



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 F 9/38

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

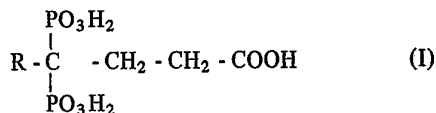
628 353

<p>21 Gesuchsnummer: 699/77</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 20.01.1977</p> <p>30 Priorität(en): 21.01.1976 DE 2602030</p> <p>24 Patent erteilt: 26.02.1982</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 26.02.1982</p>	<p>73 Inhaber: Henkel Kommanditgesellschaft auf Aktien, Düsseldorf-Holthausen (DE)</p> <p>72 Erfinder: Helmut Blum, Düsseldorf 13 (DE) Dr. Karl-Heinz Worms, Düsseldorf 13 (DE)</p> <p>74 Vertreter: Kirker & Cie, Genève</p>
--	---

54 Verfahren zur Herstellung von Diphosphonoalkancarbonsäuren.

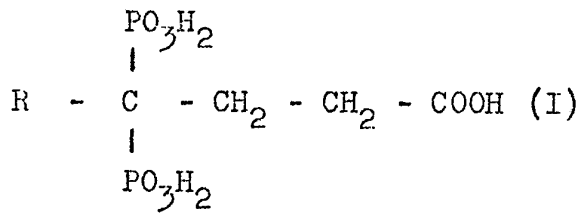
57 Die Diphosphonoalkancarbonsäure der allgemeinen Formel I, worin R # -H oder -CH₂-CH₂-COOH bedeutet, sind gute Komplexbildner für Calciumionen und können für die Wasserenthärtung verwendet werden.

Man stellt sie her, indem man Acrylsäureester in Gegenwart von basischen Katalysatoren mit Methylen-1,1-diphosphonsäureester im Molverhältnis 1:1 bzw. von mindestens 2:1 umsetzt und das Reaktionsprodukt verseift.



PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Diphosphonoalkancarbonsäuren der allgemeinen Formel



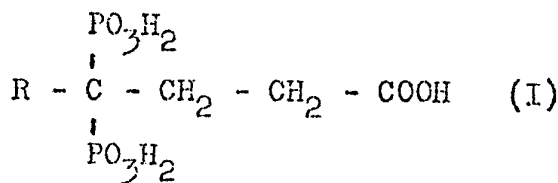
wobei R = -H oder -CH₂-CH₂-COOH bedeutet, und deren wasserlöslichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man Acrylsäureester in Gegenwart von basischen Katalysatoren mit Methylen-1,1-diphosphonsäureester im Molverhältnis 1:1 bzw. von mindestens 2:1 umsetzt, das Reaktionsprodukt verseift und die anfallenden Säuren gegebenenfalls in die wasserlöslichen Salze überführt.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen Diphosphonoalkancarbonsäuren und deren wasserlöslichen Salzen. Die genannten Verbindungen sind gute Komplexbildner und weisen weitere wertvolle anwendungstechnische Eigenschaften auf.

Verbindungen vom Typ der Oligocarbonalkan-phosphonsäuren haben durch ihre sequestrierende Wirkung in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen. Derartige Verbindungen werden als Builder-Stoffe in Reinigungsmitteln eingesetzt, wobei ein wesentlicher Vorteil in der guten Härtestabilisierung bei geringer Dosierungsmenge beispielsweise bei der Container- und Flaschenreinigung liegt. Als besonders geeignet haben sich dabei in der Praxis 2-Phosphono-buten-1,2,4-tricarbonsäure sowie 3-Phosphono-pentan-1,3,5-tricarbonsäure erwiesen.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die neuen nachstehend beschriebenen Diphosphonoalkancarbonsäuren noch erheblich bessere Eigenschaften haben.

Die neuen Diphosphonoalkancarbonsäuren entsprechen der allgemeinen Formel



wobei R = -H oder -CH₂-CH₂-COOH bedeutet.

Verbindungen der Formel (I), wobei R = -H bedeutet, werden hergestellt, indem man Acrylsäureester in Gegenwart von basischen Katalysatoren, wie insbesondere Alkoholaten, mit Methylen-diphosphonsäureester im Molverhältnis von 1:1 umsetzt.

Das Reaktionsprodukt wird dann anschliessend durch Verseifen in die gewünschte Säure überführt. Die Herstellung von Diphosphonoalkancarbonsäuren der Formel (I), wobei R = -CH₂-CH₂-COOH bedeutet, werden in ähnlicher Weise erhalten, indem man Acrylsäureester in Gegenwart von basischen Katalysatoren mit Methylen-diphosphonsäureester im Molverhältnis von mindestens 2:1 umsetzt und das Reaktionsprodukt anschliessend verseift.

