

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Februar 2005 (17.02.2005)

PCT

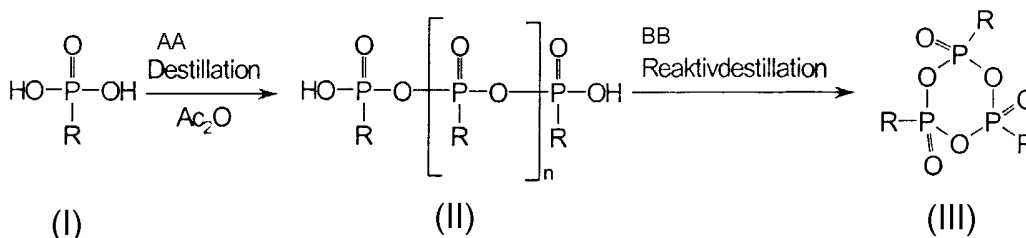
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/014604 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07F 9/38 (72) Erfinder; und
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/007468 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WEHNER, Mark [DE/DE]; Lenzhahner Weg 1A, 65527 Niedermhausen (DE). KIRSCHBAUM, Bettina [DE/DE]; Loreleistr. 18, 65929 Frankfurt am Main (DE). DEUTSCHER, Lothar [DE/DE]; Mecklenburger Str. 3, 65824 Schwalbach (DE). WAGNER, Hans, Jürgen [DE/DE]; Rosserstr. 19, 65795 Hattersheim (DE). HÖSSL, Harald [DE/DE]; Am Flachsland 51, 65779 Kelkheim (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juli 2004 (08.07.2004)
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (74) Anwalt: MIKULECKY, Klaus; Clariant Service GmbH, Patente, Marken, Lizenzen, Am Unisys-Park 1, 65843 Sulzbach (DE).
(30) Angaben zur Priorität: 103 33 042.9 21. Juli 2003 (21.07.2003) DE (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CLARIANT GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF CYCLIC PHOSPHONIC ACID ANHYDRIDES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CYCLISCHEN PHOSPHONSÄUREANHYDRIDEN



AA DISTILLATION

BB REACTIVE DISTILLATION

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing cyclic phosphonic acid anhydrides of formula (III) by a) reacting phosphonic acid derivatives of formula (I) with acetic anhydride at a temperature ranging between 30 and 150 °C while separating a mixture of ethanoic acid and acetic anhydride by means of distillation, b) then reactively distilling the oligomeric phosphonic acid anhydrides of formula (II) obtained in step a) and transforming the same into the corresponding cyclic trimeric phosphonic acid anhydrides of formula (III), n representing a number between 0 and 300 while R represents allyl, aryl, or open-chain, cyclic, or branched C₁ to C₈ alkyl radicals, aryloxy, allyloxy, or alkoxy comprising open-chain, cyclic, or branched C₁ to C₈ alkyl radicals. Preferably, the cyclic trimeric phosphonic acid anhydrides formed in step b) are immediately dissolved in an organic solvent that exhibits an inert behavior relative thereto.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von cyclischen Phosphonsäureanhydriden der Formel (III) durch a) Umsetzung von Phosphonsäure-Derivaten der Formel (I) mit Essigsäureanhydrid bei einer Temperatur im Bereich von 30 bis 150 °C und gleichzeitiger destillativer Abtrennung eines Gemisches aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid, b) anschließender Reaktivdestillation der in Schritt a) erhaltenen oligomeren Phosphonsäureanhydride der Formel (II) und Überführung in die entsprechenden cyclischen trimeren Phosphonsäureanhydride der Formel (III), wobei, n eine ganze Zahl von 0 bis 300 ist und R für Allyl, Aryl oder offenkettige, cyclische oder verzweigte C₁ bis C₈Alkyl-Reste, Aryloxy, Allyloxy oder Alkoxy mit offenkettigen, cyclischen oder verzweigten C₁ bis C₈-Alkyl-Resten, steht. Vorzugsweise werden die in Schritt b) gebildeten cyclischen trimeren Phosphonsäureanhydride sofort in einem organischen Lösungsmittel gelöst werden, das sich diesen gegenüber inert verhält.

