



18

Nº 367.268

367268

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-01</u>
SUBCLASE <u>F</u>	<u>M</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, U.S.A.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS FOSFONICOS O SUS SALES.

Prioridad: de la solicitud de patente provisional británica nº 23.137 del 15.5.68 y del 17.4.69, tal como fue completada.

MGS/MJS

**POOR
QUALITY**



16

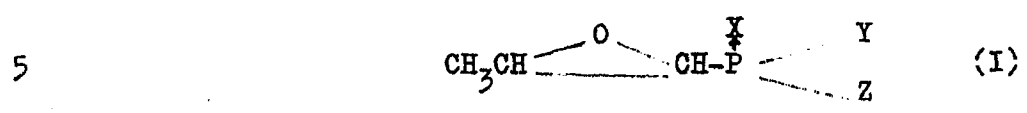
1 Este invento se refiere a nuevos procedimientos
 para la preparación de un ácido fosfónico epoxidado. Es-
 pecíficamente, este invento se refiere a la preparación
 de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o una sal del mis-
 5 mo.

 Se ha encontrado que el ácido (-) (cis-1,2-epoxi-
 propil)fosfónico y sus sales son valiosos antibióticos -
 que son activos contra varios micro-organismos y en espe-
 cial contra diversos agentes patógenos Gram-negativos y
 10 Gram-positivos. Este antibiótico puede ser producido por
 procesos de fermentación o por síntesis química. Algunos
 de los métodos sintéticos producen derivados de ácido
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o de ácido fosfonotioico,
 como haluros de ácido, ésteres, amidas o anhídridos, que -
 15 después pueden ser convertidos en el ácido (cis-1,2-epoxi-
 propil)fosfónico deseado o en una sal del mismo. No obs-
 tante, muchos de estos derivados son menos activos como bac-
 tericidas que las sales. Por consiguiente, se han esta-
 blecido ahora otros métodos mediante los que estos deri-
 20 vados se convierten en el ácido libre o, preferiblemente,
 en una sal del mismo.

 De acuerdo con el presente invento, se propor-
 cionan métodos mediante los cuales los derivados de -
 ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y de ácido (cis-1,2-
 25 epoxipropil)fosfonotioico, como ésteres, haluros, --



1 y amidas, pueden ser convertidos en ácido (cis-1,2-eproxipro
 pil)fosfónico o sus sales. Son representativos de estos deri
 vados los compuestos de fórmula:

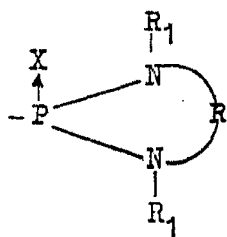


10 donde X representa oxígeno o azufre, Y y Z representan ra-
 dicales iguales o diferentes, seleccionados entre -OR, -SR,
 -NR₁R₂, -NR^RCH-COOH, -NROR, -NR-NR₁R₂, -NR-N=CR₁R₂, -
 -NR-C(=NR)-NR₁R₂, -NR-C(=X)-XR, -NH-C(=X)-NR₁R₂,

15 y halo, R representa hidrógeno o un radical hidrocarbilo,
 heterocíclico o un radical hidrocarbilo o heterocíclico
 sustituido, R₁ y R₂ representan hidrógeno o un radical hi-
 drocarbilo, alcoxilo o acilo. R, R₁ y R₂ pueden ser i_gua-
 les o diferentes en un compuesto específico. También están
 20 incluídas las sales de estos compuestos en las que Y o Z
 representa un grupo hidroxilo o un grupo tiol, es decir
 los monoésteres, monoamidas y similares. También están in-
 cluídos los derivados cíclicos en los que NR₁R₂ representa
 el resto de una amina cíclica primaria o secundaria, como
 morfolina, piperidina, pirrolidina y similares. También
 25 están incluídos dentro de la fórmula I los derivados cícli-
 cos en los que Y y Z están unidos entre sí por el resto
 de un compuesto hidrocarbílico polifuncional, tales como



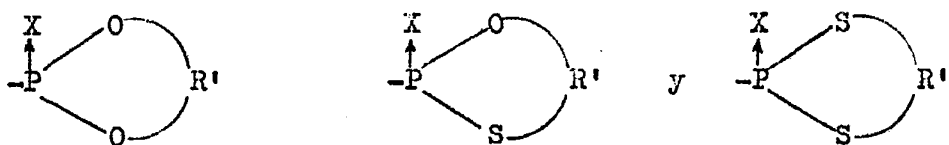
1 alquilenpoliaminas, aralquilenpoliaminas, arilenpoliaminas y polioles de cadena lineal y ramificada y similares, como etilendiamina, monoetanolamina, fenilendiamina, naltalendiamina, catecol, ácido salicílico, ácido succínico
 5 y similares. Así, las diamidas con sustituyentes ilustradas por la fórmula parcial



10

donde X y R₁ son los definidos anteriormente y R es un grupo hidrocarbilo con o sin sustituyentes que actúa de puente, por ejemplo un radical alquileo, un radical ácido dicarboxílico o un radical ácido hidroxycarboxílico aromático y los diésteres de fórmulas parciales

15



20

donde X es el definido anteriormente y R' es un radical hidrocarbilo con o sin sustituyentes que actúa de puente, como los descritos anteriormente.

25

Las sales del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico también están incluidas dentro de la fórmula anterior, es decir las sales de aquellos ésteres o amidas en los que Y o Z representa un grupo hidroxilo o un grupo tiol.

367268



1 Los sustituyentes hidrocarbúlicos mostrados más
arriba pueden ser un grupo alifático, aromático o alicíclico.

5 Como grupos alifáticos representativos mencionaremos los siguientes: grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y similares. Como los derivados en los que el grupo
10 hidrocarbilo es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo o alquinilo inferiores de 2 a 6 átomos de carbono son los que se preparan más cómodamente, la conversión de estos derivados representa una realización preferida del presente invento.

15 Los grupos aromáticos representativos que pueden ser mencionados son los siguientes: grupos arilo de un solo núcleo como fenilo, grupos arilo de varios núcleos como naftilo, antracilo, fenantrilo, acenaftilo y similares y grupos aralquilo como sencilo, fenetilo, fenbutilo y
20 similares.

25 Son grupos alicíclicos representativos los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloneptilo, ciclooctilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloneptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo y similares.

367268



16

1 Los grupos heterocíclicos representativos son los
grupos furilo, furfurilo, tetrahidrofurfurilo, tienilo,
pirrilo, pirrolidilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo,
5 pirazolilo, imidazolilo, piranilo, tetrahidropiranilo,
tiopiranilo, piridilo, piperidilo, morfolinilo, pirimidini-
nilo, sulfolanilo y similares.

 Los grupos hidrocarbólicos y heterocíclicos pueden
llevar uno o más grupos o radicales sustituyentes. Son
representativos de estos grupos o radicales los siguien-
10 tes: halógeno, nitro, amino, amino sustituido, hidroxilo,
carboxi, carboxamido, carboxamido sustituido, aciloxi,
nitroso, sulfonilo, carbetoxi, alquilo, alquenilo, alqui-
nilo, alquilsulfonilo, arilo, heterociclo, aralquilo,
aminoalquilo, y similares.

15 Así, prosiguiendo con el presente invento, una
amplia variedad de derivados de ácido (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfónico y de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioi-
co se convierten en ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
o en una sal del mismo. Los derivados de ácido que son
20 convertidos por el procedimiento de este invento pueden
estar formados por una mezcla de enantiómeros o una for-
ma enantiomérica particular. Las mezclas de derivados
enantioméricos se preparan, por ejemplo, por epoxidación
del derivado de ácido propenilfosfónico correspondiente.
25 Alternativamente, la epoxidación de un derivado óptica-

367268



16

1 mente activo del ácido propenilfosfónico da predominante-
mente un enantiómero que después se separa y se convierte
de acuerdo con el presente invento para obtener el enan-
tiómero del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o una
5 sal del mismo.

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. 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 es-
tos agentes patógenos los siguientes: Bacillus subtilis,
15 Escherichia coli, Salmonella schottmuelleri, Salmonella
gallinarum, Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Proteus
mirabilis, Proteus morganii, 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 ta-
les organismos. Análogamente, pueden ser utilizados para
25 separar ciertos microorganismos de las mezclas de micro-



1 organismos. Las sales del ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)-
fosfónico son también útiles en el tratamiento de las en-
fermedades causadas por las infecciones bacterianas en el
hombre y en los animales y son especialmente valiosas en
5 este aspecto, ya que son activas contra las variedades re-
sistentes de los agentes patógenos. Estas sales son espe-
cialmente valiosas, ya que son efectivas cuando se adminis-
tran por vía oral, aunque también pueden ser administradas
parentéricamente.

10 El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico aquí
citado hace girar a la luz polarizada en un plano en sen-
tido contrario al de las agujas del reloj (hacia la izquier-
da del observador) cuando se mide la rotación de su sal di-
sódica en agua (concentración, 5%) a 405 m μ .

15 La designación 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 en el
mismo lado del anillo de óxido.

20 DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

De acuerdo con el presente invento, se prepara á-
cido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o sus sales convierten-
do un haluro, éster o amida de un ácido (cis-1,2-epoxipropil)-
fosfónico o fosfonotioico por tratamiento de estos compues-
25 tos con uno o más agentes que son capaces de producir esta



1 conversión por si solos, en secuencia o en combinación.

Para convertir los derivados antes descritos de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioico en ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sales del mismo, los métodos adecuados que pueden ser mencionados son la hidrólisis con agua, la hidrólisis con bases ó acidos acuosos o la hidrólisis enzimática. Así, varios grupos sustituyentes pueden ser convertidos en el ácido fosfónico por hidrólisis acuosa con agua solamente o con soluciones acuosas ácidas o básicas. En general, es conveniente evitar un contacto prolongado con las soluciones ácidas a un pH inferior a 3-4 aproximadamente, ya que en estas condiciones tambien puede ser escindido el epóxido. El uso de agua sola como agente hidrolizante es un método mediante el cual los haluros de fórmula I se convierten en ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. Así, los haluros como cloruro o bromuro se agregan al agua a un pH de 5 a 8 y a una temperatura comprendida entre unos 0°C y 50°C, prefiriéndose las temperaturas más bajas; y cuando la hidrólisis es completa, la sal del ácido se aísla mediante la adición de una base y posterior eliminación del agua. Alternativamente, la sal de ácido puede obtenerse por adición de un óxido o sal metálicos, por ejemplo óxido cálcico o acetato cálcico, con lo que precipita la sal metálica del ácido y es facilmente recuperable. La hidrólisis acuosa es tambien el método de



16 SEP

1 elección para escindir los ésteres de silano. Como los ésteres de silano pueden ser escindidos fácilmente, es conveniente convertir otros ésteres, como los de alquilo inferior, en el éster de silano por intercambio de ésteres y los
5 ésteres de silano resultantes pueden ser hidrolizados después con agua. Así se hace reaccionar un éster, por ejemplo un éster alquílico inferior, con un halotrialkilsilano para obtener el monoéster o diéster silánico, como puede ser el caso, que a continuación se pone en contacto con agua para producir el ácido fosfónico. El intercambio de ésteres alkilsilánicos se realiza calentando a reflujo el compuesto de silano, por ejemplo clorotrimetilsilano, con el éster alquílico en un disolvente orgánico inerte, como hexano, benceno y similares.

