

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 210**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/06** (2006.01)

**C07C 233/05** (2006.01)

**C07C 233/35** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2002 E 02752460 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1414786**

54 Título: **Procedimiento para obtener amidas N-monosustituidas**

30 Prioridad:

**31.07.2001 US 919379**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.03.2013**

73 Titular/es:

**RESENSENZ LLC (100.0%)  
601 Crestwood Street  
Jacksonville, FL 32208 , US**

72 Inventor/es:

**LEBEDEV, MIKHAIL, YU y  
ERMAN, MARK, B.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 399 210 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para obtener amidas N-monosustituidas.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para obtener amidas N-monosustituidas, que son útiles como compuestos intermedios de síntesis en prácticamente todas las ramas de la química orgánica, y muchas de los cuales son también importantes como compuestos que poseen actividad biológica y fisiológica, incluyendo un efecto fisiológico refrescante para cosméticos, aromas y otras aplicaciones.

**Antecedentes de la invención**

10 Entre los numerosos métodos conocidos para obtener amidas N-monosustituidas, la reacción de Ritter se ha considerado durante mucho tiempo uno de los procedimientos más sencillos, basada en reactivos fácilmente disponibles, p.ej., nitrilos, ácido sulfúrico, olefinas, alcoholes, aldehídos y/o otros donadores potenciales de un ión carbenio.

15 En sus experimentos originales, Ritter y colaboradores añadieron olefinas a una mezcla de ácido sulfúrico y acetonitrilo en ácido acético glacial como disolvente, y, después de un tratamiento de aislamiento sencillo, obtuvieron amidas N-monosustituidas en rendimientos relativamente buenos (J. J. Ritter y P. P. Minieri, J. Amer. Chem. Soc., 1948, Vol. 70, págs. 4045-4048). En varias publicaciones sucesivas, también usaron alcoholes terciarios y secundarios como donadores de un ión carbenio, y encontraron que los alcoholes secundarios requerían condiciones más duras, p.ej., ácido sulfúrico concentrado como medio de reacción en lugar de dilución con ácido acético (J. J. Ritter y J. Kalish, J. Amer. Chem. Soc., 1948, Vol. 70, págs. 4048-4049; F. R. Benson y J. J. Ritter, 20 ibid., 1949, Vol. 71, págs. 4128-4129). Se encontró que los alcoholes primarios no reaccionaban, incluso bajo condiciones de reacción más duras. De hecho, como se afirma en la última referencia, "Los esfuerzos para utilizar un alcohol primario en la reacción resultaron ser infructuosos; recursos tales como el uso de temperaturas elevadas, un calentamiento prolongado o el empleo de ácido sulfúrico fumante no tuvieron éxito en la producción de N-alquilamidas primarias".

25 Se han reportado ciertas excepciones limitadas a esa regla general. Véase, por ejemplo, la Tabla 1. En todos los casos, se ha usado un exceso de nitrilo con respecto al alcohol.

Tabla 1: Excepciones limitadas a la regla general

Nitrilo, moles	Alcohol, moles	Relación molar Nitrilo/Alcohol/Ácido sulfúrico	Rendimiento, % bruto/recristalizado	Referencia
MeCN, 3,8	Alcohol bencílico, 1,0	3,8/1/1,41	-/48	C. L. Parris y R. M. Christenson, J. Org. Chem., 1960, Vol. 25, págs. 331-334
CH <sub>2</sub> =CHCN, 3,8	Alcohol bencílico, 1,0	3,8/1/1,41	-/50	C. L. Parris y R. M. Christenson, J. Org. Chem., 1960, Vol. 25, págs. 331-334
CH <sub>2</sub> =CHCN, 3,8	Alcohol bencílico, 1,0	3,8/1/1,41	-/89-62	C. L. Parris, Organic Syntheses, 1962, Vol. 42, págs. 16-18
MeCN, 3,8	Alcohol p-metilbencílico, 1,0	3,8/1/1,41	-/40	C. L. Parris y R. M. Christenson, J. Org. Chem., 1960, Vol. 25, págs. 331-334
MeCN, 0,96	Alcohol bencílico, 0,2	0,96/0,2/0,2	-/72,5	J. A. Sanguigni y R. Levins, J. Med. Chem., 1964, Vol. 7, págs. 573-574
EtCN	Alcohol bencílico	0,96/0,2/0,2	-/45	J. A. Sanguigni y R. Levins, J. Med. Chem., 1964, Vol. 7, págs. 573-574
CH <sub>2</sub> =CHCN	Alcohol bencílico	0,96/0,2/0,2	-/50	J. A. Sanguigni y R. Levins, J. Med. Chem., 1964, Vol. 7, págs. 573-574

Nitrilo, moles	Alcohol, moles	Relación molar Nitrilo/Alcohol/Ácido sulfúrico	Rendimiento, % bruto/recristalizado	Referencia
PhCH <sub>2</sub> CN	Alcohol bencílico	0,96/0,2/0,2	-/27	J. A. Sanguigni y R. Levins, J. Med. Chem., 1964, Vol. 7, págs. 573-574
PhCN	Alcohol bencílico	0,96/0,2/0,2	-/55	J. A. Sanguigni y R. Levins, J. Med. Chem., 1964, Vol. 7, págs. 573-574
MeCN, 76,5	Hidroximetil-adamantano, 1,2	76,5/1,2/28	92/36,7	Sasaki et al. Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, Vol. 43, págs. 1820-1824
MeCN, 76,5	Hidroximetil-adamantano, 1,2	76,5/1,2/28 + 26 ácido acético	traza	Sasaki et al. Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, Vol. 43, págs. 1820-1824
MeCN, 0,134	N-metilol-ftalimida, 0,1	0,13/0,1/0,94	93/83	S. R. Buc, J. Amer. Chem. Soc., 1947, Vol. 69, págs. 254-256
NCCH <sub>2</sub> COOH, 0,12	N-metilol-ftalimida, 0,1	0,12/0,1/0,94	96/91	S. R. Buc, J. Amer. Chem. Soc., 1947, Vol. 69, págs. 254-256
PhCN, 0,108	N-metilol-ftalimida, 0,1	0,11/0,1/0,94	95,5/77,5	S. R. Buc, J. Amer. Chem. Soc., 1947, Vol. 69, págs. 254-256
CH <sub>2</sub> =CHCN, 0,07	N-metilol-benzamida, 0,05	0,07/0,05/0,94	-/60	E. E. Magat y L. F. Salisbury, J. Amer. Chem. Soc. 1951 Vol. 73, págs. 1035-1036

La aparición de rendimientos muy pobres de formación de amida, o incluso una incapacidad total del metanol y otros alcoholes primarios inferiores de tomar parte en la reacción de Ritter "clásica", ha sido confirmada frecuentemente en posteriores publicaciones y revistas. Véase, por ejemplo: D. H. R. Barton et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 1974, págs. 2101-2107; T. Kiersznicki y R. Mazurkiewicz, Roczn. Chem., 1977, Vol. 51, págs. 1021-1026; A. G. Martínez et al., Tetrahedron Lett., 1989, Vol. 30, págs. 581-582; R. Bishop, Ritter-type Reactions. En: Comprehensive Organic Synthesis, eds. B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 6, págs. 261-300; H. Firouzabadi et al., Synth. Commun., 1994, Vol. 24, págs. 601-607; y H. G. Chen et al., Tetrahedron Lett., 1996, Vol. 37, págs. 8129-8132.

