

Nº 375.396



375396

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	C
CLASE	A61 607
SUBCLASE	k g

f

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO. INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey,
USA

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
ACIDOS EPOXIETILFOSFONICOS

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
Nº 792.137 del 17 de enero de 1969

AM



1 un amplio grupo de agentes patógenos.

Los ácidos (1-R_G-epoxietil)fosfónicos, donde R_G es hidrógeno o alquilo inferior, o las sales, ésteres lábiles, pirofosfonatos, amidas, guanidinas, hidrazidas, imidas, azidas, diureidos, anhídridos y tioderivados de los mismos, proporcionan una nueva clase de compuestos antibacterianos que se preparan por epoxidación de compuestos de ácido (1-R_G-vinil)fosfónico o cierre del anillo de los compuestos de ácido (1-R_G-etil)fosfónico que contienen un grupo saliente en un carbono etílico y un grupo hidroxilo o aciloxi en el otro carbono etílico adyacente, reaccionando posteriormente los compuestos de ácido (1-R_G-epoxietil)fosfónico cuando sea necesario.

Un objeto del presente invento es proporcionar mezclas de los enantiómeros (+) y (-) de los nuevos compuestos de ácido epoxietilfosfónico. Otro objeto es la provisión del racemato de tales compuestos. Otro objeto es proporcionar procedimientos para la preparación de estas sustancias por epoxidación química de compuestos de ácido vinilfosfónico. Otro objeto es proporcionar procedimientos para la preparación de estas sustancias mediante cierre químico del anillo de los compuestos de ácido (1-R_G-etil)fosfónico con un grupo saliente. Un objeto adicional es proporcionar compuestos de ácido epoxietilfosfónico que poseen un grado significativo de actividad an-

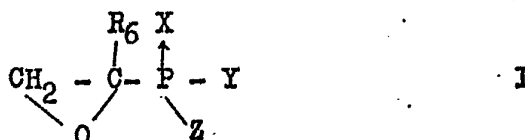
13 ENE



1 tibacteriana. Otros objetos se pondrán en evidencia en
la siguiente descripción detallada de este invento.

DESCRIPCION DE LA REALIZACION PREFERIDA

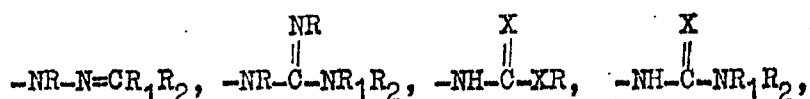
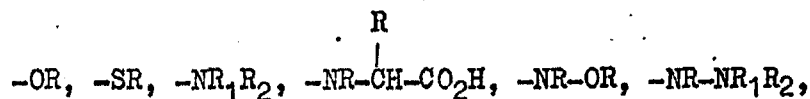
5 El nuevo ácido epoxietilfosfónico y los ácidos
(1-alkil(inferior)epoxietil)fosfónicos y sus derivados
pueden ser representados estructuralmente por la siguien
te fórmula:



10

En esta fórmula, R₆ representa hidrógeno o alkil
lo inferior; X representa oxígeno o azufre; Y y Z repre
sentan cada uno de ellos radicales iguales o diferentes se
leccionados entre

15



20

$-\text{N}=\text{C}=\text{X}$, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$, N₃ o halógeno, siempre que Y y Z no sean
ambos alcoxi.

25

R representa hidrógeno o un radical hidrocarbilo;
R₁ y R₂ representan hidrógeno, hidrocarbilo, alcoxi
o un radical acilo. R, R₁ y R₂ pueden ser iguales o dife
rentes en un compuesto específico.

713 ENE



1
5
10
15
20
25

También se incluyen los derivados cíclicos donde NR_1R_2 representa el resto de una amina cíclica primaria o secundaria, como morfolina, piperidina, pirrolidina y similares. También están incluidos dentro de la Fórmula I los siguientes compuestos: (1) las sales orgánicas e inorgánicas de aquellos compuestos en los que por lo menos uno de los grupos Y o Z es $-OH$ o $-SH$ y (2) los derivados cíclicos en los que Y y Z están unidos entre sí por el resto de un compuesto hidrocarbílico polifuncional, tal como alquilenpoliaminas, aralquilenpoliaminas y arilenpoliaminas de cadena lineal o ramificada, polioles y similares, como etilendiamina, monoetanolamina, fenilendiamina, naftalendiamina, catecol y similares.

La designación R_6 se utiliza en la descripción de los compuestos de ácido (1- R_6 -epoxietil)fosfónico en los que R_6 es hidrógeno o alquilo inferior como metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, butilo, pentilo y similares. Son representativos de los derivados de ácido fosfónico el ácido (1-etilepoxietil)fosfónico, ácido (1-metilepoxietil)fosfónico, ácido (1-terc-butilepoxietil)fosfónico, ácido epoxietilfosfónico y similares.

Cuando R en la Fórmula I representa un radical hidrocarbilo, este radical puede ser alifático, cicloalifático, acilaralifático, aromático o heterocíclico que, si se desea, puede llevar otros sustituyentes. Así, por

13 ENE



1 ejemplo, puede ser alifático, como alquilo, alquenilo o
alquinilo con o sin sustituyentes, de los que son ejem-
plos representativos los radicales alquilo como metilo,
propilo, isopropilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo,
5 dodecilo, haloalquilo como cloroetilo, fluorpropilo, bro-
moetilo y dicloroetilo, acilaminoalquilo, como acetilami-
nometilo y benzoilaminoetilo, aciloxialquilo como aceto-
ximetilo, propionoxietilo, pivaloiloximetilo y benzoil-
oxietilo, hidroxipropilo, piperidinometilo, aminometilo,
10 aminoetilo, alquilaminoalquilo como dimetilaminopropilo,
dietilaminopropilo y carboalcoximetilo, cianoetilo, sulfo-
namidoetilo, ftalimidometilo y metoximetilo; alquenilo co-
mo alilo y metalilo; alquinilo como propargilo; cicloal-
quilo como ciclohexilo, ciclohexenilo o ciclopropilo.

15 Cuando R es alifático, contiene preferiblemente de 1 a 6
átomos de carbono, es decir es alquilo o alquenilo infe-
riores con o sin sustituyentes.

Los ejemplos de R representando un radical ara-
lifático son aquellos casos en los que es aralquilo o
20 aralquilo sustituido como bencilo, fenetilo, fenilpropi-
lo, p-halobencilo, o-alcoxibencilo, m-alcoxibencilo, p-al-
coxibencilo, nitrobencilo, aminofenetilo, piridiletilo,
furilmetilo, tienilpropilo, nitrofurilmetilo, nitroimida-
25 zolimetilo y similares.

375396

13 FEB 1954



1
5
10
15
20
25

R también puede representar un radical arilo o arilo sustituido como fenilo, naftilo o fenilo sustituido, v.g. p-clorofenilo, o-nitrofenilo, o,p-dihalofenilo, cianofenilo, metoxifenilo, aminofenilo y tolilo y preferiblemente un resto aromático de un solo núcleo. Cuando R es heterocíclico, puede ser heteroaromático como piridilo, furilo, nitrofurilo, tienilo, tiazolilo, nitroimidazolilo o pirazinilo o alternativamente puede representar un heteroanillo hidrogenado, del que son ejemplos tetrahydrofurilo y piperazinilo.

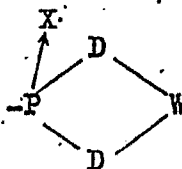
Cuando R_1 y/o R_2 representan un radical hidrocarbilo, son iguales a los descritos anteriormente en el caso del sustituyente R. Cuando R_1 y/o R_2 son acilo, pueden ser carbonilo, sulfonilo, fosfonilo o similares. Preferiblemente son alcanóilo inferior o aroilo como acetilo, propionilo, butirilo, hexanoilo, benzoilo, halobenzoilo, nitrobenzoilo y similares.

En cualquier compuesto específico, el significado de Y y Z puede ser el mismo o diferente, aunque como se ha dicho previamente por lo menos uno de los radicales Y o Z debe ser distinto de alcoxi.

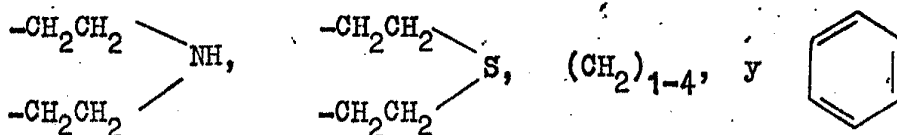
Cuando Y y Z son cada uno de ellos OR o NR_1R_2 o son ambos diferentes y R, R_1 y R_2 son hidrógeno o hidrocarbilo, pueden estar unidos entre sí para dar un éster cíclico del tipo:



13 FME



donde D es -O- o -NR₁- y -W- es el resto de un compuesto hidrocarbónico polifuncional. Son ejemplos de W:



Cuando Y y/o Z en la Fórmula I representan halógeno, se prefiere que el halógeno sea cloro, bromo o flúor.

