

RAN 4470/20

440.252

Inventor: COFF/A01N

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

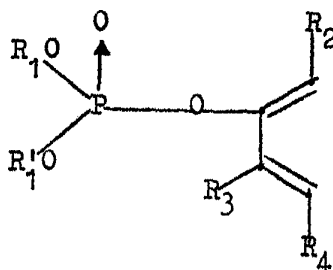
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIENILFOSFATOS"
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.S.A.
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos de
fósforo, o sea los dienilfosfato de la fórmula general

5.



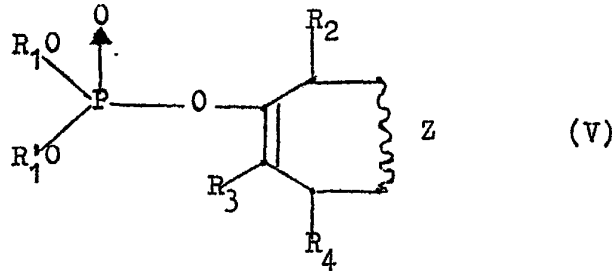
en la que

10.

R_1 y R_1' representan, cada uno, alquilo inferior, arilo

o bencilo y
 R_2 , R_3 y R_4 representa, cada uno, hidrógeno o alquilo inferior,
y a sus 1,4-ciclo-aductos de la fórmula general

5.



10.

en la que
 R_1 , R_1' , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado y
Z es el radical de una fracción dienófila.

15.

Los compuestos de la fórmula I y V anteriores poseen actividad antelmíntica y son, por consiguiente, útiles como agentes antelmínticos.

20.

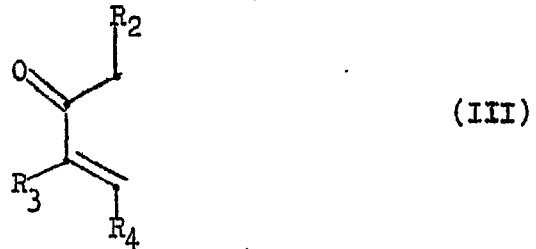
El término "alquilo inferior", tal como aquí se utiliza, denota un sustituyente monovalente constituido únicamente por carbono e hidrógeno con una cadena lineal de 1 a 5 átomos de carbono. El término "arilo" denota fenilo o fenilo substituído por uno o más grupos de alquilo inferior, halógeno (fluor, cloro o bromo) nitro o alcoxi-
lo inferior (alquilo inferior enlazado a través de un oxí-
geno etéreo).

25.

La descripción de los dienos de la fórmula I, en la conformación s-cis se ofrece únicamente por conveniencia, y no representa, necesariamente, la actual conformación geométrica.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, son aquellos en donde R_1 y R_1' son metilo o etilo y R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno. Así pues, los compuestos particularmente preferidos del presente invento son dimetil-(1,3-butadien-2-il)-fosfato [nomenclatura alternativa: dimetil-1-vinilvinil-fosfato]; y dietil-(1,3-butadien-2-il)-fosfato [nomenclatura alternativa: dietil-1-vinilvinilfosfato].

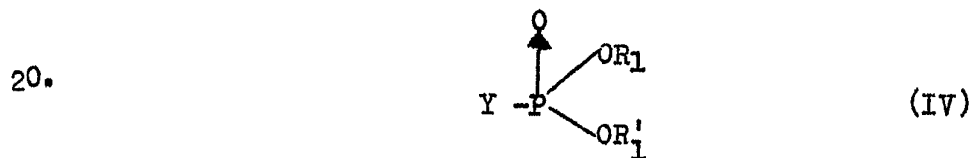
Los compuestos de las fórmulas I y V anteriores, pueden prepararse, según el presente invento, mediante un procedimiento que se caracteriza porque se hace reaccionar el enolato de un compuesto de la fórmula general



15.

en la que

R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado, con un halofostato de la fórmula general

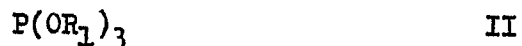


20.

en la que

R_1 y R_1' tienen el significado antes indicado e
Y es cloro, bromo o yodo,

25. o porque se hace reaccionar 3,4-diclorobutanona con un fosfito de la fórmula general



en la que

R_1 tiene el significado antes indicado,

proporcionando la última reacción un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 y R_1' son idénticos, y porque, si se desea, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I con un dienófilo para obtener un compuesto de la fórmula V.