Se han desarrollado varias modificaciones de la reacción de Ritter "no clásicas" a fin de intentar obtener N-alquilamidas primarias. Por ejemplo, n-decanol (0,95 milimoles) y acetonitrilo (96 milimoles) en presencia de 3,4 milimoles de hexacloroantimoniato de dicloro(fenil)metilio dieron N-decilacetamida en un rendimiento de 60% (D. H. R. Barton et al., J. C. S. Perkin I, 1974, págs. 2101-2107). De manera similar, la adición de 10 milimoles de etanol o butanol a una mezcla de 10 milimoles de anhídrido trifluorometanosulfónico y un doble exceso de acetonitrilo o benzonitrilo dio un rendimiento de 80-90% de las correspondientes N-alquilamidas (A. G. Martínez et al., Tetrahedron Lett., 1989, Vol. 30, págs. 581-582). Sin embargo, el uso de tales reactivos "exóticos" y costosos como estos, hace que estas modificaciones no sean prácticas desde el punto de vista industrial.

Patentes relacionadas con procedimientos para obtener amidas sustituidas con N-hidrocarbilo incluyen la patente de EE.UU. 5.811.580; la solicitud de patente europea EP846.678 A1; y la patente de EE.UU. 5.712.413.

Finalmente, en un artículo que describía la amidación de alcoholes catalizada por arcilla (Montmorillonita KSF), un alcohol alifático primario, n-octanol, se reportó como inactivo (H. M. Sampar Kumar et al., New J. Chem., 1999, Vol. 23, págs. 955-956).

Por tanto, está claro que aún existe la necesidad de un método económicamente factible y práctico para obtener amidas N-monosustituidas mediante una reacción de tipo Ritter de nitrilos con alcoholes alifáticos primarios u otros compuestos que contienen grupos alcoxi primarios.

#### Compendio de la invención

La presente invención se refiere al sorprendente descubrimiento de un procedimiento mejorado para obtener amidas N-alquil-monosustituidas primarias usando reactivos relativamente baratos y fácilmente disponibles, que incluyen nitrilos.

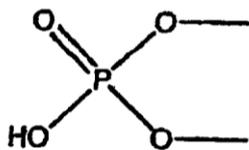
La presente invención se refiere a un procedimiento para obtener una amida de la fórmula general:



que comprende poner en contacto un nitrilo de la fórmula general:



- 5 con un fosfato ácido de alquilo que comprende al menos una funcionalidad alcoxi de la fórmula genérica  $\text{XCH}_2\text{-O-}$  y una o más funcionalidades fosfato ácido de la fórmula genérica:



en donde:

- 10 R es alquilo o cicloalquilo y X es hidrógeno o un radical que tiene la fórmula general  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ , en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , individual o colectivamente, representan hidrógeno o un alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo o sustituyente heterocíclico, o cualquier combinación de los mismos.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada, incluyendo cualesquiera figuras, tablas y ejemplos proporcionados en la presente memoria.

- 15 El término "alquilo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, que incluye ejemplos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclohexilo, p-mentilo, octilo, eicosilo, tetracosilo.

- 20 El término "alcoxi", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado unido a una molécula orgánica o inorgánica mediante un enlace éter "-O-". Por ejemplo, tal como se emplea en la presente memoria, un grupo "alcoxi" se puede definir como -OR, en donde R representa un grupo alquilo.

El término "alqueno", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado que contiene al menos un doble enlace.

El término "alquino", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado que contiene al menos un triple enlace.

- 25 El término "arilo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado que tiene la estructura anular característica del benceno, naftaleno y antraceno; es decir, un grupo hidrocarbonado que tiene bien el anillo de seis carbonos aromático del benceno o bien los anillos condensados de seis carbonos de los otros derivados aromáticos. Por ejemplo, un grupo arilo, tal como se emplea en la presente memoria, puede incluir un grupo fenilo,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , o naftilo,  $\text{C}_{10}\text{H}_7$ .

- 30 El término "heterocíclico", tal como se emplea en la presente memoria, designa una estructura anular cerrada, usualmente de cinco, seis o siete miembros, en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo tal como azufre, nitrógeno, oxígeno y similares. Los ejemplos adecuados incluyen piridina, pirrol, furano, tiofeno, tetrahidrofurano y piperidina.

- 35 Tal como se emplea en la presente memoria con respecto a cualquier fórmula química particular, "Me" se refiere a un grupo metilo, "Et" se refiere a un grupo etilo, "Bu" se refiere a un grupo butilo, y "Ph" se refiere a un grupo fenilo.

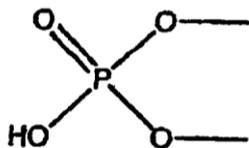
La presente invención se refiere a un procedimiento para obtener amidas N-monosustituidas.

- 40 Para este fin, al contrario que las enseñanzas de la técnica anterior, se ha descubierto que estas amidas se pueden obtener haciendo reaccionar dos o más reactivos que, independiente o colectivamente, proporcionan al menos una funcionalidad nitrilo, al menos una funcionalidad alcoxi, y al menos una funcionalidad ácida adecuada, en un entorno adecuado para la formación de amidas.

El procedimiento de la presente invención comprende hacer reaccionar un nitrilo que tiene la fórmula genérica R-CN definida anteriormente, con un fosfato ácido de alquilo que comprende tanto (i) al menos una funcionalidad alcoxi

adecuada -O-CH<sub>2</sub>-X definida anteriormente; como (ii) al menos una funcionalidad fosfato ácido adecuada definida anteriormente.

5 Los ejemplos de fosfatos ácidos de alquilo incluyen fosfatos de monoalquilo; fosfatos de dialquilo; pirofosfatos de mono-, di- y trialquilo; y polifosfatos de mono-, di-, tri- y polialquilo que comprenden al menos una funcionalidad alcoxi de la fórmula genérica XCH<sub>2</sub>-O-, y una o más funcionalidades fosfato ácido de la fórmula genérica (V):



(V)

10 De acuerdo con esta realización, X representa bien un hidrógeno o bien un radical que tiene la fórmula general -CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, independiente o colectivamente, representan hidrógeno o cualquier alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo o sustituyente(s) heterocíclico(s), o cualquier combinación de los mismos.

