

Nº 359.535



13

359.535

M E M O R I A   D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, USA.

Enunciado: <sup>X</sup> "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO FOSFONICO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense nº 729.429 del 15 mayo 1.968.

MGS. -

BAD ORIGINAL





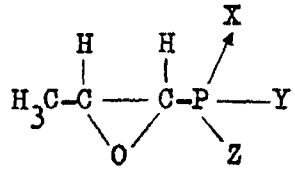
1 más específicamente a derivados de ácido (+) (cis-1,2-epoxi-  
propil)fosfónico y a derivados de mezclas de sus enantióme-  
ros (+) y (-). Se refiere además a la preparación de estas  
sustancias por epoxidación de los correspondientes compues-  
5 tos de ácido cis-propenilfosfónico.

Un objeto del presente invento es proporcionar mez-  
clas de enantiómeros de nuevos derivados de ácido (cis-1,2-  
epoxipropil)fosfónico. Otro objeto es proporcionar el racem-  
ato (+) de dichos compuestos. Otro objeto es proporcionar  
10 procedimientos para la preparación de tales sustancias por  
epoxidación química de los derivados de ácido cis-propenil-  
fosfónico. Otros objetos se pondrán en evidencia en la si-  
guiente descripción detallada del invento. Al describir es-  
te invento se hará referencia a los compuestos (+), es do-  
15 cir al racemato, puesto que normalmente se produce éste en  
los procesos de epoxidación química. Debe entenderse que  
en algunos casos pueden obtenerse mezclas que contienen can-  
tidades variables de los enantiómeros (+) y (-) según el  
material de partida y/o el agente epoxidante.

20 Los nuevos derivados de ácido (+) (cis-1,2-epoxipro-  
pil)fosfónico de este invento son ácidos fosfonotípicos,  
fosfonamidas y fosfonohaluros y pueden ser representados  
estructuralmente por la siguiente fórmula:

25

25 OCT 1959



I

5 donde

X representa oxígeno o azufre;

Y representa -OR, -SR, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o halógeno;

Z representa -OR, -SR, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o halógeno;

R representa hidrógeno o un radical hidrocarbilo;

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, un radical hidrocarbilo o un radical acilo. Por lo menos uno de los radica-

les Y y Z debe ser distinto de -OR cuando X es oxígeno. También están incluidos dentro de la fórmula I:

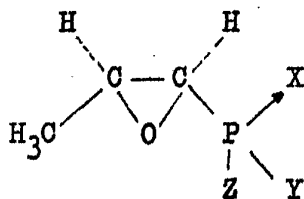
15 i) las sales orgánicas e inorgánicas de aquellos compuestos en los que por lo menos uno de los radicales Y o Z es -OH o -SH y ii) los derivados cíclicos en los que Y y Z están unidos entre sí a través, por ejemplo, de una porción de polimetileno.

20 Las fórmulas estructurales de los nuevos compuestos de este invento se muestran por conveniencia en forma plana debido a que la configuración queda adecuadamente definida por el nombre de derivados de ácido (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. Sin embargo, para dar una descripción más completa, la configuración espacial puede ser representada estructuralmente por:

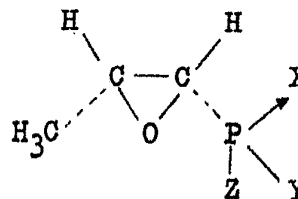
25

25 OCT 1968

1



y



5

El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico citado aquí hace girar a la luz polarizada en un plano en dirección contraria a las agujas de un reloj (hacia la izquierda del observador) cuando la rotación de su sal disódica se mide en agua (concentración, 5 %) a 405 m $\mu$ . La designación cis utilizada en la descripción de los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico significa que cada uno de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se encuentra en el mismo lado del anillo de óxido.

10

15

Cuando R en la Fórmula I representa un radical hidrocarbilo, este puede ser un radical alifático, cicloalifático, arilalifático, aromático o heterocíclico que, si se desea, puede llevar más sustituyentes. Así, por ejemplo, puede ser alifático como alquilo, alquenilo o alquinilo con o sin sustituyentes, de los que son ejemplos representativos un radical alquilo como metilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo, dodecilo; haloalquilo como cloroetilo, fluorpropilo, bromoetilo y dicloroetilo; acilaminoalquilo como acetilaminometilo y benzoilaminoetilo; aciloxialquilo como acetoximetilo, propionoxi-

20

25

25



1 etilo y benzoiloxietilo; hidroxipropilo; piperidinometilo;  
aminometilo; aminoetilo; alquilaminoalquilo como dimetil-  
aminometilo, dietilaminopropilo; carboalcoximetilo; ciano-  
2 etilo; sulfonamidoetilo; ftalimidometilo y metoximetilo; al-  
5 quenilo como alilo, metililo, vinilpropenilo, hexenilo u  
octadienilo; alquinilo como propargilo, etinilo o cloroeti-  
nilo; cicloalquilo como ciclohexilo, ciclohexenilo o ciclo-  
propilo. Cuando R es alifático, preferiblemente contiene de  
1 a 6 átomos de carbono, es decir es alquilo o alquenilo in-  
10 ferior sustituido o sin sustituir.

Son ejemplos de R representando un radical arilalifá-  
tico aquellos casos en los que es aralquilo como bencilo,  
fenetilo, fenilpropilo, p-halobencilo y o-, m- o p-alcoxi-  
bencilo, nitrobencilo, aminofenetilo, piridiletilo, furil-  
15 metilo, tienilpropilo y similares.

R también puede representar un radical alquilo tal  
como fenilo, naftilo o fenilo sustituido, por ejemplo p-clo-  
rofenilo, o-nitrofenilo, o,p-dihalofenilo, cianofenilo, me-  
toxifenilo, aminofenilo y tolilo y preferiblemente un resto  
aromático de un solo núcleo. Cuando R es heterocíclico, pue-  
20 de ser heteroaromático como piridilo, furilo, tienilo, tia-  
zolilo o pirazinilo o alternativamente puede representar un  
heteroanillo hidrogenado del que son ejemplos el tetrahidro-  
furilo y el piperazinilo.

25 Cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  representan un radical hidrocarbi-



1 lo son los mismos descritos en el caso del sustituyente R.  
Cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  son acilo, preferiblemente se trata de al-  
canoilo inferior o aroilo como acetilo, propionilo, butiri-  
lo, hexanoilo, benzoilo, halobenzoilo, nitrobenzoilo y simi-  
5 lares.

En cualquier compuesto específico, el significado de Y y Z puede ser el mismo o diferente, aunque como se ha indicado previamente por lo menos uno de los radicales Y o Z es distinto de -OR.

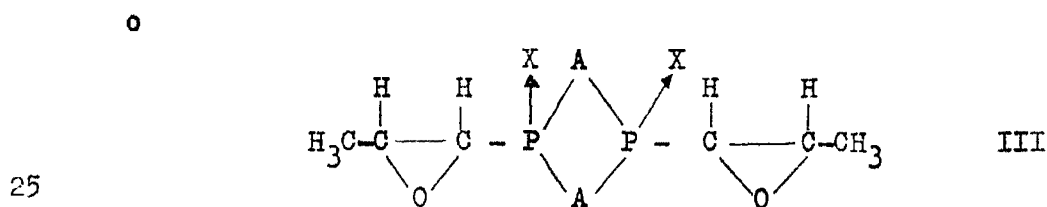
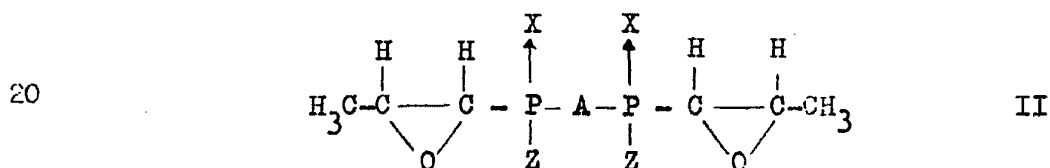
10 Cuando Y y/o Z en la fórmula I representan halógeno, es preferible que el halógeno sea cloro, bromo o flúor.

Los compuestos de fórmula I que son ácidos, es decir los ácidos libres y los monoésteres, pueden formar sales y estas sales constituyen un aspecto especialmente preferido del invento porque son más estables que el ácido libre. Como observarán los expertos en la técnica, los compuestos de fórmula I en los que por lo menos uno de los radicales Y o Z es -OH o -SH formarán sales orgánicas e inorgánicas y ambas están consideradas en este invento. Son ejemplos de ta-  
15 les sales las sales metálicas inorgánicas como las de sodio, aluminio, potasio, amonio, calcio, magnesio, plata y hierro. Las sales orgánicas que pueden ser mencionadas como representativas son las sales con aminas primarias, secundarias o terciarias tales como monoalquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas y aminas heterocíclicas conteniendo  
20  
25



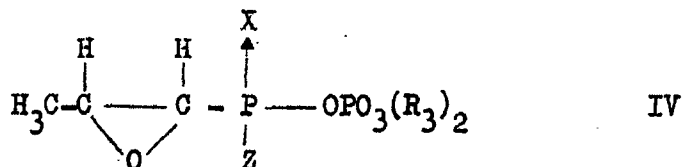
1 nitrógeno. Son ejemplos representativos las sales con aminas  
 como  $\alpha$ -fenetilamina, dietilamina, quinina, brucina, lisina,  
 protamina, arginina, procaína, etanolamina, morfina, bencil-  
 5 amina, etilendiamina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietanol-  
 amina, piperazina, dimetilaminoetanol, 2-amino-2-metil-1-  
 propanol, teofilina, ésteres de aminoácidos y N-metilgluca-  
 mina. Pueden prepararse sales monobásicas y dibásicas cuan-  
 do el catión es monovalente e Y y Z tienen ambos un hidró-  
 geno ácido. Si se desea, la porción básica de la sal puede  
 10 ser una amina biológicamente activa tal como eritromicina,  
 oleandomicina o novobiocina. Las sales con aminas ópticamen-  
 te activas pueden ser empleadas como productos intermedios  
 en la resolución de los derivados de ácido (+) (cis-1,2-  
 epoxipropil)fosfónico en sus estereoisómeros ópticamente ac-  
 15 tivos.

