

addycji kwaśnych estrów kwasu fosforowego lub fosfonowego do aldimin lub ketimin, albo ewentualnie ich trimerów czyli 1,3,5-heksahydro-1,3,5-triazyn, po czym hydrolizie otrzymanych w ten sposób estrów kwasów 1-aminoalkanofosfonowych do wolnych kwasów;

redukcji imin, oksymów, hydrazonów lub arylohydrazonów 1-ketoalkanofosfonianów przy pomocy metali nieszlachetnych lub ich amalgamatów, albo wodoru na katalizatorach uwodornienia;

kondensacji fosforynów trójarylowych lub aktywnych estrów kwasu fosforowego bądź fosfonowego z aldehydem i uretanem lub mocznikiem, a następnie hydrolizie otrzymanych w ten sposób estrów kwasu 1-aureidoalkanofosfonowego do wolnych kwasów 1-aminoalkanofosfonowych;

alkilowaniu pochodnych kwasu aminometanofosfonowego, posiadających aktywną grupę metylenową, takich jak izocyjanometylofosfonian dialkylowy, benzylidenoaminometanofosfonian lub nitrometanofosfonian, w wyniku którego otrzymuje się produkty dobudowy łańcucha węglowego, z których po odpowiednich przekształceniach chemicznych otrzymuje się pożądane kwasy 1-aminoalkanofosfonowe;

aminolizie amoniakiem lub aminami, albo amidowaniu ich acylowymi pochodnymi, kwasów 1-halogenoalkanofosfonowych lub kwasów 1-hydroksyalkanofosfonowych, bądź ewentualnie ich estrów, po czym hydrolizie otrzymanych półproduktów do wolnych kwasów 1-aminoalkanofosfonowych;

redukcyjnym fosforylowaniu nitryli przy pomocy estrów kwasu fosforowego lub fosfonowego, po czym hydrolizie estrów do kwasów 1-aminoalkanofosfonowych;

przegrupowaniu Curtiusa, Hofmanna, Lossena lub Schmidta odpowiednich pochodnych kwasu fosfonoctowego lub fosfonoacetonu, po czym hydrolizie otrzymanych przejściowo izocyjanianów lub uretanów do wolnych kwasów 1-aminoalkanofosfonowych.

Istotną wspólną wadą wszystkich omówionych poprzednio metod wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych jest konieczność wytwarzania w pierwszym etapie odpowiedniego związku fosforoorganicznego takiego jak: fosforyn dialkylowy, fosforyn dialkylowy, fosforyn diarylowy, fosforyn triarylowy, alkilofosfonian alkilowy itp., które otrzymuje się w osobnej reakcji z podstawowych surowców jakimi są trójchlorek fosforu lub odpowiednia dwuchlorofosfina.

Znany jest również z opisów patentowych PRL nr 105 164 i 105 728 sposób wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych, polegający na reakcji karbaminianu benzylu z aldehydem lub ketonem i trójchlorkiem fosforu lub odpowiednią dwuchlorofosfiną. Sposób ten jest również znany z literatury chemicznej Oleksyszyn J. i wsp., *Synthesis* 1978, 479–480; Oleksyszyn J. i wsp. *Synthesis* 1980, 722–4.

Znany z opisu patentowego PRL nr 105 164, sposób wytwarzania kwasu 1-aminoalkanofosfonowego, polega na tym, że do mieszaniny 0,05 mola karbaminianu benzylu, 0,05 mola trójchloru fosforu i 10 ml kwasu octowego, wkrapla się w ciągu 20 minut 7,85 g aldehydu benzoowego, po czym mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną jeszcze przez 40 minut, a następnie hydrolizuje przy pomocy 40 ml 4N kwasu solnego przez 30 minut, po czym w znany sposób wydziela się kwas 1-aminobenzylfosfonowy. Identyczny sposób wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych jest opisany w cytowanej już poprzednio literaturze chemicznej.

