

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 860**

51 Int. Cl.:

C07C 51/15 (2006.01) **C07B 41/06** (2006.01)
C07C 59/185 (2006.01)
C07C 323/52 (2006.01)
C07C 51/373 (2006.01)
C07C 67/313 (2006.01)
C07D 317/32 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
C07C 319/20 (2006.01)
C07C 319/14 (2006.01)
C07B 41/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2008 E 08760880 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2173700**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de unos cetoácidos y de sus derivados**

30 Prioridad:

09.07.2007 DE 102007031917

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

29.04.2015

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**KOBLER, CHRISTOPH;
HATELEY, MARTIN;
ROTH, PHILIPP;
JÄGER, BARBARA;
WECKBECKER, CHRISTOPH y
HUTHMACHER, KLAUS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 534 860 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 la preparación de unos cetoácidos y de sus derivados

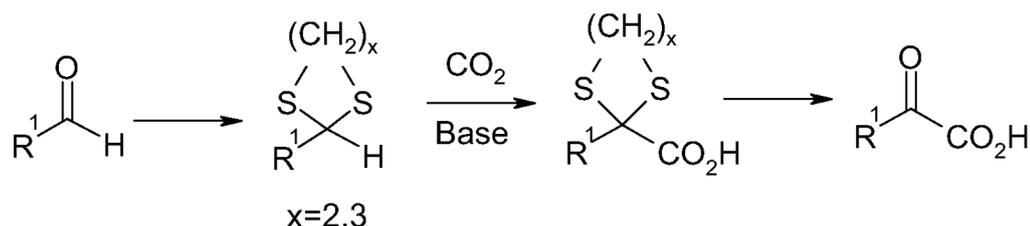
El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de unos α -cetoácidos, en particular de la α -cetometionina, y de sus derivados.

- 5 Los α -cetoácidos son unos importantes productos y se utilizan, entre otras cosas, para la suplementación de aminoácidos en la terapia de una insuficiencia renal crónica (Jungers y colaboradores Blood Purification [Purificación de la sangre] 1988, 6, 299-314 y Clasen y colaboradores Med. Klin. 1978, 73, 1403-1408).

10 La síntesis de los α -cetoácidos se describe de diferentes maneras en la bibliografía, entre otras cosas también por medio de la reacción de un reactivo de Grignard con un oxalato de dialquilo y de una subsiguiente hidrólisis del éster resultante para formar el ácido libre (Rambaud y colaboradores Synthesis 1988, 564 y Macritchie y colaboradores Tetrahedron: Asymmetry [Asimetría] 1997, 8, 3895). Asimismo, la hidrólisis catalizada en condiciones ácidas de cianuros de acilo proporciona unos α -cetoácidos (Nozaki y colaboradores Tetrahedron: Asymmetry 1993, 4, 2179). Billek informó acerca de la preparación de una serie de α -cetoácidos. En tal caso se saponifican unas alquilidenhidantoínas en unas condiciones básicas de reacción (Billek, Monath. Chem. 1961, 92, 343-352).

15 Se pueden preparar también unos α -cetoácidos a partir del correspondiente aldehído y del dióxido de carbono mediante una reacción de inversión de la polaridad. Una posibilidad de efectuar la inversión de la polaridad del aldehído la constituye la formación de un ditiano cíclico, a partir del que se puede formar un carbanión mediante una desprotonación con una base fuerte. Este carbanión se puede hacer reaccionar a continuación con el dióxido de carbono. El ditiano cíclico es disociado finalmente en condiciones oxidantes, p.ej. con unas sales de mercurio, para formar el deseado α -cetoácido.

20



25 De acuerdo con unos trabajos de Corey y Seebach [Corey y colaboradores Angew. Chem. 1965, 77, 1134-1136 y de Seebach y colaboradores J. Org. Chem. 1975, 40, 231-237] se utilizan usualmente unos ditiolos, con el fin de sintetizar unos ditioacetales cíclicos (ditianos). Esto se consigue con especial facilidad, puesto que la formación de unos ditianos cíclicos, a causa de la alta estabilidad termodinámica del anillo de cinco o respectivamente seis miembros que se ha formado, transcurre de una manera preferente. La ciclización con unos ditiolos es además preferida cinéticamente. Precisamente esta alta estabilidad constituye sin embargo una grave desventaja, puesto que con ella se dificulta extremadamente la disociación del anillo de ditiano y por consiguiente la puesta en libertad del deseado α -cetoácido se consigue solamente en unas condiciones químicamente drásticas. La disociación del ditiano se lleva a cabo normalmente mediante un proceso de oxidación [Seebach, Synthesis 1969, 17-36]. De esta manera, ya no son posibles una separación y un empleo renovado del ditiol, puesto que el azufre destinado a la separación se oxida y a continuación se precipita con unas sales de mercurio como una sal difícilmente soluble. Otras desventajas de este procedimiento son los altos costos de los apropiados ditiolos, tales como p.ej. el 1,2-etanoditiol o el 1,3-propanoditiol, así como las pequeñas cantidades que estarían disponibles para un uso a gran escala técnica. Estos problemas hacen muy poco atractivo el uso a escala industrial del método de inversión de la polaridad que más arriba se ha descrito.

30

35

40 En la bibliografía se describen varios ejemplos acerca de la conversión química de unos tioles de cadena corta, tales como p.ej. el metilmercaptano, con unos aldehídos para formar los correspondientes tioacetales [Trofimov y colaboradores J. Org. Chem. USSR 1972, 8, 2036 y Rothstein y colaboradores J. Chem. Soc. 1940, 1563]. Además de ello, es conocida la utilización de estos ditioacetales en unas reacciones de inversión de la polaridad con diferentes compuestos electrófilos. Sin embargo, existe solamente un único ejemplo bibliográfico, en el que un tioacetal aromático se convertía químicamente con CO_2 con éxito en una reacción de inversión de la polaridad [Micetich y colaboradores Heterocycles 1985, 23, 585-592].

45 La α -cetometionina constituye un α -cetoácido especial, puesto que ella se forma de modo intermedio en el organismo en el caso de la transformación de D-metionina en L-metionina. La α -cetometionina es obtenible mediante numerosas rutas de síntesis y se ha descrito en la bibliografía. Además de ello, se conocen en la

bibliografía algunas sales y otros derivados, tales como p.ej. un éster de cetometionina. El procedimiento para la preparación de α -cetometionina puede subdividirse en tal caso fundamentalmente en procedimientos químicos y bioquímicos:

a) Síntesis bioquímicas:

5 Meister obtuvo la sal de sodio de la α -cetometionina con un rendimiento de 77 % mediante la oxidación de metionina catalizada mediante las L-amino oxidasas (Meister, J. Biol. Chem. 1952, 197, 309). Con anterioridad Waelsch y colaboradores mostraron que las amino oxidasas obtenidas en el hígado pueden transformar a la metionina en la α -cetometionina (Waelsch y colaboradores J. Am. Chem. Soc. 1938, 61, 2252).

10 Mosbach y colaboradores describen asimismo la preparación de la α -cetometionina mediante la oxidación de metionina catalizada mediante las L-amino oxidasas. En tal caso se utilizan unas células de *Providencia* sp. PCM 1298 inmovilizadas (Mosbach y colaboradores Enzyme Microb. Technol. 1982, 4, 409).

15 Las desventajas de la preparación de la α -cetometionina o respectivamente de sus derivados con ayuda de unos sistemas biológicos, ya sea mediante la utilización de unas enzimas purificadas o de unas células enteras, las constituyen en la mayor parte de los casos los más bajos rendimientos de espacio y tiempo así como el aislamiento y la purificación de los productos, que son técnicamente costosos/as. En el caso de la utilización de unas enzimas muy puras hay que añadir a esto además el hecho de que el desarrollo, la producción y la purificación de las enzimas resultan muy caros/as y complicados/as y en la mayor parte de los casos no es posible la utilización renovada de unas enzimas que ya hayan sido empleadas.

b) Síntesis químicas:

20 Sakurai y colaboradores divulgaron en 1957 una primera ruta de síntesis química para la preparación de la α -cetometionina. En tal caso, como etapa clave, se hidrolizó el α -metoxalil- γ -metilmercaptopropionato de metilo con un ácido clorhídrico diluido para formar la α -cetometionina (Sakurai y colaboradores J. Biochem. 1957, 44, 9, 557).

