

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

201028

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 11 07 73
(21) (PV 5027-78)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 13 07 72 (271220)
Spojené státy americké

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

(40) Zveřejněno 31 01 80

(45) Vydáno 15 01 84

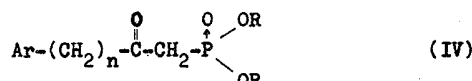
(72) Autor vynálezu JOHNSON MICHAEL ROSS, GALES FERRY, HESS HANS-JURGEN ERNST,
SCHAAF THOMAS KEN, OLD LYME a BINDRA JASJIT SINGH, GROTON (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby dialkyl-oxofosfonátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových dialkylsubstituovaných oxofosfonátů, které jsou užitečné jako meziprodukty pro přípravu analogů prostaglandinu, zejména pro přípravu nových 15-substituovaných omega-pentanorprostaglandinů popsaných v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027.

V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby dialkyl-oxofosfonátů obecného vzorce IV



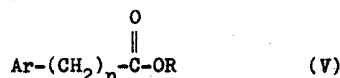
ve kterém

Ar znamená alfa-furylovou nebo beta-furylovou skupinu, alfa-thienylovou nebo beta-thienylovou skupinu, alfa-naftylovou nebo beta-naftylovou skupinu, 3,4-dimethoxyfenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována fenylovou, methylovou nebo methoxylovou skupinou,

R představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

n je celé číslo o hodnotě 0 až 5, přičemž znamená-li Ar fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou shora uvedeným způsobem, nebo naftylovou skupinu, má n hodnotu 0 nebo 1,

vyznačující se tím, že se alkylester obecného vzorce V



201028

ve kterém

Ar, n a R mají shora uvedený význam,

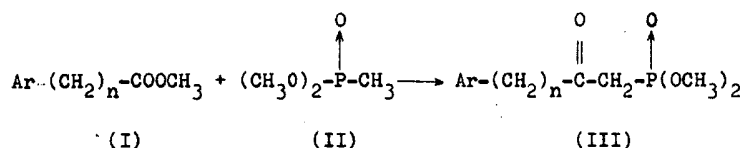
nechá reagovat s dialkylmethylfosfonátem obecného vzorce VI



ve kterém

R má shora uvedený význam.

Způsob podle vynálezu je možno popsat následujícím reakčním schématem, který ilustruje přípravě výhodného dimethylsubstituovaného oxofosfonátu. V tomto reakčním schématu mají symboly Ar a n shora uvedený význam.



V souhlase s výše uvedeným schématem se příslušný dimethylester vzorce I kondenzuje s dimethyl-methylfosfonátem vzorce II za vzniku žádaného oxofosfonátu vzorce III.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

Dimethyl-2-oxo-3-fenylpropylfosfonát

Roztok 6,2 g (50 mmol) dimethyl-methylfosfonátu ve 125 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku ochladí na -78°C a za míchání se k němu během 18 minut přikape takovou rychlostí, aby teplota v žádném případě nepřestoupila -65°C , 21 ml 2,37 M roztoku n-butyllithia v hexanu. Výsledná směs se ještě dalších 5 minut míchá při teplotě -78°C , načež se k ní během 20 minut přikape 7,5 g (50,0 mmol) methyl-fenylacetátu takovou rychlostí, aby se teplota udržela pod -70°C . Směs se nechá 3,5 hodiny reagovat při teplotě -78°C , pak se nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 6 ml kyseliny octové a odpaří se na rotační odparce ve vakuu vodní vývěvy na bílý gelovitý zbytek. Tento gelovitý materiál se vyjme 75 ml vody, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 100 ml chloroformu, spojené organické extrakty se znovu promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy na surový odparek, který destilací poskytne 3,5 g (29 %) dimethyl-2-oxo-3-fenylpropylfosfonátu o teplotě varu 134 až $135^\circ\text{C}/<13\text{ Pa}$.

NMR spektrum produktu (deuteriochloroform) obsahuje dublet se středem při 3,72 δ ($J = 11,5\text{ Hz}$, 6H) pro $\text{CH}_3\text{O}-\text{P}-$, dublet se středem při 3,14 δ ($J = 23\text{ Hz}$, 2H) pro $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{P}-$, singlet při 3,88 δ (2H) pro $-\text{CH}_2-\text{C}-$ a široký singlet při 7,22 δ (5H) pro C_6H_5- .