5.

Así pues, los compuestos de la fórmula I, en donde R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno y en donde R_1 y R_1' son idénticos, se preparan a partir de 3,4-diclorobutanona mediante reacción con un fosfito de la fórmula II.

10.

Los fosfitos representativos incluyen trimetilfosfito, trietilfosfito, tri-(n-propil)-fosfito, tri-(n-butil)-fosfito, tri-(n-pentil)-fosfito, trifenilfosfito y tribencilfosfito. Los fosfitos particularmente preferidos son trimetilfosfito y trietilfosfito.

15.

La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en ausencia de disolventes que no sean los reactivos. Sin embargo, en caso deseado, pueden utilizarse disolventes orgánicos inertes. Los disolventes orgánicos inertes apropiados incluyen, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y similares.

20.

La reacción tiene lugar en dos etapas. La primera etapa se produce fácilmente a temperaturas comprendidas entre unos 0° y unos 50°C , de preferencia alrededor de $20 - 30^\circ\text{C}$, con evolución de un cloruro de alquilo, $R_1\text{Cl}$. La etapa final de la reacción implica la eliminación de cloruro de hidrógeno. Esto se produce mediante calentamiento a una temperatura comprendida entre alrededor de 50 y alrededor de 150°C , y se lleva a cabo, más convenientemente,

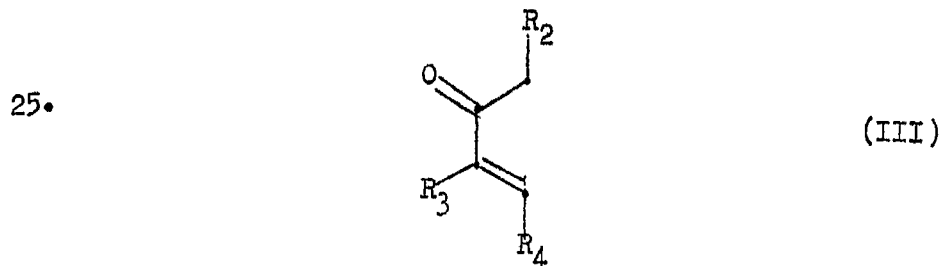
25.

temente, mediante destilación de la mezcla reaccional, de preferencia bajo presión reducida. De este modo se obtiene el producto final de la fórmula I en donde R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.

5. Para favorecer la eliminación del cloruro de hidrógeno durante la etapa de destilación es preferible adicionar una pequeña cantidad (por ejemplo, inferior a 1 mol %) de un ácido Lewis tal como cloruro de aluminio. Para evitar la polimerización del dieno de la fórmula I durante la destilación se prefiere la adición de una pequeña cantidad (por ejemplo, 1 mol % o menos) de un inhibidor de polimerización tal como hidroquinona.

10. La preparación de dienilfosfatos a partir de 3,4-dicloro-butanona y fosfitos es evidentemente inesperada, ya que se sabe que la reacción idéntica utilizando 3,4-dibromobutanona proporciona, exclusivamente, metil-vinil-cetona, J.P. Schroeder, y col., J. Org. Chem. 35, 3181 (1970).

