

367094



SECCION TECNICA	
Cl.	700
CLASE	C-07 H-61
SUBCLASE	F H

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO FOSFONICO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense nº 729.371 del 15 de Mayo 1.968.

IG.



1

RESUMEN DE LA MEMORIA

5

Un procedimiento para la preparación de ácidos 1,2-epoxipropilfosfónicos o sus ésteres o sales, que consiste en eliminar o extraer nitrógeno del ácido [(1,2-epoxipropil)azo]fosfónico o de un éster o sal del mismo o del ácido [2-(metilazo)epoxietil]fosfónico o un éster o sal del mismo. Los ácidos 1,2-epoxipropilfosfónicos o sus sales son agentes antibacterianos activos.

10

DESCRIPCION DEL INVENTO

Realizaciones preferidas

15

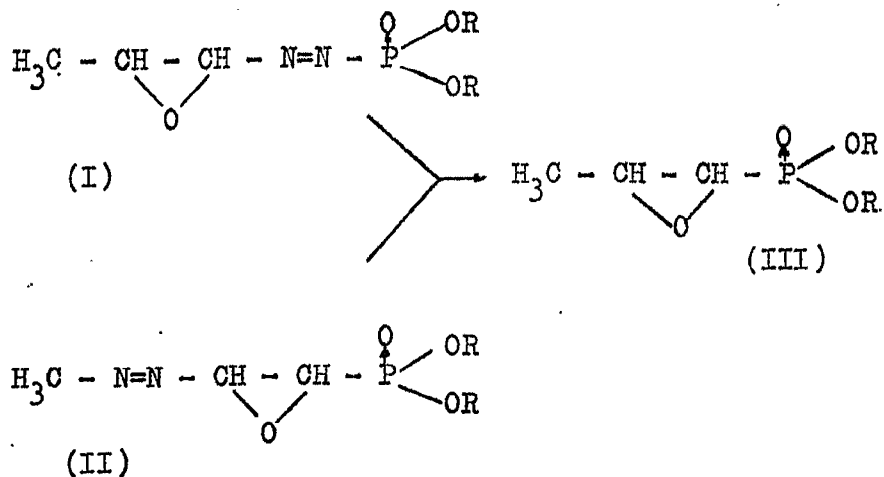
20

Este invento se refiere a un nuevo método para la preparación de sales o ésteres de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico o del ácido libre propiamente dicho. Más especialmente, el invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de sales o ésteres de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o el propio ácido libre por expulsión o eliminación de nitrógeno de una sal o éster de ácido [(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfónico o de una sal o éster de ácido [cis-2-(metilazo)epoxietil]fosfónico o de los ácidos libres de estos dos últimos compuestos. El invento puede ser representado esquemáticamente por las siguientes ecuaciones:

25



1969



10 donde R en los compuestos anteriores es igual o diferente y puede ser hidrógeno o un radical hidrocarbilo. También están incluidos dentro de este invento los procedimientos para la preparación de sales sencillas o

15 Fórmula III en los que por lo menos uno de los radicales R representa hidrógeno y la preparación de sales orgánicas o inorgánicas de los ácidos de Fórmula III representa una realización preferida de este invento.

20 Cuando en los compuestos anteriores R es un radical hidrocarbilo, puede ser un radical alifático, cicloalifático, arilalifático, aromático o heterocíclico que, si se desea, puede llevar otros sustituyentes. Así, por ejemplo, puede ser un radical alifático tal como alquilo, alquenilo o alquinilo, con o sin sustituyentes,

25 de los que son ejemplos representativos los grupos



1 alquilo como metilo, propilo, isopropilo, terc-butilo,
hexilo, octilo, decilo, dodecilo, haloetilo, aciloxi-
etilo, hidroxipropilo, aminoetilo o alquilaminometilo;
5 grupos alquenilo como alilo, metalilo, propenilo, hexe-
nilo, u octadienilo; grupos alquinilo como propargilo,
etinilo o cloroetinilo; grupos cicloalquilo como ciclo-
hexilo, ciclohexenilo o ciclopropilo. Cuando R es ali-
fático, preferiblemente contiene de 1 a 6 átomos de
carbono.

10 Son ejemplos de R representando un radical aril-
alifático aquellos casos en los que es aralquilo, tal
como bencilo, fenetilo, fenilpropilo, p-halobencilo y
o-, m- o p-alcoxibencilo.

15 R también puede representar un radical aromáti-
co y preferiblemente un resto aromático de un solo nú-
cleo tal como fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo
p-clorofenilo, o-nitrofenilo, o,p-dihalofenilo, ciano-
fenilo, metoxifenilo y tolilo. Cuando R es heterocí-
clico, puede ser heteroaromático tal como piridilo,
20 furilo, tiazolilo o pirazinilo o alternativamente pue-
de representar un heteroanillo hidrogenado, de los que
son ejemplos el tetrahidrofurilo y el piperazinilo.

25 Los compuestos de Fórmula III que son ácidos,
es decir los ácidos libres y los monoésteres, pueden
encontrarse en forma de sales y la preparación de es-



1 tas sales constituye un aspecto especialmente preferido del invento porque son muy útiles cuando los compuestos de ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se emplean como agentes antibacterianos, ya que los ácidos
5 fosfónicos libres no son tan estables como sería de desear y los ésteres no son tan activos como las sales (excepto en casos particulares).

