(19) österreichisches patentamt

(10) **AT 500 495 A1 2006-01-15**

(12) Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: **A 435/2004**

(22) Anmeldetag: **12.03.2004**

(43) Veröffentlicht am: **15.01.2006**

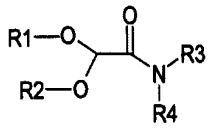
(51) Int. Cl.[7]: **C07C 231/02**
C07C 233/05

(73) Patentanmelder:

DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH & CO KG
A-4021 LINZ (AT)

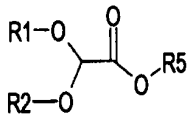
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ACETAMID-ACETALEN

(57) Verfahren zur Herstellung von Acetamid-Acetalen der Formel (I)



(I)

in der R1 und R2 gleich oder verschieden sein können und einen C_1-C_6-Alkylrest, Phenyl oder Benzyl bedeuten können, oder gemeinsam einen C_2-C_6-Alkylenrest bilden können und R3 und R4 gleich oder verschieden sein können und H, einen C_1 C_6-Alkylrest oder Benzyl bedeuten oder gemeinsam einen C_3-C_6-Alkylenrest bilden können, bei welchem ein Glyoxylsäureester-Diacetal der Formel



(II)

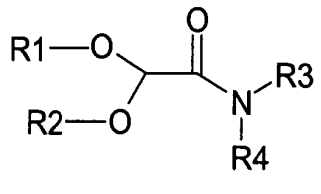
in der R1 und R2 wie oben definiert sind und R5 einen C_1-C_4-Alkylrest bedeutet mit DMF oder einem Amin der Formel (III) NHR4R5, in der R4 und R5 wie oben definiert sind in Gegenwart von 0,005 bis 3 Molprozent, bezogen auf das Amin der Formel (III), eines Alkoholates der Formel (IV) XOC_1C_4, in der X Na, K oder Li bedeutet, bei einer Reaktionstemperatur von 0 bis 100°C zu der entsprechenden Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird.

AT 500 495 A1 2006-01-15

000356

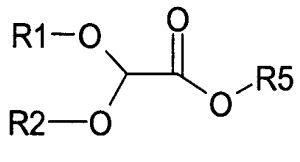
Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Acetamid-Acetalen der Formel (I)



(I)

in der R1 und R2 gleich oder verschieden sein können und einen C_1-C_6-Alkylrest, Phenyl oder Benzyl bedeuten können, oder gemeinsam einen C_2-C_6-Alkylenrest bilden können und R3 und R4 gleich oder verschieden sein können und H, einen C_1-C_6-Alkylrest oder Benzyl bedeuten oder gemeinsam einen C_3-C_6-Alkylenrest bilden können, bei welchem ein Glyoxylsäureester-Diacetal der Formel



(II)

in der R1 und R2 wie oben definiert sind und R5 einen C_1-C_4-Alkylrest bedeutet mit DMF oder einem Amin der Formel (III) NHR4R5, in der R4 und R5 wie oben definiert sind in Gegenwart von 0,005 bis 3 Molprozent, bezogen auf das Amin der Formel (III), eines Alkoholates der Formel (IV) XOC_1-C_4, in der X Na, K oder Li bedeutet, bei einer Reaktionstemperatur von 0 bis 100°C zu der entsprechenden Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird.

Verfahren zur Herstellung von Acetamid- Acetalen

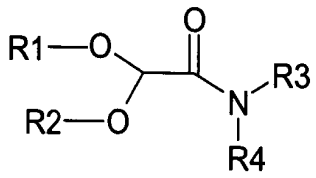
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Acetamid-Acetalen, wie etwa Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid oder Dimethoxyessigsäure-N,N-diethylamid, durch basenkatalysierte Amidierung der entsprechenden Glyoxylsäureester-Diacetalen.

Acetamid-Acetale, wie etwa Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid (DEDMA) oder Dimethoxyessigsäure-N,N-diethylamid, finden beispielsweise in der Pharmaindustrie als Zwischenverbindungen Verwendung.
Zur Herstellung der entsprechenden Acetamid-Acetalen sind bereits Verfahren bekannt.
So ist beispielsweise in Chem. Abstr. 28: 2326.3 ein Verfahren zur Herstellung von beispielsweise Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid beschrieben, bei welchem Diethoxyessigsäureethylester mit $HNMe_2$ in Gegenwart von $CaCl_2$ und Ethanol bei 100°C im geschlossenem System oder mit $BrMgNMe_2$ in Benzol unter Rückfluss umgesetzt werden, worauf das gewünschte Endprodukt in einer Ausbeute von lediglich etwa 50% erhalten wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es demnach ein Verfahren zur Herstellung von Acetamid-Acetalen zu finden, das die gewünschten Endprodukte in im Vergleich zum Stand der Technik deutlich höheren Ausbeuten und in hoher Qualität liefert.

