



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

262421
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 F 9/40
C 07 F 9/09

(22) Přihlášeno 17 07 85
(21) (PV 5305-85)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 18 07 84
(3488/84) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 15 07 88
(45) Vydáno 15 07 89

(72)
Autor vynálezu

NGUYEN MONG LÂN, NYON, NIESOR ERIC, GLAND, BENTZEN CRAIG L.,
CHAVANNES-DE-BOGIS (Švýcarsko), GUYON-GELLIN YVES,
ANNEMASSE (Francie), KALATHAKIS KYRIACOS, GRAND-LANCY,
PHAN HIEU TRUNG, TANNAY, ROSSIER JEAN-ROBERT, GRAND-LANCY
(Švýcarsko)

(73)
Majitel patentu

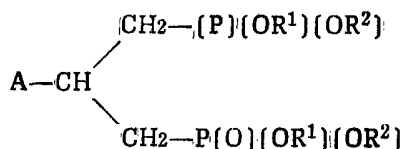
SYMPHAR S. A., LE LIGNON (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby 2-substituovaných 1,3-propylidendifosfonátových derivátů

1

2

Způsob výroby 2-substituovaných 1,3-propylidendifosfonátových derivátů obecného vzorce I, kde R¹ a R², které jsou shodné nebo rozdílné, znamenají vodík, sodík, draslík, hořčík, aminoskupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku a A znamená C₃H₇ až C₁₆H₃₃ nebo popřípadě substituovaný alicyklický, aromatický nebo heterocyklický kruh, spočívá v reakci alkylfosfitového derivátu s 1,3-dibrompropyly nebo ditosyláty 1,3-propandioli substituovaných v poloze 2. Sloučeniny obecného vzorce I jsou terapeuticky účinné, zejména proti kardiovaskulárním chorobám.

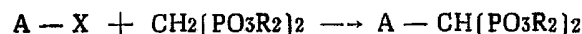


Tento vynález se týká nové skupiny sloučenin, a to 1,3-propylidendifosfonátových derivátů substituovaných v poloze 2, jakož i způsobu výroby těchto sloučenin. Dále se týká farmaceutických přípravků obsahujících uvedené sloučeniny pro léčení kardiovaskulárních chorob, například anginy pectoris, arytmií a hypertenze.

Japonský patent č. 8 098 193 firmy Nissan Chemical Industries uvádí přípravu několika (pyridylmethyl)-1,1-methyldifosfonátových sloučenin použitelných jako herbicidní činidla.

Britský vynález č. 2 079 285 firmy Symphar S. A. uvádí přípravu několika fenylalkyl-1,1-methyldifosfonátů a jejich použití jako antiatherosklerotických přípravků.

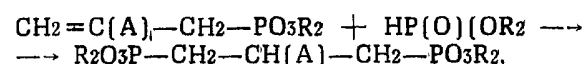
Sloučeniny uvedené v obou předchozích citacích jsou geminální difosfonátové deriváty, tj. jedná se o produkty, ve kterých jsou dvě fosfonátové skupiny vázány na stejný atom uhlíku. Tyto sloučeniny se připravují následující reakcí:



kde A je pyridylmethylová skupina (patent firmy Nissan Chemical) nebo fenylalkylová skupina (patent firmy Symphar S. A.).

Výše uvedený způsob přípravy 1,1-methyldifosfonátů je zřetelně odlišný od nového způsobu uvedeného v popise přítomného vynálezu (viz schéma syntézy v dalším výkladu).

Patentový spis NSR č. 2 535 685 firmy Bayer uvádí způsob syntézy několika známých 1,3-propylidendifosfonátů a 2-methyl-1,3-propylidendifosfonátů reakcí příslušných allyl- a methallyldifosfonátů s dialkylfosfitem v přítomnosti činidel podporujících tvorbu radikálů.



kde A je H a methyl.

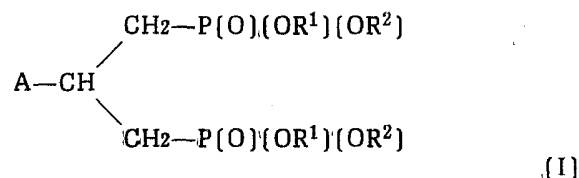
Tyto sloučeniny jsou použitelné jako inhibitory koroze a maskovací (sekvestrační) činidla. Rozsah tohoto způsobu přípravy je však omezen dostupností výchozích materiálů, tj. allylfosfonátových derivátů. Je třeba poznamenat, že sloučeniny popsané v patentovém spise firmy Bayer jsou známé látky; syntéza tetraethyl-1,3-propylidendifosfonátu byla již dříve popsána v knize Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, XII, 1, str. 438, vyd. nakladatelství Georg Thieme, Stuttgart, 1964.

Přehled předchozí literatury ukazuje, že 2-substituované 1,3-propylidendifosfonátové deriváty I, uváděné v popise přítomného vynálezu, tvoří novou skupinu sloučenin, s výjimkou prvních dvou členů řady (A = H a methyl).

U této skupiny produktů byl shledán významný a nečekaný účinek na svalovou

činnost mechanismem regulace vápníku. Tyto sloučeniny jsou účinnými vasoaktivními činidly a mají tudíž terapeutický potenciál pro léčbu různých stavů kardiovaskulárních chorob, například anginy pectoris a hypertenze.

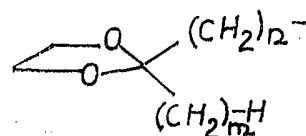
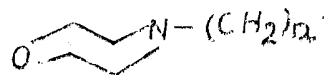
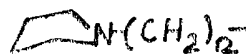
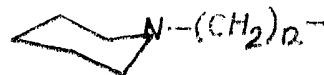
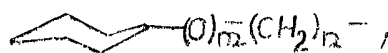
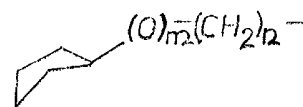
Tento vynález se týká způsobu výroby 2-substituovaných 1,3-propylidendifosfonátových derivátů obecného vzorce I

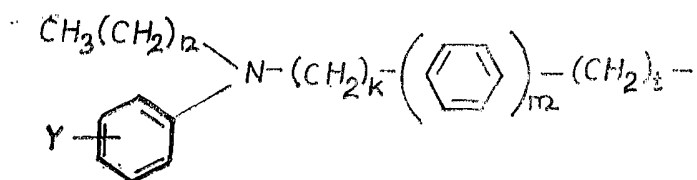
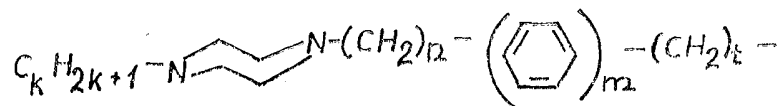
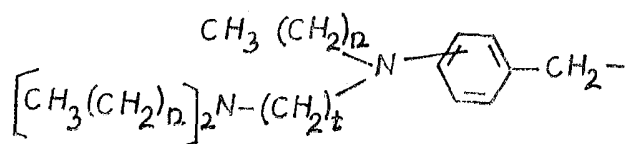
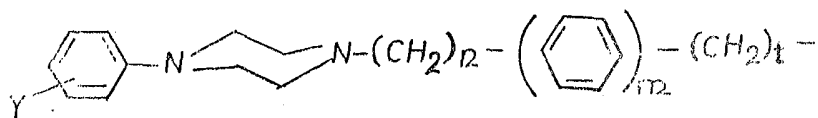
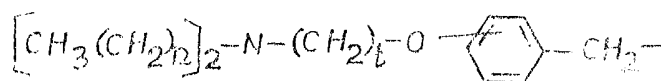
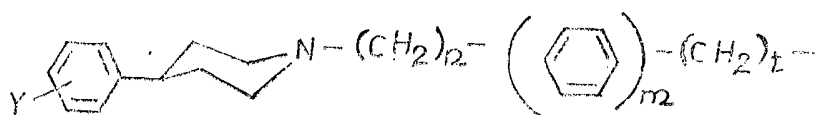
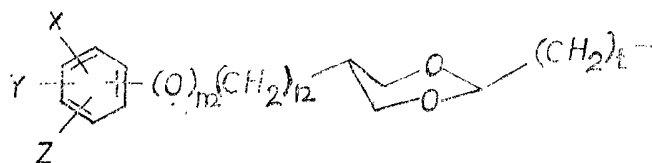
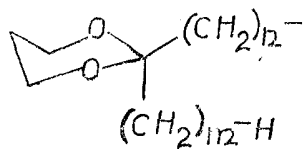
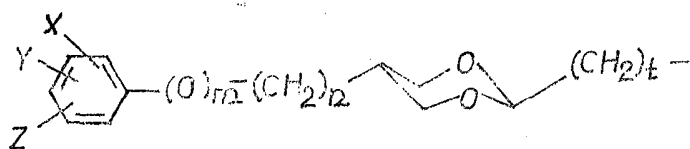


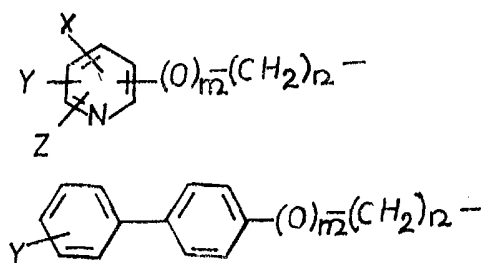
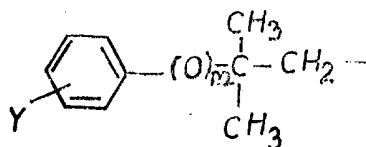
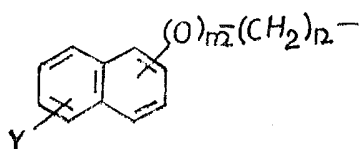
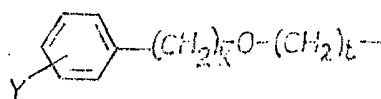
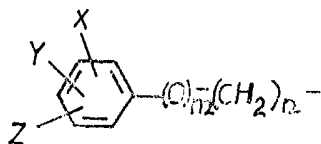
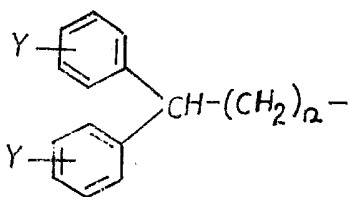
ve kterém

R^1 a R^2 , které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, sodíku, draslíku, hořčíku, aminoskupinu, aminoskupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a

A znamená zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny obecných vzorců C_6H_{2b+1} ,







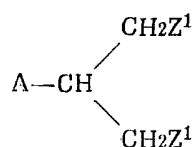
ve kterých

b znamená celé číslo 3 až 16,
m znamená číslo nula nebo 1,
n znamená celé číslo nula až 8,
k znamená celé číslo nula až 4,
l znamená celé číslo 1 až 4,
X, Y a Z, které jsou shodné nebo rozdílné,
znamenají substituční atom nebo skupinu,
jako atom vodíku, fluoru, chloru, bromu,
skupinu vzorce

CF₃,
CHF₂,
NO₂,

CH₃,
C₂H₅,
CH=CH-CH₂,
n-C₃H₇,
iso-C₃H₇,
n-C₄H₉,
terc.-C₄H₉,
OH,
CH₂OH,
-O-CH-O-,
OCH₃,
OC₂H₅,
OC₄H₉,
SCH₃,
NH₂ N(CH₃)₂ nebo
N(C₂H₅)₂.

Způsob výroby sloučenin podle tohoto vynálezu, tedy sloučenin obecného vzorce I, se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce V



(V)

ve kterém

A má výše uvedený význam a
Z¹ znamená atom bromu nebo skupinu vzorce n-CH₃-C₆H₄-SO₃,
uvádí do reakce s derivátem fosfitu obecného vzorce VI

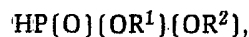


ve kterém

X¹ a X² znamenají navzájem nezávisle atom vodíku nebo atom kyslíku nebo
X¹ a X² dohromady tvoří skupinu vzorce OR² a

R¹ a R² mají svrchu uvedený význam.

Při jednom z výhodných provedení způsobu podle tohoto vynálezu se sloučenina svrchu uvedeného obecného vzorce V uvádí do reakce s nadbytkem alkalické soli dialkylfosfitu obecného vzorce

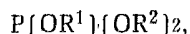


ve kterém

R¹ a R² mají výše uvedený význam, připraveným in situ reakcí mezi uvedeným dialkylfosfitem a atomem alkalického kovu, jako je lithiium, sodík nebo draslík, nebo silnou bází tohoto kovu odvozenou, jako je lithiiumhydrid, natriumhydrid, kaliumhydrid nebo lithiiumamid, natriumamid nebo kaliumamid, při molárním poměru alkalické soli dialkylfosfitu ke sloučenině obecného vzorce V rovném 2,5 až 4,8 ku 1,0, v aprotickém rozpouštědle nebo směsi aprotických

rozpouštědel, jako kterých se používá uhlovodíku, jako je hexan, heptan, benzen nebo toluen, nebo etheru, jako je dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo směsi dvou libovolných výše uvedených rozpouštědel, při teplotě 65 až 110 °C.

Při jiném výhodném provedení způsobu podle tohoto vynálezu se sloučenina svrchu uvedeného obecného vzorce V uvádí do reakce s nadbytkem trialkylfosfitu obecného vzorce



ve kterém

R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, při molárním poměru trialkylfosfitu ke sloučenině obecného vzorce V rovném 5,0 až 10,0 ku 1,0, při teplotě 110 až 200 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I vyrobitelné způsobem podle tohoto vynálezu jsou použitelné ve farmaceutických přípravcích obsahujících alespoň jednu takovou sloučeninu, které jsou vhodné k léčení chorob, při nichž dochází k poruchám regulace aktivity vápníku, zejména srdečních chorob, anginy pectoris, arytmii a hypertenze.

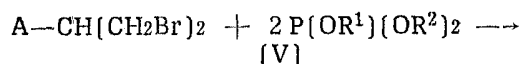
Je třeba podotknout, že pro lepší přehlednost jsou všechny látky výše uvedeného obecného vzorce I souhrnně označovány jako 2-substituované 1,3-propylidendifosfonátové deriváty nebo také 1,3-difosfonáty. Jinak řečeno, kyseliny, soli, estery a jejich směsi jsou zde souhrnně zahrnovány pod 1,3-difosfonáty.

1,3-difosfonátové sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 a A mají výše uvedený význam, lze připravovat obecným reakčním sledem uvedeným v dalším výkladu.

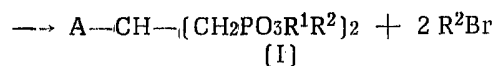
Substituované malonáty obecného vzorce II lze získat reakcí příslušných halogenidů vzorce II s diethylmalonátem v přítomnosti báze. Reakce s hydridem lithno-hlinitým vede ke 2-substituovaným 1,3-propandiolům vzorce IV, které se následujícími obvyklými způsoby převádějí na příslušné 1,3-dibrompropany (V, Z = Br), nebo ditosyláty 1,3-propandiolů (V, Z = OTs).

V konečném stupni se některým ze dvou obvyklých způsobů popsaných níže připravují 2-substituované-1,3-propylidendifosfonáty.

Prvý způsob spočívá v zahřátí 2-substituovaného 1,3-dibrompropanu (V, Z = Br) s nadbytkem trialkylfosfitu při teplotě 110 až 200 °C. Při této teplotě se oddestilovává vznikající alkylbromid, získává se 1,3-difosfonát vzorce I, který se čistí destilací.



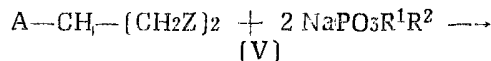
(V)



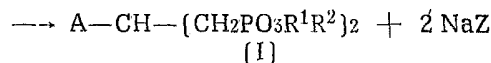
(I)

Při druhém způsobu se připravují 1,3-di-

fosfonáty vzorce I reakcí 1,3-dibromidů (V, Z = Br) nebo 1,3-ditosylátů (V, Z = OTs) s dialkylfosfitem za alkalických podmínek. Provedení spočívá nejprve v reakci dialkylfosfitu s alkalickou bází, s výhodou s hydridem sodným v tetrahydrofuranu. Roztok sloučeniny vzorce V (Z = Br, nebo OTs) rozpuštěné v 1,4-dioxanu se potom přidá k připravenému dialkylfosfitu sodnému a získaná směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem.



(V)



(I)

Z = Br nebo OTs.

Výhodnost druhého způsobu spočívá v tom, že vzniklý bromid sodný nebo tosylát sodný se postupně vyloučí a zanechá roztok 1,3-difosfonátu, který se snadno čistí destilací za sníženého tlaku.

Ve výše uvedených pokusných podmínkách jsou hydrid sodný a 1:1 směs tetrahydrofuranu a dioxanu reprezentativními příklady druhého fosfonačního způsobu. Jiné vhodné podmínky zahrnují použití koveho sodíku a draslíku, a jako zředovacího prostředí použití aprotických rozpouštědel, například uhlovodíků, jako je hexan, heptan, benzen nebo toluen nebo etherů, jako je dimethoxyethan. Tato rozpouštědla lze používat čistá (dimethoxyethan, toluen) nebo jako směs (heptan s tetrahydrofuranem nebo toluen s dioxanem). Fosfonační reakce se obvykle provádí při teplotě varu čistého rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

Velké množství trialkylfosfitů a dialkylfosfitů ($R^1 = R^2$), používaných při výše uvedených způsobech, jsou dostupné buď komerčně, nebo pomocí standardních syntetických způsobů (H. Mc Combie se spol., J. Chem. Soc., 1945, 380). Směsné trialkylfosfity a směsné dialkylfosfity ($R^1 \neq R^2$) se připravují postupnými reakcemi mezi PCl_3 a příslušnými alkoholy podle knihy Houben a Weyl. Methoden der Organischen Chemie, XII, 2, str. 26 a 62, vyd. nakladatelství Georg Thieme, Stuttgart, 1964.

Tetraalkyl-1,3-difosfonáty lze parciálně hydrolyzovat alkalickým roztokem nebo jodidem sodným v acetonu za vzniku bis(alkyl, vodík)-1,3-difosfonátů obecného vzorce I ($R^1 = \text{alkyl}$, $R^2 = H$).

Směsné tetraalkyl-1,3-difosfonáty obecného vzorce I ($R^1 \neq R^2$) lze kromě přípravy obvyklým způsobem, totiž směsné dialkylfosfity/báze nebo směsné trialkylfosfity, připravit rovněž esterifikací bis(alkyl, vodík)-1,3-difosfonátů diazoalkany nebo trialkylortomravenčany majícími příslušné alkylskupiny.

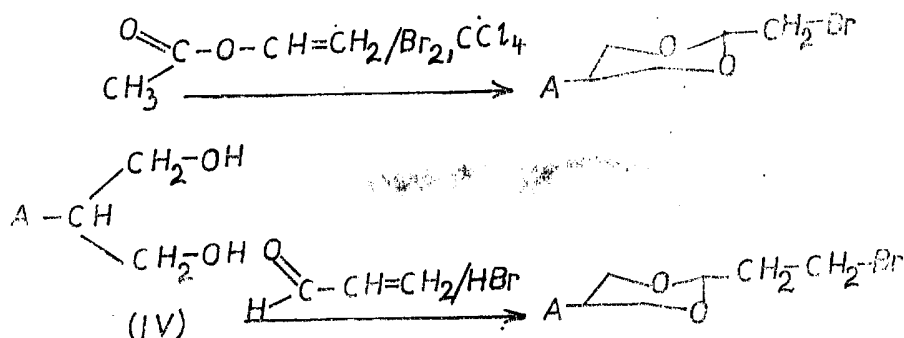
Funkční skupiny, které mohou být nesta-

bilními v reakčních podmínkách obecného způsobu, lze udržet netečné mírnou modifikací sledu syntézy. Skupiny jako CN nebo NO₂ se zavádějí po fosfonaci: například skupina CN reakcí příslušného bromfenyl-derivátu s kyanidem mědným v dimethylformamidu, skupina NO₂ nitrací fenylového kruhu za použití standardních postupů (viz příklad 20).

Jiné funkční skupiny, například OH, CH₂OH, se chrání formou substituovaných methyletherů, například methoxymethyletheru (MOM etheru), 2-methoxyethoxymethyletheru (MEM etheru), benzyletheru nebo formou ketalu, například isopropyliden-

ketalu. Po stupni fosfonace se tyto chránící skupiny odstraňují za podmínek mírného štěpení, například ve zředěných vodných roztocích pro MOM, MEM ethery nebo isopropylidenketaly, a katalytickou hydrogenací na paládium v případě benzyletherů. V příkladě 21 je demonstrována současná ochrana skupin OH a CH₂OH.

Je zřejmé, že 2-substituovaný-1,3-propandiol obecného vzorce IV lze převádět na ω-bromalkylcyklické acetaly následujícími způsoby popsanými v Journal of Pharmaceutical Sciences, 60, str. 1250 (1971) a tam uvedených citacích:



Těchto ω-bromocyklických acetalů lze užít jako výchozích sloučenin k syntéze 2-(cyklických acetal)-1,3-propylidendifosfonátů podle obecného syntetického schématu uvedeného v popisu přítomného vynálezu. V příkladech 23 a 24 jsou uvedeny přípravy takových derivátů.

1,3-isopropylidenfosfonátové sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ a R² jsou H, CH₃ nebo CH₂CH₂-N(CH₃), se připravují podle dalších stupňů uvedených níže.

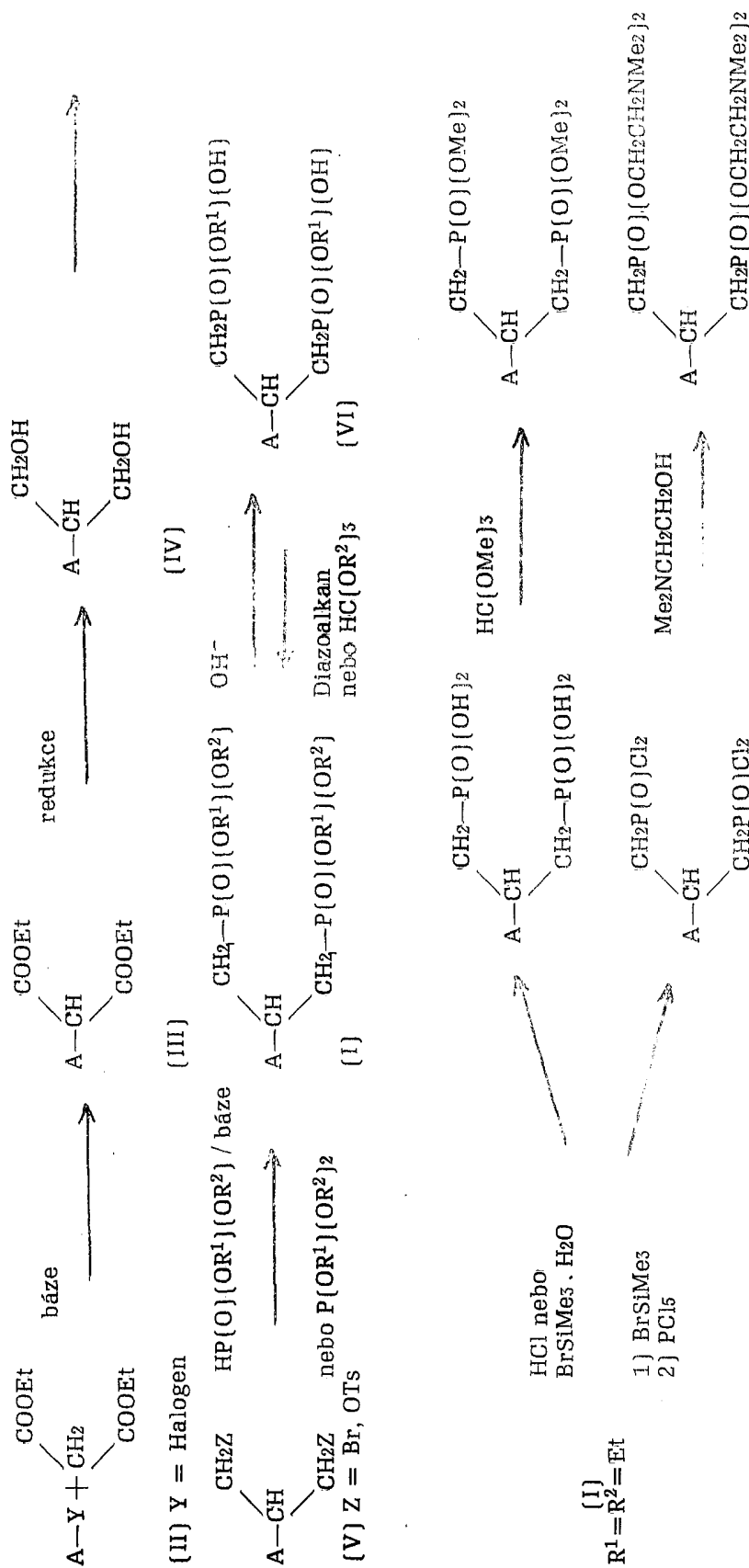
Kyseliny 1,3-difosfonové (I, R¹ = R² = H) se připravují hydrolýzou tetraethyl-1,3-difosfonátů (I, R¹ = R² = C₂H₅) kyselinou chlorovodíkovou nebo bromtrimethylsilanem a vodou.

