

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 101464

Patent dodatkowy
do patentu _____

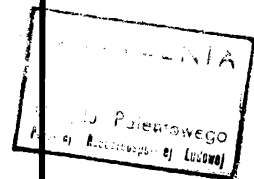
Zgłoszono: 14.12.73 (P. 187924)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.12.76

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1979

Int. Cl². C07F 9/40



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc.,
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych 2-ketofenoksyalkilofosfonianów dwualkilowych

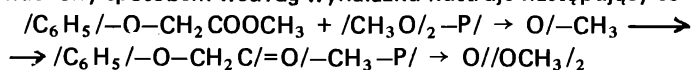
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-ketofenoksyalkilofosfonianów dwualkilowych, które są związkami pośrednimi używanymi przy produkcji pewnych nowych analogów prostaglandyn występujących w przyrodzie, użytecznych zwłaszcza przy wytwarzaniu nowych ω -pentanorprostaglandyn.

Sposób według wynalazku wytwarzania pochodnych 2-ketofenoksyalkilofosfonianów dwualkilowych o wzorze $/C_6H_5/-O-/CH_2/_nCH_2-C=O/CH_2-P/\rightarrow O/O-R/_2$, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, a n oznacza liczbę całkowitą 0–3, polega na poddaniu estru alkilowego o wzorze $/C_6H_5/-O-/CH_2/_nCH_2C=O/-O-R$, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, reakcji z metylofosfonianem dwualkilowym o wzorze $/R-O/_2-P/\rightarrow O/-CH_3$ w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Związki wyjściowe stosowane w procesie są dostępne w handlu lub mogą być otrzymane metodami znanymi fachowcom.

Przykładowo, w celu otrzymania 2-keto-3-fenoksypropylofosfonianu dwumetylowego, który stosuje się jako reagent w syntezie 16-fenoksyprostaglandyn, roztwór metylofosfonianu dwumetylowego w czterowodorofuranie ochładza się do temperatury $-78^\circ C$ w atmosferze suchego azotu, a następnie dodaje się do niego powoli, kroplami, roztwór n-butyloplitu w heksanie. Po mieszaniu do reagentów dodaje się kroplami 2-fenoksyoctan metylu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się 3–4 godzin w temperaturze $-78^\circ C$ a potem ogrzewa się do temperatury otoczenia zobojętnia się kwasem octowym i odparowuje w wyparce obrotowej do postaci białego żelu. Żelowatą pozostałość rozpuszcza się w wodzie i roztwór wodny poddaje się ekstrakcji chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się, suszy i odparowuje, przy czym otrzymuje się produkt.

Opisany proces prowadzony sposobem według wynalazku ilustruje następujący schemat reakcji



Poniższy przykład ilustruje sposób według wynalazku.

P r z y k ł a d. Wytwarzanie 2-keto-3-fenoksypropylofosfonianu dwumetylowego

Roztwór 33,2 g (268 mmoli) metylofosfonianu dwumetylowego (Aldrich) w 360 ml suchego czterowodorofuranu oziębia się do temperatury -78°C w atmosferze suchego azotu. Do mieszaniny roztworu fosfonianu wkrapla się w ciągu 18 minut 118 ml 2,34 M roztworu n-butylohitu w heksanie (Alfa Inorganics, Inc.) z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej -65°C . Po dodatkowym, pięciominutowym mieszaniu całości w temperaturze -78°C wkrapla się 22,2 g (134 mmola) 2-fenoksyoctanu metylu z taką szybkością, aby temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymywać poniżej -70°C (20 minut). Po dalszych 3,5 godzinach przechowywania mieszaniny reakcyjnej w temperaturze -78°C pozostawia się ją do ogrzania do temperatury otoczenia, neutralizuje 14 ml kwasu octowego i zatęża w wyparce obrotowej do postaci białego żelu. Żelowaty materiał łączy się z 175 ml wody, fazę wodną ekstrahuje się trzykrotnie 100 ml porcjami chloroformu, połączone ekstrakty organiczne przemycia się 50 ml wody, suszy nad MgSO_4 i zatęża przy użyciu pompki wodnej do uzyskania surowej pozostałości, którą destyluje się otrzymując 24,6 g 2-keto-3-fenoksypropylofosfonianu dwumetylowego o temperaturze wrzenia $172-175^{\circ}\text{C}$ pod ciśnieniem 0,5 mm Hg.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (SDCl_3) wykazuje dublet przy $\delta = 3,75$ /J = 11,5 cps, 6H/ dla grupy $-\text{CH}_3\text{O}/\text{PO}-$, singlet przy $\delta = 4,7$ /2H/ dla grupy $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$, dublet przy $\delta = 3,24$ /J = 23 cps, 2H/ dla grupy $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{P}$ i multiplet przy $\delta = 6,8-7,5$ /5H/ dla protonów aromatycznych.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych 2-ketofenoksyalkilofosfonianów dwualkilowych o wzorze $[\text{C}_6\text{H}_5/\text{O}-/\text{CH}_2/\text{n}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}/\text{CH}_2-\text{P}/\rightarrow \text{O}/\text{O}-\text{R}/_2$, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, a n oznacza liczbę całkowitą 0–3, z następującym, że ester alkilowy o wzorze $[\text{C}_6\text{H}_5/\text{O}-/\text{CH}_2/\text{n}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}/\text{O}-\text{R}$, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z metylofosfonianem dwualkilowym o wzorze $[\text{R}-\text{O}/_2-\text{P}/\rightarrow \text{O}/-\text{CH}_3$, w którym R ma wyżej podane znaczenie.