

Case 63945

322266



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

322266

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO MONO-
FLUORFOSFORICO Y SUS MONOESTERES", a favor de la firma
alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, residente en
DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Hasta ahora, la obtención del ácido monofluorofosfórico únicamente era posible por un método difícil y complicado. Por ello, se intentó preparar el éster del ácido monofluorofosfórico por disociación de los ésteres del ácido polifosfórico mediante el ácido fluorhídrico. La reacción debe efectuarse a -40°C , y, después de una destilación molecular del producto obtenido, el rendimiento que resulta es muy bajo. Según otro procedimiento conocido, se podía preparar monoéster del ácido monofluorofosfórico partiendo de la mezcla de cloruros de fosforilo fluorados.
- 5.
10. El procedimiento, sin embargo, tiene el inconveniente

322266



esencial de que, tanto la preparación del halogenuro de fósforo como la separación del éster del ácido fluor-halógenofosfórico ofrece considerables dificultades.

5. Un nuevo procedimiento que se refiere a la reacción del ácido fosfórico y su monoéster con 2,4-dinitrofluorbenzoceno, en presencia de bases terciarias, produce buenos rendimientos pero requiere una purificación más dificultosa de los productos de la reacción y un transportador de fluor relativamente caro.

10. Se encontró entonces, que es posible una fluoruración rápida y directa del ácido fosfórico, del monoéster del mismo o de sus sales, por medio del ácido fluorhídrico sometiendo a mútua reacción los componentes citados en presencia de tricloroacetoniitrilo y/o dicitclohexilcarbodiimida y un agente fijador de ácido. La reacción transcurre de modo normal y es prácticamente
15. cuantitativa. Si es necesario, los productos obtenidos se someten acto seguido, a una hidrólisis. La separación de los compuestos de la mezcla reaccionante, se lleva a cabo del modo usual.

20. Es sorprendente que el ácido fluorhídrico, bajo la influencia del tricloroacetoniitrilo o de la dicitclohexilcarbodiimida sea capaz de añadir un átomo de fluor al átomo de fósforo del ácido fosfórico o de su éster. La marcha de una reacción así, no era previsible. Con ella se ha descubierto un procedimiento muy económico para la obtención del ácido monofluorfosfórico y
25. de sus derivados con primeras materias facilmente asequibles.



322266

Para el procedimiento según la invención, las temperaturas varían entre -10° y $+150^{\circ}\text{C}$., se trabaja ventajosamente a unos $35-80^{\circ}\text{C}$. Con temperaturas inferiores, la marcha de la reacción es, en proporción, más lenta. En general, la mezcla reaccionante se mantiene algunas horas a temperaturas algo elevadas, entre 35 y 80°C . A veces se deja enseguida en reposo o agitando durante algún tiempo a temperatura ambiente.

En general no es necesaria la adición de otro disolvente. Sin embargo, es factible la adición de un disolvente inerte, como acetónitrilo, piridina o dimetil-formamida.

Como agentes fijadores de ácido se consideran, ante todo, aminas terciarias como piridina, colidina, lutidina o trimetilamina trietilamina o también, tributilamina. Se comprende que también pueden emplearse mezclas de estas aminas.

Tanto el tricloroacetónitrilo y la dicitclohexilcarbodiimida como el agente fijador de ácido, son adicionados, generalmente, en exceso (referidos al ácido fosfórico o, respectivamente, a su monoéster). No obstante, es también posible realizar la reacción con cantidades equimoleculares.

Ha sorprendido el hecho de que no es necesario el empleo de ácido fluorhídrico anhidro. La reacción puede verificarse también con una solución acuosa, por ejemplo, al 50% de ácido fluorhídrico. Desde luego, con concentraciones muy bajas en ácido fluorhídrico, la reacción transcurre con suma lentitud, por lo que en general, no se recomienda utilizar concentraciones de ácido fluorhídrico inferiores a 5 - 10%.