15 Los agentes hidrolizantes alcalinos, como las soluciones acuosas de bases orgánicas o inorgánicas, son útiles para convertir diversos derivados de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o fosfonotioico en el ácido correspondiente o en su sal. Las bases específicas que pueden ser mencionadas
20 son los carbonatos, bicarbonatos, óxidos e hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-terreos, las bases orgánicas y similares. Los agentes hidrolizantes ilustrativos son óxido cálcico, hidróxido cálcico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, hidróxido amónico, hidróxido bórico, carbonato sódico, bencilamina, etilamina, fenetilamina
25



1 y similares.

En general, la hidrólisis alcalina es útil para convertir los haluros, anhídridos y ciertos ésteres y amidas representados por la fórmula I en el ácido fosfónico .
5 Así, los reactivos alcalinos separan fácilmente los haluros de fórmula I, y de hecho, se prefieren a la hidrólisis acuosa, propiamente dicha. La utilización de agentes hidrolizantes alcalinos no solo proporciona un método de obtención de sales de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico sino
10 que también, al menos parcialmente, neutraliza al haluro de hidrógeno liberado durante la reacción, que tiene tendencia a atacar y degradar al anillo de epóxido. Cuando el halógeno que se desea eliminar es fluor, el agente preferido es la hidroxilamina. De preferencia, la hidrólisis se realiza a un pH de 4,5 a 7,5, a 40-50°C durante 3-5 horas. El
15 tratamiento del fluoruro con hidroxilamina se realiza preferiblemente en un medio acuoso a un pH de 5,0-8,0.

Además, ciertos ésteres hidrocarbólicos son escindidos por hidrólisis alcalina. Por ejemplo, los ésteres alquílicos y arílicos y sus derivados sustituidos, son escindidos de esta forma. Como los ésteres alquílicos no poseen
20 un grado muy elevado de reactividad, en general solo se elimina uno de estos grupos éster. Así, el tratamiento de un diéster alquílico con agentes hidrolizantes alcalinos da lugar normalmente al monoéster alquílico. Por consiguiente, la conver
25



1 sión final de un diéster alquílico en la sal o en el ácido
libre requiere una segunda etapa para separar el éster alquí-
lico residual. El éster residual puede ser escindido por -
5 otros métodos, por ejemplo por tratamiento con agentes foto-
químicos, ácidos u otros, como se discute con detalle en las
solicitudes españolas divisionales de la presente.

Los ésteres arilhidrocarbílicos se separan preferi-
blemente por tratamiento con agentes hidrolizantes alcalinos.
Dependiendo del grado de hidrólisis y del éster arílico par-
10 ticular que está sufriendo la reacción, se convierten los -
monoésteres o los diésteres en el ácido fosfónico.

Como resultará evidente de lo que antecede, los és-
teres hidrocarbílicos mixtos se convierten parcialmente con
los agentes hidrolizantes alcalinos. Así, un diéster, en el
15 que un grupo éster comprende una porción arilo y el otro gru-
po éster comprende una porción alquilo, es convertido inicial-
mente en el monoéster alquílico por hidrólisis alcalina y des-
pués en la sal o ácido libre por otros medios, por ejemplo
hidrólisis ácida o luz ultravioleta.

20 Los derivados amídicos son escindidos por tratamien-
to con agentes hidrolizantes alcalinos. Así, los compuestos
representados por la formula I en la que Y es NR_1R_2 y Z es
 NR_1R_2 , son convertidos en la sal o en el ácido libre.

25 Por consiguiente, los grupos haluro, anhídrido mix-
to, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y amida ilustrati-



1 vos que son separados por los agentes hidrolizantes alcali-
 nos son los halógenos como cloro, fluor y bromo; anhídridos
 mixtos con ácido acético, ácido propionico, ácido butírico,
 5 ácido benzoico y ácido ftálico, grupos hidrocarbólicos alqui-
 lo y arilo como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo,
 amilo, hexilo, fenilo, naftilo y antracilo; grupos hidrocar-
 bólicos sustituidos como β -cloroetilo, nitrofenilo, bencilo,
 fenetilo, p-metilbencilo, tolilo, xililo, cianofenilo, hidro
 10 xifenilo, clorofenilo y ciertos grupos hidrocarbólicos alque-
 nílicos y alquenílicos sustituidos como isopropenilo, etoxi-
 carbonilpropenilo, grupos amida como $-NH_2$, grupos alquilami-
 no como metilamino, dimetilamino, etilamino, alcoxi-amino co-
 mo metoxiamino, arilamino como anilino, bencilamino, nafti-
 lamino, grupos heterocíclicos como pirrilo, pirazolilo, imi-
 15 dazolilo, piridilo, morfolinilo, sulfolanilo y similares.

Los procesos de hidrólisis ácida son aplicables a
 la conversión de haluros, tioésteres y ciertos ésteres hidro-
 carbólicos, amidas y derivados heterocíclicos de ácido (cis-
 1,2-epoxipropil)fosfónico y de ácido (cis-1,2-epoxipropil)
 20 fosfonotioico. Como el anillo de epóxido es relativamente ines-
 table en los medios ácidos, los agentes hidrolizantes ácidos
 son del máximo valor en aquellos casos en los que el éster
 u otro derivado es fácilmente separado, por ejemplo los és-
 teres metílico y bencílico. En otros casos, los agentes hi-
 25 drolizantes ácidos se utilizan en condicinnes de pH cuidado-



1 samente controladas. Son ácidos ilustrativos utilizados de
acuerdo con este invento los ácidos orgánicos e inorgánicos
y las resinas cambiadoras de ion ácidas.

5 Los ácidos carboxílicos, especialmente los ácidos
carboxílicos inferiores, son agentes hidrolizantes útiles
para convertir los haluros representados en la fórmula I en
el ácido libre. En general, el monohaluro o dihaluro es -
tratado con un ácido carboxílico inferior, como acético,
10 propiónico, butírico y similares, a un pH de 5 aproximada-
mente. El ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico así obteni-
do se pone en contacto con una cantidad apropiada de una
base orgánica o inorgánica, por métodos conocidos en la
técnica, para obtener la sal correspondiente. Aunque pue-
de utilizarse cualquier ácido carboxílico, éste es prefe-
15 riblemente un ácido de bajo peso molecular y reacciona con
formación de un haluro de ácido volátil que puede ser se-
parado por procedimientos de destilación. El ácido es uti-
lizado en exceso suficiente para que actúe también como di-
solvente de la hidrólisis. La temperatura de hidrólisis pue-
20 de oscilar entre -10°C y el punto de ebullición del ácido,
prefiriéndose las temperaturas más elevadas.

Los ácidos orgánicos y minerales son útiles para
eliminar los ésteres hidrócarbólicos e hidrocarbólicos sus-
tituidos. Los ácidos ilustrativos utilizados son los ácidos
25 halohídricos, por ejemplo ácidos clorhídrico y bromhídrico,



1 los ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácido p-to-
luensulfónico, ácidos carboxílicos, por ejemplo acético,
propiónico, tricloroacético y similares. Prácticamente cual-
quier ácido que sea capaz de convertir los derivados de áci-
5 do (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico descritos, sin degradar
el anillo de epóxido, es adecuado para uso de acuerdo con es-
te invento. Como se ha descrito antes, los ésteres hidrocar-
bílicos e hidrocarbílicos sustituidos escindidos por los agen-
tes hidrolizantes ácidos son aquellos que, preferiblemente,
10 son de un orden de actividad superior al de un grupo alqui-
lo. Así, mientras que un grupo metilo es separado fácilmen-
te por los agentes hidrolizantes ácidos, los grupos alquilo
superiores, a menos que se activen o que sean especialmente
susceptibles (por ejemplo el grupo terc-butilo), son más
15 convenientemente separados por otros medios.

Los agentes hidrolizantes ácidos son además
útiles en la conversión de tioésteres de Fórmula I (es de-
cir, X y/o Y representan -SR) en el ácido (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfónico o en sus sales. Los tioésteres son separa-
20 dos convenientemente por tratamiento con una solución acuo-
sa de un ácido mineral. Alternativamente, los tioésteres
pueden ser convertidos en grupos OH por reacción con una sal
de metal pesado en solución acuosa, por ejemplo acetato o
carbonato de plata o de mercurio.

25 Las amidas del ácido (cis-1,2-epoxipropil)

367268

3672



16

1 fosfónico, es decir los compuestos representados por la Fórmula I en la que Y y/o Z representan $-NR_1R_2$, son también convertidos en los fosfonatos correspondientes por hidrólisis, por ejemplo calentando en agua o en una solución acuosa de un ácido mineral, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares. También puede utilizarse un co-disolvente inerte no alcohólico. Los co-disolventes ilustrativos son los éteres, v.g. éter etílico, hidrocarburos v.g. benceno, tolueno. La temperatura de la hidrólisis puede estar comprendida entre 0°C y 100°C, aunque las temperaturas entre moderadas y altas producen los mejores resultados en la mayoría de los casos.

Las amidas también son convertidas en los fosfonatos correspondientes por tratamiento con resinas cambiadoras de ión fuertemente ácidas, tales como Dowex 50. La solución de monoamida o diamida se cuela a través de una columna de la resina cambiadora de ión o bien una solución acuosa de la amida se agita simplemente con la resina que, una vez completada la reacción, se separa por filtración. A continuación se añade un equivalente molar de una base adecuada para producir la sal de ácido fosfónico. La sal es obtenida por filtración si es insoluble, por ejemplo una sal de calcio o bien, si la sal es soluble, por ejemplo una sal de bencilamina, se recupera por evaporación del agua a vacío.

367268



1

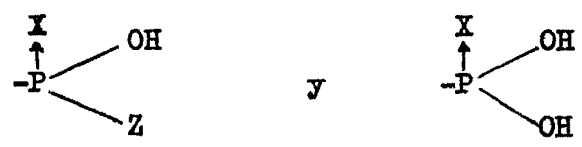
Los sustituyentes amídicos primarios y secundarios pueden ser reemplazados por grupos hidroxilo por reacción de estos derivados con ácido nitroso, de acuerdo con los procedimientos conocidos en esta técnica. Así, los derivados con sustituyentes como

5



se convierten en los correspondientes derivados

10



por este procedimiento.

