

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-8461

(11)

205 907

Int.Cl.³ 3(51) C 07 F 9/10

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 F/ 2414 553

(22) 07.07.82

(44) 11.01.84

(71) ADW DER DDR; DD;

(72) BRACHWITZ, HANS, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; LANGEN, PETER, PROF. DR. RER. NAT. HABIL. DIPL.-BIOL.;
SCHILD, JUERGEN; HINTSCHE, RAINER, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; DD;

(73) siehe (72)

(74) FZ F. MOLEKULARBIOL. U. MEDIZIN, AG PATENT- UND NEUERERWESEN 1115 BERLIN-BUCH
LINDENBERGER WEG 70/1

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON
1-0-ALKYL-3-0-(2,2,2-TRIFLUORETHYL)-GLYCERO-2-PHOSPHORSAEUREALKYLESTERN**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-0-Alkyl-3-0-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-3-phosphorsäurealkylestern der allgemeinen Formel I, in der R einen langkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 8 C-Atomen, der auch substituiert sein kann, X ein H-Atom oder die Halogene Fluor, Chlor, Brom, Jod bedeutet und $n = 2$ oder 3 ist. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die chemische bzw. pharmazeutische Industrie. Die Erfindung hat das Ziel, ein auch technisch verwertbares Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I zu entwickeln. Erfindungsgemäß werden 1-0-Alkyl-3-0-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerole der Formel II mit Phosphorsäurealkylesterdichloriden der Formel III in Gegenwart eines Protonenakzeptors umgesetzt und die entstandenen Glycero-2-phosphorsäurealkylester-chloride hydrolysiert.

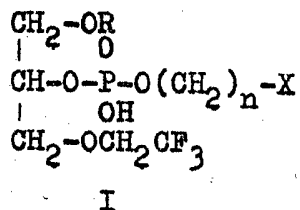
241455 3

Dr. H. Brachwitz
Prof. Dr. P. Langen
Chem.-Ing. J. Schildt, Dr. R. Hintsche

Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-2-phosphorsäurealkylestern

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-2-phosphorsäurealkylestern der allgemeinen Formel I,



in der R einen langkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 8 C-Atomen, der auch substituiert

sein kann, X ein H-Atom oder die Halogene Fluor, Chlor, Brom, Jod bedeutet und n = 2 oder 3 ist. Die Verbindungen vom Typ I sind Analoge der in zahlreichen Organismen vorkommenden Alkylglycero-phosphorsäure-Derivate, die im biologischen Geschehen von Bedeutung sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß O-Alkyl-Derivate der Glycero-3-phosphorsäure-β-bromethylester durch Umsetzung von Diacylglycerolen mit β-Bromethylphospho-dichlorid hergestellt wurden (R. Hirt und R. Berchtold, *Pharmac. Acta Helvetiae* 33, 349 (1958)).

Diese Methode ist auch zur Synthese eines Ether-glycero-phosphorsäure- β -bromethylesters benutzt worden (H. Eibl, D. Arnold, H. U. Weltzien und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 709, 226 (1967)).

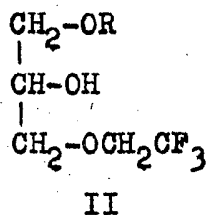
Die 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-2-phosphorsäurealkylester der allgemeinen Formel I sowie Methoden zu ihrer Herstellung sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden.

Ziel der Erfindung

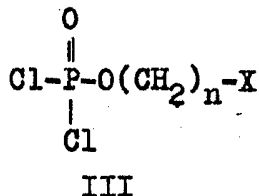
Ziel der Erfindung ist es, ein geeignetes, auch technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-2-phosphorsäurealkylester vom Typ I zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden die 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-2-phosphorsäurealkylester I hergestellt, indem man 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerole der allgemeinen Formel II,



in der R die bereits genannte Bedeutung besitzt, mit Phosphorsäurealkylesterdichloriden der allgemeinen Formel III,



in der X ein H-Atom oder F, Cl, Br, J bedeutet und $n = 2$ oder 3 ist, im Molverhältnis $0,6$ bis $1,5$ zu 1 , in Gegenwart eines Protonenakzeptors,

z.B. Triethylamin, gegebenenfalls in Anwesenheit eines

inerten Lösungsmittels umgesetzt und die entstandenen 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-2-phosphorsäurealkylesterchloride hydrolysiert.

