

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 910**

51 Int. Cl.:

C07C 253/08 (2006.01)

C07C 255/37 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2012 PCT/JP2012/058772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO2012141015**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2012 E 12771333 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2698366**

54 Título: **Método para producir el compuesto de mandelonitrilo**

30 Prioridad:

12.04.2011 JP 2011088128

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

28.03.2017

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1 Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

TORIUMI, TATSUYA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 606 910 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

Método para producir el compuesto de mandelonitrilo

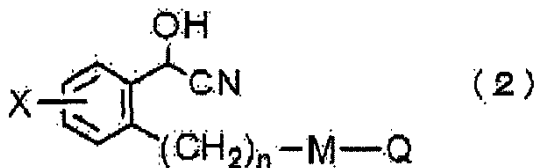
5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un proceso para producir un compuesto de mandelonitrilo.

[Antecedentes]

10

Un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (2):



15 en la que Q representa un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, un grupo metilnamino opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 15 átomos de carbono o un grupo sulfonilo sustituido opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, M representa un grupo oxo (-O-), un grupo tio (-S-), un grupo sulfinilo (-SO-), un grupo sulfonilo (-SO₂-), -NR¹- o un enlace sencillo, R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo acilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono, y n representa 0, 1 o 2, tal que el 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo, por ejemplo, es útil como materia prima de producción o compuesto intermedio de producción de productos químicos médicos y agrícolas.

20 Como proceso para producir un compuesto de mandelonitrilo, por ejemplo, el documento de patente 1 describe un método de obtención de 2-(2,4-dimetilfenoximetil) benzaldehído cianhidrina mezclando 2-(2,4-dimetilfenoximetil) benzaldehído, cianuro de potasio y cloruro de amonio en un disolvente mixto compuesto de un éter y agua. El documento de patente 2 describe un método para obtener 2-(4-cloro- α -metilbencilidenaminooximetil) benzaldehído cianhidrina mezclando 2-(4-cloro- α -metilbencilidenaminooximetil) benzaldehído, cianuro de sodio y bisulfito de sodio en un disolvente mixto compuesto de metanol y agua.

25 [Documentos de la técnica anterior]

35 [Documento de patente]

[Documento de patente 1] Estados Unidos 5.145.980 (MÉTODO 8)

[Documento de patente 2] JP-A n.º 9-95.462 (Ejemplo 11)

40 [Sumario de la invención]

[Problema a resolver por la invención]

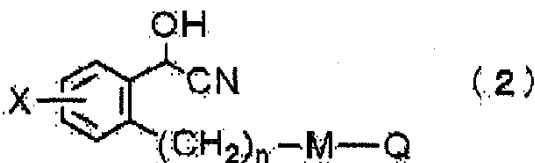
45 Los métodos descritos en los documentos de patente 1 y 2 no eran necesariamente procesos de producción totalmente satisfactorios debido al bajo rendimiento del compuesto de mandelonitrilo.

[Medios para resolver el problema]

50 Los presentes inventores han investigado intensamente, lo que ha llevado a la presente invención.

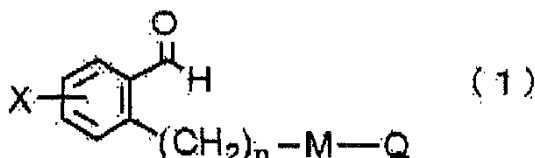
Es decir, la presente invención es como se describe a continuación.

[1] Un proceso para producir un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (2):



55

en la que Q representa un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, un grupo metilnamino opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 15 átomos de carbono o un grupo sulfonilo sustituido opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, X
 5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, M representa un grupo oxi (-O-), un grupo tio (-S-), un grupo sulfinilo (-SO-), un grupo sulfonilo (-SO₂-), -NR¹- o un enlace sencillo, R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo acilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono, y n representa 0, 1 o 2,
 10 que comprende una etapa de reacción de un compuesto de benzaldehído representado por la fórmula (1):



en la que Q, X, M y n son cada uno como se ha descrito anteriormente, con al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cianuros metálicos y cianuro de hidrógeno en presencia de un catalizador de transferencia de fase en un disolvente.

[2] El proceso de acuerdo con [1], en el que el disolvente contiene un alcohol.

[3] El proceso de acuerdo con [1], en el que el disolvente es un disolvente mixto compuesto de agua, un alcohol, y al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos halogenados.

[4] El proceso de acuerdo con [3], en el que el pH del disolvente se ajusta a 6-8.

[5] El proceso de acuerdo con [4], en el que el pH del disolvente se ajusta a 6-8 mediante su mezcla con ácido acético o ácido clorhídrico.

[6] El proceso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en el que el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario, una sal de fosfonio cuaternario o un éter corona.

[7] El proceso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en el que el catalizador de transferencia de fase es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de benciltrietilamonio y cloruro de metiltributilamonio.

[8] El proceso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7], en el que la cantidad usada del al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cianuros metálicos y cianuro de hidrógeno se encuentra en el intervalo de 1,2 mol a 3,0 mol con respecto a 1 mol del compuesto de benzaldehído representado por la fórmula (1).

[9] El proceso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8], en el que Q es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1 en las fórmulas (1) y (2).

[10] Un proceso para producir el compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (2), que comprende una etapa de mezclado de la mezcla del compuesto de benzaldehído representado por la fórmula (1), al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cianuros metálicos y cianuro de hidrógeno, un catalizador de transferencia de fase, al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos halogenados, agua y un alcohol, y una etapa de adición de un ácido a la mezcla líquida obtenida en la etapa de mezcla descrita anteriormente, manteniendo de ese modo el pH de la capa acuosa de la mezcla líquida a 6-8.

[11] El proceso de acuerdo con [10], en el que el ácido es ácido acético o ácido clorhídrico.

[12] El proceso de acuerdo con [10], en el que el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario, una sal de fosfonio cuaternario o un éter corona.

[13] El proceso de acuerdo con [11], en el que el catalizador de transferencia de fase es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de benciltrietilamonio y cloruro de metiltributilamonio.

[14] El proceso de acuerdo con uno cualquiera de [10] a [13], en el que la cantidad usada del al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cianuros metálicos y cianuro de hidrógeno se encuentra en el intervalo de 1,2 mol a 3,0 mol con respecto a 1 mol del compuesto de benzaldehído representado por la fórmula (1).