15

La hidrólisis enzimática es otro método mediante el cual los derivados de ácido (cis-1,2-epoxipropil)-fosfónico, especialmente los ésteres alquílicos inferiores y alquénílicos inferiores y las amidas, se convierten en los fosfonatos correspondientes. Así, cuando se trata con agentes hidrolizantes enzimáticos un éster monohidrocarbílico, como un éster alquílico inferior, alquénílico inferior o arílico, se incuba con un enzima apropiado en una solución de pH regulado y los ésteres son escindidos para producir el ácido fosfónico. Aunque los resultados de la enzimólisis dependen del enzima específico utilizado y del éster hidrocarbílico específico en tratamiento, este procedimiento da mejo-

20

25

367208



1 res resultados cuando los monoésteres o monoamidas tienen
que ser convertidos en el correspondiente compuesto de áci-
do fosfónico.

5 Las fuentes de enzimas adecuadas para la hi-
drólisis enzimática son el tejido del gusano de la hoja del
algodón, y de los mamíferos, plasma de mamíferos, alieste-
rasas derivadas de tejidos animales, plantas, levaduras y
mohos, fosfatasa ácidas derivadas de tejidos animales, plan-
tas, levaduras y bacterias, fosfodiesterasas, fosfotrieste-
10 rasas y similares, todas ellas homogeneizadas.

Las fosfomonoesterasas y aliesterasas se uti-
lizan preferiblemente en la conversión de los monoésteres
de ácido fosfónico epoxidado, mientras que las fosfodieste-
rasas y fosfotriesterasas se emplean preferiblemente en la
15 conversión de los diésteres hidrocarbólicos.

Los organismos que contienen enzimas capaces
de desanimar y desesterificar las amidas y ésteres de ácido
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y fosfonotioico son los si-
guientes: Nocardia carollina, Aspergillus niger, Helicosty-
20 lum piriforme, Penicillium frequentans, Torulopsis Collecu-
lose, Aspergillus fumigatus y Penicillium vermiculatum.

Resultará evidente para los expertos en la
técnica particular a la que pertenece este invento que no
se ha realizado ningún intento para establecer una lista
25 exhaustiva de los agentes hidrolizantes que son utilizados

367268



1 de acuerdo con el invento, ya que los expertos en la técnica conocen bien los agentes hidrolizantes capaces de convertir diversos grupos haluro, anhídrido mixto, éster, tioéster y amida como los definidos anteriormente y en la Fórmula I.

5 Como resulta evidente de la descripción anterior, los compuestos de fórmula I, que son convertidos en ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o en sus sales son de naturaleza ampliamente divergente y flexible, así como
 10 los agentes capaces de realizar dicha conversión. Aunque se prefiere convertir los compuestos de Fórmula I en los que $X = O$ e Y y Z son iguales y representan halógeno, OR o NR_1R_2 (es decir, fosfonohaluros, fosfonatos y fosfonamidas), la conversión de los haluros y/o ésteres y amidas mixtos constituye un aspecto importante del invento. Así, los compuestos
 15 de Fórmula I incluyen los fosfonohaluros ($X = O$, $Y = \text{halógeno}$, $Z = OR'$), amidas fosfonohalúricas ($X = O$, $Y = \text{halógeno}$, $Z = NR_1R_2$), fosfonohalurotioatos ($X = O$, $Y = \text{halógeno}$, $Z = SR'$), fosfonamidatos ($X = O$, $Y = OR$, $Z = NR_1R_2$), fosfonotioatos
 20 ($X = O$, $Y = OR$, $Z = SR'$), fosfonamidotioatos ($X = O$, $Y = SR$, $Z = NR_1R_2$), fosfonoditioatos ($X = O$, $Y = SR$, $Z = SR'$) y los correspondientes derivados de ácido fosfonotioico (es decir, cuando $X = S$). Se observará que la conversión de estos derivados mixtos requiere con frecuencia más de una etapa y el tratamiento con más de uno de los agentes descritos
 25

367268



16 SEP

1 en las citadas solicitudes de patente. La selección de la
 5 secuencia particular de agentes necesaria para la conver-
 sión de los derivados mixtos comprendidos en la Fórmula I
 resultará evidente para los expertos en la técnica, tenien-
 do en cuenta la descripción precedente. Así, la conversión
 de un fosfonoclorurato (X = O, Y = cloro, Z = o-bencilo)
 requiere el tratamiento inicial con un agente hidrolizante
 para separar el grupo halógeno seguido de, por ejemplo, hi-
 drogenación catalítica para separar el grupo bencilo.

10 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de
 la puesta en práctica del invento pero no limitan el alcan-
 ce del mismo.

Ejemplo 1

15 Se añaden gota a gota 0,1 moles de dicloruro
 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico a una solución agitada de
 agua, manteniendo la temperatura entre 0^o y 5^oC durante la
 adición. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción
 se mantiene a 5-10^oC durante 1 hora. Después se lleva el pH
 de la solución a 8,2 con hidróxido sódico. En este punto se
 20 añaden 0,1 moles de monohidrato de acetato cálcico. Después
 de agitar durante 1 hora a pH 8,2, el (+) (cis-1,2-epoxipro-
 pil)fosfonato cálcico precipitado se separa por filtración
 y se seca.

25 De esta misma forma se convierten el difluoru-
 ro (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, dibromuro (+) (cis-

367268



1 1,2-epoxipropil)fosfónico, clorofluoruro (+) (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfónico y clorobromuro (+) (cis-1,2-epoxipropil)
fosfónico en las sales alcalinas de ácido (+) (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfónico.

5

Ejemplo 2

A una suspensión de óxido cálcico en 25 ml de
agua se añaden 0,01 moles del anhídrido mixto de ácido acé-
tico y ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y la mezcla
se calienta a 80°C con buena agitación. La solución resultant-
10 te se enfría a 25°C y precipita (+) (cis-1,2-epoxipropil)
fosfonato cálcico.

EJEMPLO 3

Una mezcla de 0,1 moles de bis-diamida de áci-
do (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y 100 ml de agua se
15 agita y se mantiene a 50°C durante 1 hora. La solución se en-
fría después a 5°C y se añade hidróxido sódico diluido hasta
que se alcanza un pH de 8,2. Se añade una solución acuosa de
0,1 moles de monohidrato de acetato cálcico y, después de
agitar durante 1 hora a pH 8,2, el (+) (cis-1,2-epoxipropil)
20 fosfonato cálcico precipitado se separa por filtración y se
seca.

EJEMPLO 4

Se calienta suavemente a reflujo 0,1 moles de
25 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo en 0,2 moles
de trimetilclorosilano, durante 30 minutos. El disolvente se

367268

1 separa a vacio y el residuo se recoge en agua de hielo fria,
conteniendo una cantidad catalitica de cloruro de hidrógeno.
El pH de la solución se ajusta a 8,2 con hidróxido cálcico
y precipita (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico.

5 EJEMPLO 5

A 100 ml de agua se añaden, con buena agita-
ción, 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorura-
midato. Durante la adición, el pH se mantiene a 8,2 mediante
la adición simultánea de hidróxido sódico diluído. La mezcla
10 de reacción se agita durante 2 horas y después se añade una
solución de 0,1 moles de monohidrato de acetato cálcico en
agua. Después de agitar durante 1 hora a pH 8,2, el (+) (cis-
1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico precipitado se separa por
filtración y se seca.

15 De la misma forma se prepara (+) (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfonato cálcico por hidrólisis de (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonocloruromorfolidato.

EJEMPLO 6

20 Se disuelven 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfonato de bis-(acetoximetilo) en 50 ml. de agua y
después se añaden 0,1 moles de óxido cálcico. La solución se
calienta con agitación a 60-80°C. Por concentración de esta
solución a vacio se obtiene un residuo de la sal cálcica del
ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

25 -----

367268



16

1

EJEMPLO 7

Se disuelven 4 g de (+) (cis-1,2-epoxipropil) fosfonato de dimetilo en 40 ml de etanol. A la solución se añaden 5 ml de hidróxido sódico al 25 % y se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con éter y los extractos se desprecian. La solución acuosa se neutraliza después a pH 6 mediante la adición de resina IR 120 en el ciclo ácido. Después de separar la resina, la solución acuosa contiene la sal sódica de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de metilo.

10

EJEMPLO 8

A 100 ml de agua se añaden gota a gota, con agitación, 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurato de O-isopropilo. Cuando la hidrólisis a (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de O-isopropilo es completa, se ajusta la acidez de la solución a 2,5 N con ácido clorhídrico concentrado. Después de 2 horas a la temperatura ambiente, el pH se ajusta a 8-9 con hidróxido cálcico. La sal cálcica del ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se recupera por filtración y se seca.

15

20

EJEMPLO 9

Se añaden gota a gota, con agitación, 0,1 moles de dicloruro (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioico a 100 ml de agua fría, mientras se mantiene la temperatura entre 0° y 5°C durante la adición. Una vez completada la adición, la

25



1 mezcla de reacción se mantiene a 5-10°C durante 1 hora y
el pH se ajusta a 8 por adición de hidróxido sódico diluí-
do.

5 A la solución de 0,1 moles de (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonotioato disódico se añaden 30 g de fos-
fato hidrógeno disódico y 158 g de ácido peroxitrifluoracé-
tico. La mezcla se agita a 0-15°C durante 10 horas y se fil-
tra. El filtrado se ajusta a pH 8,2 con hidróxido sódico y
se añaden 0,1 moles de monohidrato de acetato cálcico. Des-
10 pués de agitar durante 1 hora a pH 8,2, el (+) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato cálcico precipitado se filtra y se se-
ca.

EJEMPLO 10

15 Se reduce el N-bencil-(cis-1,2-epoxipropil)
fosfonoamidato de O-bencilo por tratamiento con hidrógeno
en presencia de catalizador de paladio y óxido cálcico en
agua. Una vez completada la reducción, el catalizador se
separa por filtración. La solución acuosa resultante se ca-
liente a 50-60°C durante 30 minutos. Por enfriamiento y ajus-
20 te del pH a 8-9, precipita la sal cálcica del ácido (+) (cis-
1,2-epoxipropil)fosfónico que se filtra y se seca.

EJEMPLO 11

25 Se disuelven 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfonotioato de O-isopropilo y S-bencilo en 100 ml
de dioxano y se agregan gota a gota 10 ml de hidróxido sódico.



1 co. Al cabo de 1 hora a la temperatura ambiente, se ajusta el
pH a 3-4 y la mezcla se agita a 45°C durante 2 horas. La so-
lución reaccionante se alcaliniza mediante la adición de un
exceso de resina Dowex 1 en el ciclo de hidróxido.

5 Se separa la resina y la solución se introdu-
ce en una columna de la misma resina. Por cromatografía con
regulador de acetato de trimetilamonio se obtiene el produc-
to, sal de bis-trimetilamonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfónico.

10 EJEMPLO 12

Se agitan 5 g de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónato de monometilo con 25 cc de ácido clorhídrico 2,5 N
durante 4 horas, a la temperatura ambiente. La solución reac-
cionante se neutraliza por adición de un exceso de resina
15 Dowex 1 en el ciclo de hidróxido.