 Como se ha indicado anteriormente, el invento puede referirse a los procedimientos para la preparación de sales orgánicas o inorgánicas de los compuestos
10 de Fórmula III cuando por lo menos uno de los radicales R es hidrógeno. Así, son ejemplos de tales sales las sales metálicas inorgánicas como la monosódica, disódica, monopotásica, dipotásica, cálcica, magnésica, de plata, de aluminio y de hierro. Las sales orgánicas
15 que pueden ser mencionadas como representativas son las sales amínicas tal como sales de α -fenetilamina, amonio, quinina, brucina, lisina, protamina, arginina, procaína, etanolamina, morfina, bencilamonio, etilendiamina, piperazina y glicina. Si se desea, la porción
20 básica de la sal puede ser una amina biológicamente activa como eritromicina o novobiocina.

 El ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, preferiblemente el ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico aquí descrito, y sus sales, tienen una actividad
25



1 antibacteriana notable contra un gran número de agen-
tes patógenos. Son útiles agentes antimicrobianos, que
son activos en la inhibición del crecimiento de las
bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas.

5 Son activos contra las especies de Bacillus, Escherichia,
Staphylococci, Salmonella y Proteus patógenos y contra
las variedades de los mismos resistentes a los antibió-
ticos. Son ejemplos ilustrativos de estos agentes pa-
tógenos los siguientes: Bacillus subtilis, Escherichia
10 coli, Salmonella schottnuelleri, Salmonella gallinarum,
Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Proteus mirabi-
lis, Proteus morganii, Staphylococcus pyogenes. Por lo
tanto, el ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y
sus sales pueden ser utilizados como agentes antisép-
15 ticos para eliminar los organismos susceptibles del
equipo farmacéutico, dental y médico y de otras áreas
sometidas a la infección por tales organismos. Análoga-
mente, pueden ser utilizados para separar ciertos mi-
croorganismos de las mezclas de microorganismos. Son
20 útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por
infecciones bacterianas en el hombre y en los animales
y son especialmente valiosos en este aspecto, ya que
son activos contra muchas variedades de agentes pató-
genos resistentes a los antibióticos previamente ase-
quibles. Las sales son especialmente valiosas puesto
25



1 que son eficaces cuando se administran por vía oral,
aunque pueden ser administradas parentéricamente, si
se desea.

5 Las sales de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico son útiles como preservativos en aplicaciones
industriales puesto que inhiben eficazmente el creci-
miento de las bacterias indeseables en el agua blanca
utilizada en las fábricas de papel y en pintura, por
ejemplo en la pintura de látex de acetato de polivini-
10 lo.

La denominación cis utilizada en la descripción
de los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico de
Fórmula III significa que todos los átomos de hidrógeno
unidos a los átomos de carbono 1 y 2 del ácido propil-
15 fosfónico se encuentran en el mismo lado del anillo de
óxido.

De acuerdo con el presente invento, la elimina-
ción o expulsión de nitrógeno del material de partida
apropiado de Fórmula I o II se realiza calentando o
20 pirolizando el compuesto apropiado de Fórmulas I o II
o irradiando un compuesto de Fórmulas I o II con luz
ultravioleta.

Cuando la expulsión de nitrógeno del compuesto
de Fórmulas I o II se realiza mediante una reacción
de pirólisis, los compuestos de Fórmula I o II, prefe-
25



1 riblemente una sal o éster, se calientan generalmente a
temperaturas superiores a 80°C o preferiblemente a tem-
peraturas comprendidas entre unos 100°C y 300°C, hasta
que cesa el desprendimiento de nitrógeno gaseoso. Los
5 compuestos de Fórmulas I o II pueden ser calentados di-
rectamente o pueden ser suspendidos o disueltos en un
agente de suspensión o disolvente apropiados. Los agen-
tes de suspensión pueden ser cualquier agente de elevado
punto de ebullición, tal como cualquier aceite mineral
10 como aceite blanco o Nujol. Los disolventes pueden ser,
por ejemplo, tolueno, piridina, cloroformo, cumeno, xile-
no y similares. En realidad, el agente de suspensión o
disolvente puede ser cualquier agente o disolvente de
elevado punto de ebullición que cumpla los requisitos de
15 temperatura de la reacción de pirólisis y no reaccione
con ninguna de las sustancias reaccionantes.

La reacción de pirólisis antes descrita puede
llevarse a cabo a la presión atmosférica aunque también
puede realizarse a presión reducida, rebajando así la
20 temperatura de reacción preferida en algunos grados y
facilitando la eliminación del nitrógeno desprendido.
La reacción se completa generalmente en un tiempo com-
prendido entre unos 10 minutos y algunas horas; no obs-
tante, el tiempo exacto necesario para completar la reac-
25 ción depende más de la temperatura a la que se lleva a



1 cabo la reacción que del agente de suspensión o disolven
te particular empleado. Generalmente cuanto más alta es
la temperatura menor es el tiempo requerido. Una vez que
se ha completado la reacción, en otras palabras, cuando
5 cesa el desprendimiento de nitrógeno, la sal o éster de-
seados de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o el pro-
pio ácido pueden ser aislados por procedimientos conoci-
dos en la técnica, por ejemplo por destilación del disol-
vente o del agente de suspensión y aislamiento del produc-
10 to deseado de Fórmula III por destilación a vacío de cual-
quier agente de suspensión o disolvente líquido que quede
como residuo.

