

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **239833**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **429929**

(22) Data zgłoszenia: **15.05.2019**

(51) Int.Cl.

C07F 9/553 (2006.01)

C07F 9/572 (2006.01)

(54) **Sposób wytwarzania 1-(N-imido)alkilofosfonianów, 1-(N-imido)alkilofosfinianów
i tlenków 1-(N-imido)alkilofosfin**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

16.11.2020 BUP 24/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

17.01.2022 WUP 03/22

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

JAKUB ADAMEK, Gliwice, PL

**ANNA WĘGRZYK-SCHLIETER,
Wodzisław Śląski, PL**

KLAUDIA STEĆ, Rożubowice, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Borkowy

PL 239833 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-(*N*-imido)alkilofosfonianów, 1-(*N*-imido)alkilofosfinianów i tlenków 1-(*N*-imido)alkilofosfin o wzorze ogólnym 1.

1-(*N*-imido)alkilofosfoniany odgrywają istotną rolę w syntezie organicznej. Stanowią one bloki budulcowe fosfapeptydów (W.P. Małachowski, J.K. Coward *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7616–7624), które wykazują cenne właściwości biologiczne i mogą pełnić rolę inhibitorów enzymów z grupy proteaz, takich jak: termolizyna (EC 3.4.24.27; P. Bartlett, C. Marlowe *Biochemistry* **1983**, *22*, 4618–4624), karboksypeptydaza A (EC 3.4.17.1; N.E. Jacobsen, P.A. Bartlett *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 654–657), enkefalinaza (EC 3.4.24.11) czy ACE (EC 3.4.15.1; R.L. Elliott, N. Marks, M.J. Berg, P.S. Portoghese *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1208–1216). Ponadto 1-(*N*-imido)alkilofosfoniany znajdują zastosowanie w syntezie oligonukleotydów (R. Fathi, Q. Huang, J.-L.-Syi, W. Delaney, A.F. Cook *Biocorjugate Chem.* **1994**, *5*, 47–57), czynników antynowotworowych, takich jak Kryptoficyna 52 (M. Nahrwold, T. Bogner, S. Eissler, S. Verma, N. Sewald *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1064–1067), a także ligandów makrocyclicznych przydatnych w diagnostyce medycznej do otrzymywania czynników kontrastowych do MRI (F.K. Kalman, M. Woods, P. Caravan, P. Jurek, M. Spiller, G. Tircso, R. Kiraly, E. Brulcher, A.D. Sherry *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5260–5270) oraz sond luminescencyjnych (N. Leygue, A.P. De Heredia, Ch. Galaup, E. Benoist, L. Lamarque, C. Picard *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4272–4287). Niektóre 1-(*N*-imido)alkilofosfoniany wykazują właściwości antybakteryjne i antygrzybiczne (W.M. Abdou, R.E. Khidre *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 214–228), a także są dodawane do polimerów jako środki uniepalniające (Hooker Chemicals Plastics Corp.; patent brytyjski, GB1378726, 27.12.1974; P.P. Golborn, J.J. Duffy, patent kanadyjski, CA982135, 20.01.1976).

Tlenki 1-(*N*-imido)alkilofosfin, podobnie jak 1-(*N*-imido)alkilofosfoniany, były wykorzystywane jako bloki budulcowe w syntezie 2,4,5-imidazolidynotriionów – regulatorów wzrostu roślin o właściwościach chwasto- i grzybobójczych (F. Plenat, M. Cassagne, H.J. Cristau *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9551–9558), a także w syntezie atorwastatyny – inhibitora HMG-CoA regulującego poziom lipidów we krwi (B.S. Pradhan, K.V. Dhokiya, patent brytyjski GB2479830, 26.10.2011).

1-(*N*-imido)alkilofosfiniany oraz tlenki 1-(*N*-imido)alkilofosfin okazały się przydatne w syntezie czynników chelatujących (I.C. Popoff, B.B. Peter, L.K. Huber, patent amerykański, US3332987, 25.07.1967), a także eterów koronowych (T. Novak, J. Tatai, P. Bako, M. Czugler, G. Keglevich, L. Toke Synlett **2001**, 424–426).

