

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 476.150	12 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION 19-12-78	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y en el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO 861.582 861.734		22 FECHA 19-12-77 19-12-77	23 PAIS ESTADOS UNIDOS " "
24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	26 PATENTE DE LA QUE ES D.VISIONARIA	
27 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA N-CLOROIMIDA.			
28 SOLICITANTE (ES) ELI LILLY AND COMPANY /			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street-Indianapolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS.			
29 INVENTOR (ES) Ta-Sen Chou, de nacionalidad estadounidense. /			
30 TITULAR (ES)			
31 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU			



1 tion", Diss. Abst., B, 28 (3), 971 (1967)] que un producto  
de N-cloroimida cuando está presente en un medio acuoso alcalino, como sería el caso bajo las condiciones de cloración provistas por el método (2) anterior, se degrada con formación posible del gas tóxico y altamente explosivo, el tricloruro de nitrógeno.

Los procedimientos no acuosos para preparar los compuestos N-clorados, han sido pocos. Un procedimiento para preparar cianamidas de N-halógeno-t-alquilo, se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 2.686.203. Este procedimiento trata una cianamida de t-alquilo con cloro molecular en un disolvente inerte y en presencia de un equivalente molar de un receptor de ácido halogenhídrico, típicamente piridina.

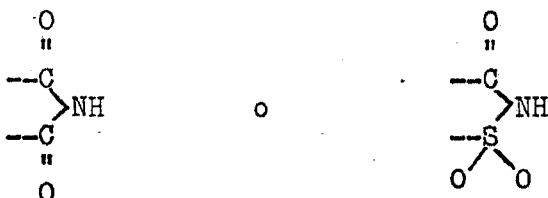
15 Recientemente, se descubrió un método para preparar N-cloroftalimida bajo condiciones de reacción substancialmente no acuosa. Las deficiencias anteriormente mencionadas de un medio acuoso alcalino, se evitaron entonces mediante este método que involucra poner en contacto una sal de metal alcalino con ftalimida con cloro, bajo condiciones no acuosas, en presencia de un hidrocarburo alifático halogenado, y a una temperatura de aproximadamente -10°C. a 20 440°C. Patente Belga 853.686.

Esta invención proporciona un procedimiento aún más ventajoso para preparar N-cloroimidias, que se caracteriza por poner en contacto la imida correspondiente con cloro molecular, bajo condiciones substancialmente anhidras, en presencia de (1) un compuesto epoxi en una cantidad que representa por lo menos aproximadamente una porción epoxi 25 por cada porción imida y (2) por lo menos una cantidad ca- 30

1 talítica de una amina terciaria.

Más particularmente, la invención se caracteriza por poner en contacto una imida que contiene una o más de las porciones

5



con cloro molecular, como se describió antes.

10

En las modalidades preferidas, la invención se caracteriza por poner en contacto con cloro molecular, como se describió antes, las imidas ftalimida, succinimida, sacarina, glutarimida, 3,3-dimetilglutarimida, maleimida,  $\Delta$  4-tetrahydroftalimida, 3,4,5,6-tetracloroftalimida, diimida piromelítica, diimida tetracarboxílica de benzofenona, diimida 1,4,5,8-tetracarboxílica de naftaleno, imida cloréndica carbonilsalicilamida, difenimida, imida tetracarboxílica de tetrahydrofurano, 1,8-naftalimida, ó 2,3,5,6-diimida biciclo [2.2.2]oct-7-eno-2,3,5,6-tetracarboxílica, para preparar las N-cloroimidas correspondientes.

20

La presente invención es ventajosa porque evita la descomposición, probablemente como resultado de los procedimientos de cloración acuosos, y se lleva a cabo sobre la imida misma, en lugar de sobre una sal de la misma.

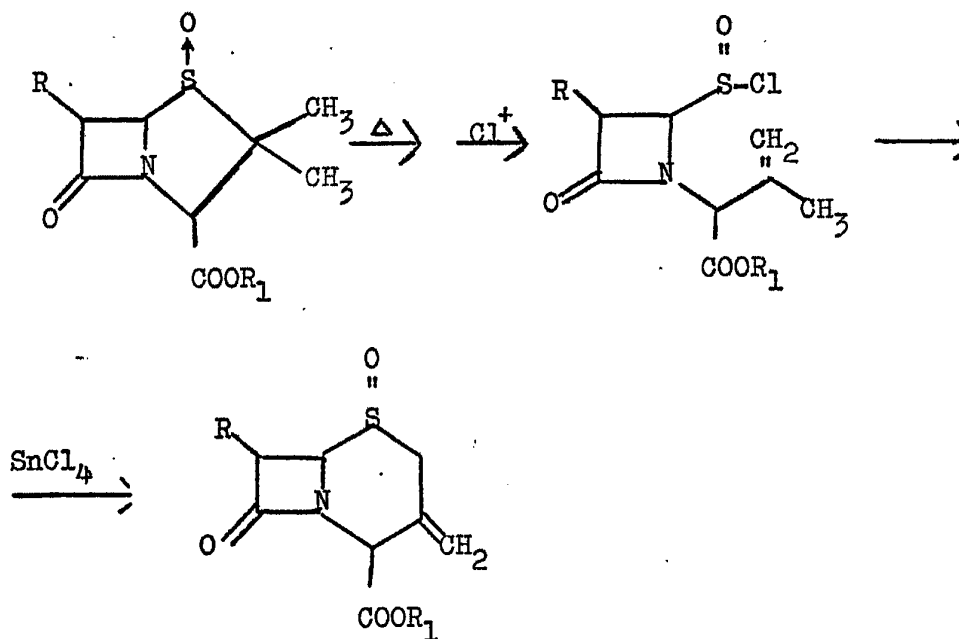
25

Las N-cloroimidas, los productos de los procedimientos de esta invención, han sido reconocidos desde hace tiempo como reactivos útiles en las reacciones que requieren de una fuente de cloro positivo. Son ejemplos de tales reacciones, v. gr. la oxidación de alcoholes, sulfuros, aminas e iminas; cloración de aminas, sistemas aromáticos reactivos,

30

1       compuestos carbonílicos que tienen hidrógeno  $\alpha$  y similares.  
Las publicaciones que describen dichas reacciones incluyen  
R. Filler, Chem. Revs. 63, 21 (1963); y R. Stroh, "Methoden  
der Organischen Chemie" (Houben-Weil), Vol. 5, Parte 3, pá-  
5       ginas 760-762, 796 y siguientes, Georg. Thieme Verlag, Stutt-  
gart (1962).

