

367108



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CODIGO <u>C07</u>
SUBCLASE <u>D</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 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE ACIDO (CIS-1,2-EPOXIPROPIL) FOSFO-  
NICO Y DERIVADOS DEL MISMO".

Prioridad : de la solicitud de patente estadounidense  
No. 729.423 del 15 de Mayo de 1968.

RM.



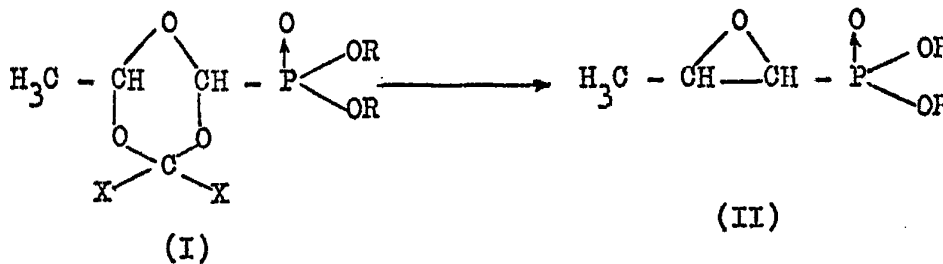
RESUMEN DE LA MEMORIA

Un procedimiento para la preparación de ácidos (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónicos, ésteres o sales de los mismos, que consiste en eliminar o expulsar dióxido de carbono y halógeno de un ácido (4,4-dihalo-6-metil-1,3,5-trioxan-2-il)fosfónico o sus ésteres o sales. Los ácidos 1,2-epoxipropilfosfónicos y sus sales son agentes antibacterianos activos.

DESCRIPCION DEL INVENTO

Realizaciones preferidas

Este invento se refiere a un nuevo método para la preparación de sales o ésteres de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o del propio ácido libre. Más especialmente, el invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de sales o ésteres de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o del propio ácido libre por expulsión o eliminación de dióxido de carbono y halógeno de un ácido (4,4-dihalo-6-metil-1,3,5-trioxan-2-il)fosfónico o un éster o sal del mismo. El invento puede ser representado esquemáticamente mediante la siguiente ecuación:





1569

1                   En las anteriores Fórmulas I y II, X represen-  
ta halógeno, generalmente cloro, bromo o yodo pero pre-  
feriblemente cloro; R puede ser igual en ambos casos  
o diferente y puede representar hidrógeno o un ra-  
5                   dical hidrocarbilo. También están incluidos dentro de  
este invento los procedimientos para la preparación de  
monosales o disales orgánicas o inorgánicas de los com-  
puestos de Fórmula II cuando por lo menos uno de los  
radicales R es hidrógeno y la preparación de estas sa-  
10                   les orgánicas o inorgánicas del ácido de Fórmula II  
representa una realización preferida de este invento.

                  Cuando en los compuestos anteriores R es un ra-  
dical hidrocarbilo, puede ser alifático, cicloalifático,  
aralifático, aromático o heterocíclico que, si se de-  
15                   sea, puede contener más sustituyentes. Así, por ejemplo,  
puede ser un radical alifático como alquilo, alquenilo  
o alquinilo, con o sin sustituyentes; de los que son  
ejemplos representativos los radicales alquilo como me-  
tilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, hexilo, octilo,  
20                   decilo, dodecilo, haloetilo, aciloxietilo, hidroxipropi-  
lo, aminoetilo o alquilaminometilo; radicales alquenilo  
como alilo, metalilo, propenilo, hexenilo u octadieni-  
lo; radicales alquinilo como propargilo, etinilo o clo-  
roetinilo; radicales cicloalquilo como ciclohexilo, ci-  
25                   clohexenilo o ciclopropilo. Cuando R es alifático, pre-



1909

1           feriblemente contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

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

          R también puede representar un radical aromático  
y preferiblemente un resto aromático de un solo núcleo  
como fenilo o fenilo sustituido, v.g. p-clorofenilo,  
o-nitrofenilo, o,p-dihalofenilo, cianofenilo, metoxife-  
10           nilo y toliilo. Cuando R es heterocíclico, puede ser  
heteroaromático como piridilo, furilo, tiazolilo o pi-  
razinilo o alternativamente puede representar un hetero-  
anillo hidrogenado, de los que son ejemplos el tetrahi-  
drofurilo y el piperazinilo.

