



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Kl. 12o,26/01

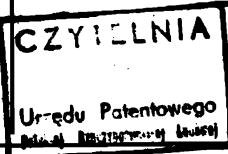
Zgłoszono: 24.10.1968 (P. 129720)

Pierwszeństwo: 30.10.1967 dla zastrz. 2
15.05.1968 dla zastrz. 3, 4 i 5
Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C07f 9/38

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975



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 nowych związków ($\pm$)
cis-1,2-epoksypropylofosfonowych**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowych o ogólnym wzorze 1, w którym R i R₁ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, grupy amonowe, rodniki fenylowe, niższe rodniki alkilowe lub alkenylowe, albo grupy amoniowe wywodzące się z monoalkiloamin lub monoaralkiloamin, w których rodnik alkilowy zawiera 1—4 atomów węgla, z alkilenodwuamin, alkilenotrójamin, albo z amin heterocyklicznych, takich jak piperazyna.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują silne właściwości antybakteryjne.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez utlenianie związków o ogólnym wzorze 2, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie. Jako środki utleniające stosuje się znane środki utleniające które mają zdolność epoksydowania związku cis-epoksypropylofosfonowego o wzorze 2, nie powodując przy tym rozkładu reszty cząsteczki. Takimi środkami utleniającymi są: nadtlenek wodoru lub nadtlenek sodu albo potasu, korzystnie w obecności nieorganicznego kwasu nadtlenowego, organiczne kwasy nadtlenowe, wodoronadtlenki niższych alkili, kwasy imidonadkarboksylowe, lub tlen w obecności katalizatora itp. Ze względu na to, że wolny kwas cis-epoksypropylofosfonowy ulega roz-

2

kładowi w warunkach procesu, korzystnie jest stosować sole lub estry tego kwasu, to jest związki o ogólnym wzorze 2, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, lecz nie oznaczają równocześnie atomów wodoru.

Jeżeli jako środek utleniający stosuje się nadtlenek wodoru lub nadtlenek sodu, wówczas proces utleniania korzystnie prowadzi się w obecności nieorganicznego kwasu nadtlenowego. Kwas ten nazywany jest w dalszym ciągu opisu katalizatorem, ale rola jego w procesie nie została dokładnie wyjaśniona i być może bierze on udział w reakcji utleniania. Kwas nadtlenowy można dodawać bezpośrednio do mieszaniny reakcyjnej, ale korzystniej jest wytwarzać go w mieszaninie reakcyjnej, dodając kwas nieorganiczny i nadtlenek wodoru. Można też stosować kwasowe tlenki metali, które reagując z nadtlenkiem wodoru tworzą kwasy nadtlenowe.

Szczególnie korzystnie stosuje się nadtlenowe kwasy wolframowe, wanadowe lub molibdenowe, w postaci kwasów prostych lub polikwasów, również i heteropolikwasów. Przeważnie stosuje się te kwasy w postaci ich obojętnych soli, takich jak sole metali alkalicznych, na przykład wolframian potasu lub sodu, wolframian amonu, sole metali ziem alkalicznych, takie jak wolframian, ewentualnie wanadan wapnia lub baru, sole metali ciężkich, takie jak wanadan cynku, wolframian cynku, wolframian cyny, molibdenian cyny,

wolframian glinu lub molibdenian glinu. Ewentualnie można wytwarzać żądaną obojętną sól bezpośrednio w środowisku reakcji, stosując wolny kwas, taki jak kwas wolframowy lub wanadowy i odpowiednią zasadę. Poza tym zamiast prostych nadkwasów można stosować heteropolikwasy, na przykład heteropoliwolframowe kwasy arsenowe, antymonowe i bizmutowe. Na tej samej zasadzie stosuje się jako katalizatory heteromolibdenowe lub heteropolichromowe kwasy siarkowe, selenowe i tellurowe. Na ogół dobre rezultaty uzyskuje się stosując heteropolikwasy kwasu utworzonego z pierwiastka należącego do VI grupy okresowego układu pierwiastków.

Katalizator może zawierać w sobie więcej niż dwa różne heterokwasy utworzone z pierwiastków należących do VI grupy okresowego układu pierwiastków. Jako przykład służą kwasy tiotellurowolframowy i selenomolibdenowolframowy. Jak podano poprzednio, najkorzystniej jest wytwarzać odpowiednie kwasy nadtlenowe bezpośrednio w środowisku reakcji. Jako katalizatory można również stosować węglany, kwaśne węglany i fosforany metali alkalicznych, aczkolwiek ich działanie jest słabsze niż poprzednio wymienionych katalizatorów.

Przykładami tych soli są: węglan sodu, kwaśny węglan potasu, fosforan sodu i kwaśny fosforan dwusodowy. W celu osiągnięcia najlepszych wyników stosuje się przynajmniej około 0,1% katalizatora w stosunku wagowym do ilości odpowiedniego związku kwasu cis-propenylofosfonowego. Większa ilość katalizatora nie jest szkodliwa i można stosować go w razie potrzeby w ilościach do około 30%, ale najkorzystniej stosuje się około 0,25–5% nadtlenowego kwasu nieorganicznego.

Przy stosowaniu tych katalizatorów związek cis-propenylofosfonowy o wzorze 2, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, reaguje z nadtlenkiem wodoru lub nadtlenkiem sodu albo potasu, w obecności katalizatora w odpowiednim, ciekłym środowisku reakcji. Reakcję prowadzi się w temperaturze około 0°–90°C, a zwłaszcza w temperaturze 15–80°C, przy wartości pH 3,0–11,0, korzystnie 4,0–6,0. Utrzymywanie wartości pH poniżej 4,0 i temperatury poniżej 15°C jest pożądane wtedy, gdy chce się uniknąć lub ograniczyć do minimum rozpad otrzymywanego związku kwasu epoksypropylofosfonowego. Przy wyższej wartości pH (około 8,0) rozkład nadtlenku wodoru jest tak znaczny, że ilość jego musi być uzupełniana w czasie reakcji. Dobre rezultaty otrzymuje się, gdy związek kwasu cis-propenylofosfonowego rozpuszcza się lub wytwarza jego zawiesinę w rozpuszczalniku, doprowadza do żądanej wartości pH, a następnie dodaje katalizatora i nadtlenku wodoru.

Szybkość i temperaturę reakcji reguluje się przez stopniowe dodawanie nadtlenku wodoru. Dobre wyniki uzyskuje się stosując przynajmniej 1 mol nadtlenku na 1 mol związku kwasu cis-propenylofosfonowego, a korzystnie około 3 mole nadtlenku na 1 mol fosfonianu. Większy nadmiar nadtlenku nie jest szkodliwy. Woda i/lub alkohole mieszające się z nadtlenkiem wodoru mogą być stosowane jako środowisko reakcyjne, przy czym

odpowiednie są niższe alkanole, takie jak metanol, etanol, propanol lub butanol. Podczas reakcji epoksydacji pożądana jest obecność w środowisku reakcji czynników tworzących związki kompleksowe z metalami ciężkimi, takimi jak żelazo, nikiel lub miedź, katalizującymi rozkład nadtlenku wodoru. Takimi czynnikami tworzącymi związki kompleksowe są na przykład kwas etylenodwuaminoczwartooctowy, kwas etylenodwuaminodwuocetowy, glicyna i β-alanina. Gdy reakcja dobiegnie końca, rozkłada się nadmiar nadtlenku wodoru i otrzymany związek kwasu (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego wyodrębnia przez oddzielenie od nieorganicznych związków, a następnie krystalizację lub odparowanie mieszaniny reakcyjnej do sucha.

Zgodnie z wynalazkiem, jako organiczne kwasy nadtlenowe stosuje się kwasy takie jak kwas nadoctowy, nadbenzoesowy, podstawiony nadbenzoesowy, mononadftalowy, nadmrówkowy lub nadtlenotrójfluorooctowy, korzystnie w temperaturze –10 do 150°C. W razie potrzeby jako źródło nadtlenowych kwasów można stosować nadtlenowe bezwodniki. Utlenianie za pomocą kwasów nadtlenowych wymaga stosowania niereaktywnych rozpuszczalników węglowodorowych, takich jak chloroform, dwuchlorek metylenu, benzen, toluen, pirydyna lub octan etylu. Czas reakcji nie jest ściśle określony i reakcję prowadzi się do momentu otrzymania maksymalnej ilości epoksyzwiązku.

