



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 215 695

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)
(23) Výstavní prioritita
(22) Přihlášeno 19 08 80
(21) PV 5687-80

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 F 9/40
// C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 30 11 81
(45) Vydáno 15 03 84

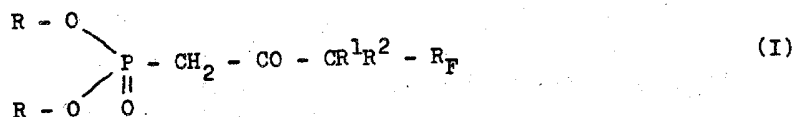
(75)
Autor vynálezu

VESELÝ IVAN ing.CSc.,	KUBELKA VLADISLAV RNDr.CSc.,
DĚDEK VÁCLAV prof. ing.CSc.,	JARÝ JIŘÍ doc.ing.CSc.,
ČAPEK KAREL ing.CSc.,	MOSTECKÝ JIŘÍ prof.ing.DrSc., PRAHA
STANĚK JAN RNDr.CSc.,	HAVLÍN FRANTIŠEK, NERATOVICE,
PALEČEK JAROSLAV ing.CSc.	STANĚK JAN ing.CSc., PRAHA
STIBOR IVAN ing.CSc.,	ŽÁK BOHUMIL ing., NERATOVICE

(54) Způsob výroby fluorovaných alkylfosfonátů

1

Vynález se týká způsobu výroby fluorovaných alkylfosfonátů obecného vzorce I,



kde značí alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

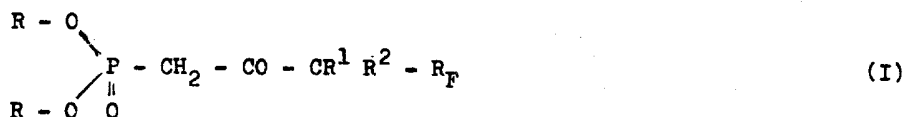
R^1, R^2 vodík, alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku a

$\text{R}_F \text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{CF}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ skupinu.

Sloučenin podobné struktury bylo v poslední době použito k syntézám řady derivátů biologicky aktivních látek ze skupiny prostaglandinů. Vhodnou modifikací struktury prostaglandinů, zejména substitucí atomy fluoru, lze ve značném rozsahu měnit spektrum jejich účinků. Z tohoto důvodu byla v literatuře věnována pozornost metodice přípravy různě substituovaných fluoralkylfosfonátů (B.J.Magerlein, W.L.Miller: Prostaglandins 2/4/, 527 /1975/, H.Nakai, N.Hamanaka, M.Kurono: Chem. Letters 1, 63 /1979/ a brit. patent č. 1 438 093).

Společným rysem těchto metod je použití selektivních fluoračních činidel, často obtížně dostupných, popřípadě náročných na manipulaci, a izolace reakčních produktů chromatografickými technikami. Na tyto známé postupy navazuje způsob výroby podle vynálezu, který nevýhody dosud známých způsobů odstraňuje.

Podstata způsobu výroby fluorovaných alkylfosfonátů obecního vzorce I,

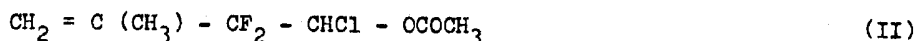


kde značí alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

R^1, R^2 atomy vodíku, alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku a

$\text{R}_F \text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{CF}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{O} -$ skupinu,

podle vynálezu spočívá v tom, že se redukuje (1-chlor-2,2-difluor-3-methyl-3-butenyl) acetát vzorce II,



vzniklý 2,2-difluor-3-methyl-3-butenol vzorce III,



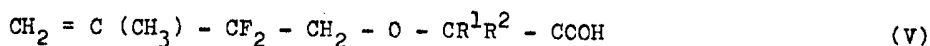
se alkyluje sodnou solí organické kyseliny obecného vzorce IV,



kde X značí brom nebo chlor,

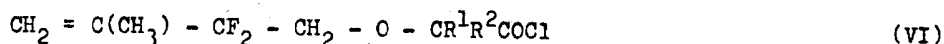
R^1, R^2 mají výše uvedený význam,

získaná organická kyselina obecného vzorce V,



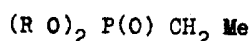
kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

se převede na odpovídající acylchlorid obecného vzorce VI,



kde $\text{R}^1 \text{R}^2$ mají výše uvedený význam,

kterým se acyluje sůl dialkyl-methylfosfonátu s alkalickým kovem obecného vzorce VII,



kde Me značí lithium nebo sodík a R má shora uvedený význam.