15 Para este fin, se debe entender que el procedimiento de la presente invención abarca cualquier combinación apropiada para hacer reaccionar dos o más reactivos que comprenden independiente o colectivamente al menos una funcionalidad nitrilo adecuada y un fosfato ácido de alquilo que comprende al menos una funcionalidad alcoxi adecuada, y al menos una funcionalidad fosfato ácido adecuada en un entorno adecuado para proporcionar una amida N-monosustituida adecuada. Además, de acuerdo con la presente invención, donde un reaccionante proporcione más que una de las funcionalidades necesarias, es decir, alcoxi y ácido, se debe entender también que el tercer reaccionante puede aún estar presente, pero no es requerido para poner en práctica eficazmente el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, en el caso de un sulfato de monoalquilo que es hecho reaccionar con un nitrilo adecuado, el sulfato de monoalquilo comprende tanto una funcionalidad alcoxi como ácida, y, como tal, se puede introducir un reactivo ácido independiente y/o un reactivo alcoxi independiente en el entorno de reacción, pero no es requerido para llevar a la práctica con éxito la invención.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un procedimiento para obtener amidas funcionalmente sustituidas.

25 Según la invención, en este procedimiento se puede usar una amplia variedad de ácidos de Brønsted o de Lewis, inorgánicos y/o orgánicos. Además, estos ácidos se pueden usar en sus formas concentradas o diluidas.

Los ejemplos de ácidos de Brønsted adecuados incluyen: ácido sulfúrico, ácido sulfúrico fumante, ácido metilsulfúrico o sulfato de monometilo, ácido fosfórico, ácido pirofosfórico, ácido polifosfórico, ácido clorosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenodisulfónico, y ácido trifluorometilsulfónico.

30 Los ejemplos de ácidos de Lewis adecuados incluyen, por ejemplo: trióxido de azufre o sus complejos, trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio.

Los fosfatos ácidos de alquilo adecuados incluyen fosfatos de mono y dialquilo, pirofosfatos de mono, di y trialquilo, tales como pirofosfato de dimetilo, y polifosfatos de alquilo.

35 Adicionalmente, como se expuso anteriormente, los nitrilos adecuados para uso en el procedimiento de la presente invención incluían cualquier compuesto que tiene la fórmula genérica (II):



en la que **R** es alquilo o cicloalquilo.

Por ejemplo, los nitrilos preferidos para uso en el procedimiento de la presente invención incluyen: acetonitrilo, propionitrilo; 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo; p-mentanocarbonitrilo; y benzonitrilo.

40 También está contemplado por la presente invención que hay numerosos casos en los que poner en contacto un compuesto que contiene alcoxi con un ácido producirá un fosfato ácido de alquilo. Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, uno o más de los reactivos deseados, p.ej. el compuesto de fosfato ácido de alquilo, es (son) formado(s) en la mezcla de reacción *in situ*.

45 Por ejemplo, un fosfato de trialquilo puede reaccionar con un ácido polifosfórico para proporcionar una mezcla de fosfatos y polifosfatos ácidos de alquilo.

- 5 Por consiguiente, dependiendo de la secuencia de adición y las condiciones de reacción, está contemplado por la presente invención que tales reacciones pueden producirse en presencia de un nitrilo, antes de la adición de un nitrilo, y/o durante la adición de nitrilo en el entorno de reacción. Por consiguiente, en realizaciones alternativas de la presente invención, un nitrilo puede reaccionar con un fosfato ácido de alquilo cargado originalmente o con un fosfato ácido de alquilo formado posteriormente.
- 10 En aún otra realización adicional de la presente invención, está contemplado que, dependiendo de las condiciones de reacción, la amida N-monosustituida deseada puede estar presente en la mezcla de reacción como producto final, o bien puede estar presente en la forma de un complejo intermedio. En los casos donde la amida deseada se forma como un complejo de reacción intermedio, puede ser necesario un tratamiento de aislamiento hidrolítico o solvolítico para recuperar el producto de la mezcla de reacción.
- Según la invención, un tratamiento de aislamiento hidrolítico o solvolítico incluye tratamiento con agua, disoluciones acuosas de bases o ácidos, tratamiento con alcoholes, o cualquier otro tratamiento que ayude y/o dé como resultado la recuperación de la amida deseada de la mezcla de reacción.
- 15 El procedimiento de la presente invención se puede realizar también bajo una amplia variedad de condiciones. Adicionalmente, el procedimiento de la presente invención se puede realizar también de modo continuo o bien discontinuo. Aunque la reacción generalmente tiene lugar independientemente de la temperatura, secuencia de adición, velocidades de adición y relación de los reactivos, todos estos y otros parámetros se pueden optimizar a fin de obtener rendimientos más altos de amidas N-monosustituidas. Tales parámetros de optimización serán reconocidos por un experto habitual en la técnica, o se conseguirán de lo contrario mediante experimentación de rutina.
- 20 La temperatura de reacción puede variar dentro de un amplio intervalo, y puede incluso variar durante el procedimiento, o durante diferentes etapas del procedimiento. Por ejemplo, el procedimiento puede tener lugar a temperaturas de -20°C, -10°C, 0°C, 10°C, 20°C, 30°C, 40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, 90°C, 100°C, 110°C, 120°C, 130°C, 140°C, 150°C, 160°C, 170°C, 180°C, 190°C, 200°C, 210°C, 220°C, 230°C, 240°C o incluso 250°C. En una realización preferida, la temperatura no es más baja que aproximadamente -20°C. Además, la temperatura preferiblemente no es mayor que aproximadamente 250°C. Más preferiblemente, la temperatura no es menor que aproximadamente 25°C y no es mayor que aproximadamente 180°C.
- 25 Según la invención, el procedimiento se puede realizar bajo grados diversos de presión y tiempo de reacción. Por ejemplo, el procedimiento es eficaz a presión atmosférica, a presión aumentada o incluso a vacío. Para este fin, la cantidad óptima de presión y tiempo de reacción variará, por supuesto, dependiendo de los reaccionantes particulares usados, y será reconocida además por un experto habitual en la técnica o determinada de lo contrario mediante experimentación de rutina.
- 30 El procedimiento también puede tener lugar con éxito bajo relaciones molares diversas de compuesto que contiene alcoxi a nitrilo. En una realización preferida, el procedimiento se realiza preferiblemente con una relación molar de compuesto que contiene alcoxi a nitrilo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50. Por ejemplo, la relación de compuesto que contiene alcoxi a nitrilo puede ser 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o incluso 50. En una realización más preferida, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5.
- 35 El procedimiento también puede tener lugar con éxito con relaciones molares diversas de ácido a nitrilo. En una realización preferida, la relación molar de ácido a nitrilo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100. De acuerdo con esta realización, la relación molar de ácido a nitrilo puede ser 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o incluso 100. En una realización más preferida, la relación molar de ácido a nitrilo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10. Alternativamente, en la realización más preferida, la relación molar de ácido a nitrilo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5.
- 40 El procedimiento de la presente invención se puede realizar con éxito también en presencia de un disolvente orgánico o inorgánico, o incluso sin disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen alcanos, cloro- y policloroalcanos, formamidas, y combinaciones de los mismos. Cuando la reacción se lleva a cabo usando un exceso de uno de los reactivos, p.ej., un nitrilo, un compuesto que contiene alcoxi o un ácido, el reactivo en exceso también puede servir como disolvente.
- 45 Cuando el presente procedimiento se realiza de manera discontinua, se pueden usar diversos modos o secuencias de adición/mezcla de reactivos, por ejemplo:
- 50 1) adición de un compuesto que contiene alcoxi y un disolvente en una mezcla de un nitrilo, ácido y otro disolvente, o, opcionalmente, la misma secuencia sin uno o ambos disolventes;
- 2) mezcla simultánea de un ácido, un nitrilo, un compuesto que contiene alcoxi y un disolvente, o, opcionalmente, la misma secuencia sin el disolvente;
- 55 3) premezcla de un ácido y un compuesto que contiene alcoxi, con o sin disolvente, seguido de la adición de un nitrilo, también con o sin disolvente;

