



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 222 599 A1

4(51) C 07 F 9/38
C 07 F 9/142

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 F / 256 603 7

(22) 11.11.83

(44) 22.05.85

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD

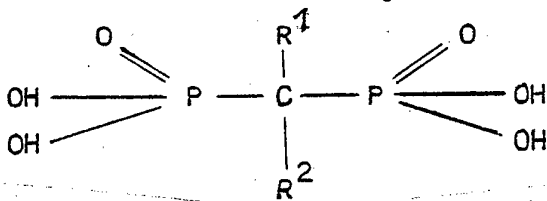
(72) Hertzog, Klaus, Dr. rer. nat.; Neumann, Peter, Dr. rer. nat.; Schülke, Ulrich, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur kombinierten Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bis-phosphonsäuren und Phosphorigsäurealkylestern

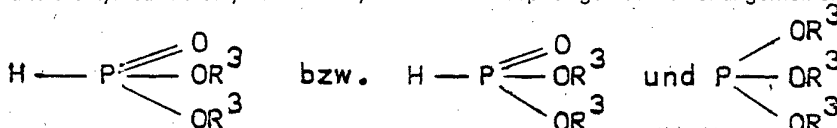
(57) Erfindungsbetreff ist ein Verfahren zur kombinierten Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bisphosphonsäuren und Phosphorigsäurealkylestern. Die Bisphosphonsäuren sind u. a. zur Wasserenthärtung und bei der Metallextraktion und die Phosphorigsäuredi- und -trialkylester als Zwischenprodukte zur Phosphonsäureherstellung einsetzbar. Erfindungsziel ist die bei getrennter Alkan-bisphosphonsäure- und Phosphorigsäuredi- und -trialkylesterherstellung anfallenden Neben- oder Abprodukte zu vermeiden. Erfindungsaufgabe ist eine Verfahrensentwicklung, die, unter Vermeidung des Neben- oder Abprodukthanfalls, eine kombinierte Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bisphosphonsäuren und Phosphorigsäuredi- und -trialkylestern ermöglicht. Erfindungsgemäß wird P_4O_6 mit einer Carbonylverbindung R^1-CO-R^2 eines Molverhältnisses $P_4O_6:R^1-CO-R^2$ zwischen 1:1 und 1:2 bei 260 bis 400 K umgesetzt, das Umsetzungsprodukt mit einem Alkanol R^3OH eines Molverhältnisses zwischen 1:3 und 1:8 bei einer 320 K nicht übersteigenden Temperatur umgesetzt und aus dem Umsetzungsgemisch die substituierte Alkan-1,1-bisphosphonsäure und die Phosphorigsäuredi- und -trialkylester isoliert.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur kombinierten Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bis-phosphonsäuren der allgemeinen Formel



und Dialkyl- bzw. Dialkyl- und Trialkylestern der Phosphorigen Säure der allgemeinen Formel

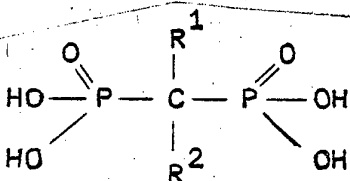


in welcher R¹ ein geradkettiger oder verzweigter unsubstituierter oder substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 C-Atomen oder ein H-Atom, R² ein Halogen-Atom, eine OH-Gruppe oder eine am Stickstoff durch aliphatische Kohlenwasserstoffreste substituierte Aminogruppe und R³ ein geradkettiger oder verzweigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

