

367106



367,106

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
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.

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

Enunciado: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO - (CIS-1,2-EPOXIPROPIL) FOSFONICO Y SUS SALES Y ESTERES".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 729.415, del 15 de Mayo de 1.968.

TP.



1 Este invento se refiere a un nuevo método, pa-
ra la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico y sus sales y ésteres, por reacción de un for-
milfosfonato con un derivado de etiluro apropiadamen-
5 te sustituido.

 El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-
co producido en este procedimiento y sus sales son agen-
tes antimicrobianos, que son útiles en la inhibición
del crecimiento de las bacterias patógenas Gram-positi-
vas y Gram-negativas. La forma (-) y especialmente sus
10 sales, como las sales de sodio y calcio, son activas
contra los agentes patógenos Bacillus, Escherichia,
Staphylóccoci, Salmonella y Proteus y contra las varie-
dades de los mismos resistentes a los antibióticos. Son
15 ilustrativos de estos agentes patógenos los siguientes:
Bacillus subtilis, Escherichia coli, Salmonella schott-
muelleri, Salmonella gallinarum, Salmonella pullorum,
Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morgani,
Staphylococcus aureus y Staphylococcus pyogenes. Por
20 lo tanto, el ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico y sus sales pueden ser utilizados como agentes
antisépticos para eliminar los organismos susceptibles
del equipo farmacéutico, dental y médico y también pue-
den ser utilizados en otras zonas sometidas a la in-
25 fección por tales organismos. Análogamente, pueden ser



1964

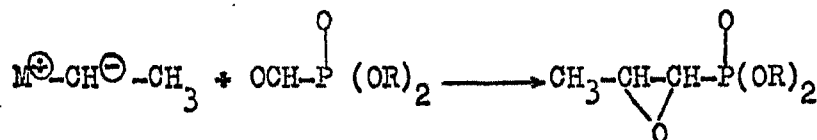
1 empleados para separar ciertos microorganismos de las
mezclas de microorganismos. Las sales de ácido (-)
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico son especialmente va-
5 liosas porque no solamente tienen aplicación en el
tratamiento de las enfermedades causadas por las in-
fecciones bacterianas en el hombre y en los animales
sino que son activas contra las variedades resisten-
tes de agentes patógenos. Dichas sales constituyen
una realización preferida de este invento porque son
10 eficaces cuando se administran por vía oral, aunque
también pueden ser administradas por vía parentérica.

De acuerdo con este invento, el ácido (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico y sus ésteres (I, infra) se ob-
tienen convenientemente tratando un formilfosfonato
15 con un etiluro (II, infra) que está sustituido en el
carbono metilénico (es decir, en el carbono -CH-) con
un grupo saliente apropiado. El grupo saliente unido
al etiluro puede ser cualquier radical que, en las con-
diciones de la reacción, sufra escisión de manera que
20 permita la formación del producto epóxido. Son ejem-
plos típicos de estos grupos salientes los siguientes:
dialcoxi(inferior)fosfinilo o los cationes sulfoxonio,
amonio, sulfonio y fosfonio. La siguiente ecuación
ilustra el procedimiento de este invento:

25



1969



II

I

5 donde R es alquilo inferior, como metilo, etilo, n-pro-
pilo, isopropilo, n-butilo, n-amilo y similares; al-
quenilo inferior, como alilo y similares; arilo, como
fenilo, naftilo y similares; o aralquilo, como bencilo,
fenetilo, menaftilo y similares y M^{\oplus} es dialcoxi(infe-
10 rior)fosfinilo, como dimetoxifosfinilo, dietoxifosfina-
lo y similares; un catión dialquil(inferior)sulfonio o
un catión diarilsulfonio, como dietilsulfonio y dife-
nilsulfonio y similares; un catión trialquil(inferior)-
amonio, como trietilamonio y similares; un catión di-
15 alquil(inferior)sulfoxonio como dietilsulfoxonio y simi-
lares, un catión trialquil(inferior)fosfonio como trie-
tilfosfonio y similares o un catión triarilfosfonio,
como trifenilfosfonio y similares.

20 La aplicación de calor y la elección de un di-
solvente no son aspectos críticos del invento; no obs-
tante, al mezclar las sustancias reaccionantes normal-
mente es conveniente añadir el formilfosfonato sobre
una solución del etiluro (II) a una temperatura com-
prendida aproximadamente entre el punto de congelación
25 del medio de reacción, preferiblemente 0°C, y la tempe-



1 ratura ambiente. Una vez que se ha añadido el formil-
fosfonato reactivo, la reacción puede ser facilitada
mediante la aplicación de una ligera calefacción, por
ejemplo, calentando la mezcla a temperaturas superio-
5 res a la ambiente hasta aproximadamente el punto de
ebullición del medio de reacción y, preferiblemente,
hasta unos 90°C.