W celu uzyskania jak najlepszego rezultatu stosuje się w reakcji jednomolowy nadmiar organicznego kwasu nadtlenowego. Wskazane jest stosowanie w czasie reakcji odpowiedniej substancji buforowej, zwłaszcza gdy stosuje się kwasy nadtlenowe, które w czasie reakcji ulegają rozkładowi na mocne kwasy, jak na przykład kwas nadtlenotrójfluorooctowy. Odpowiednią substancją buforową jest np. fosforan dwusodowy. Należy nadmienić, że użycie jako czynnika utleniającego optycznie czynnego organicznego kwasu nadtlenowego, takiego jak na przykład kwas nadkamforowy, powoduje otrzymanie w mieszaninie reakcyjnej większej ilości tylko jednego z optycznie czynnych izomerów związku kwasu cis-1,2-epoksypropylofosfonowego. Tak na przykład, użycie jako środka epoksydującego kwasu (±) nadkamforowego powoduje utworzenie się w przeważającej ilości pochodnej (–) kwasu cis-1,2-epoksypropylofosfonowego. Żądane produkty wyosabia się znanymi metodami, na przykład przez rozkład nadmiaru organicznego kwasu nadtlenowego i usunięcie rozpuszczalnika lub rozpuszczalników.

Jako środek utleniający można w procesie według wynalazku stosować również organiczne wodoronadtlenki w odpowiednim środowisku reakcyjnym. W zasadzie mogą być stosowane wszystkie znane organiczne wodoronadtlenki, jednak szczególnie dobre wyniki uzyskuje się stosując takie, jak wodoronadtlenek izobutyli, wodoronadtlenek kumenu lub wodoronadtlenek amylenu. Reakcję prowadzi się korzystnie stosując jako rozpuszczalniki węglowodory lub węglowodory chlorowcowane, podobne do stosowanych w reakcji epoksydacji przy użyciu organicznych kwasów nadtlenowych.

Reakcję prowadzi się w temperaturze od około -40°C . do około 100°C ., korzystnie około 60°C — -80°C . Przeważnie jako katalizator stosuje się tlenki metali Vb i Vlb grupy okresowego układu pierwiastków, takiego jak molibden, wolfram lub wanad, kompleksy lub ligandy tych metali, jak na przykład sześciokarbonyl molibdenu, w ilości około 0,01—5% w stosunku wagowym do ilości związku propenyloвого. Jako katalizatory można też stosować wodorotlenki metali alkalicznych lub organiczne zasady, ale najkorzystniejsze są tlenki metali.

Jako środek utleniający można też stosować nadtlenek wodoru w obecności nitrylu, z którego pod działaniem nadtlenu wodoru powstaje kwas imidonadkarboksylowy. Odpowiednimi nitrylami są na przykład acetonitryl, propionitryl i benzonitryl.

W reakcji stosuje się przynajmniej 1 mol nadtlenu i 1 mol nitrylu na 1 mol związku o wzorze 2, ale środki utleniające można też stosować w nadmiarze. W czasie reakcji kwas imidonadkarboksylowy ulega rozkładowi do amidu. Przeważnie reakcję prowadzi się w środowisku wodnym lub w niskim alkoholu nie reagującym z nadtlakiem wodoru, a wartość pH utrzymuje się w granicach 7—9. Stałą wartość pH uzyskuje się stosując jako substancję buforową wodorowęglan metalu alkalicznego, albo przez stałe dodawanie wodorotlenku metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenku sodu.

Czas trwania reakcji i temperatura nie mają decydującego znaczenia. Po zakończeniu reakcji nadmiar nadtlenu wodoru rozkłada się za pomocą znanych metod, a żądany produkt oddziela się od amidu organicznego metodami znanymi. Korzystnie jest stosować taki nitryl i rozpuszczalnik, aby otrzymana w wyniku reakcji amina była nierozpuszczalna w środowisku reakcji, a jednocześnie otrzymany związek epoksydowy był rozpuszczalny.

Proces utleniania sposobem według wynalazku można również prowadzić działając na substraty tlenem lub powietrzem w obecności odpowiedniego katalizatora i zasadowego roztworu buforowego. Przykładami odpowiednich katalizatorów są wolframiany lub wanadany metali alkalicznych, nadtlenki kobaltu, żelaza, manganu lub wanadu oraz wodoronadtlenek izobutyli. Korzystne jest prowadzenie reakcji utleniania w temperaturze około $75-125^{\circ}\text{C}$., gdyż w niższej temperaturze proces epoksydacji przebiega znacznie wolniej. Reakcję tę można prowadzić bez rozpuszczalnika, ale korzystne jest stosowanie rozpuszczalnika obojętnego, np. niższych dwualkilamidów kwasów, takich jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid lub niższych estrów alkilowych kwasu benzoowego, np. benzoianu etyli. Czas reakcji nie ma decydującego znaczenia i przeważnie przy prowadzeniu reakcji w ciągu 15—25 godzin można uzyskać maksymalną wydajność epoksyfosfonianu. Po zakończeniu reakcji produkt wydziela się z rozpuszczalnika po uprzednim oddzieleniu nierozpuszczonego katalizatora za pomocą znanych sposobów.

Sposobem według wynalazku jako utleniacze można też stosować związki podchlorynowe metali

alkalicznych, a najlepsze rezultaty uzyskuje się stosując podchloryny lub podboranyny sodu lub potasu. Korzystnie jest prowadzić reakcję epoksydacji w środowisku wodnym lub w zasadzie organicznej, takiej jak pirydyna lub dwumetyloformamid, w temperaturze około $0^{\circ}-400^{\circ}\text{C}$., utrzymując wartość pH powyżej 8,0. W razie potrzeby można stosować środki epoksydujące, które wytwarzają podchloryny bezpośrednio w środowisku reakcji, na przykład 3,5-dwumetylo-1,2-dwuchlorotetrahydro-1,2,4-triazol. Żądany produkt wyodrębnia się za pomocą znanych sposobów, takich jak adsorpcja kationu na żywicy kationitowej w odczynie kwasowym i wydzielenie związku (1) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego z ekstraktu. Zbierając ekstrakt w obecności aminy z łatwością otrzymuje się sole.

Jako środek utleniający można również stosować ozon w odpowiednim obojętnym rozpuszczalniku, albo w obecności donorów olefiny, albo związku tworzącego z ozonem addukt w stosunku 1:1, który to addukt rozkłada się wydzieleniem olefiny. Reakcję tę prowadzi się na zimno w temperaturze -30 do -80°C ., a odpowiednimi donorami olefin są związki takie, jak styben lub cykloheksen. Rozpuszczalnik stosowany w tej reakcji powinien być obojętny w warunkach reakcji i ciekły w temperaturze, w której zachodzi reakcja. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są dwuchlorometan, pentan lub heksan. Po zakończeniu składników reakcji na zimno, mieszaninę pozostawia się w temperaturze otoczenia aż do zakończenia reakcji. Żądany produkt wyodrębnia się przez usunięcie rozpuszczalnika i oczyszcza za pomocą znanych metod.

Stosując ten sposób utleniania najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy sól lub ester związku cis-propenylofosfonowego są rozpuszczalne w środowisku reakcji. Jako środek utleniający stosuje się tlenek dwualkaliu.

Proces utleniania sposobem według wynalazku można również prowadzić działając na związek o wzorze 2, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, nadboranem alkaliu lub nadboranem amoniaku. Reakcję tę zazwyczaj prowadzi się w temperaturze pokojowej, ale dobre wyniki uzyskuje się i w wyższych temperaturach, do około 80°C .. Stosuje się niewielki nadmiar środka epoksydującego. Rozpuszczalnik nie jest konieczny, ale może być stosowany. Nadboran amoniaku, na przykład nadboran cykloheksyli, łatwo otrzymuje się znanymi sposobami z boranu alkaliu i nadtlenu wodoru. Związek alkilnadboranowy otrzymuje się w reakcji chlorku kwasu dwualkilofosfonowego z wodoronadtlenkiem niższego alkaliu w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego.

Mieszaninę racemiczną, otrzymującą w wyniku reakcji utleniania cis-propenylofosfonianu, rozdziela się tworząc sole z optycznie czynną aminą, taką jak α -fenyloctylamina. Dwa diastereoizomery rozdziela się drogą frakcjonowanej krystalizacji, wyodrębniając sól kwasu (—) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego. Kwas ten i jego sole mają wysokie stopnie aktywności enantiomerycznej.

Estry kwasu (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego można przeprowadzić w wolny kwas lub jego

jedno- i dwu- sole wieloma sposobami, jak na przykład za pomocą hydrolizy lub redukcyjnego usunięcia grupy estrowej. Hydroliza może być zasadowa lub kwasowa, enzymatyczna lub katalizowana światłem oraz poprzez pochodne trójmetylosilylu. Redukcyjne usuwanie grupy estrowej można prowadzić za pomocą wodorolizy lub chemicznie przy użyciu na przykład soli sodowej trzeciorzędowej aminy.

