

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 1148

(22) Přihlášeno: 05.10.1995

(30) Právo přednosti:

17.10.1994 CH 1994/3121

13.06.1995 CH 1995/1743

21.07.1995 CH 1995/2156

(40) Zveřejněno: 16.07.1997

(Věstník č. 7/1997)

(47) Uděleno: 13.01.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.03.2003

(Věstník č. 3/2003)

(86) PCT číslo: PCT/EP95/03936

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/011906

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 319/20

C 07 C 319/14

C 07 C 323/63

C 07 C 323/62

(73) Majitel patentu:

NOVARTIS AG, Basle, CH;

(72) Původce vynálezu:

Breitschuh Richard, Berlin, DE;

Pugin Benoit, Münchenstein, CH;

Indolese Adriano, Möhlin, CH;

Gisin Verena, Ueken, CH;

(74) Zástupce:

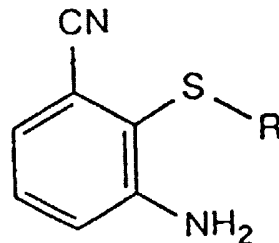
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

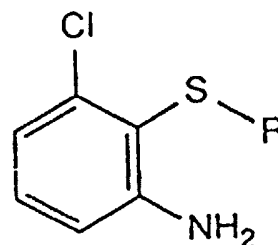
Způsob přípravy substituovaných 3-aminobenzonitrilů

(57) Anotace:

Způsob přípravy substituovaných 3-aminobenzonitrilů vzorce I, ve které R znamená vodík, C₁-C₁₂alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, COR₁, C₁-C₈alkoxyalkyl, C₁-C₆hydroxyalkyl, C₁-C₈aminoalkyl, C₁-C₈alkyl-NH(C₁-C₄alkyl), C₁-C₈alkyl-N(C₁-C₄alkyl)₂, substituovaný nebo nesubstituovaný benzylo a R₁ znamená C₁-C₈alkyl, C₃-C₈cykloalkyl nebo fenyl a který zahrnuje reakci 3-aminochlorbenzenu vzorce II s činidlem dodávajícím kyanoskupinu. Sloučeniny vzorce I jsou důležité meziprodukty pro přípravu benzothiazol-7-karboxylové kyseliny, která se připraví diazotací a hydrolýzou sloučeniny vzorce I v jakékoliv požadované sekvenci.



I



II

Způsob přípravy substituovaných 3-aminobenzonitrilů

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy substituovaných 3-aminobenzonitrilů.

Dosavadní stav techniky

10

V dokumentu Collection of Czechoslovak Chemical Commun., sv. 48, 1983 se popisují reakce substituovaných brombenzenů s $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ za vzniku odpovídajících kyanoskupinou substituovaných sloučenin. Tyto reakce jsou však velmi nevhodné pro 1,2-substituované halogenalkylthiosystémy a probíhají za velmi nízkých výtěžků. Dalším problémem je zakomponování amino-

15

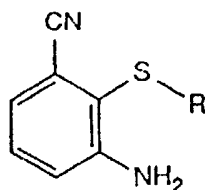
skupiny do benzenové struktury. EP-A-384 392 popisuje reakce halogenbenzenových derivátů, které jsou substituované skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího atom chloru, atom bromu, skupinu CHO a CF_3 . Tyto skupiny vykazují účinek akceptoru elektronů. Tento dokument jasně uvádí, že pro záměnu kyanoskupiny a atomu chloru je nezbytná přítomnost skupiny vykazující účinek akceptoru elektronu.

20

Podstata vynálezu

25

Vynález se týká způsobu přípravy substituovaných 3-aminobenzonitrilů obecného vzorce I



(I),

ve kterém

30

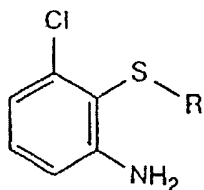
R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, skupinu COR_1 , alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, aminoalkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů, alkyl-NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů v první alkylové skupině a 1 až 4 uhlíkové atomy v druhé alkylové skupině, skupinu alkyl-N(alkyl)₂ obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů v první alkylové skupině a 1 až 4 uhlíkové atomy v každé z druhých alkylových skupin, substituovanou nebo nesubstituovanou benzylovou skupinu; a

35

R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů nebo fenylovou skupinu;

40

při němž se v rozpouštědle při teplotě okolo 30 °C nechá reagovat substituovaný 3-amino-chlorbenzen obecného vzorce II



