

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 918**

51 Int. Cl.:

C07C 253/14 (2006.01)

C07C 255/50 (2006.01)

C07D 213/78 (2006.01)

C07D 213/84 (2006.01)

C07D 213/85 (2006.01)

C07D 239/28 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 307/68 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2007 E 07115366 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 1903030**

54 Título: **Procedimiento para la preparación catalítica de nitrilos aromáticos o heteroaromáticos**

30 Prioridad:

09.09.2006 DE 102006042439

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

10.09.2014

73 Titular/es:

**SALTIGO GMBH (100.0%)
51369 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**MÜLLER, NIKOLAUS;
MÄGERLEIN, WOLFGANG;
BELLER, MATTHIAS;
SCHAREINA, THOMAS y
ZAPF, ALEXSANDER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 492 918 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 catalítica de nitrilos aromáticos o heteroaromáticos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nitrilos aromáticos o heteroaromáticos mediante cianuración de los halogenuros de arilo correspondientes en presencia de catalizadores de cobre y ferrocianuro de potasio amarillo ($K_4[Fe(CN)_6]$) o ferricianuro de potasio rojo ($K_3[Fe(CN)_6]$).

10 Los nitrilos aromáticos o heteroaromáticos tienen importancia técnica como productos químicos finos, productos intermedios de agricultura y de farmacia. Por lo tanto, son de importancia industrial procedimientos para su preparación. Un método conocido y empleado a escala industrial para la preparación de nitrilos aromáticos es la amonoxidación de toluenos sustituidos. Este procedimiento solo puede emplearse en la práctica, sin embargo, cuando los materiales de partida correspondientes (toluenos) se encuentran disponibles de forma económica. Además, la amonoxidación no se logra en presencia de sustituyentes sensibles a la oxidación en el sustrato. Otros procedimientos técnicos para la preparación de benzonitrilos son reacciones de ácidos carboxílicos y sales de amonio o amidas mediante destilación con sustancias de unión fuerte al agua (por ejemplo, P_2O_5) así como la reacción de ácidos carboxílicos o ésteres en fase gaseosa con amoniaco sobre un lecho sólido de Al a 500 °C. Los procedimientos de este tipo tienen sin embargo desventajas debido a las condiciones de reacción drásticas y no pueden emplearse por regla general en nitrilos aromáticos sustituidos complejos.

20 Los cloruros y bromuros de arilo correspondientes representan materiales de partida económicos alternativos para los nitrilos aromáticos. No obstante, la sustitución del halogenuro por cianuro se logra en la mayoría de los casos solo de forma no satisfactoria de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, los halogenuros aromáticos reaccionan con HCN en fase gaseosa a 650 °C o a 480-650 °C en presencia de un catalizador de metal o de óxido de metal. Catalizadores, que aceleran la reacción de halogenuros de arilo con cianuro en condiciones de reacción suaves, son complejos de paladio, níquel, y cobre. De este modo, R. Breitschuh, B. Pugin, A. Indolese y V. Gisin (documento EP 0 787 124 B1 y documento US 5.883.283) describen la preparación de 3-aminobenzonitrilos sustituidos a partir de los 3-aminoclorobencenos sustituidos correspondientes en presencia de, preferentemente, complejos de Ni y cantidades estequiométricas de una sustancia complejante. En este procedimiento es desventajoso el uso de un exceso de agente de reducción y la limitación de la reacción a una clase de sustratos especial.

35 B. R. Cotter (documento US 4.211.721) describe la influencia positiva de componentes de éter del grupo 18-corona-6, poliéteres, alcoxioliéteres o mezclas de los mismos con un peso molecular de 200-25.000 como co-catalizador sobre la cianuración catalizada por paladio de halogenuros de arilo.

40 J. B. Davison, R. J. Jasinski y P. J. Peerce-Landers (documento US 4.499.025) describen la preparación de nitrilos aromáticos a partir de compuestos cloroaromáticos, catalizada por un complejo de metal (0) del Grupo VIII, que se forma de manera electroquímica. Este modo de proceder, sin embargo, es extraordinariamente caro en comparación con procedimientos discontinuos convencionales.

