



Patent
aufrechterhalten nach
§ 12 Abs. 3 ErstrG

(51) Int. Cl.⁵: **C 07 F 9/22**
C 07 F 9/24
C 07 D 231/10

DEUTSCHES PATENTAMT

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Aufrechterhaltung kann Einspruch eingelegt werden

(21) Aktenzeichen:	(22) Anmeldetag:	(44) Veröff.-tag der DD-Patentschrift:	(45) Veröff.-tag der Aufrechterhaltung:
DD C 07 F / 253 136 5	18. 07. 83	24. 12. 85	28. 04. 94

(30) Unionspriorität:

(72) Erfinder: Michel, Hans-Jürgen, Dipl.-Chem. Dr., 04107 Leipzig, DE; Thieme, Hermann, Dipl.-Chem. Dr., 06886 Lutherstadt Wittenberg, DE; Oertel, Manfred, Dipl.-Chem. Dr., 06895 Zahna, DE; Kurze, Rolf, Dipl.-Chem. Dr., 06886 Lutherstadt Wittenberg, DE; Huth, Winfried, Dipl.-Chem., 06886 Lutherstadt Wittenberg, DE; Lang, Sieghard, Dipl.-Landw. Dr., 04205 Leipzig, DE; Böhlend, Heinz, Prof. Dipl.-Chem. Dr., 99974 Mühlhausen, DE; Berg, Irene, 99974 Mühlhausen, DE; Jasche, Klaus, Dipl.-Chem. Dr., 06886 Lutherstadt Wittenberg, DE; Paul, Dietmar, Dipl.-Ing., 06896 Reinsdorf, DE

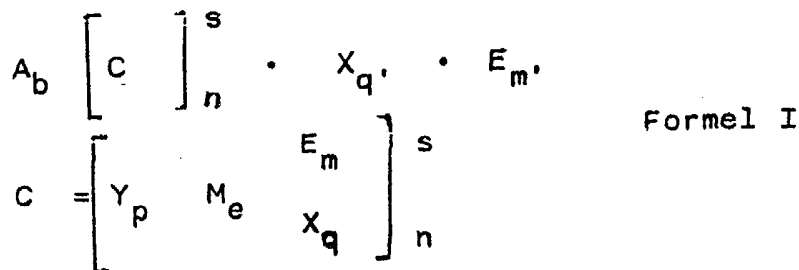
(73) Patentinhaber: SKW Stickstoffwerke Piesteritz GmbH, Möllensdorfer Str. 13, 06886 Lutherstadt Wittenberg, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Biokoordinationsverbindungen

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
J. Reedijk, Rec. Trav. Chim. 89 (1970) 605

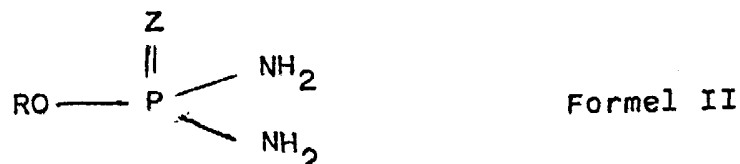
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Koordinationsverbindungen der allgemeinen Formel I,

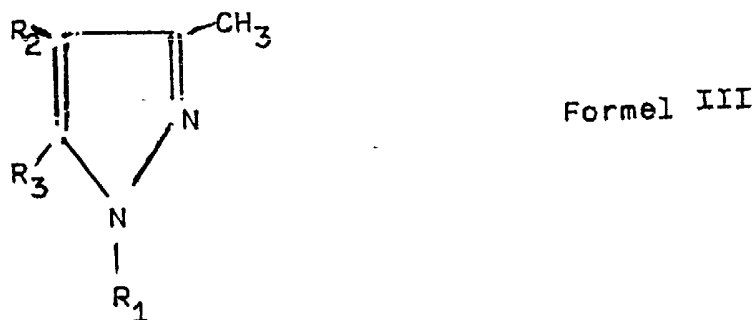


in der

Y mit $p = 1$ bis 8 eine Verbindung der allgemeinen Formel II



wobei Z für O und S und R für Wasserstoff, Alkyl-, Aryl- und Aralkylreste steht und die ebengenannten Aralkyl-, Alkyl- und Arylreste ggf. auch substituiert sein können, z. B. durch Halogen, Nitro-, Alkoxy-, Aroxy-, Amino-, Mono- und Dialkylamino-, Carboxyalkyl-, Carboxyaryl-, Carbonamid-, Alkyl- oder subst. Alkylgruppen, oder ein Pyrazol bzw. ein davon abgeleitetes Säureadditionsprodukt der allgemeinen Formel III