 Los materiales de partida de Fórmulas I y II
son preferiblemente las sales o los ésteres del ácido.
15 Si se emplea el ácido libre como material de partida, el
ácido libre producido de Fórmula III puede ser convertido
en una sal mediante las técnicas habituales de formación
de sales.

 En otro aspecto de este invento, los azoderiva-
20 dos de Fórmulas I y II pueden ser convertidos en las sa-
les o ésteres deseados de ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)-
fosfónico o en el propio ácido por irradiación de una so-
lución o suspensión del azoderivado de Fórmulas I o II
con una fuente de luz ultravioleta de onda corta, tal co-
25 mo la producida por una lámpara de vapor de mercurio, du-



12 MAY. 1969

1 rante un periodo de tiempo que se mide por el cese del
desprendimiento de nitrógeno gaseoso de la mezcla de
reacción.

5 Alternativamente, los compuestos de Fórmulas I
o II pueden ser convertidos en las sales o ésteres de-
seados de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o en el
propio ácido por irradiación con luz ultravioleta de
una solución o suspensión de un compuesto de Fórmulas I
o II que ha sido sensibilizado a la luz ultravioleta
10 mediante la adición del 10 % aproximadamente (calcula-
do sobre el peso de las Fórmulas I o II) de un agente
sensibilizador adecuado tal como benzofenona o acetofe-
nona.

15 Cuando se irradia la mezcla de reacción, la so-
lución o suspensión de los compuestos de Fórmulas I o
II debe estar contenida en una vasija que, de preferen-
cia, transmita la luz ultravioleta, por ejemplo una va-
sija de cuarzo. El disolvente empleado no es crítico
siempre que no reaccione con el material de partida y
transmita la luz ultravioleta en lugar de absorberla;
20 por lo tanto, son disolventes adecuados el agua o los
alcanoles inferiores como alcohol etílico, metílico o
butílico, dioxano, acetonitrilo, tributilamina o las
mezclas acuosas de los mismos.

25 Análogamente es variable el intervalo de tempe-



1969

1 raturas, realizándose en general la irradiación a una
temperatura comprendida entre -10°C y 50°C . Una vez
completada la reacción, lo que se determina por haber
cesado el desprendimiento de nitrógeno, el producto
5 puede ser aislado por concentración de la mezcla de
reacción a presión reducida para obtener el producto
deseado.

Las anteriores reacciones de pirólisis e irra-
diación son estereoespecíficas, por lo tanto, cual-
quier configuración estereo particular del compuesto
10 de fórmulas I o II será trasladada al producto final
deseado de Fórmula III.

Así, si se emplea como material de partida el
isómero cis del compuesto de Fórmulas I o II, resulta-
rán el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o sus éste-
res o sales.
15

En general, los procedimientos de preparación de
los materiales de partida de Fórmulas I o II (descri-
tos más adelante) dan lugar predominantemente al isó-
mero cis del compuesto de Fórmulas I o II. No obstan-
te, algunas veces se formará una mezcla de isómeros
cis/trans del material de partida de Fórmulas I o II
y si después esta mezcla es pirolizada o irradiada, las
sales o ésteres de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico de-
seados o el propio ácido serán también una mezcla de
20
25



1 isómeros cis/trans. La mezcla de isómeros cis y trans
de cualquiera de los materiales de partida de Fórmu-
las I o II o de los productos finales deseados de Fór-
mula III se separan fácilmente por cromatografía de co-
5 lumna, cromatografía en fase de vapor o destilación
fraccionada.

Además, cualquier éster o sal de ácido (trans-
1,2-epoxipropil)fosfónico o el propio ácido puede ser
convertido en el isómero cis por irradiación de una so-
lución del isómero trans con luz ultravioleta o some-
10 tiendo una solución del isómero trans que ha sido sen-
sibilizada a la luz ultravioleta mediante la adición de
aproximadamente el 10 % de un agente fotosensibilizador
adecuado, como benzofenona o acetofenona, a la luz ul-
travioleta. Las condiciones y los disolventes de la
15 reacción anterior son similares a los ya descritos pa-
ra la reacción de irradiación realizada sobre los mate-
riales de partida de Fórmulas I o II.

Como los productos finales de Fórmula III son
mezclas racémicas, pueden ser resueltos en sus formas
20 ópticamente activas. El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)-
fosfónico aquí citado hace girar a la luz polarizada
en un plano en dirección contraria a la de las agujas
del reloj (hacia la izquierda del observador) cuando
se mide la rotación de su sal disódica en agua (5 % de
25



1 concentración) a 405 mμ.

