



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

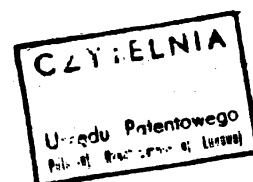
Zgłoszono: 01.02.80 (P. 221746)

Pierwszeństwo: 01.02.79 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.80

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1984

Int. Cl.⁸ C07F 9/146



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych związków fosforu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków fosforu, stosowanych jako środki chlorowujące nadających się zwłaszcza do przeprowadzania związków 7-acyloamino-3-hydroksy-3-cefemowych w związki 7-acyloamino-3-chlorowco-3-cefemowe lub odpowiadające im 7-iminohalogenki cefemowe.

W wyniku licznych badań w dziedzinie antybiotyków cefalosporynowych wytworzono liczne związki cefalosporyny mające znaczenie kliniczne. Jednym z ostatnich wynalazków w tej dziedzinie było wytworzenie związków cefemowych podstawionych chlorowcem bezpośrednio przy atomie węgla w pozycji 3.

Związki 3-chlorowco-3-cefemowe opisano w opisach patentowych St. Zjedn. Am. nr nr 3925372, 4064343 i 3962227. Te silnie działające antybiotyki wytwarza się przez chlorowcowanie odpowiadających im związków 3-hydroksy-3-cefemowych, a mianowicie otrzymuje się związki 3-chloro-3-cefemowe albo 3-bromo-3-cefemowe. Reakcję tę zwykle prowadzi się w ten sposób, że na związek 3-hydroksy-3-cefemowy działa się środkiem chlorującym lub bromującym, takim jak fosgen, chlorek oksaliu, chlorek tionylu, bromek tionylu lub halogenki fosforu, takie jak tróchlorok fosforu i trójbromek fosforu. Reakcje te zwykle prowadzi się w środowisku dwumetyloformamidu.

Wynalazek umożliwia wytwarzanie nowych związków fosforu działających silnie chlorowcząco, o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, a Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla albo rodnik alkoksylowy o 1—4 atomach węgla. Związki te zgodnie z wynalazkiem wytwa-

2

rza się w ten sposób, że fosforyn trójarylowy o ogólnym wzorze 2, w którym Z ma wyżej podane znaczenie i równoważną ilość chloru albo bromu poddaje się kinetycznie kontrolowanej reakcji w zasadniczo bezwodnym, obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze 30 °C lub niższej.

Znane są liczne środki chlorowujące, wytwarzane z chlorowców i fosforu albo związków zawierających fosfor. Takimi znanymi związkami chlorującymi lub bromującymi są np. takie związki jak tróchlorok fosforu, trójbromek fosforu, chlorek fosforylu, bromek fosforylu, pięciochlorek fosforu, pięciobromek fosforu, dwuchlorek fosforynu trójfenyłowego, dwubromek fosforynu trójfenyłowego, dwuchlorek trójfenylofosfiny, dwubromek trójfenylofosfiny i trójbromek katechilofosforu.

Z tych znanych związków najbardziej zbliżone do związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są dwuhalogenki fosforynu trójfenyłowego, których empiryczny wzór jest identyczny z empirycznym wzorem związków wytwarzanych sposobem według wynalazku [patrz np. D.G.Coe, S.R.Landauer i H.N.Rydon, J.Chem.Soc., 2021 (1954) i H.N.Rydon i B.L.Tonge, J.Chem.Soc., 3043 (1956)].

Aczkolwiek wytwarzane sposobem według wynalazku związki fosforyn trójarylowy-chlorowiec i znane dwuhalogenki fosforynu trójarylowego mają identyczne wzory empiryczne i wytwarza się je ogólnie na drodze reakcji fosforynu trójarylowego z chlorem albo bromem, to jednak dane fizyczne i chemiczne wykazują wyraźnie istnienie dwóch różnych postaci cząsteczkowych, a mianowicie

wytwarzanej zgodnie z wynalazkiem postaci kinetycznej i znanej postaci termodynamicznie trwalej.

Stwierdzono, że związki chlorowcujące wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują w porównaniu ze znanymi dwuhalogenkami fosforu trójarylowego wyraźnie inne właściwości fizyczne i inną zdolność do reakcji chemicznych. Najważniejszą cechą związków fosforu trójarylowo-chlorowiec, wytwarzanych zgodnie z wynalazkiem, jest to, że są one o wiele skuteczniej działającymi środkami chlorowcującymi w porównaniu z odpowiadającymi im znanymi dwuhalogenkami fosforu trójarylowych.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku różnią się od znanych dwuhalogenków fosforu trójarylowych tym, że stanowią kinetycznie kontrolowane produkty reakcji fosforu trójarylowego z chlorem albo bromem, podczas gdy związki znane są termodynamicznie kontrolowanymi produktami reakcji tych samych składników reakcji. Inaczej mówiąc, związki wytwarzane sposobem według wynalazku można określić jako nie znane dotychczas produkty pośrednie, powstające w toku wytwarzania znanych dwuhalogenków fosforu trójarylowych z fosforu trójarylowych i chloru albo bromu.

Określenie „chlorowiec”, stosowane przy omawianiu znaczenia podstawnika Z, oznacza chlor, brom lub jod. Określenie „rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla” obejmuje rodniki takie jak metylowy, etylowy, izopropylowy, n-propylowy, n-butylowy, II-rzęd.butylowy, III-rzęd.butylowy i izobutylowy, a określenie „rodnik alkoksylowy o 1—4 atomach węgla” obejmuje np. takie rodniki jak metoksylowy, etoksylowy, izopropoksylowy, III-rzęd.butoksylowy i n-butoksylowy.

