

(19) DANMARK



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **146597 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 4115/74

(51) Int.Cl.³: **C 07 F 9/65**

(22) Indleveringsdag: 01 aug 1974

(41) Alm. tilgængelig: 28 feb 1975

(44) Fremlagt: 14 nov 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 aug 1973 DE 2343195

(71) Ansøger: ***HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN; 4000 Duesseldorf 1, DE.**

(72) Opfinder: **Walter *Ploeger; DE, Manfred *Schmidt-Dunker; DE, Christian *Gloxhuber; DE.**

(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af heterocykliske
fosfonsyrer eller deres vandopløselige salte**

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte heterocykliske fosfonsyrer eller deres vandopløselige salte.

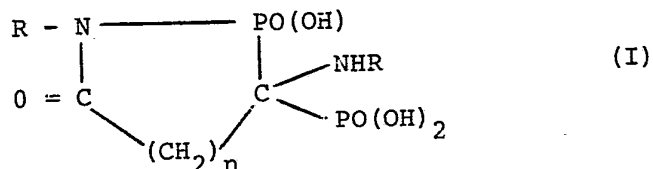
Det er kendt, at man kan omsætte monokarboksylsyreamider eller nitriler med fosfortrihalogenider eller fosfortrihalogenider og fosforsyring til l-aminoalkan-1, l-difosfonsyrer.

Det er endvidere kendt, at man kan omsætte dinitriler med fosfortrihalogenider til dannelse af diaminoalkantetrafosfonsyre. Det har imidlertid vist sig, at dette kun er rigtigt, hvis man går ud fra dinitriler

DK 146597 B

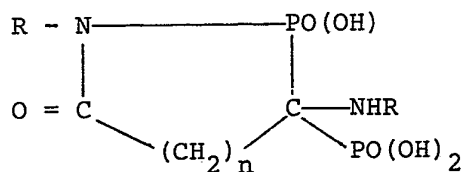
af formlen $\text{NC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$, hvor n er større end 3. Når n er mindre end 4, får man, som den foreliggende opfindelse påviser, cykliske difosfonsyrer.

Det har nemlig vist sig, at sådanne reaktioner med kortkædede dikarbonsyrediamider samt dinitriler ikke giver tetrafosfonsyrer. Tværtimod har det overraskende vist sig, at man ved omsætning af dikarbonsyrederivater af formlen $\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$, hvor $n = 1-3$, og $\text{X} = -\text{CN}$ eller $-\text{COONHR}$, hvor $\text{R} = \text{hydrogen}$ eller en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer, med fosfortrihalogenider eller fosfortrihalogenider og fosforsyring og påfølgende sur hydrolyse får hidtil ukendte heterocykliske aminofosfonsyrer med den almene formel I



hvor R er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer, og $n = 1-3$. Forbindelserne af formlen I kan let omdannes til deres salte.

Opfindelsen angår derfor en fremgangsmåde til fremstilling af heterocykliske fosfonsyrer med formlen



eller deres vandopløselige salte, hvor R er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer, og n er 1-3, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter dikarbonsyurederivater med formelen $\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$, hvor $n = 1-3$, og $\text{X} = \text{CN}$ eller COONHR , hvor R er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer, med fosfortrihalogenider eller fosforsyring og fosfortrihalogenider i forholdet 1:2 til 1:6, fortrinsvis 1:4, hydrolyserer reaktionsproduktet surt og eventuelt omdanner det til salte.

Omsætningen kan f.eks. udføres ved, at man først smelter dikarboksylysyrediamidet med fosforsyrning og langsomt under omrøring tilsætter PCl_3 .

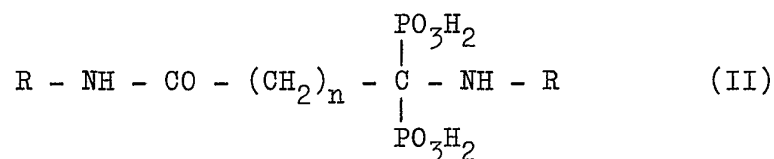
Det fremkomne reaktionsprodukt, der for det meste er viskøst, hydrolyseres derpå ved tilsætning af vand. En tilsætning af syre er ikke nødvendig, da reaktionsproduktet selv reagerer surt. Man kan dog også gå ud fra dikarboksylysyredinitrilet og opløse dette i et indifferent opløsningsmiddel som f.eks. dioksan eller klorerede kulbrinter og derpå tilsætte fosfortrihalogenid. Derefter tilsættes yderligere fosforsyrning, og efter tilsætning af vand hydrolyseres opløsningen. Ved den sidstnævnte fremgangsmåde kan fosforsyrningen eventuelt også udelades. Som fosforsyretrihalogenider kan der især være tale om fosfortriklorid og fosfortribromid.