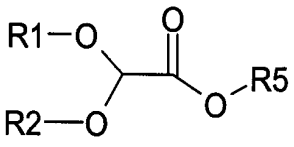
Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe durch eine basenkatalysierte Amidierung von Glyoxylsäureester-Diacetalen gelöst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von Acetamid-Acetalen der Formel (I)



(I)

in der R1 und R2 gleich oder verschieden sein können und einen C_1-C_6-Alkylrest, Phenyl oder Benzyl bedeuten können, oder gemeinsam einen C_2-C_6-Alkylenrest bilden können und R3 und R4 gleich oder verschieden sein können und H, einen C_1-C_6-Alkylrest oder Benzyl bedeuten oder gemeinsam einen C_3-C_6-Alkylenrest bilden können, das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Glyoxylsäureester-Diacetal der Formel



(II)

in der R1 und R2 wie oben definiert sind und R5 einen C_1-C_4-Alkylrest bedeutet mit DMF oder einem Amin der Formel (III) NHR4R5, in der R4 und R5 wie oben definiert sind in Gegenwart von 0,005 bis 3 Molprozent, bezogen auf das Amin der Formel (III), eines Alkoholates der Formel (IV) XOC_1-C_4, in der X Na, K oder Li bedeutet, bei einer Reaktionstemperatur von 0 bis 100°C zu der entsprechenden Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Acetamid-Acetale der Formel (I) hergestellt.

In der Formel (I) bedeuten R1 und R2 unabhängig voneinander einen C_1-C_6-Alkylrest, Phenyl oder Benzyl. R1 und R2 können jedoch auch gemeinsam einen C_2-C_6-Alkylenrest bilden, sodass ein cyclisches Acetal vorliegt.

R3 und R4 können unabhängig voneinander H, einen C_1-C_6-Alkylrest oder Benzyl bedeuten. R3 und R4 können jedoch auch gemeinsam einen C_3-C_6-Alkylenrest bilden, sodass sie mit dem N-Atom einen heterocyclischen Ring bilden.

Unter C_1-C_6-Alkylresten sind dabei lineare, verzweigte oder cyclische Alkylreste, wie etwa Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl u.s.w. zu verstehen.

Die Reste können gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkylreste substituiert sein.

Bevorzugt bedeuten R1 und R2 einen C_1-C_4-Alkylrest oder bilden gemeinsam einen C_2-C_4-Alkylenrest. R3 und R4 bedeuten bevorzugt C_1-C_4-Alkyl und höchstens einer der beiden H oder bilden gemeinsam einen C_4-C_5-Alkylenrest.
Besonders bevorzugt bedeuten R1, R2, R3 und R4 einen C_1-C_2-Alkylrest oder R1 und R2 bilden gemeinsam einen C_2-Alkylenrest.

Beispiele für erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen der Formel (I) sind Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid (DEDMA), Dimethoxyessigsäure-N,N-diethylamid Diacetylessigsäure-N-Benzylmethylamid, u.s.w..

Als Ausgangsprodukt zur Herstellung der Acetamid-Acetale der Formel (I) dienen Glyoxylsäureester-Diacetale der Formel (II) in der R1 und R2 wie oben definiert sind und R5 einen C_1-C_4-Alkylrest bedeutet. Bevorzugt bedeuten alle Reste R1, R2 und R5 einen C_1-C_4-Alkylrest, besonders bevorzugt einen C_1-C_2-Alkylrest.
Geeignete Edukte sind beispielsweise Diethoxyethylacetat, Dimethoxymethylacetat, u.s.w..

Glyoxylsäureester-Diacetale sind zum Teil käuflich erwerbbar oder können auf einfache Weise gemäß dem Stand der Technik hergestellt werden.

