



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy  
do patentu nr ———

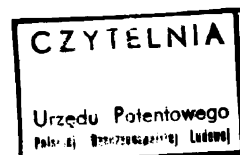
Int. Cl.<sup>3</sup> C07F 9/38  
C07F 9/30

Zgłoszono: 83 05 23 (P. 242193)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 84 03 26

Opis patentowy opublikowano: 1986 05 30



Twórca wynalazku: Mirosław Soroka

Uprawniony z patentu tymczasowego: Politechnika Wrocławska,  
Wrocław (Polska)

## Sposób wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych o wzorze ogólnym I, w którym  $R^1$  i  $R^2$  są jednakowe lub różne i oznaczają rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe zwłaszcza fenyl i naftyl, ewentualnie rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe podstawione innymi grupami funkcjonalnymi takimi jak: atom chlorowca, grupy alkoksylowe, grupy tiolowe, grupy aminoacyłowe, grupy karboksylowe lub grupy nitowe, względnie  $R^1$  i  $R^2$  tworzą razem łańcuch polimetylenowy o 2-7 atomach węgla, zawierający ewentualnie zamiast grupy metylenowej równoważną grupę heteroatomu takiego jak atom tlenu, siarki lub azotu, względnie  $R^1$  może oznaczać również atom wodoru,  $R^3$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, cykloalkilowy, aryłowy, natomiast  $R^4$  oznacza grupę wodorotlenową albo rodnik alkilowy zwłaszcza metylo, rodnik cykloalkilowy lub rodnik aromatyczny zwłaszcza fenyl.

Kwasy 1-aminoalkanofosfonowe znalazły szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach nauki i techniki, a zwłaszcza są stosowane jako inhibitory korozji w liniach przesyłowych wód technologicznych, jako inhibitory osadzania się kamienia kotłowego i osadu w kotłach parowych i rurociągach wodnych, jako składniki bezcyjankowych kąpeli galwanicznych do elektrochemicznego pokrywania metali i niemetali, jako dodatki zmiękczające wodę i neutralizujące szkodliwy wpływ jonów metali ciężkich oraz wapnia i magnezu w różnorodnych kąpielach myjących np. w fotografii, włókiennictwie lub kosmetyce, jako stabilizatory kąpeli nadtlenkowych i wiele innych. Ponadto znajdują zastosowanie w medycynie jako preparaty antybakteryjne, stymulatory układu nerwowego, preparaty tonizujące, regulatory metabolizmu wapnia oraz jako specyficzne inhibitory niektórych enzymów metabolizujących naturalne kwasy aminokarboksylowe. Stosowane są też w analizie chemicznej jako odczynniki sterujące, kompleksujące bądź maskujące.

Dotychczas znanych jest wiele metod otrzymywania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych. Najważniejsze metody wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych polegają na:

— kondensacji aldehydów lub ketonów z amoniakiem lub aminami i odpowiednimi estrami kwasu fosforowego lub fosfonowego, po czym otrzymany w ten sposób ester kwasu 1-aminoalkanofosfonowego poddaje się hydrolizie do wolnego kwasu;

— 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, hydroazonów lub arylohydrazonów 1-ketoalkanofosfonianów przy pomocy metali nieszlachetnych lub ich amalgamatów, albo wodoru na katalizatorach uwodornienia;

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

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

— aminolizie amoniakiem lub aminami, albo amidowanu 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 fosforawego lub fosfonawego, po czym hydrolizie otrzymanych przejściowo izocyjanianów lub uretanów do wolnych kwasów 1-aminoalkanofosfonowych.

