



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 102/08
C 07 C 103/127



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

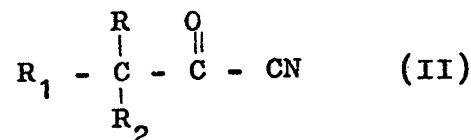
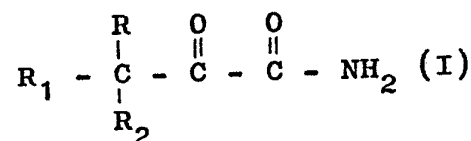
⑪

627 437

⑳① Gesuchsnummer:	6903/77	⑦③ Inhaber:	Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler, Frankfurt a.M. (DE)
⑳② Anmeldungsdatum:	03.06.1977		
⑳③ Priorität(en):	25.02.1977 DE 2708184	⑦② Erfinder:	Dr. Dipl.-chem. Axel Kleemann, Hanau 9 (DE) Dr. Dipl.-chem. Herbert Klenk, Hanau 9 (DE) Dr. Dipl.-chem. Werner Schwarze, Frankfurt a.M. (DE)
⑳④ Patent erteilt:	15.01.1982		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.01.1982	⑦④ Vertreter:	Bovard & Cie., Bern

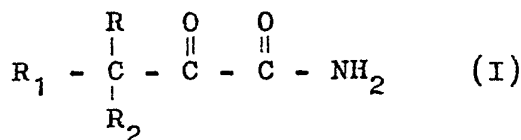
⑤④ Verfahren zur Herstellung von alpha-Ketocarbonsäureamiden.

⑤⑦ Aliphatische und cycloaliphatische α -Ketocarbonsäureamide der Formel I werden hergestellt durch Verseifung von Acylcyaniden der Formel II, wobei die Substituenten R, R₁ und R₂ die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben. Die Verseifung erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen flüssigen und inerten organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel durch Behandlung in einer ersten Stufe mit gasförmigem Chlorwasserstoff und in einer zweiten Stufe mit Wasser bei einer Temperatur von -70°C bis +70°C und Isolierung der gebildeten Carbonsäureamide. Das Verfahren ergibt eine hohe Ausbeute und ermöglicht die Herstellung von neuen Verbindungen.

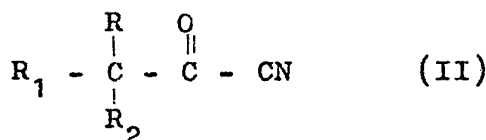


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von α -Ketocarbonsäureamiden der Formel



in der R ein Wasserstoffatom ist, R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und für einen, gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierten Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen stehen und R₂ ausserdem ein Wasserstoffatom bedeuten kann und wobei R₁ und R₂ auch miteinander zu einem 3- bis 8gliedrigen, gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder durch Halogenatome ein- oder mehrfach substituierten Cycloalkylring verbunden sein können, mit der Massgabe, dass in diesem Falle R zusätzlich für einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen kann, durch Verseifung von Acylcyaniden der Formel



dadurch gekennzeichnet, dass man die Acylcyanide der Formel (II) in einem organischen Lösungsmittel, welches unter den Reaktionsbedingungen flüssig und inert ist oder in einem Gemisch solcher Lösungsmittel, zuerst mit gasförmigem Chlorwasserstoff und dann mit Wasser bei einer Temperatur von -70 bis +70 °C behandelt und die Carbonsäureamide isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Behandlung mit Wasser bei einer Temperatur zwischen -40 und +20 °C durchführt.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Mol Acylcyanid 1 bis 10 Mol Chlorwasserstoffgas, vorzugsweise 2 bis 6 Mol Chlorwasserstoffgas, anwendet.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Mol Acylcyanid 1,05 bis 6 Mol, vorzugsweise 1,05 bis 2 Mol, Wasser verwendet.

5. Nach dem Verfahren nach Anspruch 1 hergestellte α -Ketocarbonsäureamide der Formel I.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von aliphatischen und cycloaliphatischen α -Ketocarbonsäureamiden durch partielle Verseifung von Acylcyaniden. Diese α -Ketocarbonsäureamide können als Zwischenprodukte zur Synthese von pharmakologisch wichtigen Hydroxy-chinoxalinen verwendet werden.

Bisher wurden solche α -Ketocarbonsäureamide aus den Acylcyaniden durch vorsichtiges Behandeln des Cyanids mit rauchender Salzsäure dargestellt (L. Claisen, E. Moritz, Ber. dtsch. chem. Ges. 13, 2121 [1880]). Der Nachteil dieses Verfahrens liegt darin, dass nur ganz geringe Ausbeuten erzielt werden. So wird bei der Verseifung von Butyrylcyanid nur eine Ausbeute von 12%, bei der Verseifung von Isobutyrylcyanid gar nur eine Ausbeute von etwa 3% des entsprechenden Amids gefunden (E. Moritz, J. chem. Soc. 39, 13 + 61 [1881]).