WO 2005/014604 A2



KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

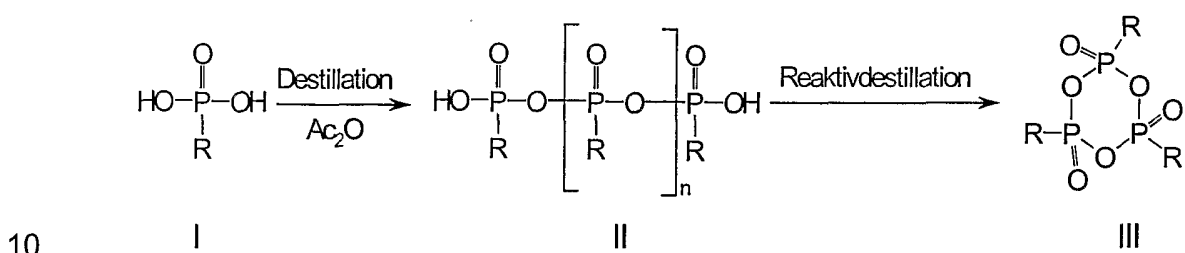
(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von cyclischen Phosphonsäureanhydriden

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von bekannten 2,4,6-substituierten 1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxiden (III) aus den zugrundeliegenden Phosphonsäuren der Formel (I) über ihre offenkettigen Analoga der Formel (II), durch Destillation.



Die Herstellung der oligomeren Phosphonsäureanhydride der Formel (II) (OPA) durch Kondensation mit einem geeigneten Hilfsmittel (EP-B-0 527 442) und die Verwendung dieser OPA zur Bildung von Amidbindungen (DE-A-38 39 379) ist bereits bekannt.

15

Allerdings müssen hier zur Knüpfung von Amidbindungen entsprechend dem Stand der Technik Überschüsse der OPA eingesetzt werden, weil in dem nach EP 0 527 442 hergestellten Produkt Phosphonsäureanhydride der Kettenlänge $\text{P}_{20} - \text{P}_{200}$ hergestellt werden und somit die Zusammensetzung der OPA nicht genau bekannt ist. Dadurch bedingte Kosten können durch die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten cyclischen Propanphosphonsäureanhydride der Formel (III) (CPA) vermieden werden.

20

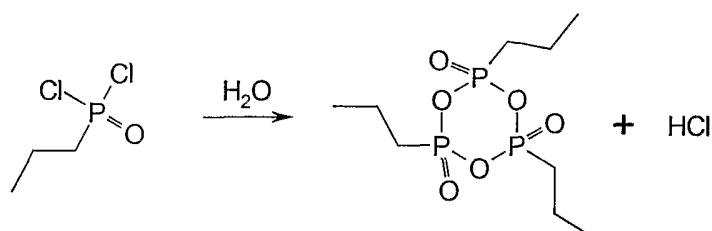
Phosphonsäuren werden von Mikroorganismen üblicherweise zum Phosphat abgebaut welches ökologisch problematisch ist (Eutrophierung). Durch den verminderten, weil stöchiometrischen Einsatz der cyclischen Phosphonsäureanhydriden (CPA) kann dies vermieden werden. Dadurch ist ein weiterer Vorteil erzielt durch die Herstellung und den Einsatz von Verbindungen

25

der Formel (III) gegenüber den bekannten Herstellungsverfahren und Anwendungen wie beschrieben in EP-A-0 527 442 und EP-A-3 839 379.

Die gezielte Herstellung von CPA's ist im Labor bereits gelungen (H. Wissmann, H. J. Kleiner, Angew. Chem. Int. Ed. 1980, 19, 133 [129]). Die Möglichkeit einer Destillation der CPA's wird hier bereits erwähnt, dabei handelt es sich aber um eine zusätzliche Reindestillation von bereits als Rohprodukten vorliegenden CPA's. Außerdem wurden bei diesem Verfahren die CPA's unter Verwendung von Phosphonsäuredichloriden hergestellt.

10



Das in diesem Herstellungsprozeß entstehende HCl wirkt bei einer technischen Anwendung dieser Syntheseroute, durch seine korrosiven und giftigen Eigenschaften viele Probleme auf. Hinzu kommt, daß das Produkt Chlorid enthält, welches die Anwendungsmöglichkeiten der CPA's einschränken kann.

