



729992

367112

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION P.C.	
CLAS. C-07	A-61
SUBCLASE F	H

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 UNA SAL DE ACIDO 1-PROPINILFOSFONICO"

Prioridad : de la solicitud de patente estadounidense
No. 729.454 del 15 de Mayo de 1968.

RM.



RESUMEN DEL INVENTO

1

5

Se prepara ácido 1-propinilfosfónico por hidrólisis básica de un éster o una mezcla de ésteres como propadienilfosfonato de dialquenilo inferior o alquini-
lo o 1-propinilfosfonato de dialquenilo inferior o al-
quinilo. El ácido 1-propinilfosfónico así formado es
útil como producto intermedio en la preparación de áci-
do (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, un compuesto con
actividad antibacteriana.

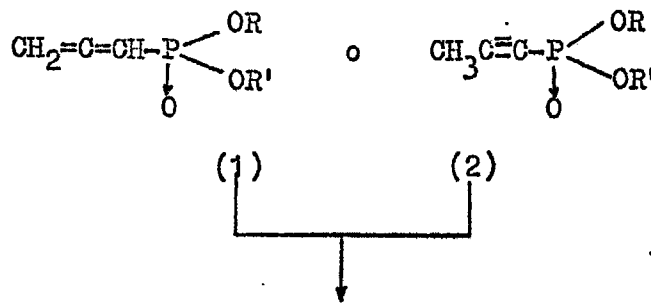
10

Este invento se refiere a un nuevo método para la preparación de ácido 1-propinilfosfónico. Más especial-
mente, este invento se refiere a un nuevo método para la
preparación de ácido 1-propinilfosfónico a partir de mo-
noésteres o diésteres de un ácido fosfónico.

15

De acuerdo con una realización de este invento, se ha encontrado que ciertos monoésteres o diésteres de ácido 1-propinilfosfónico o ácido propadienilfosfónico pueden ser hidrolizados en condiciones básicas a ácido 1-propinilfosfónico. El procedimiento puede ser represen-
tado esquemáticamente por las siguientes ecuaciones:

20



25



5 Por lo tanto, de acuerdo con el invento, los ésteres más adecuados para la preparación de ácido 1-propinilfosfónico (Fórmula 3) son aquéllos en los que R o R' en la porción éster, como indican las ecuaciones anteriores, representa un grupo alquenilo inferior o alquinilo inferior de cadena lineal o ramificada o un

10 grupo arilo con o sin sustituyentes; o bien uno de los radicales R o R' puede ser hidrógeno. El grupo alquenilo o alquinilo inferior mencionado puede contener adecuadamente de 2 a 7 átomos de carbono, estando situado el enlace insaturado entre el primero y el tercer átomo de

15 carbono de la cadena. Por lo tanto, R y R' pueden ser grupos tales como vinilo, propenilo, 2-metil-2-propenilo o propinilo, butenilo o butinilo, propadienilo y similares. Igualmente, cuando R o R' representan arilo o

20 arilo sustituido, pueden ser fenilo, alquil(inferior)fenilo (metilfenilo, trimetilfenilo), alcoxi(inferior)fenilo (metoxifenilo, etoxifenilo, propoxifenilo), cianofenilo, nitrofenilo, halofenilo (cloro, bromo y fluorfenilo) y trifluormetilfenilo.

25 Además, como R y R' pueden ser iguales o diferen



1 tes entre sí, los compuestos representados por las Fórmulas 1 y 2 pueden contener restos éster simétricos o restos asimétricos y por lo tanto comprenden los diésteres y los ésteres mixtos o, cuando uno de los radicales R o R' representa hidrógeno, los monoésteres. En el aspecto preferido de este invento, los ésteres especialmente útiles son aquéllos en los que R o R' es un grupo alquinilo inferior, especialmente propinilo, en cuyo caso los ésteres 1 y 2 descritos anteriormente son propadienilfosfonato de di-2-propinilo o 1-propinilfosfonato de di-2-propinilo, respectivamente.

5
10
15 La hidrólisis de los ésteres del ácido 1-propinilfosfónico a ácido 1-propinilfosfónico se realiza convenientemente poniendo en íntimo contacto en un disolvente el éster con una base, durante un tiempo suficiente para escindir el éster.

