Rep. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, D/AOIN	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE ACIDOS α -CE TOCARBONILICOS".

71 SOLICITANTE (S)
DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER (PAT/E1 7183 SB)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Weissfrauentrasse 9, Frankfurt (Main) República Federal Alemana

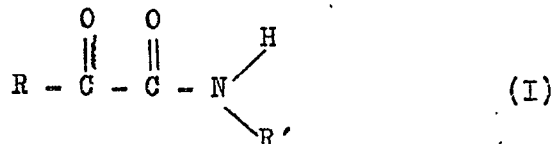
72 INVENTOR (ES)
Dr. Axel Kleemann, Dr. Herbert Klenk, Dr. Heribert Offermanns, Dr. Paul Scherberich y Dr. Werner Schwarze.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DCN OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 69.433)

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de amidas de ácidos α -cetocarboxílicos sustituidas en N, en parte nuevas, de la fórmula general

5



10

Es conocido preparar estas amidas mediante reacción por adición de cloruros de ácidos con los isonitrilos, altamente venenosos y de un olor extraordinariamente nauseabundo, con formación de cloruros de ácidos carbamídicos e hidrólisis para formar las amidas de ácidos cetocarboxílicos. Para el cloruro de pivaloilo y para el ter-butilisocianuro, por ejemplo, este procedimiento no proporciona rendimientos dignos de mención (I. Ugi, U. Fetzer, Chem. Ber. 94, 1116-1121 (1961)).

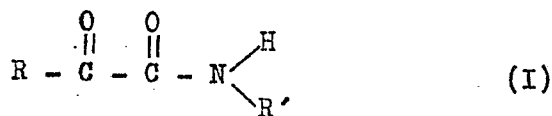
15

20

Tales amidas pueden obtenerse, además, por oxidación de las correspondientes hidroxiamidas con óxidos de metales pesados, caros y venenosos (DOS 2.208.568).

Se ha encontrado ahora que, evitando las desventajas mencionadas, se pueden preparar amidas de ácidos α -cetocarboxílicos de la fórmula general I

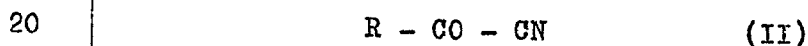
25



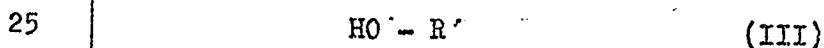
30

en la que R' representa un radical ter-alcohilo de 4 a 18

átomos de carbono, preferentemente los radicales ter-butilo, ter-amilo o ter-octilo, y R representa un radical alcohol de cadena recta o ramificada, de 1 a 18 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido también, una o varias veces, con el radical fenilo o con un átomo de halógeno, especialmente con un átomo de cloro, o representa preferentemente, un radical cicloalcohol, de 3 a 8 átomos de carbono, sustituido eventualmente, una o varias veces, con un radical alcohol de 1 a 3 átomos de carbono o sustituido, una o varias veces, con un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, especialmente el radical ciclopropilo, o un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido, o un radical heterocíclico de cinco miembros, eventualmente sustituido, pudiendo ser estos sustituyentes átomos de halógeno, grupos nitro o radicales alcohol o alcoxi, en cada caso de 1 a 5 átomos de carbono, si se condensa en un medio ácido, un cianuro de acilo de la fórmula general (II)



en la que R tiene los significados arriba indicados, con un alcohol terciario de la fórmula general (III)



en la que R' tiene los significados indicados arriba.

Las amidas de ácidos α -cetocarboxílicos, que pueden obtenerse por el procedimiento de acuerdo con la invención, son en parte nuevas. Se pueden emplear como

5 productos intermedios para la síntesis de herbicidas. Por ejemplo, por el procedimiento descrito en la DOS 2.165.554, pueden transformarse en 1.2.4-triazinonas mediante reacción con, por ejemplo, tiocarbohidrazida, en presencia de un disolvente polar, tal como alcoholes, agua, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etc. y, eventualmente, en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Seguidamente, puede realizarse una metilación del átomo de azufre. Además, estos compuestos pueden ser empleados también directamente como fungicidas.

