

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **215676**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **390177**

(51) Int.Cl.
C07F 9/54 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **13.01.2010**

(54) **Sposób wytwarzania soli α -(N-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
18.07.2011 BUP 15/11

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.01.2014 WUP 01/14

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
ROMAN MAZURKIEWICZ, Gliwice, PL
JAKUB ADAMEK, Bukowno, PL
TADEUSZ GOREWODA, Ruda Śląska, PL
AGNIESZKA PAŹDZIERNIOK-HOLEWA,
Piekary Śląskie, PL
WOJCIECH SIMKA, Katowice, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Urszula Ziółkowska

PL 215676 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania soli α -(*N*-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych o wzorze **1**. Jak wykazały badania autorów wynalazku, sole te są wygodnymi w stosowaniu, wysoce reaktywnymi czynnikami α -amidoalkilującymi, zdolnymi do reakcji z szeroką gamą czynników nukleofilowych, w tym nukleofilami tlenowymi, azotowymi, siarkowymi, węglowymi i fosforowymi.^{1,2} Szczególnymi ich zaletami, w porównaniu z wieloma innymi dotąd stosowanymi czynnikami amidoalkilującymi, jest ich krystaliczna postać umożliwiająca łatwe oczyszczenie, a także stabilność oraz wysoka reaktywność względem czynników nukleofilowych, przejawiana w obecności zasad organicznych. Reakcja α -amidoalkilowania i blisko z nią spokrewniona reakcja α -aminoalkilowania są jednymi z ważniejszych transformacji syntezy organicznej, szczególnie często stosowanymi w syntezie związków aktywnych biologicznie, np. farmaceutyków. Najlepiej poznaną reakcją α -aminoalkilowania jest reakcja Mannicha, której zakres stosowalności, poza kilkoma wyjątkami jest, jednak zwykle ograniczony do reakcji α -aminometylowania. Innym ograniczeniem reakcji Mannicha, jest to iż pierwotne produkty tej reakcji, tzw. zasady Mannicha, ulegają łatwo różnego rodzaju reakcjom wtórnym, czego trudno uniknąć. W tej sytuacji reakcje α -amidoalkilowania są cenną alternatywą i rozszerzeniem zakresu stosowalności reakcji Mannicha.³⁻⁶

W literaturze chemicznej można znaleźć zaledwie jedno doniesienie na temat syntezy soli α -(*N*-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych podstawionych w pozycji α (wzór **1**, $R^2 \neq H$). Drach i współpracownicy zaobserwowali mianowicie, iż w wyniku ogrzewania *N*-(2,2,2-trichloro-1-hydroksyetylo)amidów z trifenylfosfiną tworzą się niestabilne sole 1-(acyloamino)-2,2-dichloroetylotrifenylofosfoniowe (wzór **1**, $R^2 = CHCl_2$, $R_3 = H$), które, odszczepiając chlorowódor, przekształcają się w sole 1-(acyloamino)-2-chlorowinylotrifenylfosfoniowe (wzór **1**, $R^2 = CHCl$).⁷

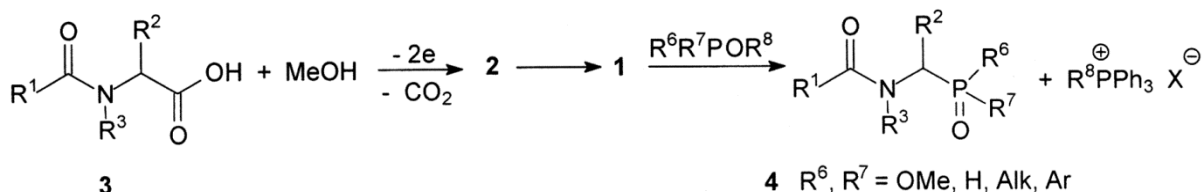
Syntezy lepiej znanych soli *N*-acyloaminometylotrifenylofosfoniowych (wzór **1**, $R^2 = H$) polegają zwykle na alkilowaniu trifenylfosfiny *N*-(chlorometylo)- bądź *N*-(bromometylo)amidami, rzadziej syntetycznymi równoważnikami tych związków, takimi jak chlorometyloizocyjaniany bądź izocyjanek trimeetylosililometylowy, z następczą hydrolizą bądź alkoholizą pierwotnych produktów reakcji.⁸⁻¹⁷ Opisano także metodę syntezy tych soli polegającą na alkilowaniu karbaminianu metylu chlorkiem hydroksymetylotrifenylofosfoniowym.¹⁸ Petersen i Reuther opisali również syntezy zbliżonych pod względem strukturalnym soli ureidometylotrifenylofosfoniowych (wzór **1**, $R^1 = R^4R^5N$, $R^2, R^3 = H$) przez reakcję pochodnych *N*-(hydroksymetylo)- bądź *N*-(alkoksymetylo)mocznika z trifenylfosfiną i metanolem w roztworze gazowego chlorowodoru, lub mieszaniną metanolu ze stężonym wodnym roztworem bromowodoru bądź jodowodoru.¹³

