

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 244023 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **439746**

(22) Data zgłoszenia: **2021.12.06**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.06.12 BUP 24/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.11.20 WUP 47/2023**

(51) MKP:

C07F 9/6574 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:
TOMASZ OLSZEWSKI, Wrocław, PL
JOSEPH DANIEL GBUBELE, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka, Wrocław, PL

(54) Tytuł:

Sposób wytwarzania aminofosfonianów

PL 244023 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest diastereoselektywny sposób wytwarzania aminofosfonianów. Aminofosfoniany w postaci pojedynczych diastereoizomerów można następnie przekształcić w odpowiednie enancjomerycznie czyste kwasy aminofosfonowe. Aminofosfoniany i kwasy aminofosfonowe będące produktem sposobu według wynalazku znajdują zastosowanie w chemii medycznej jako bloki budulcowe w procesie projektowania nowych leków, w szczególności w terapii przeciwnowotworowej, selektywnych inhibitorów enzymów czy antybiotyków.

Z artykułów naukowych (M. M. Abdou, *Tetrahedron*, **2020**, 76, 131251 oraz J. B. Rodriguez, C. Gallo-Rodriguez, *ChemMedChem*, **2019**, 14, 190–216 a także Ch. M. Sevrain, M. Berchel, H. Couthon, P.-A. Jaffres, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, 13, 2186–2213) wiadomo, że kwasy aminofosfonowe oraz ich estry (aminofosfoniany) wykazują pożądaną aktywność biologiczną i znajdują szerokie zastosowanie w chemii medycznej.

Poszukując nowych inhibitorów enzymów, aminofosfoniany i kwasy aminofosfonowe często włącza się do specjalnie przygotowanych struktur peptydowych i te cząsteczki bada się następnie pod kątem aktywności inhibitorowej. Wiadomo, że zastosowanie aminofosfonianów jako bloków budulcowych w syntezie peptydów poprawia aktywność biologiczną tych ostatnich. Pod tym względem wiadomo, że w celu kontroli procesów biologicznych bardzo często niezbędne jest użycie chiralnych aminofosfonianów i kwasów aminofosfonowych o ściśle zdefiniowanej konfiguracji, zwłaszcza na chiralnym atomie węgla przyłączonym do atomu fosforu. Możliwość zastosowania wydajnej i prostej metodologii otrzymywania chiralnych aminofosfonianów i kwasów aminofosfonowych o ściśle zdefiniowanej konfiguracji na atomie węgla sąsiadującym z atomem fosforu jest zatem bardzo ważna z punktu widzenia projektowania i przygotowania nowych, bardziej aktywnych farmaceutyków czy ich prekursorów.

W publikacji „Recent synthetic applications of α -amido sulfones as precursors of N-acylimino derivatives, opublikowanej w czasopiśmie (E. Marcantoni, A. Palmieri, M. Petrini *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 2142–2182) opisuje się zastosowanie α amidosulfonów jako znakomych prekursorów imin. Z kolei w publikacji „Improved facile synthesis of α -amino phosphonates by the reaction of α -amido sulfones with dialkyl trimethyl silyl phosphites catalyzed by Fe(III) chloride” opublikowanej w czasopiśmie (B. Veeranjanyulu, B. Das *Synthetic Communications* **2017**, 47, 449–456) oraz w publikacji „A Simple and Efficient Access to α -amino phosphonates from N-benzyloxycarbonylamino sulfones using Indium(III) chloride” opublikowanej w czasopiśmie (B. Das, K. Damodar, N. Bhunia *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5607–5609) podkreśla się możliwość zastosowania α -amidosulfonów z grupą N-benzyloksykarbonylową w otrzymywaniu aminofosfonianów z zablokowaną grupą aminową. Niestety opisana procedura prowadzi do finalnych produktów w postaci mieszaniny racemicznej. Ponadto wymaga ona obecności niestandardowych, często kosztownych, reagentów fosforoorganicznych oraz katalizatorów metalicznych, które umożliwiają aktywację reagujących substratów w celu osiągnięcia zadowalających wydajności procesu. Ponadto, dodatkową niedogodnością metody jest konieczność stosowania warunków ściśle bezwodnych (specjalnie osuszany, bezwodny rozpuszczalnik) oraz atmosfery gazu inertnego. Istotną niedogodnością jest także sposób wydzielania finalnych produktów na drodze żmudnej chromatografii kolumnowej.

