

21



Nº 367.095

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C 07
SUBCLASE D

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 (CIS-1,2-EPOXIPROPIL)-FOSFONICO Y
ESTERES O SALES DEL MISMO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
nº 729.376 del 15 de mayo de 1.968.

MGS -



1969

1

RESUMEN DE LA MEMORIA

Un procedimiento para la preparación de ácidos (cis-1,2-epoxipropil)fosfónicos y sus ésteres y sales, que consiste en eliminar o expulsar dióxido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de carbono o nitrógeno de un S,S-dióxido de 1,3-oxatietano apropiadamente sustituido, un S,S-dióxido de 1,3,4-dioxatiol, un 3-oxooxetano y 1,3,4-oxadiazolina también apropiadamente sustituidos, respectivamente. Los ácidos 1,2-epoxipropilfosfónico o sus sales son agentes antibacterianos activos.

10

DESCRIPCION DEL INVENTORealizaciones preferidas

Este invento se refiere a un nuevo método de preparación de sales o ésteres de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o del propio ácido libre. 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 del propio ácido libre por expulsión o eliminación de dióxido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de carbono o nitrógeno de S,S-dióxido de ácido (+) (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfónico, S,S-dióxido de ácido (+) (cis-2-metil-1,3,4-dioxatiol-5-il)fosfónico; ácido (+) (cis-4-metil-3-oxo-oxetán-2-il)fosfónico o ácido (+) (cis-5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfónico o de los ésteres o sales de

15

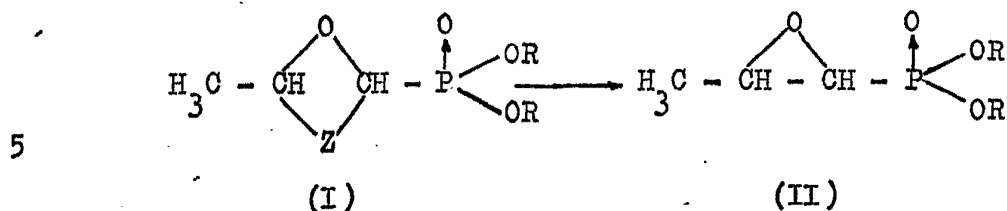
20

25

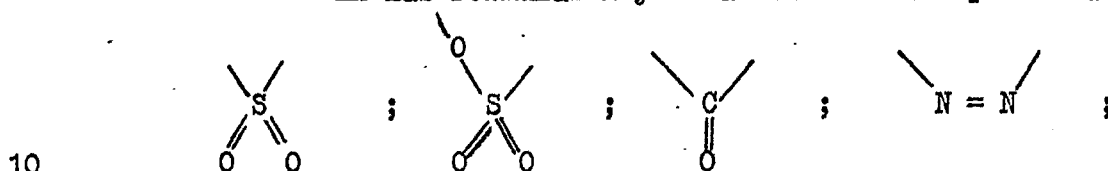


1909

1 Los compuestos anteriores. El invento puede ser repre-
sentado esquemáticamente de la siguiente forma:



En las Fórmulas I y II anteriores Z representa



es decir, dióxido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de carbono o nitrógeno, respectivamente, en forma de radicales; R representa hidrógeno o un radical hidrocarbilo y puede ser igual en ambos casos o diferente en cualquier compuesto particular. Los compuestos de Fórmulas I y II pueden ser también monosales y disales orgánicas o inorgánicas de los ácidos y una realización preferida de este invento es la preparación de las sales orgánicas o inorgánicas de los ácidos de Fórmula II.

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

25



1969

1 representativos los radicales alquilo como metilo, propi-
lo, isopropilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo, do-
decilo, haloetilo, aciloxietilo, hidroxipropilo, amino-
etilo o alquilaminometilo; alquenilo como alilo, metalil-
5 lo, properilo, hexenilo u octadienilo; alquinilo como pro-
pargilo, etinilo o cloroetinilo; cicloalquilo como ciclo-
hexilo, ciclohexenilo o ciclopropilo. Cuando R es alifá-
tico, preferiblemente contiene de 1 a 6 átomos de carbo-
no.

10 Son ejemplos de R cuando representa un radical
aralifático aquellos casos en que es aralquilo, como ben-
cilo, fenetilo, fenilpropilo, p-halobencilo y o-, m- o p-
alcoxibencilo.

15 R también puede representar un radical aromá-
tico y preferiblemente un resto aromático de un solo nú-
cleo como fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo p-clo-
rofenilo, o-nitrofenilo, o,p-dihalofenilo, cianofenilo,
metoxifenilo y tolilo. Cuando R es heterocíclico, pue-
de ser heteroaromático como piridilo, furilo, tiazolilo
20 o pirazinilo o, alternativamente, puede representar un
heteroanillo hidrogenado de los que son ejemplos el te-
trahidrofurilo y el piperazinilo.

25 Los compuestos de Fórmula I y II que son ácidos,
es decir los ácidos libres y los monoésteres, pueden en-
contrarse en forma de sales y la preparación de estas sa-



1969

1 les constituye un aspecto especialmente preferido del
invento porque son muy útiles cuando se emplean los com-
puestos de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico como
agentes antibacterianos, ya que los ácidos fosfónicos li-
5 bres no son tan estables como sería de desear y los éste-
res no son tan activos como las sales (excepto en casos
particulares).

Como se ha indicado previamente, el invento pue-
de referirse a los procedimientos para la preparación de
10 sales orgánicas o inorgánicas de los compuestos de Fórmula
II cuando por lo menos uno de los radicales R es hidróge-
no. Así, son ejemplos de tales sales las sales metálicas
inorgánicas como las monosódicas y disódicas, monopotási-
cas y dipotásicas, cálcicas, magnésicas, de plata y de
15 hierro. Las sales orgánicas que pueden ser mencionadas
como representativas son las sales amínicas, por ejemplo
de α -fenetilamina, amonio, quinina, brucina, lisina, pro-
tamina, arginina, procaína, etanolamina, morfina, bencil-
amonio, etilendiamina, piperazina y glicina. Si se desea,
20 la porción básica de la sal puede ser una amina biológi-
camente activa, como eritromicina o novobiocina.

El ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, espe-
cialmente el ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
aquí descrito, y sus sales poseen una notable actividad an-
25 tibacteriana contra un gran número de agentes patógenos.