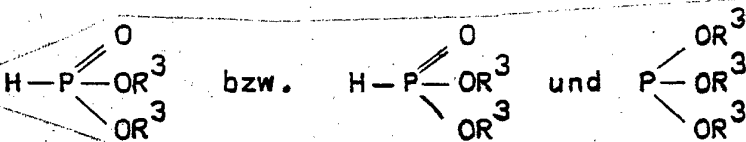
- Phosphor(III)-oxid (P₄O₆) mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R¹-CO-R², in welcher R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben, eines Molverhältnisses P₄O₆:R¹-CO-R² zwischen 1:1 und 1:2, gegebenenfalls unter Verwendung eines gegenüber Phosphor(III)-oxid inerten organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Dioxan, n-Heptan, Benzen, bei einer Temperatur zwischen 260 und 400 K, vorzugsweise 300 K, umsetzt,
- anschließend das Umsetzungsprodukt mit einem Alkanol der allgemeinen Formel R³OH, in welcher R³ die oben genannte Bedeutung hat, eines Molverhältnisses P₄O₆:R³OH zwischen 1:3 und 1:8 bei einer 300 K nicht übersteigenden Temperatur umsetzt und
- aus dem Umsetzungsgemisch die substituierte Alkan-1,1-bisphosphonsäure und den Dialkyl- bzw. die Dialkyl- und Trialkylester der Phosphorigen Säure in an sich bekannter Weise isoliert.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kombinierten Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bisphosphonsäuren der allgemeinen Formel



und Dialkyl- bzw. Dialkyl- und Trialkylestern der phosphorigen Säure der allgemeinen Formel



in welcher R¹ ein geradkettiger oder verzweigter unsubstituierter oder substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 C-Atomen oder ein H-Atom, R² ein Halogen-Atom, eine OH-Gruppe oder eine am Stickstoff durch aliphatische Kohlenwasserstoffreste substituierte Aminogruppe und R³ ein geradkettiger oder verzweigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen bedeuten.

In der weitaus größten Zahl der Verfahren werden Phosphorhalogenide wie PCl₃, PBr₃ (z. B. in DE-AS 1618691 und DE-AS 1618692, DE-OS 2132025, DE-OS 2132026) als Phosphorkomponente mit Carbonylverbindungen wie Aldehyden, Carbonsäuren und ihren Derivaten umgesetzt, wobei üblicherweise eine Komponente im Überschuß eingesetzt wird. In einer Reihe von Verfahren werden Gemische aus Phosphorhalogenid und Phosphoriger Säure (z. B. in DE-AS 1668442, DE-OS 2316396 u. a.) als Phosphorkomponenten eingesetzt, in DE-AS 2625767 wird die Umsetzung von Phosphoriger Säure mit Nitrilen zu 1-Amino-alkan-1,1-bisphosphonsäuren beschrieben. Weitere Verfahren gehen von Phosphorigsäureestern als Phosphorkomponenten aus und beschreiben Umsetzungen mit Carbonylverbindungen, z. B. in DD-PS 82335, oder Anlagerungen an C-C-Mehrfachbindungen, z. B. in DE-OS 1668572. In nur wenigen Patentschriften wird der Einsatz von P₄O₆ als Ausgangsprodukt für die Herstellung von Bisphosphonsäuren beschrieben. So werden in DE-PS 3047107 Umsetzungen von Gemischen aus P₄O₆ und Phosphoriger Säure mit Amiden bzw. Ammoniumsalzen von Alkancarbonsäuren im Molverhältnis von 1:2 bis 1:6 zu Amionoalkanbisphosphonsäuren beschrieben. Die Umsetzung von P₄O₆ mit Essigsäure (z. B. DD-PS 106654) bzw. Chloressigsäure (Curry, J. D., D. A. Nicholson, O. T. Quimby, Topics in Phosphorus Chemistry, Vol. 7, Wiley, New York, N. Y., 1972) im Molverhältnis von 1:10 bis 1:12 führte zur entsprechenden 1-Hydroxy- bzw. 2-Chlor-1-hydroxy-ethan-bisphosphonsäure.

In den meisten der vorstehend angeführten Verfahrensvorschriften werden Ausbeuten von 50–60%, in einzelnen Fällen bis über 80% an Bisphosphonsäuren angegeben, wobei sich diese Angaben meist auf die eingesetzte Phosphorkomponente beziehen.

