

367110

12 MAY



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
Clase C 07 / A 61
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 METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO (CIS-1,2-EPOXIPROPIL)FOSFONICO Y SALES Y ESTERES DEL MISMO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense n^o 729.446 del 15 de mayo de 1.968.



1 Este invento se refiere a un nuevo método para
la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-
co y a las sales y ésteres derivados del mismo mediante
cierre de anillo de un ácido etoximetilfosfónico dihalo-
5 genado.

 El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-
co producido en este proceso y sus sales son agentes
antimicrobianos útiles en la inhibición del crecimen-
to de las bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-ne-
10 gativas. La forma (-), y especialmente sus sales como
las sales de sodio y calcio, son activas contra los
agentes patógenos Bacillus, Escherichia, Staphyloco-
cci, Salmonella y Proteus y contra las variedades de
los mismos resistentes a los antibióticos. Son ilustra-
15 tivos de tales agentes patógenos los siguientes: Baci-
llus subtilis, Escherichia coli, Salmonella schottmue-
lleri, Salmonella gallinarum, Salmonella pullorum, Pro-
teus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii,
Staphylococcus aureus y Staphylococcus pyogenes. Así,
20 el ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y
sus sales pueden ser utilizados como agentes antisép-
ticos para separar los organismos susceptibles del
equipo farmacéutico dental y médico y también pueden
ser utilizados en otras zonas sometidas a la infec-
25 ción por tales organismos. Análogamente, pueden ser



1969

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 resistentes
de los agentes patógenos. Dichas sales constituyen una
relaización preferida de este invento porque son efec-
10 tivas cuando se administran por vía oral, aunque hay
que observar que también pueden ser administradas pa-
rentéricamente.

De acuerdo con este invento, se obtienen ácido
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales y ésteres
15 (I, infra) por tratamiento de un ácido [(1-haloetoxi)
halometil]fosfónico o una sal o éster del mismo (II,
infra) con (1) un reactivo que libere ión yoduro en
solución, como yoduro potásico, etc, o con (2) un
agente metálico de copulación capaz de efectuar un
20 cierre de anillo del tipo epóxido y seleccionado en-
tre los metales de los Grupos Ia, IIa, Ib o IIb del
Sistema Periódico. Son ejemplos típicos de estos reac-
tivos metálicos los metales elementales como litio,
sodio, magnesio y combinaciones de metales como los
25 complejos de cinc-cobre, etc; no obstante, si se em-



1 vadas de bencilamina, α -fenetilamina, quinina, brucina,
lisina, protamina, arginina, procaína, etanolamina, mor-
fina, etilendiamina, N,N'-dibenciletildiamina, glicina,
5 y amidas biológicamente activas como la tetraciclina y
la novobiocina; X y X¹ son halógeno, como cloro, bromo,
flúor, etc y el reactivo metálico es un metal o una com-
binación de metales seleccionados entre los Grupos Ia,
IIa, Ib o IIb del Sistema Periódico. Cuando R en la ecua-
ción anterior representa un radical distinto de hidróge-
10 no, entonces la sal resultante o el éster de ácido (cis-
1,2-epoxipropil)fosfónico puede ser aislado como tal co-
mo producto del invento o bien dicha sal o éster puede
ser convertido en el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-
co por diversos medios, por ejemplo por tratamiento con
15 una solución acuosa de un ácido adecuado como el ácido
clorhídrico o el sulfúrico, en condiciones de pH cuidado-
samente reguladas. Además de por los métodos hidrolíti-
cos, los productos esterificados pueden ser convertidos
en el ácido correspondiente por enzimolisis, por hidroge-
20 nación en presencia de un catalizador adecuado como ní-
quel Raney y similares, sometiendo dicho éster a la radia-
ción ultravioleta o por tratamiento con un reactivo ade-
cuado como trimetilclorosilano seguido de hidrólisis acuo-
sa.
25 La aplicación de calor y la elección de un disol-