15. Todo el alcance de los compuestos de los compuestos de la fórmula I puede obtenerse siguiendo un procedimiento a partir de una cetona conjugada de la fórmula I

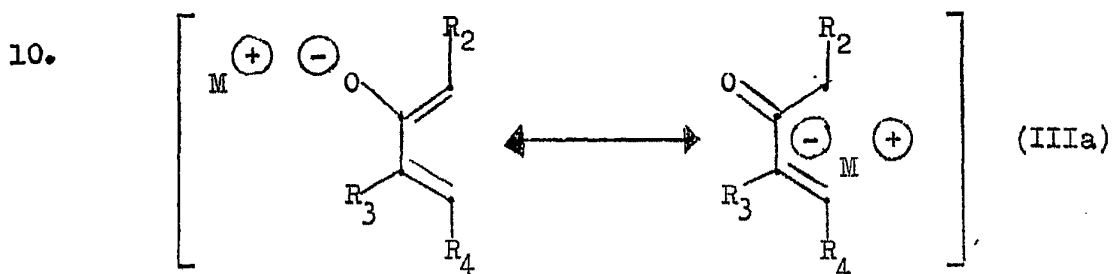


en la que

R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado.

5. Este procedimiento implica, tal como se ha indicado anteriormente, la reacción de un enolato de un compuesto de la fórmula III con un halofosfato de la fórmula IV.

El enolato de un compuesto de la fórmula III, o sea un compuesto de la fórmula



15. en la que

R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado y M^+ es el catión de sodio, potasio o litio,

20. puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III con una base orgánico fuerte soluble amido alcalinometálica en un disolvente orgánico a baja temperatura. Las bases preferidas son amidas de alquilo o cicloalquilo de metal alcalino, tal como N-ciclohexil-N-isopropilamida de litio, ciclohexilamida de litio; y las sililamidas de metal alcalino, tal como bis(trimetilsilil) amida de sodio. Las bases amídicas utilizadas en el presente procedimiento pueden prepararse siguiendo métodos bien conocidos en el arte.

25. Los disolventes orgánicos inertes apropiados para la presente reacción incluyen, por ejemplo, éteres

orgánicos como éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos tales como hexano y heptano, etc.

- El enolato que puede prepararse in situ, tal como se ha expuesto anteriormente, se hace reaccionar luego con un halofosfato de la fórmula IV. Tanto la formación del enolato como la reacción subsiguiente con el halofosfato puede llevarse a cabo, convenientemente, a temperatura reducida, por ejemplo, comprendida entre unos -80 y unos -20°C. Una temperatura particularmente preferida está comprendida entre alrededor de -65 y alrededor de -75°C.

- El producto de la fórmula I se aísla y purifica después de condiciones de elaboración corrientes. Un método de purificación particularmente preferido implica la destilación a presión reducida. Entre los compuestos de la fórmula I que pueden prepararse siguiendo este método pueden citarse :

- dimetil-(1,3-butadien-2-il)-fosfato,
- di etil-(1,3-butadien-2-il)-fosfato,
- dimetil-(1,3-pentadien-3-il)-fosfato,
- 20. di etil-(1,3-pentadien-3-il)-fosfato,
- dimetil-(1,3-pentadien-2-il)-fosfato,
- di etil-(1,3-pentadien-2-il)-fosfato,
- dimetil-(3-metil-1,3-butadien-2-il)-fosfato,
- di etil-(3-metil-1,3-butadien-2-il)-fosfato,
- 25. dimetil-(3-metil-1,3-pentadien-2-il)-fosfato,
- di etil-(3-metil-1,3-pentadien-2-il)-fosfato,
- dimetil-(3-metil-1,3-pentadien-3-il)-fosfato,
- di etil-(2-metil-1,3-pentadien-3-il)-fosfato,
- dimetil-(3-etil-1,3-hexadien-2-il)-fosfato,

5. dietil-(3-etil-1,3-hexadien-2-il)-fosfato,
dimetil-(2-etil-1,3-hexadien-3-il)-fosfato,
dietil-(2-etil-1,3-hexadien-3-il)-fosfato,
dimetil-(4-metil-3,5-decadien-5-il)-fosfato,
dietil-(5-etil-3,5-nonadien-4-il)-fosfato,
dimetil-(4-metil-2,4-decadien-3-il)-fosfato,
dietil-(4-propil-3,5-nonadien-5-il)-fosfato.