Allen bekannten Verfahren zur Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bisphosphonsäuren ist gemeinsam, daß sie trotz manchmal recht hoher Ausbeuten des gewünschten Produktes mit dem Entstehen größerer Mengen an Neben- und Abprodukten belastet sind, die teils aus den Halogenabprodukten (meist Halogenwasserstofflösungen) beim Einsatz von Phosphorhalogeniden, teils aus gelborangen brennbaren niederen Phosphoroxiden, aber auch aus den im Überschuß zugesetzten Komponenten bzw. Nebenreaktionen resultieren.

Diese Neben- und Abprodukte müssen umweltbelastend deponiert oder aufwendig aufgearbeitet werden. Weiterhin werden viele der vorgenannten Reaktionen zur Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bisphosphonsäuren bei Temperaturen oberhalb 370K geführt, was die Bildung von Nebenprodukten oft begünstigt und Energiezufuhr erfordert.

Di- und Triester der Phosphorigen Säure werden fast ausschließlich aus Phosphorhalogeniden, vornehmlich PCl_3 , und Alkoholen hergestellt, wobei der apparative Aufwand wegen der stark korrosiven Eigenschaften der Halogenwasserstoffabprodukte erheblich ist. Bekannt gewordene Verfahren zur Darstellung von Diestern der Phosphorigen Säure durch Umsetzung von P_4O_6 mit Alkoholen (z.B. DD-PS 116457) führen nur zu Ausbeuten von maximal 50 %, da die Hälfte des eingesetzten Phosphors in Phosphorigsäuremonoester umgewandelt wird. Die technischen Anwendungsmöglichkeiten für Phosphorigsäuremonoester sind nach dem jetzigen Stand der Technik jedoch sehr begrenzt, so daß ein derartiges Verfahren zur Darstellung von Diestern der Phosphorigen Säure aus P_4O_6 und Alkoholen nur zu maximal 50%iger Nutzung des eingesetzten Phosphors führt.

Ziel der Erfindung

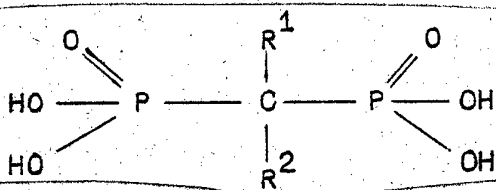
Ziel der Erfindung ist es, die bei der getrennten Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bisphosphonsäuren und Dialkyl- bzw. Dialkyl- und Trialkylestern der phosphorigen Säure anfallenden Neben- und bzw. oder Abprodukte zu vermeiden und somit die Ausnutzung des zur Herstellung dieser Verbindungen eingesetzten Phosphors zu erhöhen.

Die technische Aufgabe, die durch die Erfindung gelöst wird

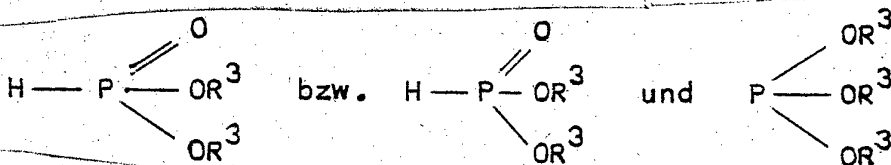
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu entwickeln, mit dem, unter Vermeidung des Anfalls von Neben- und bzw. oder Abprodukten, eine kombinierte Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bisphosphonsäuren und Dialkyl- bzw. Dialkyl- und Trialkylestern der phosphorigen Säure möglich ist.

Merkmale der Erfindung

Es wurde ein Verfahren zur kombinierten Herstellung von substituierten Alkan-1,1-bisphosphonsäuren der allgemeinen Formel



und Dialkyl- bzw. Dialkyl- und Trialkylestern der phosphorigen Säure der allgemeinen Formel



in welcher R^1 ein geradkettiger oder verzweigter unsubstituierter oder substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 C-Atomen oder ein H-Atom, R^2 ein Halogen-Atom, eine OH-Gruppe oder eine am Stickstoff durch aliphatische Kohlenwasserstoffreste substituierte Aminogruppe und R^3 ein geradkettiger oder verzweigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen bedeuten, gefunden. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

