

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

jch

PATENTE DE INVENCION

5 MAR. 1979

ES	(11) NUMERO	A1
	(21) 476.151	
(42)	FECHA DE PRESENTACION	
	19.12.78	

... de acuerdo con el contenido de la memoria adjunta.

50 PRIORIDADES:		
(51) NUMERO	(52) FECHA	(53) PAIS
861,734	19.12.77	ESTADOS UNIDOS.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(63) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	G7C	

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N,N'-DICLOROBICICLO[2.2.2.7] OCT-7-EN-2,3,5,6-TETRACARBOXILICO-2,3,5,6-DIIMIDA.

(71) SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street -Indianapolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS.

(72) INVENTOR (ES)

Ian Glaisby Wright, de nacionalidad canadiense.

(73) TITULAR (ES)

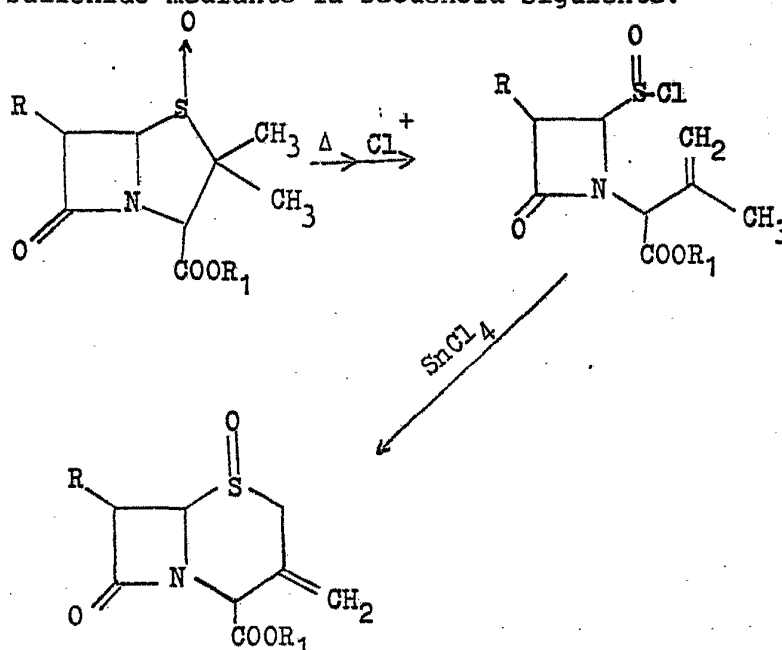
(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1           Esta invención se refiere a la cloración de imidas pa-  
ra preparar N-cloroimidas.

Las N-cloroimidas, productos del procedimiento de es-  
ta invención, son conocidas desde hace tiempo como reactivos  
5           útiles en las reacciones que requieren una fuente de cloro posi-  
tivo. Son ejemplos de estas reacciones la oxidación de alco-  
holes, sulfuros, aminas e iminas; la cloración de aminas, sis-  
temas aromáticos reactivos, compuestos carbonílicos con hi-  
drógenos en posición  $\alpha$  y similares. Entre las publicaciones  
10           que describen estas reacciones se encuentran la de R. Filler,  
Chem.Revs. 63, 21 (1963) y R. Stroh, "Methoden der Organis-  
chen Chemie" (Houben-Weil), vol. 5, parte 3, págs. 760-762,  
796 y siguientes, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1962).

15           Recientemente, se ha descubierto que un sulfóxido de  
penicilina puede convertirse en el correspondiente 3-metilen-  
cefam-sulfóxido mediante la secuencia siguiente:



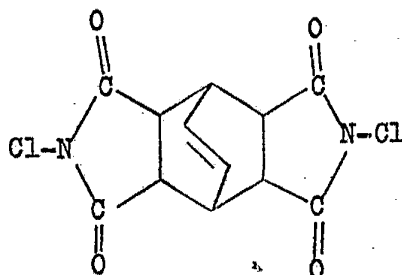
25           Esta reacción ha sido descrita por Kukolja y colabora-  
dores, Journal of the American Chemical Society, 98, 5040  
30           (1976) y ha sido elaborada además en la patente belga núm.

