

30740

12



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE C 07	AGL
SUBCLASE F	K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO. INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, Estados Unidos.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO (CIS-1,2-EPOXIPROPIL) FOSFONICO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 729.413 del 15 de mayo de 1968.



1 Este invento se refiere a un nuevo método para
la preparación de ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-
co y a sus sales y ésteres correspondientes, por trata-
5 miento de metilcetena con un fosfonato disustituído apro-
piado.

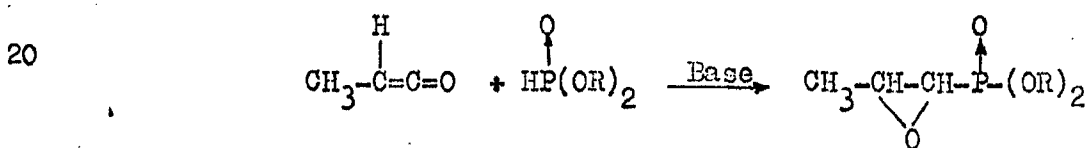
El ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus
sales, tales como las sales de sodio y calcio, son útiles
como agentes antibacterianos que inhiben el crecimiento de
las bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas y
10 son activas contra Bacillus, Escherichia, Staphylococci,
Salmonella y Proteus patógenos y contra las variedades de
los mismos resistentes a los antibióticos. Son ilustrati-
vos de tales agentes patógenos los siguientes: Bacillus
subtilis, Escherichia coli, Salmonella schotmuelleri,
15 Salmonella gallinarum, Salmonella pullorum, Proteus vul-
garis, Proteus mirabilis, Proteus morgani, Staphylococcus
aureus y Staphylococcus pyogenes. Por lo tanto, el ácido
(\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales pueden ser
20 utilizados como agentes antisépticos para eliminar los
organismos susceptibles del equipo farmacéutico, dental
y médico y de otros objetos sometidos a la infección por
tales organismos. Análogamente, pueden ser utilizados pa-
ra separar ciertos microorganismos de las mezclas de micro-
organismos. Las sales de ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)-
25 fosfónico son también útiles en el tratamiento de las en-



1 enfermedades causadas por las infecciones bacterianas en el
hombre y en los animales y son especialmente valiosas en
este aspecto, ya que son activas contra las variedades re-
sistentes de los agentes patógenos. Estas sales son espe-
5 cialmente valiosas porque son efectivas cuando se adminis-
tran por vía oral, aunque también pueden ser administradas
parentéricamente.

Además, las sales de ácido (+)(cis-1,2-epoxipropil)-
fosfónico son útiles como preservativos en aplicaciones in-
10 dustriales, ya que inhiben eficazmente el crecimiento bac-
teriano indeseable en el agua blanca utilizada en las pape-
leras y en las pinturas, por ejemplo en la pintura de látex
de acetato de polivinilo.

De acuerdo con este invento, el ácido (+) (cis-
15 1,2-epoxipropil)fosfónico y sus ésteres y sales se prepa-
ran por tratamiento de metilcetena con un fosfonato di-
sustituído, en presencia de un catalizador. La siguiente
ecuación ilustra el procedimiento de este invento:



donde el radical R está seleccionado entre alquilo, espe-
cialmente alquilo inferior como metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu-
25 tilo, tero-butilo y similares; alquenilo, como alilo y simi-



1 lares; alquinilo como propargilo y similares; aralquilo
de un solo núcleo como bencilo y similares; arilo de un
solo núcleo como fenilo y similares; y un ión de metal
alcalino como el ión sodio y similares, con la condición
5 de que cuando R es un ión de metal alcalino no se utiliza
un catalizador. La mezcla isomérica de los ésteres de ácido
(+) (1,2-epoxipropil)fosfónico se separa por cromatografía,
por ejemplo por cromatografía de gases o cromatografía
de adsorción, para dar los ésteres de ácido (+) (cis-
10 1,2-epoxipropil)fosfónico y también el isómero trans. La
denominación cis utilizada en la descripción de los com-
puestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico significa que
todos los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de car-
bono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se encuentran en el
15 mismo lado del anillo de óxido. Los ésteres de ácido (cis-
1,2-epoxipropil)fosfónico obtenidos por el método anterior
pueden ser aislados como tales como producto de este inven-
to o bien pueden ser convertidos en ácido (cis-1,2-epoxi-
20 propil)fosfónico por irradiación ultravioleta, hidrólisis
ácida en condiciones de pH regulado o hidrólisis básica,
seguido de enzimólisis o por hidrogenación catalítica uti-
lizando níquel Raney. Las sales del ácido pueden ser pre-
25 paradas tratando dicho ácido con una base adecuada para



