

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **224597**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **407412**

(22) Data zgłoszenia: **06.03.2014**

(51) Int.Cl.
C07F 9/30 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(54) **Pochodne kwasu aminometylofosfinowego, sposób ich wytwarzania oraz zastosowanie**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
24.11.2014 BUP 24/14

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.01.2017 WUP 01/17

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
AGNIESZKA GRABOWIECKA, Wrocław, PL
ŁUKASZ BERLICKI, Wrocław, PL
ARTUR MUCHA, Brzeg, PL
ANNA DZIEŁAK, Czerwionka-Leszczyny, PL
KATARZYNA MACEGONIUK, Szczecinek, PL
EWA GRELA, Zielęcice, PL
PAWEŁ KAFARSKI, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Anna Meissner

PL 224597 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są pochodne kwasu aminometylofosfinowego znajdujące zastosowanie w medycynie.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania pochodnych kwasu aminometylofosfinowego.

Z amerykańskiego opisu patentowego US3839580 znana jest kompozycja do leczenia infekcji układu moczowego wywołanych przez *Proteus* spp. składająca się z kombinacji kwasu (*p*-nitrobenzamido)acetohydroksamowego i jego pochodnych oraz ampicyliny, sulfametoksazolu lub nitrofurantoiny.

Z kolejnego amerykańskiego opisu patentowego US4024256 znana jest metoda leczenia infekcji układu moczowego i kompozycja złożona ze źródła heksametylenotetraaminy (urotropiny) oraz źródła grup hydroksamowych, lub jedynie kwasów hydroksamowych dla rozpuszczania kamieni moczowych i stabilizacji pH moczu pomimo kolonizacji mikroorganizmami z rodzaju *Proteus*.

W jeszcze innych amerykańskich opisach patentowych US4083996 oraz US4157396 ujawniono pochodne kwasu hydroksamowego oraz ich sole jako silne inhibitory ureazy charakteryzujące się dobrym przechodzeniem do moczu w badaniach prowadzonych z wykorzystaniem szczurów.

W następnym amerykańskim opisie patentowym US4182881 scharakteryzowano *N*-(diaminofosfinylo)arylokarboksamidy aktywne jako inhibitory ureazy wobec całych komórek *Proteus morganii* w stężeniach rzędu 10^{-6} M.

Z amerykańskiego patentu US4225526 znany jest amid kwasu 8-[(4-aminofenylo)sulfonyl]amino-2-naftalenylofosforowego jako inhibitor ureazy żywych komórek *Proteus mirabilis* aktywny w stężeniach 10^{-6} M.

W kolejnym amerykańskim patencie US4222948 opisano amidy fosforanów [(4-aminofenylo)sulfonyl] amino fenylowych jako inhibitory ureazy oraz czynniki antybakteryjne oddziałujące na całe komórki *Proteus mirabilis* i *E. coli* w stężeniach mikromolarnych (20-100 μ M).

W patencie amerykańskim US7608724 opisano pochodne nitroimidazolu o aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwpierwotniakowej połączonej z aktywnością hamującą ureazę.

Z amerykańskiego zgłoszenia patentowego US20080221214 znana jest struktura *N,N'*-dinitrofenylomocznika jako równoczesnego inhibitora ureazy i α -chymotrypsyny zawartego w preparacie farmaceutycznym.

Ze stanu techniki wiadomo jest, iż kolonizacja ureolitycznymi szczepami głównie z rodzaju *Proteus*, prowadzi do podniesienia pH moczu do wartości sprzyjających wytrącaniu fosforanów i tworzenia ośrodków krystalizacji wokół złogów bakteryjnych. Efektem jest szeroki wachlarz zaburzeń układu moczowego powiązanych z wytrącaniem kamieni (głównie fosforanów amonowo-magnezowych $(\text{NH}_4)\text{Mg}(\text{PO}_4)_x\text{H}_2\text{O}$, tzw. struwitów oraz apatytów $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3)$) i tworzeniem ognisk zapalnych, a także utrudnienia w terapii pacjentów wymagających przewlekłego cewnikowania ze względu na utratę drożności przewodów cewników. Substancje hamujące enzymatyczny rozkład mocznika są proponowane jako leczenie wspomagające ze względu na wzrastającą oporność szczepów klinicznych na stosowane antybiotyki.

Badane dotąd substancje regulujące aktywność ureazy należą do kilku klas związków chemicznych takich jak pochodne mocznika, chinony, polifenole, amidy kwasu fosforowego i kwasy hydroksamowe, co ujawniono w publikacji Amtul Z, Atta-ur-Rahman, Siddiqui RA, et al. Chemistry and mechanism of urease inhibition. *Curr Med Chem* 2002; 9: 1323. Najsilniej oddziałują z enzymem inhibitory fosforamidowe będące strukturalnymi analogami stanu przejściowego reakcji katalizowanej przez ureazę. *N*-(diaminofosfinylo)-4-fluorobenzamid (Flurofamid) wykazuje wartości IC_{50} w nanomolarnym zakresie wobec ureaz bakteryjnych, wykazano również jego pozytywny wpływ ograniczający zakażenia u zwierząt. Niestety zdecydowaną wadą związków z tej grupy jest bardzo ograniczona stabilność w kwaśnych roztworach wodnych, co między innymi uniemożliwia osiągnięcie efektu terapeutycznego przez administrowanie doustne, co wskazano w publikacji Ball HJ, McCaughey WJ, Investigation into the inhibitory effect of flurofamide on animal ureaplasmas and its use in the treatment of ureaplasma-infected sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1986; 9: 280.