Los compuestos de la fórmula I son dienos sustituidos y resultan altamente reactivos frente a dienófilos en reacciones de Diels-Alder para formar 1,4-ciclo - aductos (enolfosfatos) de la fórmula V.

10. Para los fines de esta descripción, un dienófilo se define como un compuesto orgánico insaturado que toma parte en una reacción de 1,4-cicloadición con un dieno conjugado. La mayoría de los dienófilos tienen un enlace (doble o triple) no aromático e insaturado mediante el cual se substituye directamente, por lo menos, un grupo substractor de electrones. Entre los tipos de dienófilos que pueden citarse se encuentran: nitrilos, por ejemplo, 15. tetracianoetileno y acrilonitrilo; aldehidos, por ejemplo, crotonaldehido y acroleína; ácidos, por ejemplo, ácido acrílico, ácido cinámico, ácido maleico y ácido fumárico; ésteres por ejemplo, etil-acrilato, dimetil-maleato, 20. dimetil-fumarato, dietil-acetilendicarboxilato, dietilazodicarboxilato; anhídridos, por ejemplo, anhídrido maleico y anhídrido citracónico; imidas, por ejemplo, N-fenilmaleimida, 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona y p-fenilazomaleinanilo; compuestos nitrosos, por ejemplo, nitrosobenceno; compuestos nitro, por ejemplo, beta-nitroestire-

no y 1-nitropropeno; cetonas, por ejemplo, metil-vinil-cetona, etc.

5. La preparación de los aductos de Diels-Alder a partir de los compuestos de la fórmula I se lleva a cabo siguiendo los métodos usuales bien conocidos en el arte para estas reacciones. Así, pues, la reacción de Diels-Alder se lleva a cabo, convenientemente mezclando un dieno (el compuesto de la fórmula I) con un dienófilo.

10. La reacción puede llevarse a cabo en ausencia de cualquier disolvente, o puede utilizarse un disolvente orgánico inerte. Los disolventes orgánicos inertes apropiados que pueden citarse incluyen, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno y tolueno; los hidrocarburos halogenados, como diclorometano; éteres orgánicos, como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; y similares.

15. La reacción de Diels-Alder puede llevarse a cabo en una amplia gama de condiciones de temperatura que vá desde alrededor de 0 a unos +150°C. La gama de temperatura preferida se encuentra entre alrededor de 20 y alrededor de 70° C.

20.

25. Según se ha mencionado anteriormente, los dienilfosfatos de la fórmula I son útiles como agentes antelmínticos. Además, los enolfosfatos de la fórmula V poseen también propiedades antelmínticas. Así pues, los compuestos de la fórmula I son valiosos, adicionalmente, como intermediarios para la preparación de los compuestos de la fórmula V.

Estos compuestos son efectivos, concretamente, mediante administración oral (0,1% en el alimento) para

el control de la infección de Ascaris suum en los ratones.

5. Los compuestos de la fórmula I, tal como se ha demostrado anteriormente, son también útiles como reactivos en la síntesis orgánica como fracciones diénicas para utilizarse en reacciones de Diels-Alder para la construcción de moléculas orgánicas más complejas.

10. Adicionalmente, los dienos de la fórmula I sirven como monómeros valiosos que pueden autopolimerizarse o copolimerizarse con monómeros bien conocidos en el arte, para preparar estructuras poliméricas complejas con una serie de propiedades útiles, por ejemplo como retardadores de la combustión.

15. La preparación de los compuestos de las fórmulas I y V, así como sus procedimientos, se ilustran en los ejemplos específicos que siguen. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos del invento y en modo alguno deben considerarse limitativos.