Im Hinblick auf die vorstehend erwähnten Nachteile der bekannten Verfahren, bei dem ein Produktgemisch in undefinierter Zusammensetzung erhalten wird, große Mengen Abfallstoffe anfallen, korrosive und giftige Gase entstehen oder das Produkt Chlorid enthält, besteht der Bedarf, ein verbessertes Verfahren bereitzustellen, das alle diese Nachteile nicht aufweist.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von cyclischen Phosphonsäureanhydriden der Formel (III) durch

a) Umsetzung von Alkanphosphonsäuren der Formel (I) mit Essigsäureanhydrid bei einer Temperatur im Bereich von 30 bis 150°C und gleichzeitiger destillativer Abtrennung eines Gemisches aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid,

Als Lösungsmittel eignen sich alle aprotischen organischen Lösungsmittel, die nicht mit den CPA der Formel (III) reagieren, bevorzugt werden Ligroin, Pentan, Hexan, Heptan, Octan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2,2-
5 Tetrachlorethan, Methylacetat, Ethylacetat, Propylacetat, Buthylacetat, Dimethylformamid, Diethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, Diethylether, Diisopropylether, tert-Buthyl-Methylether, THF, Dioxan, Acetonitril, Sulfolan, DMSO, HMPT, NMP oder Gemische aus diesen, besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Chloroform, Ethylacetat, Propylacetat, Buthylacetat,
10 Dimethylformamid, Diethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, Diisopropylether, tert-Buthyl-Methylether, THF, Dioxan, Acetonitril oder Gemische aus diesen, ganz besonders bevorzugt werden Dichlormethan, Chloroform, Ethylacetat, Buthylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, tert-Buthyl-Methylether, THF, Dioxan, Acetonitril oder Gemische aus diesen.

15 Während der Reaktivdestillation wird, nach der vollständigen destillativen Entfernung von Essigsäure und unumgesetztem Essigsäureanhydrid unter vermindertem Druck, das vorliegende OPA der Formel (II) (Herstellung analog EP-B-0 527 442) bei einem Vakuum von 0,001 mbar bis 500 mbar und einer Temperatur von 100°C bis 450°C gespalten und CPA's der Formel (III) rein
20 erhalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß im Gegensatz zu den bisher bekannten Verfahren nur ein geringer apparativer Aufwand erforderlich ist, denn die Herstellung der OPA's der Formel (II) und die
25 Reaktivdestillation zur Herstellung der CPA's der Formel (III) können im selben Reaktionsgefäß durchgeführt werden.

Es ist als sehr überraschend anzusehen, dass die Bildung der cyclischen Verbindungen (III) durch eine Reaktivdestillation gelingt. Durch die gewählten Bedingungen bei der Destillation kann das gewünschte CPA rein erhalten werden;
30 eine Re-Oligomerisierung findet nicht statt.

Als Reste R in den Formeln (I), (II) und (III) sind wie vorstehend erwähnt Allyl, Aryl oder offenkettige cyclische oder verzweigte C₁ bis C₈-Alkyl-Reste, Aryloxy, Allyloxy

oder Alkoxy mit offenkettigen cyclischen oder verzweigten C₁ bis C₈-Alkyl-Resten, geeignet. Besonders geeignet sind Reste mit R = Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, ganz besonders geeignet sind Ethyl-, Propyl- und Butyl-Reste.

5

Das Verhältnis von Essigsäureanhydrid zur der Phosphonsäure der Formel (I) kann beliebig gewählt werden, sollte aber nicht zu klein sein und liegt bevorzugt im Bereich zwischen 20 : 1 und 1 : 1, besonders bevorzugt zwischen 10 : 1 und 1 : 1 und ganz besonders bevorzugt zwischen 5 : 1 und 1 : 1.

