



PATENTSCHRIFT 141 930

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 141 930 (44) 28.05.80 Int. Cl.³
3(51) C 07 F 9/38
C 07 F 9/40

(21) WP C 07 F / 211 108 (22) 20.02.79

(71) siehe (72)

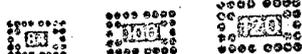
(72) Issleib, Kurt, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Balszuweit, Arno, Dr. Dipl.-Chem.; Wetzke, Gerda, Dr. Dipl.-Chem.; Mögelin, Werner, Dipl.-Chem.; Kochmann, Werner, Dr. Dipl.-Chem.; Günther, Eberhard, Dr. Dipl.-Chem., DD

(73) siehe (72)

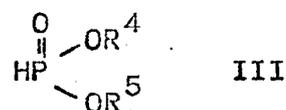
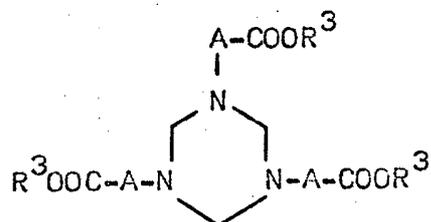
(74) Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Büro für Neuererbewegung und Schutzrechte, 402 Halle, Domplatz 4

(54) Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylaminosäuren und deren Ester

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethyl-aminosäuren und deren Ester der Formel I durch Umsetzung von Hexahydro-s-triazinen der Formel II mit Phosphorigsäurediestern im Molverhältnis von mindestens 1 : 3, wobei durch nachfolgende saure Hydrolyse die freien N-Phosphonomethyl-aminosäuren oder durch Destillation bzw. Neutralisation und Extraktion die N-Phosphonomethyl-aminosäureester erhalten werden. In den Formeln I und II bedeuten R, R¹, R²: Wasserstoff oder Alkyl von C₁ bis C₄; R¹, R²: subst. Alkyl, Aryl, subst. Aryl; R³: Alkyl von C₁ bis C₄ oder ein Alkalimetall; A: verzweigte und unverzweigte, subst. und unsubst. Alkylen von C₂ bis C₁₀, Cycloalkylen oder einen heterocyclischen Rest. - Formeln I und II -



und unsubstituierte Alkylen- von C₂ bis C₁₀, Cycloalkylen- oder heterocyclische Reste bedeuten, durch Umsetzung von Hexahydro-s-triazinen der allgemeinen Formel II mit Phosphorigsäurediestern der Formel III,



in denen R³ einen Alkylrest von C₁ bis C₄ bzw. ein Alkalimetall; A die gleichen Reste wie in Formel I; R⁴, R⁵ Alkyl-, subst. Alkyl-, Aryl- und subst. Arylreste bedeuten, entweder durch saure Hydrolyse der Reaktionsmischungen die N-Phosphonomethyl-aminosäuren oder durch Destillation bzw. Neutralisation und Extraktion die N-Phosphonomethyl-aminosäureester erhalten werden.

Das Verfahren kann mit einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, vorzugsweise aber ohne die genannten Zusätze durchgeführt werden. Die Temperatur kann über einen weiten Bereich je nach Reaktivität der eingesetzten Ausgangsprodukte variiert werden. Im allgemeinen wird jedoch eine Reaktionstemperatur von 60-120°C bevorzugt. Die Reihenfolge der Zugabe der Ausgangsstoffe ist beliebig. Das Molverhältnis der Reaktionspartner, Hexahydro-s-triazin und Phosphorigsäurediester beträgt mindestens 1:3. Es erweist sich als zweckmäßig, mit einem Überschuss an Phosphorigsäurediester zu arbeiten. Die Reaktionsgemische können in Abhängigkeit von der Natur der N-Phosphonomethyl-aminosäureester verschieden aufgearbeitet werden. N-Phosphonomethyl-aminosäuren, deren Phosphon- und Carbonsäuregruppen vollständig verestert sind, können mittels Hochvakuumdestillation gereinigt werden. Die Ausbeuten betragen dabei aber nur etwa 50 %, weil ein Teil der Ester unter den Reaktions- bzw. Destillationsbedingungen in die entsprechenden Oligo- oder Polypeptide bzw. Diketopiperazine übergeht. Zur Gewinnung der freien N-Phosphonomethyl-aminosäuren ist es deshalb zweckmäßig, die Reaktionsgemische nach Entfernen leichtflüchtiger Bestandteile, wie überschüssige Phosphorigsäurediester oder Lösungsmittel, einer sauren Hydrolyse zu unterwerfen.