1969

1 dar la correspondiente sal de metal alcalino o alcalino-
térreo, tal como sal sódica, cálcica, magnésica y simila-
res o la sal amínica como las derivadas de la bencilamina,
etilendiamina, α -fenetilamina, quinina y similares.

5 En general, puede utilizarse para catalizar la
reacción cualquier base que sea inerte frente a las sus-
tancias reaccionantes. Los catalizadores adecuados son, por
ejemplo, las alquil(inferior)aminas terciarias, como trie-
10 tilamina y similares, alcóxidos de metales alcalinos como
metóxido sódico, etóxido sódico y similares, hidruros de
metales alcalinos como hidruro sódico, hidruro cálcico y
similares. Puede emplearse como diluyente cualquier disol-
vente que sea inerte frente a las sustancias reaccionantes,
15 por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxieta-
no, trietilamina y piridina, aunque resultará evidente para
los expertos en la técnica que podrá utilizarse uno cual-
quiera entre una amplia variedad de disolventes inertes con
resultados igualmente satisfactorios. Debido al bajo punto
20 de ebullición de la sustancia reaccionante, la metilcetena,
es preferible mantener la temperatura de reacción por debajo
de 30°C cuando la reacción transcurre a la presión atmosfé-
rica.

25 Los siguientes ejemplos ilustran un método para
la preparación del ácido (\pm) (1,2-epoxipropil)fosfónico y



1968

1 sus ésteres y sales de acuerdo con el procedimiento de
este invento. No obstante, los ejemplos son solamente
ilustrativos y resultará evidente para cualquiera con un
conocimiento ordinario de esta técnica que todos los pro-
5 ductos de este invento pueden ser preparados sustituyen-
do los materiales de partida descritos en los ejemplos
por otros apropiados.

EJEMPLO 1

Acido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y éster dimetílico

10 Etapa A: (+) (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

A una solución de 11,0 g (0,1 moles) de fosfonato
de dimetilo y 5,5 g (0,1 moles) de metilcetena en 165 ml
de éter, a la temperatura ambiente, se añaden 0,5 g (0,005'
moles) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita du-
15 rante 24 horas y después se filtra. El disolvente se sepa-
ra a vacío y el residuo se destila fraccionadamente para
dar (+) (1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo que, por
separación cromatográfica empleando Fluorisil como adsor-
bente, da (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo.

20 Etapa B: Acido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal
de monodietilamina

Se calienta suavemente a reflujo 4,0 g de (+)
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo en trimetil-
clorosilano durante 30 minutos. Se separa el disolvente
25 y el residuo se disuelve en agua fría conteniendo una can-



1569

1 tidad catalítica de ácido clorhídrico. Entonces se añade
una cantidad estequiométrica de dietilamina a la solu-
ción que contiene el ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfó-
nico, y se evapora el disolvente a presión reducida dando
5 la sal de monodietilamina de ácido (+) (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfónico.

EJEMPLO 2

Acido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y éster dietílico

EtapA A: (+) (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo

10 A una solución de 13,5 g (0,1 moles) de fosfona-
to de dietilo y 5,5 g (0,1 moles) de metilcetena en 190 ml
de éter, a -20°C, se añaden 0,07 g (0,001 moles) de metó-
xido sódico. La mezcla de reacción se agita durante 2 ho-
ras a -20°C. Después se filtra y el disolvente se separa
15 a vacío. El residuo se destila a vacío para dar (+)(1,2-
epoxipropil)fosfonato de dietilo. Por separación cromato-
gráfica de la mezcla isomérica se obtiene (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato de dietilo.