Zasadniczą wadą tego bardzo prostego i skutecznego sposobu wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych jest średnia wydajność procesu, która według opisów patentowych oraz źródeł literaturowych zawiera się w granicach od 35 do 65% wydajności teoretycznej. Ponadto metoda ta zastosowana do innych, nieopisanych dotychczas w literaturze związków, daje często jeszcze niższe wydajności, a nawet wręcz uniemożliwia wydzielenie otrzymanego kwasu 1-aminoalkanofosfonowego z mieszaniny poreakcyjnej przy pomocy prostych operacji jednostkowych. Na przykład dla aldehydu propionowego z mieszaniny poreakcyjnej uzyskanej według opisanej poprzednio metody, nie udaje się wydzielić krystalicznego kwasu 1-aminopropanofosfonowego, natomiast po oczyszczeniu koncentratu przy pomocy chromatografii kationowymiennej otrzymuje się kwas 1-aminopropanofosfonowy z wydajnością niższą od 30%.

Niedogodność tego sposobu wytwarzania jest przyczyną nie tylko wystąpienia konkretnych trudności operacyjnych związanych z wydzieleniem czystego kwasu 1-aminoalkanofosfonowego ale stwarza również dodatkowe problemy techniczne i ekologiczne, związane z koniecznością zagospodarowania lub unieszkodliwienia od 40 do 70% molowych ubocznych związków fosforo-

organicznych o dużej aktywności biologicznej, a stanowiących produkty odpadowe w tym sposobie wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych.

Pewną dodatkową uciążliwością tego sposobu wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych jest również konieczność stosowania 50% nadmiaru molowego aldehydu lub ketonu, co w przypadku aplikacji w stosunku do trudno dostępnych aldehydów lub ketonów prowadzi do nieodwracalnej straty cennych substratów, których nie można regenerować, a których produkty rozkładu obciążają dodatkowo i tak już niekorzystny bilans odpadów.

Celem wynalazku jest wyeliminowanie wad i niedogodności występujących w dotychczas znanych sposobach wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe, rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe, lub rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe podstawione takimi grupami funkcyjnymi jak: atom chlorowca, grupy alkoksylowe lub aryloksylowe, grupy tiolowe, grupy acyloaminowe, grupy karboksylowe, lub grupy nitrowe, R^2 oznacza dwuwartościowy rodnik alkilidenowy lub cykloalkilidenowy lub te same rodniki z podstawnikami takimi jak: atom chlorowca, grupy alkoksylowe lub aryloksylowe, grupy tiolowe, grupy acyloaminoaminy, grupy karboksylowe lub grupy nitrowe, względnie R^1 i R^2 tworzą razem łańcuch polimetylenowy o 2–7 atomach węgla lub analogiczny łańcuch zawierający zamiast grupy metylenowej równoważną grupę heteroatomu takiego jak atom tlenu, siarki lub azotu, względnie R^1 oznacza również atom wodoru, zaś R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, cykloalkilowy, aryłowy, natomiast R^4 oznacza grupę wodorotlenową lub rodnik alkilowy, zwłaszcza metyl, rodnik cykloalkilowy lub rodnik aromatyczny zwłaszcza fenyl.

Istota wynalazku polega na tym, że co najmniej 2 części molowe związku o wzorze ogólnym 3, w którym R^3 ma podane wyżej znaczenie, R^5 oznacza wodór, rodnik alkilowy, cykloalkilowy lub aryłowy albo grupę alkoksylową, aryloksylową, aminową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, aryloaminową, dwuaryloaminową, korzystnie grupę metylową poddaje się reakcji z 1 częścią molową halogenku acyloвого o wzorze ogólnym 4, w którym R^6 oznacza grupę alkilową, cykloalkilową lub aryłową z równoważną ilością halogenku o wzorze ogólnym 5, w którym A oznacza grupę alkilenową, cykloalkilenową lub arylenową, zaś X w związkach o wzorze ogólnym 4 i 5 oznacza atom chlorowca korzystnie atom chloru, przy czym reakcję prowadzi się w ciekłym kwasie organicznym zwłaszcza octowym, w temperaturze 260–330 K. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1 część molową eteru lub estru winylowego o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 i R^2 mają podane wyżej znaczenie, natomiast R^7 oznacza grupę alkilową, lub aryłową, bądź grupę acyloową, korzystnie acetylową i do otrzymanej mieszaniny dodaje się 1 część molową halogenku fosforu o wzorze ogólnym 6, w którym R^4 ma podane wyżej znaczenie, lub oznacza X to jest atom chlorowca, korzystnie atom chloru i kontynuuje się reakcję w temperaturze 260–400 K, po czym mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji i hydrolizie oraz wydziela się produkt najkorzystniej przez krystalizację.