Se separa la resina y después la solución se
absorbe en una columna de Dowex 1 limpio en el ciclo de hi-
dróxido. Por elución con regulador de acetato de trimetil-
amonio se obtiene el producto, sal de bis-trimetilamonio de
20 ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

EJEMPLO 13

Se añaden 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxipro-
pil)-fosfonoditioato de S,S'-diestilo en 100 ml de agua a
0,2 moles de acetato de plata en 200 ml de agua. Se agita la
25 mezcla y después de 20 minutos se añaden 10 g de cloruro só-

367268



16

1 dico y 50 ml de agua. La mezcla se filtra y el precipitado
se lava con agua. El filtrado y las aguas de lavado combi-
nados se concentran a sequedad en vacio para dar (+) (cis-
1,2-epoxipropil)fosfonato disódico.

5

EJEMPLO 14

Una solución acuosa de 0,1 moles de bis-morfo-
lida de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se hace pa-
sar lentamente a través de una columna que contiene resina
Amberlite 120 en el ciclo de hidrógeno. El eluyente se reco-
10 ge en un matraz que contiene 0,1 moles de fenetilamina. Cuan-
do se ha eluido de la resina todo el ácido (+) (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfónico, la solución acuosa de la sal se evapora
a sequedad en vacio dejando (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfo-
nato de monofenetilamonio.

15

EJEMPLO 15

Se tratan 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfonato de bis-cianoetilo con 0,2 moles de terc-butó-
xido potásico en dioxano a 40°C, durante 2 horas, con bue-
na agitación. Enfriando a 10°C se separa la sal dipotásica
20 del ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico que se recupe-
ra y seca.

EJEMPLO 16

Una mezcla de 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfonato de divinilo y 100 ml de agua conteniendo
25 una cantidad catalítica de ácido clorhídrico, se agita a

367268



16

1 02C durante 1 hora. A continuación se añaden 0,1 moles de
monobencilamina y el disolvente se separa a presión redu-
cida para dar (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de mono-
bencilamonio que, después de recristalización, funde a
5 152-1552C.

EJEMPLO 17

Se disuelven 0,1 moles de cis-1-propenilfos-
fonato de bencilo y 2-acetoestilo en propanol-agua. Se aña-
den a la solución 0,5 g de wolframato sódico y el pH se
10 ajusta a 5 con hidróxido sódico. Se introducen 0,2 moles
de peróxido de hidrógeno y la mezcla se calienta durante 2
horas a 502C. Transcurrido este periodo, se ajusta el pH
de la solución a 8,5 con hidróxido sódico y la solución se
calienta durante 1 hora más. Después se separa el disolven-
15 te y el residuo se tritura con éter. El residuo está forma-
do esencialmente por (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de
sodio y bencilo.

EJEMPLO 18

Se recogen en tetrahidrofurano 10 g de (+)
20 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de di-terc-butilo y se aña-
den 0,01 equivalentes de ácido metanosulfónico. Al cabo de
15 minutos sobre una fuente de color suave, la solución se
lleva a neutralidad mediante la adición de bencilamina. Por
cristalización en isopropanol se obtiene la sal de bis-ben-
25 cilamina del ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

367268



1

EJEMPLO 19

5

10

15

20

25

Se disuelven 10,8 g (0,2 moles) de metóxido
 sódico en 100 ml de etanol. A esta solución se agrega otra
 solución de 28,4 g (0,1 moles) de (-) (cis-1,2-epoxipropil)
 fosfonato de bis(2-nitroetilo), preparado en la forma des-
 crita más adelante, en 150 ml de etanol. La mezcla resul-
 tante se agita durante 3 horas y el producto blanco, (-)
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato disódico, se separa por fil-
 tración, se lava con 100 ml de etanol y se seca a vacío a
 60°C.

El material de partida para este ejemplo se
 prepara de la forma siguiente: se añaden 22,6 g (0,1 moles)
 de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bis-(2-aminoetilo) ra-
 cémico a una mezcla 4:1 de isopropanol-agua (240 ml) a 70°C,
 conteniendo 15,0 g (0,1 moles) de ácido (+) tartárico disuel-
 to. La solución se enfría a 0°C y el (+) tartrato de (-)
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonil-0,0'-bis-2-etilamonio precipita-
 do se separa por filtración y se lava con 60 ml de isopro-
 panol-agua 4:1 frío. El producto filtrado se recristaliza en
 100 ml de una mezcla 4:1 de isopropanol-agua, se filtra, se
 lava la torta del filtro con 50 ml de isopropanol-agua 4:1
 y después se seca para dar (+) tartrato de (-) (cis-1,2-epo-
 xipropil)-fosfonil-0,0'-bis-2-etilamonio puro.

Se prepara a la temperatura ambiente una so-
 lución de 20,7 g (0,3 moles) de nitrito sódico y 80,8 g

367208

16 SEP 

1 (0,2 moles) de cobaltinitrito sódico en 155 ml de agua y
se añaden 200 ml de benceno. A esta solución se añaden 0,1
moles de (+) tartrato de (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonil-
0,0'-bis-2-etilamonio sólido. La mezcla se agita durante 2
5 horas y la capa bencénica que contiene el producto se sepa-
ra, se lava con agua y se evapora a sequedad en vacío para
dar (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bis-(2-nitroetilo)
en forma de aceite.

EJEMPLO 20

10 Se agitan 33,9 g (0,1 moles) de (-) (cis-1,2-
epoxipropil)fosforodiamidato de N,N'-bis-[(+)-fenetilo],
preparado como se describe más adelante, con 200 ml de piri-
dina y se añaden 22,4 g (0,22 moles) de anhídrido acético.
La mezcla se agita durante 20 minutos a 25°C con enfriamien-
15 to en un baño de hielo. Se añaden 50 ml de agua y 50 ml de
ácido acético y la mezcla se calienta a 60°C durante 1 hora
para hidrolizar el (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosforodiamida-
to de N,N'-diacetil-N,N'-bis-[(+)-fenetilo]. Se añaden
400 ml más de piridina y la solución se evapora en vacío has-
20 ta 100 ml. Se agregan 300 ml de agua y la mezcla se extrae
con tres porciones de 125 ml de cloruro de metileno. La ca-
pa acuosa se ajusta a pH 8,8 con hidróxido sódico. Se añaden
a la mezcla de reacción 17,6 g (0,1 moles) de monohidrato de
acetato cálcico en 100 ml de agua. El producto precipitado,
25 monohidrato de (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico,

367268



16 S

1 se filtra, se lava con agua y se seca a vacio a 60°C.

El material de partida para este ejemplo se prepara de la siguiente forma:

5 En 400 ml de benceno se tratan 0,1 moles de dicloruro de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico racémico con 202 g (0,2 moles) de N-metilmorfolina y 24,2 g (0,2 moles) de (+)-fenetilamina. La mezcla se agita a 60°C durante 5 horas. Se separa de la mezcla caliente el hidrocioruro de N-metilmorfolina. El benceno caliente se elimina a vacio. 10 El concentrado sólido se disuelve en 200 ml de metanol caliente, se enfria la solución a 0°C y el producto blanco, (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosforodiamidato de N,N-bis-(+)-fenetilo, se filtra, se lava con metanol y se seca a 40°C en vacio.

15 EJEMPLO 21

Un medio que contiene 0,8% de caldo nutritivo (Difco), 0,2 % de extracto de levadura, 3 % de cerelesa y 0,3 % de extracto de malta en agua destilada se ajusta a pH 7,0. Se introducen 40 ml de este medio en un erlenmeyer 20 de 250 ml que después se somete a atoclave a 15 psi (1,05 kg/cm²), durante 15 minutos. A continuación se inocula el medio con un inoculum de un tubo inclinado de agar de Aspergillus niger NRRL-67 y se incuba en un sacudidor mecánico que opera a 220 rpm, con un recorrido de 2 pulgadas (5 cm), 25 a 28°C durante 4 días, hasta que se obtiene un buen desarro-



1 llo del organismo. Se transfieren asepticamente 10 ml del
caldo de fermentación resultante a un tubo de centrifuga y
las células se granulan en una centrifuga a 25.000 G. El lí-
quido que sobrenada se desprecia y las células granuladas se
5 suspenden de nuevo en 4 ml de una solución reguladora 0,05
M de (hidroximetil)-aminometano (regulador Tris), ajustada
a pH 8,0. Después se transfieren asépticamente 2 ml de la
suspensión celular resultante a un tubo de ensayo estéril
de 20 x 200 mm conteniendo 200 γ de (cis-1,2-epoxipropil)
10 fosfonato de sodio y monometilo r acemico en 2 ml de regula-
dor 0,005 M de (hidroximetil)aminometano a pH 8,0. El tubo
se incuba durante 48 horas a 28 C en un sacudidor mecánico.
El caldo incubado resultante se centrifuga a 25.000 G y el
líquido que sobrenada se examina para determinar su activi-
15 dad biológica por el ensayo de disco con Proteus vulgaris
MB-838 (ATCC 21.100 y NRRL B-3361) y se encuentra que tiene
una zona de inhibición de 26 mm indicando la presencia de
una sal de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

20 De forma similar se incuban durante 48 horas
a 28 C unos tubos de control conteniendo: (1) 2 ml de sus-
pensión celular más 2 ml de tampón 0,05 M de (hidroximetil)
aminometano a pH 8,0 y (2) 4 ml del mismo tampón contenen-
do 200 γ de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y mono-
25 metilo racémico. El líquido que sobrenada en cada uno de es-
tos tubos de control no produce inhibición en el ensayo con

367268



1 Proteus vulgaris.

 El ensayo con Proteus vulgaris MB-838 se realiza de la siguiente forma:

 El cultivo de ensayo se mantiene como cultivo
5 inclinado en agar nutritivo (Difco) más 0,2 % de extracto de levadura (Difco). Los tubos inclinados inoculados se incuban a 37°C durante 18-24 horas y se almacenan a las temperaturas del frigorífico durante una semana, preparando cultivos inclinados frescos todas las semanas.

10 El inoculum para las placas de ensayo se prepara cada día inoculando un erlenmeyer de 250 ml, que contiene 50 ml de caldo nutritivo (Difco) más 0,2% de extracto de levadura (Difco), con unas rascaduras del tubo inclinado. El matraz se incuba a 37°C en una máquina sacudidora durante 18-24
15 horas. A continuación el caldo de cultivo se ajusta hasta un 40% de transmitancia a una longitud de onda de 660 mμ, empleando un aparato Bausch and Lomb Spectronic 20, por adición al cultivo de solución al 0,2% de extracto de levadura. El caldo sin
20 inocular se utiliza como control para esta determinación. Para inocular 1 litro de medio se emplean 30 ml del caldo ajustado.