4) adición de un ácido a una mezcla de un nitrilo, un compuesto que contiene alcoxi y un disolvente opcional.

De manera similar, cuando el procedimiento se lleva a cabo de una manera continua, los reactivos y disolventes opcionales pueden ser alimentados en un reactor o entorno de reacción simultáneamente o en cualquier orden.

5 En las realizaciones donde uno o más de los reactivos proporcionan dos o más grupos funcionales, los reactivos y disolventes opcionales también se pueden mezclar o alimentar en cualquier orden.

Para este fin, el procedimiento de la presente invención abarca cualquier secuencia apropiada de adición y/o mezcla de dos o más reactivos apropiados, con o sin uno o más disolventes, en un entorno adecuado para proporcionar una amida N-monosustituida deseada.

10 Además, se debe entender también que, en cada caso, la secuencia óptima de mezcla depende de la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente usados. Por consiguiente, las secuencias óptimas serán reconocidas por los expertos habituales en la técnica o determinadas de lo contrario mediante experimentación de rutina.

15 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción puede ser tratada para aislamiento de muchas maneras. Por ejemplo, en una realización que comprende un tratamiento de aislamiento hidrolítico, la mezcla producto puede ser "inactivada" con agua o una base acuosa, o vertida en hielo y neutralizada con una base acuosa, y extraída después con un disolvente. Después de la evaporación del disolvente, el producto puede ser destilado y/o cristalizado.

20 En una realización que comprende un tratamiento de aislamiento solvólítico, la mezcla de reacción puede ser diluida, por ejemplo, con un exceso de un alcohol inferior (metanol, etanol), y el producto puede ser cristalizado desde su solución en el alcohol, o separado de cualquier otra manera conocida en la técnica. En algunos casos, la mezcla de reacción también puede ser destilada directamente para dar el producto deseado, y en otros casos, el producto se puede obtener de la mezcla de reacción por cristalización directa seguido de una purificación opcional.

Por tanto, la presente invención es capaz de proporcionar un procedimiento conveniente y sumamente práctico para obtener amidas N-monosustituidas deseadas poniendo en contacto nitrilos correspondientes con fosfatos ácidos de alquilo correspondientes.

## 25 Ejemplos

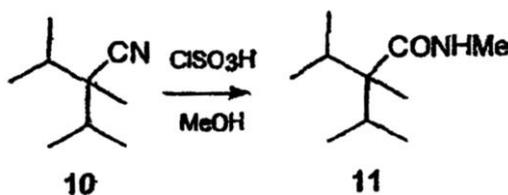
Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos habituales en la técnica una completa descripción de cómo se realiza el método para obtener amidas N-monosustituidas, y pretenden ser puramente ilustrativos de la invención.

30 Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (p.ej., cantidades, temperatura, etc.) pero pueden estar presentes algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, la temperatura está en °C o es a temperatura ambiente, y la presión está en o cerca de la presión atmosférica. Los rendimientos de las amidas N-monosustituidas se calculan en base a las cantidades totales de los nitrilos de partida que toman parte en la reacción, a menos que se indique lo contrario.

Los Ejemplos 1-9, 12-37 y 42 están fuera del alcance de la invención reivindicada.

### 35 Ejemplo Comparativo 1

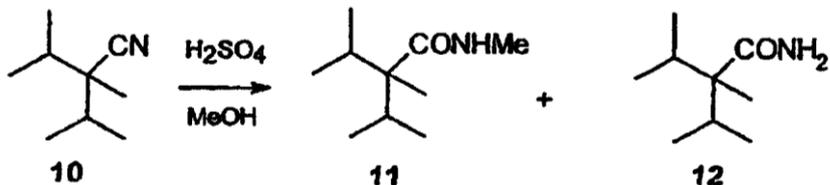
Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con ácido clorosulfónico y metanol (adición de un alcohol a una mezcla de los otros dos reactivos).



40 Se añadió metanol (21,5 moles) a una mezcla agitada de 42,4 moles de ácido clorosulfónico y 10,6 moles de nitrilo **10** a una temperatura mantenida dentro de 35-45°C (con refrigeración). Los gases generados se hicieron pasar a través de una trampa que contenía NaOH acuoso diluido para la absorción del cloruro de hidrógeno desprendido. Después de finalizar la adición de metanol, la mezcla de reacción se calentó cuidadosamente a 85°C, se agitó 4 horas a esta temperatura, se enfrió, se diluyó con heptano, se inactivó con un exceso de hielo y agua, y se neutralizó con NaOH acuoso. La capa orgánica se separó y se evaporó en evaporador rotatorio para dar 1454,3 g de un material cristalino bruto que contenía, según GLC, 99,0% de N-metilamida **11** (rendimiento 79,3% de la teoría, en base al nitrilo **10**). El producto bruto se fraccionó en una columna de vidrio llena de un relleno de protrusión de acero inoxidable para dar 1335,9 g de N-metilamida **11** con un 99,6% de pureza (rendimiento 73,4% de la teoría).