También están comprendidos dentro de los límites de  
 este invento los compuestos pirofosfonato, anhídrido e iso-  
 hipofosfato representados por las fórmulas





1 o



5

donde X y Z son los definidos anteriormente, A es -O-, -S-  
o -N-, R es el definido anteriormente, R<sub>3</sub> es alquilo infe-  
rior, bencilo o un catión metálico, preferiblemente de me-  
tal alcalino, y por lo menos uno de los radicales X, Z y A  
es distinto de oxígeno.

10

Son ejemplos representativos de los compuestos de fórmu-  
la II los siguientes:

bis (+) (cis-1,2-epoxipropil)pirofosfonotioato de S,S'di-  
bencilo (X = O, Z = SR, A = O);

15

bis (+) (cis-1,2-epoxipropil)pirofosfonotioato disódico  
(X = S, Z = ONa, A = O); y

dicloruro bis (+) (cis-1,2-epoxipropil)pirofosfónico  
(X = O, Z = Cl, A = O).

20

Los compuestos de fórmula III son dianhídridos cícl*ic*os  
de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioico o fos-  
fonoamida de los que son un ejemplo el dianhídrido cíclico  
de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioico (X = O,  
A = S); los compuestos de fórmula IV son ácidos (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)isohipotiofosfóricos y sus sales tales co-  
mo sal disódica de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)isohipo-  
ditiofosfórico sódico (X = S, Z = SNa, R<sub>3</sub> = Na). Aunque

25





- 1 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluorurotioato de S-(p-clorobencilo),
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurotioato de fenetilamonio,
- 5 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidotioato de N,N-dimetilo y S-metilo,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidotioato de sodio y N-fenilo,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidotioato de potasio y N-benzoilo,
- 10 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de S,S-dibencilo,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato diamónico y
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de sodio y S-hexilo;
- 15 2) donde X es azufre e Y es -SR:
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de O,S-dibencilo,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de sodio y S-tolilo,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de bencilamonio y O-propilo,
- 20 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato dipotásico,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de O-alilo y S-fenilo,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotritioato de S,S'-dimetilo,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotritioato disódico,
- 25 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotritioato magnésico,



- 1 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotritioato de sodio y S-(p-  
clorofenilo,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonocloruroditioato de S-alilo,  
(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluoruro ditioato amónico,  
5 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidoditioato de N,N-dime-  
tilo y S-metilo,
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidoditioato sódico y  
(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidoditioato de N,N-difeni-  
lo y S-alilo;
- 10 3) donde X es oxígeno e Y es halógeno:
- (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurato sódico,  
(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurato de bencilamonio,  
(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonobromurato de piperazinio,  
(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluorurato de etilendiamonio,  
15 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluorurato de p-clorobencilo,  
N,N-dimetil-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonocloruroamida,  
N,N-dietil(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluoruroamida,  
N-acetil-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluoruroamida,  
N,N-dibencil(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluoruroamida,  
20 dicloruro (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico,  
dibromuro (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico,  
difluoruro (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y  
fluoruro-cloruro (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico;
- 4) donde X es azufre e Y es halógeno:
- 25 dicloruro (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioico,



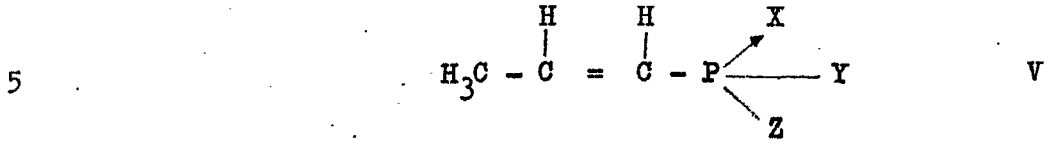
- 1 dibromuro ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioico,  
 ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidoclorotioato de N,N-  
 dialilo,  
 ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidoclorotioato,  
 5 ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidofluortioato de N-ben-  
 zoilo,  
 ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidoclorotioato de N-ace-  
 tilo,  
 ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurotioato de etilen-  
 10 diamonio y  
 ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurotioato de O-alilo;  
 5) donde X es oxígeno e Y es  $-NR_1R_2$ :  
 N,N-dietil-( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidato de O-  
 bencilo,  
 15 N,N-dibencil-( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidato de  
 bencilamonio,  
 N-fenilacetil-( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidato só-  
 dico,  
 N-hidroxietil-( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidato, és-  
 20 ter interno,  
 N,N-di-(2-hidroxietil)-( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoami-  
 dato de O-alilo,  
 N,N,N',N'-tetraetil-( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiamida,  
 N,N,N',N'-tetrafenil-( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiami-  
 25 da,



- 1 N,N'-(bis-dimetilaminometil)-(+)<sub>1</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
 fonodiamida y  
 N,N'-dibenzoil-(+)<sub>2</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiamida;  
 6) donde X es azufre e Y es -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>:
- 5 N,N-dietil-(+)<sub>3</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidotioato de  
 O-(p-nitrofenilo),  
 N,N-dibencil-(+)<sub>4</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidotioato  
 sódico,  
 N-benzoil-(+)<sub>5</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidotioato de  
 10 O-bencilo,  
 N,N,N',N'-tetraetil-(+)<sub>6</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiami-  
 dotioato,  
 N,N-dibencil-(+)<sub>7</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiamidotioa-  
 to y
- 15 ácido (+)<sub>8</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiamidotioico;  
 7) donde X es azufre e Y y Z son ambos -OR:  
 (+)<sub>9</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato de O,O-dimetilo,  
 (+)<sub>10</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato disódico,  
 (+)<sub>11</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato de etilendiamonio,  
 20 (+)<sub>12</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato de potasio y O-ben-  
 cilo y  
 éster cíclico de ácido (+)<sub>13</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioi-  
 co con catecol.
- De acuerdo con el aspecto de procedimiento de este  
 25 invento, los (+)<sub>14</sub> (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioatos, las



1 fosfonamidas y los haluros fosfónicos de fórmula I se prepara  
ran por epoxidación de un compuesto de cis-propenilfosfona-  
to de fórmula:



donde X, Y y Z son los definidos anteriormente, con un agen-  
te químico oxidante. Se prefiere, y es importante para los  
mejores resultados en este proceso, que por lo menos uno  
de los radicales Y y Z en la fórmula V sea distinto de -SH  
o -OH. La elección de agente oxidante no es indebidamente  
crítica aunque debe ser capaz de epoxidar al compuesto de  
cis-propenilfosfonato sin destrucción indebida del resto de  
la molécula. Se prefiere emplear como agente oxidante un  
compuesto peroxidado, tal como peróxido de hidrógeno, un  
perácido inorgánico, un perácido orgánico, un hidroperóxido  
orgánico o un peroxi-imidato como se discute más adelante.  
No obstante, pueden emplearse también otros agentes oxida-  
ntes si se desea y también se discuten a continuación ejem-  
plos de éstos.

Uno de los mejores métodos de epoxidación del doble  
enlace etilénico del compuesto VI olefínico es el trata-  
miento de dicho compuesto con peróxido de hidrógeno. Aunque  
puede utilizarse peróxido de hidrógeno sólo, se prefiere  
con mucho realizar la reacción en presencia de un perácido

25



1 inorgánico adecuado ya que se obtienen resultados mucho me-  
jores. En la descripción de este invento, algunas veces nos  
referiremos al perácido inorgánico como catalizador, aun-  
que no se ha establecido inequívocamente el papel exacto de  
5 dicho perácido como catalizador en el sentido clásico y pue-  
de participar como agente de epoxidación. Aunque puede agre-  
garse el perácido propiamente dicho al medio de reacción,  
generalmente se prefiere añadir el ácido inorgánico a la  
mezcla reaccionante y formar in situ el perácido por reac-  
10 ción con el peróxido de hidrógeno. Dicho de otra forma, pue-  
den emplearse los ácidos de óxidos metálicos que reaccionen  
con el peróxido de hidrógeno para formar perácidos. Son ca-  
talizadores especialmente útiles los perácidos de wolframio,  
vanadio y molibdeno, ya sea como ácidos simples o poliáci-  
15 dos, incluidas las formas heteropoliácidas. Los ácidos inor-  
gánicos se utilizan generalmente en forma de sales neutras,  
tales como de metal alcalino, por ejemplo wolframato sódico  
o potásico, wolframato amónico, sales de metales alcalino-  
térreos como wolframato o vanadato cálcico o bórico, una  
20 sal de metal pesado de la que son ejemplos el vanadato de  
cinc, wolframato de cinc, wolframato de estaño, molibdato  
de estaño, wolframato de aluminio y molibdato de aluminio.  
Otra posibilidad consiste en formar in situ la sal neutra  
añadiendo un ácido libre, tal como ácido wolfrámico o vaná-  
25 dico, y agregando base suficiente para formar la sal deseada.



1968

1            Además de los perácidos simples, pueden emplearse he-  
teropoliácidos, de los que son ejemplos los ácidos hetero-  
teropoliácidos, de los que son ejemplos los ácidos hetero-  
poliwolfrámicos de arsénico, antimonio y bismuto. De la mis-  
ma forma, también pueden ser utilizados como catalizadores  
5            los ácidos heteropolimolibdicos y heteropolicrómicos de azu-  
fre, selenio o telurio. En general son satisfactorios los  
heteropoliácidos de los elementos formadores de ácido del  
grupo VI del Sistema Periódico de los Elementos. Pueden en-  
contrarse presentes en el catalizador más de dos elementos  
10            formadores de heteroácido diferentes del grupo VI, siendo  
ejemplos el ácido tiotelurowolfrámico y el ácido selenomo-  
libdowolfrámico. Como se ha indicado anteriormente, estos  
se convierten de preferencia in situ en el perácido corres-  
pondiente. Otros catalizadores que son adecuados, aunque no  
15            son tan efectivos como los mencionados antes, son los car-  
bonatos, bicarbonatos y fosfatos de metales alcalinos, por  
ejemplo carbonato sódico, bicarbonato potásico, fosfato só-  
dico y fosfato disódico hidrógeno. Para obtener los mejores  
resultados se emplea como mínimo alrededor de 0,1 % de cata-  
20            lizador (calculado sobre el peso de derivado de ácido cis-  
propenilfosfónico). No son perjudiciales las cantidades ma-  
yores y si se desea puede emplearse hasta el 30 % en peso  
aproximadamente. Se prefiere utilizar de 0,25 a 5 % aproxi-  
madamente de perácido inorgánico (calculado sobre el peso  
25            de derivado de propenilfosfonato). Cuando se emplean estos

250



1 catalizadores, el derivado de ácido cis-propenilfosfónico  
de fórmula I se pone en contacto con peróxido de hidrógeno  
(o un peróxido equivalente como el peróxido de sodio o de  
bario) en presencia del catalizador y en un medio de reacción  
5 líquido adecuado. La reacción se lleva a cabo convenientemen  
te a temperaturas comprendidas entre unos 0° y 90°C y prefe-  
riblemente entre alrededor de la temperatura ambiente y  
80°C y a un pH comprendido entre 3,0 y 11,0 aproximadamente,  
de preferencia entre 4,0 y 6,0 aproximadamente. A un pH in-  
10 ferior a unos 4,0, deben emplearse temperaturas de reacción  
inferiores a unos 15°C para evitar o reducir al mínimo la  
descomposición del compuesto epoxipropílico deseado. Para  
valores del pH más altos (es decir superiores a 8,0) el per-  
óxido de hidrógeno se descompone a una velocidad apreciable  
y debe ser restituido durante la reacción.