25 Yamada y colaboradores publicaron casi al mismo tiempo la misma ruta de síntesis, después de que unos primeros ensayos acerca de la preparación de la α -cetometionina a través de un α -oximoéster que se había formado de manera intermedia proporcionaron solamente unos rendimientos más bajos (Chibata y colaboradores Bull. Agr. Chem. Soc. Japan 1957, 21, 336).

30 El procedimiento publicado por Sakurai y Yamada tiene la gran desventaja de que se forman considerables cantidades de unas sales, que hacen imposible una conversión química a gran escala técnica. Además de ello, la ruta de síntesis no es económica a escala atómica, puesto que una parte de la molécula se separa en una etapa de la síntesis en forma de dióxido de carbono y con ello se pierde. Por lo tanto, una conversión química a gran escala técnica de esta ruta de síntesis sería demasiado cara y antieconómica.

35 En el documento de solicitud de patente internacional WO 06-72711 se publicó hace poco tiempo la preparación de la α -cetometionina partiendo del butadieno. En este caso, el butadieno es oxidado selectivamente para formar el monoepóxido insaturado y a continuación es hecho reaccionar con el correspondiente 1,2-diol mediante una apertura del anillo con agua, que ha sido catalizada mediante un ácido. La siguiente oxidación del 1,2-diol para formar el α -cetoácido insaturado en α,β y la reacción por adición de MeSH en posiciones 1,4, que le sigue, conduce a la α -cetometionina.

40 Este procedimiento tiene la desventaja de que se necesita como educto (= producto de partida) el caro butadieno. Es probable que el precio del butadieno siga aumentando aún más en los próximos años manifiestamente en dependencia del precio del petróleo. Una desventaja adicional del proceso que se ha descrito en el documento WO 06-727211, reside en el hecho de que no se podía utilizar ninguna de las instalaciones ya existentes para la producción de metionina o respectivamente del MHA y por lo tanto se tenían que construir unas nuevas instalaciones de producción para cada una de las etapas del proceso individuales que se han descrito. La ruta de síntesis que se ha descrito en el documento WO 06-72711 conduce siempre a la α -cetometionina libre, que es inestable y muy difícil de aislar.

45 La α -cetometionina o respectivamente sus derivados, tales como p.ej. sus sales o ésteres, son unos compuestos especialmente importantes, puesto que ellos constituyen unas alternativas para la metionina o respectivamente para el compuesto hidroxílico análogo a la metionina (MHA) como aditivos para piensos.

50 Rudolph y colaboradores informaron en 1942, de que la sal de sodio de la α -cetometionina se puede emplear como reemplazo de la D,L-metionina y con ello se acelera el crecimiento de ratas jóvenes (Rudolph y colaboradores J. Biol. Chem. 1942, 145, 210).

Se pudo mostrar en varias ocasiones que la α -cetometionina puede proporcionar el azufre necesario para la biosíntesis de L-metionina y de L-cisteína. (Sizer y colaboradores Poultry Sci. 1964, 44, 673; Baker y colaboradores Poultry Sci. 1975, 54, 584 y Baker, J. Nutr. 1976, 106, 1376).

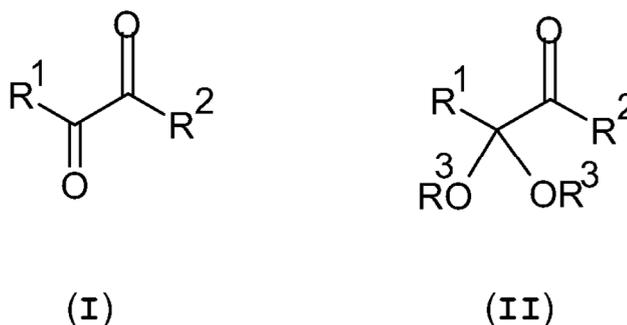
5 Además de ello, Baker y Harter pudieron mostrar que la sal de calcio de la α -cetometionina posee un valor biológico relativo, en lo que se refiere al crecimiento de gallinas, de 83 %, en comparación con el de la L-metionina (= 100 %) y con el del MHA (53 %) (Baker y Harter, Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine [Actas de la Sociedad para Biología Experimental y Medicina] 1977, 156, 201). El valor biológico relativo de diferentes derivados de metionina, entre ellos el de la α -cetometionina (que es de 90 % en comparación con el de la L-metionina) se publicó por Baker en "Utilization of Precursors for L-Amino Acids" [Utilización de compuestos
10 precursores para L-aminoácidos] en la página 39.

La utilización de la α -cetometionina y de sus sales, ésteres y amidas como un aditivo para piensos se ha descrito en el documento WO 06-72711.

15 Ante el antecedente de las desventajas del estado de la técnica, la misión es la de poner a disposición un procedimiento mejorado, que sea más favorable para el medio ambiente y realizable a gran escala técnica, para la preparación de unos cetoácidos, en particular de la α -cetometionina y sus derivados como una alternativa a la metionina o respectivamente al MHA como aditivos para piensos.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante el procedimiento conforme al invento.

Es objeto del invento un procedimiento para la preparación de unos α -cetoácidos, así como de sus derivados de la fórmula general (I) o (II),



20 en las que

R^1 significa un grupo alquilo de C_1 - C_{18} , ramificado o de cadena lineal, un cicloalquilo de C_5 - C_8 , vinilo, alilo, un aril de C_6 - C_{10} -alquileo de C_1 - C_4 , de manera preferida bencilo, o un heteroaril de C_4 - C_9 -alquileo de C_1 - C_4 , de manera preferida el 4-imidazolilmetileno o el 3-indolilmetileno, estando R^1 eventualmente sustituido.

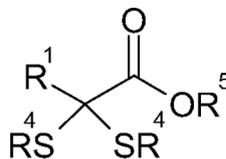
25 R^2 significa $-OR'''$ o $-NR'R''$, en donde R' y R'' pueden ser iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal, y R''' significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_8 ramificado o de cadena lineal, un cicloalquilo C_5 - C_8 , alilo o bencilo, estando eventualmente sustituido el alquilo presente en R' , R'' y/o R''' , o R''' significa un ion de un metal alcalino, de un metal alcalino-térreo o de un metal de transición mono- o bivalente,

30 los R^3 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_8 ramificado o de cadena lineal, alilo o bencilo, estando el alquilo y/o el bencilo eventualmente sustituidos, o los dos radicales R^3 son en común un alcanodilo de C_2 - C_8 y forman en común un anillo, o los dos radicales R^3 y R''' son en común una parte de un grupo alcanotriilo de C_3 - C_8 de la fórmula general $-R^3(CH-R''')$ y forman en común un grupo bicíclico.

realizándose que

35 a) un aldehído R^1CHO se hace reaccionar con dos tioles, iguales o diferentes, de la fórmula R^4-SH , siendo R^4 un alquilo de C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal, eventualmente sustituido, un cicloalquilo de C_5 - C_8 , alilo o bencilo, para formar el correspondiente ditioacetal,

- b) el ditioacetal que se ha formado se hace reaccionar con unos compuestos electrófilos que contienen carbonilo tales como dióxido de carbono, fosgeno, un éster de ácido clorofórmico, un ortoéster de ácido fórmico o un carbonato de dialquilo, en presencia de una base fuerte y después de una hidrólisis para formar el ácido α,α -(ditio)carboxílico o sus derivados de la fórmula (III)



(III)

5 en la que R^5 puede significar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal y los radicales R^4 y R^1 tienen los significados más arriba mencionados, y

- c) el ácido α,α -(ditio)carboxílico o sus derivados de la fórmula (III) se hacen reaccionar mediante una solvólisis catalizada en condiciones ácidas en presencia de por lo menos 1 equivalente molar de agua, mediando la puesta en libertad de unos tioles de la fórmula R^4SH para formar el α -cetoácido o sus derivados de la fórmula general (I) o (II).

Los radicales que se han mencionado dentro de R^1 pueden estar eventualmente sustituidos con $-SH$, $-SCH_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHO$, guanidilo, $-OH$, $-NR'R''$ o $-SS-CH_2-C(H)NH_2-CO_2H$, teniendo R' y R'' los significados que se han mencionado más arriba.

