

(11) Patent numeris: **4312**

(51) Int. Cl.⁶: **C07F 9/564**
C07F 9/22

(21) Paraiškos numeris: **96-090**

(22) Paraiškos padavimo data: **1996 06 27**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 01 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1998 03 25**

(72) Išradėjas:

Algirdas Palaima, LT
Aušra Vektarienė, LT
Zita Staniulytė, LT

(73) Patent savininkas:

Biochemijos institutas, Mokslininkų g. 12, 2600 Vilnius, LT

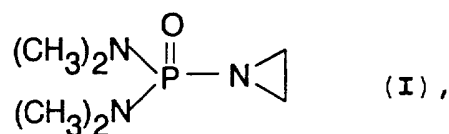
(54) Pavadinimas:

Fosforo rūgšties etilenimido-N,N'-tetrametildiamido gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas yra iš fosforoorganinių junginių chemijos, konkrečiai skirtas fosforo rūgšties etilenimido-N,N'-tetrametildiamido gavimo būdai, susidedančiam iš fosforo rūgšties triamido veikimo fosforo oksichloridu, šildant aukštesnėje kaip 100 °C temperatūroje ir susidariusio N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties chloranhidrido kondensavimo reakcijos su etilenaminu, esant vandeniui ir chloroformui 20 °C temperatūroje, dalyvaujant K₂CO₃. Gautas I junginys pasižymi lytiniu sterilizuojančiu poveikiu įvairiems vabzdžiams ir graužikams ir gali būti naudojamas žemės ūkyje arba buityje ekologiškai švariais metodais naikinant vabzdžius kenkėjus.

Išradimas yra iš fosforoorganinių junginių chemijos, konkrečiai skirtas fosforo rūgšties etilenimido-N,N'-tetrametildiamido, turinčio formulę I:



gavimo būdui.

Literatūroje minimi įvairūs etilenimidų dariniai : tris(1-etilenimido)fosforo oksidas ir jo analogai, įvairūs P,P-bis(1-etilenimido)-N,N'-dimetilaminofosforo ir P-(1-etilenimido)-N,N,N',N'-tetrametilaminofosforo oksidų analogai. Jie dažniausiai aprašomi kaip alkilinantys reagentai, stabdantys ląstelių mitozę ir įtakojantys DNR sintezei. Šias savybes nulemia trinariame heterocikle esančio azoto laisva elektronų pora, stimuliuojanti etilenimidų aktyvumą dalyvauti reakcijose su nukleofiliniais reagentais, taip pat ir su nukleofiliniais DNR centrais. Dėl šių savybių dauguma etilenimidų pasižymi lytiniu sterilizuojančiu veikimu arba gali būti taikomi vėžinių susirgimų chemoterapijoje [Hereditas v. 68, 1971, p. 255-276; Mutation Research, v.17, 1973, p.271-275; U.S., Agris. Res. Serv., South. Reg. 1976. ARS-S-131 p.30].

Literatūroje plačiai aprašytas I junginio lytinis sterilizuojantis poveikis įvairiems vabzdžiams ir graužikams įrodo jo tinkamumą naudoti žemės ūkyje arba buityje ekologiškai švariais metodais naikinant vabzdžius kenkėjus. Aprašytas I junginys taip pat gali būti taikomas medicinoje, kaip farmakologiškai aktyvus junginys, pasižymintis priešvėžiniu veikimu.[J. of Econ. Entom.1968, v.61, No.2, p. 552-555; 1970, v.63, No.2, p.458-460].

Minimi privalumai sąlygojo prieinamo ir paprasto fosforo rūgšties etilenimido-N,N'-tetrametildiamido gavimo būdo sukūrimo reikalingumą. Sintezuojant I junginį žinomais metodais, pradiniu produktu naudojamas dujinis

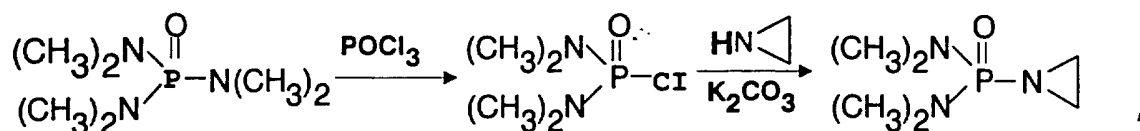
reagentas sąlygoja aprašomo proceso sudėtingumą ir daro jį sunkiai prieinamu, o kondensavimo reakcijos metu, išsiskiriančio HCl surišėju parenkamos organinės medžiagos, neužtikrina aprašomo junginio pakankamo grynumo ir aukštos išeigos.

