



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.³ C07F 9/38

Zgłoszono: 08.09.80 (P. 226663)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 10.07.81

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1983



Twórcy wynalazku: Jan Zygmunt, Przemysław Mastalerz

Uprawniony z patentu tymczasowego: Politechnika Wrocławska,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania kwasów 1-amino-2-alkoksyetanofosfonowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów 1-amino-2-alkoksyetanofosfonowych o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową. Związki te stanowią substraty do wytwarzania peptydów o działaniu antybiotyków.

Dotychczas znany sposób wytwarzania kwasów 1-amino-2-alkoksyetanofosfonowych o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, opiera się na wieloetapowej syntezie, której istota polega na tym, że w pierwszym etapie przeprowadza się alkoholizację 2-azirydynofosfonianu dwuetylowego alkoholem metylowym w obecności stężonego kwasu siarkowego, otrzymując 1-amino-2-metoksyetanofosfonian dwuetylowy, który poddaje się w drugim etapie reakcji z trójmetrylojodossilanem, a następnie z wodą, otrzymując kwas 1-amino-2-metoksyetanofosfonowy, który jest hydrolizowany 40% roztworem wodnym bromowodoru do kwasu 1-amino-2-hydroksyetanofosfonowego.

Zasadniczą niedogodnością znanego sposobu otrzymywania kwasów 1-amino-2-alkoksyetanofosfonowych jest stosowanie jako substratu trudno dostępnego 2-azirydynofosfonianu dwuetylowego, do którego otrzymywania potrzebne jest użycie ciekłego amoniaku i aparatury ciśnieniowej. Następną niedogodnością jest wieloetapowość syntezy z użyciem 2-azirydynofosfonianu dwuetylowego, wymagającej stosowania drogiego odczynnika, jakim jest trójmetrylojodossilan, a jednocześnie prowadzącej do niskiej wydajności końcowych produktów.

Istota wynalazku polega na tym, że kwas 1-H-2-azirydynofosfonowy poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze ROH, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, w obecności lub bez kwasu siarkowego, przy czym stosuje się duży nadmiar tego związku, tak że stanowi on jednocześnie medium reakcji, zaś reakcję prowadzi się w temperaturze 323–393 K, korzystnie w temperaturze 333–373 K, po czym w dowolny znany sposób wydziela się kwas 1-amino-2-alkoksyetanofosfonowy.

Zasadniczą korzyścią techniczną wynikającą ze stosowania sposobu według wynalazku jest otrzymywanie kwasów 1-amino-2-alkoksyetanofosfonowych z łatwo dostępnego substratu w jednoetapowej syntezie. Istotną zaletą sposobu według wynalazku jest wysoka wydajność ogólna procesu, przekraczająca 80%.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładach wykonania.

Przykład I. 1,0 g (0,008 M) kwasu 1-H-2-azirydynofosfonowego rozpuszcza się w 200 ml wody i otrzymany roztwór ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 2 godzin, a następnie zagęszcza na wyparce obrotowej do objętości 10–15 ml i przepuszcza przez kolumnę, zawierającą sulfonową żywicę jonowymienną Dowex 50 w formie H⁺, wymywając produkt wodą i zbierając frakcję

o intensywnej próbie ninhydrynowej. Po odparowaniu wody i wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 0,9 g (80%) kwasu 1-amino-2-hydroksyetanofosfonowego w postaci szklistego, bezbarwnego produktu o własnościach higroskopijnych. Strukturę tego kwasu potwierdza widmo $^1\text{H NMR}$ (w D_2O , ppm): 3,66–4,83 (multiplet, $\text{CH}-\text{CH}_2$) oraz analiza elementarna:

$\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}_4\text{P}$ (141): obliczony % P = 21,9% N = 9,9

znaleziony % P = 21,8% N = 9,8

Przykład II. Do mieszaniny 1,0 g (0,008 M) kwasu 1-H-2-azirydynofosfonowego i 100 ml alkoholu metylowego dodaje się tyle stężonego kwasu siarkowego, aby uzyskać prawie całkowitą homogenizację roztworu (5–10 ml), który następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia przez okres 3 godzin, a następnie zubożętnia 25% roztworem wodnym amoniaku. Otrzymaną mieszaninę odparowuje się do sucha na wyparce obrotowej, a uzyskaną stałą pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości wody i dalej postępuje identycznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się kwas 1-amino-2-metoksyetanofosfonowy z wydajnością 96% w postaci białego, krystalicznego produktu. Strukturę tego kwasu potwierdza widmo $^1\text{H NMR}$ (w $\text{D}_2\text{O}-\text{D}_2\text{SO}_4$, ppm): 3,75 (singlet, 3H, CH_3), 3,80–4,50 (multiplet, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_2$).

Przykład III. Sposób postępowania jest analogiczny jak w przykładzie II z tą różnicą, że zamiast 100 ml alkoholu metylowego stosuje się 100 ml alkoholu etylowego. Otrzymuje się kwas 1-amino-2-etoksyetanofosfonowy z wydajnością 88% w postaci białego krystalicznego produktu. Strukturę tego kwasu potwierdza widmo $^1\text{H NMR}$ (w $\text{D}_2\text{O}-\text{D}_2\text{SO}_4$, ppm): 1,55 (tryplet, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$ CH_2-CH_3), 3,98 (kwartet, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$ CH_2-CH_3), 4,08–4,58 (multiplet, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_2$).

Przykład IV. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie III z tą różnicą, że zamiast 100 ml alkoholu etylowego stosuje się 100 ml alkoholu propylowego. Otrzymuje się kwas 1-amino-2-propoksyetanofosfonowy z wydajnością 95% w postaci białego, krystalicznego produktu. Strukturę tego kwasu potwierdza widmo $^1\text{H NMR}$ (w $\text{D}_2\text{O}-\text{D}_2\text{SO}_4$, ppm): 1,28 (tryplet, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,01 (sektet, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,96 (tryplet, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4,08–4,58 (multiplet, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_2$).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasów 1-amino-2-alkoksyetanofosfonowych o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową. **znamienny** tym, że kwas 1-H-2-azirydynofosfonowy poddaje się reakcji ze zjawiskiem o ogólnym wzorze ROH , w którym R ma znaczenie jak wyżej, przy czym stosuje się duży nadmiar tego związku tak że stanowi on jednocześnie medium reakcji, zaś reakcję prowadzi się w temperaturze 323–393 K, korzystnie w temperaturze 333–373 K, po czym w dowolny znany sposób wydziela się kwas 1-amino-2-alkoksyetanofosfonowy.