322266²⁶

- El tratamiento de la mezcla reaccionante se lleva a cabo del modo acostumbrado. Como que los ácidos libres son relativamente inestables, es conveniente proceder a su separación de la mezcla obtenida, en forma de sus sales alcalinas, amónicas o de ciclohexilamonio. El agente fijador de ácido se elimina por lavado o por extracción mediante un disolvente orgánico. Con frecuencia se intercala una purificación sobre un intercambiador de iones, con preferencia sobre un intercambiador ácido fuerte. Las sustancias contenidas en los eluatos se transforman en sales alcalinas, con preferencia en sales sódicas y separándolas del modo usual.
- 5.
- 10.

- Según el procedimiento de la invención cualquier monoéster del ácido fosfórico es transformable en los correspondientes monofluorderivados o, respectivamente en sus sales. Los grupos éster, que no intervienen directamente en la propia reacción, pueden ser, a voluntad, grupos alquílicos, arílicos o alquilarílicos, que eventualmente, pueden ser variados por los más diversos sustituyentes. En general, estos grupos de éster no poseen más de 25 átomos de carbono.
- 15.

- Como monoéster del ácido fosfórico, también se pueden introducir en la reacción nucleótidos. Sin embargo, al reaccionar ribo-nucleótidos con ácido fluorhídrico y tricloroacetoneitrilo, además de la formación del correspondiente monofluorfosfato, tiene lugar una reacción secundaria. El tricloroacetoneitrilo, bajo las condiciones dadas, reacciona con los grupos hidroxilo
- 20.
- 25.

322266



- libres de la ribosa para formar el correspondiente 2',3'-O-(1-tricloro-2-amino)-etilidennucleótido. En estos compuestos etilidénicos, que en medio neutro producen sustancias estables, en presencia de un ácido diluido el radical etilidénico se disocia con facilidad, ya a temperatura ambiente, con lo cual se forma, con rendimiento cuantitativo, el correspondiente nucleósido-5'-monofluorofosfato. La hidrólisis puede realizarse con ácidos minerales diluidos como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o también, con ayuda de un intercambiador de iones ácido.
- 5.
10. En la zona alcalina la disociación se verifica con más lentitud. Así, por ejemplo, con amoniaco 7n a la temperatura del baño maria, se realiza una disociación correcta a nucleósido-5'-monofluorofosfato en unas 3 a 5 horas, sin productos secundarios. Por la acción de bases fuertes, por tiempo prolongado, se forman otros productos de hidrólisis, como nucleósidos y nucleobases, de modo que también se destruye, además, el enlace fluorofósforo. No es necesario aislar los compuestos etilidénicos antes de la hidrólisis.

20. Con el empleo de la dicitclohexilcarbodiimida no se produce esta reacción secundaria.

25. La reacción del ácido ortofosfórico libre con ácido fluorhídrico en presencia de tricloroacetonitrilo y/o dicitclohexilcarbodiimida no queda limitada a la formación del ácido monofluorofosfórico, sino que, según el exceso de ácido fluorhídrico y de agente de condensación, produce cantidades variables de



322266

- ácidos fosfóricos polifluorados, principalmente del poco estable ácido difluorfosfórico. Todos estos ácidos fluorfosfóricos pueden transformarse en sus respectivas sales, manteniéndolas con preferencia, en un medio débilmente alcalino, con un valor de pH igual a 8 - 9. La hidrólisis se verifica, con preferencia, calentando a baño maria. Los álcalis apropiados son, por ejemplo, soluciones de hidratos de sodio, potasio o amonio. Los fluoruros alcalinos así formados pueden eliminarse, por ejemplo, por extracción con alcohol metílico, en el cual el monofluor-
5. fosfato alcalino es difícilmente soluble.
- 10.

El ácido monofluorfosfórico y sus monoésteres se usan en terapéutica dental^o como productos intermedios para medicamentos o agentes protectores para las plantas.