Zasadniczym ograniczeniem wymienionych, znanych z literatury metod syntezy soli α -(*N*-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych jest to, iż, poza jednym wyjątkiem, dotyczą one syntezy jedynie najprostszych strukturalnie soli niepodstawionych w pozycji α (wzór **1**, $R^2 = H$). Metoda Petersena i Reuthera, najbardziej zbliżona do metody opisanej w niniejszym zgłoszeniu, dotyczy również syntezy wąskiej grupy tych soli, niepodstawionych w pozycji α , ze specyficzną grupą karbamoilową jako grupą acylującą ($R^1C=O = R^4R^5NC=O$). Wadami metody Petersena i Reuthera, poza wąskim zakresem jej stosowalności, jest ponadto stosowanie dużych objętości uciążliwego, agresywnego medium reakcyjnego (metanol/gazowy chlorowódor, metanol/48% bromowódor, metanol/57% jodowódor), które, nawet w niskich temperaturach, jest niestabilne chemicznie i niebezpieczne dla zdrowia; w reakcji metanolu z halogenowodorami tworzą się bowiem odpowiednie halogenki metylu o właściwościach kancerogennych. Innymi wadami tej metody jest skomplikowana procedura przerobu mieszaniny reakcyjnej, oraz stosunkowo niska wydajność reakcji w granicach 55-85%, tylko w nielicznych przypadkach przekraczająca 70%.

Sposób według wynalazku polega na tym, że *N*-(α -metoksyalkilo)amidy o wzorze **2** ogrzewa się z solami trifenylfosfiny bez rozpuszczalnika w temperaturze co najmniej 25°C, korzystnie w zakresie od 45°C do 70°C, korzystnie w stanie homogenicznym, korzystnie pod obniżonym ciśnieniem, korzystnie w zakresie 130-2700 Pa.

Metoda według wynalazku może być stosowana zarówno do syntezy soli α -niepodstawionych (wzór **1**, $R^2 \neq H$) jak i α -monopodstawionych (wzór **1**, $R^2 = H$), a także soli pochodnych cyklicznych amin, na przykład o wzorze **1g**, z dowolnym rodzajem grup acylowych ($R^1C=O$). *N*-(α -alkoksyalkilo)amidy o wzorze **2**, będące surowcem w metodzie według wynalazku, są łatwe do otrzymania, między innymi, z odpowiednich, dostępnych handlowo *N*-acylo- α -aminokwasów o wzorze **3** przez elektrochemiczne dekarboksylatywne α -metoksyłowanie metodą Hofer-Moesta, jak to przed-

stawiono na schemacie poniżej.¹⁹⁻²¹ W połączeniu z wcześniej przez nas opisaną reakcją amidoalkilowania tymi solami nukleofili fosforowych¹ stwarza to szczególnie interesującą możliwość przeprowadzenia nieznaną wcześniej, prostej i efektywnej transformacji α -aminokwasów w ich różnego rodzaju fosforowe analogi o wzorze **4**, jak to przedstawiono na następującym schemacie:



Fosforowe analogi α -aminokwasów o wzorze **4**, jako mimetyki α -aminokwasów naturalnych o wzorze **3** wykazują, w postaci wolnej, lub po wbudowaniu w strukturę peptydu, niezwykle interesujące właściwości biologiczne; są, między innymi, selektywnymi inhibitorami wielu klas enzymów, co może być wykorzystane w leczeniu różnego rodzaju zakażeń bakteryjnych, malarii, HIV, osteoporozy, różnego rodzaju nowotworów, w tym szczególnie nowotworów kości; wykazują one również działanie neurologiczne, w tym przeciwbólowe; są również stosowane w ochronie roślin, szczególnie jako pestycydy lub herbicydy.^{22,23}

Inną bardzo istotną zaletą metody według wynalazku jest również to, iż nie wymaga ona jakiegokolwiek przerobu mieszaniny reakcyjnej. W metodzie tej uzyskuje się bowiem bezpośrednio po reakcji oczekiwane sole fosfoniowe o wzorze **1**, o czystości wystarczającej do dalszego stosowania bez dodatkowego oczyszczania, przy czym wydajność reakcji w większości przypadków przekracza 90%. Jednakże w razie szczególnej potrzeby, większość uzyskanych surowych soli fosfoniowych można dodatkowo łatwo oczyścić przez krystalizację.