Tetramethyl-1,3-difosfonáty (I, R¹ = R² = CH₃) se získávají reakcí kyselin 1,3-difosfonových ortomravenčanem methylnatým.

Reakce tetraethyl-1,3-difosfonátů s bromtrimethylsilanem, následovaná reakcí s chlorem fosforečným, poskytuje 1,3-difosfonyltetrachlorid. Tyto sloučeniny se potom uvádějí do reakce se 2-(dimethylamino)ethanolem za vzniku tetrakis(2-dimethylaminoethyl)-1,3-difosfonátu (I, R¹ = R² = CH₂CH₂NME₂).

Způsob přípravy 2-substituovaných-1,3-propylidendifosfonátů I bude objasněn dále na příkladech 1 až 24, popsaných v následujícím výkladu.

Syntetické schéma



kde

Et je ethyl a

Me je methyl

[tyto symboly se používají i nadále v uvedeném významu].

2-substituované-1,3-propylidendifosfonáty I jsou všeobecně vysokovroucími oleji, které se čistí pomocí destilace za sníženého tlaku. Tyto destilace se provádějí nejčastěji a účinně v destilačním zařízení (límčovce). Popis takového zařízení byl publikován A. W. Schreckerem v *Analytical Chemistry*, 29, str. 113 až 114 (1957) „Bulb Tube Assembly for Vacuum Distillation“.

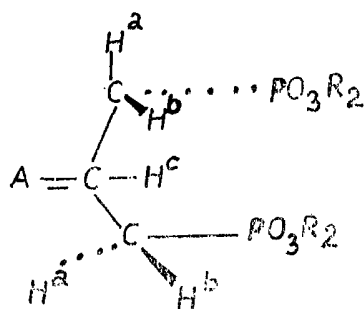
Zařízení sestává z průsvitné skleněné pícky a několika navazujících skloubených kuliček, které se otáčejí konstantní rychlostí. Látka, která má být destilována, se umístí v k na odlehlem konci pícky a k systému se připojí vakuum. Teplota pícky se pomalu zvyšuje, aby se dosáhlo hodnoty mírně vyšší (o 5 až 10 °C) než je teplota varu látky. Protože páry destilátu putují jenom na velice krátkou vzdálenost, než z kondenzují v následující kuličce, lze provádět destilaci při nejnižší možné teplotě, čímž se snižuje na minimum rozsah tepelného rozkladu.

Hodnoty teplot varu uváděných v tabulce I znamenají teploty v pícce, týkající se jednotlivých destilací v kulovité nádobě.

Struktury sloučenin obecného vzorce I byly potvrzeny syntézou, elementární analýzou, infračervenou (IR), hmotnostní (MS) a nukleárně magneticko-resonanční (NMR) spektroskopii. Čistota sloučenin byla ověřena chromatografií na tenké vrstvě (dále tenkovrstevnou chromatografií) na silikagelu (obecné podmínky eluce: chloroform/methanolová směs o poměru 95/5 až 80/20 (obj./obj.) a chromatografií typu plyn—kapalina (GLC) 3 % Silar kolona, 150 × 3 mm, obecné podmínky chromatografie: 120 °C [2minutová zadrž], 4 °C/min. od 200 °C do 300 °C (30minutová zadrž).

Všechny látky obecného vzorce I mají IR absorpční pásy, odpovídající fosfonátovým funkčním skupinám: 1240 cm⁻¹ (P=O) a 1079–990 cm⁻¹ (P—P—C).

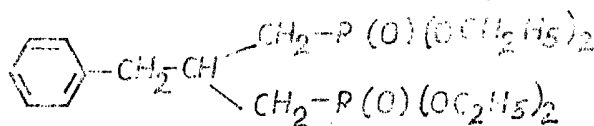
NMR spektra 2-substituovaných-1,3-propylidendifosfonátů I vykazují rovněž charakteristické prvky:



Geminální methylenové protony H^a a H^b jsou diastereoskopická jádra a absorbují při dvou různých chemických posunech: $\delta = 2,3$ až 2,0 a 2,10 až 1,8.

Příklad 1

Tetraethyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát



Roztok 107 g (0,43 molu) diethylbenzylmalonátu ve 300 ml bezvodého etheru byl přidán pod dusíkem k suspenzi 24,5 g (0,65 molu) hydridu lithno-hlinitého (LiAlH₄) ve 200 ml bezvodého etheru tak, aby se udržoval mírný var. Reakční směs byla vařena po dobu 2 hodin po skončení přidávání. Nadbytečný LiAlH₄ byl odstraněn přidáním 50 ml ethylacetátu, následovalo přidání 50 mililitrů vody, a posléze 600 ml 15% kyseliny sírové. Etherová fáze byla extrahována nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, a sušena síranem hořečnatým. Odpaření rozpouštědla zanechalo bezbarvou látku, která byla čištěna krystalizací z etheru. Bylo získáno množství 45,8 g (0,28 molu) 2-benzyl-1,3-propandiolu ve výtěžku 64 %.

T. t.: 65 až 67 °C

IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (OH). 140 (OH) a 1030 (C—O)

K roztoku obsahujícímu 114 g (0,6 molu) p-toluensulfonylchloridu (tosylchloridu) ve 200 ml bezvodého pyridinu ochlazeného na teplotu 0 °C byl přidán roztok 45 g (0,27 molu) (2-benzyl)-1,3-propandiolu ve 40 ml bezvodého pyridinu. Průběh reakce lze kontrolovat podle vylučování bezbarvých jehliček pyridinhydrochloridu. Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu dvou hodin a potom přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs pak byla ochlazená na teplotu -25 °C a potom nalita do 500 ml ledové vody. Bezbarvá pevná látka, která se vyloučila, byla odfiltrována a čištěna překrystalováním z acetonu. Bylo získáno 104 g (0,22 molu) ditosylátu 2-benzyl-1,3-propandiolu ve výtěžku 80 %.

T. t.: 88 až 90 °C

IR (KBr) = 1360 a 1170 cm⁻¹: (—SO₂—)—

Následujícím způsobem byl připraven roztok diethylfosfitu sodného:

V 15 ml tetrahydrofuranu bylo suspendováno 9,09 g 80% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (0,30 molu). Po míchání po dobu 5 minut se pevná látka ponechala usadit a supernatant byl odpipetován. Potom byl hydrid sodný nasuspendován znovu ve 300 ml tetrahydrofuranu a bylo přikápano 45 g (0,33 molu) diethylfosfitu. Byl pozorován bouřlivý vývoj vodíku, provázený progresivní spotřebou hydridu sodného.

Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu další hodiny a potom byla naředěna na celkový objem 85 ml tetrahydrofuranu. Takto byl získán zcela čirý roztok, který obsahoval asi 3,5 ml diethylfosfitu sodného.

Ke vpředu připravenému roztoku diethylfosfitu sodného byl přikapán roztok 33 g (0,07 molu) ditosylátu 2-benzyl-1,3-propandiolu rozpuštěného v 85 ml 1,4-dioxanu. Když byla reakční směs vařena asi při teplotě 80 °C, vyloučil se záhy voluminózní precipitát tosylátu sodného. Po 4 hodinách varu byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu a rozdělena mezi 50 ml vody 300 ml chloroformu. Chloroformová fáze byla sušena síranem hořečnatým a odpařena za vzniku světle žlutého oleje. Těkvavé materiály byly odstraněny zahřátím surové směsi na teplotu 150 °C ve vakuu 6,66 Pa. Odparek byl potom přečištěn krátkodobou destilací v kulovité nádobě. Bylo získáno 21 g (52 mmolů) tetraethyl-1,3-propylidenfosfonátu ve formě bezbarvého oleje.

T. v. = 153 až 155 °C (6,66 Pa).

Výtěžek: 74 %.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{32}O_5P_2$

Vypočteno:

53,20 % C, 7,94 % H, 15,24 % P;

Nalezeno:

53,49 % C, 8,18 % H, 15,00 % P.

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

3 050: aromatický C—H

2 990: alifatický C—H

1 240: P = O

1 170: P—P—C₂H₅

1 030: P—O—C

790: aromatický C—H

NMR ($CDCl_3$): δ =

7,30 — 7,15 {multiplet, 5H} aromatický H

4,15 — 3,95 {multiplet, 8H}:

P—O—CH₂CH₃

2,90 {dublet, J = 7 Hz, 2H}: Ph—CH₂

2,58 — 2,40 {multiplet, 1H}: Ph—CH₂—CH

2,04 {dublet dubletu, 2H}

diastereotopický H^a: —C(H^a)(H^b)—PO₃Et₂
1,83 {jemně štěpený dublet dubletu dubletu, 2H}:

diastereotopický H^b: —C(H^a)(H^b)(PO₃Et₂)

1,28 a 1,30 {dva tripletu, J = 7 Hz, 12H}:

P—O—CH₂—CH₃.

Tato sloučenina může být připravena rovněž reakcí 2-benzyl-1,3-dibrompropanu s triethylfosfitem, jak je popsáno níže.

13,0 g (48 mmolů) fosfortribromidu bylo přidáno k 8,0 g (48 mmolů) 2-benzyl-1,3-propandiolu za chlazení na teplotu 0 °C a reakční směs byla míchána po dobu 5 dní při teplotě místnosti. Viskózní hmota byla

zahřívána na teplotu 100 °C po dobu dvou hodin a potom byla nalita do ledové vody. Extrakce etherem a vakuová destilace poskytly 7,8 g (56% výtěžek) 2-benzyl-1,3-dibrompropanu.

T. v.: = 79 až 83 °C (6,66 Pa)

MS: m/e =

294 (M + 4)⁺

292 (M + 2)⁺

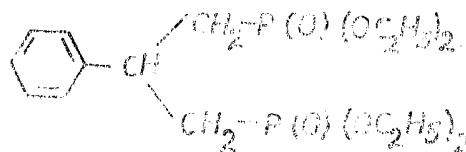
290 (M)⁺

Směs 5 g (17 mmolů) výše uvedeného dibromidu a 17 g (100 mmolů) triethylfosfitu byla vařena při teplotě 160 °C po dobu 20 hodin. Po odstranění nadbytečného triethylfosfitu, následovaném obvyklou destilací bylo získáno 4,8 g (70% výtěžek) tetraethyl-2-benzyl-1,3-propylidenfosfonátu.

Tato sloučenina poskytla identická IR a NMR spektra a měla stejnou retenční dobu při GLC chromatografii ve srovnání s materiálem získaným reakcí ditosylátu 2-benzyl-1,3-propandiolu s diethylfosfitem sodným, jak je popsáno vpředu.

Příklad 2

Tetraethyl-2-fenyl-1,3-propylidenfosfonát



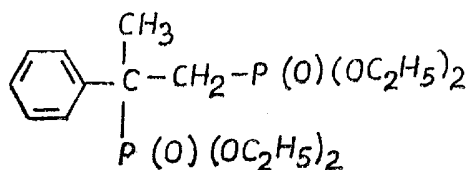
2-fenyl-1,3-dibrompropan byl připraven reakcí 2-fenyl-1,3-propandiolu s fosfortribromidem podle W. M. Schuberta a S. M. Leahyho, Journal of American Chemical Society **79**, 381 (1957).

K roztoku diethylfosfitu sodného připravenému reakcí 9,42 g (68 mmolů) diethylfosfitu s 1,84 g (61 mmolů) 80% disperze hydridu sodného byl přidán roztok 4 g (14,4 mmolů) 2-fenyl-1,3-dibrompropanu v 17 ml dioxanu. Bromid sodný se vyloučil tehdy, když reakční směs byla zahřívána na teplotu 80 °C po dobu dvou hodin. Organická rozpouštědla byla odpařena a odparek byl rozdělen mezi ether a vodu. Těkvavé materiály byly odstraněny zahřátím organických extraktů na teplotu 130 °C při vakuu 6,66 Pa. Chromatografie typu plyn—kapalina ukázala, že vysoce vroucí odparek je směsí dvou produktů (GLC podmínky: 3 % Silar 2 100 kolona, 150 cm X 3 mm; teplotní režim: 120 °C [2minutová zadrž], 4 °C/min. do 200 stupňů Celsia [30minutová zadrž]).

Oddělení obou látek bylo provedeno chromatografií na koloně za použití silikagelu

jako náplně a chloroformu jako elučního činidla.

Prvá látka (1,0 g, 18% výtěžek), eluovaná z kolony, byla identifikována pomocí IR a NMR spektroskopie jako tetraethyl-1-methyl-1-fenyl-1,2-ethylendifosfonát vzorce



IR (kapalinový film): cm^{-1} :

3 060: aromatický C—H
2 980: alifatický V—H
1 240: P=O
1 165: P—O—Et
1 040: P—O—C
790 + 690: aromatický C—H

NMR (CDCl_3): δ =

7,55 — 7,2 (multiplet, 5H): aromatický H
4,0, 3,85, 3,70 a 3,50 (čtyři separární multiplety, 8H), P—O—CH₂—CH₃
2,93 (triplet dublety, J = 8,17 a 25 Hz, 1H) diastereotopický H^a: —C(H^a)(H^b)—PO₃Et₂
2,36 [jemně rozštěpený triplet dublety, 1H]: diastereotopický H^b: C—(H^a)(H^b)—PO₃Et₂
1,85 (dublet, J = 18 Hz, 6H): rozvětvená CH₃ skupina
1,25, 1,10, 1,0 a 0,94 (čtyři separární triplety, J = 7 Hz, 12H): P—O—CH₂—CH₃

Druhý produkt, (1,3 g, 24% výtěžek) byl podobně identifikován pomocí IR a NMR jako titulní sloučenina, t. j. tetraethyl-2-fenyl-1,3-propylidendifosfonát.

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

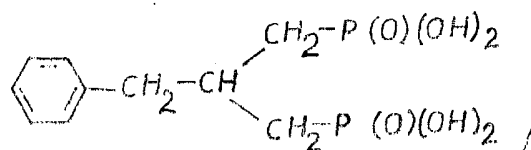
3 050: aromatický C—H
2 980: alifatický C—H
1 240: P=O
1 165: P—O—Et
1 030: P—O—C
780 + 690: aromatický C—H

NMR (CDCl_3):

7,30 — 7,16 (multiplet, 5H): aromatický H
3,95 — 3,76 (multiplet, 8H): P—O—CH₂—CH₃
3,52 — 3,38 (multiplet, 1H): Ph—CH
2,43 — 2,30 (dublet dubletu dubletu, J = 6,16 a 19 Hz, 2H): diastereotopický H^a: —C(H^a)(H^b)—PO₃Ee₂
2,18 — 2,05 (dublet dubletu dubletu, J = 9, 16 a 22 Hz, 2H): diastereotopický H^b: —C(H^a)(H^b)—PO₃Et₂
1,15 a 1,16 (dva triplet, J = 7 Hz, 12H): P—O—CH₂CH₃.

Příklad 3

2-benzyl-1,3-propylidendifosfonová kyselina vzorce



Směs 5 g (12,3 mmolu) tetraethyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonátu a 33 g 37% kyseliny chlorovodíkové byla vařena po dobu 15 hodin. Odpaření ve vakuu vedlo k bezbarvému pevnému odparku (3,5 g, 100% výtěžek).

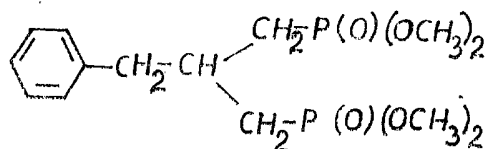
T. t. = 158 až 160 °C

IR (KBr):

2 900 + 2 300 cm^{-1} (široký: PO—H)
1 500: aromatický C—C
1 260 + 1 110: P=O
990 + 940: P—OK

Příklad 4

Tetramethyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát vzorce



Suspenze 3,6 g (12,2 mmolu) 2-benzyl-1,3-propylidendifosfonové kyseliny ve 13 g (123 mmolů) methyl-ortomravenčanu byla vařena za míchání po dobu 90 minut. Methanol a methylmravenčan, které vznikaly, byly oddestilovány zvýšením reakční teploty. V odstraňování těkavých produktů bylo pokračováno do té doby, až se kyselina v reakčním prostředí rozpustila a začal destilovat methyl-ortomravenčan. Celý postup byl opakován za přidání 13 g čerstvého methyl-ortomravenčanu. Tenkovrstevné chromatografie na silikagelu (ve směsi 95:5 chloroform : methanol) bylo použito k ověření, že proces methylace je skončen. Po odstranění nadbytečného methyl-ortomravenčanu byl odparek podroben běžné destilaci za vzniku 2,4 g (58% výtěžek) tetramethyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonátu ve formě bezbarvého oleje.

T. v. = 150 až 152 °C (6,66 Pa)

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

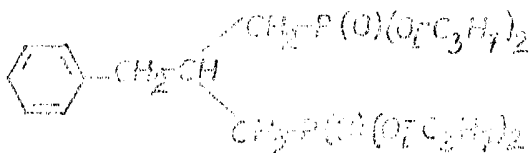
- 3 030: aromatický C—H
- 2 960: alifatický C—H
- 1 240: P=O
- 1 185: P—O—Me
- 1 030: P—O—C
- 800: aromatický C—H

NMR (CDCl_3): δ =

- 7,3 — 7,16 (multiplet, 5H): aromatický H
- 3,7 (doublet, $H = 11 \text{ Hz}$, 2H): $\text{P}_1\text{—O—CH}_3$
- 2,85 (doublet, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H): $\text{Ph—CH}_2\text{—CH}$
- 2,55 — 2,35 (multiplet, 1H): $\text{Ph—CH}_2\text{—CH}$
- 2,03 (doublet dubletu dubletu, $J = 7, 16$ a 19 Hz , 2H): diastereotopický H^a :
— $\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)\text{—PO}_3\text{Me}_2$
- 1,85 (zkroucený doublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b : — $\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)\text{—PO}_3\text{Me}_2$

Příklad 5

Tetraisopropyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát vzorce



Titulní sloučenina byla získána reakcí roztoku 10,6 g (22 mmolů) ditosylátu 2-benzyl-1,3-propandiolu ve 25 ml dioxanu se 25 ml 3,5molárního roztoku diisopropylfosfitu sodného v tetrahydrofuranu. Po zpracování poskytla běžná destilace 5,5 g (54% výtěžek) tetraisopropyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonátu ve formě bezbarvého oleje.

Titulní sloučenina byla připravena rovněž zahříváním na teplotu 180°C po dobu šesti hodin směsi 1,8 g (6 mmolů) 2-benzyl-1,3-dibrompropanu a 14,2 g (60 mmolů) triisopropylfosfitu. Destilace poskytla 1,9 g (70% výtěžek) čistého tetraisopropyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonátu.

T. v. = 160 až 165°C (6,66 Pa)

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

- 3 040: aromatický C—H
- 2 980 + 2 940: alifatický C—H
- 1 390 + 1 380: isopropyl
- 1 240: P=O
- 990: $\text{P}_1\text{—O—C}$

NMR (CDCl_3): δ =

- 7,3 — 7,15 (multiplet, 5H), aromatický
- 4,65 (jemně štěpený septet, $J = 7 \text{ Hz}$, 4H): $\text{PO}_3(\text{CHMe}_2)_2$
- 2,90 (doublet, $H = 7 \text{ Hz}$, 2H): $\text{Ph—CH}_2\text{—CH}$

- 2,55 — 2,40 (multiplet, 1H): $\text{Ph—CH}_2\text{—CH}$
- 2,0 (doublet dubletu dubletu, $J = 7, 16$ a 19 Hz , 2H): diastereotopický H^a :
 $\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)\text{—PO}_3\text{Pr}_2$
- 1,75 (jemně štěpený doublet dubletu dubletu): diastereotopický H^b : $\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)\text{—PO}_3\text{Pr}_2$
- 1,25 — 1,35 (několik překrytých dubletů, $J = 7 \text{ Hz}$, 24H): $\text{PO}_3(\text{CH}_2\text{—}/\text{CH}_2)_2$

Příklad 6

Tetrabutyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát vzorce



2,0-molární roztok dibutylfosfitu sodného v tetrahydrofuranu byl připraven způsobem popsaným pro diethylfosfit sodný.

Roztok 15 g (32 mmolů) ditosylátu 2-benzyl-1,3-propandiolu ve 40 ml dioxanu byl přidán ke 40 ml 2molárního roztoku dibutylfosfitu sodného v tetrahydrofuranu. Když byla reakční směs zahřívána na teplotu 80°C , vyloučila se voluminózní smazanina tosylátu sodného. Tato teplota byla udržována po dobu 15 hodin, potom byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl rozdělen mezi chloroform a vodu. Organická fáze byla odpařena a odpadek byl čistěn běžnou destilací.

Tetrabutyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát byl získán ve formě bezbarvého oleje s výtěžkem 10,0 g, tj. 60 %. Stejná sloučenina byla získána, když bylo 8,8 g (30 mmolů) 2-benzyl-1,3-dibrompropanu uvedeno do reakce s 50 ml toluenového roztoku obsahujícího dibutylfosfit sodný a reakční směs byla vařena po dobu 5 hodin. Tetrabutyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát byl získán v 55% výtěžku.