Dobór metody zależy od rodzaju estru, a przykłady są podane poniżej, w części eksperymentalnej. Należy nadmienić, że w pewnych przypadkach warunki reakcji, w której zachodzi proces epoksydacji, powodują co najmniej częściową hydrolizę niektórych estrów. Następuje to w tym przypadku, gdy wartość pH mieszaniny reakcyjnej w czasie epoksydacji jest wyższa niż 6,0. Spowodowane to jest tym, że pewne epoksydowane dwuestry hydrolizują do monoestrów w środowisku zasadowym o wyższej wartości pH. Ma to tę zaletę, że przemianę estrów kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego w kwas lub sól można prowadzić bez wydzielania estru z mieszaniny epoksydacyjnej. I tak na przykład, przy wartości pH około 4,5 cis-propenylofosfonian dwubenzylu może być epoksydowany za pomocą nadtleniku wodoru i nadwoltframianu sodowego, po czym otrzymany ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonian dwubenzylu, bez wyodrębniania, przeprowadza się za pomocą wodorolizy w ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonian dwusodowy.

Proces epoksydacji zgodnie z wynalazkiem można stosować do otrzymywania kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego lub jego soli, bezpośrednio z łatwo utleniających się estrów kwasu cis-propenylofosfonowego, takich jak 3-krotonylo-
wy, p-benzochinonylo-
wy i p-naftochinonylo-
wy. Epoksyduje się je metodami omówionymi uprzednio, ale przy zastosowaniu dużego nadmiaru środka utleniającego. W ten sposób otrzymany produkt jest solą kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego z kationem, który był obecny w środowisku reakcji.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują znaczną aktywność antybakteryjną przeciwko dużej liczbie czynników chorobotwórczych i mogą być stosowane jako środki antymikrobowe, hamujące wzrost bakterii chorobotwórczych Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych. Są one aktywne przeciwko bakteriom chorobotwórczym z gatunku *Bacillus*, *Escherichia*, *Staphylococci*, *Salmonella* i *Proteus* oraz ich odmianom odpornym na antybiotyki, np. takich bakterii chorobotwórczych jak *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella schottmuelleri*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella pullerum*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus pyogenes*.

Związki te można stosować jako środki antyseptyczne do wyjaławiania farmaceutyków, wyposażenia dentystycznego i medycznego oraz wszelkich innych powierzchni podatnych na infekcję, jak również w charakterze inhibitorów hamujących wzrost bakterii w farbách stosowanych w przemyśle. Mogą być również stosowane do wyodrębnia-

nia pewnych mikroorganizmów z mieszaniny mikroorganizmów. Stosuje się je w leczeniu chorób szczególnie w przypadkach zakażeń szczepami odpornymi na uprzednio stosowane antybiotyki.

Sole kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego stosuje się w przemyśle jako skutecznie działające inhibitory, powstrzymujące niepożądany wzrost bakterii w przemyśle papierniczym i w przemyśle środków powłokowych. Szczególnie cenne właściwości mają takie związki o wzorze 1, jak sól jednosodowa, sól dwusodowa, sól wapniowa i sól monobenzyloamoniowa kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego.

Kwas ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowy, jego sole czy niestrawne estry jako środki do zwalczania bakterii u ludzi lub niższych zwierząt, można stosować doustnie w postaci kapsulek lub tabletek albo ciekłych roztworów lub zawiesin. Leki w tej postaci przygotowuje się znanymi sposobami, z dodatkiem składników rozcieńczających, granulujących, ochronnych, wiążących, zapachowych i pokrywających, stosowanych powszechnie przy wytwarzaniu leku w formie użytkowej. Środki te mogą być też stosowane pozajelitowo w postaci zastrzyków przygotowanych sterylnie przy użyciu soli rozpuszczalnych w cieczach.

Jako środek bakteriobójczy, kwas ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowy stosuje się przeważnie w postaci soli lub biologicznie czynnego estru. W leczeniu infekcji bakteryjnych u ludzi dorosłych dobre wyniki uzyskuje się przy dawkach dziennych wynoszących 1—8 g kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego lub równoważnej ilości jego pochodnych, przy czym wysokość dawki jest uzależniona od zastosowanej soli czy estru. Przy dawkach wyższych sól czy ester dobiera się w ten sposób, aby kation nie był nadmiernie toksyczny przy danym stężeniu leku. Optymalna dawka zależy oczywiście od typu i aktualnego nasilenia zwalczanej infekcji, przy czym w pediatrii stosuje się dawki mniejsze.

Mieszaniny (+) i (—) enancjomerów pochodnych kwasu cis-1,2-epoksypropylofosfonowego otrzymywanych sposobem według wynalazku, mogą być stosowane oddzielnie lub w połączeniu z innymi czynnymi biologicznie środkami, a szczególnie w połączeniu z innymi środkami antybakteryjnymi, takimi jak erytromycyna, linkomycyna, penicyliny, streptomycyna, nowobiocyna, tylozyna, gentamycyna, neomycyna, kolistyna, kanamycyna, oleandomycyna, trójocian oleandomycyny i spiramycyna.

Czynny antybakteryjnie kwas ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowy oraz jego sole można rozdzielić na enancjomery (+) i (—) poprzez tworzenie soli z aminą optycznie czynną, rozdzielenie diastereoizomerów tej soli, a następnie regenerację (+) i (—) enancjomerów kwasu cis-1,2-epoksypropylofosfonowego. Aktywność antybakteryjna związana jest z kwasem (—) cis-1,2-epoksypropylofosfonowym, a mianowicie kwas ten i jego sole mają dwukrotnie wyższą podstawową czynność antybakteryjną niż związki kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego, w odniesieniu do identycznej ilości obu kwasów.

Szczególnie korzystne właściwości mają takie związki o wzorze 1 jak sól jednosodowa, sól dwusodowa, sól wapniowa i sól monobenzyloamoniowa kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowa. Sól jednosodową wytwarza się korzystnie w ten sposób, że sól jednosodową kwasu cis-propenylofosfonowego poddaje się działaniu nadtlenu wodoru w obecności wolframanu sodowego. Sól dwusodową kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego otrzymuje się korzystnie przez reakcję soli dwusodowej kwasu cis-propenylofosfonowego z nadtlaniem wodoru w obecności wolframanu sodowego lub przez reakcję soli jednosodowej kwasu cis-propenylofosfonowego z nadtlaniem wodoru w obecności wolframanu sodowego i wodorotlenku sodowego. Sól wapniową otrzymuje się korzystnie działając na sól wapniową kwasu cis-propenylofosfonowego wodoronadtlenkiem III-rzęd. butylu, zaś sól monobenzyloamoniową wytwarza się np. działając na sól monobenzyloamoniową kwasu cis-propenylofosfonowego nadtlaniem wodoru w obecności wolframanu sodowego.

Produkty wyjściowe, stosowane w procesie według wynalazku, wytwarza się niżej podanymi sposobami.

A. W celu otrzymania kwasu cis-propenylofosfonowego, 68,7 g (0,5 mola) tróchlorku fosforu i 750 ml bezwodnego benzenu miesza się w trószczynej kolbie o pojemności 2 litrów, wyposażonej w mieszadło, termometr, wkraplacz i rurkę z substancją suszącą. Roztwór chłodzi się do temperatury 5°C i w ciągu 20 minut dodaje 50,6 g (0,5 mola) trójetylaminy, utrzymując temperaturę 5–10°C. Następnie miesza się w ciągu 20 minut, po czym dodaje w ciągu 20 minut, stale mieszając i utrzymując temperaturę 5–10°C, roztwór 50,6 g (0,5 mola) trójetylaminy i 37,06 g (0,5 mola) izobutanolu i miesza w ciągu 20 minut. Następnie dodaje się w ciągu 20 minut, utrzymując stale temperaturę 5–10°C, drugą porcję izobutanolu (37,06 g to jest 0,5 mola). Mieszaninę reakcyjną zawierającą fosforochlorek dwu-III-rzęd. butylu miesza się w ciągu 90 minut w temperaturze 5–10°C.

50,6 g trójetylaminy (0,5 mola) i 28,0 g alkoholu propargilowego (0,5 mola) rozpuszcza się w 40 ml bezwodnego benzenu i roztwór dodaje do mieszaniny reakcyjnej, zawierającej fosforochlorek dwu-III-rzęd. butylu, mieszając w ciągu 25 minut i utrzymując temperaturę 5–10°C za pomocą chłodzenia zewnętrznego. Otrzymaną mieszaninę, zawierającą 2-propenylofosforyn dwu-III-rzęd. butylu, miesza się w temperaturze 5–10°C w ciągu 1 godziny, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie roztwór ochładza się w łaźni wodnej do temperatury pokojowej i dodaje małymi porcjami 185 ml wody. Chlorowodorek trójetylaminy rozpuszcza się w warstwie wodnej.