Im allgemeinen wird die Phosphorylierung in der Weise durchgeführt, daß man zu einer Lösung von Alkylphosphodichloriden nach Zusatz von Triethylamin eine Lösung des 2-O-Alkyl-1-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerols unter Kühlung und Rühren tropft. Als Lösungsmittel werden z.B. Chloroform, Methylenchlorid oder auch andere inerte Flüssigkeiten verwendet.

Die anfängliche Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch auf 40 - 80°C erwärmt, danach abgekühlt. Die Hydrolyse der zunächst entstandenen Glycerophosphorsäureesterchloride sowie des gegebenenfalls noch unumgesetzten Phosphorylierungsmittels erfolgt mittels Triethylamin und Wasser bei 40 - 80°C. Zur Isolierung der entstandenen Verbindungen I wird das Reaktionsgemisch mit wäßriger Salzsäure ausgeschüttelt, die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Eine Variante der Aufarbeitung besteht darin, daß man die Verbindungen I aus dem Reaktionsgemisch als schwerlösliche Salze, z.B. als Bariumsalze, abtrennt und diese in üblicher Weise in die freien Säuren überführt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind biologisch aktiv. Sie bewirken z.B. eine Hemmung des Zellwachstums von Ehrlich-Ascites-Tumorzellen in vitro.

Die Erfindung wird an nachstehendem Beispiel näher erläutert:

Ausführungsbeispiel

1-O-Hexadecyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-2-phosphorsäure- β -bromethylester (I, R = C₁₆H₃₃, X = Br, n = 2)

Zu 1,12 g (4,5 mmol) β -Bromethylphosphodichlorid, gelöst in ca. 40 ml absolutem Methylenchlorid werden 1,15 g (11,4 mmol)

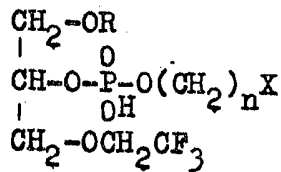
Triethylamin und danach 1,28 g (3,2 mmol) 1-O-Hexadecyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerol (II, R = C₁₆H₃₃), gelöst in 40 ml absolutem Methylenchlorid, unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser zugetropft. Nach 6stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 12 Stunden auf 40°C erwärmt. Anschließend werden 1,4 ml Triethylamin und 0,3 ml Wasser zugesetzt. Es wird 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Dem Reaktionsgemisch werden 14 ml 2 N Salzsäure zugesetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, dreimal mit je 15 ml Wasser gewaschen und eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an 150 g Kieselgel 60 (Merck, 0,05-0,2 mm) gereinigt. Elutionsmittel: Chloroform/Methanol 9:1 v/v (Fraktionsgröße: 10 ml). Aus den Fraktionen 25 - 120 werden 0,78 g (44,3% d.Th.) 1-O-Hexadecyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-2-phosphorsäure-β-bromethylester erhalten.

F. 33-34°C (Aceton).

C₂₃H₄₅BrF₃O₆P(585,5) Ber. C 47,18 H 7,74
Gef. C 47,26 H 7,51

Erfindungsanspruch

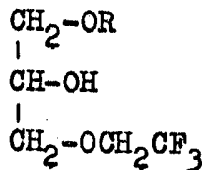
Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycero-2-phosphorsäurealkylester der allgemeinen Formel I,



I

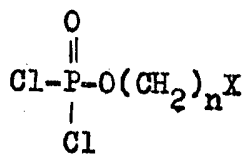
in der R einen langkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 8 C-Atomen, der auch substituiert

sein kann, X ein H-Atom oder die Halogene Fluor, Chlor, Brom, Jod bedeutet und n = 2 bis 3 ist, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-O-Alkyl-3-O-(2,2,2-trifluorethyl)-glycerole der allgemeinen Formel II,



II

in der R die bereits genannte Bedeutung besitzt, mit Alkylphosphodichloriden der allgemeinen Formel III,



III

in der X und n die bereits genannten Bedeutungen haben, im Molverhältnis 0,6 bis 1,5 zu 1, in Gegenwart eines Protonenakzeptors,

z.B. Triethylamin, gegebenenfalls in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels umgesetzt und anschließend hydrolysiert.