15           El procedimiento para la preparación de las sales  
de los compuestos de Fórmula II que son ácidos, es de-  
cir los ácidos libres y los monoésteres, es un aspecto  
especialmente preferido de este invento porque las sales  
son muy útiles cuando los compuestos de ácido ( $\pm$ ) (cis-  
20           1,2-epoxipropil)fosfónico se emplean como agentes anti-  
bacterianos, ya que los ácidos fosfónicos libres no son  
tan estables como sería de desear y los ésteres no son  
tan activos como las sales (excepto en casos particula-  
25           res).



59

1                    Como se ha indicado previamente, los compuestos  
de ácido fosfónico libre de Fórmulas I y II pueden en-  
contrarse en forma de sales orgánicas e inorgánicas. Co-  
mo ejemplos de tales sales citaremos las sales metálicas  
5                    inorgánicas como las monosódicas y disódicas, monopotá-  
sicas y dipotásicas, cálcicas, magnésicas, de plata y  
de hierro. Las sales orgánicas que pueden mencionarse  
como representativas son las sales amínicas, por ejemplo  
de  $\alpha$ -fenetilamina, amonio, quinina, brucina, lisina, pro-  
10                    tamina, arginina, procaína, etanolamina, morfina, bencil-  
amonio, etilendiamina, piperazina y glicina. Si se desea,  
la porción básica de la sal puede ser una amina biológi-  
camente activa como tetraciclina o novobiocina.

15                    El ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, prefe-  
riblemente el ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico  
aquí descrito y sus sales tienen una notable actividad  
antibacteriana contra un gran número de agentes patóge-  
nos. Son agentes antimicrobianos útiles, activos en la  
20                    inhibición del crecimiento de las bacterias patógenas  
Gram-positivas y Gram-negativas. Son activos contra las  
especies de agentes patógenos Bacillus, Escherichia,  
Staphylococci, Salmonella y Proteus y contra las varie-  
dades de los mismos resistentes a los antibióticos. Son  
ilustrativos de estos agentes patógenos los siguientes:  
25                    Bacillus subtilis, Escherichia coli, Salmonella schottmue-



1        lleri, Salmonella gallinarum, Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Staphylococcus aureus y Staphylococcus pyogenes. Por lo tanto, el ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y  
5        sus sales pueden ser utilizados como agentes antisépticos para eliminar los organismos susceptibles del equipo farmacéutico, dental y médico y de otras zonas sometidas a la infección por tales organismos. Análogamente, pueden ser utilizados para separar ciertos microorganismos de las mezclas de microorganismos. Son útiles en el  
10        tratamiento de las enfermedades causadas por las infecciones bacterianas en el hombre y en los animales y son especialmente valiosos en este aspecto, ya que son activos contra muchas variedades de agentes patógenos resistentes a los antibióticos previamente existentes. Las sales son especialmente valiosas, ya que son eficaces cuando se administran por vía oral, aunque pueden ser administradas parentéricamente, si se desea.

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

25        La denominación cis utilizada en la descripción



1969

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

De acuerdo con el presente invento, la elimina-  
ción o expulsión de dióxido de carbono y halógeno del  
material de partida apropiado de Fórmula I se realiza  
haciendo reaccionar el ácido (4,4-dihalo-6-metil-1,3,5-  
10 trioxan-2-il)fosfónico o un éster o sal del mismo de  
Fórmula I, con un agente de copulación metálico que pue-  
de ser cualquier metal o combinación de metales del gru-  
po Ia, IIa, Ib o IIb del Sistema Periódico. Así, por  
ejemplo, los metales pueden ser magnesio, aluminio, li-  
15 tio o sodio o una combinación de metales tal como un par  
cinc/cobre. Debe observarse que si se usan los agentes  
metálicos de copulación más activos antes descritos con  
un éster o ácido libre de partida de Fórmula I, puede  
formarse la correspondiente sal metálica.