Sidstnævnte har vist sig særlig egnet, når der anvendes nitriler som reaktionsdeltagere.

Det molære mængdeforhold mellem dikarboksylysyrederivat og fosforforbindelse er 1:2 til 1:6, fortrinsvis 1:4. Som dikarboksylysyrediamider kan der også anvendes sådanne, hvori et hydrogenatom i aminogrupperne er erstattet med en alkylgruppe med 1-6, fortrinsvis 1-4 kulstofatomer.

De ovennævnte dikarboksylysyrederivater er derivater af malonsyre, ravsyre eller glutarsyre.

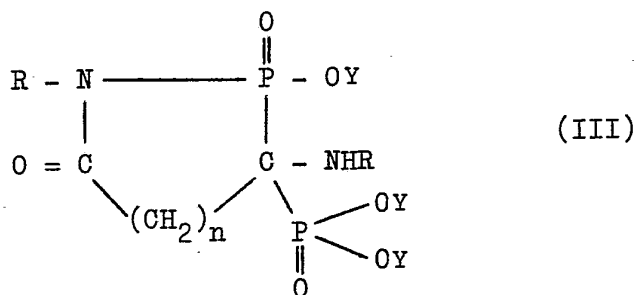
De hidtil ukendte heterocykliske aminofosfonsyrer fremkommer ofte som monohydrater og kan ved tørring i vakuumskab ved ca. 80°C omdannes til de hydratvandfrie produkter. De titrimetrisk konstaterede molekylvægte tillader først ingen sondring mellem monohydratet af den cykliske strukturformel I og følgende åbenkædede struktur II



hvor n er 1-3, og R er hydrogen eller en alkylrest med 1-6 kulstofatomer. Det blev dog med sikkerhed konstateret ved bestemmelse af kry-

stalvandindholdet, at formelen I er rigtig, og at forbindelser af formelen II højst opstår i underordnet mængde.

De heterocykliske aminofosfonsyrer kan om ønsket let omdannes til de vandopløselige salte, f.eks. ved partiel eller fuldstændig neutralisation med baser. Saltene syarer til følgende formel



hvor Y = hydrogen, NH₄ eller en metalkation, idet der dog højst findes 2 hydrogenatomer, R = hydrogen eller en alkylgruppe med 1-6, fortrinsvis 1-4 kulstofatomer, og n er 1-3.

De hidtil ukendte heterocykliske aminofosfonsyrer er udmærkede sekvestreringsmidler for polyvalente metalioner, især di- og trivalente metalioner. De er særlig egnede som kompleksdannere for jordalkali-metalioner, således at de kan anvendes til talrige tekniske formål som f.eks. i vaske- og rensemidler samt ved vandbehandling. De virker stabiliserende på perforbindelser.

Desuden er de egnede som tilsætning til afbindingsforhaling af gips og som middel til at gøre en slikker flydende.

Ved afbindingsforhalingen af gips kan der i øvrigt foruden syrerne også anvendes kalium-, natrium- eller ammoniumsaltene. Ligeledes har de tilsvarende litiumsalte samt zink- og magniumsalte vist sig egnede.

Endvidere kan de anvendes i mund- og tandplejemidler for at forhindre dannelse af tandsten.

Egnetheden af de ifølge opfindelsen fremstillede heterocykliske aminofosfonsyrer til bekæmpelse af tandsten og forhindring af tandstensdannelse skyldes deres evne til allerede i små mængder at hindre kry-

staldannelsen ved udfældning af kalciumapatit. Kalciumapatit, som udfældes i nærværelse af de heterocykliske aminosfonsyrer med formelen I, er røntgenamorf i modsætning til det sædvanligvis uden denne tilsætning dannede krystallinske apatit.

De hidtil ukendte heterocykliske aminosfonsyrer er også egnede som farmakologisk virksomme stoffer i farmaceutiske præparater. De udviser nemlig terapeutiske og/eller profylaktiske virkninger ved behandling af forskellige sygdomme, som er forbundet med unormal aflejring eller opløsning af tungtopløselige kalciumsalte i det dyriske legeme. Disse sygdomme kan inddeles i to kategorier:

1. Ved unormal aflejring af tungtopløselige kalciumsalte, for det meste kalciumfosfat, optræder der i legemet knoglemisdannelser, patologiske forhærdelser af væv og udskillelser i organer.
2. Ved unormal opløsning af hårde væv optræder der tab af hårdt knoglestof, som ikke eller kun ufuldstændigt erstattes af krystalliseret væv. Denne opløsning er hyppigt ledsaget af patologisk høje kalcium- og fosfatkoncentrationer i plasmaet.