(II),

ve kterém má symbol R význam definovaný u vzorce I;

s činidlem dodávajícím kyanoskupinu, které je vybrané ze souboru, který zahrnuje

5

a) CuCN nebo kyanoželeznatan draselný ($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) nebo kyanoželeznatan vápenatý ($\text{Ca}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$), v přítomnosti komplexotvorného činidla; nebo

10

b) jakoukoliv měďnou sůl společně s kyanidem alkalického kovu v přítomnosti komplexotvorného činidla; nebo

15

c) kyanid alkalického kovu, HCN , $\text{Ni}(\text{CN})_2$ nebo tetramethylsilylkyanid nebo adukt HCN a ketonu nebo adukt HCN a aldehydu, v přítomnosti katalyzátoru $\text{M}_3[\text{Co}^+(\text{CN})_4]^{-3}$, nebo $\text{Pd}^0\text{-L}_n$ nebo výhodně [niklový katalyzátor] $\text{Ni}^0\text{-L}_n$ nebo tříložkovou směs obsahující NiL_2Hal_2 , přebytek L a redukční činidlo, kde M znamená alkalický kov, L znamená ligand a n znamená 2 až 4.

Obecné termíny použité shora a dále mají, pokud není uvedeno jinak, následující významy:

20

Alkylové skupiny jsou s přímým nebo rozvětveným řetězcem, v závislosti na počtu atomů uhlíku a jsou například methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sek.butyl, izobutyl, terc.butyl, sek.amyl, terc.amyl, 1-hexyl nebo 3-hexyl.

25

Cykloalkyl je závislý na velikosti kruhu a je například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl nebo cyklooktyl.

Ligandy jsou fosfinové skupiny PQ_3 kde

30

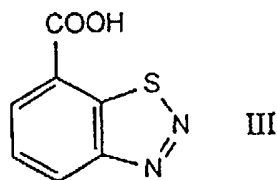
Q znamená $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cykloalkyl, ne substituovaný aryl nebo aryl, který je substituován skupinou, která je vybrána ze souboru, který zahrnuje $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ hydroxyalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, di($\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl)amino($\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl), fluor, SO_3H nebo $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl})_2$, nebo ligandy jsou

35

$\text{Q}_2\text{P-W-PQ}_2$, kde W znamená $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl nebo nesubstituovaný ferocenyl nebo ferocenyl který je substituován jedním ze zbytků uvedených pro „aryl“. Výhodné ferocenylové ligandy jsou nesubstituovaný ferocenyl a asymetrický monosubstituovaný představitel, například 1-hydroxyethylferocen a 1-dimethylaminoethylferocen. Výhodné katalyzátory jsou katalyzátory vzorce $\text{Ni}^0\text{-L}_n$, kde L znamená trifenylfosfin a n znamená 2 až 4, nebo katalyzátory vzorce $\text{Ni}^0\text{-L}_2$, kde L znamená 1,1'-bis(difenylfosfin)-1-(dimethylaminoethyl)ferocen.

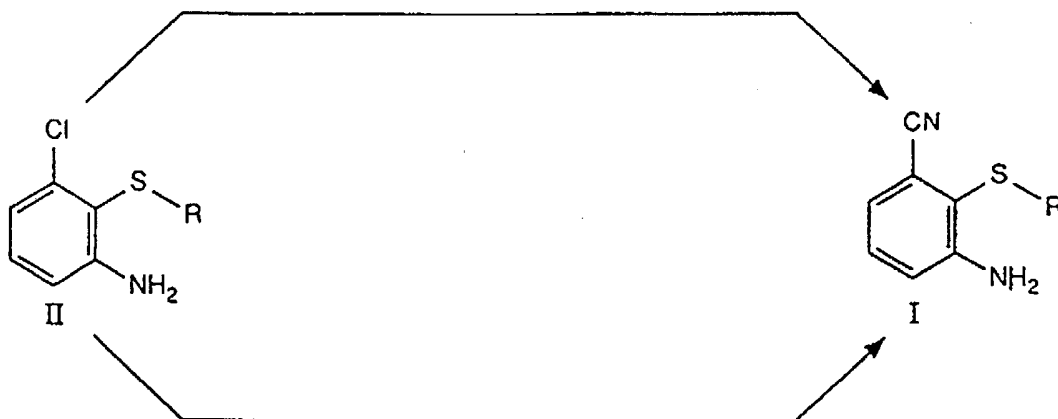
40

Sloučeniny vzorce I jsou důležité meziprodukty pro přípravu sloučeniny vzorce III a jejích kyselinových derivátů, které byly objeveny jako imunizační činidla a kondicionéry rostlin (viz EP-B-313 512).