- 15 R^1 es de manera preferida vinilo o un alquilo de C_1 - C_8 ramificado o de cadena lineal, eventualmente sustituido, de manera preferida vinilo o un alquilo de C_1 - C_4 ramificado o de cadena lineal, eventualmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo.

R^1 es de manera muy especialmente preferida vinilo, n-propilo o 2-(metiltio)etilo, en particular 2-(metiltio)etilo.

- 20 R^2 es de manera preferida $-OR'''$, en donde R''' significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_4 ramificado o de cadena lineal.

Los R^3 son, independientemente unos de otros, de manera preferida un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_4 ramificado o de cadena lineal, eventualmente sustituido, en particular i-propilo o i-butilo, o los dos radicales R^3 son en común un alcano de C_2 - C_4 -diilo y forman en común un anillo, o los dos radicales R^3 y R''' son en común una parte de un grupo alcano de C_3 - C_6 -triilo de la fórmula $-R^3(CH)R'''$ - y forman en común un grupo bicíclico.

- 25 R^4 es de manera preferida metilo o etilo, en particular metilo.

En el caso del procedimiento conforme al invento se forma en primer lugar un ditioacetal no cíclico (en la etapa a)).

- 30 Luego, el ditioacetal que se ha obtenido en la etapa a) se hace reaccionar por medio de una reacción de inversión de la polaridad con un compuesto electrófilo que contiene carbonilo tal como dióxido de carbono, fosgeno, un éster de ácido clorofórmico, un ortoéster de ácido fórmico o un carbonato de dialquilo (en la etapa b)) en presencia de una base para formar un ácido α,α -(ditio)carboxílico o sus derivados. De manera preferida, como compuesto electrófilo se utiliza el dióxido de carbono, que se puede emplear o bien en forma de un gas, de un material sólido (p.ej. de hielo seco) o de un material líquido (supercrítico o como un disolvente).

- 35 Para la desprotonación, que se efectúa en primer lugar en b), son especialmente apropiadas unas bases, cuyo ácido correspondiente tiene un valor de $pK_a > 20$. Unas bases preferidas son en este caso unos compuestos de alquil-litio, en particular n-butil-litio y terc.-butil-litio, así como unos amiduros e hidruros de metales, en particular el amiduro de sodio y el hidruro de sodio, además de ello unos hidróxidos o carbonatos de metales a solas o en combinación con unos ligandos quelatantes tales como p.ej. un éter corona, de manera preferida el hidróxido de potasio o el carbonato de potasio con el 18-corona-6.

- 40 La desprotonación en b) con las bases antes mencionadas se lleva a cabo de manera preferida en el seno de unos disolventes orgánicos apróticos o en el seno del dióxido de carbono hipercrítico líquido o en amoníaco líquido. Son especialmente preferidos en tales casos unos éteres tales como el tetrahidrofurano, unos alquil-sulfóxidos tales como el DMSO (dimetilsulfóxido), unos compuestos aromáticos tales como el tolueno, unos alcanos alifáticos y

cíclicos, tales como el n-hexano y el ciclohexano, así como unas alquil-amidas tales como la DMF (dimetilformamida).

Una temperatura de -80°C a 100°C, de manera preferida de -30°C a 25°C, es ventajosa para la reacción.

5 La hidrólisis se efectúa de manera preferida en unas soluciones acuosas en el intervalo de valores del pH de 1-14, de manera preferida en el intervalo de pH de 1-4 o de pH de 9-13.

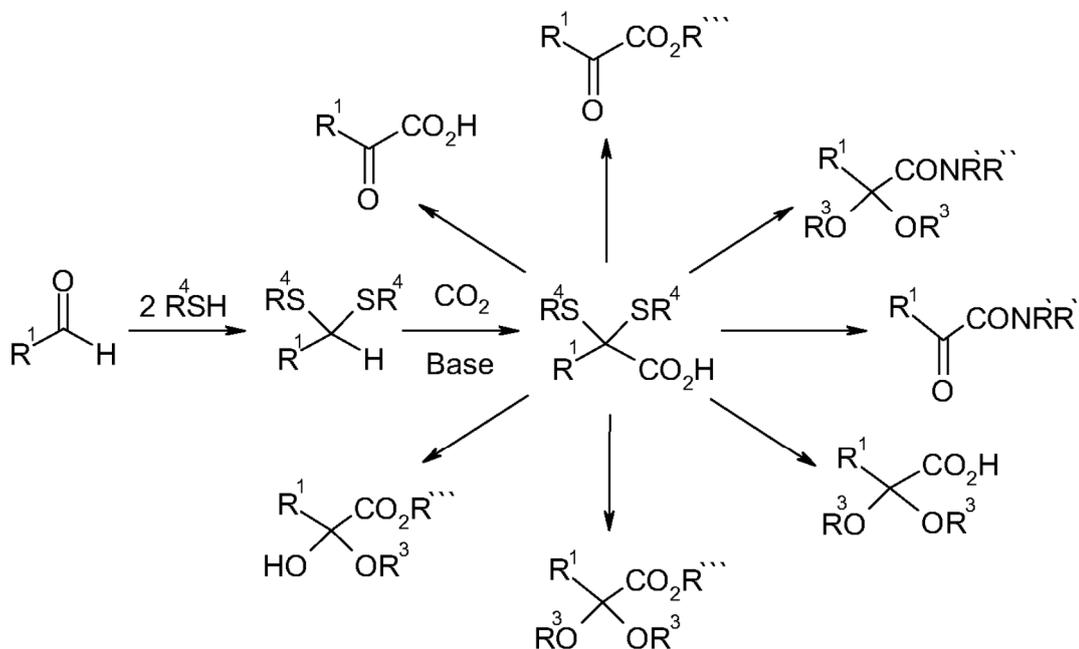
Por lo general, la hidrólisis tiene lugar a unas temperaturas de -20°C a 100°C, de manera preferida de 0 a 30°C.

10 Después de esto se efectúa en la etapa c) la solvólisis, catalizada en condiciones ácidas, del ácido α,α -(ditio)-carboxílico o de sus derivados, que se han formado en b), mediando puesta en libertad de tioles o sus sales, pudiendo ser el producto, en cada caso dependiendo del disolvente utilizado, por ejemplo el α -cetoácido libre así como sus sales, un α -cetoéster, una α -cetoamida, un derivado de cetal del α -cetoácido o un derivado de cetal del α -cetoéster (véase también el esquema).

Por el concepto de solvólisis ha de entenderse la reacción del ácido α,α -(ditio)-carboxílico con el disolvente, p.ej. la hidrólisis (con agua).

15 La solvólisis se efectúa a unas temperaturas de 20°C - 200°C, de manera preferida de 50 - 150°C, mediando una catálisis en condiciones ácidas. Unos catalizadores preferidos son, por ejemplo, el ácido para-toluenosulfónico, el $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, así como unos ácidos inorgánicos, tales como el HCl o el H_2SO_4 o unos ácidos orgánicos fuertes, que no son nucleófilos.

20 Los tioles de la fórmula R^4SH que se han formado se pueden eliminar mediante la aplicación de un vacío mediante la introducción de un gas inerte o mediante otro apropiado procedimiento de separación, tal como, por ejemplo, una separación de fases, una cristalización, una formación de compuestos complejos o una precipitación a partir de la mezcla de reacción y luego reciclar y a continuación de ello se pueden utilizar de nuevo en la reacción de inversión de la polaridad.



25 De acuerdo con una forma de realización, en el caso de la solvólisis catalizada en condiciones ácidas en c) se utiliza agua como disolvente, formándose el α -cetoácido libre de la fórmula (I), en la que R^2 es = OR''' , R''' es un átomo de hidrógeno y R^1 tiene el significado más arriba mencionado.

De acuerdo con una forma de realización alternativa, en el caso de la solvólisis catalizada en condiciones ácidas se utiliza como disolvente en c) un alcohol $\text{R}''''\text{OH}$, en donde R'''' es un grupo alquilo de C_1 - C_8 ramificado o de cadena lineal, un cicloalquilo de C_5 - C_8 , alilo o bencilo y el alquilo está eventualmente sustituido, formándose el α -cetoéster

de la fórmula (I), en la que $R^2 = OR'''$ y R''' tiene los significados que aquí se han mencionado precedentemente y R^1 tiene el significado más arriba indicado.