Warstwę organiczną oddziela się od warstwy wodnej. Roztwór benzenowy ogrzewa się pod ciśnieniem atmosferycznym celem usunięcia wody na drodze destylacji azeotropowej. Pozostały roztwór benzenowy zawiera propadienylofosfonian dwu-III-rzęd. butylu. W celu otrzymania czystego estru, ester surowy po usunięciu rozpuszczalnika poddaje się destylacji pod silnie obniżonym ciśnieniem.

Czysty ester oznacza się na podstawie widma podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego.

Bezwodny roztwór benzenowy propadienylofosfonianu dwu-III-rzęd. butylu uwodarnia się w temperaturze 20–25°C w obecności 5,0 g katalizatora, aż do ustania pochłaniania wodoru. Jako katalizator stosuje się 5% pallad na węglu. Katalizator usuwa się przez odsączenie, przemywa 2-krotnie 50 ml benzenu i po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się cis-propenylofosfonian dwu-III-rzęd. butylu. Oznacza się go za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego i widma podczerwieni.

Surowy ester może być oczyszczony przez destylację pod silnie obniżonym ciśnieniem. Cis-propenylofosfonian dwu-III-rzęd. butylu (1,0 mola) i kwas para-toluenosulfonowy (0,005 mola) rozpuszcza się w 235 ml benzenu, roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do utworzenia się obliczonej ilości izobutyleny. Izobutylen wykrywa się za pomocą urządzeń pomiarowych dla gazów. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, rozpuszczalnik odparowuje pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje jako pozostałość kwas cis-propenylofosfonowy.

B. Sole kwasu cis-propenylofosfonowego otrzymuje się, traktując zasadą wolny kwas rozpuszczony w etanolu. Sole metali uzyskuje się stosując jako zasadę tlenki lub wodorotlenki metali, a sole amin wytwarza się stosując jako zasadę żądane aminy. Ażeby otrzymać monosole metali doprowadza się wartość pH do 4,8 przy użyciu zasady, natomiast dla soli aminowych do 4,2. W celu otrzymania soli dwupodstawionych doprowadza się wartość pH do 8,8 dla soli metali i do 8,2 dla soli amin. Sól uzyskuje się po odparowaniu etanolu pod obniżonym ciśnieniem. Tak na przykład, 2 g kwasu cis-propenylofosfonowego w 50 ml etanolu doprowadza się do wartości pH 4,8, stosując w celu wodny roztwór wodorotlenku sodu. Mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, otrzymując cis-propenylofosfonian sodowy. Gdy do powyższego roztworu doda się wodorotlenku sodu do wartości pH 8,8 i mieszaninę odparuje do sucha, otrzymuje się cis-propenylofosfonian dwusodowy.

Sole mono i dwubenzyloamoniowe otrzymuje się w ten sam sposób, doprowadzając wartość pH etanolowego roztworu kwasu cis-propenylofosfonowego za pomocą benzyloaminy do 4,2 lub 8,2. Inne sole omawiane tutaj otrzymuje się w ten sam sposób, stosując żadaną zasadę.

Dwuestry kwasu cis-propenylofosfonowego otrzymuje się w ten sposób, że najpierw przeprowadza się wolny kwas cis-propenylofosfonowy w dwuchlorek, a następnie otrzymany dwuchlorek poddaje się reakcji z 2 równoważnikami moliowymi alkoholu o wzorze R-OH, w którym R oznacza resztę alkoholową otrzymanego estru. Monoestry otrzymuje się z dwuestrów przez usunięcie zasadą jednego z rodników estrowych. Mono-sól monoestru może być następnie otrzymana przez reakcję monoestru z równoważną ilością zasady.

Poniżej podano przykłady tych reakcji, a należy rozumieć, że inne estry i sole otrzymuje się

w analogiczny sposób z odpowiednich substancji wyjściowych.

C. Do trójkątnej kolby trój szyjnej dodaje się 6,1 g kwasu cis-propenylofosfonowego, 60 ml bezwodnego benzenu i 10 ml pirydyny. Mieszaninę ogrzewa się do 50°C, po czym przerywa się grzanie i wstrząsa 18,2 g chlorku tiosiłu z taką szybkością, aby utrzymać temperaturę mieszaniny reagującej 50°C. Następnie ochładza się mieszaninę do temperatury pokojowej i miesza w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Mieszaninę filtruje się, a przesącz zaleca pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 35°C, otrzymując 4,5 g mętnego oleju. Olej ten przedestylowuje się, utrzymując dwuchlorość cis-propenylofosfonowy o temperaturze wrzenia 67–69°C przy ciśnieniu 9–10 mm Hg, n_D^{20} 1,4685.

Mieszaninę 0,1 mola dwuchloru cis-propenylofosfonowego i 0,2 mola trójtetyloaminy w 100 ml benzenu, stale mieszając, ochładza się do temperatury 5°C. Do mieszaniny tej dodaje się 0,2 mola alkoholu metylowego z taką szybkością, aby utrzymać temperaturę 5–10°C. Gdy zakończy się dodawanie, całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Wytrącony chlorek wodoru trójtetyloaminy odłącza się, a rozpuszczalnik usuwa pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując cis-propenylofosfonian dwumetylowy.

Isoluje dwa-OR-estry kwasu cis-propenylofosfonowego, w których R oznacza resztkę fenylową lub niższy resztkę alkilową albo alkenylową, otrzymuje się w analogiczny sposób, stosując 0,2 mola alkoholu o wzorze ROH, w którym R oznacza resztkę fenylową lub niższy resztkę alkilową albo alkenylową.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze I, w którym R i lub R₁ oznaczają atomy wodoru, można przeprowadzać w związki o wzorze I, w którym R i lub R₁ mają wyżej podane znaczenie, lecz nie oznaczają atomów wodoru. Odbiorcami również, otrzymane związki o wzorze I, w którym R i lub R₁ nie oznaczają atomów wodoru, można przeprowadzać w związki o wzorze I, w którym R i lub R₁ oznaczają atomy wodoru. Takie estry lub sole o wzorze I można przeprowadzać w wolny kwas lub inne estry albo sole o wzorze I, a wolny kwas można przeprowadzać w sole lub estry. Reakcje te prowadzi się znanymi sposobami, dobierając odpowiedni sposób w zależności od rodzaju podstawników R i R₁. Hydrolizę estrów o wzorze I prowadzi się np. korzystnie działając wodorotlenkami lub tlenkami metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych. W celu przeprowadzenia estru w sól z aminą, korzystnie działa się sodem w obecności trzeciorzędowej aminy.

Wynalazek wyjaśniono dokładniej w następujących przykładach.

Przykład I. 2,2 g (0,016 mola) kwasu cis-propenylofosfonowego rozpuszcza się w 10 ml wody i dodając 1,51 g (0,017 mola) wodorowęglanu sodowego doprowadza wartość pH roztworu do 5,5–6. Do otrzymanego roztworu soli sodowej kwasu cis-propenylofosfonowego dodaje się 0,55 g (0,0017 mola) dwuwodnego wolframanu sodowego i prawie

obojętny roztwór ogrzewa na łaźni wodnej do temperatury 55°C. Następnie odstawia się łaźnię wodną i w ciągu 10 minut dodaje do mieszaniny 2 ml 30% nadtlenku wodoru. Zachodzi reakcja egzotermiczna i podczas dodawania nadtlenku wodoru temperatura wzrasta do 65°C. Następnie wlewa się dodatkowo 10 ml nadtlenku wodoru.

W czasie dodawania nadtlenku wodoru z roztworu wydzielają się tlen i temperatura utrzymuje się w granicach 65–67°C, bez zewnętrznego ogrzewania. Po upływie następnych 20 minut temperatura opada do 53°C. Wówczas mieszaninę grzeje się ponownie na łaźni wodnej w ciągu dalszych 20 minut do temperatury 55°C, a następnie przesącza i przesącz liofilizuje. Otrzymuje się (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian jednosodowy w postaci proszku o barwie białej. Wydajność procesu wynosi 85% wydajności teoretycznej. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego w D₂O wykazuje: 1,5 ppm 3H(CH₃), 2,6–3,3 ppm multiplet 2H (epoksy), 4,7 ppm sygnał 1H (HOD przez wymianę z fosforanem).

W analogiczny sposób, stosując jako produkt wyjściowy cis-propenylofosfonian wapniowy, otrzymuje się (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian wapniowy, którego widmo rentgenowskie wykazuje 4 najsilniejsze linie:

Odległość między płaszczyznami (Å)	Względna intensywność
12,16	100
6,08	4,5
4,05	4,5
3,04	7,5

Stosując jako produkt wyjściowy cis-propenylofosfonian magnezu, w analogiczny sposób otrzymuje się (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian magnezowy. Widmo rentgenowskie produktu wykazuje tylko jedną silną linię d(Å) = 12,60, zaś pozostałe linie są słabe.