20 Aunque la temperatura de esta reacción de elimina-  
ción no es crítica, para eliminar el dióxido de carbono  
junto con halógeno la reacción debe llevarse a cabo a  
una temperatura comprendida aproximadamente entre la tem-  
peratura ambiente y 100°C, preferiblemente a una tempera-  
25 tura comprendida entre 30° y 80°C aproximadamente.



1 De preferencia la reacción también se lleva a ca-  
bo en un disolvente orgánico inerte; v.g. una mezcla de hi-  
drocarburo saturado y éter o en los propios éteres. Estos  
disolventes pueden ser éter dietílico, éter dietílico y  
5 glima, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofu-  
rano, tetrahidrofurano y glima y tetrahidrofurano y 1,2-  
dimetoxietano. Puede emplearse cualquier disolvente orgá-  
nico inerte siempre que el material de partida de Fórmu-  
la I se disuelva en dicho disolvente pero no reaccione  
10 con el mismo y que el disolvente cumpla los requisitos de  
temperatura antes descritos.

La reacción se lleva a cabo generalmente hasta que  
no se desprende más dióxido de carbono. El desprendimien-  
to de dióxido de carbono es completo en unos 10 minutos a  
15 3 horas, aunque el tiempo varía mucho con la temperatura  
a la que se realiza la reacción de eliminación. El agente  
metálico de copulación es necesario en la reacción para  
eliminar el grupo dihalógeno en forma de haluro metálico.  
El agente de copulación metálico cinc/cobre preferido pue-  
de ser preparado por métodos conocidos, estando descrito  
20 uno de estos métodos en Shank y Scheek, J. Org. Chem.,  
Vol. 24, pág. 1825 (1959).

Las sales o ésteres deseados de ácido (+) (cis-1,2-  
epoxipropil)fosfónico o el propio ácido libre preparados  
25 mediante la reacción anterior pueden ser aislados de la



1969

1 mezcla de reacción por procedimientos conocidos en la  
técnica, pero preferiblemente, si el producto de reac-  
ción inmediato es un ácido, en general se aísla en  
forma de sal, por ejemplo una sal de metal alcalino co-  
5 mo la sal sódica del ácido, mediante la adición de me-  
tóxido sódico alcohólico a la mezcla de reacción des-  
pués de que se hayan filtrado los posibles subproductos de  
reacción. Si se prepara un éster como producto de Fór-  
mula II, puede convertirse en el ácido libre o en una  
10 sal del mismo por hidrólisis o eliminación selectiva del  
grupo éster. La hidrólisis puede ser ácida o básica, en-  
zimática o catalizada por la luz o a través de un deri-  
vado de trimetilsililo. La eliminación reductora del  
grupo éster puede realizarse por hidrogenolisis o re-  
15 ducción química, por ejemplo con amina terciaria sódica.

La reacción descrita por la Fórmula II es es-  
tereoespecífica y, por lo tanto, si se parte de la con-  
figuración cis de un compuesto de Fórmula I, se obtie-  
20 ne un ácido cis-1,2-epoxipropilfosfónico o un éster o  
sal del mismo. De forma análoga, si el material de par-  
tida es una mezcla cis/trans de Fórmula I, se obtiene  
una mezcla cis/trans de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico.  
Si se produce una mezcla de isómeros cis/trans, el  
25 isómero cis puede ser separado de la misma por crista-