1969

1 Son útiles como agentes antimicrobianos, activos en la
inhibición del crecimiento de las bacterias patógenas
Gram-positivas y Gram-negativas. Son activos contra las
especies patógenas de Bacillus, Escherichia, Staphyloco-
5 cci, Salmonella y Proteus y contra las variedades de los
mismos resistentes a los antibióticos. Son ilustrativos
de estos agentes patógenos los siguientes: Bacillus sub-
tilis, Escherichia coli, Salmonella schottmuelleri, Sal-
monella gallinarum, Salmonella pullorum, Proteus vulga-
10 ris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Staphylococcus
aureus y Staphylococcus pyogenes. Por lo tanto, el ácido
(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales pueden ser
utilizados como agentes antisépticos para eliminar los
organismos susceptibles del equipo farmacéutico, dental y
15 médico y de otras zonas sometidas a la infección por ta-
les organismos y para inhibir el crecimiento bacteriano
perjudicial en las pinturas industriales. Análogamente,
pueden ser utilizadas para separar ciertos microorganismos
de las mezclas de microorganismos. Son útiles en el tra-
20 tamiento de las enfermedades causadas por las infecciones
bacterianas en el hombre y los animales y son especialmen-
te valiosos en este aspecto, ya que son activos contra
muchas variedades de agentes patógenos resistentes a los
antibióticos previamente disponibles. Las sales son es-
25 pecialmente valiosas porque son eficaces cuando se admi-



1969

1 nistran por vía oral, aunque pueden ser administradas
por vía parentérica, si se desea.

5 Las sales de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico son útiles como preservativos en las aplicaciones industriales porque inhiben eficazmente el crecimiento bacteriano indeseable en el agua blanca utilizada en las fábricas de papel y en pinturas, por ejemplo en la pintura de látex de acetato de polivinilo.

10 La denominación cis utilizada para describir los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico de Fórmula II significa que todos los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se encuentran al mismo lado del anillo de óxido.

15 Como puede observarse, cuando el compuesto de Fórmula I se convierte en el compuesto de Fórmula II, se elimina o expulsa el radical Z y se forma un enlace entre los dos átomos de carbono. El oxígeno epoxi se encuentra ya situado y este enlace no es afectado por esta reacción de expulsión o eliminación.

20 De acuerdo con el presente invento, la eliminación o expulsión de dióxido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de carbono o nitrógeno para el material de partida apropiado de Fórmula 1 se realiza pirolizando o calentando el compuesto de partida apropiado representado por la Fórmula I o bien la eliminación o ex-

25



1 pulsión de dióxido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de carbono o nitrógeno puede realizarse también sometiendo el material de partida apropiado de Fórmula I a la luz ultravioleta.

5 De acuerdo con un aspecto del presente invento la eliminación o expulsión de dióxido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de carbono o nitrógeno del material de partida apropiado de Fórmula I se realiza pirolizando o calentando el material de partida apropiado a temperaturas superiores a 80°C. Las temperaturas más adecuadas para realizar la pirólisis varían con el material de partida utilizado. Así, cuando el material de partida de Fórmula I es el S,S-dióxido de ácido (4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfónico o preferiblemente
10 una sal o éster del mismo, la pirólisis se realiza normalmente calentando a temperaturas superiores a 100°C, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 100°C y 200°C. Cuando el material de partida de Fórmula I es S,S-dióxido de ácido (2-metil-1,3,4-dioxatiol-5-il)fosfónico o preferiblemente una sal o éster del mismo, la
15 pirólisis se realiza generalmente por encima de 100°C, estando comprendido el intervalo de temperatura preferido entre 150° y 250°C.

20 Análogamente, cuando el material de partida de Fórmula I es el ácido (4-metil-3-oxo-oxetan-2-il)



1 fosfónico o un éster o sal del mismo o el ácido (5-me-
til-1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfónico o preferiblemente
una sal o éster del mismo, la pirólisis se realiza gene-
ralmente a los intervalos preferidos de temperatura de
5 150° a 250°C para los compuestos de 3-oxo-oxetano y de
80° a 200°C para los compuestos de 1,3,4-oxadiazolina,
respectivamente.

Al llevar a cabo la reacción de pirólisis, los
materiales de partida de Fórmula I pueden ser calenta-
10 dos directamente o bien pueden ser suspendidos en un
agente de suspensión o disueltos en un disolvente inerte,
calentando después la suspensión o solución a la tem-
peratura deseada. El agente de suspensión puede ser un
aceite de elevado punto de ebullición, tal como un aceite
15 mineral, por ejemplo aceite blanco o Nujol. Son ejemplos
típicos de los disolventes inertes los de elevado punto
de ebullición como diclorobenceno, éter difenílico, dode-
cilbenceno, clorobenceno, cumeno o xileno. El tipo de
agente de suspensión o disolvente inerte utilizado no
20 es crítico siempre que dicho agente de suspensión o di-
solvente no reaccione con ninguna de las sustancias reac-
cionantes y pueda resistir los requisitos particulares
de temperatura de la reacción de pirólisis sin descompo-
sición o degradación.

25 La pirólisis del material de partida de Fórmula



1909

1 I se realiza durante un tiempo suficiente para comple-
tar la expulsión de dióxido de azufre, trióxido de azu-
fre, monóxido de carbono o nitrógeno. La expulsión ge-
neralmente es completa cuando ya no se desprende de la
5 mezcla de reacción más dióxido de azufre, trióxido de
azufre, monóxido de carbono o nitrógeno.

La pirólisis se realiza generalmente a la
presión atmosférica, aunque puede realizarse a presión
reducida, reduciendo así en algunos grados la temperatu-
10 ra de reacción preferida y facilitando la eliminación de
dióxido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de car-
bono o nitrógeno.

Los productos finales deseados de Fórmula II,
es decir las sales o ésteres de los ácidos (+) (cis-
15 1,2-epoxipropil)fosfónicos o el propio ácido pueden ser
aislados de la mezcla de reacción por métodos conocidos,
siendo uno de estos métodos la filtración de la materia
insoluble, la extracción del producto deseado en un di-
solvente de bajo punto de ebullición como éter dietili-
20 co y la destilación del disolvente hasta que queda un
residuo o aceite que contiene el producto deseado. El
producto crudo deseado puede ser recristalizado después
en metanol para aumentar su pureza.

En otro aspecto de este invento, la eliminación
25 o expulsión de dióxido de azufre, trióxido de azufre, mo



1509

1 nóxido de carbono o nitrógeno de los compuestos de
partida correspondientes de Fórmula I puede ser efectua-
da sometiendo una solución o suspensión de los materia-
les de partida respectivos de Fórmula I a la acción de
5 una luz ultravioleta de onda corta como la producida
por una lámpara de vapor de mercurio, durante un tiem-
po suficiente para completar la reacción; este último
ha transcurrido cuando cesa el desprendimiento de dió-
xido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de carbono
10 o nitrógeno.

