



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la
sente de presentación y según
tenido de la memoria a...

NUMERO	10 AI
7471959	
FECHA DE PRESENTACION	
21-7-78	

PATENTE DE INVENCION

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
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE ACIDOS α -CETO CARBOXILICOS".

71 SOLICITANTE (S)

DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER
(7183 SB)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

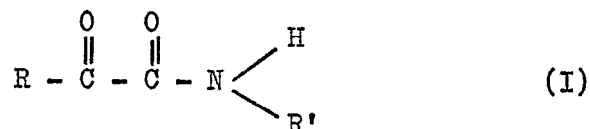
Dr. Axel Kleemann, Dr. Herbert Klenk, Dr. Heribert Offermanns,
Dr. Paul Scherberich y Dr. Werner Schwarze.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 69.567)

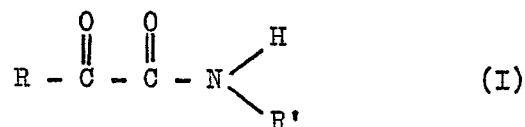
1 La invención se refiere a un nuevo procedimiento
 para la preparación de amidas de ácidos α -cetocarboxíli-
 cos sustituidas en N, en parte nuevas, de la fórmula gene-
 ral



Es conocido preparar estas amidas mediante reac-
 ción por adición de cloruros de ácidos con los isonitrilos,
 altamente venenosos y de un olor extraordinariamente nausea-
 10 bundo, con formación de cloruros de ácidos carbamídicos e
 hidrólisis para formar las amidas de ácidos cetocarboxí-
 licos. Para el cloruro de pivaloilo y para el ter-butili-
 socianuro, por ejemplo, este procedimiento no proporciona
 15 rendimientos dignos de mención (I. Ugi, U. Fetzer, Chem.
 Ber. 94, 1116-1121 (1961)).

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

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



en la que R' representa un radical ter-alcohilo de 4 a 18
 átomos de carbono, preferentemente los radicales ter-butili-
 lo, ter-amilo o ter-octilo, y R representa un radical al-
 cohilo de cadena recta o ramificada, de 1 a 18 átomos de
 30 carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, el

1 cual puede estar sustituido también, una o varias veces,
 con el radical fenilo o con un átomo de halógeno, especial-
 mente con un átomo de cloro, o representa preferentemente,
 un radical cicloalcohilo, de 3 a 8 átomos de carbono, sus-
 5 tituido eventualmente, una o varias veces, con un radical
 alcohilo 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 ra-
 10 dical heterocíclico de cinco miembros, eventualmente sus-
 tituido, pudiendo ser estos sustituyentes átomos de haló-
 geno, grupos nitro o radicales alcohilo o alcoxi, en cada
 caso de 1 a 5 átomos de carbono, si se condensa en un me-
 dio ácido, un cianuro de acilo de la fórmula general (II)



en la que R tiene los significados arriba indicados, con
 un alqueno de la fórmula general (IV)



en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan
 un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, y R^3 y R^4 son
 iguales o diferentes y representan un radical alcohilo,
 25 pudiendo tener los radicales alcohilo en cada caso de 1 a
 15 átomos de carbono.

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 pro-
 ductos intermedios para la síntesis de herbicidas. Por ejem-

1 plo, por el procedimiento descrito en la DOS 2.165.554, pue-
den transformarse en 1.2.4-triazinonas mediante reacción
con, por ejemplo, tiocarbhidrazida, en presencia de un di-
solvente polar, tal como alcoholes, agua, dimetilsulfóxido,
5 dimetilformamida, etc. y, eventualmente, en presencia de un
catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sul-
fúrico. Seguidamente, puede realizarse una metilación del
átomo de azufre. Además, estos compuestos pueden ser emple-
dos también directamente como fungicidas.

10 Las amidas de ácidos α -cetocarboxílicos pueden
transformarse, además, por métodos de hidrólisis en sí co-
nocidos, en los ácidos α -cetocarboxílicos libres, los cua-
les, a su vez, son en parte importantes productos interme-
dios de metabolismo, como precursores de α -aminoácidos.

15 En el marco de esta invención se preparan prefe-
rentemente los siguientes compuestos:

N-ter-butilamida de ácido ciclopropilglioxílico,
N-ter-butilamida de ácido α -metilciclo- y α -metildiclo-
rociclo-propilglioxílico.

