

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **221593**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **396661**

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

(22) Data zgłoszenia: **17.10.2011**

(54) **Sposób wytwarzania soli 1-(N-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
29.04.2013 BUP 09/13

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.05.2016 WUP 05/16

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

(72) Twórca(y) wynalazku:
ROMAN MAZURKIEWICZ, Gliwice, PL
JAKUB ADAMEK, Bukowno, PL
AGNIESZKA PAŹDZIERNIOK-HOLEWA,
Piekary Śląskie, PL
KATARZYNA ZIELIŃSKA, Miechów, PL
WOJCIECH SIMKA, Katowice, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Urszula Ziólkowska

PL 221593 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania soli 1-(*N*-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych o wzorze **1**. Jak wykazały badania, sole te są wygodnymi w stosowaniu, wysoce reaktywnymi czynnikami α -amidoalkilującymi, zdolnymi do reakcji z szeroką gamą czynników nukleofilowych, w tym z nukleofilami tlenowymi, azotowymi, siarkowymi, węglowymi i fosforowymi [Mazurkiewicz R., Październiak-Holewa, Orlińska B., Stecko S.; *Tetrahedron Lett*, **2009**, 50, 4606; Październiak-Holewa A.; Rozprawa doktorska, Wydział Chemiczny Politechniki Śląskiej, Gliwice **2009**]. 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 reakcji Mannicha [Saidi M.R., Nazari, M.; *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 309; Kleinmann E.F.; *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Trost B.M.; Fleming I., Pergamon Press, New York, **1991**, rozdział 4.1, str. 2., Tramontini M.; *Synthesis* **1973**, 703; Smith M. B., March J.; *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons Interscience, USA, **2001**].

W literaturze chemicznej można znaleźć zaledwie jedno doniesienie na temat syntezy soli 1-(*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-(*N*-acyloamino)-2,2-dichloroetylotrifenylfosfoniowe (wzór **1**, $R^2 = CHCl_2$, $R^3 = H$), które, odszczepiając chlorowódor, przekształcają się w sole 1-(*N*-acyloamino)-2-chlorowinylootrifenylfosfoniowe (wzór **1**, $R^2 = >CHCl$) [Brovarets V.S., Lobanov O.P., Vinogradova T.K., Drach B.S.; *Zh. Obsch. Khim.* **1984**, 54, 288].

Według polskiego opisu patentowego nr PL 215676 sole podstawione w pozycji α można również otrzymywać przez ogrzewanie *N*-(1-metoksyalkilo)amidów o wzorze **2** 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 [Mazurkiewicz R., Adamek J., Październiak-Holewa A., Gorewoda T., Simka W.; Sposób wytwarzania soli α -(*N*-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych; Patent. Polska nr PL 215676].

Syntezy lepiej znanych soli *N*-acyloaminometylotrifenylfosfoniowych (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 trimetylosililometylowy, z następczą hydrolizą bądź alkoholizą pierwotnych produktów reakcji [Devlin C.J., Walker B.J.; *J Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1974**, 453; Drach B.S., Sviridov E.P., Kirsanov A.V.; *Zh. Obsch. Khim.* **1972**, 42, 953; Smolii O.B., Brovarets V.S., Drach B.S.; *Zh. Obsch. Khim.* **1986**, 56, 2802; Smolii O.B., Brovarets V.S., Pirozhenko V.V., Drach B.S.; *Zh. Obsch. Khim.* **1988**, 58, 2465; Kasukhin L.F., Brovarets V.S., Smolii O.B., Kurg V.V., Budnik L.V., Drach B.S.; *Zh. Obsch. Khim.* **1991**, 61, 2679; Petersen H., Reuther W.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 58; Shokol V.A., Kozushko B.N., Gumenyuk A.N.; *Zh. Obsch. Khim.* **1977**, 47, 1110; Kozhushko B.N., Gumenyuk A.V., Palichuk Yu.A., Shokol V.A.; *Zh. Obsch. Khim.* **1977**, 47, 333; Shokol V.A., Silina E.B., Kozushko B.N., Golik G.A.; *Zh. Obsch. Khim.* **1979**, 49, 312; Zinner G., Fehlhammer W.P.; *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1985**, 24]. Opisano także metodę syntezy tych soli polegającą na alkilowaniu karbaminianu metylu chlorkiem hydroksymetylotrifenylfosfoniowym [Frank A.W., Drake G.L.; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4040]. Petersen i Reuther opisali również syntezy zbliżonych pod względem strukturalnym soli ureidometylotrifenylfosfoniowych (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 gazowego chlorowodoru, lub mieszaniną metanolu ze stężonym wodnym roztworem bromowodoru bądź jodowodoru [Petersen H., Reuther W.; *Justus Liebigs Am. Chem.* **1972**, 766, 58]. Sole α -niepodstawione (wzór **1**, $R^2 = H$), można również otrzymać wspomnianą już metodą opisaną w opisie patentowym PL 215676 [Mazurkiewicz R., Adamek J., Październiak-Holewa A., Gorewoda T., Simka W.;

