

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	446407	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 25 30 139.7	5 julio 1.975		Alemania
47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07F/C23F, C02B		
64	TITULO DE LA INVENCION	PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS N-ACIL-1-AMINOALCANO-1,1-DIFOSFONICOS			
71	SOLICITANTE (ES)	Joh. A. Benckiser GmbH.,			
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE	6700 Ludwigshafen/Rhein, Benckiserplatz 1			
72	INVENTOR (ES)	Dr. Friedrich Krüger y Walter Michel			
73	TITULAR (ES)	La misma solicitante			
74	REPRESENTANTE	D. Carlos Fernandez Candelas			

CONCEDIDA

-3 MAR. 1977

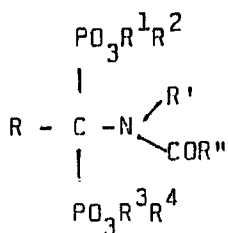


Los ácidos alcanodifosfónicos han alcanzado una importancia cada vez mayor en los pasados años. Son buenos agentes formadores de complejos para los más diferentes iones metálicos polivalentes, y además de ello son apropiados en cantidades inferiores a las estequiométricas, las denominadas cantidades de inoculación, de modo excelente para evitar sedimentaciones petri-
5 ficantes en sistemas acuosos.

El representante más importante de esta clase de ácidos fosfónicos es el ácido l-aminoetano-1,1-difosfónico. Este
10 ácido fosfónico posee, no obstante, la desventaja de que es difícilmente soluble en agua y también en álcalis, de manera que, a causa de esta difícil solubilidad, es inapropiado para muchos fines de utilización.

Ya se han preparado también ácidos l-aminoalcano-1,1-difosfónicos sustituidos en el grupo amino. En estos compuestos, uno o dos átomos de hidrógeno del grupo amino están reemplazados por radicales alcoholo, aralcoholo, fenilo o cicloalifáticos, por ejemplo los ácidos N-metil- o N,N-dimetil-1-aminoetano-1,1-
15 difosfónicos. No obstante, también estos ácidos fosfónicos, igual que el ácido l-aminoetano-1,1-difosfónico, son difícilmente solubles.
20

Es objeto del invento un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fosfónicos de este tipo, todavía no descritos, a saber los ácidos N-acil-1-aminoalcano-1,1-difosfónicos
25 de la fórmula



en donde R, R', R'' = H o alcoholo inferior; R¹ - R⁴ = H o metales alcalinos.

Los nuevos compuestos poseen un excelente efecto evitador de petrificaciones y formador de complejos, y especialmente mejorado esencialmente en comparación con el de los ácidos fosfónicos no acilados en el grupo amino conocidos. Además de ello, los compuestos según el invento son fácilmente solubles en agua, lo cual es muy esencial para el empleo de los compuestos, y en lo que ha fracasado hasta ahora en muchos casos la utilización de los ácidos fosfónicos no acilados correspondientes.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser preparados de manera sencilla por acilación de las sales de metales alcalinos de los correspondientes ácidos l-aminoalcano-1,1-difosfónicos.

Agentes de acilación apropiados son anhídridos de ácido, cloruros de ácido o ácido fórmico.

Para la preparación de los compuestos se trabaja ventajosamente mezclando entre sí la sal de ácido fosfónico y el agente de acilación y luego calentando a reflujo con simultánea agitación. La sal del ácido fosfónico puede ser añadida en forma sólida, pero también se puede preparar la sal en la misma mezcla de reacción por adición de lejía y luego, inmediatamente, puede ser acilada.



El transcurso de la acilación puede ser vigilado con ayuda de un cromatograma en capa delgada, ya que los productos de acilación se diferencian grandemente en el valor de RF con respecto de las sustancias de partida.

5 Se obtiene una solución de reacción, a partir de la cual se obtiene el producto de reacción por concentración en vacío hasta sequedad o por precipitación con un disolvente apropiado tal como alcoholes, por ejemplo n-butanol, propanol-(2); ácido acético glacial, acetona, etc., en forma sólida. No obstante, también es posible utilizar directamente la solución de reacción
10 sin aislamiento del producto de dicha reacción.

También se pueden transformar las sales de los ácidos fosfónicos, de modo usual, por neutralización o por tratamiento con intercambiadores, en los ácidos libres.

15 Los ácidos N-acil-1-aminoalcano-1,1-difosfónicos y sus sales de metales alcalinos pueden ser preparados también por hidrólisis alcalina de N-(1,1-difosfono-alcano)-acilamidinas; por ejemplo a partir de N-(1,1-difosfono-etil)-acetamidina, se puede preparar el ácido N-acetil-aminoetano-1,1-difosfónico o
20 a partir de N-(difosfono-metil)-formamidina se puede preparar el ácido N-formil-aminometano-difosfónico.