[15] El proceso de acuerdo con uno cualquiera de [10] a [14], en el que Q es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1 en las fórmulas (1) y (2).

[Efecto de la invención]

La presente invención puede proporcionar un proceso que es capaz de producir un compuesto de mandelonitrilo con buen rendimiento.

[Modos para llevar a cabo la invención]

La presente invención se ilustrará en detalle a continuación. La presente invención es un proceso para producir un

compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (2) (en lo sucesivo denominado "compuesto (2)" en algunos casos), que comprende una etapa de reacción de un compuesto de benzaldehído representado por la fórmula (1) (en lo sucesivo denominado "compuesto (1)" en algunos casos) con al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cianuros metálicos y cianuro de hidrógeno (en lo sucesivo denominado "agente de cianación" en algunos casos) en presencia de un catalizador de transferencia de fase en un disolvente (en lo sucesivo denominado "presente reacción" en algunos casos).

El grupo hidrocarbonado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono en el grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono representado por Q en las fórmulas (1) y (2) incluye, por ejemplo, grupos arilo que tienen de 6 a 14 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen de 1 a 14 átomos de carbono, grupos alquenilo que tienen de 2 a 14 átomos de carbono y grupos alquinilo que tienen de 2 a 14 átomos de carbono.

El grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono incluye, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo, y el grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono puede tener, en una posición sustituible, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes inertes para la presente reacción. Cuando están presentes una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes son independientes entre sí, y pueden ser mutuamente iguales o diferentes. El sustituyente opcionalmente sobre el grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono incluye, por ejemplo, al menos un grupo seleccionado del siguiente Grupo P1.

En las siguientes descripciones, inferior significa que el número de átomos de carbono contenidos en su grupo es de 1 a 8, y preferentemente, el número de átomos de carbono contenidos en su grupo es de 6 o menos, más preferentemente, el número de átomos de carbono contenidos en su grupo es de 4 o menos.

Grupo P1:

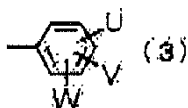
Grupos alquilo inferior tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo; grupos alquenilo inferior tales como un grupo etenilo, un grupo 2-propenilo y un grupo crotilo; grupos alquinilo inferior tales como un grupo etinilo, un grupo propargilo y un grupo butinilo; grupos cicloalquilo inferior, tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo; grupos alquilo inferior que tienen un grupo alcoxi inferior tales como un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo y un grupo 2-metoxietilo; grupos cicloalquenilo inferior, tales como un grupo ciclopentenilo y un grupo ciclohexenilo; grupos alcanoilo inferior tales como un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo isobutirilo; grupos tri-alkilsililo inferior tales como un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo tripropilsililo y un grupo tributilsililo; grupos halo-alquilo inferior tales como un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo 2-bromoetilo y un grupo 2,3-dicloropropilo; grupos di-alkilamino inferior tales como un grupo dimetilamino y un grupo dietilamino; un grupo fenilo; grupos alquilo inferior que tienen un grupo fenilo, tales como un grupo bencilo y un grupo fenetilo; grupos alquenilo inferior que tienen un grupo fenilo tales como un grupo estirilo y un grupo cinamilo; grupos alquilo inferior que tienen un grupo furilo tales como un grupo 3-furilmetilo y un grupo 2-furiletilo; grupos alquenilo inferior que tienen un grupo furilo tales como un grupo 3-furilvinilo y un grupo 2-furilalilo; átomos de halógeno tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; un grupo nitro; un grupo ciano; grupos alquiltio inferior, tales como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio y un grupo butiltio; grupos alcoxicarbonilo inferiores tales como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo y un grupo propoxicarbonilo; un grupo formilo; grupos amino opcionalmente protegidos por un grupo formilo y similares; grupos mono-alkilamino inferior tales como un grupo metilamino y un grupo etilamino; grupos amino mono-sustituídos con un grupo alquilcarbonilo inferior tal como un grupo metilcarbonilamino; grupos representados por -OR (R representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre el siguiente Grupo P2) y -CH₂-G-R' [G representa un grupo oxo (-O-), un grupo tio (-S-) o -NR"- (en este caso, R" representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior) y R' representa un grupo fenilo; un grupo halofenilo tal como un grupo 2-clorofenilo y un grupo 4-fluorofenilo; un grupo alcoxifenilo inferior tal como un grupo 2-metoxifenilo y un grupo 4-etoxifenilo; un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo].

Grupo P2:

Grupos alquilo inferior tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo butilo; grupos alquenilo inferior tal como un grupo etenilo, un grupo 2-propenilo y un grupo crotilo; grupos alquinilo inferior tales como un grupo etinilo, un grupo 2-propinilo y un grupo 3-butinilo; grupos halo-alquilo inferior tal como un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo 2-bromoetilo y un grupo 2,3-dicloropropilo; grupos alcanoilo inferior tales como un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo; grupos arilo tales como un grupo fenilo; grupos alcoxifenilo inferior, tales como un 3-metoxifenilo y un 4-etoxifenilo; grupos nitrofenilo tales como un grupo 3-nitrofenilo y un grupo 4-nitrofenilo; grupos alquilo inferior que tienen un grupo fenilo, tales como un grupo bencilo, un grupo fenetilo y un grupo fenilpropilo; grupos alquilo inferior que tienen un grupo cianofenilo tal como un grupo 3-cianofenilmetilo y un grupo 4-cianofeniletilo; un grupo benzoilo; un grupo tetrahidropiraniilo; un grupo piridilo; un grupo trifluorometilpiridilo; un grupo pirimidinilo; un grupo benzotiazolilo; un grupo quinolilo; grupos

alquilo inferior que tienen un grupo benzoilo tal como un grupo benzoilmetilo y un grupo benzoiletilo; y los grupos bencenosulfonilo que tiene un grupo alquilo inferior tal como un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluenosulfonilo.

5 El grupo arilo opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 14 átomos de carbono preferentemente es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, más preferentemente un grupo representado por la fórmula (3):



10 en la que U, V y W son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado del Grupo P1 descrito anteriormente. En la fórmula (3), U, V y W son, independientemente, de forma preferente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxi inferior, un grupo representado por -OR, un grupo alquiltio inferior, un grupo amino opcionalmente protegido o un grupo mono-alquilamino inferior o un grupo di-alquilamino inferior.

