

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  
O LOS ESTERES O SALES DEL MISMO.

Prioridad : de la solicitud de patente estadouni-  
dense No. 729.422 del 15 de Mayo 1968

RM.



12

## RESUMEN DE LA MEMORIA

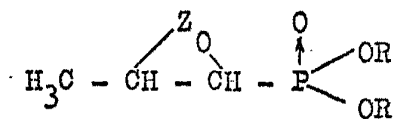
1 Un procedimiento para la preparación de ácidos  
1,2-epoxipropilfosfónicos, sus ésteres o sales, que con  
siste en eliminar o expulsar dióxido de carbono, dióxi-  
do de azufre, trióxido de azufre o nitrógeno de los co  
rrespondientes carbonatos cíclicos, sulfitos cíclicos,  
5 sulfatos cíclicos o derivados de  $\Delta^2$ -1,2,3-oxadiazolina.  
Los ácidos 1,2-epoxipropilfosfónicos o sus sales son  
agentes antibacterianos activos.

## DESCRIPCIÓN DEL INVENTO

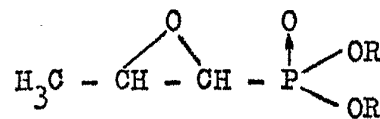
### Realizaciones preferidas

10 Este invento se refiere a un nuevo método para  
la preparación de sales o ésteres de ácido 1,2-epoxipro-  
pilfosfónico o del propio ácido. Más especialmente, el  
invento se refiere a un nuevo procedimiento para la pre-  
paración de sales o ésteres de ácido (cis-1,2-epoxipro-  
15 pil)fosfónico o del propio ácido por expulsión o elimi-  
nación de dióxido de carbono, dióxido de azufre, trióxi-  
do de azufre o nitrógeno del ácido ( $\pm$ ) (cis-5-metil-2-  
oxo-1,3-dioxolan-4-il)fosfónico; S-óxido de ácido ( $\pm$ )  
20 (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfónico; S,S-dióxido  
de ácido ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfónico;  
ácido ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,2,3-oxadiazolin-4-il)fosfónico  
o ésteres o sales de estos últimos ácidos. Este invento  
25 puede ser representado esquemáticamente por las fórmulas:

1



(I)



(II)

5

donde Z puede ser  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ,  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ,  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}=\text{O}$  o  $-\text{N}=\text{N}-$  y

10

donde R en los compuestos anteriores es el mismo o diferente y puede ser hidrógeno o un radical hidrocarbilo. También están incluidos dentro de este invento los procedimientos para la preparación de monosales y disales orgánicas o inorgánicas de los compuestos de Fórmula II en los que por lo menos uno de los radicales R representa hidrógeno y la preparación de las sales orgánicas o inorgánicas del ácido representa una realización preferida de este invento.

15

20

25

Cuando en los compuestos anteriores R es un radical hidrocarbilo, puede ser un radical alifático, cicloalifático, aralifático, aromático o heterocíclico que, si se desea, puede llevar más sustituyentes. Así, por ejemplo, puede ser alifático, tal como alquilo, alqueno o alquino con o sin sustituyentes, de los que son ejemplos representativos los grupos alquilo como metilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo, dodecilo, haloetilo, aciloxietilo, hidroxipropilo, aminoetilo o alquilaminometilo; alqueno como alilo,



2 MAY. 1969

1 metalilo, propenilo, hexenilo y octadienilo; alquinilo  
como propargilo, etinilo o cloroetinilo; cicloalquilo,  
como ciclohexilo, ciclohexenilo o ciclopropilo. Cuando  
R es alifático, preferiblemente contiene de 1 a 6 áto-  
5 mos de carbono.

Como ejemplos de R representando un radical  
aralifático citaremos aquellos casos en los que es aral-  
quilo como bencilo, fenetilo, fenilpropilo, p-haloben-  
cilo y o-, m- o p-alcóxibencilo.

10 R también puede representar un radical aromá-  
tico, y preferiblemente un resto aromático de un solo  
núcleo como fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo  
p-clorofenilo, o-nitrofenilo, o,p-dihalofenilo, ciano-  
fenilo, metoxifenilo y tolilo. Cuando R es heterocícli-  
15 co, puede ser heteroaromático, tal como piridilo, fu-  
rilo, tiazolilo o pirazinilo o alternativamente puede  
representar un heterocanillo hidrogenado, por ejemplo  
tetrahidrofurilo y piperazinilo.

20 Los compuestos de Fórmula II que son ácidos,  
es decir, los ácidos libres y los monoésteres, pueden  
encontrarse en forma de sales y la preparación de di-  
chas sales constituye un aspecto especialmente preferi-  
do del invento porque son muy útiles cuando los com-  
25 puestos de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se



MAY. 1969

1 emplean como agentes antibacterianos, ya que los áci-  
dos fosfónicos libres no son tan estables como sería  
de desear y los ésteres no son tan activos como las  
sales (excepto en casos particulares).

5 Como se ha indicado previamente, el invento  
puede referirse a los procedimientos para la prepara-  
ción de sales orgánicas o inorgánicas de los compuestos  
de Fórmula II, cuando por lo menos uno de los radica-  
les R es hidrógeno. Así, son ejemplos de estas sales  
10 las de metales inorgánicos, tal como las sales monosód-  
icas y disódicas, sales monopotásicas y dipotásicas,  
y sales de calcio, magnesio, plata y hierro. Las sales  
orgánicas que pueden ser mencionadas como representati-  
vas son las sales amínicas como las de  $\alpha$ -fenetilamina,  
15 amonio, quinina, brucina, lisina, protamina, arginina,  
procaína, etanolamina, morfina, bencilamonio, etilen-  
diamina, piperazina y glicina. Si se desea, la porción  
básica de la sal puede ser una amina biológicamente ac-  
tiva, tal como eritromicina o novobiocina.

