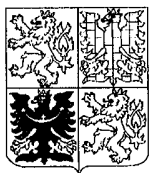


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31.07.1990**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.08.1989**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1989/389441**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(21) Číslo dokumentu:

1990 - 3796

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 F 9/38

C 07 F 9/6524

(71) Přihlašovatel:

THE DOW CHEMICAL COMPANY, Midland, MI, US

(72) Původce:

Garlich Joseph R., Lake Jackson, TX, US;

Simon Jaime, Angelton, TX, US;

Masterson Tipton T., Lake Jackson, TX, US;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Žitná, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob čištění aminomethylenových kyselin

(57) Anotace:

Vysoce čistá kyselina ethylendiamintetra(methylenfosfonová) a 1,4,7,10-tetraazacyklodekan-1,4,7,40-tetra(methylenfosfonová) se připraví rozpuštěním méně čisté aminomethylenfosfonové kyseliny ve vodné bázi, roztok se okyselí anorganickou kyselinou při vyšší teplotě k vysrážení krystalků a roztok se udržuje na vyšší teplotě po dobu, dostatečnou ke krystalizaci a pak se zchladí a udržuje na nižší teplotě po dobu, dostatečnou k účinnému vysrážení krystalků, které se při této teplotě odfiltrují, promyjí vodou, čímž se získá vysoce čistá aminofosfonová kyselina. Kyselinu ethylendiamintetra(methylenfosfonovou) je možno získat s vyšší čistotou v průběhu její výroby tak, že se krystalky odfiltrují za horka bez předchozího chlazení.

~~-2-~~

Způsob získání aminomethylenových kyselin

Řada organických aminofosfonových kyselin a jejich solí jsou známé látky, které se užívají zvláště k chelataci kovových iontů. Některé z těchto kyselin a jejich solí se užívají také ke snížení prahu. V US patentovém spisu č. 2 599 807 se popisují některé z těchto sloučenin a způsoby jejich výroby. Příkladem výroby těchto sloučenin může být postup, při němž se zahřívá vodný roztok ethylendiaminu a pak se k němu přidá roztok sodné soli kyseliny chlormethylenfosfonové a přebytek baze, například uhličitanu sodného k úpravě pH v rozmezí 10 až 11,5. Po přidání alespoň stechiometrického množství fosfonačního činidla, tj. dostatečného k tvorbě zcela fosfоновané soli s aminem, tj. sodné soli kyseliny ethylendiamintetramethylenfosfonové, obvykle udávané jako NaEDTMP, roztok se zahřívá na teplotu varu na 1 až 5 hodin. Pak se zchladí, neutralizuje na pH až 7 a odpaří do sucha k získání požadované kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové), známé jako EDTMP.

Dalším postupem, jímž lze získat tyto kyseliny v dobrém výtěžku je postup, při němž se na vodný roztok dvou molárních dílů kyseliny aminomethylenfosfonové působí jedním molárním dílem alkyldihalogenuidu při vyšší teplotě po dobu, dostatečnou k dovršení reakce. Reakci je možno dovršit v několika hodinách při teplotě varu pod zpětným chladičem v 50% ethanolu.

Podle US patentového spisu 3 738 987 se nejprve přivádí do vody chlorid fosforitý za vzniku kyseliny fosforité a kyseliny chlorovodíkové. Do roztoku se pak přivádí polyamin. Je výhodné užít 5 až 10% přebytku chloridu fosforitého. Po přidání aminu má reakční prostředí teplotu přibližně 38 až 50 °C. Po přidání veškerého aminu se teplota zvýší na 93 až 104 °C a do reakční směsi se pomalu přidá vodný roztok formaldehydu při udržování teploty v uvedeném rozmezí ještě několik dalších hodin, pak se směs chladí.

V uveřejněné japonské patentové přihlášce č. 55-150501 se popisuje, že daleko vyšších výtěžků požadovaného produktu se dosáhne přidáním aminu ke směsi kyseliny fosforité a chlorovodíkové, v němž kyseliny fosforité je v přebytku vzhledem k aminu, s výhodou se užije 4,3 až 5,5 molů kyseliny na 1 mol aminu. Koncentrovaná kyselina chlorovodíková se s výhodou užije v množství přibližně 2,2 molu na 1 mol aminu. Příliš velké množství kyseliny zvýší množství vody v systému, což je nežádoucí. K reakční směsi se nepřidává žádná voda, což je zřejmě příčinou vyšších výtěžků, protože při všech ostatních postupech se užívá voda a zředěné kyseliny.

Nyní bylo zjištěno, že některé z těchto látek lze užít ke kontrastnímu zobrazování a jiným radiofarmaceutickým účelům při použití ve formě chelátů

s radioaktivními kovy. Použití sloučenin k těmto účelům však vyžaduje maximální čistotu.