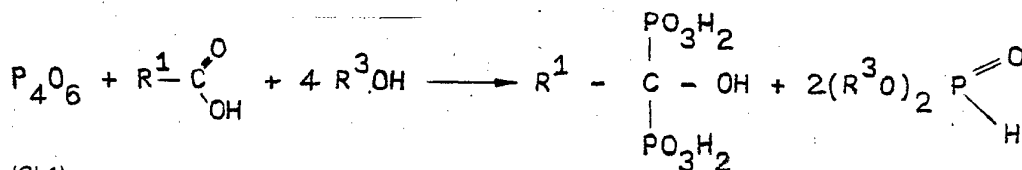
- Phosphor(III)-oxid (P_4O_6) mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel $\text{R}^1\text{-CO-R}^2$, in welcher R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben, im Molverhältnis $\text{P}_4\text{O}_6:\text{R}^1\text{-CO-R}^2$ zwischen 1:1 und 1:2, gegebenenfalls unter Verwendung eines gegenüber Phosphor(III)-oxid inerten organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Dioxan, n-Heptan, Benzen, bei einer Temperatur zwischen 260 und 400 K, vorzugsweise 300 K, umsetzt,
- anschließend das Umsetzungsprodukt mit einem Alkanol der allgemeinen Formel R^3OH , in welcher R^3 die oben genannte Bedeutung hat, im Molverhältnis $\text{P}_4\text{O}_6:\text{R}^3\text{OH}$ zwischen 1:3 und 1:8 bei einer 320 K nicht übersteigenden Temperatur umsetzt und
- aus dem Umsetzungsgemisch die substituierte Alkan-1,1-bisphosphonsäure und den Dialkyl- bzw. Dialkyl- und Trialkylester der phosphorigen Säure in an sich bekannter Weise isoliert.

Die Isolierung kann in der Weise erfolgen, indem entweder die im entstandenen Phosphorigsäureester unlösliche Bisphosphonsäure durch Filtration abgetrennt und das Filtrat gegebenenfalls destillativ getrennt wird oder indem die substituierte Alkan-bisphosphonsäure durch Einleiten von NH_3 in ein im Umsetzungsgemisch unlösliches Ammoniumsalz übergeführt, durch Filtration abgetrennt und das Filtrat gegebenenfalls destillativ getrennt wird.

Aus 1 Mol eingesetztem Phosphor(III)-oxid werden 1 Mol Bisphosphonsäure und 2 Mol Phosphorigsäuredialkylester oder, wenn R^2 ein Halogenrest oder eine N-substituierte Aminogruppe ist, 1 Mol Phosphorigsäuredialkylester und 1 Mol Phosphorigsäuretrialkylester gebildet. Phosphorigsäuremonoester werden nicht gebildet.

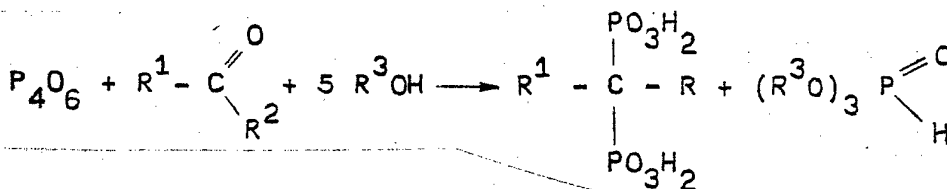
Die Ausbeute an Phosphorigsäuretrialkylester wird vermindert, die an Dialkylester steigt entsprechend, wenn bei den Umsetzungen geringe Wassermengen zugegeben sind oder die freie Bisphosphonsäure nicht vollständig abgetrennt wurde, bevor das Estergemisch destillativ getrennt wird.

