CH 627 430 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 51/06
C 07 C 51/08
C 07 C 59/185

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **627 430**

(21) Gesuchsnummer: 6904/77

(22) Anmeldungsdatum: 03.06.1977

(30) Priorität(en): 25.02.1977 DE 2708185

(24) Patent erteilt: 15.01.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.01.1982

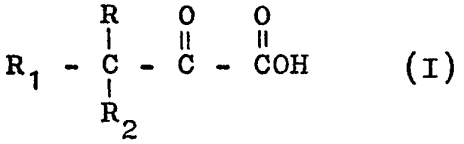
(73) Inhaber:
Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler, Frankfurt a.M. (DE)

(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)

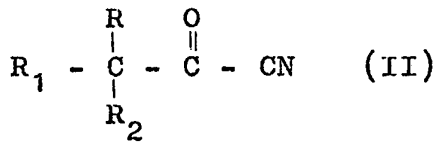
(74) Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

(54) Verfahren zur Herstellung von alpha-Ketocarbonsäuren.

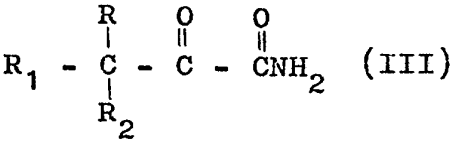
(57) Aliphatische und cycloaliphatische α-Ketocarbonsäuren der Formel I werden hergestellt durch Verseifung von Acylcyaniden der Formel II zu Carbonsäureamiden der Formel III, wobei die Substituenten R, R_1 und R_2 die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben. Die Verseifung erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen flüssigen und inerten organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel in einer ersten Stufe mit gasförmigem Chlorwasserstoff und in einer zweiten Stufe mit Wasser bei -70°C bis +70°C. Die gebildeten Carbonsäureamide der Formel III werden durch saure oder alkalische Hydrolyse in die α-Ketocarbonsäuren der Formel I überführt. Das Verfahren ergibt gute Ausbeute und ermöglicht beispielsweise die Herstellung von (2,2-Dichlor-1-methylcyclopropyl)- und (2,2-Dichlor-1,3-dimethylcyclopropyl)-glyoxylsäure.



(I)



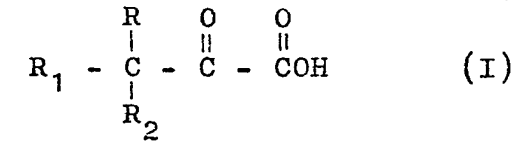
(II)



(III)

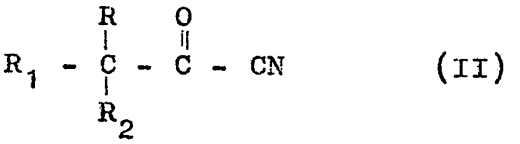
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von α-Katocarbonsäuren der Formel



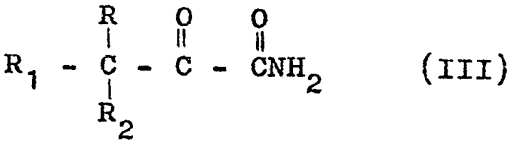
(I)

in der R ein Wasserstoffatom ist, R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und für einen, gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierten Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen stehen und R_2 ausserdem ein Wasserstoffatom bedeuten kann und wobei R_1 und R_2 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



(II)

zu Carbonsäureamiden der Formel



(III)

und Weiterverseifung der Amide zu den freien α-Ketocarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass man die Acylcyanide der Formel II in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, welches unter den Reaktionsbedingungen flüssig und inert ist, zuerst mit gasförmigem Chlorwasserstoff und dann bei einer Temperatur von –70 bis +70 °C mit Wasser behandelt und die gebildeten Carbonsäureamide der Formel III durch saure oder alkalische Hydrolyse in die α-Ketocarbonsäuren der Formel I überführt.

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

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die gebildeten Carbonsäureamide der Formel III vor der Überführung durch saure oder alkalische Hydrolyse in die α-Ketocarbonsäuren der Formel I isoliert.

4. Nach dem Verfahren nach Anspruch 1 hergestellte α-Ketocarbonsäuren der Formel I.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von aliphatischen und cycloaliphatischen α-Ketocarbonsäuren durch partielle Verseifung von Säurecyaniden zu Ketocarbonsäureamiden und Weiterverseifung dieser zu den freien α-Ketocarbonsäuren.