Til disse sygdomme hører:

- osteoporose, osteodystrofi
- Paget's sygdom
- Myositis ossificans, Bechterew's sygdom
- Lithiasis af galde, nyre, blære
- åreforkalkning (sklerose)
- arthritis, bursitis, neuritis, tetani.

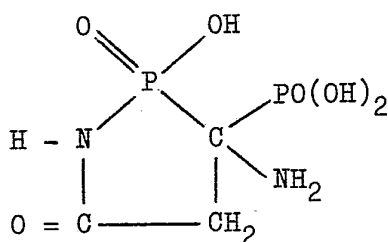
Til anvendelse i farmaceutiske præparater til behandling af disse sygdomme eller til forebyggelse kan der foruden de frie sfonsyrer også være tale om deres farmakologisk uskadelige salte såsom natrium-, kalium-, ammonium- og substituerede ammoniumsalte såsom mono-, di- eller triætanolammoniumsalte. Både partialsaltene, hvori kun en del af de sure protoner er erstattet med andre kationer, og de fulde salte kan benyttes, men de partielle salte, som i vandig opløsning reagerer tilnærmelsesvis neutralt (pH 5-9), foretrækkes. Blandinger af de førnævnte salte kan ligeledes anvendes.

Doseringen af de heterocykliske aminofosfonsyrer kan ligge fra 0,05 til 500 mg pr. kg legemsvægt. Den foretrukne dosering er 1 til 20 mg pr. kg legemsvægt og kan indgives indtil 4 gange daglig. De højere doseringer er nødvendige ved oral applikation som følge af den begrænsede resorption. Doseringer under 0,05 mg pr. kg legemsvægt påvirker kun den patologiske forkalkning eller opløsning af knoglestof betydeligt. Ved doseringer over 500 mg pr. kg legemsvægt kan der optræde langvarige giftige bivirkninger. Stofferne kan forarbejdes til indgivelse som tabletter, piller, kapsler eller som injektionsopløsninger. Til dyr kan stofferne også anvendes som bestanddele af foderet eller af fodertilsetninger.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklares nærmere ved de følgende udførelseseksempler.

Eksempel 1

Fremstilling af



2-hydroksy-2-okso-3-amino-
3-fosfonyl-5-okso-1,2-
azafosfacyklopentan.

a) Under udelukkelse af fugtighed smelttes ved 70°C 102 g malonsyre=diamid (1,0 mol) og 164 g H_3PO_3 (2,0 mol), og under omrøring tilsættes langsomt 175 ml PCl_3 (2,0 mol). Der opstår en sej gul masse, som efter 4 timer hydrolyseres med 1 liter H_2O . Efter filtrering med aktive kul indampes filtratet til 400 ml, og med 4 liter ætanol udfældes et hvidt krystallinsk stof. Stoffet tørres ved 50°C i vakuumtørreskab. Det rå udbytte var 142 g $\hat{=}$ 53% af det teoretiske.

b) 33 g malodinitril (0,5 mol) opløses i 200 ml dioksan, og der tilsættes hurtigt 140 ml PBr_3 (1,5 mol). Under omrøring tildryppes ved 80°C langsomt en opløsning af 41 g H_3PO_3 (0,5 mol) i 100 ml dioksan. Den gule opløsning omrøres endnu i 4 timer og hydrolyseres så med 500 ml H_2O . Efter filtrering med aktive kul indampes opløsningen,

remanensen optages i 200 ml H_2O , og med 2 liter ætanol udfældes et hvidt krystallinsk bundfald. Det rå udbytte er 50 g $\hat{=}$ 38% af det teoretiske.

Forbindelsen isoleres først som dihydrat, og den titrimetrisk konstaterede molekylvægt er 266 (beregnet 266,1)

Beregnet: C 13,54% H 4,54% N 10,53% P 23,28%

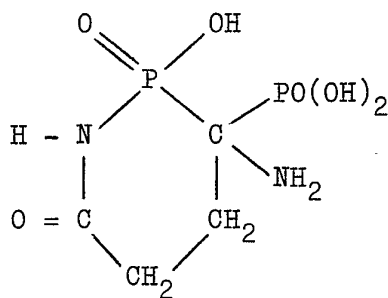
Fundet: C 13,48% H 4,20% N 9,97% P 23,05%.

Efter skarp tørring får man den vandfrie forbindelse med en molekylvægt på 228 (beregnet 230).

I IR-spektrum viser stoffet et ν_{CO} -bånd ved 1670 cm^{-1} og et δ_{NH} -bånd ved 1615 cm^{-1} . Smeltepunkt 180°C under dekomponering.

