



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 799651

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено. 02.06.77 (21) 2489902/23-04

(23) Приоритет - (32) 25.02.77

(31) Р 27 08184.1 (33) ФРГ

Опубликовано 23.01.81. Бюллетень № 3

Дата опубликования описания 25.01.81

(51) М. Кл.³

С 07 С 103/127
С 07 С 102/08

(53) УДК 542.951.
.1.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

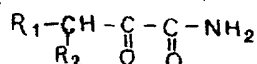
Иностранцы
Аксель Клеemann, Херберт Кленк и Вернер Шварце
(ФРГ)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Дегусса"
(ФРГ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМИДОВ α -КЕТОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Изобретение относится к способу получения алифатических и циклоалифатических амидов α -кетокислот общей формулы I



где R_1 и R_2 являются одинаковыми или различными и означают алкильный остаток $C_1 - C_{18}$, который может быть замещен алкильной группой $C_1 - C_4$ или атомом галогена, и, кроме того, R_1 и R_2 могут быть связаны в 3-6-членное кольцо, которое может быть замещено атомами галогенов или алкильными группами $C_1 - C_3$ или R_2 означает атом водорода, которые могут быть использованы в качестве промежуточных продуктов для синтеза фармакологически важных оксихиноксалинов.

Известен способ получения амидов α -кетокислот путем кислотного гидролиза нитрилов соответствующих α -кетокислот, т.е. нитрилы осторожно обрабатывают дымящей соляной кислотой [1].

Недостаток этого способа - очень незначительные выходы целевых продуктов. Так, при омылении бутирил-

цианида выход 12%, а при омылении изобутирилцианида, около 3%.

Цель изобретения - повышение выхода целевых продуктов.

Поставленная цель достигается тем, что в способе получения амидов α -кетокислот общей формулы I кислотный гидролиз нитрилов соответствующих α -кетокислот осуществляют в инертном органическом растворителе при (-)70 - (+)70°C, причем реакционную смесь сначала обрабатывают газообразным хлористым водородом, а затем водой, и на моль нитрила кетокислоты используют 0,6-10,0 моль газообразного хлористого водорода и 1,05-6,0 моль воды.

Предпочтительно обработку водой проводят при (-)40 - (+)20°C и на моль нитрила кетокислоты используют 2-6 моль газообразного хлористого водорода и 1,05-2,0 моль воды.

Предпочтительно получают такие соединения, в которых R_1 и R_2 связаны между собой в циклопропильный остаток. Особенно предпочтительны в этой группе такие соединения, циклопропильный остаток которых со своей стороны замещен одним или, в особенности двумя

атомами галогенов, в особенности атомами хлора.

Используемые в качестве исходных веществ нитрилы кетокислот получают путем взаимодействия соответствующих галогидангидридов карбоновых кислот с CuCN , в смеси из 1-10 вес.ч. инертного нитрила карбоновой кислоты и 0,5-20,0 вес.ч. инертного органического растворителя при 50-180°С. Это взаимодействие также возможно в присутствии смеси из 0,1-5,0 вес.ч. цианида щелочного металла и 0,05-2,0 вес.ч соли меди (1) вместо CuCN .

В качестве инертных органических растворителей могут применяться углеводороды (толуол), хлорированные углеводороды (дихлорметан) и кетоны (ацетон). Особенно пригодны простые эфиры (диэтиловый и диизопропиловый эфиры, этиленгликольдиэфир) и циклические простые эфиры (диоксан). Также принимают во внимание смеси этих растворителей.

Хотя для превращения могут применяться большие количества избыточного газообразного хлористого водорода, целесообразно использовать не более, чем 10 молей хлористого водорода на моль нитрила кетокислоты, например можно использовать 1 моль или меньше. Существенно только то, что хлористый водород присутствует. Благоприятные результаты получают при использовании примерно 2-6 молей хлористого водорода.

Для полного превращения 1 моля нитрила кетокислоты в амид α -кетокрбонной кислоты необходим, по меньшей мере, 1 моль воды. При соответствующем проведении реакции может присутствовать также большее, избыточное количество воды. Однако целесообразно использовать только незначительный избыток по отношению к стехиометрическим количествам воды. Например, можно соблюдать избыток 0,05-5,0 молей, в особенности 0,05-1,0 моль воды на моль нитрила кетокислоты.

Амиды α -кетокрбонных кислот можно получать концентрированием растворителя и выкристаллизовыванием или нейтрализацией избыточного количества соляной кислоты и экстракцией растворителем. Их можно очищать перегонкой или предпочтительно, перекристаллизацией.