W literaturze chemicznej można znaleźć wiele informacji na temat metod syntezy 1-(*N*-imido)alkilofosfonianów, jednak zwykle dotyczą one najprostszych przedstawicieli tej grupy związków, czyli *N*-ftalimidometylofosfonianów. Przykładem są metody opierające się na reakcjach typu Arbuzowa lub Michaelisa-Beckera, w których bromek 1-*N*-imidoalkilowy, najczęściej bromek ftalimidometylowy, który reaguje z fosforynem trialkilowym (reakcja typu Arbuzowa; S.K. Davidsen, G.W. Philips, S.F. Martin *Org. Synth.* **1987**, *65*, 119–134; G. Osapay, I. Szilagyi, J. Seres *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2977–2983; R. Hirschmann, K.M. Yager, C.M. Taylor, J. Witherington, P.A. Sprengeler, B.W. Phillips, W. Moore, A.B. Smith *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8177–8190; F.K. Kalman, M. Woods, P. Caravan, P. Jurek, M. Spiller, G. Tircso, R. Kiraly, E. Brulcher, A.D. Sherry *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5260–5270; R.L. Elliott, N. Marks, M.J. Berg, P.S. Portoghese *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1208–1216; D. Seyferth, R.S. Marmor, P. Hilbert *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379–1386; K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2531–2534; J.M. Besterman, J. Rahil, A. Vaisburg, patent amerykański, US6921756, 26.07.2005; J.M. Besterman, J. Rahil, A. Vaisburg, patent amerykański, US6884791, 26.04.2005), solą sodową fosfonianu dialkilu lub fosforynem dialkilowym w środowisku zasadowym (reakcje typu Michaelisa-Beckera; G. Osapay, I. Szilagyi, J. Seres *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2977–2983; R.L. Elliott, N. Marks, M.J. Berg, P.S. Portoghese *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1208–1216). Bromek ftalimidometylowy syntezuje się z *N*-hydroksymetyloftalimidu i HBr lub PBr₃ (D. Seyferth, R.S. Marmor, P. Hilbert *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379–1386; K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2531–2534; R. Hirschmann, K.M. Yager, C.M. Taylor, J. Witherington, P.A. Sprengeler, B.W. Phillips, W. Moore, A.B. Smith *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8177–8190; J. Gao, Y.H. Guo, Y.P. Wang, X.J. Wang, W.S. Xiang *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 1159–1162). Można go otrzymać również w reakcji Hunsdieckera z soli srebrowej kwasu ftalimidooctowego pod wpływem Br₂ w CCl₄ (G. Osapay, I. Szilagyi, J. Seres *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2977–2983). 1-(*N*-imido)metylofosfoniany można zsyntezować bezpośrednio z *N*-hydroksymetyloimidów na drodze ich ogrzewania z odpowiednimi fosforynami trialkilowymi (Hooker

Chemicals Plastics Corp.; patent brytyjski, GB 1378726, 27.12.1974; P.P. Golbrnm, J.J. Duffy, patent kanadyjski, CA982135,20.01.1976).

W literaturze opisano również reakcję *N*-(*tert*-butyloдимetylosililo)ftalimidu, generowanego z ftalimidu i chlorku *tert*-butyloдимetylosililowego w obecności trietyloaminy, z bromoalkilofosfonianami dialkilu, prowadzącą do otrzymywania ω-ftalimidoalkilofosfonianów, w tym ftalimidometylofosfonianów (Y.-J. Chun, J.-H. Park, G.-M. Oh, S.-I. Hong, Y.-J. Kim *Synthesis* **1994**, 909–910).