T. v. = 175 až 180°C (6,66 Pa).

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

- 3 040: aromatický C—H
- 2 960 + 2 940: alifatický C—H
- 1 600 + 1 500: aromatický C—C
- 1 240: P=O
- 1 070, 1 020 + 980: P—O—C

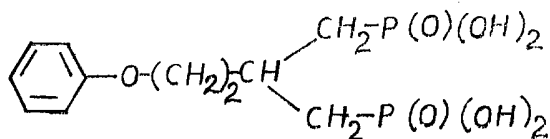
NMR (CDCl_3): δ =

- 7,3 — 7,15 (multiplet, 5H): aromatický H
- 4,06 — 3,94 (multiplet, 8H): $\text{P—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{CH}_3$
- 2,90 (doublet, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H): $\text{Ph—CH}_2\text{—CH}$
- 2,55 — 2,4 (multiplet, 1H): $\text{Ph—CH}_2\text{—CH}$

2,02 (dublet dubletu dubletu, $J = 7, 16$ a 19 Hz, 2H): diastereotopický H^a :
 $C(H^a)(H^b)-PO_3Bu_2$
 1,85 (zkroucený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b : $C(H^a)(H^b)-PO_3Bu_2$
 1,42 (multiplet, 8H): $P-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$
 1,36 (sextet, $J = 7$ Hz, 8H): $P-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$
 0,90 (triplet, $J = 7$ Hz, 12H): $P-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$.

Příklad 7

2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propylidendifosfonová kyselina vzorce



Množství 3,40 g (7,8 mmolu) tetraethyl-2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propylidendifosfonátu, připraveného přesně podle podmínek uvedených v příkladu 1 bylo rozpuštěno v 5 ml chloroformu a bylo přikapáváno 5,9 g trimethylbromsilanu (38,5 mmolu). Reakční směs chráněná trubicí s chloridem vápenatým byla míchána při teplotě místnosti po dobu 15 hodin; potom byla provedena hydrolýza přidáním 20 ml vody. Odpaření vodné fáze poskytlo 2,5 g (100% výtěžek) bezbarvého prášku 2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propylidendifosfonové kyseliny.

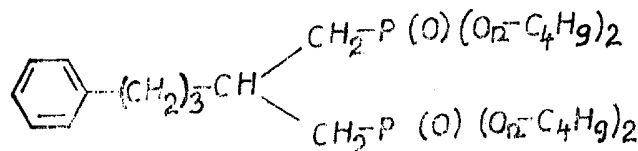
T. t. = 149 až 153 °C

IR (KBr): cm^{-1} :

2 900 + 2 350 široký: $P-O-H$
 1 600 + 1 500: aromatický $C-C$
 1 250 + 1 130: $P=O$
 1 000 + 950: $P-OH$.

Příklad 8

Tetrabutyl-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát vzorce



211 g diethylmalonátu (1,32 molu) bylo přidáno k roztoku 30,3 g (1,32 molu) sodíku v 1 500 ml bezvodého ethanolu. K výše uvedenému roztoku bylo potom přidáno 249

gramů (1,25 molu) 1-fenylpropylbromidu a získaná reakční směs byla udržována za míchání při teplotě 60 °C po dobu 15 hodin. Objem ethanolu byl snížen ve vakuu a odparek byl rozdělen mezi vodu a dichlormethan. Vysušená organická fáze byla odpařena za vzniku 282 g diethyl-3-fenylpropylmalonátu (80% výtěžek).

T. v. = 110 až 115 °C (6,66 Pa)

IR (film) = 1 750 a 1 730 cm^{-1} ($C=O$)
 1 300 — 1 150 ($C-O$).

Výše uvedená sloučenina (170 g, 0,61 molu) byla potom přikapávána k suspenzi 25,8 g (0,60 molu) $LiAlH_4$ v 650 ml etheru a reakční směs byla vařena po dobu 15 hodin. Nadbytek $LiAlH_4$ byl zrušen následným přidáním 50 ml ethylacetátu, 40 ml vody a konečně 50 ml 15% kyseliny sírové. Etherová fáze byla odpařena k suchu a překrystalována ze směsi ether : petrolether za vzniku 58 g (49 %) 2-(3-fenylpropyl)-1,3-propandiolu.

T. t. = 35 až 37 °C

IR (KBr) = 3 300 cm^{-1} (OH), 1 030 (CO).

Roztok 57,5 g (0,296 molu) výše uvedeného diolu v 50 ml suchého pyridinu byl přidán při teplotě 0 °C k roztoku 135 g (0,71 molu) tosylchloridu rozpuštěného ve 250 ml suchého pyridinu. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc a potom byla nalita do 500 ml ledové vody. Oddělená viskózní hmota byla překrystalována ze směsi aceton : petrolether za vzniku 96 gramů (65% ditosylátu 2-(3-fenylpropyl)-1,3-propandiolu.

T. t. = 54 až 56 °C

IR (KBr) = 1 360 a 1 170 cm^{-1} ($-SO_2-$).

Roztok dibutylfosfitu sodného byl připraven přidáním 60 g (0,31 molu) dibutylfosfitu k suspenzi 9,0 g (0,30 molu) 80% disperze hydridu sodného (v minerálním oleji) ve 100 ml tetrahydrofuranu. K tomuto činidlu byl potom přidán roztok 51 g (0,1 molu) ditosylátu 2-(3-fenylpropyl)-1,3-propandiolu ve 100 ml dioxanu. Po 15 hodinách při teplotě 80 °C byla reakční směs koncentrována ve vakuu a odparek byl rozdělen mezi dichlormethan a vodu. Vysušená organická fáze se odpařila a olejovitý odparek byl čištěn běžnou destilací za vzniku 39 g (70 %) tetrabutyl-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonátu.

T. v. = 185 až 190 °C (6,66 Pa)

Elementární analýza pro $C_{28}H_{52}O_6P_2$:

Vypočteno:

61,54 % C, 9,52 % H, 11,36 % P;

Nalezeno:

61,26 % C, 9,72 % H, 11,54 % P.

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

3 040: aromatický C—H
2 970: alifatický C—H
1 600 + 1 500: aromatický C—C
1 240: P=O
1 070 + 1 040: P—O—C

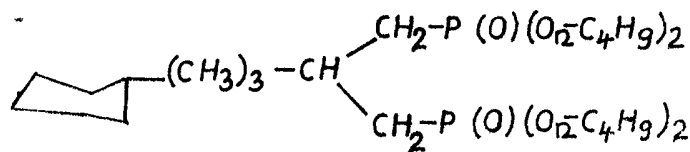
NMR (CDCl_3): δ =

7,3 — 7,15 (multiplet, 5H): aromatický H
4,05, — 3,95 (multiplet, 8H): P—O—CH₂—
—CH₂—CH₂—CH₃
2,60 (triplet, J = 7 Hz, 2H): Ph—CH₂—
—CH₂—CH₂—

2,34 — 2,17 (multiplet, 1H): Ph—(CH₂)₃—
—CH₂—
2,03 (dublet dubletu dubletu, J = 7, 16 a
19 Hz, 2H): diastereotopický H^a:
C(H^a)(H^b)—PO₃Bu₂
1,84 (zkroucený dublet dubletu dubletu,
2H): diastereotopický H^b: C(H^a)(H^b)—
—PO₃Bu₂
1,70 — 1,58 (multiplet, 12H): Ph—CH₂—
—(CH₂)₂ + P—O—CH₂—CH₂—CH₂CH₃
1,40 (sextet, J = 7 Hz, 8H): P—O—CH₂—
—CH₂—CH₂—CH₃
0,92 (triplet, J = 7 Hz, 12H): P—O—CH₂—
—CH₂—CH₂—CH₃.

Příklad 9

Tetrabutyl-2-(3-cyklohexylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát vzorce



70 g 3-cyklohexylpropylchloridu (0,44 molu) bylo uvedeno do reakce s roztokem 0,64 molu sodné soli diethylmalonátu ve 270 ml ethanolu při teplotě 60 °C po dobu 15 hodin. Bylo získáno 62 g (50 %) diethyl-3-cyklohexylpropylmalonátu.

T. v. = 117 až 125 °C (6,66 Pa)

IR (film) = 1 730 cm^{-1} (C=O), 1 300 až 1 100 (C—O).

Výše uvedená sloučenina (20 g, 70 mmolů) byla uvedena do reakce se suspenzí LiAlH_4 (3,5 g, 92 mmolů) v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu při teplotě varu po dobu 4 hodin. Reakční objem byl snížen a odparek byl naředěn přidáním 150 ml etheru. Nadbytečný LiAlH_4 byl odstraněn přidáním 6 ml vody a 100 ml 15% kyseliny sírové. Odpaření sušené fáze poskytlo 9 g (49 procent) 2-(3-cyklohexylpropyl)-1,3-propan-diolu.

T. t. = 47 až 48 °C

IR (KBr) = 3 250 cm^{-1} (OH), 1 030 (C—O).

8 g (40 mmolů) výše uvedeného diolu bylo uvedeno do reakce s 19,1 g (100 mmolů) tosylchloridu ve 40 ml pyridinu obvyklým způsobem za vzniku 18,8 g (92% výtěžek) ditosylátu 2-(3-cyklohexylpropyl)-1,3-propan-diolu.

T. t. = 68 až 70 °C

IR (KBr) = 1 350 a 1 170 cm^{-1} (—SO₂—).

Roztok 8 g (15,7 mmolů) výše uvedeného ditosylátu ve směsi 20 ml tetrahydrofuranu a 80 ml dioxanu byl uveden do reakce při teplotě 75 °C s roztokem 63 mmolů dibutylfosfitu sodného v 60 ml tetrahydrofuranu. Po zpracování a vakuové destilaci bylo získáno 6,0 g (69% výtěžek) tetrabutyl-2-(3-cyklohexylpropyl)-1,3-propylidendifosfonátu.

T. v. = 190 až 195 °C (6,66 Pa)

IR (KBr): cm^{-1} :

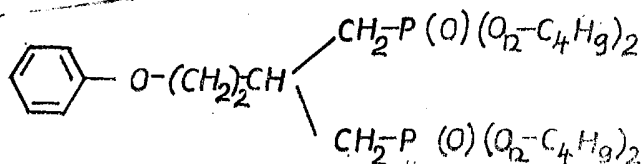
2 960: alifatický C—H
1 240: P=O
1 040 + 980: P—O—C

NMR (CDCl_3): δ =

4,1 — 3,96 (multiplet, 8H): P—O—CH₂—
—CH₂—CH₂—CH₃
2,33 — 2,14 (multiplet, 1H):
C₆H₁₁—(CH₂)₃—CH—
2,03 (dublet dubletu dubletu, J = 7, 16 a
19 Hz, 2H): diastereotopický H^a:
C(H^a)(H^b)—PO₃Bu₂
1,84 (zkroucený dublet dubletu dubletu,
2H): diastereotopický H^b: C(H^a)(H^b)—
—PO₃Bu₂
1,74 — 1,60 (multiplet, 12H): C₆H₁₁—CH₂—
—(CH₂)₂ + P—O—CH₂—CH₂—CH₂CH₃
1,6 — 1,52 (kvartet, 2H): C₆H₁₁—CH₂—
1,40 (sextet, J = 7 Hz, 8H): P—O—CH₂—
—CH₂—CH₂—CH₃
1,35 — 1,10 (široký multiplet, 11H): C₆H₁₁
0,92 (triplet, J = 7 Hz, 12H): P—O—CH₂—
—CH₂—CH₂—CH₃.

Příklad 10

Tetrabutyl-2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propyliden-
difosfonát vzorce



84 g (0,42 molu) 2-fenoxyethylbromidu bylo uvedeno do reakce s roztokem 0,42 molu sodné soli diethylmalonátu ve 400 ml ethanolu za vzniku 85 g (72 %) diethyl-2-fenoxyethylmalonátu.

T. v. = 130 až 140 °C (6,66 Pa)

IR (film): 1 730 cm⁻¹ (C=O), 1 300 až 1 150 (C—O).

70 g výše uvedeného sloučeniny bylo redukováno suspenzí 10,92 g (0,28 molu) LiAlH₄ ve 420 ml bezvodého etheru. Bylo získáno 44 g (62 %) 2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propandiolu.

T. t. = 71 až 72 °C

IR (KBr): 3 300 cm⁻¹ (OH), 1 030 (C—O).

30 g výše uvedeného diolu bylo uvedeno do reakce s 80 g (0,46 molu) tosylchloridu ve 180 ml bezvodého pyridinu za vzniku 62 gramů (82 %) ditosylátu 2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propandiolu.

T. t. = 69 až 70 °C

IR (KBr): 1 370 a 1 170 cm⁻¹ (SO₂).

K roztoku 190 mmolů dibutylfosfitu sodného ve 100 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 20 g (40 mmolů) výše uvedeného ditosylátu ve směsi 50 ml tetrahydrofuranu a 150 ml dioxanu a získaná směs byla zahřívána přes noc při teplotě 80 °C. Po zpracování a destilaci bylo získáno 12 g (55% výtěžek) tetrabutyl-2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propylidendifosfonátu.

K ekvivalentnímu výtěžku se dospělo byla-li fosfonační reakce provedena v prostředí dimethoxyethanu. Roztok 160 mmolů dibutylfosfitu sodného v 80 ml dimethoxyethanu byl připraven reakcí 35,2 g (180 mmolů) dibutylfosfitu se 4,8 g (160 mmolů) 80% hydridu sodného. Byl přidán roztok 39,6 g (39,6 mmolů) ditosylátu 2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propandiolu v 70 ml dimethoxyethanu a vzniklá reakční směs byla vařena přese noc. Po zpracování bylo získáno 17,4 gramu (60% výtěžek) tetrabutyl-2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propylidendifosfonátu.

T. v. = 215 až 219 °C (6,66 Pa)

IR (kapalinový film): cm⁻¹:

2 970: alifatický C—H
1 600: aromatický C—H
1 240: P=O
1 070 + 980: P—O—C

NMR (CDCl₃): δ =

7,3 — 7,24 a 6,95 — 6,85 (multiplet, 5H): aromatický H

4,09 — 3,95 (multiplet, 8H): P—O—CH₂—CH₂CH₃ + PhO—CH₂

2,62 — 2,44 (multiplet, 1H):

PhO—(CH₂)₂—CH—

2,20 — 2,06 (multiplet, 4H): diastereotopický H^a: C(H^a)(H^b),—PO₃Bu₂ + PhO—CH₂—CH₂

2,0 (zkroucený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b: C(H^a)(H^b),—PO₃Bu₂

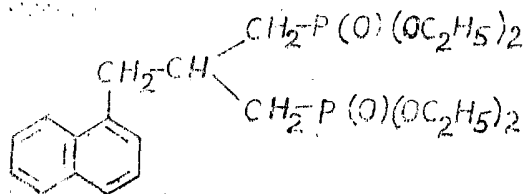
1,63 (kvintet, 8H): P—O—CH₂—CH₂—CH₂CH₃

1,40 (sextet, J = 7 Hz, 8H): P—O—CH₂—CH₂—CH₂—CH₃

0,92 (triplet, J = 7 Hz, 12H): P—O—CH₂—CH₂—CH₂—CH₃.

Příklad 11

Tetraethyl-2-(1-naftylmethyl)-1,3-propyliden-
difosfonát vzorce



91 g (0,57 molu) diethylmalonátu bylo přidáno k roztoku ethylátu sodného připravenému rozpuštěním 13,1 g (0,57 molu) kovového sodíku ve 480 ml bezvodého ethanolu. Získaná směs byla míchána při teplotě 50 °C po dobu jedné hodiny, potom byl přikapán roztok 100 g (0,57 molu) 1-chlor-methylnaftalenu v 50 ml ethanolu. Záhy se vyloučila bezbarvá sraženina. Reakční směs

byla zahřívána na teplotu 60 °C přes noc. Ethanolová směs byla zkoncentrována ve vakuu a odparek byl rozdělen mezi ether a vodu. Vysušený etherový roztok byl odpařen a byl získán viskózní olej, který pomalu krystaloval. Překrystalováním z etheru bylo získáno 120 g (0,4 molu) diethyl-(1-naftyl)methylmalonátu (70% výtěžek).

T. t. = 27 až 28 °C

IR (KBr): 1750 a 1730 cm^{-1} : C=O, 1280 až 1150 (C—O).

K suspenzi 19,8 g (0,52 molu) hydridu lithnohlinitého v 500 ml bezvodého etheru byl přidán roztok 120 g (0,4 molu) diethyl-(1-naftyl)methylmalonátu v 80 ml etheru a získaná směs byla vařena po dobu 12 hodin. Nadbytečný LiAlH_4 byl odstraněn následným přidáním 70 ml vody a 110 ml 15% kyseliny sírové. Oddělená etherová fáze byla promyta nasyceným roztokem hydrogenu uhličitánu sodného a sušena síranem hořečnatým. Po odpaření etheru byl pevný odparek překrystalován ze směsi 95:5 ether : petrolether za vzniku 35 g (0,16 molu) bezbarvých krystalů 2-(1-naftylmethyl)-1,3-propandiolu (40% výtěžek).

T. t. = 78 až 81 °C

IR (KBr): cm^{-1} :

3 250 (OH)
1 040 (C—O)
790 (naftyl-C—H).

Roztok 30 g (0,14 molu) 2-(1-naftylmethyl)-1,3-propandiolu v 50 ml pyridinu bylo přidán při teplotě 0 °C k roztoku 78 g (0,41 molu) tosylchloridu rozpuštěného ve 110 ml pyridinu. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 15 hodin a potom nalita do 500 ml ledové vody. Vyloučila se viskózní polopevná hmota: byla pojata do 50 ml ochlazeného etheru za vzniku bezbarvé látky. Po překrystalování ze směsi acetone : petrolether bylo získáno 46 g (62% výtěžek) ditosylátu 2-(1-naftylmethyl)-1,3-propandiolu.

T. t. = 90 až 91 °C

IR (KBr): cm^{-1} :

1 380 a 1 180 (SO_2)
830 a 770 (naftyl-C—H).

Roztok 10 g (19 mmolů) výše popsaného ditosylátu ve 20 ml dioxanu byl přidán k roztoku obsahujícímu 65 mmolů diethylfosfitu sodného ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla zahřívána po dobu tří hodin na teplotu 100 °C, potom byla odpařením odstraněna směs rozpouštědel a odpa-

rek byl rozdělen mezi chloroform a vodu. Odpaření suché organické fáze zanechalo viskózní olej, který byl čištěn destilací. Tetraethyl-2-(1-naftylmethyl)-1,3-propylidendifosfonát (5,2 g /11,4 mmolů/) byl získán ve formě světle žlutého oleje s výtěžkem 60 %.

T. v. = 195 až 200 °C (6,66 Pa)

Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{P}_2$

Vypočteno:

57,89 % C, 7,46 % H, 13,60 % P;

Nalezeno:

57,92 % C, 7,72 % H, 13,40 % P.

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

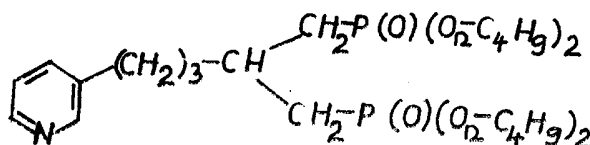
3 060: aromatický C—H
2 990: alifatický C—H
1 240: P=O
1 060 + 1 040: P—O—C
800: naftyl C—H

NMR (CDCl_3): δ =

8,28, 7,83 a 7,73 (tři dublety, J = 8 Hz, 3H): aromatické protony substituovaného fenylového kruhu
7,55 — 7,26 (multiplet, 4H): aromatické protony napojeného benzenového kruhu
4,10 — 3,90 (multiplet, 8H): P—O—CH₂—CH₃
3,35 (dublet, J = 7 Hz, 2H): C_{10}H_7 —CH₂—CH
2,75 — 2,58 (multiplet, 1H): C_{10}H_7 —CH₂—CH
2,14 (dublet dubletu dubletu, J = 7, 16 a 19 Hz, 2H): diastereotopický H^a: —C(H^a)(H^b)—PO₂Et₂
1,87 (zkroucený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b: —C(H^a)(H^b)—PO₂Et₂
1,24 a 1,18 (dva triplety, J = 7 Hz, 12H): P—O—CH₂—CH₃.

Příklad 12

Tetraethyl-2-[3-(3-pyridylpropyl)]-1,3-propylidendifosfonát vzorce



3-(3-pyridyl)propylchloridhydrochlorid byl připraven v kvantitativním výtěžku reakcí 3-(3-pyridyl)propanolu s fosforoxychloridem v ethylacetátu při teplotě varu.

Volná báze byla získána rozpuštěním hydrochloridu v 10% roztoku hydroxidu sodného a extrakcí organickým rozpouštědlem (toluenem nebo etherem).

156 g (0,98 molu) diethylmalonátu bylo uvedeno do reakce s roztokem 66,5 g (0,98 molu) ethylátu sodného v 400 ml ethanolu. Potom bylo přidáno množství 100 g (0,65 molu) 3-(3-pyridyl)propylchloridu a reakční směs byla udržována přes noc při teplotě 60 °C. Ethanol byl odpařen a odparek byl rozdělen mezi chloroform a vodu. Destilace poskytla 90 g (50% výtěžek) diethyl-3-(3-pyridyl)propylmalonátu ve formě světle žlutého oleje.

T. v. = 135 až 140 °C (6,66 Pa)

IR (film): cm^{-1} :

1 720 (C=)
1 300 — 1 150 (C—O).

20 g (72 mmolů) výše uvedeného malonátu bylo přikapáno k suspenzi 3,9 g 103 mmolů/LiAlH₄ v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu a reakční směs byla vařena po dobu 4 hodin. Nadbytečný LiAlH₄ byl odstraněn přidáním 8 ml vody a vysrážené hydroxidy byly odfiltrovány. Odpaření tetrahydrofuranu poskytlo 11,5 g oranžového oleje, který byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel, 8:2 chloroform : methanol). Bylo získáno množství 7,7 g (55% výtěžek) 2-[3-(3-pyridyl)propyl]-1,3-propanediolu.

T. t. = 45 až 48 °C

IR (KBr): cm^{-1} :

3 300 (OH)
1 020 (C—O).

Množství 18,4 g (96,6 mmolu) tosylchloridu rozpuštěného ve 30 ml suchého pyridinu bylo přidáno k roztoku 6,3 g (32,3 mmolu) výše uvedeného diolu ve 20 ml pyridinu, načež byla reakční směs míchána při teplotě 0 °C přes noc. Krystaly pyridinhydrochloridu byly odfiltrovány, potom byl pyridinový roztok vlit do 500 ml ledové vody. Oddělená pevná hmota byla překrystalována ze směsi aceton/ether za vzniku 9,8 gramu (60 %) ditosylátu 2-[3-(3-pyridyl)propyl]propan-1,3-diolu.

T. t. = 85 až 86 °C

IR (KBr): cm^{-1} :

1 360 a 1 170 (—SO₂—).

K roztoku obsahujícímu 28,8 mmolu dibutylfosfitu sodného ve 20 ml tetrahydrofuranu byl přidán roztok výše uvedeného ditosylátu (2,4 g, 6,8 mmolu) ve směsi 10 ml

tetrahydrofuranu a 30 ml dioxanu. Reakční směs byla zahřáta na teplotu 90 °C, načež se vyloučil tosylát sodný. Po 15 hodinách při teplotě 90 °C byla reakční směs rozdělena mezi vodu a chloroform. Po odpaření suché organické fáze následovalo zahřátí oleje na teplotu 150 °C ve vakuu (6,66 Pa) pro odstranění těkavých podílů. Odparek byl čištěn chromatografií na sloupci silikagelu za použití 9 l směsi chloroform : methanol jako elučního činidla. Množství 2,8 g (75% výtěžek) tetrabutyl-2-[3-(3-pyridyl)-propyl]-1,3-propylidendifosfonátu bylo získáno ve formě světle žlutého oleje.