E J E M P L O 1

15. Se mezclan 0,2 moles de éster metílico del ácido fosfórico, 0,4 moles de trietilamina, 0,4 moles de ácido fluorhídrico al 50% y 0,6 moles de piridina. A esta mezcla, calentada a unos 60°C. se le añade lentamente, agitando de 0,6 a 0,8 moles de tricloroacetoneitrilo. La mezcla se mantiene en reacción durante 4 a 6 horas a 60°C, y se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente. La piridina se destila a presión reducida y el residuo se disuelve en 0,2 moles de solución acuosa de NaOH, agitando después, con éter. La fase etérea se lava luego
- 20.



322266

- con agua. Las fases acuosas se reúnen y se adicionan a un intercambiador de iones de ácido fuerte. El eluato se neutraliza con hidróxido sódico y después se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en metanol, filtrando luego lo insoluble. El filtrado obtenido se trata éter, con lo que precipita la sal sódica del éster metílico del ácido monofluorfosfórico. Punto de fusión: 88° (se descompone a unos 130°). Rendimiento 88%.
- 5.

E J E M P L O 2

- 8,7 g (50 milimoles) de ácido monofenilfosfórico y 4 g
10. g (100 milimoles) de ácido fluorhídrico al 50%, se disuelven en 40 cc de piridina. A 60° y agitando bien, se añaden lentamente, a gotas, 28,6 g (200 milimoles) de tricloroacetónitrilo. Al cabo de 15 horas se concentra a presión reducida y después de añadir 50 cc de NaOH 1n, se agota varias veces con éter. La fase acuosa se neutraliza con un intercambiador de iones ácido,
15. do, se filtra y se evapora hasta sequedad, a presión reducida. El residuo se fija con metanol, se filtra y precipita fraccionadamente con acetona/éter. Se separa una reducida precipitación previa de difenilpirofosfato simétrico. El filtrado precipita a continuación con éter y se seca. Punto de fusión 195-203° C.
20. Rendimiento 9,2 g = 93% del valor teórico de la sal sódica del éster fenílico del ácido monofluorfosfórico. Punto de fusión de la sal potásica correspondiente (neutralización con CO_3K_2)

322266



214-216°C. Punto de fusión de la correspondiente sal de ciclohexilamonica (neutralización con ciclohexilamina) 148-149°C.

E J E M P L O 3

5. 8,7 g (50 milimoles) de ácido monofenilfosfórico, 4 g (100 milimoles) de ácido fluorhídrico al 50% y 10,1 g (100 milimoles) de trietilamina, se disuelven en 10 cc de piridina. A esta solución a 60-70°C., se añade lentamente, a gotas, una solución de 20,6 g (100 milimoles) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 10 cc de piridina. La mezcla reaccional es agitada durante 6 horas a 60°C. y a continuación durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de añadir 20 cc de agua se agita durante 1 hora más. La urea precipitada se filtra por succión y se lava con agua. El filtrado se concentra bajo presión reducida, hasta sequedad. El residuo se fija con 30 cc de agua y se lava varias veces con éter de petróleo de bajo punto de ebullición (40-60°C). La solución acuosa se lleva a un intercambiador de iones ácidos y el eluato se neutraliza con NaOH. Después de concentrar y fijar la residuo con metanol, se precipita mediante acetona/éter. Se obtiene la sal sódica del éster fenílico del ácido monofluorfosfórico. Rendimiento 9,5 g = 94% del valor teórico.
- 10.
- 15.
- 20.