Kropka (.) we wzorze 1 pomiędzy symbolem fosforu P i symbolem X ma oznaczać, że równoważne ilości chlorowca i fosforu trójarylowego są ze sobą związane chemicznie i w sposób inny niż w znanych związkach, których wzory zwykle pisze się bez kropki, np. $(C_6H_5C)_3PCl_2$. Dokładna postać cząsteczkowa kinetycznych kompleksów fosforu trójarylowo-chlorowiec, wytwarzanych sposobem według wynalazku, nie została ostatecznie określona, ale dane fizykochemiczne wskazują, że kinetyczny produkt jest takim produktem, w którym centrum fosforowe uzyskuje charakter w pewnej mierze kationowy. Stosowane niżej określenia: „związek kinetyczny”, „kompleks kinetyczny”, „kompleks (lub związek) fosforu trójarylowo-chlorowiec”, kinetycznie kontrolowany związek chlorowcujący” i „kinetycznie kontrolowany produkt (lub związek)” stanowią synonimy i mają podkreślać, że chodzi tu o związki inne od znanych dwuhalogenków fosforu trójarylowych.

Określenie kinetycznie kontrolowany produkt jest znany określeniem, które stosowane w odniesieniu do reakcji dających dwa lub większą liczbę produktów oznacza produkt wytwarzający się szybciej, bez względu na jego termodynamiczną trwałość. Jeżeli taką reakcję zatrzyma się zanim produkty osiągną termodynamiczną równowagę, wówczas uważa się, że reakcja jest kinetycznie kontrolowana, ponieważ ilość produktu wytwarzającego się szybciej będzie większa.

Niekiedy, w zależności od prędkości wytwarzania się kinetycznego produktu i prędkości osiągania termodynamicznej równowagi, kontrolowany kinetycznie produkt reakcji chemicznej może być wytworzony i zużyty zanim znaczna jego ilość zizomeryzuje w produkt trwały termodynamicznie. Stwierdzono, że taka właśnie sytuacja jest

w przypadku reakcji wybranych fosforu trójarylowych z chlorem albo bromem w środowisku obojętnych rozpuszczalników organicznych.

Stwierdzono, że pewne fosforyny trójarylowe reagują z chlorem lub bromem dając produkt kinetycznie kontrolowany, który, aczkolwiek nietrwały termodynamicznie, może być wytwarzany i następnie korzystnie stosowany w dalszych reakcjach.

W celu zwiększenia ilości i trwałości kinetycznie kontrolowanego produktu dobiera się warunki reakcji tak, aby zmniejszyć potencjał dla termodynamicznej równowagi początkowego produktu reakcji. Najprościej warunki dla kinetycznej kontroli osiąga się przez obniżanie temperatury reakcji i temperatury, którą ma kinetyczny produkt po jego wytworzeniu, jak również przez skracanie czasu, w którym może nastąpić termodynamiczna równowaga, a to przez wykorzystywanie kinetycznego produktu dla dalszych reakcji natychmiast po jego wytworzeniu.

Jeżeli wytworzony zgodnie z wynalazkiem produkt kinetycznie kontrolowanej reakcji fosforu trójarylowego z chlorem lub bromem w środowisku zasadniczo bezwodnego, obojętnego rozpuszczalnika organicznego pozostawi się w roztworze, to przemienia się on w odpowiadający mu, termodynamicznie trwały produkt znany, przy czym prędkość tej przemiany zależy między innymi od rodzaju fosforu trójarylowego, chlorowca i rozpuszczalnika oraz od temperatury roztworu. Przebieg reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku przedstawia przykładowo schemat podany na rysunku. Podstawnik Z we wzorach występujących w tym schemacie ma wyżej podane znaczenie.

Doświadczenia wykazały również, że obecność kwasu o wzorze HX, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, albo nadmiar fosforu trójarylowego, zwiększa prędkość przemiany produktu kinetycznego w termodynamiczny.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego przy użyciu ^{31}P wykazuje, że okres połowicznego rozkładu kinetycznie kontrolowanego produktu reakcji fosforu trójarylowego z chlorem w środowisku chlorku metylenu w pokojowej temperaturze wynosi około 8 godzin, podczas gdy odpowiedni okres dla kinetycznego kompleksu fosforu trójarylowego z bromem wynosi w takich samych warunkach około 39 godzin.

Jak wspomniano wyżej, okres połowicznego rozkładu (prędkość przemiany) dla danego kinetycznego kompleksu wytwarzanego sposobem według wynalazku można zmieniać stosując odpowiedni rozpuszczalnik, prowadząc reakcję w obecności kwasu chlorowcowodorowego HX lub stosując nadmiar fosforu trójarylowego. Tak np. okres połowicznego rozkładu można skracać stosując podczas wytwarzania kinetycznego kompleksu niezbyt dokładnie odwodniony rozpuszczalnik. Kwas chlorowcowodorowy, wytwarzany podczas tej reakcji, wraz z wilgocią obecną w rozpuszczalniku zwiększa prędkość przemiany w trwałą postać związku.

W tablicy 1 podano niektóre właściwości kinetycznie kontrolowanego produktu i termodynamicznie kontrolowanego produktu reakcji fosforu trójarylowego z chlorem. Wyniki podane w tej tablicy odnoszą się do reakcji takiej, jaką przedstawia schemat podany na rysunku. Symbole stosowane w tej tablicy mają następujące znaczenie: * oznacza wynik w odniesieniu do H_3PO_4 przy stosowaniu ^{31}P , przy czym (+) oznacza wartość w częściach na milion (ppm) wyższą od odpowiedniej wartości

dla H_3PO_4 , zaś (—) oznacza odpowiednio wartość niższą, a skróty przy oznaczaniu widma w podczerwieni (ir) oznaczają: vs — bardzo silne, s — silne, m — średnio silne, w — słabe i vw bardzo słabe pasmo przy podanej długości fali w cm^{-1} .