Nyní bylo zjištěno, že ke tvorbě nečistot dochází i při výhodných známých pokusech, tvoří se zejména N-methylované látky, v nichž vodík aminoskupiny je nahrazen methylovým zbytkem a nikoliv zbytkem kyseliny methylenfosfonové.

Některé polyaminomethylenfosfonové kyseliny s dostatečnou čistotou pro radiofarmaceutické použití byly připraveny tak, že materiál byl překrystalován v několika stupních, a to

- 1) byl rozpuštěn v bazi, například v hydroxidu amonném,
- 2) roztok byl okyselen anorganickou kyselinou, například chlorovodíkovou k znovu vysrážení kyseliny fosfonové,
- 3) roztok byl zahříván na teplotu varu po delší dobu,
- 4) pak byl roztok zahříván delší dobu na nižší teplotu,
- 5) při této teplotě byl zfiltrován
a
- 6) výsledné krystalky byly promyty.

Uvedené stupně byly opakovány až do dosažení požadované kyseliny. Tímto postupem je možno získat produkty s obsahem nečistot 0,1 % hmotnostních i nižší.

Vynález si klade za úkol navrhnout postup, v němž je možno dosáhnout ještě vyšší čistoty uvedených látek. Podstatou tohoto postupu je rovněž překryštalování těchto sloučenin.

Nyní byl neočekávaně nalezen postup, jímž je možno dosáhnout kyselin aminomethylenfosfonových a to kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové), známé jako EDTMP a 1,4,6,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra(methylenfosfonové), známé jako DOTMP s čistotou vyšší než 99 %. Obě tyto látky mohou vytvářet komplexy s různými kovy za vzniku farmaceutických produktů, popsaných například v US patentových spisech č. 4 898 724 a 4 882 142. Jiné aminofosfonové kyseliny se tímto způsobem snadno nečistí vzhledem k jejich vyšší rozpustnosti ve vodě při nízkém pH. Například kyselinu diethylentriamin-penta(methylenfosfonovou), známou jako DTPMP a kyselinu nitriltri(methylenfosfonovou), známou jako NTMP nelze tímto způsobem čistit.

Způsobem podle vynálezu se překryštalování provádí tak, že se

- a) rozpustí kyselina aminofosfonová ve vodné bazi,
- b) roztok ze stupně a) se přidá k roztoku kyseliny, zahřátému na zvýšenou teplotu k opětovnému vysrážení aminofosfonové kyseliny,
- c) roztok se zahřívá po dobu dostatečnou k tomu, aby se kyselina aminofosfonová počala srážet,
- d) krystalky kyseliny aminofosfonové se odfiltrují a
- e) krystalky se promyjí vodou.

V prvním stupni a) se kyselina aminofosfonová rozpustí ve vodném roztoku baze, s výhodou v hydroxidu amonném, načež se roztok okyselí přidáním kyseliny, s výhodou anorganické na pH v rozmezí 0 až 4 (stupeň b). Okyselený roztok se pak zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, s výhodou při teplotě 35 až 105, zvláště 70 až 105 °C po určitou dobu, s výhodou 0,5 až 3, zvláště 0,5 až 1 hodinu (stupeň c). Roztok je pak možno zchladit, s výhodou na teplotu místnosti až 95, zvláště 25 až 45 °C a na této teplotě se udržuje určitou dobu k umožnění srážení, s výhodou 1 až 24, zvláště 12 až 24 hodin. Vysrážená, tj. překrystalovaná aminofosfonová kyselina se pak odfiltruje při této nižší teplotě k získání čištěných krystalků (stupeň d), které se pak promyjí důkladně vodou k odstranění roztoku s případným obsahem nečistot (stupeň e). Postup je možno několikrát opakovat

v případě, že nebylo dosaženo požadované čistoty. Tímto postupem je možno získat produkt s obsahem nečistot 0,1 % hmotnostních nebo nižší.

Počet opakování postupu bude záviset na požadované čistotě produktu a také na čistotě výchozí aminomethylenfosfonové kyselině.

Nyní bylo stanoveno, že v případě EDTMP je výhodné zfiltrovat reakční prostředí před větším zchlazením, protože tímto způsobem je možno dosáhnout vyšší čistoty než v případě, že se reakční prostředí zchladí před filtrací. Nejlepších výsledků lze dosáhnout při filtraci reakčního prostředí při teplotě varu pod zpětným chladičem. Příčinou je patrně skutečnost, že nečistoty jsou rozpustnější v horkém roztoku.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady. Některé z příkladů uvádějí překrystalování, jímž je možno získat nejčistší produkty, které jsou vhodné pro farmaceutické účely.