          Recientemente, se ha descubierto que un sulfó-  
xido de penicilina puede convertirse al sulfóxido de 3-me-  
tilencefam correspondiente, mediante las siguiente secuen-  
10       cia:

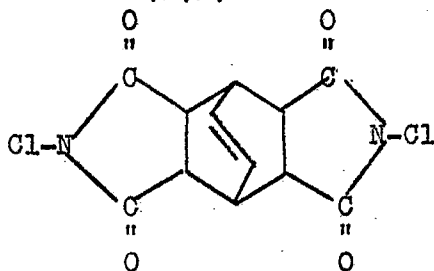


25       Esta reacción se da a conocer en Kukolja y otros, Journal  
of the American Chemical Society, 98, 5040 (1976) y está  
elaborada adicionalmente en la Patente Belga No. 837.040.  
Esta primera etapa contempla la generación térmica del áci-  
30       do sulfénico el cual se atrapa entonces mediante oxidación

1 al cloruro de sulfinilo. El cloruro de sulfinilo se cicla  
al sulfóxido de 3-exometilencefam, utilizando un reactivo  
de ácido de Lewis, en particular cloruro estánico. La prime  
ra etapa, la formación del cloruro de sulfinilo, requiere  
5 del empleo de un reactivo de cloro y, en particular una N-  
cloroimida. Las N-cloroimidias particularmente preferidas  
de conformidad con la Patente Belga No. 837.040 incluyen N-  
cloroftalimida, N-clorosuccinimida y N-cloroglutarimida.

10 Al llevar a cabo la reacción de sulfóxido de  
penicilina anterior, es deseable emplear una N-cloroimida  
que tenga ciertas propiedades. En primer término, es desea  
ble emplear una N-cloroimida que tenga un nivel de reactivi-  
dad que no sea ni demasiado grande ni demasiado pequeño,  
15 esto es, un nivel que proporcione reacción bajo condiciones  
fácilmente disponibles, mientras que sea lo suficientemente  
no reactivo y estable para proporcionar una facilidad de ma  
nejo y empleo en la reacción pretendida. En segundo lugar,  
es deseable emplear una N-cloroimida, que producirá, como  
20 subproducto una imida correspondiente que sea suficiente-  
mente insoluble en el sistema de reacción para permitir una  
separación fácil del medio de reacción y, de esta manera,  
un aislamiento fácil del producto deseado.

25 Estas propiedades son proporcionadas por las  
nuevas N-cloroimidias, N,N'-dicloro 2,3,5,6-diimida biciclo  
[2.2.2]oct-7-eno-2,3,5,6-tetraoxo de fórmula



I

30

1                    Como se indicó, el compuesto anterior es alta  
mente adecuado para emplearse como una fuente de cloro po-  
sitivo en la reacción dada a conocer por Kukolja y otros,  
ya que (1) es, por una parte suficientemente estable para  
5                    permitir el empleo fácil y suficientemente reactivo para  
proporcionar una fuente fácil de cloro positivo y, (2) este  
da origen a un subproducto de diimida altamente insoluble,  
que puede separarse convenientemente del medio de reacción.  
La estabilidad del compuesto está indicada por el hecho de  
10                    que este funde con descomposición únicamente después de ha-  
berse calentado a una temperatura de 266°C. Además, permanece  
ce inafectado después de períodos prolongados, por ejemplo  
16 horas de reflujo en tolueno. Otras N-cloroimidias más  
reactivas son por lo menos parcialmente destruidas por la  
15                    reacción con el disolvente cuando la mezcla se mantiene du-  
rante períodos prolongados a temperatura elevada. Por ejem-  
plo, se conoce que la N-clorosuccinimida reacciona con to-  
lueno (110°C., 16 horas) para producir una substitución, tan-  
to de anillo como  $\alpha$ . [FC. Yavoslavsky y E. Katchalski,  
20                    Tetrahedron Letters, 51, 5173 (1972)].

                  Además, el compuesto de fórmula I es suficien-  
temente soluble en los disolventes orgánicos que se emplean  
comúnmente para llevar a cabo las reacciones de cloro posi-  
tivo, para permitir que ocurra dicha reacción. Por ejemplo,  
25                    su solubilidad en tolueno a ebullición es de aproximadamen-  
te 3 g. por litro. Inversamente, la diimida correspondiente,  
el subproducto de una reacción de cloro positivo, es casi  
totalmente insoluble, y de esta manera es fácilmente separa-  
ble de la mezcla de reacción. La solubilidad de la diimida  
30                    en tolueno a ebullición es de menos de 25 mg. por litro.

1 Además, el subproducto de diimida es altamente estable y cristalino, teniendo un punto de fusión que excede de 410°C.

5 Como se indicó en la presente con anterioridad, esta invención proporciona un procedimiento para preparar N-cloroimididas. El procedimiento de esta invención involucra la interacción de cloro molecular con la imida correspondiente al producto de N-cloroimida pretendido, bajo condiciones substancialmente anhidras.

10 La reacción definida por el procedimiento de esta invención es equimolar en el sentido de que se consume un mol de cloro por cada mol de porción de imida disponible. Por lo tanto, se prefiere altamente que por lo menos un mol de cloro esté presente por cada mol de porción imida. Aún más preferiblemente, se lleva a contacto con la imida  
15 aproximadamente un 10% de exceso molar de cloro.