Los compuestos de Fórmula I que son ácidos, es decir los diácidos y monoácidos libres, pueden formar sales y estas sales constituyen un aspecto especialmente preferido del invento porque son muy útiles como agentes antibacterianos. Las sales son más estables que los ácidos fosfónicos libres. Los ésteres, excepto en casos particulares, no son tan activos como las sales. Como observarán los expertos en la técnica, los compuestos de Fórmula I donde por lo menos uno de los radicales Y o Z es -OH o -SH formarán sales orgánicas e inorgánicas y ambas están consideradas en este invento. Son ejemplos de tales sales las sales metálicas inorgánicas como las de sodio, aluminio, potasio, amonio, calcio, magnesio, plata y hierro. Las sales orgánicas que pueden ser mencionadas como re-



113 EN

1 presentativas comprenden las sales con aminas primarias,
secundarias o terciarias, tales como monoalquilaminas,
dialquilaminas, trialquilaminas y aminas heterocíclicas
nitrogenadas. Son ejemplos representativos las sales con
5 aminas como α -fenetilamina, dietilamina, quinina, brucina,
lisina, protamina, arginina, procaína, etanolamina, mor-
fina, bencilamina, etilendiamina, N,N-dibenciletilendia-
mina, dietanolamina, piperazina, dimetilaminoetanol,
10 2-amino-2-metil-1-propanol, teofilina, ésteres de amino-
ácidos y N-metilglucamina. Pueden prepararse sales mono-
básicas y dibásicas cuando el catión es monovalente e Y
y Z tienen ambos un hidrógeno ácido. Si se desea, la
porción básica de la sal puede ser una amina biológicamen-
te activa, como eritromicina, oleandomicina, estreptomici-
15 na, neomicina o novobiocina. Las sales con aminas óptica-
mente activas puede ser empleadas como productos interme-
dios en la resolución de los derivados de ácido epoxietil-
fosfónico en sus estereoisómeros ópticamente activos. Las
sales monoácidas y diácidas donde R_G es hidrógeno o metilo
20 constituyen una realización especialmente preferida de
este invento.

25 Cuando se emplea el ácido epoxietilfosfónico co-
mo agente antibacteriano, pueden utilizarse las sales
farmacéuticamente aceptables y esencialmente no tóxicas.
Otras sales que no son normalmente empleadas en las apli-



1-8 EN

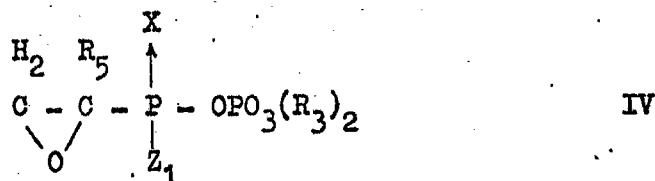
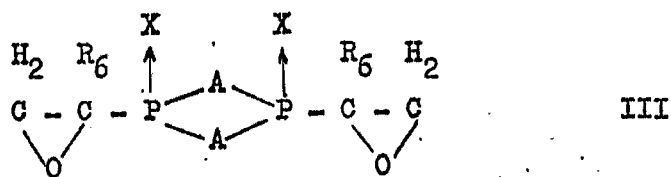
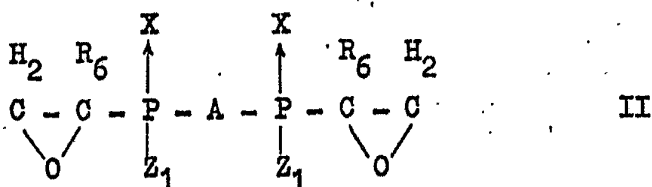
1 caciones farmacéuticas son útiles como productos intermedios en la formación del ácido libre y para preparar otras sales por metátesis.

5 Además de las sales, los compuestos de ácido (epoxietil)fosfónico preferidos son los ésteres que son fácilmente hidrolizados químicamente o son convertidos biológicamente en el ácido libre o en una sal. Estos ésteres pueden ser denominados ésteres lábiles o biológicamente lábiles. Comprenden compuestos en los que los radicales R (en la Fórmula I) representan alqueno inferior como alilo o metalilo; acilo, de los que son ejemplos fenilacetilo, fenilpropionilo, p-clorofenilacetilo, benzoilo y alcanilo inferior; alquilo sustituido como 10 piridilmetilo, β -dimetilaminoetilo, β -dietilaminoetilo, β -cianoetilo, metoximetilo, hidroxipropilo, acetoximetilo, 15 pivaloximetilo y propionoximetilo; fenilo con uno o más sustituyentes aceptores de electrones como nitro, alquilsulfonilo y aminosulfonilo y el éster con catecol. Los ésteres dialquílicos, donde Y y Z son alcoxi, poseen poca actividad antibacteriana y no constituyen parte de 20 este invento.

También se encuentran dentro de este invento el pirofosfonato, el anhídrido, el isohipofosfato, la imida y la dihidrazida representados por las fórmulas:

25

375396

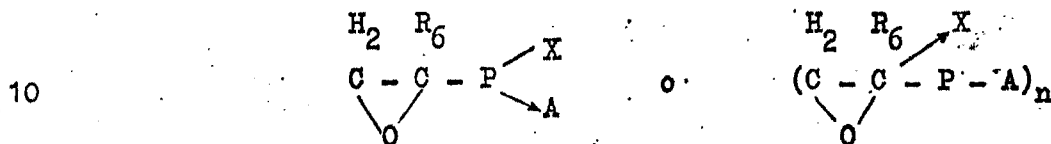


15 donde R_6 y X son los definidos anteriormente, Z_1 es $-\text{OR}$,
 $-\text{SR}$, $-\text{NR}_1\text{R}_2$ o halógeno, A es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}-\text{N}-$, o $-\text{N}-$,
 R es el definido anteriormente y R_3 es alquilo inferior,
 bencilo o un catión metálico, preferiblemente un metal al-
 20 calino. Como ejemplos representativos de los compuestos
 de Fórmula II citaremos el bis-epoxietilpirofosfonotioato
 $\text{S,S}'$ -disódico ($X = \text{S}$, $Z_1 = \text{SNa}$, $A = \text{O}$, $R_6 = \text{H}$); y dicloru-
 ro de ácido bis(1-propilepoxietil)pirofosfónico ($X = \text{O}$,
 $Z_1 = \text{Cl}$, $A = \text{O}$, $R_6 = \text{propilo}$). Los compuestos de Fórmu-
 25 la III son ácido epoxietilfosfonotioico o fosfonoamida o
 dianhídridos cíclicos, de los que son un ejemplo el dian-

375396



1 hídrido cíclico de ácido (1-metilepoxietil)fosfonoditoico
(X = O, A = S, R₆ = CH₃); los compuestos de Fórmula IV
son ácidos epoxietilischipotiofosfóricos y sales como sal
5 disódica de ácido epoxietilischipotiofosfórico (X = S,
Z₁ = SNa, R₃ = Na, R₆ = H). Aunque los dianhídridos son
convenientemente representados por la Fórmula III ante-
rior, también pueden existir en las formas:



donde n es un número entero positivo y R₆, X y A son los
definidos anteriormente.

15 Como ejemplos específicos representativos de los
compuestos de este invento y de sus sales que pueden ser
preparados por los procedimientos descritos más adelante
citaremos los siguientes: ácido epoxietilfosfónico, ácido
(1-metilepoxietil)fosfónico, ácido (1-etilepoxietil)fos-
fónico, ácido (1-isopropilepoxietil)fosfónico, ácido (1-
20 terc-butilepoxietil)fosfónico, ácido (1-n-pentilepoxietil)-
fosfónico, epoxietilfosfonato de metilo, (1-metilepoxietil)-
fosfonato de dimetilo, (1-propilepoxietil)fosfonato de di-
terc-butilo, epoxietilfosfonato de dimetalilo, epoxietil-
fosfonato de dibencilo, (1-etilepoxietil)fosfonato de ben-
25 cilo, epoxietilfosfonato de decilo, epoxietilfosfonato de

375396



13 E

1 fenilo, epoxietilfosfonato de p-nitrofenilo, epoxietilfos-
fonato de ciclohexilo, (1-isopropilepoxietil)fosfonato de
pentilo, epoxietilfosfonato de p-aminofenilo, (1-metilepo-
xietil)fosfonato de tolilo, epoxietilfosfonato de tetra-
5 hidrofurilo, epoxietilfosfonato disódico, epoxietilfosfo-
nato sódico, (1-metilepoxietil)fosfonato sódico, epoxie-
tilfosfonato potásico, epoxietilfosfonato cálcico, (1-me-
tilepoxietil)fosfonato de aluminio, (1-metilepoxietil)fos-
fonato de difenilamonio, (1-n-propilepoxietil)fosfonato
10 magnésico, epoxietilfosfonato de α -fenetilamonio, epoxie-
tilfosfonato de plata, (1-etilepoxietil)fosfonato de li-
sina, epoxietilfosfonato de quinina, epoxietilfosfonato de
procaína, epoxietilfosfonato de etilendiamonio, epoxietil-
fosfonato de dietilendiamonio, epoxietilfosfonato de N,N'-
15 dibenciletildiamonio, epoxietilfosfonato de monopipera-
zino y dipiperazino, éster cíclico de ácido epoxietil-
fosfónico con catecol, éster cíclico de ácido epoxietil-
fosfónico con etilenglicol, éster cíclico de ácido (1-me-
tilepoxietil)fosfónico con etilenglicol, éster cíclico
20 de ácido epoxietilfosfónico con etilenglicol, éster cícli-
co de ácido epoxietilfosfónico con o-fenilendiamina, epo-
xietilfosfonato de bis- β -etoxietilo, epoxietilfosfonato de
dipivaloilmetilo, epoxietilfosfónico de bis(fenilacetilo),
epoxietilfosfonato de piridilmetilo, (1-metilepoxietil)-
25 fosfonato de metilsulfonilfenilo, epoxietilfosfonato de