Tablica 1

Produkt kinetyczny	Produkt termodynamiczny
^{31}P NMR (CH_2Cl_2) — 3,7 ppm*	^{31}P NMR (CH_2Cl_2) + 22,7 ppm*
ir (CH_2Cl_2) 1120-1190 (vs)	ir (CH_2Cl_2) 1130-1210 (vs), 1065 (vs), 1035 (s), 1010 (vs)
1070 (vs), 1035 (s), 1010 (vs)	980 (vs), 625 (vw), 590 (m), 505 (s), 460 (s).
990 (vs), 640 (m), 625 (m), 580 (w), 510 (s), 465 (w).	
Okres połowicznego rozkładu w temperaturze pokojowej w chlorku metylenu wynosi około 8 godzin.	Produkt trwały w pokojowej temperaturze
W wyniku hydrolizy otrzymuje się HCl i $(C_6H_5O)_3PO$	W wyniku hydrolizy otrzymuje się między innymi HCl, fenol i $(C_6H_5O)_2PCl$
Produkt reaguje z n-butanolem, dając HCl, chlorek n-butyli i $(C_6H_5O)_3PO$	Produkt reaguje z n-butanolem, dając HCl, fenol, chlorek n-butyli i związek o wzorze $(C_6H_5O)_a(C_6H_5O)_bPOCl_c$ w którym symbole a, b i c oznaczają liczby całkowite 0—3 i suma $a+b+c=3$

Sygnał NMR ^{31}P dla termodynamicznie kontrolowanego produktu jest identyczny z sygnałem dla dwuchloru fosforu trójfenylowego wytworzonego sposobami znanymi z wyżej podanych publikacji.

W tablicy 2 podano dane NMR ^{31}P dla kilku dwuhalogenków fosforu trójarylowych wytworzonych zgodnie z wynalazkiem. Dane NMR są podawane jak opisano wyżej przy omawianiu tablicy 1.

W celu nasilenia wytwarzania produktu kinetycznie kontrolowanego składniki reakcji miesza się w zasadniczo bezwodnym, obojętnym rozpuszczalniku organicznym w temperaturze niższej od około 30°C. Wprawdzie w wyższych temperaturach zgodnie z wynalazkiem można także wytwarzać produkty kinetycznie kontrolowane, ale wówczas sprzyja to raczej wytwarzaniu produktów kontrolowanych termodynamicznie.

Zgodnie z wynalazkiem korzystnie prowadzi się reakcję w temperaturze 0°C lub niższej, przy czym najniższa do-

puszczalna temperatura zależy oczywiście od temperatury krzepnięcia użytego rozpuszczalnika. Najkorzystniej stosuje się temperatury od około -70°C do około 0°C.

W celu zmniejszenia przesuwania się stanu równowagi w kierunku produktu termodynamicznego, będącego związkiem o mniejszej zdolności reagowania, zgodnie z wynalazkiem środki chlorowcujące wytwarza się bezpośrednio przed ich dalszym wykorzystywaniem. Zwykle związki te wytwarza się w takim rozpuszczalniku, jaki stosuje się następnie w procesie chlorowcowania i wówczas produkty wyjściowe przeznaczone do chlorowcowania dodaje się wprost do mieszaniny zawierającej wytworzony kompleks fosforu trójarylowego z chlorowcem.

Stwierdzono, że sam fosfor trójarylowy reaguje w pewnym stopniu z kinetycznym produktem reakcji tegoż fosforu z chlorem lub bromem, skutecznie zwiększając prędkość przemiany w odpowiedni produkt termodynamiczny. Z tego też względu korzystnie jest (nie jest to jednak konieczne) utrzymywać w mieszaninie reakcyjnej podczas procesu prowadzonego zgodnie z wynalazkiem nadmiar chlorowca. Można to w praktyce osiągnąć dodając fosfor trójarylowy do roztworu równoważnej ilości chlorowca, albo chlorowca i fosforu trójarylowy równocześnie do odpowiedniej ilości obojętnego rozpuszczalnika organicznego o żądanej temperaturze. Równoczesne dodawanie składników reakcji prowadzi się z taką prędkością, aby w mieszaninie reakcyjnej utrzymywała się barwa chlorowca, aż do chwili, gdy ostatnia kropla fosforu trójarylowego spowoduje odbarwienie mieszaniny. Można też usuwać nadmiar chlorowca stosując znane środki wiążące chlorowce, takie jak acetyleny lub olefiny, w tym też alkeny, dieny, cykloalkeny i dwucykloalkeny. Korzystnie stosuje się alkeny o 2—6 atomach węgla, np. etylen, propylen, butylen lub amilen.

W wyniku prób wyosobnienia wytwarzanych zgodnie z wynalazkiem środków chlorowcujących przez zwykłe odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się bezbarwny produkt w postaci stałej, który po ponownym rozpuszczeniu w CH_2Cl_2 , zgodnie z widmem NMR ^{31}P , stanowi mieszaninę produktu kontrolowanego kinetycznie, produktu kontrolowanego termodynamicznie i odpowiedniego fosforu trójarylowego. Wystawiony na działanie powietrza w laboratorium produkt ten samorzutnie ulega hydrolizie do fosforanu trójarylowego.

Kinetycznie kontrolowane produkty wytwarzane zgodnie z wynalazkiem można utrzymywać w roztworze przez dodawanie od około 10 do około 100% molowych trzeciorzędowej zasady aminowej o wartości pK_b wynoszącej od około 6 do około 10. Na przykład, jeżeli do kinetycznie kontrolowanego produktu reakcji fosforu trójfenylowego z chlorem w chlorku metylenu doda się 50% molowych pirydyny, wówczas badanie widma NMR ^{31}P nawet po

Tablica 2

Badany związek	Produkt kinetyczny		Produkt termodynamiczny
	NMR ^{31}P (ppm)	Okres połowicznego rozkładu	NMR ^{31}P (ppm)
Kompleks fosforu trójfenylowego z chlorem	-3,7	około 8 godzin	+22,7
Kompleks fosforu trój(4-metoksyfenylowego) z chlorem	-2,2	powyżej 40 godzin	—
Kompleks fosforu trój(4-chlorofenylowego) z chlorem	-6,8	poniżej 1 godziny	+23,5
Kompleks fosforu trójfenylowego z bromem	-3,7	39 godzin	+22,4

dłuższym przetrzymywaniu roztworu w pokojowej temperaturze wykazuje tylko ślady produktu kontrolowanego termodynamicznie.