Wynalazek objaśniono przykładami 1-11; produkty przeprowadzonych przykładowych syntez przedstawiono wzorami **1a-i**:

Przykład 1

Do kolby gruszkowej wprowadzono 199,1 mg *N*-(1-metoksyetylo)piwaloamidu, 437,8 mg tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego oraz 2,0 cm³ chloroformu. Po rozpuszczeniu reagentów, chloroform odparowano na wyparce rotacyjnej, a pozostałość po wysuszeniu ogrzewano na łaźni olejowej w temperaturze 70°C pod ciśnieniem 130 Pa przez 1,5 h. Uzyskano 563,1 g oczekiwanego produktu **1a** z wydajnością 94,3%. Po krystalizacji z mieszaniny CH₂Cl₂/Et₂O uzyskano białe krystaliczne ciała stałe o t.t. 163,5-164,5°C.

Przykład 2

Postępując jak w przykładzie 1 z 87,3 mg *N*-(1-fenilo-1-metoksymetylo)acetamidu oraz 170,3 mg tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego, po 0,75 h ogrzewania na łaźni olejowej w temperaturze 45°C pod ciśnieniem 130 Pa uzyskano 205,1 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 84,6%. Po krystalizacji z acetonitrylu uzyskano białe krystaliczne ciała stałe o t.t. 221-222°C.

Przykład 3

Postępując jak w przykładzie 1 z 58,7 mg *N*-(2-fenilo-1-metoksyetylo)acetamidu oraz 106,4 mg tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego, po 0,75 h ogrzewania na łaźni olejowej w temperaturze 45°C pod ciśnieniem 130 Pa uzyskano 150,9 mg oczekiwanego produktu **1c** z wydajnością 97,2%.

Przykład 4

Postępując jak w przykładzie 1 z 1,031 g *N*-(2-fenilo-1-metoksyetylo)karbaminianu benzylu oraz 1,265 g tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego, po 1 h ogrzewania na łaźni olejowej w temperaturze 45°C pod ciśnieniem 130 Pa uzyskano 1,831 g oczekiwanego produktu **1d** z wydajnością 83,9%. Po krystalizacji z mieszaniny CH₂Cl₂/Et₂O uzyskano białe krystaliczne ciało stałe o t.t. 152-154°C.

Przykład 5

Postępując jak w przykładzie 1 z 378,8 mg *N*-(2-*t*-butoksykarbonylo-1-metoksyetylo)karbaminianu benzylu oraz 428,3 mg tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego, po 1 h ogrzewania na łaźni olejowej w temperaturze 45°C pod ciśnieniem 130 Pa uzyskano 710,7 mg oczekiwanego produktu **1e** z wydajnością 92,5%.

Przykład 6

Postępując jak w przykładzie 1 z 63,6 mg *N*-(1-metoksy-2-metylopropylo)karbaminianu *t*-butylu oraz 109,9 mg tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego, po 1,5 h ogrzewania na łaźni olejowej w tem-

peraturze 48°C pod ciśnieniem 130 Pa uzyskano 146,3 mg oczekiwanego produktu **1f** z wydajnością 89,7%. Po krystalizacji z octanu etylu uzyskano białe krystaliczne ciało stałe o t.t. 116°C.

P r z y k ł a d 7

Postępując jak w przykładzie 1 z 202,1 mg *N*-(benzyloksykarbonylo)-2-metoksypirolidyny oraz 300,7 mg tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego, po 1,5 h ogrzewania na łaźni olejowej w temperaturze 70°C pod ciśnieniem 130 Pa uzyskano 470,1 mg oczekiwanego produktu **1g** z wydajnością 98,9%. Po krystalizacji z mieszaniny CH₂Cl₂/Et₂O uzyskano białe ciało stałe o t.t. 88-90°C.

P r z y k ł a d 8

Postępując jak w przykładzie 1 z 104,2 mg *N*-(2-*t*-butoksy-1-metoksyetylo)karbaminianu benzylu oraz 129,2 mg tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego, po 1,5 h ogrzewania na łaźni olejowej w temperaturze 70°C pod ciśnieniem 130 Pa uzyskano 201,9 mg oczekiwanego produktu **1h** z wydajnością 90,9%. Po krystalizacji z mieszaniny CH₂Cl₂/Et₂O uzyskano białe ciało stałe o t.t. 146,5-147°C.

P r z y k ł a d 9

Postępując jak w przykładzie 1 z 50,1 mg *N*-(2-*t*-butoksy-1-metoksyetylo)karbaminianu benzylu oraz 62,0 mg tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego, po 1,5 h ogrzewania na łaźni olejowej w temperaturze 25°C pod ciśnieniem 130 Pa uzyskano 111,9 mg oczekiwanego produktu **1h** z wydajnością 97,1%.