10 Las amidas de ácidos α -cetocarboxílicos pueden transformarse, además, por métodos de hidrólisis en sí conocidos, en los ácidos α -cetocarboxílicos libres, los cuales, a su vez, son en parte importantes productos intermedios de metabolismo, como precursores de α -aminoácidos.

15 En el marco de esta invención se preparan preferentemente los siguientes compuestos:

20 N-ter-butilamida de ácido ciclopropilglioxílico, N-ter-butilamida de ácido α -metilciclo y α -metildiclorociclo-propilglioxílico.

25 La reacción de los cianuros de acilo de la fórmula general II con los alcoholes terciarios de la fórmula general III, de acuerdo con la invención, se efectúa en las condiciones de la reacción denominada de "Ritter" o de "Graf-Ritter" (JACS 70, 4045 (1948); JACS 70, 4048 (1948); Methodicum Chemicum, volumen 6 (1974)). Es extraordinariamente sorprendente que puedan ser sometidos a esta reacción los cianuros de acilo, muy inestables, porque sería de esperar más bien una separación de ácido cianhídrico por el tratamiento con ácido.

30

5

La reacción puede realizarse en ausencia de un disolvente, pero, de manera conveniente, puede efectuarse en presencia de un disolvente orgánico, pudiendo emplearse, especialmente, ácido acético glacial o diclorometano. Otros disolventes utilizables son éter dibutílico, éter diisopropílico o anhídrido de ácido acético.

10

La temperatura de reacción puede variar dentro de amplios límites. Entran en consideración, preferentemente, temperaturas comprendidas entre -20 y $+50^{\circ}\text{C}$.

15

De manera conveniente, los participantes en la reacción se emplean en cantidades tales que por cada mol de cianuro de acilo se presentan cantidades superiores a las estequiométricas del alcohol. Por ejemplo, por cada mol de cianuro de acilo se pueden emplear de 1 a 20 moles, preferentemente de 1,5 a 2 moles, del alcohol. También los ácidos se emplean, de manera conveniente, en cantidades ligeramente en exceso. Por ejemplo, por cada mol de cianuro de acilo se pueden emplear de 1 a 10 moles, preferentemente de 1,1 a 1,5 moles, de ácido.

20

Como ácido se emplea preferentemente ácido sulfúrico, aunque pueden emplearse también otros ácidos sulfónicos, tales como ácido bencenosulfónico.

25

Después de la hidrólisis de la mezcla de reacción, se pueden aislar las amidas de ácidos cetocarboxílicos, de una manera en sí conocida, por ejemplo, por cristalización o extracción, con subsiguiente cristalización o destilación.

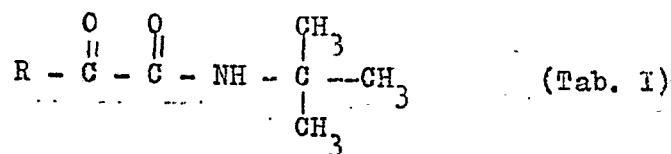
30

Ejemplo 1

En un aparato agitador, protegido contra la hu-

medad, se disponen previamente 131 g (1,0 moles) de cianuro de benzóilo, 148 g (2,0 moles) de ter-butanol y 50 ml de cloruro de metileno, y se mezclan, gota a gota, con agitación, a aproximadamente +5°C, con 150 g (1,5 moles) de ácido sulfúrico concentrado. Después de terminar la adición gota a gota, se continúa la agitación durante otra hora más a la temperatura ambiente y, luego, se vierte toda la mezcla sobre 400 g de hielo y se agita bien a fondo. Seguidamente, se extrae con cloruro de metileno y se concentra por evaporación la solución en cloruro de metileno. Resultan 195 g de N-ter-butilamida del ácido fenilglicólico, lo que corresponde a un rendimiento de 95%, referido al cianuro de ácido empleado. La amida tiene un punto de fusión de 76-77°C.