EJEMPLO 1

20. Se enfria trietil-fosfito (166 g, 1 mol) en un baño de hielo y se adiciona 3,4-diclorobutano (140 g, 1 mol). Se agita la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a 0° y luego durante 20 horas a la temperatura del ambiente. Después de la adición de 0,5g de hidroquinona y 0,5 g de cloruro de aluminio se destila la mezcla
25. bajo presión reducida, lo que dá 34,4 g de dietil-(1,3-butandien-2-il)-fosfato hemihidrato puro, punto de ebullición 91-92°/2 mm.

Análisis:

Calculado para $C_8H_8PO_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (215,19): C, 44,75; H, 7,49.

Hallado: C, 45,14; H, 7,40.

La 3,4-diclorobutanona utilizada en el procedimiento anterior puede obtenerse como sigue:

5. Se introduce cloro en una solución de 140 g de metil-vinil-cetona en 600 cc de cloroformo con enfriamiento por hielo. Después de la absorción de 142 g de cloro se evapora el cloroformo (temperatura del baño 35°) lo que da 290 g de 3,4-diclorobutanona ligeramente impura que puede utilizarse sin ulterior purificación.

10.

EJEMPLO 2

Se trata trimetil-fosfito (28,6 g) con 3,4-diclorobutanona (32 g) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, de forma idéntica. La destilación da dimetil-(1,3-butadien-2-11)-fosfato puro, punto de ebullición 78-83°/1,5 mm.

15.

Análisis:

Calculado para $C_6H_{11}PO_4$ (178,13): C, 40,46; H, 6,23

Hallado: C, 39,83; H, 6,25

UV 220 nm (epsilon 16520) en metanol.

20.

EJEMPLO 3

25. Se adiciona bajo atmósfera de nitrógeno 1,28 g de tetracianoetileno a una solución de 2,15 g de dimetil-1,3-butadien-2-11)-fosfato en 10 cc de tetrahidrofurano. La solución amarilla se deja reposar a la temperatura del ambiente, durante 2 días, antes de la evaporación. Se recoge el jarabe residual en acetato de etilo. Se adiciona éter de petróleo hasta turbidez incipiente y se almacena la mezcla a 0°C durante 5 días. La filtración da 2,10 g de 1,1,2,2-tetraciano-4-(0,0-dietilfosforiloxi)-ciclohex-

-4-eno, punto de fusión 97-98°. La recristalización en acetato de etilo-éter de petróleo dá largos prismas y cortas placas de material puro, ambos fundentes a 98°.

Análisis:

5. Calculado para $C_{14}H_{14}N_4O_4P$ (333,27): C, 50,46; H, 4,23
N, 16,81
Hallado : C, 50,61; H, 4,54,
N, 16,98

IR (Nujol mull): max 1665, 1260 y 1045 cm^{-1}

10. RMN ($CDCl_3$), γ : 8,61 (triplete, 6H), 6,69 (multiplete 4H); 5,75 (quintete, 4H), 4,12 (multiplete, 1H).

EJEMPLO 4

- Se agita a la temperatura del ambiente, durante 20 horas, una mezcla de 0,98 g de anhídrido maleico y 1,78 g de dimetil-(1,3-butadien-2-il)-fosfato en 50 cc de benceno. La evaporación da un jarabe que cristalizado en acetato de etilo-éter de petróleo proporciona 0,810 g de anhídrido 4-(0,0-dimetilfosforiloxi)-ciclohex-4-en-cis-1,2-carboxílico, punto de fusión 71-72°. La recristalización en el mismo sistema disolvente dá prismas de punto de fusión 73-74°.
15. 20.

Análisis:

- Calculado para $C_{10}H_{13}O_7P$ (276,18): C, 43,49; H, 4,74
Hallado : C, 43,44; H, 4,71
25. IR (Nujol mull): 1850, 1785, 1670, 1275 y 1045 cm^{-1} .