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

2 970: alifatický C—H
1 240: P=O
1 020 + 980: P—O—C

NMR (CDCl₃): δ =

8,46, 7,6 a 7,3 (multiplety, 4H): heteroaromatický H
4,05 — 3,95 (multiplet, 8H):
P—O—CH₂—CH₂—CH₂—CH₃
2,65 (triplet, J = 7 Hz, 2H):
C₅H₄N—CH₂—CH₂—CH₂
2,35 — 2,0 (multiplet, 1H):
C₅H₄N—(CH₂)₃—CH—
2,03 (dublet dubletu dubletu, J = 7, 16 a 19 Hz, 2H): diastereotopický H^a:
C(H^a)(H^b)—PO₃Bu₂
1,84 (zkroucený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b:
C(H^a)(H^b)—PO₃Bu₂
1,72 — 1,60 (multiplet, 12H):
C₅H₄N—CH₂—(CH₂)₂ + P—O—CH₂—CH₂—CH₂CH₃
1,40 (sextet, J = 7 Hz, 8H):
P—O—CH₂—CH₂—CH₂—CH₃
0,95 (triplet, J = 7 Hz, 12H):
P—O—CH₂—CH₂—CH₂—CH₃.

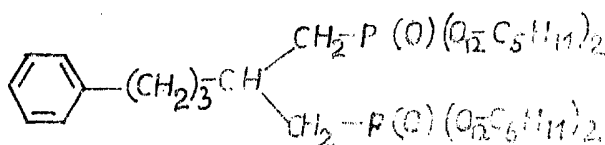
Do roztoku výše uvedené sloučeniny v etheru byl uváděn plynný chlorovodík.

IR =

2 970 cm^{-1} : alifatický C—H
2 500 — 2 200: NH amoniová sůl
1 240: P=O
1 020 + 980: P—O—C.

Příklad 13

Tetrapentyl-2-[3-fenylpropyl]-1,3-propylidendifosfonát vzorce



Roztok dipentylfosfitu sodného byl připraven přidáním 80 g (0,36 molu) di-n-pentylfosfitu k suspenzi 8,6 g (0,29 molu) 80% hydridu sodného ve 150 ml tetrahydrofuranu s následujícím zahřátím směsi na 60 °C až do celkové spotřeby hydridu sodného. K tomuto roztoku bylo přidáno 40 g (0,08 molu) ditosylátu 2-(3-fenylpropyl)-1,3-propanediolu rozpustěného ve 150 ml dioxanu a vzniklá směs byla zahřáta na teplotu 80 °C přese noc. Po zpracování destilace poskytla 38 g (79 %) tetrapentyl-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát.

T. v. = 210 až 215 °C (6,66 Pa)

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

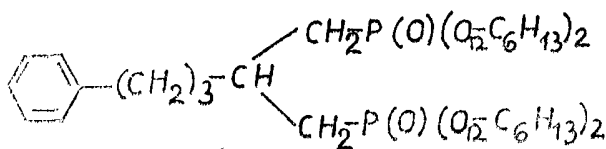
3 050: aromatický C—H
2 960: alifatický C—H
1 240: P=O
1 050 + 1 000: P—O—C

NMR (CDCl_3): δ =

7,3 — 7,15 (multiplet): aromatický H
4,05 — 3,95 (multiplet, 8H):
 $\text{P}_1\text{—O—CH}_2\text{—C}_4\text{H}_9$
2,60 (triplet, $J = 7$ Hz, 2H):
 $\text{Ph—CH}_2\text{—(CH}_2)_2$
2,35 — 2,18 (multiplet, 1H):
 $\text{Ph(CH}_2)_3\text{—CH}$
2,05 (dublet dubletu dubletu, $J = 7, 16$ a 19 Hz, 2H): diastereotopický H^a :
 $\text{C(H}^a\text{)(H}^b\text{)—PO}^a\text{(C}_5\text{H}_{11})_2$
1,85 (zkroucený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b :
 $\text{C(H}^a\text{)(H}^b\text{)—PO}^a\text{(C}_5\text{H}_{11})_2$
1,65 (multiplet, 12H): $\text{Ph—CH}_2\text{(CH}_2)_2 +$
 $+ \text{P—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C}_3\text{H}_7$
1,35 (multiplet, 16H): $\text{P—O—(CH}_2)_4\text{—}$
 $\text{—(CH}_2)_2\text{—CH}_3$
0,92 (zkroucený triplet, $J = 7$ Hz, 12H):
 $\text{P—O—(CH}_2)_4\text{—CH}_3$.

Příklad 14

Tetrahexyl-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát vzorce



Titulní sloučenina byla připravena reakcí roztoku 20 g (0,04 molu) ditosylátu 2-(3-fenylpropyl)-1,3-propanediolu rozpustěného v 80 ml dioxanu s roztokem dihexylfosfitu sodného získaného reakcí 4,2 g (0,14 molu) 80% hydridu sodného se 40 g (0,16 molu) dihexylfosfitu v 80 ml tetrahydrofuranu. Destilace poskytla 11 g (42 %) tetrahexyl-

-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonátu.

T. v. = 225 až 230 °C (6,66 Pa)

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

3 040: aromatický C—H
2 960: alifatický C—H
1 240: P=O
1 050 — 990: P—O—C.

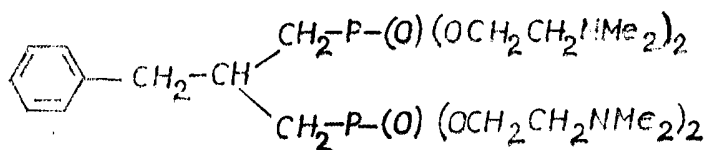
NMR (CDCl_3): δ =

7,3, — 7,15 (multiplet): aromatický H

4,05 — 3,95 (multiplet, 8H): $\text{r—O—CH}_2\text{—}$
 $\text{—C}_5\text{H}_{11}$
2,63 (triplet, $J = 7$ Hz, 2H): $\text{Ph—CH}_2\text{—}$
 $\text{—(CH}_2)_2$
2,35 — 2,20 (multiplet, 1H): $\text{Ph—(CH}_2)_3\text{—}$
 —CH
2,04 (dublet dubletu dubletu, $J = 7, 16$ a 19 Hz, 2H): diastereotopický H^a :
 $\text{C(H}^a\text{)(H}^b\text{)—PO}_3\text{(C}_6\text{H}_{13})_2$
1,85 (zkroucený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b :
 $\text{C(H}^a\text{)(H}^b\text{)—PO}_3\text{(C}_6\text{H}_{13})_2$
1,65 (multiplet, 12H): $\text{Ph—CH}_2\text{—(CH}_2)_2 +$
 $+ \text{P—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C}_4\text{H}_9$
1,42 — 1,26 (široký multiplet, 24H):
 $\text{P—O—(CH}_2)_2\text{—(CH}_2)_3\text{—CH}_3$
0,90 (zkroucený triplet, $J = 7$ Hz, 12H):
 $\text{P—O—(CH}_2)_3\text{—CH}_3$.

Příklad 15

Tetrakis-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát vzorce



58 g (379 mmolu) bromtrimethylsilanu bylo přikapáno k 25,7 g (63 mmolů) tetraethyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonátu za bezvodých podmínek a získaná směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Nadbytečné činidlo bylo odstraněno, a destilací bylo připraveno 23,3 g (63 %) tetrakis-(trimethylsilyl)-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonátu.

T. v. = -168 až 175 °C (6,66 Pa)

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

3 080 + 3 040: aromatický C—H
2 970: alifatický C—H
1 260: P—O + CH₃—Si
1 040: P—O—Si
850 + 740: CH₃—Si.

Roztok 20 g (34 mmolu) výše uvedené sloučeniny v 50 ml tetrachlormethanu byl přidán za bezvodých podmínek k suspenzi 28,7 g (137 mmolů) chloridu fosforečného v 150 ml tetrachlormethanu. Kalná reakční směs byla zahřívána po dobu 15 hodin při teplotě 60 °C, čímž se získal čirý roztok. Těkavé materiály (chlortrimethylsilan a fosforoxychlorid) byly oddestilovány a odparek byl přečištěn destilací. Bylo získáno množství 10,8 g 2-benzyl-1,3-propylidendifosfonyltetrachloridu.

T. v. = 175 °C (6,66 Pa)

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

3 040: aromatický C—H
2 960: alifatický C—H
1 270: P=O
560: P—Cl.

Roztok 20,8 g (234 mmolů) 2-(N,N-dimethylamino)ethanolu ve 40 ml chloroformu byl přikapán k roztoku 10,7 g (25 mmolů) výše uvedené sloučeniny v 70 ml chloroformu při teplotě 0 °C. Vyloučila se bezbarvá sraženina. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Směs byla naředěna 40 ml chloroformu a extra-

hována 60 ml vody. Organická fáze byla byla extrahována 60 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysušena a rozpouštědlo odpařeno. Odparek byl zahřát na teplotu 70 °C ve vakuu 6,66 Pa, aby se odstranil nadbytečný dimethylaminoethanol.

Další čištění bylo prováděno rozpuštěním surového produktu ve 250 ml dichlormethanu a extrakcí do dvou dílů studené 15% kyseliny chlorovodíkové. Kyselá vodná fáze byla neutralizována na hodnotu pH 10 pomocí 5% roztoku hydroxidu sodného a znovu extrahována třemi díly 40 ml dichlormethanu. Po odpaření vysušeného rozpouštědla bylo získáno 5,0 g (30 %) tetrakis-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonátu, ve formě viskózního oleje.

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

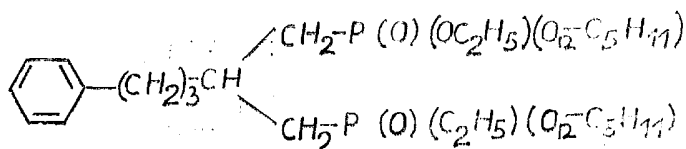
2 970: alifatický C—H
2 820 + 2 770: N-methyl
1 460: CH₂—
1 240: P=O
1 030 + 950: P—O—C
790: aromatický C—H

NMR (CDCl₃): δ =

7,34 — 7,20 (multiplet, 5H): aromatický H
4,20 — 4,04 (multiplet, 8H): P—O—CH₂—
—CH₂—NMe₂
2,90 (dublet, J = 7 Hz, 2H): Ph—CH₂—CH
2,56 (triplet, J = 7 Hz, 8H): P—O—CH₂—
—CH₂—NMe₂
2,50 (parciálně překrytý multiplet, 1H):
Ph—CH₂—CH
2,25 (singlet, 24H): —NMe₂
2,10 (dublet dubletu dubletu, J = 7, 16 a
19 Hz, 2H): diastereotopický H^a:
C(H^a)(H^b)—PO₃
1,84 (zkroucený dublet dubletu dubletu,
2H): diastereotopický H^b:
C(H^a)(H^b)—PO₃.

Příklad 16

Bis(ethylpentyl)-2-(3-fenyl)-1,3-propyliden-
difosfonát vzorce



44,1 g (0,5 molu) pentanolu bylo přidáváno pomalu ke 103,0 g (0,75 molu) PCl₃ ochlazeného na teplotu -10 °C. Vznikající plynný chlorovodík byl vytlačován z reakční směsi proudem dusíku a roztok byl po

dobu další hodiny míchán při teplotě místnosti. Vakuovou vodní vývěvou byl potom z reakční směsi odstraněn zbylý plyn a při teplotě 66 až 70 °C (1 995 Pa) bylo destilací získáno 50 g (53 %) pentyldichlorfosfitu.

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

2 930: alifatický C—H
1 000: P—O—C.

39,0 g (0,21 molu) pentyldichlorfosfitu v 10 ml bezvodého etheru bylo přikapáváno k roztoku 19,0 g (0,41 molu) ethanolu v 90 ml etheru udržovaného v ledové lázni na teplotě $+5^\circ\text{C}$. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Etherové rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek předestilován ve vakuu. Bylo získáno 10,0 g (27 procent) ethylpentylfosfitu.

T. v. = 85 až 100°C (1 995 Pa)

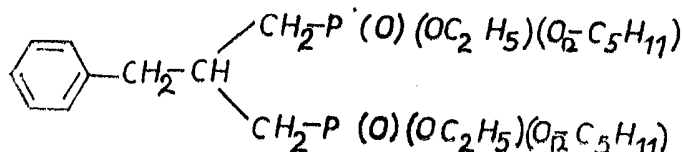
IR (kapalinový film): cm^{-1} :

2 930: alifatický C—H
1 250: P=O
970: P—O—C

MS: m/e =

179 ($M^+ - 1$)
83 (základní pík).

K roztoku ethyl-pentylfosfitu sodného připraveného z 5,76 g (32 mmolů) ethyl-pentylfosfitu a 0,90 g (30 mmolů) 80% disperze hydridu sodného v minerálním oleji ve 40 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu byl přidán roztok 4,0 g (8 mmolů) ditosylátu 2-(3-fenylpropyl)-1,3-propandiolu ve 40 ml bezvodého dioxanu. Po 15 hodinách varu byla reakční směs odpařena ve vakuu a odparek byl rozdělen mezi chloroform a vodu. Vysušená organická fáze byla opět odpařena a odparek byl frakcionován běžnou destilací za vzniku 0,5 g (12 %) bis(ethyl-pentyl)-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonátu.



Roztok 25,0 g (0,132 molu) pentyldichlorfosfitu v 50 ml hexanu byl přikapáván do míchaného roztoku 12,2 g (0,265 molu) ethanolu a 20,9 g (0,265 molu) pyridinu ve 100 ml hexanu. Reakční směs byla během přidávání udržována na teplotě pod 10°C v ledové lázni. V míchání při teplotě místnosti bylo pokračováno po další tři hodiny. Vzniklý voluminózní pyridinhydrochlorid byl odfiltrován, promyt hexanem a filtrát byl zahuštěn do sucha. Odparek byl frakcionován pomocí krátké Vigreux kolonky a bylo získáno 8,0 g (29 %) diethylpentylfosfitu.

T. v. = 195 až 200°C (6,66 Pa)

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

3 040: aromatický C—H
2 930: alifatický C—H
1 240: P=O
1 020: P—O—C.

NMR (CDCl_3): δ =

7,3 — 7,15 (multiplet, 5H): aromatický H
4,15 — 4,05 (multiplet, 4H): P—O—CH₂—CH₃
4,05, — 3,95 (multiplet, 4H): P—O—CH₂—(CH₂)₃—CH₃
2,60 (triplet, 2H): Ph—CH₂—CH₂—CH₂
2,35 — 2,20 (multiplet, 1H): Ph—(CH₂)₃—CH
2,03 (dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^a:
C(H^a)(H^b)—O(O)(OC₂H₅)(OC₅H₁₁)
1,85 (zkroucený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b:
C(H^a)(H^b)—O(O)(OC₂H₅)(OC₅H₁₁)
1,65 (multiplet, 8H): PhCH₂—(CH₂)₂—CH + P—OCH₂CH₂(CH₂)₂CH₃
1,35 (multiplet, 8H): P—O—CH₂CH₂—(CH₂)₂—CH₃
1,16 (triplet, 6H): P—O—CH₂—CH₃
0,92 (triplet, 6H): P—O—(CH₂)₄—CH₃.

MS: m/e =

518 (M^+)
179 [—P(O)(OC₂H₅)(OC₅H₁₁)].

Příklad 17

Bis(ethyl-pentyl)-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát vzorce

T. v. = 85 až 93°C (1 995 Pa)

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

2 940: alifatický C—H
1 030: P—O—C.

Příprava 2-benzyl-1,3-dibrompropanu je popsána v příkladě 1.

Směs 1,0 g (3,4 mmolu) 2-benzyl-1,3-dibrompropanu a 3,6 g (17 mmolů) diethylpentylfosfitu byla vařena pod dusíkem při teplotě 180°C po dobu 4 hodin. Výsledná

reakční směs byla frakcionována destilací a bylo izolováno 0,4 g (24 %) bis(ethyl-,pentyl)-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonátu.

T. v. = 186 až 190 °C (6,66 Pa)

IR (kapalinový film): cm^{-1} :

2 960: alifatický C—H

1 250: P=O

1 050: P—O—C

NMR (CDCl_3) =

7,32 — 7,18 (multiplet, 5H): aromatický H

4,15 — 4,00 (multiplet, 5H): P—O—CH₂—CH₃

4,00 — 3,90 (multiplet, 4H): P—O—CH₂—(CH₂)₃—CH₃

2,90 (dublet, 2H): Ph—CH₂—CH

2,50 (multiplet, 1H): Ph—CH₂—CH

2,03 (dublet, dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^a:

C(H^a)(H^b)—P—(O)(OC₂H₅)(OC₅H₁₁)

1,85 (zkroucený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b:

C(H^a)(H^b)—P—(O)(OC₂H₅)(OC₅H₁₁)

1,85 (multiplet, 4H):

P—O—CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃

1,35 (multiplet, 8H):

P—O—CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃

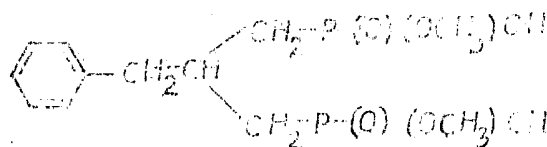
1,30 (triplet, 6H): P—O—CH₂—CH₃

0,90 (triplet, 6H): P—O—(CH₂)₄—CH₃.

MS: m/e = 490 (M⁺).

Příklad 18

Bis(methyl,vodík)-2-benzyl-1,3-propyliden-difosfonát vzorce



Směs 1 g (2,86 mmolu) tetramethylbenzyl-1,3-propylidendifosfonátu a 6 ml 20% NaOH (15 mmolů) byla vařena po dobu 2 hodin. Po ochlazení byla směs okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a odpařena do sucha. Odparek byl rozpuštěn v minimálním množství absolutního ethanolu, zfiltrován a roztok byl odpařen za vzniku 720 mg bis-(methyl,vodík)-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonátu; výtěžek 78 %.

IR:

2 900 + 2 300 cm^{-1} (široký): PO—H

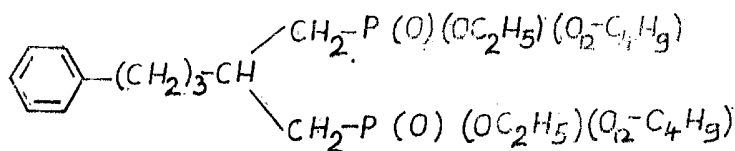
1 600: PO—H

1 240: P=O

1 030: P—O—C + P—OH.

Příklad 19

Bis-(butyl,ethyl)-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát vzorce



10 g (18 mmolů) tetrabutyl-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonátu rozpuštěného ve 120 ml 7% roztoku hydroxidu sodného v n-butanolu bylo zahříváno na teplotu 60 °C po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek rozdělen mezi vodu a dichlormethan. Organická fáze byla odpařena a odparek rozpuštěn v 15 ml 20% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Kyselý vodný roztok byl odpařen, přidáno 20 ml ethanolu a směs byla zfiltrována za účelem odstranění chloridu sodného. Po odpaření rozpouštědla bylo získáno 6,0 g (17 %) meziprojektu.

IR =

2 900 + 2 300 (široký): PO—H

1 600: PO—H

1 240: P=O

1 030: P—O—C + P—OH.

5 g (11,5 mmolu) bylo rozpuštěno v 10 mililitrech dichlormethanu a byl přidán pětinašobný přebytek diazoethanu v etheru. Po 1 hodině při teplotě místnosti bylo rozpouštědlo odpařeno a získáno 5,6 g (100% výtěžek) čistého bis(butyl,ethyl)-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonátu.

T. v. = 195 až 200 °C (6,66 Pa)

IR (film) =

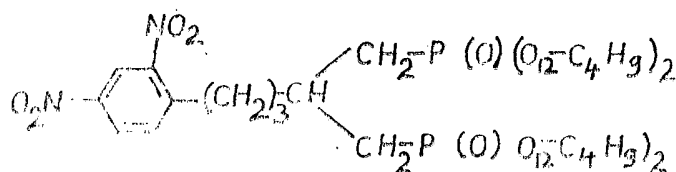
2 960 cm^{-1} : alifatický C—H

1 250: P=O

1 050 — 980: P—O—C.

Příklad 20

Tetrabutyl-2-[3-(2,4-dinitrofenyl)propyl]-
-1,3-propylidendifosfonát vzorce



Ke směsi 2 ml koncentrované kyseliny sírové a 2 ml kyseliny dusičné ochlazené na teplotu 0 °C bylo přidáno 2,5 g (4,6 mmolu) 2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonátu a směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Byla přidána voda a směs byla extrahována do benzenu. Plynová chromatografická analýza benzenové fáze ukázala, že výchozí látka zreagovala za vzniku směsi těchto složek. Preparativní GLC chromatografie (3% Silarový sloupec, teplotní program 120 až 280 °C) poskytla 1,0 g (34% výtěžek) hlavní sloučeniny identifikované kombinovanou spektroskopii jako tetrabutyl-2-[3-(2,4-dinitrofenyl)propyl]-1,3-propylidendifosfonát.

MS: $m/e = 636 (M^+)$.

IR (film): 1350 + 1550 cm^{-1} : $-\text{NO}_2$.

NMR (CDCl_3):

8,75, 8,36 a 7,64: (3H): aromatické protony

4,06 — 3,95: (multiplet, 8H):

$\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

3,0 (triplet, 2H): $\text{Ph}-\text{CH}_2-$

2,35 — 2,2 (multiplet, 1H):

$\text{CH}-(\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{Bu}_2)_2$

2,05 (dublet dubletu dubletu, 2H):

$\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)-\text{PO}_3\text{Bu}_2$

1,85 (dublet dubletu dubletu, 2H):

$\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)\text{PO}_3\text{Bu}_2$

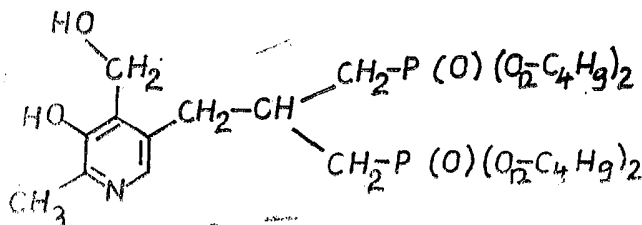
1,8 — 1,6 (multiplet, 12H): $(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-$
 $-(\text{CH}_2\text{PO}_3)_2 + \text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

1,35 (sextet, 7 Hz, 8H): $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 CH_3

0,95 (triplet, 7 Hz, 12H): $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

Příklad 21

Tetrabutyl-2-[5-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methylpyridylmethyl)-1,3-propylidendifosfonát vzorce



Směs 50 g (0,243 molu) hydrochloridu pyridoxinu ve 400 ml bezvodého acetonu a 55 ml koncentrované kyseliny sírové byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Kyselý roztok byl zneutralizován na hodnotu pH 7 hydroxidem sodným a odpařen do sucha. Odparek byl vyjmut chloroformem, vysušen a zfiltrován za vzniku 51,0 g (100% výtěžek) isopropylidenpyridoxinu.

T. t.: 90 až 92 °C

IR (KBr): 1380 cm^{-1} (dublet: $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

Roztok 77,4 g (0,65 molu) v 50 ml benzenu byl přidán k teplému roztoku 68 g (0,325 molu v 500 ml benzenu) výše uvedené sloučeniny a směs byla vařena po dobu 15 minut. Sraženina byla odfiltrována a překrytalována ze směsi ethanol/ether.