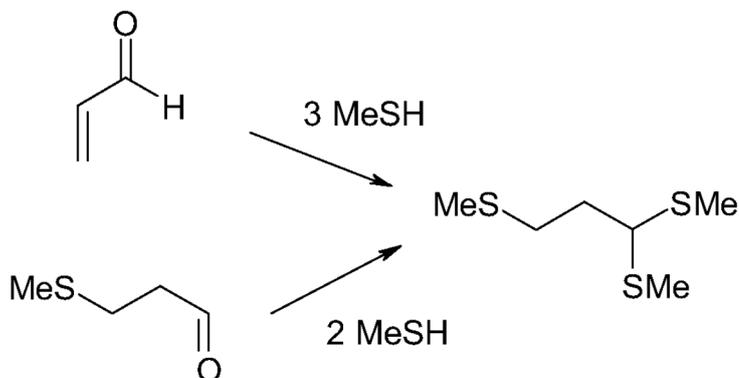
5 De acuerdo con otra forma de realización alternativa, en el caso de la solvólisis catalizada en condiciones ácidas se utiliza como disolvente en c) un diol $HO-R^3-OH$, siendo R^3 un grupo alcano de C_2-C_8 -diilo o de cadena lineal, eventualmente sustituido, formándose un cetal cíclico de la fórmula (II) en la que R^2 es $= OR'''$ con $R''' = H$, R^3 tiene los significados que aquí se han mencionado con anterioridad y R^1 tiene el significado más arriba mencionado.

10 De acuerdo con otra forma de realización alternativa, en el caso de la solvólisis catalizada en condiciones ácidas se utiliza como disolvente en c) un triol de la fórmula $HOR(CHOH)R'''OH$, en la que los radicales R^3 y R''' son en común una parte de un grupo alcano de C_3-C_8 -triilo ramificado o de cadena lineal, eventualmente sustituido, de la fórmula general $-R^3(CH)R'''-$, formándose un éster de cetal bicíclico de la fórmula (II), en la que R^2 es $= OR'''$, R''' y R^3 tienen los significados que aquí se han mencionado con anterioridad y R^1 tiene el significado más arriba indicado.

15 De acuerdo con otra forma de realización alternativa, en el caso de la solvólisis catalizada en condiciones ácidas se utiliza como disolvente en c) una amina $HNR'R''$, en donde R' y R'' pueden ser iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, no pudiendo significar R' y R'' al mismo tiempo un átomo de hidrógeno. En tal caso se forma una amida de la fórmula (I), en la que R^2 es $= NR'R''$ y R' y R'' tienen los significados que aquí se han mencionado.

20 En el caso del procedimiento conforme al invento para la preparación de α -cetoácidos así como de sus derivados, el ditioacetal que se ha formado en a) actúa también como un grupo protector, que se puede eliminar de nuevo después de la reacción por adición de dióxido de carbono (b)), en presencia de un ácido, por medio de una solvólisis (c) en vacío o por medio de la introducción de un gas inerte tal como p.ej. nitrógeno. Es ventajoso el hecho de que el tior que se pone en libertad en tal caso puede ser luego reciclado y empleado de nuevo mediante un proceso cíclico.

25 En el caso de la α -cetometionina puede ser ventajoso preparar el ditioacetal en a) o bien mediante una reacción del 3-(metiltio)propanal (= 3-metil-mercaptopropanal (MMP)) con el metiltiol (MeSH) o directamente a partir de acroleína mediante la reacción por adición triple del metiltiol.



Me = metilo

30 En comparación con el estado de la técnica, el procedimiento conforme al invento permite la preparación de α -cetoácidos o respectivamente de sus derivados en un rendimiento más alto, lo cual constituye una gran ventaja económica.

Además de ello, en el caso del procedimiento conforme al invento se pueden seguir utilizando las instalaciones existentes destinadas a la preparación del 3-(metiltio)propanal, es decir las instalaciones para la preparación de la acroleína así como del metiltiol, al contrario que en el procedimiento que se divulga en el documento WO 06-72711.

35 El procedimiento conforme al invento es además de ello favorable para el medio ambiente, puesto que se utiliza de manera preferida el dióxido de carbono como eslabón de C-1 y por consiguiente se contribuye a la protección del clima (según el protocolo de Kyoto).

Al contrario que en el procedimiento que se ha descrito en el documento WO 06-72711 para la preparación de la α -cetometionina partiendo del butadieno, el procedimiento conforme al invento tiene una alta flexibilidad, puesto

que se pueden preparar directamente tanto el α -cetoácido propiamente dicho como también sus derivados tales como p.ej. unos ésteres, cetales, etc.

5 Ejemplos

Ejemplo 1:

Preparación del 1,1,3-tris(metiltio)propano (2) a partir del 3-(metiltio)propanal (1)



Me = metilo

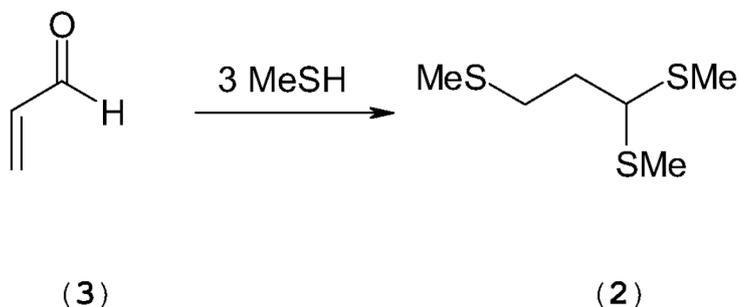
- 10 El 3-(metiltio)propanal (1) (1,44 moles, 150 g) se saturó a 0°C con HCl (gaseoso) y a continuación se añadió gota a gota directamente al MeSH (6,25 moles, 300 g) a 0°C durante un periodo de tiempo de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 20°C y se agitó durante 24 h a 20°C. Después de haber eliminado el MeSH bajo vacío, resultó de acuerdo con un análisis por GC (= cromatografía de gases) la siguiente distribución de productos: 91 % del tioacetal (2) y 8 % del 3-(metiltio)propanal (1). Para la purificación ulterior, esta mezcla se disolvió en dietil-éter y se lavó con una solución acuosa al 30 % de piro-sulfito de sodio (Na₂S₂O₅). Después de una separación de fases, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Después de haber eliminado el disolvente, se obtuvo el tioacetal (2) como un aceite ligeramente coloreado de amarillo (168 g, rendimiento = 64 %, pureza según la GC = 98 %).

¹H-RMN del 1,1,3-tris(metilthio)propano (2) (500 MHz, CDCl₃): δ = 2,01-2,05 (m, 2H, CH₂), 2,11 (s, 9H, 3 x SCH₃), 2,71 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 3,83 (t, ³J = 7,3 Hz, 1H, CH)

- 20 ¹³C-RMN del 1,1,3-tris(metilthio)propano (2) (125,8 MHz, CDCl₃): δ = 12,6 (2 x SCH₃), 15,5 (SCH₃), 32,0 (CH₂), 33,9 (CH₂), 53,0 (C(SCH₃)₂)

Ejemplo 2:

Preparación del 1,1,3-tris(metilthio)propano (2) a partir de la acroleína (3)

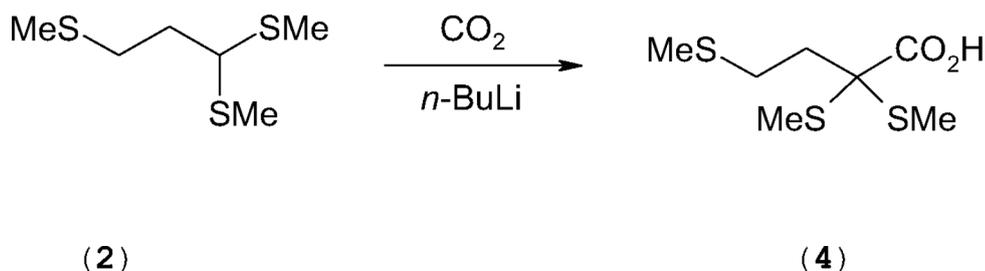


- 25 Al MeSH (358 mmol, 17,2 g), que había sido saturado a 0°C con HCl gaseoso se le añadió gota a gota mediando agitación a -78°C la acroleína (3) (89 mmol, 5,0 g) durante un periodo de tiempo de 15 minutos. Esta mezcla se calentó lentamente a 20°C y a continuación se siguió agitando a 20°C durante 24 h. Después de haber eliminado el MeSH en exceso bajo vacío, esta mezcla se disolvió en dietil-éter y se lavó con una solución acuosa al 30 % de piro-sulfito de sodio. Después de una separación de fases, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. El tioacetal (2) puro se obtuvo después de una destilación (a 88°C con 1,2 mbar) en forma de un aceite ligeramente coloreado de
- 30

amarillo (11,4 g, Rendimiento = 70 %, pureza según la GC = 98 %). La caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) proporcionó los mismos datos que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3:

5 Preparación del ácido 2,2,4-tris(metiltio)butanoico (4) mediante una reacción de inversión de la polaridad del 1,1,3-tris(metiltio)propano (2) con hielo seco (CO₂)



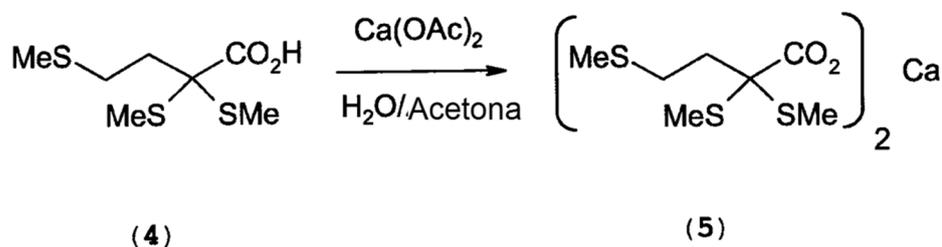
10 En un matraz de tres bocas, bajo una atmósfera de un gas protector, el 1,1,3-tris(metiltio)propano (2) (3,65 g, 20 mmol) se disolvió en 50 ml de THF (tetrahidrofurano) absoluto. A continuación se añadió gota a gota lentamente mediando agitación a -20°C una solución de butil-litio en n-hexano (14 ml, 1,6 M). En tal caso la solución se coloreó de amarillo radiante. Después de que a esta temperatura se hubo seguido agitando durante 2 h, se añadió en porciones a -70°C hielo seco anhidro (CO₂, 10 g), que previamente se había lavado en THF absoluto. La solución de reacción se descongeló lentamente a 20°C y se añadió una solución acuosa al 10 % de KOH (80 ml). Después de haber efectuado una separación de fases, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de KOH (2 x 50 ml). Las fases de KOH reunidas se lavaron con dietil-éter (3 x 30 ml) y luego se ajustaron con precaución a un pH de 15 1 mediando un enfriamiento con HCl concentrado. El producto se extrajo con dietil-éter (3 x 50 ml). Las fases de éter reunidas se secaron a continuación sobre Na₂SO₄ y después de una filtración se concentraron por evaporación en un evaporador rotatorio. Se obtuvo el ácido 2,2,4-tris(metiltio)butanoico (4) como un aceite de color amarillento (4,3 g, rendimiento = 95 %), que cristalizó lentamente al dejarlo reposar.

20 ¹H-RMN del ácido 2,2,4-tris(metiltio)butanoico (4) (500 MHz, CDCl₃): δ = 2,12 (s, 6H, 2 x SCH₃), 2,14 (s, 3H, SCH₃), 2,22-2,26 (m, 2H, CH₂), 2,67-2,70 (m, 2H, CH₂)

¹³C-RMN del ácido 2,2,4-tris(metiltio)butanoico (4) (125,8 MHz, CDCl₃): δ = 12,5 (2 x SCH₃), 15,6 (C-5), 29,7 (C-3), 34,6 (C-4), 63,5 (C-2), 175,3 (CO₂H)

Ejemplo 4

25 Preparación del 2,2,4-tris(metiltio)-butanoato de calcio (5) a partir de los correspondientes ácidos α,α-(dialquiltio)carboxílicos (4)

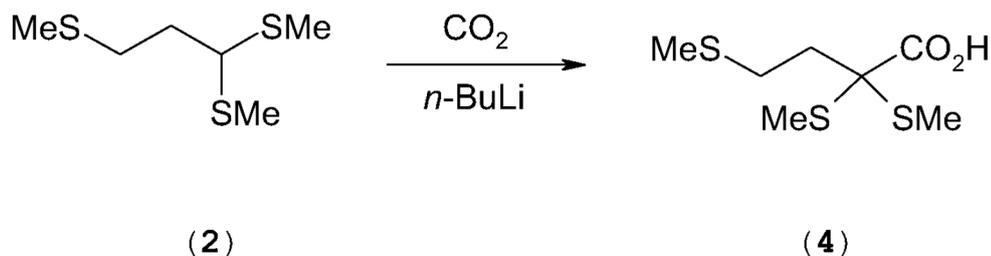


30 16,6 g del ácido 2,2,4-tris(metiltio)butanoico (4) (73,3 mmol) se disolvieron en una mezcla de 140 ml de H₂O y de 35 ml de acetona. A continuación se añadió gota a gota lentamente a 20°C una solución de 6,2 g de acetato de calcio (al 93 %) y de 22 ml de H₂O, mediando intensa agitación. Después de un breve período de tiempo, precipitó un material precipitado de color blanco, que fue separado por filtración después de 30 minutos. El material sólido de color blanco que se había obtenido se lavó dos veces cada vez con 200 ml de H₂O y luego cada vez con 200 ml de acetona y con 200 ml de dietil-éter y se secó en el armario de desecación. En total se pudieron aislar 17,7 g del 2,2,4-tris(metiltio)butanoato de calcio (5) (P.M. = 490,8 g/mol, rendimiento = 98%),

$^1\text{H-RMN}$ del 2,2,4-tris(metil)butanoato de calcio (5) (500 MHz, DMSO-D_6): $\delta = 1,93$ (s, 6H, 2 SCH_3), 1,95-1,99 (m, 2H, CH_2), 2,05 (s, 3H, SCH_3), 2,52-2,55 (m, 2H, CH_2)

Ejemplo 5:

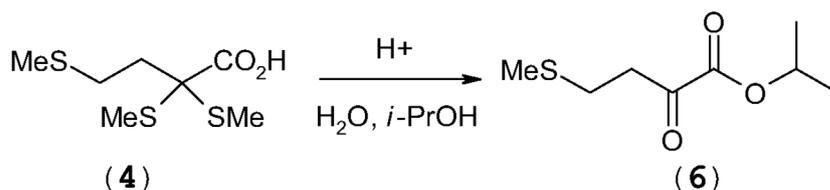
Preparación del ácido 2,2,4-tris(metil)butanoico (4) mediante una reacción de inversión de la polaridad del 1,1,3-tris(metil)propano (2) con CO_2 gaseoso



En un matraz de tres bocas bajo una atmósfera de un gas protector, el 1,1,3-tris(metil)propano (2) (3,65 g, 20 mmol) se disolvió en 50 ml de THF absoluto. A continuación se añadió gota a gota lentamente mediando agitación a -20°C una solución de butil-litio en *n*-hexano (14 ml, 1,6 M). En tal caso la solución se coloreó de amarillo radiante. Después de que a esta temperatura se hubo seguido agitando durante 2 h, se condujo a su través CO_2 seco gaseoso sobre una frita (= un cuerpo sinterizado) a -70°C durante un período de tiempo de 30 minutos. La solución de reacción se descongeló lentamente hasta que se hubo alcanzado una temperatura de 20°C , a la que se había añadido una solución acuosa al 10 % de KOH (80 ml). Después de haber efectuado una separación de las fases, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de KOH (2 x 50 ml). Las fases de KOH reunidas se lavaron con dietil-éter (3 x 30 ml) y luego se ajustaron con precaución a un pH de 1 mediando un enfriamiento con HCl concentrado. El producto se extrajo con dietil-éter (3 x 50 ml). Las fases de éter reunidas se secaron a continuación sobre Na_2SO_4 y después de una filtración se concentraron por evaporación en un evaporador rotatorio. Se obtuvo el ácido 2,2,4-tris(metil)butanoico (4) como un aceite de color amarillento (4,1 g, rendimiento = 90 %), que cristalizó lentamente al dejarlo reposar. La caracterización por RMN proporcionó los mismos valores que en el Ejemplo 3.