15 Se obtienen buenos resultados disolviendo o suspen-  
diendo el derivado de ácido cis-propenilfosfónico en el di-  
solvente, ajustando al pH deseado, agregando el catalizador  
y finalmente añadiendo el peróxido de hidrógeno. La veloci-  
dad y la temperatura de la reacción pueden ser controladas  
20 fácilmente mediante la velocidad de adición del peróxido.  
Para obtener los mejores resultados se emplea como mínimo  
1 mol de peróxido por mol de olefina y se prefiere emplear  
por lo menos alrededor de 3 moles de peróxido por mol de  
fosfonato. No son perjudiciales unos excesos mayores.

25

1            Como medios disolventes se emplean preferiblemente  
 el agua y/o los alcoholes compatibles con el peróxido de  
 hidrógeno, siendo alcoholes adecuados los alcanoles infe-  
 riores como metanol, etanol, propanol o butanol. Si se de-  
 5    sea pueden encontrarse presentes durante la reacción de epo-  
 xidación agentes de quelatación como ácido etilendiamino-  
 tetraacético, ácido etilendiaminodiacético, glicina o  $\beta$ -ala-  
 nina, con objeto de formar complejos con cualquier metal pe-  
 sado como hierro, níquel o cobre que suelen catalizar la des-  
 10    composición del peróxido de hidrógeno. Cuando se preparan  
 los haluros o anhídridos (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-  
 cos, se prefiere emplear uno de los métodos de epoxidación  
 discutidos más adelante que pueden llevarse a cabo en me-  
 dios anhidros ya que los haluros de ácido y los anhídridos  
 15    no son muy estables en presencia de agua.

Una vez completada la reacción de epoxidación se des-  
 compone cualquier exceso de peróxido de hidrógeno. El deri-  
 vado de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico de fórmu-  
 la I puede ser recuperado por separación de los compuestos  
 20    inorgánicos y posterior cristalización o evaporación de la  
 mezcla de reacción a sequedad.

Los derivados de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato  
 de este invento se pueden obtener también por reacción del  
 compuesto cis-propenílico (V) con un perácido orgánico como  
 25    ácido peracético, perbenzoico, perbenzoico sustituido,



1 monoperftálico, perfórmico o peroxitri-fluoracético, preferi-  
blemente a temperaturas comprendidas entre unos  $-10^{\circ}\text{C}$  y  
150 $^{\circ}\text{C}$ . También pueden emplearse peroxianhídridos como fuen-  
te de peroxiácidos si se desea. De preferencia esta peroxi-  
5 dación se realiza en disolventes hidrocarbonados inertes co-  
mo cloroformo, dicloruro de metileno, benceno, tolueno, pi-  
ridina o acetato de etilo. El tiempo de reacción no es crí-  
tico y, naturalmente, es preferible proseguir la peroxida-  
ción hasta que se ha producido la cantidad máxima de epóxi-  
10 do. Generalmente se emplea un exceso en moles de perácido  
orgánico para obtener los mejores resultados. Es preferible  
que la mezcla de reacción esté regulada cuando se emplean  
aquellos perácidos que durante la reacción desprenden áci-  
dos fuertes, por ejemplo ácido peroxitri-fluoracético. Un  
15 ejemplo de un agente regulador adecuado es el fosfato disó-  
dico hidrógeno. En este momento debe señalarse que el uso  
de un perácido orgánico ópticamente activo como agente de  
peroxidación, tal como ácido percanfórico, dará una mezcla  
de reacción conteniendo predominantemente sólo uno de los  
20 isómeros ópticos del compuesto (cis-1,2-epoxipropílico).  
Así, por ejemplo, la utilización de ácido (+) percanfórico  
como agente de epoxidación producirá predominantemente el  
derivado de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. Los  
productos deseados pueden ser recuperados por métodos cono-  
25 cidos por los expertos en esta técnica, por ejemplo por des



1 composición del ácido perorgánico en exceso y separación del  
disolvente o disolventes.

Además, los derivados de ácido cis-propenilfosfónico  
de fórmula V pueden ser epoxidados a los compuestos 1,2-  
5 epoxipropílicos de fórmula I por reacción con un hidroperó-  
xido orgánico en un medio disolvente adecuado. Puede emplear  
se cualquier hidroperóxido orgánico aunque se prefieren los  
más fácilmente asequibles como hidroperóxido de terc-butilo,  
hidroperóxido de cumeno e hidroperóxido de aaileno. La reac-  
10 ción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente hidro  
carbonado o halohidrocarbonado inerte (similar a los utili-  
zados en el procedimiento con ácido perorgánico discutido  
anteriormente) a una temperatura comprendida entre unos  
-10°C y 100°C, preferiblemente entre 60° y 90°C. Como cata-  
15 lizador se emplea preferiblemente de 0,01 a 5 % aproximada-  
mente (sobre el peso de compuesto propenílico) de un óxido  
de un metal de los grupos Vb y VIb del Sistema Periódico,  
tal como molibdeno, wolframio o vanadio o un complejo oli-  
gando de estos metales, por ejemplo molibdeno-hexacarbonilo.  
20 También puede utilizarse un hidróxido de metal alcalino o  
una base orgánica como Triton B como catalizador aunque son  
más satisfactorios los óxidos metálicos.

Además, se puede producir la formación de los epóxidos  
de este invento tratando el derivado de ácido cis-propenil-  
25 fosfónico de fórmula V con peróxido de hidrógeno y un nitri-



1 lo que actúa como fuente de ácido peroxi-imídico, siendo ni-  
trilos adecuados el acetonitrilo, el propionitrilo y el ben-  
zonitrilo. Se emplea como mínimo alrededor de 1 mol de peró-  
xido y nitrilo por mol de olefina, aunque si se desea pueden  
5 utilizarse cantidades mayores de oxidantes. El agente pero-  
xidante es el ácido peroxi-imídico formado in situ a partir  
del nitrilo y del peróxido de hidrógeno, que se descompone  
durante la reacción a una amida. En general la reacción se  
lleva a cabo en un medio disolvente acuoso o alcohólico in-  
10 ferior (siendo el alcohol compatible con el peróxido de hi-  
drógeno) y a un pH de 7-9 aproximadamente. El pH puede ser  
mantenido con un tampón de bicarbonato de metal alcalino o  
por otros medios tales como la adición continua de un hidró-  
xido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico. El  
15 tiempo y la temperatura no son factores críticos. Una vez  
completada la reacción, cualquier exceso de peróxido de hi-  
drógeno se descompone por métodos conocidos y el producto  
deseado se separa del subproducto amídico orgánico por téc-  
nicas conocidas por los expertos. Es conveniente emplear un  
20 nitrilo y un disolvente tales que la amida resultante sea  
insoluble y el epóxido sea soluble en la mezcla de reacción.

Todavía otro método más de obtención de los derivados  
de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico de fórmula I  
consiste en hacer reaccionar los compuestos cis-propenílicos  
25 (V) con oxígeno (o aire) en presencia de un catalizador ade-

25 OCT 1960



1       cuado y un tampón básico. Son ejemplos de catalizadores sa-  
          tisfactorios los wolframatos o vanadatos de metal alcalino,  
          los naftenatos de cobalto, hierro, manganeso o vanadio o el  
          hidroperóxido de terc-butilo. Es conveniente realizar la  
5       oxidación a temperaturas del orden de 75° a 125°C puesto que  
          a temperaturas más bajas la epoxidación transcurre lentamen-  
          te. Aunque no es absolutamente necesario un disolvente de la  
          reacción, se prefiere utilizar un disolvente líquido inerte  
          de los que son ejemplos adecuados las dialquil(inferior)ami-  
10       das como dimetilformamida y dimetilacetamida, o un benzoato  
          de alquilo inferior, por ejemplo benzoato de etilo. El tiem-  
          po de reacción no es crítico y normalmente se emplean perio-  
          dos de unas 15 a 25 horas para obtener los máximos rendimien-  
          tos de epoxifosfonato. Una vez completada la reacción, el  
15       producto deseado se recupera por técnicas conocidas a partir  
          del disolvente después de haber separado el catalizador in-  
          soluble.

          Todavía otro procedimiento de peroxidación del com-  
          puesto cis-propenílico olefínico consiste en hacerlo reac-  
20       cionar con una sal de metal oxidante tal como trióxido de  
          cromo o un permanganato de metal alcalino en un disolvente  
          básico, de los que son ejemplos la piridina,  $\alpha$ -picolina,  
          piperidina y dimetilformamida. El tiempo y la temperatura de  
          reacción no son indebidamente críticos. Se prefiere peroxi-  
25       dar alrededor de la temperatura ambiente, aunque pueden em-



1 plearse temperaturas comprendidas entre unos 0°C y 100°C. La  
reacción, en la que generalmente se emplea un exceso de agen  
te oxidante, prosigue hasta que se ha formado la cantidad  
máxima de derivado de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato que  
5 después puede ser recuperado por métodos conocidos.

