



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

**223418**  
(11) (B1)

[51] Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 F 9/40

(22) Přihlášeno 30 07 81  
(21) (PV 5809-81)

(40) Zveřejněno 31 12 82

(45) Vydáno 15 03 86

(75)  
Autor vynálezu

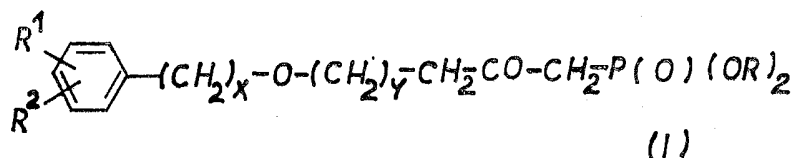
VESELÝ IVAN ing. CSc., ROKYCANY, PALEČEK JAROSLAV ing. CSc.,  
ČAPEK KAREL ing. CSc., KUBELKA VLADIMÍR RNDr. CSc., STANĚK JAN  
RNDr. CSc., PRAHA, STIBOR IVAN ing. CSc., ROZTOKY u Prahy,  
ŠMIGOL VLADIMÍR ing., DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc., MOSTECKÝ  
JIRÍ prof. ing. DrSc., PRAHA, DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc., ŠPAČEK  
MIROSLAV ing., NERATOVICE, VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA, ČERNÝ  
MILOSLAV ing., NERATOVICE

(54) Způsob výroby dialkylfosfonátů

1

2

Vynález se týká způsobu výroby dialkylfosfonátů obecného vzorce I



kde

R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,  
R<sup>1</sup> značí vodík, chlor, brom, fluor, trifluor-  
methylskupinu nebo alkoxy- nebo alkylsku-  
pinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku,

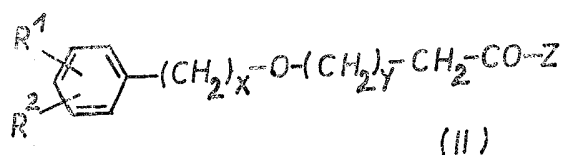
R<sup>2</sup> značí vodík, chlor, brom, fluor, trifluor-  
methylskupinu nebo alkoxy- nebo alkylovou  
skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku nebo  
R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> společně tvoří O—CH<sub>2</sub>—O skupinu,  
x je 0 až 3,

y je 0 až 3, přičemž platí, že součet x + y  
nepřesáhne 3.

Syntetická analoga přírodních prostaglan-  
dinů, tkáňových hormonů s vysokou a mno-  
hostrannou biologickou účinností, které jsou  
deriváty tak zvané prostanové kyseliny, se  
ve stále širším měřítku uplatňují zejména  
ve veterinární praxi při řízení reprodukční-  
ho procesu hospodářských zvířat [Biologi-  
zace a chemizace živočišné výroby — VETE-  
RINARIA XVII (1), 1 až 87, (1981)].

Jedním z klíčových meziproductů syntézy

těchto látek jsou fosfonáty výše uvedeného  
obecného vzorce I, jejichž přípravě byla vě-  
nována značná pozornost [Nelson N. A.:  
Brit. 1 438 093, 03 Jan 1976, Bindra J. S.,  
Johnson M. R.: Czech. Pat. 182 794]. Způ-  
sob výroby různých typů fosfonátů se liší  
v úvodních syntetických stupních podle po-  
žadované kombinace indexů x a y, které ma-  
jí vpředu uvedený význam. Charakteristic-  
kým znakem většiny dosud známých syntéz  
je však způsob realizace posledního reakč-  
ního stupně, spočívající v přeměně interme-  
diátu obecného vzorce II,



kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, x, y mají vpředu uvedený význam  
a Z značí halogen, jako například chlor,

brom v případě obecného vzorce IIa nebo alkoxy skupinu  $OR^3$  v případě obecného vzorce IIb, obsahující alkyl  $R^3$  s 1 až 4 atomy uhlíku, kterým se působí na alkalickou sůl odpovídajícího dialkyl-methylfosfonátu obecného vzorce III,