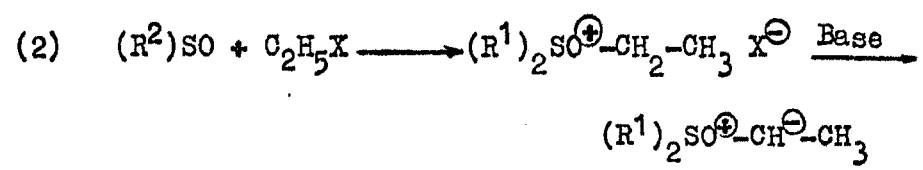
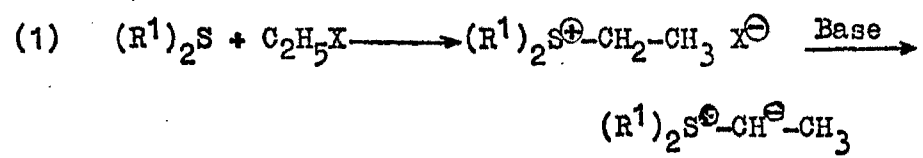
10 El proceso puede ser llevado a cabo en cual-
quier disolvente o combinación de disolventes en los
que los materiales de partida sean razonablemente solu-
bles y que sean prácticamente inertes frente a los
reactivos empleados. Entre los disolventes adecuados
citaremos, por ejemplo, los éteres, como éter dietí-
15 lico, tetrahidrofurano y similares o el dimetilsulfó-
xido.

20 En la práctica, solamente es necesario agregar
el reactivo formilfosfonato a una solución del etilu-
ro (II) para conseguir la formación del ácido (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico o de sus ésteres. No obstante,
como regla práctica, generalmente es conveniente pre-
parar in situ el reactivo etiluro en un disolvente que
sirva como medio de reacción para la condensación del
etiluro con el formilfosfonato, por ejemplo en un di-
25 solvente etéreo como éter dietílico y similares. Así,



1
5
10
15
20
25

por ejemplo, los etiluros de dialquilsulfonio y de dialquilsulfoxonio (IIa, infra) pueden ser preparados simplemente tratando un haluro de alquilo con un sulfuro de dialquilo (ecuación 1, infra) o con un dialquilsulfóxido (ecuación 2, infra) para dar el correspondiente haluro de trialquilsulfoxonio o de trialquilsulfonio y el producto intermedio (IIb, infra) así obtenido se trata después con una base adecuada como metilsulfonilmetiluro sódico para dar el etiluro deseado (IIa). El compuesto así obtenido es adecuado para ser empleado directamente en el procedimiento del invento y puede ser mezclado directamente con el formilfosfonato reaccionante para efectuar la síntesis del éster de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico deseado:



donde R¹ es alquilo inferior, como etilo, o arilo, como fenilo y R² es alquilo inferior como etilo y X[⊖] es un anión halógeno.

Los etiluros de trialquil(inferior)amonio precu-

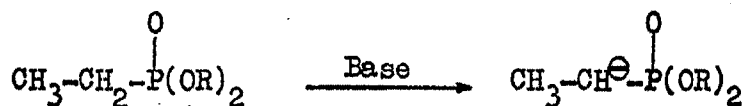


1 siores en este procedimiento se preparan conveniente-
mente por reacción de un haluro de tetraalquil(inferior)-
amonio con un reactivo organolítico:



5 donde R^3 es un radical orgánico como alquilo, arilo,
por ejemplo fenilo y similares o aralquilo, por ejem-
plo bencilo o similares y X^{\ominus} es un anión halogenado,
siendo R^1 el definido anteriormente. Si se desea, el
etiluro de trietilamonio así obtenido puede ser sepa-
10 rado por recristalización en un disolvente adecuado co-
mo, por ejemplo, recristalización en éter.

15 Los etiluros de dialcoxi(inferior)fosfinilo que
también se emplean como materiales de partida en el
procedimiento de este invento se sintetizan tratando
un etilfosfonato de dialquilo inferior con una base
adecuada, por ejemplo con metilensulfonilmetiluro só-
dico:



20 donde R es el definido anteriormente. Como ocurre con
los etiluros de dialquilsulfonio y de dialquilsulfo-
xonio, los etiluros de dialcoxi(inferior)fosfinilo
son adecuados para uso directo en el procedimiento de
este invento y pueden ser mezclados directamente con
25



1 el formilfosfonato reaccionante para efectuar la síntesis del éster de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico deseado.

