

307 46



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASIFICACION	A-61
GRUPO	F
CLASE	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 METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACIDO PROPENILFOSFONICO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 729.463 del 15 de Mayo de 1.968.



1

RESUMEN DE LA MEMORIA

5

10

El ácido cis-propenilfosfónico o un éster del mismo se prepara haciendo reaccionar primero el isómero (+) del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o una sal o éster del mismo, con un haluro de hidrógeno y tratando la halohidrina así formada con un metal reductor en un disolvente o, alternativamente, la halohidrina puede ser halogenada o esterificada para formar un producto intermedio 1,2-disustituído, que, por tratamiento con un metal reductor da el ácido cis-propenilfosfónico o el éster deseados.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

15

20

El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales son agentes antimicrobianos útiles que son activos en la inhibición del crecimiento de las bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas. En la preparación de este útil agente terapéutico, el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se obtiene frecuentemente como una mezcla racémica. El isómero (-) activo puede ser separado por resolución, quedando el isómero (+) inactivo o una mezcla que contiene predominantemente el isómero (+) con pequeñas cantidades del isómero (-), según las técnicas de resolución empleadas.

25

Por consiguiente, es evidente que un procedimiento que pueda utilizar este isómero inactivo o mezclas de isó-

1 meros ópticamente activos como material de partida para la preparación de los isómeros (+) o (-) es bastante importante desde el punto de vista del proceso.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

5 Este invento se refiere a un nuevo método para la preparación de ácido cis-propenilfosfónico o sus ésteres. Más especialmente, este invento se refiere a un nuevo método para la preparación de ácido cis-propenilfosfónico y sus ésteres a partir del isómero (+) o de mezclas que contienen los isómeros (+) y (-) del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y las sales o ésteres del mismo.

10

El objeto de este invento es la provisión de un método para convertir el isómero (+) inactivo de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus derivados o mezclas que contengan los isómeros (+) y (-) en ácido cis-propenilfosfónico, de forma que este último pueda ser epoxidado de nuevo para formar una cantidad adicional de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o sus sales biológicamente activos.

15

De acuerdo con este invento, se ha encontrado que el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales y ésteres pueden ser convertidos en ácido cis-propenilfosfónico y en los ésteres correspondientes formando primero una halo hidrina y despues convirtiendo la halohidrina en el ácido olefínico. Esta reacción puede ser representada esquemáti-

20

25



1 alcalino-térreas (por ejemplo de calcio, litio o magne-
sio) o las sales de aminas orgánicas, ilustradas por ciclo-
hexilamina, dicitclohexilamina, bencilamina, fenilamina,
alquil(inferior)amina (metilamina, etilamina, butilamina),
5 α -fenetilamina y anfetamina o las sales de amonio.

Por el termino "ésteres de ácido (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfónico" o "ácido cis-propenilfosfónico" se entien-
de los ésteres obtenidos cuando uno o los dos átomos de
hidrógeno del grupo fosfonilo es sustituido por un radical
10 hidrocarbilo como alquilo inferior, alquenilo inferior,
alquinilo inferior, arilo o aralquilo. Por lo tanto, los
ésteres pueden ser ésteres alquílicos inferiores en los
que el grupo alquilo es de cadena lineal o ramificada,
con o sin sustituyentes, conteniendo de 1 a 7 átomos de
15 carbono como metilo, etilo, propilo, isopropilo, buti-
lo (secundario, normal y terciario), pentilo y similares;
o ésteres alquenílicos inferiores o alquinílicos inferior-
es en los que el radical no saturado contiene de 2 a 7
átomos de carbono (en cadena lineal o ramificada), ilus-
20 trados por los grupos vinilo, alilo, metalilo, propeni-
lo, propinilo, butenilo, butinilo y similares; o bien el
éster puede ser un éster arílico (el grupo arílico puede
ser ilustrado por fenilo o fenilo sustituido como halofeni-
lo, nitrofenilo o alquil(inferior)fenilo); o un éster
25 aralquílico como éster bencílico.



1 En la primera etapa de la conversión, la forma-
ción del ácido halohidrin-propilfosfónico se realiza
tratando el epoxi-ácido, o una sal o éster del mismo,
con un haluro de hidrógeno. Así, empleando cloruro,
5 bromuro, yoduro o fluoruro de hidrógeno, se forman las
correspondientes clorohidrina, bromohidrina, yodohi-
drina o fluorhidrina, es decir, ácido 2-cloro-(bromo,
yodo o fluor)-1-hidroxi-propilfosfónico o sus ésteres.
En particular, la halohidrinación se realiza de la forma
10 más adecuada haciendo burbujear el haluro de hidrógeno
por una solución o suspensión que contiene el epoxiácido
(preferiblemente en forma de sal o éster); durante un tiem-
po suficiente para que se produzca la conversión, que ge-
neralmente oscila entre 1 hora y 7 días aproximadamente,
15 según la temperatura empleada. Con objeto de realizar sa-
tisfactoriamente esta conversión, debe encontrarse presen-
te en la mezcla de reacción por lo menos 1 mol de ácido
halogenado por mol de epóxido; no obstante, la concentra-
ción no es crítica y el haluro de hidrógeno puede encontrar-
se presente en exceso, por ejemplo en una proporción de
20 2:1. El disolvente empleado en la reacción tampoco es crí-
tico y puede ser benceno, tolueno o un éter como éter etí-
lico o dioxano o cualquier otro disolvente orgánico que
sea inerte a las sustancias reaccionantes y al producto
25 formado. Análogamente, la temperatura a la que se reali-



1908

1 za la reacción puede variar dentro de amplios límites.
Por ejemplo, pueden emplearse temperaturas comprendi-
das entre unos -30°C y 75°C , aunque una temperatura
preferida es la comprendida entre -10°C y $+10^{\circ}\text{C}$ apro-
5 ximadamente.

La halohidrina así formada puede ser convertida
directamente en ácido cis-propenilfosfónico o en un és-
ter del mismo por tratamiento con un reactivo capaz de
separar los elementos del ácido hipohaloso. Alternati-
10 vamente, la función hidroxilo de la halohidrina puede
ser sustituida por un átomo de halógeno para formar un
compuesto intermedio 1,2-dihalogenado correspondiente
o puede ser esterificada para formar un derivado de
ácido 2-halo-1-aciloxi (nitrito o sulfoniloxi)-propilfos-
15 fónico que puede ser convertido fácilmente en ácido cis-
propenilfosfónico o en un fosfonato.