Aminofosfoniny będące przedmiotem wynalazku są związkami nowymi, nieopisanymi dotychczas w literaturze. Natomiast kwasy aminofosfonowe są opisane w artykule „Enantioselective Synthesis of Diverse α -Amino Phosphonate Diesters” opublikowanym w czasopiśmie (A.B. Smith, III, K. M. Yager, C. M. Taylor *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10879–10888) oraz w artykule „A new efficient procedure for asymmetric synthesis of α -aminophosphonic acids via addition of lithiated bis(diethylamino)phosphine borane complex to enantiopure sulfinimines”, opublikowanym w czasopiśmie (M. Mikołajczyk, P. Łyżwa, J. Drabowicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2571–2576).

Istotą wynalazku jest sposób otrzymywania aminofosfonianów o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza grupę C6-C14 arylową, która może być podstawiona co najmniej jedną grupą C1-C6 alkilową lub atomem fluorowca, który polega na tym, że H-fosfonian będący pochodną (-)(4R,5R)-2,2-dimetylo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenyl-1,3-dioksolan-4,5-dimetanolu (TADDOL-u) poddaje się reakcji z α -amidosulfonem o wzorze ogólnym 2, w którym R¹ oznacza grupę C6-C14 arylową, która może być podstawiona co najmniej jedną grupą C1-C6 alkilową lub atomem fluorowca, w obecności wodorotlenku potasu, po czym produkt reakcji oczyszcza się na drodze chromatografii.

Korzystnie, gdy reakcję prowadzi się w tetrahydrofuranie w temperaturze -78°C przez 120 h.

Korzystnie, wodorotlenek potasu stosuje się w 3-krotnym nadmiarze molowym w stosunku do α -amidosulfonu.

Zaletą sposobu według wynalazku jest relatywnie krótki czas reakcji, brak konieczności stosowania katalizatora reakcji oraz możliwość użycia niedrogich i handlowo dostępnych reagentów.

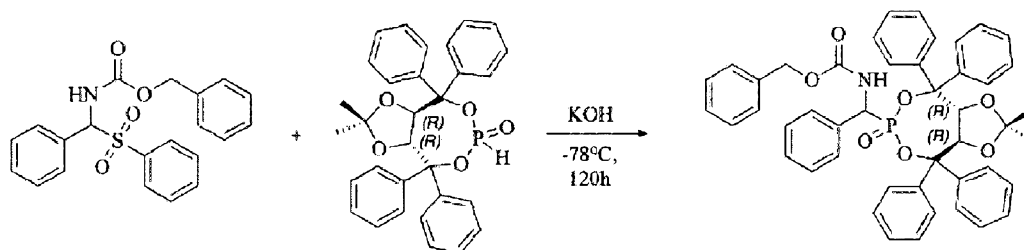
Dodatkowo sposób według wynalazku dotyczy prowadzenia reakcji bez konieczności stosowania atmosfery gazu inertnego oraz bez konieczności specjalnie osuszanego, bezwodnego rozpuszczalnika.

Zasadniczą zaletą sposobu otrzymywania aminofosfonianów według wynalazku jest fakt, że finalne produkty izoluje się na drodze prostej chromatografii.

Ponadto zaletą sposobu według wynalazku jest fakt, że aminofosfoniany otrzymuje się z wysokimi nadmiarami diastereomerycznymi (dr >95:5). Następnie ogrzewanie czystych diastereoizomerów z kwasem solnym skutkuje odblokowaniem zarówno grupy aminowej jak i grupy fosfonowej i prowadzi do enancjomerycznie czystych kwasów aminofosfonowych o konfiguracji (R) na chiralnym atomie węgla, co potwierdzono przez porównanie zmierzonych wartości skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20}$ z wartościami znanymi z literatury. Enancjomerycznie czyste kwasy aminofosfonowe znajdują zastosowanie na przykład w syntezie peptydów.