Trzeciorzędowe zasady aminowe można dodawać do roztworu świeżo wytworzonego związku chlorującego lub też można stosować te zasady już w mieszaninie reakcyjnej i wytwarzać zgodnie z wynalazkiem stabilizowany roztwór kinetycznie kontrolowanego produktu. Oczywiście, stosując taki zabieg stabilizacji można prowadzić reakcję zgodnie z wynalazkiem w wyższej temperaturze i produkt przechowywać również w temperaturze wyższej.

Do wytwarzania środków chlorowców zgodnie z wynalazkiem odpowiednie są np. takie fosforyny jak fosforyn trójfenylowy, fosforyn trój(p-metoksyfenylowy), fosforyn trój(o-chlorofenylowy), fosforyn trój(p-chlorofenylowy), fosforyn trój(p-tolilowy), fosforyn trój(m-bromofenylowy), fosforyn trój(p-jodofenylowy), fosforyn trój(p-n-propylofenylowy), fosforyn trój(p-III-rzęd. butylofenylowy), fosforyn trój(m-tolilowy) i fosforyn trój(p-izopropoksyfenylowy).

Zgodnie z wynalazkiem jako obojętne rozpuszczalniki organiczne, to jest rozpuszczalniki, które w warunkach reakcji nie reagują w istotnej mierze ze składnikami i z produktami reakcji, można stosować różne rozpuszczalniki. Ponieważ jednak wytwarzane związki chlorowców są zdolne do reakcji ze związkami protonowymi, przeto nie należy stosować takich rozpuszczalników jak woda, alkohole, aminy, tle, kwasy organiczne itp. Korzystnie jest natomiast stosować zasadniczo bezwodne, nieprotonowe rozpuszczalniki organiczne.

Określenie „zasadniczo bezwodne” oznacza, że aczkolwiek najkorzystniej stosuje się rozpuszczalniki całkowicie bezwodne, to jednak można też stosować zwykłe rozpuszczalniki techniczne, zawierające ślady wody. Aczkolwiek wytwarzane zgodnie z wynalazkiem kinetyczne produkty reagują z każdą ilością wody w rozpuszczalniku, to jednak w przypadku obecności nieznacznej ilości wody ewentualną stratę wyrównuje się łatwo dodając dodatkową ilość składników reakcji. W praktyce laboratoryjnej korzystnie jest jednak stosować rozpuszczalniki całkowicie bezwodne.

Przykładami rozpuszczalników stosowanych zgodnie z wynalazkiem są węglowodory alifatyczne i aromatyczne, np. pentan, heksan, heptan, oktan, cykloheksan, cyklopentan, benzen, toluen, o-, m- lub p-ksylen i mezitylen, etery cykliczne i acykliczne, np. eter dwutyloowy, eter butyloetyloowy, czterowodorofuran, dioksan i 1,2-dwumetoksyetan, estry kwasów karboksylowych, np. octan etylowy, mrówczan metylowy, octan metylowy lub amylowy, octan n-butyloowy, octan II-rzęd. butyloowy, propionian metylowy i maślan metylowy, nityle, np. nityl kwasu octowego, propionowego lub masłowego, chlorowcowane węglowodory aromatyczne lub alifatyczne, np. chloroform, chlorek metylenu, czterochlorek węgla, 1,2-dwuchloroetan, 1,1,2-tróchloroetan, 1,1-dwubromo-2-chloroetan, 2-chloropropen, 1-chlorobutan, chlorobenzen, fluorobenzen, o-, m- lub p-chlorotoluen, o-, m- lub p-bromotoluen i dwuchlorobenzen, a także związki nitrowe, takie jak np. nitrometan, nitroetan, 1- lub 2-nitropropen i nitrobenzen.

Rodzaj obojętnego rozpuszczalnika organicznego stosowanego jako środowisko reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku i następnie jako środowisko w procesie chlorowcowania nie ma decydującego znaczenia, ale przy wyborze rozpuszczalnika należy brać pod uwagę polarność rozpuszczalnika (a tym samym zdolność roz-

puszczania produktu wyjściowego), jego temperaturę, krzepnięcia i łatwość oddzielenia od ostatecznego produktu.

Zgodnie z wynalazkiem jako rozpuszczalniki korzystnie stosuje się węglowodory, zwłaszcza węglowodory aromatyczne, jak również węglowodory chlorowcowane.

Kompleksy fosforyn trójarylowy — chlorowiec wytwarzane sposobem według wynalazku są silnymi środkami chlorowującymi. Tak znane, termodynamicznie trwałe dwuhalogenki fosforynów trójalkilowych, tak też i kinetyczne kompleksy wytwarzane sposobem według wynalazku reagują z alifatycznymi alkoholami, dając odpowiednie halogenki alkilowe i różne produkty uboczne, ale w odróżnieniu od znanych dwuhalogenków związki wytwarzane sposobem według wynalazku skutecznie działają chlorowcząco już w łagodnych warunkach na grupy enolowe, przy czym otrzymuje się odpowiednie halogenki winylowe, jak też w obecności zasady chlorowczą grupy amidowe, w wyniku czego otrzymuje się odpowiednie iminohalogenki.

Chlorowujące kompleksy wytwarzane sposobem według wynalazku szczególnie korzystnie stosuje się do wytwarzania znanych antybiotyków 3-chlorowcocefemowych o wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, i R_2CO oznacza grupę acylową kwasu karboksylowego, z odpowiednich związków 3-hydroksycefemowych. Reakcję tę prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, zwykle w temperaturze poniżej około 30°C, korzystnie poniżej 0°C, stosując nadmiar około 10% molowych związku chlorowczącego wytworzonego sposobem według wynalazku i także nadmiar trzeciorzędowej zasady aminowej, zwłaszcza pirydyny.

W celu zapobieżenia niepożądanym reakcjom ubocznym, grupę kwasową kwasu karboksylowego w pozycji 4 wyjściowego związku 3-hydroksycefemowego zabezpiecza się za pomocą jednej ze znanych grup, stosowanych do zabezpieczenia grupy karboksylowej.

