

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

71417

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Kl. 12o,26/01

Zgłoszono: 24.10.1968 (P. 129715)

Pierwszeństwo: 15.05.1968 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C07f 9/38

Zgłoszenie ogłoszono: 30.12.1972

Opis patentowy opublikowano: 20.09.1974

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Burton G. Christensen, William J. Leanza, Thomas R. Beattie

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway, New Jersey
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania mieszaniny enancjomerów (+) i (—) nowych pochodnych kwasu (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania mieszaniny enancjomerów (+) i (—) nowych pochodnych kwasu (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub atom metalu alkalicznego, przy czym symbole R nie oznaczają równocześnie atomów wodoru ani rodników alkilowych.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają silne właściwości przeciwbakteryjne.

W celu uproszczenia, wzór 1 przedstawiono w płaszczyźnie, gdyż nazwa „pochodna kwasu ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowego” dokładnie określa konfigurację związku. Konfigurację przestrzenną związków o wzorze 1 można tam przedstawić w postaci wzorów 1a i 1b, w których R ma wyżej podane znaczenie.

Kwas (—) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowy skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w kierunku przeciwnym do kierunku ruchu wskazówek zegara, co stwierdza się badając 5% roztwór wodny soli dwusodowej tego kwasu przy świetle o długości fali 405 milimikronów. Oznaczenie cis wskazuje, że wszystkie atomy wodoru związane z atomami węgla w pozycji 1 i 2 kwasu propylofosfonowego znajdują się po tej samej stronie pierścienia tlenowego.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się drogą utleniania cis-propenylofosfo-

2

nianu o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza atom chlorowca, a Z oznacza atom chlorowca lub grupę o ogólnym wzorze —OR', w którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, po czym otrzymany związek chlorowcowy traktuje się wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego. Jako środek utleniający stosuje się organiczny kwas nadtlenowy lub nadtlenek wodoru i sól metalu, z której in situ w obecności nadtlenku wodoru wytwarza się kwas nadtlenowy. Zamiast kwasu nadtlenowego można też stosować jego bezwodnik.

Otrzymane pochodne kwasu ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylofosfonowego) można rozdzielać na ich optycznie aktywne stereoizomery w znany sposób drogą reakcji soli wyżej podanego związku z optycznie czynną aminą.

W opisie określa się niekiedy kwas nadtlenowy mianem katalizatora, chociaż nie spełnia on w reakcji roli katalizatora w sensie tradycyjnym, lecz stanowi środek epoksydujący. Wprawdzie do mieszaniny reakcyjnej można wprowadzać wolny kwas nadtlenowy, ale korzystniej jest stosować sól metalu z kwasem nieorganicznym i wytwarzać z niej kwas nadtlenowy in situ drogą reakcji z nadtlenkiem wodoru.

Katalizatory w postaci organicznych kwasów nadtlenowych stosuje się w ilości 1 część wagowa kwasu nadtlenowego na 1 część wagową związku propenyloвого i reakcje prowadzi w środowisku

rozpuszczalnika. Jeżeli zaś środek utleniający wytwarza się in situ, wówczas sól metalu i nadtlenek wodoru stosuje się w takich ilościach, aby na 1 część wagową związku propenyłowego mieszanina reakcyjna zawierała 0,1–30%, korzystnie 0,25–5% wagowych katalizatora.

Szczególnie korzystnymi katalizatorami są nad-tlenowe kwasy wolframowe, wanadowe i molibdenowe w postaci prostej lub w postaci polikwasów, również heteropolikwasów. Sole metali z kwasami nieorganicznymi stosuje się na ogół w postaci soli obojętnych, na przykład soli z metalem alkalicznym, takich jak wolframian sodowy lub potasowy, wolframian amonowy, soli z metalem ziem alkalicznych, takich jak wolframian lub wanadian wapniowy lub barowy, bądź soli z metalem ciężkim, takich jak wanadian cynkowy, wolframian cynkowy, wolframian cynowy, molibdenian cynowy, wolframian glinowy i molibdenian glinowy.