12 MAY 1969

1 vente adecuado no son aspectos críticos del invento y,
en general, la reacción puede llevarse a cabo a tempe-
raturas del orden de la temperatura ambiente hasta el
punto de ebullición del medio de reacción. No obstante,
5 una realización preferida de este invento consiste en
calentar las sustancias reaccionantes dentro de un in-
tervalo que comienza a la temperatura de reflujo de la
mezcla de reacción y llega hasta unos 100 C. Igualmente,
cuando el agente de cierre de anillo empleado es un reac-
10 tivo metálico, es conveniente emplear temperaturas compren-
didas entre 30 y 60°C y llevar a cabo la reacción en pre-
sencia de yodo cristalino. El yodo provoca la reacción
del ácido [(1-haloetoxi)halometil]fosfónico con el reac-
15 tivo metálico y, por lo tanto, funciona como un cataliza-
dor en el proceso. No obstante, el yodo no es esencial pa-
ra el éxito de la reacción. La reacción también puede lle-
varse a cabo en atmósfera inerte, por ejemplo en nitróge-
no o argon, pero este expediente es puramente optativo y
tiene aplicación práctica fundamentalmente cuando el agen-
20 te de cierre de anillo es uno de los reactivos metálicos
mencionados anteriormente.

Puede emplearse cualquier disolvente en el que las
sustancias reaccionantes sean razonablemente solubles; no
obstante, los disolventes etéreos como tetrahidrofurano,
25 éter etílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares han



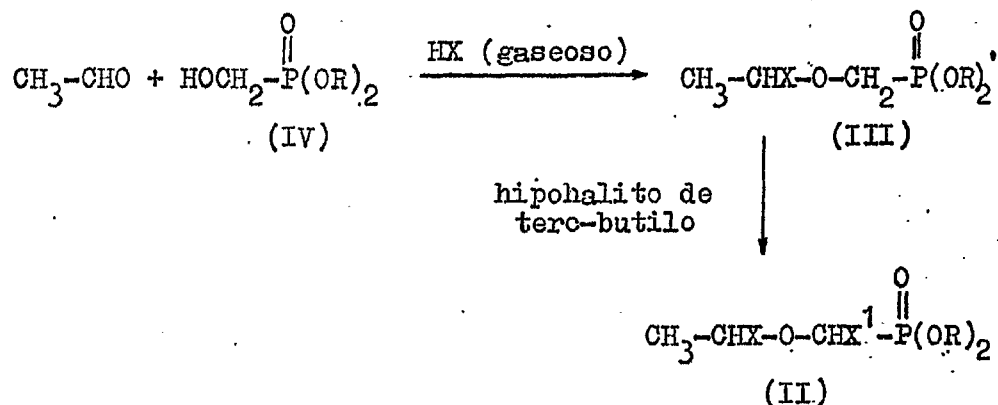
1969

1 siguiente, en principio es posible efectuar la síntesis
de cualquier producto ópticamente activo particular sim-
plemente seleccionando como sustancia reaccionante en el
proceso el material de partida ópticamente activo apro-
5 piado. Expresándolo en los términos de la convención
Cahn-Ingold-Prelog, cuando se desea el ácido (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico 1R:2S ópticamente activo, sola-
mente es necesario seleccionar como material de partida
el correspondiente precursor ácido (1-haloetoxi)halometil
10 fosfónico 1R:2S apropiado cuando los grupos halógeno son
cloro, bromo o yodo; sin embargo, cuando el material de
partida es el correspondiente ácido [(1-fluoretoxi)fluorme-
til]fosfónico, es necesario emplear el correspondiente isó-
mero 1S:2S. A este respecto, hay que observar que el áci-
15 do (-)(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales son espe-
cialmente eficaces en la inhibición de las bacterias pató-
genas y, por lo tanto, la preparación de ese isómero par-
ticular constituye una realización preferida de este in-
vento.

