



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHEIN

(19) DD (11) 222 030 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 / 255 999 5

(22) 27.10.83

(44) 08.05.85

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee, DD

(72) Hertzog, Klaus, Dr. rer. nat.; Schülke, Ulrich, Dr. rer. nat.; Groß, Hans, Prof. Dr. rer. nat. habil., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren mit 2-8 C-Atomen aus entsprechenden Aminoalkancarbonsäuren oder ihren Salzen oder Derivaten und Phosphor(III)-oxid, P_4O_6 , durch Umsetzung in einem gegenüber Phosphor(III)-oxid inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von etwa 370 K und nachfolgender Hydrolyse des Reaktionsgemisches. Es werden Ausbeuten von etwa 40-60 % erreicht. Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren finden technische Anwendung u. a. als Komplexbildner zur Wasserenthärtung und Metallextraktion, in der kosmetischen und pharmazeutischen Industrie sowie in der klinischen Medizin.

ISSN 0433-6461

2, Seiten

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Aminoalkancarbonsäure mit 2–8 C-Atomen oder deren Salze oder Derivate mit Phosphor(III)-oxid im Molverhältnis zwischen 1:1 und 3:1, vorzugsweise 2:1, in einem gegenüber Phosphor(III)-oxid inerten Lösungsmittel, vorzugsweise 1,4-Dioxan, bei einer Temperatur zwischen 330 und 430 K, vorzugsweise 370 K, umsetzt und das Reaktionsgemisch mit Wasser oder Säure hydrolisiert.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren. Allgemein sind substituierte Alkan-1,1-bisphosphonsäuren, ihre Salze und Derivate gute, technisch begehrte Komplexbildner und deshalb werden sie u. a. zur Wasserenthärtung, bei der Metalextraktion und in Detergentien eingesetzt. Hervorzuheben ist auch ihre Eignung als Korrosionsinhibitoren. Aminoalkan-1,1-bisphosphonsäuren finden auch zunehmend Anwendung in der kosmetischen und pharmazeutischen Industrie sowie in der klinischen Medizin.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus DE-PS 2 130 794 und DE-OS 3 016 289 ist bekannt, daß omega-Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren durch Umsetzung von omega-Amino-alkancarbonsäuren mit Gemischen aus Phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid, PCl_3 , oder Phosphorylchlorid, POCl_3 , hergestellt werden können. Nach DE-OS 2 943 498 kann anstelle des PCl_3 Phosphor(V)-chlorid, PCl_5 , eingesetzt oder direkt in der Reaktionsmischung aus PCl_3 und Chlor erzeugt werden. Hierbei werden Ausbeuten an omega-Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren von durchschnittlich 50–70% beschrieben. Diese Verfahren sind trotz der angegebenen, relativ hohen Ausbeuten ökonomisch damit belastet, daß bis zu 7,5 Mol Chlor pro Mol Aminoalkancarbonsäure eingesetzt werden, die im Verlaufe des Prozesses zu unreiner verdünnter Salzsäure umgesetzt werden, wobei letztere umweltbelastend deponiert oder aufwendig aufgearbeitet werden muß.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein ökonomisch günstiges Verfahren zur Herstellung von Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren zu entwickeln, bei dem der Einsatzstoff Chlor — als freies Chlor oder in Form von Phosphorchloriden — weitgehend oder vollkommen durch andere billige Ausgangsstoffe ersetzt wird, und das mit möglichst hohen Ausbeuten reine Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren ergibt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu entwickeln, durch das Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren aus billigen, technisch zugänglichen und weitgehend chlorfreien Ausgangsstoffen hergestellt werden können.

Es wurde gefunden, daß das technisch leicht zugängliche und billig herzustellende Phosphor(III)-oxid, P_4O_6 , mit Aminoalkancarbonsäuren mit 2–8 C-Atomen oder ihren Salzen oder Derivaten zu Amino-1-hydroxy-alkan-1,1-bisphosphonsäuren im Molverhältnis zwischen 1:1 und 1:3, vorzugsweise 1:2 umgesetzt werden kann, wenn diese Ausgangsstoffe in einem gegenüber Phosphor(III)-oxid inerten organischem Lösungsmittel, vorzugsweise Dioxan, längere Zeit auf Temperaturen von etwa 370 K erhitzt werden.

Nach Hydrolyse mit Wasser oder Säuren kann die Bisphosphonsäure leicht aus dem Reaktionsgemisch mit Ausbeuten von 40–70% abgetrennt werden. Zuweilen auftretende geringe Mengen an rotgelben niederen Phosphorsuboxiden können entweder durch Filtration oder Oxydation, z. B. mit Wasserstoffperoxid, entfernt werden. Beim Einsatz von Aminoalkancarbonsäurehydrochloriden anfallende, zu anderen Verfahren vergleichsweise geringe HCl-Mengen (1 Mol pro Mol Carbonsäure) können zur erneuten Darstellung der benötigten Aminoalkancarbonsäurehydrochloride wiederverwendet werden.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1:**

0,1 Mol β -Alanin-hydrochlorid werden in 50 ml 1,4-Dioxan suspensiert, mit 0,05 Mol P_4O_6 versetzt und ca. 15 min nachgerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch langsam zum Sieden erhitzt und 3 h unter Rückfluß gekocht. Die entstandene halbfeste Masse wird mit 15 ml Wasser in Lösung gebracht und gegebenenfalls filtriert. Das Filtrat wird etwa 2–3 h unter Rückfluß gekocht, beim Abkühlen kristallisieren 65,4% reine 3-Amino-1-hydroxy-propan-1,1-bisphosphonsäure aus, die Ausbeute kann durch Fällen des Filtrats mit Methanol oder Aceton noch erhöht werden.

F.: 220–2°C; ^{31}P NMR: Triplett, $\sigma = 17,4$ ppm

Beispiel 2:

0,1 Mol β -Alanin in 40 ml Dioxan suspensiert werden mit 0,05 Mol P_4O_6 , wie unter 1. beschrieben, umgesetzt.

Ausbeute: 36,8% reine Bisphosphonsäure.

Beispiel 3:

0,1 Mol 6-Amino-capronsäure-hydrochlorid werden in 50 ml Dioxan suspensiert und mit 0,05 Mol P_4O_6 wie unter 1. umgesetzt.

Die nach Hydrolyse anfallende Lösung wird mit der doppelten Menge Aceton gefällt.

Ausbeute: 62,8% 6-Amino-1-hydroxy-hexan-1,1-bisphosphonsäure.

F.: 200°C.

Beispiel 4:

0,1 Mol D,L-Alanin werden mit 0,05 Mol Phosphor(III)-oxid in 30 ml Dioxan wie unter 1. beschrieben umgesetzt und hydrolisiert.

Die Hydrolysenlösung wird mit der dreifachen Menge an Methanol oder Aceton gefällt.

Ausbeute: 38,7% 2-Amino-1-hydroxy-propan-1,1-bisphosphonsäure.