Von diesen Säuren sind eine grosse Zahl wesentliche Zwischenprodukte des Metabolismus als Prekursoren der α-Aminosäuren oder treten in Transaminierungsverfahren ein. Sie können auch als Zwischenprodukte für die Herstellung von Herbiziden verwendet werden.

Obwohl Säurecyanide auch in der aliphatischen Reihe bekannt und nach Labormethoden gut darstellbar sind (Houben-Weyl, Band 8, 304–306), ist über deren Verseifung zu α-Ketocarbonsäuren wenig berichtet worden. Bevorzugt wurde diese Verseifung mit wässriger konzentrierter Salzsäure durchgeführt (Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 2210–2214).

Nachteilig bei diesen Verfahren ist, dass nur geringe Ausbeuten an α-Ketocarbonsäuren erzielt werden und diese zudem sehr oft unrein anfallen (J. chem. Soc. 39, 18 [1881]).

So ist bekannt, dass man Propionylcyanid durch Umsetzen primär mit konzentrierter Salzsäure und dann mit verdünnter Salzsäure zu 40% in Propionylameisensäure umwandeln kann (Ber. dtsch. chem. Ges. 13, 2121–2122 [1880]).

Auch die Verseifung des nächst höheren, verzweigten Homologen des Isobutyrylcyanids wird noch beschrieben, doch werden keine Ausbeuteangaben gemacht (Ber. dtsch. chem. Gas. 62, 2210–2214, [1929]), (Journal Amer. chem. Soc. 56, 2009 [1934]).

Eine Nacharbeitung dieser Verfahren ergab jedoch, dass die Ketosäure nur in Spuren erhältlich ist.

Von dem nächst höheren Homologen, dem Isovalerylcyanid, dagegen ist bekannt, dass es sich nicht mehr zur entsprechenden Ketocarbonsäure umsetzen lässt (Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 2210–2214 [1929]). Es ist weiter bekannt, dass dieses Verfahren keine nennenswerten Ergebnisse liefert, wenn der Rest R in der aliphatischen Struktur mehr als 3 Kohlenstoffatome enthält (DE-OS 2 208 568).

Die Verseifung von cycloaliphatischen Acylcyaniden ist bisher nicht beschrieben worden, und es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein derartiges Verfahren zu schaffen.

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

Die gebildeten Carbonsäureamide der Formel III können vor der Überführung durch saure oder alkalische Hydrolyse in die α-Ketocarbonsäuren der Formel I isoliert werden.

Im Rahmen dieser Erfindung werden jene Verbindungen bevorzugt hergestellt, in denen R_1 und R_2 zu einem Cyclopropylrest miteinander verbunden sind. Besonders bevorzugt sind in dieser Gruppe jene, deren Cyclopropylrest seinerseits durch ein oder insbesondere 2 Halogenatome, insbesondere Chloratome, substituiert ist. Zu diesen gehören (2,2-Dichlor-1-methylcyclopropyl)- und (2,2-Dichlor-1,3-dimethylcyclopropyl)-glyoxylsäuren.

Die Herstellung der als Ausgangstoffe 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 aus 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 aus 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 in der ersten Hydrolysestufe wird bei einer Temperatur von –70 bis +70 °C durchgeführt. Vorteilhaft ist die Einhaltung von Temperaturen zwischen etwa –40 und +20 °C. Weiterhin ist es vorteilhaft, auch die Behandlung mit dem Chlorwasserstoffgas in diesem Temperaturbereich vorzunehmen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens kann man grosse Mengen an überschüssigem, gasförmigem Chlorwasserstoff verwenden. Es ist jedoch im allgemeinen zweckmässig, nicht mehr als 10 Mol Chlorwasserstoff pro Mol Säurecyanid einzusetzen. Zum Beispiel kann auch mit einem Mol oder weniger gearbeitet werden. Wesentlich ist nur, dass Chlorwasserstoff anwesend ist. Günstige Ergebnisse werden zum Beispiel bei Verwendung von 2 bis 6 Mol Chlorwasserstoff erhalten.

Zur vollständigen Umsetzung eines Mols Säurecyanids zum α-Ketocarbonamid 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.

