

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 286

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 F 9/40

(21) PV 5687-87.S

(22) Přihlášeno 29 07 87

(40) Zveřejněno 14 08 89

(45) Vydáno 31 07 90

(75)
Autor vynálezu

ROSENBERG IVAN ing.,
HOLÝ ANTONÍN RNDr. DrSc., PRAHA

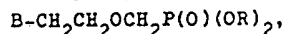
(54)

Dialkylestery kyseliny 2-chlorethoxy-
methanfosfonové a způsob jejich přípravy

(57) Řešení spadá do oblasti mezipro-
duktů výroby látek s protivirovým
účinkem. Řeší technický problém získá-
ní nového, ekonomicky výhodnějšího me-
ziproduktu pro přípravu protivirových
látek a způsobu jeho výroby. Podsta-
tou předmětu vynálezu jsou nové lát-
ky, dialkylestery kyseliny 2-chlo-
rethoxymethanfosfonové. Součástí ře-
šení je způsob výroby předmětných lá-
tek, jehož podstata spočívá v tom, že
se 2-chlorethoxymethylchlorid uvede
do reakce s trialkyl(methyl, ethyl)
fosfitem a destilací směsi se získá
dialkylester kyseliny 2-chlorethoxy-
methanfosfonové, který splňuje uve-
dené požadavky.

Předmětem vynálezu jsou dialkylestery kyseliny 2-chlorethoxymethanfosfonové vzorce I a způsob jejich přípravy.

N-(2-Dialkoxyfosonylmethoxyethyl)deriváty heterocyklických bází obecného vzorce.



kde B je purin-9-yl nebo pyrimidin-1-yl, jsou důležité meziprodukty výroby N-(2-fosonylmethoxyethyl)derivátů purinových a pyrimidinových bází, které mají významný protivirový účinek. Tyto látky byly dosud připravovány reakcí sodných solí příslušné heterocyklické báze s diethyl 2-bromethoxymethanfosfonátem, získávaným in situ reakcí diesteru kyseliny 2-hydroxyethoxymethanfosfonové s trifenylofosfanem a bromidem uhličitým nebo bromem, resp. diethyl p-toluensulfonyloxyethoxymethanfosfonátem, připraveným reakcí p-toluensulfochloridu s tímž diethyl 2-hydroxyethoxymethanfosfonátem. Oba tyto postupy využívají diester kyseliny 2-hydroxyethoxymethanfosfonové, který musí být připravován z 1,3-dioxolanu postupně reakcí s acetylchloridem, triethylfosfitem a následující kyslou hydrolýzou. Nadto oba zmíněné synthony nemohou být účinně získány v čistém stavu jednoduchou čisticí operací, jako je krystalizace nebo destilace, ale je třeba je čistit chromatografií, např. na silikagelu. Tím je významně omezeno měřítko syntézy těchto klíčových syntonů a současně i měřítko možné výroby uvedených virostatik.

Tyto nevýhody odstraňuje předmětný vynález dialkylesterů kyseliny 2-chlorethoxymethanfosfonové obecného vzorce I



kde R je methyl nebo ethylskupina, a způsobu jejich přípravy, vyznačeného tím, že se 2-chlorethoxymethylchlorid vzorce II



uveče do reakce s trialkylesterem fosforité kyseliny obecného vzorce III



kde R je methyl nebo ethylskupina,

směs se zahřívá na teplotu 100 °C a látka obecného vzorce I se izoluje frakční destilací ve vakuu.

Výchozí látka vzorce II je snadno přístupná reakcí 2-chlorethanolu s 1,3,5-trioxanem a plynným chlorovodíkem ve vysokém výtěžku (J. W. Farren, H. R. Pife, F. E. Clark, C. E. Garland: J. Amer. Chem. Soc. 47, 2419 (1925)), je destilovatelná ve vakuu a dostatečně stálá, takže může být připravena ve velkém množství.

Principem předmětného vynálezu způsobu přípravy látek obecného vzorce I je významný rozdíl reaktivity dvou vazeb C-Cl v látce vzorce II vůči trialkylfosfitům v Arbuzovově reakci. Za podmínek reakce dochází k exothermní reakci s triethyl- nebo trimethylfosfitem výhradně na chlormethoxykupině látky vzorce II, takže produktem může být jediná látka obecného vzorce I. Při reakci se uvolňuje alkyl (methyl-, ethyl-)chlorid v plynném stavu, který může být jímán v hlubokochlazené předložce. Po skončení počáteční exothermní fáze reakce, doprovázené živým vývojem alkylchloridu, se reakce dokončí zahříváním na teplotu 100 až 130 °C (podle teploty varu použitého trialkylfosfitu vzorce III) a nakonec frakcionuje, nejvhodněji ve vakuu olejové pumpy. Do reakce mohou být principiálně použity i další triestery kyseliny fosforité, které podléhají Arbuzovově reakci, pokud není jejich reaktivita příliš snížena (aby nedošlo k částečné vedlejší reakci s 2-chlorethoxykupinou látky vzorce II). Vzhledem k použití pro syntézu zmíněných virostatik se však jako optimální jeví diethyl-ester vzorce I (R = ethyl).

Obdobná reakce by mohla být provedena i s 2-bromethoxymethylchloridem místo látky vzorce II, i v tomto případě však hrozí nebezpečí konkurenční reakce

trialkylfosfitu a 2-bromethylskupinou. Protože reaktivita sodných solí heterocyklických bází v dimethylformamidu a 2-chlorderivátem vzorce I i s jeho 2-bromanalogem je prakticky stejná, jsou látky obecného vzorce I podle vynálezu optimálním řešením technického problému výroby 2-fosfonylmethoxyethylderivátů heterocyklických bází.

