



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.02.1972 (P. 153544)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 1.03.1977

MKP C07d 105/02

Int. Cl.² C07F 9/02

CZYTELNIKA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Herbert Arnold, Friedrich Bourseaux, Jürgen Potel,
Norbert Brock

Uprawniony z patentu: Asta-Werke Aktiengesellschaft Chemische Fabrik
Brackwede, (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu alkilosulfonowego związków 1,3,2-oksazafosfa-cyklicznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów kwasu alkilosulfonowego związków 1,3,2-oksazafosfa-cyklicznych, które wykazują właściwości powstrzymywania czynności immunologicznej.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku odpowiadają ogólnemu wzorowi 1, w którym R oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru, albo grupę niższego kwasu alkilosulfonowego o niższym prostym lub rozgałęzionym łańcuchu alkilowym o 1—6 atomach węgla, R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru lub niskocząsteczkowy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, który może zawierać atom chlorowca, korzystnie atom chloru, albo grupę niższego kwasu alkilosulfonowego o 1—6 atomach węgla w niższym prostym lub rozgałęzionym łańcuchu alkilowym, przy czym R₁ i R₂ mogą być jednakowe lub różne a grupa niższego kwasu alkilosulfonowego występuje co najmniej jeden raz w cząsteczce o wzorze 1, alk oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 2—3 atomach węgla w łańcuchu i o łącznie 3—4 atomach węgla przy rozgałęzieniu, X oznacza atom tlenu lub siarki, Z oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a m oznacza liczbę 2 lub 3.

Ze względu na dobrą przyswajalność korzystne są związki o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom tlenu. Szczególnie korzystne ze względu na silne powstrzymywanie działania immunologicznego

2

są związki o ogólnym wzorze 2, w którym R, R₁ R₂ i alk mają takie samo znaczenie, jak podano przy omawianiu wzoru 1.

Przed wszystkim korzystne są przy tych związkach o wzorze 3, w którym R₇ oznacza niepodstawioną niższą grupę alkilową o 1—6 atomach węgla w łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a alk oznacza grupę o wzorze —CH₂CH₂—, grupę o wzorze 4 lub o wzorze 5, zwłaszcza grupę o wzorze —CH₂CH₂—. Z tej grupy związków z uwagi na szczególnie silne powstrzymywanie działania immunologicznego wyróżniają się i dlatego są szczególnie korzystne związki o wzorze 3, w którym alk oznacza grupę o wzorze —CH₂CH₂—, a R₇ oznacza grupę metylową lub etylową, albo alk oznacza rodnik o wzorze 4, a R₇ oznacza grupę metylową.

Niespodziewany jest fakt, że związki o ogólnym wzorze 1 wykazują silne znoszenie uodpornienia, które nie było dotąd znane w przypadku estrów kwasu alkilosulfonowego. W szczególności związki podane w przykładach I, XIII, XIV, XVII i XVIII powodują znaczne, aż do całkowitego, powstrzymanie tworzenia przeciwciał aż do 7 dnia po dawce antygeny. Jako sprawdzian przyjęto działanie immunologiczne przy uodparnianiu dla pałeczek rodzaju Brucella u szczura.

Nowe związki według wynalazku o wzorze 1 wytwarza się sposobem według wynalazku postępując analogicznie jak w sposobach znanych. Sposób wytwarzania nowych związków polega według wynalazku

lazu na tym, że związek o ogólnym wzorze 6, w którym R_3 ma to samo znaczenie co R we wzorze 1 lub oznacza grupę hydroksylową, R_4 ma to samo znaczenie co R_1 we wzorze 1 lub oznacza niskocząsteczkową grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, podstawioną grupą hydroksylową, alk i X mają to samo znaczenie co we wzorze 1, a X_1 oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru, podaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w którym R_5 ma to samo znaczenie co R_4 we wzorze 6, a Z i m mają to samo znaczenie jak we wzorze 1 i w otrzymanych związkach o wzorze 8, w których jeden lub kilka z podstawników R_3 , R_4 i R_5 oznacza lub zawiera grupę hydroksylową, w znany sposób jedną lub kilka tych grup hydroksylowych przekształca się w atom chlorowca lub w grupę o wzorze $-\text{OSO}_2R_6$, w którym R_6 oznacza prostą lub rozgałęzioną niższą grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, a w otrzymanych związkach o wzorze 8, w których jeden lub kilka z podstawników R_3 , R_4 i R_5 oznacza lub zawiera atom chlorowca, wymienia się ewentualnie jeden lub kilka z tych atomów chlorowca na grupę o wzorze $-\text{OSO}_2R_6$ na drodze reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze MeOSO_2R_6 , w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie i Me oznacza metal pierwszej lub drugiej grupy głównej albo podgrupy układu okresowego, korzystnie srebro.