También puede emplearse como oxidante en el procedi-  
miento de este invento un hipohalito de metal alcalino y pa-  
ra este fin los más adecuados son el hipoclorito o hipobro-  
mito sódico o potásico. La epoxidación se lleva a cabo con-  
venientemente en un medio acuoso o en una base orgánica como  
10 piridina o dimetilformamida, a temperaturas comprendidas en-  
tre unos 0°C y 100°C y a un pH superior a 8,0 aproximadamen-  
te. Si se desea, puede emplearse un agente epoxidante capaz  
de generar hipoclorito in situ, del que es un ejemplo la 5,5-  
15 dimetil-1,3-diclorohidantoína. El producto deseado se recupe-  
ra después por técnicas conocidas, siendo un método adecuado  
la separación de los cationes por adsorción en una resina  
cambiadora de catión en el ciclo de hidrógeno y recuperación  
del derivado de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato del elua-  
20 to de la resina. Es conveniente recuperar una sal recogiendo  
el eluato de la resina en presencia de una base.

Además, la epoxidación puede realizarse haciendo reac-  
cionar un compuesto cis-propenílico de fórmula V en un di-  
solvente inerte adecuado con ozono, en presencia de una ole-  
fina donadora o de un compuesto que forme un aducto 1:1 con  
25



1 ozono que se descomponga desprendiendo oxígeno en una for-  
ma muy activa. Este procedimiento se realiza en frío, es  
decir a temperaturas comprendidas entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $-50^{\circ}\text{C}$ , sien-  
do olefinas donadoras adecuadas los compuestos como estil-  
5 beno y ciclohexeno. Naturalmente, el disolvente debe ser  
inerte en las condiciones de reacción y líquido a las tem-  
peraturas de reacción, siendo disolventes adecuados el clo-  
ruro de metileno, el pentano o el hexano. Después de haber  
puesto en contacto en frío las sustancias reaccionantes, la  
10 mezcla se deja calentar lentamente hasta la temperatura am-  
biente para completar la reacción. El producto deseado se  
recupera por eliminación del disolvente y purificación por  
técnicas conocidas. En esta realización particular del in-  
vento, los mejores resultados se obtienen cuando el deriva-  
15 do particular del ácido cis-propenilfosfónico es soluble  
en el disolvente de reacción.

Todavía otro método de preparación de los compuestos  
de este invento consiste en la epoxidación del derivado de  
cis-propenilfosfonato con un perborato de alquilo o un  
20 perfosfato de alquilo. La reacción se lleva a cabo conve-  
nientemente a la temperatura ambiente, aunque son satis-  
factorias temperaturas de hasta  $80^{\circ}\text{C}$  aproximadamente, em-  
pleando un ligero exceso de agente epoxidante. No es nece-  
sario el empleo de disolvente, aunque si se utiliza uno  
25 el compuesto cis-propenílico debe ser soluble en el mismo.



1 El perborato de alquilo, por ejemplo perborato de ciclohexi  
lo, se prepara convenientemente por métodos conocidos a par  
tir de un borato de alquilo y peróxido de hidrógeno; el  
reactivo perfosfato de alquilo puede ser obtenido por reac-  
5 ción de un fosforoclorurato de dialquilo  $[(\text{alquil-O})_2\text{P}^{\text{O}}\text{-Cl}]$   
con un hidroperóxido de alquilo inferior en presencia de un  
hidróxido de metal alcalino.

De acuerdo con un aspecto adicional del invento, los  
derivados de ácido ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico de  
10 fórmula I se preparan directamente por reacción de los de-  
rivados de ácido cis-propenilfosfonoso con un agente oxidan-  
te de los descritos anteriormente y preferiblemente con un  
agente peroxidante. Así, el grado de oxidación del átomo de  
fósforo cambia de  $\text{P}^{\text{III}}$  a  $\text{P}^{\text{V}}$  y el doble enlace olefínico es  
15 epoxidado en una sola reacción.

Los compuestos de fórmulas I-IV son productos interme-  
dios útiles en la preparación de sales de ácido ( $\pm$ ) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico que poseen un grado notable de ac-  
tividad antibacteriana. Así, las sales de metales alcalinos  
20 y alcalino-térreos del ácido ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fónico, tales como las sales de sodio, calcio, magnesio, pi-  
perazina, etilendiamina, bencilamina y fenetilamina, presen-  
tan una notable actividad antibacteriana contra un gran nú-  
mero de agentes patógenos. Son activas en la inhibición del  
25 crecimiento de las bacterias patógenas Gram-positivas y



1 Gram-negativas. Son activas contra las especies de Bacillus,  
Escherichia, Staphylococci, Salmonella y Proteus patógenos  
y contra las variedades de los mismos resistentes a los an-  
tibióticos. Son ilustrativos de estos agentes patógenos el  
5 Bacillus subtilis, Escherichia coli, Salmonella schottmue-  
lleri, Salmonella gallinarum, Salmonella pullorum, Proteus  
vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Staphylococ-  
ccus aureus y Staphylococcus pyogenes. Por lo tanto, el áci-  
do (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales pueden  
10 ser utilizados como agentes antisépticos para eliminar los  
organismos susceptibles del equipo farmacéutico, dental y  
médico y de otras zonas sometidas a la infección por tales  
organismos y para inhibir el crecimiento bacteriano perju-  
dicial en las pinturas industriales. Análogamente, pueden  
15 ser utilizadas para separar ciertos microorganismos de las  
mezclas de microorganismos. Son útiles en el tratamiento  
de enfermedades causadas por infecciones de bacterias en el  
hombre y en los animales y son especialmente valiosas en  
este aspecto porque son activas contra muchas variedades de  
20 agentes patógenos resistentes a los antibióticos previamen-  
te disponibles.

Las sales de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico  
son útiles como preservativos en las aplicaciones indus-  
25 triales puesto que inhiben eficazmente el crecimiento bac-  
teriano indeseable en el agua blanca utilizada en las fábr*ic*

25 OCT 1968

1 cas de papel y en pinturas, por ejemplo en la pintura de  
látex de acetato de polivinilo.

5 Cuando el ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o  
sus sales o ésteres lábiles se utilizan para combatir las  
bacterias en el hombre o en los animales inferiores, pue-  
den ser administrados por vía oral en una forma de dosifi-  
cación como cápsulas o tabletas o en una solución o suspen-  
sión líquida. Estas formulaciones pueden ser preparadas em-  
pleando diluyentes, agentes de granulación, preservativos,  
10 aglutinantes, agentes saborizantes y agentes de recubrimien-  
to conocidos por los expertos en esta técnica particular.  
Alternativamente pueden ser administrados por vía parenté-  
rica por inyección en un vehículo estéril.

15 Los métodos para convertir los compuestos de este inven-  
to en (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonatos están descritos  
con detalle a continuación. Como se observará en algunos de  
los ejemplos específicos siguientes, esta conversión se rea-  
liza convenientemente en algunos casos sin aislamiento de  
los compuestos de fórmula I-IV. Por ejemplo, cuando Y y/o Z  
20 en la fórmula I representan cloro o bromo, los halógenos se  
hidrolizan fácilmente en medios de reacción acuosos. Cuando  
Y y/o Z representan flúor, el flúor se elimina conveniente-  
mente tratando la mezcla de reacción de epoxidación con hi-  
droxilamina directamente. Además, cuando X representa azufre,  
25 puede ser sustituido por oxígeno tratando la mezcla de reac-



1 ción después de la epoxidación con agua de bromo.

#### EJEMPLO 1

En un matraz de fondo redondo y tres bocas se cargan  
16,6 g de cis-propenilfosfonofluorurato de propilo y 30 g  
5 de fosfato disódico hidrógeno en 400 ml de dicloruro de me-  
tileno. Se añade una solución de 14 g de ácido peroxitri-  
fluoracético en 100 ml de dicloruro de metileno y la tempe-  
ratura se mantiene a 0°C durante 12 horas. Después se fil-  
tra la mezcla; los sólidos que contienen (+) (cis-1,2-epoxi-  
10 propil)fosfonofluorurato de propilo se agregan a 100 ml de  
metanol llevado a pH 4,5-5,5 con hidróxido sódico y se tra-  
tan con 6,9 g (0,1 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina  
y después se agita durante 7 horas a la temperatura ambiente.  
La mezcla se filtra de nuevo y se concentra a sequedad en  
15 vacío. Se añaden 90 ml de una mezcla de metanol/acetona 1:2,  
se calienta la mezcla a reflujo durante 10 minutos, se fil-  
tra y el filtrado se concentra a sequedad dando (+) (cis-1,2-  
epoxipropil)fosfonato de sodio y monopropilo.

20 Cuando se emplean los ésteres metílico y fenílico como  
materiales de partida, se obtienen los ésteres metílico y  
fenílico del compuesto 1,2-epoxipropílico.

25 Cuando en el procedimiento anterior se emplea 0,1 mo-  
les de cis-propenilfosfonofluorurotiato de bencilamonio o  
cis-propenilfosfonofluorurotiato de sodio, se obtiene (+)  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonotiato de bencilamonio y (+) (cis-



1 1,2-epoxipropil)fosfonotioato sódico, respectivamente.

EJEMPLO 2

5 En un matraz de fondo redondo y tres bocas, de 200 ml de capacidad, provisto de un agitador, se introducen 15,4 g (0,1 moles) de cis-propenilfosfonoclorurato de metilo en 95 ml de metanol acuoso al 50 %, 0,002 moles de wolframato sódico y 51 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla se calienta a 55-60°C y el pH se ajusta con solución acuosa de hidróxido sódico a 4,5-5,5. La mezcla de reacción se agita a 55°C durante 1 hora y después se enfría a la temperatura ambiente. El peróxido de hidrógeno en exceso se elimina con solución saturada de bisulfito sódico. La mezcla de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurato de metilo y (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y metilo se agita a la temperatura ambiente y el pH se eleva hasta 10 con solución acuosa de hidróxido sódico para hidrolizar el clorurato a fosfonato. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se evapora a sequedad en vacío dando (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y metilo.

