



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 11.08.1972 (P. 157235)

Pierwszeństwo: 13.08.1971 dla zastrz. 2
25.02.1972 dla zastrz. 3-5
16.06.1972 dla zastrz. 6-18
Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

MKP C07d 41/08

Int. Cl.²
C07D 223/14

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Helmut Wunderlich, Andreas Stark, Ernst Carstens, Melmut Röhnert, Lothar Trampau, Hans-Jochen Freude, Wolfgang Conrad, Christian Findeisen, Georg Berger, Manfred Doff-Scotta, Karl-Heinz Graul, Ilona Köhler

Uprawniony z patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul
(Niemiecka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania pochodnych 5-acyloiminostylbenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 5-acyloiminostylbenu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom chloru lub bromu.

Związki o ogólnym wzorze 1 stanowią ważne produkty pośrednie do wytwarzania leków, zwłaszcza w dziedzinie środków psychofarmaceutycznych i przeciwskurczowych.

Znane jest wytwarzanie 5-chlorokarbonyloiminostylbenu przez reakcję iminostylbenu z fosgenem (opis patentowy NRF nr 1 136 707). Sposób ten ma wadę, że stosowany jako produkt wyjściowy iminostylben trzeba wytwarzać z iminodwubenzylu w skomplikowany sposób poprzez 4 stadia reakcyjne, a mianowicie acetylowanie iminodwubenzylu do 5-acetyloiminodwubenzylu, jego bromowanie za pomocą selektywnego środka bromującego, takiego jak bromosukcynimid lub 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoina, odszczepienie bromowodoru od otrzymanego 5-acetylo-10-bromoiminodwubenzylu za pomocą KOH i następnie zmydlenie alkaliczne uzyskanego 5-acetyloiminostylbenu do iminostylbenu.

Znany jest również bezpośredni sposób wytwarzania iminostylbenu z iminodwubenzylu drogą katalicznego odwodorniania (opisy wyłożeniowe NRF nr nr 1 545 736 i 1 545 910). Sposób ten ma jednak tę wadę, że trzeba prowadzić reakcję w bardzo wysokich temperaturach 300—700°C. W fazie gazowej.

2

Z opisu patentowego NRD nr 82 719 znane jest wytwarzanie 5-chlorokarbonyloiminostylbenu przez bromowanie 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu selektywnymi środkami bromującymi, takimi jak 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoina i traktowanie otrzymanego 10-bromo-5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu polikaprolaktamem i bezwodnym węglanem potasowym. Sposób ten ma tę wadę, że trzeba stosować selektywne środki bromujące, przy czym trzeba usuwać odbromowane postacie środków bromujących, na przykład 5,5-dwumetylohydantoiną lub imid kwasu bursztynowego, z mieszaniny reakcyjnej. Sposób ten wymaga również stosowania alkaliów lub substancji zasadowych oraz dużych ilości polikaprolaktanu do odszczepiania bromowodoru.

Z polskiego opisu patentowego nr 46 178 znane jest przyłączenie bromu do wiązania podwójnego pochodnych 5-acyloiminostylbenu w położeniu — 10,11, poddawanie otrzymanego związku 10,11-dwubromowego reakcji z alkoholami lub alkenolami metalu alkalicznych, prowadzącej do pochodnych 10-alkoksy- lub 10-alkenyloksyiminostylbenu i ewentualnie hydralizowanie grupy alkoksylowej lub alkenyloksylowej w położeniu — 10 za pomocą kwasu, przy czym otrzymywano pochodne 10-keto-iminodwubenzylu.

Sposób według polskiego opisu patentowego nr 46 178 stosuje się jako związek wyjściowy pochodną 5-acyloiminostylbenu, do której przyłącza się

brom, natomiast w sposobie według wynalazku jako substrat stosuje się pochodną 5-chlorowcokarbonylo-iminodwubenzylu, którą podstawia się w położeniu — 10 lub w położeniach — 10,11 elementarnym bromem (wobec wywiązywania się HBr), przy czym powstają pochodne 10-bromo- lub 10,11-dwubromo-iminodwubenzylu, które następnie dehydrobromuje się lub odbromowuje się do pochodnych 5-chlorowcokarbonylo-iminostylbenu.

Celem wynalazku jest umożliwienie wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 w prostszy sposób.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że związki o ogólnym wzorze 1 można korzystnie wytwarzać w ten sposób, że 5-acyloiminodwubenzyl o ogólnym wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, podaje się reakcji z bromem elementarnym w stosunku molowym 1:1 do 1:2,3 w obecności rozpuszczalników organicznych, ewentualnie wobec katalizujących iniektorów, takich jak światło lub nadtlenek dwubenzoylu, w temperaturze pokojowej lub nie przekraczającej temperatury 100°C, otrzymując związek o ogólnym wzorze 3, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a R¹ oznacza atom wodoru lub bromu, albo mieszaninę związków o wzorze 3, składającą się ze związków 10-bromowych i 10,11-dwubromowych i otrzymane związki o ogólnym wzorze 3 ogrzewa się do temperatury 100—200°C ewentualnie w obecności organicznego rozpuszczalnika.

Sposób według wynalazku można prowadzić różnymi drogami.