20 La temperatura a la cual la reacción se lleva a cabo no es crítica, pero generalmente varía de aproximadamente -10°C. a aproximadamente +50°C., y, preferiblemente de aproximadamente -5°C. a aproximadamente +25°C. La reacción se completa generalmente después de un período de aproximadamente 1 hora a 24 horas y, preferiblemente, se lleva a cabo durante un período de aproximadamente 3 a 15 horas.

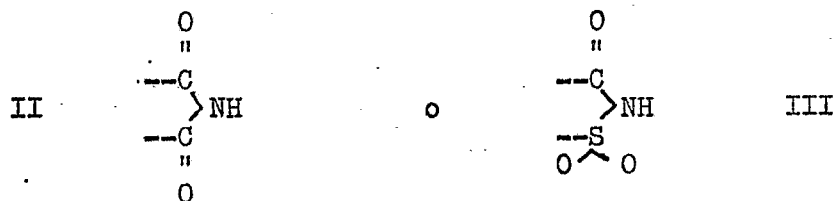
25 Un aspecto adicional del procedimiento de esta invención es que puede ser llevado a cabo y se lleva a cabo bajo condiciones substancialmente anhidras. No se pretende, por el término "condiciones substancialmente anhidras" dar a entender la ausencia total de agua del sistema de reacción; en lugar, de esto, este término prescribe el ejercicio de precauciones razonables para asegurar su exclusión,  
30 incluyendo el evitar alguna adición deliberada de agua al

1 medio de reacción antes de, o durante el tiempo en el cual  
la reacción se esté efectuando. Las cantidades de agua que  
están usualmente presentes en dichos disolventes comercia-  
les y reactivos, como pueden emplearse en el procedimiento  
5 de esta invención, no necesitan ser separadas previamente  
a fin de cumplir con el requisito de ser "substancialmente  
no acuosos". En general, no son dañinas cantidades de agua  
de hasta aproximadamente 0.2% de la mezcla de reacción.

Aunque este no es un aspecto esencial del pro-  
cedimiento de esta invención, la reacción puede llevarse a  
10 cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte. Por el  
término "disolvente" se quiere dar a entender aquel me-  
dio que solubiliza parcial o completamente el producto de  
partida de imida. El término "inerte" define un disolvente  
15 que generalmente no reacciona con los reactivos, principal-  
mente con el cloro, bajo las condiciones del procedimiento.  
Típicos de tales disolventes son los hidrocarburos alifáti-  
cos y aromáticos halogenados. Son ejemplos de hidrocarburos  
aromáticos halogenados clorobenceno, 1,2-dicloro-benceno,  
20 1,4-diclorobenceno, bromobenceno, y similares. Son ejemplos  
de hidrocarburos alifáticos halogenados, cloruro de metile-  
no, cloroformo, 1,1,2-tricloroetano, 1,2-dicloroetano, 1,1-  
dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, y similares. De los an-  
teriores se prefieren los hidrocarburos alifáticos haloge-  
25 nados y, de estos, el disolvente preferido es el cloruro de  
metileno.

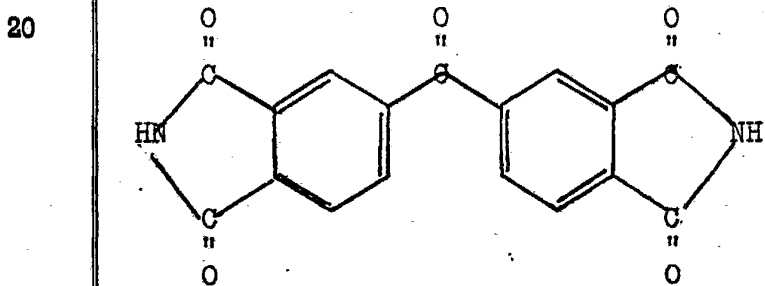
El producto de partida de imida empleado en el  
procedimiento de esta invención se define ampliamente como  
un compuesto de diacilamina y específicamente como un com-  
30 puesto que contiene uno o más de cualquiera o de ambas de

1 las siguientes porciones:



10 Preferiblemente, estas imidas no contienen grupos funcionales adicionales que serían reactivos bajo las condiciones de esta invención. Son típicos de tales grupos funcionales, cuya presencia se evita preferiblemente, el éter, el epoxi, el hidroxilo, el amino, el sulfuro, el sulfóxido, el carboxilo y el metileno activo, así como también otros grupos que tienen por lo menos un hidrógeno ácido.

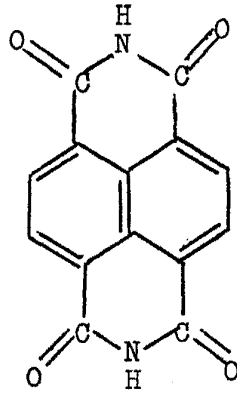
15 Son ilustrativas de las imidas específicas que son particularmente adecuadas para el procedimiento de esta invención, ftalimida, succinimida, sacarina, glutarimida, 3,3-dimetilglutarimida, maleimida, Δ 4-tetrahidroftalimida, 3,4,5,6-tetracloroftalimida, diimida piromelítica, diimida benzofenonatetracarboxílica