Eksempel 2

Fremstilling af



2-hydroksy-2-okso-3-amino-
3-fosfonyl-6-okso-1,2-
azafosfacykloheksan

a) Under udelukkelse af fugtighed smeltes ved 70°C 232 g ravsyredi-
amid (2,0 mol) og 328 g H_3PO_3 (4,0 mol), og under omrøring tilsættes
langsomt 350 ml PCl_3 (4,0 mol). Efter 4 timer hydrolyseres den frem-
komne seje gule masse med 2 liter H_2O . Opløsningen filtreres med
aktive kul, inddampes til 500 ml, og ved hjælp af 3 liter ætanol og
3 liter acetone udfældes et hvidt krystallinsk stof. Det rå udbytte
er 180 g = 35% af det teoretiske.

b) 40 g ravsyredinitril (0,5 mol) opløses i 400 ml dioksan, og ved 70°C tildryppes langsomt 190 ml PBr_3 . Efter yderligere 4 timers omrøring ved 70°C hydrolyseres den sejtflydende gule masse med 200 ml H_2O . Efter filtrering med aktive kul blev dioksanen fraskilt, og af den vandige fase blev der med 1 liter acetone udfældet et hvidt krystallinsk stof. Råt udbytte 16 g $\hat{=}$ 12% af det teoretiske.

Forbindelsen fremkommer først som monohydrat, og den titrimetrisk målte molekyelvægt var 260 (beregnet 262,1).

Efter tørring ved 80°C i vakuumtørreskab får man den vandfrie cykliske forbindelse med en molekyelvægt på 244 (beregnet 244).

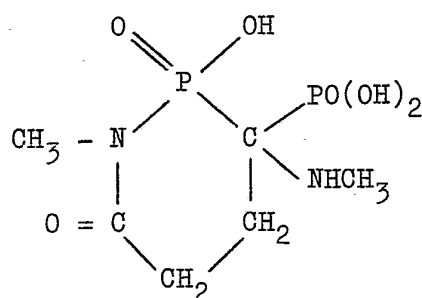
Beregnet: C 19,68%, H 4,13%, N 11,48%, P 25,38%

Fundet: C 19,66%, H 4,07%, N 11,24%, P 25,32%.

IR-spektret for stoffet viser et meget bredt ν_{CO} -bånd ved 1640 cm^{-1} , som δ_{NH} -båndet dækkes af. Smeltepunkt 320°C under dekomponering.

Eksempel 3

Fremstilling af



1-metyl-2-hydroksy-2-okso-
3-metylamino-3-fosfonyl-6-
okso-1,2-azafosfacykloheksan

72 g N,N'-ravsyrebismetylamid (0,5 mol) og 164 g H_3PO_3 (2,0 mol) smeltes ved 70°C, og under omrøring tilsættes derefter langsomt 175 ml PCl_3 (2,0 mol). Man lader endnu henstå 5 timer ved 70°C og hydrolyserer så med 250 ml H_2O . Suspensionen filtreres med aktive kul, og af filtratet udfældes et hvidt stof med 3 liter ætanol og 1 liter acetone. Det rå udbytte er 130 g $\hat{=}$ 90% af det teoretiske.

Ved tørring ved 50°C fremkommer stoffet som monohydrat, og titrimetrisk fås en molekylvægt på 290 (beregnet 290).

Beregnet: C 24,84% H 5,56% N 9,65% P 21,35%

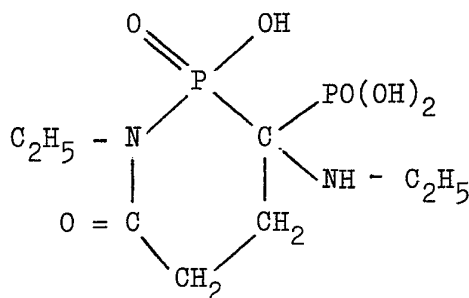
Fundet: C 24,74% H 5,56% N 9,62% P 21,40%.

Efter skarpere tørring får man den vandfrie ringforbindelse, for hvilken der findes en molekylvægt på 272 (beregnet 272).

Forbindelsen udviser i IR-spektret et ν_{CO} -bånd ved 1665 cm^{-1} . Smeltepunkt 320°C under dekomponering.