1 837.040. La primera etapa considera la generación térmica  
del ácido sulfénico que después es convertido por oxidación  
en el cloruro de sulfinilo. El cloruro de sulfinilo es cicla-  
do al 3-exometilencefam-sulfóxido empleando un ácido de  
5 Lewis, especialmente cloruro estánnico. La primera etapa,  
formación del cloruro de sulfinilo, requiere un reactivo de  
cloro positivo y, en especial, una N-cloroimida. Las N-clo-  
roimidias especialmente preferidas de acuerdo con la patente  
belga n° 837.040 son la N-cloroftalimida, N-clorosuccinimida  
10 y N-cloroglutarimida.

Al llevar a cabo la anterior reacción del sulfóxido  
de penicilina, es conveniente emplear una N-cloroimida que  
posea ciertas propiedades. En primer lugar, es conveniente  
15 emplear una N-cloroimida con un nivel de reactividad que no  
sea demasiado grande ni demasiado pequeño, es decir, un ni-  
vel que produzca la reacción en condiciones fácilmente ase-  
quibles pero que sea suficientemente no reactiva y estable  
para facilitar la manipulación y el uso en la reacción pre-  
tendida. En segundo lugar, es conveniente emplear una N-clo-  
20 roimida que forme, como subproducto, la correspondiente imida  
que sea suficientemente insoluble en el sistema de reacción  
para permitir su rápida separación del medio de reacción y  
así aislar fácilmente el producto deseado.

Estas propiedades son proporcionadas por la nueva N-clo-  
25 roimida, N,N'-diclorobiciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracar-  
boxílico-2,3,5,6-diimida de fórmula:

30



que se prepara por un procedimiento caracterizado por la N-cloración de la correspondiente diimida en ausencia de compuestos epoxi.

Como se ha indicado, el compuesto anterior es muy adecuado para uso como fuente de cloro positivo en la reacción descrita por Kukolja y colaboradores ya que: (1) es suficientemente estable para permitir su fácil uso y suficientemente reactivo para constituir una fuente asequible de cloro positivo y (2) da lugar a una diimida subproducto altamente insoluble que puede ser convenientemente separada del medio de reacción. La estabilidad del compuesto viene indicada por el hecho de que funde con descomposición solamente después de ser calentado a una temperatura de 266°C. Además, permanece inalterado después de periodos prolongados, por ejemplo, 16 horas, de reflujo en tolueno. Otras N-cloroimidias más reactivas son destruidas por lo menos parcialmente por reacción con el disolvente cuando la mezcla se mantiene a temperatura elevada durante periodos de tiempo prolongados. Por ejemplo, se ha indicado que la N-clorosuccinimida reacciona con el tolueno (110°C, 16 horas) para introducir sustituyentes en el anillo y en la posición  $\alpha$ . [C. Yavoslavsky y E. Katchalski, Tetrahedron Letters, 51, 5173 (1972)].

Además, el compuesto de fórmula I es suficientemente soluble en los disolventes orgánicos comúnmente empleados para efectuar las reacciones con cloro positivo para permitir

1 que esta reacción se produzca. Por ejemplo, su solubilidad  
5 en tolueno a ebullición es aproximadamente de 3 g/litro. In-  
versamente, su diimida correspondiente, el subproducto de la  
reacción con cloro positivo, es casi totalmente insoluble y  
por lo tanto se separa fácilmente de la mezcla de reacción.  
La solubilidad de la diimida en tolueno a ebullición es me-  
nor de 25 mg/litro. Además, el subproducto diimida es muy  
estable y cristalino, con un punto de fusión superior a 410°C.

10 El compuesto de fórmula I se prepara por procedimientos  
comunes de la técnica anterior por N-cloración de la biciclo  
[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida.