20 La base utilizada en la hidrólisis puede ser una base inorgánica fuerte o una base orgánica. Las bases inorgánicas adecuadas son los óxidos o hidróxidos de metales alcalinos, como óxidos o hidróxidos de sodio, potasio o litio o los óxidos o hidróxidos alcalino-térreos, como los de calcio, bario o magnesio. Las bases orgánicas útiles en la hidrólisis son las resinas cambiadoras de ion fuertemente básicas con una función amonio cuaternario incorporada. Las resinas cambiadoras de

25



1 anion cuaternarias básicas adecuadas adaptables al pro-
cedimiento son aquéllas en las que la función cuaterna-
ria es trimetilbencilamonio o dimetiletanolbencilamonio.
Otras bases orgánicas que pueden ser utilizadas conve-
5 nientemente en la hidrólisis de los ésteres de este in-
vento son trietilamina, trimetilamina, trietanolamina,
N-alquilpiperidina, hidróxido de tetrametilamonio y si-
milares. Las bases mencionadas no deben considerarse
limitativas sino solamente representativas, ya que es
10 apropiada cualquier base fuerte.

Al efectuar la hidrólisis, las condiciones de la
reacción, como la cantidad de base y la temperatura, no
son críticas. Por ejemplo, la hidrólisis puede realizarse
a la temperatura ambiente e incluso a la temperatura
15 de reflujo del disolvente y aunque los ésteres pueden
ser escindidos satisfactoriamente cuando en la mezcla de
reacción hay como mínimo dos equivalentes de base por
mol de éster, pueden emplearse cantidades mayores. Por
consiguiente, pueden utilizarse de dos a 10 equivalentes
20 de base por mol de éster; no obstante, la cantidad más
conveniente es alrededor de 4 equivalentes.

Análogamente, la selección del disolvente no es
crítica y, por lo tanto, puede utilizarse cualquier
disolvente que no reaccione con la base. Así, el disol-
25 vente puede ser prótico o aprótico. Por el término "di-



1969

1 solvente prótico" se entiende un disolvente que contiene
 hidrógeno unido a un átomo de oxígeno, como el agua o
 un alcohol. Por el término "disolvente aprótico" se en-
 tiende el grupo de disolventes polares orgánicos con
5 constantes dieléctricas moderadamente altas, con capa-
 cidad para solvatar los compuestos iónicos. Como ejem-
 plos de disolventes apróticos citaremos el dimetilsulfó-
 xido, la N,N'-dimetilformamida y el sulfolano. Además,
 cuando se emplean algunas de las bases antes mencionadas,
10 la propia base puede servir como disolvente.

 En la realización preferida de este invento se
 calienta a reflujo 1-propinilfosfonato de di-2-propini-
 lo o propadienilfosfonato de di-2-propinilo con 2 a 4
 equivalentes aproximadamente de hidróxido sódico 2,5 N
15 durante un tiempo suficiente para escindir el resto és-
 ter, formando así el ácido 1-propinilfosfónico deseado.
 En relación con esta reacción, debe observarse que cuan-
 do el éster de partida es propadienilfosfonato de di-2-
 propinilo, la porción propadienilo se transpone duran-
20 te la hidrólisis para formar el grupo 1-propinilo más
 estable.

 De acuerdo con otro aspecto de este invento, el
 ácido 1-propinilfosfónico puede ser preparado empleando
 una mezcla de los ésteres propadienilfosfonato de di-2-
25 propinilo y 1-propinilfosfonato de di-2-propinilo. El



1969

1 empleo de mezclas de los ésteres antes mencionados es
bastante aconsejable, puesto que en la síntesis del fos-
fonato de di-1-propinilo se forma también el isómero di-
insaturado. Por lo tanto, no es necesario separar esta
5 mezcla de isómeros, sino que puede ser tratada con la
base en la forma antes mencionada para formar el ácido
1-propinilfosfónico.

 En la hidrólisis de los ésteres de acuerdo con el
procedimiento antes descrito, el ácido 1-propinilfosfóni-
10 co se obtiene como la sal correspondiente de la base
empleada. El ácido puede ser liberado de su sal por tra-
tamiento de la sal ácida con un ácido mineral fuerte,
como clorhídrico o sulfúrico.

 Los siguientes ejemplos describen los métodos para
15 la preparación de ácido 1-propinilfosfónico a partir de
ésteres y se dan a título ilustrativo y no limitativo.