N-Phosphonomethyl-aminosäuren, deren Phosphongruppen verestert, deren Carbonsäuregruppen aber nicht verestert sind, d.h. Umsetzungsprodukte der Hexahydro-s-triazine der Formel II bei denen R^3 ein Alkalimetall ist, werden ebenfalls nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile hydrolysiert und als freie Säuren isoliert.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, die Verbindungen unter Erhalt der Phosphonestergruppen dadurch aus den Reaktionsgemischen zu gewinnen, daß man eine den Carboxylatgruppen äquivalente Menge einer starken Säure zusetzt und die Verbindungen mit einem geeigneten Extraktionsmittel wie Chloroform aufnimmt. Die Lösungen werden filtriert, getrocknet, eingeeengt und im Vakuum von letzten flüchtigen Bestandteilen befreit. Die resultierenden Produkte können ebenfalls in die freien N-Phosphonomethyl-aminosäuren umgewandelt werden.

Als Hydrolysemittel eignen sich verschiedene Stoffe, beispielsweise konzentrierte Halogenwasserstoffsäuren oder deren Mischungen mit Eisessig. Es ist jedoch klar, daß die Entalkylierung der Ester ebenfalls in wasserfreien Lösungen, beispielsweise mit Ameisensäure ausgeführt werden kann.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

N-Diethylphosphonomethyl- α -alaninethylester

75,6 g Tris-(N-1-ethoxycarbonyl-ethyl)-hexahydro-s-triazin werden unter Rühren bei 80°C mit 83,8 g Phosphorigsäurediethylester gemischt. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden werden die flüchtigen Bestandteile bei einer Badtemperatur von 60°C im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhält 84,0 g N-Diethylphosphonomethyl- α -alaninethylester. Ausbeute: 53 % d.Th. Kp 10^{-4} 108-112°C MG: 267,25

Analysen:	P	N
	ber. 11,78 %	5,25 %
	gef. 11,62 %	5,04 %

Beispiel 2

Die analog Beispiel 1 nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile erhaltene Reaktionsmischung wird mit einem Überschuß an 48 %iger Bromwasserstoffsäure versetzt und 6 Stunden unter

Rückfluß erhitzt.

Nach Einengen der Lösung im Vakuum wird der ölige Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol gefällt.

N-Phosphonomethyl- α -alanin wird als weißer kristalliner Feststoff erhalten. Fp 204°C

Ausbeute: 58,0 g - 63,5 % d.Th. MG: 183,09

Analysen:	P	N
	ber. 16,95 %	7,65 %
	gef. 16,78 %	7,51 %

Beispiel 3

N-Diisopropylphosphonomethyl- α -alanin

12,4 g des Natriumsalzes des Tris-(N-1-carboxyethyl)-hexahydro-s-triazins werden mit 20 g Phosphorigsäurediisopropylester 2,5 Stunden bei 95°C gerührt. Anschließend läßt man abkühlen, neutralisiert mit einer äquivalenten Menge konzentrierter Salzsäure, extrahiert mit Chloroform, trocknet und engt die erhaltene Lösung im Vakuum ein. Man erhält N-Diisopropylphosphonomethyl- α -alanin als gelbliches Öl, das nach längerem Stehen kristallisiert.

Ausbeute: 17,2 g - 65 % d.Th. MG: 267,25

Analysen:	P	ber. 11,62 %
		gef. 11,78 %

Beispiel 4

N-Diethylphosphonomethyl- β -alaninmethylester

Zu 23,2 g des Tris-(N-2-methoxycarbonyl-ethyl)-hexahydro-s-triazins tropft man unter Rühren bei 80°C 32 g Phosphorigsäurediethylester. Anschließend wird weitere 5 Stunden bei 80-90°C gerührt. Das Reaktionsprodukt wird im Vakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit und nachfolgend im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 24,8 g - 49 % d. Th. MG: 253,23

Kp 10^{-4} 101°C

Analysen:	P	N	H	C
	ber.: 12,23 %	5,54 %	7,40 %	42,65 %
	gef.: 12,20 %	5,43 %	7,62 %	42,13 %

Beispiel 5

N-Phosphonomethyl- β -alanin

25,3 g des nach Beispiel 4 dargestellten N-Diethylphosphonomethyl- β -alaninmethylesters werden mit einem Überschuß 48 %iger Bromwasserstoffsäure 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wird das zurückbleibende Öl in Wasser gelöst und nochmals im Vakuum eingeeengt.

Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol gefällt. N-Phosphonomethyl- β -alanin wird als weiße kristalline Verbindung erhalten.

Ausbeute: 15,85 g - 87 % d.Th. Fp 236-238°C MG : 183,1

Analysen:	C	H	N	P
ber.	26,22 %	5,45 %	7,65 %	16,95 %
gef.	26,47 %	5,32 %	7,49 %	16,84 %

Beispiel 6

N-Diisopropylphosphonomethyl- β -alanin

12,6 g des Natriumsalzes des Tris-(N-2-carboxyethyl)-hexahydro-s-triazins und 20 g Phosphorigsäurediisopropylester werden 2,5 Stunden unter Rühren auf 95°C erwärmt. Anschließend läßt man abkühlen, neutralisiert mit 0,1 Mol wässriger konzentrierter Salzsäure, extrahiert mit Chloroform, trocknet und engt die Lösung im Vakuum ein. Man erhält N-Diisopropylphosphonomethyl- β -alanin als gelbliches Öl.

Ausbeute: 65,0 % d.Th. - 17,2 g MG: 267,25

Analysen:	P	ber. 11,80 %
		gef. 11,98 %

Beispiel 7

N-Phosphonomethyl-phenylalanin

Zu 20,5 g Tris-(N-2-ethoxycarbonyl-2-phenylethyl)-hexahydro-s-triazin werden 16,6 g Phosphorigsäurediethylester bei 80°C getropft. Die Reaktionsmischung wird weitere 5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend nimmt man in einem Überschuß 48 %iger HBr auf und kocht 10 Stunden unter Rückfluß, entfernt alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum, nimmt in Wasser auf und engt erneut ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und

mit Methanol gefällt.

Ausbeute: 18,6 g - 72 % d.Th. Fp 194°C MG 259,2

Analysen:	C	H	N	P
ber.	53,7 %	7,58 %	4,08 %	11,98 %
gef.	54,96 %	7,78 %	4,35 %	11,72 %

Beispiel 8

N-(Diethylphosphonomethyl)-phenylalaninethylester

Zu 61,5 g Tris-(N-2-ethoxycarbonyl-2-phenylethyl)-hexahydro-s-triazin werden 50 g Phosphorigsäurediethylester bei 80°C getropft. Anschließend wird weitere 5 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsprodukt wird im Vakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit und nachfolgend im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 63,6 g - 62 % d.Th. - Kp 10^{-4} 148-152°C MG: 343,37

Analysen:	C	H	N	P
ber.	53,71 %	7,58 %	4,08 %	9,05 %
gef.	54,46 %	7,78 %	4,32 %	8,92 %

Beispiel 9

N-Phosphonomethyl-asparaginsäure

5,43 g Tris-[N-1,2(Diethoxycarbonyl)ethyl]-hexahydro-s-triazin werden unter Rühren mit 5,0 g Phosphorigsäurediethylester 5 Stunden auf 80°C erwärmt. Die leichtflüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Anschließend wird in 40 ml 48 %iger HBr aufgenommen, 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, im Vakuum eingeeengt, nochmals in Wasser aufgenommen und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und mit Aceton gefällt.

Ausbeute: 1,52 g - 67 % d.Th. - Fp 218°C Zers. MG: 227,1

Analysen:	P	N
ber.	13,65 %	6,17 %
gef.	13,44 %	6,31 %

Beispiel 10

N-(Diethylphosphonomethyl)-asparaginsäurediethylester

Zu 20,3 g Tris-[N-1,2-(Diethoxycarbonyl)-ethyl]-hexahydro-s-triazin werden unter Rühren bei 80°C 16,7 g Phosphorigsäure-

diethylester getropft. Nach 5 Stunden Reaktionszeit wird die Mischung im Vakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit und anschließend im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 16,3 g - 48 % d.Th. Kp 10^{-4} 134-136°C MG: 339,32

Analysen:	P	N
ber.	9,12 %	4,13 %
gef.	9,37 %	4,39 %

Beispiel 11

N-Phosphonomethyl-glutaminsäure

Zu 20,3 g Tris[N-1,3-(Diethoxycarbonyl)-propyl]-hexahydro-s-triazin werden unter Rühren bei 80°C 16,7 g Phosphorigsäurediethylester getropft. Nach 5 Stunden Reaktionszeit wird die Mischung im Vakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit, in einem Überschuß 48 %iger HBr aufgenommen und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Anschließend wird im Vakuum eingeengt, in Wasser aufgenommen und erneut eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und mit Methanol gefällt.