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zu schaffen, das den vorstehend angeführten Nachteil nicht

aufweist. Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemässe, im Patentanspruch 1 definierte Verfahren gelöst.

Im Rahmen dieser Erfindung werden jene Verbindungen bevorzugt hergestellt, in denen R₁ und R₂ zu einem Cyclopropylrest miteinander verbunden sind. Besonders bevorzugt sind in dieser Gruppe jene, deren Cyclopropylrest seinerseits durch ein oder insbesondere zwei Halogenatome, insbesondere Chloratome, substituiert ist.

Die Herstellung der als Ausgangsstoffe verwendeten Acylcyanide ist zum Beispiel in Houben-Weyl, Methoden der organ. Chemie, Band 8, 304-306, beschrieben. Sie können aber auch in vorteilhafter Weise durch Umsetzung der entsprechenden Acylhalogenide mit CuCN in einem Gemisch von 1 bis 10 Gew.-Teilen eines inerten Carbonsäurenitrils und 0,5 bis 20 Gew.-Teilen eines inerten organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen 50 und 180 °C erhalten werden. Diese Umsetzung ist auch in Gegenwart eines Gemisches von 0,1 bis 5 Gew.-Teilen eines Alkalimetallcyanides und 0,05 bis 2 Gew.-Teilen eines Kupfer-(I)-Salzes anstelle des CuCN möglich.

Als organische inerte Lösungsmittel, die im Rahmen dieser Erfindung verwendet werden können, kommen Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Chlorkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, und Ketone, wie Aceton, in Frage. Besonders geeignet sind Äther, wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Äthylenglykoldiäther, und auch cyclische Äther, wie Dioxan. Auch Gemische dieser Lösungsmittel kommen in Frage.

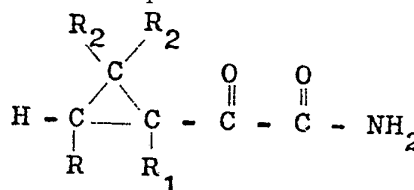
Die Behandlung mit Wasser wird bei einer Temperatur von -70 bis +70 °C durchgeführt. Besonders vorteilhaft ist die Einhaltung von Temperaturen zwischen -40 und +20 °C. Es ist weiter vorteilhaft, auch die Behandlung mit dem Chlorwasserstoffgas in diesen Temperaturbereichen vorzunehmen.

Obwohl zur Umsetzung grosse Mengen an überschüssigem, gasförmigem Chlorwasserstoff verwendet werden können, ist es im allgemeinen zweckmässig, nicht mehr als 10 Mol Chlorwasserstoff pro Mol Säurecyanid zu verwenden. Zum Beispiel kann auch mit einem Mol oder weniger gearbeitet werden. Wesentlich ist nur, dass Chlorwasserstoff anwesend ist. Günstige Ergebnisse werden bei Verwendung von 2 bis 6 Mol Chlorwasserstoff erhalten.

Zur vollständigen Umsetzung eines Mols Säurecyanids zum α -Ketocarbonsäureamid wird mindestens ein Mol Wasser benötigt. Bei entsprechender Reaktionsführung können auch grosse, überschüssige Mengen Wasser anwesend sein. Es ist im allgemeinen jedoch zweckmässig, nur geringe überstöchiometrische Mengen an Wasser zu verwenden. Zum Beispiel kann man einen Überschuss von 0,05 bis 5 Mol, insbesondere von 0,05 bis 1 Mol, Wasser pro Mol Acylcyanid einhalten.

Die α -Ketocarbonsäureamide können in einfacher Weise durch Einengen des Lösungsmittels und Auskristallisieren, oder durch Neutralisation der überschüssigen Salzsäure und Extraktion durch das Lösungsmittel, gewonnen werden. Sie können durch Destillation oder vorzugsweise durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren lassen sich α -Ketocarbonsäureamide herstellen, die bisher noch nicht beschrieben worden sind. Sie entsprechen der Formel



in der R, R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom oder für einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise für den Methylrest, stehen und R₂ ausserdem ein Chloratom bedeuten kann.

Beispiel 1

In einer gegen Feuchtigkeit geschützten und mit einem Gaseinleitungsrohr versehenen Rührapparatur wurden 97,1 g (1,0 Mol) Isobuttersäurecyanid und 250 ml Äthylenglykoldimethyläther vorgelegt und auf -30°C abgekühlt. Es wurde dann ein kräftiger Strom gasförmiger HCl zugeführt, bis 146 g (4,0 Mol) eingeletet waren. Dann wurde während 10 min 21,6 g (1,2 Mol) Wasser bei -30°C zugetropft und die Temperatur unter Rühren während 2 Stunden auf 0°C erhöht. Dann wurde ein kräftiger N_2 -Strom eingeletet und der überschüssige Chlorwasserstoff vertrieben. Die Lösung wurde schliesslich bei 40°C im Wasserstrahlvakuum eingedampft, wobei ein gelblicher Kristallbrei zurückblieb. Dieser wurde aus Ligroin/Benzol umkristallisiert, und die erhaltenen Kristalle wurden bei 40°C im Vakuum getrocknet. Es wurden 92,5 g α -Oxoisovaleriansäureamid erhalten, was einer Ausbeute von 80%, bezogen auf eingesetztes Säurecyanid, entspricht. Das Amid hatte einen Schmelzpunkt von 107 bis 108°C .