20 El ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, prefe-  
riblemente el ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico,  
aquí descrito, y sus sales tienen una importante acti-  
vidad antibacteriana contra un gran número de agentes  
patógenos. Son útiles como agentes antimicrobianos, que  
25 son activos en la inhibición del crecimiento de bacte-



MAY. 1969

1 rias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas. Son  
activos contra las especies patógenas de Bacillus,  
Escherichia, Staphylococci, Salmonella y Proteus y las  
5 variedades resistentes a los antibióticos de los mis-  
mos. Son ejemplos ilustrativos de estos agentes pató-  
genos los siguientes: Bacillus subtilis, Escherichia  
coli, Salmonella schottmuelleri, Salmonella gallina-  
rum, Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Proteus  
mirabilis, Proteus morgani y Staphylococcus pyogenes.  
10 Así, 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 médico y de otras zonas sometidas  
15 a la infección por tales organismos. Análogamente,  
pueden ser empleados para separar ciertos microorganismos  
de las mezclas de microorganismos. Son útiles en  
el tratamiento de las enfermedades causadas por las  
infecciones bacterianas en el hombre y en los animales  
20 y son especialmente valiosos en este aspecto, ya que  
son activos contra muchas variedades de agentes pató-  
genos resistentes a los antibióticos previamente exist-  
tentes.

Las sales son especialmente valiosas, ya que  
son eficaces cuando se administran por vía oral, aun-  
25 que pueden ser administradas parentéricamente, si se



MAY. 1960

1 desea.

Las sales del ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfónico son útiles como preservativos en aplicaciones  
industriales, ya que inhiben eficazmente el crecimien-  
to bacteriano indeseable en el agua blanca utilizada  
5 en las papeleras y en pinturas, por ejemplo en la pin-  
tura de látex de acetato de polivinilo.

El término cis utilizado en la descripción de  
los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico de  
10 Fórmula II significa que todos los átomos de hidrógeno  
unidos a los átomos de carbono 1 y 2 del ácido propil-  
fosfónico se encuentran en el mismo lado del anillo de  
óxido.

De acuerdo con un aspecto del presente invento,  
15 la eliminación o expulsión de dióxido de carbono, dióxi-  
do de azufre, trióxido de azufre o nitrógeno del mate-  
rial de partida apropiado de Fórmula I se realiza ca-  
lentando o pirolizando el compuesto cíclico apropiado  
indicado por la Fórmula I. La pirólisis o calefacción  
20 del material de partida de Fórmula I produce la forma-  
ción de una estructura epóxido como resultado de la eli-  
minación de dióxido de carbono, dióxido de azufre, tri-  
óxido de azufre o nitrógeno del material de partida res-  
pectivo.

25 La reacción de pirólisis del presente invento



MAY. 1969

1 puede realizarse sobre el carbonato, sulfito o sulfa-  
to cíclicos o sobre los compuestos de  $\Delta^2$ -1,2,3-oxa  
diazolina de Fórmula I, calentando a altas temperatu-  
ras los citados materiales de partida, generalmente a  
5 una temperatura superior a 80°C. No obstante, la tem-  
peratura de reacción preferida variará para cada mate-  
rial de partida particular; así, cuando el material  
de partida de Fórmula I es ácido (cis-5-metil-2-oxo-  
1,3-dioxolan-4-il-)fosfónico, o preferiblemente una  
10 sal o éster del mismo, la temperatura preferida de la  
reacción de pirólisis es alrededor de 150-250°C.

En el caso en que el material de partida sea  
el S-óxido o S,S-dióxido de ácido (cis-5-metil-1,3,2-  
dioxatiol-4-il)fosfónico, o preferiblemente la sal o  
15 éster del mismo, la temperatura preferida para la reac-  
ción de pirólisis es alrededor de 225-350°C.

Análogamente, cuando el material de partida  
es ácido (cis-5-metil-1,2,3-oxadiazolin-4-il)fosfónico  
o preferiblemente una sal o éster del mismo, la tempe-  
ratura de pirólisis preferida es alrededor de 100-  
20 300°C. En todos los casos anteriores, la temperatura de  
reacción puede ser más baja si la pirólisis se reali-  
za a presión reducida en lugar de hacerlo a la presión  
atmosférica.

25 La pirólisis de los materiales de partida de



MAY. 1960

1           Fórmula I puede llevarse a cabo directamente calentando dichos materiales de partida o puede realizarse calentando una suspensión de los materiales de partida de Fórmula I en un material de suspensión como, por  
5           ejemplo, un aceite mineral, como aceite blanco o en un disolvente de elevado punto de ebullición, como diclorobenceno, éter difenílico o dodecilbenceno. El tipo o la naturaleza del agente de suspensión o disolvente carece de importancia siempre que cumpla los requisitos  
10           de temperatura de la reacción de pirólisis y no reaccione con el compuesto que se está pirolizando. Son disolventes típicos de elevado punto de ebullición útiles en esta reacción el diclorobenceno, éter difenílico, dodecilbenceno o cimenó.

15                       La reacción de pirólisis es generalmente completa cuando cesa el desprendimiento de dióxido de carbono, dióxido de azufre, trióxido de azufre o nitrógeno. Puede ser cuestión de algunos minutos o de algunas horas el tiempo necesario para completar la reacción, dependiendo de la superficie del material de partida que se encuentra expuesta al calor. Si se desea, la  
20           reacción de pirólisis puede realizarse bajo un ligero vacío para facilitar la eliminación del dióxido de azufre, dióxido de carbono y nitrógeno que se desprenden. La sal o éster deseados de ácido epoxipropilfosfónico  
25



1 o el propio ácido libre producidos como resultado de  
la reacción de pirólisis pueden ser aislados por méto-  
dos conocidos en la técnica.