Bardziej ogólna metoda pozwalająca otrzymać nie tylko ftalimidometylofosfoniany, ale również 1-(*N*-imido)alkilofosfoniany o złożonym łańcuchu alkilowym polega na reakcji Mitsunobu 1-hydroksyfosfonianów dialkilu z ftalimidem. 1-hydroksyfosfoniany syntezuje się z fosforynów dialkilu i odpowiednich aldehydów w środowisku zasadowym (P.G. Balardi, M. Guameri, F. Moroder, G.P. Pollini, D. Simoni *Synthesis* **1982**, 653–655).

Znana jest również metoda otrzymywania 1-(*N*-ftalimido)alkilofosfonianów z aminofosfonianów lub kwasów aminofosfonowych i bezwodnika ftalowego (K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1972, 45, 2528–2531; M. Hoffmann, Cz. Wasielewski *Roczniki Chemii* 1976, 50, 139–146). W drugim wariantcie tej reakcji powstają kwasy ftalimidoalkilofosfonowe, które można przekształcić w estry na drodze reakcji z diazometanem (M. Hoffmann, Cz. Wasielewski *Roczniki Chemii* **1976**, 50, 139–146), *O*-benzylo- lub *O*-(*p*-nitrobenzylo)-*N,N'*-dicykloheksyloizomocznikiem (M. Hoffmann *J. Prakt. Chemie* **1988**, 330, 820–824).

Opisane w literaturze metody syntezy 1-imidoalkilofosfinianów i tlenków 1-imidoalkilofosfini sprządzają się do reakcji typu Arbuzowa bromku 1-*N*-imidoalkilowego z właściwym nukleofilem fosforowym – fosfoninem (np. fenylofosfoninem dimetylu) w przypadku otrzymywania 1-imidoalkilofosfinianów lub fosfinem (np. difenylofosfininem metylu) w przypadku otrzymywania tlenków 1-imidoalkilofosfini (I.C. Popoff, B.B. Peter, L.K. Huber, patent amerykański, US3332987, 25.07.1967; B.S. Pradhan, K.V. Dhokiy, patent brytyjski, GB2479830, 26.10.2011; I.C. Popoff, L.K. Huber, B.P. Block, P.D. Morton, R.P. Riordan *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2898–2900).

Cechą wspólną większości omówionych powyżej syntez, a zarazem ich największym ograniczeniem jest możliwość syntezy jedynie najprostszych pochodnych imidów czyli *N*-imidometylofosfonianów, *N*-imidometylofosfinianów i tlenków *N*-imidometylofosfini.

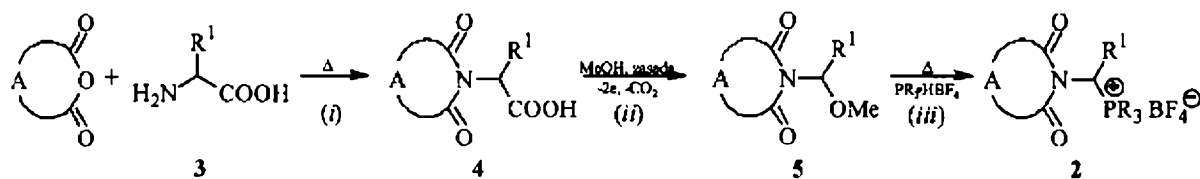
Otrzymywanie bardziej złożonych struktur wiąże się z koniecznością zastosowania substratów często niedostępnych handlowo, które z kolei otrzymuje się na drodze wieloetapowych i czasochłonnych syntez.

Dotychczas w literaturze nie opisano syntezy 1-(*N*-imido)alkilofosfonianów, 1-(*N*-imido)alkilofosfinianów i tlenków 1-(*N*-imido)alkilofosfini z soli 1-(*N*-imido)alkilofosfoniowych o wzorze **2**.