25 diimida naftalen 1,4,5,8-tetracarboxílica

30

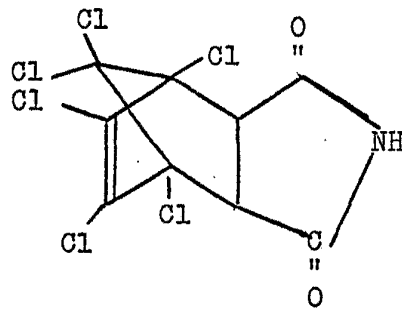
1



5

imida cloréndica

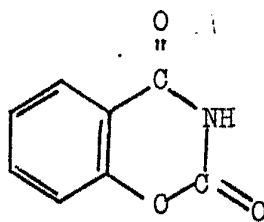
10



15

carbonilsalicilimida

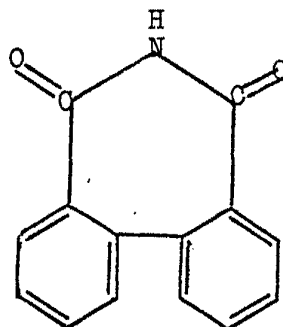
20



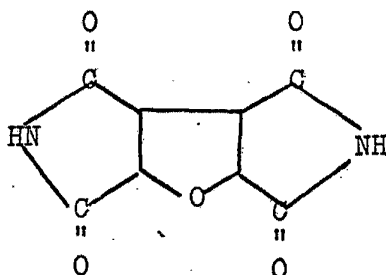
25

difenimida

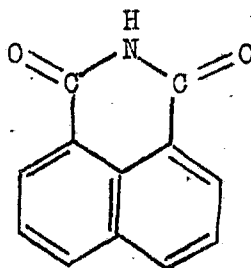
30



1 diimida tetrahidrofuran tetracarboxílica



10 1,8-naftalimida



15

2,3,5,6-diimida biciclo [2.2.2]oct-7-eno-2,3,5,6-tetra-  
carboxílica.

20

La anterior está dirigida a ser únicamente  
ilustrativa e indica la amplia variedad de imidas, inclu-  
yendo poliimidas, que son adecuadas para emplearse en el  
procedimiento de esta invención. Son imidas particularmen-  
te preferidas para emplearse en el procedimiento de esta  
invención la ftalimida, la succinimida, la sacarina y la

25

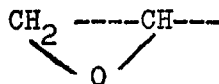
2,3,5,6-diimida biciclo [2.2.2]oct-7-eno-2,3,5,6-tetracar-  
boxílica. De las anteriores, las imidas más preferidas son  
la ftalimida y la 2,3,5,6-diimida biciclo [2.2.2]oct-7-  
eno-2,3,5,6-tetracarboxílica.

30

Además de los reactivos principales, esto es,  
el cloro molecular y la imida seleccionada, el procedimien

1 to de esta invención contempla el empleo de un catalizador  
y un captador de ácido. El catalizador y el captador se cree  
que trabajan en combinación para efectuar la separación del  
subproducto de ácido clorhídrico que se forma en el procedi  
5 miento de esta invención, durante la reacción del cloro mo-  
lecular con la imida. Se cree que el captador sirve como el  
almacén final para el ácido clorhídrico, mientras que el ca-  
talizador sirve como ejemplo de transferencia mediante el  
cual el subproducto de ácido clorhídrico generado se pone a  
10 disposición para ser recogido por el captador.

En el contexto de esta invención, el captador  
es un compuesto epoxi. El compuesto epoxi está presente en  
una cantidad por lo menos equivalente a la cantidad de mate-  
rial de partida de imida. Según se utiliza en este contexto,  
15 el término "equivalente" se refiere a la presencia de por  
lo menos una porción epoxi por cada porción imida. Un gran  
exceso del compuesto epoxi puede ser empleado sin que haya  
daño. Sin embargo, por conveniencia y economía, se prefiere  
que el compuesto epoxi esté presente en una cantidad de apro-  
20 ximadamente 1,1 a aproximadamente 5 equivalentes por equi-  
valente del material de partida de imida. Se prefiere ade-  
más emplear un compuesto epoxi que tenga un grupo epóxido  
terminal, esto es, uno que contenga la porción



25 Son compuestos epoxi preferidos típicos, óxido de etileno,  
óxido de propileno, 1,2-epoxibutano, diepóxido de butadieno,  
1,2-epoxi-3-fenoxipropano, éter diglicidílico de 1,4-butano-  
diol, 1,2,7,8-diepoxioctano y similares. Los compuestos epo-  
30 xi más preferidos son óxido de propileno y 1,2-epoxibutano.

1 En combinación con el captador, se emplea un  
catalizador. El catalizador está presente en una cantidad  
pequena pero significativa, generalmente de aproximadamente  
0,01 a aproximadamente 0,04 moles equivalentes por equiva-  
5 lente de la porción imida presente en el producto de parti-  
da de imida. Puede emplearse una cantidad mayor sin daño. El  
catalizador que se emplea en el procedimiento de esta inven-  
ción, es una amina terciaria que tiene propiedades que la ha-  
cen adecuada para servir como un agente de transferencia ca-  
10 talítico. Por "agente de transferencia catalítico", se quie-  
re dar a entender una amina terciaria que logra la transfe-  
rencia del subproducto de ácido clorhídrico del lugar del  
intermediario de N-cloroimida protonado al captador, en don-  
de se le permite reaccionar con el captador y, por lo tan-  
15 to, separarse del medio de reacción. La amina terciaria que  
se emplea tiene características que permiten la formación  
de su sal clorhidrato mediante desprotonación del interme-  
diario de N-cloroimida protonado. La sal clorhidrato resul-  
tante es suficientemente soluble en el medio de reacción pa-  
20 ra permitir su transporte al captador, y es suficientemente  
inestable para permitir la reacción con el captador. De es-  
ta manera, el catalizador de amina terciaria tiene las si-  
guientes características:

(1) la capacidad de generar su sal clorhidra-  
25 to mediante reacción con el intermediario de N-cloroimida  
protonado; y

(2) la generación de una sal clorhidrato, cu-  
yas propiedades incluyen (a) una solubilidad parcial en el  
medio de reacción, y (b) una inestabilidad suficiente para  
30 reaccionar con el captador, con la separación del ácido clor

1 hídrico y regeneración de la amina terciaria libre.

Las aminas terciarias típicas que son adecuadas para utilizarse en el procedimiento de esta invención son 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,5-diazabicyclo [5.4.0]undec-5-eno (DBU), piridina, 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilbencilamina, diisopropil-etilamina, quinoleína, 2,4,6-trimetilpiridina, pirimidina, pirazina, y similares. En general, la piridina o los derivados estructurales de la piridina, incluyendo las quinoleínas, son las preferidas para emplearse como catalizadores en el procedimiento de esta invención. Son altamente preferidas la piridina y, especialmente la quinoleína.