Oprócz prostych kwasów nad-tlenowych stosuje się również heteropolikwasy, takie jak heteropolikwas wolframowe kwasy z arsenem, antymonem i bizmutem. Podobnie, jako katalizatory stosuje się kwasy heteropolimolibdenowe i heteropolichromowe z siarką, selenem lub tellurem. Ogólnie biorąc, odpowiednimi związkami utleniającymi są heteropolikwasy z kwasotwórczymi pierwiastkami grupy VI okresowego układu pierwiastków, przy czym w katalizatorze mogą występować więcej niż dwa różne pierwiastki z grupy VI, tworzące heterokwasy, jak to ma miejsce na przykład w przypadku kwasu tiotellurowolframowego lub selenomolibdenowolframowego. Jak wspomniano wyżej, związki te przekształca się korzystnie in situ w odpowiednie kwasy nad-tlenowe. Innymi odpowiednimi, choć mniej skutecznymi katalizatorami od podanych wyżej, są węglany, wodorowęglany i fosforany metali alkalicznych, takie jak węglan sodowy, wodorowęglan potasowy, fosforan sodowy i wodorofosforan dwusodowy.

Reakcję przy użyciu katalizatorów wytwarzanych in situ prowadzi się korzystnie w temperaturze około 0–90°C, zwłaszcza w temperaturze od pokojowej do 80°C, przy wartości pH około 3,0–11,0, korzystnie około 4,0–6,0. Przy wartości pH niższej od 4,0 pożądane jest stosowanie temperatury niższej od 15°C, celem uniknięcia lub zredukowania rozkładu związku epoksypropylowego. Przy wyższych wartościach pH (powyżej 8,0), nad-tlenek wodoru rozkłada się ze znaczną prędkością i musi być uzupełniany podczas przebiegu reakcji.

Dobre wyniki osiąga się rozpuszczając lub wytwarzając zawiesinę pochodnej kwasu cis-propenylofosfonowego w rozpuszczalniku, ustalając żądaną wartość pH i dodając katalizator, a następnie nad-tlenek wodoru. Prędkość procesu i temperaturę mieszaniny reakcyjnej reguluje się łatwo zmieniając prędkość wprowadzania nad-tlenku. Dobre wyniki daje zastosowanie co najmniej jednego mola nad-tlenku na 1 mol fosfonianu, przy czym korzystnie stosuje się co najmniej około 3 moli nad-tlenku na 1 mol fosfonianu, ale większe ilości nad-tlenku nie działają szkodliwie.

Jako rozpuszczalniki stosuje się korzystnie wodę i/lub alkohole, spośród których odpowiednimi do

zastosowania z nad-tlenkiem wodoru są niższe alkohole, takie jak metanol, etanol, propanol lub butanol. W celu związania metali ciężkich, takich jak żelazo, nikiel lub miedź, które sprzyjają rozkładowi nad-tlenku wodoru, stosuje się środki chelatyzujące, takie jak kwas etylenodwuaminocetowy, kwas etylenodwuaminodwuocetowy, glicyna lub β-alanina.

Po zakończeniu reakcji epoksydowania, rozkłada się ewentualny nadmiar nad-tlenku wodoru. Otrzymaną pochodną kwasu ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowego o wzorze 1 wyosabnia się przez oddzielenie od związków nieorganicznych, a następnie krystalizację lub odparowanie mieszaniny reakcyjnej do sucha.