Wymianę ewentualnie obecnych grup hydroksylowych w związku o wzorze 8 na atomy chlorowca lub grupy kwasu alkilosulfonowego prowadzi się, poddając te hydroksy-związki reakcji ze środkami chlorowcującymi lub z halogenkami kwasu alkilosulfonowego o wzorze $R_6\text{SO}_2\text{Hal}$, w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie i Hal oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak acetonitryl, lub w niskocząsteczkowym chlorowcowęglowodorze, takim jak chloroform lub chlorek metylenu, lub w eterze, takim jak eter etylowy lub dioksan, lub w węglowodorze aromatycznym, takim jak benzen lub toluen. Utrzymuje się przy tym temperaturę w zakresie od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Srodek wiążący kwas stosuje się korzystnie w ilości 1–2 równoważników molowych. Jako środki wiążące kwas stosuje się liczne znane związki zasadowe, takie jak węglany i wodorowęglany metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych i w szczególności aminy trzeciorzędowe, takie jak trójetyloamina lub pirydyna.

Srodki chlorowcujące do wymiany alifatycznie związanych grup hydroksylowych na atomy chlorowca są również znane. Stosuje się na przykład halogenki fosforu, takie jak trójchlorek fosforu, trójbromek fosforu, pięciochlorek fosforu, tlenochlorek fosforu lub tlenobromek fosforu, halogenki kwasu siarkawego i kwasu siarkowego, takie jak chlorek siarczyny i chlorek tionylu, albo fosgen. Z uwagi na łatwość manipulowania odczynnikami do wymiany grup hydroksylowych na atomy chloru stosuje się korzystnie chlorek tionylu.

Jako nośniki preparatów farmaceutycznych, które jako substancję czynną zawierają produkty o wzo-

rze 1 wytworzone sposobem według wynalazku, stosuje się znane, farmakologicznie obojętne produkty, używane powszechnie przy sporządzaniu tabletek, drażetek, czopków i roztworów do wstrzy-

kiwań.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. Struktura związków otrzymanych sposobem według wynalazku wykazuje w widmach podczerwieni między innymi charakterystyczne pasma:

$\text{P}=\text{O}$ — przy 1188–1275 cm^{-1} ,
 $-\text{C}-\text{SO}_3-\text{C}-$ przy 1330–1376 cm^{-1} ,
 1165–1175, 905–975 i 787–805 cm^{-1} ,
 $-\text{P}-\text{O}-\text{C}-$ przy około 1050–975 cm^{-1} , i
 NH — przy 3200–3300 cm^{-1} .

Przykład I. Wytwarzanie 2-tlenku 2-(2-metylosulfonyloksyetyloamino)-3-(2-chloroetylo)-czterowodoru-2H-1,3,2-oksazafosforynu. Do roztworu 9,8 g dwuchloru amidu kwasu N-(2-metylosulfonoksyetylo)-fosforowego w 50 ml chloru metylenu wkrapla się w temperaturze 25°C przy jednoczesnym mieszaniu i przejściowym oziębianiu roztwór 6,6 g chlorowodoru N,N-(2-chloroetylo)-(3-hydroksypropylo)-aminy i 11,6 g trójetyloaminy w 150 ml chloru metylenu. Miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i w ciągu 2 godzin w temperaturze 40°C.

Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej i wytrąca się chlorowodorek trójetyloaminy za pomocą dioksanu oraz odsącza. Przesącza zateża się na końcu pod bardzo niskim ciśnieniem. Oczyszczanie przeprowadza się w znany sposób. Temperatura topnienia 80–82°C. Wydajność odpowiada 20% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna produktu wykazuje:

obliczono:	znaleziono:
Cl = 11,06%	Cl = 12,00%
N = 8,74%	N = 9,00%
P = 9,66%	P = 9,57%
S = 9,98%	S = 9,80%

Przykład II. Wytwarzanie 2-tlenku 2-(2-chloroetyloamino)-3-(3-metylosulfonyloksypropylo)-czterowodoru-2H-1,3,2-oksazafosforynu. Do roztworu 26,7 g dwupropanoloaminy i 42 g trójetyloaminy w 120 ml absolutnego dioksanu wkrapla się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej roztwór 39,2 g dwuchloru 2-chloroetylofosfamidu w 160 ml absolutnego dioksanu. Miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin i odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem wydzielony chlorowodorek trójetyloaminy. Przesącza zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą pompy wodnej strumieniowej i pozostałość podejmuje się w chloroformie. Zubożenie się za pomocą HCl/eteru, suszy i ponownie zateża. Otrzymuje się 2-tlenek 2-(2-chloroetyloamino)-3-(3-hydroksypropylo)-czterowodoru-2H-1,3,2-oksazafosforynu w postaci żółtobrunatnego oleju.

Wydajność 14,4 g odpowiada 28% wydajności teoretycznej.

Do roztworu 14,4 g powyższego związku i 5,7 g trójetyloaminy w 110 ml absolutnego dioksanu dodaje się kroplami przy jednoczesnym mieszaniu

w ciągu 30 minut w temperaturze 30°C roztwór 6,45 g chlorku kwasu metanosulfonowego w 65 ml absolutnego dioksanu. Wydzielony chlorowodorek trójetyloaminy odsącza się i przesącza zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość podejmuje się mieszaniną 1 części izopropanolu i 1 części eteru. Zacierając dorywczo umieszcza się na 2 godziny w lodzie. Wydzielone kryształy odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa się mieszaniną izopropanolu i eteru, a następnie samym eterem.

Oczyszczanie przeprowadza się w aparacie Soxhlet'a za pomocą eteru. Wydajność 6,5 g odpowiada 34,6% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 72°C. Analiza elementarna produktu wykazuje:

obliczono:	znaleziono:
Cl = 10,59%	Cl = 11,26%
N = 8,37%	N = 8,63%
P = 9,25%	P = 8,80%
S = 9,58%	S = 9,77%

Przykład III. Wytwarzanie 2-tlenku 2-[(2-metylosulfonyloksyetylo)-(2-chloroetylo)-amino]-3-(2-chloroetylo)-czterowodoro-2H-1,3,2-oksazafosforynu. Do roztworu 28,3 g chlorowodoru N-(2-chloroetylo)-N-(2-etoksy)-aminy i 35,5 g trójetyloaminy w 150 ml chloroformu wkrapla się przy jednoczesnym mieszaniu w temperaturze 28°C w ciągu godziny roztwór 38,6 g 2-tlenku 2-chloro-3-(2-chloroetylo)-czterowodoro-2H-1,3,2-oksazafosforynu w 150 ml chloroformu. Po oddzieleniu chlorowodoru trójetyloaminy i zateżeniu przesącza ekstrahuje się w ekstraktorze do ekstrakowania cieczy za pomocą absolutnego eteru. Po odparowaniu eteru otrzymuje się 2-tlenek 2-[(2-chloroetylo)-(2-hydroksyetylo)-amino]-3-(2-chloroetylo)-czterowodoro-2H-1,3,2-oksazafosforynu w postaci słabo żółtego oleju. Wydajność 23 g, to jest 42,5% wydajności teoretycznej.

Do roztworu 8,65 g chlorku kwasu metanosulfonowego w 200 ml absolutnego dioksanu wkrapla się przy jednoczesnym mieszaniu w temperaturze 25°C w ciągu 20 minut roztwór 23 g powyższego związku i 7,6 g trójetyloaminy w 200 ml absolutnego dioksanu. Po odsączeniu wydzielonego chlorowodoru trójetyloaminy zateża się przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej. Otrzymany żółty olej ekstrahuje się eterem w ekstraktorze do ekstrakowania cieczy cieczą. Po odparowaniu eteru rozpuszcza się pozostałość w chloroformie, przemywa zimnym lodowatym rozcieńczonym wodorotlenkiem amonu i wodą, suszy nad Na_2SO_4 i ponownie zateża. Oczyszczanie słabo żółtego oleju przeprowadza się metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, jak podano w przykładzie II. Otrzymuje się bezbarwny olej. Wydajność 10,5 g odpowiada 36,2% wydajności teoretycznej. Współczynnik załamania światła n_D^{21} : 1,0526.