Przebieg chlorowcowania można śledzić za pomocą chromatografii cienkowarstwowej i wytworzone związki 3-chlorowcocefemowe wyosobnia się i oczyszczą znanymi sposobami, np. metodą chromatografii, krystalizacji i ponownej krystalizacji, odsączenia i rozcierania. Po usunięciu grupy zabezpieczającej grupę karboksylową w pozycji 4 oraz grupy ewentualnie zabezpieczającej grupę acyloaminową w pozycji 7, otrzymuje się biologicznie czynne związki 3-chlorowcocefemowe.

Można też związki 7-acyloamino-3-hydroksy-3-cefemowe poddawać reakcji z 2-równoważnikami związku chlorowczącego wytworzonego zgodnie z wynalazkiem, prowadząc tę reakcję w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego i w obecności trzeciorzędowej zasady aminowej, przy czym otrzymuje się odpowiednie iminohalogenki 3-chlorowco-3-cefemowe o wzorze 4, w którym X, R i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Przez traktowanie tych związków 3—10 krotnym nadmiarem alkoholu lub diolu otrzymuje się związki 7-amino-3-chlorowco-3-cefemowe o wzorze 5. Produkty te można acylować i następnie odestryfikowywać znanymi sposobami, otrzymując znane związki 3-chlorowco-3-cefemowe.

Należy zaznaczyć, że stosując wytwarzane sposobem według wynalazku związki chlorowców i prowadząc reakcje w obecności zasady, można też wytwarzać iminohalogenki innych cefalosporyn lub penicylin. Wynalazek zilustrowano w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Kinetyczny kompleks fosforynu trójfenylu z bromem.

Do roztworu 1,6 g bromu w 30 ml chlorku metylenu dodaje się roztwór 3,1 g fosforynu trójfenylowego w 5 ml chlorku metylenu i po ogrzaniu się roztworu produktu do temperatury pokojowej bada się widmo magnetycznego rezonansu jądrowego ^{31}P . Widmo to początkowo wykazuje jeden główny składnik mający sygnał przy $-3,7$ ppm w stosunku do analogicznego sygnału kwasu fosforowego. Z biegiem czasu intensywność tego sygnału słabnie, natomiast wzrasta intensywność sygnału przy $22,4$ ppm. Na podstawie tych danych okres połowicznego rozkładu produktu wytworzonego początkowo określa się na około 39 godzin.

Przykład II. Kinetyczny kompleks fosforynu trójfenylowego z chlorem.

Do roztworu 20,0 g fosforynu trójfenylowego w 100 ml chlorku metylenu, utrzymując roztwór w temperaturze -15° do -20°C , wprowadza się chlor aż do wystąpienia słabego, lecz trwałego zabarwienia chlorem. Następnie ogrzewa się roztwór do temperatury pokojowej i bada widmo NMR ^{31}P produktu. Badanie wykazuje, że początkowo roztwór zawiera tylko jeden składnik dający sygnał rezonansowy przy $-3,7$ ppm w porównaniu z sygnałem dla kwasu fosforowego. Intensywność tego sygnału maleje z biegiem czasu i nasila się nowy sygnał przy $22,7$ ppm. Z danych tych wynika, że połowiczny okres rozkładu początkowego produktu wynosi około 8 godzin.

W przykładach III—X zobrazowano stosowanie wytwarzanych sposobem według wynalazku związków o wzorze 1 jako środków chlorowujących.

Przykład III. Ester 4-nitrobenzylowy kwasu 7-fenylacetamido-3-chloro-3-cefemokarboksylowego-4.

Do roztworu 2,89 ml (11 milimoli) fosforynu trójfenylowego w 50 ml chlorku metylenu wprowadza się w temperaturze -15°C chlor aż do wystąpienia trwałego żółtego zabarwienia, wskazującego nadmiar chloru. Następnie odbarwia się roztwór dodając 2 krople fosforynu trójfenylowego i do otrzymanego roztworu kompleksu fosforynu z chlorem dodaje się 4,54 g (10 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenylacetamido-3-hydroksy-3-cefemokarboksylowego-4, po czym w ciągu 40 minut wkrapla się roztwór 0,89 ml (11 milimoli) pirydyny w 8 ml chlorku metylenu. W czasie wkrapiania roztworu pirydyny mieszaninę utrzymuje się w temperaturze -15°C do -10°C i po zakończeniu wkrapiania utrzymuje się nadal tę temperaturę w ciągu 60 minut. Następnie usuwa się kąpiel chłodząca i dodaje 1 ml stężonego kwasu solnego, w celu zhydrolizowania malej ilości wytworzonego iminochloru, po czym miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 30 minut, rozcieńcza mieszaninę 100 ml etanolu 3A, miesza w ciągu 15 minut i odsacza wytworzony osad. Otrzymuje się 2,67 g (54,7% wydajności teoretycznej) estru podanego w tytule przykładu, mającego postać kryształów o barwie białej. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 214°C . Drugą porcję produktu wytwarza się stężając przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 50 ml. Druga porcja stanowi 1,52 g (31,1% wydajności teoretycznej), a więc łącznie wydajność wynosi 85,8% wydajności teoretycznej.

NMR (sulfotlenek dwumetylu d-6) δ : 3,62 (s, 2), 3,94 (ABq, 2, $J=18\text{Hz}$), 5,3 (d, 1, $J=5\text{Hz}$), 5,52 (s, 2), 5,82 (q, 1, $J=5$ i 8Hz) i 7,2—8,4 (arH).

Analiza produktu. Wzór $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$.
Obliczono: 54,16% C, 3,72% H, 8,61% N, 7,27% Cl, 6,57% S.

Znaleziono: 53,91% C, 3,92% H, 8,44% N, 7,27% Cl, 6,55% S.