P ř í k l a d 1

Výhodný způsob příprava EDTMP

Do baňky s obsahem 5 litrů se třemi hrdly, opatřené mechanickým míchadlem s teflonovým povlakem se vloží 755 g kyseliny fosforité a 1,2 litru koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Za energického míchání se kyselina fosforité rozpustí, čímž dojde ke zchlazení roztoku na 0 °C. K tomuto chladnému roztoku se přidá 271 g ethylendiamindihydrochloridu a za energického míchání se směs zahřívá. Při teplotě 60 °C se vyvine velký objem plynného chlorovodíku, který se uvádí do vody. Při teplotě 88 °C se rozpustí veškerý ethylendiamindihydrochlorid a směs se zahřívá na 100 °C pod zpětným chladičem. Po dosažení této teploty se po kapkách přidává peristaltickým čerpadlem v průběhu 22 až 24 hodin 902 ml 37% vodného roztoku formaldehydu rychlostí 0,65 ml/min. Pak se směs zahřívá ještě 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, vroucí suspenze se odfiltruje za odsávání přes skleněný filtr s obsahem 1,5 litru a promyje se dvakrát 300 ml vody. Pevný podíl se suší na vzduchu, v 70% výtěžku se získá 607 g EDTMP s teplotou tání 216 až 217 °C za rozkladu (literárně uváděná teplota tání je 214 °C). H-1 a P-31 NMR analýza prokázala méně než 1 % nečistot.

P ř í k l a d 2

Čištění EDTMP

1050 g EDTMP, připravené způsobem podle příkladu 1 se přidá k 1050 ml vody v baňce s objemem 2 litry a kruhovým dnem, směs se míchá mechanickým míchadlem s teflonovým povlakem. Po podílech 25 ml se v průběhu 1 hodiny přidá 325 ml hydroxidu amonného. Po skončeném přidávání přejde téměř veškerá kyselina do roztoku. Malé nerozpustné množství se odfiltruje za odsávání. Čirý filtrát se pak za míchání vlije do 2100 ml 3M kyseliny chlorovodíkové, zahřívané na teplotu varu pod zpětným chladičem v baňce s objemem 5 litrů s kruhovým dnem, opatřené zahřívací manžetou a teploměrem, nastavený na 100 °C. Výsledný roztok byl čirý, teplota poklesla na 68 °C. Při stálém míchání stoupla teplota po 6 minutách na 72 °C a vytvořila se malá sraženina. Po 16 minutách za stálého míchání stoupla teplota na 87 °C a sraženina byla masivní. Po 20 minutách bylo opět dosaženo teploty 100 °C. Po 30 minutách při této teplotě byl teploměr nastaven na 43 °C, po 21 hodinách při této teplotě byla suspenze za tepla zfiltrována přes skleněný filtr. K přenesení pevného podílu z baňky na filtr bylo užito 500 ml vody. Získaný filtrační koláč byl promyt 3 x 500 ml vody a sušen na vzduchu přes noc, čímž bylo získáno 984,8 g EDTMP s teplotou tání

214 až 215 °C. P-31 NMR spektrum tohoto vzorku prokázalo 0,6 % nečistot. EDTMP, užitá jako výchozí látka měla obsah nečistot přibližně 1 %.

P ř í k l a d 3

Čištění EDTMP

970 g vzorku, připraveného v příkladu 2 s obsahem nečistot 0,6 % bylo rozpuštěno v 970 ml vody v baňce s obsahem 2 litry a kruhovým dnem přidáním 323 ml koncentrovaného hydroxidu amonného po podílech 25 ml. Po rozpuštění pevného podílu byl roztok za míchání vlit do 1940 ml 3N vodné kyseliny chlorovodíkové, zahřívané na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota poklesla na 74 °C a po 7 minutách opět stoupla na 82 °C za vzniku jemné sraženiny. Po 30 minutách se vytvořilo větší množství sraženiny a teplota dosáhla 100 °C. Suspense byla zahřívána ještě 1 hodinu na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak byla teplota snížena na 43 °C a směs byla míchána ještě 13 hodin. Na konci této doby byla suspenze zfiltrována za odsávání s použitím 450 ml vody pro přenesení pevného podílu, pevný podíl byl promyt 3 x 400 ml vody a sušen na vzduchu, bylo získáno 920,4 g EDTMP s teplotou tání 214 až 215 °C. P-31 NMR spektrum prokázalo 0,4 % nečistot.

V následujících příkladech je osvětleno čištění EDTMP z různých zdrojů.

P ř í k l a d 4

Čištění EDTMP

900 g produktu z příkladu 3 s obsahem nečistot 0,4 % se rozpustí v 900 ml vody v baňce s objemem 2 litry a kruhovým dnem. Přidáním 300 ml koncentrovaného hydroxidu amonného v průběhu 20 minut. Roztok se vlije za míchání do 1800 ml 3N vodné HCl, zahřívané na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota výsledného roztoku klesne na 72 °C a po 5 minutách míchání opět stoupne na 78 °C a současně se počne tvořit sraženina. Po 30 minutách stoupne teplota zpět na 100 °C, na této teplotě se směs udržuje ještě 1 hodinu a pak se teplota sníží na 43 °C a při této teplotě se míchá přes noc 17,5 hodin, vzniklá masivní sraženina se odfiltruje za odsávání při použití 400 ml vody k přenesení materiálu, materiál se promyje 3 x 400 ml vody a usuší na vzduchu, získá se 805,62 g EDTMP s teplotou tání 215 až 217 °C. P-31 NMR spektrum prokázalo přibližně 0,1 % nečistot.