Analiza elementarna produktu wykazuje:

obliczono:	znaleziono:
Cl = 18,50%	Cl = 18,95%
N = 7,31%	N = 7,99%
P = 8,98%	P = 8,79%
S = 8,37%	S = 8,72%

Przykład IV. Wytwarzanie 2-tlenku 2-[bis-(2-chloroetylo)-amino]-3-(3-metylosulfonyloksypro-

pylo)-czterowodoro-2H-1,3,2-oksazafosforynu. Do roztworu 41,8 g dwupropanoloaminy i 57,7 g trójetyloaminy w 200 ml absolutnego dioksanu wkrapla się w temperaturze pokojowej w ciągu godziny 45,5 g dwuchloru N,N-bis-(β -chloroetylo)-fosfamidu w 200 ml absolutnego dioksanu. Po oddzieleniu wytrąconego chlorowodoru trójetyloaminy zateża się przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej i pozostałość ekstrahuje się eterem w ekstraktorze do ekstrakowania cieczy cieczą. Otrzymuje się 2-[bis-(2-chloroetylo)-amino]-3-(3-hydroksypropylo)-czterowodoro-2H-1,3,2-oksazafosforynu w postaci bezbarwnego oleju o średniej lepkości. Wydajność 16 g odpowiada 30,5% wydajności teoretycznej.

16 g powyższego związku i 5,5 g trójetyloaminy w 45 ml absolutnego dioksanu wkrapla się przy jednoczesnym oziębianiu i mieszaniu w ciągu 35 minut do roztworu 5,75 g chlorku kwasu metanosulfonowego w 35 ml absolutnego dioksanu. Po odsączeniu wydzielonego chlorowodoru trójetyloaminy zateża się przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej i otrzymany olej ekstrahuje się w ciągu 4 godzin absolutnym eterem w ekstraktorze do ekstrakcji cieczy cieczą. Otrzymaną po odparowaniu eteru pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie metanolu i wody i pozostawia na 1/2 godziny nad Duolitem (A 102). Po odsączeniu przez węgiel drzewny odciga się rozpuszczalnik za pomocą pompy strumieniowej i suszy nad P_2O_5 pod bardzo niskim ciśnieniem.

Wydajność 11,6 g odpowiada 59,4% wydajności teoretycznej. Współczynnik załamania światła n_D^{21} = 1,5060.

Analiza elementarna wykazuje:

obliczono:	znaleziono:
Cl = 17,85%	Cl = 18,10%
N = 7,05%	N = 7,10%
P = 7,80%	P = 7,54%
S = 8,07%	S = 8,11%

Przykład V. Wytwarzanie 2-tlenku 2-[(2-metylosulfonyloksyetylo)-(2-chloroetylo)-amino]-3-(2-chloroetylo)-czterowodoro-2H-1,3,2-oksazafosforynu. Do zawiesiny 12 g dwuchloru amidu kwasu N-(2-metylosulfonyloksyetylo)-N-(2-chloroetylo)-fosforowego i 6,5 g chlorowodoru N-(3-hydroksypropylo)-N-(2-chloroetylo)-aminy w 90 ml chlorku metylenu wkrapla się przy jednoczesnym mieszaniu i przejściowym chłodzeniu w ciągu 15 minut w temperaturze 25°C roztwór 11,4 g trójetyloaminy w 60 ml chlorku metylenu. Miesza się jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej i zagęszcza następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej. Pozostałość zadaje się absolutnym dioksanem i odsącza wydzielony chlorowodorek trójetyloaminy, przesącza się przez węgiel aktywny i ponownie zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej.

Pobiera się utworzony olej w chlorku metylenu, przemywa na zmianę dwukrotnie lodowatą wodą, 0,01 n HCl i rozcieńczonym roztworem NaHCO_3 .

