



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 252 831 A1

4(51) C 07 F 9/38

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 F / 294 727 4

(22) 26.09.86

(44) 30.12.87

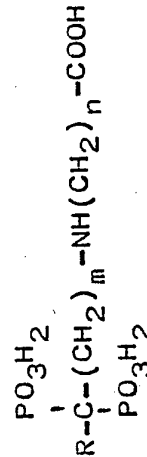
(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

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

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

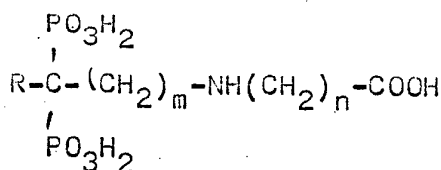
(55) N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäure, Komplexierungsmittel, Wasseraufbereitung, Erzaufbereitung, Hydrometallurgie, kosmetische Industrie, pharmazeutische Industrie, Einstufenverfahren, Phosphor(III)-oxid, wasserfreie Phosphorsäure, Carbonsäureamid, Aminoalkancarbonsäure, Halogenalkancarbonsäure.

(57) Erfindungsbetreff ist ein Herstellungsverfahren einer N-Bisphosphonoalkylaminoalkancarbonsäure der allgemeinen Formel mit $R = -H, -OH, C_1-C_5$ -alkyl, $m = 0$ bis 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_3PO_4 und Carbonsäureamid mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aminoalkancarbonsäure mit 2 bis 6 C-Atomen eines bestimmten Molverhältnisses bei 280 K bis 480 K umgesetzt und das Umsetzungsgemisch in alkalischer Lösung mit Halogenalkancarbonsäure mit 2 bis 5 C-Atomen im Molverhältnis 1:1 weiter umgesetzt. Das Zielprodukt wird isoliert. Formel



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäure 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

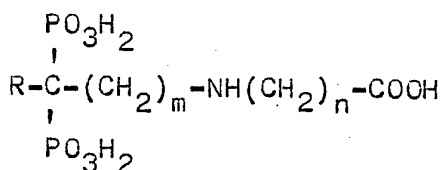
- Phosphor(III)-oxid (P_4O_6) (a), wasserfreier Phosphorsäure (b), einem Carbonsäureamid mit 1 bis 6 C-Atomen (c) und/oder einer Aminoalkancarbonsäure (c) mit 2 bis 6 C-Atomen eines Molverhältnisses von a:b:c zwischen 1:1:1 und 1:3:3, vorzugsweise 1:2:2, oder
- Phosphor(III)-oxid (P_4O_6) (a), Phosphoriger Säure (d) und gegebenenfalls Wasser, Harnstoff (e) und einer Alkancarbonsäure mit 2 bis 8 C-Atomen (f) eines Molverhältnisses von a:d:e:f 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 1:1 bei einer Temperatur zwischen 300 K und 373 K weiter umsetzt und die N-Bis-phosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäure als Alkalisalz oder als freie Säure isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung des Ausgangsgemisches in einem gegenüber Phosphor(III)-oxid (P_4O_6) 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 Umsetzungsgemisches 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 (c) Formamid, Acetamid, Propionsäureamid, Buttersäureamid, Valeriansäureamid und Hexansäureamid ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Aminoalkancarbonsäure mit 2 bis 6 C-Atomen (c) Glycin, β -Alanin, 4-Amino-buttersäure, 5-Amino-valeriansäure und 6-Amino-hexansäure ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Alkancarbonsäure mit 2 bis 8 C-Atomen (f) Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, 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-aminoalkancarbonsäure 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 Komplexierungsmittel 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

Nach DE-PS 2318416 lassen sich 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. Derivate mit längerer C-Kette sind auf diese Weise nicht darstellbar. Abgesehen vom erforderlichen hohen Sicherheitsaufwand für den Umgang mit Cyaniden, müssen die entsprechenden Aminoalkanphosphonsäuren in einer vorgelagerten Verfahrensstufe erst hergestellt werden, was die Ökonomie des Prozesses beeinträchtigt.