5 Los ácidos (cis-1,2-epoxipropil)fosfónicos esterificados obtenidos de acuerdo con el presente invento pueden ser aislados como tales o bien dichos ésteres pueden ser convertidos en el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico correspondiente por hidrogenólisis, tratamiento con una solución acuosa de ácido mineral como
10 ácido clorhídrico o sulfúrico, en condiciones de pH cuidadosamente reguladas o por tratamiento con trimetilclorosilano seguido de hidrólisis acuosa. Si se desea, el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico así obtenido puede ser convertido después en sus sales correspondientes, como las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, por tratamiento con una solución acuosa de una base, por ejemplo por tratamiento con una solución acuosa de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido cálcico y similares.

20 Los siguientes ejemplos ilustran el método de preparación del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y de sus ésteres y sales. No obstante, los ejemplos son solamente ilustrativos y no deben ser considerados limitativos ya que pueden emplearse otros reactivos
25 funcionalmente equivalentes para dar un ácido (cis-1,2-



1 epoxipropil)fosfónico y sus correspondientes sales
y ésteres idénticos.

5 El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
aquí citado hace girar a la luz polarizada en un pla-
no en sentido contrario al 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.

10 La denominación cis utilizada para describir
los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico 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.

EJEMPLO 1

15 Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal cálcica
Etapa A: Formilfosfonato de dietilo

20 Se añade 1 equivalente de anhídrido fórmico-
acético sobre dietilfosfito sódico, preparado por adi-
ción de fosfito de dietilo a sodio en éter seco, con
agitación y enfriamiento. A continuación se filtra la
mezcla para separar el acetato sódico y el filtrado es
una solución etérea de formilfosfonato de dietilo que
puede ser utilizado directamente en la Etapa C de es-
te ejemplo.

25



1 Etapa B: Etiluro de dietilsulfoxonio

Se calienta a 100-110°C durante 2 días sulfóxido de dietilo y una solución al 20 % de yoduro de etilo. Al separar el exceso de disolvente a vacío y enfriar, se obtiene yoduro de trietilsulfoxonio en forma de sólido cristalino y esta sal se purifica por filtración, lavado con éter y secado sobre sulfato sódico. El yoduro de dietilsulfoxonio purificado (10,0 g) se trata después con 1 equivalente de metilsulfonilmetiluro sódico en 200 ml de dimetilsulfóxido para dar el etiluro de dietilsulfoxonio.

10 Etapa C: (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo

Se añade 1 equivalente de formilfosfonato de dietilo a 10°C, con agitación, a la solución de etiluro de dietilsulfoxonio obtenida en la Etapa B. El éter y el dimetilsulfóxido se separan a vacío y el residuo se vierte sobre agua de hielo, se extrae tres veces con éter, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo.

15 Etapa D: Sal de mono-trietilamonio de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

A una solución de 0,1 moles de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo y 0,1 moles de trietilamina en 200 ml de etanol, se añaden 10-15 g de níquel



1969

1 Raney y la mezcla se agita con hidrógeno a 40 psi (2,8
kg/cm²) de presión, a la temperatura ambiente, hasta
que la absorción de hidrógeno es prácticamente comple-
ta. Entonces se filtra la mezcla de reacción para se-
5 parar el catalizador y el filtrado se concentra dando
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de monotrietilamonio.

EJEMPLO 2

(Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

Etapa A: Etiluro de trietilamonio

10 Se añaden 10 milimoles de bromuro de tetra-etil-
amonio en 20 ml de éter a una solución de 20 milimoles
de fenil-litio en éter a 25°C. Después de agitar duran-
te varias horas, se dejan sedimentar los sólidos, se
decanta el líquido que sobrenada, se lavan los sólidos
15 residuales una vez con éter y la solución se decanta
de nuevo dando etiluro de tri-etilamonio en forma de
sólido cristalino.

Etapa B: (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

20 Se añaden lentamente, con agitación a 0°C, 7,0
milimoles de formilfosfonato de dimetilo en 25,0 ml
de éter al etiluro de tri-etilamonio obtenido en la
Etapa A. La mezcla de reacción se envejece durante
1 hora a 0°C y después se calienta a reflujo durante
otra media hora. El éter se destila a la presión atmós-
25 férica hasta que la temperatura de la reacción alcanza



1969

1 los 90°C pero no los sobrepasa y el residuo se desti-
la a vacío dando (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de di-
metilo.

EJEMPLO 3

5 (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

Etapa A: Etiluro de dietilsulfonio

Una mezcla de 80 % de sulfuro de dietilo y 20 %
de bromuro de etilo se calienta a 105°C durante 24 ho-
ras. Al separar el exceso de disolvente a vacío y en-
friar, se obtiene bromuro de tri-etilsulfonio en for-
10 ma de sólido cristalino y esta sal se purifica después
por filtración y lavado con éter y secado sobre sulfato
sódico. El bromuro de tri-etilsulfonio (10,0 g) se tra-
ta después con un equivalente de metilsulfonilmetilu-
ro sódico en 200 ml de dimetilsulfóxido para dar eti-
15 luro de dietilsulfonio.