375396



1 β -dimetilaminometilo y epoxietilfosfonato de β -hidroxie-
tilo. Cuando X es oxígeno e Y es -SR: (1-metilepoxietil)-
fosfonotioato de O,S-dimetilo, (1-etilepoxietil)fosfonotioa-
to sódico de S-bencilo, (1-n-propilepoxietil)fosfonotioato
5 de bencilamonio y S-fenilo, epoxietilfosfonotioato potási-
co de O-terc-butilo, (1-isopropilepoxietil)fosfonotioato
de O-etilo y S-alilo, éster cíclico de ácido epoxietilfos-
fonotioico con propilenglicol, epoxietilfosfonotioato cálc-
ico, epoxietilfosfonotioato disódico, (1-etilepoxietil)-
fosfonotioato sódico de O-bencilo, (1-metilepoxietil)fos-
10 fonoclorurotioato de S-isopropilo, epoxietilfosfonofluoruro-
tioato S-(p-clorobencilo), epoxietilfosfonoclorurotioato
de fenetilamonio, N,N-dimetil-epoxietilfosfonamidotioato
de S-metilo, epoxietilfosfonamidotioato sódico de N-fenilo,
15 (1-etilepoxietil)fosfonoditioato de S,S-dibencilo, epoxie-
tilfosfonoditioato diamónico y (1-isopropilepoxietil)fos-
fonoditioato sódico de S-hexilo. Cuando X es azufre e Y
es -SR: epoxietilfosfonoditioato de O,S-dibencilo, (1-me-
tilepoxietil)fosfonoditioato sódico de S-tolilo, (1-etil-
epoxietil)fosfonoditioato dipotásico, epoxietilfosfonodi-
20 tioato de O-alilo y S-fenilo, epoxietilfosfonotritioato
de S,S'-dimetilo, epoxietilfosfonotritioato magnésico,
epoxietilfosfonotritioato sódico de S-(p-clorofenilo),
epoxietilfosfonocloruro-ditioato de S-alilo, (1-metilepo-
xietil)fosfonofluoruroditioato amónico, N,N-dimetil-epo-
25



1 xietilfosfonamidoditioato de S-metilo, N,N-difenil(1-n-
 pentilepoxietil)fosfonamidoditioato y N,N-difenil(1-n-
 pentilepoxietil)fosfonamidoditioato de S-alilo. Cuando X
 es oxígeno e Y es halógeno: epoxietilfosfonoclorurato só-
 5 dico, epoxietilfosfonoclorurato de bencilamonio, (1-metil-
 epoxietil)fosfonobromurato de piperazinio, (1-isopropil-
 epoxietil)fosfonofluorurato de etilendiamonio, N,N-dime-
 til(1-metilepoxietil)fosfonocloruramida, N-acetil-epoxie-
 tilfosfonofluoruramida, dicloruro epoxietilfosfónico, di-
 10 bromuro epoxietilfosfónico, difluoruro-epoxietilfosfónico,
 difluoruro(1-metilepoxietil)fosfónico y fluoruro-cloruro-
 (1-n-propilepoxietil)fosfónico. Cuando X es azufre e Y es
 halógeno: dicloruro de ácido epoxietilfosfonotioico, epo-
 xietilfosfonamidoclorotioato de N,N-dialilo, (1-isopropil-
 15 epoxietil)fosfonamidoclorotioato, (1-etilepoxietil)fosfona-
 midofluortioato de N-benzoilo, N-acetil-epoxietilfosfona-
 midoclorotioato, N,N-dietilepoxietilfosfonamidato de O-ben-
 cilo, N,N-dibencil(1-metilepoxietil)fosfonamidato de ben-
 cilamonio, éster interno de N-hidroxietil-epoxietilfosfo-
 20 namidato, N,N-di(2-hidroxietil)epoxietilfosfonamidato de
 O-alilo, N,N,N',N'-tetrafenilepoxietilfosfonodiamida,
 N,N'-(bis-dimetilaminometil)(1-metilepoxietil)fosfona-
 diamida, P-(1-n-propilepoxietil)-N,N-dietilfosfonamidato
 de bencilo, P-(1-metilepoxietil)-N,N-difenilfosfonamidato
 25 de etilo, P-epoxietil-N,N'-dimetil-N,N'-etilenfosfonodia-

375396



13 E

1 mida, epoxietil-N,N'-difenil-N,N'-etilenfosfonodiamida,
P-epoxietil-N,N'-dimetil-N,N'-propilenfosfonodiamida,
P-epoxietil-N,N'-difenil-N,N'-butilenfosfonodiamida, P-
5 (1-metilepoxietil)-N,N,N',N'-tetrabencilfosfonodiamida,
ácido epoxietildimorfolinofosfinoso, ácido epoxietildi-
pirrolidinofosfinoso, ácido (1-etilepoxietil)dipirrolidi-
nofosfinoso. Cuando X es azufre e Y es NR₁R₂: N,N-dietil-
(1-metilepoxietil)fosfonamidotioato de O-(p-nitrofenilo),
N,N-dibencilepoxietilfosfonamidotioato sódico, N,N,N',N'-
10 tetraetilepoxietilfosfonodiamidotioato, N,N-dibencil-(1-
etilepoxietil)fosfonodiamidotioato, N,N-dimetil-(1-metil-
epoxietil)fosfonamidotioato de S-bencilo. Cuando X es
azufre e Y y Z son ambos -OR: (1-metilepoxietil)fosfono-
tocioato de O,O-dimetilo, (1-etilepoxietil)fosfonotocioato de
15 etilendiamonio, epoxietilfosfonotocioato potásico de O-ben-
cilo, éster cíclico de ácido epoxietilfosfonotocioico con
catecol, ácido S-metilepoxietilfosfonotocioico. También es-
tán incluidos los derivados nitrogenados y los tioderiva-
dos tales como: diamida de ácido N,N'-bis(1-D-carboxietil)-
epoxietilfosfónico, diamida de ácido N,N'-bis(1-D-carboxi-
20 fenil)(1-etilepoxietil)fosfónico, diamida de ácido N,N'-
bis(1-D-carboxifuril)(1-metilepoxietil)fosfónico, diamida
de ácido N,N'-bis(1-D-carboxibencil)epoxietilfosfónico,
bis-(metilimida de ácido epoxietilfosfónico), bis(imida
de ácido epoxietilfosfónico), bis(fenilimida de ácido
25

375396



1 epoxietilfosfónico), bencilimida de ácido bis-(1-etilepo-
xietil)fosfónico, diamida de ácido N,N,N',N'-tetra(iso-
propoxi)epoxietilfosfónico, diamida de ácido N,N'-dietoxi-
5 (1-etilepoxietil)fosfónico, diamida de ácido N,N'-difeno-
xi-(1-metilepoxietil)fosfónico, dihidrazida de ácido epo-
xietilfosfónico, dihidrazida de ácido (1-etilepoxietil)-
fosfónico, dihidrazida de ácido N,N'-difenilepoxietil-
fosfónico, dihidrazida de ácido N,N'-dipropilepoxietil-
fosfónico, dihidrazida de ácido N²,N^{2'}-dibencilepoxietil-
10 fosfónico, dihidrazida de ácido N²,N^{2'}-feniletildinepoxie-
tilfosfónico, 3,6-dióxido de 3,6-bis-(epoxietil)hexahidro-
1,2,4,5,3,6-tetraazodifosfolina, 3,6-disulfuro de 3,6-bis-
(1-metilepoxietil)hexahidro-1,2,4,5,3,6-tetraazodifosfoli-
na, azida de ácido epoxietilfosfonamídico, azida de ácido
15 (1-metilepoxietil)fosfonamídico, azida de ácido N,N-diben-
cilepoxietilfosfonamídico, azida de ácido N,N-difenilepo-
xietiltiofosfonamídico, epoxietilfosfonodicuanidida,
N,N,N',N',N'',N''-hexaetil(epoxietil)fosfonodicuanidida,
N,N-difenilepoxietilfosfonodicuanidida, (1-metilepoxietil)-
20 tiofosfonodicuanidida, ditioisocianato de epoxietiltiofos-
fonilo, di-isocianato de 1-metilepoxietilo, ditioisociana-
to de epoxietilo, epoxietilfosfonildiuretano, (1-etilepo-
xietil)tiofosfonildiuretano, epoxietilfosfonilditioureta-
no, epoxietilfosfonildiureido y (1-metilepoxietil)tiofos-
25 fonildiureido.

375396



11.3 EN

1 Los compuestos de Fórmulas I-IV son intermedios
útiles en la preparación de sales de ácido (1-R₆-epoxie-
til)fosfónico que presentan un grado importante de acti-
vidad antibacteriana.

5 El ácido epoxietilfosfónico, el ácido (1-alkil-
(inferior)epoxietil)fosfónico aquí descritos y las sales
y ésteres biológicamente lábiles, amidas, amidinas, anhí-
dridos, hidrazidas, imidas, azidas, cianatos, pirofosfona-
tos, diureidos y tioatos de los mismos, presentan una no-
table actividad antibacteriana contra los agentes patóge-
nos. Así, las sales de metales alcalinos y alcalino-té-
rreos de los ácidos (1-R₆-epoxietil)fosfónicos como las
de sodio, calcio, magnesio y similares y las sales de ami-
nas como piperazina, dicitclohexilamina, etilendiamina, ben-
cilamina, fenetilamina y similares, presentan una notable
15 actividad antibacteriana contra un gran número de agentes
patógenos. Son activas en la inhibición del crecimiento de
bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas, por
ejemplo Salmonella schottmuelleri y Bacillus subtilis.

