



(12) Wirtschaftspatent

(19) DD (11) 252 830 A1

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 F 9/38

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 F / 294 726 6

(22) 26.09.86

(44) 30.12.87

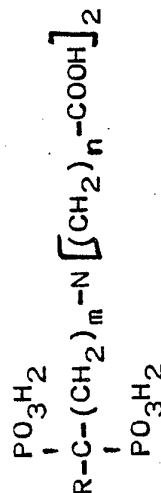
(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Hertzog, Klaus, Dr. rer. nat.; Kayser, Renate, Dipl.-Päd.; Schülke, Ulrich, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung einer N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonensäure

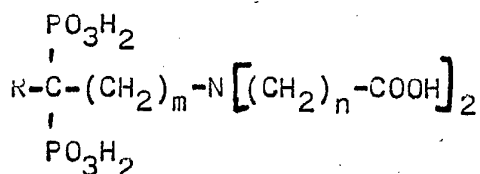
(55) N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonensäure, Komplexierungsmittel, Wasseraufbereitung, Erzaufbereitung, Hydrometallurgie, kosmetische Industrie, pharmazeutische Industrie, Einstufenverfahren, Phosphor(III)-oxid, wasserfreie Phosphorsäure, Carbonsäureamid, Aminoalkancarbonensäure, Halogenalkancarbonensäure.

(57) Erfindungsbetreff ist ein Herstellungsverfahren einer N-Bisphosphonoalkyliminodialkancarbonensäure der allgemeinen Formel mit R = -H, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyl, m = 0-5 und n = 1 bis 4. Alkanbisphosphonsäuren, ihre Substitutionsprodukte, Derivate und Salze sind hervorragende Komplexierungsmittel. Finden technische Anwendung bei der Wasseraufbereitung, der Erzaufbereitung, in der Hydrometallurgie. Die Alkanbisphosphonsäuren finden weiterhin Anwendung in der kosmetischen und pharmazeutischen Industrie. Erfindungsgemäß wird in einem Einstufenverfahren im wesentlichen ein Gemisch aus Phosphor(III)-oxid, wasserfreier H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> und Carbonsäureamid mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aminoalkancarbonensäure mit 2 bis 6 C-Atomen eines bestimmten Molverhältnisses bei 280 K bis 480 K umgesetzt und das Umsetzungsgemisch in alkalischer Lösung mit Halogenalkancarbonensäure mit 2 bis 5 C-Atomen im Molverhältnis zwischen 1:1,1 und 1:4 weiter umgesetzt. Das Zielprodukt wird isoliert. Formel



**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung einer N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonsäure der allgemeinen Formel,



in der R ein Wasserstoffatom, ein Hydroxylrest oder ein Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen, m eine ganze Zahl zwischen 0 und 5 und n eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Gemisch aus

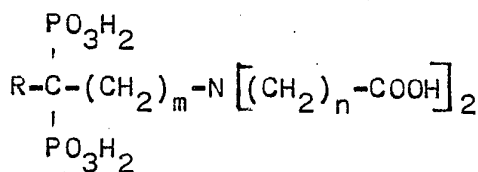
- Phosphor(III)-oxid ( $\text{P}_4\text{O}_6$ ), wasserfreier Phosphorsäure und einem Carbonsäureamid mit 1 bis 6 C-Atomen oder einer Aminoalkancarbonsäure mit 2 bis 6 C-Atomen eines Molverhältnisses zwischen 1:1:1 und 1:3:3, vorzugsweise 1:2:2, oder
- Phosphor(III)-oxid ( $\text{P}_4\text{O}_6$ ), Phosphoriger Säure und gegebenenfalls Wasser, Harnstoff und einer Alkancarbonsäure mit 2 bis 8 C-Atomen eines Molverhältnisses zwischen 1:3:1:3 und 1:6:4:5, vorzugsweise 1:4:2:4,