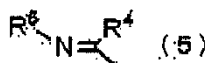
15 U, V y W son, independientemente, de forma preferente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo metiltio o un grupo dimetilamino, más preferentemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo metoxi.

20 El grupo alquilo que tiene de 1 a 14 átomos de carbono en el grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono representado por Q incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo y un grupo decilo, y preferentemente son grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, y más preferentemente son grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

25 El grupo alqueno que tiene de 2 a 14 átomos de carbono en el grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono representado por Q incluye, por ejemplo, un grupo etenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo isobutenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 1-hexenilo, un grupo 2-hexenilo, un grupo 1,3-hexadienilo, un grupo 2,4-hexadienilo y un grupo 3,5-hexadienilo, y preferentemente son grupos alqueno que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, y más preferentemente son grupos alqueno que tienen de 3 a 6 átomos de carbono.

30 El grupo alquino que tiene de 2 a 14 átomos de carbono en el grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono representado por Q incluye, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo propargilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo y un grupo 3-butinilo, y preferentemente son grupos alquino que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, y más preferentemente son grupos alquino que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

35 El grupo alquilo que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, el grupo alqueno que tiene de 2 a 14 átomos de carbono y el grupo alquino que tiene de 2 a 14 átomos de carbono en el grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono representado por Q pueden tener en una posición sustituible un sustituyente inerte a la presente reacción, y el sustituyente opcionalmente sobre el grupo alquilo, el grupo alqueno y el grupo alquino incluye, por ejemplo, los átomos de halógeno, los grupos alquiltio inferior y los grupos amino opcionalmente protegidos ejemplificados para U, V y W, y por ejemplo, grupos alquilsulfonilo inferior y grupos alquilsulfonilo inferior para R⁴ y R⁵ que se describen más adelante, y, por ejemplo, los grupos arilo opcionalmente sustituidos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono ejemplificados por Q, y por ejemplo, grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 3 a 12 átomos de carbono descritos más adelante, por ejemplo, grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi (el número de átomos de carbono del grupo alcoxi preferentemente es de 1 a 4), grupos haloalcoxi que tienen un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo (el átomo de halógeno preferentemente es un átomo de flúor) (específicamente, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo clorometoxi y similares), los grupos alcoxialcoxi que tienen un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi y un grupo butoxi (el número de átomos de carbono del grupo alcoxi preferentemente es de 1 a 4) (específicamente, un grupo metoximetoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo etoximetoxi y similares); y grupos representados por la fórmula (5):



40 en la que R⁴ y R⁵ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo

heterocíclico opcionalmente sustituido, de forma alternativa, R⁴ y R⁵ están unidos para formar un mono- o poli-anillo que opcionalmente contiene un heteroátomo.

5 El grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido representado por R⁴ o R⁵ incluye, por ejemplo, los mismos grupos que el grupo alquilo inferior, el grupo halo-alquilo inferior y el grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxi inferior ejemplificados para U, V y W y preferentemente es un grupo metilo o un grupo etilo.

10 El grupo acilo representado por R⁴ o R⁵ incluye, por ejemplo, grupos alquilcarbonilo inferior y grupos arilcarbonilo. El grupo alquilcarbonilo inferior incluye, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo. El grupo arilcarbonilo incluye, por ejemplo, grupos arilcarbonilo que tienen de 7 a 15 átomos de carbono tal como un grupo benzoílo y un grupo naftoílo.

15 El grupo alquiltio inferior y el grupo amino opcionalmente protegido representado por R⁴ o R⁵ incluyen, respectivamente, los mismos grupos que el grupo alquiltio inferior y los mismos grupos que el grupo amino opcionalmente protegido ejemplificados para U, V y W.

El grupo alquilsulfinilo inferior representado por R⁴ o R⁵ incluye, por ejemplo, un grupo metilsulfinilo, un grupo etilsulfinilo y un grupo propilsulfinilo, y preferentemente es un grupo metilsulfinilo.

20 El grupo alquilsulfonilo inferior representado por R⁴ o R⁵ incluye, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo y similares, y preferentemente es un grupo metilsulfonilo.

25 El grupo cicloalquilo representado por R⁴ o R⁵ incluye, por ejemplo, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de carbono tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo, preferentemente, grupos cicloalquilo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono.

30 El grupo arilo opcionalmente sustituido representado por R⁴ o R⁵ incluye, por ejemplo, grupos arilo que tienen de 6 a 14 átomos de carbono tales como un grupo fenilo, un grupo naftilo (por ejemplo, un grupo 1-naftilo) y un grupo fluorenilo, y preferentemente es un grupo fenilo. El grupo arilo puede tener, en una posición sustituible, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes. El sustituyente opcionalmente sobre el grupo arilo incluye un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo representado por -OR (R son cada uno como se ha descrito anteriormente), un grupo alquiltio inferior, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo nitro, un grupo fenilo y un grupo ciano.

35 El átomo de halógeno como sustituyente opcional sobre el grupo arilo representado por R⁴ o R⁵ incluye, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. El grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido incluye los mismos grupos que el grupo alquilo inferior, el grupo halo-alquilo inferior y el grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxi inferior ejemplificados para U, V y W, y preferentemente son grupos alquilo inferior o grupos halo-alquilo inferior, y más preferentemente es un grupo metilo o un grupo trifluorometilo. El grupo representado por -OR incluye grupos alcoxi inferior tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi y un grupo butoxi; grupos alqueniloxi inferior, tales como un grupo viniloxi, un grupo aliloxi y un grupo crotiloxi; grupos alquiniloxi inferior tales como un grupo etiniloxi, un grupo propargiloxi y un grupo butiniloxi; grupos halo-alcoxi inferior, tales como un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo clorometoxi; y grupos ariloxi, tales como un grupo fenoxi y un grupo naftoxi, y preferentemente es un grupo metoxi, un grupo aliloxi, un grupo propargiloxi o un grupo difluorometoxi. El grupo alquiltio inferior incluye, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio y un grupo butiltio, y preferentemente es un grupo metiltio o un grupo etiltio, y más preferentemente es un grupo metiltio. El grupo amino opcionalmente protegido incluye, por ejemplo, un grupo amino; grupos mono-alquilamino inferior tales como un grupo metilamino y un grupo etilamino; y grupos di-alquilamino inferior tales como un grupo dimetilamino.

