

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **227612**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **402779**

(51) Int.Cl.  
**C07F 9/32 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **15.02.2013**

---

(54) **Sposób wytwarzania kwasu  
(2R,S)-2-hydroksy-2-[(P)R,S]-etoksyfenylofosfinylo]octowego**

---

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**09.12.2013 BUP 25/13**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**31.01.2018 WUP 01/18**

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

(72) Twórca(y) wynalazku:  
**PAULINA MAJEWSKA, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:  
**recz. pat. Anna Meissner**

---

**PL 227612 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu (2R,S)-2-hydroksy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego znajdującego zastosowanie jako chiralny odczynnik przesunięcia chemicznego.

Z pracy magisterskiej K. Marczyka pt. „Biotransformacje estru kwasu hydroksyfosfonooctowego ze stereogenicznym atomem fosforu,” znana jest metoda otrzymywania kwasu (2R,S)-2-hydroksy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego, która cechowała się zastosowaniem dodatkowo kwasu HCl i brakiem metody oczyszczania.

Wzór strukturalny kwasu (2R,S)-2-hydroksy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego był prezentowany na konferencji: 44 Ogólnopolskim Kolokwium Katalitycznym jako produkt reakcji biokatalitycznej hydrolizy kwasu (2R,S)-2-butyryloxy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego, a także na 55 Zjeździe Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego również jako produkt biokatalitycznej hydrolizy kwasu (2R,S)-2-butyryloxy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego oraz zaprezentowano próby biokatalitycznego utleniania kwasu (2R,S)-2-hydroksy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego) i jego zastosowanie jako chiralnego dyskryminatora. Jednak we wszystkich tych przypadkach do otrzymania kwasu (2R,S)-2-hydroksy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego zastosowano procedurę opisaną przez K. Marczyka w pracy magisterskiej lub procedurę biokatalitycznej hydrolizy kwasu (2R,S)-2-butyryloxy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego.

Procedura otrzymywania estru etylowego kwasu (2R,S)-2-hydroksy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego, została opisana w zgłoszeniach patentowych US2003130234, US2003114467, US2003114486, US2003100572, US2003105115, US2003105065, US2003100573.

W literaturze jest również ujawniona synteza estru metylowego kwasu (2R,S)-2-metoksy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego opisana przez Grossa i współpracowników w *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 707 (1967) 35–43.

Synteza hydroksyfosfonianów z zastosowaniem trietyloaminy jako katalizatora została opisana przez N. A. Caplana i współpracowników w *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, (2000) 421–437.

Badania na hydroksyfosfonianach z dwoma centrami stereogenicznymi prowadzone były w zespole prof. dr hab. inż. Pawła Kafarskiego, a rezultaty przedstawione w publikacjach: Majewska P., Kafarski P., Lejczak B.; *Polish J. Chem.*; 79 (2005) str.: 561–566; Majewska P., Kafarski P., Lejczak B., Bryndal I., Lis T.; *Tetrahedron: Asymmetry*; 17 (2006) str.: 2697–2701; Majewska P., Kafarski P., Lejczak B.; *Tetrahedron: Asymmetry*; 17 (2006) str.: 2870–2875; Majewska P., Doskocz M., Lejczak B., Kafarski P.; *Tetrahedron: Asymmetry*; 20 (2009) str.: 1568–1574; Majewska P., Kafarski P., Lejczak B.; *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*; 185 (2010) str.: 1915–1920.

Sposób wytwarzania kwasu (2R,S)-2-hydroksy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego o wzorze 1 polega na tym, że kwas gliksalowy poddaje się reakcji fosforylacji racemicznym fenylofosfinianem etylu, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w obecności trietyloaminy jako katalizatora przez 2 godziny, a powstały produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii jonowymiennej.

Korzystnie reakcję kontroluje się przy użyciu chromatografii cienkowarstwowej.