15  
20 Cuando se repite este procedimiento empleando 0,1 moles de dicloruro cis-propenilfosfónico como material de partida, se obtiene (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato disódico.

25 De forma similar se prepara (+) (cis-1,2-epoxipro-



1 pil)fosfonato de sodio y terc-butilo a partir de cis-propenilfosfonoclorurato de terc-butilo y (+) (cis-1,2-epoxi propil)fosfonotioato de fenetilamonio a partir de cis-propenilfosfonobromotioato de fenetilamonio.

5

### EJEMPLO 3

En un matraz de tres bocas y fondo redondo de 250 ml de capacidad, provisto de agitador y termómetro, se cargan 21,4 g (0,1 moles) de cis-propenilfosfonofluorurato de bencilo y 100 ml de cloroformo. Sobre esta mezcla se añaden 13,6 g de ácido perbenzoico en 50 ml de cloroformo. La mezcla se calienta hasta que da un ensayo negativo con yoduro de almidón. A esta solución de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluorurato de bencilo se añaden 50 ml de una solución acuosa de 6,9 g (0,1 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina. El pH de la fase acuosa se mantiene a 4,5-5,5 con solución de hidróxido sódico. La mezcla se agita intensamente hasta que el ensayo de iones fluoruro indica que la hidrólisis es completa. Entonces se separa la capa acuosa y se evapora a sequedad en vacío dando (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y bencilo.

15

20

Se obtienen resultados similares cuando se emplea ácido perftálico o peracético en lugar de ácido perbenzoico.

25

Cuando se repite el procedimiento anterior empleando 0,1 moles de ácido l-(-)metiloxiacético en lugar del



1 ácido perbenzoico, se obtiene predominantemente (-) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y bencilo.

#### EJEMPLO 4

5 A una solución de 11,2 g (0,05 moles) de cis-propeni-  
nilfosfonofluorurato de bencilo en 100 ml de benceno se  
añaden 0,01 g de molibdeno-hexacarbonilo y 4,8 g (0,05 mo-  
les) de hidroperóxido de terc-butilo, a la temperatura am-  
biente. La mezcla se agita y se eleva la temperatura len-  
tamente hasta 80°C agitando la masa de reacción a esta tem-  
10 peratura durante 75 minutos. Transcurrido este tiempo, se  
enfria a la temperatura ambiente, se filtra y el filtrado  
se concentra a vacío para separar terc-butanol y benceno.  
El residuo así obtenido, es decir (+) (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfonofluorurato de bencilo, se mezcla con 50 ml de agua  
15 que contiene 3,5 g (0,05 moles) de hidrocioruro de hidro-  
xilamina y el pH se ajusta a 4,5 con solución acuosa de  
hidróxido sódico. La mezcla se agita durante 10 horas a la  
temperatura ambiente. Se filtra, se concentra a sequedad a  
presión reducida y el residuo se extrae con 50 ml de meta-  
20 nol/acetona 1:2. El extracto en disolvente orgánico se ca-  
lienta a reflujo durante 15 minutos, se filtra y el filtra-  
do se concentra a sequedad dando (+) (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfonato de sodio y bencilo.

#### EJEMPLO 5

25 Sobre 15,8 g (0,1 moles) de dicloruro cis-propeni-



1 fosfónico y 30 g de fosfato disódico hidrógeno en 400 ml  
de cloroformo se añaden 15 g de ácido peroxitrifluoracéti  
co en 110 ml de cloroformo. La mezcla se agita a 0°C duran  
te 11 horas y los sólidos se recuperan por filtración. Los  
5 sólidos que contienen dicloruro (+) (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfónico se agregan a 100 ml de agua, se ajusta el pH a  
4,5-5,5 con hidróxido sódico y la mezcla se agita a la tem  
peratura ambiente durante 6 horas. Al cabo de este tiempo  
la solución se concentra a vacío hasta sequedad. El residuo  
10 se extrae con tres porciones de 30 ml de metanol y los ex-  
tractos metanólicos se combinan y evaporan a sequedad en  
vacío dando (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato sódico. Se  
obtienen resultados similares cuando se emplean ácido per-  
acético, perftálico y perbenzoico en lugar de ácido peroxi-  
trifluoracético en el experimento anterior.

15 Cuando se repite el procedimiento con 0,1 moles de  
difluoruro cis-propenilfosfónico o cloruro-fluoruro cis-  
propenilfosfónico y la solución acuosa se trata con 0,1  
moles de hidroxilamina, se obtiene (+) (cis-1,2-epoxipro-  
pil)fosfonato sódico.

20 Cuando se emplea como material de partida en el  
ejemplo anterior 0,1 moles de dibromuro cis-propenilfosfo-  
notiico, se obtiene (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotiato  
sódico.



1 EJEMPLO 6

5 A 50 ml de n-propanol se añade 2,56 g (0,01 moles) de cis-propenilfosfonotioato de O-benzilo y S-etilo. Sobre esta solución se agregan 0,01 moles de wolframato sódico  
10 dihidrato y 0,01 moles de etilendiamina. La mezcla se calienta a 50°C y a la solución resultante se añaden 5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % a lo largo de un periodo de 10 minutos, manteniendo la temperatura a 55-60°C. La mezcla se agita durante 1 hora a 55°C, se agrega bisulfito sódico acuoso para destruir el peróxido de hidrógeno acuoso y después se eleva el pH a 11 con solución acuosa de hidróxido sódico. La solución básica resultante que contiene (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato de O-benzilo y S-etilo se agita a 55°C durante 1 hora y después se enfría a la temperatura ambiente. La mezcla que contiene (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y benzilo se concentra prácticamente a sequedad para separar el propanol. El producto se purifica por cristalización en etanol.

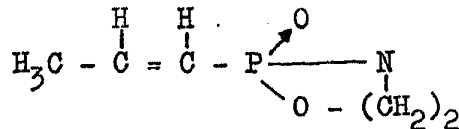
15  
20 Cuando se emplea como material de partida cis-propenilfosfonotioato de sodio y S-benzilo, se produce primero (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato de sodio y S-benzilo y después, al tratar con una base, (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato disódico.

25 Cuando se repite este procedimiento empleando como material de partida N-hidroxietil-cis-propenilfosfonamida



13

1 se obtiene un éster interno de fórmula



5 se obtiene el correspondiente éster interno de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

#### EJEMPLO 7

Se añaden 5,46 g (0,02 moles) de S-(p-nitrofeniltio)-  
cis-propenilfosfonotioato de O-metilo a 30 ml de n-propanol.  
A la solución resultante se añaden 0,01 moles de vanadato so-  
10 dico. La mezcla se calienta a 55°C y se agregan lentamente  
15 ml de peróxido de hidrógeno al 30% a lo largo de un perio-  
do de 15 min. a 55-60°C. Se calienta la mezcla a 60°C y se  
agita a esta temperatura durante 1 hora, Se añade solución  
acuosa de bisulfito sódico hasta que se consigue un ensayo ne-  
15 gativo en el papel de yoduro potásico-almidón. La solución que  
contiene S-(p-nitrofeniltio-(+)(cis-1,2-epoxipropil)fosfono-  
tioato de O-metilo se ajusta a pH 11 con hidróxido sódico y la  
mezcla se agita a 40°C durante 2 h. A continuación se filtra  
y el (+)(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y metilo re-  
20 sultante se recupera por evaporación a sequedad en vacío. El  
producto se purifica por cristalización en etanol al 95%.

#### EJEMPLO 8

A una mezcla de 2,1 g (0,01 moles) de cis-propenil--  
fosfonoditioato de S,S-dietilo, 50 ml de n-propanol y 0,06  
25 g. de wolframato sódico dihidrato a 55°C. se añaden a 3ml de



1 peróxido de hidrógeno al 30 %, realizándose la adición de  
peróxido lentamente a lo largo de un periodo de 20 minu-  
tos. La mezcla resultante se agita a 55°C durante 50 minu-  
5 tos y después se interrumpe la reacción mediante la adi-  
ción de una solución saturada de sulfito sódico hasta un  
ensayo negativo con el yoduro de almidón. La mezcla se con-  
centra hasta aproximadamente la mitad de su volumen, se  
añaden 25 ml de n-propanol limpio y de nuevo se concentra  
la mezcla hasta aproximadamente la mitad de su volumen. Se  
10 agregan 40 ml de metanol y los sólidos se separan por fil-  
tración. El filtrado se concentra para eliminar el disol-  
vente y formar un residuo de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fonoditioato de S,S-dietilo.

15 Cuando se repite este procedimiento empleando cis-  
propenilfosfonoditioato de sodio y S-fenilo y cis-propenil-  
fosfonoditioato de bencilamonio, se obtiene (+) (cis-1,2-  
epoxipropil)fosfonoditioato de sodio y S-fenilo y (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de bencilamonio.

20 Cuando el éster cíclico de ácido cis-propenilfosfo-  
noditioico con catecol es el material de partida, se obtie-  
ne el éster cíclico de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fonoditioico con catecol.

#### EJEMPLO 9

25 En un matraz de fondo redondo se introducen 0,1 mo-  
les de cis-propenilfosfonotritioato de S,S-dibencilo y



1 durante 14 horas, se separa el sólido por filtración y se  
extrae con tres porciones de 30 ml de metanol. Los extrac-  
tos metanólicos se combinan y evaporan a sequedad en va-  
cío dando (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluorurotiato  
5 de bencilamonio.

Se prepara (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluoruro-  
ditioato potásico de forma similar a partir de cis-propen-  
nilfosfonofluoruroditioato potásico.

#### EJEMPLO 11

10 A una mezcla de 3,25 g de N,N'-dibenzoil-cis-propen-  
nilfosfonodiamida en 15 ml de metanol se añaden 0,06 g de  
wolframato sódico dihidrato y la mezcla se calienta a 55°C.  
A continuación se añaden lentamente 3 ml de peróxido de hi-  
drógeno al 30 % durante 15 minutos y la mezcla resultante  
15 se agita durante 1 hora a 55°C. El peróxido de hidrógeno  
se agrega durante este tiempo a medida que es necesario pa-  
ra mantener un ensayo positivo con el yoduro del almidón.  
Transcurrido el periodo de 1 hora, se añade solución acuosa  
saturada de sulfito sódico para descomponer el peróxido  
20 restante, se filtra la mezcla y se evapora a sequedad a  
presión reducida dando N,N'-dibenzoil-(±) (cis-1,2-epoxi-  
propil)fosfonodiamida. Las sales inorgánicas se separan por  
extracción de la fosfonodiamida en metanol y eliminación  
del metanol.