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

Istotną wspólną wadą wszystkich omówionych poprzednio metod wytwarzania kwasów aminoalkanofosfonowych jest konieczność wytwarzania w pierwszym etapie odpowiedniego związku fosforoorganicznego takiego jak: fosforyn dialkilowy, fosforyn diarylowy, fosforyn triarylowy, alkilofosfonin alkilowy, arylofosfonin 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 trójchlorku-fosfonu 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 o 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 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 1-aminoalkanofosfonowych kwasów o wzorze ogólnym 1 w którym  $R^1$  i  $R^2$  są jednakowe lub różne, oznaczają rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe zwłaszcza fenyl i naftyl, ewentualnie rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe podstawione innymi grupami funkcyjnymi takimi jak: atom chlorowca, grupy alkoksylowe grupy tiolowe, grupy aminoaryłowe, grupy karboksylowe lub grupy nitrowe, względnie  $R^1$  i  $R^2$  tworzą razem łańcuch polimetylenowy o 2–7 atomach węgla, zawierający ewentualnie zamiast grupy metylenowej równoważną grupę heteroatomu, takiego jak atom tlenu, siarki lub azotu, względnie  $R^1$  może również oznaczać atom wodoru,  $R^3$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, cykloalkilowy, aryłowy, natomiast  $R^4$  oznacza grupę wodorotlenową albo 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 wyżej podane znaczenie lub oznacza grupę acylową,  $R^5$  oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy lub aryłowy, atom wodoru albo grupę alkoksylową aryloksylową, aminową, alkioloaminową, duwalkiloaminową, aryloaminową, dwuaryloaminową, korzystnie gdy  $R^5$  oznacza grupę metylową, poddaje się reakcji z 1 częścią molową halogenku acylowego o wzorze ogólnym 4, w którym  $R^6$  oznacza grupę alkilową, cykloalkilową lub aryłową, lub z równoważną ilością halogenku o wzorze 5, w którym A oznacza grupę alkilenową, cykloalkilenową lub arylenową, zaś X w obu halogenkach acylowych oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru, przy czym reakcję prowadzi się w ciekłym kwasie organicznym zwłaszcza octowym w temperaturze 260–330 K, a następnie poddaje się reakcji z jedną częścią molową acetalu lub acylalu o wzorze ogólnym 2, w którym  $R^1$  i  $R^2$  mają podane wyżej znaczenie, zaś  $R^7$  i  $R^8$  są takimi samymi lub różnymi grupami alkilowymi, cykloalkilowymi lub aryłowymi albo stanowią razem grupę polimetylenową, korzystnie etylenową, bądź są takimi samymi lub różnymi grupami acylowymi, korzystnie acetylowymi i 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 halogenku korzystnie atom chloru i dalej kontynuuje reakcję w temperaturze 260–400 K, po czym mieszaninę poreakcyjną destyluje się, hydrolizuje i wydziela 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 3 przykładach wykonania.

Przykład I. Do mieszaniny 11,8 g (0,2 mola) acetamidu w 88 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 293 K, 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 11,8 g (0,1 mola) 1,1-dietoksyetanu 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 pod chłodnicą zwrotną 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 chlorowodurek aminokwasu przy pomocy 50 ml wrzącego etanolu, sączy i oddziela 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-aminotanofofonowego sączy się, przemywa obficie etanolem, po czym suszy w suszarce próżniowej i otrzymuje się 12,2 g kwasu 1-aminoetanofosfonowego o temperaturze topnienia 546–549 K identycznego ze wzorem, z wydajnością 97,5% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Postępuje się jak w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast 1,1-dietoksyetanu stosuje się 19,0 g (0,1 mola) 2,2-dietoksypropionianu etylu. Otrzymuje się 11,3 g kwasu 1-amino-2-karboksyetanofosfonowego w postaci białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 506–511 K z rozkładem, identycznego ze wzorem, z wydajnością 67% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Postępuje się jak w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast 1,1-dietoksyetanu stosuje się 14,6 g (0,1 mola) 1,1-dietoksyetanu stosuje się 14,6 g (0,1 mola) 1,1-diacetoksyetanu, otrzymuje się 11,7 g białego krystalicznego kwasu 1-aminoetanofosfonowego o temperaturze topnienia 547–550 K identycznego ze wzorcem, z wydajnością 93% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast 1,1-dietoksyetanu stosuje się 19,6 g (0,1 mola) 1,1-dimetoksy-2-benzylksoxyetanu. Po hydrolizie kwasem bromowodorowym otrzymuje się 10,7 g białego krystalicznego higroskopijnego kwasu 1-amino-2-hydroksyetanofosfonowego o temperaturze topnienia 333 K, identycznego z wzorcem, z wydajnością 75% wydajności teoretycznej.