Je výhodné, jestliže se redukce acetátu vzorce II provádí komplexním hydridem, obzvláště hydridem hlinitolithným v etheru nebo v tetrahydrofuranu, při teplotě 20 až 50 °C. Alkylace se s úspěchem provádí v aprotických polárních rozpouštědlech, s výhodou dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu, při teplotě 20 až 100 °C působením hydridu sodného. Chlorace kyseliny výše uvedeného vzorce V na acylchlorid uvedeného vzorce VI se provádí výhodně chloridy fosforu nebo oxychloridy síry, zejména chloridem fosforečným nebo thonylchloridem. Acylace soli dialkyl-methylfosfonátu výše uvedeného vzorce VII, připraveného s výhodou in situ působením bazických činidel, s výhodou n-butyhlithiem, s alkalickým kovem se s výhodou provádí při teplotě -80 až 0 °C v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu s dvou až třímolárním přebytkem soli, dialkyl-methylfosfonátu.

Zvláštní výhodou syntézy podle vynálezu je to, že využívá relativně snadno dostupný fluorovaný prekursor, jehož úprava byla popsána v kadidátské disertační práci I.Veselého, VŠCHT, 1977, který lze jednoduše a selektivně přeměnit na požadované fosfonáty, čímž odpadají náročné izolační a čistící operace a převážnou většinu meziproduktů i koneč-

ných produktů je možné získat v dostatečné čistotě pouhou destilací.

Vynález blíže objasňují následující příklady konkrétního provedení.

Příklad 1

K suspenzi hydridu hlinitolithného (5,0 g) v suchém etheru (150 ml) byl zvolna za míchání a chlazení přikapán acetát vzorce II (20 g) tak, aby teplota nepřesáhla 30 °C. Směs pak byla za míchání zahřívána k varu 3 hodiny, načež byla ochlazena, zředěna vodou (100 ml) a soli byly rozpuštěny ve zředěné kyselině sírové (35 ml, 25 %). Roztok byl extrahován etherem (4x 100 ml), spojené extrakty byly promyty vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vysušeny síranem hořečnatým. Po odpaření etheru za vakua bylo destilací zbylého oleje získáno 12,1 g butanolu vzorce III, teplota v. = 45 až 50 °C / 2,27 kPa.

Příklad 2

Suspenze hydridu sodného (6,0 g, 80% v oleji) v dimethylsulfoxidu (50 ml) byla pod dusíkem zahřívána za míchání na 70 °C, dokud unikl vodík. Pak byla směs ochlazena na 10 °C a přidán roztok butanolu vzorce III (24,4 g) v dimethylsulfoxidu (50 ml) za chlazení tak, aby teplota nepřesáhla 40 °C. Pak byl ke směsi přisypán suchý chloroctan sodný (24 g) a reakční směs byla zahřívána na 95 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení byl dimethylsulfoxid odpařen za vakua, zbytek rozpuštěn ve 100 ml vody a roztok extrahován etherem (3x 50 ml). Etherický extrakt byl promyt vodou, vodné podíly byly spojeny, zahuštěny za vakua na objem 30 ml a okyseleny zředěnou kyselinou sírovou (80 ml, 25%). Vzniklá sraženina byla odfiltrována, filtrát opakovaně extrahován etherem (5x 50 ml) a spojené etherické extrakty byly sušeny síranem hořečnatým. Po odpaření etheru za vakua bylo destilací zbylého oleje získáno 13,6 g (2,2-difluor-3-methyl-3-butenoxy)octové kyseliny obecného vzorce V, kde $R^1, R^2 = H$, teplota v. = 134 až 138 °C / 2,27 kPa.

Příklad 3

K roztoku dimsilnatia, připraveného analogicky jako v příkladu 2, byl při 15 °C přidán roztok butanolu vzorce III v množství 24,4 g v dimethylsulfoxidu (50 ml). Ke směsi byla přidána jemně rozetřená sodná sůl kyseliny α -bromvalerové (31 g) a reakční směs byla zahřívána na 85 až 95 °C po dobu 3 hodin. Po zpracování směsi analogicky jako v příkladu 2 bylo destilací surového produktu získáno 16,2 g kyseliny obecného vzorce V, kde $R^1 = H$, $R^2 = CH_3CH_2CH_2-$, t.v. = 146 až 150 °C / 2,25 kPa.

Příklad 4

Směs thionylchloridu (13,0 g) a kyseliny obecného vzorce V ($R^1, R^2 = H$) (13,0 g) byla zahřívána na 40 °C, dokud unikaly plyny, pak oddestilován přebytečný thionylchlorid a destilací zbytku za vakua bylo získáno 9,8 g chloridu obecného vzorce VI, kde $R^1, R^2 = H$, teplota v. = 96 až 99 °C / 5,73 kPa.

Příklad 5

Roztok 19,6 g dimethylesteru methylfosforečné kyseliny v suchém tetrahydrofuranu (100 ml) byl pod argonem ochlazen na -75 °C a k tomuto roztoku bylo přikapáno za míchání n-butyl-lithium (142 ml 1,13 molárního roztoku v hexanu) tak, aby teplota nepřestoupila -60 °C.