 Como medio de ensayo se emplea agar nutritivo
 (Difco) más extracto de levadura al 0,2 % (Difco). Se prepara este medio, se esteriliza en autoclave y se deja enfriar
25 a 50°C. Después de haber inoculado el medio, se añaden 10 ml. a unos discos Petri estériles y el medio se deja solidifi-

367268



1 car.

5 Unas muestras del líquido que sobrenada que
ha de ser sometido a ensayo se diluyen en regulador Tris 0,05
M a pH 8,0 hasta una concentración apropiada. Se sumergen
los discos en la solución de ensayo y se colocan sobre la
superficie de la placa de ensayo; normalmente se colocan
dos discos para cada muestra sobre una placa frente a otra.
Dos discos sumergidos en 0,4 unidades por ml de solución de
ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se colocan sobre
10 la placa en posición alternada con la de la muestra. Las
placas se incuban a 37°C durante 18 horas y se determinan
los diámetros de las zonas en mm. La potencia de la muestra
se determina mediante un monograma o a partir de la curva
patrón. Un mg de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
15 puro contiene 357 unidades, siendo una unidad la concentra-
ción del producto que produce una zona de 28 mm de diámetro.

EJEMPLO 22

20 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo
21 empleando Ashbya gossypii NRRL Y 1056 en lugar de Asper-
gillus niger, se encuentra que el líquido que sobrenada tie-
ne una zona de inhibición de 18 mm en el ensayo con Proteus
vulgaris.

EJEMPLO 23

25 A 40 ml de un medio estéril constituido por
0,8 % de caldo nutritivo, 0,2 % de extracto de levadura, 3 %



16 S

1 de cerebosa y 0,3 % de extracto de malta en agua destilada,
ajustado a pH 7,0, en un erlenmeyer de 250 ml, se agrega
un inoculum de Aspergillus niger NRRL 67 procedente de un
5 agar inclinado. El matraz inoculado se incuba en un sacudi-
dor mecánico a 220 rpm, con un recorrido de 2 pulgadas (5
cm) a 28°C, durante 4 días. A continuación se transfieren
asépticamente 10 ml del caldo de fermentación resultante
a una centrífuga y las células se granulan a 25.000 G. El
líquido que sobrenada se desprecia y las células granuladas
10 se suspenden de nuevo en 4 ml de regulador Tris 0,05 M a
pH 8,0. Después se transfieren asépticamente 2 ml de la sus-
pensión celular resultante a un tubo de ensayo estéril de
20 x 200 mm conteniendo 200 γ de (cis-1,2-epoxipropil)-fosfo-
namidato de N,N'-tetraetilo racémico en 2 ml de tampón Tris
15 0,05 M a pH 8,0. El tubo se incuba después durante 48 horas
a 28°C en un sacudidor mecánico a 220 rpm, con un recorrido
de 2 pulgadas (5 cm). Después de la incubación, las células
se separan por centrifugación y el líquido que sobrenada se
somete a ensayo para determinar su actividad biológica con
20 Proteus vulgaris MB-838. El ensayo indica que la solución
tiene una zona de inhibición de 38 mm.

EJEMPLO 24

A una solución de 24 g de éster de ácido salí-
cílico de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, preparada
25 por epoxidación del éster de ácido salicílico del ácido cis-



15

1 propenilfosfónico, se añaden 17 g de óxido cálcico y la solución resultante se calienta a 100°C durante 1 hora. Al enfriar, precipita el (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico resultante, que se recupera por filtración y se seca.

5

EJEMPLO 25

Una suspensión de 27,8 g de éster N,N,N',N'-tetrametil-di(2-amino)etílico de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en 100 ml de xileno se calienta a 100°C durante 4 horas, con agitación. La suspensión resultante de sal de N,N,N',N'-tetrametil-tetrahidropirazina de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se filtra para obtener la sal en forma sólida. Esta sal se convierte en la sal cálcica por los procedimientos descritos en los ejemplos.

10

EJEMPLO 26

15 A 300 ml de Ca(OH)_2 1 N se añaden 27,4 g de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de di-(2-hidroxi-2-metil)propilo, preparado por epoxidación del cis-propenilfosfonato correspondiente y la mezcla resultante se calienta a reflujo a 100°C durante 1 hora. Al enfriar, precipita (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico que se recupera por filtración.

20

EJEMPLO 27

25 A 300 ml de solución acuosa saturada de hidróxido bórico se añaden 36,1 g de (cis-1,2-epoxipropil)-fosfonato de di(1-etoxicarbonil)acetonoilo, obtenido por epoxidación del correspondiente éster cis-propenilfosfónico y la

25

367268



1 mezcla resultante se calienta a 50°C, con agitación, durante
2 horas. El (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato bórico que precipita de la solución se recupera por filtración y se seca.

EJEMPLO 28

5 Una solución agitada de 0,1 moles de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bis-ftalimidometilo en etanol se trata con 0,2 moles de hidrato de hidrazina. Después de agitar durante 3 horas a 25°C, la reacción se acidula con ácido clorhídrico diluido y se agita durante 0,5 horas a 25°C.
10 Se filtra la mezcla y el filtrado se diluye con 100 ml de agua. El pH se ajusta a 8,2 mediante la adición de hidróxido sódico diluido y después se añaden 0,1 moles de monohidrato de acetato cálcico. La mezcla resultante se agita durante 0,5 horas a pH 8,2 y después el (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico precipitado se filtra y se seca.
15

EJEMPLO 29

En 100 ml de agua se calienta a 40°C durante 1 hora 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosforamidato de bis-N-acetilo, que puede ser preparado por epoxidación
20 del compuesto propenílico correspondiente. La solución se enfria a 0-5°C y se ajusta cuidadosamente a pH 8,2 con hidróxido sódico diluido. Se añade una solución acuosa de 0,1 moles de acetato cálcico y la mezcla se agita durante 2 horas. Se separa el (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico precipitado.
25

367268



1

EJEMPLO 30

A 0,1 moles del fosfonato de bis-enol en 50 ml de agua, que puede ser preparado por reacción de ácido cis-propenilfosfónico con cloruro de N-metilfenilisoxazolio y después epoxidando el producto de reacción resultante, se añade hidróxido potásico diluido en cantidad suficiente para elevar el pH a 8,2 y producir la escisión del éster enólico. La N-metil- α -benzoilacetamida liberada se extrae con cloroformo y la sal dipotásica de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se aísla por concentración y se seca.

10

EJEMPLO 31

A 0,05 moles del fosfato de alcoxivinilo preparado por reacción de ácido cis-propenilfosfónico con 0,1 moles de etoxiacetileno y después epoxidando el producto de reacción resultante, se añaden 0,8 moles de metanol. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. El acetato de etilo liberado y el exceso de metanol se separan a vacío. El fosfonato residual se calienta a reflujo en un exceso de trimetilclorosilano durante 30 minutos, se destila a vacío y se diluye con 50 ml de agua ajustada a pH 3 con ácido clorhídrico. El pH se eleva a 8,2 con hidróxido cálcico y el (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico precipitado se aísla.

15

20

EJEMPLO 32

25

Se calientan a 40°C en hidróxido sódico di-



1 luido a pH 8, durante 15 minutos, 0,1 moles del fosfonato
de bis-imidoilo, formado por reacción de ácido cis-propenil-
fosfónico con dicitclohexilcarbo-di-imida y después epoxidan-
do el producto de reacción resultante. La urea se separa por
5 filtración y el ácido fosfónico liberado se aísla como sal
de dibencilamonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)-fosfó-
nico.

EJEMPLO 33

10 Se agitan con amoniaco concentrado, durante
30 minutos, 0,05 moles de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfona-
to de monocianurilo, obtenido por epoxidación del producto
de reacción del ácido cis-propenilfosfónico con cloruro de
cianurilo. La mezcla se ajusta después a pH 7,0 y el ácido
fosfónico liberado se aísla como sal cálcica de ácido (+)
15 (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico por adición de hidróxido
cálcico.

EJEMPLO 34

20 A 0,1 moles de -piridilfosfonato, prepara-
do por epoxidación del correspondiente fosfonato proceden-
te del ácido cis-propenilfosfónico y carbonato de di-pi-
ridilo, se añade ácido clorhídrico diluido hasta pH 3,0, a
0°C. La mezcla se agita durante 1 hora y después se calienta
a 20°C. El ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico libera-
do se aísla como sal cálcica añadiendo hidróxido cálcico.

25

EJEMPLO 35

367268



1 Se agitan a 0°C con 100 ml de ácido clorhídri-
 co diluido a pH 3, durante 30 minutos, 0,1 moles del deriva-
 do bis-N-carbamóilico del fosforamidato descrito en el Ejem-
 plo 30, preparado por epoxidación del fosforamidato corres-
 5 pondiente obtenido por condensación de urea y fosforodiclo-
 rurato de propenilo. Después la solución se alcaliniza con
 acetato cálcico y se concentra para dar la sal cálcica de
 ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)-fosfónico.

EJEMPLO 36

10 Se agitan en 100 ml de amoniaco concentrado,
 durante 10 minutos, 0,1 moles de (+) (cis-1,2-epoxipropil)-
 fosfonato de pierilo, que puede ser preparado por epoxida-
 ción del correspondiente compuesto propenílico. El exceso
 de amoniaco se separa a vacío y el residuo se disuelve en
 15 agua. El (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico se pre-
 cipita por adición de hidróxido cálcico.

 Como se ilustra en los Ejemplos anteriores,
 los procedimientos de este invento pueden ser aplicados a
 los racematos o a los enantiómeros individuales para pro-
 20 ducir el ácido fosfónico racémico o enantiómero o una sal
 del mismo. Como es evidente, los procedimientos para con-
 vertir los ésteres o amidas resueltos son especialmente va-
 liosos, ya que el ácido (+) fosfónico y sus sales son bac-
 tericidas muy activos.

25 Cuando las mezclas enantioméricas de ácido (cis-



1 1,2-epoxipropil)fosfónico o de sus sales son producidas
por los procedimientos de este invento, estas mezclas
pueden ser resueltas o separadas para obtener los enantió-
meros individuales por diversos procedimientos conocidos
5 en la técnica.

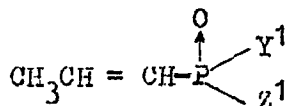
Así, las sales de las bases ópticamente activas
son especialmente valiosas, ya que pueden ser utilizadas
para separar las mezclas enantioméricas de isómeros pro-
ducidos en las reacciones descritas. Así, los enantióme-
ros que comprenden los isómeros dextrógiros y levógiros,
10 no superimponibles, en los que uno es la imagen en un
espejo del otro, pueden ser separados o resueltos forman-
do una sal diastereoisómera con un compuesto formador de
sal ópticamente activa, por ejemplo una base. Por ejem-
plo, cuando se combina una mezcla de formas ópticamente
15 activas del ácido fosfónico con una base que posee un
centro ópticamente activo, se forman dos diastereoisóme-
ros cuyas propiedades son diferentes y, por tanto, pue-
den ser separados por métodos conocidos, tales como
cristalización fraccionada. Como ejemplos de bases ópti-
camente activas adecuadas que pueden ser mencionadas ci-
taremos las siguientes: quinina, brucina, (+) α -fenetil-
amina, (-) α -fenetilamina, (+) anfetamina y otras bases
20 conocidas en la técnica. Alternativamente, las mezclas
enantioméricas pueden ser separadas por otros métodos
25



1 conocidos, como separación de ésteres, amidas y simi-
res estereoisómeros o por procedimientos biológicos que
producen la escisión selectiva de los ésteres o amidas
o el consumo de uno de los isómeros enantiómeros.

