

Nº 367.101



C07F 9/38 A61K 27/00

SECCION TECNICA
CLASIFICACION IPC
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>F</u> <u>B</u>

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: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
ACIDO (+) (1,2-EPOXIPROPIL)FOSFONICO  
Y ESTERES Y SALES DEL MISMO.

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-  
dense nº 729.405 del 15 mayo 1.968.

-----

MGS.-



1  
5  
10  
15  
20  
25

Este invento se refiere a un nuevo y útil procedimiento para la preparación de ácido (±) (1,2-epoxipropil)fosfónico y sus ésteres y sales. Más especialmente, este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido (±) (1,2-epoxipropil)fosfónico y sus ésteres y sales por tratamiento con un agente reductor del producto de reacción resultante de la epoxidación de un éster o de una sal de ácido 1-propinilfosfónico. El ácido (±) (1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales presentan una notable actividad antibiótica contra un amplio espectro de microorganismos. Los ésteres de ácido fosfónico preparados por el procedimiento de este invento pueden ser convertidos en la forma activa o salina y, por lo tanto, son útiles como productos intermedios en la preparación del antibiótico activo.

Por lo tanto, en su aspecto de procedimiento, el presente invento puede ser descrito como fundado en el concepto de un método de preparación de ácido (±) (1,2-epoxipropil)fosfónico y sus ésteres y sales, cuyo método consiste en tratar un éster o una sal de ácido 1-propinilfosfónico con un agente epoxidante y someter el producto de reacción directamente y sin aislar a la acción de un agente reductor.

Este invento se basa en el descubrimiento de que un éster o una sal de ácido 1-propinilfosfónico se con-

12 MAY.



1 vierte en el correspondiente éster o sal de ácido (1,2-  
epoxipropenil)fosfónico cuando se trata con un agente  
epoxidante. Además, se ha encontrado que los epoxiprope-  
nilfosfonatos así producidos pueden ser después sometidos  
5 directamente y sin aislar a reducción mediante hidro-  
genación catalítica para saturar el doble enlace 1,2, pro-  
duciendo con ello el correspondiente (±) (1,2-epoxipro-  
pil)fosfonato o el ácido libre.

10 Como se ha indicado anteriormente, los materia-  
les de partida empleados en el procedimiento de este in-  
vento son ésteres y sales de ácido 1-propinilfosfónico.  
La naturaleza del éster o sal de ácido 1-propinilfosfóni-  
co empleado no es crítica para el procedimiento de este  
invento, siendo un material de partida adecuado cualquier  
15 éster o sal deseado.

Por lo tanto, entre los ésteres de ácido 1-propi-  
nilfosfónico de partida típicos se encontrarán, por ejem-  
plo, 1-propinilfosfonatos de monoalquilo inferior y di-  
alquilo inferior, tales como 1-propinilfosfonato de meti-  
lo y dimetilo, 1-propinilfosfonato de etilo y dietilo,  
20 1-propinilfosfonato de metilo-etilo, 1-propinilfosfonato  
de propilo y dipropilo, 1-propinilfosfonato de n-butilo  
y di-n-butilo, 1-propinilfosfonato de n-hexilo y di-n-  
hexilo, 1-propinilfosfonato de amilo-n-hexilo, 1-propinil-  
fosfonato de n-octilo y di-n-octilo y 1-propinilfosfona-  
25



12 M

1 to de terc-butilo-n-octilo; 1-propinilfosfonatos de mono-  
alqueno inferior y dialqueno inferior, tales como  
1-propinilfosfonato de vinilo y divinilo, 1-propinilfos-  
fonato de alilo y dialilo, 1-propinilfosfonato de prope-  
5 nilo y dipropenilo, 1-propinilfosfonato de propenilo-  
crotilo y 1-propinilfosfonato de crotilo y dicrotilo;  
1-propinilfosfonatos de monoalquinilo inferior y dialqui-  
nilo inferior, tales como 1-propinilfosfonato de etini-  
lo y dietinilo, 1-propinilfosfonato de propargilo y di-  
10 propargilo y 1-propinilfosfonato de etinilo-propargilo;  
1-propinilfosfonatos de monocicloalquilo inferior y di-  
cicloalquilo inferior, tales como 1-propinilfosfonato de  
ciclopropilo y diciticlopropilo, 1-propinilfosfonato de  
ciclopentilo y diciticlopentilo, 1-propinilfosfonato de  
15 ciclopropilo-ciclohexilo y 1-propinilfosfonato de ciclo-  
hexilo y diciticlohexilo; 1-propinilfosfonatos de monoari-  
lo y diarilo, tales como 1-propinilfosfonato de fenilo  
y difenilo y 1-propinilfosfonato de naftilo y dinaftilo;  
y 1-propinilfosfonatos de monoaralquilo y diaralquilo,  
20 tales como 1-propinilfosfonato de bencilo y dibencilo y  
1-propinilfosfonato de tolilo y ditolilo. Estos ésteres  
de ácido 1-propinilfosfónico son compuestos conocidos  
o pueden ser preparados por métodos convencionales am-  
pliamente descritos en la técnica.