Získaný roztok pevné látky byl zfiltrován a zalkalizován 15% NaOH, vyextrahován do chloroformu a vysušen uhlíčitánem draselným. Odpaření rozpouštědla poskytlo 30 g (41% výtěžek) 3,4-isopropyliden-5-(chloromethyl)-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-2-methylpyridinu. GLC analýza prokázala, že sloučenina je čistá.

Roztok 30 g (0,132 molu) výše uvedeného chloridu ve 100 ml absolutního ethanolu byl uveden do reakce s roztokem sodné soli diethylmalonátu (0,132 molu ve 120 ml ethanolu) na dobu 15 hodin. Po odstranění diethylmalonátu bylo získáno 34,3 g (74% výtěžek) surového diethyl-5-(3,4-isopropyliden-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl)-pyridylmalonátu.

IR (film): 1740 cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$, 1200: $\text{C}-\text{O}$.

34,3 g (98 mmolů) substituovaného malonátu ve 100 ml absolutního etheru bylo redukováno pomocí suspenze 4,8 g (0,127 molu) LiAlH_4 ve 250 ml etheru. Po zpracování poskytla trituration surové reakční směsi se studeným etherem 9,5 g (36% výtěžek) 2-[5-(3,4-isopropyliden-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl)pyridylmethyl]-1,3-propandiolu.

T. t.: 127 až 128 °C

IR (KBr):

3 380 cm^{-1} : OH

1 388 (dublet): $(\text{CH}_3)_2\text{C}$.

Tosylace 8,15 g (31 mmolů) výše uvedeného diolu ve 49 ml pyridinu roztokem 12 g (63 mmolů) tosylchloridu v 50 ml pyridinu poskytla odpovídající tosylát ve formě hnědého oleje, který byl čištěn sloupcovou chromatografií (8,2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ na SiO_2). Bylo získáno 3,4 g (19% výtěžek).

IR (film): 1 350 a 1 170 cm^{-1} : SO_2 .

Roztok 2,7 g (4,7 mmolů) tohoto tosylátu ve 40 ml dioxanu byl uveden do reakce s roztokem dibutylfosfitu sodného (18,8 mmolů) ve 40 ml tetrahydrofuranu obvyklým způsobem. Po odstranění těkavých podílů destilací byl odparek čištěn sloupcovou chromatografií (95/5 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ na SiO_2). Tetrabutyl-2-[5-(3,4-isopropyliden-3-hydroxy-3-hydroxymethyl-2-methyl-2-methyl)pyridylmethyl]-1,3-propylidendifosfonát byl získán ve formě žlutého oleje (1,5 g, 52% výtěžek).

IR (film):

2 980 cm^{-1} : alifatický C—H

1 380 (dublet): $(\text{CH}_3)_2\text{C}$

1 240: P=O

1 060 — 970: P—O—C.

MS: $m/e = 619 (\text{M}^+)$

NMR (CDCl_3): $\delta =$

7,82 (singlet, 1H): pyridyl H

4,87 (singlet, 3H): $-\text{CH}_2-\text{O}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$

4,0 (multiplet, 8H): P—O— $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

2,76 (dublet, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H): $-\text{CH}_2-\text{CH}-$
 $-(\text{CH}_2\text{PO}_3\text{Bu}_2)_2$

2,40 (singlet, 3H): 2- CH_3 -pyridin

2,45 — 2,30 (multiplet, 1H): $-\text{CH}-$
 $(\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{Bu}_2)_2$

2,10 (dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^a : $\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)-\text{PO}_3\text{Bu}_2$

1,84 (dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b : $\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)-\text{PO}_3\text{Bu}_2$

1,70 — 1,60 (multiplet, 8H):

P—O— $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

1,55 (singlet, 6H): isopropyliden H

1,44 — 1,34 (multiplet, 8H):

P—O— $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

0,95 (triplet, $J = 7 \text{ Hz}$, 12H): P—O— CH_2-
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

Odstranění chránicí skupiny z isopropylidenového derivátu bylo provedeno zahřátím 0,72 g (1,16 mmolů) výše uvedené sloučeniny na teplotu 55 °C ve 13 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs byla zneutralizována (na hodnotu pH 7 až 8) nasyceným roztokem uhličitanu sodného a extrahována teplým benzenem. Čištění sloupcovou chromatografií (9:1 $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ na SiO_2) poskytlo 0,2 g (30% výtěžek) tetrabutyl-2-[5-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl)pyridylmethyl]-1,3-propylidendifosfonátu.

T. t.: 43 až 44 °C

Elementární analýza pro: $\text{C}_{27}\text{H}_{51}\text{NO}_8\text{P}_2$

Vypočteno:

55,95 % C, 8,87 % H, 10,68 % P;

Nalezeno:

55,87 % C, 8,76 % H, 10,46 % P.

IR (film): cm^{-1} :

3 200: OH

2 980: C—H

1 230: P=O

1 040 — 970: P—O—C.

NMR (CDCl_3) =

7,75 (singlet, 1H): pyridyl H

asi 5,85 (široký signál, výměna s D_2O)
hydroxylový H

4,0 — 3,86 (multiplet, 8H): P—O— CH_2-
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

2,8 (dublet, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H):

$-\text{CH}_2-\text{CH}-$
 $(\text{CH}_2\text{PO}_3\text{Bu}_2)_2$

2,45 (singlet, 3H): 2- CH_3 -pyridin

2,50 — 2,35 (multiplet, 1H):

$-\text{CH}-$
 $(\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{Bu}_2)_2$

2,0 (dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^a : $\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)-\text{PO}_3\text{Bu}_2$

1,76 (dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b : $\text{C}(\text{H}^a)(\text{H}^b)-\text{PO}_3\text{Bu}_2$

2,65 — 2,55 (multiplet, 8H): P—O— CH_2-
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

1,27 (odštěpený sextet, $J = 7 \text{ Hz}$, 8H):

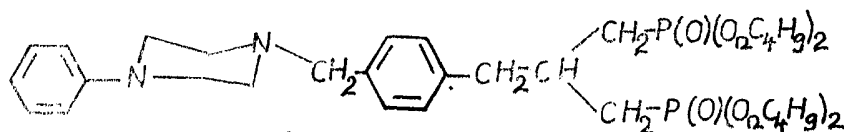
P—O— $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

0,94 (několik tripletů, $J = 7 \text{ Hz}$, 12H):

P—O— $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Příklad 22

Tetrabutyl-2-[4-(fenylpiperazinylmethyl)-benzyl]-1,3-propylidendifosfonát vzorce



41,4 g (0,26 molu) 4-fenylpiperazinu bylo přidáno k roztoku 25 g (0,13 molu) 4-(brommethyl)benzonitrilu v 60 ml ethanolu a reakční směs byla vařena po dobu 1 hodiny. Po filtraci vysráženého N-fenylpiperaziniumbromidu byl filtrát odpařen a odparek byl překrystalován ze směsi chloroform/ether za vzniku 28,6 g (79 %) 4-(4-fenylpiperazinylmethyl)benzonitrilu.

T. t.: 154 až 156 °C
IR (KBr): 2 200 cm⁻¹.

28,0 g (102 mmolů) výše uvedeného nitrilu bylo rozpuštěno ve 150 ml horkého 1-propanolu; bylo přidáno 60 ml 10 N hydroxidu sodného a získaná reakční směs byla vařena přes noc pod zpětným chladičem. Po ochlazení byla vzniklá sraženina odfiltrována, rozpuštěna v 60 ml vody a bylo přidáno 60 ml 37% kyseliny chlorovodíkové při teplotě 0 °C. Sraženina byla odfiltrována a vysušena ve vakuu při teplotě 100 °C. Bylo získáno 24 g (62% výtěžek) 4-(4-fenylpiperazinylmethyl)benzoové kyseliny ve formě dihydrochloridu.

T. t.: 250 až 253 °C (rozklad).

Suspenze 11,5 g (303 mmolů) hydridu lithnohlinitého ve 240 ml tetrahydrofuranu byla přikapávána ke 24 g (65 mmolů) výše uvedené kyseliny ve stejném rozpouštědle a směs byla vařena pod zpětným chladičem

po dobu 5 hodin. Po zpracování bylo získáno 12 g (65 %) 4-(4-fenylpiperazinylmethyl)benzylalkoholu.

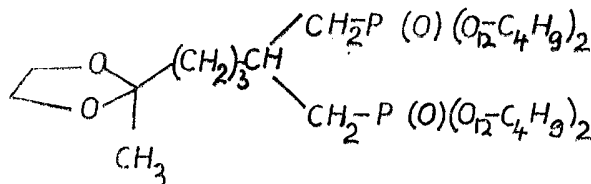
T. t.: 109 až 111 °C
IR (KBr): 3 600 cm⁻¹: OH

NMR (CDCl₃) =

7,35 — 7,18 a 6,90, — 6,85 (celkem, 9H): aromatický H
4,1 — 3,96 (multiplet, 8H): P—O—CH₂—CH₂—CH₃
3,56 (singlet, 2H): C₄H₈N₂—CH₂
3,25 a 2,65: [dva zkroucené triplety, 8H]: C₄H₈N₂
2,93 (dublet, 7 Hz, 2H): CH₂—CH(CH₂PO₃)₂
2,60 — 2,45 (multiplet, 1H): —CH—(CH₂PO₃)₂
2,08 [dublet dubletu dubletu, 2H]: diastereotopický H^a: C(H^a)(H^b)PO₃Bu₂
1,88 [dublet dubletu dubletu, 2H]: diastereotopický H^b: C(H^a)(H^b)—PO₃Bu₂
1,70 — 1,60 (multiplet, 8H): P—O—CH₂CH₂CH₂CH₃
1,44 (sextet, 8H): P—O—CH₂CH₂CH₂—CH₃
0,98 (triplet, 12H): P—O—CH₂CH₂CH₂CH₃.

Příklad 23

Tetrabutyl-2-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-propyl]-1,3-propylidendifosfonát vzorce



27 g (0,164 molu) 2-(3-chloropropyl)-2-methyl-1,3-dioxolanu se nechalo reagovat přes noc při teplotě varu s ekvimolárním množstvím diethylmalonátu sodného ve 100 mililitrech absolutního ethanolu. Běžná destilace poskytla 22 g (47 %) diethyl-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propylmalonátu.

T. v.: 140 °C
IR (film): 1 740 cm⁻¹ (C=O), 1 200 (C—O).

Roztok 22 g (76 mmolů) výše uvedené sloučeniny ve 30 ml etheru byl přidán k suspenzi 3,8 g (100 mmolů) LiAlH₄ ve 150 mililitrech etheru a získaná směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. 10% roztok hydroxidu sodného byl použit k rozložení nadbytečného hydridu a etherový roztok byl dekantován od hydroxidů. Po odpaření etherové fáze běžnou des-

tilací zbytku se získalo 4 g (26% výtěžek) 2-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-1,3-propandiolu.

T. v.: 105 až 120 °C (6,66 Pa)

IR (film):

3 400 cm^{-1} (OH)
1 030 + 1 050: C—O.

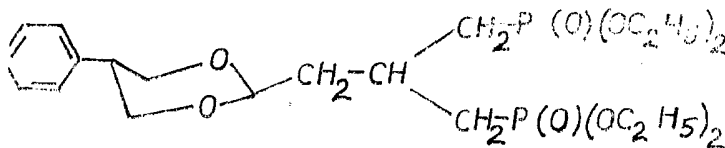
Tosylace obvyklým způsobem (tosylchlorid v pyridinu) poskytla 7 g (70% výtěžek) ditosylátu 2-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-propyl]-1,3-propandiolu ve formě viskózního oleje.

IR (film):

1 360, 1 190 + 1 170 cm^{-1} : —SO₂—.

Roztok 4 g (7,8 mmol) výše uvedeného tosylátu v 15 ml dioxanu byl uveden do reakce s roztokem 20 mmolů dibutylfosfitu sodného v 15 ml tetrahydrofuranu při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Frakční destilace poskytla 1,8 g (41% výtěžek) tetraethyl-2-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-1,3-propylidendifosfonátu.

T. v.: 200 °C (6,66 Pa)



Způsobem, který popsal Bedoukian (Journal of American Chemical Society, **66**, 651/1944/) byl 2-brommethyl-5-fenyl-1,3-dioxan syntetizován reakcí 1,2-dibrommethylacetátu (získaného reakcí vinylacetátu s bromem v tetrachlormethanu) se 2-fenyl-1,3-propanediolem (získaným po redukci diethyl-fenylmalonátu s LiAlH₄).

2-brommethyl-5-fenyl-1,3-dioxan byl kondenzován s diethylmalonátem za vzniku příslušného substituovaného malonátu, který byl redukován na 2-(5-fenyl-1,3-dioxan-2-yl-methyl)-1,3-propandiol pomocí LiAlH₄ v etheru, jak je to popsáno v příkladě 23. Tosylace byla provedena použitím obvyklého způsobu tosylchlorid/pyridin.

Roztok ditosylátu 2-(5-fenyl-1,3-dioxan-2-yl-methyl)-1,3-propandiolu (4,5 g, 80 mmol) ve 20 ml dioxanu byl uváděn do reakce při teplotě místnosti po dobu 15 hodin s roztokem 20 mmolů diethylfosfitu sodného ve 20 ml tetrahydrofuranu. Běžná destilace následovaná sloupcovou chromatografií (95/5 CHCl₃/CH₃OH na SiO₂) poskytla 2,0 g (50% výtěžek) tetraethyl-2-(5-fenyl-1,3-dioxan-2-yl-methyl)-1,3-propylidendifosfonátu.

IR (film):

2 980 cm^{-1} : alifatický C—H
1 240: P=O
970, 1 030, 1 050: P—O—C.

NMR (CDCl₃): δ =

4,08 — 3,96 (multiplet, 8H): P—O—CH₂—
—CH₂—CH₂—CH₃
3,96 — 3,90 (multiplet, 4H):
C₂H₄O₂—(CH₃)
2,33 — 2,14 (multiplet, 1H):
—CH—(CH₂PO₃Bu₂)₂
2,14 — 1,96 (multiplet, 4H): diastereotopický H^a: C(H^a)(H^b)—PO₃Bu₂ + C₂H₄O₂—(CH₃)—CH₂—
1,86 (zborcený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b: C(H^a)(H^b)—PO₃Bu₂
1,65 (parciálně překrytý kvintet, 12H):
—(CH₂)₂—CH(CH₂PO₃Bu₂)₂ + P—O—
—CH₂—CH₂—CH₂—CH₃
1,42 (sextet, 8H): P—O—CH₂CH₂CH₂CH₃
1,33 (singlet, 3H): C₂H₄O₂(CH₃)—
0,95 (triplet, 12H): P—O—CH₂—CH₂—
—CH₂—CH₃.

Příklad 24

Tetraethyl-2-(5-fenyl-1,3-dioxan-2-yl-methyl)-1,3-propylidendifosfonát vzorce

IR: cm^{-1} :

2 980: alifatický C—H
1 240: P=O
1 165: P—O—Et
1 040: P—O—C
790: aromatický C—H.

Sloučeniny vyrobené podle příkladů 1 až 24 byly podrobeny elementární analýze. Dále se uvádějí stanovené hodnoty, které ve všech příkladech potvrzují hodnoty vypočtené.

Příklad 1

Tetraethyl[2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát]

C₁₈H₃₂O₆P₂

vypočteno:

53,20 % C, 7,94 % H, 15,24 % P;

nalezeno:

53,49 % C, 8,18 % H, 15,00 % P.

Příklad 2

Tetraethyl[2-fenyl-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{17}H_{30}O_6P_2$

vypočteno:

52,04 % C, 7,71 % H, 15,79 % P;

nalezeno:

52,24 % C, 7,53 % H, 15,41 % P.

Příklad 3

2-benzyl-1,3-propylidendifosfoniová kyselina

 $C_{10}H_{16}O_6P_2$

vypočteno:

40,83 % C, 5,48 % H, 21,06 % P;

nalezeno:

40,52 % C, 5,09 % H, 21,00 % P.

Příklad 4

Tetramethyl[2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{14}H_{24}O_6P_2$

vypočteno:

48,00 % C, 6,91 % H, 17,68 % P;

nalezeno:

48,35 % C, 6,55 % H, 17,88 % P.

Příklad 5

Tetraisopropyl[2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{22}H_{40}O_6P_2$

vypočteno:

57,13 % C, 8,72 % H, 13,39 % P;

nalezeno:

57,01 % C, 8,81 % H, 13,06 % P.

Příklad 6

Tetrabutyl[2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{26}H_{48}O_6P_2$

vypočteno:

60,22 % C, 9,33 % H, 11,95 % P;

nalezeno:

59,91 % C, 9,71 % H, 11,70 % P.

Příklad 7

2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propylidendifosfonová kyselina

 $C_{11}H_{18}O_7P_2$

vypočteno:

40,75 % C, 5,60 % H, 19,11 % P;

nalezeno:

40,60 % C, 5,70 % H, 19,00 % P.

Příklad 8

Tetrabutyl[2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{28}H_{52}O_6P_2$

vypočteno:

61,54 % C, 9,52 % H, 11,36 % P;

nalezeno:

61,26 % C, 9,72 % H, 11,54 % P.

Příklad 9

Tetrabutyl[2-(3-cyklohexylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{28}H_{58}O_6P_2$

vypočteno:

60,85 % C, 10,58 % H, 11,21 % P;

nalezeno:

60,58 % C, 10,64 % H, 11,05 % P.

Příklad 10

Tetrabutyl[2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{27}H_{50}O_7P_2$

vypočteno:

59,11 % C, 9,19 % H, 11,29 % P;

nalezeno:

58,88 % C, 9,21 % H, 11,40 % P.

Příklad 11

Tetraethyl[2-(1-naftylmethyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{22}H_{34}O_6P_2$

vypočteno:

57,89 % C, 7,46 % H, 13,60 % P;

nalezeno:

57,92 % C, 7,72 % H, 13,40 % P.

Příklad 12

Tetrabutyl[2-(3-/3-pyridyl/propyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{27}H_{51}NO_6P_2$

vypočteno:

59,21 % C, 9,39 % H, 11,31 % P;

nalezeno:

59,44 % C, 9,41 % H, 10,90 % P.

Příklad 13

Tetrapentyl[2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{32}H_{60}O_6P_2$

vypočteno:

63,76 % C, 10,03 % H, 10,28 % P;

nalezeno:

63,76 % C, 9,95 % H, 10,02 % P.

Příklad 14

Tetrahexyl[2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{36}H_{68}O_6P_2$

vypočteno:

65,63 % C, 10,40 % H, 9,40 % P;

nalezeno:

65,41 % C, 10,21 % H, 9,39 % P.

Příklad 15

Tetrakis[2-(N,N-dimethylamino/ethyl)-2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{26}H_{52}N_4O_6P_2$

vypočteno:

53,97 % C, 9,06 % H, 10,71 % P;

nalezeno:

54,21 % C, 9,50 % H, 11,00 % P.

Příklad 16

Bis(ethyl,pentyl)[2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{26}H_{48}O_6P_2$

vypočteno:

60,22 % C, 9,33 % H, 11,94 % P;

nalezeno:

60,49 % C, 9,00 % H, 11,61 % P.

Příklad 17

Bis(ethyl,pentyl)[2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{24}H_{44}O_6P_2$

vypočteno:

58,76 % C, 9,04 % H, 12,63 % P;

nalezeno:

59,09 % C, 9,39 % H, 12,29 % P.

Příklad 18

Bis(methyl,vodík)[2-benzyl-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{12}H_{20}O_6P_2$

vypočteno:

44,73 % C, 6,26 % H, 19,22 % P;

nalezeno:

44,30 % C, 6,39 % H, 19,06 % P.

Příklad 19

Bis(butyl,ethyl)[2-(3-fenylpropyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{24}H_{44}O_6P_2$

vypočteno:

58,76 % C, 9,04 % H, 12,63 % P;

nalezeno:

58,41 % C, 9,30 % H, 12,40 % P.

Příklad 20

Tetrabutyl[2-(3-/2,4-dinitrofenyl/propyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{28}H_{50}N_2O_{10}P_2$

vypočteno:

52,82 % C, 7,92 % H, 9,73 % P;

nalezeno:

51,90 % C, 8,30 % H, 9,40 % P.

Příklad 21

Tetrabutyl[2-(5-/3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methyl/pyridylmethyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{27}H_{51}NO_8P_2$

vypočteno:

55,95 % C, 8,87 % H, 10,68 % P;

nalezeno:

55,87 % C, 8,76 % H, 10,49 % P.

Příklad 22

Tetrabutyl[2-(4-/4-fenylpiperazinylmethyl/-benzyl)-1,3-propylidendifosfonát]

 $C_{37}H_{62}N_2O_6P_2$

vypočteno:

64,14 % C, 9,02 % H, 8,94 % P;

nalezeno:
64,00 % C, 9,39 % H, 8,60 % P.

Příklad 23

Tetrabutyl[2-(3-/2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl/-propyl)-1,3-propylidendifosfonát]

$C_{26}H_{55}O_8P_2$

vypočteno:
56,00 % C, 9,94 % H, 11,11 % P;

nalezeno:
55,88 % C, 9,60 % H, 11,01 % P.

Příklad 24

Tetraethyl[2-(5-fenyl-1,3-dioxan-2-yl-methyl)-1,3-propylidendifosfonát]

$C_{30}H_{54}O_8P_2$

vypočteno:
59,59 % C, 9,00 % H, 10,24 % P;

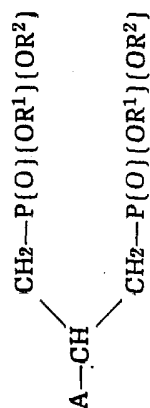
nalezeno:
59,20 % C, 9,40 % H, 10,01 % P.

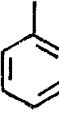
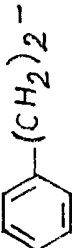
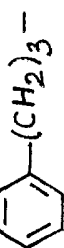
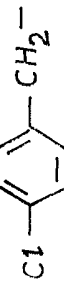
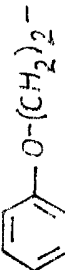
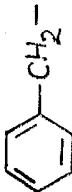
Dále se také uvádějí obecné vlastnosti sloučenin vyrobených v příkladech 1 až 24.

Příklady 25 až 120

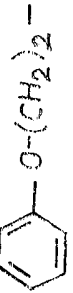
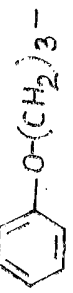
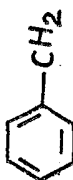
Sloučeniny se vyrobí obdobně, jako je popsáno v předcházejících příkladech 1 až 24. Obecné vlastnosti takto vyrobených sloučenin jsou shrnuty v připojené tabulce.