EJEMPLO 5

Se adicionan 6,25 g de dietil-(1,3-butadien-2-il)-fosfato a una solución de 3,24 g de nitrosobenceno en 150 cc de cloruro de metileno. Se deja reposar la mezcla a la

5. temperatura del ambiente durante 20 horas antes de la evaporación. Se purifica el producto bruto restante sobre una columna de gel de sílice y se eluye con acetato de etil-éter de petróleo (1:2) lo que da 7,1 g de 2-fenil-4-(0,0-dietilfosforiloxi)-3,6-dihidro-2H-1,2-oxazina ligeramente coloreada.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{20}NO_5P$ (313,30): C, 53,67; H, 6,43;
N, 4,47

10. Hallado : C, 53,52; H, 6,57,
N, 4,26

UV (etanol); 240 (epsilon 7880), 282 nm (epsilon 850).
RMN ($CDCl_3$), γ : 6,15 (s), 5,50 (m) 4,25 (m).

EJEMPLO 6

15. Se disuelve dimetil-(1,3-butadien-2-il)-fosfato (1,78 g) en 30 cc de metil-vinil-cetona y se agita, durante 20 horas a 65°, bajo atmósfera de nitrógeno. La separación del exceso de metil-vinil-cetona mediante evaporación da 3,60 g de producto bruto que se purifica mediante cromatografía de columna.
- 20.

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{17}PO_5$ (248,22): C, 48,39; H, 6,91
Hallado : C, 48,58; H, 7,00.

25. La posición de las crestas de acetilo en el espectro de RMN indica que el producto está constituido por una mezcla de isómeros, o sea 1-acetil-3-(0,0-dimetilfosforiloxi)-ciclohex-3-eno y 1-acetil-4-(0,0-dimetilfosforiloxi)-ciclohex-3-eno.

EJEMPLO 7

- Se deja reposar a la temperatura del ambiente durante 10-20 horas una solución bencénica de cantidades equivalentes de dietil-(1,3-butadien-2-il)-fosfato y 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona. Se separa el disolvente y se cristaliza el residuo en benceno-hexano, lo que da cristales incoloros de 2-fenil-6-(0,0-dietilfosforiloxi)-2,3,5,8-tetrahidro-1H-s-triazolo[1,2a]piridazin-1,3-diona, fundente a 84-85°.

Análisis:

- 101 Calculado para $C_{16}H_{20}H_3O_3P$ (381,33):
C, 50,40; H, 5,29; N, 11,01; P, 8,12
Hallado:
C, 50,58; H, 5,27; N, 11,14; P, 8,10

EJEMPLO 8

15. Se enfria a -70° una solución de 31 g de N-ciclohexil N-isopropilamina en 400 cc de tetrahydrofurano. A la solución agitada se instilan durante 5 minutos, 0,22 moles de n-butil-litio en hexano, seguido de 14 g de metil-vinil-cetona durante un período de 20 minutos, seguido de 37,8 g de dietil-clorofosfato durante un período de 10 minutos. Después de 90 minutos más a -70°, se deja que se caliente la solución hasta la temperatura del ambiente. Se diluye con cloruro de metileno y luego se lava secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, HCl acuoso 1 N y solución acuosa de NaCl al 10%. Se seca la fase orgánica, se evapora y la destilación del residuo da 22-25 g de dietil-(1,3-butadien-2-il)-fosfato, punto de ebullición 74°/0,5 mm.

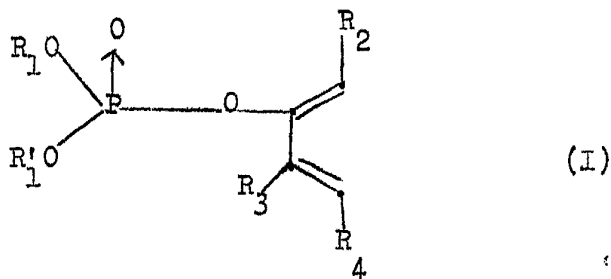
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial núm. 497.598 del 15 de agosto de 1974.