## Ejemplos Comparativos 2-6

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con metanol y ácido sulfúrico (adición de nitrilo a una mezcla de los otros dos reactivos).



- 5 Procedimiento general. Se añadió el nitrilo **10** a una disolución de metanol en ácido sulfúrico, y las mezclas resultantes se agitaron a 100-110°C durante un periodo de tiempo especificado. Después de un tratamiento de aislamiento hidrolítico convencional, los productos se analizaron por GLC. Los resultados se dan en la Tabla E2-6.

Tabla E2-6.

Ejemplo N°	Relación molar Nitrilo <b>10</b> /MeOH/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Tiempo de reacción, h	Composición del producto (GLC)		
			Nitrilo <b>10</b> sin reaccionar	N-metilamida <b>11</b>	Amida <b>12</b>
2	1/1/1	3	32,15	18,2	49,2
3	1/2/2	3	9,6	37,1	52,3
4	1/4/4	3	3,2	60,2	35,0
5	1/6/6	1	3,9	66,9	28,0
6	1/8/8	1	3,0	73,2	22,6

## Ejemplo Comparativo 7

- 10 Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con metanol y ácido sulfúrico (adición de metanol a una mezcla de los otros dos reactivos).

Se disolvió el nitrilo **10** (0,167 moles) en 0,5 moles de ácido sulfúrico concentrado, después se añadieron gota a gota 0,5 moles de metanol, con agitación, a lo largo de un periodo de aproximadamente 15 min, y la temperatura de la mezcla se elevó espontáneamente a aproximadamente 80°C. La mezcla se calentó a 100°C y se agitó a esta temperatura durante 15,3 horas. Después de un tratamiento de aislamiento hidrolítico convencional, el producto de reacción contenía 4,8% de nitrilo **10** sin reaccionar, 61,5% de N-metilamida **11**, y 33,2% de amida **12**.

- 15

## Ejemplo Comparativo 8

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con metanol y ácido sulfúrico fumante.

Se añadió metanol (0,59 moles) a 54 g de ácido sulfúrico fumante al 27-33% a aproximadamente 8°C, la mezcla se calentó hasta 95°C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Después de la adición de 0,196 moles del nitrilo **10**, la temperatura se elevó espontáneamente hasta aproximadamente 120°C a lo largo de un periodo de 20 min. La mezcla se enfrió, se diluyó cuidadosamente con agua, se neutralizó con NaOH acuoso, y se extrajo con heptano. Después de retirar el heptano, el producto cristalino parduzco resultante contenía 1,3% de nitrilo **10** sin reaccionar, 78,9% de N-metilamida **11**, y 17,3% de amida **12**.

- 20

## Ejemplo Comparativo 9

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con metanol y ácido metanosulfónico.

Una mezcla de nitrilo **10**, ácido metanosulfónico y metanol en una relación molar de 1/4/4 se mantuvo durante 15,5 horas a 100°C, después se trató para aislamiento hidrolíticamente. Según el análisis GLC, el producto contiene 32,8% de nitrilo **10** sin reaccionar, 53,2% de N-metilamida **11**, y 13,3% de amida **12**.

## Ejemplo 10

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con metanol y ácido fosfórico.

Nitrilo **10** (0,0036 moles). Una mezcla de 0,016 moles de metanol y 0,02 moles de ácido fosfórico al 100% se agitó a 95°C durante 30 min. Después de la adición de 0,0036 moles de nitrilo **10**, la mezcla se agitó a la misma

- 30



## Ejemplo Comparativo 18

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con oxalato de dimetilo y ácido sulfúrico (adición de nitrilo a una mezcla de los otros dos reactivos).

- 5 Se añadió el nitrilo **10** (0,025 moles) a una disolución de 0,1 moles de oxalato de dimetilo en 0,1 moles de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se calentó hasta 100°C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Después de un tratamiento de aislamiento convencional, el producto contenía 5,5% de nitrilo **10** sin reaccionar, 59,3% de N-metilamida **11**, y 34,4% de amida **12**.

## Ejemplo Comparativo 19

- 10 Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con oxalato de dimetilo y ácido sulfúrico (adición de ácido sulfúrico a una mezcla de los otros dos reactivos).

Se añadió ácido sulfúrico (0,1 moles) a una mezcla de 0,05 moles de oxalato de dimetilo en 0,025 moles de nitrilo **10**. La mezcla resultante se calentó hasta 100°C y se agitó a esta temperatura durante 2,5 horas. Después de un tratamiento de aislamiento convencional, el producto contenía 1,2% de nitrilo **10** sin reaccionar, 66,2% de N-metilamida **11**, y 31,1% de amida **12**.

- 15 Ejemplo Comparativo 20

Reacción de acetonitrilo con ácido clorosulfónico y 1-butanol.

- 20 Se añadió acetonitrilo (0,9 moles) a una mezcla agitada de 0,78 moles de n-butanol y 0,78 moles de ácido clorosulfónico a 0-5°C. La mezcla se calentó hasta 80°C, se agitó a esta temperatura durante 2 horas, después se enfrió, se inactivó con NaOH acuoso al 20%, y se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del cloroformo, el residuo se destiló para dar 11,9 g de un producto que contenía 38,5% de N-n-butilacetamida, que fue identificada por GLC y GC/MS por comparación con una muestra auténtica. Rendimiento de N-n-metilacetamida 5,1% de la teoría en base al n-butanol.

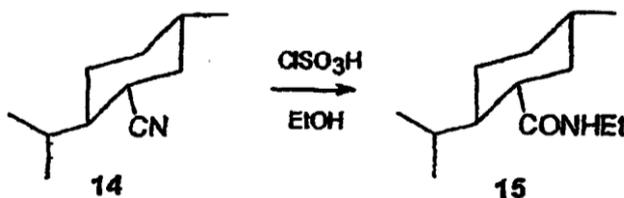
## Ejemplo Comparativo 21

Reacción de benzonitrilo con ácido sulfúrico y sulfato de dimetilo

- 25 Una mezcla de 0,78 moles de sulfato de dimetilo y 0,78 moles de ácido sulfúrico se agitó 10 min a 110°C, después se enfrió hasta 10°C. Después de la adición de 0,78 moles de benzonitrilo a 10°C, la mezcla se calentó hasta 100°C, se agitó 1 hora a esta temperatura, se enfrió, se inactivó con exceso de hielo, se neutralizó con NaOH acuoso al 20%, y se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó para dar 15,2 g de un aceite que contenía 24,4% de N-metilbenzamida (rendimiento 22% de la teoría), que fue identificada por GLC por comparación con una muestra auténtica.
- 30

## Ejemplo Comparativo 22

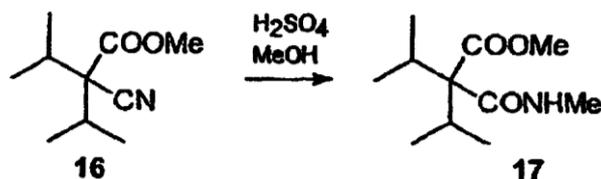
Reacción de p-mentano-3-carbonitrilo **14** con ácido clorosulfónico y etanol.