Inną, dobrze opisaną grupą inhibitorów ureaz, jest kwas hydroksamowy i pochodne, których wysoka wydajność związana jest z kompleksowaniem jonu niklu zawartego w centrum aktywnym ureazy. W roku 1983 amerykański Departament Żywności i Leków dopuścił preparat kwasu hydroksamowego do użycia w terapii pod nazwą Lithostat. Ze względu na rozległe skutki uboczne stosowania tej substancji nie jest ona jednak lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń układu moczowego.

Modelowanie molekularne, synteza związków z grupy pochodnych aminometylofosfonowych i aminomety-*P*-metylofosfinowych oraz podstawowe parametry biochemiczne zostały opisane w publikacji Berlicki Ł, Bochno M, Grabowiecka A, Białas A, Kosikowska P, Kafarski P, N-Substituted aminomethanephosphonic and aminomethane-*P*-methylphosphinic acids as inhibitors of ureases. *Amino Acids* 2012; 42: 1937; Vassiliou S, Kosikowska P, Grabowiecka A, Yiotakis A, Kafarski, P, Berlicki Ł, Computer-aided optimization of phosphinic inhibitors of bacterial ureases. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 5597.

Istotą rozwiązania według wynalazku są pochodne kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub podstawniki: metylowy, etylowy, benzylowy, natomiast R_2 oznacza podstawniki: metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, *izo*-butylowy.

Istotą rozwiązania według wynalazku jest także sposób wytwarzania pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub podstawniki: metylowy, etylowy, benzylowy, natomiast R_2 oznacza podstawniki: metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, *izo*-butylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy, cykloheksylowy polegający na tym, że jedną część molową *N*-chronionego kwasu aminometylofosfinowego poddaje się trójskładnikowej kondensacji z co najmniej jedną częścią molową formaldehydu oraz co najmniej jedną częścią molową aminy *N,N*-dipodstawionej w obecności co najmniej jednej części molowej kwasu Broensteda, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny wody z rozpuszczalnikiem organicznym, a następnie produkt reakcji oczyszcza się i izoluje się przy pomocy metod chromatograficznych i przeprowadza się hydrolizę grup blokujących.

Korzystnie jako kwas Broensteda stosuje się kwas solny.

Korzystnie reakcje prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie wody z rozpuszczalnikiem organicznym, wybranym z grupy: metanol, etanol, kwas octowy, dioksan.

W innym wariantcie sposobu wytwarzania pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza podstawniki: metylowy, etylowy, benzylowy, natomiast R_2 oznacza podstawniki: metylowy, etylowy produkt reakcji jednej części molowej *N*-chronionego kwasu aminometylofosfinowego poddanego trójskładnikowej kondensacji z co najmniej jedną częścią molową formaldehydu oraz co najmniej jedną częścią molową aminy *N,N*-dipodstawionej w obecności co najmniej jednej części molowej kwasu Broensteda, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny wody z rozpuszczalnikiem organicznym, poddaje się bromowodorolizie roztworem bromowodoru w kwasie octowym, po czym z mieszaniny poreakcyjnej wydziela się.

W jeszcze innym wariantcie sposobu wytwarzania pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1 w którym R_1 oznacza atom wodoru, natomiast R_2 oznacza podstawniki: metylowy, propylowy, butylowy, *izo*-butylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy, cykloheksylowy produkt reakcji jednej części molowej *N*-chronionego kwasu aminometylofosfinowego poddanego trójskładnikowej kondensacji z co najmniej jedną częścią molową formaldehydu oraz co najmniej jedną częścią molową aminy *N,N*-dipodstawionej (*N*-benzylo-*N*-podstawionej) w obecności co najmniej jednej części molowej kwasu Broensteda, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny wody z rozpuszczalnikiem organicznym, poddaje się katalitycznej hydrogenolizie, po czym z mieszaniny poreakcyjnej wydziela się pochodne.

W kolejnej odmianie sposób wytwarzania pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznacza atom wodoru lub podstawniki: metylowy, etylowy, propylowy, benzylowy, butylowy, *izo*-butylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy, cykloheksylowy *N*-chroniony kwas aminometylofosfinowy poddaje się trójskładnikowej kondensacji z formaldehydem oraz aminą *N,N*-dipodstawioną w obecności kwasowego katalizatora w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie wody z rozpuszczalnikiem organicznym, następnie produkt oczyszcza się i izoluje przy pomocy metod chromatograficznych i przeprowadza hydrolizę grup blokujących.

Istotą rozwiązania według wynalazku jest zastosowanie pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym podstawnikami R_1 , R_2 są: łańcuch alifatyczny w tym atom wodoru, metyl, etyl, propyl, butyl, *izo*-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, pierścień alifatyczny w tym cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, pierścień aromatyczny w tym fenyl, benzyl, 1-fenyletyl, acylowy w tym acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl, aminoacetyl, alanyl do zastosowania jako lek przeznaczony do kontroli aktywności ureolitycznej bakterii patogennych kolonizujących układ moczowy oraz zapobiegania wytrącaniu się kamieni w moczu.

Istotą rozwiązania według wynalazku jest także zastosowanie pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym podstawnikami R_1 , R_2 są: łańcuch alifatyczny w tym atom wodoru, metyl, etyl, propyl, butyl, *izo*-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, w tym pierścień alifatyczny w tym

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, pierścień aromatyczny w tym fenyl, benzyl, 1-fenyletyl, acyloxy w tym acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl, aminoacetyl, alanyl do zastosowania jako lek przeznaczony do ograniczania wzrostu komórek bakterii patogennych w układzie moczowym.

Rozwiązanie według wynalazku bliżej przedstawiono na schemacie reakcji, w przykładach jego wykonania oraz określono wzorem ogólnym 1.

Przykład 1

Oznaczanie aktywności antyureolitycznej *in vitro* wobec wypreparowanej ureazy bakteryjnej.