25 El N,N,N',N'-tetraetil-cis-propenilfosfonodiamido-

25081968

1        tioato sometido al procedimiento anterior da N,N,N'N'-tetraetil-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiamidotioato.

EJEMPLO 12

5        En un matraz de fondo redondo se introducen 0,01 g de molibdeno-hexacarbonilo, 4,8 g de hidroperóxido de terc-butilo, 12,9 g de cis-propenilfosfonoamidoclorotioato de N-benzoilo y 100 ml de benceno. La temperatura se eleva gradualmente a 80°C y se mantiene por debajo de 85°C, con refrigeración externa si es necesario, durante 1 hora. A continuación se enfría a la temperatura ambiente y el terc-butanol y benceno se separan por concentración a vacío. El (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidoclorotioato de N-benzoilo así obtenido se agita con agua de bromo a la temperatura ambiente durante 6 horas dando N-benzoil-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonocloruroamida.

10

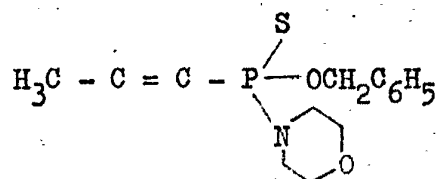
15

La aplicación del procedimiento anterior a la N-bencil-cis-propenilfosfonocloruroamida y N,N-dialil-cis-propenilfosfonofluoruroamida con eliminación del tratamiento con agua de bromo, produce N-bencil-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonocloruroamida y N,N-dialil-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonofluoruroamida, respectivamente.

20

EJEMPLO 13

25        En un matraz de fondo redondo se introducen 5,94 g (0,002 moles) de cis-propenilmorfolinotiofosfinato de O-bencilo de fórmula



5

10

y 30 ml de cloroformo. A esta mezcla se añade una solución de 3,6 g de ácido monoperftálico en 20 ml de acetato de etilo. La mezcla se calienta a 60°C y al cabo de 24 horas se enfría a la temperatura ambiente. El ácido ftálico se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad dando un residuo de (+) (cis-1,2-epoxipropil)morfolinotiofosfinato de O-bencilo que después se suspende durante 6 horas en agua de bromo para dar (+) (cis-1,2-epoxipropil)morfolinofosfinato de O-bencilo.

15

20

Aplicando este procedimiento al N,N-di(2-cloroetil)-cis-propenilfosfonoamidato de O-piperazinio se obtiene N,N-di(2-cloroetil)-(+)(cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidato de O-piperazinio; a N-(2-cianoetil)-cis-propenilfosfonoamidotioato de S-bencilo se obtiene N-(2-cianoetil)-(+)(cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidotioato de S-bencilo; y a N,N-dimetoximetil-fosfonoamidoditioato de S-fenilo se obtiene N,N-dimetoximetil-(+)(cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidoditioato de S-fenilo. Tratando este último compuesto con agua de bromo se obtiene N,N-dimetoximetil-(+)(cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidotioato de S-fenilo.

#### EJEMPLO 14

25

En un matraz de tres bocas y fondo redondo, de 100 ml

25 OCT 1968

1 de capacidad, provisto de agitador, termómetro y embudo de  
adición, se cargan 6,4 g (0,02 moles) de cis-propenilfosfo-  
notioato de O,O-dibencilo y 30 ml de dicloruro de metileno.  
Se añade lentamente una solución de 3,6 g (0,02 moles) de  
5 ácido monoperftálico en 20 ml de acetato de etilo y la mez-  
cla se calienta a 40°C. El curso de la reacción se sigue  
por cromatografía de gas-líquido del éster dibencílico o  
por valoración del perácido. La reacción es prácticamente  
completa en 24 horas. Al cabo de este tiempo, se enfría la  
10 mezcla a la temperatura ambiente, se separa el ácido ftáli-  
co por filtración y el (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioa-  
to de O,O-dibencilo se recupera eliminando el disolvente a  
vacío. Se purifica por recristalización en etanol al 95 %.

#### EJEMPLO 15

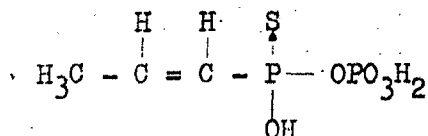
15 Se disuelven 0,2 moles de cis-propenilfosfonotioato  
disódico en 15 ml de agua y se añaden a la solución 0,6 g  
de wolframato sódico dihidrato. La solución se calienta  
entonces a 55°C y se añaden 4 ml de peróxido de hidrógeno  
al 30 % a lo largo de un periodo de 15 minutos. La tempera-  
20 tura se mantiene a 55-60°C durante la adición del peróxido.  
Entonces se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a  
55-60°C y a continuación se enfría a la temperatura ambien-  
te y se filtra. El filtrado se seca por congelación para  
dar un sólido que contiene (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfo-  
25 notioato disódico. El fosfonotioato puede ser convertido



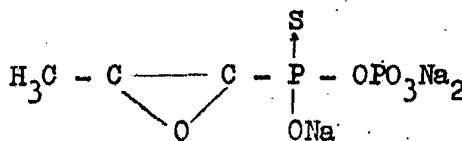
1 en el fosfonato correspondiente por tratamiento con agua  
de bromo.

#### EJEMPLO 16

5 Se añaden 0,1 moles de ácido cis-propenilisohipo-  
tiosfosfónico de fórmula



10 y 8 g de hidróxido sódico a 65 ml de metanol. Se agregan  
10,5 g de benzonitrilo y la mezcla se enfría a la tempera-  
tura ambiente. Se añaden lentamente 7 g de peróxido de hi-  
drógeno al 50 % a lo largo de 1 hora y después la mezcla  
se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. A  
15 continuación se descompone el exceso de peróxido con sul-  
fito sódico (hasta ensayo negativo con yoduro de almidón).  
Se evapora la mezcla a sequedad en vacío y se extrae con  
10 volúmenes de metanol. El extracto metanólico se filtra  
y concentra a sequedad. El residuo se extrae con tres por-  
ciones de 10 ml de agua y los extractos se secan por conge-  
20 lación dando un residuo que contiene el producto



#### EJEMPLO 17

25 A una solución de 0,01 g de molibdeno-hexacarbonilo



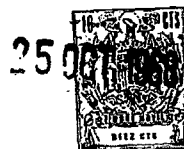


338

1           mómetro, embudo de decantación y un tubo desecador. La solu-  
ción se enfría a 5°C y se añaden 50,6 g (0,5 moles) de trie-  
tilamina a 5-10°C, durante 20 minutos. Entonces la solución  
bencénica se agita durante 20 minutos y se añade con agita-  
5           ción una solución de 50,6 g (0,5 moles) de trietilamina y  
37,06 g (0,5 moles) de terc-butanol, a lo largo de un pe-  
riodo de 20 minutos y a una temperatura de 5-10°C y la mez-  
cla se agita durante 20 minutos. A continuación se añade  
una segunda porción de 37,06 g (0,5 moles) de terc-butanol  
10          a 5-10°C durante un periodo de 20 minutos y la mezcla que  
contiene fosforoclorurito de di-terc-butilo se agita duran-  
te 90 minutos a 5-10°C.

Se disuelven 50,6 g (0,5 moles) de trietilamina y  
28,03 g (0,5 moles) de alcohol propargílico en 40 ml de  
15        benceno anhidro y la solución se añade a la mezcla de reac-  
ción que contiene fosforoclorurito de di-terc-butilo con  
agitación durante 25 minutos, manteniendo la temperatura  
de reacción entre 5° y 10°C mediante refrigeración externa.  
La mezcla resultante que contienen 2-propinilfosfito de di-  
20        terc-butilo se agita a 5-10°C durante 1 hora.

A continuación se calienta a reflujo la mezcla de  
reacción que contiene 2-propinilfosfito de di-terc-butilo  
y el reflujo se prosigue durante 1 hora. Después se enfría  
la solución a la temperatura ambiente con un baño de agua  
25        y se añaden en porciones 185 ml de agua. El hidrocloreuro de



1 trietilamina se disuelve en la capa acuosa y la capa orgá-  
nica se separa de dicha capa acuosa. La solución bencénica  
se calienta a la presión atmosférica y el agua se separa  
por destilación azeotrópica. La solución de benceno resi-  
5 dual contiene propadienilfosfonato de di-terc-butilo.

Cuando se desea, puede obtenerse el éster crudo sepa-  
rando el disolvente y destilando el éster en alto vacío; el  
éster puro se caracteriza por sus espectros IR y RMN.

10 La solución bencénica seca de propadienilfosfonato de  
di-terc-butilo se hidrogena a 20-25°C con catalizador de  
paladio al 5 % en carbón (5,0 g) hasta que cesa la absor-  
ción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración  
y se lava con dos porciones de 50 ml de benceno. Al elimi-  
nar el disolvente a vacío, se obtiene cis-propenilfosfona-  
15 to de di-terc-butilo que se caracteriza por sus espectros  
IR y RMN. El éster crudo puede ser purificado por destila-  
ción en alto vacío.

20 Se disuelven 1,0 moles de cis-propenilfosfonato de  
di-terc-butilo y 0,005 moles de ácido paratoluensulfónico  
en 235 ml de benceno y la solución se calienta a reflujo  
hasta que se ha formado la cantidad calculada de isobuteno.  
Para detectar el isobuteno se emplea un dispositivo de me-  
dida de gases. A continuación se enfría la mezcla de reac-  
ción a la temperatura ambiente, se separa el disolvente a  
25 vacío y se obtiene como residuo ácido cis-propenilfosfónico.