Diese Nachteile werden nach DE-OS 2846835 dadurch beseitigt, daß Acylaminocarbonsäuren mit pyrophosphoriger Säure oder $H_3PO_3-PCl_3$ -Gemischen umgesetzt werden, wodurch sich ein breites Spektrum von N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäuren herstellen läßt. Belastet wird dieses Verfahren dadurch, daß pro Mol Bisphosphonsäure etwa 3 Mol Chlor eingesetzt werden müssen, die während des Prozesses als verdünnte Salzsäure anfallen und zum Abprodukt werden. N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäuren werden nach DE-OS 3 107673 A 1 aus Aminoalkanbisphosphonsäuren durch Umsetzung mit ungesättigten Carbonsäuren hergestellt, wobei auch hier die Bisphosphonsäure in einer gesonderten Verfahrensstufe hergestellt werden muß. Nach diesem Verfahren sind z. B. N-Bisphosphonoalkyl-glycine nicht zugänglich. N-Bisphosphonomethyl-aminoalkancarbonsäuren sind auch nach DE-OS 3 133308 A 1 zugänglich, wenn N-Formylaminocarbonsäuren in Gegenwart von Eisessig und Acetanhydrid mit Phosphoriger Säure umgesetzt werden. Der erforderliche hohe Einsatz von Essigsäure und Acetanhydrid belastet dieses Verfahren ökonomisch stark.

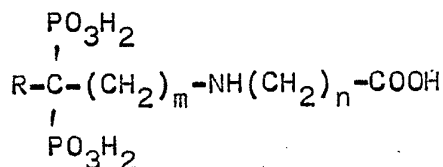
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem eine N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäure der genannten allgemeinen Formel aus technisch leicht zugänglichen Ausgangsstoffen, in einem Einstufenprozeß und unter weitgehender Vermeidung von zu umweltbelastenden Abprodukten führenden Einzelstoffen, wie beispielsweise Chlor, in 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-aminoalkancarbonsäure der genannten allgemeinen Formel möglich ist.

Erfindungsgemäß ist das Verfahren zur Herstellung einer N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäure der allgemeinen Formel



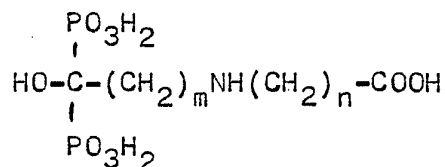
in der R ein Wasserstoffatom, ein Hydroxylrest oder ein Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen, m eine ganze Zahl zwischen 0 und 5 und n eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aus

— Phosphor(III)-oxid (P_4O_6) (a), wasserfreier Phosphorsäure (b) und einem Carbonsäureamid mit 1 bis 5 C-Atomen (c) oder einer Aminoalkancarbonsäure und 2 bis 6 C-Atomen (c) eines Molverhältnisses von a:b:c zwischen 1:1:1 und 1:3:3, vorzugsweise 1:2:2, oder

— Phosphor(III)-oxid, (P_4O_6) (a), Phosphoriger Säure (d) und gegebenenfalls Wasser, Harnstoff (e) und einer Alkancarbonsäure mit 2 bis 8 C-Atomen (f) eines Molverhältnisses von a:d:e:f zwischen 1:3:1:3 und 1:6:4:5, vorzugsweise 1:4:2:4,

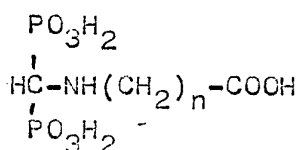
bei einer Temperatur zwischen 280K und 480K umsetzt, das Umsetzungsgemisch in einer alkalischen Lösung mit einer Halogenalkancarbonsäure mit 2 bis 5 C-Atomen im Molverhältnis 1:1 bei einer Temperatur zwischen 300K und 373K weiter umsetzt und die N-Bisphosphonoalkyl-aminoalkancarbonsäure als Alkalisalz oder als freie Säure isoliert.

So läßt sich beispielsweise eine N-(omega-Hydroxy-omega,omega-bisphosphonoalkyl)-omega-amino-alkancarbonsäure 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 300K und 400K umsetzt und das Umsetzungsgemisch ohne weitere Aufarbeitung mit einer stöchiometrischen Menge einer Halogenalkancarbonsäure mit 2 bis 5 C-Atomen in einer alkalischen Lösung weiter umsetzt.