Die oben beschriebenen Phosphonsäuren können durch vollständige oder teilweise Neutralisation mit anorganischen,

organischen oder quartären Basen wie NaOH, KOH, NH₄OH, Alkalicarbonaten, Alkanolaminen wie Monoäthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin oder Tetraalkylammoniumhydroxid in die entsprechenden wasserlöslichen Salze überführt werden.

Die neuen Diphosphonoalkancarbonsäuren einschliesslich ihrer Alkali-, Ammonium- oder Alkanolaminsalze sind gute Komplexbildner für Erdalkali-, vorzugsweise Calciumionen und können daher speziell für Vorgänge der Wasserenthärtung Anwendung finden. Es ist dabei nicht notwendig, mit stöchiometrischen Mengen zu arbeiten, sondern man kann auch durch Anwendung unterstöchiometrischer Mengen Calcitfällungen erheblich verzögern.

Sie sind daher auch als Korrosions- und Steinansatzverhütungsmittel für Kühlwasser, insbesondere in Kombination mit an sich bekannten Zusätzen, wie beispielsweise zweiwertige Zink- und/oder Cadmiumsalze, Orthophosphate, Chromate oder Hydrazinhydrat, gut geeignet.

Was je nach der zur Anwendung gelangenden Verbindung als stöchiometrische Menge anzusehen ist, lässt sich durch einen einfachen Versuch leicht ermitteln. Im allgemeinen werden die Komplexbildner in Mengen von 1 Mol per 2000 Mol Metallionen bis zur sechsfachen stöchiometrischen Menge verwendet.

Die genannten Eigenschaften bewirken, dass die neuen Komplexbildner beispielsweise auch für die Entkrustung von Geweben, in denen Alkalisalze sich abgelagert haben, und die Verminderung der Ascheanreicherung in Geweben Anwendung finden können. Sie sind weiterhin geeignet für Reinigungsprozesse von starren Gegenständen wie insbesondere Metall oder Glas. Hierbei kommt insbesondere die Verwendung als Zusatz zu Flaschenpflmitteln in Betracht.

Von dem Komplexbildungsvermögen kann man in vorteilhafter Weise auch Gebrauch machen in Systemen, in denen Kupferionen einen unerwünschten Einfluss haben. Als Beispiele sind hier die Vermeidung der Zersetzung von Perverbindungen oder auch die Stabilisierung von Fetten und Seifen zu nennen. Weiterhin sind die genannten Verbindungen als Zusatz zu Färbädern von Textilien geeignet, um Metallionen, die unerwünschte Farbnuancen bilden, komplex zu binden.

Schliesslich kann das Vermögen der Komplexbildung auch dazu verwendet werden, um Pflanzen sogenannte Spurenelemente zuzuführen. Das gute Komplexbildungsvermögen dieser Verbindungen zeigt sich auch daran, dass die bekannte Rotfärbung nicht eintritt, welche sonst bei Zusatz von Rhodanid zu Lösungen, die dreiwertiges Eisen enthalten, beobachtet wird. Man kann daher diese Eigenschaften auch in vorteilhafter Weise dazu verwenden, um das Absetzen von Eisenverbindungen, insbesondere Eisenhydroxid, auf Geweben oder beim Flaschenpfln zu verhindern. Ebenfalls können die neuen Verbindungen anstelle von Cyaniden in galvanischen Bädern eingesetzt werden.

Schliesslich kommen sie auch als Buildersubstanzen mit komplexierenden Eigenschaften in Wasch- und Reinigungsmitteln infrage und können in Kombination mit bekannten anionenaktiven, kationenaktiven oder nichtionogenen Netzmitteln verwendet werden. Weiterhin können sie in Kombination mit Ätzalkalien, Alkalicarbonaten, -silikaten, -phosphonaten oder -boraten Anwendung finden.

Die beschriebenen Diphosphonsäuren sind auch als Wirkstoffe in pharmazeutischen oder kosmetischen Präparaten geeignet, die Anwendung finden, um Störungen des Calcium- bzw. Phosphatstoffwechsels sowie die damit verbundenen Erkrankungen therapeutisch oder prophylaktisch zu behandeln.

Zur pharmazeutischen Anwendung kommen anstelle der freien Säure auch ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze wie Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Ammonium- und substi-

tuieren Ammoniumsalze wie Mono-, Di- oder Triäthanolammoniumsalze infrage. Sowohl die partiellen Salze, in denen nur ein Teil der aciden Protonen durch andere Kationen ersetzt ist, als auch Vollsalze können benutzt werden, jedoch sind partielle Salze, die in wässriger Lösung annähernd neutral reagieren (pH 5–9), bevorzugt. Mischungen der vorgenannten Salze können ebenfalls angewandt werden.