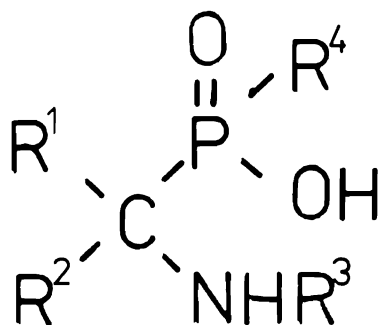
Przykład V. Postępuje się jak w przykładzie I, z tą różnicą, że zamiast 1,1-dietoksyetanu stosuje się 15,8 g 1,1-dietoksyklopentonu. Otrzymuje się 16,1 g białego krystalicznego kwasu 1-aminocyklopentanofosfonowego o temperaturze topnienia 542–544 K identycznego z wzorcem, z wydajnością 92% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. Postępuje się jak w przykładzie I, z tą różnicą, że zamiast 1,1-dietoksyetanu stosuje się 15,3 g 1,1-dimetoksy-4-chlorobutanu. Po hydrolizie kwaśnej otrzymamy olej, rozpuszcza się w 50 ml 2 N zasady sodowej i pozostawia na kilka godzin celem zamknięcia pierścienia. Następnie zakwasza się pH około 1, usuwa wodę na wyparce obrotowej, a pozostałość ekstrahuje 50 ml wrzącego etanolu, sączy i oddziela chlorek sodu, po czym z przesączu wytrąca się aminokwas przy pomocy stechiometrycznej ilości pirydyny. Krystalizację surowego produktu prowadzi się jak w przykładzie I. Otrzymuje się 12,2 g kwasu 2-pirolidynofosfonowego o temperaturze topnienia 545–547 K identycznego z wzorcem, z wydajnością 81% wydajności teoretycznej.

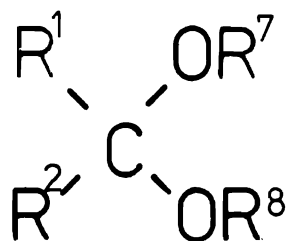
#### Z a s t r z e ż e n i e   p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania kwasów 1-aminoalkanofosfonowych o wzorze ogólnym I, w którym  $R^1$  i  $R^2$  są jednakowe lub różne i oznaczają rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe zwłaszcza fenyl i naftyl, ewentualnie rodniki alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe podstawione innymi grupami funkcyjnymi takimi jak: atom chlorowca, grupy alkoksylowe, grupy tiolowe, grupy aminoacyłowe, grupy karboksylowe lub grupy nitrowe, względnie  $R^1$  i  $R^2$  tworzą razem łańcuch polimetylenowy o 2–7 atomach węgla zawierający ewentualnie zamiast grupy metylenowej równoważną grupę heteroatomu, takiego jak: atom tlenu, siarki lub azotu, względnie  $R^1$  może również oznaczać atom

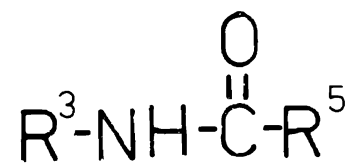
wodoru,  $R^3$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, cykloalkilowy, arylowy, natomiast  $R^3$  oznacza grupę wodorotlenową albo rodnik alkilowy zwłaszcza metyl, rodnik cykloalkilowy lub rodnik aromatyczny zwłaszcza fenyl, **znamienny tym**, że co najmniej 2 części molowe związku o wzorze ogólnym 3, w którym  $R^3$  ma podane wyżej znaczenie lub oznacza grupę acylową.  $R^5$  oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy lub arylowy, atom wodoru albo grupę alkoksylową, aryloksylową, aminową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, aryloaminową, dwuaryloaminową, korzystnie grupę metylową poddaje się reakcji z 1 częścią molową halogenku acylowego o wzorze ogólnym 4, w którym  $R^6$  oznacza grupę alkilową, cykloalkilową lub arylową albo z równoważną ilością halogenku o wzorze ogólnym 5, w którym A oznacza grupę alkilenową, cykloalkilenową lub arylenową zaś X oznacza w obu halogenkach acylowanych atom chlorowca, korzystnie atom chloru, przy czym reakcję prowadzi się w ciekłym kwasie organicznym zwłaszcza octowym w temperaturze 260–330 K, a następnie poddaje reakcji z 1 częścią molową acetalu lub acylalu o wzorze ogólnym 2, w którym  $R^1$  i  $R^2$  mają podane wyżej znaczenie, zaś  $R^7$  i  $R^8$  są takimi samymi lub różnymi grupami alkilowymi, cykloalkilowymi lub aryłowymi albo stnowią razem grupę polimetylenową korzystnie etylenową, bądź są takimi samymi lub różnymi grupami acylowymi korzystnie acetylowymi i 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 dalej kontynuuje reakcję w temperaturze 260–400 k, po czym mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji i hydrolizie i wydziela się produkt najkorzystniej przez krystalizację.



WZÓR 1



WZÓR 2

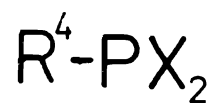


WZÓR 3



WZÓR 4

WZÓR 5



WZÓR 6