

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801056 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 801056

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D241/20

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date 02.04.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 02.04.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 07.10.1980

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

06.04.1979 US 27,630

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Eli Lilly and Company**, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Barnett, Charles Jackson**, Indianapolis, IN 46240, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • **Emmick, Thomas Lynn**, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • **Hoying, Richard Charles**, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä substituoitujen 2- aminopyratsiinien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av 2- aminopyraziner.

Eli Lilly and Company; 307 East McCarty Street, Indianapolis,
Indiana, Yhdysvallat

Menetelmä substituoitujen 2-aminopyratsiinien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 2-aminopyraziner

Tällä keksinnöllä varataan uusi menetelmä substituoitujen 2-aminopyratsiini-yhdisteiden valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia väliyhdisteinä valmistettaessa belgialaisessa patentissa n:o 833288 paljastettuja ja suojattavaksi vaadittuja hyönteisiä tuhoavia bentsoyylipyratsinyyliurea-yhdisteitä.

Eräaseen yleisistä pyratsiiniyhdisteiden syntesointimenetelmistä sisältyy pyratsiinihengassysteemin kokoaminen alifaattisista osista, ja oleellisena vaiheena useimmissa alifaattisista osista, ja oleellisena vaiheena useimmissa alifaattisista osista koestuvien pyratsiinien synteeseissä on hiili-typpi-sidosten muodostaminen. Käyttökelpoisia lähtöaineita voivat olla α, β -dikarbonyyli-yhdisteet, α -aminokarbonyyli-yhdisteet, α -aminonitriilit, ja α -halogeeniketonit.

Aikaisemmassa menetelmässä, Sharp ym., J.Chem.Soc. 932 (1951), selostavat α -aminonitriilien kondensointia oksi-iminometyyliketonien kanssa, jolloin saadaan 3,5-disubstituoituja-2-

aminopyratsiini-1-oksideja, joita lämmitetään sitten natrium-hydrosulfiitin kanssa oksidien pelkistämiseksi, jolloin saadaan 3,5-disubstituoituja 2-aminopyratsiineja. Tässä viitteessä mainitaan, että pääreaktion tehokkuus heikkenee korvattaessa alkyyli aryyli-ryhmillä.

Toisessa viitteessä Taylor ym., J.Am.Chem.Soc. 95, 6407-6412 (1973) selostavat 2-amino-3-karbamoyyli-5-substituoitujen pyratsiini-1-oksidien valmistusta kondensoimalla α -aminosyaanoasetamia oksii-imiinoketonin, esimerkiksi oksii-imiinoasetofenonin tai oksii-imiinoasetonin kanssa, jääetikkahappoliuoksessa.

Tuotteita on käytetty pteridiini-synteesissä.

Taylor ym., J.Am.Chem.Soc., 90, 2424 (1968), selostavat myös 2-amino-3-karbetoksi-5-metyylypyratsiini-1-oksidin valmistusta, joka tapahtuu kondensoimalla etyyli- α -aminosyaanoasetamia isonitrosoasetonin (oksi-imiinoasetonin) kanssa jääetikkahappossa. Tuotetta on käytetty myös pteridiinien synteesissä.

Edelleen eräessä muussa aikaisemmassa viitteessä, Lang ym., Tetrahedron Letters 3967-3970 (1974), paljastetaan aminopyratsiinien synteesi, jossa kondensoidaan maloninitriilin isonitrosojohdannaisen tosyalaattia, tai syaanietikkahappoesteriä, substituoitun enamiinin kanssa, minkä jälkeen seuraa kondensointituotteen reaktio ammoniakin kanssa, jolloin saadaan 2-amino-3,5,6-trisubstituoitua pyratsiinia. Lang ym. väittävät tuotteiden omaavan tuberkelibasillien kasvua ehkäiseviä ja virtsaneritystä lisääviä ominaisuuksia.

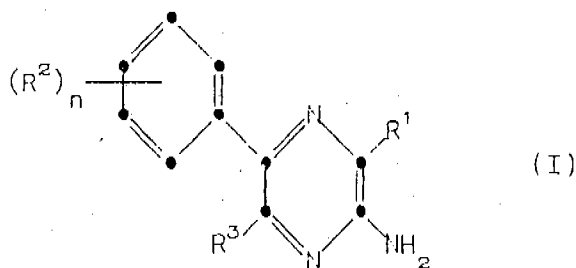
Niinikään aikaisemmassa menetelmässä, Masaki ym., Bull. Chem.Soc. Japan, 36, 922 (1963), paljastetaan α -halogeenioksiimien reaktio amiinien kanssa. Tällöin saatava tuote syklistetään pelkistämällä Raney-nikkeli-katalyyttiä käyttäen, jolloin saadaan piperatsinonia.

Aikaisempiin menetelmiin sisällytetään myös viitteet Masaki ym., J.Org.Chem. 29, 3165 (1964), ja Masaki ym., J.Org.Chem. 31, 4143 (1966), joissa kummassakin viitteessä paljastetaan suojatun α -aminohydroksaamihapon reaktio α -kloorioksiimin kanssa, minkä jälkeen seuraa oksii- ja O-bentsyyli-ryhmien poisto, ja käsittely ammoniakin kanssa, jolloin saadaan aspergilliinihappotyyppisiä yhdisteitä.

Muussa aikaisemmassa viitteessä, Masaki ym., Bull.Chem.Soc. Japan, 39, 2745 (1966) selostetaan, muun muassa, että 1-kloori-2-oksi-imino-3-butanonin reagoidessa aminoasetonitriilin kanssa saadaan N-(2-oksi-imino-3-oksobutyyli)aminoasetonitriilin ja N,N-bis(2-oksi-imino-3-oksobutyyli)-aminoasetonitriilin seosta. Nämä yhdisteet vahvistettiin vastaavaksi amidoksiimiksi ja bentsoyyli- tai vastaavasti p-nitrobentsoyyl johdannaisiksi. N-(2-oksi-imino-3-oksobutyyli)-aminoasetonitriilin renkaan sulkemista yritettiin käsittelemällä happojen kanssa tai muuttamalla nitrili iminoeetteriksi, mutta vastaavaa syklistä yhdistettä ei eristetty.

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää substituotujen 2-aminopyratsiinien valmistamiseksi antamalla α -kloori- tai α -bromioksiimin reagoida aminoasetonitriilin kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa, minkä jälkeen seuraa uusien hydroksi-imino-substituotujen amino-asetonitriili-väliyhdisteiden eristäminen ja niiden syklisointi hapolla.

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää 2-aminopyratsiinien valmistamiseksi, joiden kaava on:



jossa

R^1 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli;

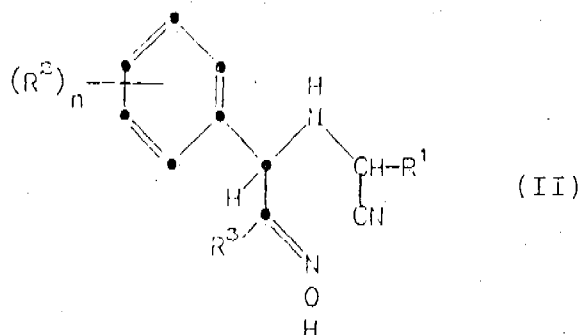
R^2 on vety, halogeeni, C_1 - C_3 -alkyyli, tai trifluorimetyyli;

n on 0, 1 tai 2, edellyttäen, että kun $n = 2$, ainoastaan yksi orto-asema voi olla substituoitu; ja

R^3 on C_1 - C_4 -alkyyli;

tunnettu siitä, että hydroksi-imino-substituoidun aminoaseto-

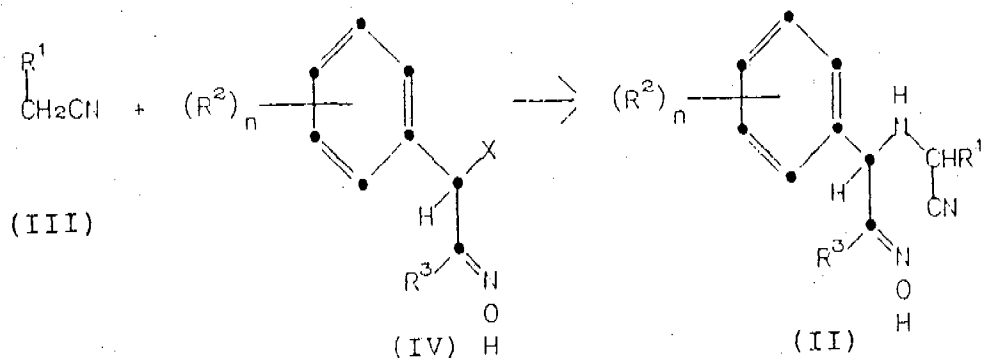
nitriilin, joka seuraavan kaavan (II) mukainen:



jossa R¹:llä, R²:lla, R³:lla ja n:llä on samat merkitykset, jotka on esitetty edellä; annetaan reagoida hapon kanssa, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat polyfosforihappo, noin 85-prosenttinen fosforihappo, ja fosforihapon ja fosforipentoksidin seos.

Edellä olevan kaavan (II) mukaisille hydroksi-imino-substituoiduille aminoasetonitriileille on vaadittu patenttisuojaa vireillä olevassa patenttihakemuksessa n:o 801057 jätetty samana päivänä kuin tämä patenttihakemus.

Kaavan (II) mukaisia hydroksi-imino-substituoituja aminoasetonitriilejä valmistetaan antamalla aminoasetonitriilin (III) reagoida α-kloori- tai α-bromioksiimin (IV) kanssa seuraavan reaktiokaavan mukaisesti:



jossa R¹:llä, R²:lla, R³:lla ja n:llä on samat merkitykset kuin

edellä on esitetty, ja X on kloori tai bromi.