La halohidrina puede ser convertida directamente
en ácido cis-propenilfosfónico por tratamiento con un me-
tal reductor. Este puede realizarse convenientemente po-
20 niendo en contacto una solución de ácido 2-halo-1-hidro-
xipropilfosfónico o de sus ésteres con un metal reductor
o una sal del mismo como cinc, cloruro cromoso o cloru-
ro estannoso. De esta forma, cuando se hace reaccionar
ácido 2-halo-1-hidroxipropilfosfónico o uno de sus éste-
25 res con cloruro estannoso, preferiblemente en presencia



1 de una amina terciaria, y oxiclорuro de fósforo, se
obtiene el ácido cis-propenilfosfónico o el éster
deseados. Los disolventes, la temperatura y el tiempo
de reacción en esta operación pueden variar dentro de
-5 amplios límites y no son críticos. Por ejemplo, aunque
se prefiere llevar a cabo la reacción a unos 25°C, tam-
bién pueden utilizarse temperaturas tan bajas como
-25°C y tan altas como 150°C. Análogamente, el medio
disolvente puede ser acetona, ácidos alcanóicos infe-
10 riores como los ácidos fórmico, acético o propiónico;
alcoholes inferiores como etanol, metanol o propanol,
aunque son igualmente adecuados otros disolventes orgá-
nicos, con tal de que sean inertes frente a las sustan-
cias reaccionantes y a la cis-olefina. Además, cuando se
15 emplea como metal reductor el cloruro cromoso, es muy
conveniente que la reacción sea realizada en atmosfera
inerte.

También se ha encontrado que las halohidrinás
20 pueden ser halogenadas para formar dihaluros. Así, de
acuerdo con otras realizaciones de este invento, el ácido
2-halo-1-hidroxi-propilfosfónico y sus ésteres se convier-
ten en ácido cis-propenilfosfónico halogenando en primer
lugar el éster de halohidrina y después deshalogenando
25 el 1,2-dihaluro así formado.



1 La halogenación de los ésteres de ácido halohi-
drin-fosfónico se realiza por tratamiento con un agente
halogenante, como ácido halogenado concentrado, haluro
de fósforo, representando por tribromuro de fosforo u
5 oxiclорuro de fosforo o cloruro de tionilo. En la pre-
paración de los ésteres de ácido cis-propenilfosfónico
por este método no es necesario el empleo de un disol-
vente, aunque, si se desea, pueden emplearse disolventes
del tipo antes mencionado. Por consiguiente, los ésteres
10 de ácido 1,2-dicloropropilfosfónico se obtienen cuando
se hace reaccionar cloruro de tionilo con la clorhidrina
correspondiente en una relación molar de 1:1 y a una
temperatura comprendida entre -20°C y aproximadamente
15 150°C . Pueden obtenerse en forma similar otros ésteres
de ácido 1,2-dihalofosfónico (1-cloro-2-bromo; 1,2-dibro-
mo y similares), dependiendo del agente halogenante y
del tipo de halohidrina empleados. De forma análoga,
cuando la halohidrina del ácido fosfónico es halogenada,
se obtiene un producto intermedio tetrahalogenado que,
20 por hidrólisis, da el ácido 1,2-dihalopropilfosfónico y,
por alcoholisis, un éster de ácido 1,2-dihalopropilfos-
fónico que depende del tipo de alcohol utilizado. El
1,2-dihalopropilfosfonato así formado puede ser deshalo-
25 genado convenientemente por tratamiento con un agente
deshalogenante adecuado, como cinc, sales metálicas re-



1 ductoras, como cloruro cromoso, cloruro titanoso, clo-
ruro de vanadio, cloruro estannoso, cloruro ferroso,
sulfito sódico, yoduro sódico, telururo de difenilo,
5 triarilfosfina, trialquilfosfina y fosfitos de trial-
quilo.

De acuerdo con otra realización de este invento,
la halohidrina puede ser tratada con un agente de acila-
ción como un cloruro de ácido (cloruro de acetilo o clo-
ruro de benzoilo); un anhídrido de ácido (anhídrido acé-
10 tico o anhídrido trifluoracético); un agente de sulfoni-
lación como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-
toluensulfonilo o cloruro de p-bromobenzenosulfonilo; o
un agente de nitrosación como cloruro de nitrosilo; en
cuyo caso se obtiene un ácido 1-aciloxi-2-halo-, 1-sulfo
15 nil-2-halo- o 1-nitrosil-2-halo-propilfosfónico o sus
ésteres. Este ácido o éster propilfosfónico 1,2-disusti-
tuído puede ser tratado después con un metal reductor
del tipo y de la forma mencionados anteriormente para la
eliminación de los sustituyentes 1,2 de la halohidrina
20 para formar el ácido o éster cis-propenilfosfónico desea-
dos.

EJEMPLO 1

Se suspenden 122,5 g (0,5 moles) de (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato de monobencilamonio en 150 ml de
25 éter dietílico anhidro. Después se enfría la mezola a



1 -30°C y se hace burbujear por la misma un exceso de clo-
ruro de hidrógeno anhidro (36,5 g, 1,0 moles). A conti-
nuacion se envejece la mezcla con agitación a -30°C du-
5 rante 4 horas y despues se filtra. Se recoge el filtra-
do, se envejece a la temperatura ambiente durante 4 horas
más y despues el disolvente se separa a vacío en un ba-
ño de agua mantenido a 30°C. A continuación el residuo
obtenido se disuelve en 100 ml de éter y de nuevo se eli-
mina el disolvente a vacío. La adición de 100 ml de éter
10 al residuo, seguida de separación del disolvente a vacío,
se repite dos veces más. El residuo formado contiene áci-
do 2-cloro-1-hidroxi-propilfosfónico.

15 Cuando se repite el procedimiento anterior emplean-
do la sal sódica de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato
de etilo, se obtiene 2-cloro-1-hidroxi-propilfosfonato de
monoetilo.