P ř í k l a d 5

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmolu EDTMP s obsahem 5,81 % nečistot (P-31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 13,5 ml 193 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného po malých podílech v průběhu 15 minut. Roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmolů 3N HCl, zahřívané na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota, která klesne na 73 °C se opět upraví na 100 °C pod zpětným chladičem dalším zahříváním za energického míchání. EDTMP se počne srážet z roztoku téměř okamžitě a za zahřívání a míchání srážení pokračuje. Roztok se udržuje 1 hodinu na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se teplota sníží na 43 °C a suspenze se 21 hodin míchá, získaná masivní sraženina se odfiltruje za odsávání při téže teplotě při použití 25 ml vody k přenesení sraženiny a 3 x 25 ml vody k jejímu promytí. Sraženina se usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 89 % získá 44,2 g, 101 mmolů EDTMP. Analýzou tohoto vzorku O-31 NMR je možno prokázat snížení obsahu nečistot na 2,38 %.

P ř í k l a d 6

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmolů EDTMP s obsahem 5,81 % nečistot (P-31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 13 ml, 186 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmolů 3N HCl o teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota klesne na 72 °C a dalším zahříváním se směs znovu zahřeje na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za energického míchání. EDTMP se počne v roztoku srážet téměř okamžitě a srážení dále pokračuje za míchání a zahřívání. Roztok se udržuje 22 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se vzniklá masivní bílá sraženina při téže teplotě odfiltruje za odsávání při použití 25 ml vody k přenosu sraženiny na filtr a 3 x 25 ml k jejímu promytí. Sraženina se usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 69 % získá 34,3 g, 79 mmolů EDTMP. Analýzou této sraženiny pomocí P-31 NMR je možno prokázat, že obsah nečistot byl snížen na 1,45 %.

P ř í k l a d 7

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmolů EDTMP s obsahem 5,81 % nečistot (P-31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 13 ml, 186 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmolů 3N HCl, zahřívané na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota poklesne na 72 °C, směs se opět zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem za energického míchání. EDTMP se počne z roztoku téměř okamžitě srážet a srážení pokračuje za dalšího míchání a zahřívání. Roztok se 1 hodinu udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se teplota sníží na 70 °C a suspenze se při této teplotě míchá 21 hodin, pak se masivní bílá sraženina při téže teplotě odfiltruje za odsávání při použití 25 ml vody k přenesení sraženiny na filtr a 3 x 25 ml vody k jejímu promytí. Sraženina se usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 83 % získá 41,4 g, 95 mmolů EDTMP. Analýzou této sraženiny pomocí P-31 NMR je možno prokázat, že obsah nečistot byl snížen na 2,05 %.

P ř í k l a d 8

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmolů EDTMP s obsahem 5,81 % nečistot (P-31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 13 ml, 186 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmolů 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota klesne na 72 °C a pak se roztok opět zahřeje na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za energického míchání. EDTMP se počne téměř okamžitě srážet z roztoku a srážení pokračuje za dalšího míchání a zahřívání. Roztok se udržuje 1 hodinu na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se přestane zahřívát a suspenze se míchá 21 hodin při teplotě místnosti, pak se masivní bílá sraženina odfiltruje při této teplotě za odsávání při použití 25 ml vody k přenesení sraženiny na filtr a 3 x 25 ml vody k promytí sraženiny. Sraženina se usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 82 % získá 41,2 g, 94 mmolů EDTMP. Analýzou sraženiny pomocí P-31 NMR je možno prokázat pokles obsahu nečistot na 2,11 %.

P ř í k l a d 9

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmolů EDTMP (DEQUEST 2041, komerční vzorek od Monsanto Company pro použití jako chelatační činidlo) s obsahem nečistot 3,65 % (P-31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 16 ml, 229 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmolů 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota poklesne na 72 °C a směs se opět zahřeje na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za energického míchání. EDTMP se počne srážet z roztoku téměř okamžitě a srážení pokračuje za dalšího míchání a zahřívání. Roztok se 1 hodinu udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se teplota sníží na 43 °C a suspenze se míchá 21 hodin, po této době se masivní bílá sraženina odfiltruje při téže teplotě za odsávání při použití 25 ml vody k přenosu sraženiny a 3 x 25 ml k jejímu promytí. Sraženina se usuší na vzduchu, ve výtěžku 89 % se získá 44,3 g, 102 mmolů EDTMP. Analýzou sraženiny pomocí P-31 NMR je možno prokázat snížení obsahu nečistot na 1,85 %.