Edellä olevissa kaavoissa C_1 - C_3 -alkyyli vastaa metyyliä, etyyliä, n-propyyliä tai isopropyyliä.

Niinikään edellä olevissa kaavoissa C_1 - C_4 -alkyyli vastaa metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyliä, sek-butyliä, t-butyliä tai isobutyliä.

Halogeeni vastaa bromia, klooria, fluoria tai jodia.

Tämän keksinnön uusi menetelmä suoritetaan vaiheittain.

Kaavan (II) mukaisten hydroksi-imino-substituoitujen aminoasetonitriilien valmistamiseksi, josta vaiheesta seuraavassa käytetään nimitystä vaihe (A), α -kloori- tai α -bromioksiimin annetaan reagoida aminoasetonitriilin kanssa sopivassa liuottimessa happoa sitovan aineen läsnäollessa, joka aine neutraloi reaktion aikana muodostuneen halogeenivedyn. Tässä reaktiossa käytetään ensisijaisesti α -kloorioksiimi-yhdisteitä koska niiden valmistuksessa käytettävää nitrosyylikloridia on helppo saada. Sen vuoksi tässä patenttiselityksessä esitettyjen selostusten kuvaamiseksi käytetään ainoastaan α -kloorioksiimeja. α -bromioksiimien odotetaan kuitenkin reagoivan samalla tavalla kuin α -kloorioksiimit hydroksi-imino-substituoitujen aminoasetonitriili-yhdisteiden valmistuksen yhteydessä. Sopivia liuottimia ovat liuottimet, jotka ovat neutraaleja reaktiossa käytettävien reagenssien ja suori-tusolosuhteiden suhteen, ja niitä ovat kloroformi, metyleenikloridi, tetrahydrofuraani, bentseeni ja klooribentseeni. Edullisin liuotin valitaan ryhmästä, jonka muodostavat kloroformi ja metyleenikloridi. Sopivia happoa sitovia aineita ovat emäksisempiä kuin aminoasetonitriili. Sellaisia emäksiä ovat tertiääriset amiiniemäkset kuten trietyyliamiini, trimetyyliamiini, tributyyliamiini ja N-metyylimorfoliini, trietyyliamiinin ollessa sopivin aine.

Täten aminoasetonitriili suspendoidaan joko vapaana emäksenä, tai happoadditiosuolana, esim. hydrokloridi-additiosuolana, tai vastaavana happoadditiosuolana liuottimeen, joka on valittu edellä luetelluista liuottimista. Kun aminoasetonitriiliä käytetään happoadditiosuolanaan, suspensioon lisätään kaksi moolia happoa sitovaa ainetta. Yksi mooli happoa sitovaa ainetta tarvitaan vapaan aminoasetonitriiliemäksen valmistamiseen, ja toinen

mooli happoa sitovaa ainetta käytetään halogeenivedyn neutraloimiseen, jota muodostuu aminoasetonitriilin ja α -kloorioksiimin välisessä reaktiossa. Seokseen, jossa on vapaata aminoasetonitriiliemästä, liuotinta ja happoa sitovaa ainetta ja joka seos on jäädytetty noin välillä -5° - noin 25°C olevaan lämpötilaan, lisätään sekoittaen liuos, jossa on α -kloorioksiimia samassa liuottimessa, sellaisella nopeudella, että seoksen lämpötilan pitäminen rajoissa noin -5° - noin 25°C on mahdollista. Lisäyksen päätyttyä reaktioseoksen annetaan lämmitä jatkuvasti sekoittaen huoneen lämpötilaan noin tunnin kuluessa.

Vaiheen (A) tuotetta, hydroksi-imino-substituoitua aminoasetonitriiliä, voidaan käsitellä monilla eri tavoilla sen valmistamiseksi halutulla hapolla suoritettavaa syklistointia varten.

Täten vaiheen (A) tuote voidaan eristää poistamalla liuotin vakuumissa, ja raakatuote, hydroksi-imino-substituoitu aminoasetonitriili, voidaan käyttää sellaisenaan syklistointireaktiossa.

Vaihtoehtoisesti liuottimen poistamisen jälkeen jällelle jäänyt vaiheen (A) raakatuote voidaan kiteyttää sopivasta liuotimesta, esimerkiksi heksaanin ja klooratun hiilivedyn seoksesta. Kiteistä tuotetta käytetään sitten syklistointireaktiossa.

Edelleen eräässä toisessa menetelmässä vaiheen (A) raakatuote voidaan eristää erilaisista epäpuhtauksistaan valmistamalla kiteinen suola, esimerkiksi hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin p-tolueenisulfonaattisuola.

Ensisijaista hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin eristämismenetelmää on selostettu seuraavassa vaiheena (B), ja vaihe (B) suoritetaan seuraavalla tavalla.

Reaktioseos (vaiheesta (A) saatu) pestään peräkkäin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros eristetään ja kuivataan sopivalla kuivausaineella, tai suodatetaan kuivausaineen muodostaman suodatinpatjan läpi.

Raa'an hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin kuivattu liuos konsentroidaan liuotinta haihduttamalla noin puoleen tilavuudestaan. Konsentroituu liuokseen lisätään sekoittaen sellainen määrä hiilivetyä, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat heksaani, pentaani, heptaani ja sykloheksaani, että tilavuus saadaan palautetuksi alkuperäiseksi. Seosta sekoitetaan

suunnilleen huoneen lämpötilassa, jonka työvaiheen aikana tuote kiteytyy, ja se suodatetaan erilleen. Tätä eroitusmenetelmää käyttäen hydroksi-imino-substituoitu aminoasetonitriili saadaan huomattavan puhtaana ei-toivotuista epäpuhtauksista, joita voi kulkeutua mukana α -kloorioksiimin valmistusvaiheista, ja saadaan tuotetta, joka soveltuu erityisen hyvin syklisoitavaksi sopivalla hapolla tässä uudessa substituoitujen 2-aminopyratsiini-yhdisteiden valmistusmenetelmässä.

α -kloorioksiimin valmistus voidaan yhdistää edellä selostetun 2-aminopyratsiinin uuden valmistusmenetelmän vaiheeseen (A). Näin menetellen nitrosyylikloridin ja substituoidun styreenin välinen reaktio halogeenivedyn läsnäollessa α -kloorioksiimin saamiseksi suoritetaan samassa liuottimessa, jota käytetään myöhemmin tapahtuvan hydroksi-iminosubstituoidun aminoasetonitriilin valmistuksessa, so. kloroformissa, metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, bentseenissä tai klooribentseenissä. Reaktiotuoteseosta käsitellään edelleen huuhtomalla ylimääräinen nitrosyylikloridi ja kloorivety reaktioseoksesta typellä, minkä jälkeen α -kloorioksiimia sisältävä liuos pestään vedellä. Pestyä α -kloorioksiimiliuosta käytetään sitten suoraan aminoasetonitriilin kanssa tapahtuvassa reaktiossa hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin valmistamiseksi.

Huomattakoon, että jos α -kloorioksiimin fenyyli-ryhmässä on orto-asemassa halogeeni tai C_1 - C_3 -alkyyli (R^2 = halogeeni tai C_1 - C_3 -alkyyli), myöhemmin saatavan kaavan (II), yllä, mukaisen hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin saanto voi olla steerisistä tekijöistä johtuen huomattavasti pienempi.

Tämän uuden substituoitujen 2-aminopyratsiinin valmistusmenetelmän vaiheessa (C) tuote, joka on eristetty vaiheessa (B), kaavan II mukainen hydroksi-imino-substituoitu aminoasetonitriili, lisätään hitaasti, sekoittaen, osaan, jossa on sopivaa happoa, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat polyfosforihappo, noin 85-prosenttinen fosforihappo, ja fosforihapon ja fosforipentoksidin seos. Lisäys voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa, tai, mikäli halutaan, syklisointireaktiossa käytettäväksi valittua happoa voidaan lämmittää jonkin verran mikäli näyttää siltä, että sellainen lämmittäminen helpottaa reagenssien sekoittamista.

Ensisijainen hydroksi-imino-substituoitujen aminoasetonitriilien syklisoitumisen aiheuttava happo on fosforipitoinen happo. Uudessa syklisointivaiheessa käytettävä fosforipitoinen happo valitaan happojen ryhmästä, jonka muodostavat polyfosforihappo (tai PPA), jota on saatavana teknillisenä tuotteena (tunnettu myös 115-prosenttisena fosforihappona), noin 85-prosenttinen fosforihappo, ja fosforihapon ja fosforipentoksidin seos.

Kuten alan asiantuntijat hyvin tietävät, teknillisenä saatava polyfosforihappo sisältää fosforipentoksidia polymeroituneessa muodossa. Polyfosforihappoa on käsitelty artikkelissa F.Uhlig ja H.R.Snyder, "Polyphosphoric Acid As A Reagent in Organic Chemistry", *Advances In Organic Chemistry* Vol. I, sivulla 35 (Interscience Publishers, New York, 1960). Myös tarpeen vaatiessa valmistettava fosforipentoksidin ja ortofosforihapon seos, joka seos sisältää fosforipentoksidia ja ortofosforihappoa samassa suhteessa kuin teknillisenä saatavassa polyfosforihapossa, soveltuu käytettäväksi syklisointireaktiossa, ja toimii tyydyttävästi aiheuttaen suunnilleen halutunlaisen syklisoitumisen. On toivottavaa, että sellainen seos sisältää fosforipentoksidia ainakin sellaisen määrän, joka riittää reagoimaan täydellisesti syklisoitumisreaktiossa muodostuneen koko vesimäärän kanssa. Uudessa syklisointivaiheessa käytettävä sopivin happo on teknillisenä saatava polyfosforihappo, ensisijaisuuden perustuessa hapon mukavaan saatavuuteen.