1                    En un matraz de fondo redondo y tres bocas, de  
250 ml de capacidad, se introducen 6,1 g de ácido cis-pro-  
penilfosfónico, 60 ml de benceno seco y 9,0 ml de piridina.  
La mezcla se calienta a 50°C, se retira la fuente de calor  
5                    y se añaden gota a gota 13,2 g de cloruro de tionilo a una  
velocidad tal que se mantenga la mezcla de reacción a 50°C.  
A continuación la mezcla se enfría a la temperatura ambien-  
te y se agita durante 2 horas a dicha temperatura. Se fil-  
tra la mezcla y el filtrado se concentra a vacío a 35°C  
10                    dando 4,5 g de un aceite turbio. Se destila para dar dicloro-  
ruro cis-propenilfosfónico, p.e. 67-69°C/9-10 mm;  $n_D^{20}$ : 1,4885.

El dibromuro y difluoruro cis-propenilfosfónico se  
obtienen de forma similar a partir del haluro de tionilo  
apropiado.

15                    El dicloruro cis-propenilfosfonotioico se obtiene  
haciendo reaccionar el dicloruro con pentasulfuro de fós-  
foro:

Se calientan a reflujo durante 5 horas 0,01 mo-  
les de dicloruro cis-propenilfosfónico y 0,15 moles de pen-  
tasulfuro de fósforo en 100 ml de xileno seco. A continua-  
20                    ción se separa el sólido por filtración y el filtrado se  
lava con dos porciones de 50 ml de agua y se seca sobre  
sulfato sódico. Se destila el disolvente y después el re-  
siduo se destila a presión reducida dando dicloruro cis-  
25                    1-propenilfosfonotioico.



1 Los materiales de partida restantes de este inven-  
to, es decir aquéllos en los que Y y/o Z es distinto de ha-  
lógeno, se obtienen a partir de dicloruro cis-propenilfos-  
fónico y dicloruro cis-propenilfosfonotioico en la forma  
descrita más adelante.

5 Para obtener los compuestos en los que Y y Z son  
ambos -SR, el dicloruro se hace reaccionar con 2 moles del  
tiol R-SH apropiado en un disolvente inerte tal como ben-  
ceno:

10 Una mezcla agitada de 0,1 moles de dicloruro cis-  
propenilfosfónico y 0,1 moles de trietilamina en 100 ml de  
benceno se enfría a 5°C. Sobre la mezcla se agregan 0,2 mo-  
les de bencilmercaptano a una velocidad tal que se mantien-  
ga la temperatura a 5-10°C. Una vez completada la adición,  
15 la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 ho-  
ra. Después la sal de hidrocioruro de trietilamina preci-  
pitada se separa por filtración y el disolvente se elimi-  
na a presión reducida dando cis-propenilfosfonoditioato de  
dibencilo. El tritioato se obtiene cuando el material de  
partida es dicloruro cis-propenilfosfonotioico.

20 Los compuestos en los que X es azufre e Y y Z son  
ambos -OR se obtienen repitiendo el procedimiento inmedia-  
tamente anterior empleando dicloruro cis-propenilfosfono-  
tioico y 2 moles de un alcohol R-OH.

25 Los materiales de partida en los que Y es halóge-  
no y Z es -OR o -SR pueden ser obtenidos haciendo reaccio-



1 nar el dicloruro de propenilo con 1 mol de un alcohol R-OH  
o un tiol R-SH, en presencia de una amina terciaria:

Una solución agitada de 0,1 moles de dicloruro cis-  
propenilfosfónico en 200 ml de éter absoluto se enfría a  
5 0°C y después se trató gota a gota con una solución de 0,1  
moles de etanol absoluto y 0,1 moles de trietilamina en 50  
ml de éter anhidro. La velocidad de adición se controla de  
forma que se mantenga la temperatura de reacción entre 0 y  
5°C. Cuando la adición es completa, la mezcla de reacción  
10 se agita en frío durante 1 hora. Entonces se separa por fil-  
tración el precipitado de hidrocioruro de trietilamina y  
el filtrado se concentra a presión reducida dando cis-1-  
propenilfosfonoclorurato de O-etilo.

Por reacción de un cis-propenilfosfonoclorurato o  
15 un cis-propenilfosfonoclorurotioato de O-R con 1 mol de  
un tiol en presencia de una amina terciaria se sustituye  
el radical cloro por el resto -SR para producir un cis-  
propenilfosfonotioato de O,O-R y S-R o un cis-propenil-  
fosfonoditioato de O-R y S-R.

20 Las fosfonoamidas y diamidas empleadas como mate-  
riales de partida se obtienen haciendo reaccionar el di-  
cloruro cis-propenilfosfónico o dicloruro cis-propenil-  
fosfonotioico con una amina primaria o secundaria. Cuando  
se emplea 1 mol de amina, uno de los cloruros se desplaza  
25 para dar una cis-propenilfosfonocloruroamida. Este radical



1           cloruro restante puede ser desplazado después con un alco-  
hol o un tiol (en presencia de una amina terciaria) para  
dar el tipo de compuesto representado por un cis-propenil-  
fosfonoamidato o un cis-propenilfosfonoamidotiato:

5           A una solución agitada de 0,1 moles de dicloruro  
cis-propenilfosfónico en 200 ml de éter seco, enfriada a  
0°C, se añade gota a gota una solución de 0,1 moles de die-  
tilamina y 0,1 moles de trietilamina en éter seco. La velo-  
10           cidad de adición se controla de forma que se mantenga una  
temperatura de reacción entre 0° y 5°C. Cuando la adición  
es completa, la mezcla de reacción se agita en frío duran-  
te 1 hora más y después se separa por filtración el hidro-  
cloruro de trietilamina. Por separación del disolvente del  
filtrado a presión reducida se obtiene N,N-dietil-cis-pro-  
15           penilfosfonocloruroamida.

          Una solución agitada de 0,1 moles de terc-butanol y  
0,1 moles de trietilamina en 100 ml de éter anhidro se tra-  
ta con una solución de N,N-dietil-cis-propenilfosfonocloru-  
roamida (0,1 moles) en éter anhidro. La mezcla se calienta  
20           a reflujo durante 1 hora y después el hidrocioruro de tri-  
etilamina precipitado se separa por filtración. La concen-  
tración del filtrado a presión reducida da N,N-dietil-cis-  
propenilfosfonoamidato de O-terc-butilo.

          Las diamidas se obtienen a partir del dicloruro  
25           cis-propenilfosfónico siguiendo los procedimientos ante-



1 riores empleando 2 moles de una amina primaria o secunda-  
ria.

5 De todo lo que precede se deducirá que los diver-  
sos tipos de materiales de partida para este invento pue-  
den ser preparados a partir del dicloruro cis-propenilfos-  
fónico y del dicloruro cis-propenilfosfonotioico haciendo  
reaccionar estos últimos compuestos con 1 ó 2 moles de al-  
cohol, tiol o amina primaria o secundaria. Cuando Y y Z  
son dos radicales diferentes, la preparación se realiza en  
10 dos etapas empleando 1 mol de reactivo para desplazar uno  
de los cloruros y después 1 mol del segundo reactivo para  
desplazar el segundo cloruro. Cuando se desean ésteres cí-  
clicos, solamente se requiere 1 mol de reactivo para sus-  
tituir a ambos cloruros.

15 Los ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamidatos, fos-  
fonotioatos y haluros fosfónicos se convierten en las sa-  
les antibacterially activas de ácido ( $\pm$ ) (cis-1,2-epo-  
xipropil)fosfónico por los métodos descritos a continuación:

20 Los compuestos de fórmula I en los que uno o los  
dos radicales Y y Z son halógeno, y especialmente cloro o  
bromo, se convierten fácilmente en el fosfonato corres-  
pondiente calentando en un medio acuoso a temperaturas com-  
prendidas aproximadamente entre la ambiente y 50°C. Los  
mejores resultados se obtienen calentando en una solución  
25 acuosa de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hi-

1 dróxido sódico o potásico, a un pH de 4,5-7,5 aproximada-  
 mente, una temperatura de 40-50°C y un periodo de 3-5 ho-  
 ras. La sal de fosfonato de metal alcalino resultante pue  
 de ser recuperada por métodos conocidos. Cuando Y y/o Z en  
 5 la fórmula I son flúor, el fluoruro se sustituye tratando  
 el fluoruro fosfónico con hidroxilamina en un medio acuoso,  
 preferiblemente a un pH de 5,0-8,0 aproximadamente (véanse  
 Ejemplos 4 y 5).

10 Cuando X en la fórmula I representa azufre (es de-  
 cir, fosfonotioatos), el azufre es sustituido por oxígeno  
 tratando el compuesto sulfurado con ácido peroxitri-fluor-  
 acético o con agua de bromo, como por ejemplo: Sobre 0,1  
 moles de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato de O,O-di  
 bencilo y 30 g de fosfato disódico hidrógeno en 400 ml de  
 15 cloroformo se añaden 15 g de ácido peroxitri-fluoracético  
 en 100 ml de cloroformo. La mezcla se agita a 0-15°C du-  
 rante 10 horas. A continuación se filtra la mezcla de  
 reacción y el filtrado se concentra a sequedad en vacío  
 dando (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de O,O-dibencilo.

20 Cuando Y y/o Z en la fórmula I son -SR, estos fos-  
 fonotioatos y fosfonoditioatos se convierten en fosfonatos  
 por tratamiento con nitrato de plata:

25 Se añaden 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxipropil)-  
 fosfonoditioato de S,S'-dietilo en 100 ml de agua sobre  
 0,2 moles de nitrato de plata en 200 ml de agua. Se agita



1 la mezcla y al cabo de 20 minutos se añaden 10 g de cloruro  
sódico y 50 ml de agua. La mezcla se filtra y el precipita-  
do se lava con agua. El filtrado y las aguas de lavado com-  
binados se concentran a sequedad en vacío dando (+) (cis-  
5 1,2-epoxipropil)fosfonato disódico. Alternativamente, el  
filtrado y las aguas de lavado combinados se pasan por una  
resina cambiadora de catión Dowex 50 en el ciclo de hidró-  
geno y el efluente de la columna que contiene ácido (+)  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se neutraliza con un equi-  
10 valente en moles de bencilamina para dar (+) (cis-1,2-epo-  
xipropil)fosfonato de bencilamonio.