45 M.-H. Rock y A. Marhold (documento DE 197 06 648 A1 y documento WO 98/37 058) describen la preparación de nitrilos aromáticos a partir de compuestos cloroaromáticos en presencia de un catalizador de níquel y de una cetona mediante reacción con cianuros. La reacción puede llevarse a cabo sin embargo solo satisfactoriamente cuando la concentración de cianuro se controla de forma precisa, dado que, de lo contrario, el catalizador se cianura de forma irreversible. En este procedimiento es a su vez desventajoso la adición necesaria de un agente de reducción tal como zinc y el uso de cetonas especiales como disolventes.

50 M. Beller y colaboradores describen la influencia de éteres coronas, ligandos de disfosfina y ligandos de diamina sobre la reacción catalizada por paladio de halogenuros de arilo con cianuros alcalinos (documento DE 101 13 976, Tetrahedron Lett. 001, 42, 6707-10). Apoyándose en estos trabajos, se desarrollaron procedimientos, que se basan en una adición dosificada de acetonecianhidrina (Angew. Chem. 2003, 115, 1700-3), cianuro de trimetilsililo (J. Organomet. Chem. 2003, 684, 50-5) o ácido cianhídrico (documento DE 103 22 408.4) como donador de cianuro. En este caso es desventajoso el uso de catalizadores de paladio caros y ligandos especiales.

55 A. Viauvy y M. Casado (documento EP 0 994 099 A1) describen además la reacción de compuestos cloroaromáticos para dar nitrilo correspondiente con cantidades estequiométricas de cianuro de cobre y una fuente de bromuro o cianuro de metal alcalino o cianuro de tetraalquilamonio en presencia de bromuro de cobre y un catalizador de transferencia de fase o cianuro de cobre y yoduro de litio. En este caso, es desventajoso el uso de cantidades estequiométricas del metal de transición.

60 Una cianuración catalizada por cobre de halogenuros de arilo la describió Wu y col. (Tetrahedron Lett. 2002, 43, 387-389). Éstos usan un 5 % en moles de una sal de cobre (I) como catalizador y cianuro de sodio como fuente de cianuro. No obstante sólo pueden obtenerse buenos rendimientos con la reacción de compuestos yodoaromáticos reactivos y caros. Una desventaja adicional de este procedimiento es el uso de líquidos iónicos como disolventes, que son caros y solo pueden purificarse de forma costosa.

J. Zanon, A. Klapars y S. L. Buchwald (J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2890-1) describen la cianuración de compuestos bromoaromáticos con cianuro de sodio en presencia de un 10 % en moles de yoduro de cobre (I) como catalizador y un 20 % en moles de yoduro de potasio como co-catalizador. Además se añade un equivalente de *N,N*-dimetiletilendiamina. Se supone que los bromuros de arilo se convierten de forma intermedia en los yoduros de arilo correspondientes, que a continuación se cianuran.

En un método catalizado así mismo con yoduro de cobre (I) de Cristau y col. (Chem. Eur. J. 2005, 11, 2483-2492) se usa un 20 % en moles del ligando 1,10-fenantrolina y acetocianhidrina como donador de cianuro. También en este caso debe añadirse yoduro de potasio como co-catalizador.

Una desventaja esencial de todas las cianuraciones catalíticas descritas hasta el momento es la toxicidad en parte extremadamente elevada del agente de cianuración empleado, que se basa en que con el contacto con agua se libera ácido cianhídrico. Por M. Beller y col. se describieron por primera vez cianuraciones catalíticas con el ferrocianuro de potasio amarillo no tóxico [hexacianoferrato de potasio (II), Chem. Commun. 2004, 1388-1389]. Sin embargo en este procedimiento es desventajoso que las reacciones se logran sólo en conexión con un catalizador de paladio.

Además, T. Schareina, A. Zapf y M. Beller (Tetrahedron Lett. 2005, 46, 2585-2588) describen la cianuración de bromuros de arilo con catalizadores de Cu en presencia del ligando *N,N*-dimetiletilendiamina. Debido al precio elevado de este ligando son poco realistas aplicaciones técnicas.