Jeżeli na przykład związki o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z bromem w stosunku molowym 1:1,0 do 1:1,1 w obecności katalizujących inicjatorów, takich jak światło lub nadtlenek benzoylu, w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej najwyżej do 100°C, to otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 3, w którym otrzymuje się pochodne 5-acylo-10-bromo-iminodwubenzylu o ogólnym wzorze 3. Powstaje przy tym zawsze jako produkt uboczny nieco 5-acylo-10,11-dwubromoiminodwubenzylu, podczas gdy w mieszaninie reakcyjnej równocześnie znajduje się jeszcze trochę nieprzereagowanego 5-acyloiminodwubenzylu o ogólnym wzorze 2.

Inna droga polega na tym, że przy zachowaniu pozostałych warunków reakcji brom stosuje się w większym, niż 1:1,1 stosunku molowym, korzystnie 1:1,15 do 1:1,5. Wzrasta przy tym w mieszaninie reakcyjnej zawartość pochodnej 5-acylo-10,11-dwubromominodwubenzylu o ogólnym wzorze 3 przy równoczesnym zmniejszeniu się ilości nieprzereagowanego produktu wyjściowego o ogólnym wzorze 2, tak, że otrzymuje się mieszaninę składającą się z pochodnych 5-acylo-10-bromo- i 5-acylo-10,11-dwubromominodwubenzylu o ogólnym wzorze 3.

Można również postępować tak, że związki o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z elementarnym bromem w stosunku molowym 1:2 do 1:2,3 przy zachowaniu pozostałych warunków niezmienionych. W tych warunkach otrzymuje się pochodne 5-acylo-10,11-dwubromoiminodwubenzylu o ogólnym wzorze 3.

Choć w zasadzie jest możliwe stosowanie bromu we wszystkich innych stosunkach w granicach 1:1 do 1:2,3, przy czym wraz ze wzrastającą ilością bromu podwyższa się zawartość pochodnej 5-acylo-10,11-dwubromo-iminodwubenzylu o ogólnym wzorze 3, to jednak ilości molowe podane w wyżej opisanych metodach postępowania są najkorzystniejsze i są także najbardziej interesującą z technicznego punktu widzenia.

Jako obojętne rozpuszczalniki w reakcjach bromowania związków o wzorze ogólnym 2 do związków o wzorze ogólnym 3 stosuje się we wszystkich wymienionych metodach postępowania chlorowcowane węglowodory, takie jak czterochlorek węgla, 1,3-bromochloropropan, 1,2-dwubromoetan, 1,4-dwuchlorobutan, chlorobenzen, bromobenzen lub dwuchlorobenzen.

We wszystkich wyżej omówionych metodach brom można wkraplać do roztworu związków o ogólnym wzorze 2. Brom może być przy tym rozpuszczony w jednym z wyżej wymienionych rozpuszczalników, lub stosowany w postaci nierozcieńczonej. W celu zapobieżenia stratom bromu korzystnie wprowadza się jednak brom stopniowo do roztworu poprzez rurkę wprowadzającą zanurzoną w roztworze.

Związki o ogólnym wzorze 3 przeprowadza się w związki o ogólnym wzorze 1 przez ogrzewanie do temperatury 100—200°C ewentualnie w obecności organicznych rozpuszczalników o temperaturze wrzenia powyżej 100°C, korzystnie powyżej 130°C. W przypadku stosowania związków o ogólnym wzorze 3, w którym R¹ oznacza atom wodoru, wystarcza stosowanie temperatury 100—150°C. Jeżeli reakcji poddaje się związki o wzorze 3, w którym R¹ oznacza atom bromu, korzystnie stosuje się temperaturę 130—200°C.

Jeżeli reakcję prowadzi się bez rozpuszczalnika, wówczas związki o wzorze ogólnym 3 ogrzewa się do temperatury powyżej ich temperatury topnienia, korzystnie 130—200°C. Również i w tym przypadku pochodne 5-acylo-10-bromo-iminodwubenzylu o wzorze 3 wykazują większą reaktywność niż odpowiednie pochodne 5-acylo-10,11-dwubromo-imino-dwubenzylu o wzorze 3. Podczas gdy pierwsze z wymienionych związków reagują już w etapie przy dolnej granicy tego zakresu temperatur do związków o ogólnym wzorze 1, to drugie z tych związków ulegają reakcji z opóźaloną prędkością w stopie dopiero w temperaturze około 170°C.

Jako rozpuszczalniki organiczne w sposobie według wynalazku stosuje się na przykład chlorowcowe węglowodory, takie jak 1,3-bromochloropropan, 1,2-dwubromoetan, 1,4-dwuchlorobutan, bromobenzen lub dwuchlorobenzen. Przy stosowaniu tych rozpuszczalników w przypadku poddawania reakcji związków o ogólnym wzorze 3, w którym R¹ oznacza atom bromu, należy zważyć, by powstający brom możliwie szybko i możliwie całkowicie usunąć z mieszaniny reakcyjnej, gdyż w przeciwnym przypadku powstający brom może reagować dalej z otrzymanymi pochodnymi iminostylbenu o ogólnym wzorze 1 do pochodnych 10-bromo-5-acylo-iminostylbenu. Wytworzony brom można szyb-

ko usunąć na przykład przez zastosowanie możliwie dużej powierzchni i niewielkiej grubości warstwy mieszaniny reakcyjnej albo przez przepuszczanie przez mieszaninę reakcyjną obojętnego gazu, takiego jak azot.