Los ácidos N-acil-1-aminoalcano-1,1-difosfónicos según el invento, o sus sales, impiden ya en cantidades inferiores a las estequiométricas (cantidades de inoculación), la deposición
25 de sedimentos petrificantes en sistemas acuosos. Los nuevos ácidos fosfónicos poseen, además de ello, una buena capacidad de formación de complejos frente a iones metálicos divalentes y de



Tabla 1 (continuación)

Sustancia	Cantidad mg	Efecto de inoculación en días									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Acido N-acetil-N-metil-aminometanodifosfónico (Ejemplo 3)	3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	10	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
Acido N-metilaminometano-difosfónico	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Acido N-acetil-l-aminoetano-1,1-difosfónico (Ejemplo 6)	3	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acido N-propionil-l-aminoetano-1,1-difosfónico (Ejemplo 2)	3	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
Acido l-aminoetano-1,1-difosfónico	3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
Acido N-acetil-l-aminopropano-1,1-difosfónico (Ejemplo 4)	3	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Acido l-aminopropano-1,1-difosfónico	3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-

0 = ningún recubrimiento sobre la varilla de vidrio ni sobre las paredes del vaso de vidrio
 - = deposición de calcita.

Para la determinación del efecto de inoculación se disolvió en un vaso de vidrio de boca ancha de 1.000 ml una cantidad determinada de la sustancia a ensayar en 1 litro de agua de



18,9^o hidrotimétricos y se añadieron 12 g de sosa cáustica. El vaso de vidrio fue cubierto con un vidrio de reloj y dejado en reposo a la temperatura ambiente. Luego se comprobó si sobre la varilla de vidrio o sobre las paredes del vaso de vidrio se habían depositado cristales.

Tabla 2

Efecto de inoculación a pH 7 y 80°C

Sustancia	m val. de iones de metales alcalino-térreos
Acido N-propionileminometano-difosfónico (Ejemplo 1)	4,86
Acido aminometano-difosfónico	2,79
Acido N-acetil-N-metilaminometano-difosfónico (Ejemplo 3)	5,25
Acido N-metilaminometano-difosfónico	4,46
Acido N-propionil-1-aminoetano-1,1-difosfónico (Ejemplo 2)	4,54
Acido aminoetano-1,1-difosfónico	3,97
Acido N-acetil-1-aminopropano-1,1-difosfónico (Ejemplo 4)	5,25
Acido 1-aminopropano-1,1-difosfónico	5,04

Para la determinación del efecto a pH 7 se mezclaron 100 ml de agua de dureza conocida con 2,0 mg de sustancia (calcu-



lada como ácido libre), se ajustó a pH 7, y se mantuvo a 80°C durante 16 horas en una estufa. Luego se completó a 100 ml con agua destilada, se filtró a través de un filtro doble de plieques, en el producto filtrado se determinó la dureza residual y se calculó según la norma DIN 19.640 como m val. de iones de metales alcalino-térreos por litro (1 m val. de iones de metales alcalino-térreos = 2,8° hidrotimétricos).

La capacidad fijadora de complejos frente a iones calcio se muestra en la Tabla 3.

