

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **210606**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **382059**

(51) Int.Cl.  
**C07F 9/30 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **26.03.2007**

---

(54) **Nowe heterocykliczne kwasy mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe  
i sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych kwasów  
mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowych**

---

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**29.09.2008 BUP 20/08**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**29.02.2012 WUP 02/12**

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

(72) Twórca(y) wynalazku:  
**BOGDAN BODUSZEK, Wrocław, PL**  
**TOMASZ OLSZEWSKI, Łambinowice, PL**

(74) Pełnomocnik:  
**rzecz. pat. Halina Winogradnik**

---

**PL 210606 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są nowe heterocykliczne kwasy mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe, pochodne imidazolu lub pirydyny, które mają zdolność do kompleksowania jonów metali przejściowych, takich jak Cu (II) oraz mogą wykazywać aktywność biologiczną jako inhibitory enzymów oraz sposób ich wytwarzania.

Znane są kwasy mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe, pochodne benzenu, węglowodorów alifatycznych i cyklicznych, których otrzymywanie polega na addycji bezwodnego kwasu podfosforowego ( $H_3PO_2$ ) do aldehydów pochodnych benzenu, węglowodorów alifatycznych i cyklicznych. Znany jest także z artykułu opublikowanego w *European Journal of Organic Chemistry* strony 861-868, rok 1999, sposób syntezy kwasów mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe z zastosowaniem elementarnego fosforu w reakcji z aldehydami w środowisku zasadowym. Z artykułu opublikowanego w *Tetrahedron Letters* vol. 45, strony 9099-9101, rok 2004, znany jest sposób zgodnie z którym, w celu złagodzenia warunków reakcji kwasu podfosforowego z aldehydami, zastosowano promieniowanie mikrofalowe. Z artykułu opublikowanego w *Synthesis* vol. 18, strony 1385-1390, rok 2002, wynika, że długotrwałe ogrzewanie kwasu podfosforowego ( $H_3PO_2$ ) z aldehydami prowadzi do utlenienia tworzącego się, kwasu mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowego do bardziej trwałego kwasu  $\alpha$ -hydroksymetylofosforowego, który jest produktem niepożądanym. Nie są znane sposoby wytwarzania heterocyklicznych kwasów mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe, będących pochodnymi imidazolu lub pirydyny, przedstawionej w pozycji 3 i 4.

Istotą wynalazku są nowe heterocykliczne kwasy mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe, pochodne imidazolu lub pirydyny, o wzorze ogólnym 1, w którym Ar stanowi pierścień imidazolowy albo pirydynowy, podstawiony w pozycji 3 lub 4.

Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych kwasów mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowych, pochodnych imidazolu lub pirydyny o wzorze ogólnym 1 w którym Ar stanowi pierścień imidazolowy lub pirydynowy, podstawiony w pozycji 3 lub 4, polega na reakcji syntezy aldehydu 4(5)-imidazolowego lub 3- lub 4- pirydylowego z wodnym roztworem kwasu podfosforowego, użytych w stosunku wagowym 1 do 1. Zgodnie ze sposobem według wynalazku, roztwór wodny odpowiedniego aldehydu imidazolowego lub pirydynowego oraz kwasu podfosforowego, korzystnie 50% wodny roztwór kwasu podfosforowego, ogrzewa się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, tj. w temperaturze 100°C, korzystnie przez dwie godziny. Następnie przez odparowanie rozpuszczalnika i zadanie pozostałości alkoholem metylowym wydziela się odpowiednie heterocykliczne kwasy mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe w postaci krystalicznej.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymywanie w krótkim czasie związków wrażliwych na długotrwałe ogrzewanie, jakimi są pochodne układów heterocyklicznych, takie jak imidazol i pirydyna. Dodatkową zaletą sposobu jest zastosowanie łatwo dostępnego, handlowego, wodnego roztworu kwasu podfosforowego oraz wody jako rozpuszczalnika. Zasadniczą zaletą sposobu jest fakt, że reakcja syntezy zachodzi efektywnie w stosunkowo niskiej temperaturze, przez co wyeliminowano niebezpieczeństwo rozkładu tak wrażliwych związków, jak pochodne pirydyny lub imidazolu.

Przedmiot wynalazku jest objaśniony w przykładach wytwarzania heterocyklicznych kwasów mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe, o wzorze ogólnym 1.