5 En otro aspecto de este invento, la elimina-  
ción o expulsión de dióxido de carbono, dióxido de azu-  
fre, trióxido de azufre o nitrógeno de los correspon-  
dientes compuestos cíclicos de Fórmula I puede ser efec-  
tuada sometiendo una solución o suspensión de los res-  
pectivos materiales de partida de Fórmula I a una fuen-  
10 te de luz ultravioleta de onda corta, como la produci-  
da por una lámpara de vapor de mercurio, durante un  
tiempo suficiente para completar la reacción; la reac-  
ción es completa cuando ya no se desprende dióxido de  
carbono, dióxido de azufre, trióxido de azufre o ni-  
15 trógeno.

Alternativamente, la eliminación o expulsión  
de dióxido de carbono, dióxido de azufre, trióxido de  
azufre o nitrógeno del compuesto cíclico apropiado de  
Fórmula I puede ser efectuada sometiendo a la acción  
de la luz ultravioleta una solución o suspensión del  
20 compuesto cíclico que ha sido sensibilizado a la luz  
ultravioleta mediante la adición de alrededor del 10 %  
(calculado sobre el peso del compuesto cíclico) de un  
agente sensibilizante adecuado, como benzofenona o  
25 acetofenona.



MAY. 1969

1                    Cuando se irradia la mezcla de reacción, la so-  
lución o suspensión del compuesto cíclico apropiado  
debe estar contenida en una vasija que, de preferencia,  
debe transmitir la luz ultravioleta, por ejemplo una  
5                    vasija de cuarzo. El disolvente empleado no debe reac-  
cionar con el compuesto cíclico de Fórmula I y debe  
transmitir la luz ultravioleta en lugar de absorberla.  
Los disolventes adecuados son el agua, los hidrocarburos  
como n-hexano o ciclohexano, alcanoles inferiores, co-  
10                   como alcohol etílico, metílico o butílico, tetracloruro  
de carbono, dioxano, acetonitrilo, tetrametilurea,  
3,4-dicloro-1,2,5-tiadiazol o tributilamina o mezclas  
acuosas de todos los disolventes citados. También son  
adecuadas las mezclas de los alcanoles y benceno, tal  
15                   como etanol/benceno 1:3 o acetonitrilo/benceno 1:3.

                  Análogamente, el intervalo de temperatura es  
variable, realizándose la irradiación normalmente a una  
temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$  aproxima-  
mente.

20                   Las reacciones de pirólisis e irradiación an-  
tes descritas son estereoespecíficas y, por lo tanto,  
cualquier configuración estereo particular del com-  
puesto de Fórmula I será arrastrada hasta el producto  
final deseado de Fórmula II. Así, si se emplean como  
25                   materiales de partida los compuestos de Fórmula I en



MAY. 1969

1 configuración cis, se obtendrán el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o sus ésteres o sales.

En general, los procedimientos de preparación de los materiales de partida de Fórmula I (descritos más adelante) darán lugar predominantemente al isómero (+) cis del compuesto de Fórmula I. No obstante, algunas veces se formará una mezcla cis/trans del material de partida de Fórmula I y si este material es después pirolizado o irradiado, el ácido 1,2-epoxipropilfosfónico deseado, o sus sales o ésteres, también serán una mezcla de los isómeros cis/trans. La mezcla de isómeros cis y trans de los materiales de partida cíclicos de Fórmula I o de los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico deseados de Fórmula II pueden ser separados por técnicas como cromatografía de columna, cromatografía en fase de vapor o destilación fraccionada.

Además, el ácido (trans-1,2-epoxipropil)fosfónico o cualquiera de sus ésteres o sales pueden ser convertidos en el isómero cis por irradiación de una solución del isómero trans con luz ultravioleta o sometiendo una solución del isómero trans que ha sido sensibilizada a la luz ultravioleta mediante la adición de aproximadamente un 10 % de un agente fotosensibilizante adecuado, tal como benzofenona o acetofenona, a la luz ultravioleta. Las condiciones y disolventes de la reacción



MAY, 1960

1 anterior son similares a los ya descritos para la reac-  
ción de eliminación realizada sobre los materiales de par-  
tida de Fórmula I con luz ultravioleta.

5 Los materiales de partida de Fórmula I que pue-  
den ser utilizados son las sales y ésteres y los ácidos.  
No obstante, es preferible utilizar la sal del ácido li-  
bre. Si se emplea el ácido libre, generalmente se prefie-  
re aislar el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico produ-  
cido en forma de sal, por ejemplo mediante la formación  
10 de una sal sódica o bencilamónica del mismo. Si se emplea  
un éster de Fórmula I o II como material de partida, el  
éster resultante de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico  
puede ser convertido en el ácido o en la monosal o disal,  
del ácido por hidrólisis o separación reductora del gru-  
po éster. La hidrólisis puede ser básica o ácida, enzimá-  
15 tica o catalizada por la luz o empleando un derivado de  
trimetilsililo. La separación reductora del grupo éster  
puede realizarse por hidrogenolisis o químicamente, por  
ejemplo con una amina terciaria sódica.

20 El ácido (cis-5-metil-1,2,3-oxadiazolin-4-il)-  
fosfónico o sus ésteres o sales de Fórmula I, donde Z es  
nitrógeno, son generalmente compuestos inestables y, por  
lo tanto, normalmente no son aislados. Así, la reacción  
de pirólisis o la irradiación con luz ultravioleta se  
25 realiza sobre una solución de la reacción en la que se



MAY. 1969

1 ha formado el compuesto particular de Fórmula I.