20 El ácido [(1-haloetoxi)halometil]fosfónico, sus sa-
les y los ésteres de ácido [(1-haloetoxi)halometil]fosfóni-
co (II) empleados como materiales de partida en el proce-
dimiento de este invento se obtienen convenientemente por
tratamiento del ácido hidroximetilfosfónico o de sus sales
25 o de un derivado esterificado adecuado del mismo (IV, in-



1 fra) con acetaldehído en presencia de un haluro de hidró-
 geno gaseoso, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidró-
 geno, fluoruro de hidrógeno, etc, para dar el correspon-
 5 diente ácido (1-haloetoxi)metilfosfónico o su sal o és-
 ter de ácido 1-(haloetoxi)metilfosfónico (III, infra) y
 el producto intermedio así obtenido es sometido después a
 halogenación por radical libre, por ejemplo por tratamien-
 to con hipohalito de terc-butilo, como hipoclorito de terc-
 butilo, hipobromito de terc-butilo, etc y con un azo-bis-
 10 isobutironitrilo como iniciador. La siguiente ecuación
 ilustra este método de preparación.



15
 20 donde R, X y X¹ son los definidos anteriormente. El ácido
 [(1-haloetoxi)halometil]fosfónico o el fosfonato (II) así
 obtenido se aísla generalmente en forma de un aceite y es
 de pureza suficiente para ser directamente utilizable co-
 mo material de partida en el procedimiento de este invento.

25 Los diésteres de ácido hidroximetilfosfónico (IV)



1 empleados como sustancias reaccionantes en la síntesis
 precedente son compuestos conocidos o pueden ser obte-
 nidos por métodos familiares a los expertos en la técni-
 ca. Así, por ejemplo, dichos diésteres pueden ser obte-
 5 nidos simplemente tratando un ácido fosfónico adecuada-
 mente esterificado (V, infra) con un ligero exceso de
 formaldehído, seguido de destilación de la mezcla de
 reacción para dar el correspondiente diéster de ácido hi-
 droximetilfosfónico (IV):

10



donde R es el definido anteriormente.

15 Los siguientes ejemplos ilustran el método de ob-
 tención de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y de sus
 sales y ésteres (I). No obstante, los ejemplos son sola-
 mente ilustrativos y no deben ser considerados limitati-
 vos puesto que el ácido hidroximetilfosfónico o los hi-
 droximetilfosfonatos o agentes de copulación metálicos
 20 allí mencionados pueden ser sustituidos por otros reac-
 tivos funcionalmente equivalentes para dar un producto idéntico
 ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus correspondien-
 tes sales y ésteres. El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)-
 fosfónico aquí citado hace girar a la luz polarizada en
 25 un plano en sentido contrario al de las agujas del reloj



1 (hacia la izquierda del observador) cuando se mide la ro-
tación de su sal disódica en agua (concentración, 5 %) a 405 m μ .

5 La denominación cis utilizada en la descripción de los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico significa que todos los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se encuentran al mismo lado del anillo de óxido.

EJEMPLO 1

10 Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

Etapa A: Acido [(1-cloroetoxi)clorometil]fosfónico

15 Se saturan 1,1 moles de acetaldehído y 1 mol de ácido hidroximetilfosfónico en 500 ml de benceno con cloruro de hidrógeno gaseoso a 10-15°C. La mezcla se envejece a 25°C durante 24 horas, el disolvente se destila a vacío y el residuo se lava tres veces con benceno para separar las últimas trazas de cloruro de hidrógeno. El residuo se recoge en 500 ml de benceno, se trata con
20 0,8 moles de hipoclorito de terc-butilo y 0,8 ml de azobis-isobutironitrilo a 40°C, hasta que la valoración demuestra la ausencia de hipoclorito y después la solución se evapora dando ácido [(1-cloroetoxi)-clorometil]fosfónico en forma de un aceite.