25 Las sales de ácido 1-propinilfosfónico que pue-



1           den ser empleadas como materiales de partida son las sa-  
les sencillas y dobles de metal alcalino y las sales de  
metal alcalino-térreo, por ejemplo, 1-propinilfosfonato  
sódico y disódico, 1-propinilfosfonato potásico y dipo-  
5           tásico, 1-propinilfosfonato cálcico, 1-propinilfosfona-  
to bórico, 1-propinilfosfonato magnésico y similares.  
También pueden emplearse como materiales de partida las  
sales de amonio y de aminas orgánicas como, por ejemplo,  
1-propinilfosfonato de amonio y diamonio, 1-propinil-  
10           fosfonato de metilamonio y dimetilamonio, 1-propinil-  
fosfonato de etilamonio y dietilamonio, 1-propinilfosfo-  
nato de bencilamonio y dibencilamonio y similares. Estas  
sales se preparan convenientemente a partir de ácido 1-  
propinilfosfónico por técnicas convencionales de forma-  
15           ción de sales.

Los agentes epoxidantes empleados en el procedi-  
miento de este invento son ácidos perorgánicos como,  
por ejemplo, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido  
p-nitroperbenzoico, ácido p-cloroperbenzoico, ácido  
20           perftálico, ácido trifluorperacético y similares. También  
puede emplearse para la epoxidación peróxido de hidrógeno  
en presencia de un catalizador de sal neutra de ácido  
wolfrámico. Aunque generalmente se prefiere el uso de  
un wolframato de metal alcalino o amónico, también son  
25           catalizadores satisfactorios otras sales como los wol-



12

1 framatos de metal alcalino-térreo, cinc, estaño o alu-  
minio.

La reducción del (1,2-epoxipropenil)fosfonato in-  
termedio resultante de la epoxidación del éster o sal de  
5 ácido 1-propenilfosfónico se consigue por hidrogenación  
en presencia de un catalizador adecuado, especialmente  
catalizadores de metales nobles y de níquel Raney. Los  
catalizadores típicos de hidrogenación útiles en el pro-  
cedimiento de este invento son, por ejemplo, catalizadores  
10 de cobre como cromito de cobre y óxido de cobre, catali-  
zadores de níquel como níquel Raney y óxido de níquel y  
magnesio; catalizadores de paladio como paladio sobre car-  
bón vegetal, paladio sobre carbonato cálcico y paladio  
sobre sulfito bórico; catalizadores de platino como negro  
15 de platino y óxido de platino; y catalizadores de meta-  
les Raney, como cobalto Raney, hierro Raney y cobre Raney.

En general, el procedimiento de este invento se  
lleva a cabo tratando el éster o sal de ácido 1-propenil-  
fosfónico con el agente epoxidante, en presencia de un  
20 disolvente adecuado. Cuando se emplean ácidos perorgá-  
nicos para la epoxidación, el disolvente es en general  
un disolvente orgánico inerte, como benceno, hexano, dio-  
xano, éter de petróleo, cloruro de metileno y similares.  
Generalmente se emplean agua o disolventes alcohólicos  
25 como metanol, etanol, propanol y similares cuando el



1 agente de epoxidación es peróxido de hidrógeno cataliza-  
do con una sal wolfrámica. Preferiblemente, el pH del  
medio de reacción se mantiene por encima de 4,5-6 apro-  
ximadamente, durante toda la reacción, mediante la adi-  
5 ción de un agente que se combine con el ácido, tal como  
fosfonato disódico hidrógeno o una base como carbonato  
sódico o NaOH. La reacción puede transcurrir a tempera-  
turas comprendidas entre la ambiente y unos 90°C y gene-  
ralmente requiere de 1 a 5 horas para completarse. El  
10 éster o sal de ácido (1,2-epoxipropenil)fosfónico así  
producido no se aísla de la mezcla de reacción que,  
después de ser clarificada por filtración, se somete di-  
rectamente a tratamiento con el agente reductor.