5 Los ésteres y amidas del ácido (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfónico que son convertidos en el ácido (cis-
1,2-epoxipropil)fosfónico o en sus sales siguiendo los
procedimientos de este invento, pueden ser preparados por
epoxidación del correspondiente compuesto de ácido cis-
10 propenilfosfónico o por tratamiento de un ácido etilfos-
fónico 1,2-disustituído, en el que uno de los sustitua-
yentes es un radical hidroxilo u otro sustituyente oxo
funcionalmente equivalente y el segundo sustituyente es
un grupo saliente, en condiciones adecuadas para efectuar
15 el cierre del anillo epóxido.

Así, de acuerdo con el procedimiento discutido
en primer lugar, se hace reaccionar un compuesto de áci-
do cis-propenilfosfónico de fórmula



donde Y¹ representa OR, SR o IR, R₂ y Z¹ representan OR¹,
SR¹ o IR, R₂ y R, R¹, R₁ y R₂ son los definidos anterior-
mente, con un agente de epoxidación para producir el co-
25 rrespondiente compuesto de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fos-

367268



16 SA

1 fónico. Pueden utilizarse varios métodos para realizar
la epoxidación deseada.

5 Uno de los mejores métodos de epoxidación del
doble enlace etilénico consiste en tratar dicho compues-
to con peróxido de hidrógeno. Aunque puede utilizarse el
peróxido de hidrógeno solo, se prefiere realizar la reac-
ción en presencia de un perácido inorgánico adecuado. El
perácido inorgánico es denominado algunas veces cataliza-
dor, aunque el papel exacto de dicho perácido no está
10 inequívocamente establecido como el de un catalizador en
el sentido clásico y puede participar como agente epoxi-
dante. Aunque puede agregarse el propio perácido al me-
dio de reacción, generalmente se prefiere añadir el áci-
do inorgánico a la mezcla reaccionante y formar el per-
15 ácido in situ por reacción con peróxido de hidrógeno. Son
catalizadores especialmente útiles los perácidos de wol-
framio, vanadio y molibdeno, ya sea como ácido simple
o como poliácidos, incluidas las formas heteropoliaácidas.
Los ácidos inorgánicos se utilizan generalmente en forma
20 de sales neutras, por ejemplo de metales alcalinos, v.g.
wolframato sódico o potásico, wolframato amónico, sales
de metales alcalino-térreos como wolframato o vanadato
de calcio o bario, sales de metales pesados, como vanadato
de cinc, wolframato de cinc, wolframato de estaño, mo-
25 libdato de estaño, wolframato de aluminio, y molibdato de

367268



1
5
10
15
20
25

aluminio.

Ade más de los perácidos simples, pueden utilizar-
se heteropoliácidos, de los que son ejemplos los ácidos
heteropoliwolfrámicos de arsénico, antimonio y bismuto.
De la misma forma, también pueden ser utilizados como ca-
talizadores los ácidos heteropolimolibdicos y heteropoli-
crómicos de azufre, selenio o telurio. En general, son
satisfactorios los heteropoliácidos de los elementos for-
madores de ácido del grupo VI del Sistema Periódico de
los Elementos. Otros catalizadores que son adecuados,
aunque no son tan eficaces como los mencionados, son
los carbonatos, bicarbonatos y fosfatos de metales alcali-
linos, v.g. carbonato sódico, bicarbonato potásico, fos-
fato sódico y fosfato hidrógeno disódico. Para obtener
los mejores resultados se emplea por lo menos alreuedor
del 0,1 % de catalizador (sobre el peso del compuesto de
ácido fosfónico). Unas cantidades mayores no son perju-
diciales y, si se desea, puede emplearse hasta el 30 %
en peso aproximadamente. Se prefiere utilizar de 0,25 a
5 % aproximadamente de perácido inorgánico (sobre el pe-
so de propenilfosfonato). La reacción transcurre conve-
nientemente a temperaturas comprendidas entre unos 0° y
90°C y preferiblemente entre la temperatura ambiente y
80°C y a un pH comprendido aproximadamente entre 3,0 y 11,0,



1 preferiblemente entre 4,0 y 6,0. A un pH inferior a 4,0
aproximadamente, son preferibles las temperaturas de
reacción inferiores a unos 15°C con objeto de evitar o
5 reducir al mínimo la descomposición del compuesto de
ácido epoxipropilfosfónico deseado. A niveles superiores
de pH (es decir, mayores de 8,0), el peróxido de hidróge-
no se descompone a una velocidad apreciable y debe ser
renovado durante la reacción.

10 Se obtienen buenos resultados disolviendo o
suspendiendo el compuesto de ácido fosfónico en el di-
solvente, ajustando al pH deseado, agregando el cataliza-
dor y finalmente añadiendo el peróxido de hidrógeno. La
velocidad y la temperatura de la reacción pueden ser con-
15 troladas fácilmente por la velocidad de adición del peró-
xido. Para obtener los mejores resultados, se utiliza por
lo menos 1 mol de peróxido por mol de compuesto de ácido
fosfónico y se prefiere emplear como mínimo alrededor de
3 moles de peróxido por mol de fosfonato. Los excesos ma-
20 yores no son perjudiciales.

 Como medios disolventes se emplean preferible-
mente el agua y/o los alcoholes compatibles con el peróxi-
do de hidrógeno, siendo alcoholes adecuados los alcanoles
inferiores como metanol, etanol, propanol o butanol. Si
25 se desea, pueden encontrarse presentes durante la reacción

367268



1 de epoxidación algunos agentes de quelatación, como áci-
do etilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminodiacé-
tico, glicina o β -alanina, con objeto de formar complejos
5 con los metales pesados como hierro, níquel o cobre que
tienen tendencia a catalizar la descomposición del peróxi-
do de hidrógeno.

Una vez completada la reacción de epoxidación,
el exceso de peróxido de hidrógeno se descompone. El com-
puesto de ácido epoxipropilfosfónico sustituido puede ser
10 recuperado por separación de los compuestos inorgánicos
y posterior cristalización o evaporación de la mezcla de
reacción a sequedad.

Alternativamente, los compuestos de ácido epoxi-
etilfosfónico ~~sustituido de este invento~~ también pueden ser obteni-
15 dos por reacción del propenilfosfonato con un perácido
orgánico como ácido peracético, perbenzoico, perbenzoico
sustituido, monoperoxitalico, performico o peroxitrifluor-
acético, preferiblemente a temperaturas comprendidas en-
20 tre unos -10°C y 150°C . Así, los ésteres propenilfosfóni-
cos son epoxidados en el mejor de los casos por reacción
con ácido peroxitrifluoracético. También pueden emplearse
peroxianhídridos como fuente de peroxiácidos, si se desea.
Preferiblemente esta peroxidación se realiza en disolven-
25 tes hidrocarbonados inertes, como cloroformo, dicloruro

367268



10

1 de metileno, benceno, tolueno, piridina o acetato de etilo. El tiempo de reacción no es crítico y, naturalmente, es preferible proseguir la peroxidación hasta que se ha producido la cantidad máxima de epóxido. Generalmente se
5 utiliza un exceso molar de perácido orgánico para obtener los mejores resultados. Es preferible que el pH de la mezcla de reacción esté regulado cuando se emplean los perácidos que se descomponen durante la reacción formando ácidos fuertes, por ejemplo el ácido peroxitri fluoracético.
10 El fosfato hidrógeno disódico es un ejemplo de un agente regulador de pH adecuado. Los productos deseados pueden ser recuperados por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por descomposición del ácido perorgánico en exceso y separación del disolvente o disolventes.
15

Además, pueden emplearse otros métodos conocidos en la técnica para la preparación de epóxidos para producir los nuevos compuestos de este invento. Entre los métodos que pueden ser mencionados están la reacción de
20 los compuestos de ácido propenilfosfónico con un hidroperóxido orgánico, tal como hidroperóxido de terc-butilo, con peróxido de hidrógeno en presencia de un nitrilo como acetonitrilo, propionitrilo y benzonitrilo; con oxígeno en presencia de catalizadores adecuados como wolframatos o vanadatos de metales alcalinos; con una sal de un
25

367268



1 diciónes adecuadas para efectuar el cierre del anillo
 epóxido. Así, en la fórmula anterior, por lo menos uno
 de los sustituyentes A o B debe ser un radical hidroxilo
 u otro sustituyente oxi funcionalmente equivalente que
5 experimente cierre de anillo para formar el anillo epi-
 xido y el otro sustituyente A o B puede ser cualquier
 grupo saliente que sea desplazado en las condiciones de
 reacción para dar el producto epóxido deseado.

 Por lo tanto, A y B pueden ser hidroxilo, haló-
10 geno, por ejemplo cloro, bromo, yodo y similares, azido,
 alcanoiloxi inferior, por ejemplo acetoxi, propioniloxi
 y similares, alcanoiloxi inferior sustituido con trihalo-
 metilo, como tricloroacetoxi, trifluoroacetoxi, 3,3,3-
 trifluorpropioniloxi, 3,3,3-tricloropropioniloxi y simi-
15 lares, nitrocarbilsulfoniloxi como alcano(inferior)sulfo-
 niloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi
 y similares, arilsulfoniloxi, por ejemplo fenilsulfonil-
 oxi y similares, alcarilsulfoniloxi, por ejemplo toli-
 sulfoniloxi y similares, aralquilsulfoniloxi, por ejem-
20 plo bencilsulfoniloxi y similares, ariloxi, por ejem-
 plo benzoiloxi, 4-toluoiloxi, 2-naftoiloxi y similares,
 aralcanoiloxi, por ejemplo bencilcarboniloxi, naftilcar-
 boniloxi y similares, trialquil(inferior)amonio, por
 ejemplo trimetilamonio, trietilamonio y similares, N-ci-
25 cloalquil-dialquil(inferior)amonio donde el radical



16

1 cicloalquilo es un cicloalquilo de un solo núcleo conte-
 niendo de 5 a 6 átomos de carbono en el núcleo, como ci-
 clopentilo, ciclohexilo y similares, dialquil(inferior)-
 sulfonio, por ejemplo dimetilsulfonio, dietilsulfonio,
 5 di-n-butilsulfonio y similares, ariloxi, por ejemplo fe-
 noxi y similares, dialcoxilofosfino, por ejemplo dialcoxi-
 (inferior)fosfino como dietoxifosfino y similares, N-(al-
 canosulfonil)alquilamino o N-(alcirilsulfonil)cicloalquil-
 amino, donde el radical cicloalquilo es de un solo núcleo
 10 y contiene de 5 a 6 átomos de carbono en el núcleo, por
 ejemplo N-(p-toluensulfonil)ciclohexilamino y similares;
 por lo menos uno de los radicales X e Y es hidroxilo u
 otro radical oxigenado funcionalmente equivalente como,
 por ejemplo, un grupo aciloxi como alcanoiloxi inferior,
 15 ~~alcanoiloxi inferior~~ sustituido con trihalometilo, aroiloxi, aral-
 caroiloxi y similares, que en las condiciones de cierre
 de anillo formen el anillo epóxido deseado.

