

Röntgenkontrastmittel. X

Jodmethylphosphonsäure

Von D. PITRÈ und E. B. GRABITZ

Mit 1 Abbildung

Inhaltsübersicht

Es wird die Herstellung der Jodmethylphosphonsäure aus Hydroxymethylphosphonsäure und HJ beschrieben. Isolierung und Reinigung erfolgt über ein Doppelsalz der Zusammensetzung $\text{ICH}_2\text{PO}_3\text{H}_2 \cdot \text{ICH}_2\text{PO}_3\text{HNa}$.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Röntgenkontrastmittel haben wir die Jodmethylphosphonsäure hergestellt, um ihre Toxizität und Organgängigkeit zu studieren. Die Jodmethylphosphonsäure wird durch Hydrolyse von Jodmethylphosphonsäurediäthylester¹⁾, der aus Methylenjodid und Triäthylphosphit zugänglich ist, erhalten. Es erschien uns vorteilhaft die Reaktion der leicht zugänglichen Hydroxymethylphosphonsäure mit HJ zu untersuchen, um so auf einfachem Wege zur Jodmethylphosphonsäure zu gelangen. Schwierigkeiten ergaben sich jedoch beim Versuch die reine Verbindung aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren. Zu diesem Zweck sind die Blei- und Silbersalze nicht besonders geeignet, da die vorliegenden Nebenprodukte entsprechende Salze mit nahezu gleichen Löslichkeitseigenschaften bilden.

In einem Vorversuch, der durch 3tägiges Kochen unter Rückfluß von Hydroxymethylphosphonsäure mit 57proz. HJ in Gegenwart von rotem Phosphor durchgeführt wurde, konnte nach Abdampfen und Versetzen mit einer Mischung gleicher Volumina Aceton und Äther ein kristalliner Körper vom Smp. 223—6° isoliert werden. Diese Verbindung, die durch Ausfällen aus wäßriger Lösung mit Äthanol weiter gereinigt wurde, wobei der Smp. auf 227—9° anstieg, enthielt Natrium, das nur aus dem als Stabilisator des HJ zugesetzten Natriumhypophosphit stammen konnte. Die Mikroanalyse und die Titrationskurve (vgl. Abb. 1) deuten auf das Vorliegen eines Doppelsal-

¹⁾ P. C. CROFTS u. G. M. KOSOLAPOFF, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5738 (1953).

zes aus einer Molekel Jodmethylphosphonsäure und einer Molekel des Mononatriumsalzes der Jodmethylphosphonsäure hin. Die Titrationskurve weist zwei Wendepunkte auf entsprechend einem Äquivalentgewicht von 468,1

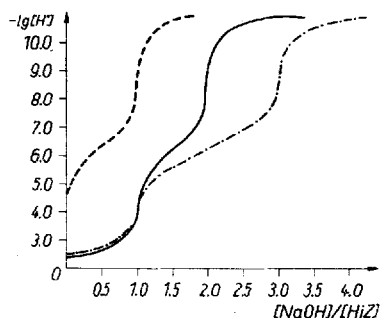


Abb. 1. Titrationskurve der Jodmethylphosphonsäure (—), ihres Mononatriumsalzes (---) und ihres Doppelsalzes mit dem Mononatriumsalz (-·-·-). Gesamtkonzentration $[z]_t = 2 \text{ bis } 5 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$

bzw. 156,2, d. h. zunächst wird ein Säureäquivalent abgesättigt und anschließend zwei. Im Vergleich hierzu sind die Titrationskurven der Jodmethylphosphonsäure und ihres Mononatriumsalzes aufgezeichnet, die den üblichen Verlauf einer zweibasischen Säure zeigen. Dieses Doppelsalz kann in guter Ausbeute und Reinheit aus der auf pH 2,1 eingestellten Reaktionsmischung isoliert werden, da bei diesem pH-Wert die Ausgangs- und Nebenprodukte in Lösung bleiben. Die Überführung in das Mononatriumsalz der Jodmethylphosphonsäure gelingt ohne weiteres durch Hinzufügen einer äquivalenten Menge NaOH, wobei der pH-Wert der wäßrigen Lösung auf 4,3 ansteigt. Die reine Jod-

methylphosphonsäure wird aus dem Mononatriumsalz, sowie aus dem Doppelsalz durch Ionenaustausch mittels Amberlit IR-120 erhalten.