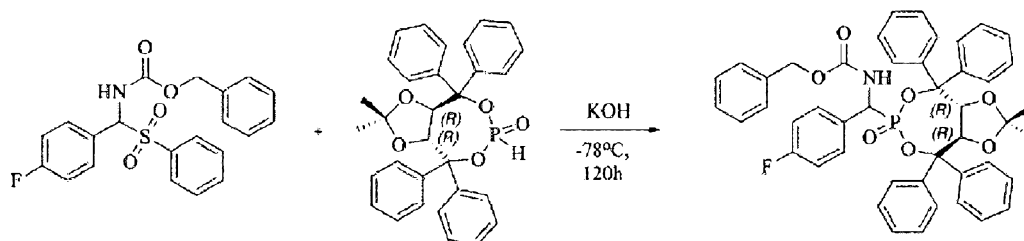
Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładach wykonania, jednocześnie nie ograniczając jego zakresu.

Przykład 1



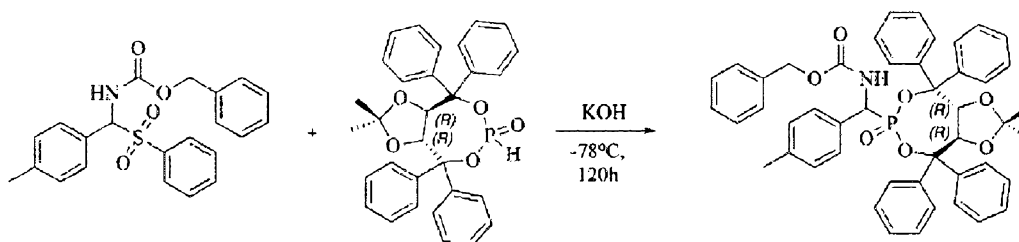
W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL umieszcza się α -amidosulfon (0.00157 mol, 0.60 g) i dodaje się tetrahydrofuran (15 ml). Następnie dodaje się H-fosfonian będący pochodną (-)(4R,5R)-2,2-dimetylo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenyl-1,3-dioksolan-4,5-dimetanolu (TADDOL-u) (0.00157 mol, 0.80 g) oraz wodorotlenek potasu (0.00471 mol, 0.26 g). Całość schładza się do -78°C i pozostawia w tej temperaturze przez 120 h intensywnie mieszając. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się nasycony wodny roztwór NH_4Cl (15 ml), wyciąga z łaźni chłodzącej i pozwala na powolne ogrzanie do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przenosi się do rozdzielacza, rozdziela warstwę i warstwę wodną przemywa octanem etylu (3×15 mL). Połączone warstwy organiczne suszy się nad bezwodnym Na_2SO_4 (5.0 g), odparowuje się rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (nadmiar diastereomeryczny [dr] >95:5) oczyszcza na drodze chromatografii kolumnowej stosując silikażel jako fazę stacjonarną oraz dichlorometan a następnie mieszaninę dichlorometan metanol (v/v 97:3) jako eluent. Finalny produkt, w postaci pojedynczego diastereoizomeru, otrzymuje się w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia $123\text{--}125^\circ\text{C}$ z wydajnością 85% (1.0 g), $[\alpha]_D^{20} - 145.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.11 (m, 24H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 5.74 – 5.65 (bs, 1H), 5.47 (d, J = 7.9 Hz), 0.77 (s, 3H), 0.50 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.13 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 12.6$ Hz), 141.62 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 6.3$ Hz), 140.76, 136.78 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 9.9$ Hz), 133.69, 132.60, 127.27, 127.07, 126.10, 126.00, 125.99, 125.76, 125.69, 125.59, 125.57, 125.42, 125.36, 125.23, 124.85, 124.75, 124.07, 88.41 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 7.3$ Hz), 84.84 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 8.2$ Hz), 77.39, 76.50, 64.84, 51.36 (d, $\text{J}_{\text{CP}} = 163.1$ Hz), 24.47, 23.98; $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ 15.07 (s). HRMS (ESI) obliczone dla $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{NO}_7\text{PNa}$ $[\text{M}^+\text{Na}]^+$: 774.2596 oznaczono 774.2600.