Syklisoitumisreaktiota tapahtuu jossakin määrin olosuhteissa, joissa käytetään vahvaa happoa kuten suolahappoa, rikkihappoa tai p-tolueenisulfonihappoa liuottimessa, tai käytettäessä syklisointiaineena metaanisulfonihapon ja fosforipentoksidin seosta, mutta saannot ovat heikkoja.

Aika, joka kuluu syklisoitumisreaktion tapahtumiseen pääasiallisesti täydellisesti, riippuu lämpötilasta. Täten reaktioseoksen lämmittäminen korkeammassa lämpötilassa saa syklisoitumisen tapahtumaan nopeammin, mutta pidemmät lämmitysajat eivät lisää saantoa. Lämmittäminen noin 50°C:n yläpuolelle on suotava koska lämmittäminen tekee polyfosforihapon helpommin sekoitettavaksi ja mahdollistaa hydroksi-iminosubstituoidun aminoasetonitriilin sekoittamisen perusteellisemmin ja täydellisemmin polyfosforihapon kanssa. Suositeltava aika-alue on välillä noin 1/2 - noin 4 tuntia.

Lisäystä suoritettaessa hydroksi-imino-substituoitu aminoasetonitriili lisätään annoksittain, sekoitusta käyttäen, polyfosforihapon (PPA) joukkoon huoneen lämpötilassa, tai hiukan sen yläpuolella olevassa lämpötilassa, sellaisin aikaväleihin, että tapahtuva eksoterminen reaktio pääsee asettumaan. Vaikkakaan ei ole nimenomaan välttämätöntä, esilämmitys lämmittää PPA:ta riittävästi mahdollistaen hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin ja PPA:n tehokkaan sekoittamisen ja sekoittumisen. Eksotermisen reaktion kontrollointia voidaan edistää lisäämällä hydroksi-imino-substituoitua aminoasetonitriiliä annoksittain ja myös esilämmittämällä PPA noin 80-85°C:n lämpötilaan. Hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin lisääminen annoksittain esilämmitetyn PPA:n joukkoon sallii syklistoisumisreaktion tapahtuvan sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila on helposti pidettävissä välillä noin 80-85°C, reaktion tuottamasta lämmöstä johtuen.

Syklisointireaktiossa tarvittavan PPA:n määrä riippuu reaktiossa käytettävän hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin määrästä. Tämä suhde voidaan ilmaista suhteena PPA:n hydroksi-imino-substituoitu aminoasetonitriili, jota painosuhdetta voidaan vaihdella lähinnä välillä noin 5:1 - noin 15:1, sopivan painosuhteen ollessa välillä noin 5:1 - noin 10:1. Vaikkakin suuremman PPA-määrän käyttö reaktiossa helpottaa sekoittamista, eikä vaikuta reaktiomekanismiin tai halutun tuotteen saantoon, se vaikeuttaa reaktiotuotteen jatkokäsittelyä koska jatkokäsittelyn yhteydessä on neutraloitava enemmän PPA:ta. Reaktioseoksen viskositeetti on kääntäen verrannollinen lämpötilaan ja hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin konsentraatioon PPA:ssa, ja suhteen valinta suoritetaan, käytännössä, ottamalla huomioon reaktiolaitteiston kyky vatkata ja sekoittaa viskoosisia seoksia.

Kun kaikki hydroksi-imino-substituoitu aminoasetonitriili on lisätty, seoksen lämmittämistä ja sekoittamista jatketaan sellaisessa lämpötilassa ja niin pitkän ajan, että ne riittävät syklistoisumisreaktion suorittamiseksi oleellisesti suunnilleen täydellisesti siten, että muodostuu substituoitua 2-aminopyratsiinia. Täten lisäyksen päätyttyä lämmittämistä ja sekoittamista jatketaan noin 1/1 - noin 2 tuntia, sopivan ajan ollessa noin 1

tunti sopivassa reaktiolämpötilassa. Reaktiolämpötila voi vaihdella jonkin verran, sopivan vaihtelualueen ollessa noin 50° - noin 140°C , lähinnä noin 80° - noin 120°C , optimaalisesti noin 80° - noin 95°C .

Reaktioseosta jatkokäsittelään tavallisesti kaatamalla se veteen, joka on lähinnä tehty lievästi emäksiseksi, esimerkiksi ammoniakilla, sekoittamalla vettä jatkuvasti reaktioseoksen lisäämisen ajan. Vaihtoehtoisesti vettä voidaan kaataa varovaisesti reaktioastiaan sekoittaen ja jäähdyttäen. Näin saadun vesiseoksen pH säädetään arvoon noin 8-9 lisäämällä seokseen emästä. Tähän tarkoitukseen sopivia emäksiä ovat ammoniumhydroksidi, kaliumhydroksidi ja natriumhydroksidi. Sitten emäksistä vesiseosta sekoitetaan jonkin aikaa ja suodatetaan halutun substituoidun 2-aminopyratsiinin eristämiseksi kiinteänä aineena. Laboratoriossa noin 4-tuntinen sekoitusaika ennen suodattamista on riittävän pitkä aika hyvien tulosten saamiseksi. Seoksen suurella fosfaattisuolakonsentraatiolla näyttää olevan suolan liuoksesta irtautumista edistävä vaikutus, ja se edistää halutun tuotteen saostumista seoksesta.

Vaikkakin substituoidun 2-aminopyratsiinin eristämistä suodattamalla emäksisestä vesiseoksesta on selostettu edellä, haluttu tuote voidaan eristää myös muilla alan asiantuntijain tuntemilla menetelmillä, kuten uuttamalla liuottimella. Erikoisolosuhteet tuotteen eristämiseksi suodattamalla tai liuottimella uuttamalla määräytyvät käytännössä kunkin substituoidun 2-aminopyratsiinin fysikaalisten ominaisuuksien perusteella.

Hydroksi-imino-substituoitujen aminoasetonitriilien valmistuksessa lähtöaineina käytettävien α -kloorioksiimien valmistus on alalla tunnettua, ja sitä voidaan selostaa seuraavasti. Styreenijohdannainen, esimerkiksi β -metyylistyreeni, liuotetaan neutraaliin liuottimeen kuten metyleenikloridiin tai kloroformiin, liuos jäähdytetään noin $0 - -5^{\circ}\text{C}$:n lämpötilaan, ja liuos kyllästetään kuivalla kloorivedyllä. Sen jälkeen kuivan kloorivedyn johtamista jatketaan lisättäessä liuokseen nitrosyylikloridia. Sekä sekoittamista että kuivan kloorivedyn johtamista jatketaan annettaessa reaktioseoksen lämmetä huoneen lämpötilaan noin 1/2 tunnin aikana. Sitten reaktioseosta huuhdellaan typellä noin 1/2 tunnin

ajan ylimääräisen kloorivedyn ja nitrosyylikloridin poistamiseksi. Reaktioseos pestään peräkkäin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, ja kuivataan sopivalla kuivausaineella, esimerkiksi kuivalla natriumsulfaatilla. Kuivausaine suodatetaan pois ja suodos konsentroidaan vakuuissa, jolloin saadaan öljyä, joka on raakaa α -kloorioksiimia. Koska α -kloorioksiimit ovat termisesti pysymättömiä, jatkokäsittelyn aikana on vältettävä liiallista lämmittämistä. Öljy liuotetaan heksaaniin, ja muodostuva kiteinen tuote suodatetaan erilleen. Tässä esimerkissä tuote identifioidaan 1-kloori-1-fenyyli-2-propanoni-oksiimiksi, jonka sulamispiste on noin 90-92°C. Muita tässä käytettäviä α -kloorioksiimeja valmistetaan samalla yleisellä menetelmällä. Samaa yleistä menetelmää, mutta käyttämällä nitrosyylibromidia ja bromivetyä, voidaan ilmeisesti soveltaa vastaavien α -bromioksiimien valmistamiseen.

On myös mahdollista lähteä sopivasti substituoidusta styreenistä ja jatkaa käsittelyä hydroksi-imino-substituoiduksi aminoasetonitriiliksi eristämättä tai kiteyttämättä α -kloorioksiimiväliyhdistettä. Täten α -kloorioksiimin valmistus suoritetaan aikaisemmin selostetulla tavalla käyttämällä hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin valmistamiseen valittua liuotinta. Kun α -kloorioksiimin saamiseksi suoritettu substituoidun styreenin ja nitrosyylikloridin välinen reaktio on päättynyt, raakaa α -kloorioksiimia sisältävä liuos pestään vedellä ja raakaa α -kloorioksiimia sisältävä orgaaninen kerros käytetään sellaisenaan ja lisätään seokseen, jossa on aminoasetonitriiliä (joko vapaana emäksenä tai happoadditiosuolana, esim. hydrokloridisuolana), happoa sitovaa ainetta, ja liuotinta, liuottimen ollessa samaa, jota käytettiin α -kloorioksiimin valmistuksessa. Reaktion annetaan jatkua niin riittävän pitkän ajan, että hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin muodostuminen saadaan tapahtumaan pääasiallisesti suunnilleen täydellisesti. Tuote eristetään samalla tavalla kuin aikaisemmin on selostettu.