15 Un ejemplo de una preparación típica de una N-cloroimida de conformidad con el procedimiento de esta invención, es el siguiente:

Se suspende ftalimida (0,6 moles) en cloruro de metileno (aproximadamente 1,7 litros o menos), y la mezcla se enfría a aproximadamente 0 a 5°C. Se agregan 1,2-epoxibutano (3,0 moles) y quinoleína (0,006 moles). Se agrega cloro suficiente (aproximadamente 0,66 moles) ya sea como gas o líquido, introduciéndolo por debajo de la superficie de la suspensión, por medio de un tubo de entrada. El baño de enfriamiento se separa entonces y la mezcla se deja calentar a una temperatura que no excede de aproximadamente 25°C. Después de aproximadamente 1-3 horas, el producto de partida de ftalimida se irá o casi se irá y la mezcla se aclarará lentamente a una solución amarilla. Se aplica entonces un vacío parcial a la mezcla durante unos cuantos minutos para separar el cloro en exceso y se agrega amileno

1 (2-metil-2-buteno) para recuperar el cloro restante que de-  
ja una mezcla de reacción de color fresa pálido. Puede no-  
tarse alguna exotermicidad a medida que el amileno reaccio-  
na con el cloro en exceso. El 1,2-epoxibutano en exceso y  
5 el cloruro de metileno se separan a vacío a una temperatura  
que no excede de aproximadamente 25-30°C. El producto de N-  
cloroftalimida cristaliza en la solución a medida que se se-  
para el disolvente. El volumen de la mezcla se reduce a apro-  
ximadamente 130-150 ml., y comprende principalmente el pro-  
10 ducto y butilenclorohidrina. La mezcla se enfría en hielo  
durante aproximadamente una hora, y se filtra, y el produc-  
to recogido se lava con un pequeño volumen de tolueno frío  
o éter de petróleo. El producto se seca a vacío durante apro-  
ximadamente 18 horas a 25°C., para obtener el producto como  
15 cristales granulares de incoloros a blancos desvahidos, en  
una cantidad que representa un rendimiento de 92 a 96%.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos del  
procedimiento de esta invención. Se proporcionan únicamente  
con el propósito de ilustración y no se pretende que se li-  
miten en el alcance amplio de esta invención.  
20

Ejemplo 1

A 150 ml. de cloruro de metileno, se agrega-  
ron 7,35 g. (0,05 moles) de ftalimida, 21,5 ml. (5 equivalen-  
tes) de 1,2-epoxibutano, y 0,061 g. (0,5 moles) de 4-dimetil-  
25 aminopiridina. La mezcla se enfrió a 0°C., y se saturó con  
cloro. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas a tem-  
peratura ambiente. Una muestra de la mezcla de reacción ana-  
lizada mediante cromatografía en capa fina (CCF), indicó que  
la reacción no estaba aún completa. La mezcla se dejó agi-  
tando durante 24 horas adicionales, y la solución amarilla  
30

1 clara resultante se evaporó para obtener N-cloroftalimida  
cristalina. El producto se secó a vacío para producir 7,7 g.  
(84,8%) de producto. Análisis: (1) Porcentaje Cl<sup>+</sup>: Teórico:  
19,6; Encontrado: 18,3. (2) Porcentaje total de cloro: 18,1.  
5 Punto de fusión 183-189°C.

Ejemplo 2

A 150 ml. de cloruro de metileno, se agregaron 7,35 g. (0,05 moles) de ftalimida y 17,5 ml. (5 equivalentes) de óxido de propileno. La mezcla resultante se enfrió a 0°C., se agregaron 0,13 g. (0,001 moles; 0,02 equivalentes) de quinoleína, y la mezcla se saturó con cloro. La ftalimida empezó a disolverse en el transcurso de 30 minutos y, después de una hora casi se disolvió. El análisis de la muestra mediante cromatografía en capa fina a 1,25  
10 horas, mostró únicamente trozos de material de partida. La mezcla se sometió a vacío parcial para separar el cloro en exceso y se agregó una pequeña cantidad de amileno. La mezcla resultante se evaporó entonces para obtener N-cloro-ftalimida cristalina. El producto se filtró y se secó a vacío  
15 toda la noche para dar 8,2 g. (90,4%) del producto, esencialmente idéntico al producto del ejemplo 1. Análisis: (1) porcentaje de Cl<sup>+</sup>: Teórico: 19,6; Encontrado: 19,3 (2) Porcentaje total de cloro: 19,1.  
20

Ejemplo 3

25 Empleado el procedimiento y los pesos del ejemplo 2, se llevó a cabo la misma reacción utilizando 0,08 g. (1 mol; 0,02 equivalentes) de piridina como catalizador. La reacción fue virtualmente completa después de aproximadamente 1,5 horas, y produjo 8,0 g. (88,2%) de N-cloroftalimida, esencialmente idéntica al producto del ejemplo 1.  
30

1 Análisis: (1) porcentaje de  $\text{Cl}^+$ : Teórico: 19,6; Encontrado: 19,2. (2) Porcentaje total de cloro: 19,0.

Ejemplo 4

5 Empleado el procedimiento y los pesos del ejemplo 2, se llevó a cabo la reacción utilizando 0,12 g. (1 mol; 0,02 equivalentes) de 2,4,6-trimetilpiridina. La reacción fue completa después de aproximadamente dos horas, y se recuperaron 8,1 g. (89,3%) de N-cloroftalimida, esencialmente idéntica al producto del ejemplo 1. Análisis: (1) 10 porcentaje de  $\text{Cl}^+$ : Teórico: 19,5; Encontrado: 18,0 (2) Porcentaje total de cloro: 17,2.