Sposób według wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

### Przykład 1

W okrągłodennej kolbie o pojemności 250 ml, umieszcza się 3,40 g (20 mmol) fenylofosfinianu etylu, 1,84 (20 mmol) kwasu gliksalowego jednowodnego i 2,79 ml (20 mmol) trietyloaminy. Całość miesza się na mieszadle magnetycznym przez 2 godziny, aż do całkowitego rozpuszczenia się jednowodnego kwasu gliksalowego. Przebieg reakcji monitoruje się za pomocą chromatografii TLC. Po tym czasie produkt z mieszaniny reakcyjnej oczyszcza się za pomocą chromatografii jonowymiennej, w wyniku której otrzymuje się 3,28 g czystego kwasu (2R,S)-2-hydroksy-2-(((P)R,S)-etoksyfenylofosfinylo)octowego, co stanowi 67% wydajności.

Produkt otrzymany według przykładu posiada następujące właściwości spektralne:

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1,35 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$  od jednej pary enancjomerów), 1,38 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$  od drugiej pary enancjomerów), 4,10–4,39 (m, 2H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,76 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H,  $\text{PCH}$  od jednej pary enancjomerów), 4,76 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H,  $\text{PCH}$  od drugiej pary enancjomerów), 7,47–7,94 (m 5H,  $\text{PC}_6\text{H}_5$ ).

$^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 36,06 (od jednej pary enancjomerów), 38,22 (od drugiej pary enancjomerów).

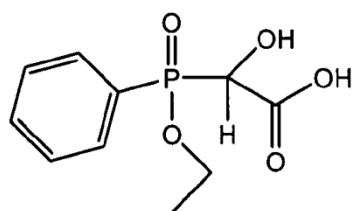
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 16,39 (d, *J*=5,7 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35,46 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,26 (d, *J*=7,3 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> od jednej pary enancjomerów), 63,41 (d, *J*=7,5 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> od drugiej pary enancjomerów), 70,49 (d, *J*=106,0 Hz, PCH od jednej pary enancjomerów), 70,95 (d, *J*=104,5 Hz, PCH od drugiej pary enancjomerów), 126,60 (d, *J*=135,3 Hz, 1C, PC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> od jednej pary enancjomerów), 126,78 (d, *J*=134,2 Hz, 1C, PC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> od drugiej pary enancjomerów), 128,64 (d, *J*=13,6 Hz, 2C, PC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 132,53 (d, *J*=9,2 Hz, 2C, PC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> od jednej pary enancjomerów), 132,65 (d, *J*=9,2 Hz, 2C, PC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> od drugiej pary enancjomerów), 133,39 (1C, PC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 171,03 (d, *J*=7,0 Hz, COOH).

### Zastrzeżenia patentowe

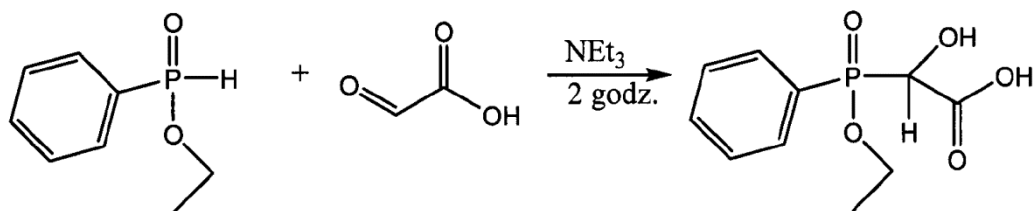
1. Sposób wytwarzania kwasu (2R,S)-2-hydroksy-2-[(P)R,S]-etoksyfenylofosfinylo]octowego o wzorze 1, **znamienny tym**, że kwas glioksalowy poddaje się reakcji fosforylacji racemicznym fenylfosfinianem etylu, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w obecności trietyloaminy jako katalizatora przez 2 godziny, a powstały produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii jonowymiennej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kontroluje się przebieg reakcji przy użyciu chromatografii cienkowarstwowej.

## Rysunki



Wzór 1



Schemat reakcji