Przykład IV. Ester 4-nitrobenzylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-chloro-3-cefemokarboksylowego-4.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III wytwarza się kompleks fosforynu trójfenylowego z chlorem stosując 6,35 ml fosforynu trójfenylowego i chlor w 45 ml chlorku metylenu w temperaturze -15°C . Do otrzymanego roztworu, w temperaturze -15°C do -10°C dodaje się 5,24 g (10 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-hydroksy-3-cefemokarboksylowego-4 w 5 ml chlorku metylenu, po czym w ciągu 30 minut wkrapla się 1,01 ml (12,5 milimola) pirydyny w 8 ml chlorku metylenu i miesza w temperaturze -10°C w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się 1 ml stężonego kwasu solnego, miesza w ciągu 30 minut, przepłukuje mieszaninę 3 porcjami po 100 ml wody, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość przekształca się z 100 ml etanolu 2B, otrzymując 4,19 g (83,2% wydajności teoretycznej) estru podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze $142,5$ — 146°C .

NMR (CDCl_3) δ : 3,7 (ABq, 2, $J=18\text{Hz}$), 4,60 (s, 2), 5,12 (d, 1, $J=5\text{Hz}$), 5,4 (s, 2), 5,93 (q, 1, $J=5$ i 9Hz), 6,8—8,4 (arH).

Analiza produktu. Wzór $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_7\text{Cl}$.

Obliczono: 52,44% C, 3,60% H, 8,34% N, 6,36% S, 7,04% Cl.

Znaleziono: 52,67% C, 3,73% H, 8,21% N, 6,15% S, 6,95% Cl.

Przykład IV. Wytwarzanie estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-chloro-3-cefemokarboksylowego-4 przy użyciu dwuchloru fosforynu trójo-tolilowego).

Do roztworu 3,91 g (10 milimoli) fosforynu trójo-tolilowego w 45 ml chlorku metylenu wprowadza się w temperaturze -10°C gazowy chlor aż do wystąpienia trwałego żółtego zabarwienia. Roztwór odbarwia się dodając około 0,5 milimola fosforynu, po czym do otrzymanego roztworu dodaje się w temperaturze -10°C 5,4 g (10 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-hydroksy-3-cefemokarboksylowego-4, popłukując 5 ml chlorku metylenu. Następnie dodaje się 1,01 ml (12,5 milimola) pirydyny, miesza w temperaturze -10°C w ciągu 1,5 godziny, dodaje 1 ml stężonego kwasu solnego, miesza dodatkowo w ciągu 30 minut, po czym płucze się mieszaninę kolejno 2 porcjami po 25 ml wody i 25 ml rozcieńczonego roztworu chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość krystalizuje się z 50 ml etanolu 2B, otrzymując 3,35 g (66,5% wydajności teoretycznej) estru podanego w tytule przykładu. Widmo NMR produktu jest identyczne z widmem produktu otrzymanego w sposób opisany w przykładzie IV.

Przykład VI. Wytwarzanie estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromo-3-cefemokarboksylowego-4 przy użyciu kompleksu fosforynu trójfenylowego z bromem.

Do roztworu 2,30 ml (4,5 milimola) bromu w 90 ml chlorku metylenu dodaje się w temperaturze -70°C 12,22 ml (46,6 milimola) fosforynu trójfenylowego, powodując odbarwienie roztworu bromu. Następnie dodaje się 10,6 g (20 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-hydroksy-3-cefemokarboksylowego-4 w 10 ml chlorku metylenu, ogrzewa mieszaninę

do temperatury -35°C do -30°C i w ciągu 35 minut wkrapla się roztwór 3,64 ml (45 milimoli) pirydyny w 16 ml chlorku metylenu. Po upływie 4 godzin do mieszaniny dodaje się 50 ml lodowatej wody i miesza w ciągu 0,5 godziny. Wytwarzają się 3 warstwy. Środkową warstwę stanowiącą roztwór w chlorku metylenu przemywa się 50 ml wody i solanki suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik aż do uzyskania 29,7 g pozostałości. Do tej pozostałości dodaje się 150 ml metanolu, przy czym krystalizuje produkt, to jest ester podany w tytule przykładu. Otrzymuje się 3,78 g produktu o temperaturze topnienia $138-139^{\circ}\text{C}$.

NMR (ulfitlenek dwumetylu d-6) δ : 4,0 (ABq, $\text{C}_7\text{-H}$), 4,65 (s, 2, boczny łańcuch CH_2), 5,28 (d, 1, $J=5\text{Hz}$), 5,47 (s, 2, CH_2 estrowe), 5,8 (q, 1, $J=5\text{Hz}$ i 8Hz) i 6,9–8,4 (ArH).

Przykład VII. Chlorowodorek estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4.

A. Z estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4.

Roztwór kompleksu fosforynu trójfenylowego z chlorem wytwarza się wprowadzając w temperaturze -15°C gazowy chlor do roztworu 2,89 ml (11 milimoli) fosforynu trójfenylowego w 50 ml metylenu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 5,02 g (10 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 i 0,85 ml (11,5 milimola) pirydyny, po czym miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze -15°C do -10°C i następnie dodaje 6,0 ml (64,8 milimola) izobutanolu. Po usunięciu kąpieli chłodzącej pozostawia się mieszaninę w temperaturze pokojowej na okres 2 godzin, przy czym już po upływie około 15 minut zaczyna krystalizować osad. Osad ten odsącza się, przemywa chlorkiem metylenu i suszy, otrzymując 3,55 g (92% wydajności teoretycznej) chlorowodoru estru podanego w tytule przykładu. Produkt ten ma postać kryształów o barwie białej i topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 189°C .

B. Z estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-heptanciloamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4.

Postępuje się w sposób analogiczny do opisanego w ustępie (A), lecz stosując jako produkt wyjściowy 4,61 g (10 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-heptanoiloamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4. Otrzymuje się 6,32 g (93,8% wydajności teoretycznej) chlorowodoru estru podanego w tytule przykładu w postaci kryształów o barwie białej. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $188,5^{\circ}\text{C}$.

C. Z estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 w czterowodorofuranie.

Roztwór kompleksu fosforynu trójfenylowego z chlorem wytwarza się wprowadzając w temperaturze -10°C gazowy chlor do roztworu 11 milimoli fosforynu trójfenylowego w czterowodorofuranie. Do otrzymanego roztworu dodaje się 4,84 g (10 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4, a następnie 0,95 ml (11 milimoli) pirydyny i miesza się w temperaturze -10°C w ciągu 1 godziny, po czym pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej i miesza w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się 6,0 ml (65 milimoli) izobutanolu i po upływie 2 godzin odsącza osad, przemywa go czterowodorofuranem i suszy.