15 La operación de reducción catalítica se lleva a  
cabo añadiendo directamente a la mezcla de reacción de  
epoxidación clarificada obtenida anteriormente de 1 a  
10 % en peso, aproximadamente, de un catalizador de hi-  
drogenación y sacudiendo la mezcla bajo una presión po-  
sitiva de hidrógeno entre 0° y 100°C aproximadamente,  
20 hasta que la saturación del enlace olefínico es completa.  
Generalmente se absorbe 1 mol de hidrógeno y el produc-  
to, que se aísla de la mezcla de reacción por medios con-  
vencionales, es el éster o sal de ácido (+) (1,2-epoxi-  
propil)fosfónico correspondiente al éster o sal de ácido  
25



1 1-propinilfosfónico cargado como material de partida.  
No obstante, en aquellos casos en los que el material  
de partida es un éster aralquílico de ácido 1-propinil-  
fosfónico, tal como 1-propinilfosfonato de bencilo o  
5 dibencilo; un éster alquénílico de ácido 1-propinil-  
fosfónico, tal como 1-propinilfosfonato de vinilo o  
divinilo; o un éster alquinílico de ácido 1-propinil-  
fosfónico, tal como 1-propinilfosfonato de propargilo  
o dipropargilo, la porción éster es escindida durante  
10 la hidrogenación con formación de sal de ácido ( $\pm$ ) (1,2-  
epoxipropil)fosfónico. Es conveniente producir el áci-  
do libre y aislarlo del medio de reacción en forma de  
sal.

15 Los ésteres de ácido ( $\pm$ ) (1,2-epoxipropil)fosfó-  
nico preparados de acuerdo con el procedimiento de este  
invento pueden ser convertidos en un ácido o sal antibió-  
ticamente activo por diversos métodos que dependen en  
gran parte del grupo éster individual que se desea eli-  
minar. Las técnicas disponibles para escindir los gru-  
20 pos éster son las siguientes:

1) Conversión por irradiación ultravioleta cuando  $R_1$  y  
 $R_2$  representan grupos alquilo, arilo, aralquilo, ci-  
cloalquilo, alquénilo, cicloalquénilo, alquinilo,  
25 heteroaromático o 1,2-dicriarilo, con o sin sustitui-



1            las variedades de los mismos resistentes a los antibió-  
ticos, como por ejemplo, Bacillus subtilis, Escherichia  
2            coli, Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Proteus mi-  
3            rabilis, Proteus morgani, Staphylococcus aureus y  
4            Staphylococcus pyogenes. Así, el ácido (+) (cis-1,2-  
5            epoxipropil)fosfónico y sus sales pueden ser utilizados  
6            como agentes antisépticos para eliminar los organismos  
7            susceptibles del equipo farmacéutico, dental y médico y  
8            de otras zonas sometidas a la infección por tales orga-  
9            nismos. También pueden ser utilizados en la preservación  
10           de las pinturas de látex y en el agua blanca de los mo-  
linos de papel, contra el ataque por las bacterias.

11           Aunque este invento ha sido descrito en función  
12           de la preparación de ácido (+) (1,2-epoxipropil)fosfóni-  
13           co y de sus sales por conversión de un éster o sal de  
14           ácido 1-propinilfosfónico mediante epoxidación al éster  
15           o sal correspondiente de ácido (1,2-epoxipropenil)fosfó-  
16           nico y posterior hidrogenación catalítica de este produc-  
17           to intermedio, resultará evidente a los expertos en la  
18           técnica que pueden formarse en la epoxidación otros pro-  
19           ductos intermedios distintos de los ésteres y sales del  
20           ácido (1,2-epoxipropenil)fosfónico. Es evidente que tam-  
21           bién pueden producirse en la epoxidación ésteres o sa-  
22           les.