Kolmea yhdistettä lukuun ottamatta α -kloorioksiimien valmistamiseen tässä käytetyt styreeniyhdisteet ovat tunnettuja ja niiden valmistustapoja on esitetty aikaisemmin. Yhdisteitä, joita ei ole aikaisemmin tunnettu, syntesoidaan noudattamalla hyvin

tunnettuja julkaistuja menetelmiä. Täten 2-bromibentsaldehydin annetaan reagoida Grignard-reagenssin, etyyylimagnesiumbromidin kanssa kuivassa eetterissä, jolloin saadaan 1-(2-bromifenyyli)-propanolia. Tästä propanolijohdannaisesta poistetaan sitten vettä kiehuttamalla sitä tolueenissa p-tolueenisulfonihappokatalyytin läsnäollessa, jolloin saadaan haluttua 1-bromi-2-(1-propenyyli)bentseeniä. Toista aikaisemmin tuntematonta substituoitua styreeniä, nimittäin 1,2-dikloori-4-(1-propenyyli)bentseeniä valmistetaan samalla yleisellä menetelmällä 3,4-diklooribentsaldehydistä ja etyyylimagnesiumbromidista, minkä jälkeen seuraa substituoitun propanoli-väliyhdisteen dehydratointi.

Kolmas aikaisemmin tuntematon styreeni-yhdiste on 1-etyyli-4-(1-propenyyli)bentseeni, ja sitäkin valmistetaan kirjallisuudessa esiintyvien menetelmin. Täten kondensoitaessa etyylibentseeniä propionyylikloridin kanssa aluminiumkloridin läsnäollessa Friedel-Crafts-reaktion mukaisesti, saadaan tunnettua 4-etyylipropiofonia. Tämä ketoni pelkistyy helposti natriumboorihydridiä käytettäessä, jolloin saadaan 1-(4-etyylifenyyli)propanolia, joka dehydratoidaan lämmittämällä kaliumvetysulfaatin kanssa, jolloin saadaan haluttua 1-etyyli-4-(1-propenyyli)bentseeniä.

Seuraavassa ovat selostukset kolmen uuden substituoitun styreenin, ja useiden α -kloorioksiimi-väliyhdisteiden valmistuksesta, joita voidaan käyttää tämän keksinnön uudessa menetelmässä.

Valmistus 1

1-bromi-2-(1-propenyyli)bentseeni

Tätä yhdistettä valmistettiin vaiheittain

Vaihe 1

Liuos, jossa oli 34,46 g (0,186 moolia) 2-bromibentsaldehydiä 93 ml:ssa kuivaa etyyli-eetteriä, lisättiin 15 minuutin kuluessa seokseen, jossa oli 75,6 ml 2,71-molaarista etyyylimagnesiumbromidin liuosta 186 ml:ssa kuivaa eetteriä, jota pidettiin noin 15°C:n lämpötilassa. Reaktioseoksen annettiin olla paikollaan yön ajan huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen sitä jäähdytettiin lisättäessä 32 ml 25-prosenttista ammoniumkloridin vesiliuosta. Eetteri dekantoitui kiinteän jäännöksen päältä, joka jään-

nös pestiin eetterillä ja pesunesteet lisättiin alkuperäiseen eetterikerrokseen. Yhdistetyt eetterikerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Kuivausaine suodatettiin pois ja eetteriliuos konsentroitiin, jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä, jonka paino oli 32,21 g. Öljy identifioitiin NMR-spektrin perusteella 1-(2-bromifenyyli)-propanoliksi.

Vaihe 2

Seosta, jossa oli 25 g (0,116 moolia) 1-(2-bromifenyyli)-propanolia (valmistettu vaiheessa 1), 80 ml tolueenia ja 1,0 g p-tolueenisulfonihappoa, kiehutettiin Dean-Stark-vedenerottimen alla noin 4 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, sekoitettiin noin 15 minuuttia 20 ml:n kanssa 5-norm. natriumhydroksidin vesiliuosta, ja vesikerros erotettiin ja heitettiin pois. Orgaaninen kerros pestiin 3:lla vesierällä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Kuivausaine suodatettiin erilleen ja suodos konsentroitiin, jolloin saatiin 20,65 g raakatuotetta. 19,5 gramman painoinen erä tislattiin, jolloin saatiin tuotetta, jonka kiehumispiste oli noin 82-85°C/3-4 mm, ja se identifioitiin NMR-spektrin perusteella 1-bromi-2-(1-propenylyli)-bentseeniksi. Noudattamalla samaa yleismenetelmää ja käyttämällä sopivia lähtöaineita valmistettiin ja identifioitiin seuraava yhdiste.

Valmistus 2

1,2-dikloori-4-(1-propenylyli)bentseeni

Vaihe 1

1-(3,4-dikloorifenyyli)propanolia, tummankeltaisena nesteenä, saatiin 40,02 grammaa 36,0 grammasta (0,20 moolia) 3,4-diklooribentsaldehydiä ja 77,6 ml:sta 2,71-molaarista etyyli-magnesiumbromidiliuosta.

Vaihe 2

1,2-dikloori-4-(1-propenylyli)bentseeniä, tummanmeripihkanväristä nestettä, saatiin 29,61 grammaa 40,02 grammasta (0,195 moolia) 1-(3,4-dikloorifenyyli)propanolia, 100 ml:sta tolueenia ja 1,0 grammasta p-tolueenisulfonihappoa. Identifioitiin NMR-spektrin perusteella.

Valmistus 3

1-etyyli-4-(1-propenylyli)bentseeni

Tätä yhdistettä valmistettiin vaiheittain.

Vaihe 1

Liukseen, jossa oli 19 g (0,117 moolia) 4-etyylipropiofenonia /valmistettu Kindler'in ja Li'n menetelmällä, Ber. 74, 321 (1941)/ 30 ml:ssa etanolia, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 1,76 g natriumhydroksidia ja 1,4 g natriumboorihydridiä 17,6 ml:ssa vettä. Lisäyksen jatkuessa tapahtui eksoterminen reaktio ja lämpötila kohosi noin 35°C:seen, ja sitten, lisäyksen jatkuessa, noin 75°C:seen, minkä jälkeen reaktiolämpötila putosi suunnilleen huoneen lämpötilaan. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa noin tunnin ajan. Sitten sitä sekoitettiin ja lämmitettiin noin 70-75°C:ssa noin kaksi tuntia, minkä jälkeen lämmittämistä ja sekoittamista jatkettiin tässä lämpötilassa yön ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä. Lisättiin liuos, jossa oli 0,6 g natriumhydroksidia ja 0,47 g natriumboorihydridiä 6 ml:ssa vettä, ja reaktioseosta lämmitettiin ja sekoitettiin uudelleen yön ajan noin 70-75°C:ssa.

Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä, ja orgaaninen ke,ros erötettiin. Vesikerros uutettiin kolmella eetterierällä, minkä jälkeen vesikerros heitettiin pois. Eetteriuutteen yhdistettiin alkuperäisen orgaanisen kerroksen kanssa, ja pestiin peräkkäin vedellä, natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, ja sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla.

Kuivausaine suodatettiin pois, liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, ja jällelle jäänyt öljy tislattiin, jolloin saatiin tuotetta, jonka kiehumispiste oli noin 173-176°C/100 mm. Tuote identifioitiin NMR-spektrin perusteella 1-(4-etyylifenyyli)propanoliksi.

Vaihe 2

50 ml:n kolmikaulaiseen pyöreäpohjaiseen pulloon, joka oli varustettu painetta tasaamattomalla lisäyssuppilolla, vaipalla varustetulla, muunneltavalla tisleen poistopääkappaleella, ja magneettisella sekoittimella, pantiin 15 g (0,11 moolia) kiteistä kaliumvetysulfaattia. Pullon paine alennettiin noin 90 mm:iin ja, sekoitettaessa kaliumvetysulfaattia magneettisella sekoittajalla, pullo ja sisältö lämmitettiin öljyhauteessa noin 220-230°C:n lämpötilaan, ja pullossa olevan kaliumvetysulfaatin joukkoon lisättiin tiputtamalla 60 g (0,365 moolia) 1-(4-etyylifenyyli)-propa-

nolia. Lisäyksen aikana pullossa olevasta reaktioseoksesta tislautui pois jonkin verran ainetta, jonka kiehumispiste oli noin 125-135°C/90 mm. Lisäyksen päätyttyä tislausta jatkettiin 90 mm:n alipaineessa kunnes tislautuminen lakkasi. Paine alennettiin sitten 50 mm:iin ja tislausta jatkettiin tuossa paineessa kunnes tislautuminen lakkasi uudelleen. Tisleen joukkoon lisättiin eetteriä, vesikerros erotettiin ja heitettiin pois, ja eetterikerros kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Kuivausaine suodatettiin pois ja eetteri poistettiin vakuumissa, jolloin jällelle jäi 48,3 g kirkasta öljyä. Öljy identifioitiin NMR-spektrin avulla 1-etyyli-4-(1-propenyli)bentseeniksi.