Eksempel 4

Fremstilling af



1-ætyl-2-hydroksy-2-okso-
3-ætylamino-3-fosfonyl-6-
okso-1,2-azafosfacykloheksan

I en 1 liter kolbe smelttes 73,0 g N,N'-ravsyrebisætylamid (0,425 mol) og 140 g H_3PO_3 (1,7 mol) ved 70°C, og under omrøring tildryppes derefter langsomt 149 ml PCl_3 (1,7 mol). Efter 5 timer ved 70°C hydrolyseres med 250 ml H_2O , og den fremkomne suspension filtreres med aktive kul. Af filtratet udfældes den hvide fosfonsyre med 1 liter ætanol og 1 liter acetone. Det rå udbytte er 88,5 g = 69% af det teoretiske.

Efter 4 timers tørring ved 80°C i tørreskab får man den vandfrie ringforbindelse. Den titrimetrisk bestemte molekylvægt var 299 (beregnet 300,2).

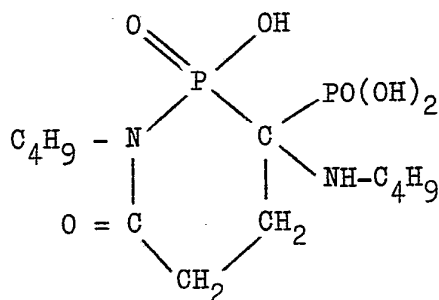
Beregnet: C 32,01% H 6,04% N 9,33% P 20,64%

Fundet: C 31,60% H 6,20% N 9,21% P 20,4%.

Forbindelsens IR-spektrum udviser et kraftigt ν_{CO} -bånd ved 1605 cm^{-1} . Smeltepunkt 240°C under dekomponering (sintrer fra 205°C).

Eksempel 5

Fremstilling af



1-butyl-2-hydroksy-2-okso-
3-butylamino-3-fosfonyl-6-
okso-1,2-azafosfacykloheksan

91,3 g N,N'-ravsyrebisbutylamid (0,4 mol) og 131 g H_3PO_3 (1,6 mol) smeltes ved 70°C , og derefter tildryppes langsomt 140,2 ml PCl_3 (1,6 mol). Der dannes sig en sej gul masse, som efter yderligere 6 timer ved 70°C hydrolyseres med 300 ml H_2O . Efter filtrering af den varme opløsning med aktive kul udfældes den hvide fosfonsyre af filtratet med ætanol og acetone. Udbytte 47 g $\hat{=}$ 31% af det teoretiske.

Efter kort tørring ved 50°C foreligger forbindelsen som monohydrat. Molekylvægten blev bestemt ved titrering til 377 (beregnet 374).

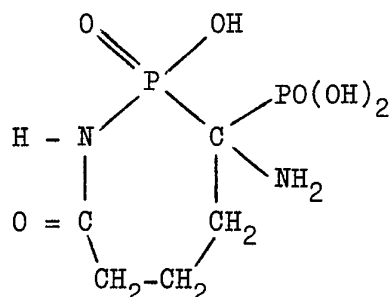
Beregnet:	C 38,50%	H 7,54%	N 7,48%	P 16,55%
Fundet:	C 38,31%	H 7,37%	N 7,63%	P 15,91%

Efter yderligere tørring ved 80°C i vakuumtørreskab fås den vandfrie forbindelse. Molekylvægten bestemmes til 355 (beregnet 356).

I IR-spektret udviser stoffet et ν_{CO} -bånd ved 1605 cm^{-1} .

Eksempel 6

Fremstilling af



2-hydroksy-2-okso-3-amino-
3-fosfonyl-7-okso-1,2-
azafosfacykloheptan

a) 55 g glutarsyre-diamid (0,42 mol) og 140 g H_3PO_3 (1,7 mol) smeltes ved 70°C , og derefter tilsættes langsomt 149 ml PCl_3 (1,7 mol). Efter yderligere 4 timer ved 80°C hydrolyseres med 400 ml H_2O , og den varme opløsning filtreres med aktive kul. Af filtratet udfældes den hvide difosfonsyre med ætanol og acetone. Det rå udbytte er 40 g $\hat{=}$ 35% af det teoretiske.

b) 94 g glutarsyredinitril (1,0 mol) opløses i 200 ml dioksan, og der tildryppes langsomt 278 ml PBr_3 (3,0 mol) ved 35°C . Derpå opvarmes blandingen til 70°C , og der tilsættes langsomt en opløsning af 82 g H_3PO_3 (1,0 mol) i 200 ml dioksan. Efter 16 timer ved 70°C hydrolyseres med 250 ml H_2O , opløsningen filtreres med aktive kul, og den vandige fase i filtratet fraskilles. Deraf udfældes den hvide fosfonsyre med ætanol og acetone. Det rå udbytte er 55 g $\hat{=}$ 20% af det teoretiske.