EtapA B: (+) (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de monoetilo

20 Se agitan 10,0 g (0,052 moles) de (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato de dietilo con 25 ml de una solu-
ción acuosa de hidróxido sódico (2,08 g, 0,052 moles), a
la temperatura ambiente. El disolvente se separa a vacío
para dar (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y
25 etilo.



1969

1 Etapa C: Sal monosódica de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

5 Se trata en autoclave durante 15 minutos, en un matraz erlenmeyer de 250 ml a 121°C y 15 psi (1,05 kg/cm²) de presión, 40 ml de un medio constituido por 0,8 % de caldo nutritivo, 0,2 % de extracto de levadura, 3 % de cerelesa y 0,3 % de extracto de malta, ajustado a pH 7,0. A continuación el medio es inoculado con un inóculum procedente de un agar inclinado de Aspergillus niger y el

10 matraz se incuba en un agitador mecánico (220 rpm) a 28°C hasta que los cultivos están bien desarrollados (2-4 días). Entonces se transfieren asépticamente 10 ml del caldo de fermentación a un tubo de centrifuga y las células se granulan a 25.000 G. El líquido que sobrenada se desprecia

15 y las células se suspenden de nuevo en 4 ml de agua destilada. Se transfieren asépticamente 2 ml de esta suspensión celular a un tubo de ensayo estéril de 20 x 200 mm conteniendo 2 gammas de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y etilo en 2 ml de agua. El tubo se incuba durante

20 20 horas a 28°C en un agitador mecánico (220 rpm). A continuación las células se separan por centrifugación (25.000 G). El líquido que sobrenada se evapora a sequedad en vacío para dar (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato sódico.

25 Sustituyendo el fosfonato de dietilo del Ejemplo 2, Etapa A, por una cantidad equimolecular de fosfona-



1969

1 to de di-n-propilo, fosfonato de di-isopropilo y final-
mente fosfonato de di-n-butilo y siguiendo el procedi-
miento descrito allí, se obtienen respectivamente (\pm) (cis-
1,2-epoxipropil)fosfonato de di-n-propilo, (\pm) (cis-1,2-
5 epoxipropil)fosfonato de di-isopropilo y (\pm) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato de di-n-butilo.

EJEMPLO 3

Acido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y éster di-terc-
butílico

10 Etapa A: Acido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y éster
di-terc-butílico

A una solución de 19,4 g (0,1 moles) de fosfonato
de di-terc-butilo y 5,5 g (0,1 moles) de metilcetena en
200 ml de éter, a la temperatura ambiente, se añaden 0,5 g
15 (0,005 moles) de trietilamina. Después de agitar la mez-
cla de reacción durante 24 horas, se filtra y se separa
el disolvente a vacío. El residuo se destila fraccionada-
mente a vacío dando (\pm) (1,2-epoxipropil)fosfonato de di-
terc-butilo, que después se cromatografía para dar el isó-
mero cis, es decir, (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de
20 di-terc-butilo.

Etapa B: Acido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal
de dibencilamina

Se disuelven 3,0 g (0,0125 moles) de (\pm) (cis-
25 1,2-epoxipropil)fosfonato de di-terc-butilo en 15 ml de



1969

1 tetrahidrofurano y se añaden 2,16 g (0,0125 moles) de áci-
do toluensulfónico. Después de agitar durante 15 minutos,
la solución se lleva a neutralidad mediante la adición de
bencilamina. Por evaporación del disolvente a vacío se
5 obtiene la sal de dibencilamina de ácido (\pm) (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfónico.

EJEMPLO 4

Acido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y éster dibenci- lico

10 Etapa A: (\pm)(Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo

Sustituyendo en el Ejemplo 2, Etapa A, el fosfona-
to de dietilo por una cantidad equimolecular de fosfonato
de dibencilo y siguiendo el procedimiento allí descrito,
se obtiene (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibenci-
15 lo.