Analogickým postupem jako výše je možno z příslušně substituovaných methylfenylacetátů připravit dimethyl-2-oxo-3-(m-fenylfenyl)propylfosfonát. Tyto produkty jsou vhodné pro konverzi na odpovídající 16-substituované omega-tetranorprostaglandiny, jak je popsáno v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027.

Příklad 2

Dimethyl-2-oxo-3-(p-methylfenyl)propylfosfonát

Roztok 74,5 g (0,6 mol) dimethyl-methylfosfonátu v 700 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku ochladí na -78°C a za míchání se k němu během 18 minut přikape 386 ml 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanu takovou rychlostí, aby teplota v žádném případě nevystoupila nad -65°C . Po dalším pětiminutovém míchání při -78°C se během 20 minut přikape 49,1 (0,3 mol) methyl-p-methylfenylacetátu takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod -70°C . Směs se nechá 3,5 hodiny reagovat při teplotě -78°C , pak se nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 30 ml kyseliny octové a na rotační odparce se odpaří na bílý gelovitý zbytek. Gelovitý materiál se vyjme 75 ml vody, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 100 ml chloroformu, spojené organické roztoky se promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy na surový zbytek, který destilací poskytne 36,5 g (47,7 %) dimethyl-2-oxo-3-(p-methylfenyl)propylfosfonátu o teplotě varu 145 až $147^{\circ}\text{C}/< 27\text{ Pa}$.

NMR spektrum produktu (deuterochloroform) obsahuje dublet se středem při 3,75 δ ($J = 11,5\text{ Hz}$, 6H) pro $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P-}$, dublet se středem při 3,14 δ ($J = 23\text{ Hz}$, 2H) pro $-\text{C}-\text{CH}_2\text{-P-}$, singlet při 3,8 δ (2H) pro $-\text{CH}_2\text{-C-}$, široký singlet při 7,1 δ (4H) pro $\text{p-C}_6\text{H}_4$ a singlet při 2,3 δ (3H) pro $\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$.

IČ spektrum produktu (chloroform) obsahuje karbonylovou absorpci při 5,79 μm .

Příklad 3

Dimethyl-2-oxo-2-fenylethylfosfonát

Roztok 74,5 g (600 mmol) dimethyl-methylfosfonátu v 750 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku ochladí na -78°C a za míchání se k němu během 30 minut přikape 265 ml 2,34 M roztoku n-butyllithia v hexanu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi v žádném případě nevystoupila nad -65°C . Po dalším pětiminutovém míchání při teplotě -78°C se přikape za míchání 41 g (300 mmol) methylbenzoátu takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod -70°C (10 minut). Po jednohodinové reakci při teplotě -78°C se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 35 ml kyseliny octové a na rotační odparce se odpaří na bílý gelovitý zbytek. Tento gelovitý materiál se vyjme 75 ml vody, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 300 ml etheru, spojené organické extrakty se promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu vodní vývěvy se zahustí na surový odparek, který destilací poskytne 35 g (20 %) dimethyl-2-oxo-2-fenylethylfosfonátu o teplotě varu 130 až $135^{\circ}\text{C}/5\text{ Pa}$.

NMR spektrum produktu (deuterochloroform) obsahuje dublet se středem při 3,78 δ ($J = 11,5\text{ Hz}$, 6H) pro $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P-}$, dublet se středem při 3,63 δ ($J = 23\text{ Hz}$, 2H) pro $-\text{C}-\text{CH}_2\text{-P-}$ a multiplet při 7,3 až 8,2 δ (5H) pro $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$.

Příklad 4

Dimethyl-2-oxo-3-(p-methoxyfenyl)propylfosfonát

Roztok 74,5 g (600 mmol) dimethyl-methylfosfonátu v 700 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku ochladí na -78°C a za míchání se k němu během 10 minut přikape

385 ml 1,6 M roztoku n-butyl-lithia v hexanu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi v žádném případě nevystoupila nad -65°C . Po dalším pětiminutovém míchání při teplotě -78°C se během 20 minut přikape 54 g (300 mmol) methyl-p-methoxyfenylacetátu takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod -70°C . Směs se nechá 3,5 hodiny reagovat při teplotě -78°C , pak se nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 55 ml kyseliny octové a odpaří se na rotační odparce na bílý gelovitý zbytek. Gelovitý odparek se vyjme 75 ml vody, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 300 ml chloroformu, spojené organické extrakty se promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu vodní vývěvy se zahustí na surový zbytek, který destilací poskytne 39,6 g (49,4 %) dimethyl-2-oxo-3-(p-methoxyfenyl)propylfosfonátu vroucího při 167 až $195^{\circ}\text{C}/27$ až 40 Pa.