Ejemplo 5

15 Empleado el procedimiento y el peso del ejemplo 2, se llevó a cabo la reacción utilizando 0,08 g. (1 mol; 0,02 equivalentes) de pirimidina. La reacción fue completa después de dos horas, y se recuperaron 8,5 g. (93,7%) de N-cloroftalimida, esencialmente idéntica al producto del ejemplo 1. Análisis: (1) Porcentaje de  $\text{Cl}^+$ : Teórico: 19,5; 20 Encontrado: 19,3. (2) Porcentaje total de cloro: 19,0.

Ejemplo 6

25 A 300 ml. de cloruro de metileno seco, se agregaron 9,9 g. (0,1 moles) de succinimida. A la suspensión resultante se agregaron 35 ml. (5 equivalentes) de óxido de propileno y 0,12 g. (1 mol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se enfrió a 0°C. y se saturó con cloro. La mezcla se agitó entonces durante aproximadamente 18 horas, durante dicho tiempo se dejó calentar a temperatura ambiente. Una muestra de la mezcla de reacción analizada mediante cromatografía en capa fina indicó poco o ningún producto de partida. 30 El disolvente se evaporó lentamente, y el residuo se enfrió

1 para obtener el producto de N-clorosuccinimida cristalino.  
El producto se recogió mediante filtración, se lavó con una  
pequeña cantidad de tolueno, y se secó a vacío para dar  
10,6 g. (79,4%) de producto como un primer cultivo. Análi-  
5 sis: (1) Porcentaje de  $\text{Cl}^+$ : Teórico: 26,6; Encontrado: 26,3.  
(2) Porcentaje total de cloro: 25,9. Se recuperó un segundo  
cultivo de 1,25 g. (9,4%). Análisis: (1) Porcentaje de  $\text{Cl}^+$ :  
Teórico: 26,6; Encontrado 25,4. (2) Porcentaje total de clo  
ro: 25,1. Punto de fusión 144-147°C.

10

Ejemplo 7

A 150 ml. de cloruro de metileno, se agrega-  
ron 9,15 g. (0,05 moles) de sacarina, seguidos por 17,5 ml.  
(5 equivalentes) de óxido de propileno y 0,061 g. (0,5 mo-  
les) de 4-dimetilamino-piridina. La mezcla se saturó con  
15 cloro y se dejó agitando durante 4 días. El disolvente se  
evaporó entonces, y se agregó agua al residuo. La mezcla se  
filtró, y el sólido recogido se lavó con agua y se secó a  
vacío para dar 9,2 g. (84,6%) de N-cloro-sacarina. Análisis:  
(1) Porcentaje de  $\text{Cl}^+$ : Teórico: 16,3; Encontrado: 14,5. (2)  
20 Porcentaje total de cloro: 10,2. Punto de fusión 132-135°C.

Ejemplo 8

A 150 ml. de cloruro de metileno seco, se  
agregaron 7,35 g. (50 moles) de ftalimida y 17,5 ml. (250  
moles) de óxido de propileno. La mezcla se enfrió a 0°C., y  
25 se agregaron 0,11 g. (0,5 moles) de 1,8-bis(dimetilamino)  
naftaleno. Se agregó un exceso de cloro, y la mezcla se vol-  
vió de un color anaranjado brillante. La mezcla se agitó  
toda la noche (aproximadamente 16 horas) a temperatura am-  
biente. El disolvente se evaporó a vacío. Se agregó agua al  
30 residuo cristalino resultante, la mezcla se filtró y el só-

1 lido recogido se lavó con grandes volúmenes de agua para  
dar 8,9 g. (98,1%) de N-cloroftalimida, esencialmente idén  
tica al producto del ejemplo 1. Análisis: (1) Porcentaje de  
Cl<sup>+</sup>: Teórico: 19,5; Encontrado: 19,1. (2) Porcentaje total  
5 de cloro: 18,6.

Ejemplo 9

Empleando el procedimiento y las cantidades  
del ejemplo 8, la mezcla de reacción se llevó a cabo utiliz  
zando 0,08 g. (0,5 moles) de 1,5-diazabicyclo [5.4.0]un-  
10 dec-5-eno (DBU) en lugar de 1,8-bis(dimetilamino)naftale-  
no. Se obtuvo N-cloroftalimida (8,42 g.; 92,8%), esencial-  
mente idéntica al producto del ejemplo 1. Análisis: (1)  
Porcentaje de Cl<sup>+</sup>: Teórico: 19,5; Encontrado: 17,4. (2) Por-  
centaje total de cloro: 16,9.

15

Ejemplo 10

A 150 ml. de cloruro de metileno, se agrega-  
ron 7,35 g. (0,05 moles) de ftalimida y 1 gota de DBU. Se  
agregó un equivalente de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano. La mezz  
cla se dejó reaccionar, con la formación de N-cloroftalimi-  
20 da.

Ejemplo 11

Empleando las cantidades y las condiciones  
del ejemplo 9, se llevó a cabo la reacción utilizando 0,07  
g. (0,5 moles) de N,N-dimetilbencilamina en lugar de DBU,  
25 para obtener 8,5 g. (93,7%) de N-cloroftalimida, esencial-  
mente idéntica al producto del ejemplo 1. Análisis: (1)  
Porcentaje de Cl<sup>+</sup>: Teórico: 19,5; Encontrado: 16,3. (2) Por-  
centaje total de cloro: 16,7.

30

Ejemplo 12

A 1700 ml. de cloruro de metileno, se agrega

1 ron 88,2 g. (0,6 moles) de ftalimida, 210 ml. (5 equivalentes) de óxido de propileno y 0,75 g. (6 moles) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se enfrió a 0°C., y se agregó un  
5 aproximadamente 18 horas, y se agregaron 5 ml. de amileno. La mezcla se evaporó a vacío a un volumen de aproximadamente 125 ml. con cristalización del producto. La mezcla se enfrió en hielo durante aproximadamente 1,5 horas, y después se filtró. El producto recogido se lavó con una pequeña cantidad de tolueno y se secó a vacío toda la noche para obtener 103,6 g. (95,1%) de N-cloroftalimida, esencialmente idéntica al producto del ejemplo 1. Análisis: (1) Porcentaje de Cl<sup>+</sup>: Teórico: 19,5; Encontrado: 19,1. (2) Porcentaje total de cloro: 19,5.