20 Así, el ácido epoxietilfosfónico, sus derivados 1-alkí-
licos inferiores y sus sales, pueden ser utilizados como
agentes antisépticos para eliminar los organismos suscep-
tibles del equipo farmacéutico, dental y médico y de otras
zonas sometidas a la infección por tales organismos y para
25 inhibir el crecimiento dañino de bacterias en las pinturas



113 EME 4874

1 industriales. Análogamente, pueden ser utilizados para se-
parar ciertos microorganismos de las mezclas de microorga-
nismos. Son útiles en el tratamiento de las enfermedades
causadas por las infecciones bacterianas en el hombre y en
5 los animales y son especialmente valiosas en este aspecto,
ya que son activas contra muchas variedades de agentes pa-
tógenos resistentes a los antibióticos previamente dispo-
nibles.

10 Cuando el ácido (1-R₆-epoxietil)fosfónico y sus
derivados, como las sales o ésteres lábiles, etc., son uti-
lizados para combatir las bacterias en el hombre o en los
animales inferiores, pueden ser administrados por vía oral
en una forma de dosificación como cápsulas o tabletas o en
solución o en suspensión líquida. Estas formulaciones pue-
15 den ser preparadas empleando vehículos farmacéuticamente
aceptables como lactosa, agua azucarada, celulosa y simi-
lares, agentes de granulación, preservativos, aglutinantes,
agentes saborizantes o agentes de revestimiento conocidos
por los expertos en esta técnica particular. Alternativa-
mente, pueden ser administrados por vía parenteral por
20 inyección en un vehículo estéril y para ello es normal
utilizar una sal que sea soluble en el vehículo líquido.

25 El ácido epoxietilfosfónico o sus derivados se
emplean como agentes antibacterianos para el tratamiento
y control de las infecciones bacterianas en el hombre y

375396



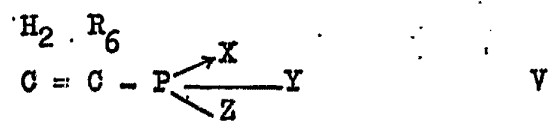
1 en los animales, por vía oral, intravenosa, tópica u
 otros medios admitidos. Naturalmente, se entenderá que
 la dosis óptima en cualquier caso dado depende del ti-
 po y gravedad de la infección en tratamiento y que se
5 emplearán dosis más pequeñas para uso en pediatría, en-
 contrándose todos estos ajustes dentro de los conocimien-
 tos del médico práctico. Por ejemplo, la administración
 intravenosa a los seres humanos del equivalente a 1-12 g/
 día aproximadamente de ácido (1-R_G-epoxietil)fosfónico
10 es suficiente, dependiendo el peso real del derivado par-
 ticular empleado. Tópicamente se aplica de 1 a 25 mg/ml
 en volumen de un ungüento o equivalente, dependiendo de
 nuevo el porcentaje del derivado particular utilizado y
 del tipo de infección en tratamiento.

15 Las mezclas de los enantiómeros (+) y (-) de los
 compuestos de ácido (1-R_G-epoxietil)fosfónico de este in-
 vento pueden ser administradas solas o en combinación
 con otros ingredientes biológicamente activos y especial-
 mente con otros agentes antibacterianos como eritromici-
20 na, lincomicina, una penicilina, estreptomina, novobio-
 cina, tilosina, gentamicina, neomicina, colistina, cana-
 micina, oleandomicina, triacetiloleandomicina, cloranfe-
 nicol, tetraciclinas, sulfonamidas y espiramicina.

 De acuerdo con el aspecto de procedimiento de
25 este invento, los compuestos de ácido (1-R_G-epoxietil)-



1 fosfónico de Fórmula I se preparan por epoxidación del
 compuesto (1-R₆-vinil)fosfónico de fórmula:



5 con un agente químico oxidante, donde X, Y y Z son los
 definidos anteriormente. La elección de agente oxidante
 no es innecesariamente crítica aunque debe ser capaz de
 epoxidar al compuesto de (1-R₆-vinil)fosfonato sin la
10 destrucción indebida del resto de la molécula. Además,
 se prefiere realizar la epoxidación sobre un compuesto
 distinto del ácido fosfónico libre ya que los ácidos tie-
 nen tendencia a ser inestables en las condiciones de reac-
 ción. Se prefiere emplear como agente oxidante un compues-
15 to peroxidado, como peróxido de hidrógeno, un perácido
 inorgánico, un perácido orgánico, un hidroperóxido orgá-
 nico o un peroxi-imidato, como se discute más adelante.
 No obstante, también pueden utilizarse otros agentes oxi-
 dantes si así se desea y más adelante también se discuten
20 ejemplos de éstos.

 Uno de los mejores métodos de epoxidación del
 doble enlace etilénico del Compuesto V olefínico consis-
 te en tratar dicho compuesto con peróxido de hidrógeno.
 Aunque puede utilizarse peróxido de hidrógeno solo, se
25 prefiere grandemente efectuar la reacción en presencia de

375396



1 un perácido inorgánico adecuado ya que de esta forma se
obtienen resultados mucho mejores. En la descripción de
este invento, el perácido inorgánico es denominado algu-
nas veces catalizador, aunque el papel exacto de dicho
5 perácido no está inequívocamente establecido como el de
un catalizador en el sentido clásico y puede participar
como agente epoxidante. Aunque puede agregarse el propio
perácido al medio de reacción, generalmente se prefiere
añadir el ácido inorgánico a la mezcla de reacción y for-
10 mar el perácido in situ por reacción con el peróxido de
hidrógeno. En otro método pueden emplearse ácidos de óxi-
dos metálicos que reaccionan con el peróxido de hidrógeno
para formar perácidos. Los catalizadores especialmente
útiles son los perácidos de wolframio, vanadio y molibdeno,
15 ya sea de los ácidos simples o de los poliácidos, inclui-
dos los heteropoliácidos. Los ácidos inorgánicos se utili-
zan generalmente en forma de sales neutras, como las de
metales alcalinos, v.g. wolframato sódico o potásico,
wolframato amónico, sales de metales alcalino-térreos co-
20 mo wolframato o vanadato cálcico o bórico, una sal de me-
tal pesado, de los que son ejemplos el vanadato de cinc,
wolframato de cinc, wolframato de estaño, molibdato de
estaño, wolframato de aluminio y molibdato de aluminio.
Alternativamente, la sal neutra puede formarse in situ
25 agregando un ácido libre, como ácido wolfrámico o vanádico



1 y añadiendo base suficiente para formar la sal deseada.

Además de los perácidos simples pueden utilizar-
se heteropoliácidos, de los que son ejemplos los ácidos
heteropoliwolfrámicos de arsénico, antimonio y bismuto.
5 De la misma forma pueden utilizarse también como catali-
zadores los ácidos heteropolimolibdicos y heteropolicró-
micos de azufre, selenio o telurio. En general, los hetero-
poliácidos de los elementos formadores de ácido del grupo
VI del Sistema Periódico de los Elementos son satisfacto-
10 rios. Pueden encontrarse presentes en el catalizador más
de dos elementos formadores de heteroácido diferentes
del grupo VI, por ejemplo ácido tiotelurowolfrámico y
ácido selenomolibdowolfrámico. Como se ha establecido an-
teriormente, éstos se convierten preferiblemente in situ
15 en el perácido correspondiente. Otros catalizadores que
son adecuados, aunque no son tan eficaces como los ya men-
cionados, son los carbonatos, bicarbonatos y fosfatos de
metales alcalinos, v.g. carbonato sódico, bicarbonato po-
tásico, fosfato sódico y fosfato disódico hidrógeno. Para
20 obtener los mejores resultados, se utiliza por lo menos
alrededor de 0,1 % de catalizador (en peso de compuesto
de ácido (1-R_G-vinil)fosfónico). No son perjudiciales unas
cantidades mayores y, si se desea, puede emplearse hasta
alrededor del 30 % en peso. Se prefiere utilizar de 0,25
25 a 5 % aproximadamente de perácido inorgánico (en peso



1 de (1-R₆-vinil)fosfonato). Cuando se utilizan estos cata-
lizadores, el compuesto de ácido (1-R₆-vinil)fosfónico de
Fórmula V se pone en contacto con peróxido de hidrógeno
5 (o con un peróxido equivalente como peróxido sódico o bá-
rico), en presencia del catalizador y en un medio de reac-
ción líquido adecuado. La reacción se efectúa convenientemente
a temperaturas comprendidas entre 0° y 90°C y prefe-
riblemente entre la temperatura ambiente y unos 80°C, y a
un pH comprendido entre 3,0 y 11,0 aproximadamente y de
10 preferencia entre 4,0 y 6,0 aproximadamente. A un pH infe-
rior a 4,0 aproximadamente, son convenientes unas tempera-
turas de reacción inferiores a unos 15°C con objeto de
evitar o reducir al mínimo la descomposición del compues-
to de ácido epoxipropilfosfónico deseado. A niveles supe-
15 riores de pH (es decir, por encima de 8,0) el peróxido de
hidrógeno se descompone a una velocidad apreciable y debe
ser repuesto durante la reacción.

Se obtienen buenos resultados disolviendo o sus-
pendiendo en el disolvente el compuesto de ácido (1-R₆-
20 vinil)fosfónico, ajustando al pH deseado, agregando el ca-
talizador y finalmente añadiendo el peróxido de hidrógeno.
La velocidad y la temperatura de la reacción pueden ser
controladas fácilmente por la velocidad de adición del pe-
róxido. Para obtener los mejores resultados, se utiliza
25 como mínimo 1 mol de peróxido por mol de compuesto de áci-



1 do (1-R₆-vinil)fosfónico y se prefiere emplear por lo me-
nos alrededor de 3 moles de peróxido por mol de fosfonato.
Tampoco son perjudiciales unos excesos mayores.