 Los materiales de partida de Fórmulas I o II
que pueden ser utilizados son las sales y ésteres y
los ácidos. No obstante, es preferible utilizar la
5 sal del ácido libre. Si se emplea el ácido libre, ge-
neralmente se prefiere aislar el ácido (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfónico producido en forma de sal, por ejem-
plo por formación de una sal sódica o bencilamónica
del mismo. Si se emplea como material de partida un
10 éster de Fórmulas I o II, el éster resultante de áci-
do (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico puede ser converti-
do en el ácido o en la sal sencilla o doble del mismo
por hidrólisis o por eliminación reductora del grupo
éster. La hidrólisis puede ser ácida o básica, enzimá-
15 tica, catalizada por la luz o mediante un derivado de
trimetilsililo. La eliminación reductora del grupo
éster puede ser por hidrogenólisis o química, por ejem-
plo con una amina terciaria sódica.

 Los materiales de partida, es decir los compues-
20 tos de Fórmulas I o II, pueden ser preparados en la
forma descrita e indicada en los siguientes párrafos.
Debe observarse que los ésteres y las sales de los
ácidos de Fórmulas I y II también pueden ser utiliza-
dos como materiales de partida en el procedimiento de
25 este invento. Estos pueden formarse partiendo de reac-



12

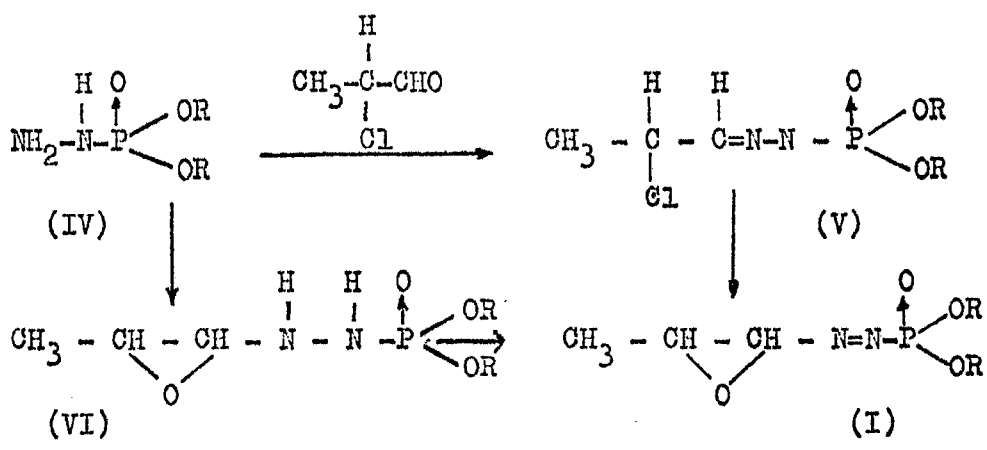
1

tivos apropiadamente sustituidos en cada uno de los procesos descritos más adelante.

5

Los materiales de partida de Fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en las siguientes ecuaciones:

10



15

donde R es el definido anteriormente.

20

Así, en un método para la preparación de un compuesto de Fórmula I, se hace reaccionar un ácido hidrazinofosfónico o preferiblemente un diéster como el éster dibencílico o una sal del mismo, con α -cloropropionaldehído para dar un compuesto de ácido [(2-cloropropilideno)hidrazo]fosfónico de Fórmula V, cuyo compuesto es epoxidado después para dar el material de partida deseado. Así, la reacción del compuesto de ácido hidrazinofosfónico de Fórmula IV con el propionaldehído puede

25



1 do los disolventes preferidos los alcoholes inferiores,
como el metanol o etanol.

Una vez formado el compuesto de Fórmula V, la
siguiente etapa de la reacción, es decir la epoxida-
5 ción, se realiza directamente en la solución reaccionan-
te anterior. Así, la epoxidación puede realizarse tra-
tando el ácido [(2-cloropropilideno)hidrazo]fosfónico o
un éster o sal del mismo de Fórmula V con peróxido de
hidrógeno, en presencia de una sal neutra de ácido wol-
10 frámico como catalizador. Son ejemplos típicos de estas
sales de ácido wolfrámico, por ejemplo, el wolframato
amónico; los wolframatos de metal alcalino como wolfra-
mato sódico o potásico; wolframatos de metal alcalino-
15 térreo como wolframato cálcico o bórico; y otros wol-
framatos metálicos como el wolframato de cinc y simila-
res. El catalizador puede ser agregado a la mezcla de
reacción como tal, o como solución o bien puede ser
formado en la mezcla de reacción añadiendo ácido wol-
frámico y una base en cantidad suficiente para formar la
20 sal deseada de dicho ácido wolfrámico.

La reacción puede llevarse a cabo a temperatu-
ras comprendidas entre 90° y 100°C disolviendo el com-
puesto de Fórmula V en agua o en un disolvente alcanóli-
co inferior, ajustando el pH del disolvente a 5,5-6,0
25 aproximadamente con una base, tal como bicarbonato só-



1 dico, agregando el catalizador y después agregando pe-
róxido de hidrógeno. El azo-derivado deseado de Fórmu-
la I se aísla después por procedimientos convenciona-
les, por ejemplo por evaporación del disolvente a se-
5 quedad o bien la solución del azo-derivado puede ser
iluminada directamente con luz ultravioleta o piroliz-
ada para formar los compuestos deseados de Fórmu-
la III.