25 Etapa B: Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

Se añaden con agitación 1,0 g de ácido [(1-cloro-



1969

1 etoxi)clorometil]fosfónico sobre 50 ml de tetrahidrofurano,
al que se ha agregado un cristal de yodo y un par
cinc-cobre (15,0g). A continuación la mezcla se calienta
a reflujo durante 24 horas y la solución resultante se
5 filtra para dar ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

EJEMPLO 2

Acido(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal magnésica

Etapa A: Sal magnésica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

10 Se añaden con agitación 1,0 g de ácido [(1-cloro-
etoxi)clorometil]fosfónico sobre 50 ml de tetrahidrofurano
al que se ha agregado un cristal de yodo y 10,0 g de mag-
nesio finamente dividido. A continuación la mezcla se ca-
lienta a reflujo durante 24 horas y la solución resultante
15 se filtra para dar la sal magnésica de ácido (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfónico.

Etapa B: Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

20 La sal magnésica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico obtenida en la Etapa A se evapora a vacío, se re-
coge en 20 ml de agua y se pasa a través de una columna
que contiene 25 g de una resina cambiadora de ion (Amber-
lite I.R. 120) en el ciclo de hidrógeno. Por elución con
20 ml de agua se obtiene ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfó-
nico.

25



MAY. 1969

1

EJEMPLO 3

Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal dilítica

Etapa A: Sal dilítica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

5

Se añade con agitación 1,0 g de ácido [(1-cloroeto xi)clorometil]fosfónico sobre 50 ml de tetrahidrofurano al que se ha agregado un cristal de yodo y 10,0 g de litio finamente dividido. A continuación la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas y la solución resultante se filtra para dar la sal dilítica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

10

Etapa B: Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

15

La sal dilítica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico obtenida en la Etapa A se evapora a vacío, se recoge en 20 ml de agua y se pasa a través de una columna que contiene 25 g de una resina cambiadora de ion (resina Amberlite I.R. 120) en el ciclo de hidrógeno. Por elución con 20 ml de agua se obtiene ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico libre.

20

EJEMPLO 4

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

Etapa A: Hidroximetilfosfonato de dietilo

25

Se mezclan 10,0 g de fosfito de dietilo y un ligero exceso molar de formaldehído y la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 5°C durante 3 horas. A conti



MAY. 1969

1 nuación la mezcla se destila a vacío para dar un desti-
lado identificado como hidroximetilfosfonato de dietilo,
p.e. 103-105°C/0,2 mm.

Etapa B: [(1-Cloroetoxi)clorometil]fosfonato de dietilo

5 Se saturan 1,1 moles de acetaldehído y 1 mol de
hidroximetilfosfonato de dietilo en 500 ml de benceno con
cloruro de hidrógeno gaseoso a 10-15°C. La mezcla se enve-
jece a 25°C durante 24 horas, se destila a vacío y se la-
va tres veces con benceno. El residuo se recoge en 500 ml
10 de benceno y se trata con 0,8 moles de hipoclorito de terc-
butilo y después con 0,8 ml de azo-bis-isobutironitrilo a
40°C, hasta que la valoración demuestra la ausencia de hi-
poclorito y la solución se evapora para dar [(1-cloroeto-
xi)clorometil]fosfonato de dietilo en forma de un aceite.

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

Se añaden 1,0 g de [(1-cloroetoxi)clorometil]fosfo-
nato de dietilo, con agitación, sobre 50 ml de tetrahidro-
furano al que se ha añadido un cristal de yodo y un par
cinc-cobre (15,0 g). A continuación la mezcla se calienta
20 a reflujo durante 24 horas y la solución resultante se fil-
tra para dar (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo.

Etapa D: Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica

25 Se calienta a reflujo durante 8 horas 1. milimol
de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo en 10 cc de
trimetilclorosilano y la mezcla de reacción se trata con



MAY. 1969

1 agua para dar una solución acuosa de ácido (cis-1,2-epo-
 xipropil)fosfónico. El producto así obtenido se trata
 después con dos equivalentes de hidróxido sódico y la so-
 lución se evapora dando (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato
5 disódico.