Пример 1. В защищенный от влаги и снабженный трубкой для ввода газа аппарат с перемешиванием помещают 97,1 г (1,0 моль) изопропилглиоксонитрила (нитрила α -оксоизовалериановой кислоты) и 250 мл этиленгликольдиметилового эфира и охлаждают до -30°С. Затем пропускают сильный ток газообразной HCl (146 г, 4,0 моль). Затем в течение 10 мин прикапывают 21,6 г (1,2 моль воды при -30°С, и

температура при перемешивании в течение 2 ч повышается до 0°С. Потом пропускают сильный ток азота и удаляют избыточный хлористый водород. Раствор выпаривают при 40°С в вакууме водоструйного насоса, причем остается желтоватая совокупность кристаллов и маточного раствора. Ее перекристаллизируют из смеси лигроина с бензолом, и полученные кристаллы высушивают при 40°С в вакууме. Получают 92,5 г амида α -оксоизовалериановой кислоты, что соответствует выходу 80% по отношению к использованному нитрилу кетокислоты. Амид имеет т.пл. 107-108°С.

Пример 2. Следуют методике примера 1, однако в качестве растворителя используют 300 мл ацетона и прикапывают только 19,6 г (1,1 моль) воды. Выделяют 86,5 г амида α -оксоизовалериановой кислоты, что соответствует выходу 75% по отношению к использованному нитрилу кетокислоты. Амид имеет т.пл. 106,5-107,5°С.

Пример 3. Следуют методике примера 1, однако вместо изопропилглиоксонитрила используют 111,1 г (1,0 моль) изобутилглиоксонитрила (нитрила α -оксоизокапроновой кислоты) и вместо этиленгликольдиметилового эфира применяют диэтиловый эфир в качестве растворителя. После перекристаллизации из воды выделяют 117,5 г амида α -оксоизокапроновой кислоты, что соответствует выходу 91% по отношению к использованному нитрилу кетокислоты. Амид имеет т.пл. 79-79,5°С.

Пример 4. Следуют методике примера 1, однако вместо изопропилглиоксонитрила используют 111,1 г (1,0 моль) нитрила D,L-1-оксо-2-метилвалериановой кислоты и вместо этиленгликольдиметилового эфира используют смесь 100 мл толуола с 200 мл диизопропилового эфира. После перекристаллизации из воды получают 110 г амида D,L-3-метил-2-оксовалериановой кислоты, что соответствует выходу 85,5% по отношению к использованному нитрилу кетокислоты. Амид имеет т.пл. 67-69°С.

Пример 5. Следуют методике примера 1, однако вместо изопропилглиоксонитрила используют 131,5 г (1,0 моль) нитрила 1-оксо-4-хлорвалериановой кислоты. После перекристаллизации из воды получают 130 г (87% от теории) амида 5-хлор-2-оксовалериановой кислоты с т.пл. 87°С.

Элементный анализ $\text{C}_5\text{H}_8\text{ClNO}_2$ (молекулярный вес 149,5):

Вычислено, %: C 40,1; H 5,4;
N 9,4; Cl 23,7
Найдено, %: C 40,01; H 5,49;
N 9,22; Cl 23,74

Пример 6. Следуют методике примера 1, однако вместо изопропил-

глиоксилонитрила используют 95 г (1,0 моль) циклопропилглиоксилонитрила. После того, как температура при подогревании достигает 0°C, к раствору при 0-10°C прикапывают разбавленный раствор NaOH до тех пор, пока pH водной фазы не достигает 8. Затем органическую фазу отделяют и выпаривают в вакууме. Остаток белого цвета перекристаллизуют из воды и высушивают при 40°C в вакууме. Выделяют 97,5 г амида циклопропилглиоксильной кислоты в виде кристаллов белого цвета, с т.пл. 111-112°C. Выход 87,5% по отношению к использованному нитрилу.

Элементный анализ $C_5H_7NO_2$ (молекулярный вес 113):

Вычислено, %: С 53,1; Н 6,24;
N 12,39

Найдено, %: С 52,7; Н 6,4; N 12,25.

Пример 7. Следуют методике примера 6, однако вместо циклопропилглиоксилонитрила используют 178 г (1,0 моль) нитрила 2,2-дихлор-1-метилциклопропил-глиоксильной кислоты. После перекристаллизации из уксусного эфира получают 168 г (85,7% от теоретического) амида 2,2-дихлор-1-метилциклопропил-глиоксильной кислоты с т.пл. 92-93°C.

Элементный анализ $C_6H_7Cl_2NO_2$ (молекулярный вес 196):

Вычислено, %: С 36,72; Н 3,6;
N 7,15; Cl 36,2

Найдено, %: С 36,92; Н 3,7;
N 7,2, Cl 35,9.

Пример 8. Следуют методике примера 6, однако вместо циклопропилглиоксилонитрила используют 192 г (1,0 моль) нитрила 2,2-дихлор-1,3-диметилциклопропил-глиоксильной кислоты, что соответствует выходу 94,8% по отношению к использованному нитрилу кетокислоты. Амид имеет т.пл. 87-89°C.

Пример 9. Действуют как в примере 6, однако вместо циклопропанового карбонокислотного цианида используют 137 г (1,0 моль) циклогексанового карбонокислотного цианида. Отделяют 138 г белых кристаллов с т.пл. 116°C. Выход 89% (в расчете на кислотный цианид).