Způsob podle vynálezu zahrnuje reakci substituovaného 3-aminochlorbenzenu vzorce II s kyanidem za vzniku sloučenin vzorce I podle vynálezu:

- 5 a) a b) [například CuCN/pyridin nebo 3-methylpyridin/200 °C]



- c) [například Ni(PPh₃)₄/KCN/100 °C]

10 Záměna halogenu za kyanoskupinu na aromatických sloučeninách pomocí CuCN nebo komplexními kyanidy kovů, například kyanoželeznatanem draselným (K₄[Fe(CN)₆]) nebo kyanoželeznatanem vápenatým (Ca₂[Fe(CN)₆]), v přítomnosti pyridinu je známá („Rosenmund von Braun synthesis“, například Houben-Weyel, Methodenden organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], díl VIII, str. 302–3; díl E5, str. 1463–5, 1985).

15 Je také známo, že aromaticky vázané halogenidy mohou být nahrazeny kyanoskupinou pomocí sloučenin dodávajících kyanoskupinu, například kyanidů alkalických kovů, HCN, Ni(CN)₂ nebo tetramethylsilylkyanidu nebo aduktu HCN a ketonu nebo aduktu HCN a aldehydu v přítomnosti Co, Pd nebo Ni katalyzátoru (například „Homogenous Catalysis I“ Adv. Chem. Ser. 132 ACS 1974 str. 252; Coll. Czechoslovak Chemm. Commun., díl 48 (1983), str. 1765); a EP-A-384 392.

20 Konverze síru obsahujících chloranilinů se specifickým uspořádáním 1, 2, 3 na žádané nitrily je nová. Překvapující aspekt tohoto reakčního postupu spočívá v tom, že reakce probíhá s dobrou selektivitou a vysokým výtěžkem bez podstatného štěpení vazby uhlík–síra. Navíc nemohlo být očekáváno, že tato reakce bude probíhat snadno v systému bohatém na elektrony (jak síra, tak aminoskupina na fenylovém kruhu jsou substituenty dodávající elektrony). Dále bylo s překvapením zjištěno, že velké skupiny, jako například terc.butylthio, izopropylthio a cyklohexylthio
25 v ortho poloze k reakčnímu centru nebrání reakci ve značném rozsahu.

30 Reakce a) a b) se provádějí v přítomnosti komplexotvorného činidla. Toto komplexotvorné činidlo na jedné straně urychluje výměnnou reakci Cl/CN a na druhé straně potlačuje štěpení vazby S–R.

Komplexotvorné činidlo je sloučenina obsahující dusík a dodávající elektron, například pyridin, chinolin nebo izochinolin, které jsou nesubstituované nebo jsou mono– až trisubstituované

skupinami ze souboru, který zahrnuje C_1 – C_4 alkyl, C_1 – C_4 alkoxy, amino, C_1 – C_4 alkylamino nebo $(C_1$ – C_4 alkyl) $_2$ -amino. Zejména vhodným komplexotvorným činidlem jsou pyridin, který je nesubstituovaný nebo je mono– až trisubstituovaný methylem a chinolin, zejména pyridin a 3-methylpyridin.

5

Ve zvláštním provedení se reakce provádí s

a) ekvimolárním (vztaženo na II) množstvím CuCN nebo kyanoželeznatanu draselného ($K_4[Fe(CN)_6]$) nebo kyanoželeznatanu vápenatého ($Ca_2[Fe(CN)_6]$) v přítomnosti pyridinu, methylpyridinu, dimethylpyridinu, trimethylpyridinu, chinolinu, dimethylanilinu, acetonitrilu, DMSO, benzonitrilu, DMF nebo tetramethylmočoviny nebo

10

b) jakoukoliv měďnou solí společně alespoň s ekvimolárním (vztaženo na II) množstvím kyanidu alkalického kovu v přítomnosti pyridinu, methylpyridinu, dimethylpyridinu, trimethylpyridinu, chinolinu, dimethylanilinu, acetonitrilu, DMSO, benzonitrilu, DMF nebo tetramethylmočoviny nebo

15

c) alespoň ekvimolárním (vztaženo na II) množstvím kyanidu alkalického kovu, HCN, $Ni(CN)_2$ nebo tetramethylsilylkyanidem nebo aduktem HCN a ketonu nebo aduktem HCN a aldehydu v přítomnosti katalyzátoru $M_3[Co^+(CN)_4]^{3-}$ nebo Pd^0-L_n nebo výhodně Ni^0-L_n nebo tříložkovou směsí obsahující NiL_2Hal_2 , přebytek L a redukční činidlo, kde M znamená alkalický kov, L znamená ligand a n znamená 2 až 4.