10

Die Reaktion und Destillation bei dem erfindungsgemäßen Verfahren findet in zwei Stufen statt, und besteht

- a) aus der Kondensation von Phosphonsäuren der Formel (I) zu OPA's der Formel (II) bei gleichzeitiger Destillation von Essigsäure und unumgesetztem Essigsäureanhydrid in einem Temperaturbereich von 30°C bis 150°C (Reaktorinnentemperatur) bzw. von 30°C bis 130°C (Kopftemperatur) durchgeführt wird, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 50°C bis 130°C (Reaktorinnentemperatur) bzw. von 35°C bis 100°C (Kopftemperatur), ganz besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 70°C bis 110°C (Reaktorinnentemperatur) bzw. von 40°C bis 70°C (Kopftemperatur), und
- b) aus der Reaktivdestillation der OPA der Formel (II) zu CPA der Formel (III) die im Temperaturbereich von 100°C und 450°C (Reaktorinnentemperatur) bzw. von 100°C bis 380°C (Kopftemperatur) erfolgt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 150°C und 400°C (Reaktorinnentemperatur) bzw. 150°C bis 350°C (Kopftemperatur), besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 200 und 350°C (Reaktorinnentemperatur) bzw. 200°C bis 300°C (Kopftemperatur).

- Entsprechend dem erfindungsgemäßen Verfahren liegt der Druck bei
- a) der Destillation von Essigsäure und unumgesetztem Essigsäureanhydrid im Bereich von 1 mbar bis 1000 mbar, bevorzugt im Bereich von 10 mbar bis 500 mbar, besonders bevorzugt im Bereich von 50 mbar bis 200 mbar, und bei
- b) der Reaktivdestillation der OPA der Formel (II) zu CPA der Formel (III) in einem Druckbereich von 0,001 mbar bis 500 mbar, bevorzugt im Bereich von

0,005 mbar bis 100 mbar, besonders bevorzugt im Bereich von 0,01 mbar bis 50 mbar.

Die Destillation kann über einen beliebigen Zeitraum erfolgen, häufig findet

- 5 a) die Destillation von Essigsäure und Essigsäureanhydrid jedoch innerhalb von 100 h, bevorzugt innerhalb von 80 h, besonders bevorzugt innerhalb von 60 h statt, und
- b) die Reaktivdestillation von OPA der Formel (II) zu CPA der Formel (III) innerhalb von 120 h, bevorzugt innerhalb von 90 h, besonders bevorzugt innerhalb
- 10 von 60 h statt.

Allgemein wurde beobachtet, daß die Destillation und die Reaktivdestillation in kleinen Maßstäben in einem kürzeren Zeitraum durchführbar sind, während sich die Reaktionszeiten beim Übergang z.B. zum Technikumsmaßstab erhöhen.

15

Das erhaltene CPA der Formel (III) wird sofort nach der Destillation in einem organischen Lösungsmittel gelöst, dabei kann das Mischungsverhältnis zwischen Lösungsmittel und CPA beliebig gewählt werden, sollte aufgrund der Viskosität der Verbindung jedoch nicht zu klein gewählt werden, und liegt bevorzugt im Bereich

20 von 10 : 1 und 1 : 10, besonders bevorzugt im Bereich von 5 : 1 und 1 : 5, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 2 : 1 und 1 : 2. In einer bevorzugten Ausführungsform wird das CPA-Kondensat direkt in dem inerten organischen Lösungsmittel aufgefangen, um eine Polymerisation und Rückbildung zu den analogen Oligomeren zu verhindern.

25

Die so hergestellte Lösung aus CPA der Formel (III) und dem gewählten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch kann unmittelbar für Kondensationsreaktionen wie Amid- (M. Feigel et al., Angew. Chem. Int. Ed. 1989, 28, 486 [466]) und Esterknüpfungen (F.-P. Montforts et al., Eur. J. Org. Chem. 2001, 1681-1687), Acylierungen (DE 100 63 493) sowie zur Herstellung von Heterocyclen (WO 99/37620) eingesetzt werden.