P r z y k ł a d 10

Do kolby gruszkowej wyposażonej w chłodniczkę powietrzną zamkniętą gumową uszczelką z metalową igłą jako odpowietrzeniem wprowadzono 59,9 mg *N*-(2-*t*-butoksy-1-metoksyetylo)karbaminianu benzylu oraz 74,7 mg tetrafluoroboranu trifenylofosfoniowego. Mieszaninę ogrzewano na łaźni olejowej w temperaturze 50°C przez 1,5 h. Uzyskano 123,0 mg oczekiwanego produktu **1h** z wydajnością 96,4%.

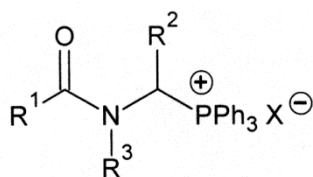
P r z y k ł a d 11

Postępując jak w przykładzie 10 z 28,0 mg *N*-(metoksymetylo)piwaloamidu oraz 66,1 mg bromku trifenylofosfoniowego, po 1,5 h ogrzewania na łaźni olejowej w temperaturze 45°C uzyskano 68,4 mg oczekiwanego produktu **1i** z wydajnością 77,7%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania soli α -(*N*-acyloamino)alkilotrifenylofosfoniowych o wzorze **1**, w którym R¹ = alkil (C₁-C₄), alkoksyl (C₁-C₇); R² = H, alkil (C₁-C₇), aryl; R³ = H, alkil; X = Br, BF₄, **znamienny tym**, że *N*-(α -metoksyalkilo)amidy o wzorze **2**, w którym R¹ = alkil (C₁-C₄), alkoksyl (C₁-C₇); R² = H, alkil (C₁-C₇), aryl; R³ = H, alkil, ogrzewa się z solami trifenylofosfiny bez rozpuszczalnika, w temperaturze co najmniej 25°C, korzystnie w zakresie od 45°C do 70°C, korzystnie w stanie homogenicznym, korzystnie pod obniżonym ciśnieniem, korzystnie w zakresie 130-2700 Pa.

Rysunki



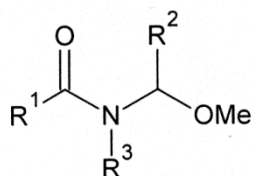
R¹ = alkil (C₁-C₄), alkoksyl (C₁-C₇)

R² = H, alkil (C₁-C₇), aryl

R³ = H, alkil

X = Br, BF₄

Wzór 1

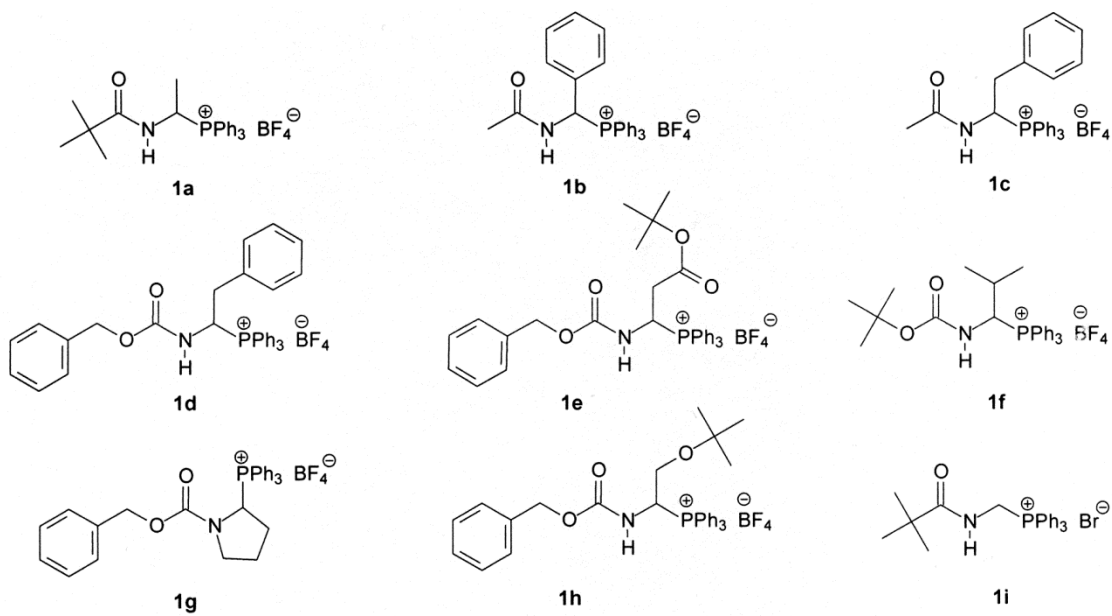


R¹ = alkil (C₁-C₄), alkoksyl (C₁-C₇)

R² = H, alkil (C₁-C₇), aryl

R³ = H, alkil

Wzór 2



Wzory 1a-i