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos:



que o bien resultan en estado analíticamente puro, o se purifican por destilación o por recristalización.

25

30

TABLA I

c = calculado e = encontrado


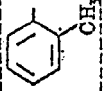

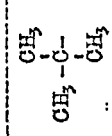
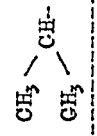
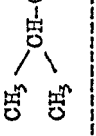

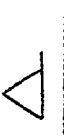
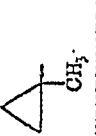
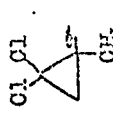
N %	Datos físicos (°C)	Compuesto Nº	R	Rendimiento %	C %	Análisis H %
c 5,85 e 5,69	P.F. 53-54º	1		95	c 60,15 e 60,15	c 5,85 e 6,02
c 6,4 e 6,39	P.F. 61º	2		95	c 71,3 e 71,09	c 7,75 e 7,68
c 7,15 e 6,88	P.F. 59º	3		95	c 61,6 e 61,03	c 6,65 e 6,91
c 7,56 e 7,66	P.F. 63-65º	4		72	c 64,83 e 64,79	c 10,34 e 10,02
-	P.E. 12 85º Bibliografía: P.E. 10 81º	5		54	-	-
c 7,56 e 8,20	P.E. 17 98º	6		70	c 64,83 e 64,37	c 10,34 e 10,28
c 6,23 e 5,83	P.F. 36-37º	7		76	c 69,5 e 69,11	c 10,3 e 10,5
c 8,3 e 8,1	P.F. 60-61º	8		71	c 63,9 e 63,6	c 8,9 e 8,7
c 7,6 e 7,3	P.F. 80º	9		99	c 65,5 e 65,2	c 9,3 e 9,4
c 5,56 e 5,85	P.F. 85-86º	10		75	c 47,7 e 47,1	c 5,95 e 5,8

TABLA I

c



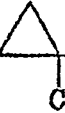

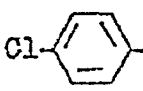
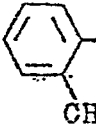
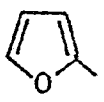
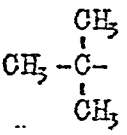
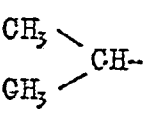
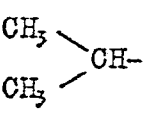
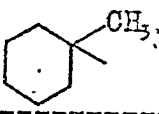



N %	Datos físicos (°C)		Compuesto Nº	
c 5,85 e 5,69	P.F. 53-54°		1	Cl-
c 6,4 e 6,39	P.F. 61°		2	<
c 7,15 e 6,88	P.F. 55°		3	<
c 7,56 e 7,66	P.F. 63-65°		4	CH ₃
-	P.E. 12 85° Bibliografía: P.E. 10 81°		5	CH ₃ CH ₃
c 7,56 e 8,20	P.E. 17 98°		6	CH ₃ CH ₃
c 6,23 e 5,83	P.F. 36-37°		7	
c 8,3 e 8,1	P.F. 60-61°		8	
c 7,6 e 7,3	P.F. 80°		9	
c 5,56 e 5,85	P.F. 85-86°		10	Cl 

TABLA I

c = calculado

e = encontrado

S	Compuesto Nº	R	Rendi- miento %	Análisis	
				C %	H %
	1		95	c 60,15 e 60,15	c 5,85 e 6,02
	2		95	c 71,3 e 71,09	c 7,75 e 7,68
	3		95	c 61,6 e 61,03	c 6,65 e 6,91
	4		72	c 64,83 e 64,79	c 10,34 e 10,02
	5		54	-	-
	6		70	c 64,83 e 64,37	c 10,34 e 10,28
	7		76	c 69,5 e 69,11	c 10,3 e 10,5
	8		71	c 63,9 e 63,6	c 8,9 e 8,7
	9		99	c 65,5 e 65,2	c 9,3 e 9,4
	10		75	c 47,7 e 47,1	c 5,95 e 5,8

Ejemplo 2

Se procede tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero se utilizan, en lugar de ter-butanol, 176 g (2,0 moles) de alcohol ter-amílico [2-metilbutanol-(2)].