Cuando Y y/o Z en la fórmula I representan  $-NR_1R_2$ ,  
estas fosfonoamidas y fosfonodiamidas se convierten en  
(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonatos por hidrólisis básica:

15 Se lleva a pH 8,2 con hidróxido sódico 0,1 N una  
solución de 0,1 moles de N,N,N',N'-tetraetil-(+) (cis-1,2-  
epoxipropil)fosfonodiamida en 100 ml de agua y la mezcla  
se agita a 50°C durante 1 hora. A continuación se enfría  
a 10°C y se añaden con agitación 0,1 moles de acetato cál-  
20 cico monohidrato. La mezcla se agita durante 1 hora a 10-  
15°C y el (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico preci-  
pitado se recupera por filtración.

Cuando el proceso de epoxidación del invento condu-  
ce a un éster de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, di-  
25 cho éster puede ser convertido en el ácido libre, o prefe-



1 riblemente en una sal, siguiendo uno de varios métodos, de  
pendiendo la elección del método de la naturaleza del radi  
cal hidrocarbilo que se desea eliminar.

5 Cuando R y/o R<sub>1</sub> en la fórmula I son alqueniilo, al-  
quinilo o aralquilo, el método preferido para su separación  
es por hidrogenolisis, por ejemplo mediante el siguiente  
procedimiento:

10 Una solución de 3,2 g de (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fonato de dibencilo en 250 ml de metanol se hidrogena a  
40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) de presión y a la temperatura ambiente  
durante 15 minutos, en presencia de 800 mg de catalizador  
de paladio al 10 % en carbón vegetal y 2 g de bicarbonato  
potásico.

15 A continuación se filtra la solución para separar  
el catalizador y se evapora a sequedad en vacío a la tem-  
peratura ambiente dando (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato po-  
tásico.

20 Cuando R y/o R<sub>1</sub> en la fórmula I es alquilo infe-  
rior o arilo, los métodos preferidos para separar estos  
grupos consisten en la irradiación con luz ultravioleta en  
presencia de una base o en la hidrólisis alcalina como se  
indica a continuación:

25 (1) En un matraz de cuarzo se irradian a 25-30°C,  
durante 4 horas, con una fuente de luz ultravioleta 4 g  
de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de difenil en 100 ml



1 de una solución acuosa al 2 % de carbonato de trimetilam-  
nio. A continuación la solución se evapora a sequedad y el  
residuo se extrae con metanol anhidro. La solución se pasa  
5 por una columna de resina de ácido sulfónico (IR 120 pre-  
viamente deshidratada con metanol) en el ciclo de hidróge-  
no, a 0-5°C. Se recoge el efluente y rápidamente se ajusta  
a pH 5 con ciclohexilamina. La concentración de la solución  
a sequedad da sal de monociclohexilamina de ácido (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico.

10 (2) Se añaden 7 g de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fonato de dietilo a 75 ml de solución de carbonato de tri-  
metilamonio al 2 % en un matraz de cuarzo. La solución se  
irradia con una fuente de luz ultravioleta durante 2 horas  
a 25-30°C. Se añaden 5 ml de trimetilamina y la solución  
15 se evapora a sequedad en vacío. El producto resultante se  
cristaliza en alcohol dando (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fonato de bis-trimetilamonio.

20 Los ésteres alquílicos y arílicos sustituidos se  
hidrolizan convenientemente con una base como un óxido o  
hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo. Las condi-  
ciones representativas son las siguientes:

25 Se disuelven 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfonato de bis-(acetoximetilo) en 50 ml de agua y des-  
pués se añaden 0,1 moles de óxido cálcico. La solución se  
calienta con agitación a 60-80°C durante 2 horas. A conti-



1 nuación se concentra a sequedad en vacío dando un residuo  
de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico.

Una solución de 50 milinoles de (+) (cis-1,2-epoxi-  
propil)fosfonato de difenilo en 10 ml de etanol/agua al.  
5 30 % se calienta a reflujo con un exceso de dos veces de hi-  
dróxido bórico, en atmósfera de nitrógeno, durante 1½ horas.  
Se enfría la reacción, se ajusta a pH 8 con ácido sulfúrico  
4 N y se extrae tres veces con acetato de etilo. La suspen-  
sión acuosa restante se agita durante toda la noche a la  
10 temperatura ambiente con 30 g de sulfato sódico. Los sólidos  
se separan por filtración y el filtrado se evapora a  
sequedad dando sal disódica de ácido (+) (cis-1,2-epoxipro-  
pil)fosfónico.

15 Cuando R y/o R<sub>1</sub> representan arilo o arilo sustituido,  
la conversión en sales se efectúa convenientemente por  
tratamiento con sodio en una amina terciaria, por ejemplo:

A 100 ml de dimetilamina se añaden 5 g de (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo en 5 ml de metanol.  
Se agregan gradualmente pequeños trozos de sodio hasta un  
20 total de 2,0 g. Se separan los disolventes por concentra-  
ción y el producto se extrae en metanol. A continuación la  
solución metanólica se pasa por una columna de resina IR 120  
en el ciclo de hidrógeno previamente enfriada a 5°C. El  
efluente se alcaliniza a pH 8,2 con fenetilamina y se con-  
centra dando ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en  
25



1 forma de sal de bis-fenetilamina.

El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico aquí  
citado hace girar a la luz polarizada en un plano en direc-  
ción contraria a la de las agujas del reloj (hacia la iz-  
5 quierda del observador) cuando se mide la rotación de su sal  
disódica en agua (concentración, 5 %) a 405 m $\mu$ .

La designación cis utilizada para describir los com-  
puestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico significa que ca-  
da uno de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de  
10 carbono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se encuentra en el  
mismo lado del anillo de óxido.

En resumen la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

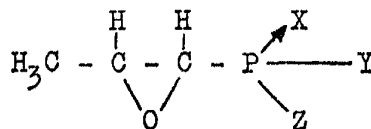
25



13 MAR 1970

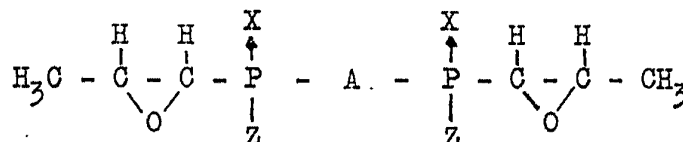
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido fosfónico, es decir, los compuestos representados por las formulas:



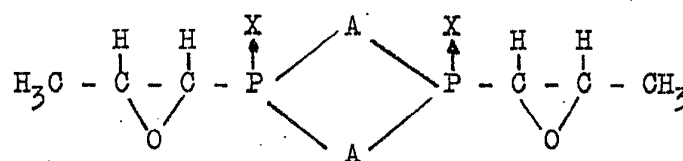
5

ó

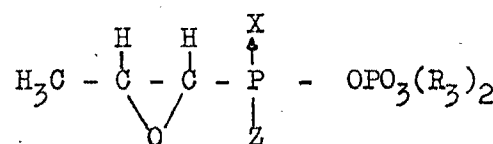


ó

10



ó



15

donde

X representa oxígeno ó azufre;

Y representa -OR, -SR, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ó halógeno;

Z representa -OR, -SR, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ó halógeno;

R representa hidrógeno, ó un radical hidrocarbilo;

20

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en la primera fórmula, representan cada uno de ellos hidrógeno, un radical hidrocarbilo ó un radical acilo;

y sales de los compuestos de la primera fórmula cuando por

lo menos uno de los radicales Y ó Z es -OH ó -SH y con la

25

condición de que uno de los radicales Y ó Z sea distinto de



1

-OR cuando X es oxígeno;

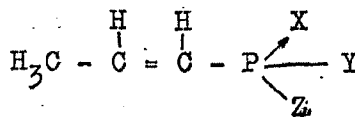
A es -O-, -S- ó -NR-;

5

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en las fórmulas restantes, representan cada uno de ellos hidrógeno, hidrocarbilo, alcanilo inferior ó benzilo;

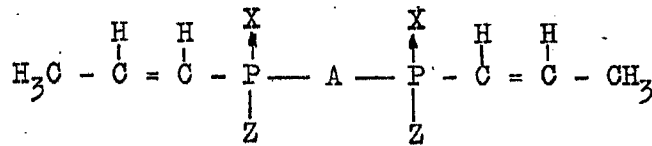
10

R<sub>3</sub> es hidrógeno, un metal alcalino ó alcalino-terreo ó alquilo inferior, con la condición de que cuando X es oxígeno por lo menos uno de los radicales A y Z es distinto de oxígeno; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar con un agente oxidante un compuesto de fórmula

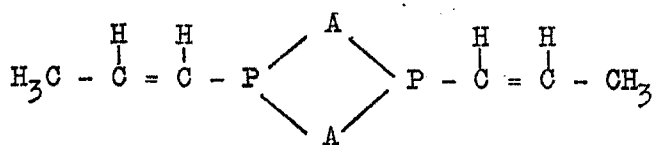


15

6

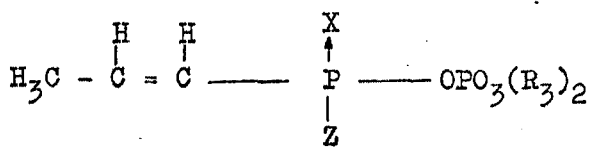


6



20

6



donde X, Y, Z, A, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado dado anteriormente.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el -



- 1 que el agente oxidante es un compuesto peroxidado.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente oxidante es un perácido orgánico.
- 5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno en presencia de un perácido inorgánico.
- 10 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el radical hidrocarbilo es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquenilo, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido ó heteroarilo.
- 15 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es oxígeno, por lo menos uno de los radicales Y ó Z es  $-NR_1R_2$  y  $R_1$  y  $R_2$  son alquilo inferior.
7. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención del compuesto N,N-dietil (+) (cis-1,2-epoxipropil) fosfonoamida sódica.
- 20 8. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la obtención del compuesto N,N,N',N'-tetraetil-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiamida.
9. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención del compuesto éster interno de N-hidroxietil-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoamida.
- 25 10. Un procedimiento según la reivindicación 1, para obtener sales metálicas alcalinas y aminas cuando Z en la -

M 3 M



1 primera fórmula es -OH.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención del compuesto dicloruro (+) (cis-1,2-epoxipropil) fosfónico.

5 12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: "UN PRO CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO FOSFONICO".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 octubre 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25