EJEMPLO 2

20 Se disuelven 0,5 moles de (+) (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfonato de difenilo en 150 ml de éter dietílico
anhidro. La solución se enfría a -40°C y se hace burbu-
jear por la misma un exceso de bromuro de hidrógeno an-
hidro (36,5 g, 1,0 moles). Después la solución se enveje-
ce a -40°C durante 3 horas y a continuación a la tempe-
ratura ambiente durante otras 3 horas. Al final del perio-
25 do de envejecimiento, se separa el disolvente a vacío en



1 un baño de agua mantenido a 30°C. El residuo así obtenido
se disuelve después en 100 ml de éter y el disolvente se
separa de nuevo a vacío. La adición de 100 ml de éter al
residuo, seguida de eliminación del disolvente a vacío,
5 se repite de nuevo y se obtiene 2-bromo-1-hidroxi-propil-
fosfonato de difenilo crudo.

Quando se repite el procedimiento anterior emplean-
do (cis-1,2-epoxi-propil)fosfonato de 1-propenilo o de p-
clorofenilo y 3 moles de bromuro de hidrógeno, se obtiene
10 2-bromo-1-hidroxi-propilfosfonato de 1-propenilo o de p-
clorofenilo.

EJEMPLO 3

Se suspenden 0,5 moles de (+) (cis-1,2-epoxi-propil)fosfonato de dibencilamonio en 150 ml de éter dietílico anhidro. A continuación se enfría la mezcla a -30°C
15 y se hace burbujear por la misma un exceso de cloruro
de hidrógeno anhidro (2,0 moles). Después la mezcla se
envejece con agitación a -30°C durante 4 horas y a con-
tinuación se filtra. Se recoge el filtrado y se envejece
20 a la temperatura ambiente durante 4 horas más y después
el disolvente se separa a vacío en un baño de agua mante-
nido a 30°C. El residuo obtenido se disuelve en 100 ml
de éter y el disolvente se separa de nuevo a vacío. La
adición de 100 ml de éter al residuo, seguida de separa-
ción del disolvente a vacío, se repite dos veces más.
25



1 El residuo obtenido (que contiene ácido 2-cloro-1-hidro
xipropilfosfónico) se disuelve en 500 ml de ácido acé-
tico y después se añaden 65,4 g (1,0 moles) de cinc.
A continuación se agita fuertemente la mezcla y se de-
5 ja a reflujo durante 1 hora, después de la cual se se-
para el cinc por filtración y el filtrado se concentra
a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido, que contie-
ne ácido cis-propenilfosfónico, se disuelve entonces
en 100 ml de agua y la solución se pasa a través de Do-
10 wax 50, una resina cambiadora de ion fuertemente ácida
(ciclo H^+). El pH del filtrado ácido se ajusta a 5,8 con
bencilamina y después se concentra a sequedad. El resi-
duo se recristaliza en isopropanol acuoso para dar cis-
propenilfosfonato de monobencilamonio, p.f. 155-157°C
15 (desc.).

Cuando se repite el procedimiento anterior emplean-
do otras sales de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato, co-
mo las sales de amonio, sodio, potasio, calcio o β -fenetil-
amina, también se obtiene ácido cis-propenilfosfónico
20 que puede ser aislado de la mezcla de reacción por tra-
tamiento con una base apropiada, como se indica.

EJEMPLO 4

Se suspenden 19,4 g (0,5 moles) de (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato monosódico en 150 ml de dioxano.
25 La solución se enfría a -20°C y se hace burbujear por la



1509

1 misma un exceso de bromuro de hidrógeno anhidro (162 g,
2,0 moles). A continuación se envejece la solución du-
rante 4 horas a la temperatura ambiente. Una vez ter-
minado el periodo de envejecimiento, se filtra la solu-
5 ción y el disolvente se separa a vacío en un baño de
agua mantenido a 50°C. El residuo obtenido, que contiene
ácido 2-bromo-1-hidroxifosfónico, se disuelve después
en 100 ml de agua y se ajusta el pH de la solución a
5,8 con hidróxido sódico. Por evaporación de la solución
10 acuosa se obtiene un residuo que contiene la sal sódica
de ácido 2-bromo-1-hidroxipropilfosfónico.

Quando se repite el procedimiento anterior emplean-
do (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de monobencilamonió y
cloruro de hidrógeno, se obtiene ácido 2-cloro-1-hidro-
15 xipropilfosfónico que, si se desea, puede ser convertido
en la sal de monobencilamina por tratamiento con bencil-
amina.

EJEMPLO 5

Se suspenden 91,0 g (0,5 moles) de (+) (cis-1,2-
20 epoxipropil)fosfonato disódico en 150 ml de dioxano. La
solución se enfría a -20°C y se hace burbujear por la
misma un exceso de bromuro de hidrógeno anhidro (162 g,
2,0 moles). Después la solución se envejece durante 4
horas a la temperatura ambiente. Al final del periodo
25 de envejecimiento, la solución se filtra y el disolven-



1 te se separa a vacío en un baño de agua mantenido a 50°C.
El residuo obtenido, que contiene ácido 2-bromo-1-hidro-
rifosfónico, se disuelve después en 100 ml de agua y el
pH de la solución se ajusta a 8,9 con hidróxido sódico.

5 Por evaporación de la solución acuosa, se obtiene un resi-
duo que contiene la sal disódica de ácido 2-bromo-1-hi-
droxipropilfosfónico.

10 Cuando se repite el procedimiento anterior emplean-
do (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato disódico, cloruro de hi-
drógeno y bencilamina, se obtiene 2-cloro-1-hidroxipropil-
fosfonato de dibencilamonio.

EJEMPLO 6

15 Se disuelven 97,1 g (0,5 moles) de (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato de dietilo en 150 ml de éter dietí-
lico anhidro. La solución se enfría a -60°C y se hace
burbujear por la misma un exceso de cloruro de hidrógeno
anhidro (36,5 g, 1,0 moles). Después se envejece la solu-
ción a -60°C durante 3 horas y a continuación a la tempe-
ratura ambiente durante 4 horas. Al final del periodo de
20 envejecimiento, se separa el disolvente a vacío en un ba-
ño de agua mantenido a 30°C. El residuo así obtenido se
disuelve después en 100 ml de éter y el disolvente se se-
para de nuevo a vacío. La adición de 100 ml de éter al
residuo, seguida de separación del disolvente a vacío, se
25 repite de nuevo y el 2-cloro-1-hidroxipropilfosfonato de



1969

1 dietilo crudo obtenido se utiliza sin nueva purificación.