- 1 yentes;
- 2) Conversión por hidrólisis básica, cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan grupos alquilo o arilo con o sin sustituyentes;
- 5 3) Conversión por hidrólisis ácida en condiciones de pH cuidadosamente reguladas, cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan alquilo, arilo, aralquilo, alquenilo o alquinilo;
- 4) Conversión por enzimólisis, cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan grupos alquilo, arilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, heteroaromático o 1,2-dioxiarilo, con o sin sustituyentes;
- 10 5) Conversión con sales iónicas y bases terciarias, cuando el grupo éster es alquilo, arilo, aralquilo, alquenilo o alquinilo;
- 15 6) Conversión por reducción, cuando el grupo éster es alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo;
- 7) Conversión por intercambio de éster y aplicación del método apropiado 1 a 6 antes descrito.

20 El ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales y especialmente la forma (-), presentan notable actividad antibiótica contra una amplia variedad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Son activos contra los agentes patógenos Bacillus, Escherichia, Staphylococci, Salmonella y Proteus, incluidas

25



12

1 les de ácido (1,1,2,2-diepoxiopropil)fosfónico. No obstan  
te, se ha encontrado que este compuesto, por posterior  
tratamiento directo, puede ser convertido en el (1,2-epo-  
xiopropenil)fosfonato intermedio deseado y sometido a re-  
5 ducción en la forma antes descrita.

Por lo tanto, cualquier éster o sal de ácido  
(1,1,2,2-diepoxiopropil)fosfónico que pudiera encontrarse  
presente en la mezcla de reacción de epoxidación se con-  
vierte en el (1,2-epoxiopropenil)fosfonato correspondien-  
te por adición de trifenilfosfina a la mezcla de reac-  
10 ción y calefacción a unos 150-170°C durante 20 a 60 mi-  
nutos. La mezcla de reacción se filtra para separar el  
óxido de trifenilfosfina insoluble formado y después es-  
15 tá lista para hidrogenación catalítica en la forma antes  
descrita.

Aunque el presente invento ha sido descrito en  
función de la conversión del (1,2-epoxiopropenil)fosfona-  
to intermedio por hidrogenación catalítica en el éster  
o sal deseado de ácido ( $\pm$ ) (1,2-epoxiopropil)fosfónico,  
20 la reducción del doble enlace 1,2 puede realizarse, al-  
ternativamente, por tratamiento del (1,2-epoxiopropenil)-  
fosfonato intermedio con di-imida que actúa como agente  
reductor fuerte para los dobles enlaces olefínicos. Este  
25 agente reductor es bastante inestable y se forma in situ



1 en la mezcla de reacción por métodos conocidos, por ejem-  
plo oxidación de hidrazina con peróxido de hidrógeno en  
presencia de un catalizador como el sulfato de cobre.  
La reducción puede llevarse a cabo formando el agente re-  
5 ductor in situ en la mezcla de reacción de epoxidación,  
sin aislamiento del epóxido. Generalmente se prefieren  
temperaturas inferiores a 20°C.

La mejor forma de poner en práctica el invento  
tal como consideran los inventores está ilustrada en los  
10 siguientes ejemplos, debiendo entenderse que no se pre-  
tende establecer ninguna limitación a excepción de las  
establecidas en las reivindicaciones del apéndice.

#### EJEMPLO 1

##### Acido 1-propinilfosfónico

15 Se calientan a reflujo durante 15 horas 10,0 g de  
1-propinilfosfonato de dibencilo en 80 ml de ácido clor-  
hídrico concentrado. La mezcla de reacción se enfría a  
la temperatura ambiente y se concentra a vacío con ca-  
lefacción. Se agregan 50 ml de agua y se repite la eva-  
poración. El residuo se disuelve en éter y se extrae con  
20 agua. Se evapora el extracto acuoso y el residuo se pu-  
rifica disolviendo en éter, extrayendo con agua y evapo-  
rando el extracto acuoso para dar ácido 1-propinilfos-  
fónico.

25 Repitiendo la hidrólisis antes descrita, puede



12 MAR. 1969

1            obtenerse ácido 1-propinilfosfónico por hidrólisis de cualquier éster de ácido 1-propinilfosfónico deseado.

