

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.07.2010**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **08.02.2012**
(Věstník č. 6/2012)

(21) Číslo dokumentu:

2010-583

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07F 9/40

(2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd ČR,
v.v.i., Praha 6, CZ

(72) Původce:

Jansa Petr Ing., Lanškroun, CZ
Holý Antonín Prof. RNDr. DrSc., Praha - Horní
Počernice, CZ
Česnek Michal Ing. Ph.D., Praha 10, CZ

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a
dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů pomocí mikrovlnně zahřívání Michaelisovy- Arbuzovovy reakce trialkylfosfitů s dihaloalkany či bis(haloalkyl)ethery v uzavřené nádobě, při níž se reakční směs, obsahující dihaloalkan či bis(haloalkyl)ether a trialkylfosfit, zahřívá mikrovlnným zářením se standardní frekvencí (2,45 GHz) k dosažení reakční teploty, která je specifická pro každý jednotlivý halogen. V následné reakci prvního atomu halogenu dihaloalkanu či bis(haloalkyl)etheru s trialkyl fosfitem se vytvoří žádoucí dialkyl haloalkylfosfonát či dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonát, přičemž reakce jeho atomu halogenu s dosud přítomným trialkylfosfitem, vedoucí ke vzniku příslušného bis fosfonátu, již neproběhne. V případě nehomogenní reakční směsi se k její homogenizaci přidá do reakční směsi i požadovaný produkt v množství 0,1 až 5 % molárních, který ji zhomogenizuje a zabrání tak jejímu nekontrolovatelnému přehřátí. Celý postup výroby je efektivnější, rychlejší, levnější a šetrnější k životnímu prostředí než postupy dosud popsány v literatuře. Možnost provedení popisovaného postupu i v průtokovém mikrovlnném reaktoru dovoluje průmyslovou výrobu s minimálními nároky na optimalizaci reakčních podmínek pro větší návazky, eliminuje některá bezpečnostní rizika, dramaticky snižuje prostorové nároky při výrobě a redukuje nutnost použití velkotonážních průmyslových reaktorů.

Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů pomocí mikrovlnně zahřívání Michaelisovy-Arbuzovovy reakce za přísné kontroly reakční teploty.

Dosavadní stav techniky

Fosfonáty jsou sloučeniny široce zastoupené mezi biogenními látkami. Mezi přírodně se vyskytující sloučeniny tohoto typu patří fosfopropionát (Siedel a spol.; *Nature* 1984, 335, 457) nebo fosfonoacetát (Hilderbrand a Henderson; *The Role of Phosphonates in Living Systems* 1983, CRC Press, Boca Raton, Florida, str. 5-30), ale také některá antibiotika syntetizovaná rodem *Streptomyces*, jako například bialaphos (L-alanyl-L-alanyl-fosfotricin), který je známý jako přírodní inhibitor glutaminyntetázy u *Escherichia coli* a rostlin (Bayer a spol.; *Helvetica Chimica. Acta.* 1972, 55, 224 a Calanduoni, Villafranca; *Bioorg. Chem.* 1986, 14, 163).

Přestože jsou fosfonáty přítomné v mnoha přírodně se vyskytujících látkách a mohou působit jako inhibitory určitých biosyntetických drah, jsou degradovány pouze některými prokaryotickými mikroorganismy (Kononova a Nesmeyanova; *Biochemistry (Moscow)*, 2002, 67, 184). Vysoká chemická stálost fosfonátů, spolu s jejich odolností vůči degradaci působením většiny enzymových systémů, činí sloučeniny této třídy zvláště zajímavými pro návrh a přípravu nových léků (Holý; *Curr. Pharm. Des.* 2003, 9, 2567).

Při výrobě alkylfosfonátů se často využívá tzv. Michaelisovy-Arbuzovovy (M-A) reakce trialkylfosfitů s haloalkany (Michaelis, Kaehne; *Ber.* 1898, 31, 1048; Arbuzov; *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* 1906, 38, 687; přehledový referát: Brill, Landon; *Chem. Rev.* 1984, 84, 577). V posledních letech bylo pro zvýšení reaktivity výchozích látek při M-A reakci využito mikrovlnné (MV) zahřívání (viz např. Peyrottes a spol.: *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 2007, 26, 1513; Gallier a spol.: *European Journal of Organic Chemistry* 2007, 6, 925; Peyrottes a spol.: *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 7719; Kaboudin, Balakrishna:

Synthetic Communications 2001, 31, 2773; Kiddle, Gurley: *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* 2000, 160, 195). Zmíněné práce se ovšem zabývají pouze přípravou látek vycházejících z monohaloalkanů, kde není nutné reakci řídit a zamezit tvorbě bisfosfonátů a dalších vedlejších produktů, jak je tomu při reakcích dihaloalkanů ve smyslu M-A reakce.

Velmi důležitou a komerčně zajímavou podskupinou alkylfosfonátů jsou haloalkylfosfonáty (viz Průmyslová využitelnost), které mají přímé komerční použití, nebo se využívají pro výrobu funkcionalizovaných alkylfosfonátů. Příprava těchto haloalkylfosfonátů je však značně komplikovaná vlivem přítomnosti dvou reaktivních atomů halogenu v molekule výchozích dihaloalkanů. Při selektivní výrobě haloalkylfosfonátů je tedy potřebné potlačit reakci zbylého halogenu v molekule haloalkylfosfonátu s přítomným trialkylfosfitem, která jinak vede k tvorbě příslušných bisfosfonátů.

V literatuře existuje pouze jediný záznam, zabývající se přípravou diesterů haloalkylfosfonátů pomocí mikrovlnné (MV) zahřívání M-A reakce trialkylfosfitů s dihaloalkany (Villemin a spol.: *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 1998, 133, 209). V tomto článku byl problém reaktivity druhého atomu halogenu řešen vysokým přebytkem výchozího dihaloalkanu vůči použitému trialkylfosfitu. Tímto postupem stoupá statisticky pravděpodobnost reakce dihaloalkanu s trialkylfosfitem, čímž se snižuje množství vznikajícího bisfosfonátu. Toto řešení je laboratorně použitelné, ale značně ekonomicky náročné a neekologické při průmyslové výrobě vlivem vysokého nadbytku dihaloalkanu v reakční směsi (který často není možné účinně regenerovat). V literatuře uvedený způsob řešení (Villemin a spol. viz výše) má ještě jedno velké omezení. Reakce byly prováděny pouze v otevřené reakční nádobě za refluxu reakční směsi, což dovozuje provést M-A reakci pouze ideálně vroucích výchozích látek. V tomto provedení jsou však dichloralkany příliš těkavé a nereaktivní, zatímco dibromalkany a diiodalkany jsou často až příliš reaktivní a poskytují bohatou směs vedlejších produktů.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález řeší výrobu dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů (tj. diesterů haloalkylfosfonátů a haloalkyloxyalkylfosfonátů)

pomocí mikrovlnně urychlené M-A reakce v uzavřené reakční nádobě. Tímto postupem je možno provádět M-A reakce různých dihaloalkanů či bis(haloalkyl)etherů bez ohledu na jejich těkavost či reaktivitu.

Podstatou nového řešení je velmi překvapivé zjištění, že reaktivita prvního atomu halogenu dihaloalkanu či bis(haloalkyl)etheru je skutečně urychlována mikrovlnným zahříváním, zatímco následná reakce atomu halogenu ve vzniklém dialkyl haloalkylfosfonátu či dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátu mikrovlnným zářením příliš ovlivněna není. Pro reakci tohoto druhého atomu halogenu s další molekulou fosfitu je proto potřebná vyšší reakční teplota než pro reakci prvního atomu halogenu v použitém dihaloalkanu či bis(haloalkyl)etheru. Překvapivý rozdíl v reaktivitách obou atomů umožňuje dosáhnout toho, že za přísné kontroly reakční teploty proběhne mikrovlnně urychlená reakce pouze za účasti prvního atomu halogenu, což umožní selektivní přípravu výhradně dialkyl haloalkylfosfonátů či dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů. Reakce atomu halogenu v molekule dialkyl haloalkylfosfonátů či dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů s přítomným trialkylfosfitem, která jinak vede k tvorbě příslušných bisfosfonátů, už při řízené reakční teplotě neproběhne.

V případě vysokého rozdílu hustot obou reagujících látek dochází k tvorbě téměř nehomogenní reakční směsi. MV zahříváním této směsi následně dochází k nekontrolovatelnému průběhu reakce – skokovému přehřátí reakční směsi o několik desítek stupňů Celsia (Obr. 1A), čímž se ztrácí možnost řídit reakční teplotu a selektivitu reakce. Předkládaný vynález řeší velmi elegantně i tento problém. Homogenizování reakční směsi je invenčně řešeno malým přídavkem požadovaného produktu přímo do reakční směsi. Tím se získá homogenní reakční směs, při jejímž MV zahřívání dochází už pouze ke kontinuálnímu nárůstu teploty (Obr. 1B), což znovu umožňuje využít rozdílu reaktivit obou atomů halogenidu k účinnému řízení selektivity reakce. Přidání malého množství produktu je výhodné i z toho důvodu, že na rozdíl od jiných případně využitelných látek tuto sloučeninu není nutné na konci reakce z reakční směsi odstraňovat a tím zvyšovat nákladnost postupu.