Otrzymuje się 3,03 g (78,5% wydajności teoretycznej) chlorowodoru podanego w tytule przykładu, topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze $151-153^{\circ}\text{C}$.

D. Z estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 w acetonitrylu.

Roztwór kompleksu fosforynu trójfenylowego z chlorem wytwarza się wprowadzając w temperaturze -10°C gazowy chlor do roztworu 11 milimoli fosforynu trójfenylowego w 45 ml acetonitrylu. Do otrzymanego roztworu dodaje się w tej samej temperaturze 4,84 g (10 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 i następnie 0,95 ml (11 milimoli) pirydyny i miesza się w temperaturze -10°C w ciągu 2 godzin, po czym usuwa się kapiel chłodzącą, miesza w ciągu 2 godzin i dodaje 6,0 ml (65 milimoli) izobutanolu. Po zaszczepieniu roztworu następuje krystalizacja. Miesza się w ciągu 1 godziny, odsącza osad, przemywa go acetonitrylem i suszy, otrzymując 2,55 g (66,1% wydajności teoretycznej) produktu podanego w tytule przykładu. Produkt ten topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 184°C .

E. Z estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 w octanie etylu.

Postępuje się w sposób opisany w ustępie (D) ale przy wytwarzaniu kompleksu i w procesie rozszczepiania jako rozpuszczalnik stosuje się octan etylu. Otrzymuje się 2,48 g (64,2% wydajności teoretycznej) produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $177-179^{\circ}\text{C}$.

F. Z estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 przy użyciu kompleksu fosforynu trój(o-tolilowego) z chlorem.

Roztwór kompleksu fosforynu trój(o-tolilowego) z chlorem wytwarza się w ten sposób, że 3,91 g (11 milimoli) fosforynu trój(o-tolilowego) dodaje się do 45 ml chlorku metylenu w atmosferze azotu i chłodzi do temperatury -10°C , po czym do roztworu wprowadza się gazowy chlor aż do wystąpienia trwałego zabarwienia żółtego. Roztwór odbarwia się przez dodanie około 0,5 milimola fosforynu trój(o-tolilowego), po czym dodaje się 4,84 g (10 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 i 1,01 ml (12,5 milimola) pirydyny. Po usunięciu kąpieli chłodzącej miesza się w ciągu 90 minut, po czym dodaje się 5,1 ml (55 milimoli) izobutanolu i do mieszaniny wprowadza gazowy chlorowódor, przy czym już po upływie 5 minut krystalizuje produkt. Miesza się w ciągu 90 minut, odsącza osad, przemywa go 25 ml chlorku metylenu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3,46 g (89,6% wydajności teoretycznej) produktu podanego w tytule przykładu. Produkt ten topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 184°C .

G. Z estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 przy użyciu kompleksu fosforynu trój(p-metoksyfenylowego) z chlorem.

Kompleks fosforynu trój(p-metoksyfenylowego) z chlorem wytwarza się w ten sposób, że roztwór 4,6 g (11,5 milimola) fosforynu trój(p-metoksyfenylowego) w około 5 ml chlorku metylenowego wkrapla się w temperaturze -10°C do -20°C do 45 ml chlorku metylenu i równocześnie wprowadza się chlor, przy czym chlor wprowadza się tak, aby roztwór nie nabrał trwałego zabarwienia. Po zakończeniu wkrapiania fosforynu wprowadza się dalej chlor aż do uzyskania słabego zabarwienia żółtego, które znika szybko po dodaniu małej ilości fosforynu. Do

otrzymanego roztworu dodaje się 4,84 g (10 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksycetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4, popłukując ester 5 ml chlorku metylenu. Następnie w ciągu 15 minut wkrapla się roztwór 1,01 ml (12,5 milimola) pirydyny w 4 ml chlorku metylenu, po czym miesza się dalej w temperaturze -10°C w ciągu 15 minut i dodaje 5,1 ml (55 milimoli) izobutanolu. Następnie do mieszaniny wprowadza się gazowy chlorowódór i po upływie krótkiego czasu usuwa kąpiel chłodzącą. Po upływie 2 godzin odsąca się osad, otrzymując 0,89 g (23% wydajności teoretycznej) chlorowodoru podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze $173-174^{\circ}\text{C}$.

Przykład VIII. Chlorowodorek estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 7-amino-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 w benzenie.

A. Do 45 ml benzenu w temperaturze $10-15^{\circ}\text{C}$ dodaje się 3,16 ml (12 milimoli) fosforynu trójfenylowego i równocześnie wprowadza się gazowy chlor tak, aby stale utrzymywało się słabe żółte zabarwienie mieszaniny aż do dodania ostatniej kropli fosforynu, powodującej odbarwienie mieszaniny. Do otrzymanego roztworu dodaje się 4,64 g (10 milimoli) estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 7-feniloacetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 i miesza w temperaturze $10-15^{\circ}\text{C}$ w ciągu 5 minut, po czym w ciągu 15 minut dodaje się roztwór 1,1 ml (12,5 milimola) pirydyny w 8 ml benzenu. Następnie miesza się w ciągu 45 minut, dodaje 5,1 ml (55 milimoli) izobutanolu i w ciągu 90 sekund wprowadza gazowy chlorowódór, po czym miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i odsąca osad. Otrzymuje się 3,5 g (91,6% wydajności teoretycznej) chlorowodoru podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 179°C .

NMR (sulfotlenek dwumetylu d-6) δ : 2,27 (s, 3), 3,6 (ABq, 2, $J=16\text{Hz}$), 5,00 (s, 2), 5,12 (q, 2, $J=4\text{Hz}$ β — laktam H).