La formación de epóxido se realiza preferible-
 mente tratando el ácido propilfosfónico 1,2-disustituido
 20 con una base a un pH igual o mayor de 7; las bases aue-
 cuadas son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcal-
 linos o alcalino-térreos como hidróxido sódico, hidróxi-
 do potásico, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico, etc.,
 los carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o al-
 calino-térreos, como carbonato sódico, carbonato potásico,
 25

**POOR
QUALITY**

367268

163



1 carbonato cálcico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, etc., los óxidos metálicos básicos como óxido sódico, óxido potásico, óxido cálcico, óxido de cadmio, óxido de oro, óxido de plata, etc.; bases orgánicas terciarias, por ejemplo alquilaminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, piridina, etc.; bases de anionio cuaternario, por ejemplo alcóxidos de trialquil(inferior)amónio como metóxido de trimetilamonio, etóxido de trimetilamonio, etc.; alcóxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos como metóxido sódico, etóxido sódico, etóxido potásico, terc-butóxido potásico y similares o bases de Lewis en disolventes apróticos como ión peróxido en acetonitrilo; o bien pasando una solución del material de partida a través de una columna cambiadora de ión en el ciclo básico. El compuesto de ácido epoxipropilfosfónico sustituido deseado se recupera fácilmente de la mezcla de reacción resultante por procedimientos conocidos en esta técnica.

20 El ácido cis-1-propenilfosfónico puede ser convertido en el dihaluro por reacción con un agente adecuado en presencia de una base, por ejemplo por reacción con haluro de tionilo en presencia de piridina. Los agentes adecuados que pueden ser mencionados son los haluros de ácido como cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, clorobromuro de fosforilo y similares. Preferible, aunque



1 no necesariamente, la reacción se lleva a cabo en pre-
sencia de un disolvente orgánico inerte, tal como un
disolvente hidrocarbonado, por ejemplo benceno, tolueno,
xileno, pentano, hexano o un disolvente etéreo, v.g.
5 éter dietílico, o un halohidrocarburo, v.g. cloroformo,
cloruro de metileno y similares. La temperatura de la
halogenación está comprendida entre -10°C y el punto de
ebullición de la mezcla, aproximadamente.

Con objeto de obtener los derivados deseados
10 de ácido cis-1-propenilfosfónico, el dihaluro de ácido
cis-1-propenilfosfónico se hace reaccionar con los reac-
tivos apropiados. En consecuencia, para obtener compues-
tos en los que Y y Z = OR, se hace reaccionar el dihalu-
ro con un alcohol apropiado, por ejemplo alcoholes al-
15 quílicos, alcoholes arílicos, alcoholes aralquílicos,
alcoholes alcarílicos, etc., en presencia de una base
terciaria. El uso de una base terciaria permite que la
reacción de esterificación transcurra en condiciones sua-
ves. Las bases terciarias adecuadas son las aminas ter-
20 ciarias como trialquilamina, v.g. trietilamina o piridi-
na, colidina o dialquilanilinas, v.g. dimetilánilina y
similares. Cuando se emplea una base terciaria, la reac-
ción se lleva a cabo normalmente a la presión atmosfé-
rica y a una temperatura comprendida entre -10°C y el
25 punto de ebullición de la mezcla de reacción.

367268



1 Análogamente, los compuestos en los que Y y Z = SR se preparan mediante una reacción similar con tiolas, v.g. benciltiol.

5 Para obtener compuestos en los que Y y Z = O-CO- acilo, es decir anhídridos mixtos, se calienta el dihaluro con, por ejemplo, acetato de plata en un diluyente orgánico inerte.

10 Para obtener compuestos en los que Y y Z = NR₁R₂, se hace reaccionar el dihaluro con una amina primaria o secundaria, v.g. amoniaco, metilamina, dimetilamina, metoxiamina, morfolina, etc., en presencia de una base terciaria que actúa como aceptor de cloruro de hidrógeno.

15 Para obtener compuestos en los que Y = halógeno y Z = OR', SR' o NR₁R₂, se hace reaccionar el haluro de propenilo con un mol de un alcohol, un tiol o una amina primaria o secundaria, en presencia de una base terciaria.

20 Para obtener compuestos en los que Y = OR y Z = SR' o NR₁R₂, se hace reaccionar consecutivamente el dihaluro de propenilo con un mol de alcohol y un mol de tiol o amina.

25 De forma análoga a la descrita, se preparan los compuestos de ácido fosfonotioico a partir del dihaluro de ácido propenilfosfonotioico, que a su vez se prepara por reacción del dihaluro de ácido propenilfos-



163

1 que, por epoxidación, forma el bis(cis-1,2-epoxipro-
pil)pirofosfonato desado.

Los procedimientos representativos para la
preparación de los materiales de partida del procedi-
5 miento de este invento están incluidos a continuación.
Preparación de sal sódica de ácido cis-1-propenilfosfónico

Se disuelven 1,2 g (0,01 moles) de sal sódica
de ácido 1-propenilfosfónico, que se obtiene pasan-
do una solución acuosa de la sal amónica a través de una
10 resina cambiadora de ión en el ciclo de sodio y secando
a vacío el efluente resultante, en 30 ml de agua conte-
niendo 1 ml de piperitina, 33 mg de acetato de cinc y
0,3 g de níquel Raney. La mezcla se presuriza con hidró-
geno a 40 psi (2,8 kg/cm²). Durante 1 1/4 horas se absor-
15 be un equivalente de hidrógeno. Se filtra el catalizador
y el filtrado se pasa a través de una columna que con-
tiene 10 g de Dowex 50 en el ciclo ácido y la columna
se eluye con agua. Los eluatos combinados se neutralizan
a pH 5,5 aproximadamente con solución de hidróxido sódico
20 y, después de separar el agua a vacío, se obtiene la
sal monosódica de ácido cis-propenil-1-fosfónico en for-
ma de residuo amorfo. El producto se caracteriza por
sus espectros infrarrojo y RMN.

25 Haciendo reaccionar el ácido cis-1-propenil-
fosfónico con óxido de plata para obtener la sal de

- 54 - 367268

POOR
QUALITY



1 de plata y poniendo en contacto la sal con acetato de
bromometilo se obtiene cis-1-propenilfosfonato de bis-
(acetoximetilo), que se epoxida a (+) (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfonato de bis-(acetoximetilo).

5 Preparación de dicloruro de ácido cis-propenilfosfónico

En un matraz de fondo redondo de tres bocas y
250 ml de capacidad se introducen 6,1 g de ácido cis-
propenilfosfónico, 60 ml de benceno seco y 9,0 ml de pi-
ridina. La mezcla se calienta a 50°C, se retira la fuer-
te de calor y se añaden gota a gota 13,2 g de cloruro de
10 tionilo, a una velocidad suficiente para mantener la
temperatura de reacción a 50°C. A continuación se enfría
la mezcla a la temperatura ambiente y se agita durante
2 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra
15 a vacío a 35°C para dar 4,5 g de un aceite turbio. Por
destilación se obtiene dicloruro de ácido cis-propenil-
fosfónico, p.e. 67°C/9-10 mm; $n_D^{20} = 1,4885$.

De la misma forma se obtienen difluoruro y di-
20 bromuro de ácido cis-1-propenilfosfónico por reacción
con el haluro de tionilo apropiado y los dihaluros de
ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se obtienen a
partir del ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y
el haluro de tionilo apropiado.

25 El dicloruro de ácido cis-propenilfosfónico antes



1 obtenido es un producto intermedio importante en la pre-
paración de los fosfonatos que después son convertidos
por los procedimientos de este invento. Así, la reacción
de dicloruro de ácido cis-1-propenilfosfónico con un
5 equivalente de amoniaco da cis-1-propenilfosfonoclorura-
midato que es epoxidado a (cis-1,2-epoxipropil)fosfono-
cloruramidato.

10 Cuando se hace reaccionar dicloruro de ácido cis-
1-propenilfosfónico con un equivalente de alcohol iso-
propílico, se produce cis-1-propenilfosfonoclorurato de
O-isopropilo que se convierte en (cis-1,2-epoxipropil)-
fosfonoclorurato de O-isopropilo por epoxidación.

15 Cuando se hace reaccionar el dicloruro de ácido
cis-1-propenilfosfónico con un mol de alcohol isopropí-
lico y después con un mol de benciltiol, se obtiene
cis-1-propenilfosfonotioato de O-isopropilo y S-bencilo.
Por epoxidación se obtiene (cis-1,2-epoxipropil)fosfono-
tiaoato de O-isopropilo y S-bencilo.

20 Cuando se hace reaccionar dicloruro de ácido
cis-1-propenilfosfónico con un mol de dietilamina y des-
pués con un mol de propanotiol se obtiene cis-1-prope-
nilfosfonamidotioato de N,N-dietilo y S-propilo. Por
epoxidación se obtiene (cis-1,2-epoxipropil)fosfonamido-
tiaoato de N,N-dietilo y S-propilo.

25 Cuando se hace reaccionar dicloruro de ácido

367268



16

1 cis-1-propenilfosfónico con dos moles de tricloroetanol, se obtiene cis-1-propenilfosfonato de bis-2,2,2-tricloroetilo. Por epoxidación se obtiene (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bis-2,2,2-tricloroetilo.

5 Preparación de cis-propenilfosfonato de dimetilo

Se enfría a 5°C una mezcla agitada de 0,1 moles de dicloruro de ácido cis-1-propenilfosfónico y 0,2 moles de trietilamina en 100 ml de benceno. A la mezcla se añaden 0,2 moles de alcohol metílico, a una velocidad suficiente para mantener la temperatura a 5-10°C. Cuando la adición es completa, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La sal hidrocloreto de trietilamina precipitada se separa después por filtración y el disolvente se elimina a presión reducida para dar cis-propenilfosfonato de dimetilo.