Przykład II. W 2-litrowej kolbie trój szyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, termometr, elektrodę pH-metru i wstrząsacz, umieszcza się 150 g (0,653 mola) cis-propenylofosfonianu monobenzyloamonowego i 1,12 litra wody, dodaje prawie 6,0 g (0,012 mola) dwuwodnego wolframanu sodowego, a po 10 minutach w temperaturze 50°C, doprowadza wartość pH do 5,0–5,5 stosując w tym celu 2,5n wodorotlenek sodu. Następnie, w czasie ponad 15 minut, w temperaturze 55–60°C dodaje się 150 ml 30% nadtlenku wodoru, utrzymując wartość pH w granicach 4,8–5,2 za pomocą wodorotlenku sodu. Po 1-godzinym mieszanin w temperaturze 55°C, mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej, dodając w tym czasie 10% wodnego roztworu kwaśnego siarczynu sodowego, aż do uzyskania wyniku negatywnego w oznaczeniu jodo-skrabiowym.

Substancje stale odfiltrowuje się, przesącza odprowadzając do słoika pod obniżonym ciśnieniem, a następnie suszy przemywając 3-krotnie 10 ml benzenu. Następnie dodaje się 630 ml metanolu i 1250

ml acetonu i miesza utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 minut, po czym przesącza i przemywa gorącą mieszaniną acetonu z metanolem. Przesącz odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, stałą pozostałość miesza z 625 ml acetonitrylu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut i zawieszając chłodzi do temperatury 25°C, po czym odsącza produkt o konsystencji kłutej i przemywa go acetonitrylem w temperaturze 25°C. Produkt suszy się pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 60°C, otrzymując 61 ml monobenzylodiamoniowego kwasu (+) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego. Wydajność procesu wynosi 60% wydajności teoretycznej. Produkt przekryształizowany z 90 części objętościowych etanolu topnieje w temperaturze 155—157°C.

Przykład III. W kolbie kulistej o pojemności 250 ml, zaopatrzonej w mieszadło i wkraplacz umieszcza się 134 g (0,11 mola) kwasu cis-propenylofosfonowego, po czym mieszając dodaje się 125 ml n-propanolu. Do otrzymanego roztworu wkrapla się 12,8 ml (31,99 g, 0,11 mola) benzyloaminy i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, a po zakończeniu grzania, gorący roztwór przesącza. Przesącz zawierający cis-1,2-propenylofosfonian benzyloamoniowy umieszcza się w kolbie kulistej o pojemności 500 ml, wyposażonej w mieszadło, termometr i wkraplacz. Roztwór ogrzewa się do temperatury 55°C na łaźni olejowej i dodaje 0,50 g dwuwodnego wolframanu sodu. Wartość pH mieszaniny wynosi 5,3 (0,1 ml roztworu w 1,9 ml wody).

Utrzymując temperaturę w granicach 55—60°C, wkrapla się w czasie ponad 15 minut 35 ml 30% nadtlenku wodoru. Reakcję prowadzi się w ciągu 1 godziny w temperaturze 55—60°C, utrzymując wartość pH mieszaniny w granicach 4,8—5,2 dodając w razie potrzeby wodny roztwór wodorotlenku sodu. Następnie odsącza się trochę ciepla i wkrapla 20% wodny roztwór siarczynu sodowego, w celu rozkładania nadmiaru nadtlenku wodoru, utrzymując temperaturę poniżej 55°C. Mieszaninę zostawia się pod obniżonym ciśnieniem do objętości 62 ml, dodaje taką samą ilość n-propanolu i powoli zwiększa do objętości 62 ml. Dodaje się powoli 62 ml n-propanolu i odparowuje do objętości 62 ml. Tak otrzymaną mieszaninę waciuje się 150 ml suchego metanolu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym odsącza się mieszaninę nierozpuszczalną i przemywa ją 50 ml metanolu.

Połączone przesącze zostawia się pod obniżonym ciśnieniem do 62 ml, dodaje się taką samą ilość n-propanolu i otrzymamy roztwór zostawia do objętości 62 ml. Roztwór miesza się i ochładza na łaźni lodowej. Po upływie 1 godziny ochłodzenia przerywa się mieszanie i kłutek umieszcza w temperaturze 0°C na przeciąg dalszych 16 godzin. Kryształowy produkt odfiltrrowuje się, przemywa dwiema porcjami po 100 ml zimnego n-propanolu i suszy pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 60°C. Otrzymuje się (+) cis-1,2-epoksypropylofosfonian benzyloamoniowy o temperaturze topnienia 140—145°C. Wydajność procesu wynosi 45% wydajności teoretycznej. Produkt przekryształizowany

z n-propanolu topnieje w temperaturze 133—137°C.

W analogiczny sposób, stosując 0,11 mola cis-propenylofosfonianu etylenodwuamoniowego otrzymuje się (+) cis-1,2-epoksypropylofosfonian etylenodwuamoniowy o temperaturze topnienia 120—130°C (monohydrat) po rekrystalizacji z 70% etanolu, zaś bezwodna sól, wytrącona z metanolu za pomocą etanolu topnieje w temperaturze 169—173°C.

W analogiczny sposób, stosując cis-propenylofosfonian monopiperazyniowy, otrzymuje się (+) cis-1,2-epoksypropylofosfonian monopiperazyniowy, który przekryształizowany z 85% izopropanolu topnieje w temperaturze 185°C.

Przykład IV. W kolbie o pojemności 250 ml, wyposażonej w mieszadło i wkraplacz umieszcza się 134 g kwasu cis-propenylofosfonowego i 125 ml n-propanolu i do roztworu wkrapla około 14 g (+) α-fenylketyloaminy, aż do otrzymania wartości pH 5,7—5,8. Otrzymany roztwór ogrzewa się do temperatury 55°C, dodaje roztwór 0,5 g wolframanu sodowego i 0,1 g soli kwasowej kwasu etylenodwuaminaczterocowego w 6 ml wody. Następnie dodaje się powoli, w ciągu ponad 15 minut, 17,5 ml 30% nadtlenku wodoru z taką szybkością, aby utrzymać temperaturę 55—60°C, po czym roztwór miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 55—60°C, a następnie ochłodzi do temperatury -5°C i dalej miesza w tej temperaturze w ciągu 2 godzin.

Otrzymaną substancję stałą odfiltrrowuje się, przemywa 60 ml zimnego n-propanolu. Produkt ten zawiera głównie (-) cis-1,2-epoksypropylofosfonian (+) α-fenylketyloamoniowy o temperaturze topnienia 133—135°C. Produkt oczyszcza się rozpuszczając w mieszaninie 40 ml izopropanolu i 10 ml wody w temperaturze 75°C, a następnie przez powolne ochłodzenie do temperatury około 0°C. Wykryształizowaną substancję stałą odfiltrrowuje się i przemywa zimnym izopropanolem, otrzymując całkowicie czysty (-) cis-1,2-epoksypropylofosfonian (+) α-fenylketyloamoniowy o temperaturze topnienia 125—136°C.

Przykład V. W kulistej kolbie trójkątnej o pojemności 50 ml z zamocowanym termometrem, mieszadłem i wkraplaczem umieszcza się 1,5 g (0,01 mola) cis-propenylofosfonianu monometylowego w 80 ml metanolu i za pomocą 2,5n wodorotlenku sodowego doprowadza wartość pH do 4,5. Następnie dodaje się 0,96 g dwuwodnego wolframanu sodu, mieszaninę ogrzewa do temperatury 55°C i w ciągu ponad 15 minut wkrapla 3 ml 30% nadtlenku wodoru w temperaturze 55—60°C i mieszaninę pozostawia w tej temperaturze na 1 godzinę. Następnie dodaje się nadtlenku wodoru w ilości potrzebnej do otrzymania wyniku dodatniego w oznaczeniu jodokrobieowym i następnie przemywa się reakcję przez dodawanie nasyczonego roztworu siarczynu sodowego, aż do ujemnego wyniku w próbie jodokrobieowej.

Substancje nieorganiczne odsącza się, przesącza odganowuje do połowy objętości i chłodzi. Otrzymamy stały (+) cis-1,2-epoksypropylofosfonian sodometylowy odsącza się, przemywa etanolem

i suszy. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego w D_2O wykazuje dublet przy 1,2–1,5 ppm, multiplet przy 2,6–3,5 ppm i singlet przy 4,7 ppm. Analogiczne wyniki uzyskuje się stosując zamiast wolframianu sodowego wanadan cynku lub selenomolibdenowolframian sodowy.

