



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.³ C07F 9/40

Zgłoszono: 22.03.80 (P. 222957)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 13.02.81

Opis patentowy opublikowano: 01.07.1982

Twórcy wynalazku: Janusz Kowalik, Lidia Kupczyk-Subotkowska,
Przemysław Mastalerz

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

Sposób otrzymywania nowych soli 1-aminoalkanofosfonianów dwualkilowych z kwasami karboksylowymi

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych soli 1-aminoalkanofosfonianów dwualkilowych z kwasami karboksylowymi, o ogólnym wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają takie same lub różne grupy alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe lub heterocykliczne, względnie takie ich funkcyjne pochodne, które nie ulegają redukcji cynkiem w bezwodnym kwasie mrówkowym w warunkach sposobu według wynalazku, zaś R² oznacza arył, alkil lub grupę —COOH.

Nowe sole 1-aminoalkanofosfonianów dwualkilowych z kwasami karboksylowymi mają zastosowanie w syntezie organicznej, a zwłaszcza w syntezie peptydów.

Dotychczas nie jest znany sposób otrzymywania nowych soli 1-aminoalkanofosfonianów dwualkilowych z kwasami karboksylowymi, o ogólnym wzorze 1, w którym R, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie.

Istota wynalazku polega na tym, że 1 mol oksymu 1-ketoalkanofosfonianu dwualkilowego o ogólnym wzorze 2, w którym R i R¹ oznaczają takie same lub różne grupy alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe lub heterocykliczne, względnie takie ich funkcyjne pochodne, które nie ulegają redukcji cynkiem w bezwodnym kwasie mrówkowym w warunkach sposobu według wynalazku, poddaje się reakcji z 4 gramoatomami cynku w bezwodnym kwasie mrówkowym, w temperaturze 20–80°C aż do całkowitego przereagowania substratów, po czym grupę formylową z powstałego N-formylo-1-aminoalkanofosfonianu dwualkilowego usuwa się w znany sposób, a następnie otrzymany surowy 1-aminoalkanofosfonian dwualkilowy przeprowadza się w jego sól z kwasem karboksylowym, o wzorze ogólnym 1, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, a R² oznacza arył, alkil lub grupę —COOH. Struktura otrzymanych nowych soli 1-aminoalkanofosfonianów dwualkilowych z kwasami karboksylowymi została potwierdzona metodami spektroskopowymi (IR, NMR).

Zasadniczą korzyścią techniczno-użytkową wynikającą ze stosowania sposobu według wynalazku jest otrzymywanie nowych soli 1-aminoalkanofosfonianów dwualkilowych, w którym R, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, z wydajnością 60–80%.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładach wykonania.

Przykład I. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy otrzymywania soli 1-aminoetanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o wzorze 3. W kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w termometr, mieszałdo mechaniczne i chłodnicę powietrzną umieszcza się 19,5 g (0,1 mola) oksymu acetylofosfonianu dwuetylowego, 26,2 g (0,4 gramoatomy) cynku i 100 ml bezwodnego kwasu mrówkowego. Reakcja w

początkowym etapie jest silnie egzotermiczna i jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta powyżej 65°C stosuje się kąpiel chłodzącą. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się kilka godzin do temperatury 60°C aż do przereagowania substratów, po czym odsącza się mrówczan cynku, a przesącz zatęża się na wyparce obrotowej. Do pozostałości dodaje się 100 ml chlorku metylenu i zobojętnia resztki kwasu mrówkowego za pomocą węgla sodu a następnie oddziela się warstwę organiczną i suszy bezwodnym siarczanem magnezu. Po odparowaniu chlorku metylenu pozostałość rozpuszcza się w 200 ml metanolu i wysyca gazowym chlorowodorem, chłodząc mieszaninę wody z lodem. Nasycony roztwór pozostawia się na 24 godziny w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje się metanol, a pozostałość zawiesza się w 200 ml suchego eteru i przepuszcza gazowy amoniak chłodząc wodą z lodem. Następnie odsącza się osad chlorku amonu a roztwór eterowy odparowuje się na wyparce obrotowej. Otrzymuje się z 80% wydajnością 14,48 g (0,08 mola) surowego 1-aminoetanofosfonianu dwuetylowego, po czym całość rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego eteru i dodaje 9,48 g (0,08 mola) kwasu szczawiowego. Wykryształizowany osad odsącza się i otrzymuje z 82,5% wydajnością 18 g soli 1-aminoetanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o temperaturze topnienia 114–117°C.