Sposób według wynalazku korzystnie prowadzi się stosując jako rozpuszczalniki w reakcji związków o wzorze ogólnym 3, w którym R^1 oznacza atom bromu, do związków o ogólnym wzorze 1 takie rozpuszczalniki, które w warunkach reakcji same reagują z bromem i w związku z tym działają jak środki wiążące brom. Rozpuszczalnikami takimi są na przykład olej parafinowy, czterowodonaftalen, ksylen, kwasy karboksylowe, takie jak kwas octowy lub bezwodniki kwasów karboksylowych, takie jak bezwodnik kwasu octowego. Przy zastosowaniu tych rozpuszczalników reakcję można prowadzić również w grubej warstwie i przy niezbyt rozwiniętej powierzchni, gdyż cały brom zostaje momentalnie związany za pomocą tych rozpuszczalników. Jeżeli powstają przy tym niskowrzące produkty bromowania rozpuszczalnika, to można je wstępnie usunąć przez chłodzenie.

Wymienione wyżej rozpuszczalniki można także korzystnie stosować w reakcji otrzymywania związków o wzorze ogólnym 1 ze związków o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru.

Sposób według wynalazku można również prowadzić tak, że stosowany rozpuszczalnik wprowadza się w stosunku ilościowym mniejszy, niż 1:1 w odniesieniu do pochodnych iminodwubenzylu o ogólnym wzorze 3. Można na przykład stosować rozpuszczalnik w ilości wynoszącej 10–20% stosowanej pochodnej 5-acyloiminodwubenzylu o ogólnym wzorze 3. W ten sposób można podwyższyć temperaturę wrzenia rozpuszczalnika. Ma to również tę korzyść, że zmniejsza się istotnie objętość mieszaniny reakcyjnej i maleją liczne problemy związane z przeróbką, jak wyodrębnianie produktu końcowego, odzyskiwanie rozpuszczalnika, a poza tym przy wprowadzaniu związków o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom bromu, można stosować rozpuszczalniki o temperaturze wrzenia niższej niż 130°C.

Naturalnie w sposobie według wynalazku można stosować rozpuszczalniki w każdym innym stosunku ilościowym.

Sposobem według wynalazku korzystnie postępuje się również tak, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom bromu, stapia się ze związkiem o ogólnym wzorze 2 w stosunku molowym 1:1 albo ogrzewa się w organicznych rozpuszczalnikach nie ulegających bromowaniu, takim jak chlorowcowęglowodory, na przykład 1,3-bromochloropropan, 1,2-dwubrometan, 1,4-dwuchlorobutan, chlorobenzen, bromobenzen lub dwuchlorobenzen, w temperaturze 130–200°C, przy czym podstawniki R we wzorach 2 i 3 mogą być jednakowe lub różne.

W warunkach tych przeprowadza się w odpowiedzi pochodne iminostylbenu o ogólnym wzorze 1 i zarówno związki o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom bromu, jak i związki o ogólnym wzorze 2.

W reakcji tej stosuje się zasadniczo związki o

ogólnych wzorach 2 i 3, w których rodniki R są jednakowe, tym niemniej przypadek, w którym podstawniki R są różne jest również interesujący, jeżeli na przykład od związków o ogólnym wzorze 1 należy odszepić grupę acylową lub związki o wzorze 1 stosować w dalszych reakcjach, takich jak amidowanie lub alkoksylowanie. Powstają wówczas znów produkty jednolite.

Według wynalazku można również postępować tak, że powstające jako produkty pośrednie związki o ogólnym wzorze 3 poddaje się dalszej reakcji do związków o ogólnym wzorze 1 bez wyodrębniania i oczyszczania.

Postępuje się także korzystnie tak, że do pochodnej 5-acyloaminodwubenzylu o ogólnym wzorze 2, w nieobecności lub w obecności rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze 130–200°C dodaje się stopniowo brom w stosunku molowym 1:1,0 do 1:1,4, korzystnie 1:1,1 do 1:1,2. Korzystnie przy tym wprowadza się brom do stopu lub do roztworu pochodnej 5-acyloiminodwubenzylu o ogólnym wzorze 2.

Reakcję tę można również prowadzić bez udziału katalizujących inicjatorów, takich jak światło lub nadtlenek dwubenzolu.

Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład chlorowcowęglowodory, takie jak 1,3-bromochloropropan, 1,2-dwubrometan, 1,4-dwuchlorobutan, chlorobenzen, bromobenzen lub dwuchlorobenzen, to jest takie rozpuszczalniki, które są obojętne względem składników reakcji. Również i w tym przypadku można rozpuszczalnik stosować w stosunku ilościowym mniejszym niż 1:1 w odniesieniu do pochodnej 5-acyloaminodwubenzylu o ogólnym wzorze 2. Naturalnie i w tym przypadku można rozpuszczalnik stosować w każdym innym stosunku molowym.

W przypadku, gdy reakcję prowadzi się w nieobecności rozpuszczalnika, ogrzewa się związki o ogólnym wzorze 3 do temperatury pomiędzy ich temperaturą topnienia a 200°C i następnie wprowadza do stopu brom.

Sposobem według wynalazku postępuje się również tak, że w przypadku wytwarzania 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu z iminodwubenzylu i fosgenem, mieszaninę reakcyjną, ewentualnie po jej zateżeniu, stosuje się bezpośrednio w sposobie według wynalazku.

Korzystnie postępuje się także tak, że otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 stosuje się bez wyodrębniania do dalszej reakcji, na przykład hydrolizy do iminostylbenu, aminowania lub alkoksylowania.