Aktywność ureazy monitorowano poprzez pomiar uwalnianych jonów amonowych wg metody Watherburna.

Aktywność inhibitorowa związków została określona za pomocą indofenolowej kolorymetrycznej reakcji Berthelota. Wszystkie stałe kinetyczne zostały obliczone za pomocą programu komputerowego GraphPad Prism 5 wykorzystującego metodę regresji nieliniowej.

	K_i wobec ureazy <i>Proteus mirabilis</i> [μM]
wzór 2	34,04 ± 8,05
wzór 3	24,43 ± 4,09
wzór 4	>1 mM
wzór 5	58,34 ± 7,99
wzór 6	>1 mM
wzór 7	15,96 ± 1,071
wzór 8	416,3 ± 49,78
wzór 9	25,89 ± 3,04
wzór 10	0,202 ± 0,0572
wzór 11	778,1 ± 127,0
wzór 12	>1 mM

Przykład 2

Oznaczanie właściwości bakteriobójczych aminofosfonowych oraz aminofosfinowych inhibitorów ureazy.

Właściwości cytotoksyczne opisywanych związków wobec komórek *Proteus mirabilis* określano poprzez kolorymetryczny pomiar zmiany aktywności wewnątrzkomórkowych dehydrogenaz *Proteus* spp. przekształcających rozpuszczalną sól tetrazoliową (bromek 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylotetrazoliowy; MTT) w nierozpuszczalny krystalizujący formazan, którego stężenie po rozpuszczeniu w izopropanolu mierzono spektrofotometrycznie. Do 90 μl zawiesiny komórkowej dodawano 10 μl roztworu MTT o stężeniu 5 $\frac{mg}{ml}$.

Mieszaninę inkubowano minimum godzinę, do ustabilizowania odczytu absorbancji OD550. Następnie do mieszaniny dodawano 100 μl kwaśnego roztworu izopropanolu. Po minimum 15 minutowej inkubacji dokonywano pomiaru absorbancji przy długości fali 550 nm.

	Aktywność metaboliczna [%]
1	2
Kontrola	100
wzór 3	100
wzór 4	95,58
wzór 5	90,40
wzór 6	100

cd. tabeli

1	2
wzór 7	57,14
wzór 8	100
wzór 9	65,00
wzór 10	40,23
wzór 11	55,68
wzór 12	60,06

Przykład 3

Oznaczenie hamującego wpływu substancji wg opisu na aktywność ureolityczną żywych komórek *Proteus mirabilis* i związanego z nim efektu stabilizującego w moczu.

Efektywność redukowania aktywności ureazy w pełnych komórkach *Proteus mirabilis* badano w testach inkubacyjnych zawierających żywe komórki szczepu *Proteus mirabilis* CCM 1994 w stężeniu 1×10^5 CFU/ml zawieszonych w podłożu Christensena pH 5,5 zawierającym 10 mM mocznik oraz 1 mM substancji. Aktywność ureolityczną żywych komórek wyrażono jako procent przyrostu stężenia jonów amonowych podczas godzinnej inkubacji w 37°C w porównaniu z mieszaniną kontrolną nie zawierającą substancji wg opisu, przyjętą za 100% aktywności. Efektywność stabilizowania równowagi jonowej moczu przez opisywane substancje wyrażono jako przyrost jonów amonowych (mM) i ubytek jonów fosforanowych (mM) oraz zmiany pH po 48 godzinnej inkubacji 1×10^5 CFU/ml komórek w syntetycznym moczu (pH 5,5) o składzie:

Pepton	0,1 g
Ekstrakt drożdżowy	0,5 mg
Kwas mlekowy	0,01 g
Dwuwęglan sodu	0,21 g
Chlorek wapnia dwuwodny	37 mg
Chlorek sodu	0,52 g
Siarczan żelaza(II) siedmiowodny	49 mg
Siarczan sodu dziesięciowodny	0,32 g
Fosforan potasu 1-zasadowy	95 mg
Fosforan dwupotasowy	0,12 g
Chlorek amonu	0,13 g
Roztwór mocznika 50%	4 ml
Woda destylowana	100 ml

	aktywność ureolityczna żywych komórek <i>Proteus mirabilis</i> [%]	zmiany stężenia jonów amonowych [mM]	zmiany stężenia jonów fosforanowych [mM]	pH
kontrola	100	+1,2	-0,65	9,6
wzór 2	10,1	0,33	-0,10	6,3
wzór 3	4,6	0,29	-0,13	6,15
wzór 6	96,4	1,3	-0,63	9,5
wzór 7	17,7	0,36	-0,17	6,7
wzór 8	75,3	1,0	-0,58	9,2
wzór 9	36,7	1,15	-0,42	7,9
wzór 10	4,5	0,25	-0,07	5,7
wzór 11	69,5	0,98	-0,51	8,6
wzór 12	84,6	0,9	-0,62	8,9