 Como método alternativo de preparación del áci-
10 do [(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfónico ó un éster o sal
del mismo (Fórmula I), el ácido hidrazinofosfónico o
preferiblemente un éster alquílico o arílico o una sal
del mismo puede hacerse reaccionar con 1,2-epoxi-2-clo-
15 ropropano, en presencia de un aceptor de cloruro de hi-
drógeno como trietilamina para formar un éster o sal de
ácido [(cis-1,2-epoxipropil)hidraza]fosfónico de Fórmu-
la VI y después este último compuesto se oxida con óxi-
do mercuríco para dar el ácido [(cis-1,2-epoxipropil)-
20 azo]fosfónico o sus ésteres o sales deseados de Fórmu-
la I. En este método alternativo para la preparación
del compuesto de Fórmula I, el 1,2-epoxi-2-cloropropano
se disuelve generalmente en un disolvente inerte, por
ejemplo tetrahidrofurano, éter, benceno, tolueno o
n-hexano y la solución resultante se agrega a una solu-
25 ción de la hidrazida, éster o sal de ácido fosfónico



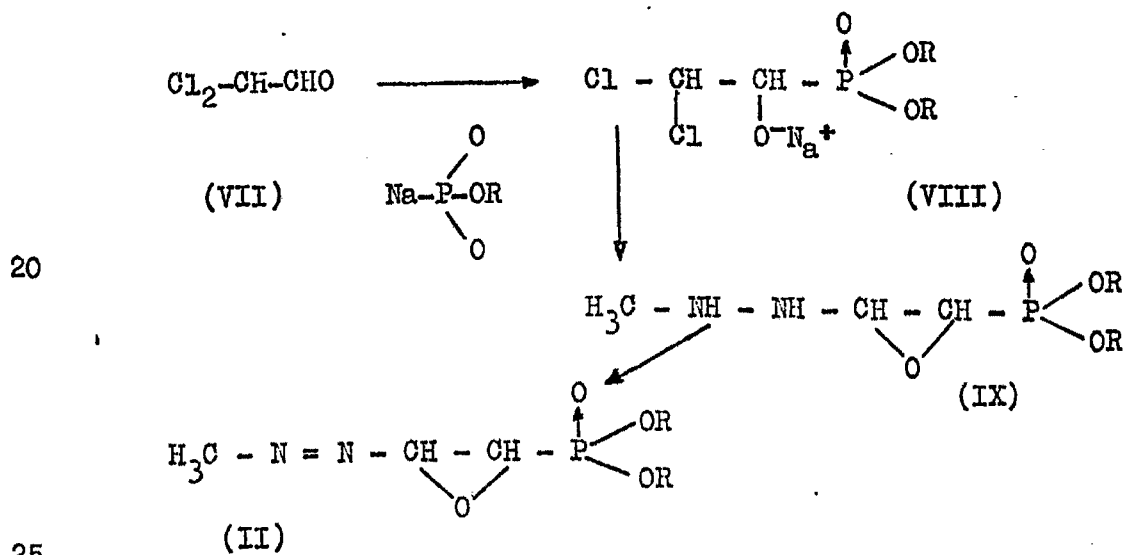
1 también disueltos o suspendidos en un disolvente inerte,
como tetrahidrofurano, éter, benceno, tolueno o n-hexa-
no. Se agrega una concentración equivalente de un acep-
5 tor de cloruro de hidrógeno, tal como trietilamina, pa-
ra eliminar el cloruro de hidrógeno en forma de sal hi-
drocloruro. El ácido [(cis-1,2-epoxipropil)hidrazo]fos-
fónico o sus ésteres o sales intermedios de Fórmula VI
pueden ser aislados después por medios conocidos en la
técnica. La oxidación del compuesto epoxidado (Fórmu-
10 la VI) puede ser llevada a cabo a continuación disol-
viendo o suspendiendo dicho producto intermedio en un
disolvente orgánico, por ejemplo un hidrocarburo aromá-
tico como el benceno, y agregando una cantidad equiva-
lente de óxido mercúrico amarillo. La mezcla se agita
15 durante un tiempo suficiente para completar la reacción,
que generalmente es completa cuando ya no se forma más
mercurio. Cualquier mercurio formado se separa después
por filtración o decantación y el material de partida
resultante de Fórmula I puede ser aislado como tal por
20 concentración de la solución hasta formar un residuo
en el caso de un éster o puede ser liberado del mercurio
y del óxido mercúrico por extracción con agua. A conti-
nuación las soluciones pueden ser pirolizadas o trata-
das con luz ultravioleta para dar las sales o ésteres
25 deseados de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o el



1 propio ácido libre.

En la preparación de ácido hidrazinofosfónico
(Fórmula IV) se realiza generalmente haciendo reaccio-
nar ácido clorofosfónico o un éster arílico o alquíli-
co o una sal del mismo con hidrato de hidrazina a tem-
5 peratura baja, preferiblemente inferior a 0°C. La reac-
ción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente
inerte con éter etílico. El ácido hidrazinofosfónico o
sus sales o ésteres, que están en la capa etérea, pue-
den ser aislados por concentración de esta capa etérea
10 después de lavar con agua, neutralizar y secar con sul-
fato sódico.