EJEMPLO 1

 Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución
toluénica que contiene 0,3 moles (59 g) de 1-propinil-
20 fosfonato de di-2-propinilo, con 400 ml de hidróxido só-
dico 2,5 N. Al enfriar, se separa la fase toluénica de
la solución bifásica resultante y se desprecia y la fa-
se acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico. A conti-
nuación se separa el agua de la solución neutralizada
25 por destilación a vacío y el residuo resultante se re-



MAY, 1969

1 coge en 200 ml de alcohol isopropílico. A continuación
se filtra la solución alcohólica para separar las sales
inorgánicas presentes y el filtrado que contiene el áci-
do 1-propinilfosfónico se cristaliza como sal de bis-ci-
5 clohexilamina mediante la adición de 62 g de ciclohexil-
amina.

EJEMPLO 2

Se calienta a reflujo durante 4 horas una solu-
ción bencénica que contiene 0,15 moles de propadienil-
10 fosfonato de di-2-propinilo con 4 moles de hidróxido po-
tásico 2,5 N. Al enfriar se separa la fase bencénica de
la solución bifásica resultante y se despreja y la fase
acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico. A continua-
ción se separa el agua de la solución neutralizada por
15 destilación a vacío y el residuo resultante se recoge
en 100 ml de alcohol isopropílico. Después se filtra la
solución alcohólica y se recupera del filtrado el ácido
1-propinilfosfónico.

EJEMPLO 3

20 Se calienta a 70°C durante un periodo de 4 horas
una solución acuosa que contiene 29,5 g de una mezcla
de 1-propinilfosfonato de di-2-propinilo y propadienil-
fosfonato de di-2-propinilo con 1 kg de una resina de
poliestireno e hidróxido de trimetilbencilamonio. Des-
25 pués de enfriar se filtra la mezcla de reacción y se des



1 precia el filtrado. Se recupera una solución acuosa
de ácido 1-propinilfosfónico eluyendo la resina con
ácido clorhídrico 1 N.

EJEMPLO 4

5 A 100 ml de etanol se agregan 3 g de propadienil-
fosfonato de di-2-propadienilo y 15 g de hidróxido po-
tásico. Después la solución alcohólica alcalina se
calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar
se hace pasar por la solución cloruro de hidrógeno ga-
10 seoso en cantidad suficiente para efectuar la neutrali-
zación. A continuación se filtra la solución y en el
filtrado se obtiene una solución de ácido 1-propinilfos-
fónico.

15 El ácido 1-propinilfosfónico preparado por el
procedimiento del presente invento puede ser utiliza-
do en la preparación de ácido (-) (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfónico (como se describe más adelante), compues-
to que posee actividad antibacteriana.

20 La sal sódica de ácido cis-1-propinilfosfónico
(1,2 g, 0,01 moles) se disuelve en 30 ml de agua que
contienen 1,67 ml de piperidina, 83 mg de acetato de
cinc y 0,3 g de níquel Raney y la mezcla se hidrogena
a 40 psi (2,8 kg/cm²). Durante una hora y cuarto se
absorbe un equivalente de hidrógeno. Se separa el ca-
25 talizador por filtración, se pasa el filtrado a través



1 de una columna que contiene 10 g de Dowex 50 en el
ciclo ácido y se eluye la columna con agua. Los elua-
tos combinados se neutralizan a pH 5,5 aproximadamente
con solución de hidróxido sódico y, después de sepa-
5 rar el agua a vacío, se obtiene la sal monosódica de
ácido cis-propenilfosfónico como un residuo amorfo.
El producto se caracteriza por sus espectros infra-
rojo y RMN.

Se disuelven 2,2 g (0,018 moles) de ácido cis-
10 propenil-1-fosfónico en 10 ml de agua. Se ajusta el
pH de la solución acuosa a 5,5-6 mediante la adición
de 1,51 g (0,017 moles) de bicarbonato sódico. Se añaden
0,55 g (0,0017 moles) de dihidrato de wolframato
15 sódico y la solución casi neutra se introduce en un ba-
ño de agua y se calienta a 55°C. Después se retira el
baño de agua y se agregan 2 ml de peróxido de hidróge-
no al 30 % a la mezcla de reacción, a lo largo de un
período de 10 minutos. La reacción es exotérmica y la
temperatura asciende a 65°C durante la adición de peró-
20 xido. Se agregan 1,6 ml adicionales de peróxido de hidró-
geno. Durante la adición se desprende oxígeno de la so-
lución y la temperatura permanece a 55-57°C sin calefac-
ción externa. Al cabo de 20 minutos la temperatura des-
ciende a 53°C. Entonces se calienta la mezcla de reac-
25 ción en un baño de agua a 55°C durante 20 minutos más,



1 después de lo cual la solución se seca por congela-
ción para dar la sal monosódica de ácido cis-1,2-epo-
xi-1-propilfosfónico racémico en forma de polvo blan-
co, que se caracteriza por cromatografía en fase de
5 vapor (de un éster derivado) y espectro RMN.