5 Se aislan 210 g de N-ter-amilamida de ácido fenilglicólico, lo que corresponde a un rendimiento de 96%, referido al cianuro de ácido empleado. La amida tiene un punto de fusión de 29 a 30°C.

10 Análisis

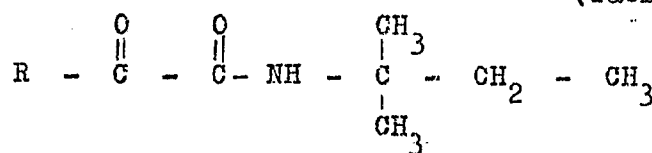
	C %	H %	N %
c	71,2	7,8	6,38
e	71,06	7,97	6,39

15

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, se preparan los siguientes compuestos:

(Tabla (II))

20



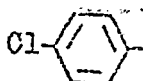
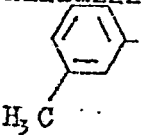

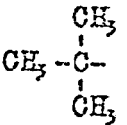
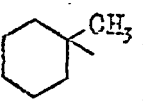
los cuales se purifican por destilación o por recristalización.

25

30

19078

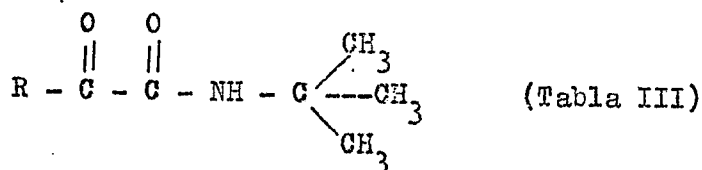
TABLA II

Compuesto Nº	R	Rendi- miento (%)	Análisis			Datos fisi- cos (°C)
			C %	H %	N %	
1		85	c 61,56 e 61,60	c 6,35 e 6,18	c 5,52 e 5,41	P.E. 0,15 115°
2		90	c 72,12 e 72,32	c 8,21 e 8,13	c 6,01 e 6,10	P.E. 0,18 110-112°
3		85	c 63,14 e 63,19	c 7,22 e 7,46	c 6,69 e 6,63	P.F. 42-43°
4		73	c 66,30 e 66,42	c 10,62 e 10,70	c 7,02 e 7,09	P.F. 34-36°
5		56	c 70,25 e 69,32	c 10,53 e 10,76	c 5,84 e 6,11	P.E. 140-14 142

Ejemplo 3


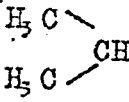
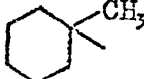
En un aparato agitador protegido contra la humedad, se disponen previamente 111 g (1,0 moles) de cianuro de pivaloflo, 150 g (1,5 moles) de ácido sulfúrico concentrado y 150 ml de ácido acético glacial y, agitando, se introducen, a 0-5°C, durante una hora, 112 g (2,0 moles) de isobutileno. Seguidamente, se calienta hasta la temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 4 horas. Luego, la mezcla se vierte sobre 500 g de hielo y, después de agitar a fondo, se filtra con succión la amida precipitada. Después de secar en sacador en vacío, se aíslan así 161 g de N-ter-butilamida de ácido trimetilpirúvico analíticamente pura, lo que corresponde a un rendimiento de 87%, referido al cianuro de ácido empleado. La amida tiene un punto de fusión de 65°C.

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 se preparan los siguientes compuestos:



los cuales resultan en estado analíticamente puro o se purifican por destilación.