Jeżeli podstawnik R w związkach o ogólnym wzorze 3 oznacza atom chloru, wówczas w przypadkach, gdy zostaje odszczepiony atom bromu, następuje częściowa wymiana atomu chloru na atom bromu tak, że w tym przypadku otrzymuje się mieszaninę związków o wzorze 1, w których obok pochodnych chlorokarbonylowych o wzorze 1 występuje również pewna ilość pochodnej bromokarbonylowej o wzorze 1. Ta wymiana chlorowca nie przeszkadza jednak w sposobie według wynalazku, gdyż obydwa związki w następujących potem reakcjach, takich jak amidowanie, alko-

ksylowanie itp. reagują w taki sam sposób i gromadzą wobec tego do jednorodnego produktu końcowego.

Korzystną cechą tej metody postępowania jest to, że związki o wzorze ogólnym 2 przeprowadza się bezpośrednio w związki o ogólnym wzorze 1.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie związków o ogólnym wzorze 1 w najprostszy sposób z pochodnych iminodwubenzylu z dobrą wydajnością i o wysokim stopniu czystości. Sposób ten pozwala również na pominięcie wyodrębniania i oczyszczania silnie toksycznych dla skóry związków o ogólnym wzorze 3, a w jednej z metod pozwala nawet na pominięcie ich wytwarzania.

Wynik sposobu według wynalazku nie był do przewidzenia, gdyż elementarny chlorowiec nie tylko wykazuje znacznie mniejszą selektywność niż znane selektywne środki chlorowcujące, lecz różni się zasadniczo pod względem mechanizmu chlorowcowania od związków odszczepiających chlorowiec, takich jak bromosukcynimid i prowadzi do wytworzenia kwasów chlorowcowodorowych, jak to wynika z przedstawionych na rysunku schematów 1 i 2.

Sposób według wynalazku jest niespodziewany również i dlatego, że różni się zasadniczo od znanych sposobów występowania HBr lub Br₂ przy termicznym dehydrobromowaniu lub debromowaniu związków o wzorze 3 i częściowo też obecnością dodatkowych czynników kwasowych, podczas gdy w znanych sposobach reakcję tę prowadzi się w obecności substancji alkalicznych lub zasadowych.

Zgodnie ze znanym stanem techniki oraz ogólną praktyką chemiczną należało oczekiwać, że związki o wzorze ogólnym 3 przy dłuższym termicznym obciążeniu będą ulegać rozkładowi, przy czym jako produkt uboczny będzie powstawać agresywny kwas bromowodorowy i/lub brom.

Ze znanych w literaturze sposobów postępowania opisujących odszczepianie kwasu bromowodorowego za pomocą alkaliów lub zasad można wyprowadzić wnioski przeciwko technicznie korzystnemu termicznemu odszczepianiu bromowodoru od bromowanych w położeniu 10 pochodnych iminodwubenzylu lub odszczepianiu bromu od dwubromowanych w położeniach 10, 11 pochodnych iminodwubenzylu, sposobem według wynalazku.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek, przy czym przykłady I—III omawiają sposób wytwarzania związków o wzorze 3, przykłady IV—IX opisują sposób wytwarzania związków o wzorze 1, przykłady X—XIII wyjaśniają bezpośredni sposób wytwarzania związków o wzorze 1 ze związków o wzorze 2, a przykłady XIV i XV omawiają sposób wytwarzania związków o wzorze 1 z następującą dalszą przeróbką.

Przykład I. 39 g 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu rozpuszcza się w 500 ml czterochlorku węgla i stosując napromieniowywanie zewnętrzne za pomocą 3 umieszczonych pionowo w stosunku do kolby reakcyjnej promienników w kształcie litery U po 25 wat każdy, wkrapla się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, miesza-

jąc, 24 g bromu w 100 ml czterochlorku węgla. Wkraplanie roztworu bromu prowadzi się w ciągu około 15 minut. Wkroplony czerwono-brązowy roztwór bromu odbarwia się z wydzieleniem HBr w ciągu 10 minut. Otrzymuje się zabarwiony na żółto roztwór, który utrzymuje się w ciągu dalszych 15 minut w stanie wrzenia, aż do zakończenia wydzielania HBr. Następnie chłodzi się, przemywa roztwór lodową wodą, rozdziela warstwy i suszy roztwór w czterochlorku węgla. Po oddestylowaniu czterochlorku węgla otrzymuje się 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzyl, który po przekrystalizowaniu z czterochlorku węgla topnieje w temperaturze 127°C.

W taki sam sposób i z równym skutkiem przebiega reakcja, jeżeli zamiast napromieniowywania z zewnątrz bromowanego roztworu, doda się 2 g nadtlenu dwubenzolu do roztworu 39 g 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu w 500 ml czterochlorku węgla.

Przykład II. W 80-litrowym naczyniu wyposażonym zaopatrzonego w pierścieniowo umieszczony układ do napromieniowywania składający się z 20 świetlówek o długości 1 m i po 25 wat każda oraz z dającej się zdejmować osłony złożonej z półkorup aluminiowych ze szparą do obserwacji w części przedniej, miesza się 7,71 kg 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu w 45 litrach czterochlorku węgla i ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do temperatury 75°C. Do gorącego roztworu stosując napromieniowywanie z zewnątrz wprowadza się roztwór 5 kg bromu w 5 litrach czterochlorku węgla w ciągu 2 godzin. Wkraplany swobodnie roztwór bromu odbarwia się szybko z wydzieleniem HBr. Po zakończeniu dodawania utrzymuje się jeszcze mieszaninę do ukończenia wywiązywania się HBr w ciągu 15 minut w stanie wrzenia, następnie chłodzi i miesza z 500 g węgla aktywnego. Po 1-godzinym mieszaniu odessa się i destyluje żółtawy roztwór pod próżnią wytworzoną za pomocą pompy wodnej do uzyskania objętości 18—200 litrów. Stężony roztwór mieszając pozostawia się do krystalizacji przy temperaturze wewnętrznej 15—20°C. Krystalizat odessa się, przemywa 3 litrami czterochlorku węgla i otrzymuje się 8,1—8,6 kg (80—85% wydajności teoretycznej) prawie bezbarwnego produktu krystalicznego o temperaturze topnienia 118—122°C.