30

Insbesondere besitzt das erfindungsgemäße Verfahren gegenüber dem Stand der Technik den Vorteil, daß aus den verschiedenen Oligomeren der Formel (II) eine

Verbindung der Formel (III) von definierter Molmasse entsteht, welche dadurch in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden kann. Damit erhöht sich die Wirtschaftlichkeit der Anwendung dieser Phosphonsäureanhydride in chemischen Prozessen, wie z.B. in Kondensationsreaktionen von Carbonsäuren mit Alkoholen oder Aminen. Durch das Lösen der sirupösen Verbindung in einem organischen Lösungsmittel kann diese besonders leicht gehandhabt werden und ist in dieser Form überraschenderweise auch in eine Vielzahl von Reaktionen direkt einsetzbar.

Mit den so erhaltenen Lösungen können insbesondere Amidbindungen geknüpft und das Kopplungsreagenz in definierter und sparsamer Menge zugegeben werden.

Die nachfolgenden Beispiele und Vergleichsbeispiele dienen zur Veranschaulichung des Gegenstands der Erfindung, ohne dass die Erfindung auf diese Beispiele beschränkt sein soll.

Beispiele:

Beispiel 1: Synthese von 2,4,6-Tripropyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid

- 5 In einem Glaskolben mit Rührer, Stopfen, Innenthermometer und Destillationskolonne werden, unter Argon, 33,0 g Propanphosphonsäure (0,27 mol) in 189,3 g Essigsäureanhydrid (1,85 mol) gelöst und 2h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird bei 100 mbar das Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid abdestilliert. Die Außentemperatur wird auf 350°C und das
- 10 Vakuum auf 0,1 mbar erhöht. Bei 280°C Kopftemperatur fallen 22,9 g farbloses, siropöses 2,4,6-Tripropyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid an (Ausbeute 80 %).

Das so erhaltene CPA wird in 22,9 g Dichlormethan gelöst, und kann in dieser Form zur weiteren Synthese eingesetzt werden.

15

Beispiel 2: Synthese von 2,4,6-Tripropyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid

- In einem Glaskolben mit Rührer, Stopfen, Innenthermometer und Destillationskolonne werden, unter Argon, 33,0 g Propanphosphonsäure
- 20 (0,27 mol) in 189,3 g Essigsäureanhydrid (1,85 mol) gelöst und 2 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird bei 100 mbar das Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid abdestilliert. Die Außentemperatur wird auf 350°C und das Vakuum auf 0,1 mbar erhöht. Bei 280 °C Kopftemperatur fallen 22,9 g farbloses, siropöses 2,4,6-Tripropyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid an
- 25 (Ausbeute 80 %).

Das so erhaltene CPA wird in 22,9 g Dimethylformamid gelöst, und kann in dieser Form zur weiteren Synthese eingesetzt werden.

Beispiel 3: Synthese von 2,4,6-Triethyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid

30

In einem Glaskolben mit Rührer, Stopfen, Innenthermometer und Destillationskolonne werden, unter Argon, 40,2 g Ethanphosphonsäure (0,37 mol) in 204,9 g Essigsäureanhydrid (2,01 mol) gelöst und 2h zum Rückfluß erhitzt.

Anschließend wird bei 100 mbar das Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid abdestilliert. Die Außentemperatur wird auf 350°C und das Vakuum auf 0,1 mbar erhöht. Bei 295 °C Kopf­temperatur fallen 20,2 g farbloses, siropöses 2,4,6-Triethyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphan-2,4,6-trioxid an (Ausbeute 5 66 %).

Beispiel 4: Synthese von 2,4,6-Trihexyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphan-2,4,6-trioxid

In einem Glaskolben mit Rührer, Stopfen, Innenthermometer und 10 Destillationskolonne werden, unter Argon, 44,8 g Hexanphosphonsäure (0,27 mol) in 189,3 g Essigsäureanhydrid (1,85 mol) gelöst und 2 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird bei 100 mbar das Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid abdestilliert. Die Außentemperatur wird auf 350°C und das Vakuum auf 0,1 mbar erhöht. Bei 240°C Kopf­temperatur fallen 30,0 g farbloses, 15 siropöses 2,4,6-Trihexyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphan-2,4,6-trioxid an (Ausbeute 75 %).

Das so erhaltene CPA wird in 30 g Dichlormethan gelöst, und kann in dieser Form zur weiteren Synthese eingesetzt werden.