EJEMPLO 5

(Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato dipotásico

 Se agitan 1,0 g de ácido [(1-cloroetoxi)clorometil]
 fosfónico en 500 ml de acetona seca con dos equivalentes
10 de yoduro potásico y un exceso de carbonato potásico, du-
 rante varias horas a la temperatura ambiente. Se filtra
 la solución, se evapora a vacío y se trata con agua. A
 continuación se filtra la solución acuosa y se evapora a
 vacío dando un residuo identificado como (cis-1,2-epoxi-
15 propil)fosfonato dipotásico.

EJEMPLO 6

Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica

Etapa A: Sal disódica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfó- nico

20 Una solución de sal disódica de ácido [(1-cloroeto-
 xi)clorometil]fosfónico, obtenida por reacción de ácido
 [(1-cloroetoxi)clorometil]fosfónico con dos equivalentes
 de hidruro sódico en tetrahidrofurano, se trata con dos
 equivalentes de yoduro potásico y carbonato potásico en
25 exceso. La mezcla de reacción se deja en reposo a la tempe



969

1 ratura ambiente durante varias horas y después se filtra,
se evapora y se trata con agua. A continuación la solu-
ción acuosa se filtra y se evapora a vacío para dar la
sal disódica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

5 Etapa B: Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

La sal disódica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico obtenida en la Etapa A se recoge en 20 ml de agua
y se pasa a través de una columna que contiene 25 g de
una resina cambiadora de ion (resina Amberlite I.R. 120)
10 en el ciclo de hidrógeno. Por elución con 20 ml de agua
se obtiene ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

EJEMPLO 7

Acido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica

Etapa A: Acido [(1-cloroetoxi)clorometil]fosfónico 1R:2S

15 Se tratan 10,0 g de ácido [(1-cloroetoxi)clorome-
til]fosfónico con un equivalente de hidruro sódico a 15°C
en dioxano, dando una mezcla de [(1-cloroetoxi)clorome-
til]fosfonatos monosódicos (es decir, las mezclas 1R:2S/
1S:2R y 1R:2R/1S:2S). La mezcla así obtenida es sometida
20 después a cristalización fraccionada para dar una mezcla
racémica 1R:2S/1S:2R de [(1-cloroetoxi)clorometil]fosfona-
to monosódico y después dicha mezcla es tratada con un
equivalente exactamente de hidrocloreuro de estriquina en
10 volúmenes de tetrahidrofurano. La mezcla se filtra pa-
25 ra separar el cloruro sódico y después el volumen de te-



1 trahidrofurano se reduce por evaporación hasta que comien-
za la cristalización. Las dos forman enantioméricas (es
decir, las formas 1R:2S y 1S:2R) de la sal de estriocina
de [(1-cloroetoxi)clorometil]fosfonato monosódico así ob-
5 tenidas se separan entonces por cristalización de las sa-
les de estriocina en tetrahidrofurano y la forma 1R:2S de-
seada de [(1-cloroetoxi)clorometil]fosfonato monosódico se
regenera a partir de su sal por tratamiento con un equiva-
lente de cloruro de hidrógeno gaseoso seco en una mezcla
10 de éter y benceno. Después de filtración del hidrocloru-
ro de estriocina, el disolvente se separa a vacío para dar
el ácido (1-cloroetoxi)clorometil fosfónico 1R:2S deseado.

Etapa B: [(1-Cloroetoxi)clorometil]fosfonato de dimetilo
1R:2S

15 Se agita 1,0g de ácido [(1-cloroetoxi)clorometil]
fosfónico 1R:2S con 10 ml de benceno a 25°C y se añaden
dos equivalentes de piridina y dos equivalentes de cloru-
ro de tionilo. Al cabo de 30 minutos, se separa por filtra-
ción el hidrocloruro de piridina y se lava dos veces con
20 1 ml de benceno. El filtrado se evapora a vacío por deba-
jo de 20°C para separar el cloruro de tionilo que no ha
reaccionado y el residuo se recoge en 10 ml de benceno
y se trata con dos equivalentes de piridina y otros dos
de metanol mientras se mantiene la temperatura a 20°C
25 aproximadamente. Después de filtrar el hidrocloruro de pi