322266

E J E M P L O 4

- 3,64 g (10 milimoles) de monohidrato del ácido adenosín-5'-monofosfórico, 1,2 g (130 milimoles) de ácido fluorhídrico al 50% y 3 g (30 milimoles) de trimetilamina, se disuelven en 3 cc de piridina. A 60° y bajo constante agitación se añade lentamente, gota a gota, una solución de 6 g (30 milimoles) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 3 cc de piridina. Se agita durante 15 horas a 60° C y luego se elimina el disolvente a presión reducida.
- 5.
10. El residuo se fija con 30 cc de agua y la urea precipitada se succiona. El filtrado se trata con 25 cc de NaOH ln, se lava varias veces con éter y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en metanol y precipita de nuevo con acetona. El precipitado centrifugado da,
15. junto con el material obtenido del filtrado de la acetona, un rendimiento de 3 g = 81% del valor teórico, de sal sódica del éster 5'-adenosílico del ácido monofluorfosfórico. En lugar de hidroxido sódico, también se puede neutralizar mediante tratamiento con el intercambiador de iones ácido. Luego se obtiene la sal amónica correspondiente. Punto de fusión 168 -
20. 170°C. Neutralizando con ciclohexilamina se obtiene la sal ciclohexilamónica de punto de fusión 140° C.



322266

E J E M P L O 5

- 1 g (10 milimoles) de ácido ortofosfórico cristalizado y 1,6 g de (40 milimoles) de ácido fluorhídrico al 50% se disuelven en 20 cc de piridina y a unos 60° se trata en forma de gotas con 14,4 g (100 milimoles) de tricloroacetnitrilo. Después de agitar 12 horas a 60°C, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se fija con agua, y se separan por filtración 4,5 g de tricloroacetamida. El filtrado se lleva con LiOH a un pH 8-9 y se agota con éter. La fase acuosa se calienta a baño maría durante 5 o 6 horas, manteniéndola a un pH 8, se separa por filtración un poco de fosfato de litio y se evapora a presión reducida hasta sequedad. El residuo se extrae con metanol y se deseca, Rendimiento 1,1 g = 95% del valor teórico, de la sal de litio del ácido monofluor-fosfórico.
- 5.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 6

- a) 18,5 g (50 milimoles) de monohidrato del ácido adenosin-5-monofosfórico, 74 g (400 milimoles) de tri-n-butilamina y 15 g (370 milimoles) de ácido fluorhídrico al 50%, se disuelven en 25 cc de piridina. A esta solución, mantenida a 60°C, se añaden a gotas, bajo buena agitación 50 cc (500 milimoles) de tricloroacetnitrilo. La mezcla reaccional se man-
- 20.



322266

- tiene durante 16 horas a 60°C, Después se evapora la piridina a presión reducida, se fija el residuo con 400 cc de NaOH 1n y 200 cc de agua y se lava varias veces con éter. La solución se lleva a un pH de 7 mediante adición de NaOH 1n y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se fija con 100 cc de agua, se filtra y se extrae con unos 500 cc de isobutanol (hidrosaturado). Una vez evaporada la solución, el residuo se disuelve en metanol, la solución se filtra y precipita con éter. Rendimiento 25 g = 86% del valor teórico del monohidrato de la sal sódica del éster 5'-[2',3'-O-(1-tricloro-2-amino)etilen]-adenosilico del ácido monofluor fosfórico, λ_{max} 258 milimicras (pH7).
5. b) 5,3 g (10 milimoles) del monohidrato de la sal sódica del éster 5'-[2',3'-O-(1-tricloro-2-amino)-etilen]-adenosílico de ácido monofluorfosfórico, se disuelven en 150 cc de agua y se tratan con 20 g de un intercambiador ácido de cationes. Después de tres horas de agitación a temperatura ambiente se filtra el intercambiador, se lava luego con agua y el filtrado se neutraliza con hidróxido sódico. Después de concentrar bajo presión reducida, se fija con metanol, se filtra y precipita con éter. Tras el secado se obtienen 3,4 g = 92% del valor teórico de la sal sódica del éster 5-adenosílico del ácido monofluorfosfórico.
- 10.
- 15.
- 20.