La preparación de los materiales de partida de
Fórmula II puede ser ilustrada por la siguiente secuen-
cia de reacción:
15





1 En la preparación del material de partida de Fórmula II,
el ácido fosfónico o preferiblemente una sal de metal
alcalino o un éster del mismo, tal como la sal sódica
de dibencilfosfito, se hace reaccionar con dicloroace-
5 taldehído para formar el ácido 1,2-epoxi-2-cloroetil-
fosfónico o un éster o sal del mismo (Fórmula VIII).
Este último compuesto se trata con metilhidrazina para
formar un compuesto de ácido [(cis-2-metilhidrazo)epo-
xietil]fosfónico (Fórmula IX) y finalmente se trata el
10 hidrazoderivado de Fórmula IX con óxido mercúrico para
formar el material de partida deseado de Fórmula II. El
procedimiento para la preparación del compuesto de áci-
do 1,2-epoxi-2-cloroetilfosfónico (Fórmula VIII) se lle-
va a cabo generalmente en una solución del ácido fosfó-
15 nico o de una sal o éster del mismo en un disolvente
orgánico inerte, por ejemplo benceno, éter, tetrahidro-
furano, tolueno y similares. La reacción con el diclo-
roacetaldehído se realiza a una temperatura comprendida
entre -10° y 50°C aproximadamente y durante un tiempo
20 suficiente para completar la reacción, generalmente al-
rededor de 1 hora. El compuesto de ácido 1,2-epoxi-2-
cloroetilfosfónico (Fórmula VIII) puede ser aislado en-
tonces enfriando bruscamente con agua la mezcla de reac-
ción, separando la capa de disolvente orgánico y evapo-
25 rando este último para dar el compuesto de ácido 1,2-



103

1 epoxi-2-cloroetilfosfónico (Fórmula VIII).

 Este último compuesto puede ser tratado después
con metilhidrazina, ya sea directamente o en una solu-
ción de dicho compuesto en un disolvente orgánico iner-
te como benceno, éter etílico, tetrahidrofurano o hexa-
5 metilfosforamida, durante un tiempo suficiente para com-
pletar la reacción, que es generalmente de media hora a
5 horas, para formar el ácido [(cis-2-metilhidrazo)epoxi-
etil]fosfónico o un éster o sal del mismo (Fórmula IX).
10 La reacción con metilhidrazina se lleva a cabo a tempera-
turas bajas, preferiblemente entre -10° y 50°C aproxima-
damente. El hidrazoderivado (Fórmula IX) puede ser ais-
lado entonces por trituración de la mezcla de reacción
con agua.

15 Finalmente, el hidrazoderivado de Fórmula IX es
oxidado a ácido [(cis-2-metilazo)epoxietil]fosfónico o
un éster o sal del mismo disolviendo dicho compuesto en
un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromá-
tico como benceno, tolueno o xileno u otros disolventes
20 inertes como cumeno y añadiendo óxido mercurico a la so-
lución del hidrazoderivado. Esta última reacción trans-
curre generalmente a la temperatura ambiente y la reac-
ción es completa cuando ya no se forma más mercurio. El
ácido [(cis-2-metilazo)epoxietil]fosfónico o sus ésteres
25 o sales deseados de Fórmula II pueden ser aislados des-



1 pués separando por filtración el mercurio y el óxido
de mercurio que no ha reaccionado y a continuación con-
centrando la solución reaccionante para dar el material
de partida deseado de Fórmula II. Alternativamente, la
5 solución de reacción que contiene el azoderivado de Fórmu-
la II puede ser pirolizada o tratada con luz ultravio-
leta para dar el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o
el éster o sal del mismo deseado.

 Los siguientes ejemplos ilustrarán este invento.
10 Se dan solamente a título ilustrativo y no deben ser con-
siderados como limitativos del invento.

EJEMPLO 1

Preparación de (±)[(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfonato de
trietilamina

15 A una solución al 10 % de 1,2-epoxi-2-cloropro-
pano en tetrahidrofurano se añade una solución al 10 %
de ácido hidrazinofosfónico en tetrahidrofurano conte-
niendo una cantidad equivalente de trietilamina. Des-
pués de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a la
20 temperatura ambiente, el hidrocloruro de trietilamina
formado se filtra y el filtrado resultante se concentra
a presión reducida para dar ácido (+)[(cis-1,2-epoxi-
propil)hidrazo]fosfónico en forma de sal de trietilamina.

 El (+)[(cis-1,2-epoxipropil)hidrazo]fosfonato de
25 trietilamina se suspende después en siete veces su volumen :



969

1 de benceno, se añade una cantidad equivalente de óxido
mercúrico amarillo y la mezcla de reacción se agita du-
rante 6 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se
extrae con agua para separar el (+)[(cis-1,2-epoxipro-
5 pil)-azo]fosfonato de trietilamina y la solución se eva-
pora a sequedad. El (+)[(cis-1,2-epoxipropil)-azo]fosfo-
nato de trietilamina es pirolizado como suspensión en
xileno para dar (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de
triethylamina.

10 La hidrazida de ácido fosfónico utilizada más
arriba se prepara tratando una solución de 10 g de clo-
rofosfonato de dietilo en 100 ml de éter etílico con
algo más de 2 equivalentes de hidrato de hidrazina al
85 %, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Al
15 cabo de 1 hora de agitación aproximadamente, las capas
resultantes se separan y la capa etérea se lava dos ve-
ces con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra
a presión reducida para dar hidrazinofosfonato de die-
tilo.