El documento DE 10 2005 009517 describe una cianuración catalizada por cobre de halogenuros de arilo (hetero)aromáticos en presencia de hexacianoferrato de potasio (II) como fuente de cianuro. Aminas alifáticas y aralifáticas tales como trietilamina y *N,N*-dimetilaniolina o alquilaminas con al menos 2 átomos de nitrógeno se utilizan a este respecto como aditivo.

El documento DE 293094 describe la adición de piridina como agente promotor de la reacción en la cianuración catalítica de halogenuros de arilo.

En resumen cabe señalar que casi todas las cianuraciones catalizadas con metal de transición conocidas hasta el momento de halogenuros de arilo emplean o bien fuentes de cianuro tóxicas y/o bien sistemas de catalizador caros.

Por lo tanto, era objetivo de la presente invención el desarrollo de un procedimiento mejorado para la cianuración de compuestos haloaromáticos. En particular este procedimiento podrá utilizarse adecuadamente a escala industrial y será superior a los procedimientos del estado de la técnica con respecto a los costes de catalizador y a la toxicidad de la fuente de cianuro. Sorprendentemente se descubrió que una combinación de compuestos de cobre y aditivos económicos cataliza la reacción de halogenuros de arilo con fuentes de cianuro no tóxicas, tales como por ejemplo, hexacianoferrato de potasio (II) o hexacianoferrato de potasio (III) (ferrocianuro de potasio amarillo o ferricianuro de potasio rojo).

El objetivo planteado se alcanzó de acuerdo con las reivindicaciones por que en un procedimiento para la preparación catalítica de nitrilos aromáticos o heteroaromáticos dado el caso sustituidos de fórmula general (I)



se lleva a cabo la reacción de los halogenuros de arilo correspondientes de fórmula general (II)



en la que X representa cloro, bromo, yodo o sulfonato, preferiblemente representa cloro y bromo, de forma especialmente preferente representa bromo, y Ar representa un resto aromático o heteroaromático dado el caso sustituido,

con el uso de hexacianoferrato de potasio (II) o de hexacianoferrato de potasio (III) como donador de cianuro en presencia de compuestos de cobre y 1-alquilimidazoles.

El reactivo de cianuración usado de acuerdo con la invención hexacianoferrato de potasio (II) no es tóxico, se disuelve en agua sin descomposición e incluso se utiliza en la industria alimentaria por ejemplo en la preparación de sal de mesa o para la clarificación de vinos (Roempp Lexikon Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/Nueva York, 1999).

Como compuestos de cobre pueden utilizarse compuestos de cobre (I) y cobre (II) conocidos. Ejemplos típicos son los halogenuros de cobre tales como CuI, CuBr, carboxilatos de cobre tales como Cu(OAc)₂, cianuros de cobre tales como CuCN, alcóxidos de cobre tales como Cu(acac)₂, complejos de cobre-agua y cobre-amina tales como [Cu(NH₃)₄]SO₄, pero también compuestos de cobre catiónicos tales como Cu(BF₄)₂. Se prefieren halogenuros de cobre y tetrafluoroborato de cobre (II).

El compuesto de cobre utilizado estará presente en una cantidad suficiente en la mezcla de reacción. El experto seleccionará la cantidad de uso necesaria por medio de consideraciones económicas (rapidez de la reacción, rendimiento, costes de sustancias utilizadas). En el procedimiento de acuerdo con la invención pueden realizarse valores de conversiones de los catalizadores en el orden de magnitud de al menos 10 a 100.000. Se prefiere el uso del compuesto de cobre en una cantidad de de 100 ppm a 100 % en moles con respecto al halogenuro de arilo utilizado. De manera especialmente preferida se utilizan del 1 % en moles al 30 % en moles.

Como disolvente se emplean en el procedimiento de acuerdo con la invención en general disolventes orgánicos inertes y/o agua. Han resultado ser ventajosos disolventes apróticos dipolares tales como por ejemplo ésteres o amidas alifáticas, disolventes heteroaromáticos tales como imidazoles 1-sustituídos así como mezclas de los mismos, en particular con tolueno y xileno. Es especialmente ventajoso el uso de 1-alquilimidazoles tales como 1-metil- y 1-butimidazol.