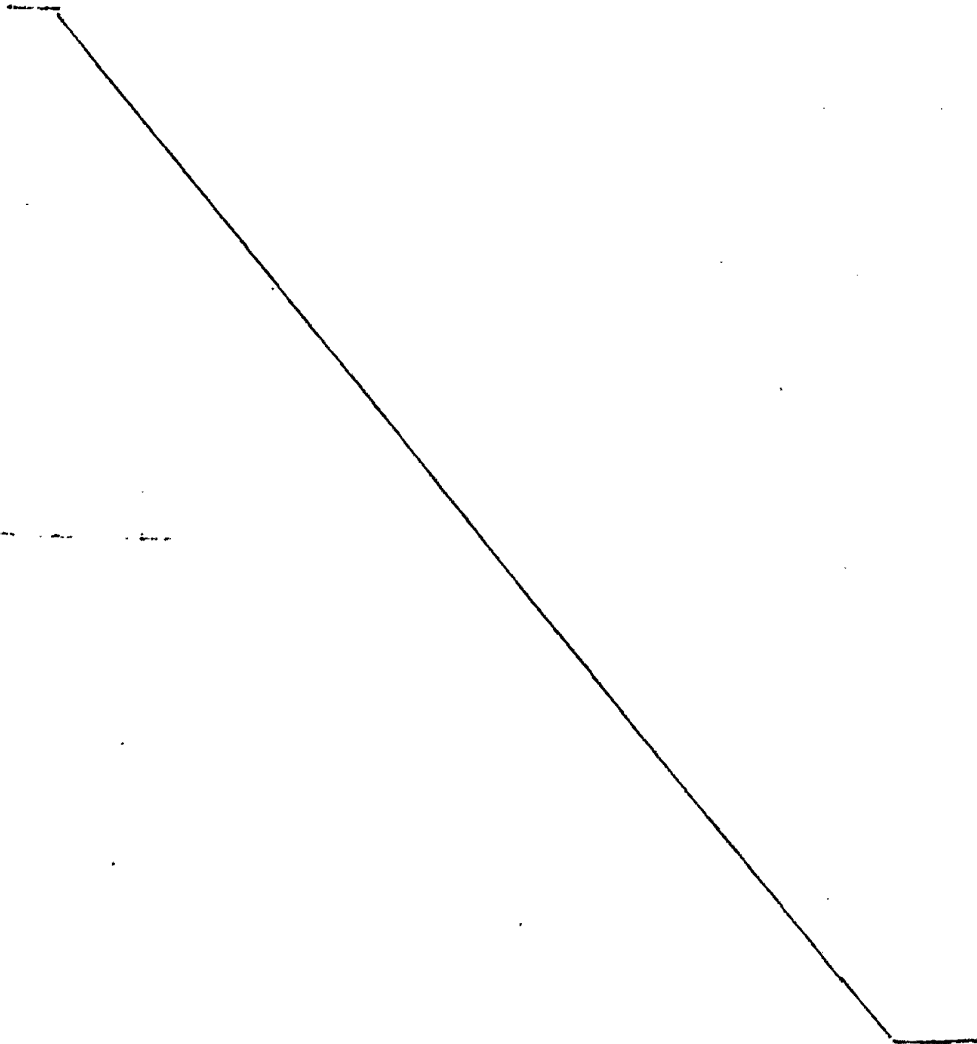




Tabla 3

Sustancia	ml de solución 0,25 molar de acetato de calcio	mg de CaCO ₃ por g de sustancia	Moles de Ca por moles de sustancia
Acido N-propionilamino- metano-difosfónico (Ejemplo 1)	60,6	1 515,0	2,90
Acido N-formilaminome- tano-difosfónico (Ejemplo 7)	37,5	936	2,02
Acido aminometano- difosfónico	24,5	612,5	1,17
Acido N-acetil-N-metil- aminometano-difosfónico (Ejemplo 3)	87,0	2 175,0	4,46
Acido N-metilaminometano- difosfónico	45,6	1 140,0	2,34
Acido N-acetil-l-amino- etano-1,1-difosfónico (Ejemplo 6)	55	1 375	4,06
Acido N-propionil-l-amino- etano-1,1-difosfónico (Ejemplo 2)	65,1	1 627,5	3,34
Acido aminoetano-1,1- difosfónico	49,6	1 240,0	2,54
Acido N-acetil-l-amino- propano-1,1-difosfónico (Ejemplo 4)	100,4	2 510,0	5,50
Acido l-aminopropano-1,1- difosfónico	57,8	1 445,0	3,17

Para la determinación de la capacidad de fijación de complejos frente a iones calcio se disolvió 1 g de la sustancia



a ensayar en 70 ml de agua destilada y se ajustó un pH = 11,5 con agitación por adición de NaOH 1 N. La solución transparente fue mezclada con 10 ml de solución al 2% de carbonato de sodio y luego se añadió gota a gota una solución 0,25 molar de acetato de calcio hasta que se alcanzó un enturbiamiento permanente, es decir ya no podían ser leídos los números o las letras situados sobre una tarjeta colocada detrás del vaso de vidrio.

Ejemplo 1.

19,1 g (0,1 moles) de ácido aminometanodifosfónico son disueltos en 9 ml de agua (0,5 moles) y 12 g de NaOH (0,3 moles). Después de ello se añaden a esto 130,14 g (1 mol) de anhídrido de ácido propiónico y se pone en ebullición con ligero reflujo durante 3-4 horas. Se obtiene el ácido N-propionilaminometanodifosfónico en solución. El transcurso de la acilación puede ser vigilado con ayuda de un cromatograma en capa delgada. El compuesto N-acílico posee un valor RF menor que el ácido fosfónico no acilado.

Agente eluyente: 350 ml de propanol-(2), 50 ml de agua, 20-g de ácido tricloroacético disueltos en 80 ml de agua, 0,5 ml de amoníaco concentrado.