- 35 Se añadió etanol (0,2 moles) a una mezcla agitada de 0,4 moles de ácido clorosulfónico y 0,1 moles de nitrilo **14** a lo largo de un periodo de 20 minutos a 30-35°C. La mezcla de reacción se calentó hasta 85°C, se agitó a esta temperatura durante 3 horas, se enfrió, se inactivó con un exceso de hielo, y se extrajo con tolueno. El extracto de tolueno se neutralizó con NaOH acuoso al 20%, se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio. El tolueno se evaporó para dar 4,6 g de un producto que contenía 27,9% de N-etilamida **15**, que fue identificada por GLC por comparación con una muestra auténtica. Rendimiento de la N-etilamida **15** - 6,1% de la teoría en base al nitrilo **14**.

- 40 Ejemplo Comparativo 23

Reacción del éster metílico del ácido 2,2-diisopropilcianoacético **16** con ácido sulfúrico y metanol.

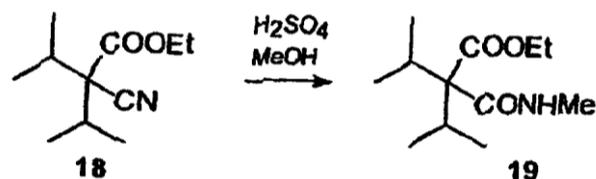


Se añadió éster metílico del ácido 2,2-diisopropilcianoacético **16** (0,628 moles) a una mezcla de 2,5 moles de ácido sulfúrico concentrado y 2,5 moles de metanol. La mezcla se agitó a 100°C durante 11,5 horas, se diluyó con agua, se neutralizó con NaOH acuoso al 10%, y se extrajo con cloroformo. Después de retirar el cloroformo, el producto se destiló para dar 114,2 g de un material cristalino que contenía 69,7% (0,37 moles) de la N-metilamida **17** y 21,3% (0,133 moles) del éster **16** de partida. El rendimiento de la N-metilamida **17** en base al éster **16** reaccionado es 74,7% de la teoría. El producto se recristalizó desde heptano para dar N-metilamida **17** pura al 99%+, p.f. 89°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,87 d, *J* = 6,9 Hz (6H, Me<sub>2</sub>C), 0,89 d, *J* = 6,9 Hz (6H, Me<sub>2</sub>C), 2,60 septete, *J* = 6,9 Hz (2H, 2Me<sub>2</sub>CH), 2,79 d, *J* = 4,7 Hz (3H, MeNH), 3,71 s (3H, MeO), 7,76 s a. (1H, NH).

5

## 10 Ejemplo Comparativo 24

Reacción del éster etílico del ácido 2,2-diisopropilcianoacético **18** con ácido sulfúrico y metanol.



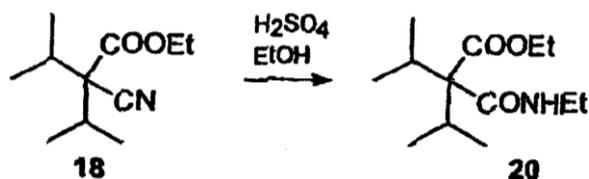
Se añadió éster etílico del ácido 2,2-diisopropilcianoacético **18** (0,578 moles) a una mezcla de 2,5 moles de ácido sulfúrico concentrado y 2,5 moles de metanol. La mezcla se agitó a 100°C durante 17 horas, se diluyó con agua, se neutralizó con NaOH acuoso al 10%, y se extrajo con cloroformo. Después de retirar el cloroformo, el producto se destiló para dar 114,4 g de un material que contenía 69,7% de la N-metilamida **19** y 19,2% del éster **18** de partida. El rendimiento de la N-metilamida **19** en base al éster **18** reaccionado es 74,5% de la teoría. El compuesto **19** se purificó adicionalmente por destilación. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,87 d, *J* = 6,8 Hz (6H, Me<sub>2</sub>C), 0,89 d, *J* = 6,8 Hz (6H, Me<sub>2</sub>C), 1,27 t, *J* = 7,3 Hz, (3H, MeCH<sub>2</sub>), 2,59 septete, *J* = 6,8 Hz (2H, 2Me<sub>2</sub>CH), 2,77 d, *J* = 4,9 Hz (3H, MeNH), 4,17 q, *J* = 7,3 Hz, 7,83 s a. (1H, NH).

15

20

## Ejemplo Comparativo 25

Reacción del éster etílico del ácido 2,2-diisopropilcianoacético **18** con ácido sulfúrico y etanol.



Se añadió éster etílico del ácido 2,2-diisopropilcianoacético **18** (0,31 moles) a una mezcla de 1,25 moles de ácido sulfúrico concentrado y 1,25 moles de etanol. La mezcla se agitó a 100°C durante 17 horas, se diluyó con agua, se neutralizó con NaOH acuoso al 10%, y se extrajo con cloroformo. Después de retirar el cloroformo, el producto se destiló para dar 54,1 g de un material que contenía 62,9% de la N-etilamida **20** y 22,7% del éster **18** de partida. El rendimiento de la N-etilamida **20** en base al éster **18** reaccionado es 56,5% de la teoría. El compuesto **20** se purificó adicionalmente por destilación. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,88 d, *J* = 6,8 Hz (6H, Me<sub>2</sub>C), 0,90 d, *J* = 6,8 Hz (6H, Me<sub>2</sub>C), 1,11 t, *J* = 7 Hz, (3H, MeCH<sub>2</sub>), 1,25 t, *J* = 7 Hz (3H, MeCH<sub>2</sub>), 2,60 septete, *J* = 6,8 Hz (2H, 2CHMe<sub>2</sub>), 3,28 m (2H, MeCH<sub>2</sub>NH), 4,17 q, *J* = 7 Hz (2H, MeCH<sub>2</sub>O), 7,83 s a. (1H, NH).

25

30

## Ejemplo Comparativo 26

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con una cantidad aproximadamente equimolar de sulfato de monometilo preparado a partir de sulfato de dimetilo y ácido sulfúrico.