Dalším přínosem předkládaného postupu je vyřešení až příliš vysoké reaktivity diiodalkanů či bis(jodoalkyl)etherů, kde bylo s úspěchem využito snížení maximálního aplikovaného MV výkonu tak, aby se maximálně eliminovalo riziko lokálního přehřátí při nižších teplotách, při kterých právě diiodalkany či bis(jodoalkyl)ethery reagují.

Podstatou vynálezu je tedy způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů či dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů pomocí mikrovlnně zahřívání Michaelisovy-Arbuzovovy reakce trialkylfosfitů s dihaloalkany či bis(haloalkyl)ethery v uzavřené nádobě. Vyznačuje se tím, že se reakční směs, obsahující dihaloalkan či bis(haloalkyl)ether a trialkylfosfit, zahřívá mikrovlnným zářením (se standardní frekvencí 2,45 GHz) k dosažení reakční teploty, která je specifická pro každý jednotlivý druh atomu halogenu. V následné reakci prvního atomu halogenu dihaloalkanu či bis(haloalkyl)etheru s trialkylfosfitem se vytvoří žádoucí dialkyl haloalkylfosfonát či dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonát, přičemž reakce jeho atomu halogenu se zbylým trialkylfosfitem, vedoucí ke vzniku bisfosfonátu, za dosažené reakční teploty již neproběhne.

Význakem způsobu výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů je skutečnost, že se jako dihaloalkan resp. bis(haloalkyl)ether použije derivát jodu, bromu nebo chloru.

Dalším význakem způsobu výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů je také skutečnost, že se reakční teplota udržuje v rozmezí od 180 °C do 200 °C pro dichloralkany a bis(chloralkyl)ethery, v rozmezí od 130 °C do 170 °C pro dibromalkany a bis(bromalkyl)ethery a v rozmezí od 90 °C do 110 °C pro diiodalkany a bis(jodalkyl)ethery, měřeno pomocí infračerveného (IČ) teplotního čidla (tepelné vyzařování povrchu reakční nádoby).

(Způsob měření reakční teploty je zmiňován pro jednoznačnost popisu reakce. V mikrovlnné chemii se běžně používají dva druhy měření reakční teploty - IČ čidlo a vnitřní teploměr, přičemž mezi naměřenými teplotami pomocí těchto dvou metod je rozdíl 20-30 °C.)

Význakem způsobu výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů je rovněž skutečnost, že se jako fosfit s výhodou použije triethylfosfit nebo triisopropylfosfit.

Význakem způsobu výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů je dále skutečnost, že v případě nehomogenní reakční směsi se

k její homogenizaci přidá do reakční směsi i požadovaný produkt v množství 0,1 – 5 molárních procent, který ji zhomogenizuje a zabrání jejímu nekontrolovatelnému přehřátí.

Význakem způsobu výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů je i skutečnost, že se jako uzavřená nádoba použije vsádkový nebo průtokový mikrovlnně zahřívaný reaktor.

Dalším význakem způsobu výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů je skutečnost, že se v případě použití průtokového reaktoru zásobní reakční směs zahřívá nad bod varu vznikajícího alkylhalogenidu, který se vrací zpět z MV reaktoru společně s částečně zreagovanou reakční směsí. Vzniklý alkylhalogenid se tak kontinuálně odděluje destilací pro snížení rizika jeho reakce s přítomným fosfitem.

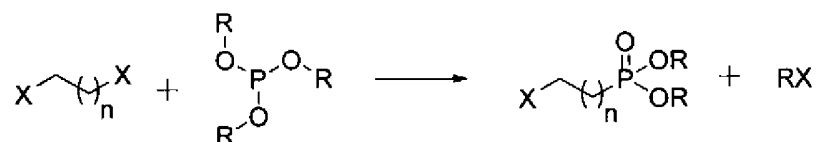
Význakem způsobu výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů je rovněž skutečnost, že se nadměrná reaktivita diiodalkanů či bis(jodalkyl)etherů potlačí snížením maximálního použitého mikrovlnného výkonu reaktoru na 5 až 50 procent maximálního výkonu v závislosti na konstrukčních detailech konkrétního reaktoru k zamezení místního přehřátí reakční směsi při nižších teplotách, při kterých diiodalkany či bis(jodalkyl)ethery reagují.

Selektivnost reaktivity obou halogenových atomů není podstatně ovlivněna povahou a velikostí alkanové části v použitém dihaloalkanu či bis(haloalkyl)etheru – selektivita se nečekaně dosahuje i v případě, kdy je mezi oběma atomy halogenu více atomů uhlíků a elektronové a sférické efekty nově zavedeného fosfonátového zbytku se tak nemohou projevit.

Lze předpokládat, že podstatou tohoto fenoménu je skutečnost, že dihaloalkan či bis(haloalkyl)ether absorbuje ve velké míře mikrovlnné záření, avšak nově vzniklý dialkyl haloalkylfosfonát či dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonát MV záření ve stejné míře neabsorbuje.

Výše uvedené řešení tedy dovoluje provést příslušnou M-A reakci pouze s jedním ekvivalentem dihaloalkanu či bis(haloalkyl)etheru, a to s vysokou selektivitou a tím i vysokým výtěžkem.

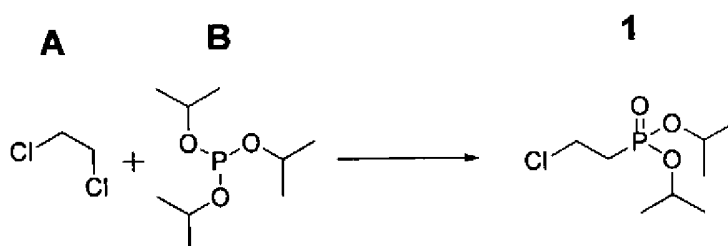
Obecné reakční schéma **I**, znázorňující reakci dihaloalkanu s trialkylfosfitem za vzniku dialkyl haloalkylfosfonátu a alkylhalogenidu:



kde: X = atom halogenu (Cl, Br, I); n = 0, 1, 2, 3, 4, 5; R = C2-C6

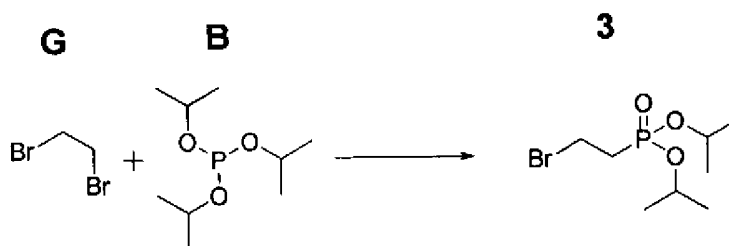
Obecné reakční schéma **I** je použito v Příkladu 1, kde:

X = Cl, n = 1, R = isopropyl pro přípravu **diisopropyl 2-chlorethylfosfonátu (1)** reakcí 1,2-dichlorethanu (**A**) s triisopropylfosfitem (**B**).

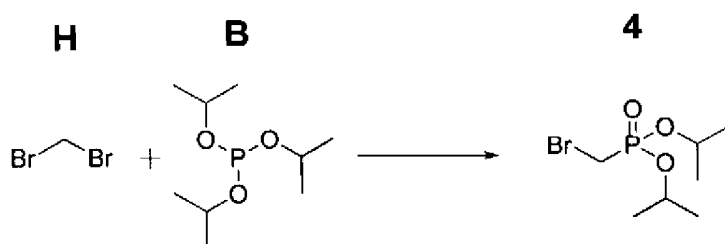


Dále je použito pro Příklad 3, kde:

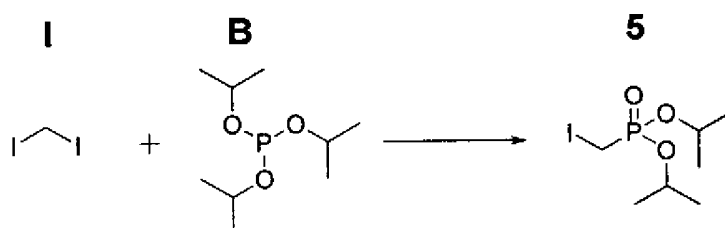
X = Br, n = 1, R = isopropyl pro přípravu **diisopropyl 2-bromethylfosfonátu (3)** reakcí 1,2-dibromethanu (**G**) s triisopropylfosfitem (**B**).