Eine mögliche Variante geht zum Beispiel von Glyoxylsäure, dessen Hydrat oder von Glyoxylsäuremethylesterhemiacetal aus.
Dabei wird die entsprechende Glyoxylsäureverbindung in einem Alkohol bzw. Alkoholgemisch der zu den gewünschten Resten R1, R2 und R5 führt, gelöst und unter

sauren Bedingungen, beispielsweise unter Verwendung eines sauren Ionenaustauschers oder unter Zugabe einer Säure, wie etwa HCl, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Maleinsäure, u.s.w.., bei Rückflusstemperatur unter Wasserabspaltung und gegebenenfalls Methanolabspaltung in die gewünschte Verbindung der Formel (II) überführt.

Die gewünschten Edukte der Formel (II) können aber auch durch Umesterung des leicht zugänglichen Dimethoxymethylacetats, wiederum unter sauren Bedingungen, in dem korrespondierenden Alkohol oder Alkoholgemisch unter Methanolabspaltung erhalten werden.

Das entsprechende Edukt der Formel (II) wird sodann nach Isolierung mittels Destillation ohne weitere Aufarbeitung mit einem Amin der Formel (III) NHR4R5, in der R4 und R5 wie oben definiert sind umgesetzt.
Als Amine kommen dabei somit Ammoniak, primäre oder sekundäre Amine, wie etwa Methylamin, Ethylamin, Dimethylamin, Diethylamin, Benzylamin, Pyrrolidin, Piperidin u.s.w. in Frage.
Bevorzugt werden primäre oder sekundäre Amine der Formel (III) in der einer der Reste R3 und R4 oder beide einen C_1-C_4-Alkylrest bedeuten eingesetzt. Besonders bevorzugt sind sekundäre Amine der Formel (III), in der R3 und R4 einen C_1-C_2-Alkylrest bedeuten.
Das Amin der Formel (III) wird dabei in einer Menge von 0,9 bis 2 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol und besonders bevorzugt von 1 bis 1,2 mol pro Verbindung der Formel (II) eingesetzt.

Anstelle des Amins der Formel (III), insbesondere anstelle von Dimethylamin, kann jedoch auch DMF in den oben angeführten Mengen verwendet werden.

Die Amidierung findet erfindungsgemäß in Gegenwart eines Alkoholates der Formel (IV) XOC_1-C_4, in der X Na, K oder Li bedeutet, statt.

Bevorzugt werden Alkoholate mit X Na oder K, besonders bevorzugt Na, wobei diese bevorzugt als Methylate oder Ethylate eingesetzt werden.
Es können jedoch auch Gemische von Alkoholaten verwendet werden.

Wird zur Amidierung DMF eingesetzt so wird als Alkoholat ein Li-Alkoholat zugesetzt.

Die Menge an Alkoholat liegt erfindungsgemäß bei 0,005 bis 3 Molprozent, bezogen auf das Amin der Formel (III). Bevorzugt wird die Alkoholatverbindung in einer Menge von 0,01 bis 1 Molprozent und besonders bevorzugt von 0,02 bis 0,1 Molprozent, bezogen auf das Amin der Formel (III) eingesetzt.
Das Alkoholat der Formel (IV) wird dabei vorzugsweise in Form einer alkoholischen Lösung zugegeben.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das Amin der Formel (III) in eine Lösung der Verbindung der Formel (II) und des Alkoholates der Formel (IV) oder umgekehrt zudosiert.
Die Reaktionstemperatur liegt dabei in Abhängigkeit der eingesetzten Reaktionsprodukte bei 0°C bis 100°C, bevorzugt bei 0°C bis 80°C.
Nach der Zugabe des Amins wird sodann gegebenenfalls noch einige Zeit bei der entsprechenden Reaktionstemperatur gerührt.
Anschließend wird das gewünschte Endprodukt in Abhängigkeit von dessen Aggregatzustandes entweder mittels Destillation oder Kristallisation aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Gegebenenfalls kann das Endprodukt der Formel (I) noch, wie oben beschrieben, umgeestert werden.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird vorteilhafterweise eine quantitative Amidierung der Glyoxylsäureester-Acetale in sehr einfacher Weise, lösungsmittelfrei und bei Normaldruck erzielt, wobei die Bildung von Nebenprodukten vermieden wird.