20

Rozpouštědla, která se výhodně používají jsou aprotická polární rozpouštědla, například dioxan, dimethylformamid (DMF), dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid (DMSO), acetonitril, benzonitril, tetramethylmočovina, triamid hexamethylfosforečný. Ve výhodném provedení se použije přímo jako rozpouštědlo alespoň ekvimolární množství komplexotvorného činidla, založeného na Co nebo Fe; zvláště, výhodné jsou pyridin a 3-methylpyridin, 3-methylpyridin je velmi vhodný, protože jeho vysoký bod varu umožňuje, aby postup probíhal za atmosférického tlaku dokonce při vysoké teplotě.

25

30

Reakce se provádí při teplotě mezi 50 a 350 °C, výhodně při teplotě mezi 150 a 250 °C. Zpravidla se reakce provádí při atmosférickém tlaku nebo při slabě zvýšeném tlaku (2 MPa), výhodně při atmosférickém tlaku do tlaku 1 MPa.

35

Po přibližně 3 až 18 hodinách dosáhne výtěžek sloučeniny vzorce I do 75 % teorie, přičemž reakční rychlost je 80 %, což odpovídá výtěžku přes 90 % vztaženo na reagující edukt.

Reakce a) s využitím CuCN je výhodná.

40

Zpracování se provede například následovně: Na_2S nebo NaCN, je-li to žádoucí ve formě vodného roztoku se přidá k reakční směsi, směs se potom zředí rozpouštědlem, například ethylacetátem nebo methylethylketonem (MEK), aby se dosáhlo snadnější filtrace, filtrát se odpaří a zbytek se čistí buď destilací nebo krystalizací. Jestliže se použije NaCN, filtrace poskytne znovu využitelný CuCN.

45

Při reakci c) se záměna chloru za kyanoskupinu provede v přítomnosti katalyzátoru.

50

Reakce se může provést v nitrilech (acetonitril, benzonitril), uhlovodících, zejména aromatických, dále v ketonech, alkoholech (ethanol), vodě, amidech (dimethylformamid DMF), etherech nebo ve směsích těchto rozpouštědel, výhodně v DMF. Reakční teploty se pohybují mezi 30 a 150 °C, výhodně mezi 40 a 100 °C. Katalytický účinek se může zlepšit reduktivní regenerací katalyzátoru během reakce. Tato regenerace se provede elektrochemicky nebo přidáním redukčního činidla. Výtěžky při této variantě jsou vyšší než 90 % a surová směs může dále reagovat pro získání benzothiadiazol-7-karboxylové kyseliny III bez izolace meziprojektu.