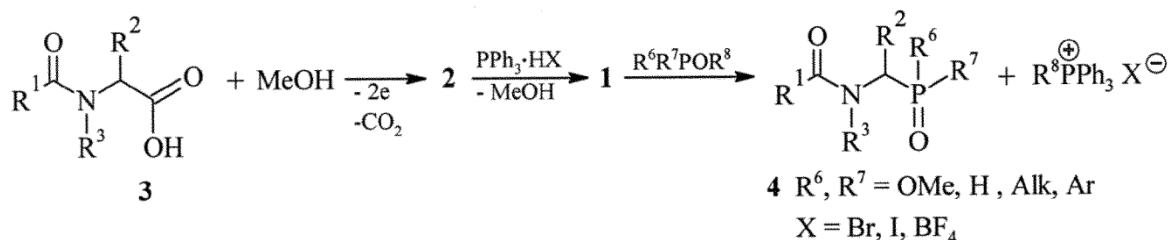
Sposób wytwarzania soli α -(*N*-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych; Patent. Polska nr PL 215676]. Ostatnio opisano również metodę syntezy soli *N*-acyloaminometylotrifenylfosfoniowych przez dealkoksycarbonylowanie *N*-acylo- α -trifenylfosfonioglicynianów [Mazurkiewicz R., Adamek J., Mrowiec-Białoń J., Październiak-Holewa A., *Thermochemica Acta* **2011**, 512, 22].

Zasadniczym ograniczeniem wymienionych, znanych z literatury metod syntezy soli 1-(*N*-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych jest to, iż poza metodą opisaną w opisie patentowym PL 215676 oraz wspomnianą syntezą soli chlorowinylofosfoniowych przez Dracha i współpracowników [Brovarets V.S., Lobanov O.P., Vinogradova T.K., Drach B.S.; *Zh. Obsch. Khim.* **1984**, 54,288], dotyczą one syntezy jedynie najprostszych strukturalnie soli niepodstawionych w pozycji α (wzór **1**, $R^2 = H$). Metoda Petersena i Reuthera, 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%.

Metoda opisana w opisie patentowym PL 215676 najbardziej zbliżona do metody opisanej w niniejszym wynalazku, wymaga ogrzewania *N*-(1-metoksyalkilo)amidów o wzorze **2** 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.

Sposób według wynalazku polega na rozpuszczeniu w temperaturze pokojowej *N*-(1-metoksyalkilo)amidów o wzorze **2** i soli trifenylfosfiny, korzystnie w chlorku metylenu, chloroformie lub acetonitrylu i strąceniu produktu rozpuszczalnikiem niepolarnym lub odparowaniu rozpuszczalnika po upływie kilku minut. Sposób według wynalazku nie wymaga więc homogenizacji stopu *N*-(1-metoksyalkilo)amidu i soli trifenylfosfiny, ogrzewania tego stopu powyżej temperatury pokojowej oraz stosowania obniżonego ciśnienia. Reakcja w stosowanych rozpuszczalnikach zachodzi znacznie szybciej (w większości przypadków w czasie poniżej 5 minut), podczas gdy w metodzie opisanej w zgłoszeniu patentowym konieczne było ogrzewanie stopu reagentów w czasie 0,75–1,5 godziny.