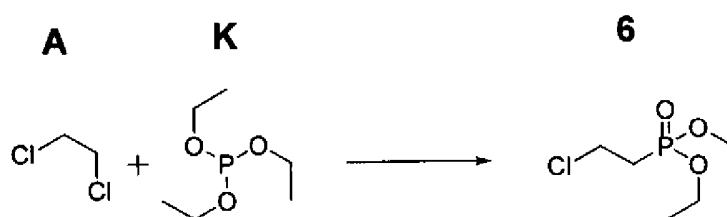
Dále je použito pro Příklad 4, kde: X = Br, n = 0, R = isopropyl pro přípravu **diisopropyl brommethylfosfonátu (4)** reakcí dibrommethanu (**H**) s triisopropylfosfitem (**B**).



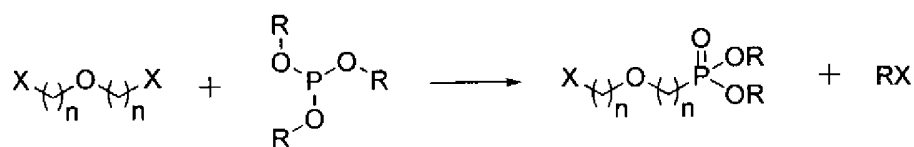
Dále je použito pro Příklad 5, kde: X = I, n = 0, R = isopropyl pro přípravu **diisopropyl jodmethylfosfonátu (5)** reakcí diiodmethanu (**I**) s triisopropylfosfitem (**B**).



Dále je použito pro Příklad 6, kde: X = Cl, n = 1, R = ethyl pro přípravu **diethyl 2-chlorethylfosfonátu (6)** reakcí 1,2-dichlorethanu (**A**) s triethylfosfitem (**K**).



Obecné reakční schéma II, znázorňující reakci symetrického bis(haloalkyl)etheru s trialkylfosfitem za vzniku haloalkyloxyalkylfosfonátu a alkylhalogenidu:

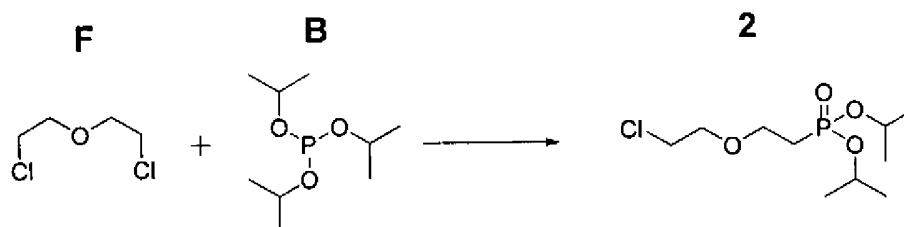


X = atom halogenu (Cl, Br, I)

n = 2, 3, 4

R = C2-C6

Obečné reakční schéma II je využito v Příkladu 2, kde: X = Cl, n = 2, R = isopropyl pro přípravu **diisopropyl 2-(2-chlorethoxy)ethylfosfonátu (2)** reakcí 2,2'-dichlordiethyletheru (**F**) s triisopropylfosfitem (**B**).



Zde popsany postup výroby může být označen jako „zelený“ nebo „ekologicky šetrný“, neboť vyžaduje pouze jeden ekvivalent každé z výchozích sloučenin, nejsou při něm používána rozpouštědla a oba vedlejší produkty (dialkyl fosfonát a trialkyl fosfát), které jsou snadno odstranitelné na rotační odparce, mohou být převedeny na anorganický fosfát prostřednictvím kyselé hydrolyzy a oxidace. Například při přípravě Ethephonu (2-chlorethylfosfonát, stimulátor růstu rostlin) se tedy vedlejší produkty M-A reakce nemusí vůbec odstraňovat. Společnou kyselou hydrolyzou (za přístupu vzduchu) celé reakční směsi, která vzniká při přípravě diisopropyl 2-chlorethylfosfonátu (**1**), se získá agrochemicky používaná sloučenina Ethephon znečištěná anorganickým fosfátem, který se ale v agrochemii používá jako hnojivo.

Celý postup výroby je efektivnější, rychlejší, levnější a šetrnější k životnímu prostředí než postupy dosud popsané v literatuře. Možnost provedení popisovaného postupu i v průtokovém mikrovlnném reaktoru dovoluje průmyslovou výrobu s minimálními nároky na optimalizaci reakčních podmínek pro větší navážky, eliminuje některá bezpečnostní rizika, dramaticky snižuje prostorové nároky při výrobě a redukuje nutnost použití velkotonážních průmyslových reaktorů.

Přehled obrázku na výkresech

Obr. 1A znázorňuje průběh reakční teploty modelové reakce při přípravě diisopropyl jedmethyfosfonátu (**5**) s využitím konstantního MV výkonu 30W – teplotní šok (explozi) při 90 °C, který vede k nekontrolovatelnému ohřevu reakční směsi až na 115 °C. Složení reakční

směsi: triisopropylfosfit (4,0 ml; 16,0 mmol) a diiodmethan (1,3 ml; 16,0 mmol) ve zkumavce o objemu 10 ml.

Obr. 1B znázorňuje průběh reakční teploty modelové reakce při přípravě diisopropyl jodmethylfosfonátu (**5**) s využitím konstantního MV výkonu 30W – přidavek produktu do reakční směsi vede k hladkému průběhu reakce. Složení reakční směsi: triisopropylfosfit (4,0 ml; 16,0 mmol), diiodmethan (1,3 ml; 16,0 mmol) a diisopropyl jodmethylfosfonát (**5**) (0,1 ml; 0,5 mmol) ve zkumavce o objemu 10 ml.

U obou grafů je na ose x vynesena čas v hodinách a minutách a na ose y teplota ve stupních Celsia.

Příklady provedení vynálezu

Mikrovlnné (MV) zahřívání bylo prováděno v následujících komerčních mikrovlnných reaktorech:

Typ I – CEM Discover®, zařízení se soustředěným MV zahříváním (MV výkon 0-300 W, navyšování po 1 W, infračervený (IČ) teplotní senzor, možnost práce v otevřené či uzavřené nádobě, rozmezí pracovních tlaků 0-20 bar, objem reakční nádoby 10 ml či 80 ml).

Typ II – Biotage Initiator®, zařízení s nesoustředěným MV zahříváním (MV výkon 0-400 W, navyšování po 1 W, IČ teplotní senzor, možnost práce pouze v uzavřené nádobě, rozmezí pracovních tlaků 0-20 bar, objem reakční nádoby 5 ml).

Typ III – Milestone BatchSYNTH®, zařízení pro poloprovozní výroby (MV výkon 0-1000 W, navyšování po 10 W, vnitřní teplotní senzor, vsádkový mód, rozmezí pracovních tlaků 0-30 bar, objem reakční nádoby 250 ml).

Typ IV – Milestone FlowSYNTH®, průtokový poloprovozní reaktor (MV výkon 0-1000 W, navyšování po 10 W, vnitřní teplotní senzor, průtokový mód, rozmezí pracovních tlaků 0-30 bar, objem reakční cely 200 ml, průtok 10-100 ml/min).

GC/MS analýzy byly měřeny na plynovém chromatografu 6890N (Agilent, Santa Clara, CA, USA) připojeném ke kvadrupólovému hmotnostnímu detektoru. Pro analýzy byla použita kapilára s označením HP 5ms (30 m × 0,25 mm; 0,25 µm; Agilent). Nosným plynem bylo hélium s průtokem 1 ml/min. FAB hmotnostní spektra byla měřena na přístroji s označením ZAB-EQ spectrometer (VG Analytical) s využitím FAB (ionizace pomocí Xe, urychlující napětí 8 kV, glycerolová matrice).

NMR spektra byla měřena na FT NMR spektrometru (Bruker Avance II 500) v DMSO- d_6 (^1H při 500 MHz a ^{13}C při 125,7 MHz, chemické posuny jsou uváděny v částech z milionu, ppm a interakční konstanty J v Hz). Vakuové destilace byly prováděny s využitím chemické hybridní pumpy VACUUBRAND - RC6® (maximální vakuum 0,002 mbar, max. rychlost čerpání 5,9 m³/h). Velikost vakua byla měřena pomocí detektoru VACUUBRAND - VAP 5 ® (měřicí rozsah 1000-10⁻³ mbar, chyba měření $\pm 10\%$).