5 Cuando el procedimiento anterior se repite empleando (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo y bromuro de hidrógeno, se obtiene 2-bromo-1-hidroxipropilfosfonato de dimetilo.

Quando se repite el procedimiento del Ejemplo 6 empleando yoduro de hidrógeno anhidro, se obtiene 2-yodo-1-hidroxipropilfosfonato de dietilo.

EJEMPLO 7

10 Se disuelven 0,5 moles de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilamonio y bencilo en 150 ml de éter dietílico anhidro. Se enfría la solución a -60°C y se hace burbujear por la misma un exceso de cloruro de hidrógeno anhidro (36,5 g, 1,0 moles). Después la solución se envejece a -60°C durante 3 horas y a continuación a la temperatura ambiente durante 4 horas. Al final del periodo de envejecimiento, se filtra la mezcla y el disolvente se separa a vacío en un baño de agua mantenido a 30°C . El residuo que contiene 2-cloro-1-hidroxipropilfosfonato de monobencilo se disuelve después en 100 ml de éter y de nuevo se separa el disolvente a vacío. La adición de 100 ml de éter al residuo, seguida de eliminación del disolvente a vacío, se repite otra vez y el 2-cloro-1-hidroxipropilfosfonato de monobencilo crudo obtenido puede ser utilizado sin más purificación.

15

20

25



409

1

EJEMPLO 8

A una solución de 69,2 g (0,3 moles) de 2-cloro-1-hidroxi-propilfosfonato de dietilo en 150 ml de acetona se añade, en atmosfera de CO₂, 73,8 g (0,6 moles) de cloruro cromoso en 150 ml de acetona. Después la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se concentra a vacío en un baño de agua mantenido a 30°C. El residuo obtenido se disuelve después en 100 ml de éter y la materia insoluble se separa por filtración. El filtrado etéreo se recoge y se extrae con tres porciones de 50 ml de agua y después se seca sobre sulfato sódico anhidro. Las sales inorgánicas se separan por filtración y el filtrado se concentra a vacío en un baño de agua mantenido a 30°C. El líquido residual se destila fraccionadamente y la fracción que destila a 78-81°C (2 mm de presión) es cis-propenilfosfonato de dietilo.

5

10

15

20

Cuando se repite el procedimiento anterior empleando 2-cloro-1-hidroxi-fosfonato de dibencilo, se obtiene propenilfosfonato de dibencilo.

EJEMPLO 9

25

Se disuelven 115,3 g (0,5 moles) de 2-cloro-1-hidroxi-propilfosfonato de dietilo en 500 ml de ácido acético. A continuación se añaden 65,4 g (1,0 moles) de cinc y la mezcla se agita fuertemente y se deja a



1 reflujo durante 1 hora. Transcurrido este periodo, el
cinc se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío en un baño de agua mantenido a 50°C. El
residuo obtenido se tritura después con tres porciones
5 de 50 ml de éter. A continuación se combinan los extractos etéreos y se lavan con tres porciones de 50 ml de agua. Después de secar la capa etérea sobre sulfato sódico anhidro, las sales inorgánicas se separan por filtración. El filtrado etéreo se concentra después a vacío
10 en un baño de agua mantenido a 30°C y el residuo líquido obtenido se destila fraccionadamente. El cis-propenilfosfonato de dietilo destila a 78-81°C (2 mm de presión).

Cuando se repite el procedimiento anterior empleando el éster dipropílico, cinc activo y etanol en lugar
15 de cinc y ácido acético, se obtiene el cis-propenilfosfonato de dipropilo correspondiente.

EJEMPLO 10

Se añaden 0,16 moles de 2-yodo-1-hidroxi-propilfosfonato de dibutilo a una solución enfriada (0°C) de
20 80,0 g (0,42 moles) de cloruro estannoso anhidro en 300 ml de piridina. A esta solución se añaden lentamente 20 ml de oxiclорuro de fósforo disueltos en 60 ml de piridina, manteniendo la temperatura a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante
25 rante 1 hora a 10°C y después durante 16 horas a la tem-



1 peratura ambiente. A continuación la solución se dilu-
ye con 200 ml de agua fría y la mezcla acuosa se extrae
después con tres porciones de 100 ml de éter. Se combi-
nan los extractos etéreos y a continuación se extraen
5 con tres porciones de 50 ml de HCl 6 N. La capa etérea
se seca entonces sobre sulfato sódico anhidro. A conti-
nuación las sales inorgánicas se separan por filtración
y el filtrado se concentra a vacío en un baño de agua
mantenido a 30°C. El líquido residual se destila frac-
10 cionadamente y la fracción que destila a 75-77°C (0,05-
0,07 mm de presión) es cis-propenilfosfonato de dibuti-
lo.

 Cuando se repite el procedimiento anterior emplean-
do 2-bromo-1-hidroxipropilfosfonato de di-isopropilo, se
15 obtiene cis-propenilfosfonato de di-isopropilo.

EJEMPLO 11

 Se disuelven 0,5 moles de 2-cloro-1-hidroxipro-
pilfosfonato de p-clorofenilo en 300 ml de cloruro de
tionilo, a -20°C. Después de agitar a -20°C durante 1 ho-
20 ra, se retira el baño refrigerante y la solución reac-
cionante se deja envejecer a la temperatura ambiente
durante 1 hora. A continuación se elimina el cloruro de
tionilo a vacío en un baño de agua mantenido a 25°C. El
residuo obtenido se disuelve después en 250 ml de dioxo-
25 no, se enfría la solución resultante y el disolvente se



1909

1 separa a vacío en un baño de agua mantenido a 40°C. El
1,2-dicloropropilfosfonato de p-clorofenilo crudo se
utiliza sin nueva purificación.