Metoda według wynalazku może być stosowana do syntezy większości soli α -monopodstawionych (wzór **1**, $R^2 \neq H$), a także soli pochodnych cyklicznych amin, na przykład o wzorze **1g**, z dowolnym rodzajem grup acylowych ($R^1C=O$), przy czym wydajności reakcji są wysokie, a czystość produktu bardzo dobra. Jedynie w przypadku syntezy nielicznych soli α -monopodstawionych z silnie elektroakceptorowym podstawnikiem w pozycji α , np. soli 1-(*N*-acyloamino)alkilo-1-dialkoksylfosforylotrifenylfosfoniowych oraz soli α -niepodstawionych metoda według wynalazku jest mniej skuteczna. *N*-(1-Alkoksylalkilo)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 -metoksylowanie metodą Hofer-Moesta, jak to przedstawiono na schemacie poniżej [Linstead R.P., Shepard B.R., Weedon B.C.L.; *Journal of the Chemical Society* **1951**, 2854; Matsumura Y., Wanyoike G.N., Onomura O., Maki T.; *Electrochimica Acta* **2003**, 48, 2957; Lund H., Hammerich O.; *Organic Electrochemistry (4th edition)*; Marcel Dekker, New York, **2001**]. W połączeniu z wcześniej przez nas opisaną reakcją amidoalkilowania tymi solami nukleofilii fosforowych [Mazurkiewicz R., Październiak-Holewa A., Orlińska B., Stecko S.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4606] 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 [Kukhar V.P., Hudson H.R.; *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids; Chemistry and Biological Activity*, Wiley&Sons Ltd, Chichester, **2000**; Kafarski P., Lejczak B.; *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents* **2001**, 1, 301].

Inną bardzo istotną zaletą metody według wynalazku jest również to, iż nie wymaga ona jakiegokolwiek przerobu mieszaniny poreakcyjnej poza strąceniem produktu rozpuszczalnikiem niepolarnym lub odparowaniem rozpuszczalnika. 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 1–9; produkty przeprowadzonych przykładowych syntez przedstawiono wzorami **1a-i**:

Przykład 1

Do kolby gruszkowej wprowadzono 159.2 mg *N*-(1-metoksyetylo)piwaloamidu, 350.1 mg tetrafluoroboranu trifenylfosfoniowego oraz 0.5 cm³ chlorku metylenu. Po rozpuszczeniu reagentów całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 5 min. Po upływie tego czasu, produkt strącono dodając kroplami eter dietylowy do pierwszego trwałego zmętnienia. Roztwór z nad osadu zdekantowano a osad wysuszono uzyskując 405.7 mg oczekiwanego produktu **1a** z wydajnością 85% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 163–164°C.

Przykład 2

Postępując jak w przykładzie 1 z 0.418 g *N*-(1-metoksyetylo)karbaminianu benzylu oraz 0.700 g tetrafluoroboranu trifenylfosfoniowego w 1.2 cm³ chlorku metylenu, po 5 min uzyskano 1.023 g oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 97% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 140–142°C.

Przykład 3

Postępując jak w przykładzie 1 z 101,6 mg *N*-(1-metoksy-2-metylopropylo)karbaminianu *t*-butylu oraz 175,0 mg tetrafluoroboranu trifenylfosfoniowego w 0.3 cm³ chlorku metylenu, po 5 min uzyskano 250.2 mg oczekiwanego produktu **1c** z wydajnością 96% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 116–117°C.