322266

EJEMPLO 7

5. a) 0,37 g (milimoles) de la sal disódica del ácido uridin-5'-monofosfórico, 1,48 g (8 milimoles) de tri-n-butilamida y 0,3 g (7,5 milimoles) de ácido fluorhídrico al 50%, se disuelven en 1 cc de piridina. A 60°C, y agitando se añade a gotas, en el espacio de 1 hora, 1 cc (10 milimoles) de tricloroacetónitrilo. La mezcla reaccional se agita durante 14 horas a 60° C, luego se evapora la piridina a presión reducida, se fija el residuo con 20 cc de agua y la solución se agota con éter. Mediante adición de 10 cc de NaOH 1n y agotado con éter, se elimina la tri-n-butilamina. La solución acuosa se concentra hasta unos 5 cc y se agita con isobutanol hidrosaturado. Después de eliminar el isobutanol bajo presión reducida, se fija el residuo con metanol, se filtra la solución y precipita con éter. Se obtienen 0,445 g = 97% del valor teórico de la sal sódica del éster 5'-[2',3'-O-(1-tricloro-2-amino)-etiliden]-uridílico del ácido mono-fluor-fosfórico, como monohidrato, λ_{\max} 260,5 milimicras (pH 7).
- 10.
- 15.

20. b) 0,255 g (0,5 milimoles) del monohidrato de la sal sódica del éster 5'-[2',3'-O-(1-tricloro-2-amino)-etiliden]uridílico del ácido monofluorfosfórico, se calientan con 10 cc de amoníaco 7n durante unas 4 horas a 50-60°C. La mezcla reaccional se evapora a presión reducida hasta sequedad. El residuo se fija con 10 cc de agua y se pasa a un intercambiador de iones

322266



ácido. El eluato fue neutralizado con lejía de sosa, evaporado a sequedad y el residuo fijado con metanol. Con éter se precipitan 0,358 g = 98% del valor teórico del monohidrato de sal sódica del éster 5'-urídilico, del ácido monofluorfosfórico.

5. E J E M P L O 8

a) 1 g (2,2 milimoles) del trihidrato de la sal sódica del ácido guanosin-5'-monofosfórico, 3,94 g (21,3 milimoles) de tri-n-butilamina y 0,796 g (20 milimoles) de ácido fluorhídrico al 50%, se disuelven en 3 cc de piridina y en la solución se introducen a gotas, a 60° C y bajo agitación, 2,6 cc (26 milimoles) de tricloroacetnitrilo. Se opera como en el ejemplo 7. Rendimiento 0,89 g = 84,5 % del valor teórico de sal amónica del éster 5'-[2',3'-O-(1-tricloro-2-amino)-etiliden]-guanosílico del ácido monofluorfosfórico. λ_{\max} 254 milimicras (pH 7).

b) 0,526 g (1 milimol) de la sal amónica del éster 5'-[2',3'-O-(1-tricloro-2-amino)-etiliden]-guanosílico del ácido monofluorfosfórico se calientan con 10 cc de amoníaco 7n durante unas 4 horas, a 50-60°C. Después de evaporar a presión reducida se fija el residuo con metanol. De la solución filtrada precipitar con éter, 0,37 g = 97% del valor teórico de la sal amónica del éster 5'-guanosílico del ácido monofluorfosfórico.

- -



322266

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente alemana 63 945 IVa/12i del 27 de Enero de 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación del ácido monofluorfosfórico y sus monoésteres o bien las sales de estos compuestos, caracterizado porque el ácido fosfórico o sus monoésteres o bien las sales de estos compuestos, se hacen reaccionar con ácido fluorhídrico, en presencia de tricloroacetoniitrilo y/o diclorohexilcarbodiimida y un agente fijador de ácido, eventualmente se somete el producto obtenido a una hidrólisis y el compuesto formado se aísla, eventualmente, en forma de por si usual, de la mezcla reaccionante.
- 10.
15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido monofluorfosfórico o sus monoésteres se aíslan de la mezcla reaccional como sales alcalinas, amónicas o ciclohexilamónicas.
3. Procedimiento para la preparación del ácido monofluorfosfórico y sus monoésteres



322266

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de quince hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 ENE 1966

p.a.

JAIME ISERN
P. D.
Jose Rodriguez

Firmado: JOSE RODRIGUEZ