008356

Beispiel 1: Herstellung von Glyoxylsäureethylester-diethylacetal

600g (5mol) Glyoxylsäuremethylester-hemiacetal wurden zu 800g (17,4mol) Ethanol und 25g eines Ionentauschers Dowex 50 W X 8 zugegeben und auf Rückflusstemperatur erhitzt. Während des Abdestillierens von Methanol und Wasser wurde das Volumen von 1,5l durch Zugabe von frischem Ethanol konstantgehalten.
Nachdem 95% der theoretischen Wassermenge abdestilliert waren, wurde das Produkt bei etwa 109°C und einem Druck von 50 mbar destilliert, worauf das so erhaltene Glyoxylsäureethylester-diethylacetal direkt in die nachfolgende Stufe eingesetzt wurde

Beispiel 2: Amidierung von Glyoxylsäureethylester-diethylacetal

Zu einer Lösung von 293g (1,66 mol) Glyoxylsäureethylester-diethylacetal (roh, aus Beispiel 1) und 3g (0,017 mol) Natriummethylat (30% in Methanol) wurden innerhalb einer Stunde bei 50°C 77g (1,7 mol) Dimethylamin zudosiert. Nach einer Stunde Rühren bei 50°C zeigte ein IPC 82% an Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid. Nach einer weiteren Stunde waren es 94% an Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid und nach zwei weiteren Stunden Rühren bei 50°C und einer weiteren Zugabe von 5g an Dimethylamin 98% Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid.
Anschließend wurde bei einem Druck von 20 mbar und einer Temperatur von 140°C destilliert, worauf 95%d.Th, bezogen auf eingesetztem Glyoxylsäureethylester-diethylacetal, an Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid erhalten wurden.

Beispiel 3: Amidierung von Glyoxylsäuremethylester-dimethylacetal

Zu einer Lösung von 268g (2,0 mol) Glyoxylsäuremethylester-dimethylacetal und 3,6g (0,02 mol) Natriummethylat (30% in Methanol) wurden bei 0°C 92g (2,04 mol) Dimethylamin zudosiert. Nach vollständiger Zugabe zeigte ein IPC 97% an Dimetho-

xyessigsäure-N,N-dimethylamid und nach weiterer Zugabe von 5g Dimethylamin 100% an Dimethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid.
Nach anschließender Destillation bei 20 mbar und 120°C wurden 95%d.Th., bezogen auf eingesetztem Glyoxylsäureethylester-diethylacetal, an Dimethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid erhalten.

Beispiel 4: Umesterung von Dimethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid

Zu einer Lösung von 37g (0,25mol) Dimethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid und 230g (5mol) Ethanol wurden 2,4g p-Toluolsulfonsäure (5mol%) zugegeben und anschließend auf Rückflusstemperatur unter Abdestillieren von Methanol erhitzt. Das Volumen wurde durch Zugabe von frischem Ethanol konstant gehalten.
Nach IPC-Kontrolle und anschließender Destillation bei 20 mbar und 112°C wurden 80%d.Th. an Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid erhalten.

Beispiel 5: Umesterung von Dimethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid

Zu einer Lösung von 50g (0,34mol) Dimethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid und 322g (7mol) Ethanol wurden 3g Methansulfonsäure (10mol%) zugegeben und anschließend auf Rückflusstemperatur unter Abdestillieren von Methanol erhitzt. Das Volumen wurde durch Zugabe von frischem Ethanol konstant gehalten.
Nach IPC-Kontrolle und anschließender Destillation bei 20 mbar und 112°C wurden 80%d.Th. an Diethoxyessigsäure-N,N-dimethylamid erhalten.

Beispiel 6: Herstellung von Glyoxylsäureethylester-diethylacetal

536g (5mol) Glyoxylsäuremethylester-dimethylacetal wurden zu 700g (15,2mol) Ethanol und 4g konz. Schwefelsäure (1,0 mol%) zugegeben und auf Rückflusstemperatur erhitzt unter Abdestillieren von Methanol erhitzt. Das Volumen wurde durch Zugabe von frischem Ethanol konstant gehalten.

Nach GC-Kontrolle und anschließender Neutralisation der Schwefelsäure mit 63g (20%ig) Natriumethylat wurde Glyoxylsäureethylester-diethylacetal bei 109°C und 50 mbar destilliert.
Es wurden 90%d.Th, bezogen auf das eingesetzte Glyoxylsäuremethylester-dimethylacetal, an Glyoxylsäureethylester-diethylacetal erhalten.