15 Un procedimiento útil de la técnica anterior para esta  
N-cloración es el ilustrado en el Ejemplo 1, donde la diimi-  
da es N-clorada con cloro molecular en ácido acético, en pre-  
sencia de un acetato. La reacción transcurre eficazmente a  
temperaturas de 0°C a unos 80°C.

20 La cloración que permite preparar el compuesto de fór-  
mula I también puede realizarse con otros agentes N-cloran-  
tes de la técnica anterior, de los cuales los más conocidos  
y más frecuentemente utilizados son los hipocloritos. En par-  
ticular puede utilizarse el hipoclorito de ter-butilo y los  
hipocloritos de metales alcalinos, como los hipocloritos de  
sodio y calcio, han sido comúnmente empleados en la técnica  
anterior para la N-cloración. Además, pueden utilizarse toda-  
25 vía otros procedimientos conocidos de N-cloración para pre-  
parar el compuesto de fórmula I. Por ejemplo, el 1-cloroben-  
zotriazol es un reactivo adecuado y los ácidos cloroisocianú-  
ricos también se utilizan como agentes N-clorantes.

30 Como publicaciones ilustrativas relativas a la prepara-  
ción de N-cloroimidias podemos citar las de Filler y Stroh.

1 antes mencionadas, y Oelschlaeger y colaboradores, Pharm.  
Acta. Helv. 47, 1-6 (1972); Matsushim y colaboradores,  
Biochim. Biophys. Acta. 271, 243-51 (1972) y Cinquini y co-  
laboradores, Synthesis 1972, 259-60.

5 Como se ha explicado en referencias como las citadas,  
los agentes N-clorantes comúnmente utilizados son eficaces  
cuando se emplean en disolventes como los alifáticos y aromá-  
ticos clorados y también en mezclas de reacción acuosas. En  
general, son efectivas unas temperaturas de reacción de 0 a  
10 50°C y son las comúnmente utilizadas.

#### PREPARACION 1

15 A 1200 ml de formamida se agregan 1007,5 g (4,06 mo-  
les) de 2,3,5,6-dianhídrido biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-  
tetracarboxílico. La mezcla se calienta y se inicia la adi-  
ción de amoniaco. El amoniaco se agrega tan rápidamente co-  
mo la mezcla lo acepte. Se produce una reacción exotérmica.  
La temperatura inicial de la mezcla es de 40°C y, al cabo  
de 7 minutos, la temperatura ha ascendido a 140°C. El pro-  
ducto comienza a cristalizar. Se interrumpe la adición de  
20 amoniaco y se inicia la destilación del disolvente. Al cabo  
de 1,75 horas aproximadamente, la temperatura de la mezcla  
es alrededor de 178°C. Al cabo de 3,75 horas, la temperatura  
de la mezcla es de 180°C y se han recogido 130 ml de desti-  
lado. Se interrumpe la calefacción y la mezcla de reacción  
25 se deja enfriar mientras se destila a vacío. Al cabo de 30  
minutos, la temperatura de la mezcla es de 90°C. Se interrump  
pe la destilación a vacío y la mezcla de reacción se diluye  
con unos 2000 ml de acetona. La mezcla se enfría en un baño  
de hielo hasta unos 5°C. Después se filtra la mezcla y el  
30 producto recogido se lava con acetona y se seca para dar

1 907,9 g (90,8 %) de biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida.