20 La reacción de los cianuros de acilo de la fórmu-
la general II con los alquenos de la fórmula general IV, 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
25 Chemicum, volumen 6 (1974)). Es extraordinariamente sor-
prendente que puedan ser sometidos a esta reacción los cia-
nuros de acilo, muy inestables porque sería de esperar más
bien una separación de ácido cianhídrico por el tratamien-
to con ácido.

30 La reacción puede realizarse en ausencia de un

1 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 diisopro-
5 pílico o anhídrido de ácido acético.

La temperatura de reacción puede variar dentro de
amplios límites. Entran en consideración, preferentemente,
temperaturas comprendidas entre -20 y +50°C.

De manera conveniente, los participantes en la
10 reacción se emplean en cantidades tales que por cada mol
de cianuro de acilo se presentan cantidades superiores a
las estequiométricas del alqueno. Por ejemplo, por cada mol
de cianuro de acilo se pueden emplear de 1 a 20 moles, pre-
ferentemente de 1,5 a 2 moles, del alqueno. También los
15 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, preferen-
temente de 1,1 a 1,5 moles, de ácido.

Como ácido se emplea preferentemente ácido sul-
20 fúrico aunque pueden emplearse también otros ácidos sul-
fónicos, tales como ácido bencenosulfónico.

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
25 o extracción, con subsiguiente cristalización o destila-
ción.

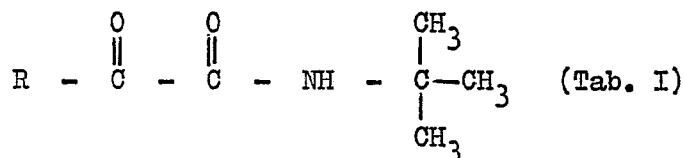
Ejemplo 1

En un aparato agitador, protegido contra la hume-
dad, se disponen previamente 131 g (1,0 moles) de cianuro
30 de benzofilo, 148 g (2,0 moles) de ter-butanol y 50 ml de

1 cloruro de metileno, y se mezclan, gota a gota, con agita-
 ción, a aproximadamente +5°C, con 150 g (1,5 moles) de áci-
 do sulfúrico concentrado. Después de terminar la adición
 gota a gota, se continúa la agitación durante otra hora
 5 más a la temperatura ambiente y, luego, se vierte toda la
 mezcla sobre 400 g de hielo y se agita bien a fondo. Segui-
 damente, se extrae con cloruro de metileno y se concentra
 por evaporación la solución en cloruro de metileno. Resultan
 10 195 g de N-ter-butilamida del ácido fenilglicólico, lo
 que corresponde a un rendimiento de 95%, referido al cianu-
 ro 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

15



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

20

25

30

1

5

10

15

20

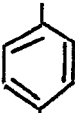
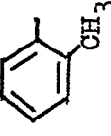
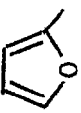
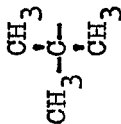
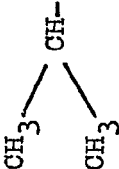
25

30

170778

Tabla I

c = calculado e = encontrado

Compuesto Nº	R	Rendimiento (%)	C %	Análisis		Datos físicos (°C)
				H %	N %	
1		95	c 60,15 e 60,15	c 5,85 e 6,02	c 5,85 e 5,69	P.F. 53-54º
2		95	c 71,3 e 71,09	c 7,75 e 7,68	c 6,4 e 6,39	P.F. 61º
3		95	c 61,6 e 61,03	c 6,65 e 6,91	c 7,15 e 6,88	P.F. 55º
4		72	c 64,83 e 64,79	c 10,34 e 10,02	c 7,56 e 7,66	P.F. 63-65º
5		54	-	-	-	P.E. 12 85º Bibliografía: P.E. 10 81º

(continúa)