Sposób wytwarzania 1-(*N*-imido)alkilofosfonianów, 1-(*N*-imido)alkilofosfinianów i tlenków 1-(*N*-imido)alkilofosfini o wzorze **1**, polega na tym, że sole 1-(*N*-imido)alkilofosfoniowe o wzorze ogólnym **2**, w którym A = (CH₂)₂, *o*-C₆H₄; R¹ = H, Me, *i*-Bu, Ph; R = Ph, *m*-C₆H₄Cl, *p*-C₆H₄CF₃ ogrzewa się w temperaturze 80°–170°C z nukleofilami fosforowymi, takimi jak fosforyn trimetylu, fosforyn trietylu, fenylofosfonin dimetylu lub difenylofosfinin metylu w stosunku molowym od 1:1,5 do 1:10, korzystnie 1:10, w CHCl₃, CH₂Cl₂ lub CH₃CN, korzystnie z dodatkiem jodku trifenylometylofosfoniowego, w czasie 30–120 min, po czym surowy produkt oczyszcza się metodą chromatografii kolumnowej za pomocą eluenta w postaci octanu etylu, acetonitrylu lub układu octan etyl/heksan, następnie oczyszcza poprzez krystalizację z toluenu lub układu toluen/heksan.

Korzystnym rozwiązaniem sposobu według wynalazku jest, że jako nukleofile fosforowe stosuje się fosforyn trimetylu, fosforyn trietylu, fenylofosfonin dimetylu lub difenylofosfinin metylu.

Sole 1-(*N*-imido)alkilofosfoniowe o wzorze **2**, będące substratem w metodzie według wynalazku, są łatwe do otrzymania z odpowiednich α-aminokwasów, analogicznie jak zostało to opisane w polskim opisie patentowym nr PL 231256 (J. Adamek, R. Mazurkiewicz, A. Węgrzyk; Sposób wytwarzania soli 1-imidoalkilofosfoniowych; Patent. Polska nr PL 231256). Synteza ta obejmuje: zabezpieczanie grupy NH₂ α-aminokwasów **3** poprzez stapianie ich z bezwodnikiem kwasu ftalowego lub bursztynowego; elektrochemiczne dekarboksylatywne α-metoksylowanie kwasów 1-(*N*-imido)alkanokarboksylowych **4**, a następnie podstawienie grupy metoksylowej *N*-(1-alkoksyalkilo)imidów **5** grupą triarylofosfoniową, co zostało przedstawiono na poniższym schemacie:



Metoda według wynalazku charakteryzuje się dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami, łagodnymi warunkami i stosunkowo krótkim czasem reakcji (30–120 min). Opiera się również na zupełnie innej bazie surowcowej, jaką stanowią łatwo dostępne i zróżnicowane strukturalnie α -aminokwasy, co umożliwiła znaczne rozszerzenie biblioteki potencjalnie możliwych do uzyskania struktur. Może ona być prowadzona w wariantcie bezkatalitycznym, jednak dodatek katalizatora w postaci jodku tryfenylometylofosfoniowego zapewnia wyższą wydajność. Dodatkową zaletą metody jest możliwość wykorzystania w roli nukleofila fosforowego nie tylko fosforynów, ale również fosfoninów i fosfininów, co pozwala rozszerzyć pulę otrzymanych związków o 1-(*N*-imido)alkilofosfiniany i tlenki 1-(*N*-imido)alkilofosfin.

Wynalazek objaśniono przykładami 1–22, a produkty przeprowadzonych przykładowych syntez przedstawiono wzorami **1a–j**:

Przykład 1

Do szklanej probówki zakręcanej gwintowaną nakrętką wprowadzano tetrafluoroboran 1-ftalimidoetylo[tris(*m*-chlorofenylo)]fosfoniowy (153,1 mg, 0,25 mmol), jodek tryfenylometylofosfoniowy (25,3 mg, 0,0625 mmol, 0,25 eq) oraz chloroform (2 ml). Całość mieszano przez chwilę na mieszadle magnetycznym i wkraplano fosforyn trimetylu (0,295 ml, 310,2 mg, 2,5 mmol, 10 eq). Reakcję prowadzono przez 2 h w temperaturze 170°C, a następnie chloroform odparowywano pod obniżonym ciśnieniem (1300 Pa). Otrzymany w ten sposób surowy produkt reakcji wydzielano metodą chromatografii kolumnowej (octan etylu) i oczyszczano poprzez krystalizację z toluenu. Uzyskano 63,9 mg oczekiwanego produktu **1a** z wydajnością 95% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 145,5–147,5°C.