15

#### Ejemplo 13

A 150 ml. de cloruro de metileno seco, se agregaron 7,35 g. (0,05 moles) de ftalimida, seguidos por 17,5 ml. (5 equivalentes) de óxido de propileno y 0,065 g. (0,5 moles) de diisopropiletilamina. La mezcla se enfrió a  
20 0°C. y se saturó con cloro. La mezcla se agitó durante aproximadamente 24 horas, para proporcionar una conversión de aproximadamente 50% de N-cloroftalimida.

#### Preparación 1

A 1200 ml. de formamida, se agregaron 1007,5  
25 g. (4,05 moles) de 2,3,5,6-dianhídrido de biciclo [2.2.2] oct-7-eno-2,3,5,6-tetracarboxílico. La mezcla se calentó y se empezó la adición de amoníaco. Se agregó amoníaco tan rápidamente como la mezcla lo aceptaba. Ocurrió una reacción exotérmica. La temperatura inicial de la mezcla era de 40°C. y, después de 7 minutos, la temperatura se elevó a 140°C. El  
30

1 producto empezó a cristalizar. Se discontinuó la adición de  
amoníaco, y empezó la destilación del disolvente. Después  
de aproximadamente 1,75 horas, la temperatura de la mezcla  
fue de aproximadamente 178°C. Después de 3,75 horas, la tem  
5 peratura de la mezcla fue de 180°C., y se habían recogido  
130 ml. de destilado. Se interrumpió el calentamiento, y la  
mezcla de reacción se dejó enfriar bajo destilación a vacío.  
Después de 30 minutos, la temperatura de la mezcla fue de  
90°C. Se interrumpió la destilación a vacío y la mezcla de  
10 reacción se diluyó con aproximadamente 2000 ml. de acetona.  
La mezcla se enfrió en un baño de hielo a aproximadamente  
5°C. La mezcla se filtró entonces, y el producto recogido  
se lavó con acetona y se secó para dar 907,9 g. (90,8%) de  
2,3,5,6-diimida biciclo [2.2.2]oct-7-eno-2,3,5,6-tetracar  
15 boxílica.

Ejemplo 14

A 1000 ml. de cloruro de metileno se agrega  
ron 246,2 g. (1 mol) de 2,3,5,6-diimida biciclo [2.2.2]oct-  
7-eno-2,3,5,6-tetracarboxílica, 600 ml. de óxido de propile  
20 no, y 4,7 ml. (0,04 moles) de quinoleína. La mezcla se en  
frió a 20°C., y la adición de cloro empezó a un régimen sufi  
ciente para permitir el mantenimiento de la temperatura de  
la mezcla a 20-30°C. con enfriamiento con hielo. Después de  
aproximadamente 40 minutos, la mezcla empezó a espesarse, y  
25 se redujo la velocidad de adición de cloro. Después de 2,5  
horas, se redujo la velocidad de cloro a una corriente len  
ta, y la mezcla se agitó moderadamente toda la noche a apro  
ximadamente 25-30°C. En la mañana, la mezcla de reacción  
(25°C.) fue blanca. La velocidad de adición de cloro se in  
30 crementó y, después de 2,5 horas, la temperatura se incre

1 mentó a 30°C. Se interrumpió la adición de cloro, y la mez-  
cla de reacción se concentró a vacío para separar el óxido  
de propileno en exceso y el cloro. Después de aproximadamen-  
te 25 minutos, la temperatura descendió a 5°C. La mezcla de  
5 reacción se filtró rápidamente y, la torta del filtro se la  
vó sucesivamente con 500-1000 ml. de cloruro de metileno,  
éter, tolueno y pentano. La torta del filtro se secó con ai-  
re durante varias horas, y el sólido se secó adicionalmente  
a vacío a 40-50°C. toda la noche para obtener 308,4 g. de  
10 2,3,5,6-diimida N,N'-diclorobiciclo [2.2.2] oct-7-eno-  
2,3,5,6-tetracarboxílica, p.f. 266°C. (desc.) Análisis: Por-  
centaje de Cl<sup>+</sup>: Teórico: 22,5; Encontrado: 21,7. Puede re-  
tenerse algo de cloruro de metileno en el producto. Este se  
separa mediante reflujo de N-cloroimida en tolueno.

15

Ejemplo 15

A un matraz de 1 litro se agregaron 125 g.  
(de un total de 267,7 g.) de ftalimida, 170,6 g. de 1,2-  
epoxibutano frío, y 2,3 g. de quinoleina. La mezcla se en-  
frió a 13°C., se agitó y se agregó cloro por medio de un tu-  
20 bo que se extiende por debajo de la superficie de la mezcla.  
La mezcla se mantuvo a 13-15°C., y se agregaron aproximada-  
mente 56 g. de cloro, durante aproximadamente 1,5 horas. Du-  
rante la adición de cloro, la mezcla se hizo primero más es-  
pesa y después progresivamente más delgada.

