



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

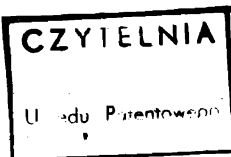
Zgłoszono: 30.12.77 (P. 203647)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.07.79

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1982

Int. Cl.² C07F 9/30



Twórcy wynalazku: Kazimierz Antczak, Czesław Wasielewski, Janusz Rachoń

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

**Sposób otrzymywania estrów alkilowych nowych kwasów
1-(N-alkilideno)-hydrazynoalkanofosfinowych**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów alkilowych nowych kwasów 1-(N-alkilideno)-hydrazynoalkanofosfinowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza alkil C_1-C_6 , izoalkil C_3-C_6 lub aralkil, R_2 oznacza alkil C_1-C_4 , izoalkil C_3-C_4 lub aryl, zaś R_3 oznacza alkil C_1-C_4 , izoalkil C_3-C_4 .

Dotychczas nie są znane tego rodzaju pochodne, jak również sposób ich otrzymywania.

Sposób otrzymywania estrów alkilowych kwasów 1-(N-alkilideno)-hydrazynoalkanofosfinowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza alkil C_1-C_6 , izoalkil C_3-C_6 , względnie aralkil, R_2 oznacza alkil C_1-C_4 , izoalkil C_3-C_4 lub aryl, zaś R_3 oznacza alkil C_1-C_4 , izoalkil C_3-C_4 , według wynalazku polega na tym, że równomolowe ilości monoestru alkilowego kwasu alkilo- lub arylofosfonawego o wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie jak wyżej i aldehydu o wzorze 3, w którym R_1 ma znaczenie jak wyżej miesza się w temperaturze pokojowej korzystnie w obecności katalizatora w postaci soli sodowej monoestru etylowego kwasu alkilo- lub arylofosfonawego wytworzonego korzystnie in situ, zaś uzyskany produkt izoluje się z mieszaniny po reakcyjnej i oczyszcza znanymi sposobami, zwłaszcza przez destylację. Jako aldehydy stosuje się: acetaldehyd, propionaldehyd, butyraldehyd itp.

Uzyskane pochodne są substratami do syntezy kwasów α -aminofosfinowych oraz α -hydrazynofosfi-

2

nowych, które z kolei są substratami do syntezy fosfonowych analogów peptydów.

Dotychczas znany jest z literatury fakt, iż wprowadzenie funkcji fosfonowej lub zamiana funkcji karboksylowej na fosfonową w związkach biologicznie czynnych znacznie obniża ich toksyczność. Dodatek peptydów zawierających aminokwasy fosfonowe podwyższa aktywność biologiczną wielu antybiotyków, jak penicyliny, cefalosporyny, D-cykloseryny i innych.

Zalety sposobu według wynalazku polegają na możliwości otrzymania estrów alkilowych kwasów 1-(N-alkilideno)-hydrazynoalkanofosfinowych z tanich i prostych do uzyskania substratów w jednoetapowej reakcji, w krótkim czasie oraz z bardzo wysokimi wydajnościami wynoszącymi 85 ÷ 90%. Związki te mogą być wykorzystane jako substraty do otrzymania kwasów α -aminoalkanofosfinowych, polimerów oraz całego szeregu biologicznie czynnych związków fosforoorganicznych.

Sposób otrzymywania estrów alkilowych kwasów 1-(N-alkilideno)-hydrazynoalkanofosfinowych według wynalazku ilustrują podane niżej przykłady:

Przykład I. Do 21,6 g (0,2 M) estru etylowego kwasu metanofosfonawego, zabezpieczając przed wilgocią, dodaje się mieszając 16,8 g (0,2 M) świeżo destylowanej acetaldehydu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przy ciągłym mieszaniu przez 4 godziny na łaźni powietrznej w temperaturze 90°C. Uzyskany olej poddaje się destylacji próż-

niowej, zbierając właściwą frakcję o temperaturze wrzenia 80–82°C przy ciśnieniu 13 Pa. Otrzymuje się 11,5 g (30% wydajności teoretycznej) estru etylowego kwasu 1-(N-etylideno)-hydrazynoetano-metylofosfinowego.