#### EJEMPLO 2

##### 1-Propinilfosfonato sódico

5            Se disuelven 0,2 moles de ácido 1-propinilfosfónico en 100 ml de agua. Se ajusta el pH de la solución acuosa a 5,5-6 mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se evapora a sequedad dando 1-propinilfosfonato sódico.

10           Empleado la técnica antes descrita, el ácido 1-propinilfosfónico puede ser neutralizado con cualquier base deseada, por ejemplo bicarbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato magnésico, hidróxido amónico y similares, para producir la sal correspondiente.

15           La adición de más base para ajustar el pH a 8-9 proporciona la sal doble correspondiente.

#### EJEMPLO 3

##### (±) (1,2-Epoxypropil)fosfonato de dietilo

20           A una mezcla de 0,1 moles de 1-propinilfosfonato de dietilo y 0,2 moles de fosfato disódico hidrógeno en 100 ml de benceno se agrega 0,1 moles de ácido trifluorperacético. Al cabo de 2 horas de agitación a la temperatura ambiente se separan los sólidos por filtración. Se agrega 1,0 g de catalizador de paladio al 5 %

25



1 en carbón a la mezcla de reacción, que se agita a la  
temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de  
10 psig (0,7 kg/cm<sup>2</sup>) hasta que se completa la satura-  
ción del enlace olefínico. La mezcla de reacción se fil-  
5 tra para separar el catalizador y el filtrado se evapo-  
ra a vacío para separar los disolventes y dar (+) (1,2-  
epoxipropil)fosfonato de dietilo.

#### EJEMPLO 4

##### (±) (1,2-Epoxipropil)fosfonato de dipropilo

10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 emplean-  
do 0,1 moles de 1-propinilfosfonato de dipropilo en lu-  
gar de 1-propinilfosfonato de dietilo para preparar (+)  
(1,2-epoxipropil)fosfonato de dipropilo.

#### EJEMPLO 5

##### (±) (1,2-Epoxipropil)fosfonato de di-n-hexilo

15 Se repite el procedimiento del Ejemplo 3, em-  
pleando 0,1 moles de 1-propinilfosfonato de di-n-hexilo  
en lugar de 1-propinilfosfonato de dietilo para prepa-  
rar (+) (1,2-epoxipropil)fosfonato de di-n-hexilo.

#### EJEMPLO 6

##### (±) (1,2-Epoxipropil)fosfonato de diciticlopropilo

20 Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 emplean-  
do 0,1 moles de 1-propinilfosfonato de diciticlopropilo  
en lugar de 1-propinilfosfonato de dietilo para prepa-  
25 rar (+) (1,2-epoxipropil)fosfonato de diciticlopropilo.



1

EJEMPLO 7

(±) (1,2-Epoxipropil)fosfonato de dicitlopentilo

5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 empleando 0,1 moles de 1-propinilfosfonato de dicitlopentilo en lugar de 1-propinilfosfonato de dietilo para preparar (±) (1,2-epoxipropil)fosfonato de dicitlopentilo.

EJEMPLO 8

(±) (1,2-Epoxipropil)fosfonato de difenilo

10

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 empleando 0,1 moles de 1-propinilfosfonato de difenilo en lugar de 1-propinilfosfonato de dietilo para preparar (±) (1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo.

EJEMPLO 9

(±) (1,2-Epoxipropil)fosfonato de ditolilo

15

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 empleando 0,1 moles de 1-propinilfosfonato de ditolilo en lugar de 1-propinilfosfonato de dietilo para preparar (±) (1,2-epoxipropil)fosfonato de ditolilo.

EJEMPLO 10

20

(±) (1,2-Epoxipropil)fosfonato de bencilamonio

25

Se agregan 0,1 moles de ácido perftálico a una mezcla de 0,1 moles de 1-propinilfosfonato de dibencilo y 0,2 moles de fosfato disódico hidrógeno en 100 ml de benceno. La mezcla se agita durante 3 horas a la



MAY. 1969

1 temperatura ambiente y se decanta el líquido que sobre-  
nada. Se agregan 3 g de catalizador de paladio al 5 %  
sobre carbonato cálcico a la mezcla de reacción exenta  
de sólidos, que se agita a la temperatura ambiente bajo  
5 una presión de hidrógeno de 10 psig (0,7 kg/cm<sup>2</sup> manomé-  
tricos) hasta que se han absorbido 0,2 moles de hidró-  
geno. Se filtra la mezcla de reacción para separar el  
catalizador y se añaden 0,1 moles de bencilamina para  
precipitar la sal de bencilamonio del ácido ( $\pm$ ) (1,2-  
10 epoxipropil)fosfónico. La sal se separa de la mezcla  
de reacción por filtración y se purifica por recrista-  
lización en alcohol.

