



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

210118

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 F 9/30

/22/ Přihlášeno 23 04 79
/21/ /PV 2812-79/

(40) Zveřejněno 30 04 81

(45) Vydáno 15 07 82

(75)
Autor vynálezu

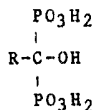
JARÝ JIŘÍ doc. ing. CSc., ŘIHÁKOVÁ VĚROSLAVA ing.
a ZOBÁČOVÁ ALENA ing. CSc., PRAHA

(54) Kyselina 6-amino-1-hydroxyhexylden-difosfonová, její soli a způsob její přípravy

1

Vynález se týká kyseliny 6-amino-1-hydroxyhexylden-difosfonové kyseliny, její soli a způsobu přípravy.

V literatuře jsou popsány převážně ne-substituované kyseliny obecného vzorce



kde R znamená alkyl nebo aryl.

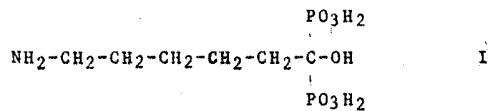
Kromě látek s rovně probíhající řetězcem, kde R je methyl až heptadecyl, jsou popsány také látky s řetězcem rozvětveným. Nejznámějším zástupcem těchto látek je kyselina ethyldenhydroxydifosfonová. Pro její přípravu je k dispozici řada metod, jejichž společným znakem je to, že se alifatická kyselina nebo její vhodný derivát podrobí reakci s kyselinou fosforitou nebo jejím prekursorem. Tak například je možno působit acylačním činidlem /chloridem a anhydridem/ na kyselinu fosforitou nebo směs kyseliny alifatické a P_2O_5 zahřívát s kyselinou fosforitou, případně nechat reagovat příslušnou kyselinu s PCl_3 ve vhodném molárním poměru. Příprava substituovaných kyselin alkylidenhydroxydifosfonových je však obtížnější, neboť substituované alifatické kyseliny za podobných reakčních podmínek podléhají často jiným reakcím. Tak pokus o přípravu některých aminoderivátů z ethylen-diamintetraoctové kyseliny byl neúspěšný, neboť docházelo k odštěpení karboxylu a jeho substituci.

210118

2

substituci. U aminokyselin je navíc obtížná i izolace produktu, neboť není možné použít pro dělení reakční směsi destilaci; výchozí látka, reakční produkty i jejich estery nejsou těkavé. Nicméně bylo v poslední době popsáno několik nižších aminohydroxyalkylidendifosfonových kyselin a jejich N-alkyl-derivátů s maximálně čtyřuhlíkatých řetězcem. Tyto kyseliny mají vzhledem k blízkosti obou fosfonových skupin velmi málo bázeckou aminoskupinu a dávají neutrální soli s dvěma ekvivalenty louhu sodného. Neutrální sůl se tedy vyznačuje velkým obsahem sodíku, nebo jiného kovu, což pro farmakologické účely může být na závadu.

Uvedené nedostatky odstraňuje kyselina 6-amino-1-hydroxyhexylden-difosfonová sumárního vzorce



a její soli podle vynálezu.

Součástí vynálezu je rovněž způsob přípravy kyseliny, jehož podstatou je, že se na kyselinu 6-aminokapronovou, nebo od ní odvozený amid působí směsí kyseliny fosforité a fosfortrichloridu při teplotě od 50 do 150 °C. Reakci je možné provádět za přítomnosti organického rozpouštědla, výhodně chlorbenzenu.

Sůl kyseliny podle vynálezu se připravuje tak, že se kyselina zneutralizuje jedním nebo dvěma ekvivalenty alkalického hydroxidu,

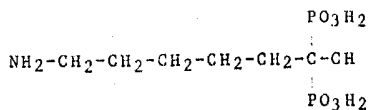
výhodně hydroxidem sodným. Nová fosfonová kyselina podle vynálezu má jiný charakter, bazicitu, aminoskupiny, vzhledem k její vzdálenosti od kyselých skupin. Tvoří neutrální monosodnou alkalickou disodnou sůl.