NMR spektrum produktu (deuterochloroform) obsahuje dublet se středem při 3,83 δ ($J = 11,5$ Hz, 6H) pro $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-$, dublet se středem při 3,14 δ (2H) pro $-\text{CH}_2-\text{C}-$, singlet při 3,84 δ (3H) pro $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$ a multiplet při 6,82 až 7,41 δ (4H) pro C_6H_4- .

Dimethyl-2-oxo-3-(3,4-dimethoxy)fenylpropylfosfonát je možno připravit shora popsaným postupem.

Shora uvedené produkty je možno převést na odpovídající 16-substituované omega-tetranorprostaglandiny série E a F, jak je popsáno v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027.

P ř í k l a d 5

Dimethyl-2-oxo-3-(beta-naftyl)propylfosfonát

Roztok 74,5 g (0,6 mol) dimethyl-methylfosfonátu v 750 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku ochladí na -78°C a za míchání se k němu během 40 minut přikape 265 ml 2,34 M roztoku n-butyllithia v hexanu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi v žádném případě nevystoupila nad -65°C . Po dalším pětiminutovém míchání při teplotě -78°C se během 10 minut přikape 60 g (0,3 mol) methyl-2-(beta-naftyl)acetátu takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod -70°C . Směs se nechá 3,5 hodiny reagovat při teplotě -78°C , pak se neutralizuje 35 ml kyseliny octové a na rotační odparce se odpaří na bílý gelovitý zbytek. Gelovitý materiál se vyjme 75 ml vody, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 200 ml methylenchloridu, spojené organické extrakty se promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu vodní vývěvy se zahustí na surový odparek, který destilací poskytne dimethyl-2-oxo-3-(beta-naftyl)propylfosfonát vroucí při 195 až $200^{\circ}\text{C}/<13$ Pa.

NMR spektrum produktu (deuterochloroform) obsahuje dublet se středem při 3,72 δ ($J = 11,5$ Hz, 6H) pro $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-$, dublet se středem při 3,09 δ ($J = 22$ Hz, 2H) pro $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{P}-$, singlet při 4,0 δ (2H) pro $-\text{CH}_2-\text{C}-$ a multiplet při 7,18 až 7,92 δ (7H) pro C_{10}H_7- .

Shora uvedený produkt je vhodným výchozím materiálem pro přípravu 16-(beta-naftyl)-omega-tetranorprostaglandinů skupiny E nebo F postupem popsaným v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027.

Shora popsaným postupem se za použití methyl-2-(alfa-naftyl)acetátu namísto methyl-2-(beta-naftyl)acetátu může připravit dimethyl-2-oxo-(alfa-naftyl)propylfosfonát, který je vhodným výchozím materiálem pro výrobu 16-(alfa-naftyl)-omega-tetranorprostaglandinů skupiny E nebo F postupem popsaným v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027.

Příklad 6

Dimethyl-2-oxo-3-(2-thienyl)propylfosfonát

Roztok 37,2 g (0,3 mol) dimethyl-methylfosfonátu ve 400 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku ochladí na -78°C a za míchání se k němu během 18 minut přikape 195 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi v žádném případě nevystoupila nad -65°C . Po dalším pětiminutovém míchání při teplotě -78°C se během 20 minut přikape 23,4 g (0,15 mol) methyl-2-(2-thienyl)acetátu takovou rychlostí aby se teplota reakční směsi udržela pod -70°C . Směs se nechá 3,5 hodiny reagovat při teplotě -78°C , pak se nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 6 ml kyseliny octové a na rotační odparce se odpaří na bílý gelovitý zbytek. Gelovitý materiál se vyjme 75 ml vody, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 100 ml chloroformu, spojené organické fáze se promyjí 500 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu vodní vývěvy se zahustí na surový odparek, který destilací poskytne 4,8 g dimethyl-2-oxo-3-(2-thienyl)propylfosfonátu vroucího při 150 až 152 $^{\circ}\text{C}/< 67\text{ Pa}$.