5 Como medios disolventes se emplean preferiblemen-
te el agua y/o los alcoholes compatibles con el peróxido
de hidrógeno, siendo alcoholes adecuados los alcanoles in-
feriores como metanol, etanol, propanol o butanol. Si se
desea, pueden encontrarse presentes durante la reacción
de epoxidación algunos agentes de quelatación, como ácido
10 etilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminodiacético,
glicina o β-alanina, con objeto de complejar los metales
pesados como hierro, níquel o cobre que suelen catalizar
la descomposición del peróxido de hidrógeno.

15 Una vez completada la reacción de epoxidación,
se descompone el exceso de peróxido de hidrógeno. El com-
puesto de ácido (R₆-epoxietil)fosfónico puede ser recupe-
rado por separación de los compuestos inorgánicos y poste-
rior cristalización o evaporación de la mezcla de reacción
a sequedad.

20 Los (1-R₆-epoxietil)fosfonatos de este invento
también pueden ser obtenidos por reacción del (1-R₆-vinil)-
fosfonato (V) con un perácido orgánico como peracético,
perbenzoico, perbenzoico sustituido, monoperftálico, per-
fórmico o peroxitri fluoracético, preferiblemente a tempe-
25 raturas comprendidas entre -10°C y 150°C aproximadamente.



1 También pueden emplearse los peroxianhídridos como fuente de peroxiácidos, si así se desea. Esta peroxidación se realiza preferiblemente en disolventes hidrocarbonados inertes como cloroformo, dicloruro de metileno, benceno, 5 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. En general, se utiliza un exceso molar de perácido orgánico para obtener los mejores resultados. Se prefiere que la mezcla de reacción esté regulada cuando se emplean aquellos perácidos que se descomponen durante la reacción formando ácidos fuertes, v.g. el ácido peroxitrifluoracético. Como ejemplo de agente regulador adecuado citaremos el fosfato disódico hidrógeno. 10 En este momento debe observarse que el uso de un perácido orgánico ópticamente activo como agente de peroxidación, por ejemplo el ácido percanfórico, dará una mezcla de reacción conteniendo predominantemente solo uno de los isómeros ópticos del compuesto de ácido epoxietilfosfónico. Los productos deseados pueden ser recuperados por 15 métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por descomposición del perácido orgánico en exceso y separación del disolvente o disolventes.

20 Adicionalmente, los compuestos de ácido epoxietilfosfónico de Fórmula V pueden ser epoxidados a los 25



1 compuestos epoxietílicos de Fórmula I por reacción con
un hidroperóxido orgánico, como hidroperóxido de terc-
butilo, hidroperóxido de cumeno, hidroperóxido de amile-
no o similares, en un disolvente inerte hidrocarbonado
5 o hidrocarbonado halogenado, a una temperatura comprendi-
da entre -10°C y 100°C aproximadamente. Como catalizador,
se emplea preferiblemente de 0,01 % a 5 % aproximadamente
(sobre el peso del compuesto vinílico) de un óxido de un
metal de los grupos Vb y VIb del Sistema Periódico, como
10 molibdeno, wolframio o vanadio o un complejo o ligando
de estos metales. También puede utilizarse como cataliza-
dor un hidróxido de metal alcalino o una base orgánica co-
mo Triton B, aunque los óxidos metálicos son más satisfac-
torios.

15 Además, la formación de los epóxidos de este in-
vento puede realizarse tratando el compuesto de ácido
(1-R₆-vinil)fosfónico de Fórmula V con peróxido de hidró-
geno y un nitrilo como acetonitrilo, propionitrilo, benzo-
nitrilo y similares. El agente peroxidante es el ácido
20 peroxi-imídico formado in situ a partir del nitrilo y pe-
róxido de hidrógeno, que se descompone durante la reacción
a amida. La reacción se efectúa generalmente en un medio
disolvente acuoso o alcohólico inferior, a un pH de 7 a 9
aproximadamente. Una vez completada la reacción, cualquier
25 exceso de peróxido de hidrógeno se descompone por métodos

375396



1 conocidos y el producto deseado se separa de la amida orgánica subproducto por técnicas conocidas por los expertos.

5 Todavía otro método para la obtención del ácido epoxietilfosfónico y de los compuestos de ácido (1-
alquil(inferior)epoxietil)fosfónico de este invento consiste en hacer reaccionar los compuestos (1-R₆-vinil)fosfónicos con oxígeno (o aire) en presencia de un catalizador adecuado y un regulador básico, como wolframatos o
10 vanadatos de metales alcalinos, naftenatos de cobalto, hierro, manganeso o vanadio o hidroperóxido de terc-butilo. Es conveniente efectuar la oxidación a temperaturas de unos 75° a 125°C, durante 15-25 horas aproximadamente.

15 Todavía otro procedimiento para la peroxidación del compuesto olefínico (1-R₆-vinil)fosfónico consiste en hacerlo reaccionar con una sal metálica oxidante, como trióxido de cromo o un permanganato de metal alcalino, en un disolvente básico, del que son ejemplos piridina, α-picolina, piperidina y dimetilformamida.

20 También puede emplearse como oxidante en el procedimiento de este invento un hipohaluro de metal alcalino, como hipoclorito o hipobromito sódico o potásico. La epoxidación se realiza convenientemente en un medio acuoso o en una base orgánica como piridina o dimetilformamida,
25 a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 0°C



1 y 100°C y a un pH superior a 8,0 aproximadamente. El pro-
ducto se recupera después por técnicas conocidas, por
ejemplo por adsorción de una resina cambiadora de catión
en el ciclo de hidrógeno y recuperación del compuesto
5 (1-R₆-epoxietil)fosfónico del eluato de la resina. Es con-
veniente recuperar una sal recogiendo el eluato de la re-
sina en presencia de una base.

Además, la epoxidación puede efectuarse haciendo
reaccionar un vinilfosfonato de Fórmula V en un disolven-
10 te inerte adecuado con ozono, en presencia de una olefina
donadora o de un compuesto que forme un aducto 1:1 con
el ozono que se descompone desprendiendo oxígeno en forma
muy activa a temperaturas comprendidas entre -30°C y -50°C.
Las olefinas donadoras adecuadas son estilbeno, ciclohexe-
15 no y similares.

Todavía otro método de preparación de los compues-
tos (1-R₆-epoxietil)fosfónicos de este invento consiste en
la epoxidación del (1-R₆-vinil)fosfonato con un perborato
de alquilo o un perfosfato de alquilo a la temperatura am-
20 biente. El perborato de alquilo, como perborato de ciclo-
hexilo, se prepara convenientemente por métodos conocidos
a partir de borato de alquilo y peróxido de hidrógeno; el
perfosfato de alquilo reactivo puede ser obtenido por reac-
ción de un fosforoclorurato de dialquilo [(alquil-O)₂P-Cl]
25 con un hidroperóxido de alquilo inferior, en presencia de



11 3 ENE.

1 un hidróxido de metal alcalino.

De acuerdo con un aspecto adicional del invento, los (1-R_G-epoxietil)fosfonatos de Fórmula I se preparan directamente por reacción de sales y ésteres de ácido (1-R_G-vinil)fosfonoso con un agente oxidante como se ha descrito anteriormente y preferiblemente con un agente peroxidante. Así, el grado de oxidación del átomo de fósforo pasa de P^{III} a P^V y el doble enlace olefínico es epoxidado en la reacción.

10 Los ácidos epoxietilfosfónico y (1-alquil(inferior)epoxietil)fosfónico, las sales y sus ésteres biológicamente lábiles obtenidos de acuerdo con los procedimientos antes descritos, pueden ser utilizados directamente como agentes antibióticos ya que poseen una actividad antibacteriana importante.

15 Los ésteres de los ácidos epoxietilfosfónico y (1-alquil(inferior)epoxietil)fosfónicos pueden ser convertidos en los ácidos libres o en las monosales o disales de ácidos (1-R_G-epoxietil)fosfónicos por diversos métodos tales como hidrólisis o separación reductiva del grupo éster. La hidrólisis puede efectuarse con una base o un ácido, puede ser enzimática, catalizada por la luz o a través de un derivado de trimetilsililo. La separación reductiva del grupo éster puede realizarse por hidrogenólisis. El método preferido en cualquier caso dado de-

25



1181

1 pende del éster particular de que se trate y en la por-
 ción experimental de esta memoria se encuentran ejemplos
 representativos. Debe observarse que en algunos casos
 las condiciones de reacción empleadas para efectuar la
5 epoxidación de este invento conducirán también a una hi-
 drólisis por lo menos parcial de ciertos ésteres. Esto
 puede ocurrir cuando el pH durante la epoxidación es su-
 perior a 6 aproximadamente, porque ciertos diésteres epó-
 xidos aquí descritos son hidrolizados con la base a mo-
10 noésteres a un pH superior. Análogamente, como observa-
 rán los expertos en la técnica, la conversión de ésteres
 de compuestos de ácido (1-R₆-epoxietil)fosfónico a sus
 ácidos o sales puede realizarse sin recuperación del és-
 ter de la mezcla de epoxidación. Así, por ejemplo, el
15 vinilfosfonato de dibencilo puede ser epoxidado a pH 4,5
 aproximadamente con peróxido de hidrógeno y perwolframa-
 to sódico a epoxietilfosfonato de dibencilo y este último
 producto puede ser convertido por hidrogenólisis, sin ais-
 lamiento, en epoxietilfosfonato disódico. El proceso de
20 epoxidación de este invento también puede ser aplicado
 a la preparación de ácidos epoxietilfosfónico o (1-alkil-
 (inferior)epoxietil)fosfónico o una sal de los mismos di-
 rectamente a partir de un éster de ácido (1-R₆-vinil)fos-
 fónico que es fácilmente oxidado, por ejemplo los ésteres
25 3-crotonílico, p-benzoquinonílico y p-naftoquinonílico.