Způsob přípravy podle vynálezu spočívá v tom, že se kyselina 6-aminokapronová převede účinkem fosforité kyseliny a fosfortrichloridu za přítomnosti nebo bez organického rozpouštědla na kyselinu I a neutralizací louhem se připraví její mono nebo disodná sůl. Místo kyseliny 6-aminokapronové lze použít její cyklický nebo lineární amid, kaprolaktam, polyamid, který se během reakce hydrolyzuje.

Při přípravě se nejlépe postupuje tak, že směs 6-aminokapronové kyseliny, fosforité kyseliny a aprotického rozpouštědla se zahřeje na teplotu 100 °C a k této směsi se za míchání přikape fosfortrichlorid. Místo fosforité kyseliny je možno použít chlorid fosforitý a odpovídající množství vody, z nichž vznikne fosforitá kyselina přímo v reakční směsi. Tato eventualita je méně výhodná, protože se uvolňuje velké množství chlórovodíku. Jako rozpouštědlo jsou vhodné uhlovodíky nebo halogenované uhlovodíky, s výhodou chlorbenzen. Reakční směs se po smíchání všech komponent zahřívá dvě až tři hodiny na 100 °C a vyloučený tuhý produkt se překrystaluje z horké vody. Další podíl je možno získat z matečných louhů přidáním metanolu. Čistá kyselina se rozpouští obtížně ve vodě; její disodná sůl se připraví rozpouštěním kyseliny v přibližně ekvivalentním množství louhu sodného a následující titrací, nebo přidáním přesně dvou ekvivalentů louhu k suspenzi čisté kyseliny ve vodě. Monosodná sůl se připraví buďto přidáním ekvivalentu louhu sodného k suspenzi kyseliny ve vodě nebo neutralizací této suspenze louhem až na pH 7.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Kyselina 6-amino-1-hydroxyhexylden-difosfonová sumárního vzorce



a její soli.

2. Způsob přípravy kyseliny podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na kyselinu 6-aminokapronovou, nebo od ní odvozený amid

Vynález blíže objasňují konkrétní příklady provedení.

Příklad 1

Směs 13 g kyseliny 6-aminokapronové a 12,7 g kyseliny fosforité ve 100 ml chlorbenzenu byla za míchání zahřívána na 100 °C a během 30 minut bylo k ní přikapáno 14 ml chloridu fosforitého. Pak byl za míchání roztok zahříván další 3 hod.; během této doby se vyloučila nerozpustná tuhá hmota. Po ochlazení bylo rozpouštědlo odlito, zbytek byl povařen s 60 ml vody asi 30 min. a zfiltrován za horka s karborafinem přes vrstvu supercelu. Karborafin a supercel byl promyt horkou vodou a spojené filtráty zahuštěny při 40 °C ve vakuu. Vyloučené krystaly byly odfiltrovány a z matečných louhů byl získán další podíl přidáním metanolu v přebytku. Celkem bylo získáno 15 g /55 %/ krystalické kyseliny I, b.-t. 245 °C, mající v IR spektru absorpci při 3,15, 6,15 a 6,45 u. Pro $\text{C}_6\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{P}_2$ /277,2/ vypočteno: 26,00 % C, 6,18 % H, 5,05 % N, nalezeno: 26,28 % C, 6,45 % H, 4,87 % N.

Příklad 2

Příprava monosodné soli: 2,77 g kyseliny bylo rozpuštěno v 50 ml vody přidáním 10 ml 1 N NaOH, roztok byl zfiltrován a zahuštěn. Vyloučená sůl byla odfiltrována, promyta metanolem a vysušena ve vakuu.

Příklad 3

Příprava disodné soli: 2,77 g kyseliny bylo zneutralizováno 20 ml 1 N NaOH jako v předešlém případě a roztok byl odtážen. Vyloučená sůl byla vysušena ve vakuu.

působí směsí kyseliny fosforité a fosfortrichloridu při teplotě od 50 do 150 °C.

3. Způsob přípravy podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí za přítomnosti organického rozpouštědla, výhodně chlorbenzenu.

4. Způsob přípravy soli kyseliny podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kyselina zneutralizuje jedním nebo dvěma ekvivalenty alkalického hydroxidu, výhodně hydroxidem sodným.