Po wysuszeniu nad Na_2SO_4 zateża się roztwór w chlorku metylenu pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej, utworzony olej wytrząsa się kilkakrotnie z absolutnym eterem i w końcu suszy pod bardzo niskim ciśnieniem. Otrzymuje się słabo żółtawy olej. Wydajność 5,7 g odpowiada 39,6% wydajności teoretycznej. Współczynnik załamania światła $n_D^{21} = 1,0538$. Analiza elementarna wykazuje:

obliczono:	znaleziono:
Cl = 18,50%	Cl = 18,91%
N = 7,31%	N = 6,99%
P = 8,08%	P = 8,87%
S = 8,37%	S = 8,00%

Przykład VI. Wytwarzanie 2-tlenku 2-[(3-metylosulfonyloksypropylo)-(2-chloroetylo)-amino] - 3 - (2-chloroetylo)-czterowodoro-2H-1,3,2-oksazafosorynu. 12 g dwuchlorku amidu kwasu N-(3-metylosulfonyloksypropylo)-N-(2-chloroetylo) - fosforowego rozpuszcza się w 60 ml chlorku metylenu i przeprowadza w stan zawiesiny za pomocą 6,3 g chlorowodoru N-(3-hydroksypropylo)-N-(2-chloroetylo)-aminy.

Mieszając i oziębiając wkrapla się w temperaturze 25°C roztwór 11 g trójetyloaminy w 60 ml chlorku metylenu. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej i rozpuszczalnik odciąga się pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej. Pozostałość pobiera się w absolutnym dioksanie i odsącza się wydzielony chlorowodorek trójetyloaminy. Sączy się przez węgiel aktywny i zateża ponownie pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej. Powstający olej wytrząsa się trzykrotnie z absolutnym eterem i suszy pod bardzo niskim ciśnieniem. Otrzymuje się żółtawy olej. Wydajność 6,1 g odpowiada 42,7% wydajności teoretycznej. Współczynnik załamania światła $n_D^{22} = 1,5046$. Analiza elementarna wykazuje:

obliczono:	znaleziono:
Cl = 17,85%	Cl = 18,04%
N = 7,05%	N = 7,25%
P = 7,80%	P = 8,23%
S = 8,07%	S = 8,55%

Przykład VII. Wytwarzanie 2-tlenku 2-[bis-(2-metylosulfonyloksyetylo)-amino]-3-(2-metylosulfonyloksyetylo) - czterowodoro-2H-1,3,2-oksazafosorynu. Do roztworu 16,1 g dwuchlorku N,N-bis-(2-chloroetylo)-fosfamid w 50 ml chloroformu wkrapla się w temperaturze 20°C w ciągu godziny roztwór 10,9 g N-2-chloroetylo-aminopropanolu i 20 g trójetyloaminy w 150 ml chloroformu. Ogrzewa się jeszcze w ciągu kilku godzin w temperaturze wrzenia, oziębia do temperatury 0°C i odsącza wydzielony chlorowodorek trójetyloaminy pod zmniejszonym ciśnieniem. Po zateżeniu przesącza pobiera się pozostałość w eterze, sączy i roztwór ponownie zateża. Otrzymuje się 2-tlenek 2-bis-(2-chloroetylo)-czterowodoro-2H-1,3,2-oksazofosorynu w postaci oleju, który krzepnie po zaszczepieniu.

Wydajność 16,2 g = 80% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 50–51°C.

Roztwór 16,2 g powyższego związku i 36,6 g metylosulfonianu srebra rozpuszcza się w 150 ml absolutnego acetonitrylu i ogrzewa się z wyłączeniem działania światła w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia. Odsącza się wytrącony chlorek srebra i zateża przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej. Pozostałość pobiera się w chlorku metylenu. Sączy się i wytrząsa przesącza dwukrotnie z lodowatą wodą, 0,01 n HCl i rozcieńczonym roztworem NaHCO_3 . Po wysuszeniu nad Na_2SO_4 i przesączeniu przez węgiel aktywny zateża się ponownie pod bardzo niskim ciśnieniem, pozostałość wytrząsa się kilkakrotnie dokładnie z absolutnym eterem i olej suszy się pod bardzo niskim ciśnieniem. Otrzymuje się bezbarwny olej. Wydajność 10,8 g odpowiada 43% wydajności teoretycznej. Współczynnik załamania światła $n_D^{25} = 1,4905$. Analiza elementarna wykazuje:

obliczono:	znaleziono:
N = 5,58%	N = 5,68%
P = 6,16%	P = 6,61%
S = 19,14%	S = 19,78%