5 En una realización particular del invento en el que el compuesto de 1,2,3-oxadiazolina de Fórmula I se prepara por reacción de un éster de ácido formil-  
10 1,2-epoxipropil)fosfónico con un compuesto de diazoetano, el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o sus sales o ésteres deseados, se forma por pirólisis a temperaturas bajas, generalmente iguales o inferiores a la temperatura ambiente. En esta secuencia particular de reacción, el compuesto de  
15 1,2,3-oxadiazolina de Fórmula I no es aislado sino que se convierte directamente en el ácido 1,2-epoxipropil-  
20 fosfónico o en el éster o sal del mismo deseados mediante la expulsión del nitrógeno del compuesto de 1,2,3-oxadiazolina postulado.

15 Como los productos finales de Fórmula I son mezclas racémicas, pueden ser resueltos en sus formas ópticamente activas. El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico a que nos referimos aquí hace girar a la luz polarizada en un plano en sentido contrario al de las agujas del reloj (hacia la izquierda del observador) cuando  
20 se mide la rotación de su sal disódica en agua (concentración, 5%) a 405 mμ.

25 Los materiales de partida, es decir los compuestos de Fórmula I, pueden ser preparados en la forma descrita e indicada en los párrafos siguientes.

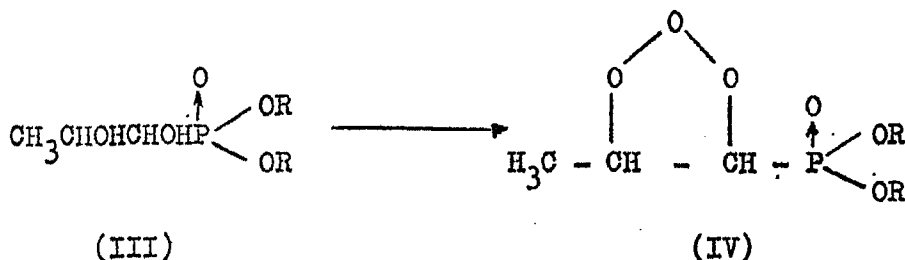


2 MAY. 1969

1

Los carbonatos cíclicos de Fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

5



donde R es el definido anteriormente.

10

Los carbonatos cíclicos de partida (Fórmula IV) se preparan haciendo reaccionar un ácido 1,2-dihidroxi-propilfosfónico, o un éster o sal del mismo (Fórmula III), con un agente de ciclación a carbonato tal como fosgeno, o una combinación de agentes como clorocarbonato de etilo, carbonato de dietilo o carbonato de etileno más carbonato potásico anhidro.

15

20

25

La reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor de cloruro de hidrógeno, tal como una amina terciaria, por ejemplo piridina o trietilamina. La reacción también puede llevarse a cabo en un disolvente inerte. La amina terciaria puede ser empleada en exceso para actuar como disolvente o bien puede ser mezclada en una relación de aproximadamente 3:1 con un disolvente inerte, tales como los cellosolves metilados o un hidrocarburo aromático, alifático o alicíclico, por ejemplo benceno,



1969

1           ciclohexano y similares o un éter, por ejemplo éter die-  
tílico o tetrahidrofurano. Los cellosolves totalmente me-  
tilados, como el metil-cellosolve, son disolventes de  
elección cuando los carbonatos antes discutidos se em-  
5           plean como carbonatos de ciclación.

          La temperatura a la que se realiza la reacción  
anterior no es crítica pero debe estar comprendida entre  
la temperatura ambiente y 50°C aproximadamente si se uti-  
liza fosgeno y si se utiliza clorocarbonato de etilo, car-  
10          bonato de dietilo o carbonato de etileno como agente de  
ciclación carbonatado, la temperatura de reacción debe  
estar comprendida entre unos 100° y 150°C.

          El carbonato cíclico puede ser aislado de la  
mezcla de reacción por métodos conocidos, por ejemplo  
15          por filtración de las sustancias insolubles y elimina-  
ción del disolvente. No obstante, en general, si se pre-  
para un ácido, este se convierte en una sal, por ejemplo  
la sal sódica y después se aísla como tal.

          Los sulfitos o sulfatos cíclicos de Fórmula I  
20          pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente es-  
quema de reacción:

25

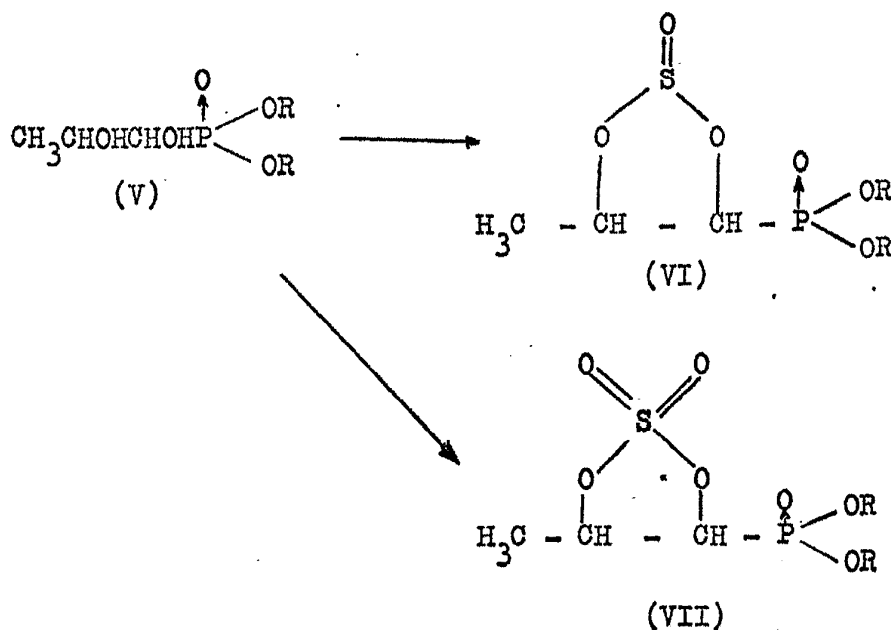


MAY. 1969

1

5

10



15

20

25

Los sulfitos cíclicos de Fórmula VI pueden ser preparados a partir de los compuestos de Fórmula V haciendo reaccionar el ácido 1,2-dihidroxipropilfosfónico o un éster o sal del mismo con una cantidad molar de un sulfito agente de ciclación, tal como haluro de tionilo, por ejemplo cloruro de tionilo, bromuro de tionilo o fluoruro de tionilo, en presencia de un aceptor de cloruro de hidrógeno, por ejemplo una amina terciaria como la piridina o la trietilamina. Las aminas terciarias pueden ser empleadas en exceso para actuar como disolventes o pueden ser empleadas junto con un disolvente inerte. Estos disolventes inertes pueden ser éteres, como tetra-



1969

1 hidrofurano o éter etílico o hidrocarburos aromáticos,  
alifáticos o alicíclicos, como benceno, tolueno, xile-  
no, pentano, hexano, ciclohexano y similares. La tempera-  
tura a la que se realiza la preparación del sulfito cí-  
5 clico no es crítica y puede ser cualquiera entre la tem-  
peratura ambiente y unos 80°C. Se requieren cantidades  
equimoleculares de sulfito de ciclación ya que un exce-  
so de dicho agente podría dar lugar a la preparación de  
cloruros de ácido.

10 Con objeto de preparar los sulfatos cíclicos  
(Fórmula VII) se sigue el mismo procedimiento indicado,  
con la excepción de que se emplea como sulfato de cicla-  
ción un haluro de sulfurilo, como cloruro de sulfurilo  
o fluoruro de sulfurilo, en lugar de cloruro de tioni-  
15 lo, bromuro de tionilo o fluoruro de tionilo.

Los sulfitos o sulfatos cíclicos de Fórmulas  
VI y VII pueden ser aislados de la mezcla de reacción  
por distintos métodos; uno de ellos consiste en separar  
por filtración las sustancias insolubles y destilar el  
20 disolvente.

Para preparar los compuestos de 1,2,3-oxadia-  
zolina de partida de Fórmula I, pueden utilizarse las  
siguientes reacciones alternativas:

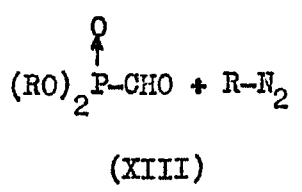
25



1



5



10

No obstante, como se ha indicado previamente, los compuestos de 1,2,3-oxadiazolina de Fórmula XIV no son aislados en general y la reacción de eliminación o la reacción de irradiación se llevan a cabo en la mezcla de reacción en la que se ha producido la 1,2,3-oxadiazolina.

15

En un método para la preparación de los compuestos de 1,2,3-oxadiazolina (Fórmula XIV), es decir el método descrito por las Fórmulas XII a XIV, se hace reaccionar el ácido (cis-1-propenil)fosfónico o una sal o éster del mismo con óxido nitroso a temperaturas elevadas y generalmente bajo presión, para producir el material de partida XIV deseado que a su vez se convierte simultáneamente en el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. Generalmente la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como disolventes inertes alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos. Son ejemplos típicos de estos disolventes el ciclohexano, el hexano o el cu-

25



1           meno. Se introduce óxido nitroso gaseoso en la solución  
de ácido (cis-1-propenil)fosfónico en una bomba o vasija  
presurizada, a presiones comprendidas entre unas 300 y  
5           500 atmósferas y generalmente a temperaturas de 150° a  
350°C aproximadamente.

Otro método posible de preparación del compues-  
to de cis-1,2,3-oxadiazolina de Fórmula XIV y también  
de formación simultánea del ácido (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfónico consiste en hacer reaccionar un éster fosfona-  
to de formilo obtenido por ozonización de un éster fos-  
fonato de vinilo con diazoetano, a la temperatura ambien-  
te o más baja. Esta reacción está representada esquemá-  
ticamente mediante las fórmulas XII a XIV y más especí-  
ficamente descrita en el Ejemplo 3.

15           A continuación se incluyen varios ejemplos que  
muestran la preparación de los materiales de partida de  
Fórmula I (también Fórmulas IV, VI, VII y XIV) y los pro-  
ductos finales de Fórmula II. Se pretende que sean ilus-  
traciones del invento y no deben ser considerados como  
20           limitativos.

#### EJEMPLO 1

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

25           Se agitan 16,5 g (0,1 moles) de ácido (cis-1,2-  
dihidroxipropil)fosfónico en 125 ml de tolueno, conte-



1969

1 niendo 41,3 g (0,3 moles) de trietilamina y se deja que  
transcurra la reacción a la temperatura ambiente con  
11 g (0,11 moles) de fosgeno disueltos en 25 ml de to-  
lueno. La mezcla se enfría ligeramente para mantenerla  
5 a la temperatura ambiente. Cuando se ha añadido toda la  
solución de fosgeno, la mezcla de reacción se agita a la  
temperatura ambiente durante 5 horas y después se calien-  
ta en un baño de vapor durante 1 hora más. El hidroclo-  
ruro de trimetilamonio precipitado se filtra y el volu-  
10 men de la solución se reduce hasta la mitad de su valor  
original a presión reducida. Esta solución se extrae con  
un volumen igual de agua conteniendo un equivalente (0,1  
moles) de hidróxido sódico. La solución acuosa se liofi-  
liza para dar (+) (cis-5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-  
15 fosfonato sódico en forma de un jarabe u ocasionalmente  
en forma de un polvo amorfo.