P ř í k l a d 10

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmolů EDTMP s obsahem nečistot 5,81 % (P-31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 16 ml, 229 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmolů 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota klesne na 72 °C a nechá se dále klesnout na 43 °C za energického míchání. EDTMP se počne téměř okamžitě z roztoku srážet a srážení pokračuje při zahřívání a míchání suspenze 21 hodin při teplotě 43 °C. Vzniklá masivní bílá sraženina se pak odfiltruje za odsávání při téže teplotě při použití 25 ml vody k přenesení sraženiny a 3 x 25 ml vody k jejímu promytí. Sraženina se pak usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 85 % získá 42,7 g, 98 mmolů EDTMP. Analýzou této sraženiny pomocí P-31 NMR je možno prokázat, že obsah nečistot byl snížen na 2,95 %.

Dále budou uvedeny srovnávací příklady A a B.

P ř í k l a d A

Pokus o čištění DTPMP

5 g, 8,73 mmolů kyseliny diethylen-trieminpenta(methylenfosfonové), DTPMP se rozpustí ve 4 ml vody přidáním 1,526 ml, 21,82 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli DTPMP se pak vlije za míchání do 9,15 ml, 27,45 mmolů 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota směsi klesne na 76 °C a směs se opět zahřeje na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za energického míchání. Na této teplotě se roztok ještě 1 hodinu udržuje, pak se teplota sníží na 43 °C a suspenze se dále míchá 91 hodin. Ani po této dlouhé době míchání se nevytvoří žádná sraženina. Roztok se ponechá při teplotě místnosti stát bez míchání ještě 8 dnů za občasného pozorování, avšak ani po této době se sraženina nevytvoří.

P ř í k l a d B

Pokus o čištění NTMP

3 g, 10 mmolů kyseliny nitriltri(methylenfosforové), NTMP se rozpustí ve 4,32 ml vody

přidáním 1,49 ml, 15,0 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli NTMP se pak vlije za míchání do 6,3 ml, 18,9 mmolů 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota poklesne na 83 °C, směs se zahřeje zpět na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za energického míchání. Na této teplotě se směs 1 hodinu udržuje, pak se teplota sníží na 43 °C a směs se míchá při této teplotě 89 hodin. Ani po této dlouhé době nevznikne sraženina. Roztok se nechá stát bez míchání při teplotě místnosti ještě 8 dnů. Ani po této době sraženina nevznikne.

P ř í k l a d 11

Příprava DOTMP

Do baňky s objemem 100 ml s okrouhlým dnem, s třemi hrdly, opatřené teploměrem, zpětným chladičem a zahřívací manžetou se vloží 3,48 g, 20,2 mmolů 1,4-7,10-tetraazacyklododekanu (Parish Chemical Company, Orem, Utah) a 14 ml vody. K tomuto roztoku se přidá 17,2 ml koncentrované HCl a 7,2 g H_3PO_3 (87,7 mmol) a roztok se zahřeje na 105 °C. Při této teplotě se pod zpětným chladičem energicky míchá a současně se v průběhu 1 hodiny přidá 13 g, 160,2 mmolů 37% vodného roztoku formaldehydu. Roztok se míchá

při teplotě varu pod zpětným chladičem ještě dvě hodiny. Pak se zdroj tepla odstraní a roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti a stát 62,5 hodin. Pak se reakční směs odpaří zahříváním na 40 °C ve vakuu na červenavěhnědou polotuhou látku. Přidá se 30 ml vody, čímž vznikne suspenze, která se vlije za energického míchání do 400 ml acetonu. Výsledná špinavěbílá sraženina se odfiltruje za odsávání a suší přes noc, čímž se ve výtěžku 97 % získá 10,69 g, DOTMP.

P ř í k l a d 12

Čištění DOTMP

2,0 g, 3,65 mmolů DOTMP z příkladu 11 se rozpustí ve 2 ml vody přidáním 700 μ l koncentrovaného hydroxidu amonného po podílech 100 μ l, čímž vznikne roztok o pH 2 až 3. Tento roztok se pak najednou přidá do 4,5 ml, 13,5 mmolů 3N HCl, směs se dobře promíchá a nechá stát. V průběhu jedné hodiny se počnou tvořit malé, téměř kubické krystalky na stěně skla pod povrchem kapaliny. Tyto krystalky se nechají růst a jemně se oddělují od stěny nádoby, odfiltrují se, promyjí 4 x 3 ml vody a suší na vzduchu do stálé hmotnosti, čímž se ve výtěžku 60 % získá 1,19 g bílých krystalků s teplotou tání 270 °C za rozkladu.