Przy stosowaniu jako środka utleniającego kwasu nad-tlenowego, takiego jak kwas nadocetowy, nadbenzoesowy, podstawiony kwas nadbenzoesowy, kwas mononadtlenowy, nadmrowkowy lub nad-tlenotrójfluorooctowy, reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze od około –10°C do 150°C w obojętnym rozpuszczalniku węglowodorowym, takim jak chloroform, dwuchlorek metylenu, benzen, toluen, pirydyna lub octan etylu. Na ogół, najlepsze wyniki daje zastosowanie molowego nadmiaru organicznego kwasu nad-tlenowego. W przypadku stosowania kwasów nad-tlenowych tworzących podczas reakcji mocne kwasy, na przykład takich jak kwas nad-tlenotrójfluorooctowy, do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się korzystnie odpowiedni czynnik buforowy, na przykład wodorofosforan dwusodowy. Należy podkreślić, że zastosowanie jako czynnika nadutleniającego optycznie aktywnego organicznego kwasu nad-tlenowego, takiego jak kwas nadkamforowy, pozwala na wytworzenie mieszaniny reakcyjnej, zawierającej w zasadzie tylko jeden z optycznych izomerów związku (cis-1,2-epoksypropylowego). Na przykład w przypadku zastosowania kwasu ($\pm$) nadkamforowego, otrzymuje się głównie kwas (–) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowy lub jego pochodną. Otrzymane produkty wyosabnia się znanymi metodami, na przykład przez rozłożenie nadmiaru nad-tlenowego kwasu organicznego i usunięcie rozpuszczalnika lub rozpuszczalników.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują znaczną aktywność antybakteryjną. Na przykład sole kwasu ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowego z metalami alkalicznymi np. sól sodowa, działają na wiele bakterii chorobotwórczych, takich jak *Bacillus*, *Escherichia*, *Staphylococci*, *Salmonella* i *Proteus* i ich szczepy odporne na działanie antybiotyków. Przykładami takich szczepów są *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella schottmuelleri*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella pullorum*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus pyogenes*. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można przeto stosować jako środki antyseptyczne do odkażania sprzętu farmaceutycznego, dentystycznego i medycznego, a także innych miejsc narażonych na zakażenie oraz do hamowania rozwoju bakterii w barwnikach przemysłowych. Związki te stosuje się również do wyosobnienia pewnych drobnoustrojów z ich mie-

szanin. Mają one zastosowanie do leczenia chorób u ludzi i zwierząt, wywołanych zakażeniami bakteryjnymi, przy czym są szczególnie aktywne wobec wielu szczepów patogenicznych, odpornych na działanie dotychczas stosowanych antybiotyków.

Sole kwasu ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowego znajdują zastosowanie jako środki konserwujące w przemyśle dzięki temu, że skutecznie hamują niepożądany rozwój bakterii w wodzie siatowej stosowanej w papierniach i do wyrobu farb, na przykład lateksowej farby z poliocetanu winylu.

Jako środki zwalczające zakażenie bakteryjne u ludzi lub niższych zwierząt, związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się doustnie w postaci kapsulek, tabletek, ciekłych roztworów lub zawiesin. Preparaty takie wytwarza się z zastosowaniem znanych rozcieńczalników, środków granulujących, konserwujących, wiążących, aromatyzujących lub powlekających. Poza tym, związki te stosuje się pozajelitowo przez wstrzykiwanie wraz ze sterylnym nośnikiem.

Przykład I. W kulistej kolbie trójszyjnej o pojemności 200 ml, wyposażonej w mieszało, miesza się 15,4 g (0,1 mola) estru metylowego kwasu cis-propenylochlofosfonowego w 95 ml 50% wodnego roztworu metanolu, 0,002 mola wolframianu sodowego i 51 ml 30% nadtlenu wodoru, po czym ogrzewa się mieszaninę do temperatury 55°–60°C i doprowadza wartość pH do 4,5–5,5 przez dodanie wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. W ciągu 1 godziny miesza się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 55°C, po czym ochładza się do temperatury pokojowej i rozkłada nadmiar nadtlenu wodoru nasyconym roztworem wodorosiarczyny sodowego. Mieszaninę ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-chlorofosfonianu metylu z ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonianem sodowo-metylowym miesza się w temperatury pokojowej i rozkłada nadmiar nadtlenu 10 przez dodanie wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, celem zhydrolizowania związku chlorowcowego w fosfonian. Po przesączeniu otrzymanej mieszaniny i odparowaniu przesączu do stanu suchego pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, otrzymuje się ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonian sodowo-metylowy. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego otrzymanego produktu w tlenku deuteru wykazuje dublet przy 1,2–1,5 ppm, multiplet przy 2,6–3,5 ppm i singlet przy 4,7 ppm.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując jako produkt wyjściowy 0,1 mola dwuchorku kwasu cis-propenylofosforowego, otrzymuje się ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonian dwusodowy. Rentgenowskie widmo