Przykład 4

Postępując jak w przykładzie 1 z 195.7 mg *N*-(1-metoksy-2-(4-benzyloksifenylo)etylo)karbaminianu benzylu oraz 175.0 mg tetrafluoroboranu trifenylfosfoniowego w 0.4 cm³ chlorku metylenu, po 30 min uzyskano 333.5 mg oczekiwanego produktu **1d** z wydajnością 94% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 139–140°C.

Przykład 5

Postępując jak w przykładzie 1 z 323.4 mg *N*-(3-*t*-butoksykarbonylo-1-metoksypropylo)karbaminianu benzylu oraz 350.1 mg tetrafluoroboranu trifenylfosfoniowego w 0.7 cm³ chlorku metylenu, po 15 min uzyskano 577.3 mg oczekiwanego produktu **1e** z wydajnością 90% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 84–86°C.

Przykład 6

Postępując jak w przykładzie 1 z 266.3 mg *N*-(3-karbamoilo-1-metoksypropylo)karbaminianu benzylu oraz 350.1 mg tetrafluoroboranu trifenylfosfoniowego w 2 cm³ acetonitrylu, po 15 min uzyskano 525.9 mg oczekiwanego produktu **1f** z wydajnością 90% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 122–124°C.

Przykład 7

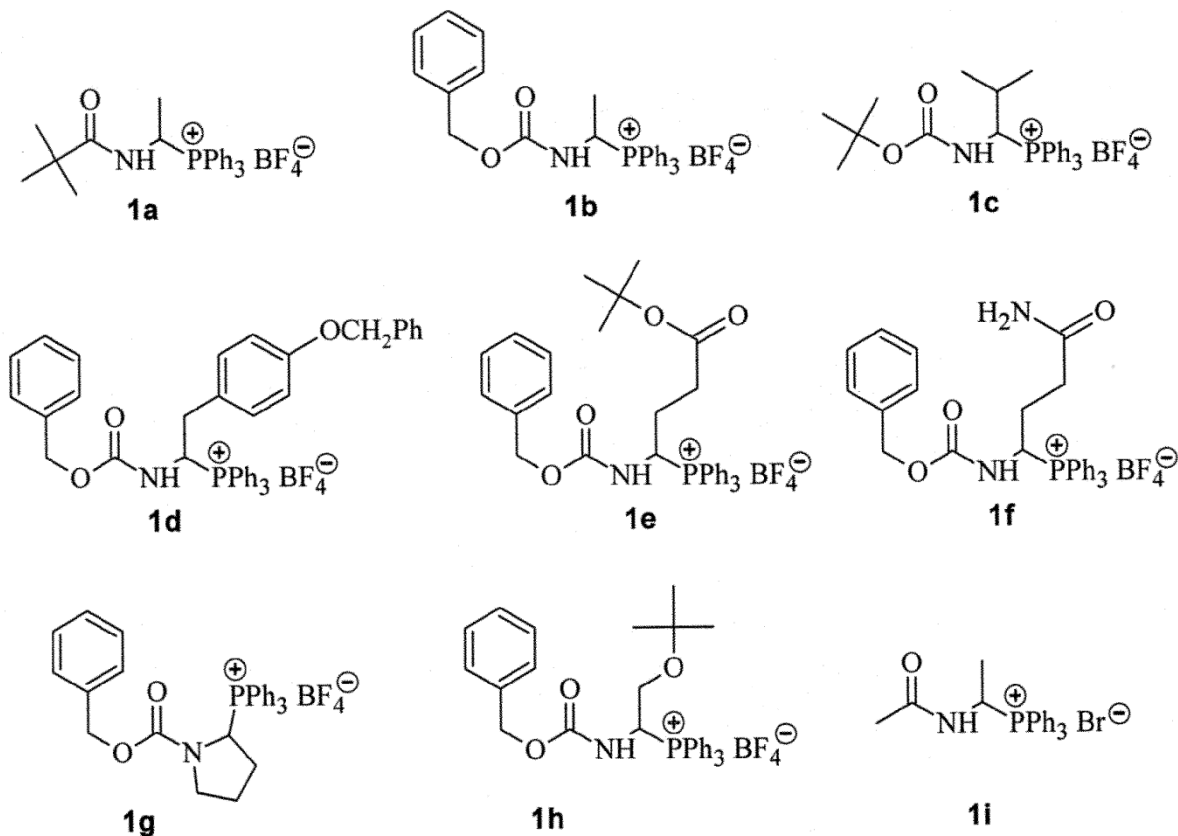
Postępując jak w przykładzie 1 z 235.3 mg *N*-(benzyloksikarbonylo)-2-metoksypirolidyny oraz 350.1 mg tetrafluoroboranu trifenylfosfoniowego w 0.6 cm³ chlorku metylenu, po 15 min uzyskano 552.7 mg oczekiwanego produktu **1g** z wydajnością 99,9% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 88–90°C.