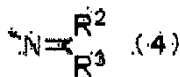
50 El grupo heterocíclico opcionalmente sustituido representado por R⁴ o R⁵ incluye grupos heterocíclicos que contienen en su anillo, por ejemplo, de 1 a 4, preferentemente, de 1 a 2 heteroátomos (por ejemplo, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre), y sus ejemplos incluyen un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo pirazinilo, un grupo morfolino y un grupo piperazinilo. El grupo heterocíclico es, preferentemente, un grupo furilo (por ejemplo, un grupo 2-furilo), un grupo tienilo (por ejemplo, un grupo 2-tienilo), un grupo piridilo (por ejemplo, un grupo 2-piridilo), un grupo pirazinilo (por ejemplo, un grupo 2-pirazinilo), un grupo pirimidinilo (por ejemplo, un grupo 2-pirimidinilo) o un grupo morfolino. El grupo heterocíclico puede tener en una posición sustituible un sustituyente, y este sustituyente incluye los mismos grupos que el sustituyente opcional sobre el grupo arilo representado por R⁴ o R⁵.

60 El mono- o poli-anillo que opcionalmente contiene un heteroátomo formado por la unión de R⁴ y R⁵ es un anillo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo (por ejemplo, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre) formado de R⁴ y R⁵ junto con un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno al que están unidos R⁴ y R⁵, y este anillo puede formar un anillo condensado. El mono- o poli-anillo incluye, por ejemplo, un

anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, un anillo de indano, un anillo de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y un anillo de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] furano.

5 El grupo heterocíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono en el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 12 átomos de carbono representados por Q incluye, por ejemplo, grupos heterocíclicos de 5 a 7 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomo constituyente del anillo. Estos grupos heterocíclicos adicionalmente pueden formar un anillo condensado junto con otro anillo hetero o un anillo de benceno. El grupo heterocíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono incluye, por ejemplo, grupos piridilo tales como un grupo piridin-2-ilo y un grupo piridin-3-ilo; grupos pirimidinilo tales como un grupo pirimidin-4-ilo y un grupo pirimidin-2-ilo; grupos quinolilo, tales como un grupo quinolin-4-ilo; grupos quinazolinilo tales como un grupo quinazolin-4-ilo; grupos benzotiazolilo tales como un grupo benzotiazol-2-ilo; y grupos pirazolilo tales como un grupo pirazol-5-ilo, y preferentemente es un grupo piridilo. El grupo heterocíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono puede tener, en una posición sustituible, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes inertes para la presente reacción. Cuando están presentes una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes son independientes entre sí, y pueden ser mutuamente iguales o diferentes.

El grupo metilnamino opcionalmente sustituido representado por Q es, por ejemplo, un grupo representado por la fórmula (4):



20 en la que R^2 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfínilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, de forma alternativa, R^2 y R^3 están unidos para formar un mono- o poli-anillo que contiene opcionalmente un heteroátomo. El grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, el grupo acilo, el grupo alquiltio inferior, el grupo alquilsulfínilo inferior, el grupo alquilsulfonilo inferior, el grupo amino opcionalmente protegido, el grupo cicloalquilo inferior, el grupo arilo opcionalmente sustituido o el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido representado por R^2 o R^3 y el mono- o poli-anillo que opcionalmente contiene un heteroátomo formado por la unión de R^2 y R^3 son, respectivamente, los mismos grupos que el grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, el grupo acilo, el grupo alquiltio inferior, el grupo alquilsulfínilo inferior, el grupo alquilsulfonilo inferior, el grupo amino opcionalmente protegido, el grupo cicloalquilo inferior, el grupo arilo opcionalmente sustituido o el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido representado por R^4 o R^5 y el mono- o poli-anillo que opcionalmente contiene un heteroátomo formado por la unión de R^2 y R^3 descritos anteriormente.

35 El grupo acilo opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 15 átomos de carbono representados por Q incluye, por ejemplo, grupos alquilcarbonilo opcionalmente sustituidos, grupos fenilcarbonilo opcionalmente sustituidos, grupos naftilcarbonilo opcionalmente sustituidos y grupos carbonilo que tienen un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido. El (grupo) alquilo opcionalmente sustituido en dicho grupo acilo incluye los mismos grupos que el grupo alquilo inferior, el grupo halo-alquilo inferior y el grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxi inferior ejemplificados para U, V y W, y el (grupo) fenilo opcionalmente sustituido, el (grupo) naftilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido incluyen, respectivamente, los mismos grupos que los grupos ejemplificados para Q.

45 El grupo sulfonilo sustituido opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono representados por Q incluye, por ejemplo, grupos alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, grupos fenilsulfonilo opcionalmente sustituidos, grupos naftilsulfonilo opcionalmente sustituidos y grupos sulfonilo que tienen un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido. El (grupo) alquilo opcionalmente sustituido en dicho grupo sulfonilo sustituido incluye los mismos grupos que el grupo alquilo inferior, el grupo halo-alquilo inferior y el grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxi inferior ejemplificados para U, V y W, y el (grupo) fenilo opcionalmente sustituido, el (grupo) naftilo opcionalmente sustituido y el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido incluyen, respectivamente, los mismos grupos que los grupos ejemplificados para Q.

55 Q es, preferentemente, un grupo representado por la fórmula (3), un grupo piridilo opcionalmente sustituido, un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido, un grupo quinolilo opcionalmente sustituido, un grupo quinazolinilo opcionalmente sustituido, un grupo benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido o un grupo representado por la fórmula (4).

60 X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, y cuando hay una pluralidad de X, estos pueden ser iguales o diferentes. El átomo de halógeno representado por X incluye, por ejemplo, los mismos átomos que el átomo de halógeno ejemplificado en el Grupo P1, el grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluye, por ejemplo, los mismos grupos que el grupo alquilo inferior, el grupo halo-alquilo inferior y el grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxi inferior ejemplificados para U, V y W, el grupo hidroxilo

opcionalmente protegido incluye los mismos grupos que el grupo representado por -OR descrito anteriormente, y X es, preferentemente, un átomo de hidrógeno.

El grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono representados por R¹ incluye, por ejemplo, los mismos grupos que el grupo alquilo inferior ejemplificados para U, V y W, y preferentemente es un grupo metilo. El grupo acilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono representado por R¹ incluye, por ejemplo, un grupo formilo; grupos carbonilo que tienen un grupo alquilo inferior tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo; y un grupo benzoilo, y preferentemente es un grupo acetilo.

M preferentemente es un grupo oxi (-O-), un grupo tio (-S-) o -NR¹ -, más preferentemente un grupo oxi (-O-).

n preferentemente es 0 o 1, más preferentemente 1.

El compuesto (1) preferentemente es un compuesto en el que Q es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 0 o 1; o un compuesto en el que Q es un grupo representado por la fórmula (3) (R² es un grupo alquilo inferior, R³ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo morfolino opcionalmente sustituido), X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo acilamino y n es 1, más preferentemente un compuesto en el que Q es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1.

Los ejemplos preferibles del compuesto (1) incluyen, específicamente, un compuesto en el que Q es un grupo fenilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 0; un compuesto en el que Q es un grupo 3,4-dimetilfenilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 0; un compuesto en el que Q es un grupo 3,5-dimetilfenilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 0; un compuesto en el que Q es un grupo 2-metilfenilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo 2,5-dimetilfenilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo 4-cloro-2-metilfenilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo 2,5-dimetilfenilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo 3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-ilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo 3,5-dicloropiridin-2-ilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo 3-trifluorometil-5-cloropiridin-2-ilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo 3-cloropiridin-2-ilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo α-metil-4-clorobencilidenamino, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo α-metil-4-metoxibencilidenamino, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; un compuesto en el que Q es un grupo 4, α-dimetilbencilidenamino, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1; y un compuesto en el que Q es un grupo α-metil-4-trifluorometilbencilidenamino, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1, y más preferentemente es un compuesto en el que Q es un grupo 2,5-dimetilfenilo, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1.

El agente de cianación que se usa en la presente reacción incluye, por ejemplo, cianuro de sodio, cianuro de potasio y cianuro de hidrógeno. El agente de cianación se puede disolver en agua y utilizarse, o se puede disolver en un alcohol tal como metanol y utilizarse. La cantidad usada del agente de cianación preferentemente se encuentra en el intervalo de 1,2 mol a 3,0 mol, más preferentemente en el intervalo de 1,5 mol a 2,0 mol con respecto a 1 mol del compuesto (1). Cuando la cantidad usada del cianuro es más de 3,0 mol, el agente de cianación sin reaccionar tiende a permanecer en cantidades más grandes.

El catalizador de transferencia de fase utilizado en la presente reacción incluye, por ejemplo, sales de amonio cuaternario tales como bromuro de tetra-n-butilamonio (en lo sucesivo, "TBAB" en algunos casos), cloruro de benciltrietilamonio y cloruro de metiltributilamonio; sales de fosonio cuaternario tales como cloruro de tetra-n-butilfosfonio; y éteres corona tales como 15-corona-5, 18-corona-6, y preferentemente son sales de amonio cuaternario, y más preferentemente son bromuro de tetra-n-butilamonio o cloruro de metiltributilamonio. Según sea necesario, se pueden utilizar dos o más catalizadores de transferencia de fase. La cantidad usada del catalizador de transferencia de fase se encuentra, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 mol a 1 mol, preferentemente, en el intervalo de 0,01 mol a 0,1 mol con respecto a 1 mol del benzocompuesto (1). Cuando la presente reacción se lleva a cabo en ausencia del catalizador de transferencia de fase, un compuesto (1) que tiene un sustituyente prescrito en posición orto muestra baja reactividad y tiende a no obtenerse una relación de conversión suficiente.

La presente reacción se lleva a cabo en un disolvente, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico o en un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico y agua. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, etilenglicol y 1-butanol (el número de átomos de carbono del alcohol preferentemente es de 1 a 4); éteres tales como éter dietílico, éter dibutílico, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo y butirato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano y n-heptano; e hidrocarburos alicíclicos tales como ciclopentano y ciclohexano. El disolvente preferentemente es uno que contiene un disolvente orgánico altamente polar tal como un alcohol, un éter y un éster, más preferentemente