Przykład 2

Postępując jak w przykładzie 1 z 130,8 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidoetylotryfenylfosfoniowego po 0,5 h prowadzenia reakcji w temperaturze 150°C i doczyszczaniu surowego produktu reakcji metodą chromatografii kolumnowej (octan etylu, a następnie toluen/octan etylu, 5:1 [v/v]) uzyskano 15,6 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 22% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 65–66°C.

Przykład 3

Postępując jak w przykładzie 1 z 156,7 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidoetylo[tris(*m*-chlorofenylo)]fosfoniowego po 2 h prowadzenia reakcji w temperaturze 120°C uzyskano 49,6 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 70% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 65–66°C.

Przykład 4

Postępując jak w przykładzie 1 z 181,8 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidoetylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo)]fosfoniowego po 2 h prowadzenia reakcji w temperaturze 100°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (heksan 50 ml, następnie octan etylu) uzyskano 53,8 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 76% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 65–66°C.

Przykład 5

Postępując jak w przykładzie 1, zmieniając nadmiar fosforynu trimetylu (0,044 ml, 46,5 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq) uzyskano 23,4 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 33% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 65–66°C.

Przykład 6

Postępując jak w przykładzie 1, zmieniając nadmiar fosforynu trimetylu (0,147 ml, 155,1 mg, 1,25 mmol, 5 eq) uzyskano 46,0 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 65% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 65–66°C.

Przykład 7

Postępując jak w przykładzie 1, stosując w roli rozpuszczalnika dichlorometan (CH₂Cl₂) uzyskano 31,2 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 44% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 65–66°C.

Przykład 8

Postępując jak w przykładzie 1, stosując w roli rozpuszczalnika acetonitryl (CH₃CN) uzyskano 32,6 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 46% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 65–66°C.

Przykład 9

Do szklanej probówki zakręcanej gwintowaną nakrętką wprowadzano tetrafluoroboran 1-ftalimidoetylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowy (181,8 mg, 0,25 mmol) oraz chloroform (2 ml). Całość mieszano przez chwilę na mieszadło magnetycznym i wkraplano fosforyn trimetylu (0,295 ml, 310,2 mg, 2,5 mmol, 10 eq). Reakcję prowadzono przez 2 h w temperaturze 100°C, a następnie chloroform odparowywano pod obniżonym ciśnieniem (1300 Pa). Produkt reakcji wydzielano metodą chromatografii kolumnowej (octan etylu). Uzyskano 36,8 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 52% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 65–66°C.

Przykład 10

Postępując jak w przykładzie 1 z 181,8 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidoetylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,429 ml fosforynu trietylu po 2 h prowadzenia reakcji w temperaturze 100°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (heksan 50 ml, następnie octan etylu) uzyskano 70,0 mg oczekiwanego produktu **1c** z wydajnością 90% w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład 11

Postępując jak w przykładzie 9 z 181,8 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidoetylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,429 ml fosforynu trietylu po 2 h prowadzenia reakcji w temperaturze 100°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (heksan 50 ml, następnie octan etylu) uzyskano 66,9 mg oczekiwanego produktu **1c** z wydajnością 86% w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład 12

Postępując jak w przykładzie 1 z 181,8 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidoetylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,501 ml difenylofosfininu metylu po 0,5 h prowadzenia reakcji w temperaturze 100°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (heksan 50 ml, następnie octan etylu) uzyskano 44,1 mg oczekiwanego produktu **1d** z wydajnością 47% w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład 13

Postępując jak w przykładzie 9 z 181,8 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidoetylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,501 ml difenylofosfininu metylu po 0,5 h prowadzenia reakcji w temperaturze 100°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu stosując metodą chromatografii kolumnowej (acetonitryl) uzyskano 32,8 mg oczekiwanego produktu **1d** z wydajnością 35% w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład 14

Postępując jak w przykładzie 1 z 197,3 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidofenylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,501 ml difenylofosfininu metylu po 0,5 h prowadzenia reakcji w temperaturze 80°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (acetonitryl) uzyskano 96,3 mg oczekiwanego produktu **1e** z wydajnością 88% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 233–235°C.