TABLA III

5	Compuesto Nº	R	Rendimiento (%)	Datos físicos
	1		95	P.F. 77°
10	2	CH ₃ -	61	P.E. ₁₂ 69-71°
	3		72	P.E. ₁₂ 85°
15	4		90	P.F. 37°

Ejemplo 4

20 Se procede como se ha descrito en el Ejemplo 3, pero, en lugar de introducir isobutileno, se añaden, gota a gota, 140 g (2,0 moles) de 2-metil-buteno-(2). Se aislan 169 g de N-ter-amilamida de ácido trimetil pirúvico, lo que corresponde a un rendimiento de 85 % referido al cianuro de ácido empleado. La amida tiene un punto de fusión de 25 36°C.

30

Ejemplo 5

Se procede como se ha descrito en el Ejemplo 4, pero, en lugar de cianuro de pivaloflo, se emplean 69 g (1,0 moles) de cianuro de acetilo. Después de haber vertido la mezcla de reacción sobre hielo, se extrae la solución con éter, se evapora el éter seguidamente, y el residuo se destila fraccionadamente.

Se aislan 88 g de N-ter-amilamida de ácido pirúvico, lo que corresponde a un rendimiento de 56% referido al cianuro de ácido empleado. La amida tiene un punto de ebullición de 79 °C a 14 Torr.

Análisis:

	C %	H %	N %
c	60,7	9,6	8,85
e	59,9	9,92	8,38

Ejemplo 6

Se procede como se ha descrito en el Ejemplo 3, pero, en lugar de introducir isobutileno, se añaden, gota a gota, 224 g (2,0 moles) de 2.4.4-trimetilpenteno-(2) [β -diisobutileno]. Después de haber vertido la carga sobre hielo, se extrae con cloruro de metileno y, seguidamente, la fase orgánica se concentra por evaporación en un evaporador rotatorio, con un vacío de trompa de agua y a una temperatura del baño de 70°C. Resultan 125 g de un aceite que se cristaliza en un frigorífico. Esto corresponde a un rendimiento de 52% referido al cianuro de

ácido empleado. La N-ter-octilamida de ácido trimetilpirúvico tiene un punto de fusión de 20-21°C.

Análisis:

5

C %	H %	N %
c 69,66	c 11,27	c 5,80
e 69,22	e 11,42	e 5,78

10

RMN: en deuterocloroformo/ tetrametilsilano	S 1,77 δ (2H)	N-H: 6,85 δ
	S 1,42 δ (6H)	
	S 1,3 δ (9H)	
	S 0,98 δ (9H)	

15

20

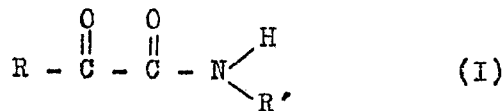
25

30

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de amidas de ácidos α -cetocarboxílicos de la fórmula general (I)



en la que R' representa un radical ter-alcoholo de 4 a 18 átomos de carbono, preferentemente los radicales ter-butilo, ter-amilo o ter-octilo, y R representa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, de 1 a 18 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar también sustituido, una o varias veces, con el radical fenilo o con un átomo de halógeno, especialmente con un átomo de cloro, o representa, preferentemente, un radical cicloalcoholo, de 3 a 8 átomos de carbono, sustituido eventualmente, una o varias veces, con un radical alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, o sustituido, una o varias veces, con un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, especialmente el radical ciclopropilo, o un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido, o un radical heterocíclico de cinco miembros, eventualmente sustituido, pudiendo ser estos sustituyentes átomos de halógeno, grupos nitro o radicales alcoholo o alcoxi, en cada caso de 1 a 5

átomos de carbono, caracterizado porque se condensa en un medio ácido, un cianuro de acilo de la fórmula general (II)



5

en la que R tiene los significados arriba indicados, con un alcohol terciario de la fórmula general (III)



en la que R' tiene los significados indicados arriba.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre -20 y +50°C.

3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE ACIDOS α -CETOCARBOXILICOS".

15

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 JUL. 1978

20

P.A.

Oscar de Elaburu
Por Poder



25

30

19078

I F-T.