- uno que contiene un alcohol, desde el punto de vista de la mejora del rendimiento de un compuesto (2), preferentemente es usar como disolvente al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos halogenados (en lo sucesivo, "disolvente de baja polaridad" en algunos casos) y agua, desde el punto de vista de la facilidad de eliminación de un agente de cianación después de la finalización de la presente reacción. La presente reacción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente que contiene un alcohol, más preferentemente se lleva a cabo en un disolvente mixto compuesto de agua, un alcohol y al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos halogenados.
- La cantidad usada del disolvente orgánico se encuentra, por ejemplo, en el intervalo de 0,5 partes en peso a 10 partes en peso, preferentemente, en el intervalo de 1 parte en peso a 5 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto (1). La cantidad usada de agua se encuentra, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 partes en peso a 5 partes en peso, preferentemente, en el intervalo de 0,5 partes en peso a 2 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto (1).
- Cuando se usa agua en la presente reacción, preferentemente es ajustar el pH del disolvente durante la presente reacción, y para mejorar el rendimiento de un compuesto (2), el disolvente se ajusta más preferentemente a un pH de 5 a 9, más preferentemente se ajusta a pH 6 a 8, y más preferentemente se ajusta a pH 7,2 a 7,6. Como método de ajustar el pH de un disolvente durante la presente reacción en un caso como el uso de agua, existe, por ejemplo, un método para ajustar el pH de un líquido mezclado durante la presente reacción en el que se mide el pH de una capa acuosa en el líquido mezclado durante la presente reacción, y si el valor medido es mayor que el pH deseado, se añade un ácido y si el valor medido es menor que el pH deseado, se añade una base. Los detalles adicionales son como se describen a continuación.
- El pH de un disolvente durante la presente reacción se ajusta, por ejemplo, mediante la adición de un ácido y/o una base. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido butírico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico (solución acuosa de cloruro de hidrógeno), ácido sulfúrico, ácido fosfórico, bisulfato de sodio y cloruro de amonio. Según sea necesario, se pueden utilizar dos o más ácidos. En cuanto al ácido, preferentemente son los ácidos orgánicos que tienen una baja acidez, y más preferentemente es el ácido acético, debido a la facilidad del ajuste del pH. La cantidad usada del ácido se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 1,1 mol con respecto a 1 mol del agente de cianación, y preferentemente es utilizar la cantidad que genera el pH prescrito descrito anteriormente. La base incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio y bicarbonato de sodio. La base se utiliza cuando el pH del agua en la presente reacción es, por ejemplo, inferior a 5, o por ejemplo, inferior a 6 o, por ejemplo, inferior a 7.
- La presente reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, por los métodos siguientes (a) a (d).
- (a) Un método en el que se añade una solución acuosa de un agente de cianación a una mezcla de un disolvente orgánico, agua, un catalizador de transferencia de fase y un compuesto (1), y se añade o se gotea un ácido sobre la masa;
 - (b) Un método en el que se añaden simultáneamente una solución acuosa de un agente de cianación y un ácido a una mezcla de un disolvente orgánico, agua, un catalizador de transferencia de fase y un compuesto (1);
 - (c) Un método en el que se añade un ácido a una mezcla de un disolvente orgánico, agua, un catalizador de transferencia de fase y un compuesto (1), y se añade o se gotea una solución acuosa de un agente de cianación sobre la masa;
 - (d) Un método en el que se añade un compuesto (1) disuelto en un disolvente orgánico a una mezcla de un catalizador de transferencia de fase, un ácido y una solución acuosa de un agente de cianación.
- La presente reacción preferentemente se lleva a cabo por el método descrito en (a) o el método descrito en (b), para ajustar el pH del agua durante la presente reacción en un intervalo preferible. En el caso de gotear una solución acuosa de un agente de cianación y/o un ácido, el tiempo de goteo se encuentra, por ejemplo, en el intervalo de 0,5 horas a 20 horas, preferentemente, en el intervalo de 1 hora a 10 horas.
- La temperatura de reacción de la presente reacción se selecciona, por ejemplo, en el intervalo de -20 °C a 50 °C, preferentemente, en el intervalo de 0 °C a 30 °C. En la presente reacción, se mezclan un compuesto (1), un agente de cianación y, según sea necesario un ácido, y a continuación, la mezcla se agita mientras se mantiene caliente preferentemente durante 0,5 horas a 20 horas, más preferentemente durante 1 hora a 10 horas.
- Después de la terminación de la presente reacción, se puede obtener un compuesto (2) con un buen rendimiento. Según sea necesario, un compuesto (2) se puede purificar y, por ejemplo, un compuesto (2) se puede purificar mediante la adición de agua ácida tal como ácido clorhídrico (solución acuosa de cloruro de hidrógeno) y una solución acuosa de ácido sulfúrico a la mezcla de reacción obtenida en la presente reacción, y a continuación, la separación de un aceite y agua, y la eliminación de un disolvente y similar de la capa de aceite resultante. En este procedimiento, preferentemente es añadir un estabilizador tal como ácido p-toluenosulfónico y fosfato de 2-etilhexilo a la capa de aceite.

Además, también es posible cristalizar un compuesto (2) mediante la separación de un aceite y agua, y a continuación, añadir un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; un hidrocarburo alifático tal como n-hexano y n-heptano; un hidrocarburo alicíclico tal como ciclopentano y ciclohexano, como mal disolvente, o separar un aceite y agua, y a continuación, realizar una operación de enfriamiento, y similar.

[Ejemplos]

La presente invención se ilustrará adicionalmente en detalle con los ejemplos a continuación. En los siguientes ejemplos, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento para determinar las cantidades de un compuesto (1) y un compuesto (2) contenidos en la mezcla de reacción, y se calcularon la relación de conversión y la relación residual del compuesto (1) y el rendimiento del compuesto (2).

Ejemplo 1

En un matraz de 200 ml se cargaron 10,02 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído (contenido: 94,6 % en peso, 0,039 mol), 20,05 g de xileno, 14,26 g de metanol, 3,87 g de agua y 0,26 g de TBAB (contenido: 98,0 % en peso, 0,0008 mol), y estos se mezclaron y, a continuación, se enfrió a 10 °C mientras se agitaba. Posteriormente, a la mezcla se le añadió una solución acuosa preparada por disolución de 2,98 g de cianuro de sodio (contenido: 97,0 % en peso, 0,059 mol (1,5 mol con respecto a 1 mol de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído)) en 8,70 g de agua, y una solución acuosa preparada disolviendo 3,68 g de ácido acético (contenido: 99,7 % en peso, 0,061 mol) en 0,42 g de agua se añadió por goteo en un período de 0,5 horas. Después de la adición por goteo, la capa acuosa mostraba un pH de 7,76, y se añadieron 0,26 g de ácido acético para ajustar el pH a 7,37. Después de ajustar el pH, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se analizó para encontrar que la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 95,9 % y la proporción residual de la misma era del 4,1 %, y el rendimiento de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo era del 95,9 %.

Ejemplo 2

En un matraz de 200 ml se cargaron 20,03 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído (contenido: 94,6 % en peso, 0,079 mol), 40,01 g de xileno, 28,38 g de metanol, 7,01 g de agua y 0,52 g de TBAB (contenido: 98,0 % en peso, 0,002 mol), y estos se mezclaron y, a continuación, se enfrió a 10 °C mientras se agitaba. Posteriormente, a la mezcla se le añadió una solución acuosa preparada por disolución de 5,58 g de cianuro de sodio (contenido: 97,0 % en peso, 0,11 mol (1,4 mol con respecto a 1 mol de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído)) en 16,25 g de agua, y una solución acuosa preparada disolviendo 6,89 g de ácido acético (contenido: 99,7 % en peso, 0,11 mol) en 0,77 g de agua se añadió por goteo en un período de 0,5 horas. Después de la adición por goteo, la capa acuosa mostraba un pH de 7,86, y se añadieron 0,43 g de ácido acético para ajustar el pH a 7,38. Después de ajustar el pH, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se analizó para encontrar que la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 95,6 % y la proporción residual de la misma era del 4,4 %, y el rendimiento de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo era del 95,6 %.