5 Cuando se repite el procedimiento anterior emplean
do el ester dibencílico de ácido 2-cloro-1-hidroxi-propil-
fosfónico, se obtiene 1,2-dicloropropilfosfonato de diben-
cilo.

EJEMPLO 12

10 Se disuelven 50,4 g (0,2 moles) de 1,2-dicloro-
propilfosfonato de dietilo en 250 ml de éter seco. A con-
tinuación se añaden 52,5 g (0,2 moles) de trifenilfosfi-
na y después se agita la mezcla y se calienta a reflujo
durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reac-
ción a la temperatura ambiente, la materia insoluble
15 se separa por filtración y el filtrado etéreo obtenido
se concentra a vacío en un baño de agua, mantenido a
30°C. El líquido residual se destila después fracciona-
damente y la fracción que destila a 78-81°C (2 mm de
presión) es eis-propenilfosfonato de dietilo.

20

EJEMPLO 13

25 Se disuelven 0,3 moles de 1,2-dicloropropilfosfo-
nato de dipropargilo en 200 ml de acetona. A continua-
ción se añaden lentamente a esta mezcla, en atmósfera de
CO₂, 73,8 g (0,6 moles) de cloruro cromoso disueltos en
150 ml de acetona. La solución se agita a la temperatura



109

1 ambiente durante 2 horas y después se concentra a va-
cio en un baño de agua mantenido a 30°C. El líquido re-
sidual obtenido se disuelve en 100 ml de éter y la ma-
teria insoluble se separa por filtración. A continuación
5 se extrae el filtrado etéreo con tres porciones de 50 ml
de agua y después se seca sobre sulfato sódico anhidro.
Las sales inorgánicas se separan por filtración y el fil-
trado se concentra a vacío en un baño de agua mantenido
a 30°C. El residuo se destila fraccionadamente y se ob-
tiene cis-propenilfosfonato de dipropargilo.

10 Cuando se repite el procedimiento anterior emplean-
do 1,2-dicloropropilfosfonato de metalilo, se obtiene
cis-propenilfosfonato de metalilo.

EJEMPLO 14

15 Se disuelven 0,5 moles de 1,2-dicloropropilfosfo-
nato de di-n-butilo en 500 ml de ácido acético. Después
se añaden 65,4 g (1,0 moles) de cinc y la mezcla se
agita fuertemente y se deja a reflujo durante 3 horas. A
continuación se filtra la mezcla y el filtrado se recoga-
20 y se concentra a vacío en un baño de agua mantenido a
50°C. El residuo obtenido se tritura con tres porciones
de 50 ml de éter. Los extractos etéreos se combinan a
continuación y se lavan con tres porciones de 50 ml de
agua. Después de secar la capa etérea sobre sulfato só-
25 dico anhidro, las sales inorgánicas se separan por filtra



1969

1 ción. A continuación se concentra el filtrado etéreo
a vacío en un baño de agua mantenido a 30°C. El lí-
quido residual se destila fraccionadamente. El cis-
propenilfosfonato de di-n-butilo destila a 75-77°C
5 (0,05-0,07 mm de presión).

EJEMPLO 15

a. Se disuelven 24,2 ml (0,3 moles) de piridina en
200 ml de benceno y a esta solución se añaden 21,9 g
(0,1 moles) de ácido 2-bromo-1-hidroxipropilfosfónico.
10 Se agita la mezcla y se añaden gota a gota 22,3 ml (0,3
moles) de cloruro de tionilo, manteniendo la temperatu-
ra entre 50 y 55°C. Una vez completada la adición, la
mezcla de reacción se calienta a 50°C durante un perio-
do de 4 horas. A continuación se enfría la mezcla a
15 10°C en un baño de hielo y el hidrocioruro de piridina
insoluble se separa por filtración. Se elimina el disol-
vente benceno del filtrado concentrando la solución a
30°C y 10 mm de presión. Por destilación fraccionada del
líquido residual a 0,5 mm de presión se obtiene el pro-
20 ducto, 2-bromo-1-cloropropilfosforodichlorurato.
b. Se añaden gota a gota 57,7 g (0,2 moles) de 2-bro-
mo-1-cloropropilfosforodichlorurato a 200 ml de agua fría
a 5°C. La mezcla se agita a 5°C durante 6 horas. A conti-
nuación se concentra la solución ácida a vacío hasta for-
25 mar un aceite, empleando un baño de agua mantenido a 50°C.



1969

- 1 Se añaden 50 ml de benceno al residuo y después se se-
para el benceno a vacío a 50°C. Se repite dos veces
más la adición de 50 ml de benceno y la separación a va-
cío. El aceite residual es ácido 2-bromo-1-cloropropil-
5 fosfónico.
- Se añaden 23,7 g (0,1 moles) de 2-bromo-1-cloro-
propilfosforodichlorurato sobre 250 ml de éter seco. A
continuación se añade gota a gota una solución de 18,3
ml (0,2 moles) de alcohol n-butílico y 16,0 ml (0,2 mo-
10 les) de piridina en 50 ml de éter anhidro. La tempera-
tura de la mezcla de reacción se mantiene a 10°C. Cuan-
do la adición es completa, se deja que la temperatura
ascienda hasta la ambiente. Después de un reposo de 12 ho-
ras, se enfría el contenido del matraz a 5°C y se filtra
15 rápidamente para separar el hidrocloreuro de piridina pre-
cipitado. El filtrado se concentra a vacío en un baño de
agua. Por destilación fraccionada del líquido residual a
vacío, se obtiene 2-bromo-1-cloropropilfosfonato de di-n-
butilo.
- 20 Cuando se repite la etapa c empleando alcohol me-
tilico o etílico, se obtiene el correspondiente éster di-
metílico o dietílico de ácido 2-bromo-1-cloropropilfosfó-
nico.