W analogiczny sposób, jeżeli nadtlutkiem wodoru traktuje się równomolowe ilości cis-propenylofosfonianu etylowego, wówczas otrzymuje się ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonian sodowoetylowy, którego widmo magnetycznego rezonansu jądrowego wykazuje kwintuplet przy 1,1–1,5 ppm, multiplet przy 2,7–3,5 ppm, kwintuplet przy 3,8–4,2 ppm i singlet przy 4,8 ppm.

Przykład VI. Do kolby reakcyjnej zawierającej 1000 ml n-propanolu dodaje się 1,53 mola cis-propenylofosfonianu dwuallilu, a następnie powoli 0,018 mola wanadanu amonu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 50°C, przy czym wartość pH doprowadza się do 5,3 za pomocą wodorotlenku amonu. Następnie dodaje się w ciągu ponad 30 minut 200 ml 30% nadtlutku wodoru, utrzymując temperaturę 50–60°C i wartość pH 5,0–5,3, dodając w razie potrzeby zasady. Mieszaninę miesza się dalej w ciągu 45 minut w temperaturze 60°C, chłodzi do temperatury pokojowej i dodaje siarczynu sodu, aż do ujemnego wyniku w próbie jodokrobiowej. Mieszaninę przesącza się i przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość ekstrahuje się 1800 ml mieszaniny aceton-metanol i wyciąg odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do sucha, otrzymując ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonian dwuallilowy o temperaturze wrzenia 105–115°C/0,5 mm Hg, $n_D^{27} = 1,4623$. Wydajność produktu wynosi 55% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. W 10 ml wody rozpuszcza się 2,2 g (0,018 mola) kwasu cis-propenylofosfonowego, dodaje 0,15 g dwuwodnego wolframianu sodowego i ochładza do temperatury 5–10°C, po czym stopniowo, w ciągu ponad 15 minut, dodaje się 3 ml 30% nadtlutku wodoru, utrzymując temperaturę poniżej 10°C za pomocą chłodzenia zewnętrznego. Następnie mieszaninę odstawia się na przeciąg 2 godzin w temperaturze 10°C, po czym nadmiar nadtlutku wodoru rozkłada się rozcieńczonym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu, aż do uzyskania ujemnego wyniku w próbie jodokrobiowej. Następnie mieszaninę zateża się do objętości około 3 ml, przesącza i przesącz liofilizuje, otrzymując jako pozostałość kwas ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowy. Kwas ten przeprowadza się w sól monosodową dodając wodorowęglanu sodowego do wartości pH = 5,5 i liofilizację roztworu. Sól monosodowa ma cechy identyczne z podanymi w przykładzie I.

Przykład VIII. W kulistej kolbie o pojemności 50 ml, z zamocowanym mieszadłem i wkraplaczem, umieszcza się 1,22 g (0,01 mola) kwasu cis-propenylofosfonowego i 20 ml wody, dodaje 2 ml (0,01 mola) 20% roztworu wodorotlenku sodu, w celu utworzenia soli monosodowej kwasu cis-propenylofosfonowego i następnie dodaje się 3 ml 30% nadtlutku wodoru i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 3 tygodni. Nadmiar nadtlutku wodoru rozkłada się siarczynem sodowym

i całość zateża do małej objętości. Roztwór przepuszcza się następnie przez żywicę jonitową Dowex 50 w cyklu kwasowym, w temperaturze 0°C, a eluaty zbiera w obecności 0,01 mola benzyloaminy (Dowex jest polisulfonową, polistyrenową żywicą jonitową).

Eluat odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem do sucha, substancję stałą przekrystalizowuje 3-krotnie z n-propanolu, otrzymując sól benzyloamoniową kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego o temperaturze topnienia 155–157°C. Dwusodową sól kwasu cis-propenylofosfonowego epoksyduje się analogicznie, stosując 0,02 mola wodorotlenku sodowego. Epoksydowany produkt oddziela się od pozostałej soli olefinowej drogą kilkukrotnej rekrytalizacji z etanolu lub n-propanolu.

W analogiczny sposób, stosując zamiast nadtlutku wodoru 1,6 g nadtlutku sodu i 0,01 g wolframianu sodu i przesączaając mieszaninę przed przepuszczeniem jej przez żywicę jonitową, otrzymuje się sól dwusodową kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego. Widmo rentgenowskie produktu wykazuje 4 najsilniejsze linie:

Odległość pomiędzy płaszczyznami (Å)	Względna intensywność
14,04	100
5,36	27
5,14	21
3,01	41

Przykład IX. W kolbie kulistej o pojemności 100 ml umieszcza się 5 g (0,022 mola) cis-propenylofosfonianu benzyloamoniowego i 30 ml chloroformu i dodaje 3,04 g (0,022 mola) kwasu nadbenzoesowego w 20 ml chloroformu. Roztwór utrzymuje się w ciągu 12 godzin w temperaturze 80°C, po czym chłodzi i odsącza. Otrzymany ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonian monobenzyloamoniowy oczyszcza się przez przekrystalizowanie z 10 części 95% etanolu. Temperatura topnienia substancji czystej wynosi 155–157°C. Podobne wyniki otrzymuje się, gdy zamiast kwasu nadbenzoesowego stosuje się 0,022 mola kwasu nadoctowego czy nadmrowkowego.

W analogiczny sposób, stosując 0,022 mola soli prokainowej kwasu cis-propenylofosfonowego, otrzymuje się sól monoprokainową kwasu ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego, która po przekrystalizowaniu z 80% izopropanolu topnieje w temperaturze 127–130°C.

Przykład X. 2,8 g kwasu nadtlutno-trójfluorooctowego, otrzymanego według metody Emmons'a (J. Am. Chem. Soc. 75, 4623 (1953)), rozpuszcza się w 20 ml chloroformu i dodaje do mieszaniny 5 g (0,022 mola) cis-propenylofosfonianu benzyloamoniowego i 7 g stałego kwaśnego dwusodowego fosforanu w 30 ml chloroformu. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze 0°C na przeciąg 16 godzin, przesącza i osad miesza z około 10 ml metanolu, a następnie ponownie przesącza. Przesącz odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonian ben-

zyloamoniowy. Produkt przekrystalizowany z 10 części 95% etanolu topnieje w temperaturze 155—157°C.

W analogiczny sposób, stosując 0,022 mola cis-propenylofosfonianu dwusodowego, otrzymuje się (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian dwusodowy o właściwościach fizykochemicznych identycznych z podanymi w przykładzie VIII.

Przykład XI. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie X, stosując 0,02 mola cis-propenylofosfonianu dwumetylu lub cis-propenylofosfonianu dwufenyłu, otrzymuje się odpowiednio (±) cis-epoksypropylofosfonian dwumetylu o temperaturze wrzenia 70—72°C/0,5 mm Hg lub (±) cis-epoksypropylofosfonian dwufenyłu o temperaturze topnienia 46—48°C.

Przykład XII. W trójszyjnej kolbie kulistej o pojemności 100 ml z zamocowaną elektrodą pH-metru, mieszadłem i wkraplaczem umieszcza się 11,4 g (0,05 mola) cis-propenylofosfonianu benzyloamoniowego i 4,5 g (0,05 mola) izobutyłowodoronadtlenku w 50 ml metanolu. Następnie wartość pH mieszaniny doprowadza się do 8,0 stężonym wodorotlenkiem sodu i miesza w ciągu 1 1/2 godziny w temperaturze 35—40°C dodając w razie potrzeby wodorotlenku sodu w ilości potrzebnej do utrzymania wartości pH = 8,0. Następnie mieszaninę odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem do małej objętości, zakwasza kwasem siarkowym do wartości pH 4,6 i dodaje n-propanolu. Substancje stałe odsącza się, z przesączu odparowuje metanol pod zmniejszonym ciśnieniem i roztwór propanolu wyrozcicza się do 25 ml i odstawia na okres 16 godzin w temperaturze 0°C.

Otrzymany (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian benzyloamoniowy odsącza się i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Podobne wyniki uzyskuje się stosując sole dwuetylenotrójamine, wapniowe, magnezowe, 1,6-sześciometylenodwuaminowe lub etyloaminowe zamiast soli benzyloamoniowej cis-propenylofosfonianu. Otrzymuje się wówczas odpowiednie sole kwasu (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego. Sól zawierająca 1 cząsteczkę dwuetylenotrójamine, rekrytalizowana z izopropanolu, topnieje w temperaturze 182—183°C. Sól zawierająca 1 cząsteczkę 1,6-sześciometylenodwuaminy, rekrytalizowana z mieszaniny 1:3:3 woda : metanol : izopropanol ma temperaturę topnienia 194°C.