DOTMP signál v P-31 NMR spektru výchozího materiálu reprezentuje 78,1 % všech signálů pro fosfor ve spektru, kdežto ve spektru produktu po překrystalizování 94,7 % celkového fosforu.

P ř í k l a d 13

Příprava DOTMP

Do baňky s objemem 250 ml, okouhlým dnem a třemi hrdly, opatřená teploměrem, zařízením pro řízení teploty, kapací nálevkou a míchadlem a připojené ke zpětnému chladiči se vloží 6,96 g, 0,04 molu 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (Parish Chemical Company, Orem, Utah). Pak se přidá 14,5 g, 1,77 molu kyseliny fosforečné, 30 ml deionizované vody a 28 ml, 0,336 molu koncentrované HCl. Roztok se zahřeje na teplotu varu 105 °C pod zpětným chladičem a pak se kapací nálevkou v průběhu 30 až 40 minut přidá 26,0 g, 0,32 molu formaldehydu ve formě 37% vodného roztoku. Roztok se pak zahřeje a míchá ještě 3 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem, načež se nechá zchladnout na teplotu místnosti.

Pak se reakční roztok přenese do baňky s objemem 500 ml s okrouhlým dnem a baňka se při-

pojí na rotační odpařovač. Roztok se odpaří na tmavou, viskosní polotuhou látku, teplota lázně má být nejvýše 40 °C. K tomuto viskoznímu materiálu se přidá 300 ml acetonu s vysokou čistotou (HPLC), čímž vznikne světle hnědý, lepkavý, viskosní olej, který se pak rozpustí ve 22 ml vody a přidá pomalu za energického míchání do jednoho litru acetonu. Aceton se slije a světle zbarvený olej se suší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 76 % získá 16,6 g surového DOTMP. 13,1 g tohoto materiálu se rozpustí ve 39,3 g deionizované vody, roztok se naočkuje krystalkem, a nechá stát přes noc. Výsledná sraženina se odfiltruje za odsávání, promyje se chladnou vodou a suší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 36 % získá 4,75 g DOTMP.

P ř í k l a d 14

Čištění DOTMP

3,0 g, 5,47 mmolu DOTMP z příkladu 13 se nechá překrystalovat tak, že se rozpustí ve 3 ml vody přidáním 2,2 ml, 31,5 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného. Tento roztok se přidá za míchání k 2,4 ml, 28,8 mmolů koncentrované HCl, čímž vznikne bílá sraženina, která se filtruje za odsávání a usuší, čímž se ve výtěžku 81 % získá 2,42 g DOTMP s teplotou tání 280 °C za rozkladu.

Signál pro DOTMP v P-31 NMR spektru výchozí látky obsahoval 97,2 % všech signálů pro fosfor. Po překrystalování obsahovalo toto spektrum 98,2 % všech signálů pro fosfor.

P ř í k l a d 15

Příprava DOTMP

Do kádinky s objemem 250 ml, obsahující 85,77 g, 0,871 molu koncentrované HCl se přidá 57,11 g, 0,696 molu pevné kyseliny fosforité, která se za míchání rozpustí. Do baňky s objemem 250 ml a okrouhlým dnem, opatřené třemi hrdly se vloží 10,0 g, 0,58 molu 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu a baňka se připojí na zpětný chladič. Směs se zahřívá za míchání a opatří teploměrem, který řídí infračervenou lampu. Kyselý roztok se opatrně přidá do reakční baňky s obsahem 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

Reakční směs se změní na bílou suspenzi a zahřeje na teplotu varu přibližně 105 °C pod zpětným chladičem, pak se přidá 94,12 g, 1,16 molu 37% vodného roztoku formaldehydu v jednom podílu. Suspenze se okamžitě změní na čirý roztok. Reakce se nechá pokračovat při teplo-

tě varu pod zpětným chladičem přibližně 5 hodin. Pak se reakční roztok zchladí, 188 ml roztoku se přenesse do Erlenmeyerovy baňky s objemem 1 litr a zředí 470 ml, 0,1M kyseliny chlorovodíkové (ředění 1 : 3,5). Roztok se naočkuje několika zrnky DOTMP a uloží na noc do chladicího zařízení. Po 17 hodinách se 1,35 g výsledné bílé pevné sraženiny odfiltruje přes skleněnou fritu. Filtrát se přenesse z filtrační baňky zpět do Erlenmeyerovy baňky a opět naočkuje několika zrnky DOTMP a znovu se uloží přes noc do chladicího zařízení. Následujícího dne se 2,70 g bílé sraženiny oddělí filtrací a filtrát se odpaří ve vakuu na objem 80 ml. Tento filtrát se pak zředí 200 ml vody, naočkuje stejně jako svrchu a nechá stát 72 hodin v chladicím zařízení, pak se bílá pevná látka odfiltruje a suší, čímž se ve výtěžku 28 % získá 8,85 g DOTMP.