V dalším je vynález vysvětlen na příkladech přípravy látek obecného vzorce I i jejich použití, aniž se tím jakkoliv omezuje.

Příklad 1

Směs 376 g (4,66 mol) 2-chlorethanolu a 140 g (4,66 mol) 1,3,5-trioxanu se sytí při -10°C plynným chlorovodíkem po dobu 10 hod. Oddělí se vodná fáze a zbytek se suší jemně rozetřeným chloridem vápenatým za míchání a probublávání suchého vodíku. Po 2 hod se směs zfiltruje a filtrát rektifikuje ve vakuu. Získá se 432 g látky vzorce II, t. v. 50 až $55^{\circ}\text{C}/2\text{kPa}$ (74 %).

Ke 129 g (1 mol) látky vzorce II se za míchání přikape při 90°C 182,6 g (1,1 mol) triethylfosfitu tak rychle, aby se živě uvolňoval methylchlorid (celkem 90 min). Potom se směs zahřívá ještě 4 hod na 125°C a rektifikuje ve vakuu. Získá se 209 g (90 %) diethylesteru kyseliny 2-chlorethoxymethanfosfonové, t. v. $110^{\circ}\text{C}/5\text{ Pa}$, podle GLC obsah vyšší než 98 %. Pro $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_4\text{ClP}$ (236,5) vypočteno 36,45 % C, 6,99 % H, 15,37 % Cl, 13,43 % P; nalezeno 36,75 % C, 7,70 % H, 15,44 % Cl, 13,43 % P.

Příklad 2

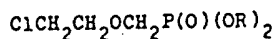
K 35,6 g (0,276 mol) 2-chlorethoxymethylchloridu vzorce II připraveného podle příkladu 1 se při 90°C přikape během 40 min za míchání 33 ml (0,28 mol) trimethylfosfitu. Reakce se provede podle příkladu 1. Získá se 38,4 g (69 %) dimethylesteru kyseliny 2-chlorethoxymethanfosfonové, t. v. $100^{\circ}\text{C}/5\text{ Pa}$. Pro $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_4\text{ClP}$ (202,5) vypočteno 29,64 % C, 5,97 % H, 17,50 % Cl, 15,29 % P; nalezeno 30,23 % C, 6,91 % H, 17,48 % Cl, 15,52 % P.

Příklad 3

K suspenzi 27 g (0,2 mol) adeninu v 1 l dimethylformamidu se přidá 4,8 g (0,2 mol) hydridu sodného a směs se míchá 1 hod při 90°C za vyloučení přístupu vlhkosti. Pak se při této teplotě přidá 50,7 g (0,22 mol) diethylesteru 2-chlorethoxymethanfosfonové kyseliny a vzniklý čirý roztok se zahřívá 7 hod na 100°C . Po ochlazení se zfiltruje přes vrstvu křemelinu a filtrát se odpaří při $50^{\circ}\text{C}/2\text{ kPa}$. Zbytek se extrahuje 3 x 500 ml vroucího ethylacetátu a dekantuje od zbylého oleje. Extrakt se zahustí na výsledný objem asi 300 ml při $40^{\circ}\text{C}/2\text{ kPa}$ a za míchání se postupně přidá 500 ml etheru a 200 ml petroletheru. Vyloučený olejovitý produkt mícháním zkrystaluje, odsaje se, promyje petroletherem a vysuší. Získá se 39 g (65 %) prakticky čistého diethylesteru 9-(2-fosfonylmethoxyethyl)adeninu, t. t. 137°C . (R_f 0,55 ve směsi chloroform-methanol, 4 : 1 na vrstvě sílikagelu). Filtrát se odpaří ve vakuu, spojí se zbytkem nerozpuštěným při extrakci ethylacetátu a odpaří při $40^{\circ}\text{C}/2\text{ kPa}$. Tento odparek se v 200 ml $0,5\text{ mol.l}^{-1}$ hydroxidu sodného zahřívá 8 hod na 60°C , zneutralizuje přidáním kyseliny v H^+ -cyklu (např. Dowex 50^R), suspenze se vleje na sloupec 300 ml téhož ionexu a sloupec eluuje vodou. Průběh se sleduje kontinuálním měřením vodivosti a UV-absorbce. Po odstranění neabsorbujících solí se postupně eluuje frakce ethylesteru 9-(2-fosfonylmethoxyethyl)-adeninu, která se odpaří při $40^{\circ}\text{C}/2\text{ kPa}$ a krystaluje z vodného ethanolu (ether do zákalu). Získá se 5,5 g (10 %) volné kyseliny ethylesteru 9-(2-fosfonylmethoxyethyl)adeninu, chrom. čistá ve směsi 2-propanol-konc.amoniak-voda 7 : 1 : 2 (R_f = 0,48) a na papírové elektroforeze (E = 0,47, vztah. na uridin-3'-fosfát, při 20 V/cm v 0,05 mol.l⁻¹ triethylamonium hydrogenkarbonátu).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

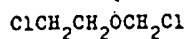
1. Dialkylestery kyseliny 2-chlorethoxymethanfosfonové obecného vzorce I



I,

kde R je methyl nebo ethylskupina,

2. Způsob přípravy látek obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se 2-chlorethoxymethylchlorid vzorce II



II

uvede do reakce s trialkylesterem fosforité kyseliny obecného vzorce III



kde R je methyl nebo ethylskupina,

směs se zahřívá na teplotu 100 až 130 °C a látka obecného vzorce I se izoluje frakční destilací ve vakuu.