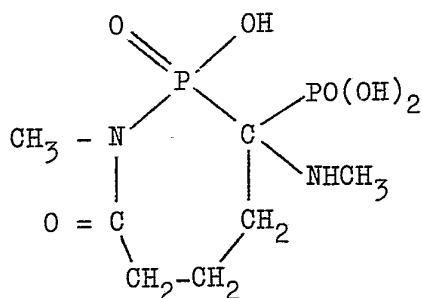
Efter kort tørring ved 50°C fås stoffet som monohydrat. Molekylvægten blev titrimetrisk bestemt til 276 (beregnet 276).

Beregnet:	C 21,75%	H 5,11%	N 10,15%	P 22,43%
Fundet:	C 21,67%	H 4,87%	N 9,45%	P 22,7%.

I stoffets IR-spektrum ligger ν_{CO} -båndet ved 1660 cm^{-1} og δ_{NH} -båndet ved 1615 cm^{-1} . Efter tørring ved 80°C i vakuumskab får man det vandfrie stof med en molekylvægt på 260 (beregnet 258). Smeltepunkt 285°C under dekomponering.

Eksempel 7

Fremstilling af



1-metyl-2-hydroksy-2-okso-
3-metylamino-3-fosfonyl-7-
okso-1,2-azafosfacykloheptan

63,2 g N,N'-glutarsyrebismetylamid (0,4 mol) og 131 g H_3PO_3 (1,6 mol) smeltes ved 70°C , og der tildryppes langsomt 140 ml PCl_3 (1,6 mol). Den fremkomne seje gule masse holdes i endnu 6 timer ved 70°C og hydrolyseres så med 250 ml H_2O . Opløsningen koges op med aktive kul og filtreres. Efter afkøling udfældes den hvide fosfonsyre med ætanol og acetone. Det rå udbytte er 57,5 g $\hat{=}$ 87% af det teoretiske.

Efter tørring ved 50°C fås stoffet som monohydrat med en molekyllvægt på 305 (beregnet 304).

Beregnet: C 27,64% H 5,96% N 9,21% P 20,37%

Fundet: C 27,63% H 5,83% N 8,79% P 20,25%.

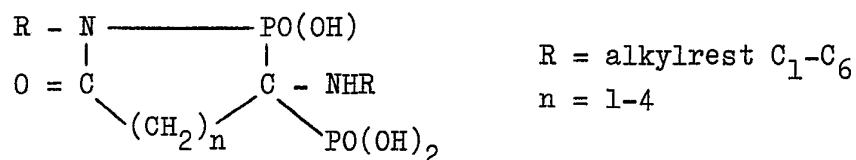
I stoffets IR-spektrum ligger ν_{CO} -båndet ved 1625 cm^{-1} . Efter energisk tørring fås den vandfrie forbindelse med en molekyllvægt på 285 (beregnet 286). Smeltepunkt 274°C under dekomponering.

ForsøgKompleksbinding af kalcium

For at undersøge kompleksbindingen af kalcium blev der anvendt den modificerede Hampshire-prøve og gået frem som følger:

1 g af kompleksdanneren opløses i 50 ml H_2O , der er indstillet til pH 11 med NaOH. 50 ml af en Ca^{2+} -opløsning (1470 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{l}$) blandes med 100 ml sodaopløsning (7,15 $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{l}$, 10 $\text{H}_2\text{O}/\text{l}$), der tilsættes på én gang. Fra en burette tildryppes så opløsningen af kompleksdanneren, indtil kalciumkarbonatbundfaldet igen er opløst.

I venstre spalte af følgende tabel er for simpelheds skyld kun anført værdien for n og de enkelte substituenten for R ifølge formel I.



Tabel I

n	Stof R	Forbrug af kompleks- danner-opløsning (ml)	mg CaCO ₃ /g stof
1	H	2,6	1040
2	H	2,6	1040
2	CH ₃	3,0	840
2	C ₂ H ₅	2,25	1110
3	H	3,1	810
3	CH ₃	3,8	660

Praktisk taget overensstemmende resultater får man, når man i stedet for syrerne anvender de tilsvarende natrium-, kalium- eller ammoniumsalte.

Tærskelleffekt

Forhindringen af udfældning af tungtopløselige calciumforbindelser af understøkiometriske mængder af kompleksdanneren blev bestemt ved 60 og 95°C. Der gås frem som følger:

Til 25 ml 80° vand sættes en opløsning af kompleksdanneren (koncentration 300 mg/l). Derefter fortyndes med destilleret vand til 70 ml, tilsættes 25 ml af en sodaopløsning indeholdende 4 g/l og fyldes op til 100 ml. Efter 30 minutters opvarmning til den anførte temperatur fraskilles et eventuelt dannet bundfald, og af en defineret mængde af det klare filtrat fjernes kompleksdanneren med en anionbytter. Derefter bestemmes indholdet af opløst calcium i denne prøve

kompleksometrisk. I tabellen er anført mængden af opløst kalcium i procent af den samlede anvendte kalciummængde.