Obecné vlastnosti 1,3-difosfonátů (I)

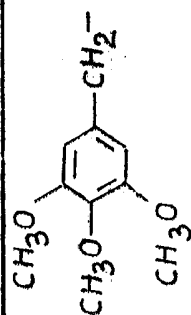
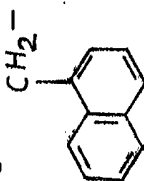
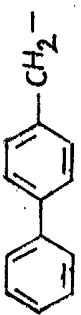
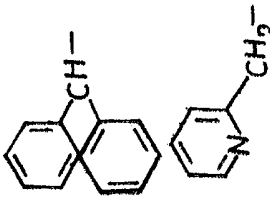
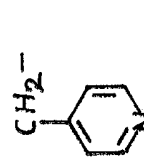
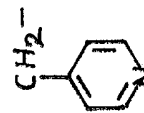
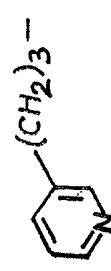


Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
1		H	153 až 155		
2		H	158 až 160		2 900 + 2 300 široký: P—OH
3		H	142 až 145		1 500: aromatický C—C 1 200 + 1 130: P=O
4		H	124 až 126		1 000 + 950: P—OH
5		H	164 až 167		750: aromatický C—H
6		H	149 až 153		
7	n-C5H11—	CH3		140 až 145/6,66	
8		CH3		155 až 160/6,66	
9		CH3		160 až 165/6,66	2 980: alipatický C—H
10		CH3		150 až 152/6,66	1 240: P=O

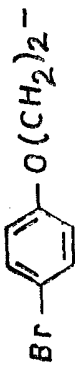
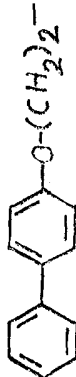
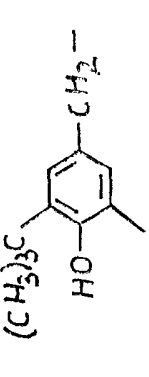
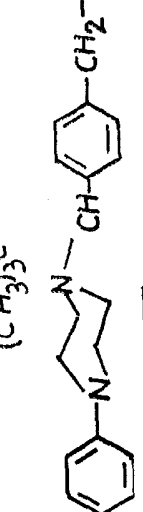
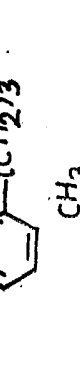
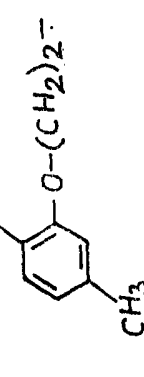
2 6 2 4 2 1

Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
11		CH ₃		150 až 155/6,66	1 195: P—O—CH ₃
12		CH ₃		155 až 160/6,66	1 030: P—O—C
13		CH ₃		170 až 175/6,66	
14		CH ₃		172 až 175/6,66	
15	n-C ₅ H ₁₁ —	C ₂ H ₅		145 až 150/6,66	
16	n-C ₁₄ H ₂₉ —	C ₂ H ₅		215 až 220/6,66	
17	n-C ₁₆ H ₃₃ —	C ₂ H ₅		220 až 225/6,66	2 980: alipatický C—H
18		C ₂ H ₅		150 až 155/6,66	1 240: P=O
19		C ₂ H ₅		160 až 165/6,66	1 160: P—O—C ₂ H ₅
20		C ₂ H ₅		168 až 170/6,66	
21		C ₂ H ₅		157 až 160/6,66	1 030: P—O—C
22		C ₂ H ₅		160 až 165/6,66	
23		C ₂ H ₅		162 až 165/6,66	
24		C ₂ H ₅		148 až 152/6,66	2 980: alipatický C—H 1 240: P=O
25		C ₂ H ₅		153 až 155/6,66	1 160: P—O—C ₂ H ₅

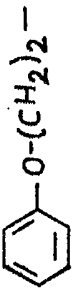
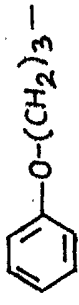
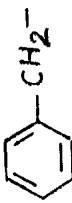
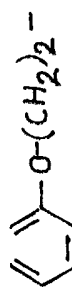
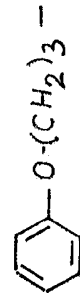
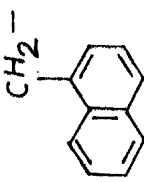
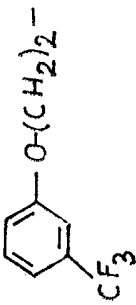
Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
					1 030: P—O—C
26		C ₂ H ₅		157 až 162/6,66	
27		C ₂ H ₅		160 až 165/6,66	
28		C ₂ H ₅		155 až 160/6,66	
29		C ₂ H ₅		160 až 162/6,66	2 980: alifatický C—H 1 240: P=O 1 160: P—O—C ₂ H ₅ 1 030: P—O—C
30		C ₂ H ₅		165 až 170/6,66	
31		C ₂ H ₅		190 až 195/6,66	790: aromatický C—H
32		C ₂ H ₅		190 až 195/6,66	
33		C ₂ H ₅		185—190/6,66	2 980: alifatický C—H 1 240: P=O
34		C ₂ H ₅		185 až 190/6,66	1 160: P—O—C ₂ H ₅
35		C ₂ H ₅		190 až 195/6,66	1 030: P—O—C

Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. [°C]	T. v. [°C/Pa]	IR absorpce [cm ⁻¹]
36		C ₂ H ₅		195 až 200/6,66	1 030: P—O—C
37		C ₂ H ₅		195—200/6,6	790: aromatický C—H
38		C ₂ H ₅		210 až 215/6,66	
39		C ₂ H ₅		190 až 195/6,66	2 980: alifatický C—H 1 240: P=O
40		C ₂ H ₅		150 až 155/6,66	1 160: P—O—C ₂ H ₅
41		C ₂ H ₅		*	1 030: P—O—C
42		C ₂ H ₅		*	790: aromatický C—H

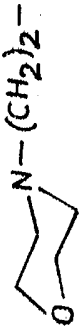
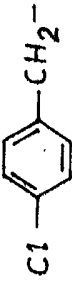
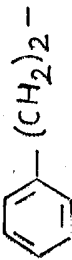
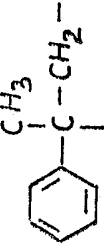
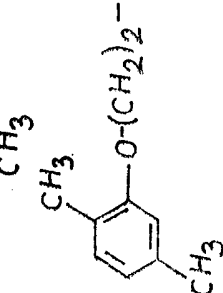
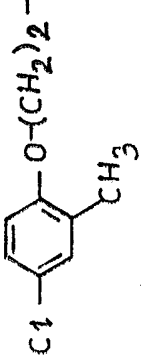
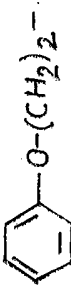
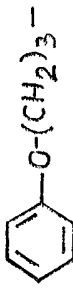
* Přečištěno sloupcovou chromatografií (—9/1 CHCl₃/CH₃OH)

Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
43		C ₂ H ₅		190 až 195/6,66	
44		C ₂ H ₅		185 až 190/6,66	2 980: alifatický C—H 1 240: P=O
45		C ₂ H ₅		195 až 200/6,66	1 160: P—O—C ₂ H ₅
46		C ₂ H ₅		*	790: aromatický C—H
47		C ₂ H ₅		*	
48		n-C ₃ H ₇		180 až 185/6,66	
49		n-C ₃ H ₇		170 až 175/6,66	
50		n-C ₃ H ₇		175 až 180/6,66	2 980: alifatický C—H 1 240: P=O
51		n-C ₃ H ₇		205 až 210/6,66	1 000: P—O—C

* Přečištěno sloupcovou chromatografií (99/1 — 9/1 CHCl₃/CH₃OH)

Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. [°C/Pa]	IR absorpce [cm ⁻¹]
52		n-C ₃ H ₇		195 až 200/6,66	
53		n-C ₃ H ₇		197 až 202/6,66	
54		i-C ₃ H ₇		170 až 175/6,66	
55		i-C ₃ H ₇		160 až 165/6,66	2 980: alifatický C—H
56		i-C ₃ H ₇		165 až 170/6,66	1 390 + 1 385: isopropyl
57		i-C ₃ H ₇		185 až 188/6,66	1 240: P=O 990: P—O—C
58		i-C ₃ H ₇		185 až 190/6,66	750: aromatický C—C
59		i-C ₃ H ₇		200 až 205/6,66	
60		n-C ₃ H ₇		195 až 200/6,66	
61		n-C ₃ H ₇		195 až 200/6,66	1 240: P=O 1 000—990: P—O—C

Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
62		n-C ₃ H ₇		210 až 215/6,66	
63		n-C ₃ H ₇	*		
64		i-C ₃ H ₇		195 až 200/6,66	1 390 + 1 385: isopropyl 1240, 990
65		i-C ₃ H ₇		210 až 215/6,66	
66		n-C ₄ H ₉		175 až 180/0,05	
67		n-C ₄ H ₉		175 až 180/0,05	
68		n-C ₄ H ₉		190 až 195/0,05	
69		n-C ₄ H ₉	*		2 980: alifatický C—H 1 240: P=O
70		n-C ₄ H ₉	*		1 070—980: P—O—C

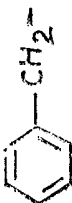
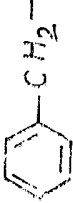
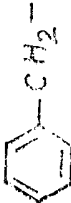
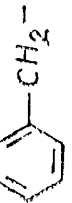
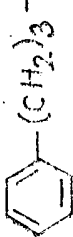
Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
71		n-C ₄ H ₉		*	
72		n-C ₄ H ₉		185 až 190/0,05	
73		n-C ₄ H ₉		175 až 180/6,66	
74		n-C ₄ H ₉		182 až 185/6,66	
75		n-C ₄ H ₉		185 až 190/6,66	2 980: alifatický C—H 1 240: P=O
76		n-C ₄ H ₉		185 až 190/6,66	1 070—980: P—O—C 750: aromatický C—C
77		n-C ₄ H ₉		215 až 220/6,66	
78		n-C ₄ H ₉		220 až 225/6,66	
79		n-C ₄ H ₉		205 až 210/6,66	
80		n-C ₄ H ₉		210 až 215/6,66	2 980: alifatický C—H

Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
81		n-C ₄ H ₉		215 až 220/6,66	
82		n-C ₄ H ₉		218 až 220/6,66	1 240: P=O 1 070—980: P—O—C 750: aromatický C—C
83		n-C ₄ H ₉		220 až 225/6,66	
84		n-C ₄ H ₉		235 až 240/6,66	
85		n-C ₄ H ₉		210 až 220/6,66	2 980: alifatický C—H
86		n-C ₄ H ₉		170 až 175/6,66	1 240: P=O 1 070—980: P—O—C
87		n-C ₄ H ₉		*	750: aromatický C—C
88		n-C ₄ H ₉		*	

Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
89		n-C ₄ H ₉		210 až 215/6,66	
90		n-C ₄ H ₉		215 až 220/6,66	2 980: alifatický C—H
91		n-C ₄ H ₉		220 až 225/6,66	1 240: P=O
92		n-C ₄ H ₉		218 až 220/6,66	1 070—980: P—O—C 750: aromatický C—C
93		n-C ₄ H ₉		210 až 215/6,66	
94		n-C ₄ H ₉		220 až 225/6,66	
95		n-C ₄ H ₉		220 až 225/6,66	
96		n-C ₄ H ₉		220 až 225/6,66	2 980: alifatický C—H 1 240: P=O
97		n-C ₄ H ₉		200 až 205/6,66	1 070—980: P—O—C

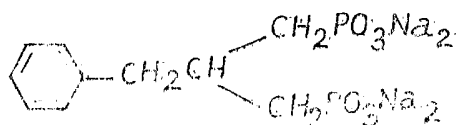
Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
98		n-C ₄ H ₉		*	750: aromatický C—C
99		n-C ₄ H ₉		*	
100		n-C ₄ H ₉		*	
101		n-C ₄ H ₉		*	2 980: alifatický C—H 1 240: P=O 1 070—980: P—O—C
102		n-C ₄ H ₉	43 až 44	*	750: aromatický C—C
103		n-C ₄ H ₉		*	
104		n-C ₄ H ₉		*	

Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. (°C)	T. v. (°C/Pa)	IR absorpce (cm ⁻¹)
105		n-C ₄ H ₉	*	*	
106		n-C ₄ H ₉	200/Pa	200/Pa	2 980: alifatický C—H
107		n-C ₄ H ₉	200/Pa	200/Pa	1 240: P=O 1 070—980: P—O—C
108		n-C ₄ H ₉	*	*	
109		n-C ₄ H ₉	*	*	
110		—CH ₂ —CH ₂ — —CH=CH ₂	205 až 210/6,66	205 až 210/6,66	3 080—1 630: (CH=CH ₂), 1 230, 1 030
111		i-C ₄ H ₉	180 až 185/6,66	180 až 185/6,66	2 980, 1 400 + 1 370, 1 240, 1 020
112		m-C ₅ H ₁₁	210 až 215/6,66	210 až 215/6,66	2 980, 1 240, 1 050—990
113		n-C ₆ H ₁₃	225 až 230/6,66	225 až 230/6,66	2 960, 1 240, 1 050—1 000

Sloučeniny	A	R ¹ , R ²	T. t. [°C]	T. v. [°C/Pa]	IR absorpce [cm ⁻¹]
114		CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	—	—	2 970, 2 820 + 2 770, 1 240, 1 030,—950
115		CH ₂	*	*	2 970, 1 260, 980
116		C ₂ H ₅ n-C ₅ H ₁₁	—	186 až 190/6,66	2 960: alifatický C—H 1 240: P=O
117		C ₂ H ₅ n-C ₅ H ₁₁	—	195 až 200/6,66	1 020: P—O—C
118		CH ₃ H	—	—	2 900 + 2 300, 1 600, 1 240, 1 030
119		C ₂ H ₅ C ₄ H ₉	—	195 až 200/6,66	2 980, 1 240, 1 030,—980
120		C ₄ H ₉ H	—	—	2 900 + 2 300, 1 240, 1 030

Příklad 121

Tetranatrium-2-benzyl-1,3-difosfonát
vzorce



Roztok obsahující 2,7 g (68 mmolů) hydroxidu sodného v 10 ml vody se přidal k roztoku 5 g (17 mmolů) 2-benzyl-1,3-difosfonové kyseliny v 10 ml methanolu a výsledná směs se odpařila dosucha. Získaná bílá pevná látka se sušila přes noc v exikatoru. Získalo se 5,3 g (14 mmolů) tetranatrium-2-benzyl-1,3-difosfonátu (výtěžek = 81 %).

Teplota tání: nad 280 °C.

IR (KBr): 1040 + 980 cm⁻¹: anorganická skupina vzorce PO₃⁻.

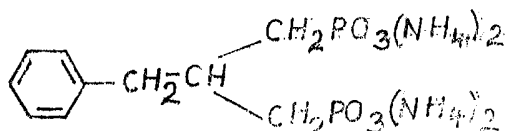
Elementární analýza pro C₁₀H₁₂O₆P₂Na₄:

vypočteno:
24,07 % Na;

nalezeno:
24,67 % Na.

Příklad 122

Tetraamonium-2-benzyl-1,3-difosfonát
vzorce



Roztok obsahující 5 g (17 mmolů) 2-benzyl-1,3-difosfonové kyseliny v 10 ml methanolu se smíchal s 25 ml 25% vodného amoniaku a výsledná směs se odpařila dosucha. Získaná gumovitá pevná látka se triturovala diethyletherem a sušila za sníženého tlaku oxidem fosforečným. Nebylo možné stanovit teplotu tání, protože získaná pevná látka byla velmi silně hygroskopická.

Hmotnost:

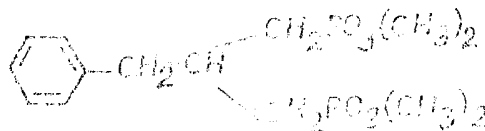
2,7 g (výtěžek surového produktu = 44 procent).

IC (KBr):

2 200 cm⁻¹: aminoskupina,
1 240 cm⁻¹: anorganická skupina vzorce
P=O.

Příklad 123

Tetramethyl-2-benzyl-1,3-difosfonát vzorce



Směs 5 g (17 mmolů) 2-benzyl-1,3-dibrompropanu připraveného jak bylo popsáno v příkladu 1 a 12,4 g (100 mmolů) trimethylfosfitu se vařila pod zpětným chladičem za teploty 110 °C po dobu 24 hodin. Destilací za použití kuličkového chladiče se získalo 1,43 g (4,1 mmolů) tetramethyl-2-benzyl-1,3-difosfonátu, ve formě bílého oleje (24% výtěžek).

Teplota varu, IR a NMR jsou identické, jako údaje uvedené v příkladu 4.

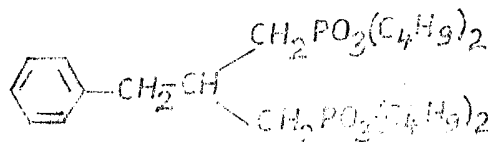
Elementární analýza pro C₁₄H₂₄O₆P₂:

vypočteno:
48,00 % C, 6,91 % H, 17,68 % P;

nalezeno:
48,35 % C, 6,60 % H, 17,40 % P.

Příklad 124

Tetrabutyl-2-benzyl-1,3-difosfonát vzorce



Směs 5 g (17 mmolů) 2-benzyl-1,3-dibrompropanu, připraveného jak bylo popsáno v příkladu 1, a 25 g (100 mmolů) tributylfosfitu se zahřívalo na teplotu 200 °C po dobu 10 hodin. Přebytek tributylfosfitu byl oddestilován a frakce získaná za použití kuličkového chladiče poskytla 4,1 g (8 mmolů) tetrabutyl-2-benzyl-1,3-difosfonátu (47% výtěžek).

Teplota varu, IR a NMR jsou identické, jako údaje uvedené v příkladu 6.

Elementární analýza pro C₂₆H₄₆O₆P₂:

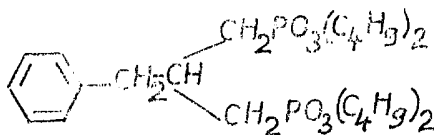
vypočteno:
60,22 % C, 9,33 % H, 11,95 % P;

nalezeno:

60,48 % C, 9,01 % H, 11,65 % P.

Příklad 125

Tetrabutyl-2-benzyl-1,3-difosfonát vzorce



Roztok natriumbutylfosfitu byl připraven reakcí 1,05 g (36 mmolů) 80% natriumhydridu se 7,7 g (40 mmolů) dibutylfosfitu v 50 ml tetrahydrofuranu za teploty zpětného toku (to znamená 66 °C). K této reakční složce se přidalo 5 g (9,9 mmolů) ditosylátu 2-benzyl-1,3-propandiolu rozpuštěného v 50 ml tetrahydrofuranu a výsledná směs se zahřívala pod zpětným chladičem (teplota 65 °C) po dobu 15 minut. Po zpracování destilací s kuličkovým chladičem se získalo 2,6 g (5 mmolů) tetrabutyl-2-benzyl-1,3-propylidendifosfátu (výtěžek 50 %).

Teplota varu, IR a NMR jsou identické, jako údaje uvedené v příkladu 6.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{48}O_6P_2$:

vypočteno:

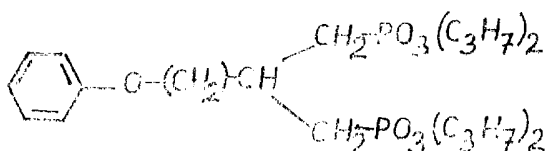
60,22 % C, 9,33 % H, 11,95 % P;

nalezeno:

59,88 % C, 9,69 % H, 11,52 % P.

Příklad 126

Tetrapropyl-[2-(2-fenoxyethyl)-1,3-difosfonát] vzorce



Roztok natriumdipropylfosfitu byl připraven reakcí 8 g (48 mmolů) dipropylfosfitu s 1 g (43 mmolů) kovového sodíku ve 40 ml n-heptanu. K získanému roztoku se přidalo 5 g (10 mmolů) ditosylátu 2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propandiolu rozpuštěného ze 40 mililitrů tetrahydrofuranu a výsledná směs se vařila pod zpětným chladičem přes noc. Destilací za použití kuličkového chladiče se získalo 3,2 g (6,5 mmolů) tetrapropyl-[2-(2-fenoxyethyl)-1,3-difosfonátu].

Teplota varu: 195 až 200 °C/6,7 Pa.

IČ:

3 040 cm^{-1} : aromatický C—H
2 980 + 2 940: alifatický C—H

1 240: P=O

990: P—O—C.

NMR ($CDCl_3$) =

7,3 — 7,24 a 6,95 — 6,85 (multiplet, 5H): aromatický H

4,09 — 3,95 (multiplet, 8H):

P—O—CH₂—CH₂CH₃ + PhO—CH₂

2,62 — 2,44 (multiplet, 1H):

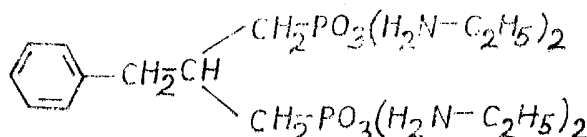
PhO—(CH₂)₂—CH—2,20 — 2,06 (multiplet, 4H): diastereotopický H^a: C(H^a)(H^b)—PO₃Pr₂ + PhO—CH₂—CH₂2,0 (zborcený dublet dubletu dubletu, 2H): diastereotopický H^b: C(H^a)(H^b)—PO₃Pr₂1,63 (sektet, 8H): P—O—CH₂—CH₂CH₃

0,92 (triplet, J = 7 Hz, 12H):

P—O—CH₂—CH₂—CH₃.

Příklad 127

Tetrakis(diethylamino)-[2-benzyl-1,3-difosfonát] vzorce



Roztok 5 g (17 mmolů) 2-benzyl-1,3-difosfonové kyseliny v 10 ml 50% vodného methanolu se smíchalo s 5 g (68 mmolů) diethylaminu a výsledná směs byla odpařena dosucha. Pevná látka charakteru gumy se triturovala diethyletherem a za sníženého tlaku sušila oxidem fosforečným. Výtěžek produktu činil 6,30 g (výtěžek 69 %).

IČ (KBr):

2 200 cm^{-1} : substituovaná aminoskupina
1 240 + 960 cm^{-1} : P=O.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{36}N_2O_6P_2$:

vypočteno:

10,40 % N;

nalezeno:

9,40 % N.

1,3-difosfonáty popsané výše byly hodnoceny v rutinních farmakologických testech a bylo neočekávaně zjištěno, že mají významnou kardiovaskulární aktivitu.

Z toho důvodu sloučeniny ze širší řady 1,3-difosfonátů byly studovány v sekundárním screeningovém programu za účelem specifického stanovení jejich účinnosti, a to pokud jde o

- modulaci (^3H)-nitrendipinové vazby na membrány mozku;
- inhibici tracheální kontraktace u krys, indukované chloridem draselným;
- o kvantitativní alteraci;
- vyvolání hypotenzivní aktivity u krys.

Výsledky těchto studií (uvedené v popise tohoto vynálezu) ukázaly, že 1,3-difosfonáty jsou ve skutečnosti „antagonisty vápníku“ a že mají významnou farmakologickou účinnost v důsledku své schopnosti ovlivňovat excitabilitu kontraktilních buněk. Sloučeniny z této specifické skupiny mění aktivitu pomalého vápníkového kanálu eukaryotických buněčných membrán a bylo dokázáno, že jsou použitelné u dysfunkcí těchto kanálů, tj. srdečních chorob, hypertenze, anginy pectoris, arytmií, astmatu a gastrointestinální motility.

Strukturní vzorce reprezentované 1,3-difosfonátovými sloučeninami, které mají aktivitu vápníkových antagonistů, nejsou chemicky příbuzné se žádným z obecných vzorců čtyř skupin dosud známých antagonistů vápníku:

dihydropyridiny:

nifedipin,
nitrendipin,
nimodipin atd.;

benzothiazepin:

diltiazem,
KB-944 = ostedit;

typ verapamilu:

gallopamil,
verapamil,
anipamil,
tiapamil atd.;

fenylalkylamin:

prenylamin,
fendilin.

Pokud je nám známo, toto je první zpráva, že 1,3-difosfonátové estery vyznačují aktivitu antagonistů vápníku v důsledku inhibice pomalého vápníkového kanálu.