175 g otrzymanego produktu rozpuszcza się w 85 ml czterochlorku węgla lekko mieszając we wrzącej łaźni wodnej. Roztwór zadaje się 150 ml metanolu i mieszając chłodzi do temperatury 20°C. Otrzymuje się 141 g bezbarwnego drobno-krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 125—126°C.

Przykład III. 275,5 g (1 mol) 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu zadaje się w 4-litrowej kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszałkę, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, 3 litrami czterochlorku węgla i ogrzewa w łaźni wodnej do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Przy napromieniowywaniu za pomocą 2 wysokociśnieniowych lamp rtęciowych po 125 wat wkrapla się w ciągu 4 godzin 360 g (2,25 moli) bromu tak, aby: faza gazowa była tylko lekko zabarwiona na żółto. Obser-

wuże się przy tym początkowo silne, a następnie pod koniec reakcji mierne wydzielanie bromowodoru. Po upływie dalszych 30 minut kończy się wywiązywanie bromowodoru i z roztworu oddestylowuje się bezpośrednio 2 litry czterochloroku węgla, przy czym rozpoczyna się wydzielanie produktu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, odsysa, przemywa czterochlorkiem węgla i suszy, otrzymując z ok. 90% wydajnością 5-chlorokarbonylo-10,11-dwubromoiminodwubenzyl w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 159–165°C. Po przekrystalizowaniu z chloroformu wydziela się 5-chlorokarbonylo-10,11-dwubromoiminodwubenzyl w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 169–172°C.

Przykład IV. 336 g (1 mol) 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzylu i 140 ml bezwodnika kwasu octowego ogrzewa się mieszając w 4 litrowej kolbie trójszyjnej w łaźni olejnej do uzyskania czystego roztworu. Następnie ogrzewa się do temperatury łaźni około 150°C, po czym w ciągu 3 godzin oddestylowuje się z mieszaniny reakcyjnej powstający bromek acetylu i kwas octowy poprzez nasadzoną kolumnę Vigreux o wysokości 20 cm i chłodnicę liebiga. Podczas tego oddestylowywania temperatura destylacji stopniowo wzrasta od 75°C (temperatura wrzenia bromku acetylu 75–77°C) do 117°C (temperatura wrzenia kwasu octowego 117°C). Po osiągnięciu temperatury wrzenia kwasu octowego reakcja jest ukończona. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 125–130°C wprowadza się do niej przy dobrym chłodzeniu zwrotnym 1300 ml butanolu i utrzymuje mieszaninę mieszając w stanie wrzenia w ciągu 30 minut. Przy ochłodzeniu następuje szybka krystalizacja, która zostaje ukończona w temperaturze 15°C. Breję krystaliczną odsysa się, krystalizat przemywa 50% alkoholem i suszy kremowy produkt w temperaturze 100°C. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 153–155°C z 80% wydajnością. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu bezbarwny 5-chlorokarbonyloiminostylben topnieje w temperaturze 156–157°C.

Przykład V. 336 g 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzylu o temperaturze topnienia 126–127°C stapia się na łaźni olejowej i mieszając w ciągu 2–3 godzin ogrzewa, stosując temperaturę łaźni 140–150°C. Podczas ogrzewania początkowo żywo, a następnie coraz wolniej odszepcza się bromowódór, który się odprowadza. Gorący stop miesza się następnie, stosując chłodzenie zwrotne, a 1300 ml butanolu i chłodzi do wystąpienia krystalizacji (temperatura łaźni 15°C). Krystaliczną breję odsysa się i traktuje dalej jak w przykładzie IV. Otrzymuje się 205 g (80% wydajności teoretycznej) -chlorokarbonyloiminostylbenu o temperaturze topnienia 153,5–155°C.

Przykład VI. 4,2 g (0,01 moli) 5-chlorokarbonylo-10,11-dwubromoiminodwubenzylu o temperaturze topnienia 169–172°C ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 175–185°C, przy czym stale za pomocą lekkiego strumienia azotu usuwa się szybko brom z fazy reakcyjnej. Po ochłodzeniu do temperatury 90°C wytrąca się 5-chloro-

karbonyloiminostylben przez domieszanie 30 ml metanolu, odsysa się, przemywa metanolem i suszy. Otrzymuje się 5-chlorokarbonyloiminostylen o temperaturze topnienia 148–152°C z wydajnością 80% wydajności teoretycznej. Po przekrystalizowaniu z butanolu, a następnie z izopropynolu otrzymuje się żółtawe kryształy o temperaturze topnienia 155–156°C.