Przykład II. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy otrzymywania soli 1-aminopropanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o wzorze 4. W kolbie trójszyjnej umieszcza się 20,9 g (0,01 mola) oksynu 1-ketopropanofosfonianu dwuetylowego, 26,2 g (0,4 gramoatomu) cynku i 100 ml bezwodnego kwasu mrówkowego. Postępując następnie jak w przykładzie I otrzymuje się najpierw z 79% wydajnością 15,4 g (0,079 mola) surowego 1-aminopropanofosfonianu dwuetylowego, a następnie z 80% wydajnością 18 g soli 1-aminopropanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o temperaturze topnienia 109–110°C.

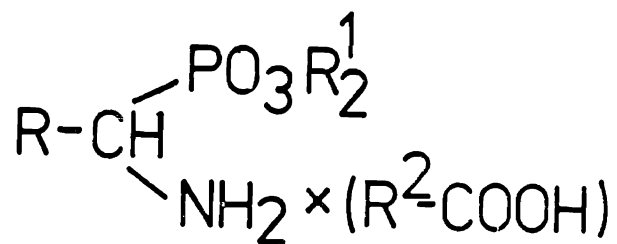
Przykład III. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy otrzymywania soli 1-amino-2-metylopropanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o wzorze 5. W kolbie trójszyjnej umieszcza się 22,3 g (0,1 mola) oksynu 1-keto-2-metylopropanofosfonianu dwuetylowego, 26,2 g (0,4 gramoatomu) cynku i 100 ml bezwodnego kwasu mrówkowego. Postępując następnie jak w przykładzie I otrzymuje się najpierw z 87% wydajnością 18,1 g (0,087 mola) surowego 1-amino-2-metylopropanofosfonianu dwuetylowego w postaci oleju, a następnie z 75% wydajnością 19,5 g soli 1-amino-2-metylopropanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o temperaturze topnienia 121–123°C.

Przykład IV. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy otrzymywania soli 1-amino-3-metylobutanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o wzorze 6. W kolbie trójszyjnej umieszcza się 23,7 g (0,1 mola) oksynu 1-keto-3-metylobutanofosfonianu dwuetylowego, 26,2 g (0,4 gramoatomu) cynku i 100 ml bezwodnego kwasu mrówkowego. Postępując następnie jak w przykładzie I otrzymuje się najpierw z 85% wydajnością 18,96 g (0,085 mola) surowego 1-amino-3-metylobutanofosfonianu dwuetylowego w postaci oleju, a następnie z 70% wydajnością 18,6 g soli 1-amino-3-metylobutanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o temperaturze topnienia 142–144°C.

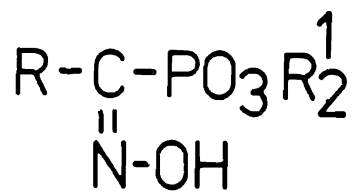
Przykład V. Sposób opisany w tym przykładzie dotyczy otrzymywania soli 1-amino-2-fenyletanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o wzorze 7. W kolbie trójszyjnej umieszcza się 27,1 g (0,1 mola) oksynu 2-fenylacetylofosfonianu dwuetylowego, 26,2 g (0,4 gramoatomu) cynku i 100 ml bezwodnego kwasu mrówkowego. Postępując następnie jak w przykładzie I otrzymuje się najpierw z wydajnością 100% 25,7 g (0,1 mola) surowego 1-amino-2-fenyletanofosfonianu dwuetylowego w postaci oleju, a następnie z 79% wydajnością 27,4 g soli 1-amino-2-fenyletanofosfonianu dwuetylowego z kwasem szczawiowym, o temperaturze topnienia 119–124°C.