Etapa B: (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

A una solución de etiluro de di-etilsulfonio
se añade 1 equivalente de la solución etérea de formil-
20 fosfonato de dietilo obtenida en la Etapa A, Ejemplo 1.
A continuación se separan a vacío el éter y el dimetil-
sulfóxido y el residuo se vierte sobre agua de hielo,
se extrae tres veces con éter y se seca sobre sulfato
sódico y evapora dando (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato
25 de dimetilo.



1 EJEMPLO 4

(Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

Etapa A: Etiluro de dietoxifosfinilo

5 Se añaden lentamente 1,0 moles de etilfosfonato de dietilo sobre 1,0 moles de metilsulfonilmetiluro sódico en 500 ml de dimetilsulfóxido a 20°C para formar una solución de etiluro de dietoxifosfinilo.

Etapa B: (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

10 A la solución de etiluro de dietoxifosfinilo obtenida en la Etapa A se añade una solución de 0,1 moles de formilfosfonato de dimetilo en 65 ml de éter a 10°C, a lo largo de un periodo de 2 horas. La temperatura de la mezcla se mantiene a 10°C durante 4 horas y después se calienta lentamente hasta 60°C a lo largo de un periodo de 5 horas. A continuación se separa el disolvente a vacío y el residuo se vierte sobre agua de hielo, cuyo pH ha sido ajustado a 8. La mezcla se extrae tres veces con éter, se seca el éter sobre sulfato sódico y se evapora el filtrado. El residuo es una mezcla de propenilfosfonato de dimetilo y (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo que se separa por destilación a vacío dando (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo.

25



1969

1 EJEMPLO 5

(Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

5 Etapa A: Etiluro de trifenilfosfonio

Se enfría a 10°C una solución de 0,1 moles de metilsulfinilcarbanión en 200 ml de dimetilsulfóxido y se agita durante la adición de 37,0 g (0,1 moles) de bromuro de etiltrifenilfosfonio. La mezcla de reacción se agita después durante 15 minutos más a la temperatura ambiente. El producto así obtenido es una solución de etiluro de tri-fenilfosfonio.

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

Se añaden 0,1 moles de formilfosfonato de dimetilo en 65 ml de éter a una solución de 0,1 moles de etiluro de tri-fenilfosfonio en 250 ml de dimetilsulfóxido y la solución se mantiene a 0°C durante la noche. Después de separar el disolvente a vacío, el residuo se trata con agua de hielo, se filtra el óxido de trifenilfosfina y la mezcla se extrae tres veces con éter. Después de secar sobre sulfato sódico y evaporar el disolvente, el residuo contiene una mezcla de propilfosfonato de dimetilo y (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo que se separa por destilación a vacío dando (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo.

25



25 ENE 1971

REIVINDICACIONES

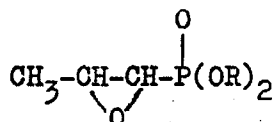
1
5
10

1. Un método para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales y ésteres, que consiste en tratar un formilfosfonato con un etiluro que está sustituido en el carbono metilénico con un grupo saliente apropiado y, opcionalmente convertir el (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato así obtenido en ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y después en la correspondiente sal de metal alcalino o alcalino-térreo por tratamiento con una solución acuosa de una base.

2. Un método según la reivindicación 1, en el que el grupo saliente es un catión fosfinilo, sulfoxonio, amonio, sulfonio o fosfonio.

15

3. Un método según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



20

donde R es alquilo, alqueno inferior, arilo o aralquilo; cuyo procedimiento consiste en tratar el formilfosfonato correspondiente con un etiluro de fórmula:



25

donde M⁺ es dialcoxi(inferior)fosfinilo, catión dialquil(inferior)sulfonio, catión diarilsulfonio, catión triarquil(inferior)amonio, catión dialquil(inferior)sulfoxonio o catión triarilfosfonio.



25

1 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que R es alquilo inferior y M⁺ es dialcoxi(inferior) fosfinilo.

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que R es alquilo inferior y M⁺ es dialquil(inferior) sulfonio.

 6. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que R es alquilo inferior y M⁺ es trialquil(inferior) amonio.

10 7. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que R es alquilo inferior y M⁺ es dialquil(inferior) sulfoxonio.

 8. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que R es alquilo inferior y M⁺ es triarilfosfonio.

15 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato se convierte en ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico por hidrogenólisis, por tratamiento con una solución acuosa de un ácido en condiciones de pH cuidadosamente reguladas o por tratamiento con trimetilclorosilano seguido de hidrólisis -
20 acuosa.

 10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico así obtenido se convierte en una de sus sales por tratamiento con
25 una solución acuosa de una base.



1971

1

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que la base empleada es hidróxido sódico y el producto es la sal disódica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

5

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

10

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

Madrid, 12 mayo 1.969

BERNARDO UNGRIA

P. D.



15

20

25