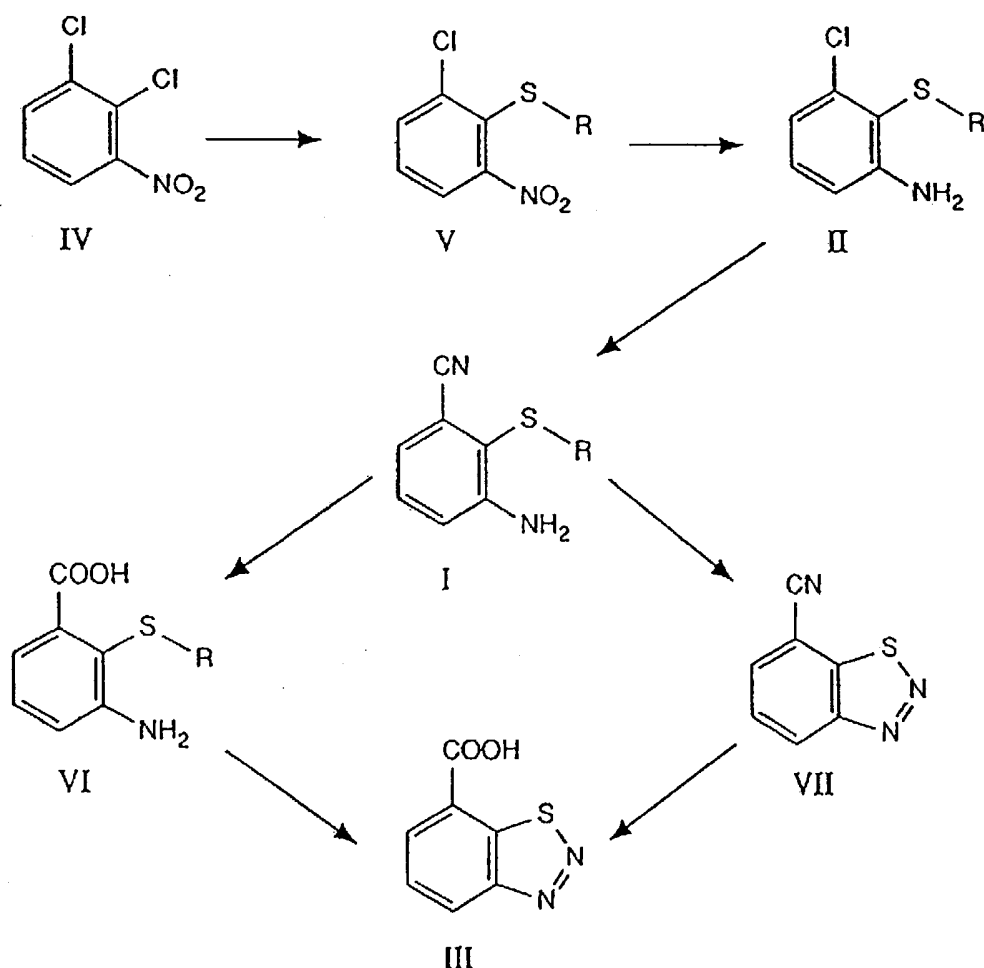
55

Katalyzátor se připraví známými způsoby, například podle EP-384 392, „Homogeneous Catalysis II“ Adv. Chem. Ser. 132 ACS, 1974 str. 252; J. Organomet. Chem. 173 (1979), str. 335, J. Organomet. Chem. 243 (1983) str. 95; Coll. Czechoslovak Chemm. Commun., díl 48 (1983), str. 1765. Výhodný katalyzátor tetrakis(trifenylfosfin) niklu se připraví z hydrátu chloridu nikelnatého, trifenylfosfinu a redukčního činidla. Jako redukční činidlo se používají kovy, například Mn, Zn, Mg nebo Al ve formě hoblin nebo prášku, hydridy, například borohydrid sodný, lithium-aluminiumhydrid nebo hydrid sodný, nebo elektrochemické způsoby. Katalyzátor se může přidat k reakční směsi nebo se může připravit in situ.

Další výhodný způsob a, b nebo c je ten, při kterém se po reakci, při které vznikne benzo-thiadiazol-7-karboxylová kyselina vzorce III, převede nezreagovaný edukt II na odpovídající 7-chlorbenzothiadiazoly. Tyto 7-chlorbenzothiadiazoly se mohou snadno odstranit ze směsi se sloučeninou vzorce III jednoduchým fázovým oddělením (voda/organické rozpouštědlo).

Sloučeniny vzorce III tedy mohou být připraveny z 2,3-dichlornitrobenzenu, který je známý, následující rovnicí 1 uvedenou níže.

Rovnice 1



Reakce 2,3-dichlornitrobenzenu vzorce IV se sloučeninou HS-R, kde R má význam uvedený shora, při bazických podmínkách vede ke specifické výměně atomu chloru ve druhé poloze za radikál R-S a získá se sloučenina vzorce V; redukce nitrosloučeniny na aminoskupinu vede ke

sloučenině vzorce II. Redukce se provede známými způsoby, například Béchampovou redukcí za použití směsi železa a chlorovodíku, katalytickou hydrogenací (Pd nebo Raneyův nikl) nebo redukcí za použití Na_2S .

- 5 Vzniklá sloučenina vzorce II se převede na jednu ze sloučenin vzorce I výměnou Cl za CN, jak je popsáno shora.