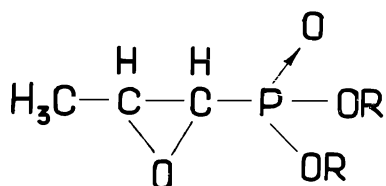
dyfrakcyjne tego związku wykazuje 4 najsilniejsze linie następujące:

5	odległość międzypłaszczyznowa (A°)	względne natężenie
	14,04	100
	5,36	27
	5,14	21
	3,01	41

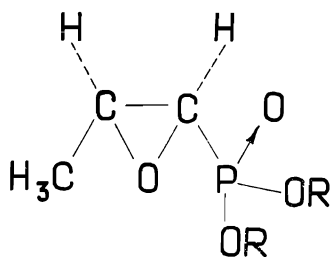
10 Przykład II. Do mieszaniny 15,8 g (0,1 mola) dwuchorku kwasu cis-propenylofosfonowego i 30 g wodorofosforanu dwusodowego w 400 ml chloroformu dodaje się roztwór 15 g kwasu nadtlentotrójfluorooctowego w 110 ml chloroformu, po czym
15 miesza się otrzymaną mieszaninę w temperaturze 0°C w ciągu 11 godzin, a następnie odsąca stały produkt. Produkt ten, zawierający dwuchlorek ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowy, dodaje się do 100 ml wody, ustala wartość pH na 4,5–5,5, przez
20 dodanie wodorotlenku sodowego i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin. Po upływie tego czasu odparowuje się roztwór do sucha pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego i pozostałość ekstrahuje 3 porcjami po 30 ml metanolu, łączy otrzymane wyciągi i odparowuje do sucha pod
25 ciśnieniem niższym od atmosferycznego, otrzymując ($\pm$) (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonian jednosodowy. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego tego produktu w tlenku deuteru wykazuje triplet 3H (z rodnika H_3) przy 1,5 ppm, multiplet 2H (epoksy) przy 2,6–3,8 ppm i unguet H przy 4,7 ppm (HOD przez wymianę z fosforanem).
30

Zastrzeżenie patentowe

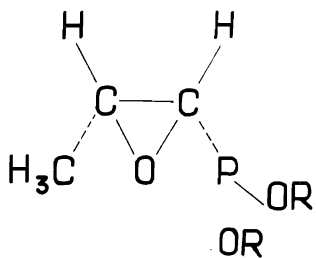
35 Sposób wytwarzania mieszaniny enancjomerów (+) i (–) nowych pochodnych kwasu (cis-1,2-epoksypropylo)-fosfonowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub atom metalu alkalicznego, przy czym symbole R nie oznaczają równocześnie atomów wodoru ani rodników alkilowych, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza atom chlorowca, a Z
40 oznacza atom chlorowca lub grupę o wzorze $-OR'$, w którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, utlenia się za pomocą organicznego kwasu nadtlennowego lub za pomocą nadtlenu wodoru i soli metalu, z której in situ w obecności
50 nadtlenu wodoru wytwarza się kwas nadtlenny, po czym otrzymany związek chlorowcowy traktuje się wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego.



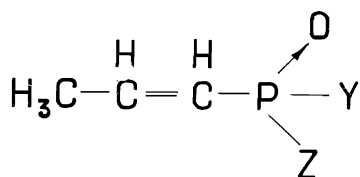
Wzór 1.



Wzór 1a



Wzór 1b



Wzór 2.

ERRATA

W łamie 5, w wierszu 38 od góry
jest: temperatury pokojowej i rozkłada nadmiar nadtlenu
powinno być: temperaturze pokojowej alkalizuje do wartości pH