20 Beispiel 5: Synthese von 2,4,6-Tricyclohexyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphan-2,4,6-trioxid

In einem Glaskolben mit Rührer, Stopfen, Innenthermometer und Destillationskolonne werden, unter Argon, 44,3 g Cyclo-Hexanphosphonsäure (0,27 mol) in 189,3 g Essigsäureanhydrid (1,85 mol) gelöst und 2 h zum Rückfluß 25 erhitzt. Anschließend wird bei 100 mbar das Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid abdestilliert. Die Außentemperatur wird auf 350°C und das Vakuum auf 0,1 mbar erhöht. Bei 260°C Kopf­temperatur fallen 27,6 g farbloses, siropöses 2,4,6-Tricyclohexyl-[1,3,5,2,4,6]-trioxatriphosphan-2,4,6-trioxid an (Ausbeute 70 %).

30 Das so erhaltene CPA wird in 27,6 g Dichlormethan gelöst, und kann in dieser Form zur weiteren Synthese eingesetzt werden.

Beispiel 6: Synthese von N-Acetyl-L-phenylalaninyl-L-alaninmethylester

0,1 g L-Alaninmethylesterhydrochlorid (0,7 mmol), 0,2 g N-Acetyl-L-phenylalanin (1 mmol) und 0,55 ml N-Methylmorpholin (5 mmol) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und auf -10°C abgekühlt. Es werden langsam 0,5 g CPA aus Beispiel 1
5 (50 % in CH₂Cl₂; 0,8 mmol) zugegeben, 3 h in der Kälte und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingedampft und mit Essigester und 1N HCl-Lösung, ges. NaHCO₃, ges. NaCl und dest. Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Es fallen 0,18 g des weißen N-Acetyl-L-phenylalaninyl-L-alaninmethylester an (88 %).

10

Beispiel 7: Synthese von N-Acetyl-L-phenylalaninyl-L-phenylalaninmethylester

0,38 g L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid (1,8 mmol), 0,37g N-Acetyl-L-Phenylalanin (1,7 mmol) und 1,6 ml N-Methylmorpholin (14,6 mmol) werden in 30 ml Dimethylacetamid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nun werden 1,2 ml CPA
15 aus Beispiel 2 (50% in Dimethylformamid, 1,9 mmol) zugegeben. Es wird noch 1 h bei 0°C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingedampft und mit Essigester und 1N HCl-Lösung, ges. NaHCO₃, ges. NaCl und dest. Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Es fallen 0,53 g des weißen N-Acetyl-L-phenylalaninyl-L-
20 phenylalaninmethylester an (84 %).

Vergleichsbeispiel 8: Synthese von N-Acetyl-L-phenylalaninyl-L-phenylalaninmethylester mit gleicher Menge OPA wie in Beispiel 5

0,38 g L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid (1,8 mmol), 0,37 g N-Acetyl-L-
25 Phenylalanin (1,7 mmol) und 1,6 ml N-Methylmorpholin (14,6 mmol) werden in 30 ml Dimethylacetamid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nun werden 1,2 ml OPA – hergestellt wie beschrieben in EP 0 527 442, Beispiel 1 - (50 % in Dimethylformamid, Mol-Angabe nicht möglich, weil die Zusammensetzung nicht bekannt ist) zugegeben. Es wird noch 1 h bei 0°C und 12 h bei Raumtemperatur
30 gerührt. Die Lösung wird eingedampft und mit Essigester und 1N HCl-Lösung, ges. NaHCO₃, ges. NaCl und dest. Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Es fallen 0,14 g des weißen N-Acetyl-L-phenylalaninyl-L-phenylalaninmethylester an (22 %).

Vergleichsbeispiel 9: Synthese von N-Acetyl-L-phenylalaninyl-L-phenylalaninmethylester mit einer erhöhten Menge an OPA im Vergleich zu Beispiel 5