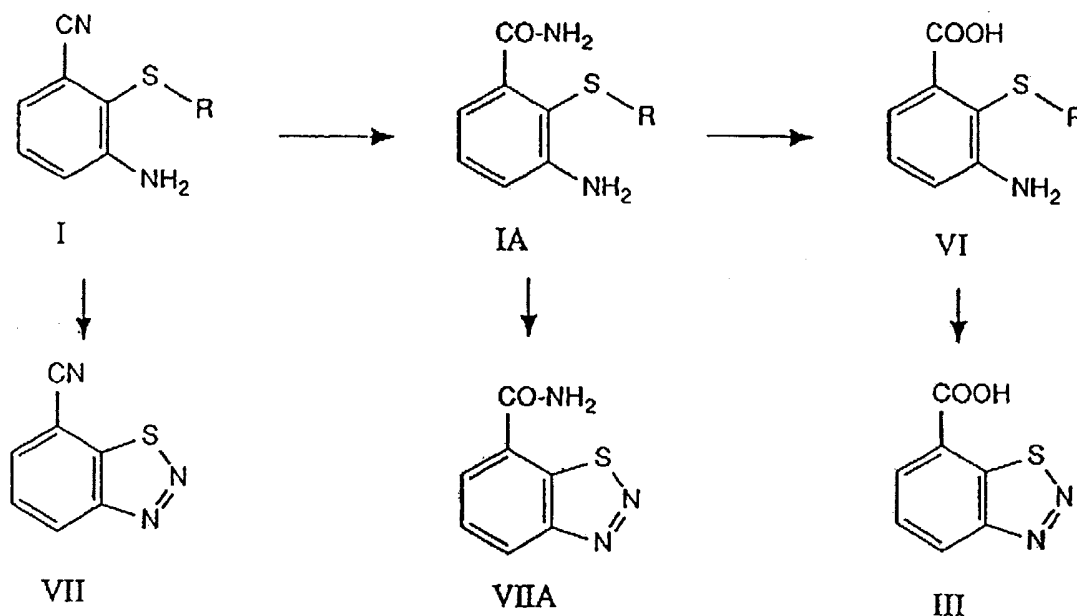
- Diazotací a cyklizací sloučeniny vzorce I v následujících stupních se získá sloučenina vzorce VII, ze které se získá sloučenina vzorce III hydrolyzou kyanoskupiny na karboxylovou skupinu, nebo
 10 ze které se může získat odpovídající karboxamid částečnou hydrolyzou. Alternativně, při opačném postupu hydrolyza kyanoskupiny ve sloučeninách vzorce I poskytne karboxylovou kyselinu nebo je-li to žádoucí, karboxamidy vzorce VI, ze kterých se může sloučenina vzorce III získat diazotací. Diazotace se provede obvyklými způsoby, například kyselinou dusitou (HONO) nebo
 15 s anorganickým nebo organickým dusitanem. Jako příklady se mohou uvést NaNO_2 nebo alkylnitrit obsahující do 8 atomů uhlíku.

- Kyselá nebo alkalická hydrolyza nitrilové skupiny ve sloučenině I nebo VII se také může provést obvyklými způsoby, například za použití koncentrované kyseliny sírové, kyseliny chlorovodíkové nebo oxidů alkalických kovů, hydroxidů alkalických kovů, oxidů kovů alkalických zemin
 20 nebo hydroxidů kovů alkalických zemin, například za použití NaOH nebo KOH .

Cyklizační reakce na benzothiadiazol se může provést buď na úrovni kyanidu (I), úrovni karboxamidu (IA) nebo úrovni karboxylové kyseliny (VI) v souladu s rovnicí 2.

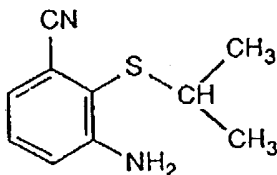
25

Rovnice 2



Příklady provedení vynálezu

5 Příklad H-1 – Příprava sloučeniny



H-1(1)

10 60,5 g 3-chlor-2-izopropylthioanilinu, 26,9 g kyanidu měďného a 26,1 g pyridinu se zahřívá na teplotu 190 °C po dobu 7 hodin. Po kapkách se přidá za chlazení vypařováním 100 ml acetonitrilu a potom se přidá 7 ml vody a potom 21,5 g hydrátu sulfidu sodného. Směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin, ochladí se a filtruje a filtrát se koncentruje. Po destilaci při teplotě 70 ° až 120 °C/0,37 kPa se přidá 200 ml hexanu a směs se filtruje. Výtěžek: 22,7 g (40 %) 3-amino-2-izopropylthiobenzonitrilu, teploty tání 82 °C.

15

H-1(2)

20 202 g 3-chlor-2-izopropylthioanilinu, 134 g kyanidu měďného a 140 g 3-methylpyridinu se míchá při teplotě 190 °C po dobu 9 hodin. Potom se přidá 200 g methylethylketonu, 60 g sulfidu sodného a 10 g vody, směs se míchá, soli se odfiltrují a filtrát se koncentruje. Zbytek, který obsahuje produkt a edukt se destiluje při teplotě 70 ° až 120 °C/0,37 kPa a destilát se krystaluje z methylcyklohexanu. Tak se získá 125 g produktu (65 % teorie); edukt (20 % teorie) zbývá v matečném louhu a může se recyklovat.

25

Příklad H-2 – Příprava katalyzátoru $\text{Ni}^{(0)}(\text{PPh}_3)_4$

30 47,5 g hexahydrátu chloridu nikelnatého se přidá k 1000 g dimethylformamidu a směs se intenzivně míchá. Potom se přidá 209 g trifenyfosfinu. 150 g DMF se oddestiluje a v inertní atmosféře (dusík) se přidá 22 g manganového prášku. Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny, během které se barva roztoku změní z tmavě modrozelené přes zelenou na červenohnědou. Katalyzátor je tak připraven k použití, aniž by se musel izolovat.