Med hensyn til angivelserne i venstre spalte i tabellen henvises til formelen I.

Tabel II

Stof n	R	Temperatur °C	CaO i opløsning	CaO udfældet
1	H	60	76,1	23,9
		95	87,7	12,3
2	H	60	99,6	0,4
		95	99,5	0,5
3	H	60	99,6	0,4
		95	99,5	0,5

Praktisk taget overensstemmende resultater får man, når man i stedet for syrerne anvender de tilsvarende natrium-, kalium- eller ammoniumsalte.

Forhaling af afbinding af gips

Gipsmasser i form af gips, stukgips eller i blanding med tilslagsstoffer såsom kalk, sand, perlit eller cellulose afbinder forholdsvis hurtigt, således at der må ske en hurtig forarbejdning. En forhaling af afbindingstiden kan opnås med de beskrevne fosfonsyrer, og forarbejdelsen af materialerne lettes derved meget.

I de følgende forsøg blev fosfonsyrerne sat til vandet før blandingen med gipsen. I stedet for kan også vandopløselige salte af fosfonsyrerne, især litium-, natrium-, kalium- og ammoniumsaltene, sættes til gipsen eller tilsættes kort efter udrøringen af gipsen med vand. I enkeltheder blev der fundet følgende afbindingsværdier, idet der i

hvert enkelt tilfælde blev anvendt 20,0 g gips og 9 ml H_2O . Som afbindingstid er anført det tidsrum, hvori gipsen godt kunne udstryges og var let at forarbejde.

Med hensyn til angivelserne i venstre spalte i tabellen henvises til formen I.

Tabel III

n	Stof	Mængde (mg)	Afbindingstid (min.)
	R		
-	-	-	15
1	H	45	50
2	H	45	210
2	CH_3	45	100
2	C_2H_5	45	120
2	C_4H_9	45	120
3	H	45	120
3	CH_3	45	100

Lignende resultater får man ved anvendelse af de tilsvarende magnium- og zinksalte.

Farmaceutisk anvendelse

De hidtil ukendte fosfonsyrer udmærker sig ved en meget ringe akut toksicitet. Der blev fundet følgende LD_{50} -værdier hos mus:

Med hensyn til angivelserne i venstre spalte af tabellen henvises til formen I..

Tabel IV

n	Stof	LD ₅₀ -værdi
	R	
2	H	3,2 g/kg
3	H	10,0 g/kg

Væsentlige prøver for virkningen af forbindelserne i fysiologiske systemer er in vitro forsøg på genopløsning af frisk fældet "CaHPO₄" samt på forhindring af udfældning af NH₄MgPO₄ ved pH 7,4. "CaHPO₄"-prøven blev udført som følger:

Ved på én gang at føre 25 ml af en fosfatopløsning (1,38 g NaH₂PO₄, H₂O/l, indstillet til pH 7,4) sammen med 25 ml af en calciumopløsning (1,47 g CaCl₂, 2 H₂O/l, indstillet til pH 7,4) frembringes et bundfald af "CaHPO₄". Fra en burette tildryppes så meget af en opløsning af kompleksdanneren (10 mg/ml), at der efter en forhalings-tid på 1 time er opstået en klar opløsning.

Resultaterne er anført i følgende tabel V.

Tabel V

n	Stof	Forbrug af kompleks-danner-opløsning (ml)	mg "CaHPO ₄ "
	R		g stof
1	H	8,0	420
2	H	6,0	570
2	CH ₃	4,0	850
3	H	2,5	1350
3	CH ₃	5,0	680

Da udskillelse af NH₄MgPO₄ undertiden er årsagen til dannelse af blæresten, blev også hæmningen af udfældningen af NH₄MgPO₄ i vandige opløsninger ved pH 7,4 undersøgt. Prøven blev udført som følger:

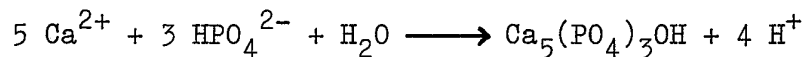
En bestemt mængde af fosfonsyren indvejes i et bægerglas og opløses i 25 ml af en fosfatopløsning (13,799 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{l}$) samt 40 ml destilleret H_2O og med NaOH indstillet til en pH-værdi på 7,4. Efter tilsætning af 25 ml af en Mg^{2+} og NH_4^+ -opløsning (20,333 g $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ og 5,349 g $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{l}$, indstillet til pH 7,4) fyldes op til 100 ml med destilleret H_2O . Derefter dækkes prøven, og efter 72 timer bedømmes den med hensyn til mængde og udseende af bundfaldet.