Zasadniczą korzyścią techniczną wynikającą ze stosowania sposobu wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych według wynalazku jest znaczne podwyższenie wydajności otrzymywanych kwasów aminofosfonowych w stosunku do innych znanych metod ich wytwarzania.

Wydajność kwasów 1-aminoalkanofosfonowych wytwarzanych według wynalazku osiąga bardzo często wydajność bliską teoretycznej, a z reguły przekracza 70% wydajności teoretycznej. Umożliwia to łatwe wydzielenie czystych kwasów 1-aminoalkanofosfonowych z mieszaniny poreakcyjnej, a mała ilość produktów ubocznych nie stwarza dodatkowych problemów z ich zagospodarowaniem. Niektóre z nich jak na przykład chlorek acylowy, można z łatwością oddestylować w stanie czystym, co umożliwia ich wytwarzanie jako produktu ubocznego.

Dodatkową korzyścią wynikającą ze stosowania sposobu wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych według wynalazku jest możliwość otrzymania również takich kwasów 1-aminoalkanofosfonowych, dla których nie jest znany odpowiedni aldehyd lub keton jako ich prekursor.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładach wykonania.

Przykład I. Do mieszaniny 11,8 g (0,2 mola) acetamidu w 180 g (0,3 mola) kwasu octowego wkrapla się przy intensywnym mieszaniu 7,85 g (0,1 mola) chlorku acetylu z taką szybkością, aby temperatura reakcji nie przekroczyła 20°C, co wymaga chłodzenia w łaźni lodowej. Po kilku minutach zaczyna krystalizować biały osad, co doprowadza do prawie całkowitego zakrzepnięcia mieszaniny. Po zaniku efektu egzotermicznego związanego z wkraplaniem chlorku acetylu, do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się przy energicznym mieszaniu 8,6 g octanu winylu, po czym miesza się w temperaturze pokojowej przez godzinę, aż do przereagowania substratów, co poznaje się po sukcesywnym roztwarzaniu się białego, krystalicznego osadu.

Następnie wkrapla się 13,7 g (0,1 mola) trójchlorku fosforu, miesza się przez godzinę w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną jeszcze przez pół godziny, następnie oddestylowuje chlorek acetylu pod lekko zmniejszonym ciśnieniem na wyparce rotacyjnej, po czym do pozostałości dodaje się ostrożnie 50 ml 7 N kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Po zakończeniu hydrolizy odparowuje się mieszaninę poreakcyjną do sucha na wyparce rotacyjnej, pod zmniejszonym ciśnieniem z wrzącej łaźni wodnej, a z pozostałości ekstrahuje się chlorowodorek aminokwasu przy pomocy 50 ml wrzącego stanolu, sączy i odziera chlorek amonu, po czym z przesączu wytrąca się aminokwas przy pomocy stechiometrycznej ilości 5,8 g tlenku propylenu i zostawia do krystalizacji na dwie doby. Wydzielony biały, krystaliczny osad kwasu 1-aminoetanofosfonowego sączy się, przemywa obficie etanolem, po czym suszy w suszarce próżniowej i otrzymuje się 9,2 g kwasu 1-aminoetanofosfonowego o temperaturze topnienia 274–6°C, identycznego ze wzorcem, z wydajnością 73% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Postępuje się jak w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast octanu winylu stosuje się 14,0 g (0,1 mola) octanu cykloheksen-1-omu. Otrzymuje się 10,8 g kwasu 1-aminocykloheksanofosfonowego w postaci białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 262–5°C z rozkładem, identycznego ze wzorcem, z wydajnością 61% wydajności teoretycznej.

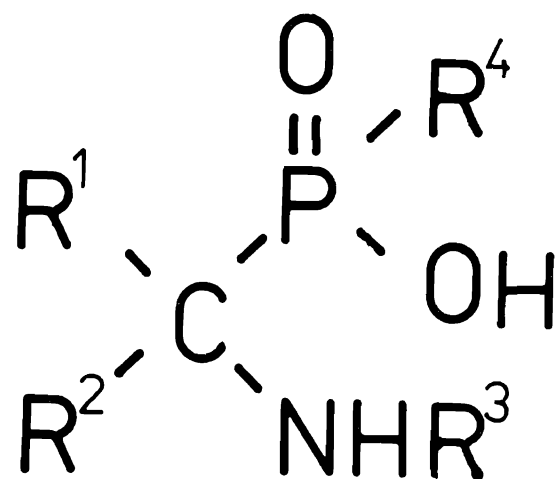
Przykład III. Postępuje się jak w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast octanu winylu stosuje się 7,21 g (0,1 mola) 2-metoksypropen-1. Otrzymuje się 9,3 g kwasu 1-amino-1-metylooctanofosfonowego w postaci białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 266–8°C z rozkładem, identycznego ze wzorcem z wydajnością 67% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie I, z tą różnicą, że zamiast octanu winylu stosuje się 2-metoksy-1-fenyleten. Otrzymuje się 13,4 g kwasu 1-amino-2-fenyletanofosfonowego o temperaturze topnienia 272–4°C z rozkładem identycznego ze wzorcem z wydajnością 67% wydajności teoretycznej.