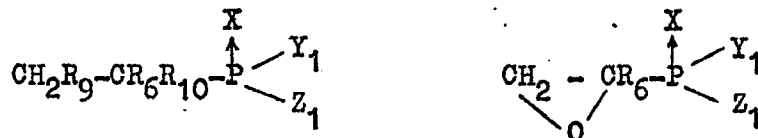
375396



ENE. 1970

1 Estos se epoxidan en la forma antes discutida pero emplean
do un gran exceso de agente oxidante. El producto de reac-
ción así obtenido es la sal de ácido (1-R₆epoxietil)fosfó-
nico correspondiente al catión presente en la mezcla de
5 reacción.

Otra alternativa para la obtención de los ácidos
(1-R₆-epoxietil)fosfónicos y sus derivados de este inven-
to consiste en tratar el ácido (etil-1,2-disustituído)fos-
fónico, sus sales o ésteres en condiciones adecuadas para
10 efectuar el cierre de anillo del tipo epóxido. Uno de los
sustituyentes en la posición 1 ó 2 del ácido etilfosfónico
reaccionante IX debe ser un radical hidroxilo u otro sus-
tituyente oxigenado funcionalmente equivalente que expe-
rimente cierre de anillo para formar el núcleo epóxido;
15 el sustituyente restante puede ser cualquier grupo salien-
te que en las condiciones de la reacción pueda ser despla-
zado para dar el epóxido deseado X



donde X, Y₁, Z₁ y R₆ son los definidos anteriormente; y
R₉ y R₁₀ son hidroxilo, halógeno, por ejemplo cloro, bro-
mo, yodo y similares; azido, alcanoil(inferior)oxi, por
ejemplo acetoxi, propioniloxi y similares; alcanoil(infe-
rior)oxi trihalometilado como tricloroacetoxi, trifluor-
25



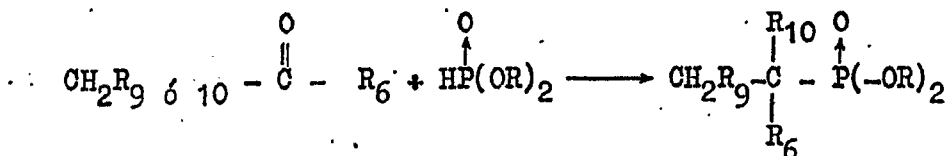
1 acetoxi, 3,3,3-trifluorpropioniloxi, 3,3,3-tricloropro-
pioniloxi y similares; hidrocarbilsulfoniloxi, como al-
cano(inferior)sulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi,
etanosulfoniloxi y similares; arilsulfoniloxi, por ejem-
5 plo fenilsulfoniloxi y similares; alcarilsulfoniloxi, por
ejemplo tolilsulfoniloxi y similares; aralquilsulfonil-
oxi, por ejemplo benzosulfoniloxi y similares; aroiloxi,
por ejemplo benzoiloxi, 4-toluiloxi, 2-naftoiloxi y simi-
lares; aralcanoiloxi, por ejemplo bencilcarboniloxi, naf-
10 tilcarboniloxi y similares; trialquil(inferior)amonio,
por ejemplo trimetilamonio, trietilamonio y similares;
N-cicloalquildialquil(inferior)amonio donde el radical ci-
cloalquilo es de un solo núcleo y contiene de 5 a 6 áto-
mos de carbono en el núcleo, como ciclopentilo, ciclohexi-
15 lo y similares y dialquil(inferior)sulfonio, por ejemplo
dimetilsulfonio, dietilsulfonio, di-n-butilsulfonio y si-
milares; ariloxi, por ejemplo fenoxi y similares; dialco-
xifosfino, por ejemplo dialcoxi(inferior)fosfino como di-
etoxifosfino y similares; N-(alcanosulfonil)alquilamino
20 o N-(alcarilsulfonil)cicloalquilamino donde el radical
cicloalquilo es de un solo núcleo y contiene de 5 a 6 áto-
mos de carbono en el núcleo, por ejemplo N-(p-toluensul-
fonil)ciclohexilamino y similares; por lo menos uno de
los radicales R_9 o R_{10} es hidroxilo u otro radical oxi-
25 genado funcionalmente equivalente, por ejemplo un grupo

375396



1 aciloxi como alcanoil(inferior)oxi, alcanoil(inferior)-
 oxi trihalometilado, aroiloxi, aralcanoiloxi y similares,
 que, en las condiciones de cierre del anillo, forman el
 anillo epóxido deseado.

5 Un método de preparación de los reactivos en
 los que la porción oxigenada está unida al átomo de car-
 bono 1 de la molécula de ácido etilfosfónico consiste en
 tratar el ácido fosforoso o una sal o éster de ácido fos-
 10 foroso con una cetona (o acetaldehído cuando R_6 es hidró-
 geno) sustituida con un grupo saliente apropiado. La si-
 guiente ecuación ilustra este método de preparación.



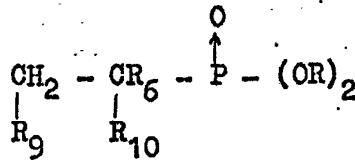
15 donde R_9 representa un grupo saliente, R_{10} representa hi-
 droxilo y R y R_6 son los definidos anteriormente.

 Alternativamente, se puede hacer reaccionar un
 haluro de acetilo adecuadamente sustituido con un fosfito
 y el (2- R_9 -acetil)fosfonato así obtenido se reduce, por
 20 ejemplo, por tratamiento con borohidruro sódico para dar
 el derivado deseado de ácido (1-hidroxi-2-(R_9 -sustituido)-
 etil)fosfónico.

 El ácido (etil-1,2-disustituido)fosfónico reac-
 cionante de fórmula

25

375396



1
5
10
15
20
25

donde R_9 es OH y R_{10} es un grupo saliente puede ser obtenido haciendo reaccionar ácido (1- R_6 -vinil)fosfónico o una sal o éster del mismo con un agente de halogenación como N-haloacetamida. Alternativamente, el ácido vinilfosfónico o una sal o éster del mismo puede ser tratado con un reactivo que adicione una porción oxigenada y un grupo saliente sobre el doble enlace del radical vinílico. Por ejemplo, puede prepararse un ácido vinilfosfónico disustituído en el que los sustituyentes oxigenados son hidroxilo, alcanciloxi o trihalometilalcanciloxi, por tratamiento del ácido vinilfosfónico, o una sal o éster del mismo, con un perácido alcancico y un ácido mineral anhídrido o con un ácido trihalometilalcancico apropiado, en presencia de un perácido como el ácido perbenzoico. Cuando el grupo saliente es halógeno y el sustituyente oxigenado está unido a la posición 2, la sustancia reaccionante se prepara tratando un vinilfosfonato con una solución acuosa de un agente halogenante, por ejemplo α -bromosuccinimida y solución acuosa de ácido sulfúrico u otros agentes halogenantes funcionalmente equivalentes admitidos en la técnica.

25 Cuando el grupo saliente es un radical amino sus-

375396



1970

1

tituido, la sustancia reaccionante se prepara por reaccion de (1-R₆-vinil)fosfonato con un agente halogenante adecuado, tal como bromo en cloroformo, en presencia de una amina primaria adecuada. El (1-amino primario-1-R₆-3-aziridinil)fosfonato intermedio asi obtenido se hidroliza despues por tratamiento con acido acuoso para dar el (1-(amino primario)-2-hidroxi-1-R₆-etil)fosfonato deseado.

5

10

Los esterres (etil-1,2-disustituído)fosfónicos se convierten en el acido o en sus sales por tratamiento durante hasta 24 horas con un acido, por ejemplo un acido mineral y despues neutralización con una base, por ejemplo una amina o un oxido o carbonato alcalino o alcalino-térreo o similares. La sal resultante puede ser convertida en el acido mediante el uso de una resina cambiadora de ion.

15

20

Para convertir el acido etilfosfónico, sus esterres o sales en el tioderivado, la funcion hidroxil es acilada en primer lugar, por ejemplo con un haluro de acetilo y despues se hace reaccionar con P₂S₅.