Przykład 2



W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL umieszczona jest α -amidosulfon (0.0014 mol, 0.56 g) i dodaje się tetrahydrofuran (15 ml). Następnie dodaje się H-fosfonian będący pochodną (-)(4R,5R)-2,2-dimetylo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenyl-1,3-dioksolano-4,5-dimetanolu (TADDOL-u) (0.0014 mol, 0.72 g) oraz wodorotlenek potasu (0.0042 mol, 23 g). Całość schładza się do -78°C i pozostawia w tej temperaturze przez 120 h intensywnie mieszając. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się nasycony wodny roztwór NH_4Cl (15 ml), wyciąga z łaźni chłodzącej i pozwala na powolne ogrzanie do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przenosi się do rozdzielacza, rozdziela warstwy i warstwę wodną przemywa octanem etylu ($3 \times 15 \text{ mL}$). Połączone warstwy organiczne suszy się nad bezwodnym Na_2SO_4 (5.0 g), odparowuje się rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (nadmiar diastereomeryczny [dr] >95:5) oczyszcza na drodze chromatografii kolumnowej stosując siliżel jako fazę stacjonarną oraz dichlorometan a następnie mieszaninę dichlorometan metanol (v/v 97:3) jako eluent. Finalny produkt, w postaci pojedynczego distareoizomeru, otrzymuje się w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia $124\text{--}126^{\circ}\text{C}$ z wydajnością 93% (1.0 g), $[\alpha]_D^{20} - 135.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 21H), 7.39 – 7.13 (m, 4H), 6.99 – 6.89 (m, 4H), 5.70 – 5.60 (bs, 1H), 5.47 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.29 – 4.93 (m, 4H), 0.76 (s, 3H), 0.50 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 163.87 (d, $J_{\text{CP}} = 3.1 \text{ Hz}$), 161.41 (d, $J_{\text{CP}} = 3.3 \text{ Hz}$), 144.05 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6.2 \text{ Hz}$), 143.14, 139.21 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9.9 \text{ Hz}$), 131.11, 129.78, 129.57, 128.68, 128.64, 128.56, 128.48, 128.36, 128.26, 128.17, 127.95, 127.87, 127.39, 127.30, 127.25, 126.60, 115.51 (d, $^1J_{\text{CP}} = 21.7 \text{ Hz}$), 91.14 (d, $^2J_{\text{CP}} = 11.7 \text{ Hz}$), 87.57 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10.4 \text{ Hz}$), 79.68, 78.93, 67.45, 53.21 (d, $J_{\text{CP}} = 161.4 \text{ Hz}$), 26.96, 26.52; $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ 15.07 (s). HRMS (ESI) obliczone dla $\text{C}_{46}\text{H}_{41}\text{FNO}_7\text{PNa}$ $[\text{M}^+\text{Na}]^+$: 792.2502 oznaczono 792.2498.