wobei R_1 Wasserstoff, Nitro und CXR_4 sein kann, X entweder Sauerstoff oder Schwefel, R_4 dagegen eine ggf. durch Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und/oder Cycloalkylreste substituierte Amino- bzw. Sulfonamidogruppe, eine ggf. durch Alkyl- und/oder Arylreste substituierte Ureido- oder Thioureidogruppe, eine ggf. durch Alkyl- und/oder Arylreste substituierte Hydroxylamino- oder Hydrazingruppe bzw. ein ggf. substituierter Alkoxy bzw. Aroxyrest ist, R_2 Wasserstoff, Methyl, Halogen oder Nitro und R_3 Wasserstoff, Methyl oder Halogen sein kann, repräsentiert, die bereits über eine biologische Potenz verfügen können und gemäß Formel I als Ligand aufzufassen sind,

- X gleich oder verschieden sein kann und diverse ein- und mehrwertige Liganden verkörpert, die anorganische bzw. organische Anionen wie beispielsweise Nitrat, Sulfat, Thiosulfat, Halogenid, Thiocyanat, Phosphat, Borat, Formiat, Acetat, Benzoat usw. mit $q = 0$ bis 6 sein können, im Falle von außerhalb der ersten Koordinationssphäre befindlichen Anionen kann q auch Werte größer Null, maximal aber bis 4 annehmen,
- E verschiedene Solvate charakterisiert und hauptsächlich für Wasser und niedere Alkohole mit m bzw. $m' = 0$ bis 12 steht,
- A im Falle von Anionenkomplexen das Kation, vorzugsweise Alkali- und Erdalkalimetalle, auch Ammonium oder C sein kann, wobei $b = 1$ bis 4, im Falle von Neutral- und Kationenkomplexen auch Null sein kann,
- s die Ladung des Komplexes angibt und demzufolge die Natur des Gegenions gemäß A bzw. X festlegt, wobei $s = 0$ bis 6 sein kann,
- Me verschiedene unterschiedlich geladene Metallionen dargestellt, die im Falle von di- bzw. oligomeren Koordinationsverbindungen gleich oder verschieden sein können und hauptsächlich für Fe, Mn, Al, Cu, Co, Cr, Zn, Ni, Mo, Hg und Erdalkalimetalle steht,

dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Reaktionspartner, das sind eine Verbindung der allgemeinen Formel II bzw. III und Metallsalze bzw. Metallsalzsolvate oder -gemische entweder in der Schmelze des Metallsalzes bzw. Metallsalzsolvates oder -gemisches oder aber in der Schmelze einer Verbindung der allgemeinen Formel II oder III erfolgt.

2. Verfahren zur Herstellung von Koordinationsverbindungen nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionspartner Metallsalz und Verbindung II oder III im Molverhältnis 1:1 bis 1:6 eingesetzt werden.
3. Verfahren zur Herstellung von Koordinationsverbindungen nach Punkt 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Reaktionspartner bei Normaldruck und bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes desjenigen Reaktionspartners, in dessen Schmelze die Reaktion durchgeführt wird, zur Umsetzung bringt, wobei der Temperaturbereich in den Grenzen von 10 bis 500°C, vorzugsweise jedoch zwischen 25 und 250°C liegt.
4. Verfahren zur Herstellung von Koordinationsverbindungen nach Punkt 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Metallsalze daß auch natürlich vorkommende Salze und Doppelsalze eingesetzt werden können, die im Falle des Vorliegens als Carbonat bzw. basische Verbindung durch Reaktion mit der äquimolaren Menge einer geeigneten Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Ameisensäure, Essigsäure in eine Form überführt werden können, die zur Bildung von Koordinationsverbindungen befähigt sind.

5. Verfahren zur Herstellung von Koordinationsverbindungen nach Punkt 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Metallsalzgemische solche eingesetzt werden können, die über ein Eutektikum verfügen.
6. Verfahren zur Herstellung von Koordinationsverbindungen nach Punkt 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Metallsalzgemische in die Schmelze der Verbindungen II oder III eingebracht werden können.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Biokoordinationsverbindungen unterschiedlicher Metallionen mit vorwiegend organischen Liganden unterschiedlicher Struktur, die ggf. selbst biologisch aktiv sein können.