Para el aislamiento del compuesto, la solución es concentrada en vacío. El jarabe espeso cristalizado parcialmente se incorpora con agitación en 60 ml de n-butanol y se filtra con succión el precipitado de color blanco puro. Después del secado se obtienen 28,4 g (90,8% de la teoría) de sal trisódica de ácido N-propionilaminometano-difosfónico.

Análisis:



calculado: N 4,47 %; P 19,8 %; Na 22,05 %
encontrado: N 4,60 %; P 19,5 %; Na 21,00 %.

Ejemplo 2

20,5 g (0,1 moles) de ácido 1-aminoetano-1,1-difosfónico se añaden, con agitación, a una solución fría de NaOH (18 g de agua y 4 g de NaOH). Se obtiene durante 2-3 segundos una solución transparente de la sal monosódica. Esta solidifica luego inmediatamente para formar una pasta similar a un polímero. Esta masa casi sólida se incorpora luego en 169,2 g (1,3 moles) de anhídrido de ácido propiónico, se pone en ebullición a reflujo durante 3-4 horas y luego se separa por filtración. El producto filtrado contiene el ácido N-propionil-1-aminoetano-1,1-difosfónico en forma de sal monosódica. El transcurso de la acilación es vigilado con ayuda de un cromatograma en capa delgada. El compuesto N-acílico posee un valor RF menor que el ácido fosfónico no acilado.

Para la cristalización se enfría la solución a 10°C. En tal caso se obtiene la sal cristalina de ácido fosfónico.

Análisis:

calculado: N 4,95 %; P 21,9 %; Na 8,1 %
encontrado: N 5,25 %; P 23,0 %; Na 8,2 %

Ejemplo 3.

24,9 g (0,1 moles) de sal disódica de ácido N-metilaminometano-difosfónico son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas en 51 g (0,5 moles) de anhídrido de ácido acético.

La solución transparente del producto de reacción tiene una concentración de aproximadamente 40% y puede ser empleada directamente.



Para la preparación de la sal de ácido fosfónico sólida se concentra la solución en baño María hirviendo bajo vacío. El residuo es pulverizado, puesto en ebullición durante breve tiempo en 200 ml de alcohol etílico, es filtrado con succión y secado en vacío durante la noche a 130°C.

5

Rendimiento: 27,6 g (95,0% de la teoría) de sal disódica de ácido N-acetil-N-metilaminometano-difosfónico.

Análisis:

calculado: N 4,8 %; P 21,3 %; Na 15,8 %

10

encontrado: N 5,2 %; P 21,8 %; Na 15,2 %

Ejemplo 4.

21,9 g (0,1 moles) de ácido l-aminopropano-1,1-difosfónico se añaden a una solución fría de 81,7 g (0,8 moles) de anhídrido de ácido acético y 13 g de NaOH diluido (4 g de NaOH en 9 g de H₂O), se calienta con agitación y se pone en ebullición a reflujo durante 3-4 horas. La solución resultante es concentrada en vacío, el residuo es pulverizado, suspendido en alcohol y secado.

15

Rendimiento: 24,9 g (88% de la teoría) de sal monosódica de ácido N-acetil-l-aminopropano-1,1-difosfónico.

20

Análisis:

calculado: N 4,95 %; P 21,9 %; Na 8,1 %

encontrado: N 5,1 %; P 21,5 %; Na 9,1 %

Ejemplo 5.

20,5 g (0,1 moles) de ácido N-metilaminometano-difosfónico se suspenden en NaOH diluido, a base de 9 ml de agua y 4 g (0,1 moles) de NaOH, y se vierten en esto 46,03 g (1 mol)

25



de ácido fórmico. Después de ello se lleva esta mezcla a ebullición. Tras alcanzarse la temperatura de reflujo se forma una solución transparente. La reacción está terminada después de 2,5 horas. Luego la solución es añadida gota a gota con agitación a 400 ml de acetona. Después de la filtración con succión y del secado del precipitado de color blanco puro se obtienen 23,9 g (93,7%) del ácido N-formil-N-metilaminometano-difosfónico como sal monosódica.

Análisis:

10 calculado: N 5,5 %; P 24,3 %; Na 11,1 %
encontrado: N 5,9 %; P 24,1 %; Na 10,5 %

Ejemplo 6.