Przykład VII. 4,2 g (0,01 moli) 5-chlorokarbonylo-10,11-dwubromoiminodwubenzylu wraz z 1,3-bromochloropropanu ogrzewa się w ciągu 12 godzin w strumieniu azotu w temperaturze 140°C, po czym rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Przeróbkę prowadzi się, jak opisano w przykładzie VI. Otrzymuje się 5-chlorokarbonyloiminostylben o temperaturze topnienia 149–152°C z 80% wydajnością. Po przekrystalizowaniu z butanolu otrzymuje się kremowe kryształy o temperaturze topnienia 155–157°C.

Przykład VII. 4,2 g (0,01 moli) 5-chlorokarbonylo-10,11-dwubromoiminodwubenzylu wraz z 10 ml ksylenu ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia, przy czym wydziela się bromowódór. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość roztwarza się na gorąco w 15 ml izopropanolu i doprowadza do krystalizacji. Otrzymuje się 5-chlorokarbonyloiminostylben o temperaturze topnienia 157–158°C z wydajnością 79% wydajności teoretycznej.

Przykład IX. 4,2 g (0,01 moli) 5-chlorokarbonylo-10,11-dwubromoiminodwubenzylu wraz z 2,6 g (0,01 moli) 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu ogrzewa się do temperatury 130–140°C. Po upływie 60 minut wydzielanie bromu ustaje i masa reakcyjna krzepnie. Do gorącej pozostałości dodaje się 20 ml izopropanolu i gorący roztwór po dodaniu węgla aktywnego i odsączeniu, chłodzi się. Otrzymuje się 5-chlorokarbonyloiminostylben w postaci kremowych kryształów o temperaturze topnienia 155–157°C z 83% wydajnością.

Przykład X. 25,75 g (0,1 moli) 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu ogrzewa się w 250 ml kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i termometr wewnętrzny, mieszając, utrzymuje się temperaturę wewnętrzną 130–135°C i w tej temperaturze wkrapla się 19,2 bromu poprzez wkraplacz z rurką doprowadzającą do fazy ciekłej w ciągu 1/2 godziny tak, aby przestrzeń zawierająca pary była tylko lekko zabarwiona. Podczas tego procesu następuje energiczne wydzielanie bromowodoru. Po zakończeniu dodawania bromu wydzielanie bromowodoru słabnie i po upływie 10 minut reakcja jest zakończona, a zawartość kolby została się. Po krótkim zagotowaniu z 100 ml n-butanolu i ochłodzeniu odsysa się krystaliczną breję, przemywa metanolem i suszy. Otrzymuje się mieszaninę 5-chlorokarbonyloiminostylbenu z 85% wydajnością. Temperatura topnienia wynosi 152–156°C, a zabarwienie zielonkawo-żółte. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się kremowe kryształy o temperaturze topnienia 154–156°C. Analityczne oznaczenie chlorowca przy grupie karbonylowej drogą reakcji z metanolanem sodu i potencjometrycznego ozna-

czenia chlorków/bromków wykazało w produkcji 20% związku bromokarbonylowego.

Przykład XI. 25,75 g (0,1 moli) 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu ogrzewa się w 500 ml kolbie trójszyjnej, mieszając, z 200 ml 1,3-bromochloropropanu i temperaturze 130—140°C wkrapla się w ciągu 20 minut analogicznie do przykładu X 20 g (0,125 moli) bromu i miesza następnie w ciągu 10 minut. Następnie pod próżnią wytworzoną za pomocą pompki wodnej oddestylowuje się 170 ml 1,3-bromochloropropanu. Do jeszcze ciekłej pozostałości wprowadza się w temperaturze 90°C szybko 70 ml metanolu i po ochłodzeniu oddziela wydzieloną krystaliczną breję, przemywa metanolem i suszy. Otrzymuje się mieszaninę składającą się z 5-chlorokarbonylo- i 5-bromokarbonyloiminostylbenu z 82% wydajnością. Po przekrystalizowaniu z butanolu otrzymuje się słabo zabarwione, kremowe kryształy o temperaturze topnienia 155—157°C.

Przykład XII. 25,75 g (0,1 moli) 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu wraz z 5 ml 1,2-dwubromometanu zadaje się w 250 ml kolbie trójszyjnej w temperaturze wewnętrznej 150—155°C w ciągu 15 minut analogicznie do przykładu X 20 ml (0,125 moli) bromu i pozostawia jeszcze do przereagowania na okres 10 minut. Następnie chłodzi się do temperatury 90°C i wprowadza 70 ml metanolu w sposób ciągły. Po ochłodzeniu oddziela się krystaliczną breję, przemywa metanolem i suszy. Otrzymuje się mieszaninę składającą się z 5-chlorokarbonylo- i 5-bromokarbonyloiminostylbenu z wydajnością 86%. Po przekrystalizowaniu z butanolu otrzymuje się słabo zabarwione kryształy o temperaturze topnienia 155—157°C.

Przykład XIII. 64,4 g (0,25 moli) 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu wraz z 26 ml chlorobenzenu ogrzewa się w 500 ml kolbie trójszyjnej do temperatury 145—155°C i w ciągu 50 minut analogicznie do przykładu X zadaje się 50 g (0,313 moli) bromu. Po upływie 60 minut traktuje się 150 ml metanolu w temperaturze 90—100°C i po ochłodzeniu wyodrębnia produkt. Otrzymuje się mieszaninę 5-chlorokarbonylo- i 5-bromokarbonyloiminostylbenu o temperaturze topnienia 149—153°C z wydajnością 85%. Po przekrystalizowaniu z butanolu temperatura topnienia wynosi 156—158°C.