I. Potenciální použití 1,3-difosfonátů

Vynález se týká zjištění, že 1,3-difosfonáty obecného vzorce I jsou specifickými modulátory (inhibitory a stimulatory) vazebných míst pro (^3H)-nitrendipin ve vápníkovém řečišti. Modulační aktivita této nové skupiny antagonistů Ca^{++} zahrnuje spektrum tvořené do dnešní doby chemicky odlišnými léčivy, o nichž je známo, že jsou buď stimulatory (diltiazem), nebo inhibitory (verapamil). Biologické a farmakologické

ké testy provedené in vitro a in vivo potvrdily, že tyto 1,3-difosfonáty jsou antagonisty vápníku a jsou tudíž potenciálně využitelné k léčbě chorob, jako je například:

- úangína: vasospastická, nestabilní a chronicky stabilní,
- supraventrikulární tachykardie,
- ventrikulární tachyarytmie,
- atriální neklid a fibrilace,
- hypertenze,
- cerebrální nedostatečnost a vasospasmy,
- pulmonární hypertenze,
- astma,
- předčasné porodní bolesti,
- primární dysmenorea, myometriální hyperaktivita,
- ischemie a selhání myokardu,
- střevní spazmy,
- choroby periférních cév,
- motorické poruchy ezofagu, achalasia,
- hypersekrece buněčných produktů v důsledku uvolňování látek uložených v granulích a vylučovaných procesy závislými na vápníku a
- hyperagregabilita krevních destiček.

Rovněž třeba poznamenat, že různé farmakologické účinky, například antihistaminový, neuroleptický, antischizofrenní a anticholinergický, souvisí podle posledních nálezů s inhibičním působením vápníkového kanálu, jakož i s modulací vazebných míst (^3H)-nitrendipinu (viz Murphy se spol., Proc. Nat. Acad. Sci., **80**, 860 /1983/). Protože většina antagonistů vápníku je amfifilního charakteru, je známá jejich interakce s dalšími vazebnými proteiny membrán, což vede k lokální anesthesii, a dále je známo, že inhibují různé enzymy vázané membránami, například Na^+ (K^+ ATPázu, ACAT, adenylátcyklázu, fosfolipázy atd.). Tedy takové účinky mohou vykazovat i 1,3-difosfonáty obecného vzorce I.

II. Mechanismus antagonistů vápníků a objasnění screeningových použitých postupů v popise tohoto vynálezu

Obecně se předpokládá, že změny hladiny volného Ca^{++} v buňkách regulují různé procesy, jako například kontrakci svalů a sekterní funkce (Kretsinger, R. H., Adv. Cycl. Nuc. Res., **11**, 1 až 26 /1979/).

Specifický vstup vápníku, výstup a sequestrační procesy existují v plasmě membrán a v intracelulárních partiích. Tyto procesy způsobují zvýšení hladiny Ca^{++} během stavu excitace a ustavují a udržují nízké intracelulární hladiny Ca^{++} klidového stavu.

Zásadně může být mobilizace Ca^{++} během buněčné kontrakce iniciována z intracelulárních i extracelulárních zdrojů v rozsahu, který závisí na několika faktorech. První skupina léčiv, která jsou schopna sní-

žovat vliv vápníkového iontu na buněčné funkce, například na svalovou kontrakci, byla nalezena a nazvána antagonisté vápníku. (Fleckenstein, A. Pfluegers Arch. 307, R25, 1969). Klasickými příklady těchto léčiv jsou: nifedipin, verapamil a diltiazem, o nichž bylo prokázáno, že inhibují s vysokou specifičností změny akčního potenciálu dané pomalým vstupem vápníku.

A. Vliv inhibice kanálu Ca^{++} na kardiální elektrickou aktivitu

Činnost srdce je kontrolována a regulována buňkami převodního systému, atrio-ventrikulárním sinem a nodálními buňkami. V důsledku své závislosti na vápníku, jsou buňky převodníky systému velice citlivé na léčiva blokující vápník. O vápníku v těchto buňkách se předpokládá, že:

- jsou částečně zodpovědné na vznik potenciálu buněk převodního systému,
- jsou odpovědné za vedení signálu,
- vedou z části proud odpovědný za tzv. „plateau“ a „overshoot“ fáze,
- stabilizují srdeční membrány a potlačují tlumivou aktivitu Purkyňových vláken.

Všechny léky inhibující kanál Ca^{++} vyvolávají význačné negativní inotropní a chronotropní (snižování srdeční frekvence) efekty na izolovaných preparátech atrií. Jako screeningový model je zde použit chronotropní vliv 1,3-difosfonátů na izolovaném atriu krysy.

B. Vliv inhibice kanálu Ca^{++} na buňky hladkého svalstva

Schopnost Ca^{++} blokujících léčiv interferovat s funkcí kontraktilních tkání se jeví v největším rozsahu na vaskulárním hladkém svalstvu a viscerálním hladkém svalstvu (muskulatura tracheální, střevní, děložní a uretrální). Hemodynamickým výsledkem blokády kanálu Ca^{++} ve vaskulárním hladkém svalstvu je vasodilatace vedoucí v některých případech k hypotenzi. Aktivita blokátorů vápníku v arteriolárním hladkém svalstvu je nejvýznamnější u koronárních arterií, kde vede ke vzniku hluboké vasodilatace.

Inhibiční efekt 1,3-difosfonátů na kontrakci buněk hladkého svalstva (trachea) stejně jako jejich hypotenzivní působení byly vyjádřeny kvantitativně pomocí příslušných zkoušek.

C. Vazba inhibitorů kanálu vápníku na membránové receptory

V nedávné době (1983) několik autorů prokázalo, že místa receptorů kanálu Ca^{++} mohou být označena pomocí ^3H -nitrendipinu (Gould, R. j. se spol. Proc. Nat. Acad.

Sci., 79, 3 656 /1982/; Bellemann, P. se spol. Proc. Nat. Acad. Sci. 80, 2 356 /1983/). Tito autoři a Murphy K. M. M. se spol. (Proc. Nat. Acad. Sci., 80, 860 /1983/) ukázali, že modulace vazby ^3H -nitrendipinu na jeho receptor(y) lze využít k předpovědi Ca^{++} antagonistické aktivity u široké skupiny látek.

^3H -nitrendipinová vazba na místa receptorů léčiv asociovaná s kanály vápníku je allostericky regulovaná různými skupinami antagonistů Ca^{++} . Verapamil, D-600, tiapamil, lidoflazin, flunarizin, cinnarizin a prenylamin vesměs redukuje ^3H -nitrendipinovou vazebnou afinitu, naopak diltiazem zvyšuje vazebnost ^3H -nitrendipinu.

Autoři tohoto vynálezu použili tento radioreceptorový test k průkazu, že 1,3-difosfonáty jsou modulátory ^3H -nitrendipinové vazby, protože tento nový test na antagonisty vápníku má výhodu, spočívající ve vysoké reprodukovatelnosti a specifičnosti pro tuto třídu léčiv.

A. Modulace vazby ^3H -nitrendipinu na mozkové membrány pomocí 1,3-difosfonátů

a) Materiály

^3H -nitrendipin ($259 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), flunarizin, prenylamin-laktát, nifedipin, TMB-8 a verapamil byly získány komerčně. Diltiazem-hydrochlorid byl dar firmy Goedecke A. G. Ve vodě rozpustné látky byly rozpuštěny v absolutním ethanolu za vzniku 10 mM nebo 2,5 mM zásobního roztoku. Vhodné ředění bylo provedeno v 50 mM Tris-HCl pufru (pH 7,4) obsahujícím 150 mM NaCl a 1 mM CaCl_2 . Koncentrace ethanolu při konečném testu nikdy nepřekročila 0.1 %.

Čistota radioligandů a různých zkoušených činidel byla sledována pomocí tenkovrstevné chromatografie na destičkách se silikagelem.

b) Metody

Byl použit způsob popsáný Bellemannem se spol. (Proc. Nat. Acad. Sci. 80, 2 356 /1983/) a Gouldem se spol. (Proc. Nat. Acad. Sci. 79, 3 656 /1982/):

Dospělí samci krysy odrůdy Wister o hmotnosti 250 až 300 g byly před dekapitací anesthetizovány pomocí oxidu uhličitého. Mozek byl odstraněn a potom ponořen do ledového roztoku 0,32 M sacharózy a promyt 2- až 3× čerstvým roztokem. Mozková kůra byla nařezána a zhomogenizována (Potter-Elvehjemovým homogenizátorem) v 10 objemech ledového roztoku sacharózy. Získaný supernatant byl potom odstředěn při $90\,000 \times g$ (30 minut) a peleta byla promyta dvakrát po 20 ml ledového 50 mM roztoku Tris-HCl o hodnotě pH 7,4/150 mM NaCl/1 mM CaCl_2 do vzniku koncentrace proteinu 4 mg/ml.

Membránová suspenze byla před použitím udržována v ledu. Testy vazebnosti byly prováděny při tlumeném světle, aby se zamezilo rozkladu dihydropyridinového zbytku. 400 μ g membránového proteinu bylo inkubováno v 50 mM tris-HCl pufru o hodnotě pH 7,4/150 mM NaCl/1 mM CaCl_2 s udanými koncentracemi radioligandu a zkoušených látek nebo známých antagonistů vápníku v celkovém objemu 2 ml.

Po udaných časových intervalech byla reakce ukončena rychlou filtrací Whatmanovým GF/B filtrem ze skleněného vlákna (o průměru 2,4 cm) na Milliporovém filtračním zařízení. Pokusná nádobka byla vymyta 2 ml ledového 50 mM tris-HCl pufru o hodnotě pH 7,4 a sraženina byla promyta dále po 2 $\times$ 5 ml stejného pufru.

Filtry byly sušeny pod lampou a byly extrahovány 10 ml kapalného scintilačního koktejlu (toluen) Triton X-100,2/1 obsahujícího 4 g omnifluoru v 1 litru) před hodnocením tritiu při 48% účinnosti.

V přítomnosti 1,0 μ M nezařazeného nifedipinu nebyla nalezena žádná specifická vazba a byla odečtena od celkové vazby za vzniku toho, co bude nazýváno „specifická vazba“. Pokusy byly provedeny dvojmo nebo trojmo.

Údaje byly vyjádřeny jako procento specifické (^3H)-nitrendipinové vazby ve vztahu k určené kontrolní hodnotě.

Účinnost látky ve (^3H)-nitrendipinovém vazebném testu byla hodnocena za použití následujících kritérií:

1. (^3H)-nitrendipinová vazba při finální koncentraci 1,0 μ M činila buď méně než 95 %, nebo více než 105 % kontrolní hodnoty stanovené v nepřítomnosti látky.

2. Poměr získaný dělením množství specificky vázaného (^3H)-nitrendipinu (při finální koncentraci 1,0 μ M látky) hodnotou získanou při 0,1 μ M zkoušené látky byl nižší než 0,9 nebo větší než 1,1. Poměr je ukazatelem pro vztah odpovědi na dávku ve zkoušeném rozmezí koncentrace látky, liší-li se hodnota významně od 1,0.

Poznámka:

V některých pokusech byl použit (^3H)-PN200, což je nový specifický komerčně dostupný dihydropyridin, místo (^3H)-nitrendipinu. Byly docíleny výsledky srovnatelné s (^3H)-nitrendipinem.

c) Výsledky

Množství specificky vázaného (^3H)-nitrendipinu bylo měřeno v přítomnosti 1 μ M známých antagonistů vápníku používaných jako srovnávací standardy. Byly docíleny následující výsledky vyjádřené v procentech (^3H)-nitrendipinové vazby:

TMB-8 (95%),
flunarizin (55%),
prenylamin (57%),
verapamil (44%) a
nifedipin (0%).

Lze zřetelně pozorovat (v tabulce 1a), že mezi vybranými zkoušenými 1,3-difosfonáty jsou významné inhibitory (sloučeniny 38, 79, 66, 88, 68, 113, 117, 83, 73, 75 a aktivátory (sloučeniny 55 a 56) vazebnosti (^3H)-nitrendipinu. Bylo-li použito specifičtějšího dihydropyridinu (^3H)-PN200 110 (tabulka 1b), bylo docíleno podobných výsledků se sloučeninou 79, použitou jako vnitřní standard, a bylo nalezeno několik sloučenin stejně účinných jako nifedipin: například sloučeniny 90, 93, 92, 89 a 106. Třeba uvést, že četné 1,3-difosfonáty jsou účinnější než referenční výše uvedení antagonisté vápníku.

Tyto výsledky jsou přímým důkazem interakce 1,3-difosfonátů s kanálem vápníku a/nebo jeho regulačními místy. Podle znalosti autorů tohoto vynálezu se jedná o první nalezení třídy sloučenin, které zahrnují úplné spektrum modulace vazeb (^3H)-nitrendipinu. Až dosud inhibice a stimulace vazeb (^3H)-nitrendipinu vykazovaly sloučeniny lišící se značně chemickou strukturou (verapamil a diltiazem).

Tabulka 1a

Působení 1,3-difosfonátů na vazbu (^3H)-nitrendipinu na mozkové membrány u kryš

Sloučenina číslo	Specifický vázaný (^3H)-nitrendipin	Vazba ^3H při 1,0 μM
	% kontrolní hodnoty koncentrace sloučeniny —1,0 μM	Vazba ^3H při 0,1 μM
2	98	1,002
3	94	0,955
4	99	0,957
5	99	1,003
10	92	0,983
11	96	1,024
25	100	1,060
40	100	0,978
26	89	1,018
27	95	0,982
30	99	1,003
36	100	0,966
37	104	1,011
38	60	0,721
39	110	1,220
55	156	1,292
56	115	1,115
73	81	0,862
74	17	0,380
75	22	0,354
111	57	0,809
79	0	0,000
83	36	0,548
82	90	0,886
84	80	0,886
86	98	1,052
85	112	1,082
87	93	0,967
66	26	0,387
88	69	0,760
68	0	0,000
112	0	0,645
113	20	0,621
117	79	0,950

Tabulka 1b

Vliv 1,3-difosfonátů na vazbu (^3H)-PN-200 110 na mozkové membrány u kryš

Sloučenina číslo	Specifický vázaný (^3H)-PN-200 110	Vazba ^3H při 1,0 μM
	% kontrolní hodnoty koncentrace sloučeniny —1,0 μM	Vazba ^3H při 0,1 μM
52	9	0,227
79	3	0,211
110	13	0,294
98	19	0,780
99	56	0,627
90	4	0,243
77	19	0,337
101	47	0,527
102	89	0,925
100	38	0,504
93	0	0,000
92	0	0,000
89	6	0,310
91	15	0,420
106	42	0,570
104	59	0,687

B. Inhibiční účinnost vybraných 1,3-difosfonátů na tracheální kontrakce u kryš indukované depolarizací, chloridem draselným

a) Tkáňový preparát

V této studii byli použiti hypertenzní samečci kryš (rasy SHR, kmene Okamoto Aoku) o hmotnosti 300 až 400 g. Byli usmrćeni vykrvácením po pentobarbitalové anesthesii (Nembutal, Abbott Co, 40 mg/kg). Jejich celá trachea byla rychle odstraněna a uvolněna od tuku a pojivých tkání v Krebs-Ringerově roztoku. Proužek (4 × 40 mm), získaný spirálním řezem tracheou byl bezprostředně suspendován do 50 ml Krebs-Ringerova roztoku a kontinuálně probubláván směsí O₂ a CO₂ (95 : 5). Teplota v lázni byla udržována na 37 ± 1 °C. Složení (mM) Krebs-Ringerova roztoku modifikovaného Nghiem, bylo následující:

NaCl (118,0);
KCl (4,7);
CaCl₂ (2,5);
MgCl₂ (1,18);
NaHCO₃ (12,5);
KH₂PO₄ (1,18);
glukóza (5,5)

v redestilované vodě o hodnotě pH 7,4. Každý proužek byl ekvilibrován za počáteční tenze (1,5 až 2 g) po dobu 1 až 2 hodin a roztok v lázni byl měněn každých 30 minut. Kontraktilní nebo relaxační reakce byla měřena isometricky tenzometrem (Ugo-Basile) a zaznamenávána na polygrafu (Beckman).

b) Relaxační účinnost 1,3-difosfonátů

Po ekvibraci byl do lázně přidán KCl do 65 mM konečné koncentrace. Tato koncentrace vyvolávala maximální tracheální kontrakci. Za těchto podmínek bylo dosaženo během 30 minut tzv. „plateau“ fáze ukazující tenzní kontrakci. Po dosažení plateau fáze byla po 30 minutách přidána léčiva (konečná koncentrace = 1,0 μM). Objem roztoku přidání léčiva nepřekročil 100 μl. 40 minut po přidání léčiva do kapalinné lázně byly hodnoceny zbylé tracheální kontrakce. Počáteční kontrakce, indukovaná pomocí KCl, byla snímána při maximální reakci na KCl (100%). Výsledky byly vyjádřeny jako % maximální kontrakce. Nifedipin, flunarizin a diltiazem byly použity jako referenční standardy pro potvrzení tohoto testu.

c) Sloučeniny a léčiva

Všechny 1,3-difosfonáty a léčiva byly rozpuštěny v roztoku chloridu sodného (0,9 % NaCl) s výjimkou sloučenin nerozpustných ve vodě; potom byly sloučeniny rozpuštěny v 2% ethanolu. Bylo prokázáno, že konečná

koncentrace použitého ethanolu neinterferuje se zkouškou.

d) Statistický rozbor

Výsledky jsou vyjádřeny jako průměrné hodnoty střední chyby metody; ke statistickému rozboru bylo využito Studentova t-testu. Sloučeniny, které snižují maximální KCl kontrakci (100%) nejméně o 95 %, jsou považovány za účinné.

e) Výsledky

V tomto screeningovém modelu byly sloučeniny 25, 37, 55, 73, 40, 74, 75, 79, 83, 28, 87, 88 a 117 nalezeny jako významně farmakologicky účinné. Tyto výsledky potvrzují potenciální použití 1,3-difosfonátů jako relaxancií hladkého svalstva, například při léčení astmatu.

Tabulka 2

Inhibiční účinnost 1,3-difosfonátů na tracheální kontrakci u kryš indukovanou chloridem draselným

Sloučenina číslo	Kontrakce (% max.)
10	91,0 ± 0,0
25	53,0 ± 2,5
30	90,0 ± 0,0
37	53,8 ± 0,4
38	84,0 ± 2,4
40	61,2 ± 4,6
39	96,0 ± 4,9
55	73,0 ± 1,0
56	100,0 ± 0,0
73	46,0 ± 1,8
74	35,0 ± 1,2
75	70,0 ± 3,0
111	100,1 ± 1,5
79	60,3 ± 9,6
83	62,5 ± 11,5
82	80,0 ± 4,0
84	98,5 ± 2,5
86	89,0 ± 2,0
85	96,2 ± 0,8
87	71,9 ± 1,9
66	88,5 ± 0,5
88	56,3 ± 5,9
68	100,0 ± 4,0
112	84,0 ± 3,0
113	90,0 ± 1,5
117	60,0 ± 4,0

C. Účinek vybraných 1,3-difosfonátů na frekvenci atria u kryš

Spontánně hypertenzní samečkové kryš (rasy SHR, kmene Okamoto-Aoki) byly anesthetizovány pentobarbitalem (Nembutal, Abbott Co, 60 mg/kg, i. p.). Rychle byla vyňata srdce a obě atria byla uvolněna od

sousedních srdečních tkání. Atria byla ihned vložena do 50 ml Krebs-Ringerovy lázně následujícího složení (mM):

NaCl (120,0);
KCl (5,63);
CaCl (2,0);
MgCl₂ (2,10);
NaHCO₃ (25,0);
glukóza (9,7) o hodnotě pH 7,4.

Roztok byl kontinuálně probubláván směsí O₂ a CO₂ (95:5) a udržován na teplotě 37 ± 1 °C. Atrium bylo upevněno k optickému tenzometru (IITC, USA) za klidové tenze 1 g s cílem měřit atriální frekvenci. Preparát byl ekvilibrován po dobu 40 minut a potom byly stanoveny kumulativní křivky „dávka—odpověď“ pro každou zkoušenou sloučeninu (0,5 až 5 μ mol/l). Maximálního účinku bylo dosaženo obvykle během 30 až 40 minut pro každou koncentraci.

b) Sloučeniny

Zásobní roztoky 1,3-difosfonátů byly připravovány všeobecně v 0,9% roztoku chloridu sodného a sloučeniny ve vodě nerozpustné byly rozpuštěny v 50% ethanolu. Bylo zjištěno, že finální koncentrace ethanolu je bez vlivu na frekvenci atria. Když bylo hodnocení prováděno v koncentraci $5,0 \times 10^{-6}$ M, bylo snížení frekvence atria o více než 5 % považováno za významné.

c) Výsledky

Všechny údaje jsou udávány jako % snížení počáteční frekvence atria (průměrné hodnoty $\pm$ střední chyba metody). U všech zkoušených látek (tabulka 3) byl nalezen významný negativní chronotropní účinek. Potenciální použití 1,3-difosfonátů u srdečních chorob s arytmií je doloženo účinností v tomto testu.

Tabulka 3

Chronotropní účinnost 1,3-difosfonátů na atrium u krys

Sloučenina	Pokles činnosti atria (% výchozích hodnot) $5,0 \times 10^{-6}$ M
55	$17,5 \pm 4,6$
73	$18,8 \pm 11,2$
74	$8,3 \pm 4,5$
75	$14,8 \pm 4,8$
83	$4,4 \pm 0,6$

D. Hypotenzní účinnost 1,3-difosfonátů u krys

Intracenózní hypotenzní účinnost

a) Metody

Samečkové krysy rasy Wistar byli anesthetizováni pentabarbitalem (Nembutalem, 60 miligramů/kg i. p.) a heparinizováni (5 mg na kilogram i. p.). Po tracheotomii byla kanýlována pravá karotida (katetr PE 50); krevní tlak byl měřen tenzometrem (Statham P 23 db) a zaznamenáván na polygrafu (Beckman).

b) Sloučeniny a léčiva

Zvířata dostávala po 0,5 a 1,5 mg/kg zkoušených látek. Méně než 100 μ l zkoušených sloučenin, rozpuštěných v 0,9% roztoku chloridu sodného, bylo vstříkáno do jugulární vény. Sloučeniny silně nerozpustné ve vodě byly suspendovány za přítomnosti povrchově aktivní látky (2% Tween-80). Samotné venikulum nemělo žádný zjištěný hypotenzní účinek.

c) Výsledky

Udané výsledky jsou vyjádřeny jako % poklesu počátečního průměrného krevního tlaku (průměrná hodnota $\pm$ průměrná chyba metody). Určitý hypotenzní účinek byl nalezen u všech zkoušených 1,3-difosfonátů. Je třeba také uvést, že 1,3-difosfonáty, například sloučeniny 73, 74 a 82, vykazují vyšší hypotenzní aktivitu, než klasická hypotenziva a antagonisté vápníku, jichž bylo použito jako srovnávacích látek (tabulka 4).