 Alternativamente, la eliminación o expulsión
de dióxido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de
carbono o nitrógeno del material de partida apropiado de
Fórmula I puede efectuarse sometiendo a la luz ultravio-
15 leta una solución o suspensión del material de partida
de Fórmula I que ha sido sensibilizado a la luz ultravio-
leta mediante la adición del 10 % aproximadamente (cal-
culado sobre el peso del material de partida de Fórmula
I) de un agente sensibilizador adecuado como benzofeno-
20 na o acetofenona.

 Al irradiar la mezcla de reacción, la solución
o suspensión del material de partida apropiado de Fórmu-
la I debe estar contenido en una vasija que, de prefe-
rencia, transmita la luz ultravioleta, por ejemplo una
25 vasija de cuarzo. El disolvente empleado no debe reac-



1969

1 cionar con el material de partida de Fórmula I y debe
transmitir la luz ultravioleta en lugar de absorberla.
Son disolventes adecuados el agua, los hidrocarburos
como hexano o ciclohexano, alcoholes inferiores como al-
5 cohol metílico, etílico o butílico, tetracloruro de car-
bono, dioxano, acetonitrilo, tetrametilurea, 3,4-diclo-
ro-1,2,5-tiadiazol o tributilamina o las mezclas acu-
sadas de todos los disolventes citados. También son ade-
cuadas las mezclas de alcoholes y benceno como una mez-
10 cla 1:3 de etanol y benceno o una mezcla de 1:3 de ace-
tonitrilo y benceno. Análogamente, el intervalo de tem-
peratura es variable y, en general, la irradiación se
realiza a una temperatura de unos -10°C a 50°C .

Las reacciones de pirólisis e irradiación antes
15 descritas son estereoespecíficas y cualquier configura-
ción estereo particular del material de partida de Fó-
rmula I será arrastrada hasta el producto final deseado
de Fórmula II. Así, si se emplea como material de par-
tida la configuración cis de los compuestos de Fórmula
20 I, se obtiene el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
o una sal o éster del mismo.

Generalmente, los procedimientos mediante los
que se preparan los materiales de partida de Fórmula I
(descritos más adelante) dan lugar predominantemente al
25 isómero (+) cis del compuesto de Fórmula I. No obstante,



1509

1 algunas veces se forma una mezcla cis/trans del mate-
rial de partida de Fórmula I y si este material después
se piroliza o irradia, el ácido cis-epoxipropilfosfóni-
co, o sus ésteres o sales, estarán también en la mezcla
5 de los isómeros cis/trans. La mezcla de isómeros cis y
trans de cualquiera de los materiales de partida de Fó-
rmula I o de los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfos-
fónico deseados de Fórmula II, se separa fácilmente
por técnicas convencionales, entre las que se encuentran,
10 por ejemplo, la cromatografía de columna, la cromatogra-
fía en fase de vapor o la destilación fraccionada.

Además, cualquier ácido (+) (trans-1,2-epoxipro-
pil)fosfónico o sus ésteres o sales pueden ser conver-
tidos en el isómero (+) cis por irradiación de una solu-
15 ción de isómero trans con luz ultravioleta o sometiendo
a la luz ultravioleta una solución del isómero trans que
ha sido sensibilizado a dicha luz mediante la adición del
10 % aproximadamente de un agente fotosensibilizador ade-
cuado, como benzofenona o acetofenona. Las condiciones
20 y disolventes de la reacción anterior son similares a
las ya descritas para la reacción de eliminación realiza-
da sobre los materiales de partida de Fórmula I con luz
ultravioleta.

Los materiales de partida de Fórmula I que pueden
25 ser utilizados son las sales, ésteres y ácidos. No obstan



1969

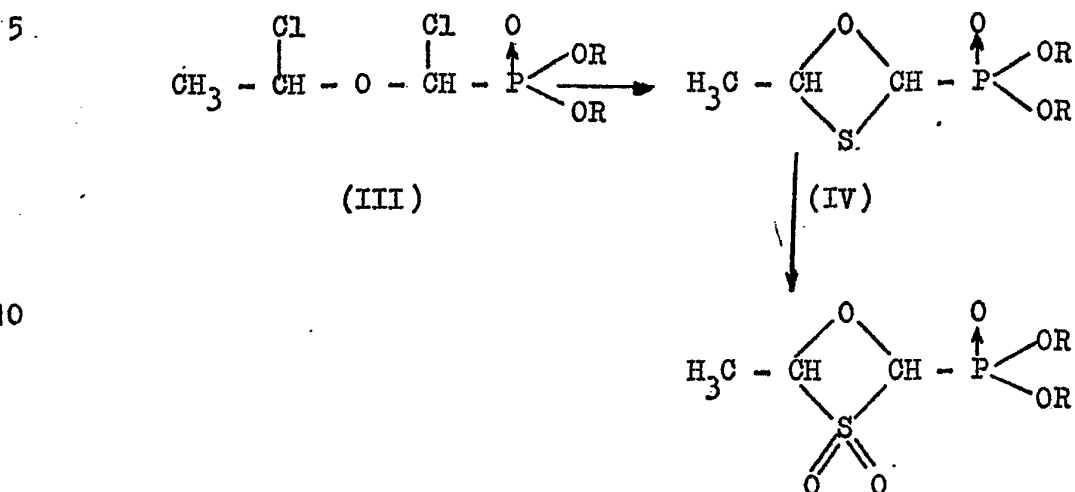
1 te, es preferible utilizar la sal del ácido libre. Si
se emplea el ácido libre, generalmente se prefiere ais-
lar el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico producido
en forma de sal, por ejemplo por formación de una sal
5 sódica o bencilamónica del mismo. Si se utiliza un és-
ter de partida de Fórmula I, el éster resultante de áci-
do (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico puede ser convertido
en el ácido o en una monosal o disal del mismo por hidró-
lisis o separación reductora del grupo éster. La hidró-
10 lisis puede ser ácida o básica, enzimática o catalizada
por la luz o mediante un derivado de trimetilsililo. La
eliminación reductora de dicho éster puede ser por hi-
drogenolisis o por procedimientos químicos o con una
amina sódica terciaria.

15 Como los productos finales de Fórmula I son mez-
clas racémicas, pueden ser resueltos en sus formas ópti-
camente activas. El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico aquí citado hace girar a la luz polarizada en un
plano en dirección contraria a la de las agujas del re-
20 loj (hacia la izquierda del observador) cuando se mide
la rotación de su sal disódica en agua (concentración,
5 %) a 405 m μ .

Los materiales de partida mostrados en la Fórmu-
la I pueden ser preparados en la forma descrita a conti-
25 nuación.



1 Los compuestos de S,S-dióxido de 1,3-oxatietano de Fórmula I, designados por la Fórmula V más adelante, pueden ser preparados mediante el siguiente esquema de reacción:



donde R es el definido anteriormente.