1 ridina, el filtrado se evapora a vacío para dar [(1-cloroetoxi)clorometil]fosfonato de dimetilo 1R:2S:

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

5 Se añaden con agitación 1,0 g de [(1-cloroetoxi)clorometil]fosfonato de dimetilo 1R:2S a 50 ml de tetrahidrofurano al que se ha añadido un cristal de yodo y un par cinc-cobre (15,0 g). A continuación la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas y la solución resultante se filtra para dar (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo.

10

Etapa D: Acido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica

15

Sustituyendo el (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo del Ejemplo 4, Etapa D por (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtienen los productos ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y la sal disódica del mismo, respectivamente.

20

El producto de este invento, ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales y ésteres, también pueden ser preparados empleando otros reactivos metálicos y otros fosfitos de dialquilo en lugar de los reactivos magnesio, litio y par cinc-cobre y fosfito de dietilo descritos en los ejemplos anteriores. La siguiente ecuación ilustra la reacción del Ejemplo 4, Etapas A-D y, junto con la

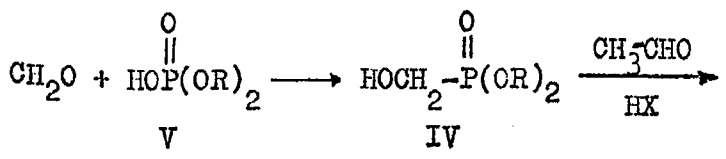
25



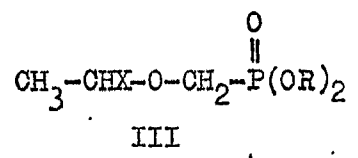
1

Tabla I, dada a continuación, indica los diversos reactivos metálicos y las variedades de fosfitos que pueden ser empleados como materiales de partida de acuerdo con el procedimiento de este invento para dar el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico deseado y sus correspondientes sales y ésteres:

5

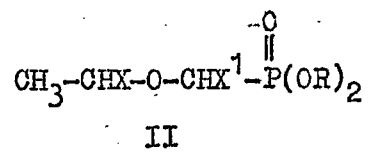


10



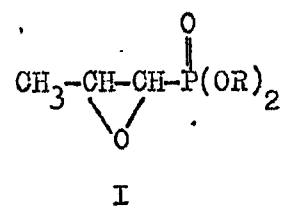
hipohalito de
terc-butilo ↓

15

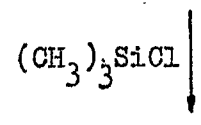


reactivo
metálico ↓ I₂

20



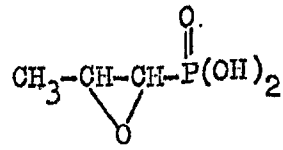
25





MAY. 1969

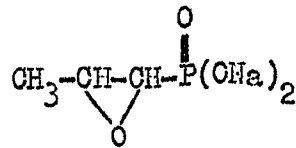
1



Ia

NaOH

5



10

TABLA I

<u>Ej.</u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>X¹</u>	<u>Reactivo metálico</u>
7	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	Br	Br	Li
8		Cl	Cl	Mg
9	$-\text{C}_2\text{H}_5$	F	F	Zn-Cu
10	$-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	Br	Cl	Na
11	$-\text{CH}_2-$	Cl	F	Ca
12	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Cl	Cl	Li

15

20

De todo lo que antecede se deduce que este procedimiento constituye un método nuevo y eficaz para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales y ésteres y también resultará evidente para los expertos en la técnica que los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores son simplemente ilustrativos y suscep