Przykład XIII. W kolbie kulistej o pojemności 500 ml z zamocowanym mieszadłem i wkraplaczem umieszcza się 300 ml metanolu, 61 g (0,5 mola) kwasu cis-propenylofosfonowego i 40 g wodorotlenku sodu. Następnie dodaje się 52 g (0,5 mola) benzonitrylu i mieszaninę chłodzi do temperatury pokojowej i z wkraplacza dodaje powoli 34 g 50% nadtlenku wodoru. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 40 godzin, następnie rozkłada się nadmiar nadtlenku nasycionym roztworem siarczyny sodowej, aż do ujemnego wyniku w oznaczeniu jodo-skrobiowym. Roztwór odparowuje się do sucha i pozostałość ekstrahuje 10 objętościami metanolu.

Roztwór metanolowy przesącza się i odparowuje do sucha. Pozostałość ekstrahuje się 2-krotnie 20

ml wody, celem oddzielenia soli dwusodowej kwasu (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego od benzyloamidu. Wodne wyciągi łączy się i przepuszcza przez kolumnę wypełnioną żywicą Dowex 50 w cyklu kwasowym, w temperaturze 0°C. Eluat zawierający wolny kwas fosfonowy zbiera się wobec 0,5 mola benzyloaminy. Sól monobenzyloamoniową kwasu (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego otrzymuje się przez odparowanie do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt przekrystalizowany z 10 części 95% etanolu topnieje w temperaturze 155—157°C.

Przykład XIV. W kolbie o pojemności 200 ml z mieszadłem umieszcza się 8,3 g (0,05 mola) cis-propenylofosfonianu dwusodowego, rozpuszczonego w 100 ml wody, dodaje powoli 75 ml 5% wodnego roztworu podchlorynu sodowego (0,05 mola) i mieszaninę miesza się przez całą noc w temperaturze pokojowej. Wodny roztwór zatęża się pod obniżonym ciśnieniem do połowy objętości a następnie liofilizuje, otrzymując (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian dwusodowy o właściwościach fizykochemicznych identycznych z podanymi w przykładzie VIII.

Przykład XV. W kulistej kolbie trójszyjnej, z zamocowanym mieszadłem, termometrem, rurką doprowadzającą gaz i odpowietrzeniem, umieszcza się 12,2 g (0,1 mola) kwasu cis-propenylofosfonowego, 100 ml dwumetyloformamidu i 8 g wodorotlenku sodu w granulkach, po czym dodaje się 0,1 g naftianu kobaltu i 0,1 g wodoronadtlenku izobutyłu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 100°C i utrzymując w tej temperaturze przepuszcza w ciągu 21 godzin powietrze. Następnie zatęża się mieszaninę do połowy objętości i rozciefcza równą ilością wody.

Mieszaninę kilkakrotnie ekstrahuje się chloroformem celem oddzielenia dwumetyloformamidu i wodny roztwór (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonianu dwusodowego przepuszcza się w temperaturze 0°C przez kolumnę wypełnioną żywicą Dowex 50 w cyklu kwasowym, do wodnego roztworu benzyloaminy (0,1 mola benzyloaminy). Otrzymaną sól benzyloamoniową kwasu (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego oczyszcza się drogą rekrytalizacji z 10 części 95% etanolu, otrzymując produkt identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie XIII.

Przykład XVI. Mieszaninę 14,9 g (0,1 mola) cis-propenylofosfonianu dwumetylu i 31,8 g (0,1 mola) cykloheksyloindoboranu miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, przerywa reakcję przez dodanie 30 ml wody, oddziela fazę organiczną, a warstwę wodną 3-krotnie ekstrahuje 10 ml chloroformu. Wyciągi chloroformowe łączy się z fazą organiczną i całość odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian dwumetylowy. Produkt oczyszcza się w drodze destylacji. Temperatura wrzenia wynosi 70—72°C, przy ciśnieniu 0,5 mm Hg.

Przykład XVII. Roztwór 30,0 g cis-prope-

nylofosfonianu dwufenylu w 300 ml chloroformu traktuje się w temperaturze pokojowej 28,2 g (0,1 mola) nadtlenku dwubutylu-mono-III-tziedi butylu, otrzymanego fosfochloru dwubutylowego i 1 mola wodorotlenku sodowo-izobutylowego w 150 ml chloroformu. Mieszaninę grzeje się w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian dwufenylu o konsystencji oleju. Produkt przedestylowany pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowany z heksanu topnieje w temperaturze 44–46°C.

Przykład XVIII. Ester dwu-2'-(metylo-2'-butylenowy) kwasu cis-propenylofosfonowego przygotowuje się przez reakcję równomolowych ilości 3-keto-butenianu metylu, wodoru sodu i eteru dwuetylowego i traktuje otrzymany produkt dwuchlorkiem kwasu cis-propenylofosfonowego. Do roztworu 21,8 g (0,1 mola) estru w 300 ml n-propanolu dodaje się 0,6 g dwuwodnego wolframanu sodu i mieszaninę ogrzewa do temperatury 55°C, po czym w ciągu ponad 45 minut dodaje się 90 ml 30% nadtlenku wodoru (0,9), utrzymując temperaturę 55–60°C. Mieszaninę miesza się w tej temperaturze w ciągu 3 godzin, dodając w razie potrzeby nadtlenku wodoru w ilości potrzebnej do utrzymania dodatniego wyniku w próbie jodo-sakrobiowej oraz wodorotlenku sodu w ilości potrzebnej do utrzymania wartości pH w granicach 4,5–5,5. Następnie nadmiar nadtlenku wodoru rozkłada się nasyconym wodnym roztworem siarczynu sodowego i mieszaninę reakcyjną odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości, po czym rozcieńcza się wodą do pierwotnej objętości.

Otrzymany (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian sodu oczyszcza się przez przepuszczenie wodnego roztworu przez żywicę Dowex 50 w cyklu kwasowym, a eluat zbiera w obecności równoważnej ilości benzyloaminy. Otrzymaną sól benzyloamoniową fosfonianu rekrytalizuje się z 95% stanolu, otrzymując czystą substancję o temperaturze topnienia 155–157°C.

Przykład XIX. Do roztworu 5,25 g cis-propenylofosfonianu dwufenylowego w 250 ml chlorku metylenu dodaje się 119 g kwaśnego fosforanu dwusodowego i otrzymaną zawiesinę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Do wrzącego pod chłodnicą zwrotną roztworu dodaje się małymi porcjami w ciągu 15 minut 100 ml (2,5 mola) kwasu trójfluorooctowego. Otrzymaną mieszaninę chłodzi się i przesącza celem oddzielenia nierozpuszczalnych soli nieorganicznych. Sól tę przemycia się niewielką ilością dwuchlorometanu, a ciecz po przemyciu łączy się z filtratem.

Otrzymany przesącz (około 250 ml) przemycia się kolejno 2 porcjami po 50 ml 20% wodnego roztworu kwaśnego siarczynu sodu, 2 porcjami po 50 ml 2,5n wodnego roztworu wodorotlenku sodu, 2 porcjami po 50 ml wody, a w końcu nasyconym roztworem chlorku sodu. Przemycie roztwory suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, aż do otrzymania oleistej cieczy, która pozosta-

wiona w spokoju krystalizuje. Otrzymany produkt (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian dwufenylowy ma temperaturę topnienia 46–48°C.

Cis-propenylofosfonian dwufenylowy stosowany jako produkt wyjściowy wytwarza się w ten sposób, że do 30 g dwuchloru cis-propenylofosfonowego w 150 ml eteru etylowego wstąpiła się roztwór 33,87 g fenolu i 28,8 ml pirydyny w 200 ml eteru etylowego, stale utrzymując mieszaninę w temperaturze 5–10°C. Po zakończeniu wkraplania miesza się w ciągu 3 godzin, a następnie chłodzi do temperatury 5°C. Oziębiony roztwór filtruje się celem oddzielenia wytrąconego chlorowodoru pirydyny, który przemycia się małą ilością eteru etylowego. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości, przesącza celem oddzielenia ciał stałych, przesącza zaległą i podaje frakcjonowanej destylacji pod obniżonym ciśnieniem. Frakcję destylującą w temperaturze 138–141°C przy ciśnieniu 0,020 do 0,15 mm Hg w ilości 21,8 g rekrytalizuje się z heksanu, otrzymując cis-propenylofosfonian dwufenylowy o temperaturze topnienia 44–46°C.