Die Bildung der substituierten Alkan-1,1-bisphosphonsäuren und Phosphorigsäureester aus P_4O_6 und Carbonylverbindungen lässt sich durch folgende allgemeine Reaktionsgleichungen darstellen:



(Gl. 1)

wobei R^3 ein Alkylrest mit 1-8 C-Atomen ist, und



(Gl. 2)

wobei R^2 nicht -OH ist.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird durch folgende Ausführungsbeispiele noch näher erläutert, wobei die Erfindung aber nicht auf diese Beispiele beschränkt ist.

Beispiel 1

1 Mol P_4O_6 wird mit 1 Mol Acetylchlorid versetzt. Das nach einigem Stehen fest gewordene Reaktionsprodukt wird mit 6 Mol absolutem Ethanol versetzt und gerührt, bis vollständige Lösung eingetreten ist. In die Lösung wird so lange NH_3 -Gas eingeleitet, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Nach Abtrennung des Niederschlages wird das Filtrat im Vakuum fraktioniert. Der Niederschlag wird aus Wasser umkristallisiert und ist reines Tetraammoniumsalz der 1-Hydroxy-ethan-1,1-bisphosphonsäure.

Ausbeute:

585 g Bisphosphonat = 44,4 % (berechnet auf P_4O_6)

258 g Phosphorigsäurediethylester = 23,4 % (berechnet auf P_4O_6)

293 g Phosphorigsäuretriethylester = 22,1 % (berechnet auf P_4O_6)

Beispiel 2

1 Mol P_4O_6 wird in Dioxan gelöst und auf 325 K erwärmt. Dann wird 1 Mol Essigsäure langsam unter Rühren dazugetropft und noch 1 h nachgerührt. In die entstandene Suspension werden unter Wasserkühlung 5 Mol abs. Ethanol gegeben und gerührt, bis eine klare, gelbliche Lösung entsteht. Nach Einleiten von NH_3 wird die Reaktionslösung wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.

Ausbeute:

0,92 Mol Bisphosphonat = 46,1 % (berechnet auf P_4O_6)

0,91 Mol Phosphorigsäurediethylester = 45,6 % (berechnet auf P_4O_6)

Beispiel 3

130 g (0,59 Mol) P_4O_6 in 80 ml n-Heptan werden mit 89 g (1,22 Mol) N,N-Dimethylformamid versetzt und 2 h bei 287 K gerührt. Nach 15stündigem Stehen bei 287 K wird der ausgefallene Feststoff unter Heptan zerkleinert und unter Rühren und Kühlen bei 293 K mit 138 g (6,0 Mol) absolutem Ethanol versetzt. Nach 2stündigem Rühren wird der Feststoff abgesaugt, in 500 ml Wasser gelöst und 2 h gekocht. Aus der wäßrigen Lösung kristallisiert nach Einengen N,N-Dimethylaminomethan-bisphosphonsäure. Das Filtrat wird i. V. fraktioniert destilliert und ergibt Phosphorigsäuretri- und -diethylester.

Ausbeute:

(ber. auf P_4O_6) 61,4 g N,N-Dimethylaminomethanbisphosphonsäure = 47,5 %

22,0 g Phosphorigsäuretriethylester = 22,0 %

20,5 g Phosphorigsäurediethylester = 27,1 %

Beispiel 4

0,1 Mol P_4O_6 wird mit 0,13 Mol Chloracetylchlorid versetzt. Das nach Stehen über Nacht bei 298 K entstandene feste Reaktionsprodukt wird mit 0,6 Mol wasserfreiem Propanol umgesetzt. Durch Einleiten von 0,1 Mol NH_3 wird das Ammoniumsalz der 2-Chlor-1-hydroxy-ethan-1,1-bisphosphonsäure gefällt. Nach Abtrennung des Niederschlages wird das Filtrat wie üblich im Vakuum fraktioniert destilliert und ergibt Phosphorigsäuredi- bzw. -tripropylester.

Ausbeute:

(ber. auf P_4O_6) 0,09 Mol Bisphosphonat = 45 %

0,095 Mol Phosphorigsäuredipropylester = 24 %

0,08 Mol Phosphorigsäuretripropylester = 20 %