35

Una mezcla de 0,52 moles de sulfato de dimetilo y 0,5 moles de ácido sulfúrico concentrado se agitó a 100°C durante 1 hora, después se aumentó la temperatura hasta 115°C. Se añadió gota a gota un mol del nitrilo **10** a lo largo de un periodo de 35 min, y la mezcla se agitó a 115°C durante 18 horas. La mezcla viscosa resultante se enfrió

y se trató para aislamiento hidrolíticamente. El análisis GLC del producto mostró 46,2% de nitrilo **10** sin reaccionar, 38,6% de la N-metilamina **11**, 0,75% de la amida **12**, y 13,4% del éster **13**.

#### Ejemplo Comparativo 27

5 Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con un exceso aproximadamente cuádruple de sulfato de monometilo preparado a partir de sulfato de dimetilo y ácido sulfúrico.

10 Una mezcla de 0,52 moles de sulfato de dimetilo y 0,5 moles de ácido sulfúrico concentrado se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de la adición de 0,252 moles del nitrilo **10**, la mezcla se agitó a aproximadamente 100°C durante 3 horas, se enfrió, y se trató para aislamiento hidrolíticamente. Según GLC, el producto contenía 0,8% de nitrilo **10** sin reaccionar, 92,4% de N-metilamida **11**, y 4,6% de amida **12**. La cantidad del éster **13** subproducto fue insignificante (0,09%).

#### Ejemplo Comparativo 28

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con sulfato de monometilo preparado a partir de ácido clorosulfónico y metanol.

15 Se añadió metanol (32 moles) a lo largo de un periodo de 8,5 horas a 0 -+5°C a 32 moles de ácido clorosulfónico. Después de que el desprendimiento de HCl gaseoso remitió, se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 65 horas. Se añadió el nitrilo **10** (8 moles) a 100°C durante aproximadamente 1 hora, la mezcla se agitó durante 2,5 horas, se neutralizó con NaOH acuoso, y se extrajo con heptano. La evaporación del heptano dio 1091 g de un material bruto que contenía (por GLC) 94,4% de N,2,3-trimetil-2-(1'-metiletil)butanoamida **11**. El material bruto fue fraccionado en una columna 4'

20 (diámetro interno 2,54 cm), llena de relleno de protrusión de acero inoxidable, para dar 874,38 g de N,2,3-trimetil-2-(1'-metiletil)butanoamida **11** de 99,5% de pureza (rendimiento del producto purificado 63,5% de la teoría).

#### Ejemplo Comparativo 29

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con sulfato de monometilo preparado a partir de trióxido de azufre y metanol.

25 Se añadió metanol (0,1125 moles) a 0,1125 moles de trióxido de azufre por debajo de 0°C, después la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de 0,1122 moles de nitrilo **10**, la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas, se enfrió, y se trató para aislamiento hidrolíticamente. Según el análisis GLC, el producto contenía 45,9% de nitrilo **10** sin reaccionar, 38,7% de N-metilamida **11**, 1,0% de amida **12**, y 13,7% de éster **13**.

#### 30 Ejemplo Comparativo 30

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con sulfato de monometilo preparado a partir de un complejo con dimetilformamida de trióxido de azufre y metanol.

35 Se añadió metanol (0,00625 moles) a 0,0065 moles de complejo con dimetilformamida de trióxido de azufre, y la temperatura de la mezcla se elevó espontáneamente hasta 60°C. Después de la adición de 0,0036 moles de nitrilo **10**, se mantuvo la mezcla 2 horas a 120°C, después 64 horas a 100°C. Después de un tratamiento de aislamiento hidrolítico convencional, el producto contenía 71,0% de nitrilo **10** sin reaccionar, 27,5% de N-metilamida **11**, 0,04% de amida **12**, y 1,2% de éster **13**.

#### Ejemplo Comparativo 31

40 Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con sulfato de monometilo preparado a partir de ácido sulfúrico y fosfato de trimetilo.

45 Una mezcla de 0,5 moles de ácido sulfúrico concentrado y 0,34 moles de fosfato de trimetilo se agitó durante 1 hora a 100°C a vacío (~0,40 kPa). Después, se añadieron 0,172 moles de nitrilo **10** a presión atmosférica, y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 6,8 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua, se neutralizó con NaOH acuoso, y se extrajo con heptano. La evaporación del heptano dio 32,0 g de un material que contenía, según GLC, 13,4% de nitrilo **10** sin reaccionar, 75,9% de N-metilamida **11**, 5,3% de amida **12**, y 4,0% de éster **13**. Rendimiento de N-metilamida **11** 82,3%.

#### Ejemplo Comparativo 32

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con sulfato de monometilo preparado a partir de ácido sulfúrico y borato de trimetilo.

50 Una mezcla de 0,54 moles de ácido sulfúrico concentrado y 0,48 moles de borato de trimetilo se agitó 0,5 h a 100°C. Después de la adición de 0,215 moles de nitrilo **10**, la agitación a 100°C continuó durante 8 horas. Se enfrió la

mezcla, se diluyó con agua, se neutralizó con NaOH acuoso, y se extrajo con heptano. La evaporación del heptano dio 22,4 g de un producto que contenía (por GLC) 7,2% de nitrilo **10** sin reaccionar, 81,3% de N-metilamida **11**, y 11,3% de amida **12**. Rendimiento de N-metilamida **11** 49,5% de la teoría.

Ejemplos Comparativos 33-36

- 5 Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con sulfato de monometilo preparado a partir de ácido sulfúrico y carbonato de dimetilo.

Procedimiento general. Se añadió gota a gota carbonato de dimetilo a 100°C a ácido sulfúrico concentrado, de manera lo suficientemente lenta para mantener la formación de CO<sub>2</sub> gaseoso bajo control, y la mezcla resultante se mantuvo a 100°C durante 2-3 horas. Después de la adición del nitrilo **10**, la mezcla se agitó a la temperatura dada durante un periodo de tiempo dado, se enfrió, se diluyó con agua, se neutralizó con NaOH acuoso, y se extrajo con heptano. El heptano se evaporó, y el producto remanente se analizó por GLC. Las relaciones molares de reactivos, condiciones de reacción y resultados de los análisis GLC se dan en la Tabla E34-37.

- 10

Tabla E34-37. **10** = nitrilo **10**; DMC = carbonato de dimetilo; SA = ácido sulfúrico

Ejemplo N°	Relación molar 10/DMC/SA	Temperatura de reacción, °C	Tiempo de reacción, min	Composición del producto, % (GLC)			
				<b>10</b> sin reaccionar	N-Metilamida <b>11</b>	Amida <b>12</b>	Ester <b>13</b>
33	1/4/4	105 y 120	2 y 0,5	0,9	88,3	10,2	0,1
34	1/2/4	100	5	2,2	78,1	19,4	0,3
35	1/4/2	110	4	2,7	72,6	22,0	2,4
36	1/8/4	100	4	0,9	87,9	10,3	0,5

Ejemplo Comparativo 37

- 15 Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con fosfato de trimetilo y ácido metanosulfónico a 140°C.