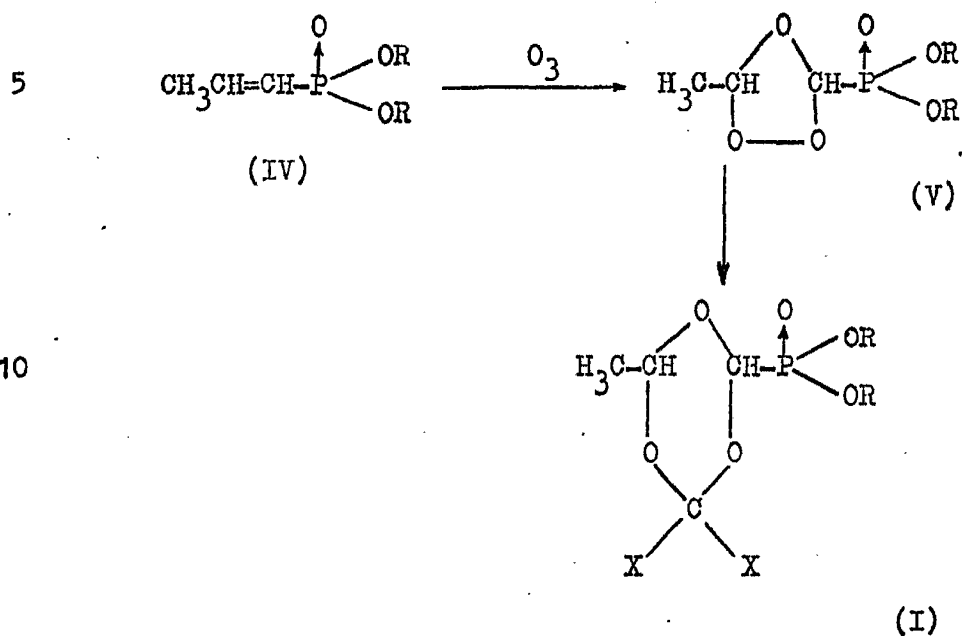
1 lización fraccionada o por cromatografía en fase de  
vapor. Cualquier isómero trans puede ser convertido  
después en el isómero cis sometiendo una solución del  
producto trans a una fuente de luz ultravioleta de  
5 onda corta, como la producida por una lámpara de va-  
por de mercurio. Es conveniente empezar con un isóme-  
ro cis del compuesto de Fórmula I. En general, el pro-  
cedimiento para la preparación del material de partida  
de Fórmula I que se discute más adelante, produce la  
10 forma (+) cis, aunque algunas veces puede formarse una  
mezcla (+) cis/trans. Si se arrastra hasta el producto  
final una mezcla cis/trans del material de partida de  
Fórmula I, puede realizarse la separación del producto  
cis/trans en este momento, aunque es preferible separar  
15 el material de partida cis/trans y utilizar solamente  
el isómero cis.

Como los productos finales de Fórmula I son  
mezclas racémicas, pueden ser resueltos en sus formas  
ópticamente activas. El ácido (-) (cis-1,2-epoxipro-  
20 pil)fosfónico aquí citado hace girar a la luz polariza-  
da en un plano 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 (concentra-  
ción, 5 %) a 405 m $\mu$ .

25 Las sales o ésteres de ácido (4,4-dihalo-6-



1 metil-1,3,5-trioxan-2-il)fosfónico o el propio ácido de  
 Fórmula I puede ser preparadas de acuerdo con el si-  
 guiente esquema de reacción:



15 Por lo tanto, el ácido (4,4-dihalo-6-metil-  
 1,3,5-trioxan-2-il)fosfónico o el éster o sal de par-  
 tida de Fórmula I pueden ser preparados por ozonización  
 de ácido 1-propenilfosfónico o un éster o sal del mismo  
 20 para preparar un ozónido de Fórmula V y después reacción  
 del ozónido con un hidrocarburo halogenado para inser-  
 tar un radical carbeno a través del enlace -O-O-.

25 La reacción de ozonización (Fórmulas IV y V)  
 puede llevarse a cabo pasando una corriente de oxígeno  
 ozonizada a través de una solución de ácido 1-propenil-



1 fosfónico disuelto en un disolvente orgánico inerte, pre-  
feriblemente un hidrocarburo saturado, como pentano, n-  
hexano, ciclohexano u otros disolventes orgánicos como  
5 los disolventes Skelly o tetrahidrofurano. La ozonización  
se prosigue hasta que cesa la absorción de ozono y se rea-  
liza a temperaturas muy bajas, preferiblemente inferiores  
a  $-70^{\circ}\text{C}$ .