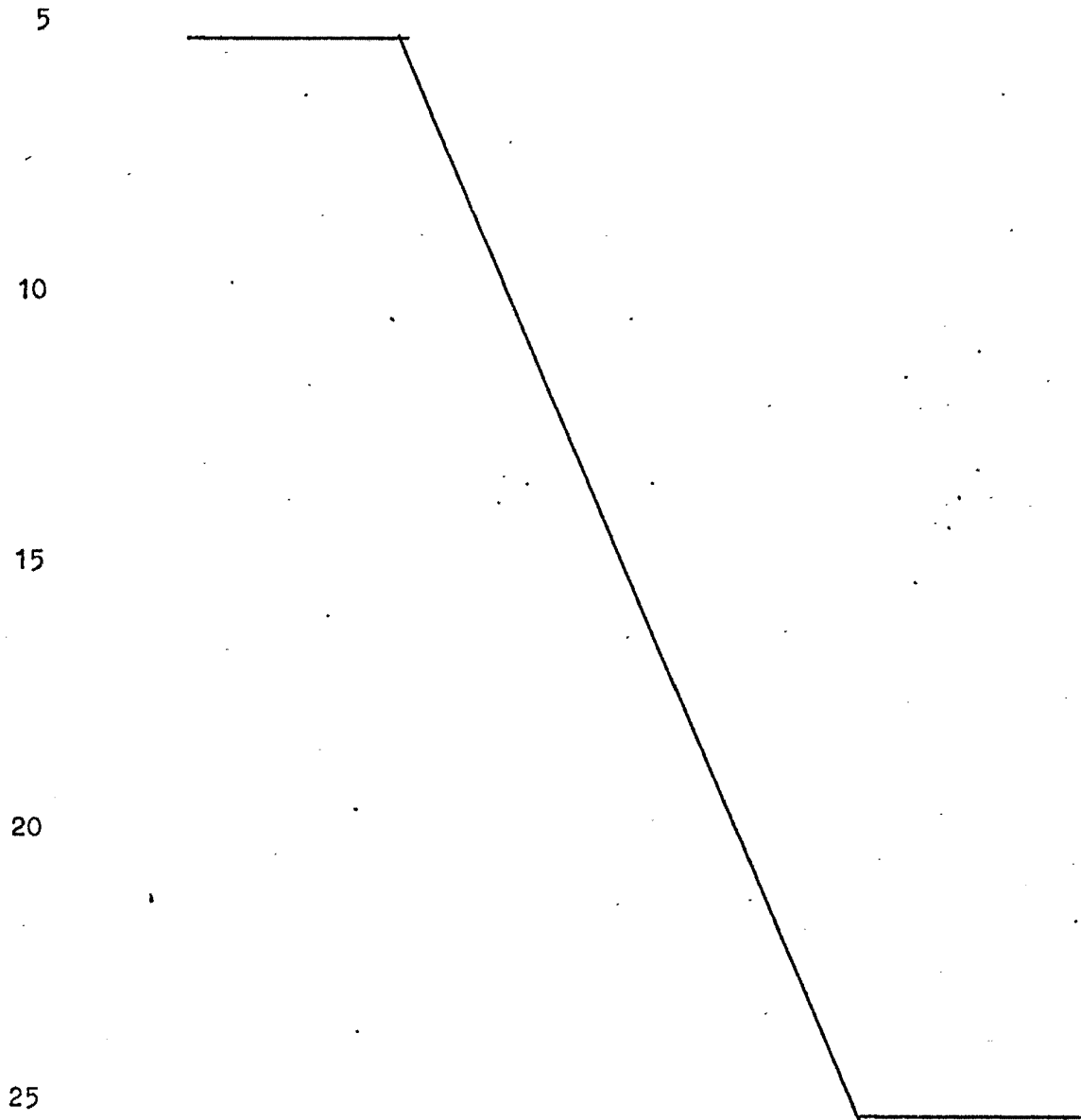
25



12 MA

1 tibles de amplias variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu del invento.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:



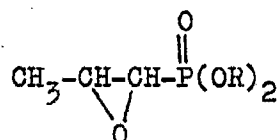


28 E

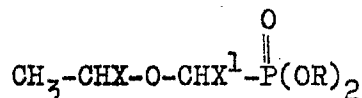
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sales y ésteres del mismo, que consiste en tratar un ácido [(1-haloetoxi)halometil] fosfónico o una sal o éster del mismo con un reactivo que libere iones yodo en solución o con un agente metálico de copulación capaz de efectuar un cierre de anillo de tipo epóxido, en presencia o ausencia de yodo cristalino, y, opcionalmente, transformar los ésteres y sales obtenidos en el ácido libre por métodos adecuados o transformar los ésteres en sales por métodos adecuados.