EJEMPLO 16

- 25 Se disuelven 32,2 g (0,1 moles) de 2-cloro-1-hi-



369

1 droxipropilfosfonato de dibutilo en 300 ml de benceno
seco que contienen 8,9 ml (0,11 moles) de piridina. Des-
pués se añade gota a gota una solución de 20,97 g (0,11
moles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 10 ml de bence-
5 no anhidro. La solución se agita durante 10 horas a la
temperatura ambiente. A continuación se separa por filtra-
ción el hidrocioruro de piridina insoluble y el filtrado
bencénico se extrae tres veces con 100 ml de NaOH 2,5 N,
tres porciones de 100 ml de HCl 6 N y finalmente tres por-
10 ciones de 100 ml de agua. La capa bencénica se seca so-
bre sulfato sódico anhidro y después se concentra a vacío
para dar 1-tolilsulfoniloxi-2-bromopropilfosfonato de dibu-
tilo.

15 Cuando se repite el procedimiento anterior emplean-
do cloruro de metanosulfonilo o anhídrido acético en lu-
gar de cloruro de p-toluensulfonilo, pueden obtenerse los
correspondientes ésteres metilsulfónicos o acéticos.

EJEMPLO 17

20 Se disuelven 21,9 g (0,1 moles) de ácido 2-bromo-
1-hidroxi-propilfosfónico en 100 ml de piridina anhidra.
A continuación se añaden 10,4 ml (0,11 moles) de anhídri-
do acético. La solución reaccionante se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 18 horas y después se concentra
en un baño de vapor. El residuo se disuelve en 100 ml
25 de metanol acuoso al 90 %. Se enfría la solución a 0°C



1 y se pasa rápidamente por una columna de resina cambia-
dora de ion fuertemente ácida (forma H^+), que ha sido
previamente enfriada a $0^{\circ}C$. Por evaporación del filtra-
do a vacío a $30^{\circ}C$ se obtiene ácido 1-acetoxi-2-bromo-
5 propilfosfónico.

Cuando se repite el procedimiento anterior em-
pleando cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluen
sulfonilo en lugar de anhídrido acético, pueden obtener-
se los correspondientes ésteres metilsulfónicos o p-to-
10 luensulfónicos.

EJEMPLO 18

Se disuelven 44,1 g (0,1 moles) de 1-tolilsulfo-
niloxi-2-bromopropilfosfonato de dibutilo (obtenido en
el Ejemplo 16) en 440 ml de ácido acético. Después se
15 añaden 10,4 g (0,16 moles) de cinc y la mezcla se calien-
ta a reflujo durante 5 horas. A continuación se enfria
la mezcla y se filtra. El filtrado se concentra hasta
formar un aceite y este último se disuelve en 100 ml de
éter. Esta solución eterea se filtra y se extrae con tres
20 porciones de 50 ml de agua. Después se seca la capa ete-
rea sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concen-
tra a vacío en un baño de agua hasta formar un aceite.
El aceite residual se destila fraccionadamente y se re-
coge la fracción que hierve a $75-77^{\circ}C$ y 0,05-0,07 mm.
25 Esta fracción es cis-propenilfosfonato de dibutilo.



12 MAY 1953

1 Cuando se repite el procedimiento anterior emplean
do ácido 1-acetoxi-2-bromopropilfosfónico o ácido 1-tolil
sulfoniloxi-2-bromopropilfosfónico y en lugar de cinc se
emplea cloruro cromoso o cloruro estannoso, se obtiene
5 ácido cis-propenilfosfónico.

 El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
y sus sales son agentes antimicrobianos útiles, y son
activos en la inhibición del crecimiento de las bacterias
patógenas Gram-positivas y Gram-negativas. La forma (-),
10 y especialmente sus sales, son activas contra los agen-
tes patógenos Bacillus, Escherichia, Staphylococci, Sal-
monella y Proteus y contra las variedades de los mismos
resistentes a los antibióticos. Son ilustrativos de estos
agentes patógenos los siguientes: Bacillus subtilis, Es-
15 cherichia coli, Salmonella schottmuelleri, Salmonella ga-
llinarum, Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Proteus
mirabilis, Proteus morgani, Staphylococcus aureus y
Staphylococcus pyogenes. Por lo tanto, el ácido (+) y (-)
20 (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. Analogamente, pueden ser utilizados pa-
25 ra separar ciertos microorganismos de las mezclas de mi-



1 oroorganismos. 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
5 valiosas en este aspecto, ya que son activas contra las variedades resistentes de agentes patógenos. Estas sales,
como las de sodio, calcio o potasio, son especialmente valiosas porque son eficaces cuando se administran por
via oral, aunque también pueden ser administradas parentéricamente.
10

 Además, las sales de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico son útiles como preservativos en las aplicaciones industriales, ya que inhiben eficazmente el crecimiento bacteriano indeseable en el agua blanca empleada en las
15 fabricas de papel y en pinturas, por ejemplo pinturas de latex de acetato de polivinilo.

 Por lo tanto, mediante el presente invento, el ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico puede ser utilizado para preparar el isómero (-) biológicamente activo,
20 convirtiendo primero el isómero (+) en ácido cis-propenilfosfónico. El ácido cis-propenilfosfónico así obtenido se epoxida después para formar la mezcla racémica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y el isómero (-) puro se obtiene por resolución de la mezcla racémica.

25 El isómero (+) de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfó



1 nico se obtiene por resolución de una mezcla racémica
preparada por reducción selectiva de ácido propinilfos-
fónico al éster correspondiente de ácido cis-propenil-
fosfónico que después se hidroliza a ácido libre y es-
5 te ácido es epoxidado para obtener el epoxiácido (+).
Este procedimiento se describe a continuación.

Cis-propenilfosfonato de di-n-butilo

Se disuelven 10 g (0,043 moles) de 1-propinilfos-
fonato de di-n-butilo en 50 ml de metanol y se hidroge-
10 na en presencia de 3 g de paladio al 5 % en carbonato
cálcico, envenenado con acetato de plomo, a 40 psi
(2,8 kg/cm²) de presión, en un aparato Parr. Cuando se
observa una absorción de 67,5 psig (4,72 kg/cm²) de
hidrógeno (valor teórico, 71 psig, 4,97 kg/cm² manométricos),
15 la mezcla de reacción se filtra para separar el ca-
talizador y este último se lava con metanol. El filtrado
se concentra a presión reducida para obtener cis-propenil
fosfonato de di-n-butilo en forma de un residuo amarillo
pálido. El residuo se destila a presión reducida y se re-
20 cogen 8,49 g de cis-propenilfosfonato de di-n-butilo que
hierve a 72°C a 0,12 mm. El producto responde a la for-
mula empírica C₁₁H₂₃O₃P. El espectro infrarrojo del pro-
ducto indica la ausencia de una banda de acetileno a
4,5 μ y la presencia de una banda olefínica a 6,12 μ,
25 característica de la cis-olefina. El espectro RMN tam-



1969

1 bién indica que el producto se encuentra en la configura-
ción cis.