Przykład XX. Do roztworu 16,6 g cis-propenylofosfonianu dwusodowego w 50 ml wody dodaje się roztwór 23 g 85% kwasu m-chloronadbenzoesowego w 75 ml metanolu i miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 25–40°C, utrzymując wartość pH 5–6,5 za pomocą 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Następnie mieszaninę odparowuje się w temperaturze 50–55°C pod obniżonym ciśnieniem do około połowy objętości, odparowując metanol, po czym dodaje się 75 ml wody i mieszaninę ponownie zaległą do połowy objętości, przesącza i do przesączu dodaje 26 g octanu wapnia w 75 ml wody. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na okres 30 minut, odsącza produkty stałe i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Do przesączu dodaje się 8 g octanu wapnia w 25 ml wody, otrzymany roztwór chłodzi w ciągu nocy, odsącza i osad suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Obie partie produktu łączy się, otrzymując 22,8 g soli wapniowej kwasu (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonowego. Wydajność produktu wynosi 23,7% wydajności teoretycznej, a produkt jest identyczny z otrzymanym w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład XXI. 40 ml kwasu nadbarsztynowego dodaje się w temperaturze 25°C do roztworu 8,4 g cis-propenylofosfonianu dwusodowego w 20 ml wody. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 3–1/2 godzin w temperaturze otoczenia, utrzymując wartość pH 4,8–5,1 przez dodawanie zasady. Następnie roztwór chłodzi się do temperatury pokojowej i doprowadza do wartości pH 9, dodając 50% wodny roztwór wodorotlenku sodowego. Następnie dodaje się 25,9 g octanu wapnia w 70 ml wody, otrzymaną gęstą mieszaninę przesącza. Osad przemycia się wodą i suszy pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 50°C, otrzymując produkt zawierający (±) cis-1,2-epoksypropylofosfonian wapniowy, przy czym wydajność procesu wynosi 12% wydajności teoretycznej.

Przykład XXII. Do mieszaniny 8,3 g cis-propenylofosfonianu dwusodowego w 35 ml lodowatej

go kwasu octowego dodaje się 10 ml 40% kwasu nadoctowego zawierającego 800 mg trójwodnego octanu sodowego. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, a następnie dodaje 200 mg 5% palladu na węglu celem rozłożenia pozostałego kwasu nadctenowego i przesącza. Do przesącza dodaje się 25,9 g octanu wapnia w 70 ml wody i miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie filtruje. Przesącz liofilizuje się, otrzymując produkt zawierający ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonian wapniowy z wydajnością wynoszącą 24% wydajności teoretycznej.

Przykład XXIII. Do roztworu 15,0 g cis-propenylofosfonianu dwumetylowego w 80 ml benzenu dodaje się 1 g acetylooctanu wandyli. Do otrzymanego roztworu dodaje się 8,9 g świeżo destylowanego wodoronadtlenku III-rzęd. izobutyli i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 60°C w atmosferze azotu w ciągu 8 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem, celem usunięcia benzenu i nadmiaru czynnika utleniającego. Pozostałość zawiera głównie ($\pm$) cis-1,2-epoksypropylofosfonian dwumetyli. Produkt przedestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując czysty ester o temperaturze wrzenia 70–72°C/0,5 mm Hg.

Przykład XXIV. Do roztworu 6,1 g kwasu cis-1-propenylofosfonowego w 60 ml octanu etyli dodaje się porcjami 6,06 g d-fenyletyloaminy, przy czym powstająca sól mono-d-fenyletyloamoniowa kwasu cis-1-propenylofosfonowego częściowo wytrąca się z roztworu. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej i w ciągu ponad 10 minut dodaje roztwór 9,4 g kwasu m-chloronadbenzoesowego w 30 ml octanu etyli. Mieszaninę odstawia się na okres 3 godzin, po czym do otrzymanego klarownego roztworu dodaje się mieszaninę 3 ml wody i 3 ml propanolu, roztwór oziębia do temperatury –5°C–0°C, powodując wytrącanie jednowodnego krystalicznego cis-1,2-epoksypropylofosfonianu D-fenyletyloamoniowego, który odsącza się i przemycza zimnym n-propanolem.

Surowy produkt rekrystalizuje się z 90% n-propanolu, otrzymując czystą substancję o temperaturze topnienia 135–137°C. Wydajność procesu wynosi 65% wydajności teoretycznej. Powyższy proces może być prowadzony przy zastosowaniu takich rozpuszczalników jak chloroform, dwuchlorometan, kwas octowy, eter lub aceton zamiast octanu etyli i nadkwasów organicznych takich jak kwas nadctowy, trójfluorodictowy, nadbenzoesowy, nadfuranokarboksylowy, mononadburzynyowy i mononadtalowy zamiast kwasu chlornadbenzoesowego.

Przykład XXV. W kolbie trójszyjnej o pojemności 250 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną chłodzoną suchym lodem i rurkę wlotową gazu, umieszcza się 100 ml acetonu, 12,2 g kwasu cis-1-propenylofosfonowego, 12,1 g d-fenyletyloaminy i 40 g benzaldehydu. Następnie przez rurkę wlotową gazu wprowadza się osuszony tlen, jednocześnie naświetlając mieszaninę lampą rtęciową o mocy 100 W. Temperaturę reagującej miesza-

niny utrzymuje się w granicach 25–35°C za pomocą chłodzenia zewnętrznego. Po 6 godzinach dodaje się 4 ml wody i mieszaninę ochładza do temperatury –20°C. Kryształy odfiltruje się i rekrystalizuje z 80% izopropanolu, otrzymując cis-1,2-epoksypropylofosfonian D-fenyletyloamoniowy o temperaturze topnienia 135–137°C.

Wydajność procesu wynosi 65% wydajności teoretycznej.

Powyższe reakcje można prowadzić w takich rozpuszczalnikach jak czterochlorek węgla, metyloetyloketon, eter, tetrachloroetan zamiast w acetonie.

Przykład XXVI. Do roztworu 6,1 g kwasu cis-1-propenylofosfonowego w 70 ml wody dodaje się 50 mg soli dwusodowej kwasu etylenodwuaminocteroocowego, 250 mg dwuwodnego wolframianu sodowego i miesza aż do rozpuszczenia. Do klarownego roztworu dodaje się porcjami w ciągu ponad 5 minut 8,9 g czterowodnego nadboranu sodowego. Roztwór ogrzewa się do temperatury 50°C i mieszając w temperaturze 50–55°C w ciągu 1 godziny. Niewielki nadmiar nadboranu sodowego rozkłada się przez dodanie 10% roztworu kwaśnego siarczynu sodowego. Mieszaninę reakcyjną wolną od nadboranu liofilizuje się, otrzymując di-cis-1,2-epoksypropylofosfonian sodowy.

Przykład XXVII. Roztwór 49,1 g soli monobenzyloamoniowej racemicznego kwasu cis-1,2-epoksypropylofosfonowego w 490 ml wody ochładza się do temperatury 0–5°C i przepuszcza przez kolumnę zawierającą 330 ml żywicy kationitowej Dowex 50, będącej żywicą polistyrenową z grupami sulfonowymi, w cyklu kwasowym, uprzednio ochłodzonej do 0–2°C. Sól kwasu fosfonowego przepuszcza się przez żywicę z szybkością 20–40 ml na minutę. Następnie kolumnę przemywa się 660 ml wody w temperaturze 0–5°C z taką samą szybkością. Połączone wycieki zbiera się mieszając do roztworu (+) - α -fenyletyloaminy w 100 ml wody i wartość pH otrzymanego roztworu doprowadza się do 4,8 wkraplając w razie potrzeby wodny roztwór (+) - α -fenyletyloaminy.

Otrzymany roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 95–100 ml, dodaje dostateczną ilość izopropanolu (około 320 ml) ogrzanego do temperatury 70°C tak, że otrzymany roztwór zawiera około 20% wody. Otrzymany roztwór ogrzewa się mieszając do temperatury 75–79°C, a następnie szybko ochładza do temperatury 60°C i zaszczenia niewielką ilością (–) cis-1,2-epoksypropylofosfonianu mono-(+) -fenyletyloamoniowego. Roztwór ochładza się następnie do temperatury 0–3°C i miesza powoli w ciągu 16–24 godzin. W tym czasie wykrysztalizowują kryształy diastereomeru, który odsącza się. Osad przemycza się 40 ml zimnego roztworu izopropanol-woda (8:1), a następnie 40 ml zimnego izopropanolu.

Krystaliczny produkt suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem do stałej wagi, w temperaturze 40°C. Otrzymany (–) cis-1,2-epoksypropylofosfonian mono-(+) -fenyletyloamoniowy topnieje w temperaturze 129–132°C, gdy próbkę wstawia się do temperatury 125°C i ogrzewa z szybkością 2°C na

Zastrzeżenia patentowe

5

10

15

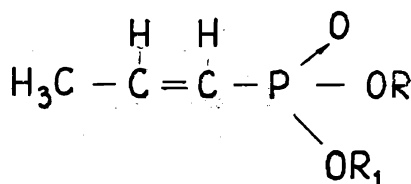
20

25

$$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\text{P}}-\text{OR}$$

$$\text{OR}_1$$

Wzór 1



Wzrost 2