Charakteristik bekannter Lösungen

Die Herstellung von Koordinationsverbindungen organischer Liganden mit ein- und mehrwertigen Metallionen wird generell in Lösung vollzogen. Dennoch lässt sich für unterschiedliche Liganden bzw. Metalle kein einheitliches Herstellungsverfahren angeben. Vielmehr wurden die zur erfolgreichen Umsetzung führenden Reaktionsparameter und -bedingungen von der Natur des Liganden und dem eingesetzten Metallsalz bzw. Metallakzeptorkomplex bestimmt.

(Kettle, G. F., Coordination Chemistry, London **1969**) Dabei kommen die unterschiedlichsten Lösungsmittel als Reaktionsmedium zum Einsatz, in besonderen Fällen macht sich sogar ein Arbeiten in absoluten Lösungsmitteln bzw. der Einsatz von Dehydratisierungsmitteln erforderlich (W. S. Sheldrick, Z. Naturforsch. **376** [1982], 653; S. Trofimenko, Chem.-Rev. **72** [1972], 497; J. Reedijk, Rec. Trav. Chim. **89** [1970], 605). Prinzipiell stellt das Arbeiten in einem beliebigen Solventsystm als Reaktionsmedium einen zusätzlichen technischen und ökonomischen Aufwand dar, der noch verkompliziert wird, wenn die Umsetzung nur in absoluten Lösungsmitteln möglich ist. Schließlich bedingen derartige Verfahren zusätzlich den Einsatz hochreiner Ausgangsprodukte, um unerwünschte Nebenreaktionen in Lösung ausschließen zu können.

Ein weiterer Nachteil ist hierbei die am Reaktionsende erforderliche und energieaufwendige Entfernung des Lösungsmittels, um die gewünschten Koordinationsverbindungen in Substanz erhalten zu können.

Ziel der Erfindung

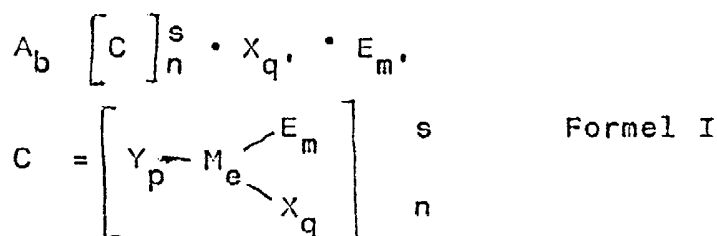
Ziel der Erfindung ist die Herstellung von Biokoordinationsverbindungen ein- und mehrwertiger Metalle mit unterschiedlichen organischen Liganden nach einem einheitlichen Verfahren, das es gestattet, daß auch solche Liganden in guten Ausbeuten zur Koordination gebracht werden, die aufgrund einer nur schwach ausgeprägten Basizität bzw. geringer oder gar fehlender Chelatbildungstendenz über herabgesetzte Ligandeneigenschaften verfügen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und reproduzierbares Verfahren zur Herstellung von Biokoordinationsverbindungen verschiedenartiger organischer Liganden mit diversen ein- und mehrwertigen Metallionen zu entwickeln. Dabei sollte versucht werden, die bisher gebräuchlichen Herstellungsverfahren für Koordinationsverbindungen so zu modifizieren, daß auf der einen Seite das Arbeiten mit entsprechend geeigneten Reaktionsmedien wie Lösungsmittel entfällt und es auf der anderen Seite möglich wird, auch solche organischen Verbindungen, die über schlechte Ligandeneigenschaften infolge ihrer geringen Basizität bzw. Befähigung zur Chelatbildung verfügen, zu den gewünschten Komplexen in definierter Form bei guten Ausbeuten umzusetzen. Die Herstellung von Biokoordinationsverbindungen unter Verwendung von Salzschmelzen oder in Umkehrung des Prinzips von geschmolzenen organischen Wirkstoffen bietet dabei gegenüber den bisher üblichen Verfahren Vorteile: wie zumeist quantitative Ausbeuten, Wegfall des Arbeitens mit Lösungsmittel und der damit verbundene Schritt des Abdunstens des Lösungsmittels am Reaktionsende, übersichtliche Reaktionsführung, wobei Nebenreaktionen überhaupt nicht oder kaum zu berücksichtigen sind, wie der Einsatz niedrig schmelzender Salz- bzw. Wirkstoffgemische bzw. die Verwendung klassischer organischer Salze wie Borate oder Doppelsalze. Die für dieses Verfahren erforderlichen Reinheitsanforderungen an die Ausgangsprodukte sind gering, besonders dann, wenn die Begleitstoffe bzw. Verunreinigungen biochemisch indifferent sind. Darüber hinaus ist es möglich, bei Einsatz von Metallchloriden bzw. Alkali- oder Erdalkalidoppelsalzen auch die Carbonate bzw. basischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien zu verwenden. Erforderlich ist dann jedoch bei letzteren die Überführung z.B. in die Chloride mittels Salzsäure. Es eignen sich jedoch auch solche Säuren, wie Schwefelsäure, Salpetersäure, Ameisensäure, Essigsäure, u. a., wenn durch die Säurebehandlung keine unlöslichen, hochschmelzenden Produkte entstehen.