La reacción se lleva a cabo a temperaturas de 20 a 220 °C. En particular se trabaja a temperaturas de reacción de 80 a 200 °C, de manera especialmente preferida a de 100 a 180 °C.

La reacción se lleva a cabo normalmente sin presión. Sin embargo, puede llevarse a cabo también bajo presión, por ejemplo en un autoclave o en un tubo de presión.

Se añaden aditivos que aceleran la reacción o de estabilización de catalizador. Como aditivos se usan a este respecto imidazoles 1-alkil sustituidos tales como 1-metilimidazol, 1-etilimidazol, 1-propilimidazol, 1-isopropilimidazol, 1-butimidazol, 1-sec-butimidazol, 1-terc-butimidazol, 1-octilimidazol, 1-bencilimidazol etc., 1-metilbencimidazol, 1-etilbencimidazol, 1-propilbencimidazol, 1-isopropilbencimidazol, 1-butilbencimidazol, 1-sec-butilbencimidazol, 1-octilbencimidazol, 1-bencilbencimidazol etc. Se prefiere uso de 1-metilimidazol y 1-butimidazol.

Los imidazoles se utilizan en general en la relación 1:1 a 10000:1 (relación en moles, ligando: catalizador) con respecto al catalizador. Dado el caso sirven como disolvente.

En determinadas circunstancias una adición de varios ligandos lleva a efectos positivos sinérgicos.

Con las fuentes de cianuro utilizadas en el procedimiento de acuerdo con la invención hexacianoferrato de potasio (II) o hexacianoferrato de potasio (III) y el sistema de catalizador correspondiente a partir de una combinación de un compuesto de cobre y un 1-alkilimidazol pueden realizarse en el caso de la presente reacción resultados significativamente mejores que con sistemas de reacción conocidos en general. Puede considerarse como un claro avance con respecto al estado de la técnica: 1. el uso de catalizadores de cobre económicos en lugar de catalizadores de paladio caros, 2. el uso de una fuente de cianuro no tóxica y no peligrosa, que puede manipularse esencialmente con menos precauciones de seguridad que las fuentes de cianuro convencionales, 3. la omisión de aditivos de yoduro, 4. una variedad de sustratos esencialmente mayor y 5. el uso de aditivos significativamente más económicos y que pueden encontrarse fácilmente disponibles desde un punto de vista técnico así como comercial en lugar de sistemas de ligando caros. De este modo una comparación de distintos procedimientos de cianuración (Tabla 3) para distintos sustratos muestra claras ventajas del procedimiento de acuerdo con la invención descrito en este caso con respecto a procedimientos del estado de la técnica conocidos.

En principio no existe limitación alguna con respecto al uso de compuestos aromáticos o compuestos heteroaromáticos. En particular el resto Ar puede ser un resto arilo (C₆-C₁₉) o un resto heteroarilo (C₃-C₁₈) con 1, 2 o 3 heteroátomos tales como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo.

A este respecto es posible que el resto Ar pueda portar hasta ocho sustituyentes, que pueden ser independientemente entre sí alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), resto aralquilo (C₇-C₂₀), OH, O-[alquilo (C₁-C₈)], OC(O)-[alquilo (C₁-C₈)], O-fenilo, fenilo, NH₂, NO₂, NO, N[alquilo (C₁-C₈)]₂, NH[alquilo (C₁-C₈)], NHC(O)-[alquilo (C₁-C₈)], N[alquilo (C₁-C₈)]C(O)-[alquilo (C₁-C₈)], SH, S-fenilo, S-[alquilo (C₁-C₈)], flúor, cloro, CF₃, CN, COOH, COO-[alquilo (C₁-C₈)], CONH-[alquilo (C₁-C₈)], COO-fenilo, CONH-fenilo, CHO, SO₂-alquilo (C₁-C₈), SO-alquilo (C₁-C₈), PO-(fenilo)₂, PO-[alquilo (C₁-C₈)]₂, PO₃H₂, PO[O-alquilo (C₁-C₈)]₂, SO₃H, SO₃M, SO₃-[alquilo (C₁-C₈)], Si[alquilo (C₁-C₈)]₃, (C₁-C₈)-haloalquilo así como acilo (C₁-C₈).