Zastrzeżenie patentowe

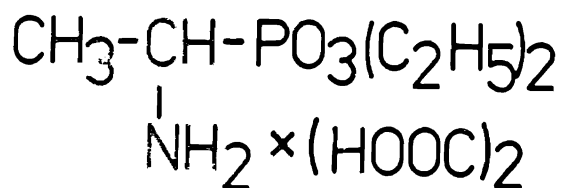
Sposób otrzymywania nowych soli 1-aminoalkanofosfonianów dwualkilowych z kwasami karboksylowymi, o ogólnym wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają takie same lub różne grupy alkilowe, cykloalkilowe, arylowe lub heterocykliczne, względnie takie ich funkcyjne pochodne, które nie ulegają redukcji cynkiem w bezwodnym kwasie mrówkowym w warunkach sposobu według wynalazku, zaś R² oznacza aryl, alkil lub grupę —COOH, **znamienny** tym, że 1 mol oksynu 1-ketoalkanofosfonianu dwualkilowego o ogólnym wzorze 2, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z 4 gramoatomami cynku w bezwodnym kwasie mrówkowym, w temperaturze 20–80°C aż do całkowitego przereagowania substratów, po czym grupę formylową z powstałego N-formylo-1-aminoalkanofosfonianu dwualkilowego usuwa się w znany sposób, a następnie otrzymany surowy 1-aminoalkanofosfonian dwualkilowy przeprowadza się w jego sól z kwasem karboksylowym, korzystnie z kwasem szczawiowym.



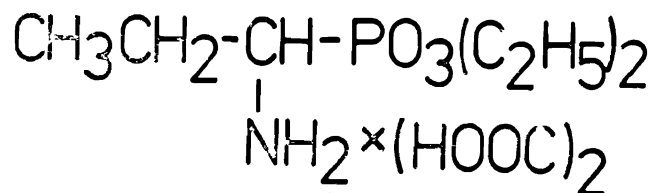
wzór 1



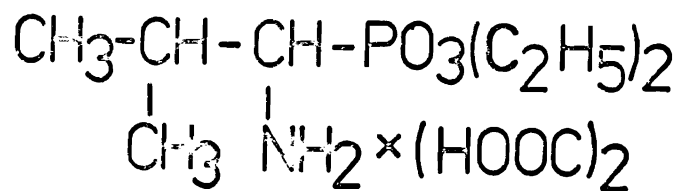
wzór 2



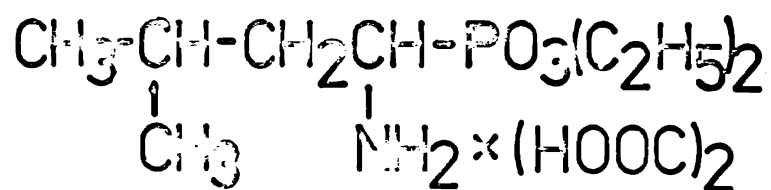
wzór 3



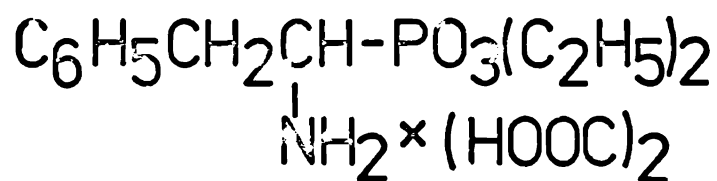
wzór 4



wzór 5



wzór 6



wzór 7