Acido cis-propenilfosfónico

Se calientan a reflujo 9,7 g de cis-propenilfos-
fonato de di-n-butilo en 80 ml de ácido clorhídrico con
centrado (12,4 N), durante 15 horas, en un baño de aceite
mantenido a 108-117 C. Se deja que la mezcla de reacción
se enfríe a la temperatura ambiente, después de lo cual
la solución se concentra a vacío con calefacción. Al re-
siduo se añaden 50 ml de agua y se repite el proceso de
evaporación dando 6,19 g de un residuo viscoso pardo. Es-
te residuo se disuelve en 25 ml de éter etílico y la solu-
ción éterea se extrae con tres porciones de 10 ml de agua.
Por evaporación de la capa éterea se obtiene 2,56 g de
un residuo pardo. Por evaporación a vacío de los extrac-
tos acuosos se obtienen 3,43 g de un aceite viscoso ama-
rillo pálido. El residuo obtenido del extracto acuoso se
purifica disolviéndolo en 25 ml de éter y extrayendo la
solución etérea con 12 ml de agua. Por evaporación del
extracto acuoso a vacío con calefacción se obtiene ácido
cis-propenilfosfónico, en forma de aceite viscoso amari-
llo pálido. El espectro infrarrojo del aceite amarillo
muestra la banda olefínica característica a 6,1 μ .

Sal amónica de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

25 Se disuelven 0,50 g (0,041 moles) de ácido cis-1-



1 propenilfosfónico en 0,5 ml de agua y la solución se
neutraliza a pH 5,5 mediante la adición cuidadosa de hi-
droxido amónico. Se agregan 10 mg (0,00034 moles) de
wolframato sódico y la mezcla se calienta a 55^oC en un
5 baño de agua. Se añaden 0,5 cc de peróxido de hidróge-
no y se continua calentando durante 1½ horas. La mez-
cla de reacción se enfría después a la temperatura am-
biente y el disolvente se separa por secado por congela-
cion. El residuo se disuelve en 50 ml de metanol y el ma-
10 terial inorgánico insoluble se separa por filtración. Por
concentración de la solución, se obtiene sal amónica cris-
talina de ácido (+) (cis-1,2-epoxi-1-propil)fosfónico. El
producto se caracteriza por sus espectros infrarrojo y
RMN.

15 Resolución de ácido (+) (cis-1,2-epoxi-1-propil)fosfónico

Se tratan 5 g (0,032 moles) de sal amónica de áci-
do (+) (cis-1,2-epoxi-1-propil)fosfónico con 6 g (0,0185
moles) de quinina en 200 ml de metanol. La solución se
20 concentra hasta formar un jarabe y el residuo se disuel-
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 con una cantidad adi-
cional de metanol, se filtra y se lava con etanol y aceto-
na para dar 3,2 g de la sal de quinina cristalina con un
25 punto de descomposición de 150^oC. El filtrado se concen-



1969

1 tra hasta pequeño volumen, se siembra con cristales de
la sal de quinina de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico y se deja en reposo a la temperatura ambiente. La
sal se separa de la solución y se filtra, lavándola con
5 etanol y acetona para dar 3,2 g de sal de quinina con un
punto de descomposición de 150°C. Esta última sal se re-
cristaliza en metanol. Los 3,2 g obtenidos en la primera
cristalización también se recrystalizan. Se combinan los
dos productos recrystalizados y se recrystalizan de nue-
10 vo en 30 ml de metanol. El producto recrystalizado se
vuelve a recrystalizar en 20 ml de metanol para dar la
sal de quinina de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfó-
nico. A continuación, se vuelven a convertir 165 mg de
la sal de quinina en la sal amónica de ácido (cis-1,2-
15 epoxipropil)fosfónico, suspendiendo la sal en agua y
agregando 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 congelación
20 para obtener la sal amónica de ácido (-) (cis-1,2-epo-
xipropil)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 rota-
ción específica de $-16,2^{\circ}$ a 405 μ .

25



1 Sal amónica de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

Los líquidos madre procedentes de la resolución del ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se combinan y se concentran hasta volumen reducido. El concentrado se suspende en agua; añadiendo cloroformo a la suspensión acuosa seguido de la adición de un pequeño volumen de hidróxido amónico diluido. La capa acuosa, que contiene la sal amónica de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, se separa de la capa orgánica y el agua se elimina por secado por congelación. Se obtiene la sal amónica de una mezcla de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y una pequeña cantidad de la forma (-), como sólido amorfo. Se disuelven 2,5 g (0,016 moles) de la sal amónica en 100 ml de metanol y a esta solución se agregan 1,7 g de (-)- α -fenetilamina. La solución se concentra hasta formar un jarabe, que se deja cristalizar. Se deja que la cristalización prosiga durante varios días, después de lo cual los cristales se separan por filtración y se lavan con isopropanol. Por recristalización en metanol-isopropanol se obtiene la sal pura de (-)- α -fenetilamina de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con un punto de fusión de 140°C. La sal de feniletilamina se suspende en una mezcla de cloroformo, agua e hidróxido amónico y la (-)- α -fenetilamina se extrae en cloroformo. Por evaporación de la solución acuosa, se obtiene



1969

1 la sal diámonica de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico, como sólido amorfo con una rotación específica
de $+13,2^{\circ}$ a 405μ .

5 La sal de monobencilamonio del ácido (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico puede ser obtenida pasando una solu-
ción de la sal (+)amónica a través de una columna que
contiene una resina cambiadora de ion fuertemente ácida,
ajustada al ciclo H^+ (Dowex 50) en la cantidad teórica
calculada de una base apropiada (bencilamina, hidróxido
10 sódico, hidróxido potásico y similares).