15 Por lo tanto, los compuestos de S,S-dióxido de 1,3-oxatietano de Fórmula V se preparan a partir de un ácido cloro- α -cloroetoximetilfosfónico o un éster o sal del mismo, haciendo reaccionar dicho compuesto de ácido cloro- α -cloroetoximetilfosfónico con un sulfuro, preferiblemente sulfuro sódico, para formar el compuesto de 1,3-oxatietano de Fórmula IV. Este último compuesto se oxida después con agentes oxidantes como permanganato potásico o peróxido de hidrógeno para formar el S,S-dióxido de 1,3-oxatietano de partida de Fórmula V.

20

25 El compuesto de Fórmula V puede ser aislado por procedi-



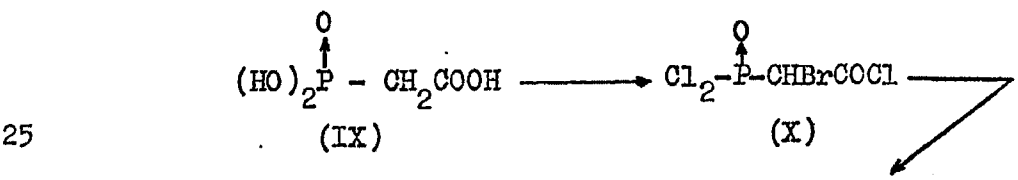
1968

1 fónico, o un éster o sal del mismo (preferiblemente el
éster) en un disolvente inerte como hidrocarburos satu-
rados, por ejemplo pentano, hexano, ciclohexano u otros
disolventes como tetrahidrofurano o hidrocarburos halo-
5 genados, por ejemplo cloroformo, yodoformo y similares.
Generalmente el ozono pasa a la mezcla de reacción en
combinación con nitrógeno y oxígeno, constituyendo al-
rededor de 4 % en volumen.

La reacción entre el producto de adición de bisul-
10 fito (Fórmula VI) y el formilfosfonato (Fórmula VII) pue-
de llevarse a cabo después en presencia de anhídrido acé-
tico, generalmente a la temperatura de reflujo de la mez-
cla de reacción, para formar el material de partida de-
seado (Fórmula VIII). Si se emplea ácido fosfónico o una
15 sal del mismo, se forma un producto intermedio. Este úl-
timo se convierte entonces en el material de partida de-
seado mediante la adición de una base fuerte, por ejem-
plo hidróxido sódico (Fórmula VIII).

Para preparar los materiales de partida de Fórmu-
20 la I en los que Z es $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ puede seguirse el siguiente es-

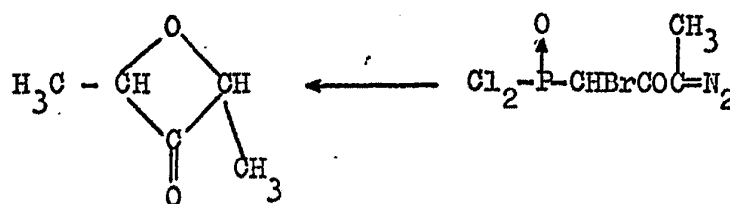
quema de reacción:





1969

1



5

(XII)

(XI)

10

15

20

25

En el esquema de reacción anterior, el ácido fosfonoacético se halogena y se convierte en el dicloruro fosfónico halogenado (Fórmula X) que después se diazota para formar el 3-diazo-derivado (Fórmula XI). Este último compuesto se cicla a continuación para formar el 3-oxoxetano deseado de partida (Fórmula XII). En la formación del compuesto de Fórmula XII, el ácido fosfonoacético se hace reaccionar generalmente con cloruro de tionilo, seguido de la adición de un halógeno, preferiblemente bromo, para formar el dicloruro fosfónico halogenado (Fórmula X). El cloruro de tionilo actúa generalmente como su propio disolvente, aunque pueden emplearse otros disolventes inertes como benceno, éter o hexano.

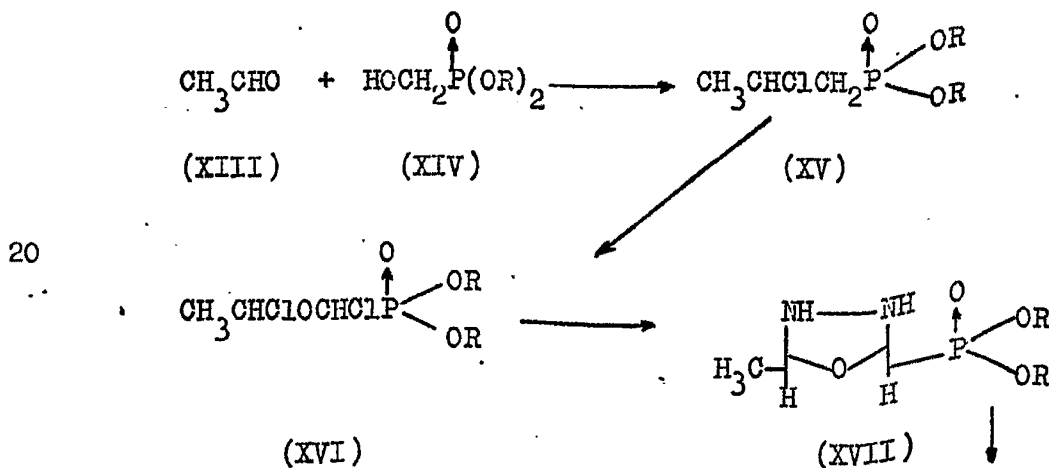
El dicloruro fosfónico halogenado (Fórmula X) es diazotado después para formar un dicloruro (1-halo-3-diazo-2-oxobutil)fosfónico de Fórmula XI. El tratamiento del 3-diazo-derivado de Fórmula XI con una solución acuosa de un carbonato, preferiblemente carbonato potásico y un ácido como el ácido acético, a temperatura

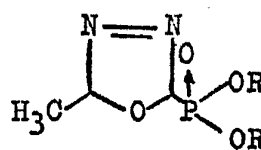


1969

1 ambiente, preferiblemente de 10° a 50°C, produce la in-
2 | troducción de un grupo monóxido de carbono en la molé-
3 cula para formar el ácido (4-metil-3-oxo-oxetan-2-il)
4 | fosfónico deseado. El ácido de partida (Fórmula XII)
5 puede ser aislado por métodos conocidos, como filtra-
6 ción de la materia insoluble y concentración de la
7 mezcla de reacción para dar un material sólido. El áci-
8 do puede ser convertido después en un éster o sal median-
9 te técnicas convencionales de formación de ésteres y sa-
10 les.

11 Para preparar los materiales de partida de Fórm-
12 ula I en los que Z es -N=N-, es decir el ácido (5-me-
13 til-1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfónico apropiadamente sus-
14 tituido o un éster o sal, puede utilizarse el siguiente
15 esquema de reacción:





(XVIII)

1
5 donde R es el descrito anteriormente.