bei einer Temperatur zwischen 280K und 480K umsetzt, das Umsetzungsgemisch in einer alkalischen Lösung mit einer Halogenalkancarbonsäure mit 2 bis 5 C-Atomen im Molverhältnis zwischen 1:1,1 und 1:4, vorzugsweise 1:3, bei einer Temperatur zwischen 300K und 375K weiter umsetzt und die N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonsäure als Alkalisatz oder als freie Säure isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung des Ausgangsgemisches in einem gegenüber Phosphor(III)-oxid und wasserfreier Phosphorsäure inerten organischen Lösungs- und Verdünnungsmittel, insbesondere 1,4-Dioxan, vornimmt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die weitere Umsetzung des Umsatzgemisches in der alkalischen Lösung bei einem pH-Wert zwischen 9 und 11 vornimmt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Carbonsäureamid mit 1 bis 6 C-Atomen Formamid, Acetamid, Propionsäureamid, Buttersäureamid, Veleriansäureamid und Hexansäureamid ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Aminoalkancarbonsäure mit 2 bis 6 C-Atomen Glycin,  $\beta$ -Alanin, 4-Aminobuttersäure, 5-Amino-valeriansäure und 6-Amino-hexansäure ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Alkancarbonsäure mit 2 bis 8 C-Atomen Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Veleriansäure, Hexansäure, Heptansäure und Octansäure ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Halogenalkancarbonsäure mit 2 bis 5 C-Atomen Monochloressigsäure, 3-Chlor-propionsäure, 4-Chlor-buttersäure und 5-Chlor-valeriansäure ist.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonsäure der allgemeinen Formel,



in der R ein Wasserstoffatom, ein Hydroxylrest oder ein Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen, m eine ganze Zahl zwischen 0 und 5 und n eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 bedeuten. Alkanbisphosphonsäuren, ihre Substitutionsprodukte, Derivate und Salze sind als hervorragende Komplexmierungsmittel bekannt geworden. Sie haben breite und noch weiter zunehmende technische Anwendung in der Wasserbehandlung, der Erzaufbereitung sowie in hydrometallurgischen Prozessen gefunden. Anwendung finden die Alkanbisphosphonsäuren in vielen weiteren Gebieten, z. B. weisen viele von ihnen herbizide und/oder korrosionshemmende Eigenschaften auf, auch werden sie in der kosmetischen Industrie und der Pharmakologie eingesetzt.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

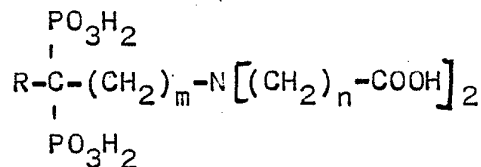
Von den Aminoalkanbisphosphonsäuren, insbesondere den N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäuren, sind bereits Herstellungsverfahren bekannt. So lassen sich nach DE-PS 2318416 N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkan- bzw. -arylalkan-carbonsäuren aus Aminoalkan- bzw. -arylalkanphosphonsäuren durch Umsetzung mit Formaldehyd und Alkalicyaniden in alkalischer Lösung herstellen. Dieses Verfahren ist nur für die Herstellung von Glycinderivaten anwendbar. Nach DE-OS 2 846835 werden Acylaminocarbonsäuren mit pyrophosphoriger Säure oder  $H_3PO_3-PCl_3$ -Gemischen umgesetzt, wodurch sich ein breites Spektrum von N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäuren herstellen läßt. Weiterhin können N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäuren aus Aminoalkancarbonsäuren durch Umsetzung mit ungesättigten Carbonsäuren hergestellt werden (DE-OS 3 107673 A 1), wobei hiernach beispielsweise N-Bisphosphonoalkyl-glycine nicht zugänglich sind, und N-Bisphosphonomethyl-aminoalkancarbonsäuren durch Umsetzung von N-Formyl-aminoalkancarbonsäuren in Gegenwart von Eisessig und Acetanhydrid mit Phosphoriger Säure (DE-OS 3 133308 A 1). Verfahren zur Herstellung von N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonsäuren sind dagegen bisher nicht bekannt geworden.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, erstmalig ein Verfahren bereitzustellen, mit dem eine N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonsäure der genannten allgemeinen Formel aus technisch leicht zugänglichen Ausgangsstoffen, in technisch einfacher Weise und in relativ hohen Ausbeuten hergestellt werden kann.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren zu entwickeln, bei dem auf der Grundlage von Phosphor(III)-oxid ( $P_4O_6$ ) und wasserfreier Phosphorsäure bzw. Phosphoriger Säure eine Umsetzung in einem Einstufenverfahren zu einer N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonsäure der genannten allgemeinen Formel möglich ist. Erfindungsgemäß ist das Verfahren zur Herstellung einer N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonsäure der allgemeinen Formel