Przykład 15

Postępując jak w przykładzie 1 z 167,2 mg tetrafluoroboranu 3-metylo-1-(*N*-ftalimido)butylo[tris(*m*-chlorofenylo)]fosfoniowego i 0,429 ml fosforynu trietylu po 2 h prowadzenia reakcji w temperaturze 120°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (octan etylu) uzyskano 83,0 mg oczekiwanego produktu **1f** z wydajnością 94% w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład 16

Postępując jak w przykładzie 9 z 167,2 mg tetrafluoroboranu 3-metylo-1-(*N*-ftalimido)butylo[tris(*m*-chlorofenylo)]fosfoniowego i 0,429 ml fosforynu trietylu po 2 h prowadzenia reakcji w temperaturze 120°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (octan etylu) uzyskano 73,3 mg oczekiwanego produktu **1f** z wydajnością 83% w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład 17

Postępując jak w przykładzie 1 z 197,3 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidofenylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,429 ml fosforynu trietylu po 0,5 h prowadzenia reakcji w temperaturze

80°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (heksan 50 ml, następnie octan etylu) uzyskano 92,4 mg oczekiwanego produktu **1g** z wydajnością 99% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 102,5–104,5°C.

Przykład 18

Postępując jak w przykładzie 9 z 197,3 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidofenylometylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,429 ml fosforynu trietylu po 0,5 h prowadzenia reakcji w temperaturze 80°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (heksan 50 ml, następnie octan etylu) uzyskano 84,9 mg oczekiwanego produktu **1g** z wydajnością 91% w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 102,5–104,5°C.

Przykład 19

Postępując jak w przykładzie 1 z 181,8 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidoetylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,397 ml fenylofosfoninu dimetylu po 0,5 h prowadzenia reakcji w temperaturze 100°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (acetonitryl) uzyskano 48,6 mg oczekiwanego produktu **1h** (mieszanina diastereoizomerów) z wydajnością 59% w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład 20

Postępując jak w przykładzie 9 z 181,8 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidoetylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,397 ml fenylofosfoninu dimetylu po 0,5 h prowadzenia reakcji w temperaturze 100°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (acetonitryl) uzyskano 30,5 mg oczekiwanego produktu **1h** (mieszanina diastereoizomerów) z wydajnością 37% w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład 21

Postępując jak w przykładzie 1 z 197,3 mg tetrafluoroboranu 1-ftalimidofenylometylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,397 ml fenylofosfoninu dimetylu po 0,5 h prowadzenia reakcji w temperaturze 80°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (acetonitryl) uzyskano 91,9 mg oczekiwanego produktu **1i** (mieszanina diastereoizomerów) z wydajnością 94% w postaci bezbarwnego oleju.