Como alquilo (C₁-C₈) han de considerarse metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo junto con todos los isómeros de unión. Estos pueden estar sustituidos una o varias veces con alcóxido (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), OH, halógeno, NH₂, NO₂, SH, S-alquilo (C₁-C₈).

Como alqueno (C₂-C₈) ha de entenderse con la excepción de metilo, un resto alquilo (C₁-C₈) representado tal como anteriormente, que presenta al menos un doble enlace.

Por alquino (C₂-C₈) ha de entenderse con la excepción de metilo, un resto alquilo (C₁-C₈) representado tal como anteriormente, que presenta al menos un triple enlace.

Por acilo (C₁-C₈) se entiende un resto alquilo (C₁-C₈) unido a través de una funcionalidad –C=O a la molécula.

5 Por un resto cicloalquilo (C₃-C₈) se entiende un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo etc. Éstos pueden estar sustituidos con uno varios halógenos y/o restos que contienen átomo de N, O, P, S y/o átomos de N, O, P, S en el anillo, tal como por ejemplo 1-, 2-, 3-, 4-piperidilo, 1-, 2-, 3-pirrolidinilo, 2-, 3-tetrahidrofurilo, 2-, 3-, 4-morfolinilo. Éstos pueden estar sustituidos una o varias veces con alcoxilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), OH, halógeno, NH₂, NO₂, SH, S-alquilo (C₁-C₈), acilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈).

10 Por un resto arilo (C₆-C₁₉) se entiende un resto aromático con de 6 a 19 átomos de C. En particular figuran entre ellos compuestos tales como restos fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, bifenilo. Éstos pueden estar sustituidos una o varias veces con alcoxilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), OH, halógeno, NH₂, NO₂, SH, S-alquilo (C₁-C₈), acilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈).

15 Un resto aralquilo (C₇-C₂₀) es un resto arilo (C₆-C₁₉) unido a través de un resto alquilo (C₁-C₈) a la molécula.

Alcoxilo (C₁-C₈) es un resto alquilo (C₁-C₈) unido a través de un átomo de oxígeno a la molécula en cuestión.

Haloalquilo (C₁-C₈) es un resto alquilo (C₁-C₈) sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

20 Un resto heteroarilo (C₃-C₁₈) designa en el contexto de la invención un sistema de anillo aromático de cinco, seis o siete miembros a partir de 3 a 18 átomos de C, que presenta 1, 2 o 3 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Como heteroátomos de este tipo se consideran en particular restos tales como 1-, 2-, 3-furilo, tal como 1-, 2-, 3-pirrolilo, 1-, 2-, 3-tienilo, 2-, 3-, 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-indolilo, 3-, 4-, 5-pirazolilo, 2-, 4-, 5-imidazolilo, acridinilo, quinolinilo, fenantridinilo, 2-, 4-, 5-, 6-pirimidinilo. Por un heteroaralquilo (C₄-C₁₉) se entiende un sistema heteroaromático correspondiente al resto aralquilo (C₇-C₂₀).


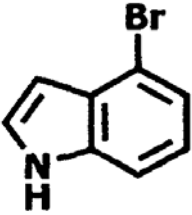
Como halógenos se tienen en cuenta flúor, cloro, bromo y yodo.