35 Příklad H-3

Příprava 3-amino-2-izopropylthiobenzonitrilu za použití odděleně připraveného $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 + 2 \text{PPh}_3$ jako katalyzátoru

40 5 ml DMF se přidá k 327 mg bistrifenyfosfinchloridu nikelnatého, 82 mg manganového prášku a 262 mg trifenyfosfinu v inertní atmosféře a směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 45 minut. Potom se přidá 1 g 3-chlor-2-izopropylthioanilinu a 358 mg kyanidu draselného. Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 17 hodin. Přidá se 15 ml toluenu a 10 ml vody a směs se vyčistí filtrací. Přidá se 100 ml toluenu a směs se promyje 80 ml vody. Organická fáze se koncentruje a zbytek se chromatografuje přes silikagel (hexan/ethylacetát = 4:1). Tak se získá 0,72 g bezbarvých krystalů (výtěžek: 76 %).

Příklad H-4

5 Příprava 3-amino-2-izopropylthiobenzonitrilu za použití katalyzátoru připraveného jak je popsáno v příkladu H-2

201,5 g 3-chlor-2-izopropylthioanilinu se přidá ke katalytické směsi připravené v příkladu H-8. Přidá se 51,5 g kyanidu sodného při teplotě 50 °C za intenzivního míchání. Reakce se kontroluje každé 3 hodiny. Maximálně po 24 hodinách se reakce ukončí. Reakční směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se zpracuje 1 l methylethylketonu a 1 l vody, intenzivně se promíchá a odfiltruje. Roztok se nechá stát, aby se fáze rozdělily. Organická fáze, která se oddělí se koncentruje a zbytek se zpracuje 800 ml cyklohexanu při teplotě 50 °C. Po rozpuštění pevných látek se směs ochladí na teplotu 0 °C a očkuje se. Získá se 117 g (61 %) bílých krystalů.

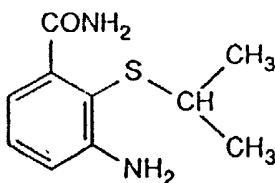
15

Příklad H-5 – Příprava 3-amino-2-izopropylthiobenzonitrilu

6 l dimethylformamidu se přidá k 50 g dihydrátu chloridu nikelnatého, 200 g BPPFA (1,1'-bisdimethylfosfin-1-(dimethylaminoethyl)ferocenu) a 49 g manganového prášku a směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 2 hodin v inertní atmosféře. Vytvoří se hnědá suspenze. K suspenzi se přidá 1200 g 3-chlor-2-izopropylthioanilinu a 430 g KCN a směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 50 °C. Po zpracování se získají bílé krystaly teplotě tání 82 °C ve výtěžku přibližně 90 %.

25

Příklad H-6 – Příprava sloučeniny

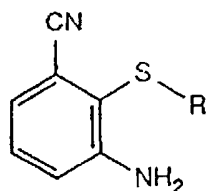


30 20,2 g 3-chlor-2-izopropylthioanilinu, 10,8 g kyanidu měďného, 0,7 g chloridu měďnatého a 3,2 g pyridinu se zahřívá na teplotu 160 °C po dobu 22 hodin. Po této době se přidá 50 ml butanolu a 11,2 g KOH a směs se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 6 hodin. Potom se přidají 4 ml vody a směs se míchá dalších 18 hodin při teplotě 110 °C. Po ochlazení se směs zpracuje 100 ml vody, filtruje se a kapalná fáze se promyje 50 ml methylizobutylketonu a 50 ml vody a okyselí se 20 g koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Fáze se rozdělí, vodná fáze se alkalizuje 30% roztokem hydroxidu sodného a sraženina se extrahuje za použití methylizobutylketonu. Filtrací a koncentrací methylizobutylketonové fáze se získá 4,2 g (20 %) hnědého oleje, který později tuhne, teploty tání 93 ° až 97 °C.