Tabel VI

Stof n	R	Mængde (mg)	Udfældning efter 72 timer
-	-	-	Tydelige MgNH_4PO_4 -krystaller, normal krystalform
2	H	61	Lidt MgNH_4PO_4 -krystaller, noget uklarhed
		122	ingen MgNH_4PO_4 -krystaller, stærk uklarhed
2	CH_3	145	Meget lidt MgNH_4PO_4 -krystaller, ingen uklarhed
		217,5	ingen MgNH_4PO_4 -krystaller, ingen uklarhed
3	H	68,5	Mindre MgNH_4PO_4 -krystaller, men stærk uklarhed
3	CH_3	72	Lidt MgNH_4PO_4 -krystaller, ingen uklarhed
		144	ingen MgNH_4PO_4 -krystaller, ingen uklarhed

a) Krystallisationsforhalingsprøve

Overmættede opløsninger af Ca^{2+} og HPO_4^{2-} -ioner er forholdsvis stabile, men krystalliserer dog ved tilsætning af apatitkim efter



under frigørelse af protoner. Reaktionen kan derfor let følges ved basetitrering ved konstant pH.

Til 400 ml af en 0,0008 molær KH_2PO_4 -opløsning sættes 45 ml af en 0,012 molær CaCl_2 -opløsning, og den klare opløsning indstilles til pH 7,4 med KOH, efter at den er blevet tempereret til 35°C . Efter 30 minutter, hvorunder pH-værdien ikke ændrede sig, tilsættes en suspension af 100 mg hydroksylapatit i 50 ml H_2O . Krystallisationen, der begynder straks, følges ved basetitrering ved konstant pH-værdi med 0,05 n KOH.

Hvis man til opløsningen før tilsætning af apatiten sætter en ringe mængde heterocyklisk aminofosfonsyre, sker der en stærk forhaling af krystallisationen.

I venstre spalte af følgende tabel er for simpelheds skyld kun anført værdien for n og de enkelte substituenten for R ifølge formel I.

Tabel VII

Stof n	R	Forhaling af krystallisation i % efter	
		4 timer	8 timer
2	CH_3	84	76
3	H	96	96

b) Forhindring af forkalkning af rotteaorta

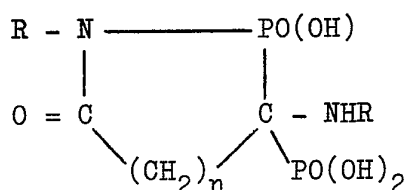
De heterocykliske aminofosfonsyrers virkning til forhindring af unormal kalkaflejring kan demonstreres in vivo på rotter, som nedenfor forklaret.

Denne prøve er baseret på den iagttagelse, at høje doseringer af vitamin D_3 fremkalder en stærk forkalkning i rotters aorta. 30 hunrotter med en vægt på 150-200 g deles i tre grupper på hver 10 dyr. De får under forsøgsperioden en normal diæt og postevand ad libitum. En gruppe på 10 dyr får ingen yderligere behandling. En anden gruppe af dyrene får fra den tredje til den syvende dag dagligt 75.000 enheder vitamin D_3 gennem en slangesonde. Den tredje gruppe får lige-

ledes fra den tredje til den syvende dag 75.000 enheder vitamin D₃ dagligt gennem en slangesonde og desuden ligeledes oralt 10 mg/kg af den heterocykliske aminofosfonsyre fra den første til den tiende dag. Efter 10 dage dræbes dyrene, og deres aorta præpareres og tørres i 12 timer ved 105°C. Efter bestemmelse af den tørre vægt foraskes aortaerne, remanensen opløses, og calcium bestemmes flammefotometrisk. Behandlingen med heterocykliske aminofosfonsyrer reducerede den vitamin D₃ inducerede forkalkning af rotternes aorta med mere end 50%.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåde til fremstilling af heterocykliske fosfonsyrer med formelen



eller deres vandopløselige salte, hvor R er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer, og n er 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter dikarboksytsyrederivater med formelen X-(CH₂)_n-X, hvor n = 1-3, og X = CN eller COONHR, hvor R er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer, med fosfortrihalogenider eller fosforsyring og fosfortrihalogenider i forholdet 1:2 til 1:6, fortrinsvis 1:4, hydrolyserer reaktionsproduktet surt og eventuelt omdanner det til salte.

Fremdragne publikationer:

GB patent nr. 995462.