Merkmale der Erfindung

Es wurde gefunden, daß Koordinationsverbindungen der allgemeinen Formel I,



in der Y mit p = 1 bis 8 ein subst. Pyrazol oder ein arylsubst. Phosphorsäureesterdiamid bzw. Thionophosphorsäureesterdiamid oder ggf. ein Mineralsäureadditionsprodukt desselben repräsentiert, die bereits über eine biologische Potenz verfügen können und gemäß Formel I als Ligand aufzufassen sind.

- X gleich oder verschieden sein kann und diverse ein- und mehrwertige Liganden verkörpert, die anorganische bzw. organische Anionen wie beispielsweise Nitrat, Sulfat, Thiosulfat, Halogenid, Thiocyanat, Phosphat, Borat, Formiat, Acetat, Benzoat usw. mit $q = 0$ bis 6 sind, im Falle von außerhalb der ersten Koordinationssphäre befindlichen Anionen kann q' auch Werte größer Null, maximal aber bis 4 annehmen,
- E verschiedene Solvate charakterisiert, hauptsächlich jedoch für Wasser und verschiedene Alkohole mit m bzw. $m' = 0$ bis 12 steht.

- A im Falle von Anionenkomplexen das Kation, vorzugsweise Alkali- und Erdalkalimetalle, auch Ammonium oder C sein kann, wobei $b = 1$ bis 4 , im Falle von Neutral- und Kationkomplexen auch Null sein kann,
s die Ladung des Komplexes angibt und demzufolge die Natur des Gegenions gemäß A bzw. X festlegt, wobei $s = 0$ bis 6 sein kann,
 $n = 1$ bis 4 ist und bei Werten größer 1 Mehrkernkomplexe ausweist,
Me verschiedene unterschiedlich geladene Metallionen darstellt, die im Falle von di- bzw. oligomeren Koordinationsverbindungen gleich oder verschieden sein können und hauptsächlich für Fe, Mn, Al, Cu, Co, Cr, Zn, Ni, Hg, Mo und Erdalkalimetalle steht,

durch Umsetzung von organischen Verbindungen gemäß Y mit Metallsalzen dargestellt werden können.

Überraschend wurde gefunden, daß sich Koordinationsverbindungen auch ohne Verwendung eines bestimmten Solvenzsysteams als Reaktionsmedium in guten und reproduzierbaren Ausbeuten als definierte Verbindungen gewinnen lassen, wenn man die Umsetzung nicht wie bisher üblich unter Verwendung eines Lösungsmittels bzw. -gemisches, sondern in der Schmelze eines niedrig schmelzenden Metallsalzes bzw. Metallsalzsolvates oder aber in der Schmelze des betrachteten Liganden Y vornimmt.

Generell sind alle Metallsalze bzw. Metallsalzsolvate hierfür geeignet, deren Schmelzpunkt in einem Bereich von 10°C bis 500°C , vorzugsweise jedoch im Bereich von 25°C bis 250°C liegen. Gleichfalls eignen sich für dieses Verfahren auch Gemische unterschiedlicher Metallsalze, die über Eutektika im oben angegebenen Temperaturbereich verfügen. Das erfindungsgemäße Verfahren geht gewöhnlich von stöchiometrischen Mengen der Reaktionspartner aus, wobei es statthaft ist, durch Vorgabe des Mol-Verhältnisses vom Metallsalz und Ligand Y entsprechend $1:p$ mit $p = 1$ bis 8 , vorzugsweise jedoch, Bereich von $p = 1$ bis 4 die daraus resultierenden jeweiligen Koordinationsverbindungen zu erhalten. Die Umsetzung verläuft unter Normaldruck, die im einzelnen angewandte Reaktionstemperatur richtet sich nach dem Schmelzpunkt desjenigen Partners, dessen Schmelze gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Einige erfindungsgemäß hergestellte Koordinationsverbindungen werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Ausgewählte Koordinationsverbindungen