NMR spektrum produktu (deuteriochloroform) obsahuje dublet se středem při 3,7 δ ($J = 11,0\text{ Hz}$, 6H) pro $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P-}$, singlet při 4,12 δ (2H) pro $\text{Ar-CH}_2\text{-CO-}$, dublet se středem

při 3,16 δ ($J = 22\text{ Hz}$, 2H) pro -C-CH_2 a multiplet při 6,8 až 7,3 δ (3H) pro protony thienylového zbytku.

Analogickým způsobem se připraví odpovídající beta-thienylderivát, v jehož NMR spektru jsou přítomny signály při 3,65 δ ($J = 11\text{ Hz}$) a 3,1 δ ($J = 24\text{ Hz}$).

Příklad 7

Dimethyl-2-oxo-4-(2-thienyl)butylfosfonát

Roztok 11,6 g (94 mmol) dimethyl-methylfosfonátu ve 130 ml suchého dimethylformamidu se v atmosféře suchého dusíku ochladí na -78°C . K tomuto roztoku fosfonátu se během 18 minut přikape 43 ml 2,26 M roztoku n-butyllithia v hexanu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi v žádném případě nepřestoupila -65°C . Po dalším pětiminutovém míchání při teplotě -78°C se během 20 minut přikape 8,0 g (47 mmol) methyl-3-(2-thienyl)propionátu takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod -70°C . Směs se nechá 3,5 hodiny reagovat při teplotě -78°C , pak se nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 5 ml kyseliny octové a odpaří se na rotační odparce na gelovitý, bíle zbarvený zbytek. Tento gelovitý materiál se vyjme 75 ml vody, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 100 ml chloroformu, spojené organické extrakty se promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se ve vakuu vodní vývěvy, a surový odparek se podrobí destilaci. Získá se 9,7 g dimethyl-2-oxo-4-(2-thienyl)butylfosfonátu o teplotě varu 156 $^{\circ}\text{C}/27\text{ Pa}$.

NMR spektrum produktu (deuteriochloroform) obsahuje dublet se středem při 3,75 δ ($J = 11,5\text{ Hz}$, 6H) pro $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P-}$, triplet se středem při 3,11 δ (4H) pro $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, dublet se

středem při 3,14 δ ($J = 23\text{ Hz}$, 2H) pro $\text{-C-CH}_2\text{-P-}$ a multiplet při 6,7 až 7,4 δ (3H) pro protony thienylového kruhu.

Analogickým způsobem je možno z methyl-3-(3-thienyl)propionátu připravit dimethyl-2-oxo-4-(3-thienyl)butylfosfonát, který představuje rovněž vhodný výchozí materiál pro přípravu 17-(3-thienyl)-omega-trisnorprostaglandinů série E a F. Obdobným způsobem je možno z odpo-

vídejících esterů připravit další výchozí materiály vhodné pro konverzi na 18, 19 nebo 20alfa- či 20beta-thienylsubstituované prostaglandiny.

P ř í k l a d 8

Dimethyl-2-oxo-4-(2-furyl)butylfosfonát

Roztok 25 g (0,21 mol) dimethyl-methylfosfonátu ve 300 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku ochladí na -78°C a za míchání se k němu během 18 minut přikape 80 ml 2,67 M roztoku n-butyllithia v hexanu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi v žádném případě nepřestoupila -65°C . Po dalším pětiminutovém míchání při teplotě -78°C se během 20 minut přikape 16,0 g (0,104 mol) methyl-3-(2-furyl)fosfonátu takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod -70°C . Směs se nechá 3,5 hodiny reagovat při teplotě -78°C , pak se nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 6 ml kyseliny octové a na rotační odparce se odpaří na bílý gelovitý zbytek. Gelovitý materiál se vyjme 75 ml vody, vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 100 ml chloroformu, spojené organické extrakty se promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy na surový zbytek, který destilací poskytne 8,4 g dimethyl-2-oxo-4-(2-furyl)butylfosfonátu vroucího při 148 až $150^{\circ}\text{C}/67\text{ Pa}$.