Przykład 8

Do kolby gruszkowej wprowadzono 140.6 mg *N*-(2-*t*-butoksy-1-metoksyetylo)karbaminianu benzyłu, 175.0 mg tetrafluoroboranu trifenylfosfoniowego oraz 0.4 cm³ chlorku metylenu. Po rozpuszczeniu reagentów całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 15 min. Po upływie tego czasu odparowano rozpuszczalnik uzyskując 284.7 mg oczekiwanego produktu **1h** z wydajnością 95% w postaci białego, żywcowatego ciała stałego.

Przykład 9

Postępując jak w przykładzie 8 z 117.1 mg *N*-(1-metoksyetylo)acetamidu oraz 343.2 mg bromku trifenylfosfoniowego w 0.6 cm³ chloroformu, po 30 min uzyskano 355.5 mg oczekiwanego produktu **1i** z wydajnością 83% w postaci białego, żywcowatego ciała stałego.

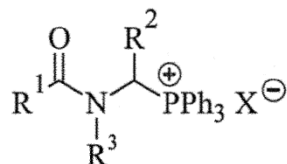


Wzory 1a-i

Zastrzeżenia patentowe

Sposób wytwarzania soli 1-(*N*-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowych o wzorze **1**, w którym R¹ = metyl, *tert*-butyl, *tert*-butoksy, benzyloksyl; R² = metyl, izopropyl, *tert*-butoksymetyl, *p*-benzyloksybenzyl, -CH₂CH₂COO*t*-Bu, -CH₂CH₂CONH₂; R³ = H, R² łącznie z R³ = -(CH₂)₃-; X = BF₄, Br, **znamienny tym**, że *N*-(1-metoksyalkilo)amidy o wzorze **2**, w którym R¹ = metyl, *tert*-butyl, *tert*-butoksy, benzyloksyl; R² = metyl, izopropyl, *tert*-butoksymetyl, *p*-benzyloksybenzyl, -CH₂CH₂COO*t*-Bu, -CH₂CH₂CONH₂; R³ = H, R² łącznie z R³ = -(CH₂)₃-, kontaktuje się z solami trifenylfosfiny w rozpuszczalniku, korzystnie chlorku metylenu, chloroformie lub acetonitrylu, w temperaturze pokojowej, korzystnie w czasie do 5 minut.

Rysunki



R^1 = metyl, *tert*-butyl, *tert*-butoksyl, benzyloksyl

R^2 = metyl, izopropyl, *tert*-butoksymetyl,

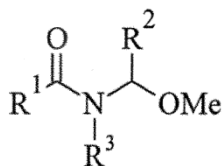
p-benzyloksybenzyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}t\text{-Bu}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R^3 = H

R^2 razem z R^3 = $-(\text{CH}_2)_3-$

X = BF_4 , Br

Wzór 1



R^1 = metyl, *tert*-butyl, *tert*-butoksyl, benzyloksyl

R^2 = metyl, izopropyl, *tert*-butoksymetyl,

p-benzyloksybenzyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}t\text{-Bu}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R^3 = H

R^2 razem z R^3 = $-(\text{CH}_2)_3-$

Wzór 2