Siguiendo el procedimiento anterior pero utili-  
zando una cantidad equivalente de 1,2-dihidroxi-propil-  
fosfonato de metilo, dietilo o dibencilo en lugar del  
ácido 1,2-dihidroxi-propilfosfónico utilizado anteriormen-  
20 te y eliminando el uso de hidróxido sódico o empleando  
0,2 moles de NaOH en lugar de 0,1 moles, se obtiene (+)  
(cis-5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fosfonato de meti-  
lo, dietilo o dibencilo o (+) (cis-5-metil-2-oxo-1,3-  
25 dioxolan-4-il)fosfonato disódico, respectivamente.



1969

1 También siguiendo el procedimiento anterior,  
pero empleando una cantidad equivalente de hidróxido  
cálcico en lugar de hidróxido sódico o bencilamina en  
lugar de trietilamina, se obtiene (+) (cis-5-metil-2-  
5 oxo-1,3-dioxolan-4-il)fosfonato cálcico o bencilamóni-  
co, respectivamente.

#### EJEMPLO 2

##### A. Preparación de S-óxido de (+) (cis-2-metil-1,3,4- dioxatiol-5-il)fosfonato sódico

10 A 16,5 g (0,1 moles) de ácido 1,2-dihidroxi-  
propilfosfónico en 150 ml de piridina se añaden 6 g de  
cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se agita du-  
rante toda la noche a la temperatura ambiente. El hidro-  
cloruro de piridina precipitado se separa por filtra-  
15 ción y el exceso de piridina se separa a vacío. El re-  
siduo que contiene la sal de piridinio del S-óxido de  
ácido (+) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfónico  
se disuelve en éter etílico y se trata con un equivalen-  
te de solución metanólica de metóxido sódico para formar  
20 S-óxido de (+) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfo-  
nato sódico que se filtra y seca.

##### B. Preparación de S-óxido de (+) (cis-5-metil-1,3,2- dioxatiol-4-il)fosfonato sódico

25 Se prepara S,S-dióxido de (+) (cis-5-metil-  
1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfonato sódico siguiendo el pro-



1969

1 cedimiento del Ejemplo 2A, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de cloruro de sulfurilo en lugar de cloruro de tionilo.

5 Siguiendo los procedimientos anteriores pero empleando una cantidad equivalente de 1,2-dihidroxipropilfosfonato de calcio, metilo, dietilo o dibencilo en lugar del ácido 1,2-dihidroxipropilfosfónico utilizado anteriormente y eliminando el uso de metóxido sódico, se obtiene S-óxido de ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfonato de calcio, metilo, dietilo o dibencilo  
10 o S,S-dióxido de ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)-fosfonato de calcio, metilo, dietilo o dibencilo, respectivamente.

15 Empleando dos equivalentes de metóxido sódico en solución metanólica en lugar de un equivalente se obtiene S-óxido o S,S-dióxido de ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfonato disódico, respectivamente.

20 También siguiendo los procedimientos anteriores pero empleando una cantidad equivalente de bencilamina en lugar de metóxido sódico en solución metanólica, se obtiene S-óxido o S,S-dióxido de ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfonato de bencilamonio, respectivamente.

25



MAY. 1969

1

EJEMPLO 3Preparación de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo a partir de ácido formilfosfónico y diazoetano

5

10

15

20

25

Se pasa una corriente de oxígeno conteniendo alrededor de 3-4 % de ozono a través de una solución de 0,01 moles de vinilfosfonato de dietilo en 25 ml de una mezcla de metanol/cloroformo 2:1 mantenida a  $-5^{\circ}\text{C}$ , hasta que cesa la absorción de ozono. A la solución en metanol/cloroformo conteniendo formilfosfonato de dietilo anterior se agrega una solución de 0,62 g de diazoetano disueltos en 25 ml de éter etílico. Entonces se agita la mezcla de reacción a  $-5^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora aproximadamente. El (+) (cis-5-metil-1,2,3-oxadiazolin-4-il)fosfonato de dietilo formado se convierte inmediatamente en (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo. El análisis de una porción de la solución reaccionante por cromatografía en fase de vapor indica la presencia de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo.

Siguiendo el procedimiento anterior, pero empleando una cantidad equivalente de vinilfosfonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo en lugar del vinilfosfonato de dietilo utilizado anteriormente, se obtiene (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, die-



1           tilo o dibencilo, respectivamente.

EJEMPLO 4

Preparación de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico  
a partir de ácido 1-propenilfosfónico y óxido nitroso

5           A 25 ml de ciclohexano contenido en una bomba  
presurizada se añaden 1,78 g (0,01 moles) de ácido 1-  
propenilfosfónico. Después la bomba se calienta a 300°C  
y a continuación se introduce óxido nitroso comprimido  
10           en la bomba hasta que la presión llega aproximadamente  
a 500 atmósferas para formar ácido (+) (cis-5-metil-  
1,2,3-oxadiazolin-4-il)fosfónico que es pirolizado in-  
mediatamente a ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-  
co. Después de 2 horas se enfría la bomba y se saca su  
15           contenido. La solución de color oscuro resultante se  
trata con carbón activo, se filtra este último y la so-  
lución resultante se evapora a presión reducida para  
dar ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico como re-  
siduo. Una porción de este residuo se convierte en el  
éster metílico por reacción con diazometano en solu-  
20           ción en metanol/éter etílico.