Beispiel 7: Amidierung von Glyoxylsäureethylester-diethylacetal

Zu einer Lösung von 158g (2,0 mol) Glyoxylsäureethylester-diethylacetal, erhalten aus Beispiel 6, und 0,7g (0,02 mol) Natriumethylat (96%) wurden bei 45°C 55g (1,2 mol) Dimethylamin zudosiert. Nach einiger Zeit wurde zur Beschleunigung der Reaktion1,6g Natriummethylat zugegeben. Eine weitere Zugabe von 20g Dimethylamin steigerte die Umsetzung auf über 99% (im GC)
Nach anschließender Destillation bei 20 mbar und 112°C wurden 95% d.Th, bezogen auf eingesetztes Glyoxylsäureethylester-diethylacetal, an DEDMA erhalten

Beispiel 8: Herstellung von Glyoxylsäureethylester-diethylacetal

Nachdem 800g (6,1 mol) Glyoxylsäure (50%ig in Wasser) durch Strippen von 156g Wasser bei 70°C und 50mbar zu einer 70%igen Lösung aufkonzentriert wurden, wurden 800g (17,4mol) Ethanol und 6g konz. Schwefelsäure (1,0 mol%) zugegeben und auf Rückflusstemperatur unter Abdestillieren von Wasser erhitzt. Das Volumen wurde durch Zugabe von frischem Ethanol konstant gehalten.
Nach IPC-Kontrolle und anschließender Destillation bei 50 mbar und 109°C wurden 90% d.Th., bezogen auf die eingesetzte Glyoxylsäure, an Glyoxylsäureethylester-diethylacetal erhalten

Beispiel 9: Amidierung von Glyoxylsäureethylester-diethylacetal

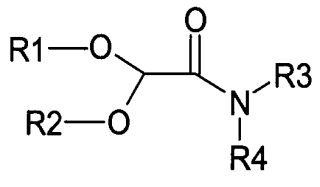
100 g (0,62 mol) Glyoxylsäureethylester-diethylacetal wurden in 300ml DMF in Gegenwart von 10g LiOMe (10%ig in MeOH) bei 80°C 10 Stunden lang unter Abdestillieren von Ameisensäureethylester erhitzt.
Nach beendetem Umsatz (GC-Kontrolle) wurde bei 20mbar und 112°C destilliert und es wurden 80% d.Th., bezogen auf eingesetztes Glyoxylsäureethylester-diethylacetal, an DEDMA erhalten.

Beispiel 10: Amidierung von Glyoxylsäuremethylester-dimethylacetal

268g (2 mol) Glyoxylsäuremethylester-dimethylacetal wurden vorgelegt und anschließend 3,6g Natriummethylat (30%ig in MeOH) zugegeben. Danach wurde bei 75°C 2,5mol Diethylamin flüssig zudosiert.
Nach Umsatzkontrolle mittels GC wurde bei 100% FI% an Dimethoxy-diethylacetamid (DMDEA) das Produkt über eine Vigreuxkolonne bei etwa 10 mbar und 102°C destilliert.
Es wurden 90% d.Th., bezogen auf Glyoxylsäuremethylester-dimethylacetal, an DMDEA erhalten.

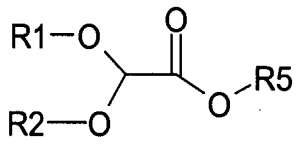
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Acetamid-Acetalen der Formel (I)



(I)

in der R1 und R2 gleich oder verschieden sein können und einen C_1-C_6-Alkylrest, Phenyl oder Benzyl bedeuten können, oder gemeinsam einen C_2-C_6-Alkylenrest bilden können und R3 und R4 gleich oder verschieden sein können und H, einen C_1-C_6-Alkylrest oder Benzyl bedeuten oder gemeinsam einen C_3-C_6-Alkylenrest bilden können, dadurch gekennzeichnet, dass ein Glyoxylsäureester-Diacetal der Formel



(II)

in der R1 und R2 wie oben definiert sind und R5 einen C_1-C_4-Alkylrest bedeutet mit DMF oder einem Amin der Formel (III) NHR4R5, in der R4 und R5 wie oben definiert sind, in Gegenwart von 0,005 bis 3 Molprozent, bezogen auf das Amin der Formel (III), eines Alkoholates der Formel (IV) XOC_1-C_4, in der X Na, K oder Li bedeutet, bei einer Reaktionstemperatur von 0 bis 100°C zu der entsprechenden Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Glyoxylsäureester-Diacetale der Formel (II) in der R1, R2 und R5 gleich sind und einen C_2-C_4-Alkylrest bedeuten, aus Glyoxylsäure, dessen Hydrat oder aus Glyoxylsäuremethylesterhemiacetal unter sauren Bedingungen in dem entsprechenden C_2-C_4-Alkohol bei Rückflusstemperatur unter Wasserabspaltung und gegebenenfalls Methanolabspaltung erhalten werden, worauf diese nach Isolierung aus dem Reakti-