Die pharmakologische Untersuchung ergab, daß das Mononatriumsalz der Jodmethylphosphonsäure deutliche urographische Eigenschaften besitzt. Die Verbindung ist jedoch verhältnismäßig toxisch (1,05 g/kg bei Mäusen) und wird per os nur gering absorbiert.

Experimenteller Teil

Doppelsalz aus Jodmethylphosphonsäure und dem Mononatriumsalz der Jodmethylphosphonsäure: 45,0 g (0,4 Mol) Hydroxymethylphosphonsäure, 450 ml 57proz. HJ und 10 g roter Phosphor werden unter Durchleiten von N_2 drei Tage im Ölbad (165°) unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des roten Phosphors und Abdampfen des Filtrates im Vakuum wird der Rückstand in 200 ml Wasser gelöst, mit 20proz. NaOH auf pH 2,1 eingestellt und mit Aktivkohle entfärbt. Es wird im Vakuum auf etwa 60 ml eingengt, das abgeschiedene Doppelsalz abgenutscht und mit 80 ml Äthanol gewaschen. Ausbeute: 48,5 g vom Smp. 223–226°. Durch Konzentrieren der Mutterlauge auf 30 ml und Hinzufügen von Äthanol werden weitere 19,1 g vom Smp. 193–197° erhalten, die nach zweimaligem Umfällen 9,7 g vom Smp. 223–225° ergaben. Die Gesamtausbeute an Verbindung vom Smp. 223–226° beträgt 59,2 g. 50 g hiervon werden in 200 ml Wasser gelöst, der pH-Wert der Lösung auf 2,1 korrigiert und im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt: 45,1 g vom Smp. 227–229°. Äq.-Gew. 468,1.



ber.: J 54,49; Na 4,94; P 13,30;
gef.: J 54,48; Na 4,95; P 13,34.

Mononatriumsalz der Jodmethylphosphonsäure: 21 g Doppelsalz werden in 10 ml heißem Wasser gelöst und die Lösung mit 40proz. NaOH auf einen pH-Wert von 4,5 eingestellt. Durch Hinzufügen von 250 ml absolutem Äthanol werden 18,1 g, Äq.-Gew. 245,5, erhalten. Die Verbindung zeigt bis 350° keinen Schmelzpunkt. Die Reinigung einer Probe zur Analyse erfolgte durch zweimaliges Lösen in H₂O und Ausfällen mit absolutem Äthanol.

CH₃JNaO₃P (243,89) ber.: J 52,04; Na 9,43; P 12,7;
gef.: J 51,97; Na 9,50; P 12,8.

Jodmethylphosphonsäure: 12,2 g (0,05 Mol) Mononatriumsalz der Jodmethylphosphonsäure werden in 50 ml Wasser gelöst und über eine mit 70 g Amberlit IR-120 gefüllte Säule filtriert. Es wird mit etwa 70 ml Wasser nachgewaschen. Das Auswaschen wird beendet, sobald der pH-Wert des Eluates von 1 auf 1,5 bis 2 steigt. Das Filtrat wird im Vakuum abgedampft, der Rückstand nach Trocknen im Vakuum über P₂O₅ in 60 ml wasserfreiem Äther gelöst und durch Filtrieren von geringen Verunreinigungen befreit. Nach Abdestillieren des Äthers und Trocknen im Vakuum werden 9,7 g (87%) vom Smp. 79–81° erhalten. 7,2 g werden aus 165 ml Dichloräthan umkristallisiert: 5,0 g, Smp. 89–91°, lange stark hygroskopische Nadeln.

CH₄JO₃P (221,91) ber.: P 13,93; J 57,19;
gef.: P 14,08; J 57,12.

Mailand, Forschungsabteilung der Bracco Industria Chimica.

Bei der Redaktion eingegangen am 29. Juni 1965.