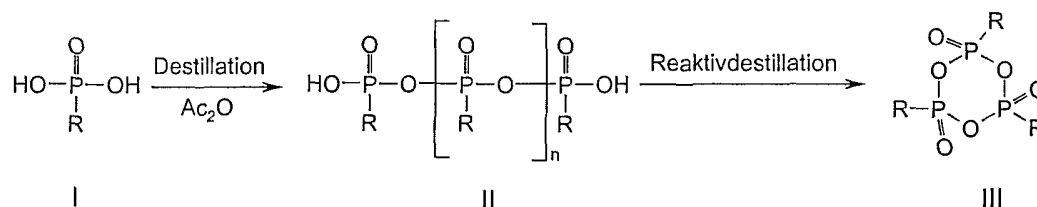
0,38 g L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid (1,8 mmol), 0,37 g N-Acetyl-L-Phenylalanin (1,7 mmol) und 5,0 ml N-Methylmorpholin (45,5 mmol) werden in

5 30 ml Dimethylacetamid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nun werden 5 ml OPA – hergestellt wie beschrieben in EP 0 527 442, Beispiel 1 - (50 % in Dimethylformamid, Mol-Angabe nicht möglich, weil die Zusammensetzung nicht bekannt ist) zugegeben. Es wird noch 1 h bei 0°C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingedampft und mit Essigester und 1N HCl-Lösung,

10 ges. NaHCO₃, ges. NaCl und dest. Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Es fallen 0,55 g des weißen N-Acetyl-L-phenylalaninyl-L-phenylalaninmethylester an (87 %).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von cyclischen Phosphonsäureanhydriden der Formel (III) durch
- 5 a) Umsetzung von Phosphonsäure-Derivaten der Formel (I) mit Essigsäureanhydrid bei einer Temperatur im Bereich von 30 bis 150°C und gleichzeitiger destillativer Abtrennung eines Gemisches aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid,
- b) anschließender Reaktivdestillation der in Schritt a) erhaltenen oligomeren
- 10 Phosphonsäureanhydride der Formel (II) und Überführung in die entsprechenden cyclischen trimeren Phosphonsäureanhydride der Formel (III),



- 15 wobei,
- n eine ganze Zahl von 0 bis 300 ist und
- R für Allyl, Aryl oder offenkettige cyclische oder verzweigte C₁ bis C₈-Alkyl-Reste, Aryloxy, Allyloxy oder Alkoxy mit offenkettigen cyclischen oder verzweigten C₁ bis C₈-Alkyl-Resten, steht.

20

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet daß die in Schritt b) gebildeten cyclischen trimeren Phosphonsäureanhydride sofort in einem organischen Lösungsmittel gelöst werden, das sich diesen gegenüber inert verhält.

25

3. Verfahren nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Essigsäureanhydrid zu Phosphonsäure der Formel (I) im Bereich von 20 : 1 und 1:1 liegt.

4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 die Reaktivdestillation in Schritt b) bei einer Temperatur im Bereich von 100 bis 450°C (Reaktorinnentemperatur) und einer Kopftemperatur von 100 bis 380°C erfolgt.
- 5 5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Druck bei
- a) der Destillation von Essigsäure und unumgesetztem Essigsäureanhydrid zwischen 1 mbar und 1000 mbar, und
- b) bei der Reaktivdestillation der oligomeren Phosphonsäureanhydride der Formel (II) zu den cyclischen Phosphonsäureanhydriden der Formel (III) in einem Druckbereich zwischen 0,001 mbar und 500 mbar liegt.
- 10 6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren kontinuierlich durchgeführt wird.
- 15 7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltenen cyclischen trimeren Phosphonsäureanhydride der Formel (III) nach der Reaktivdestillation in einem organischen Lösungsmittel gelöst werden, in einem Mischungsverhältnis von Lösungsmittel zu Phosphonsäureanhydrid im Bereich von 10 : 1 und 1 : 10.
- 20 8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das organische Lösungsmittel Ligroin, Sulfolan, DMSO, HMPT, NMP, Pentan, Hexan, Heptan, Octan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Methylacetat, Ethylacetat, Propylacetat, Buthylacetat, Dimethylformamid, Diethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, Diethylether, Diisopropylether, tert-Buthyl-Methylether, THF, Dioxan, Acetonitril, Sulfolan, DMSO, HMPT, NMP oder ein Gemisch derselben ist.
- 30 9. Verwendung von cyclischen Phosphonsäureanhydriden der Formel (III), erhältlich nach einem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 für Kondensationsreaktionen, Acylierungen und der Herstellung von Heterocyclen.