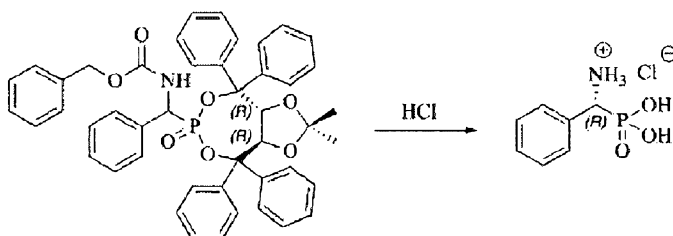
Przykład 3



W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL umieszczona jest α -amidosulfon (0.0014 mol, 0.55 g) i dodaje się tetrahydrofuran (15 ml). Następnie dodaje się H-fosfonian będący pochodną (-)(4R,5R)-2,2-dimetylo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenyl-1,3-dioksolano-4,5-dimetanolu (TADDOL-u) (0.0014 mol, 0.72 g) oraz wodorotlenek potasu (0.0042 mol, 0.23 g). Całość schładza się do -78°C i pozostawia w tej temperaturze przez 120 h intensywnie mieszając. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się nasycony wodny roztwór NH_4Cl (15 ml), wyciąga z łaźni chłodzącej i pozwala na powolne ogrzanie do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przenosi się do rozdzielacza, rozdziela warstwy i warstwę wodną przemywa octanem etylu ($3 \times 15 \text{ mL}$). Połączone warstwy organiczne suszy się nad bezwodnym Na_2SO_4 (5.0 g), odparowuje się rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej próżniowej a surowy produkt (nadmiar diastereomeryczny [dr] >95:5) oczyszcza na drodze chromatografii kolumnowej stosując siliżel jako fazę stacjonarną oraz dichlorometan a następnie mieszaninę dichlorometan metanol (v/v 97:3) jako eluent. Finalny produkt, w postaci pojedynczego distareoizomeru, otrzymuje się w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia $128\text{--}130^{\circ}\text{C}$ z wydajnością 91% (1.0 g), $[\alpha]_D^{20} - 123.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.14 (m, 21H), 7.09 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 5.65 (bs, 1H), 5.50 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.37 – 4.97

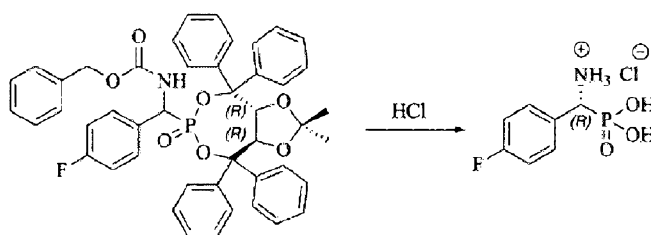
(m, 4H), 2.35 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.62 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12.3$ Hz), 144.21 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6.3$ Hz), 143.36, 132.12, 129.62, 129.31, 128.59, 128.51, 128.21, 127.88, 127.75, 127.37, 127.27 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4.5$ Hz), 126.63, 114.06, 90.80 (d, $^2J_{\text{CP}} = 14.2$ Hz), 87.29 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.2$ Hz), 79.96, 79.09, 67.33, 53.64 (d, $^1J_{\text{CP}} = 165.6$ Hz), 27.01, 26.53, 21.28; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 15.23 (s). HRMS (ESI) obliczone dla $\text{C}_{47}\text{H}_{44}\text{NO}_7\text{PNa}$ $[\text{M}^+\text{Na}]^+$: 788.2753 oznaczono 788.2749.

Przykład 4



W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL umieszczona jest pojedynczy diastereoizomer α -aminofosfonianu (0.00157 mol, 1.0 g) i dodaje się stężonego 36% HCl (20 ml). Całość ogrzewa się we wrzeniu przez 8 h. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się toluen (15 mL) i wodę (15 mL) a następnie całość przenosi się do rozdzielacza i rozdziela warstwy. Warstwę wodną przemywa się toluenem (3×15 mL) i odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej uzyskując surowy produkt, który krystalizuje się z metanolu (10 mL). Oczyszczony produkt otrzymuje się w postaci białego ciała stałego z wydajnością 89% (0.27 g), $[\alpha]_D^{20} +18$ (c 1.0, 1M NaOH). ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.2 – 97.36 (m, 5H), 4.20 (d, $J_{\text{HP}} = 17.0$ Hz, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O): δ 10.0 (s). Wartości literaturowe dla analogicznego kwasu α -aminofosfonowego o konfiguracji (R), $[\alpha]_D^{25} +17$ (c 0.42, 1M NaOH) zawarte w artykule A.B. Smith, III, K. M. Yager, C. M. Taylor J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 10879–10888.