En la reacción anterior, se hace reaccionar acetaldehído (Fórmula XIII) con un ácido hidroximetilfosfónico, éster o sal (Fórmula XIV) para formar un ácido (α -cloroetoxi)metilfosfónico o un éster o sal del mismo (Fórmula XV). Esta reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida entre unos -5°C y 25°C , en presencia de un disolvente inerte como cloroformo, tetracloruro de carbono, un hidrocarburo aromático, como benceno o un hidrocarburo aromático halogenado, como clorobenceno o un éter como tetrahidrofurano, éter dietílico o dioxano. La reacción también se lleva a cabo en condiciones ácidas, prefiriéndose los ácidos como HCl. El agente de cloración en la reacción anterior es generalmente cloruro de hidrógeno gaseoso.

15
20
25 Para preparar el ácido cloro- α -cloroetoximetilfosfónico o sus ésteres o sales (Fórmula XVI) se hace reaccionar el ácido α -cloroetoximetilfosfónico con un agente de halogenación de radical libre, como hipoclorito de terc-butilo. En general esta reacción se lleva a cabo a una temperatura de 40°C aproximadamente. Es-



1969

1 ta temperatura es crítica para iniciar la halogenación
por radical libre, cuya halogenación es iniciada en es-
te caso mediante la adición de un iniciador de haloge-
nación de radical libre como el azo-bis-isobutironitri-
5 lo. También esta reacción puede ser iniciada fotoquí-
micamente.

La halogenación por radical libre se realiza
generalmente en un disolvente inerte. El disolvente no
debe ser atacado en esta reacción entre radicales li-
10 bres. Son disolventes típicos los hidrocarburos aromá-
ticos o alifáticos cíclicos, como benceno, ciclohexilo;
n-alifáticos, por ejemplo n-hexano e hidrocarburos ha-
logenados como el tetracloruro de carbono.

Para convertir el ácido cloro- α -cloroetoximetil-
15 fosfónico o sus ésteres y sales (Fórmula XVI) en el dia-
zo cíclico (Fórmula XVII), se hace reaccionar el compues-
to de Fórmula XVI con hidrazina a una temperatura compren-
dida entre 15 y 80°C. Esta última reacción produce ácido
(5-metil-1,3,4-oxadiazolidin-2-il)fosfónico o un éster
20 o sal del mismo de Fórmula XVII. La formación del compues-
to de 1,3,4-oxadiazolidina puede realizarse en un disol-
vente inerte, como amina terciaria, o en un disolvente
mixto como amina terciaria en alcohol o amina terciaria
en éter, benceno o tolueno.

25 El compuesto de Fórmula XVII se oxida después



1969

1 Para formar la sal o éster deseados de ácido (5-metil-
1,3,4-oxadiazolin)fosfónico o el propio ácido de Fórmula XVIII. La formación de este último compuesto se
realiza generalmente tratando la 1,3,4-oxadiazolidina
5 (Fórmula XVII) con óxido mercuríco o cloruro cúprico,
a una temperatura comprendida entre unos 15°C y la temperatura de reflujo del disolvente particular empleado.
Los disolventes para la reacción de oxidación pueden
ser cualquier disolvente inerte, tal como un éter, por
10 ejemplo éter dietílico o un hidrocarburo, como benceno o ciclohexano. El ácido (5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)
fosfónico o sus ésteres o sales deseados pueden ser aislados entonces por métodos conocidos en la técnica, por
ejemplo por filtración de las materias insolubles y después evaporación del disolvente a presión reducida.

15 A continuación se incluyen algunos ejemplos detallados que muestran la preparación de los materiales de partida y de las sales o ésteres deseados de ácido
(±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y del propio ácido.
20 Deben ser considerados como ilustrativos del invento y no como limitativos.

25



MAY. 1959

EJEMPLO 1

Preparación de S,S-dióxido de (+) (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfonato sódico

Se añaden lentamente 0,21 g (0,12 moles) de ácido cloro- α -cloroetoximetilfosfónico en 120 ml de una mezcla 4:5 de agua y alcohol etílico sobre 50 g de hidrato de sulfuro sódico en 60 ml de una mezcla 4:5 de agua y alcohol etílico a reflujo. Después de que se ha añadido la totalidad del ácido cloro- α -cloroetoximetilfosfónico, se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante media hora más. A continuación se separa el alcohol etílico a vacío y se añade en porciones acetato mercúrico para precipitar el exceso de sulfuro en la solución. La mezcla de reacción se filtra después y el filtrado se libera del agua por liofilización, quedando S,S-dióxido de (+) (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfonato sódico, como residuo amorfo.

El S,S-dióxido de (+) (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfonato sódico se agita después durante 12 horas aproximadamente con 100 ml de ácido acético glacial y 100 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %: Después se descompone el exceso de peróxido agitando la mezcla de reacción con dióxido de manganeso y a continuación se filtra la solución. El ácido acético se separa de la mezcla de reacción a presión reducida dando como residuo S,S-di-



1 óxido de (+) (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfonato
sódico.

5 Siguiendo el procedimiento anterior, pero em-
pleando una cantidad equivalente de cloro- α -cloroetoxi-
metilfosfonato de metilo, dietilo, dibencilo o sodio en
lugar del ácido cloro- α -cloroetoximetilfosfónico utiliza-
do anteriormente, se obtienen S,S-dióxido de (+) (cis-4-
metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfonato de metilo, dietilo o
dibencilo, respectivamente.

10

EJEMPLO 2

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

15 El residuo obtenido en el Ejemplo 1, es decir
S,S-dióxido de ácido (+) (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)
fosfónico, se calienta a reflujo en 100 ml de piridina
durante 2 horas. Después se separa la piridina a presión
reducida y el residuo se trata con 50 ml de agua. A con-
tinuación la solución acuosa se clarifica por tratamien-
to con carbón activo y se filtra la suspensión. El fil-
trado contiene ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

20

Siguiendo el procedimiento anterior, pero em-
pleando una cantidad equivalente de S,S-dióxido de (+)
(cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfonato de calcio, di-
sodio, bencilamonio, metilo, dietilo, dibencilo o sodio
en lugar del S,S-dióxido de ácido (+) (cis-4-metil-1,3-
25 oxatietan-2-il)fosfónico utilizado anteriormente, se ob-



1969

1 tienen (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de calcio,
disodio, bencilamonio, metilo, dietilo, dibencilo o so-
dio, respectivamente.

