



**URZĄD  
PATENTOWY  
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Int. Cl.<sup>3</sup> C07F 9/38

Zgłoszono: 08.09.80 (P. 226662)

Pierwszeństwo \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 16.10.81

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1984

**Twórcy wynalazku:** Przemysław Mastalerz Jan Zygmunt

**Uprawniony z patentu tymczasowego:** Politechnika Wrocławska, Wrocław (Polska)

### **Sposób wytwarzania nowych kwasów 1-bromo-2-N-alkiloaminoetanofosfonowych**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kwasów 1-bromo-2-N-alkiloaminoetanofosfonowych o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę aryloalkilową, a X oznacza atom bromu. Związki te znajdują zastosowanie w syntezie kwasów 2-aziridynofosfonowych, które są półproduktami przy wytwarzaniu peptydów o działaniu antybiotyków. Syntezę tych peptydów prowadzi się metodami powszechnie znanymi w chemii peptydów.

Istota wynalazku polega na tym, że aminę o ogólnym wzorze  $RNH_2$ , w którym R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę aryloalkilową, poddaje się reakcji z 1-bromowinylofosfonianem dwuetylowym w środowisku wodnym lub bez rozpuszczalnika, przy czym na 1 część molową 1-bromowinylofosfonianu dwuetylowego stosuje się 1–10 części mowych aminy. Reakcję prowadzi się w temperaturze 288–353 K, korzystnie w temperaturze 298–333 K, po czym mieszaninę poreakcyjną hydrolizuje się stężonym kwasem solnym i w dowolny znany sposób wydziela się kwas 1-bromo-2-N-alkiloaminoetanofosfonowy.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładach wykonania.

**Przykład I.** W kolbie jednoszyjnej umieszcza się 5 g (0,02 mola) 1-bromowinylofosfonianu dwuetylowego i 20 ml 25% roztworu wodnego amoniaku (0,2 mola) i otrzymaną heterogenną mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 333 K przez okres 10 minut, okresowo wstrząsając. Następnie z mieszaniny poreakcyjnej odparowuje się na wyparce obrotowej nadmiar amoniaku i wody, dodaje 30 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia przez okres 6 godzin. Po odparowaniu na wyparce obrotowej chlorowodoru i wody, otrzymany olej rozpuszcza się w 50 ml alkoholu etylowego i do otrzymanego roztworu dodaje wolno taką ilość tlenu propylenu, aby pH roztworu wynosiło 4–5. W tych warunkach wytrąca się osad, który po 1 godzinie od dodania tlenu propylenu sączy się, suszy i krystalizuje z układu woda-alkohol etylowy, otrzymując 2,4 g (58%) kwasu 1-bromo-2-aminoetanofosfonowego w postaci białego krystalicznego produktu. Strukturę tego kwasu potwierdza widmo  $^1H$  NMR/ w  $D_2O-D_2SO_4$ ,  $\delta$  ppm/: 3,50–4,42/ multiplet, 2H,  $CH-CH_2$ /, 4,27/ dublet trypletów, 1H,  $J=10Hz$ ,  $J=4Hz$ ,  $CH-CH_2$ .

Przykład II. W kolbie jednoszyjnej zaopatrzonej w kraplacz z redukcją ciśnienia, umieszcza się 15 g (0,06 mola) 1-bromowinylofosfonianu dwuetylowego i 50 ml wody. Przy mieszaniu do kolby wkrapla się 7,8 g 25% wodnego roztworu metyloaminy (0,06 mola) przez okres 5 minut w temperaturze 295 K. Po wkropleniu homogenny roztwór miesza się dodatkowo jeszcze przez okres 5 minut. Następnie postępuje się identycznie jak opisano w przykładzie I. Otrzymuje się 11,0 g (89,9%) kwasu 1-bromo-2-N-metyloaminoetanofosfonowego w postaci białego, krystalicznego produktu. Strukturę tego kwasu potwierdza widmo  $^1\text{H NMR}$ / w  $\text{D}_2\text{O}-\text{D}_2\text{SO}_4$ ,  $\delta$  ppm/ 3,33/singlet, 3H,  $\text{CH}_3$ /, 3,75–4,37/multipliet, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ , 4,82/dublet trypletów, 1H.  $J=10\text{Hz}$ ,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ /.

Przykład III. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie II z tą różnicą, że zamiast 7,8 g 25% roztworu wodnego metyloaminy (0,06 mola) stosuje się 11,2 g 25% roztworu wodnego etyloaminy (0,06 mola). Otrzymuje się kwas 1-bromo-2-N-etyloaminoetanofosfonowy z wydajnością 70% w postaci białego, krystalicznego produktu. Strukturę tego kwasu potwierdza widmo  $^1\text{H NMR}$ / w  $\text{D}_2\text{O}-\text{D}_2\text{SO}_4$ ,  $\delta$  ppm/ 1,71/ tryplet, 3H,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , 3,56/ kwartet, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ /, 3,75–4,25/ multipliet, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ , 4,68/ dublet trypletów, 1H,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $J=4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ /.

Przykład IV. Mieszaninę 5 g (0,02 mola) 1-bromowinylofosfonianu dwuetylowego i 1,2 (0,02 mola) propyloaminy miesza się w temperaturze pokojowej 295 K przez okres 3 godzin, po czym dodaje się 30 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia przez okres 6 godzin. Następnie postępuje się identycznie, jak opisano w przykładzie I. Otrzymuje się kwas 1-bromo-2-N-propyloaminoetanofosfonowy z wydajnością 60%, w postaci białego, krystalicznego produktu. Strukturę tego kwasu potwierdza widmo  $^1\text{H NMR}$ / w  $\text{D}_2\text{O}-\text{D}_2\text{SO}_4$ ,  $\delta$  ppm/ 1,31/tryplet, 3H,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ /, 2,05/sekstet, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ /, 3,45/tryplet 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , 3,82–4,12/multipliet, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ /, 4,56/dublet trypletów, 1H,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ /.

Przykład V. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie IV z tą różnicą, że zamiast 1,2 g (0,02 mola) propyloaminy stosuje się 2,2 g (0,02 mola) benzyloaminy. Otrzymuje się kwas 1-bromo-2-N-benzyloaminoetanofosfonowy z wydajnością 45%, w postaci białego, krystalicznego produktu. Strukturę tego kwasu potwierdza widmo  $^1\text{H NMR}$ / w  $\text{D}_2\text{O}-\text{D}_2\text{SO}_4$ ,  $\delta$  ppm/ 3,50–4,37/ mulitplet, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ /, 4,67/ dublet trypletów, 1H,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ /, 4,70/ singlet, 2H,  $\text{Ph}-\text{CH}_2$ /, 7,82/ singlet, 5H,  $\text{Ph}$ /.

### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych kwasów 1-bromo-2-N-alkiloaminoetanofosfonowych o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub aryloalkilową, a X oznacza atom bromu, **znamienny tym**, że aminę o ogólnym wzorze  $\text{RNH}_2$ , w którym R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę aryloalkilową, poddaje się reakcji z 1-bromowinylofosfonianem dwuetylowym w środowisku wodnym lub bez rozpuszczalnika, stosując na 1 część molową 1-bromowinylofosfonianu dwuetylowego 1–10 części molowych aminy, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze od 288 do 353 K, korzystnie w temperaturze od 298 do 333 K, po czym mieszaninę poreakcyjną hydrolizuje się stężonym kwasem solnym i w dowolny znany sposób wydziela się kwas 1-bromo-2-N-alkiloaminoetanofosfonowy.