Przykład 4

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[P-(*N*-metyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 2):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,0 mmole; 0,46 g) i *N*-benzylo-*N*-metyloaminę (4,0 mmole; 0,48 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5,5 mL) i stężonego kwasu solnego (4,0 mmole, 0,34 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36–38% roztwór wodny; 6,0 mmoli; 0,45 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[P-(*N*-benzylo-*N*-metyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 77% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ¹H NMR (δ [ppm], D₂O, 300,1 MHz): 2,10 (s, 3H, NCH₃), 2,41 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz, PCH₂), 3,10 (d, 2H, *J* = 10,2 Hz, CH₂P), 3,30 (s, 2H, CH₂Ph), 4,78 (s, 2H, PhCH₂), 7,28-6,90 (m, 10H, 2xPh). ³¹P NMR (δ [ppm], D₂O, 243,1 MHz): 33,36 i 33,05 (4:1). Następnie tak wydzielony związek pośredni – *N*-chroniony grupą benzyloksykarbonylową oraz *N*'-chroniony grupą benzylową rozpuszcza się w metanolu (20 mL) i dodaje katalizator palladowy (10% Pd/C). Całość miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 1h. Następnie odsąca się katalizator przez celit a z przesączu usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się najmniejszą ilością metanolu, w którym substancja się rozpuszcza i tak sporządzony roztwór traktuje tlenkiem propylenu i eterem dietylowym w celu wytrącenia produktu, który odsąca się pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli chlorowodoru (ciało stałe, 31% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ¹H NMR (δ [ppm], D₂O, 300,1 MHz): 2,60 (s, 3H, NCH₃), 2,83 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz, PCH₂), 3,01 (d, 2H, *J* = 9,8 Hz, CH₂P). ¹³C NMR (δ [ppm], D₂O, 151,02 MHz): 38,44 (d, *J*_{PC} = 99,6 Hz, CH₂P), 45,58 (NCH₃), 55,95 (d, *J*_{PC} = 92,8 Hz, PCH₂). ³¹P NMR (δ [ppm], D₂O, 243,1 MHz): 27,95.

Przykład 5

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[P-(*N,N*-dimetyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 3):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*N*-fosfinowy (2,0 mmole; 0,46 g) i *N,N*-dimetyloaminę (4,0 mmole; 0,33 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5 mL) i stężonego kwasu solnego (6,2 mmole; 0,55 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36-38% roztwór wodny; 6,0 mmoli; 0,45 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[P(*N,N*-dimetyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 41% wydajności w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ¹H NMR (δ [ppm], D₂O, 300,1 MHz): 2,74 (s, 6H, (CH₃)₂), 3,05 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, PCH₂), 3,24 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, CH₂P), 4,96 (s, 2H, PhCH₂), 7,26 (m, 5H, Ph). ³¹P NMR (δ [ppm], D₂O, 121,5 MHz): 26,34 i 25,50 (5:1). Następnie wydzielony związek traktuje się roztworem bromowodoru w kwasie octowym (33%, 10 mL) i całość miesza przez minimum 3h w temperaturze pokojowej. Związki lotne usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość przemywa eterem dietylowym i traktuje najmniejszą ilością metanolu, w którym związek się rozpuszcza. Produkt wytrąca się z użyciem tlenu propylenu oraz eteru dietylowego i odsąca. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli bromowodoru (ciało stałe, 22% sumarycznej wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ¹H NMR (δ [ppm], D₂O, 300,1 MHz): 2,88 (s, 6H, (CH₃)₂), 3,05 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz, PCH₂), 3,30 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, CH₂P). ¹³C NMR (δ [ppm], D₂O, 151,02 MHz): 38,41 (d, *J*_{PC} = 100,6 Hz, CH₂P), 45,56 i 45,59 (2 x NCH₃), 55,97 (d, *J*_{PC} = 92,5 Hz, PCH₂). ³¹P NMR (δ [ppm], D₂O, 121,5 MHz): 19,70.

Przykład 6

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[P-(*N,N*-dietyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 4):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,0 mmole; 0,46 g) i *N,N*-dietyloaminę (4,0 mmole; 0,44 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5 mL) i stężonego kwasu solnego (6,2 mmoli; 0,55 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36–38% roztwór wodny; 6,0 mmoli; 0,45 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując miesza-

ninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[*P-N,N*-dietyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 20% wydajności w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 1,06 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2$), 3,01 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, PCH_2), 3,07 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,24 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, CH_2P), 4,95 (s, 2H, PhCH_2), 7,24 (m, 5H, Ph). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 121,5 MHz): 27,05 i 26,15 (4:1). Następnie wydzielony związek traktuje się roztworem HBr w kwasie octowym (33%, 10 mL) i całość miesza przez 3 h w temperaturze pokojowej. Związki lotne usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość przemywa eterem dietylowym i rozpuszcza w najmniejszej ilości metanolu. Produkt wytrąca się z użyciem tlenu propylenu oraz eteru dietylowego i odsącza. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli bromowodoru (ciało stałe, 9% sumarycznej wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 1,19 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz, $(\text{CH}_3)_2$), (d, 2H, $J = 9,9$ Hz, PCH_2), 3,31–3,04 (m, 4H i 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ i CH_2P). ^{13}C NMR (δ [ppm], D_2O , 151,02 MHz): 8,17 (2 x CH_3), 38,18 (d, $J_{\text{PC}} = 100,4$ Hz, CH_2P), 50,01 i 50,04 (2 x NCH_3), 55,24 (d, $J_{\text{PC}} = 92,5$ Hz, PCH_2). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 121,5 MHz): 18,96.