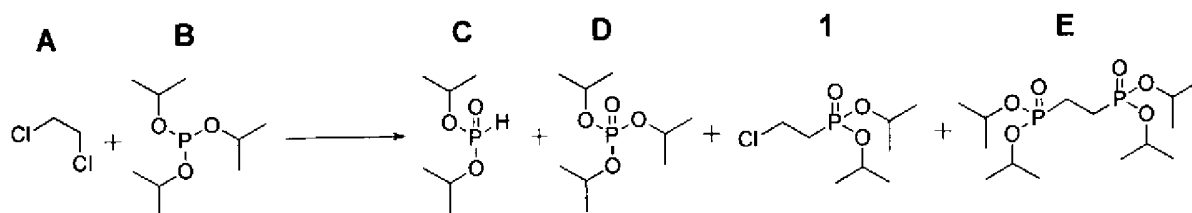
Optimalizovaná reakce byla ponechána proběhnout desetkrát pro získání co nejreprodukovatelnějších výsledků (jednotlivých výtěžků). Získané reakční směsi byly následně společně odpařeny a destilovány. Uváděné výtěžky jsou tedy průměrnými výtěžky získanými z desetinásobného opakování téže reakce. Reaktivita byla potvrzena pro jod, brom a chlor. Optimalizované reakční podmínky byly úspěšně použity pro další podobné reakce.

Popis procedury sekurace

Uzavřené reakční zkumavky či reakční nádoby s namíchanou reakční směsí byly prostřednictvím septa s jehlou připojeny k lince pro aplikaci vakua a inertní atmosféry. Za intenzivního míchání magnetickým míchadlem byl nejprve připojen zdroj vakua, který byl udržován v činnosti, dokud se nepřestaly objevovat bublinky vzduchu. Následně byla reakční směs sycena argonem. Tento cyklus střídavé aplikace vakua a argonu byl několikrát opakován (viz detailní popis reakčního postupu).

Příklad 1

Optimalizace přípravy diisopropyl 2-chlorethylfosfonátu (1) reakcí 1,2-dichlorethanu (A) s triisopropylfosfitem (B) za současného vzniku diisopropyl fosfonátu (C), triisopropyl fosfátu (D) a tetraisopropyl ethylenbisfosfonátu (E) jako vedlejších produktů.



Pro optimalizaci této reakce byl použit MV reaktor typu I (s reakčními zkumavkami o objemu 10 ml). Do MV zkumavky byly předloženy triisopropylfosfit (2,0 ml; 8 mmol) a odpovídající množství 1,2-dichlorethanu (viz Tabulka 1). Navážka 20 byla provedena z polovičního množství tak, aby nedošlo k přeplnění 10 ml zkumavky – 1,0 ml triisopropylfosfitu (4 mmol) a 2,7 ml 1,2-dichlorethanu (40 mmol). Navážka 30 byla z důvodu nízkého množství 1,2-dichlorethanu provedena z dvojnásobného množství – 4,0 ml triisopropylfosfitu (16 mmol) a 1,3 ml 1,2-dichlorethanu (19 mmol). Reakční zkumavky byly sekurovány vždy 5x a následně MV zahřívány dle Tabulky 1.

Tabulka 1. Podmínky optimalizace přípravy diisopropyl 2-chlorethylfosfonátu (1) podle příkladu 1

naváž- ka č.	čas (min)	teplota (°C)	složení reakční směsi dle GC/MS (molární %)						poznámka
			molární poměr A:B	B	C	D	I	E	
1	20	130	4:1	98,7	0,0	1,3	0,0	0,0	a
2	20	150	4:1	98,6	0,0	1,4	0,0	0,0	a
3	20	130	4:1	96,0	0,0	4,0	0,0	0,0	a+b
4	20	150	4:1	98,2	0,0	1,8	0,0	0,0	a+b
5	20	180	4:1	93,0	0,0	3,1	3,9	0,0	a
6	20	200	4:1	85,2	0,0	3,5	11,4	0,0	a
7	20	180	4:1	97,3	0,0	2,7	0,0	0,0	a+b
8	20	200	4:1	95,5	0,0	4,5	0,0	0,0	a+b
9	80	210	4:1	8,6	15,5	28,7	46,7	0,5	a
10	80	200	4:1	15,5	10,1	20,4	54,0	0,0	a
11	80	180	4:1	78,1	0,0	21,9	0,0	0,0	a+b
12	80	200	4:1	81,2	0,0	18,8	0,0	0,0	a+b
13	80	200	4:1	0,0	13,4	3,2	83,4	0,0	c
14	80	200	4:1	0,0	13,9	5,0	81,1	0,0	d
15	80	190	4:1	19,5	5,3	1,3	73,9	0,0	c
16	80+80	190	4:1	0,0	12,0	3,3	84,8	0,0	e
17	80	190	4:1	98,9	0,0	1,1	0,0	0,0	c+f
18	160	180	4:1	44,2	1,9	1,4	52,6	0,0	c
19	160	190	4:1	0,0	10,3	2,2	87,5	0,0	c
20	160	190	10:1	0,0	8,5	2,3	89,2	0,0	c

21	160	190	4:1	87,9	0,0	3,3	8,8	0,0	<i>c+g</i>
22	160	190	4:1	85,3	0,3	3,5	10,9	0,0	<i>c+h</i>
23	160	190	4:1	0,0	73,9	23,7	2,4	0,0	<i>c+i</i>
24	160	190	4:1	82,9	0,6	3,7	12,8	0,0	<i>c+j</i>
25	160	190	4:1	15,3	13,0	5,9	65,8	0,0	<i>c+k</i>
26	160	190	4:1	0,0	22,0	8,6	69,5	0,0	<i>c+l</i>
27	160	190	3:1	1,4	11,2	10,8	76,1	0,5	<i>a</i>
28	160	190	2:1	0,1	13,5	12,8	72,3	1,3	<i>a</i>
29	160	190	1:1	4,4	15,8	14,3	63,1	2,4	<i>a</i>
30	190	190	1,2:1	0,0	15,7	2,9	79,1	2,3	<i>c</i>

A = 1,2-dichlorethan, **B** = triisopropylfosfit, **C** = diisopropyl fosfonát, **D** = triisopropyl fosfát
a **E** = tetraisopropyl ethylenbisfosfonát

Poznámka: *a* (bez sekurace), *b* (+20 molárních ekvivalentů toluenu), *c* (5x sekurováno), *d* (5x sekurováno, otevřeno pro přístup vzduchu a znovu uzavřeno), *e* (navážka 15 po reakci otevřena pro přístup vzduchu, uzavřena a zahřívána dalších 80 min.), *f* (+1 molární ekvivalent toluenu), *g* (+10 molárních ekvivalentů *p*-xylenu), *h* (+10 molárních ekvivalentů THF), *i* (+10 molárních ekvivalentů pyridinu), *j* (+10 molárních ekvivalentů diglymu), *k* (+10 molárních ekvivalentů CH₃CN), *l* (+10 molárních ekvivalentů DMF). Vliv přídavku organického rozpouštědla byl studován pro potřeby průtokového MV reaktoru, kde byla následně testována tlaková těsnost celé soustavy pomocí vhodného rozpouštědla (nesnižujícího výtěžek prováděné MV reakce – tj. CH₃CN či DMF), které bylo před připojením reakční směsi z reaktoru vypuštěno. Tlaková těsnost reaktoru tedy nemusí být testována relativně nebezpečnou a toxickou reakční směsí, ale pouze vhodným rozpouštědlem, jehož zbytky v MV reaktoru nijak nesnižují výtěžek reakce.

1a - Příprava diisopropyl 2-chlorethylfosfonátu (1) (viz Tabulka 1, navážka 19)

Triisopropylfosfit (2,0 ml; 8 mmol) a 1,2-dichlorethan (2,2 ml; 32 mmol) byly předloženy do MV zkumavky o objemu 10 ml, celá reakční směs byla sekurována (5x) a za míchání MV zahřívána v reaktoru typu I na 190 °C po dobu 160 min (max. výkon 300 W). Následně byl postup proveden ještě devětkrát. Všechny 10 takto získaných reakčních směsí bylo poté společně odpařeno na vakuové rotační odparce (65 °C; 2 mbar). Dle GC/MS analýzy obsahovala tato surová reakční směs požadovaný produkt ve velkém množství (> 90 %

molárních) a hlavní nečistotou byl triisopropyl fosfát. Čistý diisopropyl 2-chlorethylfosfonát (1) byl izolován s 83%výtěžkem (15,2 g) vakuovou destilací při teplotě 74-75 °C a tlaku 0,056 mbar. ^1H NMR a ^{13}C NMR analýzy byly identické se vzorkem izolovaným v příkladu 1b.