Przykład VIII. Wytwarzanie 2-tlenku 2-(2-metylosulfonyloksyetyloamino)-3-(3-chloropropylo)-2H-czterowodoro-1,3,2-oksazafosorynu. Do roztworu 9,8 g dwuchlorku amidu kwasu N-(2-metylosulfonyloksyetylo)-fosforowego w 50 ml dwuchlorku metylenu w temperaturze 25°C przy jednoczesnym mieszanii i przejściowym oziębianiu wkrapla się roztwór 5,1 g dwupropanoloaminy w 150 g dwuchlorku metylenu. Miesza się jeszcze w ciągu godziny w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, wytworzonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej i wytrąca się chlorowodorek trójetyloaminy przez dodanie dioksanu i odsącza. Przesącza zateża się ponownie pod bardzo niskim ciśnieniem.

Oleista pozostałość bez dalszego oczyszczania rozpuszcza się w 80 ml chloroformu i zadaje się, przy jednoczesnym mieszanii, roztworem 13 ml SOCl_2 w 20 ml chloroformu. Po zakończeniu reakcji przemywa się roztwór 0,1 N kwasem solnym i następnie rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodowego i suszy nad siarczanem sodowym. Otrzymaną po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszcza się według przykładu IX metodą chromatografii kolumnowej.

Wydajność 8 g odpowiada 60% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 92–93°C. Analiza elementarna wykazuje:

obliczono:	znaleziono:
Cl = 10,59%	Cl = 11,36%
N = 8,37%	N = 8,09%
P = 9,25%	P = 9,26%
C = 9,58%	S = 9,21%

Analogicznie jak w przykładach I–VII można wytwarzać związki o ogólnym wzorze 1, w którym R, R₁, R₂, alk, X, Z i m mają znaczenie podane w kolumnach zamieszczonej tablicy. W tabeli tej symbol n_D oznacza współczynnik załamania światła, a symbol tt. oznacza temperaturę topnienia.

Tabela

Przy- kład	R	R ₁	R ₂	alk	X	Z	m	Własności fizyczne
IX	CH ₃ SO ₃ —	C ₂ H ₅ —	ClCH ₂ CH ₂ —	—CH ₂ CH ₂ —	O	H	3	n _D ²¹ : 1,4950
X	CH ₃ SO ₃ —	CH ₃ SO ₃ (CH ₂) ₃ —	H	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	O	H	3	n _D ²⁰ : 1,4947
XI	CH ₃ SO ₃ —	H	ClCH ₂ CH ₂ —	—CH ₂ CH ₂ —	S	H	3	tt.: 42—45°C (rozkład)
XII	CH ₃ SO ₃ —	H	ClCH ₂ CH ₂ —	—CH ₂ CH ₂ —	O	—CH ₃ (5)	3	n _D ²² : 1,4912
XIII	C ₂ H ₅ SO ₃ —	H	ClCH ₂ CH ₂ —	—CH ₂ CH ₂ —	O	H	3	tt.: 62—64°C
XIV	CH ₃ SO ₃ —	H	ClCH ₂ CH ₂ —	—CH ₂ CH ₂ —	O	H	2	n _D ²¹ : 1,4963
XV	CH ₃ SO ₃ —	H	ClCH ₂ CH ₂ —	—CH ₂ CH ₂ —	O	—CH ₃ (6)	3	tt.: 104°C
XVI	n—C ₃ H ₇ SO ₃ —	H	ClCH ₂ CH ₂ —	—CH ₂ CH ₂ —	O	H	3	tt.: 78°C
XVII	izo—C ₃ H ₇ SO ₃	H	ClCH ₂ CH ₂ —	—CH ₂ CH ₂ —	O	H	3	n _D ²⁰ : 1,4927
XVIII	n—C ₅ H ₁₁ SO ₃	H	ClCH ₂ CH ₂ —	—CH ₂ CH ₂ —	O	H	3	tt.: 59—60°C
XIX	CH ₃ SO ₃ —	H	ClCH ₂ CH ₂ —	wzór 5	O	H	3	tt.: 129—130°C