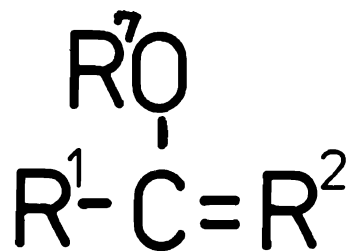
Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe, lub rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe podstawione takimi grupami funkcyjnymi jak: atom chlorowca, grupy alkoksylowe lub aryloksylowe, grupy tiolowe, grupy acyloaminowe, grupy karboksylowe lub grupy nitrowe, R² oznacza dwuwartościowy rodnik alkilidenowy lub cykloalkilidenowy lub te same rodniki z podstawnikami takimi jak, atom chlorowca, grupy alkoksylowe lub aryloksylowe, grupy tiolowe, grupy acyloaminowe, grupy karboksylowe lub grupy nitrowe względnie R¹ i R² tworzą razem łańcuch polimetylenowy o 2–7 atomach węgla lub analogiczny łańcuch zawierający zamiast grupy metylenowej równoważną grupę heteroatomu takiego jak atom tlenu i siarki lub azotu, względnie R¹ oznacza również atom wodoru, zaś R³ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, cykloalkilowy, aryłowy, natomiast R⁴ oznacza grupę wodorotlenową lub rodnik alkilowy zwłaszcza metyl, rodnik cykloalkilowy lub rodnik aromatyczny zwłaszcza fenyl, **znamienny tym, że co najmniej 2 części molowe związku o wzorze ogólnym 3, w którym R³ ma podane wyżej znaczenie lub oznacza grupę acylową, R⁵ oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy lub aryłowy, atom wodoru albo grupę alkoksylową, aryloksylową, aminową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, korzystnie gdy R⁵ oznacza grupę metylową, poddaje się reakcji z jedną częścią molową halogenku acylowego o wzorze ogólnym 4, w którym R⁶ oznacza grupę alkilową, cykloalkilową, lub aryłową, lub równoważną ilością halogenku acylowego o wzorze ogólnym 5, w którym A oznacza grupę alkilenową, cykloalkilenową lub arylenową, a X w związkach o wzorze ogólnym 4 i 5 oznacza atom chlorowca, korzystnie atom**

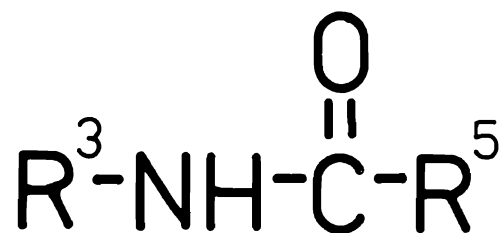
chlorku, przy czym reakcję prowadzi się w ciekłym kwasie organicznym zwłaszcza octowym, w temperaturze 260–330 K, a następnie poddaje się reakcji z 1 częścią molową eteru lub estru winylowego o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, natomiast R^4 oznacza grupę alkilową lub arylową, bądź grupę acylową korzystnie acetylową, następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1 część molową halogenku fosforu o wzorze ogólnym 6, w którym R^4 ma podane wyżej znaczenie, lub oznacza X to jest atom halogenu, korzystnie atom chloru i kontynuuje się reakcję w temperaturze 260–400 K, po czy mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji a następnie hydrolizuje i wydziela produkt najkorzystniej przez krystalizację.



WZÓR 1



WZÓR 2



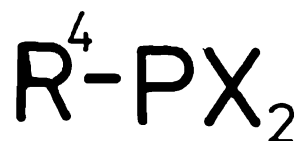
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6