Ejemplo 3

En un matraz de 200 ml se cargaron 10,03 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído (contenido: 98,2 % en peso, 0,040 mol), 20,64 g de xileno, 14,83 g de metanol y 0,22 g de cloruro de benciltrietilamonio (contenido: 98,0 % en peso, 0,001 mol), y estos se mezclaron y, a continuación, se enfrió a 10 °C mientras se agitaba. Posteriormente, una solución acuosa preparada por disolución de 3,11 g de cianuro de sodio (contenido: 97,0 % en peso, 0,062 mol (1,5 mol con respecto a 1 mol de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído)) en 9,06 g de agua y una solución acuosa preparada disolviendo 3,84 g de ácido acético (contenido: 99,7 % en peso, 0,064 mol) en 4,42 g de agua se añadieron por goteo al mismo tiempo a la mezcla mientras se mantiene un pH de 6-8 durante un período de 0,5 horas. Después de la adición por goteo, la capa acuosa mostraba un pH de 7,61, y se añadieron 0,25 g de ácido acético para ajustar el pH a 7,12. Después de ajustar el pH, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 7 horas. Esta mezcla de reacción se analizó para encontrar que la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 96,4 % y la proporción residual de la misma era del 3,6 %, y el rendimiento de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo era del 96,4 %.

Ejemplo 4

En un matraz de 200 ml se cargaron 20,03 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído (contenido: 94,6 % en peso, 0,079 mol), 39,78 g de xileno, 28,38 g de metanol, 7,70 g de agua y 0,50 g de Aliquat 175 (marca registrada) (contenido: 75 % en peso, 0,002 mol), y estos se mezclaron y, a continuación, se enfrió a 10 °C mientras se agitaba. Posteriormente, a la mezcla se le añadió una solución acuosa preparada por disolución de 5,97 g de cianuro de sodio (contenido: 97,0 % en peso, 0,12 mol (1,5 mol con respecto a 1 mol de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído)) en 17,40 g de agua, y una solución acuosa preparada disolviendo 7,37 g de ácido acético (contenido: 99,7 % en peso, 0,12 mol) en 0,83 g de agua se añadió por goteo en un período de 0,5 horas. Después de la adición por goteo, la capa acuosa mostraba un pH de 7,96, y se añadieron 0,60 g de ácido acético para ajustar el pH a 7,39. Después de ajustar el pH, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 4 horas. Esta mezcla de reacción se

analizó para encontrar que la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 96,2 % y la proporción residual de la misma era del de 3,8 %, y el rendimiento de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo era del 96,2 %.

5 Ejemplo 5

En un matraz de 200 ml se cargaron 10,01 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído (contenido: 94,6 % en peso, 0,039 mol), 20,00 g de xileno, 14,18 g de metanol, 3,08 g de agua y 0,26 g de TBAB (contenido: 98,0 % en peso, 0,0008 mol), y estos se mezclaron y, a continuación, se enfrió a 10 °C mientras se agitaba. Posteriormente, a la mezcla se le añadió una solución acuosa preparada por disolución de 2,40 g de cianuro de sodio (contenido: 97,0 % en peso, 0,048 mol (1,2 mol con respecto a 1 mol de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído)) en 7,00 g de agua, y una solución acuosa preparada disolviendo 2,96 g de ácido acético (contenido: 99,7 % en peso, 0,049 mol) en 0,34 g de agua se añadió por goteo en un período de 0,5 horas. Después de la adición por goteo, la capa acuosa mostraba un pH de 7,39, y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 7 horas. Esta mezcla de reacción se analizó para encontrar que la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 92,4 % y la proporción residual de la misma era del de 7,6 %, y el rendimiento de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo era del 92,4 %.

20 Ejemplo 6

En un matraz de 200 ml se cargaron 10,01 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído (contenido: 98,2 % en peso, 0,039 mol), 20,67 g de xileno, 15,00 g de metanol y 0,14 g de TBAB (contenido: 98,0 % en peso, 0,0004 mol), y estos se mezclaron y, a continuación, se enfrió a 10 °C mientras se agitaba. Posteriormente, una solución acuosa preparada por disolución de 3,10 g de cianuro de sodio (contenido: 97,0 % en peso, 0,061 mol (1,5 mol con respecto a 1 mol de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído)) en 9,08 g de agua y una solución acuosa preparada disolviendo 3,82 g de ácido acético (contenido: 99,7 % en peso, 0,063 mol) en 4,44 g de agua se añadieron por goteo al mismo tiempo a la mezcla mientras se mantiene un pH de 6-8 durante un período de 0,5 horas. Después de la adición por goteo, la capa acuosa mostraba un pH de 7,73, y se añadieron 0,20 g de ácido acético para ajustar el pH a 7,20. Después de ajustar el pH, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 6 horas. Esta mezcla de reacción se analizó para encontrar que la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 95,6 % y la proporción residual de la misma era del 4,4 %, y el rendimiento de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo era del 95,6 %.

35 Ejemplo Comparativo 1

En un matraz de 200 ml se cargaron 15,00 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído (contenido: 94,6 % en peso, 0,059 mol), 46,47 g de metil terc-butil éter y 5,81 g de agua, y estos se mezclaron y, a continuación, se enfrió a 10 °C mientras se agitaba. Posteriormente, a la mezcla se le añadió una solución acuosa preparada por disolución de 4,47 g de cianuro de sodio (contenido: 97,0 % en peso, 0,089 mol (1,5 mol con respecto a 1 mol de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído)) en 13,03 g de agua, y una solución acuosa preparada disolviendo 5,53 g de ácido acético (contenido: 99,7 % en peso, 0,092 mol) en 0,62 g de agua se añadió por goteo en un período de 0,5 horas. Después de la adición por goteo, la capa acuosa mostraba un pH de 7,73, y se añadieron 0,16 g de ácido acético para ajustar el pH a 7,39. Después de ajustar el pH, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 4 horas. Esta mezcla de reacción se analizó para encontrar que la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 40,2 % y la relación residual de la misma era del 59,8 %, y el rendimiento de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo era del 40,2 %.