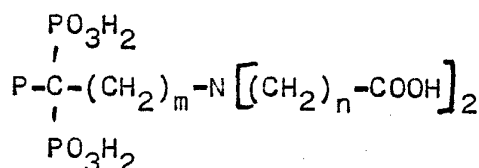


in der R ein Wasserstoffatom, ein Hydroxylrest oder ein Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen, m eine ganze Zahl zwischen 0 und 5 und n eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aus

- Phosphor(III)-oxid ( $P_4O_6$ ), wasserfreier Phosphorsäure und einem Carbonsäureamid mit 1 bis 5 C-Atomen oder einer Aminalkancarbonsäure mit 2 bis 5 C-Atomen eines Molverhältnisses zwischen 1:1:1 und 1:3:3, vorzugsweise 1:2:2, oder
- Phosphor(III)-oxid ( $P_4O_6$ ), Phosphoriger Säure und gegebenenfalls Wasser, Harnstoff und einer Alkancarbonsäure mit 2 bis 8 C-Atomen eines Molverhältnisses zwischen 1:3:1:3 und 1:6:4:5, vorzugsweise 1:4:2:4,

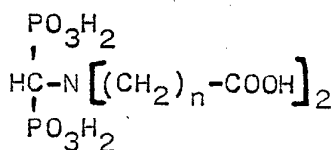
bei einer Temperatur zwischen 280 K und 480 K umsetzt, das Umsetzungsgemisch in einer alkalischen Lösung mit einer Halogenalkancarbonsäure mit 2 bis 5 C-Atomen im Molverhältnis zwischen 1:1,1 und 1:4, vorzugsweise 1:3, bei einer Temperatur zwischen 300 K und 375 K weiter umsetzt und die N-Bisphosphonoalkyl-iminodialkancarbonsäure als Alkalisalz oder als freie Säure isoliert.

So läßt sich beispielsweise eine N-(omega-Hydroxy-omega,omega-bis-phosphonoalkyl)-iminodialkancarbonsäure der allgemeinen Formel



in der m eine ganze Zahl zwischen 1 und 5 und n eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 bedeuten, herstellen, in dem man ein Gemisch aus Phosphor(III)-oxid ( $P_4O_6$ ), wasserfreier Phosphorsäure und einer Aminoalkancarbonsäure mit 2 bis 6 C-Atomen bei einer Temperatur zwischen 300 K und 400 K umsetzt und das Umsetzungsgemisch ohne weitere Aufarbeitung mit einem 1,1- bis vierfachen Überschuß einer Halogenalkancarbonsäure mit 2 bis 5 C-Atomen in einer alkalischen Lösung weiter umsetzt.

Auch läßt sich beispielsweise eine N-Bisphosphonomethyl-iminodiälkancarbonsäure der allgemeinen Formel



in der n eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 bedeutet, herstellen, in dem man ein Gemisch aus Phosphor(III)-oxid ( $\text{P}_4\text{O}_6$ ), wasserfreier Phosphorsäure und Formamid bei einer Temperatur zwischen 300 K und 400 K umsetzt und das Umsetzungsgemisch ohne weitere Aufarbeitung mit einem 1,1 bis vierfachen Überschuß einer Halogenalkancarbonsäure mit 2 bis 5 C-Atomen in einer alkalischen Lösung weiter umsetzt.

Es ist als vorteilhaft anzusehen, wenn man die Umsetzung des Ausgangsgemisches in einem gegenüber Phosphor(III)-oxid und wasserfreier Phosphorsäure inerten organischen Lösungs- und Verdünnungsmittel, insbesondere 1,4-Dioxan, vornimmt.

Die weitere Umsetzung des Umsetzungsgemisches in der alkalischen Lösung sollte bevorzugt bei einem pH-Wert zwischen 9 und 11 vorgenommen werden.

Als Carbonsäureamide mit 1–6 C-Atomen können beispielsweise eingesetzt werden: Formamid, Acetamid, Propionsäureamid, Buttersäureamid, Valeriansäureamid und Hexansäureamid.