Směs byla míchána 15 minut při -75°C a poté byl přidán roztok chloridu obecného vzorce VI ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$) /9,5 g/ v suchém tetrahydrofuranu (30 ml) tak, aby teplota nepřesáhla -60°C . Směs pak byla míchána při -75°C po dobu 2 hodin a dále 2 hodiny při teplotě místnosti. Po okyselení směsi roztokem kyseliny octové (11,5 ml) v tetrahydrofuranu (10 ml) a oddestilování rozpouštědel na vodní lázni byl zbytek zředěn vodou (100 ml) a extrahován etherem (5x 50 ml). Spojené etherické podíly byly promyty nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vysušeny síranem hořečnatým. Po odpaření etheru bylo destilací zbylého oleje za vakua získáno 4,15 g fosfonátu obecného vzorce I ($\text{R} = \text{methyl}$, $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$), teplota v. = 130 až $140^{\circ}\text{C}/0,16$ kPa.

Příklad 6

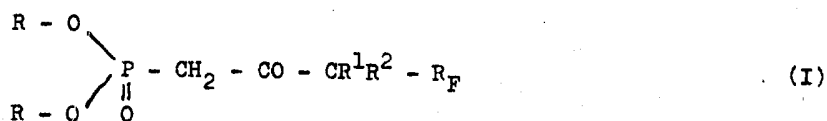
Roztok diethylmethylfosfonátu (24,1 g) v suchém etheru (150 ml) byl pod argonem ochlazen na -75°C a k tomuto roztoku bylo přidáno za míchání n-butyllithium (142 ml, 1,13 molární roztok v hexanu) tak, aby teplota nepřestoupila -60°C . Směs byla míchána 15 minut při -75°C a pak byl přidán roztok chloridu obecného vzorce VI, kde $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$, v množství 10,0 g v suchém etheru (30 ml) tak, aby teplota nepřestoupila -60°C . Směs pak byla míchána 3 hodiny při -75°C a 2 hodiny při teplotě místnosti. Po zpracování směsi analogicky jako v příkladu 5 bylo destilací surového produktu získáno 3,95 g fosfonátu obecného vzorce I, kde $\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}_2-$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$, teplota v. = 153 až $160^{\circ}\text{C}/0,15$ kPa.

Příklad 7

Analogicky jako v příkladu 5 byl z chloridu obecného vzorce VI, kde $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3-$, v množství 11,2 g, připraven fosfonát obecného vzorce I, kde $\text{R} = \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3-$, v množství 3,76 g, teplota v. = 148 až $155^{\circ}\text{C}/0,15$ kPa.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby fluorovaných alkylfosfonátů obecného vzorce I,

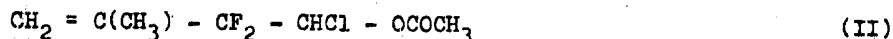


kde značí R alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

R^1, R^2 atomy vodíku, alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku a

$\text{R}_\text{F} \text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{CF}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ skupinu,

vyznačený tím, že se redukuje (1-chlor-2,2-difluor-3-methyl-3-butenyl)acetát vzorce II,



vzniklý 2,2-difluor-3-methyl-3-butenol vzorce III,



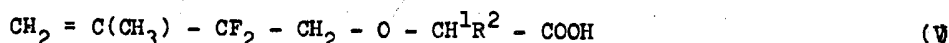
se alkyluje sodnou solí organické kyseliny obecného vzorce IV,



kde X značí brom nebo chlor a

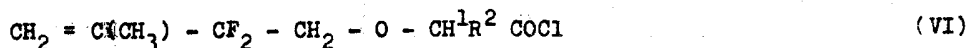
R^1, R^2 mají výše uvedený význam,

získaná organická kyselina obecného vzorce V,



kde R^1, R^2 mají výše uvedený význam,

se převede na odpovídající acylchlorid obecného vzorce VI,



kde R^1, R^2 mají výše uvedený význam,

kterým se acyluje sůl dialkyl-methylfosfonátu s alkalickým kovem obecného vzorce VII,



kde Me značí lithium nebo sodík a R má shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se redukce acetátu vzorce II provádí komplexním hydridem, s výhodou hydridem hlinitolithným v etheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě 20 až 50 °C.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se alkylace provádí v aprotických polárních rozpouštědlech, s výhodou v dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu, při teplotách 20 až 100 °C působením hydridu sodného.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se chlorace kyseliny výše uvedeného vzorce V na acylchlorid uvedeného vzorce VI provádí chloridy fosforu nebo thionylchloridem.
5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se acylace soli dialkyl-methylfosfonátu s alkalickým kovem uvedeného vzorce VII, připravené s výhodou in situ působením bazických činidel, s výhodou butyllithiem, provádí při teplotě -80 až 0 °C v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu s dvou až třímolárním přebytkem uvedené soli dialkyl-methylfosfonátu.