Przykład 7

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[*P*-(*N*-benzylo-*N*-metyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 5):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,0 mmole; 0,46 g) i *N*-benzylo-*N*-metyloaminę (4,0 mmole; 0,48 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5 mL) i stężonego kwasu solnego (6,2 mmole, 0,55 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36–38% roztwór wodny; 6,0 mmoli; 0,45 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[*P*-(*N*-benzylo-*N*-metyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 84% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 2,10 (s, 3H, NCH_3), 2,41 (d, 2H, $J = 10,0$ Hz, PCH_2), 3,10 (d, 2H, $J = 10,2$ Hz, CH_2P), 3,30 (s, 2H, CH_2Ph), 4,78 (s, 2H, PhCH_2), 7,28–6,90 (m, 10H, 2 x Ph). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 243,1 MHz): 33,36 i 33,05 (4:1). Następnie tak wydzielony związek pośredni traktuje się roztworem bromowodoru w kwasie octowym (33%, 10 mL) i całość miesza przez 3 h w temperaturze pokojowej. Związki lotne usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość przemywa eterem dietylowym i rozpuszcza w najmniejszej ilości metanolu. Produkt wytrąca się z użyciem tlenu propylenu oraz eteru dietylowego i odsącza. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli bromowodoru (ciało stałe, 66% sumarycznej wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 2,85 (s, 3H, NCH_3), 3,03 (d, 2H, $J = 10,0$ Hz, PCH_2), 3,34 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, CH_2P), 4,37 (s, 2H, CH_2Ph), 7,43 (s, 5H, Ph). ^{13}C NMR (δ [ppm], D_2O , 151,02 MHz): 38,24 (d, $J_{\text{PC}} = 100,5$ Hz, CH_2P), 42,11 (d, $J_{\text{PC}} = 3,7$ Hz, NCH_3), 53,47 (d, $J_{\text{PC}} = 92,0$ Hz, PCH_2), 52,06 (d, $J_{\text{PC}} = 4,5$ Hz, NCH_3), 128,69 (1C, Ar), 129,35 (2C, Ar), 130,41 (1C, Ar), 131,27 (2C, Ar). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 243,1 MHz): 18,44.

Przykład 8

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[*P*-(*N*-cykloheksyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 6):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,5 mmola; 0,57 g) i *N*-benzylo-*N*-cykloheksyloaminę (5,0 mmoli; 0,95 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5,5 mL) i stężonego kwasu solnego (5 mmoli; 0,43 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36–38% roztwór wodny; 10,0 mmoli; 0,74 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[*P*-(*N*-benzylo-*N*-cykloheksyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 86% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], CD_3OD , 300,1 MHz): 1,32–1,05 i 1,68–1,40 (2 x m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 1,92–1,78 (m, 2H, CH_2), 2,15–2,02 (m, 2H, CH_2), 3,46–3,21 (m, 5H, $\text{NCH} + \text{PCH}_2 + \text{CH}_2\text{P}$), 4,52 (s, 2H, CH_2Ph), 5,08 (s, 2H, PhCH_2), 7,58–7,25 (m, 10H, 2xPh). ^{31}P NMR (δ [ppm], CD_3OD , 121,5 MHz): 24,85 i 23,16 (10:1). Następnie tak wydzielony związek pośredni – *N*-chroniony grupą benzyloksykarbonylową oraz *N'*-chroniony grupą benzylową rozpuszcza się w metanolu (20 mL) i dodaje katalizator palla-

dowy (10% Pd/C). Całość miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 1 h. Następnie odsącza się katalizator przez celit a z przesącza usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się najmniejszą ilością metanolu, w którym substancja się rozpuszcza i tak sporządzony roztwór traktuje tlenkiem propylenu i eterem dietylowym w celu wytrącenia produktu, który odsącza się pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli chlorowodoru (ciało stałe, 51% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 1,36-1,00 i 1,63-1,52 (2 x m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 1,81-1,71 (m, 2H, CH_2), 2,08-1,98 (m, 2H, CH_2), 3,16-3,03 (m, 1H, NCH), 3,12 (d, 2H, $J = 10,0$ Hz, PCH_2), 3,21 (d, 2H, $J = 10,1$ Hz, CH_2P). ^{13}C NMR (δ [ppm], D_2O , 151,02 MHz): 23,98 (2 x C_3), 24,43 (C_4), 28,56 (2 x C_2), 37,71 (d, $J_{\text{PC}} = 98,9$ Hz, CH_2P), 42,20 (d, $J_{\text{PC}} = 94,5$ Hz, PCH_2), 59,41 (d, $J_{\text{PC}} = 6,0$ Hz, NCH). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 121,5 MHz): 19,72.

Przykład 9

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[P-(N-propyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 7):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,5 mmola; 0,57 g) i *N*-benzylo-*N*-propyloaminę (5,0 mmol; 0,82 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5,5 mL) i stężonego kwasu solnego (5,0 mmoli; 0,43 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36–38% roztwór wodny; 10,0 mmoli; 0,74 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[P-(*N*-benzylo-*N*-propyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 73% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], CD_3OD , 300,1 MHz): 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3), 1,82-1,69 (m, 2H, CH_2CH_3), 3,13-3,08 (m, 2H, NCH₂), 3,20 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, PCH_2), 3,33 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, CH_2P), 4,46 (s, 2H, CH_2Ph), 5,08 (s, 2H, PhCH_2), 7,57-7,26 (m, 10H, 2 x Ph). ^{31}P NMR (δ [ppm], CD_3OD , 121,5 MHz): 23,76 i 23,09 (20:1). Następnie tak wydzielony związek pośredni – *N*-chroniony grupą benzyloksykarbonylową oraz *N*-chroniony grupą benzylową rozpuszcza się w metanolu (20 mL) i dodaje katalizator palladowy (10% Pd/C). Całość miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 1h. Następnie odsącza się katalizator przez celit a z przesącza usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się najmniejszą ilością metanolu, w którym substancja się rozpuszcza i tak sporządzony roztwór traktuje tlenkiem propylenu i eterem dietylowym w celu wytrącenia produktu, który odsącza się pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli chlorowodoru (ciało stałe, 39% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 0,88 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3), 1,71-1,55 (m, 2H, CH_2CH_3), 3,06-2,96 (m, 2H, NCH₂), 3,12 (d, 2H, $J = 10,1$ Hz, PCH_2), 3,21 (d, 2H, $J = 9,8$ Hz, CH_2P). ^{13}C NMR (δ [ppm], D_2O , 151,02 MHz): 10,06 (CH_3), 18,99 (CH_2CH_3), 37,75 (d, $J_{\text{PC}} = 99,1$ Hz, CH_2P), 45,36 (d, $J_{\text{PC}} = 95,1$ Hz, PCH_2), 51,45 (d, $J_{\text{PC}} = 6,3$ Hz, NCH₂). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 121,5 MHz): 19,29.