Tabulka 4

Akutní i. v. hypotenzní účinnost 1,3-difosfonátů a známých hypotenziv u krys

Sloučenina číslo	Pokles průměrného krevního tlaku (% výchozích hodnot)			
	0,5 mg/kg	1,5 mg/kg	Léčiva	1,0 mg/kg
25	23,2 ± 2,2	41,4 ± 1,0	Kaptopril	0
26	18,1 ± 3,0	41,6 ± 1,3	Propranolol	11,8 ± 1,1
27	25,6 ± 2,2	35,0 ± 4,7	MethylDopa	0
30	17,0 ± 0,0	34,4 ± 5,1	Diltiazem	47,9 ± 0,0
33	39,9 ± 1,6			
33	13,2 ± 0,0	16,0 ± 0,6		
55	28,2 ± 0,7	31,1 ± 6,4		
73	50,0 ± 3,8			
74	50,8 ± 2,7			
75	22,8 ± 1,6			
83	10,6 ± 0,5			
82	40,1 ± 3,2			

Orální hypotenzní účinnost u hypertenzních krys

Protože bylo prokázáno, že antagonisté vápníku jsou hypotenzními léčivy, bylo použito spontánně hypertenzních krys (SHR), jako dodatkového modelu zvířat pro demonstrování orální hypotenzní účinnosti 1,3-difosfonátů. Některé vybrané sloučeniny byly podávány orálně bdělým krysám rasy SHR a byl sledován krevní tlak za použití ocasní manžety. Zřetelná a setrvalá hypotenzní účinnost byla měřena u všech pokusných krys. Výsledky jsou udávány za 2 hodiny po dávce (tabulka 5). Tyto studie ilustrují zřetelně možnost použití orálně podávaných 1,3-difosfonátů pro klinickou léčbu hypertenze u člověka. Několik sloučenin, a to č. 79, 90, 93, 92, 89 a 91 snižovalo stejně význačně krevní tlak jako antagonisté vápníku, kterých se již v praxi používá a kterých bylo použito pro srovnání a pro které již bylo potvrzeno využití jako antihypertenzních léčiv.

Tabulka 5

Působení vybraných 1,3-difosfonátů a srovnávacích sloučenin na krevní tlak u hypertenzních krys

Sloučenina číslo	Pokles krevního tlaku (% výchozích hodnot)
83	15
74	12
75	37 až 41
79	37 až 50
50	8
56	3
52	17
112	18
113	19
110	44
82	11
66	23

Sloučenina číslo Pokles krevního tlaku
(% výchozích hodnot)

80	32
98	38
90	55
44	14
93	62
92	48
89	44
91	49
104	10
Diltiazem	38
Verapamil	57
Nifedipin	47
Flunarizin	23

Orální účinek

Prvotní výhodou 1,3-difosfonátů je jejich dlouhodobý specifický hypotenzní účinek. Příklad tohoto profilu je ilustrován na obrázku 1, kde sloučenina z příkladu 79 se porovnává s nifedipinem, diltiazemem, bepridilem a flunarizinem při stejné orální dávce 40 mg/kg.

Na obr. 1 je na ose x vynesena čas v hodinách po podání dávky a na os y změna systolického krevního tlaku (Δ SBP %), vyjádřená v procentech. Hodnoty stanovené u jednotlivých látek jsou označeny takto:

sloučenina	vybarvený kroužek
z příkladu 79	
nifedipin	nevybarvený kroužek
diltiazem	nevybarvený trojúhelník
flundrizin	vybarvený trojúhelník
bepidil	nevybarvený čtverec.

Tento profil se ukazuje u všech 1,3-difosfonátů a dlouhé trvání orálního hypotenzního účinku je zřejmé, když se měří 6 hodin po podání. Mělo by se poznamenat, že podle očekávání účinek diltiazemu má kratší trvání a je slabější než jak je tomu u 1,3-difosfonátů.

V tabulce 6 jsou uvedeny hodnoty, které projevuje řada dalších sloučenin.

Tabulka 6

Pokles systolického krevního tlaku v % za 6 hodin po podání dávky 80 mg/g

Sloučenina z příkladu č.	% poklesu
112	39,4 ± 0,0
66	39,9 ± 6,0
68	43,5 ± 0,8
80	33,6 ± 1,3
98	39,2 ± 4,0
74	39,0 ± 9,7
79	47,8 ± 1,7
90	62,0 ± 1,0
93	61,0 ± 0,8
94	45,4 ± 4,9
37	30,3 ± 5,0
89 (40 mg/kg)	42,7 ± 3,3
91	57,4 ± 0,3
Diltiazem	25,0 ± 4,7
Flunarizen	5,1 ± 1,0
Bepridil	0

Tabulka 7

Intraperitoneální hypertenzní účinek 1,3-difosfonátů obecného vzorce I

Sloučenina číslo		Pokles systolického krevního tlaku (%)
74	20 mg/kg i. p.	29,4 ± 1,7
75	20 mg/kg i. p.	21,7 ± 2,3
79	20 mg/kg i. p.	40,4 ± 0,8
83	40 mg/kg i. p.	22,5 ± 5,5
66	30 mg/kg i. p.	31,5 ± 0,5
88	20 mg/kg i. p.	16,7 ± 2,3
68	5 mg/kg i. p.	28,7 ± 2,1
80	5 mg/kg i. p.	17,4 ± 2,1
90	5 mg/kg i. p.	32,7 ± 2,7
93	5 mg/kg i. p.	49,5 ± 0,5
89	5 mg/kg i. p.	19,7 ± 2,1
Verapamil	20 mg/kg i. p.	33,4 ± 2,9
Nifedipin	20 mg/kg i. p.	35,0 ± 1,0

Hodnota krevního tlaku je stanovena 2 hodiny po podání dávky.

Ježto trvání účinku 1,3-difosfonátů je významně větší, než trvání účinku nifedipinu a verapamilu také po jejich intraperitoneálním podání, stanovení trvání intraperitoneálního hypotenzního účinku 1,3-difosfonátů se provádí změřením plochy pod křivkou.

Z obr. 2 je zřejmý účinek sloučeniny z příkladu 79, nifedipinu a verapamilu na systolický krevní tlak při dávce 20 mg/kg. Na ose x je vyneseno čas v hodinách po podání dávky, na ose y pak změna krevního tlaku (Δ SBP %), vyjádřená v procentech.

Intraperitoneální účinek

Ve snaze vyhnout se určitému artifaktu díky odsunutí orální absorpce 1,3-difosfonátů v porovnání s jinými antagonisty vápníku, intraperitoneálně se podává řada reprezentativních 1,3-difosfonátů v dávce 20 mg na kilogram spontánně hypertenzním krysám. Dvě hodiny po podání dávky velký počet těchto sloučenin obecného vzorce I způsobuje mnohem zřetelnější pokles krve, než verapamil a diltiazem. V některých případech se dávka 20 mg/kg mohla změnit na dávku 5 mg/kg, protože i ta způsobuje pokles krevního tlaku větší než 50 %, což nastává u silných 1,3-difosfonátů a je obvykle lethální, jako u libovolné silné hypotenzní drogy.

Konkrétně zjištěné hodnoty jsou shrnuty v tabulce 7.

Hodnoty stanovené u jednotlivých látek jsou označeny takto:

sloučenina z příkladu 79	nevybarvený kroužek
nifedipin	vybarvený kroužek
verapamil	nevybarvený trojúhelník.

Opět bylo zjištěno, že řada 1,3-difosfonátů, jako jsou sloučeniny z příkladů 74, 79, 68, 80, 93 a 89, vykazuje hypotenzní účinek o delším trvání, v porovnání s verapamilem a nifedipinem. Konkrétní hodnoty lze nalézt v tabulce 8.

Tabulka 8

Porovnání reaktivního účinku a trvání účinku stanovené na základě plochy pod křivkou

Sloučenina z příkladu č.	Intraperitoneální dávka	Doba hypotenze Plocha pod křivkou Smluvené jednotky
74	20 mg/kg	649
75	20 mg/kg	424
79	20 mg/kg	971
83	20 mg/kg	172
66	30 mg/kg	573
88	20 mg/kg	339
68	5 mg/kg	610
80	5 mg/kg	299
90	5 mg/kg	734
93	1 mg/kg	718
89	5 mg/kg	382
Verapamil	20 mg/kg	540
Nifedipin	20 mg/kg	584

Studium toxicity

K hodnocení snášenlivosti 1,3-difosfonátů v porovnání s verapamilem se použil standardní postup. V dávce 200 mg za den se působilo po dobu 10 dnů různými 1,3-difosfonáty a verapamilem na krysy Wistar o hmotnosti asi 200 g. Po celonočním hladovění se zvířata anestetizovala éterem a usmrtila tím, že se nechala vykrvácet. Potom se provedlo stanovení celkových patologických příznaků, určení hmotnosti orgánů (výsledky jsou shrnuty v tabulce 9) a chemické složení krve.

Při testu se zjistilo, že verapamil má letální účinky na všechny krysy po třídním

ošetřování v dávce 200 mg/kg a je snášen pouze v dávce 50 mg/kg.

Sloučeniny z příkladů 79, 80, 75 a 89 jsou velmi dobře snášené v dávce 200 mg/kg po dobu 10 dnů. Chemické složení krve a hmotnost orgánů zůstaly nezměněné.

Sloučeniny z příkladů 90 a 93 měly letální účinek na 15 % zvířat, avšak byly velmi dobře snášeny ostatními zvířaty. Mělo by se zdůraznit, že tyto dvě sloučeniny jsou mnohem účinnější než verapamil a že tato toxicita je pravděpodobně důsledkem nadměrného hypotenzního účinku.

V souhrnu se dá uvést, že velký počet 1,3-difosfátů je méně toxický, než verapamil.

Tabulka 9

Desetidenní snášlivost 1,3-difosfonátů (hmotnost v gramech)

Sloučenina z příkladu č. Dávka	Tělo	Játra	Ledviny	Varlata	Tlusté střevo	Slezina	Srdce	Mozek	Brzlík
74 200 mg/kg	230,0 ±3,0	10,79 ±0,16	1,87 ±0,07	2,93 ±0,08	2,04 ±0,13	0,89 ±0,1	0,67 ±0,02	1,72 ±0,03	0,58 ±0,08
66 200 mg/kg	229,8 ±7,5	10,32 ±0,26	1,74 ±0,06	3,14 ±0,09	2,01 ±0,11	0,67 ±0,05	0,65 ±0,01	1,88 ±0,04	0,48 ±0,04
80 200 mg/kg	237,4 ±6,9	9,11 ±0,34	1,83 ±0,07	2,9 ±0,2	2,29 ±0,18	0,02 ±0,12	0,72 ±0,03	1,84 ±0,03	0,57 ±0,05
90 50 mg/kg	208,5 ±5,9	7,86 ±0,21	1,56 ±0,06	3,2 ±0,13	1,92 ±0,11	0,69 ±0,13	0,07 ±0,04	1,81 ±0,06	0,35 ±0,04
93 200 mg/kg	194,0 ±1,5	7,16 ±0,09	1,67 ±0,03	3,01 ±0,11	1,32 ±0,13	0,51 ±0,05	0,69 ±0,02	1,58 ±0,06	0,34 ±0,04
89 50 mg/kg	213,0 ±1,5	8,92 ±0,16	1,61 ±0,03	2,89 ±0,07	1,50 ±0,09	0,57 ±0,35	0,75 ±0,12	1,72 ±0,02	0,43 ±0,01
79 200 mg/kg	231,8 ±5,8	8,84 ±0,26	1,86 ±0,07	2,75 ±0,16	—	0,60 0,03	0,69 ±0,01	1,78 ±0,02	0,42 ±0,02
Verapamil 50 mg/kg	221,0 ±5,8	7,70 ±0,39	1,83 ±0,01	3,0 ±0,03	1,98 ±0,16	0,56 ±0,02	0,81 ±0,02	1,80 ±0,07	0,42 ±0,05

Verapamil

200 mg/kg

Letální pro všechny krysy

Výhodný způsob podávání

1,3-difosfonáty lze podávat výhodně ve formě kapslí, tablet nebo granulí, které lze připravit smícháním účinné látky, farmaceutického nosiče a různých složek používaných běžně pro farmaceutické přípravky.

Termín „farmaceutický nosič“ zde používaný, označuje pevné nebo tekuté plnidlo, ředidlo nebo zapouzdřovací látku. Některými příklady sloučenin, které mohou sloužit jako farmaceutické nosiče, jsou:

cukry, například:

laktóza,
glukóza a
sacharóza;

škroby, například:

kukuřičný škrob a
bramborový škrob;

celulóza a její deriváty, například:

natriumkarboxymethylcelulóza,
ethylcelulóza,
acetát celulózy;

práškováný tragent;
slad;
želatina;
mastek;
kyselina steartová;
stearát hořečnatý;
síran sodný;

rostlinné oleje, například:
podzemnicový olej,
bavlníkový olej,
sezamový olej,
olivový olej,
olej z kukuřičných klíčků a
kakaový olej;

polyoly, například:

propylenglykol,
glycerol,
sorbitol,
mannitol a
polyethylenglykol;
agar;
alginová kyselina;
bezpyrogenní voda;

isotonický roztok chloridu sodného;
fosfátové pufrý,

jakož i další netoxické kompatibilní sloučeniny používané do farmaceutických přípravků. Změkčovačla a maziva, například laurylsíran sodný, jakož i barviva, aromačinná činidla a konzervační látky, mohou být rovněž přítomny. Tabletování se provádí obvyklými postupy.

Farmaceutický nosič používaný ve spojení s fosfonáty se používá v koncentraci postačující k zajištění praktického dávkování. S výhodou farmaceutický nosič sestává z 0,1 až 99 % hmot. celkového přípravku.

Příklad 1

Želatinové kapsle se připravují obvyklým způsobem.

Složky	mg/kapsle
sloučenina 79	300
želatina	100
glycerol	50
sorbát draselný	0,5

Příklad 2

Tablety se připravují obvyklými způsoby za použití 1,3-difosfonátů, s výhodou v jejich krystalické formě.

Složky	mg/kapsle
sloučenina 102	100
hydroxypropylmethylcelulóza	50
stearát hořečnatý	3

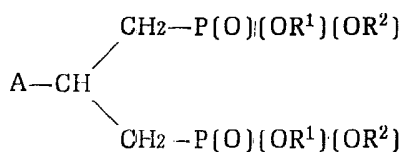
K přímé inhalační terapii lze použít aerosolový spray uvolňující 0,1 až 10 mg/kg denně farmaceuticky přijatelného 1,3-difosfonátu.

Pro léčení specifických chorobných stavů lze podávat farmaceuticky přijatelné 1,3-difosfonáty ve formě roztoků, suspenzí, emulzí nebo zároveň ve formě intradermální, intramuskulární, intravenózní nebo intraperitoneální injekce.

Rektální podávání 1,3-difosfonátů lze provádět inkorporováním účinné látky do obvyklých gelových základů (glycerolu, „Imhausen“, atd.) do tvaru čípků.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-substituovaných 1,3-propylidendifosfonátových derivátů obecného vzorce I

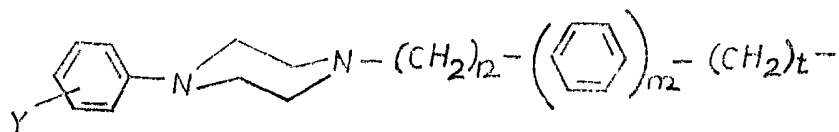
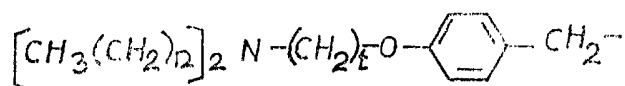
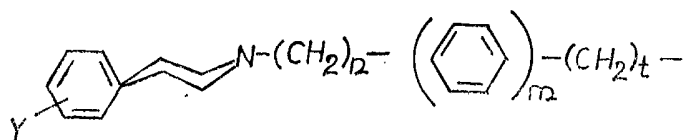
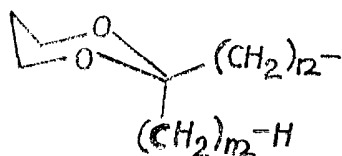
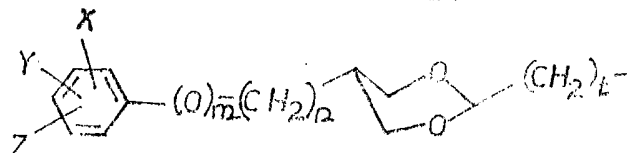
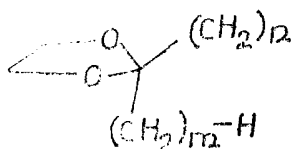
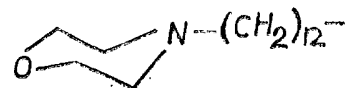
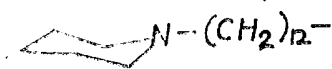
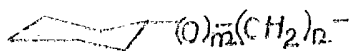
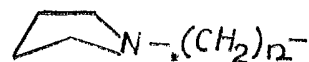
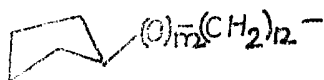


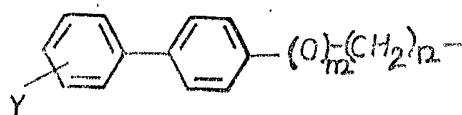
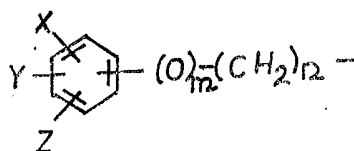
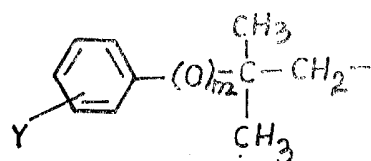
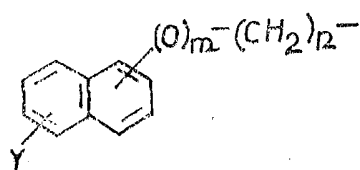
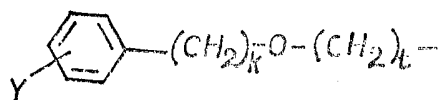
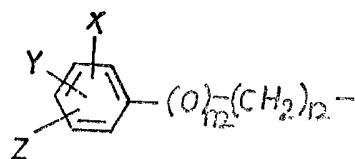
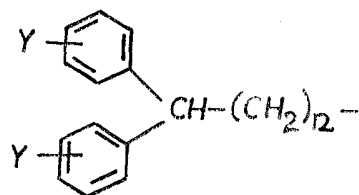
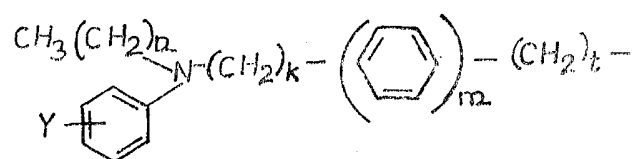
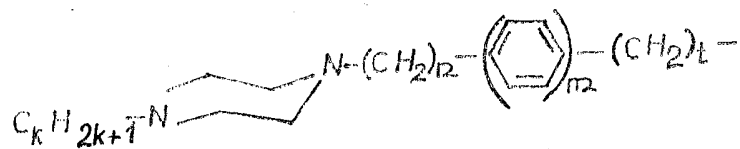
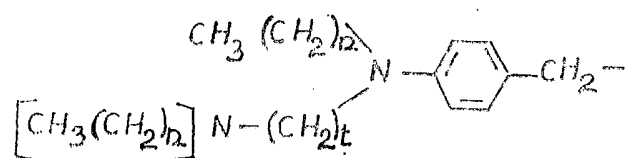
(I)

ve kterém

R^1 a R^2 , které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, sodíku, draslíku, hořčíku, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a

A znamená zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny obecných vzorců $\text{C}_b\text{H}_{2b+1}$,



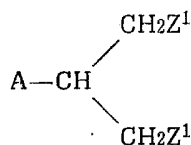


ve kterých

b znamená celé číslo 3 až 16,
m znamená číslo nula nebo 1,
n znamená celé číslo nula až 8,
k znamená celé číslo nula až 4,
t znamená celé číslo 1 až 4,
X, Y a Z, které jsou shodné nebo rozdílné,
značejí substituující atom nebo skupinu,
jako atom vodíku, fluoru, chloru, bromu,
skupinu vzorce:

CF₃,
CHF₂,
NO₂,
CH₃,
C₂H₅,
CH=CH—CH₂,
n-C₃H₇,
iso-C₃H₇,
n-C₄H₉,
iso-C₄H₉,
terc.-C₄H₉,
OH,
CH₂OH,
—O—CH₂—O—,
OCH₃,
OC₂H₅,
OC₃H₇,
OC₄H₉,
SCH₃,
NH₂,
N(CH₃)₂ nebo
N(C₂H₅)₂,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce V



(V)

ve kterém

A má výše uvedený význam a
Z¹ znamená atom bromu nebo skupinu
vzorce n-CH₃—C₆H₄—SO₃,
uvádí do reakce s derivátem fosfitu obecného vzorce VI



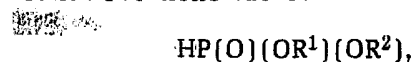
ve kterém

X¹ a X² znamenají navzájem nezávisle atom vodíku nebo atom kyslíku nebo

X¹ a X² dohromady tvoří skupinu vzorce OR² a

R¹ a R² mají svrchu uvedený význam.

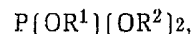
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce V uvede do reakce s alkalickou solí dialkylfosfitu obecného vzorce



ve kterém

R¹ a R² mají výše uvedený význam, připravenou in situ reakcí mezi uvedeným dialkylfosfitem a atomem alkalického kovu, jako je lithium, sodík nebo draslík, nebo silnou bází od tohoto kovu odvozenou, jako je lithiuhydrid, natriumhydrid, kaliumhydrid nebo lithihamid, natriumamid nebo kaliumamid, při molárním poměru alkalické soli dialkylfosfitu ke sloučenině obecného vzorce V rovném 2,5 až 4,8 k 1,0, v aprotickém rozpouštědle nebo směsi aprotických rozpouštědel, jako je uhlovodík, například hexan, heptan, benzen nebo toluen, nebo éter, jako je dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo směsi dvou libovolných výše uvedených rozpouštědel, při teplotě 65 až 110 °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce V uvede do reakce s nadbytkem trialkylfosfitu obecného vzorce



ve kterém

R¹ a R² mají výše uvedený význam, při molárním poměru trialkylfosfitu ke sloučenině obecného vzorce V rovném 5,0 až 10,0 ku 1,0, při teplotě 110 až 200 °C.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí kyselina 2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propylidendifosfonová.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetraethyl-2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetraethyl-2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetraethyl-2-(1-naftylmethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetraethyl-2-(4-bifenylmethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrapropyl-2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetraisopropyl-2-benzyl-1,3-propyliden]difosfonát.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetraisopropyl-2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrabutyl-2-(2-fenylethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrabutyl-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrabutyl-2-(2-fenoxyethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

15. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrabutyl-2-(3-fenoxypropyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

19. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrabutyl-2-(3/3-pyridyl/propyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

17. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrabutyl-2-(2/4-fluorfenoxy/-ethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

18. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrabutyl-2-(2/3-trifluormethylfenoxy/ethyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

19. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetraisobutyl-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

20. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrapentyl-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

21. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrahexyl-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

22. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [bis(ethyl,pentyl)-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

23. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [bis(butyl,ethyl)-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propyliden]fosfonát.

23. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [bis(butyl,ethyl)-2-(3-fenylpropyl)-1,3-propyliden]difosfonát.

24. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [bis(methyl,vodík)-2-benzyl-1,3-propyliden]difosfonát.

25. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití sloučeniny obecného vzorce V a příslušného derivátu alkylfosfitu se vyrábí [tetrakis-(2-/N,N-dimethylamino/-ethyl)-2-benzyl-1,3-propyliden]difosfonát.

2 listy výkresů