P ř í k l a d 16

Čištění DOTMP

Do reaktoru z příkladu 15 (baňka s objemem 50 ml se třemi hrdly) se vloží 15,6 ml, 3N HCl (46,8 mmolů) a roztok se zahřívá za míchání až na teplotu varu 103 °C pod zpětným chladičem. 8,00 g, 14,6 mmolů DOTMP, připravené podle příkladu 15 se vloží do baňky s objemem 50 ml a rozpustí se přidáním 8,00 g vysoce

čištěné vody (HPLC) a 2,52 ml, 36,0 mmolu koncentrovaného 14,3 M roztoku hydroxidu amonného.

Tento roztok se pak přidá najednou za stálého míchání k roztoku 3N HCl, zahřátému na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota klesne přibližně na 75 °C, směs se rychle zahřeje zpět na teplotu varu pod zpětným chladičem a na této teplotě se 1 hodinu udržuje. Pak se teplota sníží na 43 °C a na této teplotě se udržuje 21 hodin. Suspenze se pak zfiltruje přes skleněný filtr, přenese se s použitím přibližně 4 ml vody a filtrační koláč se ještě promyje přibližně 4 ml vody. Pak se filtrační koláč suší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 85 % získá 6,79 g bílé pevné látky. Analýzou je možno prokázat, že obsah vedlejších produktů byl snížen z původního množství 6,85 % v příkladu 15 na 3,11 %.

P ř í k l a d 17

Čištění DOTMP

Do baňky s objemem 50 ml, opatřené třemi hrdly s teploměrem a chladičem, chlazeným vodou se vloží 13,25 ml, 39,76 mmolů 3N HCl. Pak se roztok za míchání zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem.

Odděleně se připraví roztok DOTMP tak, že se 6,79 g, 12,38 mmolů DOTMP z příkladu 12 vloží do baňky s objemem 50 ml a rozpustí se přidáním 6,8 g vody a 2,14 ml, 30,59 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného. Roztok se zfiltruje přes papírový filtr k odstranění stop pevného podílu, pak se najednou přidá k vroucímu roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá bílá suspenze se 1 hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se teplota sníží na 43 °C. Při této teplotě se suspenze míchá celkem 21 hodin, pak se bílá pevná látka odfiltruje jemnou skleněnou fritou, promyje se přibližně 8 ml deionizované vody a pak se suší na vzduchu. Tímto způsobem se ve výtěžku 90 % získá 6,14 g DOTMP jako jemná bílá látka. Analýzou P-31 NMR je možno prokázat zvýšení čistoty z původní hodnoty 96,89 % na 98,37 %.

P ř í k l a d 18

Čištění DOTMP

Do baňky s objemem 50 ml s okrouhlým dnem a třemi hrdly se vloží 12,0 g, 36,0 mmolů 3N HCl. Do baňky se vloží míchadlo a roztok se za míchání zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem.

Do baňky s objemem 50 ml se vloží 6,14 g, 11,2 mmolů DOTMP z příkladu 17. Přidá se 6,14 g, 341,1 mmolů deionizované vody a DOTMP se rozpustí přidáním 1,94 ml, 27,7 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného. Roztok se zfiltruje přes papírový filtr k odstranění nerozpuštěného podílu a pak se najednou přidá za energického míchání k roztoku kyseliny chlorovodíkové s teplotou varu. Okamžitě se z obou čirých roztoků vytvoří bílá sraženina. Vzniklá suspenze se přibližně 1 hodinu zahřívá za míchání na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se teplota směsi sníží na 43 °C a při této teplotě se směs míchá celkem 21 hodin.

Pak se bílá pevná látka při této teplotě odfiltruje, promyje se 8 ml vody a suší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 87 % získá 5,90 g, čištěné DOTMP. Analýza pomocí P-31 NMR prokázala čistotu produktu vyšší než 99 %.

P ř í k l a d 19

Čištění DOTMP

2,7 g, vzorku z příkladu 15 a 1,35 g DOTMP se spojí a rozemele na jemný prášek. Analýzou P-31 NMR bylo prokázáno, že tento vzorek obsahuje 6,40 % vedlej-

ších produktů s obsahem fosforu, odlišných od DOTMP. 1,00 g, 1,82 mmolů tohoto DOTMP se přidá do baňky se třemi hrdly spolu s 1,00 g vody, vloží se míchadlo a suspenze se míchá za současného přidávání 315 μ l, 4,5 mmolů koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech 42 μ l, čímž dojde k úplnému rozpuštění DOTMP.