Los esteres de epoxiácido pueden ser preparados
tratando la sal sódica con una cantidad equivalente de
nitrato de plata. Después de envejecer durante 24 horas,
se filtra la mezcla. La sal de plata así obtenida se sus-
15 pende después en dimetoxietano y se hace reaccionar con
un haluro de alquilo, alquenilo, alquinilo o aralquilo
apropiado, a unos $60^{\circ}C$. Otros ésteres (arílicos) pueden
ser preparados disolviendo ácido propenilfosfónico, clo-
ruro de tionilo y piridina en benceno y haciendo reaccio-
20 nar el cloruro de ácido así formado con fenol o un fenol
sustituído. El propenilfosfonato de arilo puede ser epoxi-
dado entonces empleando peróxido de hidrógeno y wolframa-
to sódico.

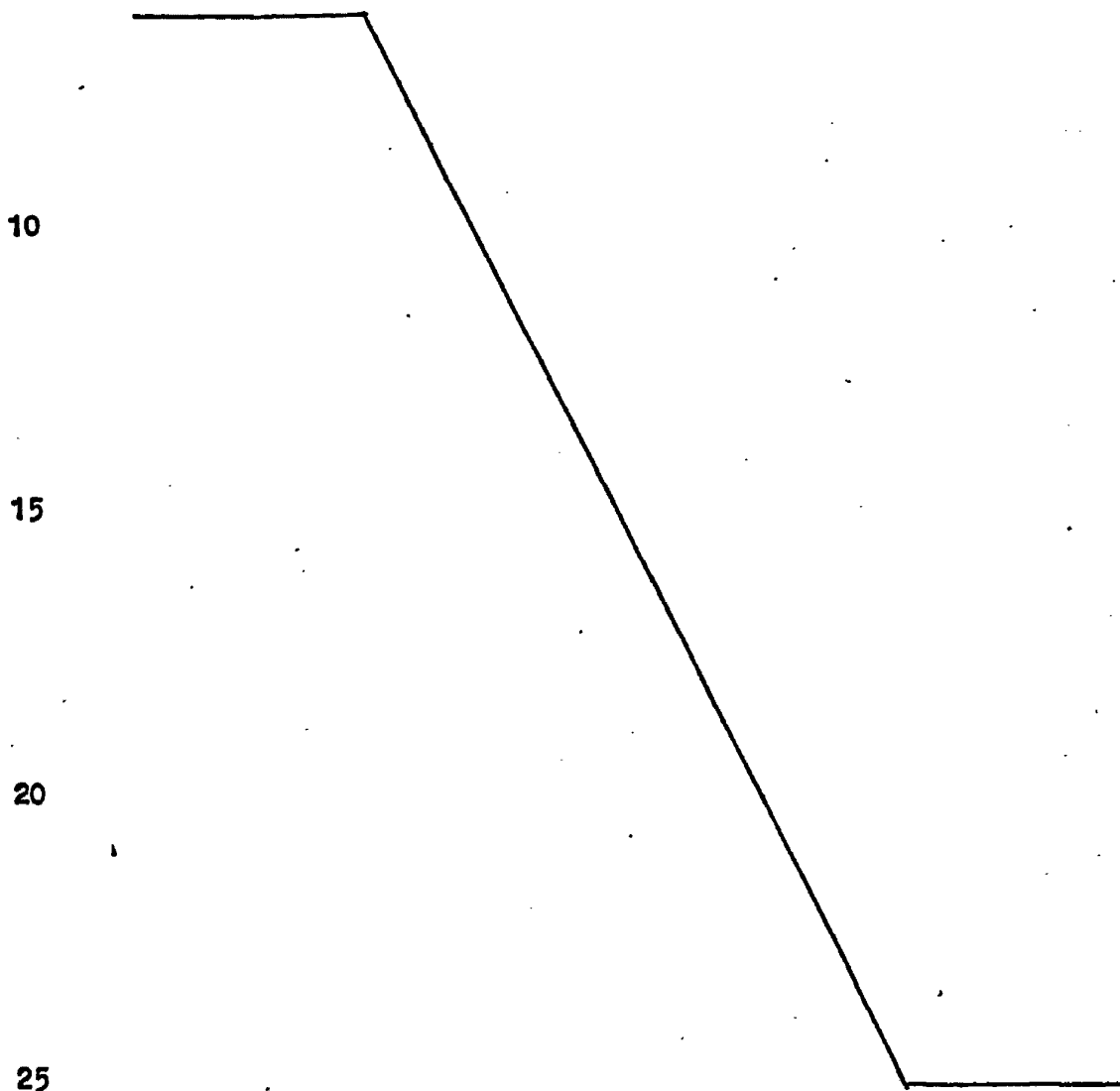
25 El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico aquí
citado hace girar a la luz polarizada en un plano en sen-



1969

1 tido contrario al de las agujas del reloj (hacia la izquierda del observador) cuando se mide la rotación de su sal disódica en agua (concentración, 5 %) a 405 m μ .

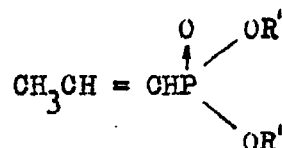
5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



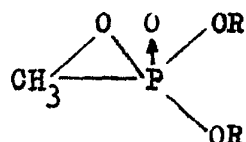


REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de compuestos de ácido propénilfosfónico de fórmula



que consiste en hacer reaccionar con un haluro de hidrógeno el isómero (+) de un cis-epóxido de fórmula



donde R y R' representan hidrógeno o un radical hidrocarbilo y las sales del mismo cuando por lo menos uno de los radicales R representan hidrógeno y tratar el producto intermedio así formado con un metal reductor.

2. Un método según la Reivindicación 1, en el que el cis-epóxido es ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, ésteres monoalquílicos o dialquílicos inferiores o sales del mismo y el metal reductor es cloruro cromoso o cloruro estannoso.

3. Un método según la Reivindicación 2, en el que el cis-epóxido es (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de n-butilo.

4. Un método según la Reivindicación 2, en el que el cis-epóxido es (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato mo-



nosódico.

5. 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 COMPUESTOS DE ACIDO PROPENILFOSFONICO.

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

Madrid, 12 mayo 1.969

BERNARDO UNGRIA
P. A.

10

15

20

25