10 El ácido propenilfosfónico o sus ésteres y sales  
pueden ser preparados en la forma descrita en el Ejem-  
plo 3.

15 El ozónido de Fórmula V, es decir el ácido (5-  
metil-1,2,4-trioxalan-3-il)fosfónico o un éster o sal  
del mismo, se hace reaccionar después con un hidrocar-  
buro halogenado en presencia de una base, como un alcó-  
xido o fenóxido de metal alcalino anhidro, con objeto  
de injertar el radical carbono a través de la unión de  
oxígeno. El hidrocarburo halogenado reactivo puede ser  
20 cloroformo, bromoformo, bromodiclorometano o ésteres  
tricloroacéticos, siendo el reactivo preferido el cloro-  
formo. El alcóxido o fenóxido de metal alcalino anhidro  
puede ser metóxido sódico anhidro, isopropóxido potásico,  
terc-butóxido potásico o fenóxido sódico y potásico,  
siendo preferido el terc-butóxido potásico.

25 La temperatura a la que se realiza la reacción  
de inserción (Fórmulas V a I) es generalmente muy baja,



12

1  
  
  
  
5  
  
  
  
10  
  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25

preferiblemente inferior a  $-60^{\circ}\text{C}$ .

El ácido (4,4-dihalo-6-metil-1,3,5-trioxan-2-il)-fosfónico o sus éteres o sales de Fórmula I pueden ser aislados después por neutralización del exceso de base con un ácido, enfriamiento de la mezcla de reacción, filtración de las sales precipitadas y separación del disolvente para dar el material de partida deseado.

A continuación damos algunos ejemplos que ilustran este invento. Deben ser considerados como ilustrativos del mismo y no como limitativos.

EJEMPLO 1

Preparación de (\*) (cis-4,4-dicloro-6-metil-1,3,5-trioxan-2-il)fosfonato potásico

Se añaden 0,1 moles de propenilfosfonato potásico a 100 ml de n-hexano contenidos en un frasco. La solución se enfría a menos de  $-70^{\circ}\text{C}$  y se hace pasar a través de la mezcla una corriente de oxígeno que contiene 4-5 % de ozono, hasta que el análisis de la corriente de gas efluente indica que ha cesado la absorción de ozono. La solución en n-hexano fría ( $-70^{\circ}\text{C}$  o menos) que contiene ácido (5-metil-1,2,4-trioxan-3-il)fosfónico como sal potásica se agrega en atmósfera de nitrógeno a un matraz que contiene 16,8 g (0,15 moles) de terc-butóxido potásico absoluto y 100 ml de n-hexano. Se añaden a la mezcla, con buena agitación y a lo largo de un



1 periodo de 1 hora, 14,3 g (0,12 moles) de cloroformo  
seco y la mezcla de reacción se mantiene a  $-70^{\circ}\text{C}$  o  
menos durante la adición. A continuación la mezcla de  
5 reacción se envejece durante 3 horas a  $-70^{\circ}\text{C}$ . La solu-  
ción enfriada se filtra y el filtrado se seca sobre ta-  
mices moleculares dando una mezcla que contiene sal po-  
tásica de ácido (+) (cis-4,4-dicloro-6-metil-1,3,5-tri-  
oxan-2-il)fosfónico.

10 Siguiendo el procedimiento anterior, pero emplean-  
do propenilfosfonato de calcio, disodio, bencilamonio,  
metilo, dietilo o dibencilo en lugar del propenilfosfo-  
nato potásico utilizado anteriormente, se obtiene una  
cantidad equivalente de una solución que contiene (+)  
15 (cis-4,4-dicloro-6-metil-1,3,5-trioxan-2-il)fosfonato  
de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o  
dibencilo, respectivamente.

#### EJEMPLO 2

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

20 La mezcla obtenida en el Ejemplo 1 que contiene  
(+) (cis-4,4-dicloro-6-metil-1,3,5-trioxan-2-il)fosfo-  
nato potásico se diluye con un volumen igual de éter  
etílico seco y se calienta a reflujo con 0,1 moles de  
un par activo cinc/cobre hasta que cesa el desprendi-  
25 miento de dióxido de carbono. A continuación la mezcla



1 de reacción se enfría a 5°C y se añaden 10 ml de ácido  
acético glacial a la mezcla de reacción enfriada que  
después se agita durante 15 minutos y se filtra. El fil-  
trado se lava con agua y se seca para dar (+) (cis-1,2-  
5 epoxipropil)fosfonato potásico.