onsgemisch direkt zur Umsetzung mit DMF oder dem Amin der Formel (III) eingesetzt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Diethoxyethylacetat der Formel (II) in der R1, R2 und R5 Ethyl bedeuten, aus Glyoxylsäure, dessen Hydrat oder aus Glyoxylsäuremethylesterhemiacetal unter sauren Bedingungen in Ethanol bei Rückflusstemperatur unter Wasserabspaltung und gegebenenfalls Methanolabspaltung hergestellt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Glyoxylsäureester-Diacetale der Formel (II) in der R1, R2 und R5 gleich sind und einen C_2-C_4-Alkylrest bedeuten, durch Umesterung von Dimethoxymethylacetat in einem C_2-C_4-Alkohol unter sauren Bedingungen und unter Methanolabspaltung erhalten werden, worauf diese nach Isolierung aus dem Reaktionsgemisch direkt zur Umsetzung mit DMF oder dem Amin der Formel (III) eingesetzt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Diethoxyethylacetat der Formel (II) in der R1, R2 und R5 Ethyl bedeuten durch Umesterung von Dimethoxymethylacetat in Ethanol unter sauren Bedingungen und unter Methanolabspaltung hergestellt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das DMF oder das Amin der Formel (III) in einer Menge von 0,9 bis 2 mol pro mol der Verbindung der Formel (II) eingesetzt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Amine der Formel (III) Ammoniak, Methylamin, Ethylamin, Dimethylamin, Diethylamin, Benzylamin Pyrrolidin oder Piperidin eingesetzt werden.

008356

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei Verwendung von DMF ein Li-Alkoholat eingesetzt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Endprodukt der Formel (I) in der R1 und R2 Methyl bedeuten und R3 und R4 wie oben definiert sind, gegebenenfalls unter sauren Bedingungen in einem C_2-C_4-Alkohol unter Methanolabspaltung zu der Verbindung der Formel (I) in der R1 und R2 C_2-C_4-Alkyl bedeuten und R3 und R4 wie oben definiert sind umgeestert wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Endprodukt der Formel (I) in der R1 und R2 Methyl bedeuten und R3 und R4 wie oben definiert sind unter sauren Bedingungen in Ethanol unter Methanolabspaltung zu der Verbindung der Formel (I) in der R1 und R2 Ethyl bedeuten und R3 und R4 wie oben definiert sind umgeestert wird.

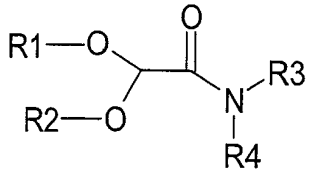
O.Z.1262
08.03.2004

Lindinger
DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG

005014

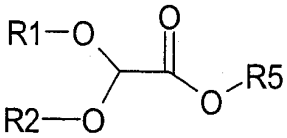
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Acetamid-Acetalen der Formel (I)



(I)

in der R1 und R2 gleich oder verschieden sein können und einen C_1-C_6-Alkylrest, Phenyl oder Benzyl bedeuten können, oder gemeinsam einen C_2-C_6-Alkylenrest bilden können und R3 und R4 gleich oder verschieden sein können und H, einen C_1-C_6-Alkylrest oder Benzyl bedeuten oder gemeinsam einen C_3-C_6-Alkylenrest bilden können, dadurch gekennzeichnet, dass ein Glyoxylsäureester-Diacetal der Formel



(II)

in der R1 und R2 wie oben definiert sind und R5 einen C_1-C_4-Alkylrest bedeutet mit DMF oder einem Amin der Formel (III) NHR3R4, in der R3 und R4 wie oben definiert sind, in Gegenwart von 0,005 bis 3 Molprozent, bezogen auf das Amin der Formel (III), eines Alkoholates der Formel (IV) XOC_1-C_4, in der X Na, K oder Li bedeutet, bei einer Reaktionstemperatur von 0 bis 100°C zu der entsprechenden Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Glyoxylsäureester-Diacetale der Formel (II) in der R1, R2 und R5 gleich sind und einen C_2-C_4-Alkylrest bedeuten, aus Glyoxylsäure, dessen Hydrat oder aus Glyoxylsäuremethylesterhemiacetal unter sauren Bedingungen in dem entsprechenden C_2-C_4-Alkohol bei Rückflusstemperatur unter Wasserabspaltung und gegebenenfalls Methanolabspaltung erhalten werden, worauf diese nach Isolierung aus dem Reakti-