5.

1. Procedimiento para la preparación de dienilfosfatos, de la fórmula general

10.



en la que

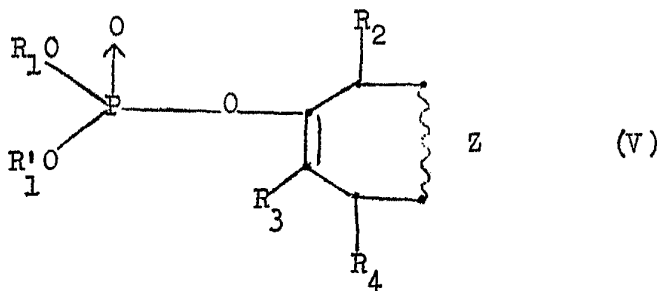
15.

R_1 y R_1' representa, cada uno, alquilo inferior, arilo o bencilo y

R_2 , R_3 y R_4 representan, cada uno, hidrógeno o alquilo inferior,

y sus 1,4-ciclo-aductos de la fórmula general

20.



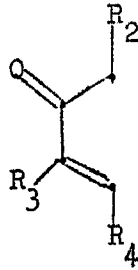
en la que

25.

R_1 , R_1' , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado y

Z es el radical de una fracción denófila, caracterizado porque se hace reaccionar el enolato de un

compuesto de la fórmula general

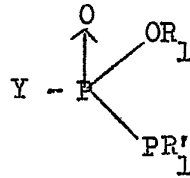


(III)

5.

en la que

R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado, con un halofosfato de la fórmula general



(IV)

10.

en la que

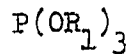
R_1 y R'_1 tienen el significado antes indicado es cloro, bromo o yodo,

y si se desea, se hace reaccionar el compuesto de fórmula I resultante con un dienófilo para constituir el aducto de fórmula V.

15.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una alternativa de su realización se hace reaccionar 3,4-diclorobutanona con un fosfito de la fórmula general

20.



(II)

en la que

R_1 tienen el significado dado en la reivindicación 1, proporcionando la última reacción un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 y R'_1 son idénticos, y si se desea, se hace reaccionar el com-

25.

puesto de la fórmula I con un dienófilo para formar un compuesto de la fórmula V.

5. 3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se utiliza como material de partida 3,4-clorobutanona o un compuesto de la fórmula IV, en donde R_1 y R'_1 son metilo o etilo.

10. 4. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se utiliza un material de partida en donde R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno.

15. 5. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, 3 ó 4 caracterizado porque se conduce la reacción de la 3,4-diclorobutanona con un compuesto de la fórmula II a una temperatura inicial comprendida entre alrededor de 0 y alrededor de 50°C, seguido de calentamiento a una temperatura comprendida entre alrededor de 50 y 150°C.

20. 6. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la temperatura inicial está comprendida entre alrededor de 20 y 30°C.

7. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque al calentamiento se lleva a cabo como parte de una destilación.

25. 8. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente adicional.

9. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado porque la

reacción de un enolato de un compuesto de la fórmula III con un halofosfato de la fórmula IV se lleva a cabo a temperatura reducida, de preferencia entre alrededor de -20 y -80°C, más preferentemente entre alrededor de -65 y -75°C.

5.

10. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 9. caracterizado porque se utiliza un enolato de litio como el enolato de un compuesto de la fórmula III.

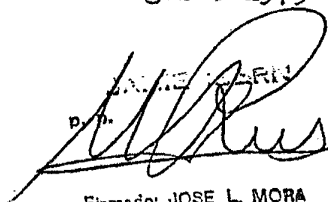
10.

11. Procedimiento para la preparación de dienilfosfatos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras .

Madrid, a 14 Agosto 1975

p. a.



Firmado: JOSE L. MORA