NMR spektrum produktu (deuteriochloroform) obsahuje dublet se středem při 3,738 (J = 11,5 Hz, 6H) pro $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-$, singlet se středem při 2,958 (2H) pro $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, dublet

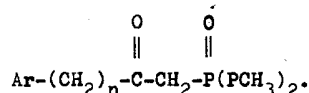
se středem při 3,128 (J = 23 Hz, 2H) pro $-\text{C}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{CH}_2}}-\text{P}-$ a multiplety při 5,96, 6,23 a 7,236 (vždy 1H) pro protony furanového kruhu.

Analogickým postupem je možno za použití methyl-3-(3-furyl)propionátu namísto methyl-3-(2-furyl)propionátu získat dimethyl-2-oxo-4-(3-furyl)butylfosfonát, který představuje vhodný výchozí materiál pro přípravu 17-(3-furyl)-omega-trisnorprostaglandinů série E a F. Obdobným způsobem se připraví dimethyl-2-oxo-2-(beta-furyl)ethylfosfonát o teplotě varu $140^{\circ}\text{C}/27\text{ Pa}$. Tato látka představuje vhodný výchozí materiál pro přípravu 15-(beta-furyl)-omega-pentanorprostaglandinů série E a F.

Obdobným způsobem je možno připravit dimethyl-2-oxo-2alfa-thienyl-ethylfosfonát, který je vhodným výchozím materiálem pro přípravu 15alfa-thienyl-omega-pentanorprostaglandinů série E a F.

Analogickým způsobem je možno z příslušných výchozích látek připravit dimethyl-2-oxo-3-(alfa-furyl)propylfosfonát, dimethyl-2-oxo-5-(alfa-furyl)pentylfosfonát, dimethyl-2-oxo-6-(alfa-furyl)hexylfosfonát a dimethyl-2-oxo-7-(alfa-furyl)heptylfosfonát. Tyto látky představují vhodné výchozí materiály pro přípravu 16, 18, 19 a 20alfa-furylsubstituovaných prostaglandinů. Stejným způsobem se z příslušných výchozích materiálů připraví i beta-furyl-deriváty.

Další sloučeniny, připravené shora popsáním způsobem, jsou shrnuty do následujícího přehledu. Tyto sloučeniny odpovídají obecnému vzorci



Ar	n	fyzikální konstanty	příprava podle přík- ladu č.	NMR (J Hz)
o-tolyl	1	t. v. 155 až 163 °C/7 Pa	1	3,75 (11,5) ^x , 3,10 (23) ^{xx}
β-naftyl	1	t. v. 195 až 200 °C/133 Pa	8	3,72 (11,5) ^x , 3,09 (22) ^{xx}
α-naftyl	1	(ch)	8	3,75 (11,5) ^x , 3,06 (23) ^{xx}
2-ethylfenyl	1	(ch)	1	3,83 (11) ^x , 3,15 (23) ^{xx}
p-bifenyl	1	t. t. 56 až 58 °C (ch)	8	3,79 (11,5) ^x , 3,12 (23) ^{xx}
β-naftyl	0	(ch)	6	3,80 (11,5) ^x , 3,79 (23) ^{xx}

legenda: (ch) čištěno sloupcovou chromatografií

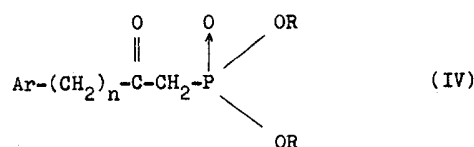
x) methoxylové protony

xx) protony zbytku $-C-CH_2-P-$



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby dialkyl-oxofosfonátů obecného vzorce IV



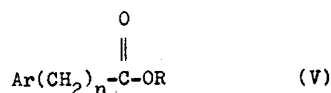
ve kterém

Ar znamená alfa-furylovou nebo beta-furylovou skupinu, alfa-thienylovou nebo beta-thienylovou skupinu, alfa-naftylovou nebo beta-naftylovou skupinu, 3,4-dimethoxyfenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována fenylovou skupinou, methylovou nebo methoxylovou skupinou,

R představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

n je celé číslo o hodnotě 0 až 5, přičemž znamená-li Ar fenylovou skupinu, popřípadě shora uvedeným způsobem substituovanou fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, má n hodnotu 0 nebo 1,

vyznačující se tím, že se alkylester obecného vzorce V



ve kterém

Ar, n a R mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s dialkyl-methylfosfonátem obecného vzorce VI



ve kterém

R má shora uvedený význam.