Una mezcla de 10 moles de ácido metanosulfónico, 3,57 moles de fosfato de trimetilo, y 2,126 moles de nitrilo **10** se agitó a 140°C durante 5 horas, se enfrió, se trató hidrolíticamente, se extrajo con heptano, se evaporó y se destiló para dar 326,1 g de N-metilamida **11** cristalina pura al 97,5% (1,856 moles) y 20,2 g de una fracción intermedia que contenía 61,1% de N-metilamida **11** (0,072 moles). Rendimiento de N-metilamida **11** 90,7% de la teoría.

- 20 Ejemplo 38

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con carbonato de dimetilo y ácido polifosfórico.

Una mezcla de 800 g de ácido polifosfórico "115%", 1,78 moles de carbonato de dimetilo, y 1,90 moles de nitrilo **10** se calentó hasta 140°C, se agitó a esta temperatura durante 10 horas, se enfrió, se trató para aislamiento hidrolíticamente, se extrajo con heptano, se evaporó y se destiló para dar 312,6 g de N-metilamida **11** cristalina pura al 98% (1,789 moles) y 3,4 g de una fracción intermedia que contenía 39,8% de N-metilamida **11** (0,008 moles). Rendimiento de N-metilamida **11** 94,6% de la teoría.

- 25

Ejemplo 39

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con carbonato de dimetilo y ácido polifosfórico parcialmente diluido.

- 30 Se diluyó ácido polifosfórico ("115%", 124,7 g) con 4,2 g de agua y se mezcló con 0,333 moles de carbonato de dimetilo y 0,28 moles de nitrilo **10**. Se calentó lentamente la mezcla hasta 140°C, se agitó a esta temperatura durante 8 horas, se enfrió, se trató para aislamiento hidrolíticamente y se extrajo con heptano. La cristalización del producto desde la disolución de heptano dio 42,10 g de N-metilamida **11** pura al 99,5% (primera cosecha), 1,66 g de N-metilamida **11** pura al 98,85% (segunda cosecha), y 0,43 g de N-metilamida **11** pura al 98,4% (tercera cosecha). Rendimiento de N-metilamida **11** 91,6% de la teoría.

- 35

Ejemplo 40

Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con metanol y ácido polifosfórico.

Se añadió ácido polifosfórico ("115%", 900 g) a 25-30°C a una mezcla de 2,126 moles de nitrilo **10** y 4,31 moles de metanol. La mezcla se calentó hasta 150°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 10 horas, se enfrió hasta 80-90°C, se diluyó con 500 ml de agua, se neutralizó hasta pH ~5,5 con NaOH acuoso al 50%, y se

- 40

extrajo con heptano. El extracto de heptano se lavó con NaOH al ~20% y con agua.

La reacción se repitió dos veces más, los tres extractos de heptano se combinaron, evaporaron y destilaron para dar 1018,2 g de N-metilamida **11** pura al 98,64%. Rendimiento de N-metilamida **11** 91,9% de la teoría.

Ejemplo 41

- 5 Reacción de 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo **10** con poli(fosfato de metilo) obtenido a partir de metanol y ácido fosfórico.

10 Preparación de poli(fosfato de metilo). Se calentó una mezcla de 100 g de ácido fosfórico al 85% (0,87 moles) y 50 g de metanol, y el metanol se destiló a presión atmosférica para dar 54 g de metanol acuoso (13,4% de agua por Karl Fischer). Se añadieron otros 50 g de metanol al ácido remanente, y se repitió la destilación (49 g de metanol acuoso al 7,7%). Después de 6 ciclos tales, seguido de calentamiento durante 1 hora a 150-170°C a 10,7 kPa, el peso del poli(fosfato de metilo) en el matraz fue 87,4 g.

Síntesis de **11**. Una mezcla de 55 g del poli(fosfato de metilo) obtenido anteriormente y 0,097 moles de nitrilo **10** se agitó a 140°C durante 11,5 horas, después se analizó por GLC, que mostró que el producto contenía 95,8% de N-metilamida **11**, 2,4% de nitrilo **10** sin reaccionar, y 0,73% de amida **12** no sustituida.

- 15 Ejemplo Comparativo 42

Reacción de p-mentano-3-carbonitrilo **14** con ácido metanosulfónico y metanosulfonato de etilo.

20 Una mezcla de 0,12 moles de p-mentano-3-carbonitrilo **14**, 0,5 moles de ácido metanosulfónico y 0,5 moles de metanosulfonato de etilo (mesilato de etilo) se agitó 6,5 horas a 140°C, se enfrió, se trató para aislamiento hidrolíticamente, y se extrajo con heptano. Después de la evaporación del heptano, el producto se destiló para dar 22,5 g de N-etilamida **15** pura al 97,9% (rendimiento 86,9% de la teoría).

Ejemplo 43

Reacción de p-mentano-3-carbonitrilo **14** con ácido polifosfórico y fosfato de trietilo.

25 Una mezcla de 3 milimoles de p-mentano-3-carbonitrilo **14**, 1,5 g de ácido polifosfórico "115%" y 5,5 milimoles de fosfato de trietilo se calentó 7 horas a 140°C, se enfrió, se trató para aislamiento hidrolíticamente, y se analizó por GLC, que mostró una conversión completa del nitrilo **14** en la N-etilamida **15**.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para obtener una amida de la fórmula general:

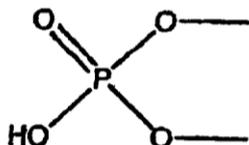


que comprende poner en contacto un nitrilo de la fórmula general:

5



con un fosfato ácido de alquilo que comprende al menos una funcionalidad alcoxi de la fórmula genérica  $\text{XCH}_2\text{-O-}$  y una o más funcionalidades fosfato ácido de la fórmula genérica:



(V)

en donde:

- 10 R es alquilo o cicloalquilo y X es hidrógeno o un radical que tiene la fórmula general  $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ , en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , individual o colectivamente, representan hidrógeno o un alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo o sustituyente heterocíclico, o cualquier combinación de los mismos.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el fosfato ácido de alquilo se forma en la mezcla de reacción *in situ*.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además un tratamiento de aislamiento hidrolítico o solvolítico.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el nitrilo es acetonitrilo, propionitrilo, 2,3-dimetil-2-(1'-metiletil)butanonitrilo, p-mentanocarbonitrilo o benzonitrilo.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, realizado en presencia de un disolvente orgánico o inorgánico.