La sal sódica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico (5 g, 0,032 moles) se trata con 6 g (0,0185 mo-
les) de quinina en 200 ml de metanol. La solución se
concentra hasta formar un jarabe y el residuo se disuel-
10 ve en 50 ml de metanol. La mezcla se deja en reposo a
la temperatura ambiente y la sal cristalina sedimenta
de la solución. La masa sólida se suspende en una can-
tidad adicional de metanol, se filtra y se lava con eta-
nol y acetona para dar 3,2 g de la sal de quinina cris-
15 talina con un punto de descomposición de 150°C. El fil-
trado se concentra hasta volumen reducido y se deja en
reposo a la temperatura ambiente. La sal sedimenta de
la solución y se filtra, se lava con etanol y acetona
y da 3,2 g de la sal de quinina con un punto de descom-
20 posición de 150°C. Esta última sal se recrystaliza en
metanol. Los 3,2 g obtenidos en la primera cristaliza-
ción también se recrystalizan. Los dos productos de la
recrystalización se combinan y se recrystalizan de nue-
vo en 30 ml de metanol. El producto recrystalizado se
25 vuelve a cristalizar en 20 ml de metanol dando la sal



1 de quinina de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.
co. Después se convierten de nuevo 165 mg de la sal
de quinina en la sal amónica de ácido (-) (cis-1,2-
5 epoxipropil)fosfónico suspendiendo la sal en agua y
añadiendo una pequeña cantidad de hidróxido amónico.
A la suspensión resultante se añade un pequeño volumen
de cloroformo y la capa acuosa que contiene la sal
amónica se separa de la capa orgánica y se seca por
10 congelación para obtener la sal amónica de ácido (-)
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. La sal se disuelve en
2 ml de agua y se mide la rotación específica en un
tubo de 0,5 dm. El producto, calculado sobre el ácido
libre, tiene una rotación específica de $-16,2^{\circ}$ a
405 μ .

15 El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
aquí citado hace girar a la luz polarizada 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 (concentración, 5 %) a
20 405 μ .

25 La denominación cis utilizada en la descrip-
ción de los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfó-
nico significa que todos los átomos de hidrógeno uni-
dos a los átomos de carbono 1 y 2 del ácido propilfos-
fónico se encuentran en el mismo lado del anillo de



1 óxido.