Siguiendo el procedimiento anterior pero emplean-  
do una cantidad equivalente de (+) (cis-4,4-dicloro-6-  
metil-1,3,5-trioxan-2-il)fosfonato de calcio, disodio,  
bencilamonio, metilo, dietilo o dibencilo en lugar del  
10 (+) (cis-4,4-dicloro-6-metil-1,3,5-trioxan-2-il)fosfona-  
to potásico utilizado anteriormente, se obtiene una can-  
tidad equivalente de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato  
de calcio, disodio, bencilamonio, metilo, dietilo o di-  
bencilo.

15

### EJEMPLO 3

#### Preparación de ácido cis-propenilfosfónico

a. En un matraz de tres bocas y 2 litros de capacidad,  
provisto de un agitador mecánico, termómetro, embudo de  
adición y un tubo desecador, se introducen 68,7 g (0,5  
20 moles) de tricloruro de fósforo y 750 ml de benceno an-  
hidro. La solución se enfría a 5°C y se añaden 50,6 g  
(0,5 moles) de trietilamina a 5-10°C, durante 20 minu-  
tos. A continuación la solución bencénica se agita du-  
rante 20 minutos. Se añaden con agitación una solución  
25 de 50,6 g (0,5 moles) de trietilamina y 37,06 g (0,5



1969

1 moles) de terc-butanol, durante 20 minutos, a 5-10°C  
y la mezcla se agita durante 20 minutos. Después se  
añade una segunda porción de 37,06 g (0,5 moles) de  
terc-butanol a 5-10°C durante un periodo de 20 minutos  
5 y la mezcla de reacción que contiene fosforoclorurito  
de di-terc-butilo se agita durante 90 minutos a 5-10°C.  
b. Se disuelven 50,6 g (0,5 moles) de trietilamina  
y 28,03 g (0,5 moles) de alcohol propargílico en 40  
ml de benceno anhidro y la solución se agrega a la mez-  
10 cla de reacción que contiene fosforoclorurito de di-  
terc-butilo, con agitación, a lo largo de 25 minutos,  
manteniendo la temperatura de reacción entre 5° y 10°C  
mediante refrigeración externa. La mezcla resultante  
que contiene 2-propinilfosfito de di-terc-butilo se  
15 agita a 5-10°C durante 1 hora.  
c. La mezcla de reacción que contiene 2-propinil-  
fosfito de di-terc-butilo se calienta después a refluj-  
jo y se continúa refluendo durante 1 hora. A continua-  
ción la solución se enfría a la temperatura ambiente  
20 con un baño de agua y se añaden 185 ml de agua en por-  
ciones. El hidrocloreuro de trietilamina se disuelve  
en la capa acuosa y la capa orgánica se separa de aque-  
lla. La solución bencénica se calienta a la presión  
barométrica y el agua se separa por destilación azeotró-  
25 pica. La solución bencénica residual contiene propadie-



1 nilfosfonato de di-terc-butilo.

5 Cuando se desee, puede obtenerse el éster crudo separando el disolvente y destilando el éster en alto vacío; el éster puro se caracteriza por sus espectros IR y RMN.

10 d. La solución bencénica seca de propadienilfosfonato de di-terc-butilo se hidrogena a 20-25°C con 5,0 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y se lava dos veces con 50 ml de benceno. Separando el disolvente a vacío, se obtiene cis-propenilfosfonato de di-terc-butilo que se caracteriza por sus espectros RMN e IR. El éster crudo puede ser purificado por destilación en alto vacío.