Ejemplo Comparativo 2

En un matraz de 200 ml se cargaron 10,03 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído (contenido: 94,6 % en peso, 0,040 mol) y 47,30 g de metanol, y estos se mezclaron a temperatura ambiente. Posteriormente, a la mezcla se le añadió 2,99 g de cianuro de sodio (contenido: 97,0 % en peso, 0,059 mol (1,5 mol con respecto a 1 mol de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído)), y una solución acuosa preparada disolución de 9,87 g (0,095 mol) de bisulfito de sodio saturado en 23,50 g de agua se añadió por goteo en un período de 0,5 horas. Después de la adición por goteo, la capa acuosa mostraba un pH de 7,03. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, y se analizó esta mezcla de reacción para encontrar que la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 84,4 % y la relación residual de la misma era del 15,6 %, y el rendimiento de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo era del 84,4 %.

60 Ejemplo 7

En un matraz de 200 ml se añadió una solución acuosa preparada por disolución de 5,57 g de cianuro de sodio (contenido: 97,0 % en peso, 0,11 mol (1,4 mol con respecto a 1 mol de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído)) en 16,22 g de agua, y posteriormente, se cargaron 20,04 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído (contenido: 94,6 % en peso, 0,079 mol), 39,86 g de xileno y 0,52 g de TBAB (contenido: 98,0 % en peso, 0,002 mol) y estos se mezclaron a temperatura ambiente. Posteriormente, 11,97 g de ácido clorhídrico al 35 % (contenido: 35 % en peso,

5 0,11 mol) se añadió por goteo en un período de 0,5 horas. Después de la adición por goteo, el pH era de 0,33, y la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 85,3 % y la proporción residual de la misma era del de 14,7 % en ese momento. En el sistema de reacción se añadió 0,56 g de una solución acuosa de hidróxido sódico al 27 % para ajustar el pH a 7,19. Después de ajustar el pH, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas.

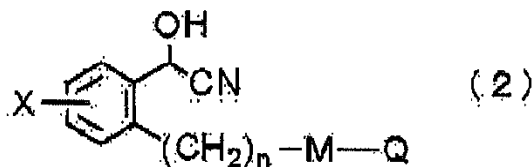
10 Esta mezcla de reacción se analizó para encontrar que la relación de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) benzaldehído era del 91,9 % y la proporción residual de la misma era del 8,1 %, y el rendimiento de 2-(2,5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo era del 91,9 %.

[Aplicabilidad industrial]

15 Un compuesto de mandelonitrilo, por ejemplo, es útil como materia prima de producción o compuesto intermedio de producción de productos químicos médicos y agrícolas. Dado que un compuesto de mandelonitrilo se puede producir con un buen rendimiento mediante la presente invención, la presente invención es susceptible de aplicación industrial como proceso para producir un compuesto de mandelonitrilo.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (2):

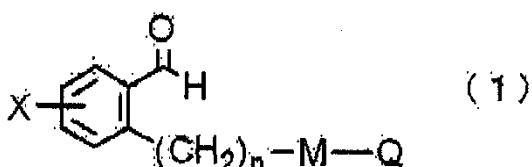


5

en la que Q representa un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, un grupo metilamino opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 15 átomos de carbono o un grupo sulfonilo sustituido opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, M representa un grupo oxi (-O-), un grupo tio (-S-), un grupo sulfinilo (-SO-), un grupo sulfonilo (-SO₂-), -NR¹- o un enlace sencillo, R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo acilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono, y n representa 0, 1 o 2,

15

que comprende una etapa de reacción de un compuesto de benzaldehído representado por la fórmula (1):



20 en la que Q, X, M y n son cada uno como se ha descrito anteriormente, con al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cianuros metálicos y cianuro de hidrógeno en presencia de un catalizador de transferencia de fase en un disolvente.

25

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente contiene un alcohol.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente es un disolvente mixto compuesto de agua, un alcohol y al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos halogenados.

30 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente es un disolvente que se ajusta a un pH de 6 a 8.

35

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente es un disolvente que se ajusta a un pH de 6 a 8 mediante la mezcla con ácido acético o ácido clorhídrico.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario, una sal de fosfonio cuaternario o un éter corona.

40

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador de transferencia de fase es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de benciltrietilamonio y cloruro de metiltributilamonio.

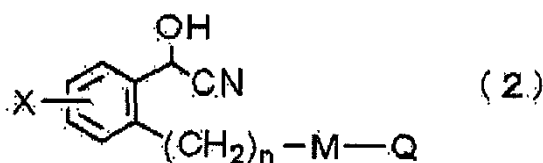
45

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad usada del al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cianuros metálicos y cianuro de hidrógeno se encuentra en el intervalo de 1,2 mol a 3,0 mol con respecto a 1 mol del compuesto de benzaldehído representado por la fórmula (1).

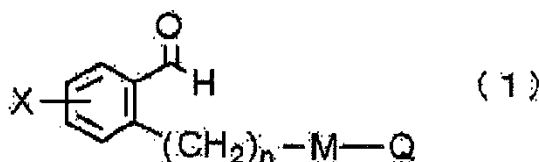
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, X es un átomo de hidrógeno, M es un grupo oxi (-O-) y n es 1 en las fórmulas (1) y (2).

50

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de mandelonitrilo está representado por la fórmula (2):



5 en la que Q representa un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, un grupo metilnamino
 10 opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 15 átomos de carbono o un grupo sulfonilo sustituido opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o
 15 un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, M representa un grupo oxígeno (-O-), un grupo tio (-S-), un grupo sulfinilo (-SO-), un grupo sulfonilo (-SO₂-), -NR¹- o un enlace sencillo, R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo acilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono, y n representa 0, 1 o 2, y comprendiendo el proceso una etapa de mezclado de la mezcla de un compuesto de benzaldehído representado por la fórmula (1):



20 en la que Q, X, m y n son cada uno como se ha descrito anteriormente, al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cianuros metálicos y cianuro de hidrógeno, un catalizador de transferencia de fase, al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos halogenados, agua y un alcohol, y una etapa de adición de un ácido a la mezcla líquida obtenida en dicha etapa de mezcla, manteniendo de este modo el pH de la capa acuosa de la mezcla líquida a de 6 a 8.

25 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido es ácido acético o ácido clorhídrico.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario.

30 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el catalizador de transferencia de fase es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de benciltrietilamonio y cloruro de metiltributilamonio.