Die Dosierung der verwendeten Verbindungen ist variabel und hängt von den jeweiligen Konditionen wie Art und Schwere der Erkrankung, Dauer der Behandlung und der jeweiligen Verbindung ab. Einzelne Dosierungen können von 0,05 bis 500 mg pro kg Körpergewicht betragen. Die bevorzugte Dosierung beträgt 1 bis 50 mg pro kg Körpergewicht und Tag und kann in bis zu 4 Portionen täglich verabreicht werden. Die höheren Dosierungen sind bei oraler Applikation infolge der begrenzten Resorption erforderlich. Bei länger dauernden Behandlungen sind nach anfänglich höheren Dosierungen normalerweise geringere Dosierungen notwendig, um den gewünschten Effekt aufrechtzuerhalten.

Dosierungen unter 0,05 mg/kg Körpergewicht beeinflussen die pathologische Verkalkung bzw. die Auflösung von harten Geweben nur unerheblich. Bei Dosierungen von über 500 mg/kg Körpergewicht können langfristig toxische Nebenwirkungen auftreten. Die beschriebenen Diphosphonsäuren bzw. ihre Salze können sowohl oral als auch in hypertonischer Lösung subkutan, intramuskulär oder intravenös appliziert werden. Die bevorzugten Dosierbereiche für diese Anwendungen sind (in mg/kg · Tag)

oral	1	–50
subkutan	1	–10
intramuskulär	0,05–10	
intravenös	0,05–	2

Die Substanzen können zur Verabreichung in Tabletten, Pillen, Kapseln oder Injektionslösungen formuliert werden. Die Anwendung kann in Kombination mit dem Hormon Calcitonin erfolgen.

Geeignete Calcitonine sind synthetisches und natürliches Calcitonin von Schweinen, Rindern und Salmen. Gleichfalls eingesetzt werden können Calcitonine, deren biologische Wirksamkeit durch den Ersatz einzelner Aminosäuregruppen in der aus 32 Aminosäuren bestehenden Peptid-Kette der natürlichen Calcitonine verändert worden ist. Einige dieser angeführten Calcitonine sind im Handel erhältlich. Für Tiere können die Substanzen auch in Futter bzw. als Futterzusätze Verwendung finden.

Bei Anwendung in kosmetischen Präparaten wie Mund- und Zahnpflegemitteln verhindern die erfindungsgemässen Diphosphonsäuren bzw. ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze in Konzentrationen von 0,01–5% die Bildung von Zahnstein.

Schliesslich sind die neuen Diphosphonsäuren auch geeignet als Zusatz zu Präparaten für die Herstellung von ^{99m}Tc -Technetium-Radiodiagnostika. Durch Radiographie lassen sich nämlich Knochen- und Gewebeerkrankungen erkennen und lokalisieren. Zu diesem Zweck hat man in letzter Zeit das Isotop Technetium- 99m , welches eine Halbwertszeit von 6 Stunden aufweist, verwendet.

Zu seiner Herstellung stehen gut handbare Vorrichtungen zur Verfügung, aus denen durch Eluierung mit isotonischer Kochsalzlösung das radioaktive Isotop in Form von ^{99m}Tc -Pertechnetat erhalten werden kann.

Das Pertechnetat- 99m unterscheidet sich von dem früher verwendeten radioaktiven Fluor oder Strontium darin, dass es im Körper nicht spezifisch im Skelett oder in kalkhaltigen Tumoren gebunden wird. Zu seiner Anwendung muss es daher zu einer niedrigen Oxidationsstufe reduziert werden und dann

mit einem geeigneten Komplexbildner in dieser Oxidationsstufe stabilisiert werden. Der Komplexbildner muss weiterhin eine hohe Selektivität zur bevorzugten Absorption am Skelett bzw. an kalkhaltigen Tumoren aufweisen.

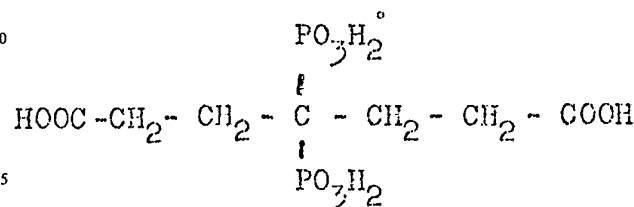
Es hat sich herausgestellt, dass sich für diese Zwecke die oben beschriebenen komplexierenden Diphosphonsäuren bzw. deren pharmazeutisch unbedenklichen wasserlöslichen Salze besonders gut eignen. Dabei werden die Phosphonsäuren zusammen mit einem pharmazeutisch brauchbaren Zinn(II)-, Chrom(II)- oder Eisen(II)-Salz angewandt, wobei die reduzierenden Salze in stöchiometrischen untergeordneten Mengen, bezogen auf die Phosphonsäure oder deren wasserlösliche Salze, vorhanden sind. Dadurch wird die einfache Herstellung eines hochstabilen Produktes ermöglicht, welches zum Verkauf in fester Form als Tablette oder in Form einer Lösung, enthalten in einer Ampulle, geeignet ist.