B. W sposób analogiczny do opisanego w poprzedzającym ustępie (A), ale prowadząc reakcję nie w temperaturze $10-15^{\circ}\text{C}$, lecz w temperaturze $20-25^{\circ}\text{C}$ wytwarza się chlorowodorek podany w tytule przykładu, topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 179°C . Otrzymuje się 3,26 g produktu, co stanowi 85,4% wydajności teoretycznej.

Przykład IX. Chlorowodorek estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 przy użyciu kompleksu fosforynu trój(p-chlorofenylowego) z chlorem.

Do 5,17 g (12,5 milimola) fosforynu trój(p-chlorofenylowego) i 0,27 ml (3,28 milimola) pirydyny w 25 ml chlorku metylenu wprowadza się w temperaturze -70°C gazowy chlor. W celu usunięcia nadmiaru chloru dodaje się 0,40 ml amylenu i do otrzymanego roztworu kinetycznego kompleksu wkrapla się w ciągu 11 minut 2,42 g (5 milimoli) estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksycetamido-3-metylo-3-cefemokarboksylowego-4 i 0,79 ml (9,22 milimola) pirydyny w 4 ml chlorku metylenu. Po upływie 3 godzin usuwa się kąpiel chłodzącą, dodaje 6,94 ml izobutanolu, ogrzewa mieszaninę do temperatury -10°C i w ciągu 1 minuty wprowadza gazowy chlorowódór. Po upływie 15 minut odsąca się osad, otrzymując 1,86 g (96% wydajności teoretycznej) chlorowodoru podanego w tytule przykładu. Produkt ten w postaci ciała stałego o barwie białej topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $184-185^{\circ}\text{C}$.

Przykład X. Chlorowodorek estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-chloro-3-cefemokarboksylowego-4 przy użyciu kompleksu fosforynu trój(p-chlorofenylowego) z chlorem.

Do 10,34 g fosforynu trój(p-chlorofenylowego) i 0,53 ml (6,5 milimola) pirydyny w 50 ml chlorku metylenu dodaje się w temperaturze -70°C chlor w 15 ml chlorku metylenu. W celu usunięcia nadmiaru chloru dodaje się 0,52 ml amylenu i do otrzymanego roztworu kinetycznego kompleksu fosforynu trój(p-chlorofenylowego) z chlorem dodaje się 5,28 g estru 4-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksycetamido-3-hydroksy-3-cefemokarboksylowego-4 w 10 ml chlorku metylenu. Następnie w ciągu 33 minut wkrapla się 1,57 ml (19,5 milimola) pirydyny w 9 ml chlorku metylenu i po upływie 2 godzin ogrzewa się mieszaninę do temperatury 2°C , po czym do mieszaniny dodaje się 6,94 ml izobutanolu i w ciągu 2 minut wprowadza gazowy chlorowódór. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości o konsystencji syropu dodaje się 50 ml octanu etylu i żywicowaty produkt rozciera z około 100 ml metanolu. Odsąca się stały fosforan trój(p-chlorofenylowy), przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i do pozostałości dodaje 15 ml mieszaniny toluenu z octanem etylu 1:1, rozpuszczając żywicę. Po odstaniu w ciągu 5 minut odsąca się krystaliczny osad nie rozpuszczony, otrzymując 0,97 g chlorowodoru podanego w tytule przykładu. Produkt o konsystencji ciała stałego i barwie białej topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $184-186^{\circ}\text{C}$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków fosforu o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, a X oznacza atom chloru albo bromu, znamienny tym, że równoważne ilości fosforynu trójarylowego o ogólnym wzorze 2, w którym Z ma wyżej podane znaczenie oraz chloru albo bromu poddaje się kinetycznie kontrolowanej reakcji w zasadniczo bezwodnym, obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze 30°C lub niższej.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że podczas reakcji związku o wzorze 2 z chlorem w mieszaninie reakcyjnej utrzymuje się nadmiar chloru.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że podczas reakcji związku o wzorze 2 z bromem w mieszaninie reakcyjnej utrzymuje się nadmiar bromu.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako fosforyn trójarylowy stosuje się fosforyn trójfenylowy.

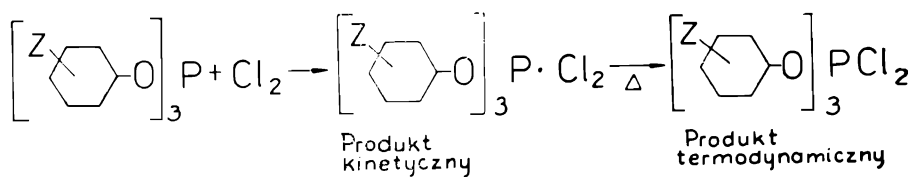
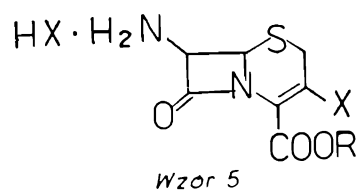
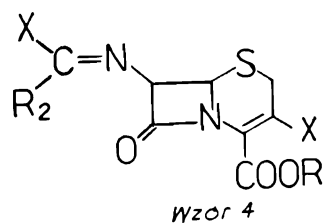
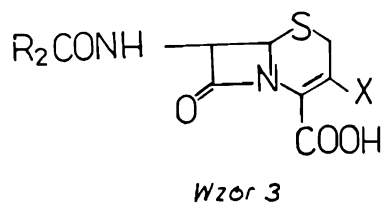
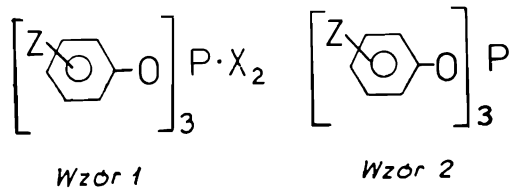
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako fosforyn trójarylowy stosuje się fosforyn trój(o-tolilowy).

6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako fosforyn trójarylowy stosuje się fosforyn trój(p-metoksifenylowy).

7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako fosforyn trójarylowy stosuje się fosforyn trój(p-chlorofenylowy).

8. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się węglowódór aromatyczny lub węglowódór chlorowcowany.

9. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze od około -70°C do około 0°C .



Schemat