Przykład II. Do 22,7 g (0,21 M) estru etylowego kwasu metanofosfonowego, chłodzonego wodą z lodem i intensywnie mieszanego, dodaje się zabezpieczając przed wilgocią, 230 mg (0,01 M) metalicznego sodu. Po rozpuszczeniu całej ilości sodu, do otrzymanego roztworu mieszając wprowadza się 28 g (0,2 M) świeżo destylowanej izobutyloaldazyny. Reakcja ma przebieg silnie egzotermiczny konieczne jest chłodzenie. Po zakończeniu reakcji egzotermicznej, całość miesza się jeszcze 30 minut w temperaturze pokojowej. Otrzymany olej rozpuszcza się w 600 ml eteru etylowego i po schłodzeniu odsącza nierozpuszczalną w tych warunkach sól sodową estru etylowego kwasu metanofosfonowego. Przesącz, po odparowaniu rozpuszczalnika, destyluje się pod próżnią, zbierając frakcję właściwą w temperaturze 109–110°C przy ciśnieniu 13 Pa. Otrzymano 42,3 g estru etylowego kwasu 1-(N-izobutyli-deno)-hydrazynoizobutanometylofosfinowego, co stanowi 85% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Do 25,6 g (0,21 M) estru etylowego kwasu etanofosfonowego, chłodzonego wodą z lodem i intensywnie mieszanego, dodaje się zabezpieczając przed wilgotnością, 230 mg (0,01 M) metalicznego sodu. Po rozpuszczeniu całej ilości sodu, do otrzymanego roztworu mieszając wprowadza się 16,8 g (0,2 M) świeżo destylowanej acetal-dazyny. Reakcja ma przebieg silnie egzotermiczny, konieczne jest chłodzenie. Po zakończeniu reakcji egzotermicznej całość miesza się jeszcze 30 minut w temperaturze pokojowej. Otrzymany olej rozpuszcza się 600 ml absolutnego estru etylowego i po schłodzeniu odsącza nierozpuszczalną w tych warunkach sól sodową estru etylowego kwasu etanofosfonowego. Przesącz po odparowaniu rozpuszczalnika destyluje się pod próżnią, zbierając frakcję właściwą o temperaturze wrzenia 94–97°C przy ciśnieniu 13 Pa. Otrzymano 35,5 g estru etylowego kwasu 1-(N-etylideno)-hydrazynoetanoetylofosfinowego, co stanowi 86% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Do 32,8 g (0,21 M) estru metylowego kwasu fenylofosfonowego, chłodzonego wodą z lodem i intensywnie mieszanego, dodaje się zabezpieczając przed wilgotnością, 230 mg (0,01 M) metalicznego sodu. Po rozpuszczeniu całej ilości sodu, do otrzymanego roztworu mieszając wprowadza się 22,4 g (0,2 M) świeżo destylowanej propionaldazyny. Reakcja ma przebieg egzotermiczny, konieczne jest chłodzenie. Po zakończeniu reakcji egzotermicznej, całość miesza się jeszcze 30 minut w temperaturze pokojowej. Otrzymany olej rozpuszcza się w 600 ml absolutnego eteru etylowego i po schłodzeniu odsącza nierozpuszczalną w tych warunkach sól sodową estru etylowego kwasu fenylofosfonowego. Przesącz, po odparowaniu rozpuszczalnika, ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej przy ciśnieniu 133 Pa przez 30 minut. Otrzymano 47,0 g oleju, który metodami analitycznymi i technikami spektralnymi zidentyfikowano jako ester etylowy kwasu 1-(N-propylideno)-hydrazynopropa-

nofenylofosfinowego. Otrzymana ilość stanowi 90% wydajności teoretycznej. Temperatura rozkładu ca 200°C.

NMR:

- 5 CCl_4 : 0,5 — 1,2 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,2 — 2,2 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 2,5 — 3,1 (m, 1H, CH-P)
 3,5 (d, 3H, P-OCH₃)
 6,0 — 6,6 (bs, 1H, -NH-)
 6,8 (t, 1 H-CH = N)
 7,0 (t, 1 H-CH = N)
 7,2 — 8,0 (m, 5H, N C₆ H₅-)