1b - Příprava diisopropyl 2-chlorethylfosfonátu (1) (viz Tabulka 1, navážka 30)

Triisopropylfosfit (4,0 ml; 16 mmol) a 1,2-dichlorethan (1,3 ml; 19 mmol) byly předloženy do MV zkumavky o objemu 10 ml, celá reakční směs byla sekurována (5x) a za míchání MV zahřívána v reaktoru typu I na 190 °C po dobu 190 min (max. výkon 300 W). Tento postup byl proveden ještě devětkrát. Všechny 10 takto získaných reakčních směsí bylo následně společně odpařeno na vakuové rotační odparce (65 °C, 2 mbar). Dle GC/MS analýzy obsahovala tato surová reakční směs požadovaný produkt ve velkém množství (> 88 % mol.) a hlavními nečistotami byly triisopropyl fosfát a tetraisopropyl ethylenbisfosfonát. Čistý diisopropyl 2-chlorethylfosfonát (1) byl izolován se 74% výtěžkem (27,2 g) vakuovou destilací při teplotě 72-73 °C a tlaku 0,051 mbar. Pro zjištění reprodukovatelnosti předkládaného řešení pro různé MV reaktory byl tento pokus opakován za jinak identických reakčních podmínek v MV reaktoru typu II. Dle GC/MS analýzy obsahovala tato nová reakční směs prakticky stejná množství všech komponent. Jediným rozdílem bylo to, že pro dosažení stejné míry konverze bylo potřeba prodloužit reakční dobu o 40 minut, což je v logickém souladu s konstrukčními rozdíly obou reaktorů. Typ II (na rozdíl od typ I) neposkytuje soustředěný MV výkon do centra reakční nádoby a tak je pro stejnou míru MV záření potřeba delší reakční čas.

Diisopropyl 2-chlorethylfosfonát (1), bezbarvý olej, bod varu (b.v.) 74-75 °C při tlaku 0,056 mbar nebo 72-73 °C při tlaku 0,051 mbar. GC/MS-EI (R_T 16,75 min), m/z (%): 145 [volná kyselina⁺] (100). FABMS, m/z (%): 229 [M^+] (26), 191 (19), 145 [volná kyselina⁺] (100). ^1H NMR (DMSO- d_6): 4,58 d septetů, 2 H, $J(1',2') = 6,2$, $J(1',\text{P}) = 7,9$ (H-1'); 3,69 dm, 2 H, $J(2,\text{P}) = 11,0$ (H-2); 2,26 dm, 2 H, $J(1,\text{P}) = 18,3$ (H-1); 1,25 d, 12 H, $J(2',1') = 6,2$ (H-2'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 70,03 d, $J(1',\text{P}) = 6,4$ (C-1'); 38,66 (C-2); 30,50 d, $J(1,\text{P}) = 136,3$ (C-1); 23,92 d a 23,86 d, $J(2',\text{P}) = 3,9$ a $J(2',\text{P}) = 4,8$ (C-2'). Pro $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClO}_3\text{P}$ (228,7) vypočteno: 42,02 % C, 7,93 % H, 15,51 % Cl, 13,55 % P; nalezeno: 41,95 % C, 8,04 % H, 15,47 % Cl, 13,43 % P.

Příklad 2**2a - Příprava diisopropyl 2-(2-chlorethoxy)ethylfosfonátu (2) (odpovídající navážce 19 z Tabulky 1)**

Triisopropylfosfit (2,0 ml; 8 mmol) a 2,2'-dichlordiethylether (3,8 ml; 32 mmol) byly předloženy do MV zkumavky o objemu 10 ml, celá reakční směs byla sekurována (5x) a za míchání MV zahřívána v reaktoru typu I na 190 °C po dobu 160 min (max. výkon 300 W). Tento postup byl proveden ještě devětkrát. Všechny 10 takto získaných reakčních směsí bylo následně společně odpařeno na vakuové rotační odparce (70 °C, 2 mbar). Dle GC/MS analýzy obsahovala tato surová reakční směs požadovaný produkt ve velkém množství (> 90 % mol.). Čistý diisopropyl 2-(2-chlorethoxy)ethylfosfonát (2) byl izolován vakuovou destilací při teplotě 102-104 °C a tlaku 0,5 mbar s 81% výtěžkem (17,7 g). ¹H NMR a ¹³C NMR analýzy byly identické se vzorkem izolovaným v příkladu 2c.

Příklad 2b, 2c

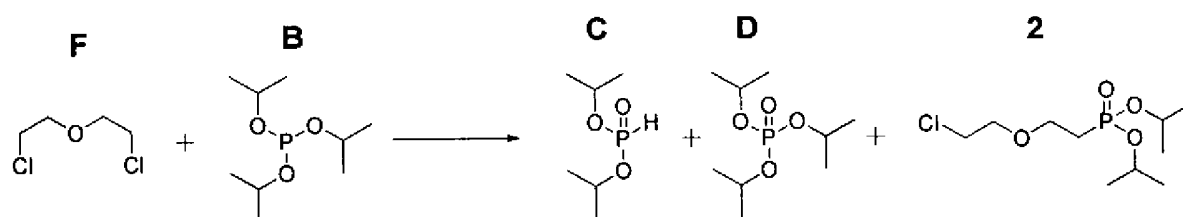
Pro zvýšení kapacity výroby byly použity následující postupy:

2a - Příprava diisopropyl 2-(2-chlorethoxy)ethylfosfonátu (2) (odpovídající navážce 30 z Tabulky 1)

Triisopropylfosfit (32,0 ml; 130 mmol) a 2,2'-dichlordiethylether (18,3 ml; 156 mmol) byly předloženy do MV zkumavky o objemu 80 ml, celá reakční směs byla sekurována (5x) a za míchání MV zahřívána v reaktoru typu I na 190 °C po dobu 190 min (max. výkon 300 W). Reakční směs byla následně odpařena na vakuové rotační odparce (70 °C, 2 mbar). Dle GC/MS analýzy obsahovala tato surová reakční směs požadovaný produkt ve velkém množství (> 90 % mol.) a byla kontaminována především odpovídajícím bisfosfonátem. Čistý diisopropyl 2-(2-chlorethoxy)ethylfosfonát (2) byl izolován vakuovou destilací při teplotě 101-102 °C za tlaku 0,47 mbar se 73% výtěžkem (25,9 g). ¹H NMR a ¹³C NMR analýzy byly identické se vzorkem izolovaným v příkladu 2c.

2c – Optimalizace přípravy diisopropyl 2-(2-chlorethoxy)ethylfosfonátu (2) v průtokovém mikrovlnném reaktoru reakcí 2,2'-dichlordiethyletheru (F) s triisopropylfosfitem (B) za současného vzniku diisopropyl fosfonátu (C) a triisopropyl

fosfátu (D) jako vedlejších produktů.



Tabulka 2: Podmínky optimalizace přípravy diisopropyl 2-(2-chlorethoxy)ethylfosfonátu (2) v průtokovém mikrovlnném reaktoru podle příkladu 2c

složení reakční směsi dle GC/MS (molární %)					
vzorek	teplota (°C)	B	C	D	2
1	120	91,0	3,7	1,5	3,8
2	140	88,0	3,1	1,6	7,3
3	150	83,4	4,5	1,9	10,2
4	160	78,9	5,4	2,4	13,4
5	170	64,6	7,3	2,3	25,8
6	180	38,6	9,2	2,3	50,0
7	190	19,2	11,6	2,6	66,5
8	200	11,2	12,8	2,2	73,9
9	210	0,0	15,5	2,4	82,0

F = 2,2'-dichlordiethylether, **B** = triisopropylfosfit, **C** = diisopropyl fosfonát a **D** = triisopropyl fosfát

Triisopropylfosfit (320 ml; 1,30 mol) a 2,2'-dichlordiethylether (183 ml; 1,56 mol) byly předloženy do baňky s obsahem 1000 ml. Reakční směs byla sekurována (5x) a připojena ke kontinuálnímu průtokovému MV reaktoru – typu IV, který byl napuštěn CH₃CN (pro kontrolu tlakové těsnosti). Teplota reakční směsi v 1000 ml baňce byla udržována na 60 °C olejovou lázní. Při této teplotě byl následně destilací odstraněn vznikající isopropylchlorid (který se vrací z MV reaktoru spolu s částečně zreagovanou reakční směsí). Reakční směs byla poté MV zahřívána (max. výkon 500 W) tak, že reakční teplota postupně vzrůstala ze 120 °C na 210 °C v krocích po 10 °C během 7 h při průtoku 40 ml/min, kdy se částečně zreagovaná reakční směs vracela zpět do zásobní 1000 ml baňky. Po každém navýšení byl odebrán vzorek reakční směsi opouštějící MV reaktor na GC/MS analýzu (viz Tabulka 2 a

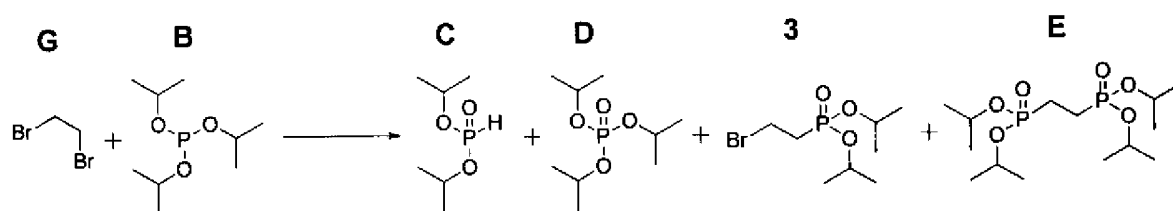
graf 1). Po 20 min. při 210 °C došlo dle GC/MS analýzy reakční směsi k plné konverzi. Reakční směs byla následně odpařena na vakuové rotační odparce (70 °C, 2 mbar). Dle GC/MS analýzy tato surová reakční směs obsahovala požadovaný produkt ve velkém množství (> 80 % mol.). Čistý diisopropyl 2-(2-chlorethoxy)ethylfosfonát (**2**) byl izolován vakuovou destilací při teplotě 85-87 °C za tlaku 0,32 mbar se 70% výtěžkem (249 g).