Tabla I (continuación)

c = calculado e = encontrado

Compuesto Nº	R	Rendimiento (%)	C %	Análisis		Datos físicos (°C)
				H %	N %	
6		70	c 64,83 e 64,37	c 10,34 e 10,28	c 7,56 e 8,20	P.E. 17 98°
7		76	c 69,5 e 69,11	c 10,3 e 10,5	c 6,23 e 5,83	P.F. 36-37°
8		71	c 63,9 e 63,6	c 8,9 e 8,7	c 8,3 e 8,1	P.F. 60-61°
9		99	c 65,5 e 65,2	c 9,3 e 9,4	c 7,6 e 7,3	P.F. 80°
10		75	c 47,7 e 47,1	c 5,95 e 5,8	c 5,56 e 5,85	P.F. 85-86°

1 Ejemplo 2

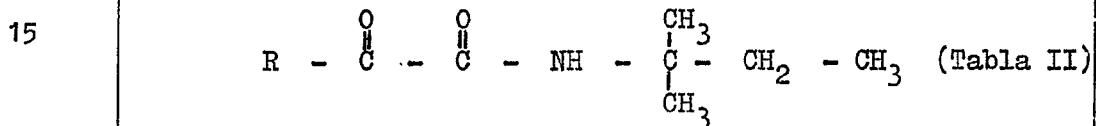
Se procede tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero se utilizan, en lugar de ter-butanol, 176 g (2,0 moles) de alcohol ter-amflico [2-metilbutanol-(2)].

5 Se aislan 210 g de N-ter-amilamida de ácido fenil-glioxílico, 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.

Análisis

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

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



los cuales se purifican por destilación o por recristalización.

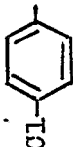
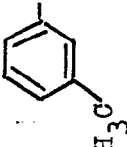
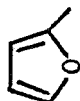
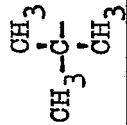

20

25

30

170778

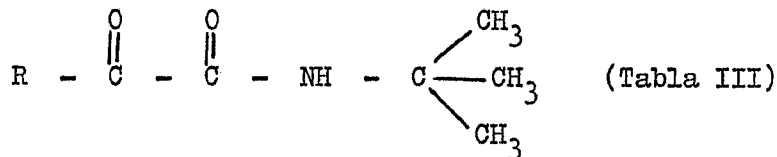
Tabla II

Compuesto Nº	R	Rendimiento (%)	Análisis			Datos físicos (°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. 14 140-142°

1 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 secador 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.

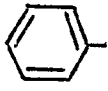
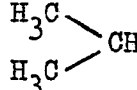
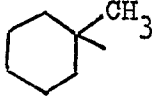
25

30

170778

1

Tabla III

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

15

Ejemplo 4

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 aíslan 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 36°C.

20

Ejemplo 5

Se procede como se ha descrito en el Ejemplo 4, pero, en lugar de cianuro de pivalofilo, 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.

25

Se aíslan 88 g de N-ter-amilamida de ácido pirúvico,

30

1 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

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

Ejemplo 6

10 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
 15 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
 20 punto de fusión de 20-21°C.

Análisis

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

25 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)	

30

170778

1

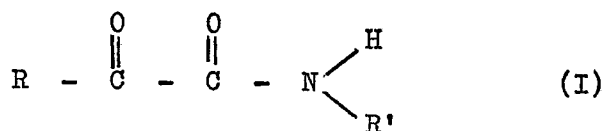
REIVINDICACIONES

5

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:

10

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



15

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 alcohilo 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,

20

con el radical fenilo o con un átomo de halógeno, especialmente con un átomo de cloro, o representa preferentemente un radical cicloalcohilo de 3 a 8 átomos de carbono, sustituido eventualmente, una o varias veces, con un radical

25

alcohilo 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

30

te sustituido, pudiendo ser estos sustituyentes átomos de

1 halógeno, grupos nitro o radicales alcohilo 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 alqueno de la fórmula general (IV)

10



15

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan
 un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, y R^3 y R^4
 son iguales o diferentes y representan un radical alcohilo,
 pudiendo tener los radicales alcohilo en cada caso de 1 a
 15 átomos de carbono.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
 caracterizado porque la reacción se realiza a una tempera-
 tura comprendida entre -20 y $+50^\circ C$.

3ª.- Procedimiento para la preparación de amidas
 de ácidos α -cetocarboxílicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
 cede y con los fines que se han especificado.

25

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

Madrid, 21. JUL. 1978

P.A.

Oficina de Elzaburu
 P. A. J. J. J.

30

170778

VAL