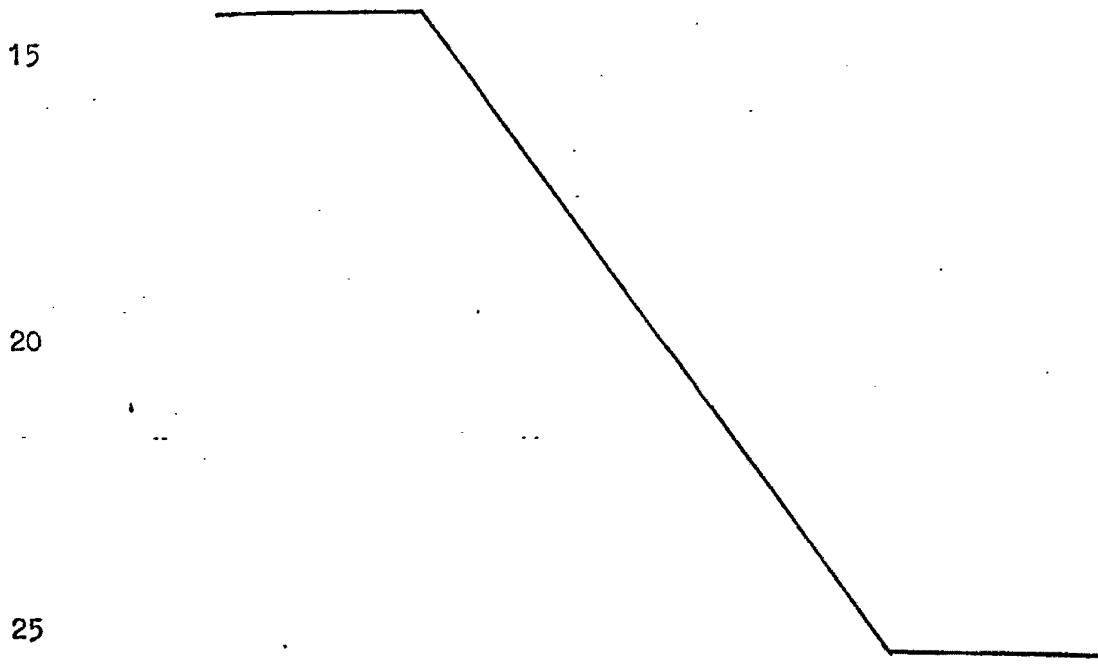
 El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales son útiles agentes antimicrobianos que son activos en la inhibición del crecimiento de las bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas. La forma (-) y especialmente sus sales son activas contra los agentes patógenos Bacillus, Escherichia, Staphylococci, Salmonella y Proteus y las variedades de los mismos resistentes a los antibióticos. Son ilustrativos de estos agentes patógenos los siguientes: Bacillus subtilis, Escherichia coli, Salmonella schottmuelleri, Salmonella gallinarum, Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morgani, Staphylococcus aureus y Staphylococcus pyogenes. Por lo tanto, el ácido (+) y (-) (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 a la infección por tales organismos. Análogamente, pueden ser utilizados para separar ciertos microorganismos de las mezclas de microorganismos. Las sales de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico son también útiles en el tratamiento de las enfermedades causadas por las infecciones bacterianas en el hombre y en los animales y son especialmente valiosas en



12 JAN 1968

1 este aspecto, puesto que son activas contra las
variedades resistentes de los agentes patógenos. Es-
tas sales, como las de sodio, calcio o potasio, son
especialmente valiosas porque son efectivas cuando
5 se administran por vía oral, aunque también pueden
ser administradas parentéricamente.

Además, las sales de ácido (+) (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfónico son útiles como preservativos en
aplicaciones industriales ya que inhiben eficazmente
10 el crecimiento bacteriano indeseable en el agua blan-
ca utilizada en las fábricas de papel y en las pin-
turas, por ejemplo en la pintura de látex de acetato
de polivinilo.



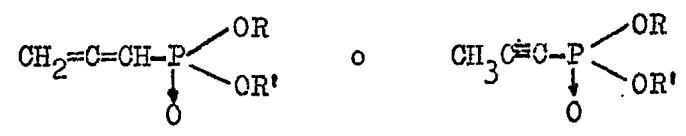


REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparaci3n de una sal de 1cido 1-propinilfosf3nico que consiste en tratar con una base un mono3ster o di3ster de f3rmula:

5



10

o mezclas de los mismos, donde R representa un grupo alquenoilo o alquinoilo inferior de cadena lineal o ramificada, de 2 a 7 1tomos de carbono o un grupo ariilo monociclico con o sin sustituyentes y R' representa hidr3geno o R.

15

2. Un procedimiento seg3n la Reivindicaci3n 1, en el que R y R' son alquinoilo inferior.

3. Un procedimiento seg3n la Reivindicaci3n 2, en el que R y R' son 2-propinilo.

20

4. Un procedimiento seg3n la Reivindicaci3n 1, en el que la base es un 3xido o hidr3xido de metal alcalino o alcalino-t3rreo.

5. Un procedimiento seg3n la Reivindicaci3n 3, en el que la base es un 3xido o hidr3xido de metal alcalino o alcalino-t3rreo.

25

6. Un procedimiento seg3n la Reivindicaci3n 3, en el que la base es hidr3xido s3dico.

7. Un procedimiento seg3n la Reivindicaci3n 1,



1 que adicionalmente comprende el tratamiento de la
sal con un ácido.

5 8. 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
UNA SAL DE ACIDO 1-PROPINILFOSFONICO".

10 Todo conforme queda descrito y reivindi-
cado en la presente Memoria descriptiva que consta de
dieciseis paginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de mayo 1969

BERNARDO UNGRIA
P.P.

15

20

25