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



donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno inferior, arilo, aralquilo, el catión derivado de un metal alcalino o alcalino térreo y, cuando R es hidrógeno, las sales amónicas del ácido resultante; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:



donde X y X¹ son halógeno y R es el definido anteriormente, con un reactivo que libera ion yoduro en solución o con



1971

1 un agente metálico de copulación capaz de efectuar un
cierre de anillo de tipo epóxido y, si se desea, cuando
R es alquilo, alquenilo inferior, arilo o aralquilo, con-
vertir el (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato así obtenido en
5 el ácido libre y después en la sal correspondiente por
tratamiento del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con
una base adecuada.

3. Un método según la reivindicación 2, para la
preparación de la sal disódica de ácido (-) (cis-1,2-epo-
10 xipropil)fosfónico, que consiste en tratar [(1-haloetoxi)
halometil] fosfonato de dialquilo inferior 1R:2S con un
par cinc-cobre, en presencia de yodo cristalino, segui-
do de la conversión del (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfona-
to de dialquilo inferior así obtenido en el producto de-
15 seado por tratamiento con trimetilclorosilano y después
con una solución acuosa de hidróxido sódico.

4. Un método según la reivindicación 2, en el que
el agente metálico de copulación está seleccionado entre
los metales de los Grupos Ia, IIa, Ib o IIb del sistema
20 periódico.

5. Un método según la reivindicación 2, en el que
R es hidrógeno y el cierre de anillo se efectúa en presen-
cia de yodo cristalino y un agente metálico de copulación
seleccionado entre litio, sodio, magnesio y par cinc-cobre.

25 6. Un método según la reivindicación 2, en el que



1974

1 R es hidrógeno y el cierre del anillo se efectúa en presencia de un reactivo que libera ion yoduro en solución.

7. Un método según la reivindicación 5, en el que el reactivo metálico es un par cinc-cobre.

5 8. Un método según la reivindicación 5, en el que el reactivo metálico es magnesio.

9. Un método según la reivindicación 5, en el que el reactivo metálico es litio.

10 10. Un método según la reivindicación 2, en el que R es alquilo, alqueno inferior, arilo, aralquilo o el catión derivado de un metal alcalino o alcalino-térreo y el cierre del anillo se efectúa en presencia de yodo cristalino o un agente metálico de copulación seleccionado entre litio, sodio, magnesio y un par cinc-cobre.

15 11. Un método según la reivindicación 10, en el que el cierre del anillo se efectúa en presencia de un par cinc-cobre.

20 12. Un método según las reivindicaciones 1 y 10, en el que el éster de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico así obtenido se convierte en el ácido libre por tratamiento con trimetilclorosilano, seguido de hidrólisis acuosa.

25 13. Un método según la reivindicación 10, en el que la sal del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico así obtenida se convierte en el ácido libre pasando una solu



1977

1 ción acuosa de la sal a través de una resina cambiadora de catión en el ciclo de hidrógeno.

5 14. Un método según la reivindicación 10, en el que R es el catión derivado de un metal alcalino o alcalino -térreo y el cierre del anillo se efectúa en presencia de un reactivo que libera ion yoduro en solución.

15 15. Un método según la reivindicación 14, en el que el cierre del anillo se efectua en presencia de yoduro potásico.

10 16. 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 SALES Y ESTERES DEL MISMO.

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

Madrid, 12 mayo 1.969

BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25