Ejemplo 6:

Preparación del éster isopropílico de la cetometionina (6) por eliminación del tiol a partir del ácido 2,2,4-tris(metil)butanoico (4) en presencia de iso-propanol



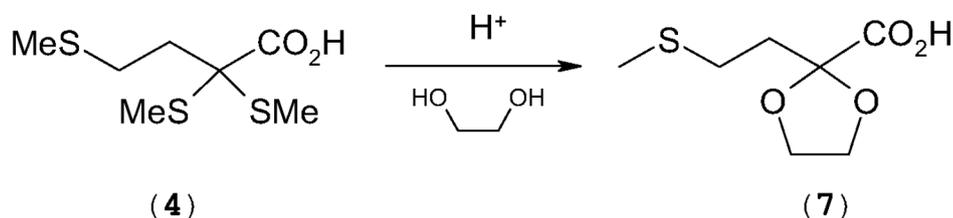
0,1 moles del ácido 2,2,4-tris(metil)butanoico (4) (22,6 g) se disolvieron en una mezcla de 200 ml de tolueno y de 200 ml de isopropanol. A continuación se añadieron 2,0 eq. de H_2O (3,6 ml) y una punta de espátula del ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato. La mezcla total se calentó luego a la temperatura de ebullición y se agitó a reflujo durante 3 h. Después de un enfriamiento se añadieron 150 ml de agua y se extrajo tres veces cada vez con 100 ml de dietil-éter. Las fases de éter reunidas se lavaron a continuación a neutralidad con una solución diluida de hidrógenocarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de una filtración el disolvente total se eliminó con un evaporador rotatorio. Se obtuvo el éster isopropílico de la cetometionina (6) (14,5 g, rendimiento = 76 %) como un aceite ligeramente amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ del éster isopropílico de cetometionina (6) (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,35$ (d, $^3J = 6,3$ Hz, 6H, 2 CH_3), 2,14 (s, 3H, SCH_3), 2,79 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 3,15 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 5,15 (quint, $^3J = 6,3$ Hz, 1H, CH)

Análisis elemental para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ (6) (P.M. = 190,26 g/mol) : C 50,50; H 7,43; S 16,85 encontrado: C 50,66; H 7,57; S 16,52

Ejemplo 7:

Preparación directa del etilenglicol-cetal de la cetometionina (7) mediante eliminación del tiol a partir del ácido 2,2,4-tris(metil)butanoico (4) en presencia de etilenglicol



- 5 0,1 moles del ácido 2,2,4-tris(metil)butanoico (4) (22,6 g) se disolvieron en 200 ml de etilenglicol (1,2-etanodiol). A continuación se añadieron 1,1 eq. de H₂O (1,8 ml) y una punta de espátula del ácido p-toluenosulfónico monohidrato. La mezcla total se calentó luego a 50°C y se condujo una corriente constante de nitrógeno sobre una frita a través de la solución. Después de 4 h la mezcla de reacción se añadió a 300 ml de agua y se extrajo tres veces cada vez con 100 ml de dietil-éter. Las fases de éter reunidas se secaron sobre MgSO₄. Después de una filtración, el éter se eliminó con un evaporador rotatorio. Al éster que estaba protegido en forma de un cetal se le añadieron a continuación 100 ml de metanol y 100 ml de una lejía 2 M de NaOH, y se agitó a 20°C durante 2 h. Después de esto la solución se acidificó a un pH = 1 con HCl concentrado y se extrajo tres veces cada vez con 100 ml de dietil-éter. Las fases de éter reunidas se secaron a continuación sobre MgSO₄. Después de una filtración el éter se eliminó y el producto bruto se separó por cristalización a partir de una mezcla de cloruro de metileno y de n-hexano. Se obtuvieron 13,0 g de un material sólido cristalino de color blanco (7). (Rendimiento = 68%, P.M. = 192,23 g/mol, punto de fusión: 74°C (que se cristaliza a partir de una mezcla de cloruro de metileno y n-hexano).

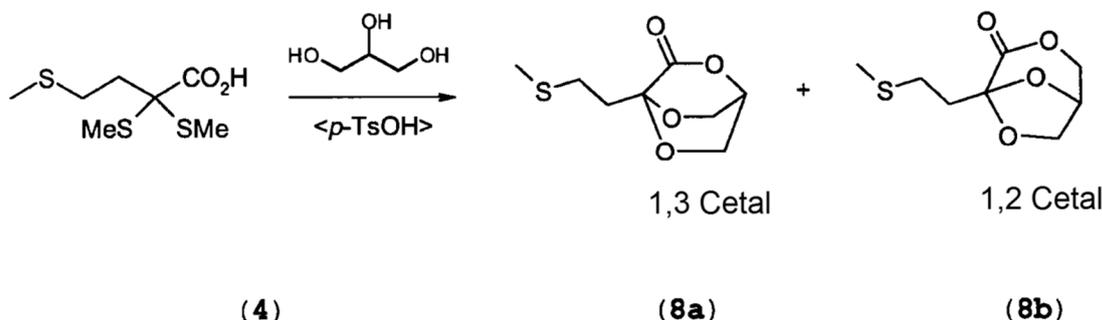
¹H-RMN del ácido 2-(2-(metil)etil)-1,3-dioxolano-2-carboxílico (7) (500 MHz, CDCl₃): δ = 2,11 (s, 3H, SCH₃), 2,24-2,28 (m, 2H, CH₂), 2,58-2,61 (m, 2H, CH₂), 4,07-4,14 (m, 4H, OCH₂CH₂O)

20 ¹³C-RMN del ácido 2-(2-(metil)etil)-1,3-dioxolano-2-carboxílico (7) (125,8 MHz, CDCl₃): δ = 15,5 (SCH₃), 27,1 (CH₂), 34,9 (CH₂), 66,1 (2 OCH₂), 105,9 (C), 174,1 (COO)

Análisis elemental para C₇H₁₂O₄S (7) (P.M. = 192,24 g/mol) : C 43.74; H 6.29; S 16.68 encontrado: C 43.80; H 6.25; S 16.61

Ejemplo 8

- 25 Preparación directa de un éster de cetal de la cetometionina (8a)/(8b) por eliminación del tiol a partir del ácido α,α-(dialquiltio)-carboxílico (4) en la presencia de glicerol



- 30 0,1 moles del ácido 2,2,4-tris(metil)butanoico (4) (22,6 g) se disolvieron en 100 ml de glicerol (1,2,3-propanotriol). A continuación se añadieron 1,1 eq. de H₂O (1,8 ml) y una punta de espátula del ácido p-toluenosulfónico monohidrato. La mezcla total se calentó luego a 70°C y se aplicó un vacío de 750 mbar. Después de 5,5 h la mezcla de reacción se añadió a 300 ml de agua y se extrajo tres veces cada vez con 100 ml de dietil-éter. Las fases de éter reunidas se secaron sobre MgSO₄. Después de una filtración el éter se eliminó en un evaporador rotatorio y el producto bruto oleoso (relación de (8a):(8b) = 70:30) se separó por cristalización a partir de una mezcla de cloruro de metileno y n-hexano. El producto principal (8a) se cristalizó en forma de agujas incoloras (9,2 g,

rendimiento = 45 %, P.M. = 204,25 g/mol, punto de fusión = 39,5°C (se recristaliza a partir de una mezcla de cloruro de metileno y de n-hexano)),

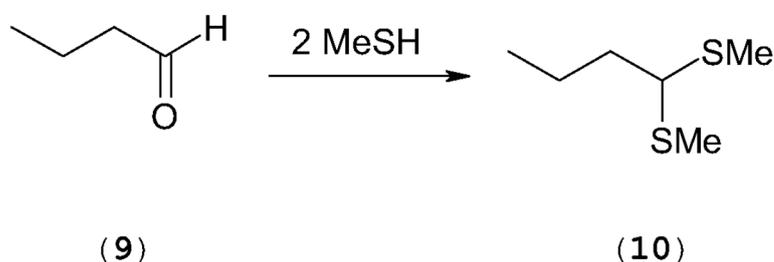
^1H -RMN de la 4-(2-(metiltio)etil)-2,5,8-trioxabicyclo[2,2,2]-octan-3-ona (8a) (500 MHz, CDCl_3): δ = 2,13 (s, 3H, SCH_3), 2,17-2,20 (m, 2H, CH_2), 2,65-2,68 (m, 2H, CH_2), 4,12-4,13 (m, 4H, 2 CH_2), 4,76 (s, 1H, CH)