EJEMPLO 3

5 Preparación de S,S-dióxido de (+) (cis-2-metil-1,3,4-
dioxatiol-5-il)fosfonato sódico

Se hace pasar una corriente de oxígeno que con-
tiene 4-5% de ozono, a través de una solución de 0,1 moles de
vinilfosfonato de dietilo en 500 ml de cloroformo a -10°C ,
10 hasta que el análisis de la corriente de gas efluente in-
dica que ha cesado la absorción de ozono. A la solución
en cloroformo agitado, que contiene formilfosfonato de
dietilo, se añaden 8 g del producto de adición de bisul-
furo sódico y acetaldehído y 100 ml de anhídrido acéti-
15 co, a la temperatura ambiente. A continuación se separa
el cloroformo por destilación a la presión atmosférica
y la mezcla de reacción agitada se lleva a la tempera-
tura de reflujo del anhídrido acético y se mantiene a
esta temperatura durante una hora más. Entonces se sepa-
20 ra el exceso de anhídrido acético a presión reducida y
el residuo se disuelve en 50 ml de metanol y se calienta
en un baño de vapor con 200 ml de hidróxido sódico 1 N
durante 2 horas. A continuación se lleva el pH de la mez-
cla de reacción a 6-7 mediante la adición de ácido acé-
25 tico. Después se extrae la solución con éter y el éter



1 se separa a presión reducida dando S,S-dióxido (+) (cis-
2-metil-1,3,4-dioxatiol-5-il)fosfonato sódico.

5 Siguiendo el procedimiento anterior pero elimi-
nando el tratamiento con hidróxido sódico y el posterior
ajuste del pH y empleando una cantidad equivalente de
formilfosfonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo
o dibencilo o ácido formilfosfónico en lugar del
formilfosfonato de dietilo utilizado anteriormente, se
10 obtiene S,S,-dióxido de (+) (cis-2-metil-1,3,4-dioxatiol-
5-il)fosfonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo
y dibencilo o ácido (+) (cis-2-metil-1,3,4-dioxatiol-5-
il)fosfónico, respectivamente.

EJEMPLO 4

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

15 El S,S-dióxido de (+) (cis-2-metil-1,3,4-dioxa-
tiol-5-il)fosfonato sódico obtenido en el Ejemplo 3 se
suspende en 100 ml de aceite blanco y se hace pasar a
través de un tubo lleno de perlas de vidrio, cuyo tubo
se mantiene a una temperatura de 200°C aproximadamente.
20 El efluente del tubo se enfría y se diluye con dos volú-
menes de hexano. A continuación la mezcla de hexano se
extrae dos veces con 50 ml de agua. El extracto acuoso
se liofiliza para dar (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfona-
to sódico.

25 Siguiendo el procedimiento anterior pero emplean



1969

1 do una cantidad equivalente de S,S-dióxido de (+) (cis-
2-metil-1,3,4-dioxatiol-5-il)fosfonato de calcio, diso-
dio, bencilamonio, metilo y dibencilo o ácido (+) (cis-
2-metil-1,3,4-dioxatiol-5-il)fosfónico en lugar del
5 S,S-dióxido de (+) (cis-2-metil-1,3,4-dioxatiol-5-il)
fosfonato sódico, se obtienen (+) (cis-1,2-epoxipropil)
fosfonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo o
dibencilo o ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico,
respectivamente.

10

EJEMPLO 5

Preparación de ácido (+) (cis-4-metil-3-oxo-oxetan-2-
il)fosfónico

15

20

25

Se calienta a 60°C, 14,0 g (0,1 moles) de ácido
fosfonoacético en 100 ml de cloruro de tionilo hasta que
se disuelve todo el ácido fosfonoacético. La solución
se calienta entonces a reflujo y se añaden 17,6 g (0,11
moles) de bromo a lo largo de un periodo de 1 hora a la
solución a reflujo. Una vez completada la adición de
bromo, se continúa calentando a reflujo durante 1 hora
más, después de lo cual el exceso de cloruro de tionilo
se separa a vacío. El residuo oleoso viscoso resultante
que es dicloruro [bromo(cloroformil)metil]fosfónico se
disuelve después en 150 ml de éter etílico seco y la
solución etérea se añade lentamente a 11,2 g (0,2 moles)
de diazoetano disueltos en 200 ml de éter etílico seco.



1969

1 La mezcla de reacción se mantiene durante 12 horas
a la temperatura ambiente y después se concentra a
presión reducida para dar dicloruro (1-bromo-3-diazo-
2-oxobutil)fosfónico como residuo. Al residuo resultan
5 te de dicloruro (1-bromo-3-diazo-2-oxobutil)fosfónico
se añaden, entre 0° y 5°C, 100 ml de metanol, 30 g de
carbonato potásico y 40 ml de agua.

A continuación la mezcla se agita durante
5 horas y el agua y el metanol se separan de la solu-
10 ción reaccionante a presión reducida. El residuo se
recoge en 250 ml de ácido acético y la mezcla se ca-
lienta a reflujo durante 2 horas más. Después se sepa-
ra el ácido acético a presión reducida dando como resi-
duo ácido (+) (cis-4-metil-3-oxo-oxetan-2-il)fosfónico,
15 El ácido (+) (cis-4-metil-3-oxo-oxetan-2-il)
fosfónico preparado anteriormente puede ser convertido
en el (+) (cis-4-metil-3-oxo-oxetan-2-il)fosfonato de
calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo, diben-
cilo o monosodio, respectivamente.

20

EJEMPLO 6

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

25

Se introduce en un matraz el ácido (+) (cis-
4-metil-3-oxo-oxetan-2-il)fosfónico obtenido en el
Ejemplo 5 y después se calienta el producto a presión
reducida y a una temperatura de 150-200°C. El calor es



1 suministrado mediante un baño de aceite. La mezcla
de reacción se mantiene a 150-200°C hasta que cesa el
desprendimiento de monóxido de carbono. Al residuo os-
curo resultante se añaden 150 ml de agua y después la
5 solución acuosa se trata con carbón activo y se filtra
para dar una solución que contiene ácido (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico.

10 Siguiendo el procedimiento anterior pero em-
pleando una cantidad equivalente de (+) (cis-4-metil-
3-oxo-oxetan-2-il)fosfonato de calcio, disodio, ben-
cilamonio, metilo, dietilo, dibencilo o sodio en lu-
gar del ácido (+) (cis-4-metil-3-oxo-oxetan-2-il)fos-
fónico empleado anteriormente, se obtiene (+) (cis-
1,2-epoxipropil)fosfonato de calcio, disodio, bencil-
15 amonio, metilo, dietilo, dibencilo o sodio, respecti-
vamente.