Do baňky se čtyřmi hrdly vloží 1,95 ml, 5,85 mmolů 3N HCl, do baňky se vloží míchadlo a zpětný chladič. Roztok se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem při použití lázně s minerálním olejem. Pak se k vroucímu roztoku HCl přidá svrchu připravený roztok DOTMP. Teplota klesne na 75 $^{\circ}$ C. Roztok se znovu zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a na této teplotě se 1 hodinu udržuje za stálého míchání. Pak se teplota sníží na 43 $^{\circ}$ C a na této teplotě se směs za míchání udržuje celkem 21 hodin. Vzniklá bílá pevná sraženina se pak odfiltruje a promyje se 4 x 0,5 ml chladné vody. Ve výtěžku 72 % se získá 0,72 g čištěné DOTMP, která obsahuje pouze 2,28 % vedlejších produktů s obsahem fosforu, jak je možno prokázat pomocí P-31 NMR.

P ř í k l a d 20

Čištění DOTMP

Opakuje se překrystalování podle příkladu 19 s tím rozdílem, že po hodinovém zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem se pevný podíl zfiltruje za horka, promyje se horkou vodou a pak se suší, čímž se ve výtěžku 84 % získá 0,84 g DOTMP. Tento materiál byl analyzován P-31 NMR a bylo prokázáno, že obsahuje pouze 1,74 % vedlejších produktů s obsahem fosforu, výchozí DOTMP obsahovala 6,40 % těchto nečistot.

P ř í k l a d C

Pokus o čištění EDTMP

V zařízení z příkladu 13 se smísí 7,51 g 0,125 molu ethylendiaminu, 47,3 g, 0,5 molu kyseliny fosforečné, 59 ml, 0,737 molu koncentrované HCl a 80 ml vody. roztok se zahřívá na teplotu varu za míchání a v průběhu 1 hodiny se přidá 16,6 g, 0,5 molu paraformaldehydu po malých podílech. Pak se roztok zahřívá ještě 2,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se chladí na teplotu místnosti, při níž se nechá stát přes noc.

Výsledná bílá pevná látka se pak zfiltruje za odsávání a promyje se 2 x 50 ml vody. Ve výtěžku 60 % se získá 32,27 g EDTMP. Analýza vzorku P-31 NMR prokázala 6,4 % vedlejších produktů.

P ř í k l a d 21 .

Opakuje se postup podle srovnávacího příkladu C při použití poloviny uvedeného množství. Po přidání paraformaldehydu se část reakčního roztoku udržuje přes noc na teplotě 90 až 97 °C, čímž vznikne objemná bílá sraženina. Suspenze se za horka zfiltruje a promyje se 2 x 40 ml horké 3N HCl. Pevný podíl se suší na vzduchu, čímž se získá 5,25 g EDTMP s obsahem pouze 1,4 % vedlejších produktů.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob čištění aminomethylenfosfonových kyselin, a to kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosforové) nebo kyseliny 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra(methylenfosfonové), vyznačující se tím, že se

- a) rozpustí aminofosfonová kyselina ve vodné bazi,
- b) roztok ze stupně a) se přidá ke kyselému roztoku, udržovanému na vyšší teplotě k opětovnému vysrážení aminofosfonové kyseliny,
- c) roztok se zahřívá po dobu, dostatečnou k zajištění počátku srážení kyseliny aminofosfonové,
- d) krystalky aminofosfonové kyseliny se odfiltrují a
- e) krystalky se promyjí vodou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako vodná база ve stupni a) užije hydroxid amonný.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako kyselý roztok ve stupni b) užije roztok anorganické kyseliny.

Č.j.	034846
DOŠLO	31. VII. 90
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	PŘIL.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako anorganická kyselina užije kyselina chlorovodíková.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se užije pH v rozmezí 0 až 4.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se směs ve stupni c) zahřívá 0,5 až 3 hodiny.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se směs zahřívá 0,5 až 1 hodinu.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že teplota ve stupni c) je 35 až 105 °C.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že teplota ve stupni c) je 70 až 105 °C.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se stupně a) až e) včetně alespoň jednou opakují.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se roztok ^{ze} stupně c) chladí před filtračním stupněm a ponechá se ve zchlazeném stavu po dobu, dostatečnou k vysrážení aminofosfonové kyseliny.

12. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se užije teploty místnosti až 95 °C.

13. Způsob podle bodu 12, vyznačující se tím, že se užije teploty v rozmezí 25 až 45 °C.

14. Způsob podle bodu 12 nebo 13, vyznačující se tím, že se užije doby 1 až 24 hodin.

15. Způsob podle bodu 14, vyznačující se tím, že se užije doby 12 až 24 hodin.

16. Způsob výroby kyseliny ethylen-diamintetra(methylenfosfonové) reakcí ethylendiaminu, kyseliny fosforečné, kyseliny chlorovodíkové a formaldehydu nebo paraformaldehydu se zahřátím reakční směsi na teplotu varu pod zpětným chladičem, vyznačující se tím, že se produkt odfiltruje z reakční směsi před zchlazením.

17. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se filtrace provádí při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

18. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se užije ethylendiaminhydrochloridu.

Zastupuje:

16 60083