20 Siguiendo el procedimiento indicado, pero in-
troduciendo las variaciones apropiadas, puede prepararse
se (+)[(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfonato cálcico, di-
sódico, bencilamónico, de metilo, de dietilo, de diben-
cilo o sódico, respectivamente.

25



1

EJEMPLO 2

Preparación de ácido (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

La sal de trietilamina del ácido (±) [(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfónico obtenida en el Ejemplo 1 se suspende en tolueno y la mezcla se calienta y piroliza destilando lentamente el tolueno a la presión atmosférica a una temperatura del calderín comprendida entre 100° y 120°C. La sal de trietilamina de ácido (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico resultante se aísla por filtración de la mezcla de reacción.

10

Siguiendo el procedimiento anterior pero empleando una cantidad equivalente de (±) [(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfonato cálcico, disódico, bencilamónico, de metilo, de dietilo, de dibencilo o sódico en lugar del ácido (±) [(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfónico utilizado anteriormente, se producen (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico, disódico, bencilamónico, de metilo, de dietilo, de dibencilo o sódico, respectivamente.

15

EJEMPLO 3

20

Preparación de (±) [(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfonato de dibencilo

Se añaden 28,0 g de hidrazinofosfonato de dibencilo a 200 ml de una solución acuosa de metanol al 50 %. A continuación se agregan 9,0 g de 2-cloropropionaldehído a la solución hidrometanólica del hidrazino-

25



1 fosfonato de dibencilo, formando así [(2-cloropropiliden)hidrazo]fosfonato de dibencilo.

5 A la solución agitada de [(2-cloropropiliden)hidrazo]fosfonato de dibencilo se añaden 1,05 g de wolframato sódico junto con 55 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. Se ajusta el pH a 5,6 y la solución reaccionante se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente para dar (+)[(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfonato de dibencilo.

10 El hidrazinofosfonato de dibencilo se prepara siguiendo el procedimiento indicado por Klement y Knollmuller, Chem. Ber. 93, 834 (1960).

15 Siguiendo el procedimiento antes indicado pero introduciendo las variaciones apropiadas, puede prepararse (+)[(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfonato cálcico, disódico, bencilamónico, de metilo, de dietilo o sódico o el ácido (+)[(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfónico, respectivamente.

EJEMPLO 4

20 Preparación de (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo

25 La solución reaccionante conteniendo (+)[(1,2-epoxipropil)azo]fosfonato de dibencilo obtenida en el Ejemplo 3, se ilumina con luz ultravioleta durante 24 horas, al cabo de cuyo tiempo cesa el desprendimiento de



1 nitrógeno. Se añaden 100 ml de agua a la mezcla de reac-
ción y el (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de diben-
cilo crudo se extrae con éter etílico. La solución en
éter etílico se purifica después por cromatografía para
5 dar (+) (1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo.

 Siguiendo el procedimiento anterior pero emplean-
do una cantidad equivalente de (+) [(cis-1,2-epoxipropil)-
azo]fosfonato cálcico, disódico, bencilamónico, de meti-
lo, de dietilo, o sódico o ácido (+) [(1,2-epoxipropil)-
10 azo]fosfónico en lugar del (+) (cis-1,2-epoxipropil)azo-
fosfonato de dibencilo utilizado anteriormente, se ob-
tiene (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico, disó-
dico, bencilamónico, de metilo, de dietilo o sódico o
ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, respectiva-
15 mente.

EJEMPLO 5

Preparación de (-) [(cis-2-metilhidrazo)epoxietil]fosfo-
nato de dibencilo

 A una solución de 28,0 g de fosfito de dibenci-
20 lo en 100 ml de tetrahidrofurano se agregan 4,8 g de
hidruro sódico al 50 % en una dispersión oleosa. La mez-
cla reaccionante se agita durante algunos minutos a la
temperatura ambiente para completar la formación de la
sal sódica del fosfito de dibencilo. A esta mezcla se
25 agregan después 11,0 g de dicloroacetaldehído y la mez-



1 cla de reacción se agita durante 1 hora, a la tempera-
tura ambiente. La mezcla de reacción se enfría brusca-
mente después mediante la adición de 1000 ml de agua,
se extrae con benceno y el extracto bencénico se evapo-
5 ra a sequedad para dar (\pm) (cis-1,2-epoxi-2-cloropropil)-
fosfonato de dibencilo en forma de aceite amarillo.

 Al aceite amarillo de (\pm) (cis-1,2-epóxi-2-
cloropropil)fosfonato de dibencilo se añaden después
10 ml de metilhidrazina y la mezcla se calienta lenta-
10 mente a 40°C. Cuando se ha completado la reacción exo-
térmica, la mezcla de reacción se tritura con agua y el
(\pm) [(cis-2-metilhidrazo)epoxietil]fosfonato de dibenci-
lo se aísla en forma de goma amarilla.