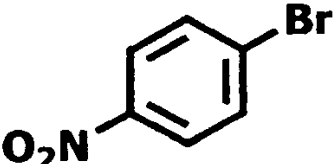
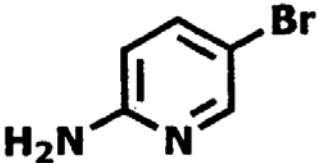
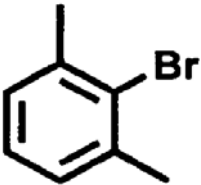
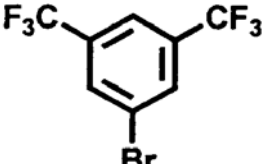
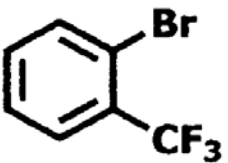
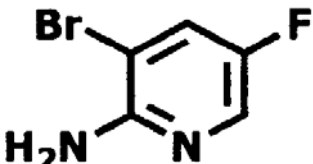
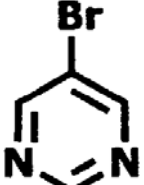
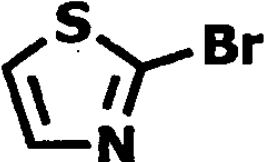
Ejemplos:

30 Norma de trabajo general:

35 En un autoclave se añadieron 1 equivalente de halogenuro de arilo o heteroarilo, 2 equivalentes de 1-alquilimidazol, 0,1 equivalente de CuI, 0,2 equivalentes de K₄[Fe(CN)₆] anhidro (ferrocianuro de potasio amarillo), tetradecano como patrón interno para la analítica de CG y una cantidad adecuada de tolueno bajo argón y se calentó hasta 160 °C. (El secado de K₄[Fe(CN)₆] tuvo lugar mediante calentamiento de K₄[Fe(CN)₆]·3H₂O en polvo en un vacío de ≤ 1 mbar hasta 80 °C durante al menos 24 horas). Después 16 horas se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. La conversión y el rendimiento pudieron determinarse a través de cromatografía de gases. Un aislamiento del producto tuvo lugar de acuerdo con los tratamientos habituales (destilación, cristalización o cromatografía).

40 **Tabla 1:** Cianuración catalizada por cobre con hexacianoferrato de potasio (II) en presencia de 1-alquilimidazoles.

Nº de Ejemplo	Ar-X	Rendimiento de nitrilo producto [%] (Aditivo)
1.	 <p>3-bromofurano</p>	49 (1-butimidazol)
2.	 <p>4-bromoindol</p>	50 (1-metilimidazol)

3.	 1-bromo-4-nitrobenzene	80 (1-butimidazol)
4.	 2-amino-5-bromopiridina	55 (1-metilimidazol)
5.	 2-bromo-m-xileno	66 (180°C); (1-metilimidazol)
6.	 3,5-Bis(trifluorometil)-bromobenceno	98 (1-butimidazol) 68 (1-metilimidazol, 0,05 equivalentes de Cu) 52 (1-butimidazol, 0,02 equivalentes de. Cu) 29 (1-butimidazol, 0,02 equivalentes de CuBr)
7.	 2-bromobenzotrifluoruro	83 (1-butimidazol)
8.	 2-amino-3-bromo-5-fluoropiridina	93 (1-metilimidazol)
9.	 5-bromopiridina	95 (1-butimidazol) 82 (1-metilimidazol, 0,05 equivalentes de Cu)
10.	 2-bromotiazol	99 (1-metilimidazol)

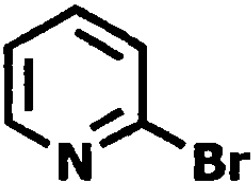
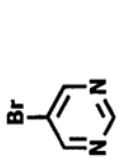
11.	 2-bromopiridina	100 (1-metilimidazol)
-----	--	-----------------------

Tabla 2: Comparación de distintos reactivos de cianuración durante la cianuración de 3,5-bis(trifluorometil)-bromobenceno con un 200 % en moles de 1-butimidazol


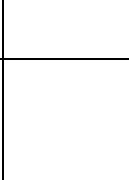
Nº de Ejemplo	Equivalentes de reactivo de cianuración	Rendimiento de 3,5-bis(trifluorometil)-benzonitrilo [%]
12.	0,2 de $K_4[Fe(CN)_6]$ (140 °C)	77
13.	0,2 de $K_3[Fe(CN)_6]$ (120 °C)	60
14.	1,1 de KCN (120 °C)	66

Tabla 3: Comparación de distintos métodos de cianuración

Sustrato	Disolvente	Temperatura [°C]	Etapas previas de metal ¹	Aditivos ¹	Ligando ¹	Rendimiento [%]
 5-Bromo-pirimidina	NMP	140	Pd(OAc) ₂ 0,1 % CuI 10 %	Na ₂ CO ₃ 20 % KI 20 %	dppf ² 0,2 % DMEDA 100 %	0
	NMP	140	CuI 10 %	-	1-Butil-imidazol 200 %	0
	Toluol	140	CuI 10 %	-	1-Butil-imidazol 200 %	95

¹Todos los datos de porcentaje de referen al sustrato.