Zastrzeżenia patentowe

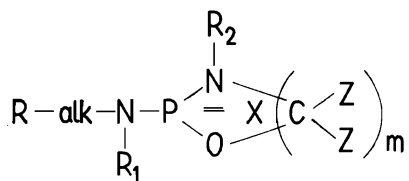
1. Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu alkilosulfonowego związków 1,3,2-oksazafosfa-cyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom chlorowca albo grupę niższego kwasu alkilosulfonowego o niższym prostym lub rozgałęzionym łańcuchu alkilowym o 1—6 atomach węgla, R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru lub niskocząsteczkowy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, który może zawierać atom chlorowca albo grupę niższego kwasu alkilosulfonowego o 1—6 atomach węgla w niższym prostym lub rozgałęzionym łańcuchu alkilowym, przy czym R₁ i R₂ mogą być jednakowe lub różne a grupa niższego kwasu alkilosulfonowego występuje co najmniej jeden raz w cząsteczce o wzorze 1, alk oznacza grupę alkilenową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 2—3 atomach węgla w łańcuchu i o łącznie 3—4 atomach węgla przy rozgałęzieniu, X oznacza atom tlenu lub siarki, Z oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a m oznacza liczbę 2 lub 3, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 6, w którym R₃ ma to samo znaczenie co R we wzorze 1 lub oznacza grupę hydroksylową, R₄ ma to samo znaczenie co R₁ we wzorze 1 lub oznacza niskocząsteczkową grupę alkilową o 1—4 atomach węgla podstawioną grupą hydroksylową, alk i X mają to samo znaczenie co we wzorze 1, a X₁ oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w którym R₅ ma to samo znaczenie co

R₄ we wzorze 6, a Z i m mają to samo znaczenie co we wzorze 1, i w otrzymanych związkach o wzorze 8, w których jeden lub kilka z podstawników R₃, R₄ i R₅ oznacza lub zawiera grupę hydroksylową, w znany sposób jedną lub kilka z tych grup hydroksylowych przekształca się w atom chlorowca lub w grupę o wzorze —OSO₂R₆, w którym R₆ oznacza prostą lub rozgałęzioną niższą grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, a w otrzymanych związkach o wzorze 8, w których jeden lub kilka z podstawników R₃, R₄ i R₅ oznacza lub zawiera atom chlorowca, wymienia się ewentualnie jeden lub kilka z tych atomów chlorowca na grupę o wzorze —OSO₂R₆ na drodze reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze MeOSO₂R₆, w którym R₆ ma wyżej podane znaczenie i Me oznacza metal pierwszej lub drugiej grupy głównej albo podgrupy układu okresowego.

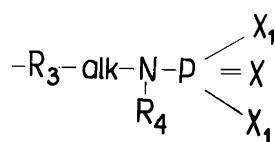
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancje wyjściowe stosuje się takie związki, w których X oznacza atom tlenu, Z oznacza atom wodoru i m oznacza liczbę 3.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancje wyjściowe stosuje się takie związki, w których alk oznacza grupę o wzorze —CH₂CH₂—, a R oznacza grupę metylosulfonylową CH₃SO₂O— lub grupę etylosulfonylową C₂H₅SO₂O—, albo alk oznacza grupę o wzorze 4, a R oznacza grupę metylosulfonylową CH₃SO₂O—.

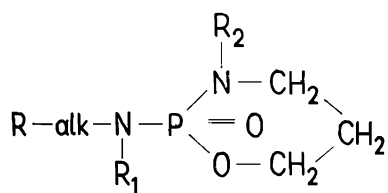
4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika.



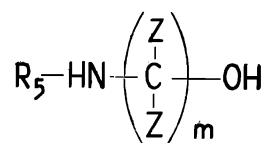
Wzór 1



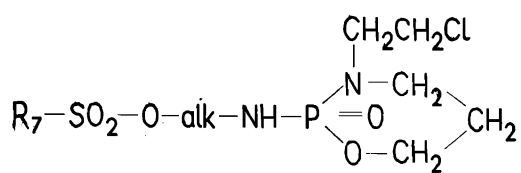
Wzór 6



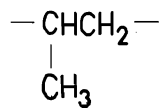
Wzór 2



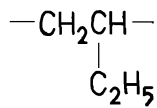
Wzór 7



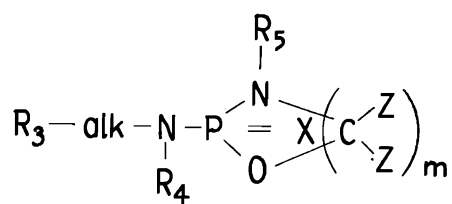
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 8