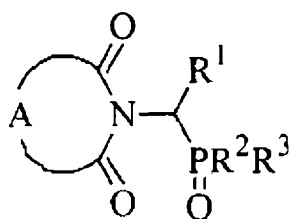
Przykład 22

Postępując jak w przykładzie 1 z 169,8 mg tetrafluoroboranu 1-sukcynimidofenylometylo[tris(*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego i 0,429 ml fosforynu trietylu po 2 h prowadzenia reakcji w acetonitrylu w temperaturze 150°C i doczyszczaniu otrzymanego produktu metodą chromatografii kolumnowej (acetonitryl) uzyskano 25,7 mg oczekiwanego produktu **1j** z wydajnością 39%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-(*N*-imido)alkilofosfonianów, 1-(*N*-imido)alkilofosfinianów i tlenków 1-(*N*-imido)alkilofosfin o wzorze **1**, w którym A = (CH₂)₂, *o*-C₆H₄; R¹ = H, Me, *i*-Bu, Ph; R² = R³ = OMe, OEt, Ph, lub R² = OMe, R³ = Ph **znamienny tym**, że sole 1-(*N*-imido)alkilofosfoniowe o wzorze ogólnym **2**, w którym A = (CH₂)₂, *o*-C₆H₄; R¹ = H, Me, *i*-Bu, Ph; R = Ph, *m*-C₆H₄Cl, *p*-C₆H₄CF₃ ogrzewa się w temperaturze 80°–170°C z nukleofilami fosforowymi w stosunku molowym od 1:1,5 do 1:10, korzystnie 1:10, w CHCl₃, CH₂Cl₂ lub CH₃CN, korzystnie z dodatkiem jodku trifenylofosfoniowego, w czasie 30–120 min, po czym surowy produkt oczyszcza się metodą chromatografii kolumnowej za pomocą eluenta w postaci octanu etylu, acetonitrylu lub układu octan etyl/heksan, następnie oczyszcza poprzez krystalizację z toluenu lub układu toluen/heksan.
2. Sposób wytwarzania według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako nukleofile fosforowe stosuje się fosforyn trimetylu, fosforyn trietylu, fenylofosfonin dimetylu lub difenylofosfinin metylu.

Rysunki

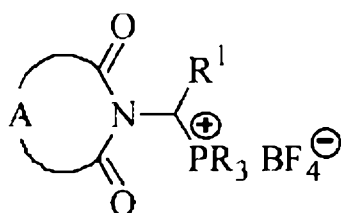


$R^1 = \text{H, CH}_3, i\text{-Bu, Ph}$

$R^2 = R^3 = \text{OMe, OEt, Ph}$ lub $R^2 = \text{OMe, R}^3 = \text{Ph}$

$A = o\text{-C}_6\text{H}_4, (\text{CH}_2)_2$

Wzór 1

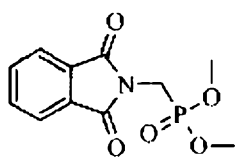


$R^1 = \text{H, CH}_3, i\text{-Bu, Ph}$

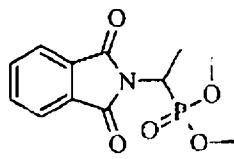
$R = \text{Ph, } m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl, } p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$

$A = o\text{-C}_6\text{H}_4, (\text{CH}_2)_2$

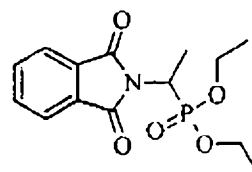
Wzór 2



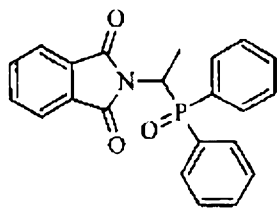
1a



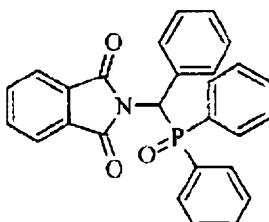
1b



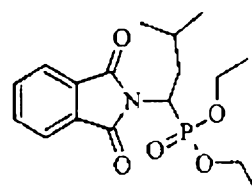
1c



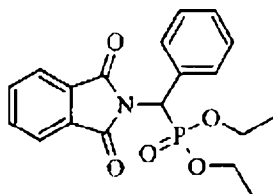
1d



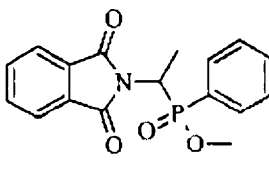
1e



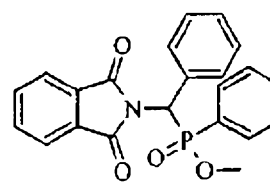
1f



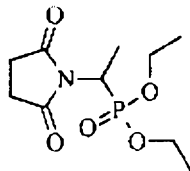
1g



1h



1i



1j

Wzory 1a-j