Valmistus 4

1-kloori-1-fenyyli-2-propanonioksiimi

Liuosta, jossa oli 34,65 g (0,294 moolia) β -metyylistyreeniä 300 ml:ssa kloroformia sekoitettiin ja jäähdytettiin noin 0 - -3°C:seen, ja säilyttämällä tämä lämpötila liuos kyllästettiin kuivalla kloorivedyllä. Liuokseen lisättiin 20,2 g (0,307 moolia) nitrosyylikloridia johtamalla siihen samanaikaisesti kuivaa kloorivetyä niin riittävästi, että reaktiopullon kaasunpäästöaukosta tullut kaasu antoi happamen reaktion. Nitrosyylikloridin lisäys kesti noin 50 minuuttia. Reaktioseosta sekoitettiin ja sen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan noin 30 minuutin kuluessa johtamalla siihen jatkuvasti kuivaa kloorivetyä noin 60 ml minuuttia kohden. Tuon ajan kuluttua ylimääräiset kaasut huuhdeltiin systeemistä käyttämällä kuivaa typpeä, jota huuhtelua jatkettiin noin 30 minuutin ajan. Reaktioseos pestiin kahdesti 150 ml:n vesierällä, minkä jälkeen seurasi pesu natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaanista kerrosta kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla noin 10 minuutin ajan ja kuivausaine suodatettiin pois. Suodos konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin öljyä, jota sekoitettiin lisättäessä 50 ml heksaania. Sekoitettaessa seosta huoneen lämpötilassa noin 30 minuuttia muodostui nopeasti kiteitä. Oltuaan paikoillaan jääkaapissa viikonlopun ajan, kylmää seosta sekoitettiin uudelleen noin 15 minuuttia, suodatettiin, ja suodattimella ollut kiinteä aine pestiin 50 ml:lla kylmää heksaania. Saatiin 38,12 g (saanto 70,7 %) tuotetta, jonka sulamispiste oli noin 90-92°C, ja se identifioitiin 1-kloori-

ri-1-fenyyli-2-propanonioksiimiksi. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_9H_{10}ClNO$:

	Teoreettinen	Saatu
C	58,87	59,03
H	5,49	5,20
N	7,63	7,69
Cl	19,31	19,30

Noudattamalla valmistuksen 4 yleistä menetelmää muita -kloorioksiimeja valmistettiin ja identifioitiin seuraavasti.

Valmistus 5

1-(2-bromifenyyli)-1-kloori-2-propanonioksiimia, öljynä, saatiin 8,97 grammaa 8,2 grammasta (0,042 moolia) 1-bromi-2-(1-propenyyli)bentseeniä ja 3,0 grammasta (0,046 moolia) nitrosyylikloridia. Bentseeni/heksaani-seoksesta uudelleen kiteytetyn analyttisen näytteen sulamispiste oli noin 121-122,5°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_9H_9BrClNO$:

	Teoreettinen	Saatu
C	41,18	40,97
H	3,46	3,23
Br	30,44	30,63
Cl	13,50	13,26
N	5,34	5,37

Valmistus 6

1-(3-bromifenyyli)-1-kloori-2-propanonioksiimia, öljynä, saatiin 16,47 grammaa 12,5 grammasta (0,066 moolia) nitrosyylikloridia. Tuote identifioitiin NMR-spektrinsä perusteella.

Valmistus 7

1-(4-bromifenyyli)-1-kloori-2-propanonioksiimia, jonka sulamispiste oli noin 99-100°C, saatiin 157,7 grammaa 232,6 grammasta (puhtaus 86 %) (1,01 moolia) 1-bromi-4-(1-propenyyli)bentseeniä ja 66,5 grammasta (1,01 moolia) nitrosyylikloridia.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_9H_9BrClNO$:

	Teoreettinen	Saatu
C	41,18	41,01
H	3,46	3,43
Br	30,44	30,56
Cl	12,50	13,65
N	5,34	5,20

Valmistus 8

1-(4-bromifenyyli)-1-kloori-2-butanonioksiimia, saatiin 5,27 grammaa 12,5 grammasta (0,059 moolia) 1-bromi-4-(1-bute-nyyli)bentseeniä ja 3,88 grammasta (0,059 moolia) nitrosyylikloridia. Analyttisen näytteen sulamispiste oli noin 98-99°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{10}H_{11}BrClNO$:

	Teoreettinen	Saatu
C	43,43 ü	43,63
H	4,01	3,97
Br	28,89	28,77
Cl	12,82	12,76
N	5,06	4,98

Valmistus 9

1-(2,4-dimetyylifenyyli)-1-kloori-2-propanonioksiimia, jonka sulamispiste oli noin 104-106°C, saatiin 4,79 grammaa 6,0 grammasta (0,04 moolia) 2,4-dimetyyli-1-propenyylibentseeniä ja 2,06 grammasta (0,045 moolia) nitrosyylikloridia. Identifioitiin NMR-spektrin perusteella.

Valmistus 10

1-kloori-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-propanonioksiimia, vihreänä öljynä, saatiin 18,87 grammaa 15 grammasta (0,0806 moolia) 1-trifluorimetyyli-3-(1-propenyli)bentseeniä ja 9,24 grammasta (0,14 moolia) nitrosyylikloridia. Identifioitiin NMR-spektrin perusteella.

Valmistus 11

1-kloori-1-(4-kloorifenyyli)-2-propanonioksiimia, jonka sulamispiste oli noin 80-81°C, saatiin 9,09 grammaa 15,25 grammasta (0,1 moolia) 1-kloori-4-(1-propenyli)bentseeniä ja 6,88 grammasta (0,10 moolia) nitrosyylikloridia. Identifioitiin IR- ja NMR-spektrien perusteella.

Valmistus 12

1-(3,4-dikloorifenyyli)-1-kloori-2-propanonioksiimia, öljynä, saatiin 21,1 grammaa 18,7 grammasta (0,10 moolia) 1,2-dikloori-4-(1-propenyli)bentseeniä ja 6,88 grammasta (0,10 moolia) nitrosyylikloridia. Tuote identifioitiin NMR-spektrinsä perusteella.

Valmistus 15

1-(4-etyylifenyyli)-1-kloori-2-propanonioksiimia, jonka sulamispiste oli noin 39-40°C, saatiin 21 grammaa 22 grammasta (0,15 moolia) 1-etyyli-4-(1-propenyyli)bentseeniä ja 9,9 grammasta (0,15 moolia) nitrosyylikloridia. Tuote identifioitiin NMR-spektrinsä perusteella.

Seuraava valmistus kuvaa hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin synteesiä lähdettäessä substituoidusta styreenistä ja jatkamalla muodostuneen -kloorioksiimin kautta, eristämättä ja puhdistamatta tuota -kloorioksiimi-väliyhdistettä, pitämällä mainittu oksiimi liuoksessa ja lisäämällä liuos seokseen, jossa on aminoasetonitriiliä (tai aminoasetonitriili-happoadditiosuolaa), happoa sitovaa ainetta, ja sopivaa liuotinta, joita kaikkia on selostettu edellä.

Valmistus 14

1-(4-bromifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyliamino-asetonitriili

Liuos, jossa oli 27,7 kg 1-bromi-4-(1-propenyyli)bentseeniä (puhtaus 90 %) 110 l:ssa metyleenikloridia, jäähdytettiin noin 0°C:seen ja kyllästettiin kloorivedyllä. Seokseen johdettiin kuplina nitrosyylikloridia (8,74 kg) sellaisella nopeudella, että lämpötila saatiin pysymään noin 10°C:n alapuolella. Kloorivedyn lisäämistä jatkettiin samanaikaisesti nitrosyylikloridin lisäämisen kanssa sellaisella nopeudella, että seos saatiin pidettyä kloorivedyn kyllästämänä. Kun nitrosyylikloridin lisäys oli päättynyt, seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia kloorivedyn kyllästämänä, minkä jälkeen huuhdeltiin typellä ylimääräisen nitrosyylikloridin ja kloorivedyn poistamiseksi. Seos pestiin kolmella 60 litran vesierällä, ja kerrokset erotettiin. Metyleenikloridikerros, joka sisälsi -kloorioksiimi-tuotteen, tiputettiin hitaasti toiseen reaktioastiaan, jossa oli seoksena 11,6 kg aminoasetonitriili-hydrokloridia, 25,2 kg trietyyliamiinia ja 120 l metyleenikloridia jäähdytettynä noin 10°C:seen, siten, että reaktiolämpötila saatiin pysymään 20°C:n alapuolella. Seoksen annettiin lämmetä noin 25°C:seen noin 2 tunnin kuluessa, minkä jälkeen pestiin kolmella 60 litran vesierällä. Metyleenikloridikerros konsentroidtiin varovaisesti vakuumissa noin 100 litran tila-

vuiseksi. Liuoksen lämpötila säädettiin noin 40°C:seen ja sekoittaen lisättiin 100 l hekksania, joka oli lämmitetty noin 40°C:seen. Tuote kiteytyi jäähdytettäessä ja sekoitettaessa seosta hitaasti yön ajan huoneen lämpötilassa. Seos jäähdytettiin lyhytaikaisesti noin 0-5°C:seen, minkä jälkeen suodatettiin ja kiteet pestiin hekksanilla. Näin saatiin 18,7 kg //1-(4-bromifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli/amino/asetonitriiliä, jonka sp. oli noin 108-110°C. Saannon laskettiin olevan noin 52,5 % teoreettisesta (käytetyn 1-bromi-4-(1-propenyyli)bentseenin painosta laskien). Tuotteen puhtaus arvioitiin noin 98 %:ksi kaasukromatograafisen menetelmän perusteella.

Tämän keksinnön uutta menetelmää esitetään yleisesti seuraavin käyttöesimerkein, mutta esimerkkien ei katsota rajoittavan keksintöä.

Esimerkki 1

2-amino-6-metyyli-5-fenyyli-pyratsiini

Tämän substituoidun 2-aminopyratsiinin synteesi suoritetaan vaiheittain.

Vaihe A

Suspensioon, jossa oli 11,56 g (0,125 moolia) aminoasetonitriili-hydrokloridia 90 ml:ssa kloroformia ja jota sekoitettiin typpiatmosfäärin suojaamana ja noin 0°C:seen jäähdytettynä jäähauteessa, lisättiin 22,73 g (0,225 moolia) trietyyliamiinia. Pitämällä lämpötila noin 0°C:ssa saatuun seokseen lisättiin noin 2 tunnin kuluessa liuos, jossa oli 18,35 g (0,10 moolia) 1-kloori-1-fenyyli-2-propanonioksiimia 85 ml:ssa kloroformia. Sen jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan noin tunnin kuluessa.