Auch läßt sich beispielsweise eine N-Bisphosphonomethyl-aminoalkancarbonsäure der allgemeinen Formel,



in der n eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 bedeutet, herstellen, in dem man ein Gemisch aus Phosphor(III)-oxid (P_4O_6), wasserfreier Phosphorsäure und Formamid bei einer Temperatur zwischen 350K und 400K umsetzt und das Umsetzungsgemisch ohne weitere Aufarbeitung mit einer stöchiometrischen Menge 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, β -Alanin, 4-Amino-buttersäure, 5-Amino-valeriansäure und 6-Amino-hexansäure.

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

Als Halogen-carbonsäuren mit 2–5 C-Atomen können beispielsweise eingesetzt werden: Monochloressigsäure, 3-Chlor-propionsäure, 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-glycin

20g wasserfreie Phosphorsäure und 9g Formamid werden in 100ml 1,4-Dioxan gelöst, dazu werden 22g P_4O_6 getropft. Die Reaktionsmischung wird 2h bei 50°C gerührt, dann noch 0,5h 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 werden soll. Die Lösung wird 2h am Rückfluß gekocht, dann werden 11g Chloressigsäure zugefügt, wobei der pH-Wert wieder auf 9–11 eingestellt wird und noch 2h am Rückfluß gekocht.

Aus der abgekühlten Lösung können 24,9g bzw. 27,6g N-Bisphosphonomethylglycin als Natrium- bzw. Kaliumsalz durch Kristallisation gewonnen werden. Die freie Säure kann durch Ionenaustausch oder mehrfache Kristallisation aus reiner, wäßrig-methanolischer Lösung hergestellt werden.

Beispiel 2

N-Bisphosphonomethyl-3-amino-propionsäure

Der Ansatz nach Beispiel 1 wird nach alkalischer Hydrolyse mit 12g 3-Chlorpropionsäure versetzt und 2h am Rückfluß gekocht. Durch Kristallisation erhält man 24,7g des Di-Natriumsalzes der N-Bisphosphonomethyl-3-amino-propionsäure.

Beispiel 3

N-(3-Hydroxy-3,3-bisphosphonopropyl)-3-amino-propionsäure

20g H_3PO_4 krist. werden in 60ml Dioxan gelöst, darin werden 25g β -Alanin suspensiert und 22g P_4O_6 zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3h bei 40–50°C verrührt und dann noch 1h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in 5N NaOH gelöst und damit ein pH von etwa 9–11 eingestellt. Nach Zusatz von 25g 3-Chlorpropionsäure wird die Lösung 2h am Rückfluß gekocht. Durch Kristallisation aus der Lösung erhält man 33,0 des Di-Natriumsalzes der N-(3-Hydroxy-3,3-bisphosphonopropyl)-3-amino-propionsäure.

Beispiel 4

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

Zum Ansatz nach Beispiel 3 werden statt 25g β -Alanin 33,6g 6-Amino-hexansäure gegeben und weiter verfahren wie in Beispiel 3. Nach Lösung in 5N NaOH werden 22g Monochloressigsäure zugegeben und 2h am Rückfluß gekocht. Aus der Lösung kristallisieren 35,2g des Di-Natriumsalzes des N-(6-Hydroxy-6,6-bisphosphono-hexyl)-glycins.

Beispiel 5

N-(1,1-Bisphosphono-propyl)-glycin

32,8g H_3PO_3 werden in 29,6g Propionsäure gelöst, 12g Harnstoff zugesetzt und unter Rühren und Kühlen 22g P_4O_6 zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2–3h auf 430–450K erhitzt, der Rückstand in 10n KOH gelöst und die Lösung 2h am Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von 37,6g Monochloressigsäure wird eine weitere Std. erhitzt. In der Umsetzungslösung wurde das N-(1,1-Bisphosphono-propyl)-glycin ($\delta = 12,69 \text{ J}_{\text{PCC}} = 13,0 \text{ Hz}$) neben geringen Mengen Phosphoriger Säure nachgewiesen. Die Isolierung erfolgte als K-Salz.