Przykład XIV. W 4 litrowej kolbie trójszyjnej oświetlonej z zewnątrz 4 lampami neonowymi po 25 wat każda ogrzewa się 206 g (0,8 moli) 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu w 1000 ml czterochlorku węgla pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 76°C. Mieszając wkrapla się swobodnie z naczynia doprowadzającego 169 g (1,05 moli) bromu w 175 ml czterochlorku węgla w ciągu 20 minut. Czerwonobrazowy roztwór rozjaśnia się szybko z równoczesnym wydzielaniem HBr do żółtożółtego. Ogrzewa się jeszcze w ciągu kilku minut aż do wyraźnego osłabienia wydzielania HBr. Próbką tego roztworu po analizie drogą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje zawartość niższą niż 0,5% związku wyjściowego oraz 5-chlorokarbonylo-10-bromo- i 5-chlorokar-

bonylo-10,11-dwubromoiminodwubenzylu w stosunku 80 (±2) do 20 (±2)%. Roztwór reakcyjny ogrzewa się dalej do całkowitego oddestylowania rozpuszczalnika, przy czym temperatura fazy błotnej wzrasta podczas oddestylowania do 120—125°C. W tej temperaturze prowadzi się ogrzewanie jeszcze w ciągu 2—3 godzin, przy czym wydziela się energicznie bromowodór i pary bromu, które odprowadza się przez rurkę odprowadzającą. Termiczne odszczepianie bromu i bromowodoru w mieszaninie reakcyjnej jest ukończone wówczas, gdy temperatura fazy błotnej spontanicznie wzrasta. Przerywa się wówczas dalsze doprowadzanie ciepła i do pozostałości w temperaturze 120—125°C stosując chłodzenie zwrotne wprowadza się, mieszając, 2500 ml metanolu. Roztwór metanolowy ogrzewa się, mieszając i przeprowadzając gazowy amoniak, w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, stosując temperaturę łaźni 85—100°C następnie po ochłodzeniu do temperatury wrzenia w ciągu 30 minut i sączy na gorąco do uzyskania czystego roztworu. Z przezroczystego roztworu wytrąca się osad w temperaturze 15°C za pomocą dużej ilości wody. Po odsączeniu otrzymuje się 142—150 g (75—79% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na 5-chlorokarbonyloiminodwubenzyl) bezbarwnego do słabo kremowego krystalizatu. Otrzymany produkt stanowi 5-karbonyloiminostylben, który po przekrystalizowaniu z octanu butylu topnieje w temperaturze 189—191°C.

Przykład XV. 275,5 g (1,0 moli) 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu wraz z 105 ml chlorobenzenu ogrzewa się w 500 ml kolbie trójszyjnej do temperatury 145—150°C i w tej temperaturze wkrapla 100 g (1,19 moli) bromu w ciągu 50 minut analogicznie do przykładu X. Po upływie dalszych 60 minut reagowania wprowadza się mieszaninę reakcyjną szybko w temperaturze 90°C do 1700 ml metanolu. Po dodaniu 50 ml wody amoniakalnej przez zawieszinę przeprowadza się w ciągu 2,5 godzin lekki strumień gazowego amoniaku, przy czym mieszanina reakcyjna dochodzi do stanu wrzenia. Lekko mętny, ciemnobrazowy roztwór gotuje się w ciągu 60 minut z 42 g węgla aktywnego i na gorącą odsysa do stanu przezroczystego. Cytrynowo-żółty przesącz zatębia się, przy czym oddestylowuje metanol zawierający jeszcze nieco wody i chlorobenzenu. Pod koniec pozostałość staje się trudna do mieszania, gdyż wytrąca się związek addycyjny 5-karbonyloiminostylbenu z chlorkiem amonu. W temperaturze 85°C dodaje się, mieszając 2000 ml wody i zawieszinę utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu do temperatury 15—20°C oddziela się żółtawy drobnokrystaliczny produkt, przemywa i suszy. Otrzymuje się 215 g (91% wydajności teoretycznej) 5-karbonyloiminostylbenu. Po przekrystalizowaniu z octanu butylu otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 188—190°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 5-acyloiminostylbenu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom chloru lub bromu, znamienny tym,

że pochodną 5-acyloiminodwubenzylu o ogólnym wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z elementarnym bromem w stosunku molowym od 1:1 do 1:2,3, w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego ewentualnie wobec katalizujących inicjatorów, takich jak światło lub nadtlenek dwubenzoylu, w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej, nie przekraczającej temperatury 100°C, otrzymując związek o ogólnym wzorze 3, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a R¹ oznacza atom wodoru lub bromu, lub mieszaninę związków o wzorze 3 i otrzymane związki o ogólnym wzorze 3 ogrzewa się ewentualnie w obecności organicznego rozpuszczalnika w temperaturze 100–200°C.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że bromowanie związków o ogólnym wzorze 2 przeprowadza się w obojętnych rozpuszczalnikach, zwłaszcza w chlorowanych węglowodorach, takich jak czterochlorek węgla lub dwuchlorobenzen, w temperaturze pokojowej lub w podwyższonej temperaturze nie przekraczającej temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, za pomocą elementarnego bromu wobec katalizujących inicjatorów, takich jak światło lub nadtlenek dwubenzoylu.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związki o ogólnym wzorze 3, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 1 a R¹ oznacza atom wodoru, ogrzewa się aż do zakończenia wywiązywania się HBr w temperaturze powyżej ich temperatury topnienia, korzystnie w temperaturze 100–150°C, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika, takiego jak chlorobenzen, olej parafinowy lub kwas octowy.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obecności bezwodnika kwasowego, korzystnie w obecności bezwodnika octowego.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 5-chlorokarbonyloiminodwubenzyl bromuje się elementarnym bromem, korzystnie 10–50% nadmiarem bromu i otrzymaną mieszaninę bromowania składającą się z 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzylu i 5-chlorokarbonylo-10,11-dwubromoiminodwubenzylu ogrzewa się w temperaturze 100–150°C.