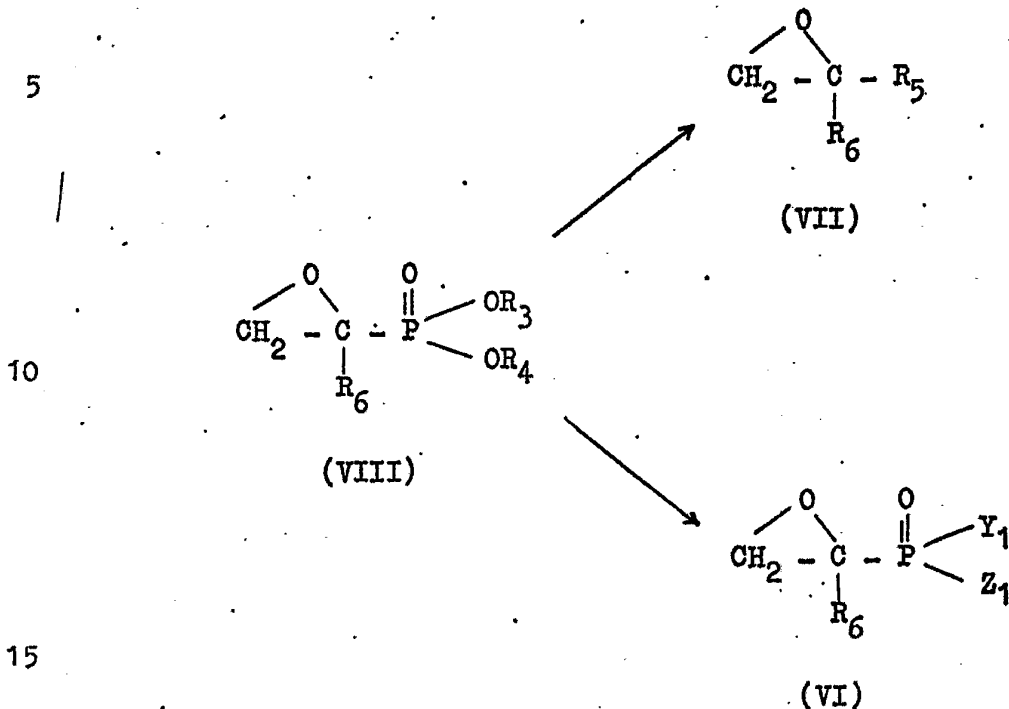
25

Los fosfonamidatos y diamidas, es decir los compuestos en los que un radical Y o Z o ambos son -NR₁R₂, pueden ser preparados a partir de acido epoxietilfosfónico, de sus derivados 1-alquílicos inferiores o de las sales de estos acidos mediante una serie de reacciones que

375396



se discuten a continuación con detalle. La reacción global puede ser descrita esquemáticamente de la siguiente forma:



20

25

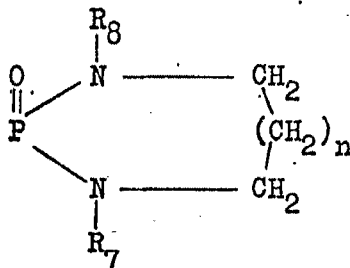
donde Y_1 y Z_1 son $-OR$, $-SR$, $-NR_1R_2$ o halógeno y R , R_1 y R_2 son los definidos anteriormente. También están incluidos dentro de Y_1 y Z_1 los siguientes grupos: i) sales orgánicas e inorgánicas cuando por lo menos uno de los radicales Y_1 o Z_1 es $-OH$ o $-SH$ y ii) los derivados cíclicos cuando Y_1 y Z_1 están unidos entre sí a través de compuestos hidrocarbólicos polifuncionales cíclicos, como se ha definido previamente. R_3 y R_4 son hidrógeno, un metal como sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, plata, cobalto



1670

1 y hierro; un ión amonio o un ión amonio sustituido co-
 mo fenetilamonio, bencilamonio, tetraamonio y dietilamo-
 nio y R_5 representa

5



10

donde R_7 y R_8 son hidrógeno o alquilo inferior como me-
 tilo, etilo, propilo y butilo; aralquilo como bencilo y
 bencilo sustituido; arilo como fenilo; y fenilo sustitui-
 do como halofenilo y nitrofenilo; y n es un número entero
 de 0 a 2.

15

20

25

Los fosfonamidatos y diamidas se pueden preparar
 convirtiendo el compuesto de ácido (1- R_6 -epoxietil)fosfó-
 nico en su haluro de ácido y después haciendo reaccionar
 el haluro de ácido con una amina primaria o secundaria o
 haciendo reaccionar el compuesto de ácido (1- R_6 -epoxietil)-
 fosfónico con una amina primaria o secundaria, en presen-
 cia de una carbo-di-imida. Son ejemplos de estas aminas
 el amoniaco, dimetilamina, morfolina, dimetiletildiami-
 na, ciclohexilamina, dimetilpropilendiamina, bencilamina,
 hexametildiamina, difenilamina, fenilamina y similares.
 También se consideran las aminas sustituidas como cloro-
 fenilamina, aminoetilbenceno, β -etoxietilmorfolina, die-

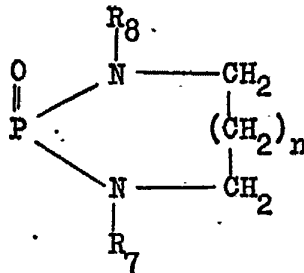


1970

1 toxietylamina, p-metoxibencilamina, p-nitrodifenilamina,
fenetylamina y similares.

 Cuando se emplea el método del haluro de ácido
para preparar los compuestos de Fórmula VII donde R_5 es

5



10

se convierte primero el compuesto de ácido (1- R_5 -epoxie-
til)fosfónico en el haluro de ácido por reacción con un
agente halogenante. Pueden utilizarse como agentes halo-
genantes los reactivos como tricloruro de fósforo, penta-
cloruro de fósforo, fluoruro de tionilo, cloruro de tio-
nilo o bromuro de tionilo. No obstante, se prefiere utili-
zar reactivos como cloruro de tionilo y bromuro de tioni-
lo para preparar los haluros de ácido ya que estos reac-
tivos suelen dar mejores rendimientos del haluro de ácido.
Los disolventes adecuados para la reacción son los hidro-
carburos como cloroformo, benceno y tolueno. La reacción
puede efectuarse convenientemente en disolventes amínicos
como piridina, trietylamina, tri-n-propilamina y simila-
res. Cuando se emplea una amina como disolvente, la amina
actúa de disolvente del compuesto de ácido fosfónico y de
la reacción con haluro de ácido, así como neutralizante

25



1 del hidroháluro formado. El producto de la reacción de
halogenación es un dihaluro de ácido y el haluro de áci-
do se hace reaccionar después con una diamina, por ejem-
plo dietiletilendiamina, generalmente a la temperatura
5 del baño de hielo, para formar una diamida fosfónica cí-
clica. La diamida fosfónica se aísla después por técnicas
conocidas.

Cuando Y_1 en la Fórmula VI es $-OR$ o halógeno, el
fosfonamidato se prepara haciendo reaccionar en primer
10 lugar el compuesto de ácido fosfónico con una sal de un
metal pesado, como nitrato de plata o nitrato de plomo.
La sal dimetálica se hace reaccionar después con un halu-
ro de alquilo como yoduro de metilo o de etilo para for-
mar un diéster. El diéster es parcialmente hidrolizado
15 por tratamiento con un álcali, por ejemplo hidróxido só-
dico, para formar un semiéster-semisal como por ejemplo
la sal sódica de (1- R_6 -epoxietil)fosfonato de metilo y el
semiéster-semisal se convierte en el monohaluro de ácido-
éster por reacción, por ejemplo, con cloruro de tionilo. El
20 monohaluro-éster se hace reaccionar después con una amina,
por ejemplo dimetilamina, para formar los compuestos en
los que Y_1 en la Fórmula VI es $-OR$, donde R es un radical
hidrocarbilo y Z_1 es $-NR_1R_2$.

Los compuestos de Fórmula VI donde Y_1 es $-OH$ se
25 preparan haciendo reaccionar el éster de fosfonamidato



1070

1 antes preparado con un equivalente aproximadamente de un
 álcali, por ejemplo hidróxido sódico. La sal sódica así
 formada puede convertirse después en el ácido libre por
 técnicas conocidas.

5 Cuando Y_1 en la Fórmula VI es halógeno, los ha-
 luros de fosfonamidato pueden prepararse convirtiendo el
 fosfonamidato salino, donde Y_1 es $-OH$, en su haluro de
 ácido por reacción con un agente halogenante, por ejemplo
 cloruro de tionilo.

10 Cuando Y_1 en la Fórmula VI es $-SH$, los fosfonami-
 dotioatos pueden prepararse convirtiendo un fosfonotioato
 salino, donde Y_1 es $-OH$, en su haluro de ácido por reac-
 ción con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tio-
 nilo.

15 Cuando Y_1 en la Fórmula VI es $-SH$, los fosfonami-
 dotioatos pueden prepararse haciendo reaccionar el haluro
 fosfonamídico antes preparado con un mercaptano, por ejem-
 plo metilmercaptano o etilmercaptano.

20 Cuando se emplea el método de la carbo-di-imida
 para preparar los fosfonamidatos y diamidas, el compues-
 to de ácido (1- R_6 -epoxietil)fosfónico se hace reaccionar
 con la amina en un disolvente adecuado, en presencia de
 una carbo-di-imida, por ejemplo dicitclohexil-carbo-di-
 imida. El compuesto de ácido fosfónico puede emplearse en
25 forma de ácido libre, pero se prefiere efectuar la reac-



1 ción con una sal del ácido fosfónico, por ejemplo una sal
amínica o metálica. La carbo-di-imida se agrega general-
mente a una solución del compuesto de ácido fosfónico y
de la amina. Los disolventes adecuados para la reacción
5 son acetona, dimetilformamida, dioxano y terc-butanol y
las mezclas de los anteriores con agua. La reacción puede
efectuarse a la temperatura ambiente, pero se prefiere
efectuar la reacción a 50-90°C, y preferiblemente a la
temperatura de reflujo del disolvente empleado. El fosfo-
10 namidato se separa después de la mezcla de reacción por
técnicas conocidas. Solamente puede prepararse la monoami-
da mediante esta reacción. La diamida se puede preparar
repetiendo la reacción utilizando un segundo equivalente
de la amina. Cuando se repite la reacción y se emplea una
15 amina diferente, entonces es posible preparar los compues-
tos de Fórmula VI donde Y_1 y Z_1 son grupos $-NR_1R_2$ dife-
rentes.