Ausbeute: 11,8 g - 52 % d.Th. Fp 254°C Zers. MG: 241,13

Analysen:	P	N
ber.	13,45 %	6,23 %
gef.	13,42 %	6,46 %

Beispiel 12

Tris-(N-2-methoxycarbonyl-ethyl)-hexahydro-s-triazin

139,6 g β -Alaninmethylesterhydrochlorid werden unter Rühren und Kühlung auf 0°C mit 100 g 36 %iger Formalinlösung versetzt.

Innerhalb von 30 Minuten tropft man 40 g Natriumhydroxid, gelöst in wenig Wasser, zu, währenddessen die Temperatur zwischen -5°C und 0°C gehalten wird. Anschließend wird mit 500 ml Chloroform extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei einer Badtemperatur von maximal 50°C eingeengt, wobei die letzten flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt werden.

Ausbeute: 94,5 g - 82 % d.Th.

Analysen:	C	H	N
ber.	52,30 %	7,84 %	12,20 %
gef.	52,43 %	7,62 %	11,96 %

Analog werden die in den vorhergehenden Beispielen genannten Hexahydro-s-triazine aus den entsprechenden Aminosäureesterhydrochloriden hergestellt.

Ausbeute: 75-90 %

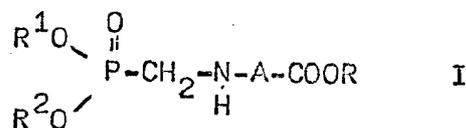
Beispiel 13

Trinatriumsalz des Tris-(N-2-carboxyethyl)-hexahydro-s-triazins

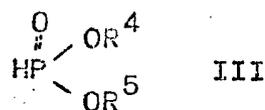
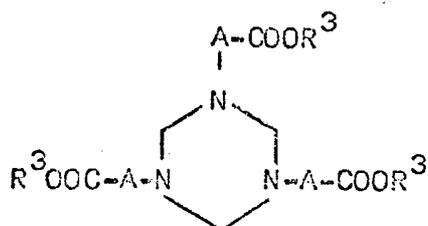
Zu einer Lösung von 8,9 g β -Alanin und 4 g NaOH in 40 ml Wasser werden bei 0°C 16 g 35 %iges Formalin gegeben. Anschließend rührt man 30 Minuten bei Raumtemperatur und entfernt das Wasser im Vakuum bei einer Badtemperatur von maximal 50°C. Das Produkt fällt als weißer Feststoff aus.

Erfindungsanspruch

- 1) Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethyl-aminosäuren und deren Ester der allgemeinen Formel I,



in der R, R¹, R² gleiche oder verschiedene Reste wie Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₄; R¹ und R² substituierte Alkyl, Aryl und substituierte Aryl; A verzweigte und unverzweigte, substituierte und unsubstituierte Alkylen von C₂ bis C₁₀, Cycloalkylen oder einen heterocyclischen Rest bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß Hexahydro-s-triazine der allgemeinen Formel II mit Phosphorigsäureestern der allgemeinen Formel III,



in denen R³ einen Alkylrest von C₁ bis C₄ oder ein Alkali-metall; A die gleichen Reste wie in Formel I; R⁴ und R⁵ Alkyl-, substituierte Alkyl-, Aryl- und substituierte Aryl-reste bedeuten, im Molverhältnis von mindestens 1:3 umgesetzt und entweder durch saure Hydrolyse direkt die N-Phosphonomethyl-aminosäuren oder durch Destillation bzw. Neutralisation und Extraktion die N-Phosphonomethyl-aminosäureester erhalten werden.

- 2) Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Hydrolyse nach der Isolierung der reinen N-Phosphonomethyl-aminosäureester erfolgt.
- 3) Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung der Hexahydro-s-triazine der allgemeinen Formel II mit Phosphorigsäureestern der Formel III bei einer Temperatur von 60-120°C erfolgt.