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) eingeleitet 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 eingeleitet und der überschüssige Chlorwasserstoff vertrieben. Die Lösung wurde schliesslich bei 40 °C im Wasserstrahlvakuum eingedampft, wobei ein gelblicher Kristallbrei zurückblieb. Dieser wurde mit einem Liter 2n-HCl versetzt und für eine Stunde unter Rühren auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die wässrige Phase 3mal mit je 100 ml Essigester extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden fraktioniert destilliert. Es wurden 94 g α-Oxoisovaleriansäure isoliert, was einer Ausbeute von 81%, bezogen auf eingesetztes Säurecyanid, entspricht. Die Ketosäure hatte einen Siedepunkt von 75–76 °C bei 20 mbar. Beim Abkühlen erstarrte sie zu einem Feststoff, der einen Schmelzpunkt von 30 bis 31 °C besass.

Beispiel 2

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. Die nach dem Ausschütteln vereinigten organischen Phasen wurden ebenfalls fraktioniert destilliert. Es wurden 125 g α-Oxoisocapronsäure isoliert, was einer Ausbeute von 96%, bezogen auf eingesetztes Säurecyanid, entspricht. Die Ketosäure hatte einen Siedepunkt von 84 bis 85 °C bei 20 mbar.

Beispiel 3

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. Bei der fraktionierten Destillation wurden 109 g D,L-3-Methyl-2-oxovaleriansäure erhalten, was einer Ausbeute von 83,7%, bezogen auf eingesetztes Säurecyanid, entspricht. Die Ketosäure hatte einen Siedepunkt von 83 °C bei 19 mbar.

Beispiel 4

In einer Rührapparatur wurden 95 g (1,0 Mol) Cyclopropancarbonsäurecyanid in 400 ml Diäthyläther vorgelegt und bei –20 °C mit 182,5 g (5,0 Mol) HCl-Gas beschickt. Dann wurde unter Rühren 19,6 g (1,1 Mol) Wasser bei –20 °C zugetropft und anschliessend die Lösung während 4 Stunden langsam auf 0 °C aufgewärmt. Nachdem die Temperatur beim Aufwärmen 0 °C erreicht hatte, wurde zu der Lösung bei einer Temperatur von 0 bis 10 °C so lange 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.

$C_5H_7NO_2$ (Molekulargewicht 113)

ber.:	C 53,1	H 6,34	N 12,39%
gef.:	C 52,7	H 6,4	N 12,25%

Das so erhaltene Amid wurde mit 1 l 2n KOH unter Rückfluss gekocht, wobei eine starke Ammoniak-Entwicklung auftrat. Nach Beendigung der Ammoniak-Entwicklung wurde abgekühlt und die Lösung in der Kälte mit halbkonzentrierter HCl auf pH-Wert 1 gebracht. Dann wurde dreimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingedampft, und der Rückstand wurde im Vakuum fraktioniert destilliert. Es wurden 94 g Cyclopropylglyoxylsäure isoliert, was einer Ausbeute von 82,4%, bezogen auf das Säurecyanid, und von 94% bezogen auf eingesetztes Säureamid, entspricht. Die Ketosäure hatte einen Siedepunkt von 88 °C bei 23 mbar.

Beispiel 5

Es wurde wie in Beispiel 4 beschrieben verfahren, jedoch wurden statt Cyclopropancarbonsäurecyanid 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-methyl-cyclopropyl)-glyoxylsäureamid vom Schmelzpunkt 92–93 °C.

$C_6H_7Cl_2NO_2$ (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%

Das so erhaltene Amid wurde wie in Beispiel 4 beschrieben weiter verseift und aufgearbeitet. Bei der fraktionierten Destillation wurden 136,5 g (2,2-Dichlor-1-methylcyclopropyl)-glyoxylsäure isoliert, was eine Ausbeute von 81%, bezogen auf eingesetztes Amid, entspricht. Die Ketosäure hatte einen Siedepunkt von 108 °C bei 1,6 mbar. Sie hatte einen Schmelzpunkt von 52–54 °C.

$C_6H_6O_3Cl_2$ (Molekulargewicht 197)

ber.:	C 36,5	H 3,65	Cl 36,0%
gef.:	C 36,8	H 3,6	Cl 35,7%

Beispiel 6

Es wurde wie in Beispiel 4 beschrieben verfahren, jedoch wurde als Säurecyanid (2,2-Dichlor-1,3-dimethylcyclopropyl)-glyoxylsäurenitril eingesetzt. Es wurde eine Ausbeute von 72% Ketosäure, bezogen auf Acylcyanid, erhalten. Die (2,2-Dichlor-1,3-dimethylcyclopropyl)-glyoxylsäure hatte einen Siedepunkt von 115 °C bei 1 mbar.