Die Tablette oder der Inhalt einer Ampulle bilden nach Zugabe zu einer Pertechnetat-Lösung ein sehr wirksames Mittel zur Diagnostik von Knochentumoren, lokalen Störungen des Knochenstoffwechsels sowie kalkeinlagernden Gewebetumoren.

Beispiel 1

57,6 (0,2 Mol) Methylendiphosphonsäuretetraäthylester und 34,4 g (0,4 Mol) Acrylsäuremethylester wurden gemischt und unter Rühren 12–14 ml frisch bereitete gesättigte $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$ -Lösung zugetropft. Die Reaktionstemperatur erreichte hierbei 90°C . Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 2 Std. bei $90\text{--}100^\circ\text{C}$ nachgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde dann im Vakuum fraktioniert. Die Hauptfraktion des anfallenden Esters hatte einen Siedepunkt von $210\text{--}216^\circ\text{C}/0,09$ Torr. Die Dichte betrug $n_D^{20} = 1,4613$. Die Ausbeute betrug 88%.

Anschließend wurde der angefallene Ester durch längeres Kochen mit konzentrierter Salzsäure am Rückfluss verseift und die freie Säure abgetrennt. Die Ausbeute bei der Verseifung betrug etwa 86%. Das Molgewicht der anfallenden Diphosphonoalkancarbonsäure der Formel



betrug gemäss potentiometrischer Titration 330 (berechnet 320).

Analysenwerte:

Ber.:	C 26,25	H 4,36	P 19,38
Gef.:	C 26,31	H 4,72	P 18,67

Beispiel 2

57,6 g (0,2 Mol) Methylendiphosphonsäuretetraäthylester und 17,2 g (0,2 Mol) Acrylsäuremethylester wurden zusammengegeben und unter Rühren 10 ml gesättigte Natriumäthylat-Lösung zugetropft. Dabei stieg die Reaktionstemperatur auf 60°C . Durch $2\frac{1}{2}$ stündiges Nacherhitzen auf $80\text{--}90^\circ\text{C}$ wurde die Additionsreaktion vervollständigt.

Das Reaktionsprodukt wurde im Vakuum fraktioniert. Die Hauptfraktion des anfallenden Esters hatte einen Siedepunkt von $180\text{--}188^\circ\text{C}/0,4$ Torr und eine Dichte von $n_D^{20} = 1,4510$. Die Ausbeute betrug 33%.

Anschließend wurde der angefallene Ester durch längeres Kochen am Rückfluss mit konzentrierter Salzsäure verseift und die freie Säure abgetrennt. Die Ausbeute bei der Verseifung betrug etwa 87%. Das Molgewicht der als Dihydrat anfallen-

den 1,1-Diphosphonopropan-3-carbonsäure betrug gemäss potentiometrischer Titration 280,3 (berechnet 284).

Analysenwerte:

Ber.: C 16,90 H 4,93 P 21,83
Gef.: C 17,16 H 4,90 P 21,06

Beispiel 3

Die Bestimmung des Komplexbindevermögens mit dem modifizierten Hampshire-Test, das ist die Auflösung von frisch gefälltem CaCO_3 , zeigt besonders deutlich die Wirksamkeit der neuen Komplexbildner (III und IV).

Die Verbindungen I-IV bedeuten:

I 2-Phosphono-butan-1,2,4-tricarbonensäure
II 3-Phosphono-pentan-1,3,5-tricarbonensäure
III 3,3-Diphosphono-pentan-1,5-dicarbonensäure
IV 1,1-Diphosphono-propan-3-carbonsäure

Komplexbildner	MHT-Werte bei pH 11 in g-Ionen Ca/Mol Säure
I	1,60
II	1,26
III	2,91
IV	2,20

4

Beispiel 4

Die härtestabilisierende Wirkung in unterstöchiometrischen Mengen wurde bei 60 °C und 95 °C in einer Soda-Silicat-Gerüststoffformulierung bestimmt.

5

150 mg/l, 60° C			
	% CaO gelöst	% CaO ausgefällt	% CaO Inkrustation
10 I	98,8	1,0	0,2
II	27,4	54,7	17,9
III	100	0	0
IV	100	0	0
150 mg/l, 95° C			
	% CaO gelöst	% CaO ausgefällt	% CaO Inkrustation
I	98,9	0,9	0,2
II	6,1	4,4	89,5
20 III	100	0	0
IV	98,0	2,0	0

Die Verbindungen I-IV sind die gleichen wie in Beispiel 3. Verbindungen III-IV gemäss Erfindung.