Diisopropyl 2-(2-chlorethoxy)ethylfosfonát (2), bezbarvý olej, b.v. 102-104°C/0,5 mbar, 101-102°C/0,47 mbar nebo 85-87°C/0,32 mbar. GC/MS-EI (R_T 16,60 min), m/z (%): 189 [volná kyselina⁺] (76), 125 [volná kyselina⁺-C₂H₄Cl] (100). FABMS, m/z (%): 295 [M+Na⁺] (49), 273 [M⁺] (81), 189 [volná kyselina⁺] (100). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 4,56 d septetů, 2 H, $J(1'',2'') = 6,2$, $J(1'',P) = 8,0$ (H-1''); 3,57-3,74 m, 6 H, (H-2; H-1'; H-2'); 2,01 dm, 2H, $J(1,P) = 18,7$ (H-1); 1,23 d, 6 H a 1,23 d, 6 H, $J(2'',1'') = 6,2$ a $J(2'',1'') = 6,2$ (H-2''). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 70,34 (C-1'); 69,60 d, $J(1'',P) = 6,2$ (C-1''); 64,80 (C-2); 43,79 (C-2'); 27,42 d, $J(1,P) = 138,2$ (C-1); 24,03 d a 23,97 d, $J(2'',P) = 3,7$ a $J(2'',P) = 4,9$ (C-2''). Pro C₁₀H₂₂ClO₄P (272,7) vypočteno: 44,04 % C, 8,13 % H, 13,00 % Cl, 11,36 % P; nalezeno: 43,93 % C, 8,18 % H, 13,11 % Cl, 11,38 % P.

Příklad 3

Optimalizace přípravy diisopropyl 2-bromethylfosfonátu (3) reakcí 1,2-dibromethanu (G) s triisopropylfosfitem (B) za současného vzniku diisopropyl fosfonátu (C), triisopropyl fosfátu (D) a tetraisopropyl ethylenbisfosfonátu (E) jako vedlejších produktů.

Pro optimalizaci této reakce byl použit MV reaktor typu I (s reakčními zkumavkami o objemu 10 ml). Do MV zkumavky byly předloženy triisopropylfosfit (4,0 ml; 16 mmol) a 1,2-dibromoethan (1,7 ml; 19,2 mmol). Reakční zkumavky byly sekurovány vždy 5x a následně MV zahřívány dle Tabulky 3.



Tabulka 3. Podmínky optimalizace přípravy diisopropyl 2-bromethylfosfonátu (3) podle příkladu 3

navážka č.	teplota (°C)	čas (min)	složení reakční směsi dle GC/MS (molární %)				
			B	C	D	3	E
1	130	30	41,5	2,6	2,0	53,4	0,4
2	130	60	9,7	2,1	2,5	83,8	2,0
3	130	90	2,5	2,9	3,3	89,0	2,3
4	130	120	0,0	2,7	3,8	90,5	3,1
5	150	30	0,7	4,0	4,9	87,3	3,0
6	170	10	0,0	4,4	4,4	88,7	2,5

G = 1,2-dibromethan, **B** = triisopropylfosfit, **C** = diisopropyl fosfonát, **D** = triisopropyl fosfát a **E** = tetraisopropyl ethylenbisfosfonát

Příprava diisopropyl 2-bromethylfosfonátu (3) (viz Tabulka 3, navážka 6)

Triisopropylfosfit (4,0 ml; 16 mmol) a 1,2-dibromoethan (1,7 ml; 19,2 mmol) byly předloženy do MV zkumavky o objemu 10 ml, celá reakční směs byla sekurována (5x) a za míchání MV zahřívána pomocí reaktoru typu I na 170 °C (max. výkon 300 W). Tento pokus byl následně opakován devětkrát. Všechny 10 takto získaných reakčních směsí bylo následně společně odpařeno na vakuové rotační odparce (65 °C, 2 mbar). Dle GC/MS analýzy obsahovala tato surová reakční směs požadovaný produkt ve velkém množství (> 95 % mol.) a hlavními nečistotami byly triisopropylfosfát a odpovídající bisfosfonát. Čistý diisopropyl 2-bromethylfosfonát (3) byl izolován vakuovou destilací při teplotě 82-83 °C za tlaku 0,053 mbar s 84% výtěžkem (36,6 g). Dle GC/MS analýzy obsahoval konečný produkt odpovídající bisfosfonát v množství 2,6 % molárních.

Diisopropyl 2-bromethylfosfonát (3): bezbarvý olej, b.v. 82-83 °C/0,053 mbar. GC/MS-EI (R_T 13,93 min), m/z (%): 191 a 189 [volná kyselina⁺] (100). FABMS, m/z (%): 297 a 295 [$M+Na^+$] (9), 275 a 273 [M^+] (23), 191 a 189 [volná kyselina⁺] (100). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 4,58 d septetů, 2 H, $J(1',2') = 6,2$, $J(1',P) = 7,9$ (H-1'); 3,52 dm, 2 H, $J(2,P) = 10,1$ (H-2); 2,36 dm, 2 H, $J(1,P) = 18,5$ (H-1); 1,24 d, 12 H, $J(2',1') = 6,2$ (H-2'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 70,21 d, $J(1',P) = 6,4$ (C-1'); 30,90 d, $J(1,P) = 133,8$ (C-1); 25,81 (C-2); 23,99 d

a 23,93 d, $J(2',P) = 3,9$ a $J(2',P) = 4,7$ (C-2'). Pro $C_8H_{18}BrO_3P$ (273,1) vypočteno: 35,18 % C, 6,64 % H, 29,26 % Br, 11,34 % P; nalezeno: 35,24 % C, 6,57 % H, 29,05 % Br, 11,47 % P.

Příklad 4

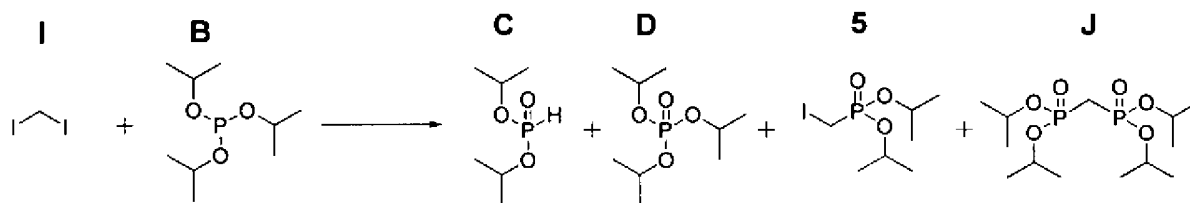
Příprava diisopropyl brommethyfosfonátu (4)

Triisopropylfosfit (4,0 ml; 16 mmol) a dibrommethan (1,4 ml; 19,2 mmol) byly předloženy do MV zkumavky o objemu 10 ml, celá reakční směs byla sekurována (5x) a za míchání MV zahřívána v reaktoru typu I na 150 °C po dobu 30 min (max. výkon 300 W). Tento postup byl opakován ještě devětkrát. Všechny 10 takto získaných reakčních směsí bylo následně společně odpařeno na vakuové rotační odparce (65 °C, 2 mbar). Dle GC/MS analýzy obsahovala tato surová reakční směs požadovaný produkt ve velkém množství (> 95 % mol.), kde hlavní nečistotou byl odpovídající bisfosfonát. Čistý diisopropyl brommethyfosfonát (4) byl izolován vakuovou destilací při teplotě 93-95 °C za tlaku 0,26 mbar se 78% výtěžkem (32,2 g).

Diisopropyl brommethyfosfonát (4): bezbarvý olej, b.v. 93-95 °C/0,26 mbar. GC/MS-EI (R_T 12,76 min), m/z (%): 177 a 175 [volná kyselina⁺] (100). FABMS, m/z (%): 261 a 259 [M^+] (11), 177 a 175 [volná kyselina⁺] (100). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 4,62 d septetů, 2 H, $J(1',2') = 6,2$, $J(1',P) = 7,1$ (H-1'); 3,25 d, 2 H, $J(1,P) = 9,7$ (H-1); 1,37 d, 6 H a 1,37 d, 6 H, $J(2',1') = 6,2$, $J(2',1') = 6,2$ (H-2'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 72,10 d, $J(1',P) = 6,9$ (C-1'); 23,96 d a 23,76 d, $J(2',P) = 4,1$ a $J(2',P) = 5,3$ (C-2'); 18,74 d, $J(1,P) = 159,5$ (C-1). Pro $C_7H_{16}BrO_3P$ (259,1) vypočteno: 32,45 % C, 6,22 % H, 30,84 % Br, 11,96 % P; nalezeno: 32,57 % C, 6,20 % H, 30,75 % Br, 11,84 % P.