Przykład V. Do 28,5 g (0,21 M) estru n-butylo-wego kwasu metanofosfonowego, chłodzonego wodą i intensywnie mieszanego, dodaje się — zabezpieczając przed wilgocią — 230 mg (0,01 M) metalicznego sodu. Po rozpuszczeniu całej ilości sodu, do otrzymanego roztworu, mieszając, wprowadza się 28,0 g (0,2 M) świeżo destylowanej n-butyloaldazyny. Reakcja ma przebieg egzotermiczny, konieczne jest chłodzenie. Po zakończeniu reakcji, całość miesza się jeszcze przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Otrzymany olej rozpuszcza się w 800 ml absolutnego eteru i po schłodzeniu odsącza nierozpuszczalną w tych warunkach sól sodową estru n-butylo-wego kwasu metanofosfonowego, a przesącz, po odparowaniu rozpuszczalnika, destyluje się pod próżnią, zbierając frakcję właściwą o temperaturze wrzenia 130–132°C przy ciśnieniu 13 Pa. Otrzymano 44,0 g estru n-butylo-wego kwasu 1-(N-butyli-deno)-hydrazynobutanometylofosfinowego, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. Do 32,8 g estru metylowego kwasu fenylofosfonowego, chłodzonego wodą z lodem oraz intensywnie mieszanego, dodaje się zabezpieczając przed wilgocią — 230 mg (0,01 M) metalicznego sodu. Po rozpuszczeniu całej ilości sodu, wprowadza się przy ciągłym mieszaniu 16,8 g (0,2 M) świeżo destylowanej acetal-dazyny. Reakcja ma przebieg egzotermiczny, konieczne jest chłodzenie. Po zakończeniu reakcji, całość miesza się jeszcze przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Uzyskany olej rozpuszcza się w 700 ml absolutnego eteru i po schłodzeniu odsącza nierozpuszczalną w tych warunkach sól sodową estru metylowego kwasu fenylofosfonowego. Przesącz, po odparowaniu rozpuszczalnika, ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej przez 40 minut, przy ciśnieniu 66 Pa. Otrzymano 42,5 g oleju, który metodami spektralnymi i analitycznymi zidentyfikowano jako ester metylowy kwasu 1-(N-etylideno)-hydrazynoetano-fenylofosfinowego, co stanowi 89% wydajności teoretycznej.

NMR:

- 5 0,8 — 1,7 (m, 6H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$, $=\text{CH}-\text{CH}_3$)
 2,6 — 3,3 (m, 1H, CH-P)
 3,6 (d, 3H, P-OCH₃)
 6,4 (q, 1H, CH = N)
 6,9 (g, 1H, CH = N)
 6,1 — 6,8 (bs, 1H, NH)
 7,1 — 8,0 (m, 5H, C₆H₅-)

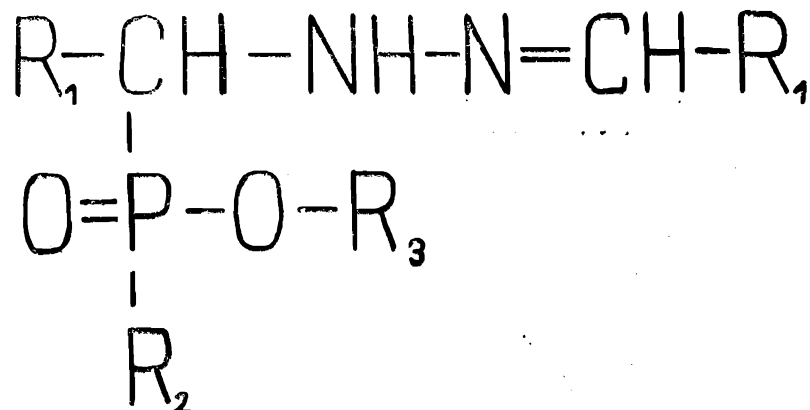
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania estrów alkilowych no-wych kwasów 1-(N-alkilideno)-hydrazynoalkanofos-

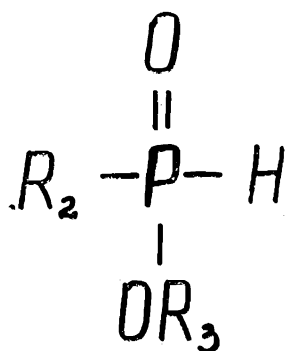
finowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza alkil C_1-C_6 lub izoalkil C_3-C_6 , względnie aralkil, R_2 oznacza alkil C_1-C_4 , izoalkil C_3-C_4 lub aryl, zaś R_3 oznacza alkil C_1-C_4 , izoalkil C_3-C_4 , **znamienny tym**, że równomolowe ilości estru alkilowego kwasu alkilo- lub arylofosfonawego o wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie jak wyżej i aldazyny o wzorze 3, w którym R_1 ma znaczenie jak wyżej, miesza się w temperaturze pokojowej korzystnie,

w obecności katalizatora w postaci soli sodowej monoestru kwasu alkilo- lub arylofosfonawego, zaś uzyskany produkt izoluje się z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszcza znanymi sposobami, zwłaszcza przez destylację.

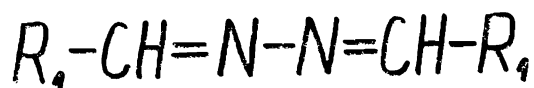
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako aldazyny stosuje się acetaldazyny, propionaldazyny lub butyraldazyny.



WZÓR 1



Wzór 2



Wzór 3