NACHGEREICHT

005014

onsgemisch direkt zur Umsetzung mit DMF oder dem Amin der Formel (III) eingesetzt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Diethoxyethylacetat der Formel (II) in der R1, R2 und R5 Ethyl bedeuten, aus Glyoxylsäure, dessen Hydrat oder aus Glyoxylsäuremethylesterhemiacetal unter sauren Bedingungen in Ethanol bei Rückflusstemperatur unter Wasserabspaltung und gegebenenfalls Methanolabspaltung hergestellt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Glyoxylsäureester-Diacetale der Formel (II) in der R1, R2 und R5 gleich sind und einen C_2-C_4-Alkylrest bedeuten, durch Umesterung von Dimethoxymethylacetat in einem C_2-C_4-Alkohol unter sauren Bedingungen und unter Methanolabspaltung erhalten werden, worauf diese nach Isolierung aus dem Reaktionsgemisch direkt zur Umsetzung mit DMF oder dem Amin der Formel (III) eingesetzt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Diethoxyethylacetat der Formel (II) in der R1, R2 und R5 Ethyl bedeuten durch Umesterung von Dimethoxymethylacetat in Ethanol unter sauren Bedingungen und unter Methanolabspaltung hergestellt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das DMF oder das Amin der Formel (III) in einer Menge von 0,9 bis 2 mol pro mol der Verbindung der Formel (II) eingesetzt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Amine der Formel (III) Dimethylamin, Diethylamin, Pyrrolidin oder Piperidin eingesetzt werden.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei Verwendung von DMF ein Li-Alkoholat eingesetzt wird.

NACHGEREICHT

005014

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Endprodukt der Formel (I) in der R1 und R2 Methyl bedeuten und R3 und R4 wie oben definiert sind, gegebenenfalls unter sauren Bedingungen in einem C_2-C_4-Alkohol unter Methanolabspaltung zu der Verbindung der Formel (I) in der R1 und R2 C_2-C_4-Alkyl bedeuten und R3 und R4 wie oben definiert sind umgeestert wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Endprodukt der Formel (I) in der R1 und R2 Methyl bedeuten und R3 und R4 wie oben definiert sind unter sauren Bedingungen in Ethanol unter Methanolabspaltung zu der Verbindung der Formel (I) in der R1 und R2 Ethyl bedeuten und R3 und R4 wie oben definiert sind umgeestert wird.

O.Z.1262
12.05.2005

DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG

NACHGEREICHT

Recherchenbericht zu **A 435/2004**
Technische Abteilung 4B

österreichisches patentamt

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC[7]: C07C 231/02, 233/05
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): C07C
Konsultierte Online-Datenbank: WPI, EPODOC, PAJ, REGISTRY, CAPLUS, CASREACT
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **12. März 2004** eingereichten Ansprüchen **1-10** erstellt.

Kategorie*)	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	DE 2623226 (UCB S. A., Belg.) A1 16. Dezember 1976 (16.12.1976) *Anspruch 18, Beispiele 1-9* --	1,6,7
X	Schregenberger, C. et al. " Total synthesis of the macrodiolide (+)-conglobatin ". Liebigs Annalen der Chemie (1986), (12), 1. Oktober 2081 (01.10.2081) 3 (abstract). CASREACT [online]. Copyright 2005 ACS on STN [retrieved on 21.2.2005]. Retrieved from: STN International, Karlsruhe. Abstract No. 106:49829 CASREACT. *CASREACT AN 106:49829, RX(6) of 121* --	1,6,7
X	EP 22626 A1 (Rohm and Haas Co.) 21. Jänner 1981 (21.01.1981) *Example 14* ----	1,6,7

Datum der Beendigung der Recherche: 2. März 2005	☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt	Prüfer(in): Dr. MÜLLER-HIEL

*) **Kategorien** der angeführten Dokumente:

- **X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- **Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.
- **A** Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.
- **P** Dokument, das **von Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung **veröffentlicht** wurde.
- **E** Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem ein **älteres Recht** hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- **&** Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.