6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 3, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 1 a R¹ oznacza atom bromu, stosuje się brom w stosunku molowym od 1:2 do 1:2,3 w przeliczeniu na wprowadzoną ilość związku o ogólnym wzorze 2.

7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że pochodną 5-acylo-10,11-dwubromoiminodwubenzylu o ogólnym wzorze 3, ewentualnie w obecności organicznych rozpuszczalników o temperaturze wrzenia powyżej 100°C, korzystnie o temperaturze wrzenia powyżej 130°C, ogrzewa się w temperaturze 130–200°C.

8. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako organiczny rozpuszczalnik stosuje się chlo-

rowcowany węglowodór, taki jak 1,3-bromochloropropan, 1,2-dwubromoetan, 1,4-dwuchlorobutan, chlorobenzen, bromobenzen lub dwuchlorobenzen.

9. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się taki rozpuszczalnik, który w warunkach reakcji sposobu według wynalazku sam wchodzi w reakcję z bromem, taki jak olej parafinowy, czterowodoronaftalen, ksylen lub kwasy karboksylowe, takie jak kwas octowy, lub bezwodniki kwasów karboksylowych, takie jak bezwodnik octowy.

10. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosowany rozpuszczalnik wprowadza się w stosunku ilościowym mniejszym niż 1:1 w przeliczeniu na wprowadzoną ilość pochodnej iminodwubenzylu o ogólnym wzorze 3.

11. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związki o ogólnym wzorze 3 na sucho ogrzewa się do temperatury przekraczającej ich temperaturę topnienia, korzystnie do temperatury 170–200°C.

12. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 1 a R¹ oznacza atom bromu, ogrzewa się w stosunku molowym 1:1 ze związkiem o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy czym we wzorach 2 i 3 symbole R stanowią jednakowe lub różne podstawniki.

13. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do 5-acyloiminodwubenzylu o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze 130–200°C dodaje się stopniowo brom w stosunku molowym od 1:1,0 do 1:1,4, korzystnie w stosunku molowym od 1:1,1 do 1:1,2 i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 wyodrębnia się.

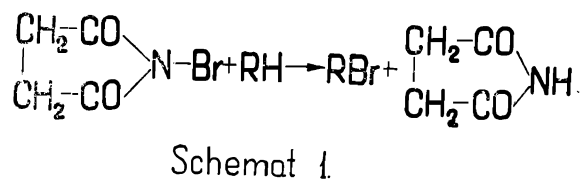
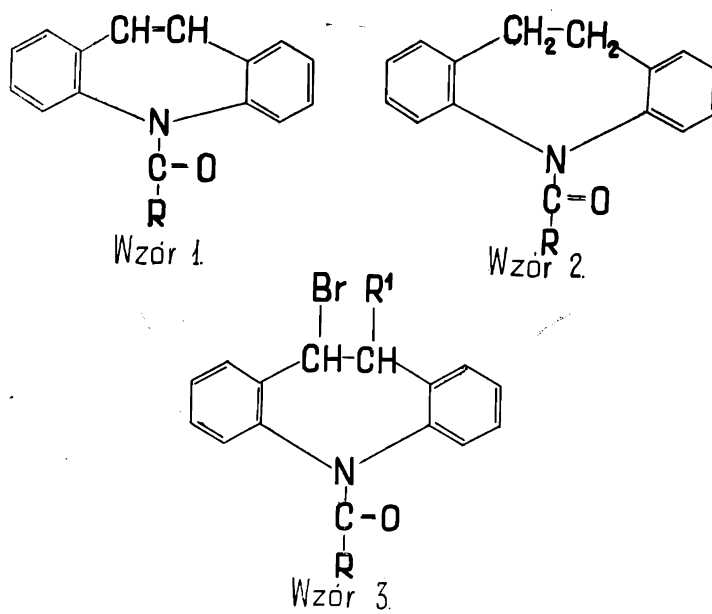
14. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do obecnego stopu lub roztworu pochodnej iminodwubenzylowej o ogólnym wzorze 2 wprowadza się brom.

15. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chlorcowany węglowodór, taki jak 1,3-bromochloropropan, 1,2-dwubromoetan, 1,4-dwuchlorobutan, chlorobenzen, bromobenzen lub dwuchlorobenzen.

16. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosowany rozpuszczalnik wprowadza się w stosunku ilościowym mniejszym niż 1:1 w przeliczeniu na wprowadzoną ilość pochodnej iminodwubenzylu o ogólnym wzorze 2.

17. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku gdy symbol R oznacza atom chloru, mieszaninę reakcyjną, otrzymaną podczas wytwarzania 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu z iminodwubenzylu i fosgenu, ewentualnie po jej częściowym zatężeniu, poddaje się bezpośrednio reakcji z bromem.

18. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że otrzymany związek o wzorze 1 bez wyodrębniania stosuje się w dalszej reakcji takiej jak amidowanie, alkoksylogowanie lub hydroliza do iminostylbenu.



Schemat 2.