EJEMPLO 7

Preparación de (+) (cis-5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-
il)fosfonato sódico

20 Una solución de 48 g (0,1 moles) de acetaldehi-
do y 112 g (1 mol) de ácido hidroximetilfosfónico en
500 ml de benceno se satura a 10-15°C con cloruro de
hidrógeno gaseoso y la mezcla resultante se mantiene
después durante 24 horas a la temperatura ambiente.
25 El benceno y el cloruro de hidrógeno en exceso se se-



1 paran a presión reducida y el residuo resultante
 se lava varias veces con benceno, para eliminar las
 últimas trazas de ácido. El ácido (α -cloroetoxi)me-
 tilfosfónico formado se disuelve de nuevo en benceno
5 y se calienta a 40°C con 87,2 g (0,8 moles) de hipoclorito de terc-butilo y 0,1 moles % de azo-bis-iso-
 butironitrilo, en atmósfera de nitrógeno. Se continúa
 calentando hasta que la valoración de una parte alícuo-
 ta de la mezcla de reacción indica que se ha consumido
10 todo el hipoclorito. La mezcla de reacción se lava des-
 pués con agua y se concentra a presión reducida dando
 ácido cloro- α -cloroetoximetilfosfónico como residuo
 oleoso. A continuación el residuo oleoso se disuelve
 en 500 ml de piridina y se añaden 48 g (1,5 moles)
15 de hidrazina anhidra. La mezcla de reacción se agita
 después durante 6 horas a la temperatura ambiente, des-
 pués de lo cual se diluye con la tercera parte de su
 volumen de agua y se concentra hasta un volumen de
 100 ml aproximadamente. Se añaden 300 ml de éter di-
20 etilico y 500 ml de agua y se separa la capa etérea de
 la capa acuosa. La capa etérea se lava varias veces
 con agua para separar la piridina y la hidrazina que
 no ha reaccionado y después se seca sobre tamices mole-
 culares dando una solución que contiene ácido (+) (cis-
25 5-metil-1,3,4-oxadiazolidin-2-il)fosfónico. La solu-



1 ción etérea seca que contiene ácido (+) (cis-5-metil-
1,3,4-oxadiazolidin-2-il)fosfónico se agita después
durante 12 horas con 237 g de óxido mercuríco amarillo;
la materia insoluble se separa por filtración y el éter
5 dietílico se evapora a presión reducida. El residuo se
suspende entonces en 300 ml de agua y se añade hidró-
xido sódico 0,1 N. La suspensión acuosa se evapora pa-
ra dar (+) (cis-5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfona-
to sódico.

10 El ácido (+) (cis-5-metil-1,3,4-oxadiazolin-
2-il)fosfónico obtenido después de la oxidación con
óxido mercuríco puede ser convertido en (+) (cis-5-me-
til-1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfonato de calcio, diso-
dio o bencilamonio, respectivamente, empleando hidró-
15 xido cálcico, dos equivalentes de hidróxido sódico o
bencilamina en lugar de hidróxido sódico.

 El (+) (cis-5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)
fosfonato de dietilo puede ser preparado siguiendo el
procedimiento anterior y agregando diazometano o diazo
20 etano a la solución etérea seca de ácido (+) (cis-5-
metil-1,3,4-oxadiazolidin-2-il)fosfónico.

 El (+) (cis-5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)
fosfonato de dibencilo puede ser preparado siguiendo
el procedimiento del Ejemplo 7, pero partiendo de
25 una cantidad equivalente de hidroximetilfosfonato de



1969

1 dibencilo en lugar del ácido hidroximetilfosfónico uti-
lizado anteriormente.

EJEMPLO 8

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

5 El (+) (cis-5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfo-
nato sódico obtenido en el Ejemplo 7 se calienta a 100-
110°C a presión reducida hasta que cesa el desprendimien-
to de nitrógeno. El residuo resultante se extrae con agua,
se filtra para separar la materia insoluble y después se
10 liofiliza. El residuo amorfo resultante que contiene (+)
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato sódico se analiza por con-
versión de una parte del producto en el ácido libre y es-
terificación con diazometano para formar el éster metili-
co.

15 Siguiendo el procedimiento anterior pero emplean-
do una cantidad equivalente de (+) (cis-5-metil-1,3,4-
oxadiazolin-2-il)fosfonato de calcio, disodio, bencilamo-
nio, metilo, dietilo o dibencilo o ácido (+) (cis-5-metil-
1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfónico en lugar del (+) (cis-
20 5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfonato sódico empleado
anteriormente, se obtienen (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dieti-
lo o dibencilo o ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-
co, respectivamente.

25



EJEMPLO 9

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

Una solución agitada que contiene 5 g de S,S-dióxido de ácido (+) (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfónico en 50 ml de agua, contenida en un matraz de cuarzo de 100 ml, se irradia con una lámpara de vapor de mercurio de 200 vatios, mientras se mantiene la temperatura a 0-5°C mediante un baño de hielo. La mezcla de reacción se irradia hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de azufre. A continuación la mezcla de reacción se seca por congelación dando ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

Siguiendo el procedimiento anterior pero empleando S,S-dióxido de (+) (cis-2-metil-1,3,4-dioxatíol-5-il)fosfonato sódico; ácido (+) (cis-4-metil-3-oxo-oxetan-2-il)fosfónico o (+) (cis-5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfonato sódico en lugar de S,S-dióxido de ácido (+) (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfónico y empleando 500 ml de una mezcla 1:3 de etanol y benceno en lugar de agua, se obtiene (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato sódico, ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato sódico, respectivamente.

Análogamente, siguiendo el procedimiento anterior pero irradiando las sales o ésteres de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo de los produc-



1 tos de partida anteriores, se obtienen las sales o
 ésteres correspondientes de calcio, disodio, bencilamo-
 nio, metilo, dietilo o dibencilo de ácido (+) (cis-1,2-
 epoxipropil)fosfónico.

5

EJEMPLO 10

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

 En un matraz de Pyrex de fondo redondo y 250 ml
 de capacidad, provisto de agitador magnético y termóme-
 tro, se introducen 3,0 g de S,S-dióxido de ácido (+)
10 (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfónico, 100 ml de
 dioxano acuoso y 0,25 g de benzofenona. Después la mez-
 cla de reacción se irradia con una lámpara de mercurio
 de 200 vatios mientras se mantiene la temperatura entre
 10° y 20° C aproximadamente mediante un baño de hielo.
15 Cuando ha cesado el desprendimiento de dióxido de car-
 bono, se ha formado ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfó-
 nico.