Etapa B: Sal de monodietilamina de ácido (\pm) (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfónico

A una solución de 3,08 g (0,01 moles) de (\pm) (cis-
1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo y 0,73 g (0,01 mo-
20 les) de dietilamina en 20 ml de etanol se añaden 1,0 g de
níquel Raney. La mezcla se sacude con hidrógeno a una pre-
sión de 40 psi (2,8 kg/cm²) y a la temperatura ambiente,
hasta que se ha conseguido la absorción de hidrógeno cal-
culada para la separación de los dos grupos bencilo. En-
25 tonces se filtra la mezcla de reacción para separarla del



1 catalizador y el disolvente se elimina a vacío dando la
sal de mono-dietilamina de ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

5 Sustituyendo el fosfonato de dibencilo del Ejemplo 4, Etapa A, por una cantidad equimolecular de fosfonato de dialilo y fosfonato de dipropargilo y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtienen respectivamente (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dialilo y (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dipropargilo.

10

EJEMPLO 5

Acido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y éster difenílico

Etapa A: (\pm) (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo

15

Se agita durante 24 horas una solución de 23,4 g (0,1 moles) de fosfonato de difenilo y 5,5 g (0,1 moles) de metilcetena en 290 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se separa del filtrado. El residuo se destila fraccionadamente a vacío dando (\pm) (1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo. Por separación cromatográfica de la mezcla isomérica se obtiene (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo.

20

Etapa B: Acido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica

25

Una solución de (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato



1969

1 de difenilo en una mezcla de etanol y agua al 30 % se ca-
lienta a reflujo con una cantidad doble de la necesaria
de hidróxido bórico, en atmósfera de nitrógeno, durante
1½ horas. Se enfría la mezcla de reacción y el pH se ajust
5 ta a 8 con sulfato amónico. A continuación se extrae la
mezcla de reacción con acetato de etilo y la fase acuosa
se agita durante toda la noche a la temperatura ambiente
con 30 g de sulfato sódico. Se filtra la fase acuosa y
el filtrado se evapora a presión reducida para dar la sal
10 disódica de ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

EJEMPLO 6

Sal disódica de ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

Se agita durante 4 días a 30°C una suspensión de
12,6 g (0,1 moles) de fosfonato disódico y 5,5 g (0,1 mo-
15 les) de metilcetena en 180 ml de dioxano. La suspensión se
filtra para recoger la sal disódica de ácido (\pm) (1,2-epo-
xipropil)fosfónico. Por recristalización fraccionada se
obtiene la sal disódica de ácido (\pm) (cis-1,2-epoxipropil)-
20 fosfónico.

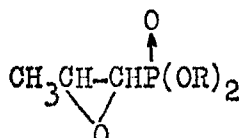
Los expertos en la técnica observarán que los pro-
cedimientos descritos en los ejemplos anteriores son sim-
plemente ilustrativos y son susceptibles de amplias va-
riaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu de
25 este invento.



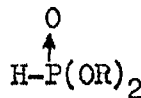
1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil) fosfónico de fórmula:



donde R es alquilo inferior, alqueno inferior, alquini-
lo inferior, aralquilo de un solo núcleo, arilo de un solo
núcleo o un metal alcalino, cuyo procedimiento consiste
10 en hacer reaccionar metilcetena con un compuesto de fórmula:



15 donde R es el definido anteriormente en presencia de una base, con la condición de que cuando R es un ión de metal alcalino, no se utiliza una base.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el 1,2-epoxipropilfosfonato se convierte en el ácido libre o en una sal del mismo.

20 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que R es alquilo inferior.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que R es aralquilo de un solo núcleo.

25 5. Un procedimiento según la Reivindicación 2,



1969

1 en el que R es alquienilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que R es bencilo.

5 7. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que R es terc-butilo.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que R es un metal alcalino.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que R es sodio.

10 10. .Se reivindica por último como objeto sobre -
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO -
(CIS-1,2-EPOXIPROPIL)FOSFONICO".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de catorce pági-
nas mecanografiadas.

.. Madrid, 12 de mayo de 1969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

20

25