Příklad 5

Optimalizace přípravy diisopropyl jodmethyfosfonátu (5) reakcí diiodmethanu (I) s triisopropylfosfitem (B) za současného vzniku diisopropyl fosfonátu (C), triisopropyl fosfátu (D) a tetraisopropyl methylenbisfosfonátu (J) jako vedlejších produktů.



Pro optimalizaci reakce byl použit MV reaktor typu I (s 10 ml reakčními zkumavkami o objemu 10 ml). Triisopropylfosfit (2,0 ml; 8 mmol) a odpovídající množství diiodmethanu (viz Tabulka 4) byly předloženy do MV zkumavky o objemu 10 ml, reakční směs byla následně sekurována vždy 5x a poté MV zahřívána dle Tabulky 4.

Tabulka 4. Podmínky optimalizace přípravy diisopropyl jodmethylfosfonátu (5) podle příkladu 5a

složení reakční směsi dle GC/MS (molární %)

naváž- ka č.	čas (min)	teplota (°C)	molární poměr I:B	B	C	D	5	J	pozn.
1	15	80	4:1	93,8	0,6	1,5	4,1	0,0	a
2	120	90	4:1	4,9	8,9	7,4	73,5	5,3	a
3	120	90	4:1	5,7	6,4	6,7	79,3	1,9	a+b
4	120	90	4:1	9,6	0,7	2,3	87,4	0,0	a+b+c
5	150	90	4:1	2,3	1,2	4,1	92,4	0,0	a+b+c
6	60	100	4:1	0,0	2,2	2,1	95,5	0,2	a+b+c
7	180	90	2:1	0,5	1,6	3,2	94,6	0,1	a+b+c
8	180	90	1:1	6,7	2,7	3,4	87,1	0,1	a+b+c
9	200	90	1:1	0,2	3,1	3,6	92,8	0,3	a+b+c

I = diiodmethan, B = triisopropylfosfit, C = diisopropyl fosfonát, D = triisopropyl fosfát a J = tetraisopropyl methylenbisfosfonát

Poznámka: a (5x sekurováno), b (max. výkon 50W), c (+0.1 ml látky 5). Efekt maximálního MV výkonu byl studován vzhledem možnosti lokálního přehřívání při aplikaci maximálního dosažitelného MV výkonu.

5a - Příprava diisopropyl jodmethylfosfonátu (5)

Triisopropylfosfit (4,0 ml; 16,0 mmol), diiodmethan (1,3 ml; 16,0 mmol) a diisopropyl jodmethylfosfonát (5) (0,1 ml; 0,5 mmol) byly předloženy do MV zkumavky o objemu 10 ml, celá reakční směs byla sekurována (5x) a za míchání MV zahřívána v reaktoru typu I na 90 °C

po dobu 200 min (max. výkon 50 W). Tento postup byl opakován ještě devětkrát. Následně bylo všech 10 takto získaných reakčních směsí společně odpařeno na vakuové rotační odparce (65 °C, 2 mbar). Dle GC/MS analýzy obsahovala tato surová reakční směs požadovaný produkt ve velkém množství (> 90 % mol.), kde hlavní nečistotu tvořil odpovídající bisfosfonát. Čistý diisopropyl jodmethylfosfonát (**5**) byl izolován vakuovou destilací při teplotě 76-77 °C za tlaku 0,05 mbar s 86% výtěžkem (43,3 g). ¹H NMR a ¹³C NMR analýzy byly identické se vzorkem izolovaným v příkladu 5b. Pro zjištění reprodukovatelnosti předkládaného řešení pro různé MV reaktory byl tento pokus opakován za jinak identických reakčních podmínek v MV reaktoru typu II. Dle GC/MS analýzy obsahovala tato nová reakční směs prakticky stejná množství všech komponent. Jediným rozdílem bylo to, že pro dosažení stejné míry konverze bylo potřeba prodloužit reakční dobu o 40 minut, což je v logickém souladu s konstrukčními rozdíly obou reaktorů. Typ II (na rozdíl od typ I) neposkytuje soustředěný MV výkon do centra reakční nádoby a tak je pro stejnou míru MV záření potřeba delší reakční čas.

Příklad 5b

Ke zvýšení kapacity výroby byla provedena optimalizace reakce diiodmethanu s triisopropylfosfitem, při níž byl použit MV reaktor typu III (s 250 ml reakční nádobou). Triisopropylfosfit (113 ml; 470 mmol) a diiodmethan (38 ml; 470 mmol) byly předloženy do MV reakční nádoby o objemu 250 ml, reakční směs byla následně sekurována vždy 5x a poté MV zahřívána dle Tabulky 5 vždy po dobu 160 minut.

Tabulka 5. Podmínky optimalizace přípravy diisopropyl jodmethylfosfonátu (**5**) podle příkladu 5b

složení reakční směsi dle GC/MS (molární %)								
navážka č.	maximální výkon (W)	teplota (°C)	B	C	D	5	J	poznámka
1	200	100	51,2	1,5	3,2	43,9	0,2	a+b
2	200	110	12,5	2,3	4,6	80,1	0,5	a+b
3	200	120	0,0	4,1	6,0	85,4	4,5	a+b
4	200	120	0,0	10,4	11,4	70,5	7,7	a
5	100	120	0,0	3,8	6,2	87,9	2,1	a+b
6	100	130	0,0	4,8	5,2	84,5	5,5	a+b

B = triisopropylfosfit, **C** = diisopropyl fosfonát, **D** = triisopropyl fosfát a **J** = tetraisopropyl methylenbisfosfonát

Poznámka: *a* (5x sekurováno), *b* (1 ml látky **5**). Efekt maximálního MV výkonu byl studován vzhledem k možnosti lokálního přehřívání při aplikaci maximálního dosažitelného MV výkonu.

5b - Příprava diisopropyl jodmethylfosfonátu (**5**)

Triisopropylfosfit (113 ml; 470 mmol), diiodmethan (38 ml; 470 mmol) a diisopropyl jodmethylfosfonát (**5**) (1 ml; 5 mmol) byly předloženy do reakční nádoby o objemu 250 ml MV reaktoru typu III, celá reakční směs byla sekurována (5x) a za míchání MV zahřívána pomocí reaktoru typu III na 120 °C po dobu 120 min (max. výkon 100 W). Reakční směs byla následně odpařena na vakuové rotační odparce (69 °C, 2 mbar). Dle GC/MS analýzy obsahovala tato surová reakční směs požadovaný produkt ve velkém množství (> 90 % mol.), kde hlavní nečistotu představoval odpovídající bisfosfonát. Čistý diisopropyl-jodmethylfosfonát (**5**) byl izolován vakuovou destilací při teplotě 75-76 °C za tlaku 0,05 mbar s 80% výtěžkem (116 g).

Diisopropyl jodmethylfosfonát (5**):** bezbarvý olej, b.v. 76-77 °C (75-76 °C v Příkladu 5b)/0,05 mbar. GC/MS-EI (R_T 14,03 min), m/z (%): 223 [volná kyselina⁺] (100). FABMS, m/z (%): 329 [M+Na⁺] (17), 307 [M⁺] (34), 223 [volná kyselina⁺] (100). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 4,76 d septetů, 2 H, $J(1',2') = 6,2$, $J(1',P) = 7,6$ (H-1'); 3,01 d, 2 H, $J(1,P) = 10,3$ (H-1); 1,36 m, 12 H, (H-2'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 71,99 d, $J(1',P) = 6,5$ (C-1'); 23,97 d a 23,80 d, $J(2',P) = 3,7$ a $J(2',P) = 5,3$ (C-2'); 12,70 d, $J(1,P) = 156,8$ (C-1). Pro C₇H₁₆IO₃P (306,1) vypočteno: 27,47 % C, 5,27 % H, 41,46 % I, 10,12 % P; nalezeno: 27,58 % C, 5,34 % H, 41,40 % I, 10,19 % P.

Příklad 6

Příprava diethyl 2-chlorethylfosfonátu (**6**)

Triethylfosfit (2,8 ml; 16 mmol) a 1,2-dichlorethan (4,5 ml; 64 mmol) byly předloženy do MV zkumavky o objemu 10 ml, celá reakční směs byla sekurována (5x) a za míchání MV

zahřívána v reaktoru typu I na 190 °C po dobu 120 min (max. výkon 300 W). Tento postup byl opakován ještě devětkrát. Všechny 10 takto získaných reakčních směsí bylo následně společně odpařeno na vakuové rotační odparce (65 °C, 2 mbar). Dle GC/MS analýzy tato surová reakční směs obsahovala požadovaný produkt ve směsi s diethyl ethylfosfonátem. Diethyl 2-chlorethylfosfonát (6) byl izolován vakuovou destilací při teplotě 74-75 °C za tlaku 0,08 mbar s 62% výtěžkem (19,8 g).