Als Aminoalkancarbonsäuren mit 2–6 C-Atomen können beispielsweise eingesetzt werden: Glycin,  $\beta$ -Alanin, 4-Aminobuttersäure, 5-Amino-valeriansäure und 6-Amino-hexansäure.

Als Alkanocarbonsäuren mit 2–8 C-Atomen können beispielsweise eingesetzt werden: Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Hexansäure, Heptansäure und Octansäure.

Als Halogenocarbonsäuren mit 2–5 C-Atomen können beispielsweise eingesetzt werden: Monochloressigsäure, 3-Chlorpropionsäure, 4-Chlor-buttersäure und 5-Chlor-valeriansäure.

#### Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird durch folgende Ausführungsbeispiele noch näher erläutert, ohne darauf beschränkt zu sein.

##### Beispiel 1

N-Bisphosphonomethyl-iminodiessigsäure

20 g wasserfreie Phosphorsäure und 9 g Formamid werden in 100 ml 1,4-Dioxan gelöst, dazu werden 22 g  $\text{P}_4\text{O}_6$  getropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 50°C gerührt, dann noch 0,5 h auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Natron- oder Kalilauge gelöst, wobei ein pH-Wert von etwa 9–10 eingestellt wird. Die Lösung wird 2 h am Rückfluß gekocht, dann werden 40 g Chloressigsäure zugefügt, wobei der pH-Wert wieder auf 9–10 eingestellt wird, und noch 2 h am Rückfluß gekocht.

Aus der abgekühlten Lösung können 16,2 g N-Bisphosphonomethyliminodiessigsäure durch Kristallisation aus saurer methanolischer Lösung erhalten werden.

Ausbeute: 52,8%

##### Beispiel 2

N-(3-Hydroxy-3,3-bisphosphono-propyl)-glycin und  
N-(3-Hydroxy-3,3-bisphosphono-propyl)-iminodiessigsäure

20 g  $\text{H}_3\text{PO}_4$  krist. werden in 60 ml Dioxan gelöst, darin werden 25 g  $\beta$ -Alanin suspensiert und 22 g  $\text{P}_4\text{O}_6$  zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei 40–50°C verrührt und dann noch 1 h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in 5 N NaOH gelöst und damit ein pH von etwa 9–11 eingestellt. Nach Zusatz von 22 g Monochloressigsäure wird die Lösung 2 h am Rückfluß gekocht. Es wird eine Lösung erhalten, die nach  $^{31}\text{P}$ NMR-Spektren enthält:

37% N-(3-Hydroxy-3,3-bisphosphono-propyl)-glycin

32% N-(3-Hydroxy-3,3-bisphosphono-propyl)-iminodiessigsäure

31% 3-Amino-1-hydroxy-propan-1,1-bisphosphonsäure.

Die Lösung des Gemisches ist für die meisten Anwendungszwecke direkt einsetzbar, doch kann gewünschtenfalls auch eine Trennung durch fraktionierte Kristallisation der Natriumsalze vorgenommen werden. Sie ergibt Ausbeuten von 12% N-(3-Hydroxy-3,3-bisphosphono-propyl)-glycin und 8% N-(3-Hydroxy-3,3-bisphosphono-propyl)-iminodiessigsäure.

##### Beispiel 3

N-(6-Hydroxy-6,6-bisphosphono-hexyl)-iminodipropionsäure

In einer Lösung von 20 g krist.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  in 60 ml Dioxan werden 36,6 g 6-Amino-hexancarbonsäurehydrochlorid suspensiert und anschließend 22 g  $\text{P}_4\text{O}_6$  zugetropft. Die Mischung wird 3 h bei einer Temperatur von 40–50°C verrührt, noch 1 h im siedenden Wasserbad erhitzt und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in 5 N NaOH gelöst, ein pH-Wert von 9 bis 11 eingestellt, der Lösung werden 65 g 3-Chlor-propionsäure zugesetzt und 2 h am Rückfluß gekocht.

Aus der Lösung erhält man durch Kristallisation 42,2 g (entsprechen 58,4% d. Th.) der N-(6-Hydroxy-6,6-bisphosphono-hexyl)iminodipropionsäure.