5 ^{13}C -RMN de la 4-(2-(metiltio)etil)-2,5,8-trioxabicyclo[2,2,2]-octan-3-ona (8a) (125,8 MHz, CDCl_3): δ = 15,4 (SCH_3), 26,9 (CH_2), 33,2 (CH_2), 66,5 (2 OCH_2), 70,9 (CH), 92,9 (C), 166,2 (COO)

Análisis elemental para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (8a) (P.M. = 204,25 g/mol) : C 47,04; H 5,92; S 15,70 encontrado: C 47,21; H 5,93; S 15,69

Ejemplo 9

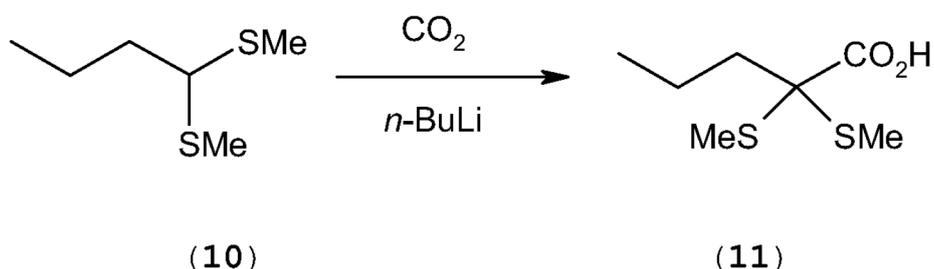
10 Preparación del 1,1-bis(metiltio)butano (10)



15 10,0 g del butanal (9) (139 mmol) se saturaron con HCl (gaseoso) a 0°C y a continuación se añadió gota a gota directamente al MeSH (624 mmol, 30,0 g) a 0°C durante un período de tiempo de 25 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 20°C y se agitó durante 17 h a 20°C. Para la purificación ulterior, esta mezcla se disolvió en dietil-éter y se lavó con una solución acuosa al 30 % de piro-sulfito de sodio. Después de una separación de fases, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . Después de haber eliminado el disolvente se obtuvo el tioacetal (10) como un aceite incoloro transparente (17,3 g, rendimiento = 83 %; pureza según la GC 98 %), los datos de RMN coinciden con los de la bibliografía.

Ejemplo 10:

20 Preparación del ácido 1,1-bis(metiltio)pentanoico (11) mediante una reacción de inversión de la polaridad del 1,1-bis(metiltio)butano (10) con hielo seco (CO_2)



25 10 mmol del 1,1-bis(metiltio)butano (10) (1,26 g) se dispusieron previamente bajo una atmósfera de nitrógeno en 25 ml de THF secado y se enfriaron a -20°C. A continuación se añadieron gota a gota 11 mmol de una solución de n-BuLi 1,6 M en n-hexano (7,0 ml) a -20°C durante un período de tiempo de 5 minutos y se agitaron durante 2 h. La solución de reacción transparente, ligeramente coloreada de amarillo se añadió gota a gota a 15 g de hielo seco a -78 °C y se agitó durante 36 h, subiendo la temperatura durante una noche a 20°C. A continuación la mezcla de reacción se reunió con 40 ml de una solución al 10 % de KOH y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces cada vez con 25 ml de una solución al 10 % de KOH y las fases de KOH reunidas se lavaron tres veces cada vez con 25 ml del metil-terc.-butil-éter (MTBE). La fase de KOH se acidificó luego con HCl (acuoso) concentrado (a un pH de 1) y se extrajo cuatro veces cada vez con 25 ml del MTBE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron por evaporación con un evaporador rotatorio. Se obtuvo el ácido 2,2-(dimetiltio)pentanoico

30

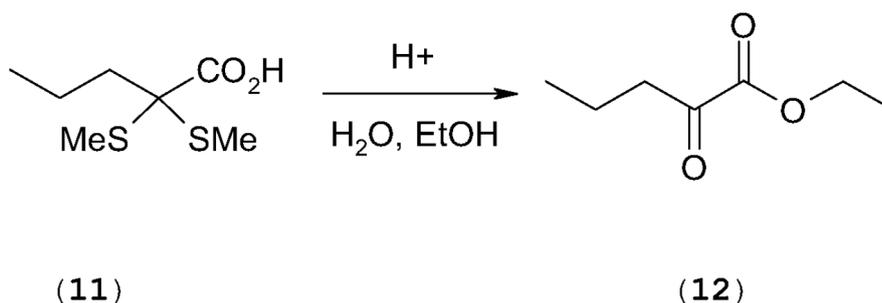
(11) como un material sólido de color blanco (1,0 g, rendimiento = 51,5 %, punto de fusión = 85°C (recristalizado a partir de una mezcla de cloroformo, de metanol y de ácido acético)).

$^1\text{H-RMN}$ del ácido 2,2-(dimetiltilio)pentanoico (11) (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,96$ (t, $^3J = 7,4$ Hz, 3H, C^5H_3), 1,50-1,60 (m, 2H, C^4H_2), 1,88-1,94 (m, 2H, C^3H_2), 2,10 (s, 6H, 2 x SCH_3), 11,5 (bs, 1H, C^1OOH)

5 $^{13}\text{C-RMN}$ del ácido 2,2-(dimetiltilio)pentanoico (11) (125,8 MHz, CDCl_3): $\delta = 12,5$ (2 x SCH_3), 14,0 (C-5), 15,1 (C-4), 36,9 (C-3), 64,6 (C-2), 176,3 (C-1)

Ejemplo 11

Preparación del éster etílico del ácido 2-oxovaleriánico (12) mediante eliminación del tiol a partir del ácido 2,2-(dimetiltilio)pentanoico (11) en presencia de agua y de etanol



10

0,1 moles del ácido 2,2-(dimetiltilio)pentanoico (11) (19,4 g) se disolvieron en 150 ml de tolueno y se reunieron con 2,0 eq. de H_2O (3,6 ml) y con una punta de espátula del ácido p-tolueno sulfónico monohidrato. A continuación se calentó a la temperatura de ebullición y se condujo una corriente de nitrógeno sobre una frita a través de la solución. Después de 3 h a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a 80°C y se reunió con 200 ml de etanol y con otra punta de espátula del ácido p-toluenosulfónico monohidrato. Después de otras 3 h a reflujo se enfrió a 20°C, se añadieron 200 ml de agua y se extrajo tres veces cada vez con 100 ml de dietil-éter. Las fases de éter reunidas se lavaron a continuación a neutralidad con una solución diluida de hidrógenocarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de una filtración, el disolvente total se eliminó con un evaporador rotatorio. Se obtuvo el éster etílico del ácido 2-oxovaleriánico (12) (10,2 g, rendimiento = 71%) como un aceite ligeramente amarillento.