          Siguiendo el procedimiento anterior pero em-  
pleando una cantidad equivalente de 1-propenilfosfona-  
to de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o  
dibencilo en lugar del ácido 1-propenilfosfónico uti-  
lizado anteriormente, se obtiene (+) (cis-1,2-epoxi-  
25



1 propil)fosfonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo.

#### EJEMPLO 5

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

5 El (±) (cis-5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-fosfonato sódico que se forma como producto siruposo en el Ejemplo 1 se calienta en un matraz giratorio a 200-250°C en un baño de aceite, a la presión atmosférica. Después de haberse desprendido la totalidad del dióxido de carbono queda un residuo. El residuo se extrae con agua y las sustancias insolubles se separan por filtración. Por liofilización de la solución acuosa se obtiene (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato sódico.

10

15 Siguiendo el procedimiento anterior pero empleando (±) (cis-5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fosfonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo, o dibencilo en lugar del (±) (cis-5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fosfonato sódico utilizado más arriba, se obtienen (±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo, respectivamente.

20

#### EJEMPLO 6

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

25 El S-óxido de (±) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfonato sódico obtenido en el Ejemplo 2A se in-



1            introduce en un matraz rotatorio y éste se calienta a  
250-300°C, a la presión atmosférica, hasta que cesa el  
desprendimiento de dióxido de azufre. El residuo oscu-  
ro que queda se disuelve en agua y la solución se cla-  
5            rifica con carbón activo. Por liofilización de la so-  
lución acuosa se obtiene ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fonato sódico.

             Siguiendo el procedimiento anterior pero em-  
pleando S,S-dióxido de ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-  
10            4-il)fosfonato sódico obtenido en el Ejemplo 2B en lu-  
gar del S-óxido de ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-  
il)fosfonato sódico empleado más arriba, se obtiene ( $\pm$ )  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato sódico. En lugar de des-  
prenderse dióxido de azufre, se desprende trióxido de  
15            azufre.

             Siguiendo el procedimiento anterior, pero em-  
pleando S-óxido de ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-  
il)fosfonato de calcio, disodio, bencilamonio, metilo,  
dietilo o dibencilo o S-óxido de ácido ( $\pm$ ) (cis-5-me-  
20            til-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfónico en lugar del S-óxido  
de ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfonato só-  
dico empleado más arriba, se obtiene ( $\pm$ ) (cis-1,2-epo-  
xipropil)fosfonato de calcio, disodio, bencilamonio,  
metilo, dietilo o dibencilo o ácido ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxi-  
25            propil)fosfónico.



1 Análogamente, empleando S,S-dióxido de (+) (cis-  
5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfonato de calcio, diso-  
dio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo o S,S-  
dióxido de ácido (+) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)-  
5 fosfónico en lugar de S,S-dióxido de (+) (cis-5-metil-  
1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfonato sódico utilizado más arri-  
ba y siguiendo el mismo procedimiento anterior, se ob-  
tiene (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de calcio, di-  
sodio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo o áci-  
do (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico; respectivamente.  
10

#### EJEMPLO 7

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

Una solución agitada conteniendo 3 g de (+)  
(cis-5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fosfonato sódico  
15 en 50 ml de una mezcla de etanol/benceno 1:3 en un ma-  
traz de cuarzo de 100 ml se irradia con una lámpara de  
mercurio de 200 vatios, mientras se mantiene la tempe-  
ratura a 0-5°C mediante un baño de hielo. La mezcla de  
reacción se irradia hasta que cesa el desprendimiento  
20 de dióxido de carbono. A continuación se concentra la  
mezcla de reacción para dar (+) (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfonato sódico.

25 Siguiendo el procedimiento anterior, pero em-  
pleando S-óxido de (+) (cis-5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-  
il)fosfonato sódico; S,S-dióxido de (+) (cis-5-metil-



1 1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfonato sódico o (+) (cis-5-  
metil-1,2,3-oxadiazolin-4-il)fosfonato de dietilo en  
lugar del (+) (cis-5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-  
fosfonato sódico utilizado anteriormente, se obtiene  
5 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato sódico o (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo, respectivamente.

Análogamente, siguiendo los procedimientos  
anteriores pero irradiando las sales o ésteres de cal-  
cio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o diben-  
cilo del ácido (+) (cis-5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-  
10 il)fosfónico; S-óxido de ácido (+) (cis-5-metil-1,3,2-  
dioxatiol-4-il)fosfónico; S,S-dióxido de ácido (+) (cis-  
5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfónico o ácido (+) (cis-  
5-metil-1,2,3-oxadiazolin-4-il)fosfónico, se obtienen  
15 las correspondientes sales o ésteres de calcio, diso-  
dio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo de áci-  
do (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

#### EJEMPLO 8

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

20 En un matraz de pirex de fondo redondo de  
250 ml de capacidad, provisto de un agitador magnético  
y un termómetro, se introducen 3,0 g de (+) (cis-5-me-  
til-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fosfonato de bencilamonio,  
100 ml de dioxano acuoso y 0,25 g de benzofenona. A  
25