Vaihe B

Reaktioseos pestiin kahdesti 100 ml:n vesierillä, ja keran 100 ml:n erällä kyllästettyä suolaliuosta, ja kuivattiin suodattamalla kuivan natriumsulfaattipatjan läpi. Suodoksen tilavuus pienennettiin noin puoleen konsentroimalla vakuuissa, ja siihen lisättiin niin paljon hekksania, että tilavuus saatiin alkuperäiseksi. Saatua seosta sekoitettiin suunnilleen huoneen lämpötilassa antamalla tuotteet kiteytyä. Seoksen oltua paikoillaan

yön ajan jääkaapissa, se suodatettiin ja suodattimelle jääneet kiteet pestiin 75 ml:lla kylmää heksaania. Tällä tavalla saatiin 13,22 g (saanto 65 %) tuotetta, joka identifioitiin //2-(hydroksi-imino)-1-(fenyyli)propyyli/amino/asetonitriiliksi, jonka sulamispiste oli noin 94,5-96,5°C. Etanolista uudelleen kiteytetyn näytteen sulamispiste oli noin 96-97,5°C. Tuote identifioitiin alkuaineanalyysin, NMR- ja massaspektrien perusteella.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{13}N_3O$:

	Teoreettinen	Saatu
C	65,01	65,18
H	6,45	6,55
N	20,68	20,39

Vaihe C

10 gramman erä edellä vaiheessa B valmistettua hydroksi-imino-substituoitua asetonitriiliä lisättiin hitaasti noin 1/2 tunnin kuluessa sekoittaen 100 grammaan polyfosforihappoa, joka oli esilämmitetty noin 80-85°C:n lämpötilaan. Lisäysnopeus säädettiin sellaiseksi, että seoksen lämpötila saatiin pysymään välillä noin 80-90°C. Lisäyksen päätyttyä seosta lämmitettiin noin 90-110°C:ssa noin tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin seokseen, jossa oli 320 ml vettä ja 13 ml väkevää ammoniumhydroksidia. Saatu suspensio jäähdytettiin noin 30°C:seen ja seoksen pH:n säätämiseksi välille noin 8-9 lisättiin 110 ml väkevää ammoniumhydroksidia. Seosta sekoitettiin noin 4 tuntia, suodatettiin, ja suodattimelle koottu kiinteä aine pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumissa noin 40°C:ssa. Saatiin tuotetta (vaalean-kullanruskeata kiinteätä ainetta), joka painoi 8,3 g (saanto 91 %), ja se identifioitiin 2-amino-6-metyyli-5-fenyyli-pyratsiiniksi. Etanolista uudelleen kiteytetyn näytteen sulamispiste oli noin 136,5-138°C. Rakenne varmennettiin alkuaineanalyysin, NMR-, UV- ja massaspektrien perusteella.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{11}N_3$:

	Teoreettinen	Saanto
C	91,33	71,63
H	5,99	6,01
N	22,69	22,75

Noudattamalla esimerkin 1 vaiheiden A, B ja C yleis-menetelmää valmistettiin muita substituoituja 2-aminopyratsiineja. Reagenssien ja tuotteiden painot on ilmoitettu seuraavissa esi-merkeissä.

Esimerkki 2

2-amino-5-(2-bromifenyyli)-6-metyylipyratsiini

Vaihe A ja vaihe B

//1-(2-bromifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli/amino/-asetonitriiliä saatiin 1,25 grammaa 5,0 grammasta (0,019 moolia) 1-(2-bromifenyyli)-1-kloori-2-propanonioksiimia, 2,2 grammasta (0,024 moolia) aminoasetonitriili-hydrokloridia ja 4,33 grammasta (0,043 moolia) trietyyliamiinia. Analyyttisen näytteen sulamispiste oli noin 139-142°C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{12}BrN_3$

	Teoreettinen	Saatu
C	46,83	46,67
H	4,29	4,14
N	14,89	14,74
Br	28,32	28,56

Vaihe C

2-amino-5-(2-bromifenyyli)-6-metyylipyratsiinia, jonka sulamispiste oli noin 177-179°C, saatiin 0,5 grammaa 1,2 grammasta //1-(2-bromifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli/amino/-asetonitriiliä, jota oli valmistettu vaiheissa A ja B, ja 12 grammasta polyfosforihappoa. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{10}N_3Br$:

	Teoreettinen	Saatu
C	50,02	49,79
H	3,82	3,67
N	15,91	15,72

Esimerkki 3

2-amino-5-(3-bromifenyyli)-6-metyylipyratsiini

Vaihe A ja vaihe B

//1-(3-bromifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli/amino/-asetonitriiliä, saatiin öljynä 5,4 grammaa 5,0 grammasta (0,019 moolia) 1-(3-bromifenyyli)-1-kloori-2-propanonioksiimia, 2,2 grammasta (0,024 moolia) aminoasetonitriili-hydrokloridia ja 4,33 grammasta (0,043 moolia) trietyyliamiinia. Analyyttisen näytteen su-

lamlaspiste oli noin 96-98°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{12}BrN_3O$:

	Teoreettinen	Saatu
C	46,83	46,72
H	4,29	4,10
N	14,89	14,67

Vaihe C

2-amino-5-(3-bromifenyyli)-6-metyylipyratsiinia, jonka sulamispiste oli noin 141-145°C, saatiin 0,25 grammaa 1,1 grammasta vaiheiden A ja B $\text{[1-(3-bromifenyyli)-2-hydroksi-imino]-propyyli/amino/asetonitriiliä}$ ja 11 grammasta polyfosforihappoa. Tuote identifioitiin suuren erotuskyvyn omaavan spektrometrin massaspektrien perusteella.

Suuren erotuskyvyn omaavan massaspektrometrin ms-arvot: laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{10}^{79}BrN_3$: 263,00586; saatu: 263,00494.

Esimerkki 4

2-amino-5-(4-bromifenyyli)-6-metyylipyratsiini

Vaihe A ja vaihe B

$\text{[1-(4-bromifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli/amino]-asetonitriiliä}$, saatiin 44,8 grammaa 45 grammasta (0,17 moolia) 1-(4-bromifenyyli)-1-kloori-2-propanonioksiimia, 19,82 grammasta (0,21 moolia) aminoasetonitriili-hydrokloridia, ja 38,96 grammasta (0,385 moolia) trietyyliamiinia. Analyyttisen näytteen sulamispiste oli noin 111-112°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{12}BrN_3O$:

	Teoreettinen	Saatu
C	46,83	46,66
H	4,29	4,10
N	14,89	14,65

Vaihe C

2-amino-5-(4-bromifenyyli)-6-metyylipyratsiinia saatiin 25,4 grammaa 28,2 grammasta vaiheiden A ja B $\text{[1-(4-bromifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli/amino/asetonitriiliä]}$ ja 282 grammasta polyfosforihappoa. Analyyttisen näytteen sulamispiste oli noin 191,5-193°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{10}BrN_3$:

	Teoreettinen	Saatu
C	50,02	50,06
H	3,82	4,03
N	15,91	15,81

Esimerkki 5

2-amino-5-(4-bromifenyyli)-6-etyylipyratsiini

Vaihe A ja vaihe B

$\text{[1-(4-bromifenyyli)-2-(hydroksi-imino)butyyli]amino}$ -asetonitriiliä, saatiin 3,12 grammaa 4,0 grammasta (0,0145 moolia) 1-(4-bromifenyyli)-1-kloori-2-butanonioksiimia, 1,67 grammasta (0,018 moolia) aminoasetonitriili-hydrokloridia ja 3,29 grammasta (0,033 moolia) trietyyliamiinia. Analyyttisen näytteen sulamispiste oli noin 118,5-120°C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{14}BrN_3O$:

	Teoreettinen	Saatu
C	48,67	48,58
H	4,76	4,51
N	14,19	13,93
Br	26,98	27,17

Vaihe C

2-amino-5-(4-bromifenyyli)-6-etyylipyratsiinia, saatiin 1,78 grammaa 2,5 grammasta vaiheiden A ja B $\text{[1-(4-bromifenyyli)-2-(hydroksi-imino)butyyli]amino}$ asetonitriiliä ja 25 grammasta polyfosforihappoa. Analyyttisen näytteen sulamispiste oli noin 204-206°C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{12}BrN_3$:

	Teoreettinen	Saatu
C	51,82	51,60
H	4,35	4,25
N	15,11	14,84
Br	28,73	28,68

Esimerkki 6

2-amino-5-(2,4-dimetyylifenyyli)-6-metyylipyratsiini

Vaihe A ja vaihe B

$\text{[1-(2,4-dimetyylifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli]}$ -

aminoasetonitriiliä, jonka sulamispiste oli noin 133-134°C, saatiin 2,51 grammaa 4,0 grammasta (0,019 moolia) 1-kloori-1-(2,4-dimetyylifenyyli)-2-propanonioksiimia, 2,18 grammasta (0,024 moolia) aminoasetonitriilihydrokloridia, ja 4,29 grammasta (0,042 moolia) trietyyliamiinia. Analyysi, laskettu yhdisteelle

$C_{13}H_{17}N_3O$:

	Teoreettinen	Saatu
C	67,51	67,58
H	7,41	7,18
N	18,17	18,01

Vaihe C

2-amino-5-(2,4-dimetyylifenyyli)-6-metyyli-pyratsiinia, jonka sulamispiste oli noin 159,5-161,5°C, saatiin 1,84 grammaa 2,0 grammasta vaiheissa A ja B valmistettua 1-(2,4-dimetyylifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyliaminoasetonitriiliä ja 20 grammasta polyfosforihappoa. Substituoidulle 2-aminopyratsiinille saatiin karakteristinen arvo valmistamalla 2,6-diklooribentsoyyliurea-johdannainen, jonka sulamispiste oli noin 236-237°C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_2$:

	Teoreettinen	Saatu
C	58,74	58,49
H	4,19	4,08
N	13,05	12,75

Esimerkki 7

2-amino-6-metyyli-5-3-(trifluorimetyyli)fenyyli-pyratsiini

Vaihe A ja vaihe B

2-(hydroksi-imino)-1-3-(trifluorimetyyli)fenyyli-propyyliaminoasetonitriiliä, jonka sulamispiste oli noin 101-103°C, saatiin 1,5 grammaa 15 grammasta (0,0596 moolia) 1-kloori-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-propanonioksiimia, 5,52 grammasta (0,0596 moolia) aminoasetonitriilihydrokloridia ja 12,05 grammasta (0,1192 moolia) trietyyliamiinia. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{12}F_3N_3O$:

	Teoreettinen	Saatu
C	53,14	53,11
H	4,46	4,37
N	15,49	15,25
F	21,01	21,23

Vaihe C

2-amino-6-metyyli-5- $\sqrt{3}$ -(trifluorimetyyli)fenyyli $\sqrt{}$ pyratsiinia, saatiin 0,66 grammaa 1,0 grammasta vaiheiden A ja B $\sqrt{2}$ -(hydroksi-imino)-1-/3-(trifluorimetyyli)fenyyli $\sqrt{}$ propyyli $\sqrt{}$ asetonitriiliä ja 10 grammasta polyfosforihappoa. Etanolista uudelleen kiteytetyn näytteen sulamispiste oli noin 154,5-156,5°C. Identifiointi tapahtui IR-, NMR-, UV- ja massaspektrien perusteella.

Esimerkki 82-amino-5-(4-kloorifenyyli)-6-metyylipyratsiiniVaihe A ja vaihe B

$\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli $\sqrt{}$ amino $\sqrt{}$ asetonitriiliä, jonka sulamispiste oli noin 119,5-121°C saatiin 7,38 grammaa 7,5 grammasta (0,034 moolia) 1-kloori-1-(4-kloorifenyyli)-2-propanonioksiimia, 3,98 grammasta (0,043 moolia) aminoasetonitriili-hydrokloridia ja 7,82 grammasta (0,077 moolia) trietyyliamiinia. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{12}ClN_3O$:

	Teoreettinen	Saatu
C	55,59	55,35
H	5,09	5,24
Cl	14,92	1470
N	17,68	17,69

Vaihe C

2-amino-5-(4-kloorifenyyli)-6-metyylipyratsiinia saatiin 6,8 grammaa 7,38 grammasta vaiheissa A ja B valmistettua $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli $\sqrt{}$ amino $\sqrt{}$ asetonitriiliä ja 73,8 grammasta polyfosforihappoa. Analyyttisen näytteen sulamispiste oli noin 191-193,5°C. Analyysi, lasketty yhdisteelle $C_{11}H_{10}ClN_3O$:

	Teoreettinen	Saatu
C	60,14	59,89
H	4,59	4,62
Cl	16,14	16,17

Esimerkki 92-amino-5-(3,4-dikloorifenyyli)-6-metyylipyratsiiniVaihe A ja vaihe B

1-(3,4-dikloorifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli/ami-
no/asetonitriiliä saatiin 1,82 g 10 grammasta (0,04 moolia)
raakaa 1-kloori-1-(3,4-dikloorifenyyli)-2-propanonioksiimia,
4,58 grammasta (0,049 moolia) aminoasetonitriili-hydrokloridia
ja 9,0 grammasta (0,089 moolia) trietyyliamiinia. Analyyttisen
näytteen sulamispiste oli noin 106,5-107,5°C. Identifioitiin IR-,
NMR- ja massaspektrien perusteella. Suuren erotuskyvyn omaavan
massaspektrometrin ms-arvot: laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{11}^{35}Cl_2$
 N_3O : 271,02791; saatu: 271,02807.

Vaihe C

2-amino-5-(3,4-dikloorifenyyli)-6-metyyli-pyratsiinia
saatiin 0,82 grammaa 1,0 grammasta vaiheissa A ja B valmistettua
1-(3,4-dikloorifenyyli)-2-(hydroksi-imino)fenyyli)propyyli/ami-
no/asetonitriiliä ja 10 grammasta polyfosforihappoa. Kiteyttämällä
uudelleen etanolista saatiin tuotetta, jonka sulamispiste oli
noin 178-180°C. Identifioitiin suuren erotuskyvyn omaavan massa-
spektrometrin massaspektrien perusteella. Suuren erotuskyvyn
omaavan massaspektrometrin ms-arvot: laskettu yhdisteelle
 $C_{11}H_9^{35}Cl_2N_3$: 253,01734; saatu: 253,01647.

Esimerkki 102-amino-5-(4-etyylifenyyli)-6-metyylipyratsiiniVaihe A ja vaihe B

1-(4-etyylifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli/ami-
no/asetonitriiliä, jonka sulamispiste oli noin 83-85°C, saatiin
13,6 grammaa 21,2 grammasta (0,10 moolia) 1-kloori-1-(4-etyyli-
fenyyli)-2-propanonioksiimia, 11,6 grammasta (0,125 moolia)
aminoasetonitriili-hydrokloridia, ja 25,2 grammasta (0,25 moo-
lia) trietyyliamiinia. Tuote identifioitiin NMR-spektrinsä pe-
rusteella.

Vaihe C

2-amino-5-(4-etyylifenyyli)-6-metyylipyratsiinia, jonka sulamispiste oli noin 148-154°C, saatiin 4,05 grammaa 7,5 grammasta [1-(4-etyylifenyyli)-2-(hydroksi-imino)propyyli]amino/amino/asetonitriiliä, jota oli valmistettu vaiheissa A ja B, ja 103 grammasta polyfosforihappoa. Tuote identifioitiin NMR-spektrinsä perusteella.

Seuraavat esimerkit kuvaavat suuremman polyfosforihapon ja hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin välisen suhteen käyttöä syklistointireaktiossa.

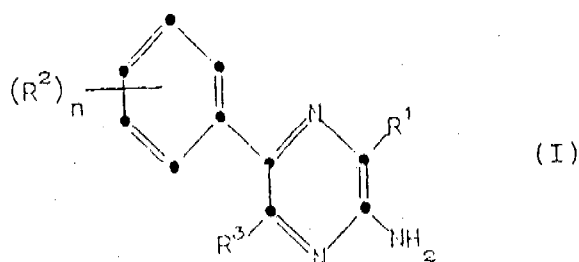
Esimerkki 112-amino-6-metyyli-5-fenyylipyratsiini

15 ml:aan (30,9 g) polyfosforihappoa (PPA), jota sekoitettiin tehokkaasti suunnilleen huoneen lämpötilassa, lisättiin annoksittain 1.0 g [2-(hydroksi-imino)-1-(fenyyli)propyyli]amino/asetonitriiliä noin 5 minuutin kuluessa. Reaktiota ei näkynyt tapahtuvan ja kiinteä hydroksi-imino-substituoitu asetonitriili näytti muodostavan suspension PPA:ssa. Reaktioseos lämmitettiin asteettain noin 85°C:seen jatkuvasti sekoittaen, ja sitä pidettiin 85°C:ssa noin 1,5 tuntia. Ohutkerroskromatograafinen analyysi osoitti lähtöaineen puuttuvan ja läsnä oli haluttua pyratsiiniyhdistettä. Reaktioseos kaadettiin sitten noin 150 ml:aan vettä, vesiseos jäähdytettiin jäällä ja neutraloitiin lisäämällä väkevää ammoniumhydroksidia. Saostunut kiinteä aine suodatettiin erilleen ja kuivattiin. Tuotetta oli 0,55 g (saanto 59 %), ja sen sulamispiste oli noin 134-135°C ja se identifioitiin 2-amino-6-metyyli-5-fenyylipyratsiiniksi.

Edellä olevat esimerkit kuvaavat substituoitujen 2-amino-pyratsiinien valmistusta antamalla α -kloorioksiimin reagoida aminoasetonitriilin kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa, eristämällä hydroksi-iminosubstituoitu aminonitriili-väliyhdiste, ja syklisoimalla tämä sen jälkeen lämmittämällä hapossa.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä 2-aminopyratsiinin valmistamiseksi, joiden kaava on:



jossa

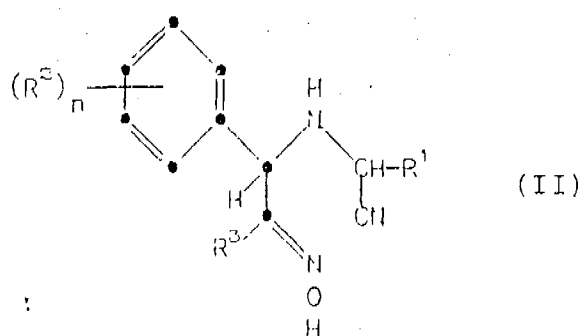
R^1 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli;

R^2 on vety, halogeeni, C_1 - C_3 -alkyyli, tai trifluorimetyyli;

n on 0, 1 tai 2, edellyttäen, että kun $n = 2$, ainoastaan yksi orto-asema voi olla substituoitu; ja