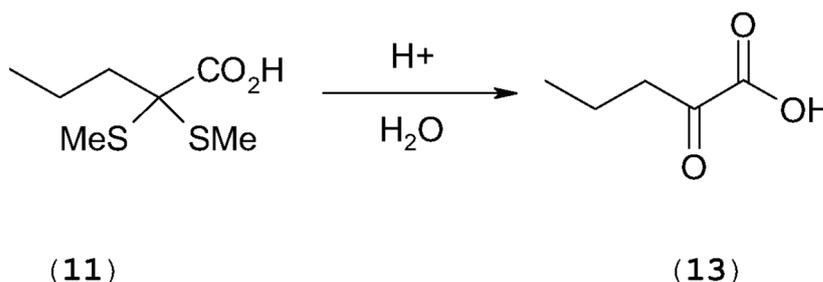
15

20 $^1\text{H-RMN}$ del éster etílico del ácido 2-oxovaleriánico (12) (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,97$ (t, $^3J = 7,3$ Hz, 3H, C^5H_3), 1,37 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,67 (sext, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, C^4H_2), 2,81 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, C^3H_3), 4,32 (q, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, OCH_2CH_3)

$^{13}\text{C-RMN}$ del éster etílico del ácido 2-oxovaleriánico (12) (125,8 MHz, CDCl_3): $\delta = 13,5$ (OCH_2CH_3), 14,0 (C-5), 16,6 (C-4), 41,2 (C-3), 62,3 (OCH_2CH_3), 161,4 (C-1), 194,7 (C-2)

25 Ejemplo 12

Preparación del ácido 2-oxovaleriánico (13) mediante eliminación del tiol a partir del ácido 2,2-(dimetiltilio)pentanoico (11) en presencia de agua

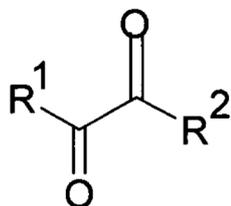


30 10,0 mmol del ácido 2,2-(dimetiltilio)pentanoico (11) (1,94 g) se suspendieron en 30 ml de ácido clorhídrico fumante (al 37 %) y se reunieron con una punta de espátula del ácido p-tolueno sulfónico monohidrato. A continuación se

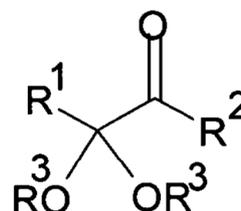
- calentó a la temperatura de ebullición y se agitó durante 5 h. En tal caso se aplicó un vacío de 750 mbar. Después de la reacción se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo tres veces cada vez con 80 ml de dietil-éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron tres veces cada vez con 100 ml de una solución de hidrógenocarbonato de sodio. Las fases acuosas reunidas se acidificaron a continuación a un pH = 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron tres veces cada vez con 100 ml de dietil-éter. Las fases de éter reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el material filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad en vacío a la temperatura ambiente. Se obtuvo el ácido 2-oxovaleriánico (13) como un aceite incoloro (0,72 g, rendimiento = 62 %),
- 5 ¹H-RMN del ácido 2-oxovaleriánico (13) (500 MHz, DMSO-D6): δ = 0,88 (t, ³J = 7,4 Hz, 3H, C⁵H₃), 1,53 (sext, ³J = 7,4 Hz, 2H, C⁴H₂), 1,96 (t, ³J = 7,4 Hz, 2H, C³H₃), 13,5 (bs, 1H, COOH)
- 10 ¹³C-RMN del ácido 2-oxovaleriánico (13) (125,8 MHz, DMSO-D6): δ = 13,64 (C-5), 16,37 (C-4), 40,56 (C-3), 163,28 (C-1), 196,93 (C-2)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de α -cetoácidos así como de sus derivados de la fórmula general (I) o (II)



(I)



(II)

en las que

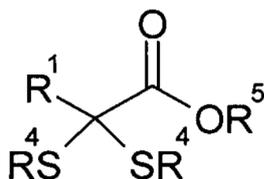
5 R^1 significa un grupo alquilo de C_1 - C_{18} ramificado o de cadena lineal, un cicloalquilo de C_5 - C_8 , vinilo, alilo, un aril de C_6 - C_{10} -alqueno de C_1 - C_4 o un heteroaril de C_4 - C_9 -alqueno de C_1 - C_4 , estando R^1 eventualmente sustituido,

10 R^2 significa $-OR'''$ o $-NR'R''$, en donde R' y R'' son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal, y R''' significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_8 ramificado o de cadena lineal, un cicloalquilo C_5 - C_8 , alilo o bencilo, estando eventualmente sustituido el alquilo presente en R' , R'' y/o R''' , o R''' significa un ion de un metal alcalino, de un metal alcalino-térreo o de un metal de transición mono- o bivalente,

15 los R^3 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_8 ramificado o de cadena lineal, alilo o bencilo, estando el alquilo y/o el bencilo eventualmente sustituidos, o los dos radicales R^3 son en común un alcano de C_2 - C_8 -dílo y forman en común un anillo, o los dos radicales R^3 y R''' son en común una parte de un grupo alcano C_3 - C_8 -triilo de la fórmula general $-R^3(CH-R''')$ y forman en común un grupo bicíclico.

en donde

- a) se hace reaccionar un aldehído R^1CHO con unos tioles iguales o diferentes de la fórmula R^4-S-H , en la que R^4 es un grupo alquilo de C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal, eventualmente sustituido, un cicloalquilo C_5 - C_8 , alilo o bencilo, para formar el correspondiente ditioacetal,
- 20 b) el ditioacetal que se ha formado reacciona con un compuesto electrófilo que contiene carbonilo en presencia de una base y después de una hidrólisis para formar el ácido α,α -(ditio)carboxílico o sus derivados de la fórmula (III)



(III)

25 en la que R^5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal y los radicales R^4 y R^1 tienen los significados más arriba mencionados, y

- c) el ácido α,α -(ditio)carboxílico o sus derivados de la fórmula (III) se hacen reaccionar mediante una solvólisis catalizada en condiciones ácidas en presencia de por lo menos 1 equivalente molar de agua mediando

puesta en libertad de tioles de la fórmula R^4SH para formar el α -cetoácido o sus derivados de la fórmula general (I) o (II).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la base fuerte que se utiliza en b) para la desprotonación tiene un valor de $pK_a > 20$, medido en su correspondiente ácido.
- 5 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que la desprotonación en b) se lleva a cabo en el seno de unos disolventes orgánicos apróticos o en el seno de dióxido de carbono hipercrítico líquido o en el seno de amoníaco líquido.
4. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-3, caracterizado por que la etapa de procedimiento b) se efectúa a una temperatura de -80 a 100 °C.
- 10 5. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-4, caracterizado por que el tiol de la fórmula R^4SH que se ha puesto en libertad en c) se elimina desde la mezcla de reacción, a continuación se recicla y se emplea de nuevo en a).
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el tiol de la fórmula R^4SH es un alquil de C_1 - C_6 -tiol, que se elimina desde la mezcla de reacción mediante la aplicación de un vacío o mediante conducción a su través de un gas inerte.
- 15 7. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado por que en a) el metiltiol se emplea como tiol.
8. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-7, caracterizado por que la solvólisis catalizada en condiciones ácidas en c) se efectúa con agua como disolvente.
- 20 9. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-7, caracterizado por que la solvólisis catalizada en condiciones ácidas en c) se efectúa con un alcohol $R'''OH$ como disolvente, en donde R''' significa un grupo alquilo de C_1 - C_8 ramificado o de cadena lineal, un cicloalquilo C_5 - C_8 , alilo o bencilo y el alquilo está eventualmente sustituido.
- 25 10. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-7, caracterizado por que la solvólisis catalizada en condiciones ácidas en c) se efectúa con un diol $HO-R^3-OH$ como disolvente, siendo R^3 un grupo alcano de C_2 - C_8 -diilo ramificado o de cadena lineal, eventualmente sustituido.
- 30 11. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-7, caracterizado por que la solvólisis catalizada en condiciones ácidas en c) se efectúa con un triol $HOR^3(CHOH)R'''OH$ como disolvente, siendo los radicales R^3 y R''' en común parte de un grupo alcano de C_3 - C_8 -triilo ramificado o de cadena lineal, eventualmente sustituido, de la fórmula general $-R^3(CH-)R'''-$.
12. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-7, caracterizado por que la solvólisis catalizada en condiciones ácidas en c) se efectúa con una amina $HNR'R''$ como disolvente, en donde R' y R'' pueden ser iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal, pero R' y R'' no pueden significar al mismo tiempo un átomo de hidrógeno.
- 35 13. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-12, caracterizado por que en a) se utiliza un aldehído R^1CHO , en el que R^1 es vinilo o $CH_3SCH_2CH_2-$.
14. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por que el α -cetoácido de la fórmula (I) representa α -cetometionina así como sus derivados, significando R^1 $CH_3SCH_2CH_2-$, y en la etapa a) un aldehído R^1CHO , en el que R^1 es $CH_3SCH_2CH_2-$, se hace reaccionar con el metiltiol.
- 40 15. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque el α -cetoácido de la fórmula general (I) representa α -cetometionina así como sus derivados, significando R^1 vinilo y teniendo lugar en la etapa a) la reacción por adición triple de metiltiol con acroleína.