 Siguiendo el procedimiento anterior, pero emplean-
 do S,S-dióxido de (+) (cis-2-metil-1,3,4-dioxatíol-5-il)
20 fosfonato sódico, ácido (+) (cis-4-metil-3-oxo-oxetan-
 2-il)fosfónico o (+) (cis-5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-
 il)fosfonato sódico en lugar del S,S-dióxido de ácido
 (+) (cis-4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfónico empleado
 anteriormente, se obtienen (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-
25 fonato sódico, ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

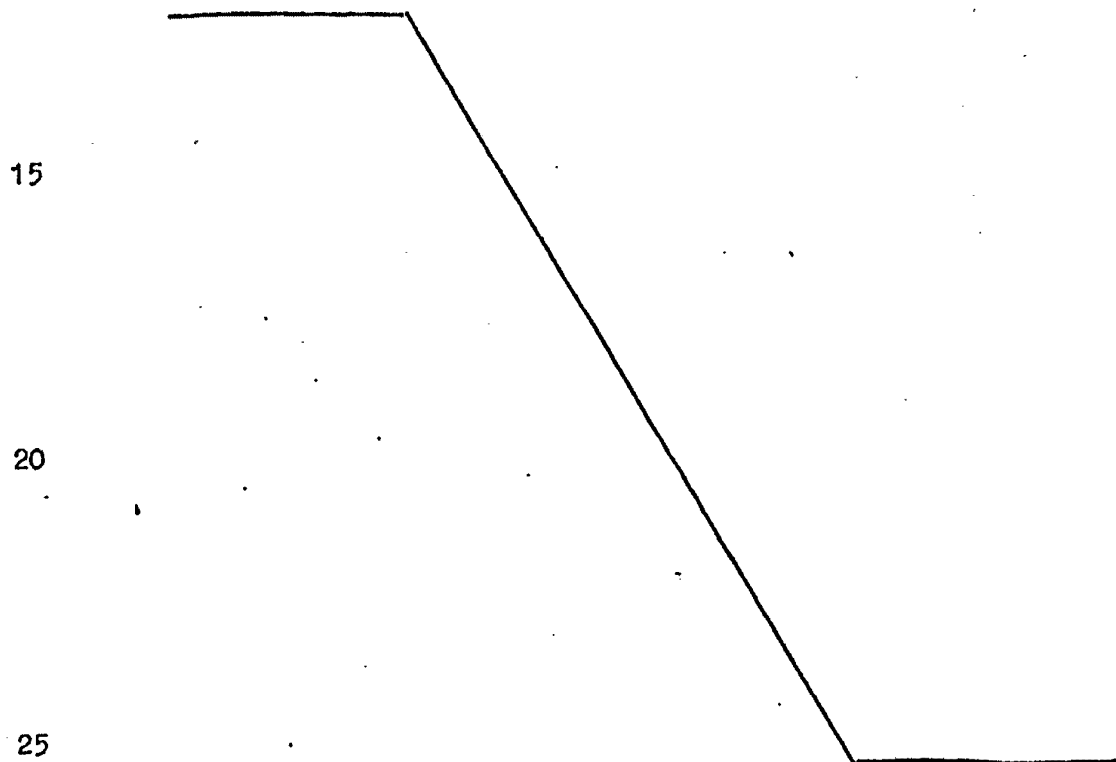


1969

1 o (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato sódico, respectivamente.

5 Análogamente, siguiendo el procedimiento anterior pero irradiando las sales o ésteres de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo de los productos de partida anteriores, se obtienen las correspondientes sales o ésteres de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

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





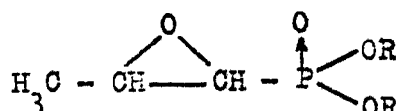
1971

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)-fosfórico y ésteres ó sales del mismo, de fórmula:

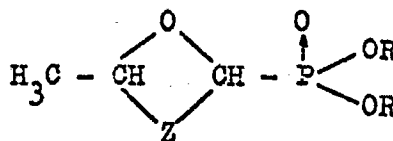
5



10

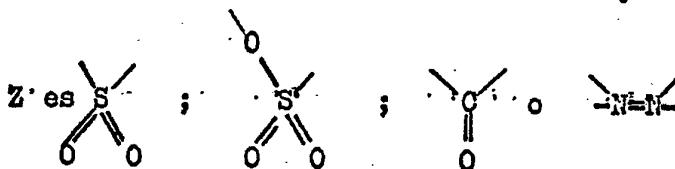
donde R es igual en ambos casos o diferente y representa hidrógeno o un radical hidrocarbilo, y las sales orgánicas o inorgánicas de los mismos cuando por lo menos uno de los radicales R es hidrógeno; cuyo procedimiento consiste en expulsar o eliminar Z de un compuesto cis de fórmula:

15



donde R es el definido anteriormente y

20



2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto cis formado es una mezcla racémica.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto formado es una sal orgánica o inorgánica cuando por lo menos uno de los radicales R es hidró

25

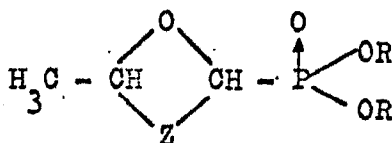


1971

1 geno.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción de expulsión ó eliminación se lleva a cabo calentando un compuesto de fórmula:

5

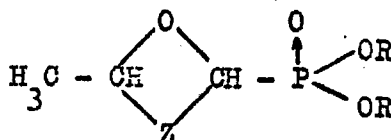


5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la calefacción se realiza a una temperatura superior a 100°C.

10

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula:

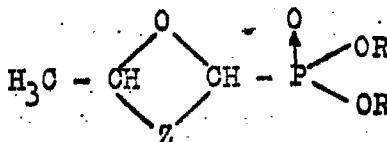
15



se suspende en un agente de suspensión o se disuelve en un disolvente inerte.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la expulsión o eliminación de Z se realiza irradiando con luz ultravioleta una solución de un compuesto de fórmula:

20



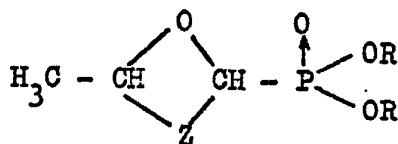
25

8. Un procedimiento según la reivindicación 7,



1971

1 en el que la solución de un compuesto de fórmula:



5 contiene un agente fotosensibilizador.

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y ésteres o sales del mismo, que consiste en expulsar o eliminar dióxido de azufre, trióxido de azufre, monóxido de carbono ó nitrógeno de S,S-dióxido de ácido (4-metil-1,3-oxatietan-2-il)fosfónico; S,S-dióxido de ácido (2-metil,1,3,4-dioxatiol-5-il)fosfónico; ácido (4-metil-3-oxo-oxetan-2-il)fosfónico; ácido (5-metil-1,3,4-oxadiazolin-2-il)fosfónico ó ésteres o sales de los ácidos.

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO (CIS-1,2-EPOXIPROPIL)-FOSFONICO Y ESTERES O SALES DEL MISMO.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 mayo 1.969
BERNARDO UNGRIA

P.P.

25