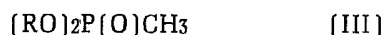
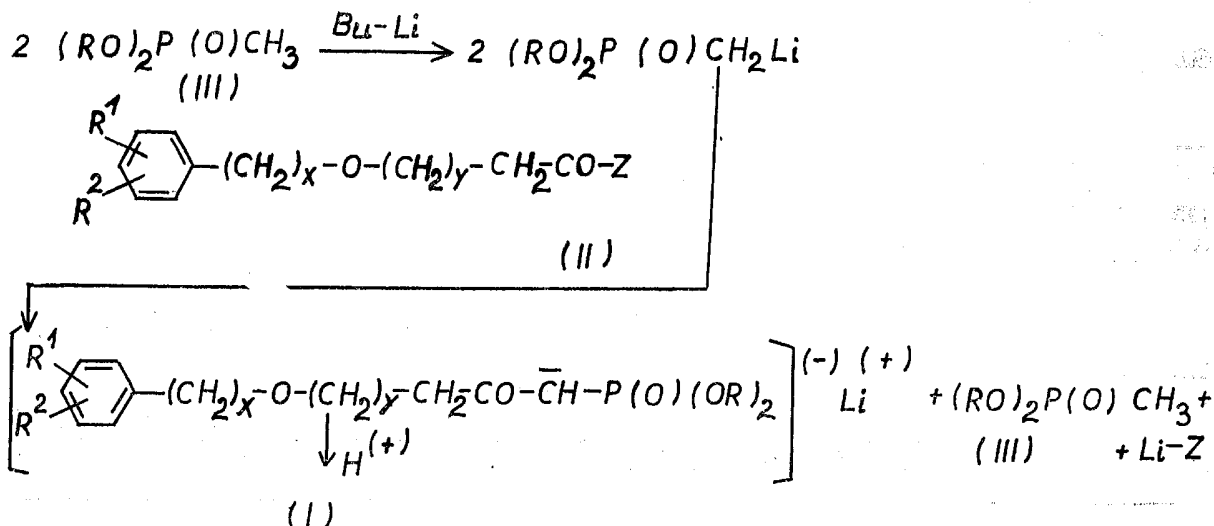


Schéma 1



Z uvedeného schématu vyplývá, že v důsledku vysoké kyselosti vodíkových atomů methylenové skupiny sousedící s atomem fosforu a karbonylovou funkcí dochází k transmetalaci reakci na úkor výchozího fosfonátu vzorce III, který se proto používá v jedno- i vícemolárním přebytku, což je vzhledem k jeho obtížné dostupnosti podstatnou nevýhodou dosud známých výrobních postupů. Zpětně uvolněný výchozí fosfonát III, který většinou nelze regenerovat, navíc ztěžuje izolaci požadovaného dialkylfosfonátu obecného vzorce I. Při acylačních reakcích prováděných za použití acylhalogenidů obecného vzorce IIa, kde Z značí chlor, brom, jsou další nevýhodou relativně nízké výtěžky těchto reakcí.

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob výroby podle vynálezu. Podstata vynálezu spočívá v tom, že reakce alkylesteru výše uvedeného obecného vzorce IIb s lithnou solí dialkylesteru methylfosfonové kyseliny obecného vzorce III pro-

kde R má vpředu uvedený význam. Alkalická sůl se připravuje in situ vhodným metalčním činidlem, obvykle n-butyllithiem, v aprotických rozpouštědlech, například v tetrahydrofuranu, při teplotách  $-78^\circ C$  a bezprostředně se zpracovává podle následujícího schématu 1:

bíhá v ekvimolárních množstvích v přítomnosti lithné soli stericky bráněných sekundárních aminů například diizopropylaminu, dicyklohexylaminu, 2,6-dimethylpiperidinu. K roztoku výchozího fosfonátu obecného vzorce III v aprotickém rozpouštědle (například 1,2-dimethoxyethan) se přidá za nízké teploty  $-60 \pm -10^\circ C$  ekvimolární množství stericky bráněného sekundárního aminu (například diisopropylamin, dicyklohexylamin, 2,6-dimethylpiperidin), získaná směs se působením n-butyllithia převede na směs lithných solí, která se acyluje ekvimolárním množstvím esteru obecného vzorce IIb, kde  $R^1, R^2, R^3, x, y$  má vpředu uvedený význam.

Po okyselení reakční směsi se uvolní příslušný dialkylfosfonát obecného vzorce I, který se extrahuje do organického rozpouštědla, zatímco uvolněný amin přechází ve formě odpovídající soli do vodné fáze. Postup je znázorněn na schématu 2.

$$\begin{array}{c}
 \text{(RO)}_2\text{P(O)CH}_3 + \text{H-B} \xrightarrow{\text{Bu-Li}} \text{(RO)}_2\text{P(O)CH}_2\text{Li} + \text{Li-B} \\
 \text{(III)}
 \end{array}$$
  

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{C}_6\text{H}_4 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{R}^1 \quad \text{R}^2
 \end{array}
 - \text{O} - (\text{CH}_2)_x - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{OR}^3$$
  

$$\text{(IIIb)}$$
  

$$\left[ \begin{array}{c}
 \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{C}_6\text{H}_4 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{R}^1 \quad \text{R}^2
 \end{array}
 - \text{O} - (\text{CH}_2)_x - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH} - \text{P}(\text{OR})_2 \right]$$
  

$$\downarrow \text{H}^{(+)}$$
  

$$\left[ \begin{array}{c}
 \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{C}_6\text{H}_4 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{R}^1 \quad \text{R}^2
 \end{array}
 - \text{O} - (\text{CH}_2)_x - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH} - \text{P}(\text{OR})_2 \right]$$
  