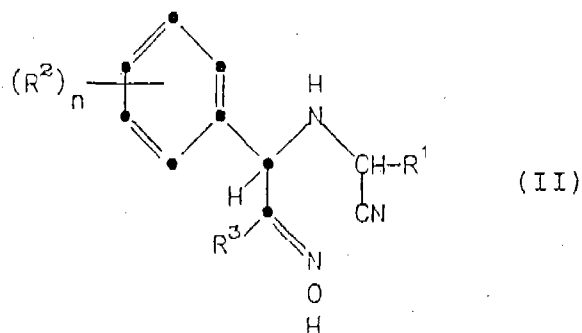
R^3 on C_1 - C_4 -alkyyli;

t u n n e t t u siitä, että hydroksi-imino-substituoitu aminoasetonitriili, jonka kaava (II) on seuraava:



jossa R^1 :llä, R^2 :lla, R^3 :lla ja n :llä on samat merkitykset, jotka on esitetty edellä, syklisoidaan hapolla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat polyfosforihappo, noin 85-prosenttinen fosforihappo, ja fosforihapon ja fosforipentoksidin seos.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä hydroksi-imino-substituoidun aminoasetonitriilin valmistamiseksi, jonka kaava (II) on seuraava:



jossa

R^1 on vety tai C_1-C_4 -alkyyli;

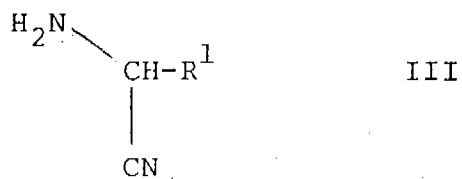
R^2 on vety, halogeeni, C_1-C_3 -alkyyli, tai trifluorimetyyli;

n on 0, 1 tai 2, edellyttäen, että kun $n = 2$, vain yksi orto-asema voi olla substituoitu; ja

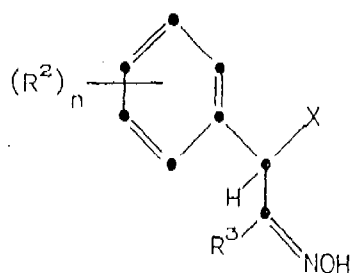
R^3 on C_1-C_4 -alkyyli;

tunnettu siitä, että

A) aminoasetonitriilin, jonka kaava on:



jossa R^1 :llä on sama merkitys kuin edellä on esitetty, annetaan reagoida α -kloori- tai α -bromioksiimin kanssa, jonka kaava on:



jossa X on kloori tai bromi, ja R^2 :lla ja n:llä on samat merkitykset kuin edellä on esitetty, liuottimessa happoa sitovan aineen läsnäollessa; ja

B) eristetään hydroksi-imino-substituoitu aminoasetonitriili.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa A käytetty oksiiimi on siinä määritelty α -kloorioksiimi.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa A käytetty liuotin on kloroformi.

5. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa A käytetty liuotin on metyleenikloridi.

6. Missä tahansa patenttivaatimuksista 2-5 vaadittu menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaihe A) suoritetaan lämpötilan ollessa rajoissa noin -5° - noin 25°C .

7. Patenttivaatimuksen 2 vaiheen B) mukainen eroitusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa A) saatu reaktioseos pestään peräkkäin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, seos kuivataan, seos konsentroidaan noin puoleen tilavuudestaan, siihen lisätään sekoittaen niin suuri määrä hiilivetyä, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat heksaani, pentaani, heptaani ja sykloheksaani, että alkuperäinen tilavuus saadaan palautetuksi, mahdollistaen seoksen sekoittamisen suunnilleen huoneen lämpötilassa, ja tuote eroitetaan.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hiilivety on heksaani.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydroksi-imino-substituoitua aminoasetonitriiliä

lämmitetään hapossa, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat polyfosforihappo, noin 85-prosenttinen fosforihappo, ja fosforihapon ja fosforipentoksidin seos, lämpötilan ollessa välillä noin 50° - noin 140°C , noin 1/2 - noin 4 tuntia, ja tuote eristetään.

10. Patenttivaatimuksen 1 tai 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lämpötila on rajoissa noin 80° - noin 120°C .

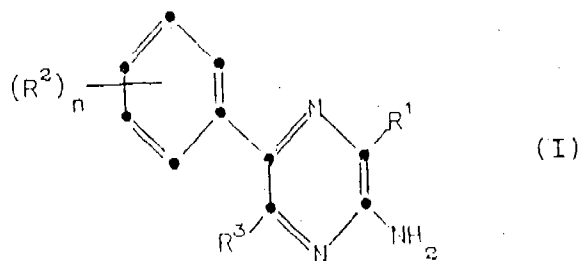
11. Patenttivaatimuksen 1 tai 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lämpötila on rajoissa noin 80° - noin 95°C .

12. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että happo on polyfosforihappo.

13. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyfosforihapon suhde hydroksi-imino-substituoituun aminoasetonitriiliin on välillä noin 5:1 - noin 15:1.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 2-aminopiraziner med formeln:



vari

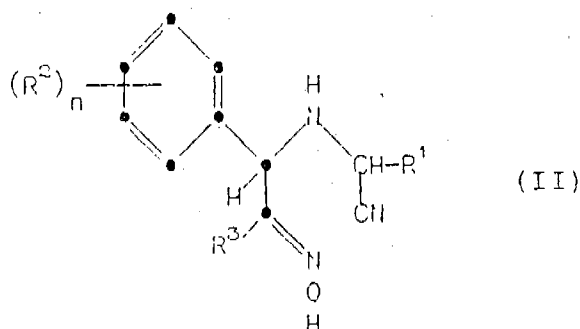
R^1 är väte eller C_1 - C_4 -alkyl;

R^2 är väte, halogen, C_1 - C_3 -alkyl eller trifluormetyl;

n är 0, 1 eller 2, med villkor att då $n = 2$, endast en ortoställning kan vara substituerad; och

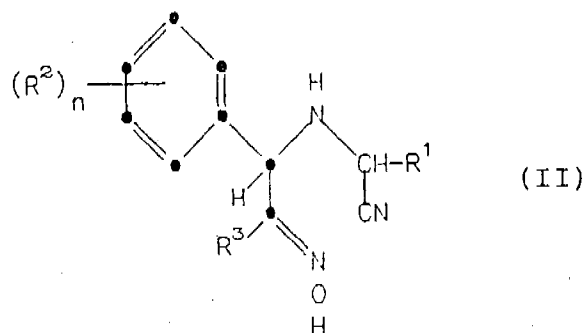
R^3 är C_1 - C_4 -alkyl;

k ä n n e t e c k n a t därav, att en hydroxiimino-substituerad aminoacetonitril med formeln (II):



vari R^1 , R^2 , R^3 och n har ovan angivna betydelser, cykliseras med en syra som valts bland polyfosforsyra, ca. 85 %:ig fosforsyra och en blandning av fosforsyra och fosforpentoxid.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en hydroxiimino-substituerad aminoacetonitril med formeln (II):



vari

R^1 är väte eller C_1 - C_4 -alkyl;

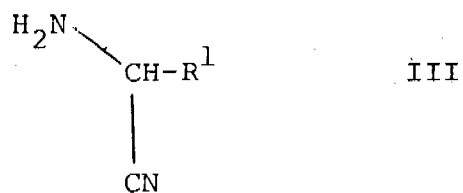
R^2 är väte, halogen, C_1 - C_3 -alkyl eller trifluormetyl;

n är 0, 1 eller 2, med villkor att då $n = 2$, endast en ortoställning kan vara substituerad; och

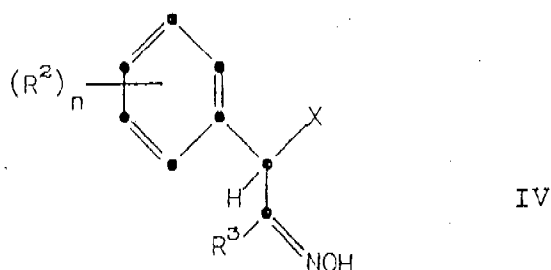
R^3 är C_1 - C_4 -alkyl;

k ä n n e t e c k n a t därav, att

A) en aminoacetonitril med formeln:



vari R^1 har ovan angivna betydelse, reageras med en α -klor- eller α -brom-oxim med formeln:



vari X är klor eller brom, och R^2 , R^3 och n har ovan angivna betydelser, i ett lösningsmedel i närvaro av ett syraaccepterande medel; och

B) den hydroxiimino-substituerade aminoacetonitrilen separeras.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den i steg A) använda oxim'en är en α -kloroxim, såsom där definierats.

4. Förfarande enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet för steg A) är kloroform.

5. Förfarande enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet för steg A) är metylenklorid.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 2-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att steg A) utföres vid en temperatur i området från ca. -5° till ca. 25°C .

7. Separationsförfarandet enligt steg B), patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionsblandningen från steg A) successivt tvättas med vatten och mättad vattenlösning av natriumklorid, blandningen torkas, koncentreras till ca. halva volymen, tillsätts ett kolväte ur gruppen hexan, pentan, heptan och cyklohexan under omröring och i en mängd som är tillräcklig att återställa originala volymen, varefter blandningen omrörs vid ca. rumstemperatur och produkten separeras.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att kolvätet är hexan.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man uppvärmer en hydroxiimino-substituerad aminosacetonitril i en syra som valts bland polyfosforsyra, ca. 85 %ig fosforsyra och en blandning av fosforsyra och fosforpent-

oxid, vid en temperatur av ca. 50-140°C under ca. 0,5 till ca. 4 timmar, och isolera produkten.

10. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 9, k ä n n e - t e c k n a t därav, att temperaturen ligger i området ca. 80 till ca. 120°C.

11. Förfarande enligt patentkravet 1 och 9, k ä n n e - t e c k n a t därav, att temperaturen ligger i området ca. 80 till ca. 96°C.

12. Förfarande enligt något av patentkraven 1-11, k ä n - n e t e c k n a t därav, att syran är polyfosforsyra.

13. Förfarande enligt något av patentkraven 1-12, k ä n - n e t e c k n a t därav, att förhållandet polyfosforsyra till hydroxiimino-substituerad aminoacetonitril är från ca. 5:1 till ca. 15:1.