15 De acuerdo con el procedimiento empleado y según el alcohol particular que se hace reaccionar y las cantidades molares de ingredientes utilizados, se preparan los siguientes compuestos:

20 (3-oxobutil)-cis-propenilfosfonato de bencilo-2,
cis-propenilfosfonato de dioctilo,
cis-propenilfosfonato de dietilo,
cis-propenilfosfonato de diutilo,
cis-propenilfosfonato de di-*tert*-butilo,
25 cis-propenilfosfonato de divinilo,

367268

POOR
QUALITY



16

- 1 cis-propenilfosfonato de dialilo,
 - cis-propenilfosfonato de dipropargilo,
 - cis-propenilfosfonato de dicitclohexilo,
 - cis-propenilfosfonato de difenilo,
 - 5 cis-1-propenilfosfonato de bis-cianoctilo,
 - cis-propenilfosfonato de di-4-nitrofenilo,
 - cis-propenilfosfonato de fenil-3,5-dinitrofenilo,
 - cis-propenilfosfonato de dinaftilo,
 - cis-propenilfosfonato de bencilo,
 - 10 cis-propenilfosfonato de dibencilo,
 - cis-propenilfosfonato de di-4-clorobencilo,
 - cis-propenilfosfonato de di-4-nitrobencilo,
 - cis-propenilfosfonato de bencilfenilo,
 - cis-propenilfosfonato de o-fenileno ciclico
 - 15 cis-propenilfosfonato de 1,2-difeniletileno,
 - cis-propenilfosfonato de o-metil-o-nitrobencilo
- y similares. La epoxidación se realiza en la forma descrita a continuación.

Preparación de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

20 Se prepara ácido peroxitrifluoracético en cloroformo por el método de Emmons (J. Am. Chem. Soc. 75, 4623 (1953)). A continuación se añade una solución de 0,044 moles de ácido peroxitrifluoracético en 20 ml de cloroformo a 0,022 moles de cis-1-propenilfosfonato de dimetilo y 7 g de fosfato hidrógeno disódico sólido en

25

567268

POOR QUALITY



16

1 30 ml de cloroformo. La mezcla se deja en reposo duran-
te 16 horas a 0°C. El producto, (cis-1,2-epoxipropil)-
fosfonato de dimetilo, se purifica por destilación, p.e.
70-72°C/0,5 mm de Hg.

5 En la forma antes ilustrada, se preparan como
mezclas enantioméricas los siguientes compuestos:
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dodecilo,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bis-acetoximetilo,
10 dicloruro de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bis(2-cianoetilo),
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de divinilo,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bis-tetrahidropirani-
lo,
15 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurato de o-etilo,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonocloruramorfolidato,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonocloruramidato de N,N-dimetilo,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonamidoato de O-metilo y N,N-dime-
tilo,
20 N,N,N',N'-tetrametil-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiamida,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonamidotiato de N,N-dimetilo y
S-metilo,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurotiato de S-metilo,
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditiato de S,S-dimetilo,
25 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotiato de O-terc-butilo y
S-etilo,

367268

16 SEP 1957

1 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato de O,O-di-terc-butilo,
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de O-metilo y
 S-terc-butilo,
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurotioato de O-fenilo,
 5 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonamidotioato de N,N-dimetilo y
 O-fenilo,
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonamidotioato de N,N,N',N'-te-
 trametilo,
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonamidoclorotioato de N,N-di-
 10 bencilo,
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonocloruroditioato de S-terc-
 butilo,
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotritioato de S,S-dimetilo,
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonamidoato de O,O-di-terc-butilo
 15 y N-metilo,
 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de sodio y O-pirrolidilo
 y similares. Por lo tanto, todos los materiales fosfóni-
 cos de partida de este invento que son tratados para ob-
 tener las formas enantioméricas o las mezclas enantiomé-
 20 ricas de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o de sus
 sales son epoxidados por el procedimiento antes descrito.
Preparación de amírido mixto de ácido (cis-1,2-epoxi-
 propil)fosfónico

25 A 0,1 moles de dicloruro de ácido cis-1-propenilfosfónico en 200 ml de benceno se añaden 0,2 moles



16

1 de acetato de plata. La mezcla se calienta a reflujo du-
rante 5 horas con buena agitación. Se enfría la mezcla
a 25°C y se filtra para separarla del precipitado de clo-
ruro de plata. El filtrado se concentra a vacío dando el
5 anhídrido mixto de ácido cis-propenilfosfónico. Por epi-
oxidación se obtiene el anhídrido mixto de ácido (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico.

Preparación de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de
S,S-dietilo

10 A una solución enfriada con hielo de 0,1 moles
de dicloruro de ácido cis-1-propenilfosfónico y 0,2 mo-
les de trietilamina en 100 ml de éter seco se añaden
0,2 moles de etiltiol. La mezcla de reacción se agita du-
rante toda la noche. El hidrocioruro de trietilamina se
15 filtra y el filtrado se evapora dando cis-1-propenil-
fosfonoditioato de S,S-dietilo en forma de aceite. Me-
diante epoxidación posterior, en la forma antes descrita,
se obtiene (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoditioato de S,S-
dietilo.

20 Preparación de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiamida

Una solución de 0,1 moles de dicloruro de ácido
cis-propenilfosfónico y 0,2 moles de trietilamina en
100 ml de éter se enfría en hielo y se añaden 0,2 moles
de amoníaco. Se deja que la reacción transcurra a la tem-
25 peratura ambiente durante 1 hora. El disolvente se sepa-



169

1 ra por evaporación, dando cis-propenilfosfonouamida.
Por epoxidación en la forma antes descrita se obtiene
el producto, (cis-1,2-epoxipropil)fosfonodiamida.

5 Análogamente, sustituyendo el amoniaco del
Ejemplo anterior por morfolina, se obtiene la bis-morfo-
lida de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

Preparación de dicloruro (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioico

10 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla
de 0,10 moles de dicloruro de ácido cis-1-propenilfosfó-
nico y 0,15 moles de pentasulfuro de fósforo en 100 ml
de xileno seco. El sólido se filtra y el filtrado se la-
va con dos porciones de 50 ml de agua y se seca sobre
sulfato sódico. Se destila el disolvente y después se
destila el residuo a presión reducida dando dicloruro cis-
15 1-propenilfosfonotioico.

Por epoxidación en la forma descrita se obtiene
dicloruro (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioico.

Preparación de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato de O,O-
dinetilo

20 Se enfría a 5°C una mezcla agitada de 0,1 moles
de dicloruro cis-propenilfosfonotioico y 0,2 moles de
trietilamina en 100 ml de benceno. A la mezcla se añaden
0,2 moles de alcohol metílico, a una velocidad suficien-
te para mantener la temperatura a 5-10°C. Cuando la adi-
ción es completa, la mezcla se agita a la temperatura am-
25



16 SE

biente durante 1 hora. La sal de trietilamina precipitada se separa por filtración y el disolvente se separa a presión reducida dando cis-1-propenilfosfonotioato de O,O-dimetilo.

Se hace reaccionar el cis-propenilfosfonotioato de O,O-dimetilo con N-bromosuccinimida para dar la bromohidrina correspondiente. Por tratamiento de este último compuesto con hidróxido sódico se obtiene (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioato de O,O-dimetilo.

Preparación de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotritioato de S,S-dietilo

A una solución enfriada con hielo de 0,1 moles de dicloruro cis-propenilfosfonotioico y 0,2 moles de trietilamina en 100 ml de éter seco se añaden 0,2 moles de etiltiol. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche. El hidrocloreto de trietilamina se filtra para dar un filtrado que contiene cis-propenilfosfonotritioato de S,S-dietilo. Por adición de 0,1 moles de N-bromosuccinimida, se forma la correspondiente bromohidrina que, por hidrólisis alcalina da (cis-1,2-epoxipropil)fosfonotritioato de S,S-dietilo.

Preparación de ácido bis-(cis-1,2-epoxipropil)pirofosfónico

Se calientan gradualmente a 200°C, en atmósfera de nitrógeno de 200 mm de presión, 12,2 g de ácido cis-propenilfosfónico. Al cabo de 2 días se interrumpe la cale-

367268



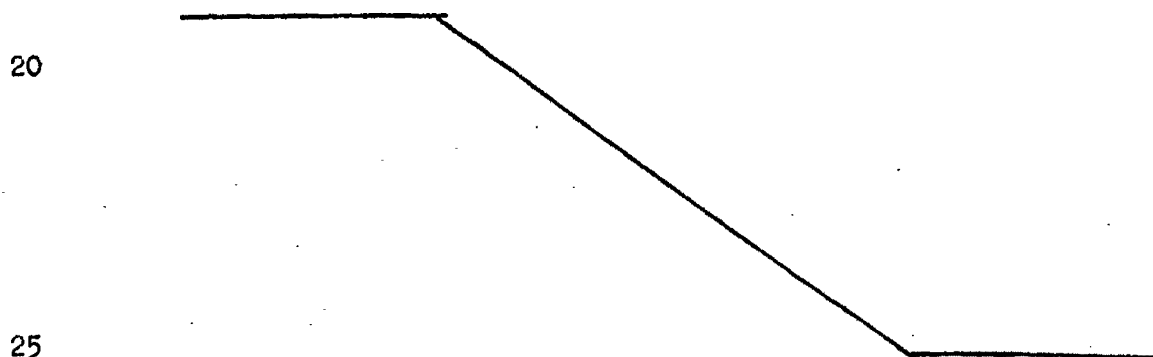
1 facción y el producto recuperado es ácido bis-cis-propenilpirofosfónico.

 Por epoxidación se obtiene ácido bis-(cis-1,2-epoxipropil)pirofosfónico.

5 Preparación de dianhídrido cíclico de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

 A 1 mol de dicloruro de ácido cis-propenilfosfónico se añade lentamente, con intensa agitación, 1 mol de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C mediante refrigeración externa. Cuando cesa el desprendimiento de calor, la mezcla se calienta a 120°C y 500 mm de presión hasta que cesa el desprendimiento de gas. El producto, dianhídrido cíclico de ácido cis-propenilfosfónico, es epoxidado después dando dianhídrido cíclico de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

 Cualquier desviación de la descripción anterior que se adapte al presente invento queda comprendida dentro de los límites de las reivindicaciones.



20

25



1 que

Y representa halógeno,

Z representa halógeno, OR' o SR',

R' representa H;

5 y sus sales cuando Z es -OH o -SH.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que

Y representa OR o SR,

Z representa OR' o SR',

10 R representa hidrocarbilo o un grupo heterocíclico,

R' representa R o H;

y las sales del mismo cuando por lo menos uno de los radicales Y o Z es -OH o -SH.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que

15

Y representa halógeno,

Z representa OR' o SR',

R' representa hidrocarbilo o un grupo heterocíclico.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que

20

Y representa halógeno,

Z representa NR₁R₂.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que

25

Y representa OR o SR y

367268



169

1 Z representa NR_1R_2 .

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que

Y representa NR_1R_2 y

5 Z representa NR_1R_2 .

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que antes del tratamiento con el citado agente, el derivado es sometido a una operación de intercambio de éster.

10 10. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS FOSFONICOS O SUS SALES".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de sesenta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 Mayo 1969

BERNARDO UNGRIA
p.p.

[Handwritten signature]

20

367268

25