Beispiel 2

Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben verfahren, jedoch wurde als Lösungsmittel 300 ml Aceton verwendet und nur 19,6 g (1,1 Mol) Wasser zugetropft. Es wurden 86,5 g α -Oxoisovaleriansäureamid isoliert, was einer Ausbeute von 75%, bezogen auf eingesetztes Säurecyanid entspricht. Das Amid hatte einen Schmelzpunkt von 106,5 bis $107,5^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 3

Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben verfahren, jedoch wurde statt Isobuttersäurecyanid 111,1 g (1,0 Mol) Isovaleriansäurecyanid eingesetzt und statt Äthylenglykoldimethyläther Diäthyläther als Lösungsmittel verwendet. Es wurden nach dem Umkristallisieren aus Wasser 117,5 g α -Oxoisocaproinsäureamid isoliert, was einer Ausbeute von 91%, bezogen auf eingesetztes Säurecyanid, entspricht. Das Amid hatte einen Schmelzpunkt von 79 bis $79,5^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 4

Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben verfahren, jedoch wurde statt Isobuttersäurecyanid 111,1 g (1,0 Mol) D, L-2-Methylbuttersäurecyanid verwendet und statt Äthylenglykoldimethyläther ein Gemisch von 100 ml Toluol und 200 ml Diisopropyläther. Es wurden nach dem Umkristallisieren aus Wasser 110 g D, L-3-Methyl-2-oxovaleriansäureamid isoliert, was einer Ausbeute von 85,5%, bezogen auf Säurecyanid, entspricht. Das Amid hatte einen Schmelzpunkt von 67 bis 69°C .

Beispiel 5

Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben verfahren, jedoch wurde statt Isobuttersäurecyanid 131,5 g (1,0 Mol) 4-Chlorbuttersäurecyanid eingesetzt. Es wurden nach dem Umkristallisieren aus Wasser 130 g (87% d. Th.) 5-Chlor-2-oxovaleriansäureamid vom Schmelzpunkt 87°C isoliert.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{ClNO}_2$ (Molekulargewicht 149,5)

ber.: C 40,1 H 5,4 N 9,4 Cl 23,7 %
gef.: C 40,01 H 5,49 N 9,22 Cl 23,74 %

Beispiel 6

Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben verfahren, jedoch wurde statt Isobuttersäurecyanid 95 g (1,0 Mol) Cyclopropan-carbonsäurecyanid verwendet. Nachdem die Temperatur beim Aufwärmen 0°C erreicht hatte, wurde zu der Lösung bei einer Temperatur von 0 bis 10°C solange verdünnte NaOH-Lösung zugetropft, bis die wässrige Phase pH-Wert 8 hatte. Dann wurde die organische Phase abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Der weisse Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Es wurden 97,5 g Cyclopropylglyoxylsäureamid als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 111 bis 112°C isoliert. Das bedeutet eine Ausbeute von 87,5%, bezogen auf eingesetztes Säurecyanid.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$ (Molekulargewicht 113)

ber.: C 53,1 H 6,24 N 12,39 %
gef.: C 52,7 H 6,4 N 12,25 %

Beispiel 7

Es wurde wie in Beispiel 6 beschrieben verfahren, jedoch wurde statt Cyclopropan-carbonsäurecyanid 178 g (1,0 Mol) (2,2-Dichlor-1-methylcyclopropyl)-glyoxylsäurenitril eingesetzt. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester erhielt man 168 g (85,7% d. Th.) (2,2-Dichlor-1-methylcyclopropyl)-glyoxylsäureamid vom Schmelzpunkt 92 bis 93°C .

$\text{C}_6\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (Molekulargewicht 196)

ber.: C 36,73 H 3,6 N 7,15 Cl 36,2 %
gef.: C 36,92 H 3,7 N 7,2 Cl 35,9 %

Beispiel 8

Es wurde wie in Beispiel 6 beschrieben verfahren, jedoch wurde statt Cyclopropan-carbonsäurecyanid 192 g (1,0 Mol) (2,2-Dichlor-1,3-dimethylcyclopropyl)-glyoxylsäurenitril eingesetzt. Es wurden 201 g (2,2-Dichlor-1,3-dimethylcyclopropyl)-glyoxylsäureamid isoliert, was einer Ausbeute von 94,8%, bezogen auf eingesetztes Acylcyanid, entspricht. Das Amid hatte einen Schmelzpunkt von 87 bis 89°C .