 El (\pm) [(cis-2-metilhidrazo)epoxietil]fosfonato
15 de dibencilo se disuelve en 50 ml de benceno y se añaden
100 g de óxido mercuríco. Entonces se sacude la mezcla
de reacción a la temperatura ambiente durante 1 hora apro-
ximadamente. El mercurio resultante y el óxido mercurí-
co no utilizado se separan después por filtración y la
20 solución de reacción resultante se concentra a presión
reducida para dar (\pm) [(cis-2-metilazo)epoxietil]fosfona-
to de dibencilo como residuo o bien la solución de reac-
ción se utiliza directamente en el Ejemplo 6.

 Siguiendo el procedimiento indicado, pero intro-
25 duciendo las variaciones apropiadas pueden prepararse



1 (+)[(cis-2-metilazo)epoxietil]fosfonato cálcico, disódico, bencilamónico, de metilo, de dietilo o sódico.

EJEMPLO 6

Preparación de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de
5 dibencilo

La solución bencénica de (+)[(cis-2-metilazo)-
epoxietil]fosfonato de dibencilo obtenida en el Ejem-
plo 5 se ilumina bajo una lámpara ultravioleta de vapor
de mercurio hasta que cesa el desprendimiento del nitró-
10 geno, lo que ocurre aproximadamente al cabo de 1 hora.
La solución resultante se purifica por cromatografía pa-
ra dar (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo.

Siguiendo el procedimiento anterior pero emplean-
do una cantidad equivalente de (+)[(cis-2-metilazo)epo-
15 xietil]fosfonato cálcico, disódico, bencilamónico, de
metilo, de dietilo o sódico o ácido (+)[(cis-2-metilazo)-
epoxietil]fosfónico en lugar de (+) (cis-2-metilazo)epo-
xietil fosfonato de dibencilo, se obtienen (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato cálcico, disódico, bencilamónico,
20 de metilo, de dietilo o sódico o ácido (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico, respectivamente.

EJEMPLO 7

Preparación de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de
dibencilo

25 La solución bencénica de (+)[(cis-2-metilazo)-



1 epoxietil fosfonato de dibencilo obtenida en el Ejem-
plo 5 se calienta destilando lentamente el benceno a la
presión atmosférica, a una temperatura del calderín con-
prendida entre 100° y 120°C. El (±) (cis-1,2-epoxipro-
5 pil)fosfonato de dibencilo resultante formado se libera
después del benceno restante por destilación a vacío.

Siguiendo el procedimiento anterior pero emplean-
do una cantidad equivalente de (±) [(cis-2-metilazo)epo-
xietil]fosfonato cálcico, disódico, bencilamónico, de
10 metilo, de dietilo o sódico o ácido (±) [(cis-2-metilazo)-
epoxietil]fosfónico en lugar de (±) (cis-2-metilazo)-
epoxietil fosfonato de dibencilo utilizado anteriormen-
te, se obtiene (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálc-
ico, disódico, bencilamónico, de metilo, de dietilo o
15 sódico o ácido (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, res-
pectivamente.

En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita, recaerá sobre las siguientes:

20

25



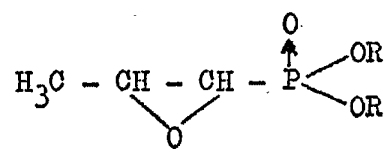
1

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus ésteres o sales, que consiste en expulsar o eliminar el nitrógeno del ácido [(cis-1,2-epoxipropil)azo]fosfónico o del ácido [(cis-2-metilazo)epoxietil]fosfónico o de los ésteres o sales de estos dos últimos ácidos.

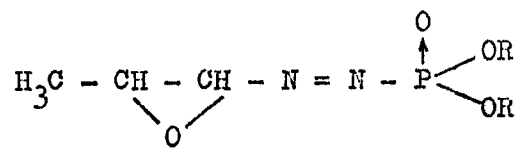
10



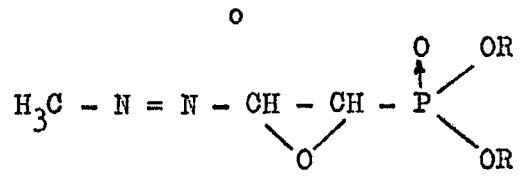
15

donde R es igual o diferente en todos los casos y representa hidrógeno o un radical hidrocarbilo y las sales orgánicas o inorgánicas del mismo cuando por lo menos uno de los radicales R es hidrógeno, cuyo procedimiento consiste en expulsar o eliminar el nitrógeno de un compuesto de fórmula:

20



25





1 donde R es el definido anteriormente.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el compuesto cis formado es una mezcla racémica.

5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la eliminación o expulsión del nitrógeno se realiza por irradiación de una solución del azoderivado con luz ultravioleta.

10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que la solución del azoderivado contiene un agente fotosensibilizador.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la expulsión o eliminación del nitrógeno se realiza pirolizando el azoderivado.

15 7. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la expulsión o eliminación del nitrógeno se realiza calentando el azoderivado por encima de 80°C.

20 8. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la expulsión o eliminación del nitrógeno se realiza calentando una suspensión del azoderivado en un agente de suspensión o una solución del azoderivado en un disolvente inerte.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que los compuestos formados son las sales orgánicas o inorgánicas cuando uno de los radicales R es hidrógeno.



1969

1 10. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
licita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO
FOSFONICO".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de treintayuna
páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de Mayo de 1.969

10 BERNARDO UNGRIA
P.P.

15

20

25