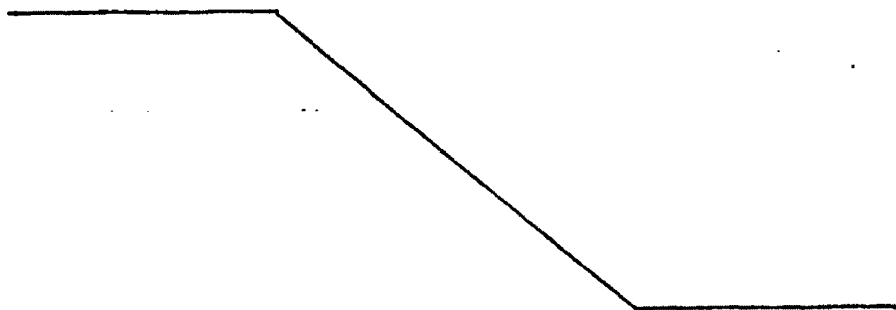
969

1            continuación la mezcla de reacción se irradia con una  
lámpara de mercurio de 200 watios mientras se mantiene  
la temperatura a unos 10-20°C mediante un baño de hie-  
lo. La mezcla de reacción se irradia hasta que cesa el  
5            desprendimiento de dióxido de carbono. La formación  
de ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilamonio.  
en la mezcla de reacción se pone de manifiesto por el  
cese del desprendimiento de dióxido de carbono.

10            Análogamente, empleando los procedimientos  
anteriores pero irradiando las sales o ésteres de cal-  
cio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibenci-  
lo del ácido ( $\pm$ ) (cis-5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-  
fosfónico; S-óxido de ácido ( $\pm$ ) (cis-5-metil-1,3,2-  
15            dioxatiol-4-il)fosfónico; S,S-dióxido de ácido ( $\pm$ ) (cis-  
5-metil-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfónico o ácido ( $\pm$ ) (cis-  
5-metil-1,2,3-oxadiazolin-4-il)fosfónico, se obtienen  
los correspondientes ésteres o sales de calcio, diso-  
dio, bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo del áci-  
do ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

20

25





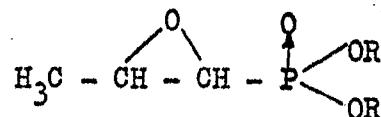
REIVINDICACIONES

1

.....  
.....  
.....

1. Un procedimiento para la preparación de --  
ácido (cis-1,2-epoxipropil) fosfónico ó los ésteres o sa-  
les del mismo, de fórmula

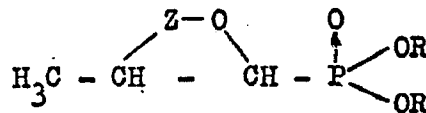
5.....



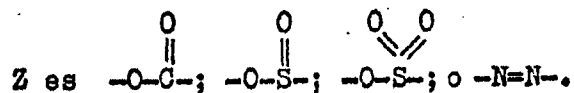
10

donde R es el mismo ó diferente y representa hidrógeno  
o un radical hidrocarbilo y las sales orgánicas o inor-  
gánicas del mismo cuando por lo menos uno de los radica-  
les R es hidrógeno, cuyo procedimiento consiste en expul-  
sar o eliminar dióxido de carbono, dióxido de azufre, tri-  
óxido de azufre o nitrógeno de un compuesto de fórmula:

15



donde R es el citado anteriormente, y



20

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

25

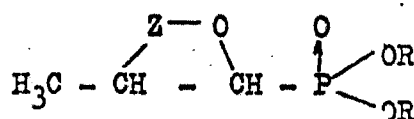
3. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que el compuesto formado es una sal orgánica o inor-  
gánica, cuando por lo menos uno de los radicales R es hi-  
drógeno.



1

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la eliminación de dióxido de carbono, dióxido de azufre, trióxido de azufre o nitrógeno se lleva a cabo calentando un compuesto de fórmula

5



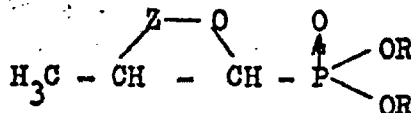
10

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

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que Z es -N=N- y la expulsión de Z tiene lugar a la temperatura ambiente o más baja.

15

7. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que un compuesto de fórmula:



20

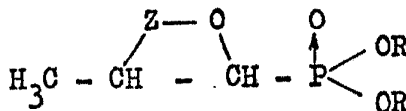
se suspende en un agente de suspensión o en un disolvente inerte de elevado punto de ebullición.

25

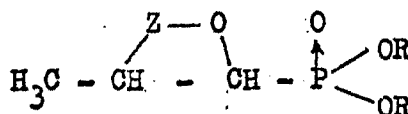
8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la eliminación o expulsión de dióxido de carbono, dióxido de azufre, trióxido de azufre o nitrógeno se realiza irradiando con luz ultravioleta una solución de un compuesto de fórmula



MEX 1971



9. Un procedimiento según la reivindicación 8,  
en el que la solución del compuesto de fórmula



contiene un agente fotosensibilizante.

10

10. Un procedimiento según cualquiera de las pre-  
cedentes reivindicaciones, para la preparación de ácido  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, ó los ésteres o sales del  
mismo, que consiste en expulsar o eliminar dióxido de car-  
bono, dióxido de azufre, trióxido de azufre o nitrógeno  
de los correspondientes ácido (cis-5-metil-2-oxo-1,3-dio-  
xolan-4-il)fosfónico; S-óxido de ácido (cis-5-metil-1,3,2-  
dioxatiol-4-il)fosfónico; S,S-dióxido de ácido (cis-5-me-  
til-1,3,2-dioxatiol-4-il)fosfónico; ácido (cis-5-metil-  
1,2,3-oxadiazolín-4-il)fosfónico o los ésteres o sales de  
15  
20  
estos últimos ácidos.

11. 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 O LOS ESTERES O SALES DEL MISMO.

25



1971

1            Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de treinta y cua-  
tro páginas mecanografiadas.

5            Madrid, 12 de mayo 1969

BERNARDO UNGRIA  
p.P.

10

15

20

25