### Przykład 1

W celu wytworzenia kwasu 4(5)-imidazolometylo- $\alpha$ -(hydroxy)-H-fosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym Ar oznacza pierścień imidazolowy, 1.32 g (20.00 mmol) dostępnego handlowo 50% wodnego roztworu kwasu podfosforowego zadaje się 50 ml wody destylowanej a następnie dodaje się aldehyd 4(5)-imidazolowy 1.92 g (20.00 mmol) i całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia roztworu przez dwie godziny. Po tym czasie mieszaninę odparowuje się na wyparce próżniowej a oleistą pozostałość zadaje 10 mL alkoholu metylowego i umieszcza w lodówce. Po kilku dniach wykrystalizowany kwas 4(5)-imidazolometylo- $\alpha$ -(hydroxy)-H-fosfinowy odsącza się i suszy na powietrzu. Otrzymuje się produkt krystaliczny, biały o temperaturze topnienia 119-121°C. Wydajność produktu 55%.

### Przykład II

W celu wytworzenia kwasu 3-pirydylo-metylo- $\alpha$ -(hydroxy)-H-fosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym Ar oznacza pierścień pirydyny podstawiony w trzeciej pozycji, 1.32 g (20.00 mmol) dostępnego handlowo 50% wodnego roztworu kwasu podfosforowego zadaje się 50 ml wody destylowanej a następnie dodaje się aldehyd 3-pirydylowy 2.14 g (20.00 mmol) i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej przez dwie godziny. Po tym czasie mieszaninę odparowuje się na

wyparce próżniowej a oleistą pozostałość zadaje 10 mL alkoholu metylowego i umieszcza w lodówce. Po kilku dniach wykrystalizowany kwas 3-pirydylometylo- $\alpha$ -(hydroxy)-H-fosfinowy o wzorze ogólnym 1, (w którym Ar oznacza pierścień pirydyny podstawiony w trzeciej pozycji) odsącza się i suszy na powietrzu. Otrzymuje się produkt krystaliczny, biały, o temperaturze topnienia 149-151°C. Wydajność produktu 54%.

#### Przykład III

W celu wytworzenia kwasu 4-pirydylometylo- $\alpha$ -(hydroxy)-H-fosfinowego o wzorze ogólnym 1, w którym Ar oznacza pierścień pirydyny podstawiony w czwartej pozycji 1.32 g (20.00 mmol) dostępnego handlowo 50% wodnego roztworu kwasu podfosforowego zadaje się 50 ml wody destylowanej a następnie dodaje się aldehyd 4-pirydylowy 2.14 g (20.00 mmol) i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej przez dwie godziny. Po tym czasie mieszaninę odparowuje się na wyparce próżniowej a oleistą pozostałość zadaje 10 mL alkoholu metylowego i umieszcza w lodówce. Po kilku dniach wykrystalizowany kwas 4-pirydylometylo- $\alpha$ -(hydroxy)-H-fosfinowy odsącza się i suszy na powietrzu. Otrzymuje się produkt krystaliczny biały o temperaturze topnienia 174-176°C. Wydajność produktu 45%.

### Zastrzeżenia patentowe

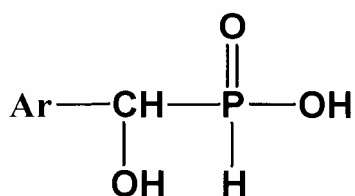
1. Nowe heterocykliczne kwasy mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe, pochodne imidazolu lub pirydyny, o wzorze ogólnym 1, w którym Ar stanowi pierścień imidazolowy albo pirydynowy, podstawiony w pozycji 3 lub 4.

2. Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych kwasów mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowych, pochodnych imidazolu lub pirydyny o wzorze ogólnym 1, w którym Ar stanowi pierścień imidazolowy albo pirydynowy, podstawiony w pozycji 3 lub 4, **znamienny tym**, że polega na reakcji syntezy aldehydu 4(5)-imidazolowego lub 3- lub 4- pirydylowego z wodnym roztworem kwasu podfosforowego, użytych w stosunku wagowym 1 do 1, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję syntezy prowadzi się w wodnym 50% roztworze kwasu podfosforowego, w temperaturze 100°C przez dwie godziny.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odpowiednie heterocykliczne kwasy mono- $\alpha$ -hydroksymetylo-H-fosfinowe oczyszcza się i izoluje przez krystalizację z alkoholu metylowego.

## Rysunek



Wzór 1