Empleando la técnica anterior, cualquier és-  
ter aralquílico, alquenílico o alquinílico de ácido  
15 1-propinilfosfónico, por ejemplo 1-propinilfosfonato de  
divinilo, 1-propinilfosfonato de alilo, 1-propinilfos-  
fonato de dicrotilo, 1-propinilfosfonato de dietinilo,  
1-propinilfosfonato de propargilo, 1-propinilfosfonato  
de ditolilo y similares, puede ser convertido en ácido  
20 ( $\pm$ ) (1,2-epoxipropil)fosfónico y aislado en forma de  
sal.

#### EJEMPLO 11

Acido ( $\pm$ ) (1,2-epoxipropil)fosfónico, sal sódica

25 Una solución de 0,1 moles de ácido 1-propinil-  
fosfónico en 50 ml de agua y 50 ml de propanol se neu-



1969

1 traliza a pH 5 con hidróxido sódico. Se añaden 0,1 g  
de wolframato sódico y la solución se introduce en un  
baño de agua y se calienta a 50°C. Se retira el baño  
de agua y se añaden 0,2 moles de peróxido de hidróge-  
5 no al 30 % a la mezcla de reacción, a lo largo de un  
periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se deja en  
reposo hasta que la temperatura desciende a 53°C, des-  
pués de lo cual se devuelve al baño de agua y se ca-  
lienta a 50°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla de  
10 reacción a la temperatura ambiente, se añaden 10 g de  
catalizador de níquel Raney y se agita la mezcla bajo  
una presión de hidrógeno de 10 psig (0,7 kg/cm<sup>2</sup> manomé-  
tricos) hasta que la saturación del enlace olefínico  
es completa. Se separa el catalizador por filtración y  
15 el filtrado se evapora para dar ácido (+) (1,2-epoxi-  
propil)fosfónico, sal sódica.

Quando se neutraliza el ácido 1-propinilfos-  
fónico con una base como bicarbonato potásico, carbona-  
20 to cálcico, carbonato magnésico, hidróxido amónico, ben-  
cilamina y similares en lugar de hidróxido sódico, se  
aisla la correspondiente sal de potasio, calcio, magne-  
sio, amonio o bencilamonio.

25



1969

1 EJEMPLO 12

(\*) (1,2-Epoxipropil)fosfonato de trimetilamonio

5 Se agregan 0,1 moles de (\*) (1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo a 0,1 moles de carbonato de trimetilamonio en forma de solución acuosa al 2 %, contenidos en un matraz de cuarzo. La solución es irradiada por exposición a una lámpara de vapor de mercurio durante 48 horas, a 25-30°C. Después de separar el agua por evaporación, el producto se cristaliza en etanol, como (\*) (1,2-epoxipropil)fosfonato de trimetilamonio.

10 Se obtiene el ácido libre pasando la sal en solución acuosa por una resina cambiadora de ión DOWEX 50 (Dow Chemical Co., Midland, Michigan) en el ciclo ácido, a 0-5°C. Empleando la técnica anterior, puede convertirse cualquier éster de ácido (\*) (1,2-epoxipropil)fosfónico en una sal de amonio terciario o cualquier sal deseada en el ácido libre.

15 EJEMPLO 13

20 (\*) (1,2-Epoxipropil)fosfonato de piridinio

25 Se agregan 0,1 moles de (\*) (1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo a 0,1 moles de piridina en un matraz de cuarzo. La solución se irradia por exposición a una lámpara de vapor de mercurio durante 72 horas, a 25-30°C. Después de separar el agua por evaporación, se cristaliza



MAY. 1969

1 en etanol el (+) (1,2-epoxipropil)fosfonato de piridinio.

El ácido libre se obtiene pasando la sal en solución acuosa por una resina cambiadora de ión DOWEX 50 (Dow Chemical Co., Midland, Michigan) en el ciclo ácido, a 0-5°C.