EJEMPLO 1

5 Se mezclan 369 g de biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida con 369 g de acetato sódico en 1500 ml de ácido acético, agitando en atmósfera de cloro. La temperatura se mantiene a 40°C con ligero enfriamiento durante una hora. Después la temperatura se reduce a 32°C y las paredes del matraz se lavan con una pequeña cantidad de ácido acético adicional. Después la mezcla de reacción se calienta a 60°C y se agita a esa temperatura mientras se mantiene saturada de cloro haciendo borbotear el gas a través de la mezcla. Después se interrumpen el calor y el flujo de cloro y la mezcla se agita suavemente durante 2 horas más. 10 Transcurrido este tiempo, su temperatura es de 27°C. Después el matraz se lava con 300 ml de cloruro de metileno y la mezcla se enfría en un baño de hielo. A lo largo de 25 minutos se añaden a la mezcla 2500 ml de agua enfriada con hielo. La temperatura es entonces 5°C. Después la mezcla se filtra y el sólido se lava con 1500 ml de agua y 1500 ml de cloruro de metileno. Después el producto se seca en un desecador de vacío a 30-40°C para obtener 472 g de N,N'-diclorobiciclo [2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, p.f. 266°C (desc.). 15 20 25

EJEMPLO 2

30 Se disuelve biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida en cloruro de metileno. Se agrega hipoclorito de ter-butilo y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas. Después la mezcla de reacción se evapora a sequedad a vacío para obtener N,N'-diclorobiciclo[2.2.2]oct-

1 7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, que se purifi-  
ca por recristalización para obtener el compuesto esencial-  
mente puro, prácticamente idéntico al producto del Ejem-  
plo 1.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-  
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de N,N'-diclo-  
robiciclo [2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-2,3,5,6-  
diimida, caracterizado por someter a N-cloración la biciclo  
[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida en  
ausencia de compuestos epoxi.

15 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para  
la preparación de N,N'-diclorobiciclo [2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-  
tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, caracterizado por poner en  
contacto la biciclo [2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-  
2,3,5,6-diimida con cloro molecular, un compuesto de hipoclorito,  
un ácido cloroisocianúrico o 1-clorobenzotriazol.

20 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para  
la preparación de N,N'-diclorobiciclo [2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-  
tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, caracterizado por poner en  
contacto el biciclo [2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-  
2,3,5,6-diimida con un compuesto de hipoclorito.

25 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3 para  
la preparación de N,N'-diclorobiciclo [2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-  
tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, caracterizado por poner en  
contacto la biciclo [2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-  
2,3,5,6-diimida con hipoclorito de ter-butilo.

30 5. Un procedimiento según la Reivindicación 3 para  
la preparación de N,N'-diclorobiciclo [2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-

1 tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, caracterizado por poner en  
contacto la biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-  
2,3,5,6-diimida con un hipoclorito de metal alcalino.

5 6. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para  
la preparación de N,N'-diclorobiciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-  
tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, caracterizado por poner  
en contacto la biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxí-  
lico-2,3,5,6-diimida con cloro molecular.

10 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6 para  
la preparación de N,N'-diclorobiciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-  
tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, caracterizado por poner en  
contacto la biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-  
2,3,5,6-diimida con cloro molecular en presencia de una ba-  
se fuerte.

15 8. Un procedimiento según la Reivindicación 6 para  
la preparación de N,N'-diclorobiciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-  
tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, caracterizado por poner en  
contacto la biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-  
2,3,5,6-diimida con cloro molecular en presencia de ácido  
20 acético.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para la  
preparación de N,N'-diclorobiciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-  
tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, caracterizado por poner en  
contacto la biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-  
2,3,5,6-diimida con un ácido cloroisocianúrico.

30 10. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para  
la preparación de N,N'-diclorobiciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-  
tetracarboxílico-2,3,5,6-diimida, caracterizado por poner en  
contacto la biciclo[2.2.2]oct-7-en-2,3,5,6-tetracarboxílico-  
2,3,5,6-diimida con 1-clorobenzotriazol.

1

11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

5

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N,N'-DICLOROBICICLO-  
2.2.2.7OCT-7-EN-2,3,5,6-TETRACARBOXILICO-2,3,5,6-TETRACAR-  
BOXILIXO-2,3,5,6-DIIMIDA.

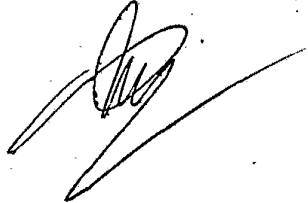
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

10

Madrid 19 Diciembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30