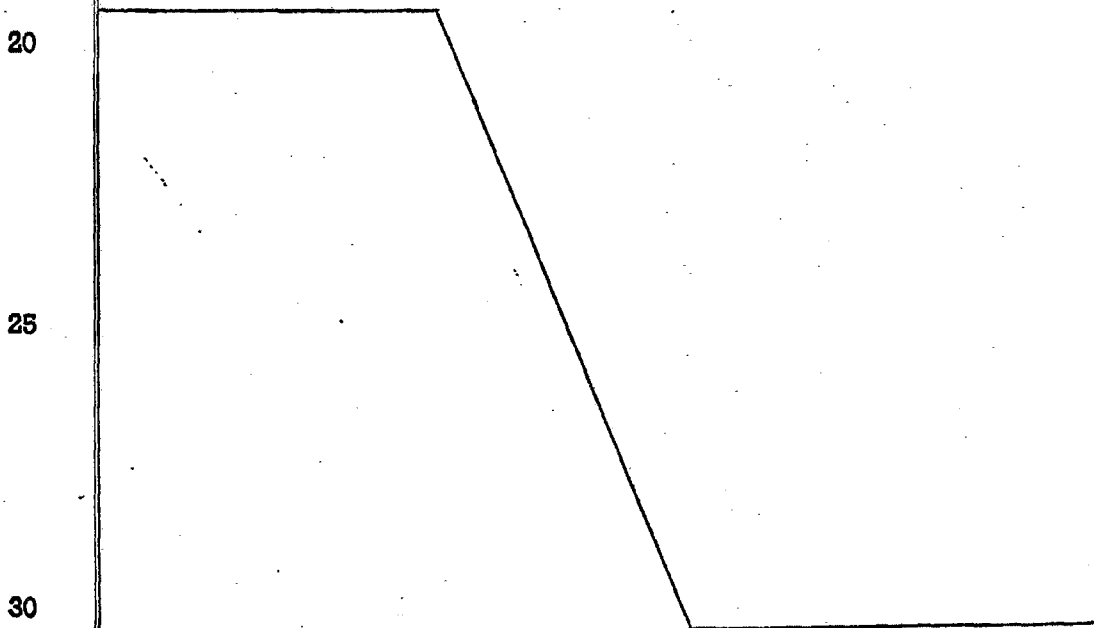
25

La adición de cloro fue discontinua, y se  
agregaron 96 g. de ftalimida a la mezcla. La temperatura se  
mantuvo a 14-15°C., y la adición de cloro empezó nuevamente.  
Se agregaron aproximadamente 40 g. del cloro durante un pe-  
ríodo de aproximadamente 0,75 horas, durante dicho tiempo  
30 la mezcla espesa se hizo nuevamente más fluída.

1 Se interrumpió la adición de cloro y se agregó el resto de la ftalimida, proporcionando un total de 267,7 g., a la mezcla. Empezó nuevamente la adición de cloro, y se agregaron aproximadamente 30 g. de cloro durante un período de aproximadamente 0,5 horas, manteniéndose nuevamente la temperatura a 12-15°C.

5 La mezcla se dejó calentar a 21°C. durante 0,5 horas. Se separó una muestra de la mezcla y se analizó mediante cromatografía en capa fina (CCF). El análisis indicó la presencia de algo de producto de partida sin reaccionar. La mezcla se enfrió entonces a aproximadamente 12°C., y se agregaron 6,5 g. de cloro. La mezcla se dejó nuevamente calentar a la temperatura y se filtró para obtener 322,4 g. de N-cloroftalimida, esencialmente idéntica al producto del ejemplo 1. Análisis: Porcentaje de Cl<sup>+</sup>: Teórico: 19,5; Encontrado: 18,7.

15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:





1 reivs. 1 a 5, donde la mezcla de reacción incluye un disolvente orgánico inerte.

5 7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivs. 1 a 5, donde no se incluye un disolvente en la mezcla de reacción.

8.- Un procedimiento según la reiv. 6, donde el disolvente es un hidrocarburo aromático o alifático, halogenado.

10 9.- Un procedimiento según la reiv. 8, donde el disolvente es cloruro de metileno.

10.- Un procedimiento según cualquiera de las reivs. 6 a 9, donde el compuesto epoxi tiene por lo menos un grupo epóxido terminal.

15 11.- Un procedimiento según la reiv. 10, donde el compuesto epoxi se selecciona del grupo formado por óxido de etileno, óxido de propileno, 1,2-epoxibutano, diepóxido de butadieno, 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, éter diglicídico de 1,4-butanodiol y 1,2,7,8-diepoxi octano.

20 12.- Un procedimiento según la reiv. 11, donde el compuesto epoxi es óxido de propileno o 1,2-epoxibutano.

25 13.- Un procedimiento según cualquiera de las reivs. 10 a 12 donde la amina terciaria se selecciona del grupo formado por 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno, 1,5-diazabicyclo [5.4.0]undec-5-eno, piridina, 1,8 bis(dimetilamino)naftaleno, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilbencilamina, diisopropiletilamina, quinoleina, 2,4,6-trimetilpiridina, pirimidina, y pirazina.

30 14.- Un procedimiento según la reiv. 13, donde la amina terciaria es piridina o un derivado estructural

1 de la misma.

15.- Un procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la amina terciaria es piridina o quinoleína.

5 16.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde la imina es ftalimida.

10 17.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el compuesto obtenido es N-cloroftalimida, la imina es ftalimida, el compuesto epoxi es 1,2-epoxibutano y la amina terciaria es 4-dimetilaminopiridina.

18.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el compuesto obtenido es N-cloroftalimida, la imida es ftalimida el compuesto epoxi es óxido de propileno y la amina terciaria es quinoleína.

15 19.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el compuesto obtenido es N-cloroftalimida la imida es ftalimida el compuesto epoxi es óxido de propileno y la amina terciaria es piridina.

20 20.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el compuesto obtenido es N-cloroftalimida la imida es ftalimida el compuesto epoxi es óxido de propileno y la amina terciaria es 4-dimetilaminopiridina.

25 21.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde la imida es ftalimida el compuesto epoxi es 1,2-epoxibutano y la amina terciaria es quinoleína.

22.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde la imida es 2,3,5,6-diimida biciclo [2.2.2]oct-7-eno-2,3,5,6-tetracarboxílica.

30 23.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde la imida es 2,3,5,6-diimida biciclo [2.2.2]oct-7-eno-

mg

1 2,3,5,6-tetracarboxílica, el compuesto epoxi es óxido de propileno y la amina terciaria es quinoleína.

5 24.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA N-CLOROIMIDA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ventiocho páginas mecanografiadas.

10 Madrid, 19 de diciembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30

*mge*