Prancūzijos patente Nr. 2278700 aprašyta struktūrinių analogų, dialkilfosforo rūgšties chloranhidridų sąveika su etileniminu organiniame tirpiklyje, esant šarminių metalų karbonatams, susidarant atitinkamiems dialkilfosforo rūgšties etilenimidams. Sutinkamai su šiuo patentu galutiniai produktai išskiriami distiliuojant juos vakuume 70 % išeiga. Šiuo būdu gaunamų junginių grynumas neviršija 96.4 %.

Literatūroje aprašytas dviejų stadijų procesas (prototipas), skirtas fosforo rūgšties etilenimido-N,N'-tetrametildiamido gavimui, susidedantis iš dujinio dimetilamino sąveikos su fosforooksichloridu, tirpikliu naudojant eterį (išeiga 68 %) ir gauto N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties chloranhidrido kondensavimo su etileniminu benzene, susidarant norimam junginiui 80% išeiga. Reakcija vykdoma dalyvaujant trietilaminui, kuris yra išsiskiriančio HCl surišėjas [J. Chem. Soc., 1949, p. 2921, H.G. Cook, I.D. Ilett et.al ; J. Org. Chem., 1966, v. 31, p. 2962]. Bendra fosforo rūgšties etilenimido-N,N'-tetrametildiamido išeiga, skaičiuojant nuo 1 stadijos, sudaro 78%. Aprašyto metodo trūkumas yra tas, kad naudojamas dujinis reagentas dimetilamidas, taip pat lengvai užsidegantys tirpikliai (eteris, benzenas). Gauto šiuo būdu produkto grynumas nepakankamas, kad jį būtų galima naudoti medicinoje, kadangi bangų $\lambda = 300-600$ nm diapazone turi opolescuojančių priemonių (1 lentelė), kurių buvimas nesuderinamas su farmakopėjos reikalavimu, draudžiančiu įvesti į veną injekcijas su opolescuojančiu preparatu .

Išradimo esmė yra ta, kad siūlomas paprastesnis galutinio produkto gavimo būdas, 10 % didesne išeiga (lyginant su būdu prototipu), užtikrinamas reikiamas produkto grynumas - 99.7 %.

Išradimas įgyvendinamas žemiau aprašomu būdu:



fosforo rūgšties triamidą veikia fosforooksichloridu, šildant aukštesnėje kaip 100 °C temperatūroje, ir susidaręs N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties chloranhidridas kondensuojamas su etileniminu, esant vandeniui ir chlorintiems angliavandeniliams tokiems, kaip trichlormetanas, metilenochloridas, tetrachlormetanas 20 °C temperatūroje, dalyvaujant K₂CO₃. Galutinis produktas gryninamas žinomais metodais. Produkto grynumas patvirtinamas elementinės analizės ir lyd.t. duomenimis, taip pat nefeliometrinių tyrimų metodu.

Opolescensinių priemonių buvimas aprašomame junginyje (I) nustatomas "Hitachi MPF-4" spektrometru, esant bangos ilgio diapazonui λ=300 ÷ 600nm. Matavimui naudojami etilenimido-N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties 5% vandeniniai tirpalai. Tyrimų rezultatai, šviesos išbarstymo priklausomybė nuo bangos ilgio, žinomu būdu gautam (1) junginiui ir išradime siūlomam būdu gautam (2) junginiui pateikti 1 lentelėje:

1 lentelė

Bangos ilgis λ , nm	Šviesos išbarstymas, %		
	1	2	Vanduo
300	100,0 *	4,4	1,1
350	70,0	2,2	0,9
400	50,0	1,7	0,5
450	34,5	1,1	0,4
500	23,3	0,5	0,3
550	15,5	0,4	0
600	11,1	0,3	0

* priimta, kad prie $\lambda=300$ nm I junginio 5% vandens tirpalo išbarstymas lygus 100%.

Iš duomenų matyti, kad norimas junginys, gautas žinomu būdu (1) prie $\lambda \geq 450$ nm išbarsto šviesą 31-36 kartus stipriau, lyginant su tuo pačiu junginiu gautu siūlomą būdu (2).