Przykład 10

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[P-(*N*-izobutyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 8):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,5 mmola; 0,57 g) i *N*-benzylo-*N*-izobutyloaminę (5,0 mmoli; 0,82 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5,5 mL) i stężonego kwasu solnego (5,0 mmoli; 0,43 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36–38% roztwór wodny; 10,0 mmoli; 0,74 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[P-(*N*-benzylo-*N*-izo-butyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 78% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], CD_3OD , 300,1 MHz): 0,95 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz, CH_3), 2,19-2,06 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,08 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, NCH₂), 3,23 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, PCH_2), 3,31 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, CH_2P), 4,50 (s, 2H, CH_2Ph), 5,10 (s, 2H, PhCH_2), 7,58-7,25 (m, 10H, 2 x Ph). ^{31}P NMR (δ [ppm], CD_3OD , 121,5 MHz): 23,82 i 22,98 (20:1).

Następnie tak wydzielony związek pośredni – *N*-chroniony grupą benzyloksykarbonylową oraz *N*'-chroniony grupą benzylową rozpuszcza się w metanolu (20 mL) i dodaje katalizator palladowy (10% Pd/C). Całość miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 1 h. Następnie

odsąca się katalizator przez celit a z przesączu usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się najmniejszą ilością metanolu, w którym substancja się rozpuszcza i tak sporządzony roztwór traktuje tlenkiem propylenu i eterem dietylowym w celu wytrącenia produktu, który odsąca się pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli chlorowodoru (ciało stałe, 49% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , MHz): 0,91 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz, CH_3), 2,03-1,90 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,92 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, NCH_2), 3,13 (d, 2H, $J = 10,1$ Hz, PCH_2), 3,22 (d, 2H, $J = 9,5$ Hz, CH_2P). ^{13}C NMR (δ [ppm], D_2O , 151,02 MHz): 18,99 (2 x CH_3), 25,48 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 37,89 (d, $J_{\text{PC}} = 99,4$ Hz, CH_2P), 45,77 (d, $J_{\text{PC}} = 94,5$ Hz, PCH_2), 56,91 (d, $J_{\text{PC}} = 5,5$ Hz, NCH_2). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 121,5 MHz): 18,73.

Przykład 11

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[P-(N-butyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 9):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,5 mmola; 0,57 g) i *N*-benzylo-*N*-butyloaminę (5,0 mmoli; 0,82 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5,5 mL) i stężonego kwasu solnego (5,0 mmoli; 0,43 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36–38% roztwór wodny; 10,0 mmoli; 0,74 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[P-(*N*-benzylo-*N*-butyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 72% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], CD_3OD , 300,1 MHz): 0,91 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3), 1,36-1,23 (m, 2H, CH_2CH_3), 1,78-1,68 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3,17-3,12 (m, 2H, NCH_2), 3,21 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, PCH_2), 3,35 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz, CH_2P), 4,46 (s, 2H, CH_2Ph), 5,07 (s, 2H, PhCH_2), 7,57-7,27 (m, 10H, 2 x Ph). ^{31}P NMR (δ [ppm], CD_3OD , 121,5 MHz): 23,56 i 22,00 (10:1). Następnie tak wydzielony związek pośredni – *N*-chroniony grupą benzyloksykarbonylową oraz *N*-chroniony grupą benzylową rozpuszcza się w metanolu (20 mL) i dodaje katalizator palladowy (10% Pd/C). Całość miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 1h. Następnie odsąca się katalizator przez celit a z przesączu usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się najmniejszą ilością metanolu, w którym substancja się rozpuszcza i tak sporządzony roztwór traktuje tlenkiem propylenu i eterem dietylowym w celu wytrącenia produktu, który odsąca się pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli chlorowodoru (ciało stałe, 48% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 0,82 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3), 1,35-1,22 (m, 2H, CH_2CH_3), 1,64-1,53 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3,07-3,02 (m, 2H, NCH_2), 3,11 (d, 2H, $J = 10,1$ Hz, PCH_2), 3,20 (d, 2H, $J = 9,8$ Hz, CH_2P). ^{13}C NMR (δ [ppm], D_2O , 151,02 MHz): 12,71 (CH_3), 19,06 (CH_2CH_3), 27,35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37,75 (d, $J_{\text{PC}} = 99,0$ Hz, CH_2P), 45,38 (d, $J_{\text{PC}} = 94,8$ Hz, PCH_2), 49,72 (d, $J_{\text{PC}} = 6,4$ Hz, NCH_2). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 121,5 MHz): 18,75.

Przykład 12

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[P-(N-heksyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 10):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,3 mmola; 0,53 g) i *N*-benzylo-*N*-heksyloaminę (4,0 mmoli; 0,76 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5,5 mL) i stężonego kwasu solnego (4,0 mmoli; 0,34 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36–38% roztwór wodny; 6,0 mmoli; 0,45 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[P-(*N*-benzylo-*N*-heksyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 72% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 0,88 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz, CH_3), 1,27 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,72 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 3,16-3,11 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 3,23 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, PCH_2), 3,33 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, CH_2P), 4,47 (s, 2H, CH_2Ph), 5,09 (s, 2H, PhCH_2), 7,56-7,29 (m, 10H, 2xPh). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 121,5 MHz): 23,00 i 21,50 (10:1). Następnie tak wydzielony związek pośredni – *N*-chroniony grupą benzyloksykarbonylową oraz *N*-chroniony grupą benzylową rozpuszcza się w metanolu (20 mL) i dodaje katalizator palladowy (10% Pd/C). Całość miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 1h. Następnie odsąca się katalizator przez celit a z przesączu usuwa

rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się najmniejszą ilością metanolu, w którym substancja się rozpuszcza i tak sporządzony roztwór traktuje tlenkiem propylenu i eterem dietylowym w celu wytrącenia produktu, który odsącza się pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli chlorowodoru (ciało stałe, 58% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 600,6 MHz): 0,76 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3), 1,30-1,18 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,57 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 3,02-2,90 (m, 2H, NHCH_2CH_2) 3,02 (d, 2H, $J = 10,2$ Hz, PCH_2), 3,14 (d, 2H, $J = 9,6$ Hz, CH_2P). ^{13}C NMR (δ [ppm], D_2O , 151,02 MHz): 13,17 (CH_3), 21,67 (CH_2CH_3), 25,24 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25,26 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 30,39 (NCH_2CH_2) 37,73 (d, $J_{\text{PC}} = 99,0$ Hz, CH_2P), 45,36 (d, $J_{\text{PC}} = 94,7$ Hz, PCH_2), 49,99 (d, $J_{\text{PC}} = 6,3$ Hz, NCH_2). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 243,1 MHz): 21,32.

Przykład 13

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[*P*-(*N*-heptyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 11):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,5 mmola; 0,57 g) i *N*-benzylo-*N*-heptyloaminę (5,0 mmoli; 1,03 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5,5 mL) i stężonego kwasu solnego (5 mmoli; 0,43 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36-38% roztwór wodny; 10,0 mmoli; 0,74 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[*P*-(*N*-benzylo-*N*-heptyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 68% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], CD_3OD , 300,1 MHz): 0,86 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3), 1,31-1,17 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$) 1,82-1,67 (m, 2H, NHCH_2CH_2) 3,18-3,12 (m, 2H, NCH_2), 3,30 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, PCH_2), 3,45 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, CH_2P), 4,48 (s, 2H, CH_2Ph), 5,05 (s, 2H, PhCH_2), 7,59-7,22 (m, 10H, 2xPh). ^{31}P NMR (δ [ppm], CD_3OD , 121,5 MHz): 25,43 i 23,66 (10:1). Następnie tak wydzielony związek pośredni – *N*-chroniony grupą benzyloksykarbonylową oraz *N*'-chroniony grupą benzylową rozpuszcza się w metanolu (20 mL) i dodaje katalizator palladowy (10% Pd/C). Całość miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 1 h. Następnie odsącza się katalizator przez celit a z przesącza usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się najmniejszą ilością metanolu, w którym substancja się rozpuszcza i tak sporządzony roztwór traktuje tlenkiem propylenu i eterem dietylowym w celu wytrącenia produktu, który odsącza się pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli chlorowodoru (ciało stałe, 46% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 0,77 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 1,30-1,13 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1,66-1,56 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3,07-3,02 (m, 2H, NCH_2), 3,12 (d, 2H, $J = 10,1$ Hz, PCH_2), 3,21 (d, 2H, $J = 9,7$ Hz, CH_2P). ^{13}C NMR (δ [ppm], D_2O , 151,02 MHz): 13,29 (CH_3), 21,85 (CH_2CH_3) 25,31 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25,54 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 27,82 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$) 30,75 (NCH_2CH_2), 37,74 (d, $J_{\text{PC}} = 99,0$ Hz, CH_2P), 45,38 (d, $J_{\text{PC}} = 94,9$ Hz, PCH_2), 50,00 (d, $J_{\text{PC}} = 6,3$ Hz, NCH_2). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 121,5 MHz): 18,74.

Przykład 14

Sposób otrzymywania kwasu aminometylo[*P*-(*N*-oktyloamino)metylo]fosfinowego (wzór 12):

Kwas *N*-benzyloksykarbonyloaminometylo-*H*-fosfinowy (2,5 mmola; 0,57 g) i *N*-benzylo-*N*-oktyloaminę (5,0 mmoli; 1,10 g) rozpuszcza się w mieszaninie alkoholu etylowego (5,5 mL) i stężonego kwasu solnego (5 mmoli; 0,43 mL). Następnie dodaje się formaldehyd (36-38% roztwór wodny; 10,0 mmoli; 0,74 mL). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym optymalną wydajność otrzymuje się poprzez ogrzewanie przez 5 godzin. Następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a produkt oczyszcza z użyciem chromatografii FLASH, używając kolumny C18 oraz stosując mieszaninę woda : acetonitryl jako eluent. W wyniku otrzymuje się czysty związek pośredni – kwas *N*-(benzyloksykarbonyloamino)metylo[*P*-(*N*-benzylo-*N*-oktyloamino)metylo]fosfinowy (ciało stałe, 82% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], CD_3OD , 300,1 MHz): 0,88 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3), 1,25 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$) 1,74 (m, 2H, NCH_2CH_2) 3,17-3,12 (m, 2H, NCH_2), 3,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, PCH_2), 3,38 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, CH_2P), 4,47 (s, 2H, CH_2Ph), 5,07 (s, 2H, PhCH_2), 7,58-7,26 (m, 10H, 2xPh). ^{31}P NMR (δ [ppm], CD_3OD , 121,5 MHz): 25,04 i 23,30 (10:1). Następnie tak wydzielony związek pośredni – *N*-chroniony grupą benzyloksykarbonylową oraz *N*'-chroniony grupą benzylową rozpuszcza się w metanolu (20 mL) i dodaje katalizator palladowy (10% Pd/C). Całość miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 1 h. Następnie odsącza się katalizator przez celit a z przesącza usuwa rozpuszczalnik pod

zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się najmniejszą ilością metanolu, w którym substancja się rozpuszcza i tak sporządzony roztwór traktuje tlenkiem propylenu i eterem dietylowym w celu wytrącenia produktu, który odsącza się pod obniżonym ciśnieniem. W wyniku otrzymuje się czysty związek w postaci soli chlorowodoru (ciało stałe, 48% wydajności, w przeliczeniu na wyjściowy kwas fosfinowy), którego identyczność potwierdzają widma: ^1H NMR (δ [ppm], D_2O , 300,1 MHz): 0,77 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3), 1,31-1,15 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1,67-1,56 (m, 2H, NCH_2CH_2) 3,07-3,02 (m, 2H, NCH_2), 3,12 (d, 2H, $J = 10,1$ Hz, PCH_2), 3,21 (d, 2H, $J = 9,7$ Hz, CH_2P). ^{13}C NMR (δ [ppm], D_2O , 151,02 MHz): 13,36 (CH_3), 21,95 (CH_2CH_3), 25,31 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 25,58 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 28,10 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 28,13 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 30,96 (NCH_2CH_2), 37,75 (d, $J_{\text{PC}} = 99,0$ Hz, CH_2P), 45,38 (d, $J_{\text{PC}} = 94,8$ Hz, PCH_2), 50,01 (d, $J_{\text{PC}} = 6,3$ Hz, NCH_2). ^{31}P NMR (δ [ppm], D_2O , 121,5 MHz): 19,29.

Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodne kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub podstawniki: metylowy, etylowy, benzylowy, natomiast R_2 oznacza podstawniki: metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, *izo*-butylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy, cykloheksylowy.

2. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub podstawniki: metylowy, etylowy, benzylowy, natomiast R_2 oznacza podstawniki: metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, *izo*-butylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy, cykloheksylowy, **znamienny tym**, że jedną część molową *N*-chronionego kwasu aminometylofosfinowego poddaje się trójskładnikowej kondensacji z co najmniej jedną częścią molową formaldehydu oraz co najmniej jedną częścią molową aminy *N,N*-dipodstawionej w obecności co najmniej jednej części molowej kwasu Broensteda, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny wody z rozpuszczalnikiem organicznym, a następnie produkt reakcji oczyszcza się i izoluje się przy pomocy metod chromatograficznych i przeprowadza się hydrolizę grup blokujących.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako kwas Broensteda stosuje się korzystnie kwas solny.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcje prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie wody z rozpuszczalnikiem organicznym, wybranym z grupy: metanol, etanol, kwas octowy, dioksan.

5. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym w którym R_1 oznacza podstawniki: metylowy, etylowy, benzylowy, natomiast R_2 oznacza podstawniki: metylowy, etylowy, **znamienny tym**, że produkt reakcji jednej części molowej *N*-chronionego kwasu aminometylofosfinowego poddanego trójskładnikowej kondensacji z co najmniej jedną częścią molową formaldehydu oraz co najmniej jedną częścią molową aminy *N,N*-dipodstawionej w obecności co najmniej jednej części molowej kwasu Broensteda, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny wody z rozpuszczalnikiem organicznym, poddaje się bromowodorolizie roztworem bromowodoru w kwasie octowym, po czym z mieszaniny poreakcyjnej wydziela się.

6. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, natomiast R_2 oznacza podstawniki: metylowy, propylowy, butylowy, *izo*-butylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy, cykloheksylowy, **znamienny tym**, że produkt reakcji jednej części molowej *N*-chronionego kwasu aminometylofosfinowego poddanego trójskładnikowej kondensacji z co najmniej jedną częścią molową formaldehydu oraz co najmniej jedną częścią molową aminy *N,N*-dipodstawionej (*N*-benzylo-*N*-podstawionej) w obecności co najmniej jednej części molowej kwasu Broensteda, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny wody z rozpuszczalnikiem organicznym, poddaje się katalitycznej hydrogenolizie, po czym z mieszaniny poreakcyjnej wydziela się pochodne.

7. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznacza atom wodoru lub podstawniki: metylowy, etylowy, propylowy, benzylowy, butylowy, *izo*-butylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy, cykloheksylowy, **znamienny tym**, że *N*-chroniony kwas aminometylofosfinowy poddaje się trójskładnikowej kondensacji z formaldehydem oraz aminą *N,N*-dipodstawioną w obecności kwasowego katalizatora w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie wody z rozpuszczalnikiem organicznym, następnie produkt oczyszcza się i izoluje przy pomocy metod chromatograficznych i przeprowadza hydrolizę grup blokujących.

8. Zastosowanie pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym podstawnikami R_1 , R_2 są: łańcuch alifatyczny w tym atom wodoru, metyl, etyl, propyl, butyl, *izo*-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, pierścień alifatyczny w tym cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, pierścień aromatyczny w tym fenyl, benzyl, 1-feniloetyl, acylowy w tym acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl, aminoacetyl, alanyl do zastosowania jako lek przeznaczony do kontroli aktywności ureolitycznej bakterii patogennych kolonizujących układ moczowy oraz zapobiegania wytrącaniu się kamieni w moczu.

9. Zastosowanie pochodnych kwasu aminometylofosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym podstawnikami R_1 , R_2 są: łańcuch alifatyczny w tym atom wodoru, metyl, etyl, propyl, butyl, *izo*-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, w tym pierścień alifatyczny w tym cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, pierścień aromatyczny w tym fenyl, benzyl, 1-feniloetyl, acylowy w tym acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl, aminoacetyl, alanyl do zastosowania jako lek przeznaczony do ograniczania wzrostu komórek bakterii patogennych w układzie moczowym.

Rysunki