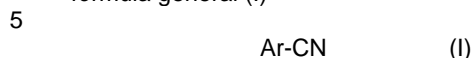
² dppf = 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno.

Sustrato	Disolvente	Temperatura [°C]	Etapas previas de metal ¹	Aditivos ¹	Ligando ¹	Rendimiento [%]
 2-Bromotiazol	NMP	140	CuI 10 %	Na ₂ CO ₃ 20 % KI 20 %	DMEDA 100 %	0
	NMP	140	Pd(OAc) ₂ 20,1 %	Na ₂ CO ₃ 20 %	dppf 0,2 %	0
	1-Metil-imidazol	140	CuI 10 %	-	-	99
 2-Bromopiridina	NMP	130	Pd(OAc) ₂ 0,5 %	Na ₂ CO ₃ 20 %	dppf ³ 2 %	30
	NMP	110		Na ₂ CO ₃ 20 %	dppf 1 %	0
	NMP	140		Na ₂ CO ₃ 20 %	dppf 1 %	< 5
	NMP	160		Na ₂ CO ₃ 20 % KI 20 %	DMEDA 100 %	0
	1-metil-imidazol	140	CuI 10 %	-	-	100

³ dppf = 1,1'-bis-(difenilfosfino)-propano

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación catalítica de nitrilos aromáticos o heteroaromáticos dado el caso sustituidos, de fórmula general (I)



mediante reacción de los halogenuros de arilo correspondientes de fórmula general (II)



en la que X representa cloro, bromo, yodo o sulfonato, y Ar representa un resto aromático o heteroaromático dado el caso sustituido,

15 **caracterizado por que** la reacción se lleva a cabo en presencia de compuestos de cobre y de 1-alkilimidazoles y como donador de cianuro se utiliza hexacianoferrato de potasio (II) o hexacianoferrato de potasio (III).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** como compuestos de cobre se utilizan sales o complejos de cobre (I) y cobre (II) conocidos.

20 3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado por que** como compuestos de cobre se utilizan halogenuros de cobre, cianuros de cobre o tetrafluoroborato de cobre (II).

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** como 1-alkilimidazoles se utiliza 1-metilimidazol o 1-butimidazol.

25 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el compuesto de cobre se utiliza en una cantidad de 1 ppm al 100 % en moles, preferentemente de 10 ppm al 30 % en moles, de manera especialmente preferida del 0,1 % en moles al 10 % en moles, con respecto al halogenuro de arilo utilizado Ar-X.

30 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** la amina se utiliza en una cantidad tal que la proporción molar de compuesto de cobre con respecto a amina asciende a de 1:1 a 1:10000, preferentemente a de 1:1 a 1:1000 y de manera especialmente preferida a de 1:1 a 1:200.

35 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** la reacción tiene un lugar en un disolvente orgánico inerte y/o en agua.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** la reacción se lleva a cabo a temperaturas de 20 a 220 °C, preferentemente a de 80 a 200 °C, de manera especialmente preferida a de 100 a 180 °C.

40 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** Ar es un resto arilo (C₆-C₁₉) o un resto heteroarilo (C₃-C₁₈) con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo.

45 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** como halogenuro de arilo se utiliza 2-bromobenzotrifluoruro, 3,5-bis(trifluorometil)bromobenceno, 4-bromonitrobenceno, 2-bromo-6-metilanilina, ácido 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoico, ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico, 5-bromopirimidina, 2-bromo-m-xileno, 2-bromopiridina, 2-cloropiridina, 3-bromopiridina, 3-cloropiridina, 2-bromotiazol o 3-bromofurano.