Diethyl 2-chlorethylfosfonát (6): bezbarvý olej, b.v. 74-75 °C/0,08 mbar. GC/MS-EI (R_T 12,12 min), m/z (%): 145 [volná kyselina⁺] (90), 138 [M^+ -C₂H₄Cl] (100). FABMS, m/z (%): 201 [M^+] (100), 145 [volná kyselina⁺] (38). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 4,13 m, 4 H, (H-1'); 3,72 dm, 2 H, $J(2,P) = 9,4$ (H-2); 2,30 dm, 2 H, $J(1,P) = 18,5$ (H-1); 1,34 t, 6 H, $J(2',1') = 7,0$ (H-2'). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 61,97 d, $J(1',P) = 6,5$ (C-1'); 37,59 (C-2); 30,29 d, $J(1,P) = 136,9$ (C-1); 16,37 d, $J(2',P) = 5,9$ (C-2'). Pro C₆H₁₄ClO₃P (200,6) vypočteno: 35,92 % C, 7,03 % H, 17,67 % Cl, 15,44 % P; nalezeno: 36,18 % C, 7,14 % H, 17,49 % Cl, 15,53 % P.

Průmyslová využitelnost

Aplikovatelnost tohoto postupu i pro průtokový mikrovlnný reaktor dovoluje i masovou průmyslovou výrobu dialkyl haloalkylfosfonátů či dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů, které jsou dále použitelné v:

agrochemii – např. ethephon (celosvětově používaná látka),
chemii detergentů a chelatačních činidel,
syntetické organické chemii – v přípravě činidel pro Wittig-Hornerovu reakci a tzv.
organicko-anorganických katalyzátorů,
přípravě antivirotik, kancerostatik, antimalarik, antibiotik a bojových nervových plynů.

PATENTOVÉ NÁROKY

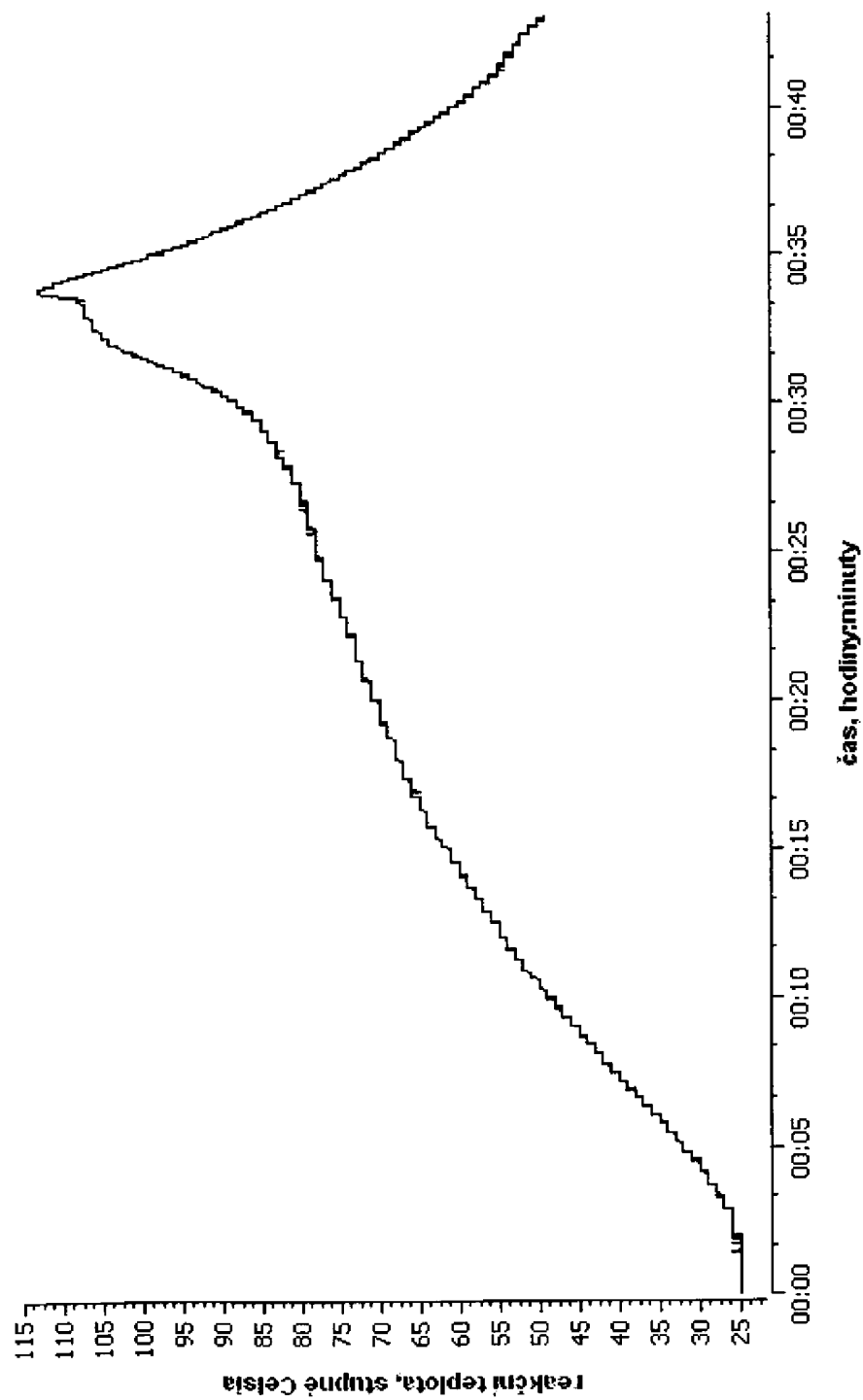
1. Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů pomocí mikrovlnně zahřívané Michaelisovy-Arbuzovovy reakce trialkylfosfitů s dihaloalkany či bis(haloalkyl)ethery v uzavřené nádobě, v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakční směs, zahrnující dihaloalkan či bis(haloalkyl)ether a trialkylfosfit, se zahřívá mikrovlnným zářením se standardní frekvencí 2,45 GHz k dosažení reakční teploty, která je specifická pro každý jednotlivý halogen, v následné reakci prvního atomu halogenu dihaloalkanu či bis(haloalkyl)etheru s trialkyl fosfitem se vytvoří žádoucí dialkyl haloalkylfosfonát resp. dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonát a reakce jeho atomu halogenu se zbylým trialkylfosfitem, vedoucí ke vzniku příslušného bisfosfonátu, za dosažené reakční teploty již neproběhne.
2. Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako dihaloalkan či bis(haloalkyl)ether použije derivát jodu, bromu nebo chloru.
3. Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakční teplota, měřená pomocí IČ teplotního čidla na povrchu reakční nádoby, udržuje v rozmezí od 180 °C do 200 °C pro dichloralkany a bis(chloralkyl)ethery, v rozmezí od 130 °C do 170 °C pro dibromalkany a bis(bromalkyl)ethery a v rozmezí od 90 °C do 110 °C pro dijodalkany a bis(jodalkyl)ethery.
4. Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů podle nároků 1, 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako trialkylfosfitu použije triethylfosfit nebo triisopropylfosfit.
5. Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v případě nehomogenní reakční směsi se k její homogenizaci přidá do reakční směsi i požadovaný produkt v množství 0,1 až 5 procent molárních, který ji zhomogenizuje a zabrání jejímu nekontrolovatelnému přehřátí.

6. Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako uzavřená nádoba použije vsádkový nebo průtokový mikrovlnně zahříváný reaktor.
7. Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v případě použití průtokového reaktoru se zásobní reakční směs zahřívá nad bod varu vznikajícího alkylhalogenidu, který se vrací zpět z mikrovlnného reaktoru společně s částečně zreagovanou reakční směsí a takto vzniklý alkylhalogenid se kontinuálně odděluje destilací pro snížení rizika jeho reakce s přítomným fosfitem.
8. Způsob výroby dialkyl haloalkylfosfonátů a dialkyl haloalkyloxyalkylfosfonátů podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se vysoká reaktivita diiodalkanů či bis(jodalkyl)etherů omezí snížením maximálního použitého mikrovlnného výkonu reaktoru na 5 až 50 procent maximálního výkonu v závislosti na konstrukčních detailech konkrétního reaktoru k zamezení místního přehřátí reakční směsi při nižších teplotách, při kterých diiodalkany či bis(jodalkyl)ethery reagují.

29.07.10

PV 2010-583

Obr. 1 A



29.07.10

PV 7010-583

Obr. 1 B