40

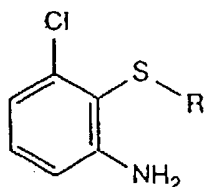
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob přípravy substituovaných 3-aminobenzonitrilů vzorce I



(I),

- ve kterém R znamená vodík, C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, COR_1 , C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_1 - C_8 aminoalkyl, C_1 - C_8 alkyl-NH(C_1 - C_4 alkyl), C_1 - C_8 alkyl-NH(C_1 - C_4 alkyl)₂,
 10 substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl a R_1 znamená C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl nebo fenylyl, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat v rozpouštědle při teplotě okolo 30 °C substituovaný 3-aminochlorbenzen vzorce II



(II),

- kde R má význam definovaný u vzorce I, s činidlem dodávajícím kyanoskupinu, které je vybrané ze souboru, který zahrnuje

15

- a) CuCN nebo kyanoželeznatan draselný ($K_4[Fe(CN)_6]$) nebo kyanoželeznatan vápenatý ($Ca_2[Fe(CN)_6]$), v přítomnosti komplexotvorného činidla nebo
 b) jakoukoli měďnou sůl společně s kyanidem alkalického kovu v přítomnosti komplexo-
 20 tvorného činidla nebo
 c) kyanid alkalického kovu, HCN, $Ni(CN)_2$ nebo tetramethylsilylkyanid nebo adukt HCN a ketonu nebo adukt HCN a aldehydu, v přítomnosti katalyzátoru $M_3[Co^+(CN)_4]^{-3}$, nebo Pd^0-L_n nebo výhodně [niklového katalyzátoru] Ni^0-L_n nebo tříložkové směsi obsahující
 25 NiL_2Hal_2 , přebytek L a redukční činidlo, kde M znamená alkalický kov, L znamená ligand a n znamená 2 až 4.

2. Způsob podle nároku 1 **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce se provádí

- 30 a) ekvimolárním (vztaženo na II) množstvím CuCN nebo kyanoželeznatanu draselného ($K_4[Fe(CN)_6]$) nebo kyanoželeznatanu vápenatého ($Ca_2[Fe(CN)_6]$) v přítomnosti pyridinu, methylpyridinu, dimethylpyridinu, trimethylpyridinu, chinolinu, dimethylanilinu, acetonitrilu, dimethylsulfoxidu, benzonitrilu, dimethylformamidu, nebo tetramethylmočoviny nebo
 35 b) jakoukoliv měďnou solí společně alespoň sekvimolárním (vztaženo na II) množstvím kyanidu alkalického kovu v přítomnosti pyridinu, methylpyridinu, dimethylpyridinu, trimethylpyridinu, chinolinu, dimethylanilinu, acetonitrilu, dimethylsulfoxidu, benzonitrilu, dimethylformamidu nebo tetramethylmočoviny nebo

c) alespoň ekvimolárním (vztaheno na II) množstvím kyanidu alkalického kovu, HCN, $\text{Ni}(\text{CN})_2$ nebo tetramethylsilylkyanidem nebo aduktem HCN a ketonu nebo aduktem HCN a aldehydu v přítomnosti katalyzátoru $\text{M}_3[\text{Co}^+(\text{CN})_4]^{3-}$ nebo $\text{Pd}^0\text{-L}_n$ nebo výhodně $\text{Ni}^0\text{-L}_n$ nebo tříložkovou směsí obsahující NiL_2Ha_2 , přebytek L a redukční činidlo, kde M znamená alkalický kov, L znamená ligand a n znamená 2 až 4.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že komplexotvorné činidlo v reakci a) nebo b) je sloučenina obsahující dusík, dodávající elektrony.

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že komplexotvorné činidlo je pyridin, chinolin nebo izochinolin, který je nesubstituovaný nebo je mono- až trisubstituovaný $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, amino, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylamino nebo $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl})_2$ aminoskupinou.

5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že komplexotvorné činidlo je pyridin, který je nesubstituovaný nebo je mono- až trisubstituovaný methylem nebo je chinolin.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že komplexotvorné činidlo je pyridin nebo 3-methylpyridin.

7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce a) se provádí za použití CuCN.

8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce b) se provádí za použití kyanidu alkalického kovu.

9. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce c) se provádí za použití katalyzátoru vzorce $\text{Ni}^0\text{-L}_n$, kde L znamená trifenylfosfin a n znamená 2 až 4, nebo katalyzátoru vzorce $\text{Ni}^0\text{-L}_n$, kde L znamená 1,1'-bis(difenylfosfin)-1-(dimethylaminoethyl)ferocen.

10. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se katalyzátor v reakci c) připraví in situ.

11. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se reakce provede při teplotě 50 až 350 °C.

12. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce a) nebo b) se provede při teplotě 150 až 250 °C.

13. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce c) se provede při teplotě 30 až 150 °C.

14. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v reakci a) se použije alespoň ekvimolární množství komplexotvorného činidla, vztaheno na Cu nebo Fe, jako rozpouštědlo.

15. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije pyridin, který je nesubstituovaný nebo je mono- až trisubstituovaný methylem nebo chinolin.

16. Způsob podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije pyridin nebo 3-methylpyridin.