Išradime pateikto gavimo būdo realizavimas supaprastina procesą, padidina galutinio produkto kokybę ir išeigą.

Realizuojant išradimą atsisakoma lakių ir degių tirpiklių, pradiniu junginiu naudojamas skystas fosforo rūgšties heksametiltriimidis, vykdant kondensavimo reakciją, HCl akceptoriumi naudojama neorganinė druska – K_2CO_3 padedanti išvengti organinių, šviesos išbarstymą keičiančių, priemaišų susidarymo.

Išradimą iliustruoja eksperimentiniai gamybos būdo pavyzdžiai.

1 Pavyzdys. N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties chloranhidrido gavimo būdas

I pašildytą iki 100°C 184ml (2 mol) fosforooksichloridą lašinamas 716g (4 mol) fosforo rūgšties heksametiltriамidas, palaikant reakcijos mišinio temperatūrą > 100°C. Po to reakcijos mišinys atšaldomas ir esant temperatūrai žemesnei kaip 70°C, frakcionuojamas vakuume. Po distiliavimo, N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties chloranhidrido išeiga 954g (86,0%); n_D^{20} 1,4675; R_f 0,66 (II laipsnio aktyvumo aliuminio oksidas, eliuentas chromatografijai - eteris-metanolis 5:1).

$^1\text{H-BMR}$ (δ , m.d.) (anglies tetrachloridas)

δ : 2,63 (6H,d)/N(CH₃)₂/ J 13Hz).

2 Pavyzdys. Etilenimido-N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties gavimas

I atšaldytą prisotintą K₂CO₃ vandeninį tirpalą (400ml), turintį 41,1ml (0,8mol) etilenimido, intensyviai maišant, pridedamas 68g (0,4mol) N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties chloranhidrido tirpalas trichlormetane (600ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1val. ir ekstrahuojamas trichlormetanu. Po tirpiklio pašalinimo, liekana distiliuojama vakuume, gaunama 63,7g (90%) galutinio produkto, vir.t. 64°C (1,0-1,5 mm Hg stulp.); n_D^{20} 1,4700; d_4^{20} 1,1175; R_f 0,55 (II laipsnio aktyvumo aliuminio oksidas, eliuentas chromatografijai - eteris-metanolis 15:1).

$C_{16}H_{16}N_3OP$ elementų analizė:

Apskaičiuota, %:	C	H	N	P
	40,67	9,10	23,71	17,48
Rasta, %:	40,88	8,97	24,01	17,23

3 Pavyzdys. Etilenimido-N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties gavimas

Į atšaldytą sotų K_2CO_3 tirpalą vandenyje (300ml), turintį 30,8ml (0,6mol) etilenimino, intensyviai maišant, pridedamas 51g (0,3mol) chloranhidrido tirpalas metilenochloride (450ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5val. Pašalinus tirpiklį, liekana distiliuojama vakuume, gaunama 48,35g (91%) norimo junginio. Fizikinės cheminės charakteristikos sutampa su 2 pavyzdyje pateiktomis charakteristikomis.

4 Pavyzdys. Etilenimido-N,N'-tetrametildiamido fosforo rūgšties gavimas

Į atšaldytą sotų K_2CO_3 tirpalą vandenyje (450ml), turintį 46,2ml (0,9mol) etilenimino, intensyviai maišant pridedama 76,5g (0,45mol) chloranhidrido ištirpinto tetrachlormetane (700ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1val. Pašalinus tirpiklį, liekana distiliuojama vakuume, gaunama 70,98g (89%) norimo junginio. Fizikinės cheminės charakteristikos sutampa su 2 pavyzdyje pateiktomis charakteristikomis.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Fosforo rūgšties etilenimido-N,N'-tetrametildiamido gavimo būdas, kondensuojant fosforo rūgšties N,N'-tetrametildiamido chloranhidridą su etileniminu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kondensacijai su etileniminu naudoja fosforo rūgšties N,N'-tetrametildiamido chloranhidridą kaip heksametiltriampo ir fosforo oksichlorido sąveikos produktą.
2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kondensuoja 100 – 150°C temperatūroje.
3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kondensuoja chlorintų angliavandenilių terpėje, esant K_2CO_3 vandeniniam tirpalui.