Элементный анализ $C_8H_{15}NO_2$ (молекулярный вес 155):

Вычислено, %: С 61,93; Н 8,38;
N 9,03

Найдено, %: С 61,65; Н 8,07;
N 9,13

Пример 10. Согласно примеру 9 получены также амиды кетокислоты R-CO-CO-NH₂, значения радикалов в которых, выход, точки плавления или кипения указаны в таблице.

Радикалы	Выход, %	Точка плавления, °C	Точка кипения, °C
$CH_3(CH_2)_{11}$	67	135-139	-
$CH_3(CH_2)_3 - \overset{C_3H_7}{ } - CH -$	72	-	116-118
$Cl-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$	75	92	-
$CH_3 - \overset{CH}{ } - \text{циклопропан}$	83	-	112
$CH_3 - \text{циклопропан}$	77	-	104-106

Пример 11. В выдерживаемую при перемешивании при 30-35°C смесь 89 г (0,5 моль) 2,2-дихлор-1-метилциклопропил-глиоксилонитрила и 300 мл диизопропилэфира направляют сильный поток газообразной HCl. После того как раствор насыщен HCl, при той же температуре при легкой подаче HCl по каплям добавляют 20 мл воды и затем в течение 2 ч перемешивают. Затем раствор выпаривают досуха в вакууме в ротационном выпарном аппарате и перекристаллизуют твердый остаток

из уксусного эфира. Получают 66 г (67% теоретической величины) амида (2,2-дихлор-1-метилциклопропил)-глиоксильной кислоты с т.пл. 92-93°C.

Пример 12. До -20°C охлаждают раствор 111,1 г (1,0 моль) цианида изовалерьяновой кислоты в 350 мл метилхлорида и затем при этой температуре в раствор вводят 22 г (0,6 моль) газообразного хлористого водорода. После окончания введения при осторожном перемешивании каплями добавляют

20 мл (1,1 моль) воды. Вода при этом отделяется в виде льда на органической фазе. Затем при перемешивании производят нагрев до -5°C , причем начинается спонтанная реакция и лед исчезает. Затем раствор выпаривают. Остается 121 г сырого α -оксоизокапронокислотного амида, что соответствует выходу 94% от теории. Температура плавления амида $76-78^{\circ}\text{C}$.

Пример 13. Действуют как в примере 10, однако вместо 20 мл воды используют лишь 10 мл воды (0,55 моль). После выпаривания остается 67,1 г кислотного амида, что соответствует выходу 52% в расчете на кислотный цианид.

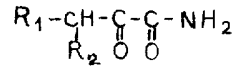
Пример 14. При перемешивании от -15 до -20°C в 11,1 г (0,1 моль) цианида изовалерьяновой кислоты в 25 мл этиленгликольдиметилэфира вводят 10,5 г газообразного хлористого водорода. После окончания введения при этой температуре по каплям добавляют 20 мл (1,1 моль) воды, причем имеет место частичная кристаллизация. Затем смесь выливают на 100 г измельченного льда, и после короткой выдержки отсасывают образовавшиеся кристаллы. Кристаллы просушиваются. Остается 10,3 г α -оксоизокапронокислотного амида, что соответствует выходу 80% в расчете на кислотный цианид.

Пример 15. Поступают так же как описано в примере 11, однако поддерживают 70°C . Получают α -кетоамид с выходом 32% от теоретического.

Пример 16. Поступают так же, как описано в примере 2 с тем отличием, что поддерживают температуру -70°C . Выделяют α -кетоамид с выходом 75% от теоретического.

Формула изобретения

1. Способ получения амидов α -кетокислот формулы I



5 где R_1 и R_2 являются одинаковыми или различными и означают алкильный остаток $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$, который может быть замещен алкильной группой $\text{C}_1 - \text{C}_4$ или атомом галогена, и, кроме того, R_1 и R_2 могут быть связаны в 3-6-членное кольцо, которое, может быть замещено атомами галогена или алкильными группами $\text{C}_1 - \text{C}_3$, или R_2 означает атом водорода, кислотным гидролизом нитрилов соответствующих α -кетокислот, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта, гидролиз ведут в инертном органическом растворителе при температуре от -70 до $+70^{\circ}\text{C}$, причем реакционную смесь сначала обрабатывают газообразным хлористым водородом, а затем водой, и на моль нитрила кетокислоты используют 0,6-10,0 молей газообразного хлористого водорода и 1,05-6,0 молей воды.

20 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что обработку водой проводят при температуре от -40 до $+20^{\circ}\text{C}$.

25 3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что на моль нитрила кетокислоты используют 2-6 молей газообразного хлористого водорода и 1,05-2 моля воды.

30 40 Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Claisen L., Moritz E., Ber. dtsch. Chem. Ges. 13, 2121/1880 (прототип).

Составитель В. Жидкова

Редактор Г. Кацалап Техред М. Голинка Корректор Н. Швыдкая
Заказ 10106/87 Тираж 454 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4