15 Se disuelven 1,0 moles de cis-propenilfosfonato de di-terc-butilo y 0,05 moles de ácido cis-propenilfosfónico en 235 ml de benceno y la solución se calienta a reflujo hasta que se ha formado la cantidad calculada de isobuteno. Para detectar el isobuteno se emplea un dispositivo medidor de gases. Después la mezcla de reacción se  
20 enfría a la temperatura ambiente, se separa el disolvente a vacío y se obtiene como residuo ácido cis-propenilfosfónico.

25 Las sales del ácido cis-propenilfosfónico se obtienen tratando el ácido libre en etanol con una base. Las



969

1 sales metálicas se obtienen empleando un óxido o  
hidróxido metálico como base y las sales amínicas  
empleando la amina apropiada. Para obtener una mono-  
5 sal, el pH se ajusta con la base a 4,8 para las sales  
metálicas y a 4,2 para las sales amínicas; para obte-  
ner las sales, el pH se ajusta a 8,8 para las sales  
metálicas y a 8,2 para las sales amínicas. Para recu-  
perar la sal, el etanol se separa por evaporación a  
10 vacío. Así, por ejemplo, se ajustan a pH 4,8 con so-  
lución acuosa de hidróxido sódico 2 g de ácido cis-  
propenilfosfónico en 50 ml de etanol. La mezcla se con-  
centra a sequedad en vacío para dar cis-propenilfosfo-  
nato monosódico. Cuando se añade solución acuosa de  
15 hidróxido sódico a la solución anterior hasta un pH de  
8,8 y se concentra la mezcla a sequedad, se obtiene  
cis-propenilfosfonato disódico. Las sales de mono y  
di-bencilamina se obtienen de la misma forma agregando  
bencilamina a la solución etanólica de ácido cis-pro-  
20 penilfosfónico hasta un pH de 4,2 u 8,2. Cualquiera de  
las otras sales discutidas anteriormente se obtienen  
de la misma forma empleando la base apropiada.

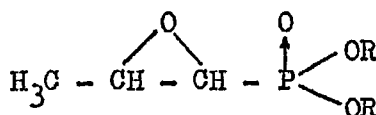
25



1969

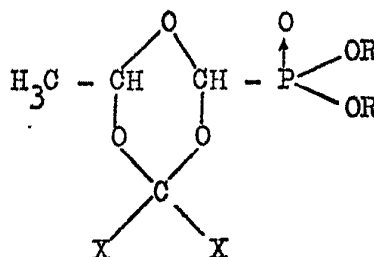
1 REIVINDICACIONES

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



donde

R es un radical igual en ambos casos o diferente y puede representar hidrógeno o un radical hidrocarbilo y las sales orgánicas o inorgánicas del mismo cuando por lo menos uno de los radicales R es hidrógeno; cuyo procedimiento consiste en eliminar dióxido de carbono y halógeno de un compuesto de fórmula:



20 donde R es el definido anteriormente y X es halógeno.

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

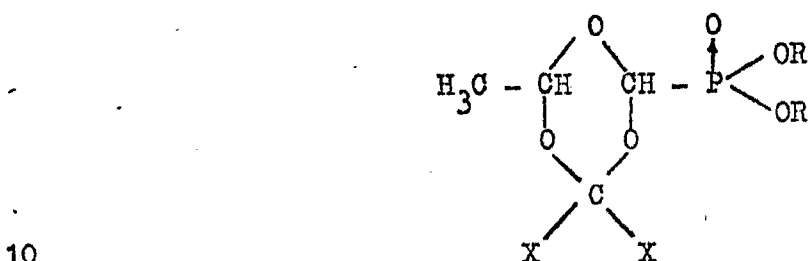
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto preparado es una sal orgánica o inorgánica, cuando por lo menos uno de los radicales R

25



1 es hidrógeno.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la eliminación de dióxido de carbono y halógeno se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



con un agente metálico de copulación.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que la reacción de eliminación se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que el agente metálico de copulación es un par cinc/cobre.

7. Se reivindica por ultimo, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO (CIS-1,2-EPOXIPROPIL)FOSFONICO Y DERIVADOS DEL MISMO".

25



1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de veintiuna página  
mecanografiadas.

5

Madrid, 12 de mayo 1969

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

10

15

20

25