$$\text{Li}^{(+)} + \text{H-B} + \text{LiOR}^3$$
  

$$\text{(I)}$$

1,2-dimethoxyethanu (30 ml) bylo přidáno za míchání při teplotě  $-50^{\circ}\text{C}$  v inertní atmosféře (argon) 1,4 ml (0,01 molu) diisopropylaminu a pak byl přikapán roztok *n*-butyllithia (18 ml 1,13 molárního roztoku v hexanu, to je 0,02 molu) tak, aby teplota nepřestoupila  $-50^{\circ}\text{C}$ . Po 15 minutách byl při téže teplotě přidán roztok 2,005 g (0,01 molu) methyl(m-chlorfenoxy)acetátu vzorce IIb ( $\text{R}^1 = \text{m-Cl}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $x = 0$ ,  $y = 0$ ,  $\text{R}^3$  je methyl) v 1,2-dimethoxyethanu (10 ml) a směs byla udržována při teplotě  $-50^{\circ}\text{C}$  po dobu 2 hodin. Pak byla směs ohřáta na  $0^{\circ}\text{C}$ , okyselena 2,5 ml kyseliny octové, zředěna 10 ml vody a po odpaření rozpouštědla byl organický podíl extrahován 1,2-dichlorethanem [ $4 \times 100$  mililitrů], z něhož byl zbylý diisopropylaminoacetát odstraněn vo-

dou (2 × 10 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Po odpaření rozpouštědla byl získán prakticky čistý produkt vzorce I (R = methyl, R<sup>1</sup> = m-Cl, R<sup>2</sup> = H, x = 0, y = 0) ve výtěžku 82 %, t. t. rovná se 74 až 77 °C.

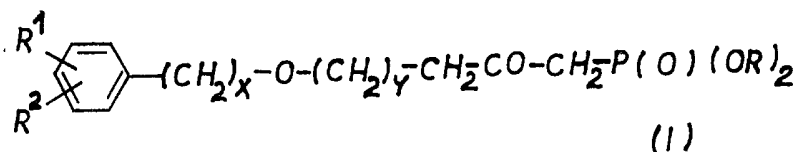
#### Příklad 2

K roztoku 1,24 g (0,01 molu) dimethyl-methylfosfonátu vzorce III v tetrahydrofuranu (30 ml) bylo přidáno za míchání při teplotě -50 °C v inertní atmosféře 2,00 ml (0,01

molu) dicyklohexylaminu a pak byl přidán roztok n-butyllithia (18 ml 1,13 molární roztok v hexanu, to je 0,02 molu) při téže teplotě. Po 15 minutách byl výše uvedené teplotě přidán roztok 1,90 g (0,01 molu) methyl(m-fluorfenoxy)acetátu vzorce IIb (R<sup>1</sup> rovná se m-F, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = methyl, x = 0, y = 0). Po zpracování reakční směsi analogickým způsobem jako v příkladu 1 byl získán fosfonát vzorce I (R = methyl, R<sup>1</sup> = m-F, R<sup>2</sup> = H, x = 0, y = 0) ve výtěžku 73 procent teorie.

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby dialkylfosfonátů obecného vzorce I,



kde

R značí alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R<sup>1</sup> značí vodík, chlor, brom, fluor, trifluormethylskupinu nebo alkoxy- nebo alkylskupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku,

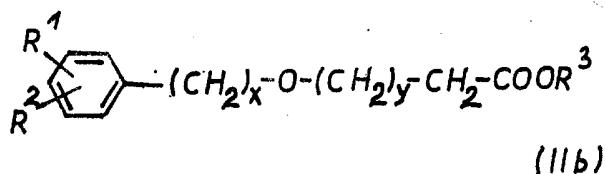
R<sup>2</sup> značí vodík nebo chlor, brom, fluor, trifluormethylskupinu nebo alkoxylovou nebo

alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku nebo R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> společně tvoří O—CH<sub>2</sub>—O skupinu,

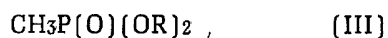
x je 0 až 3,

y je 0 až 3, přičemž platí, že součet x + y nepřesáhne 3,

reakcí alkylesteru obecného vzorce IIb,



kde R<sup>3</sup> značí alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, x, y mají shora uvedený význam, s lithnou solí dialkylesteru methylfosfonové kyseliny obecného vzorce III,



kde R má shora uvedený význam, vyznačující se tím, že tato reakce se provádí v přítomnosti lithné soli stericky bráněných sekundárních aminů v aprotickém polárním rozpouštědle při teplotě -60 ± 10 °C, na-

čež se z reakční směsi po okyselení izoluje dialkylfosfonát obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako stericky bráněný sekundární amin použije diisopropylamin, dicyklohexylamin nebo 2,6-dimethylpiperidin.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako aprotické polární rozpouštědlo použije 1,2-dimethoxyethan.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakční směs okyselí organickou kyselinou obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.