22,7 g (0,1 moles) de sal monosódica de ácido l-aminoetano-1,1-difosfónico son puestos en ebullición a reflujo durante aproximadamente 30 minutos en 30,6 g (0,3 moles) de anhídrido de ácido acético. En tal caso resulta una solución transparente. Después de enfriamiento se obtiene un espeso jarabe amarillento. El jarabe puede ser diluído con agua y la solución acuosa puede ser empleada directamente. Para la cristalización se agita el jarabe en 40 ml de ácido acético glicial y se filtra con succión el producto cristalizado formado. Después del secado el rendimiento es de 20,3 g de sal monosódica de ácido N-acetil-l-aminoetano-1,1-difosfónico (75,4% de la teoría).

Análisis:

25 calculado: N 5,2 %; P 23,1 %; Na 8,55 %
encontrado: N 5,3 %; P 24,0 %; Na 9,3 %

El transcurso de la acilación puede ser vigilado por



cromatografía en capa delgada. El compuesto N-acílico posee un valor RF menor que el ácido fosfónico no acilado.

Ejemplo 7.

19,1 g (0,1 moles) de ácido aminometanodifosfónico son disueltos primero en 9 ml de agua y 4 g (0,1 moles) de NaOH. Luego se añaden a esto 46,03 g (1,0 moles) de ácido fórmico y se pone en ebullición bajo ligero reflujo durante 1-2 horas. A continuación la solución transparente es añadida gota a gota con agitación a aproximadamente 500 ml de metanol. Se obtienen 21,3 g de sal monosódica de ácido N-formilaminometano-difosfónico (88,5% de la teoría).

Análisis:

calculado: N 5,8 %; P 26,1 %; Na 9,5 %
encontrado: N 6,1 %; P 25,8 %; Na 10,0 %.

Ejemplo 8.

Una solución de 24,6 g de N(1,1-difosfono-etil)-acetamida (0,1 moles) en una lejía de sosa preparada a partir de 250 ml de agua y 28,0 g de hidróxido sódico (0,7 moles) es calentada a reflujo durante 30 minutos, es enfriada algo y vertida en 1,5 litros de metanol. El precipitado muy fácilmente soluble en agua formado en este caso es filtrado con succión. Rendimiento: 38,3 g.

Para la purificación del producto bruto, la sustancia es suspendida en aproximadamente 75 ml de agua y a la suspensión se añade ácido clorhídrico concentrado hasta que se alcance un pH de 1-2. A continuación se pone en ebullición durante breve tiempo, se trata con carbón animal y se filtra en caliente. El



producto filtrado todavía caliente se mezcla con 30 ml de metanol, enturbiándose la solución y cristalizando luego a fondo. El producto cristalizado es filtrado con succión y lavado con un poco de agua y con metanol. Después de secar a 130°C se obtiene la sal monosódica del ácido N-acetil-aminoetano-1,1-difosfónico.

Rendimiento: 26,8 g (teoría: 26,9 g).

Punto de fusión = 275°C con descomposición.

calculado: N = 5,2 % P 23,0% Na 8,5 %

10 encontrado: N = 5,5 % P 22,8 % Na 7,5 %

La presencia del grupo N-acetilo fue comprobada con ayuda del espectro de RMN de protones.

Ejemplo 9.

Una solución de 21,8 g (0,1 moles) de N-(difosfonometil)-formamidina en una lejía de sosa preparada a partir de 250 ml de agua y 16,0 g (0,4 moles) de hidróxido de sodio es calentada a reflujo durante aproximadamente 15 minutos. La solución puede ser empleada directamente sin aislamiento del compuesto de acuerdo con el invento.

20 Para el aislamiento del compuesto, la solución de reacción es vertida en 1,5 litros de metanol. El precipitado formado es filtrado con succión y secado.

Rendimiento: 22,9 g (teoría 32,6 g) de sal tetrasódica de ácido N-formil-aminometano-difosfónico.

25 calculado: N 4,3 % P 19,1 % Na 28,2 % H₂O 5,5 %

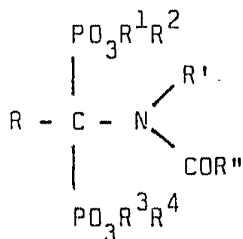
encontrado: N 4,4 % P 20,0 % Na 25,1 % H₂O 4,4 %



-- N O T A --

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de ácidos N-acil-1-aminoalcano-1,1-difosfónicos de la fórmula



en donde R, R' y R'' = H o alcoholo inferior, R¹ - R⁴ significan H o metal alcalino, caracterizado porque se transforman los ácidos 1-aminoalcano-1,1-difosfónicos con lejía de metal alcalino en las sales de metales alcalinos, y a continuación se hacen reaccionar adicionalmente las sales de metales alcalinos con un agente de acilación.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS N-ACIL-1-AMINOALCANO-1,1-DIFOSFONICOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 MAR. 1976

CARLOS FERNANDEZ GONZALEZ