Przykład 5



W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL umieszczona jest pojedynczy diastereoizomer α -aminofosfonianu (0.0014 mol, 1.0 g) i dodaje się stężonego 36% HCl (20 ml). Całość ogrzewa się we wrzeniu przez 8 h. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się toluen (15 mL) i wodę (15 mL) a następnie całość przenosi się do rozdzielacza i rozdziela warstwy. Warstwę wodną przemywa się toluenem (3×15 mL) i odparowuje się na wyparce rotacyjnej próżniowej uzyskując surowy produkt, który krystalizuje się z metanolu (10 mL). Oczyszczony produkt otrzymuje się w postaci białego ciała stałego z wydajnością 90% (0.28 g) $[\alpha]_D^{20} +19$ (c 1.0, 1M NaOH). ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.25 – 7.30 (m, 4H), 4.30 (d, $J_{\text{HP}} = 16.0$ Hz, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O): δ 10.7 (s). Wartości literaturowe dla analogicznego kwasu α -aminofosfonowego o konfiguracji przeciwnej, czyli (S), $[\alpha]_D^{20} -19.3$ (C 0.54, 1M NaOH) zawarte w artykule M. Mikołajczyk, P. Łyżwa, J. Drabowicz, J. Tetrahedron Asymmetry 2002, 13, 2571–2576.

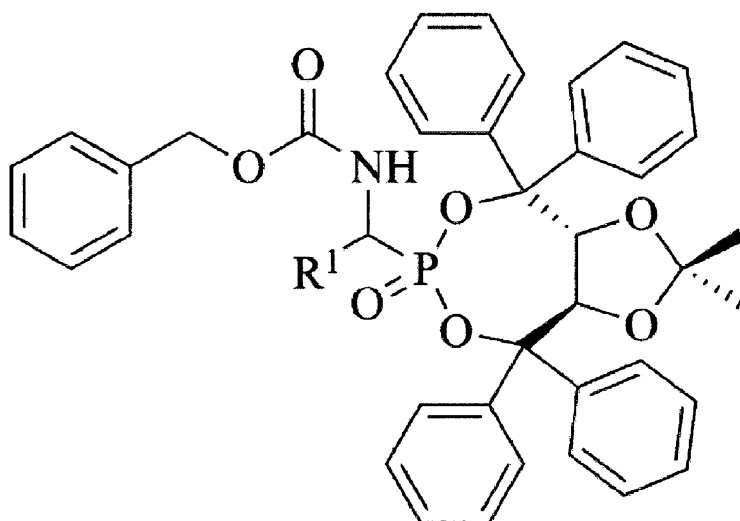
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania aminofosfonianów o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza grupę C6-C14 arylową, która może być podstawiona co najmniej jedną grupą C1-C6 alkilową lub atomem fluorowca, **znamienny tym**, że H-fosfonian będący pochodną (-)(4R,5R)-2,2-dimetylo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenyl-1,3-dioxolano-4,5-dimetalu (TADDOL-u) poddaje się reakcji z α -amidofosfonem o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza grupę C6-C14 arylową, która może być podstawiona co najmniej jedną grupą C1-C6 alkilową lub atomem fluorowca,

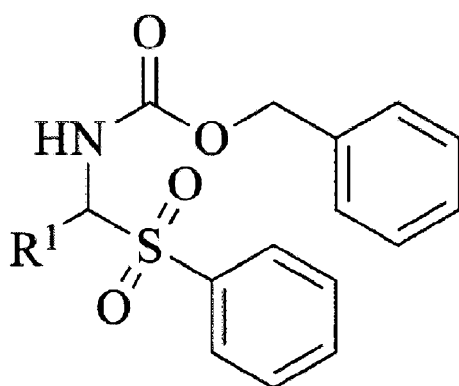
w obecności wodorotlenku potasu po czym produkt reakcji oczyszcza się na drodze chromatografii.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w tetrahydrofuranie w temperaturze -78°C przez 120 h.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodorotlenek potasu stosuje się w 3-krotnym nadmiarze molowym w stosunku do α -amidosulfonu.

Rysunki



Wzór 1



Wzór 2