#### EJEMPLO 14

##### (+) (1,2-Epoxipropil)fosfonato dipotásico

Se agitan 5 g de (+) (1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo con 25 cc de ácido clorhídrico 2,5 N, durante 4 horas a la temperatura ambiente. La solución reaccionante se alcaliniza mediante la adición de un exceso de resina Dorvex 1 en el ciclo de hidróxido.

Se separa la resina y la solución se introduce en la parte superior de una columna de la misma resina. Por cromatografía con tampón de acetato de trimetilamonio se obtiene el producto, ácido (+) (1,2-epoxipropil)fosfónico, que se aísla como sal dipotásica después de neutralización con carbonato potásico acuoso al 25 %.

#### EJEMPLO 15

##### (+) (1,2-Epoxipropil)fosfonato disódico

Se calientan 2,5 g de (+) (1,2-epoxipropil)fosfonato de di-p-bromobencilo y se agita con 1 g de fenetilamina sódica y se concentra para dar ácido (+) (1,2-epoxipropil)fosfónico en forma de sal de difenetilamina.



MAY. 1969

EJEMPLO 16

(+) (1,2-Epoxipropil)fosfonato sódico

Se neutraliza a pH 5 con hidróxido sódico una solución de 0,1 moles de ácido 1-propinilfosfónico, 50 ml de agua y 50 ml de propanol. Se agregan 0,1 g de wolfrato sódico y la solución se introduce en un baño de agua y se calienta a 50°C. Se retira el baño de agua y se añaden 0,2 moles de peróxido de hidrógeno al 30 % a la mezcla de reacción, a lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se deja en reposo hasta que la temperatura desciende a 52°C, después de lo cual se devuelve la mezcla al baño de agua y se calienta a 50°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla de reacción en hielo y se agregan los siguientes reactivos: 0,2 moles de hidrazina al 95 %, 10 mg de sulfato de cobre y 0,2 moles de peróxido de hidrógeno al 30 %. Al cabo de 1 hora de reacción, la mezcla se diluye con agua y se extrae con cloroformo. Por evaporación del extracto de cloroformo se obtiene (+) (1,2-epoxipropil)fosfonato sódico.

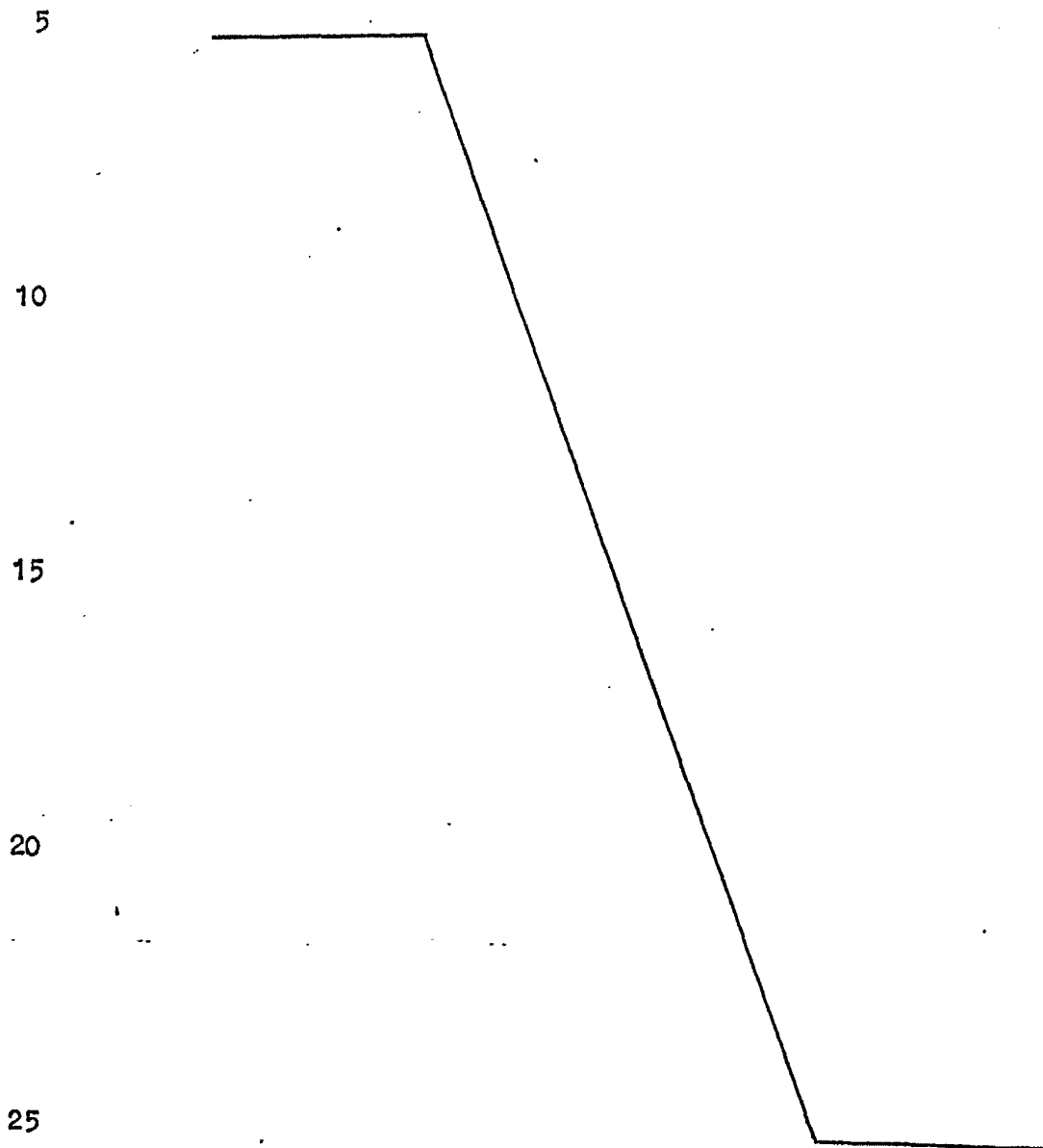
El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico citado aquí hace girar a la luz polarizada en un plano en dirección contraria a la de las agujas del reloj (hacia la izquierda del observador) cuando se mide la rotación de su sal disódica en agua (concentración, 5 %) a 405 mμ.