Nr. der Verbindung	Struktur	Smp ($^{\circ}\text{C}$)
1	$\text{Ca}(\text{PPDA})\text{Cl}_2 \times 5 \text{H}_2\text{O}$	61
2	$\text{Mg}(\text{PPDA})\text{Cl}_2 \times 5 \text{H}_2\text{O}$	> 260
3	$\text{Cu}(\text{PPDA})_2\text{Cl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	125–130
4	$\text{Ca}(\text{MP})_4\text{Cl}_2$	136
5	$\text{Mg}(\text{MP})_2\text{Cl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	110–120 (Z)
6	$\text{Ca}(\text{MP})\text{Cl}_2 \times 5 \text{H}_2\text{O}$	
7	$\text{Ca}(\text{MP})_3\text{Cl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	28
8	$\text{Mg}(\text{MP})_2\text{Cl}_2 \times 5 \text{H}_2\text{O}$	> 260
9	$\text{Mg}(\text{MP})_4\text{Cl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	> 260

PPDA = Phosphorsäurephenylesterdiamid

MP = Methylpyrazol

Nachfolgende Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken. Dabei beziehen sich die Beispiele 1 bis 5 auf eine Herstellungsweise, bei der die Schmelze des Metallsalzes bzw. dessen Solvat als Lösungsmittel, in den Beispielen 6 — dagegen wird die zweite Möglichkeit aufgezeigt, nach der auch der Ligand Y in geschmolzener Form als Lösungsmittel verwandt werden kann.

Beispiel 1

Synthese von Calcium-mono(phosphorsäurephenylesterdiamid)-chlorid- $5\text{H}_2\text{O}$

5g $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ wurden auf etwa 30 bis 35°C erhitzt und zum Schmelzen gebracht. In die klare homogene Schmelze werden unter Rühren 3,92g Phosphorsäurephenylesterdiamid (PPDA) eingetragen. Sobald sich das PPDA vollständig aufgelöst hat, wird die Reaktion beendet. Nach Erkalten wird ein homogenes Reaktionsprodukt mit einem Schmelzpunkt von 61°C erhalten. Ausbeute: 100 %

Beispiel 2

Synthese von Magnesium-mono(PPDA)chlorid $\cdot 5\text{H}_2\text{O}$

4g $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ wurden mit 3,4g PPDA bei einer Ölbadtemperatur von 130°C analog Beispiel 1 umgesetzt.

Fp: $> 260^{\circ}\text{C}$

Ausbeute: 100 %

Beispiel 3

Synthese von Kupfer-bis(PPDA)-chlorid $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Bei einer Ölbadtemperatur von ca. 130°C wurden entsprechend Beispiel 1 3g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ mit 6,04g PPDA umgesetzt.

Auch hier wird obige Verbindung rein und nahezu quantitativ erhalten.

Fp: $125\text{--}130^{\circ}\text{C}$

Beispiel 4

Synthese von Calciumtetra bis-3(5)-methylpyrazol-chlorid

Analog Beispiel 1 gelingt die Umsetzung von $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ mit 7,48g 3(5)-Methylpyrazol unter Bildung obiger Verbindung

Fp: 136°C (Z)

Ausbeute: 95 %

Beispiel 5

Synthese von Magnesium-bis(3(5)-methylpyrazol)-chlorid · 4H₂O

5g MgCl₂ · 6H₂O wurden analog Beispiel 1 mit 4,04g 3(5)-Methylpyrazol umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion verfestigt sich das Reaktionsgemisch und obige Verbindung wird in reiner Form und nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Fp: 110–120 °C

Beispiel 6

Synthese von Magnesiummono(PPDA)chlorid · 5H₂O

3,4g PPDA wurden unter Verwendung eines geeigneten Heizbades zum Schmelzen gebracht und 4g MgCl₂ · 6H₂O in die klare Schmelze unter Rühren eingetragen. Im Falle verwendeter Salzsolvate kommt es augenblicklich zur Bildung von Gasblasen.

Nach Reaktionsende läßt man die Schmelze auf Zimmertemperatur abkühlen und erhält Verbindung 2 in reiner Form in 95%iger Ausbeute

Fp: > 260 °C