La designación cis utilizada en la descripción de



AY. 1969

1 los compuestos de ácido (1,2-epoxipropil)fosfónico sig-  
nifica que todos los átomos de hidrógeno unidos a los  
átomos de carbono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se  
encuentran en el mismo lado del anillo de óxido.





1

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la preparación de ácido (+) (1,2-epoxipropil)fosfónico y ésteres y sales del mismo, cuyo procedimiento consiste en reducir el producto de reacción obtenido por tratamiento de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por ésteres y sales de ácido 1-propinilfosfónico con un agente epoxidante.

10

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente epoxidante está seleccionado entre el grupo formado por ácidos perorgánicos y peróxido de hidrógeno, en presencia de una sal neutra de ácido wolfrámico.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reducción se realiza hidrogenando en presencia de un catalizador de hidrogenación metálico.

15

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el catalizador de hidrogenación metálico es un catalizador de metal noble.

20

5. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el catalizador de hidrogenación metálico es un catalizador de metal Raney.

6. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que la hidrogenación se realiza directamente sin aislar el producto de la reacción de epoxidación.

25

7. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que la hidrogenación se realiza bajo una presión posi-



1           tiva de hidrógeno, a una temperatura comprendida aproxima-  
madamente entre 0º y 100ºC.

5           8. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que el éster de ácido 1-propinilfosfónico está se-  
leccionado entre el grupo formado por ésteres aralquíli-  
cos, ésteres alquénílicos y esterres alquinílicos y el pro-  
ducto obtenido en la hidrogenación es ácido (+) (1,2-epoxi  
propil)fosfónico.

10           9. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que la sal de ácido 1-propinilfosfónico está selec-  
cionada entre el grupo formado por sales de metales alca-  
linos y de aminas y el producto obtenido es la correspon-  
diente sal de ácido (+) (1,2-epoxipropil)fosfónico.

15           10. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que la reducción se realiza con di-imida formada  
in situ, a una temperatura inferior a 20ºC.

20           11. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la patente de invención que se soli-  
cita: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO (+) (1,2-  
EPOXIPROPIL)FOSFONICO Y ESTERES Y SALES DEL MISMO.

25



1

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

Madrid, 12 mayo 1.969

5

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

10

15

20

25