Los fosfonotioatos y ditioatos, es decir, los
compuestos donde un grupo Y o Z o ambos son $-SR$, pueden
20 prepararse convirtiendo el compuesto de ácido (1- R_G -epoxi-
etil)fosfónico en su haluro de ácido y después haciendo
reaccionar el haluro de ácido con un mercaptano.

Cuando Y_1 y Z_1 son ambos $-SR$, el compuesto de
ácido (1- R_G -epoxietil)fosfónico se convierte primero en
25 el haluro de ácido por reacción con un agente halogenante.

375396



1 Como agente halogenante pueden utilizarse reactivos como
tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro
de tionilo, fluoruro de tionilo o bromuro de tionilo. No
obstante, se prefiere utilizar reactivos como cloruro de
5 tionilo y bromuro de tionilo para preparar los haluros de
ácido ya que estos reactivos suelen dar mejores rendimien-
tos del haluro de ácido. El compuesto de ácido fosfónico
puede ser empleado como ácido libre, pero se prefiere
efectuar la reacción con una sal del compuesto de ácido
10 fosfónico, por ejemplo una sal amínica o una sal metáli-
ca. Los disolventes adecuados para la reacción son los
hidrocarburos como cloroformo, benceno o tolueno. La reac-
ción puede efectuarse convenientemente en disolventes amí-
nicos como piridina, trietilamina, tri-n-propilamina y
15 similares. Cuando se emplea una amina como disolvente, la
amina actúa como disolvente del compuesto de ácido fos-
fónico y la reacción con haluro de ácido, así como neu-
tralizante del hidroháluro formado. El producto de la reac-
ción de halogenación es un dihaluro de ácido y este diha-
20 luro de ácido se hace reaccionar después con un mercapta-
no, por ejemplo etilmercaptano, metilmercaptano o tiofe-
nol, generalmente a la temperatura del baño de hielo, para
formar un fosfonoditioato. El fosfonoditioato se aísla
25 después por técnicas conocidas.

375396



1 Cuando Y_1 en la Fórmula VI es $-OR$ o halógeno y
 Z_1 es $-SR$, el fosfonotioato se prepara haciendo reaccio-
 nar primero el compuesto de ácido fosfónico con una sal
 de un metal pesado, como nitrato de plata o nitrato de
5 plomo. La sal dimetálica se hace reaccionar después con
 un haluro de alquilo, como yoduro de metilo o de etilo,
 para formar un diéster. El diéster es parcialmente hidro-
 lizado tratándolo con un álcali, como hidróxido sódico,
 para formar un semiéster-semisal, por ejemplo la sal só-
10 dica de (1- R_6 -epoxietil)fosfonato de metilo y el semiéster-
 semisal se convierte en el monohaluro de ácido -éster por
 reacción, por ejemplo, con cloruro de tionilo. El monohalu-
 ro-éster se hace reaccionar después con un mercaptano como,
 por ejemplo, etilmercaptano para formar los compuestos en
15 los que Y_1 en la Fórmula I es $-OR$, donde R es un radical
 hidrocarbilo.

 Los compuestos de Fórmula VI donde Y_1 es $-OH$ y
 Z_1 es $-SR$ se preparan haciendo reaccionar un éster fosfo-
 notioico con impedimento estérico, como el éster terc-bu-
20 tílico o el éster isopropílico, preparado en la forma an-
 tes descrita, con aproximadamente un equivalente de álca-
 li como hidróxido sódico. La sal sódica así formada puede
 ser convertida después en el ácido libre por técnicas co-
 nocidas.

25 Cuando Y_1 en la Fórmula VI es halógeno y Z_1 es

375396



1 -SR, los fosfonoclorurotiocatos pueden prepararse convirtiendo una sal fosfonotiocica, donde Y_1 es -OH, en su haluro de ácido por reacción con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo.

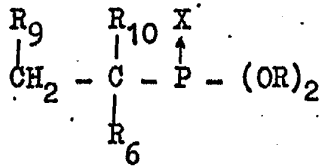
5 Cuando Y_1 en la Fórmula VI es -SH, el ácido libre puede ser preparado haciendo reaccionar los fosfonotiocatos y ditiocatos preparados en la forma antes descrita y donde Y_1 es OR y R es un alquilo inferior como metilo o etilo con una base, como hidróxido sódico.

10 Los diversos derivados nitrogenados y tioderivados de los compuestos de ácido (1- R_6 -epoxietil)fosfónico de este invento pueden ser preparados a partir de los dihaluros de ácido etilfosfónico de Fórmula



20 donde uno de los grupos R_9 o R_{10} es un grupo saliente y el otro es un sustituyente oxigenado que experimenta cierre de anillo para formar un núcleo epoxi. R_9 , R_{10} y R_6 son los definidos anteriormente. Son especialmente preferidos los grupos halógeno salientes, especialmente cloro, así como los grupos hidroxilo o acetoxi, para cerrar el anillo. X es oxígeno o azufre y X_1 representa un haluro, especialmente cloro o bromo.

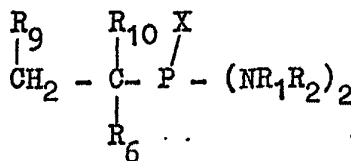
25 El compuesto anterior se prepara a partir de



donde X es oxígeno y R, R₆, R₉ y R₁₀ son los definidos anteriormente, halogenando con un agente adecuado, especialmente haluro de tionilo. Cuando R es distinto de hidrógeno o una sal, el éster debe ser hidrolizado en primer lugar, por ejemplo mediante un ácido, tal como un ácido mineral.

Los dihaluros de tioácido se preparan preferiblemente acilando en primer lugar, cuando sea necesario, con haluro de acetilo o un compuesto similar, para bloquear el sustituyente oxigenado capaz de cerrar el anillo y después tratando con P₂S₅ para sustituir el átomo de oxígeno de la porción fosfórica por azufre.

Las diamidas se preparan tratando el dihaluro de ácido con cuatro equivalentes de una amina primaria o secundaria para formar diamidas de fórmula



Cuando X es S, el sustituyente oxigenado R₉ o R₁₀ es aciloxi.

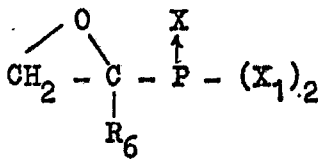
El cierre de anillo de los grupos R₉ y R₁₀ se realiza tratando la diamina con una base como piridina, hi-

375396



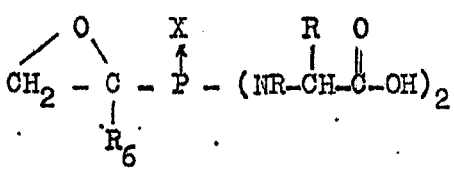
1 dróxido sódico o similar para cerrar el anillo desplazando al grupo saliente, formando así la porción epoxi del anillo.

5 En la preparación de dihaluros de ácido epoxietilfosfónico de fórmula

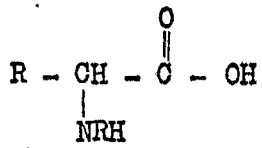


10 se prefiere formar el dihaluro de ácido tratando el epoxiácido o la sal con una mezcla de cloruro de tionilo y piridina.

Los aminoácidos conjugados de fórmula general

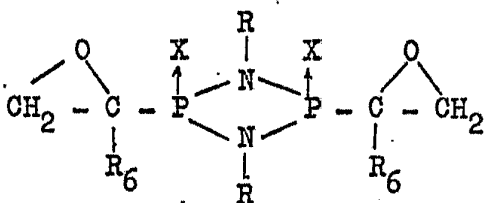


15 se preparan tratando el dihaluro de ácido con un compuesto de aminoácido de fórmula



20 donde R es un sustituyente aminoácido natural.

Las bis-imidas de fórmula



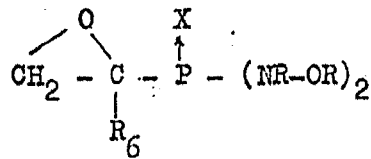
25

375396



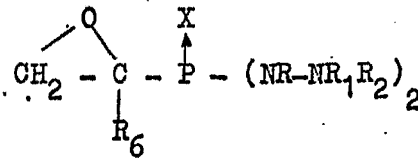
1 se preparan haciendo reaccionar un equivalente del diha-
 luro de ácido con un equivalente de una amina primaria
 de fórmula RNH_2 . R es preferiblemente arilo, aralquilo o
 alquilo inferior, como bencilo, p-clorofenilo, metilo y
 5 similares.

Las alcoxiamidas de fórmula



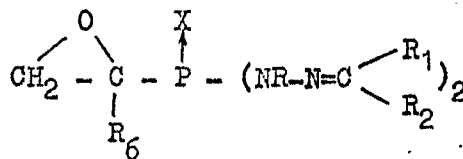
10 se preparan tratando el dihaluro de ácido con una hidro-
 xiamina de fórmula $NHROR$.

Las dihidrazidas de fórmula

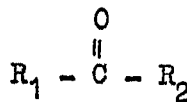


15 se preparan a partir del dihaluro de ácido tratando el
 haluro con una hidrazina de fórmula $NHR-\text{NR}_1\text{R}_2$.

Los compuestos de fórmula general



20 se preparan tratando la dihidrazida con una cetona de
 fórmula

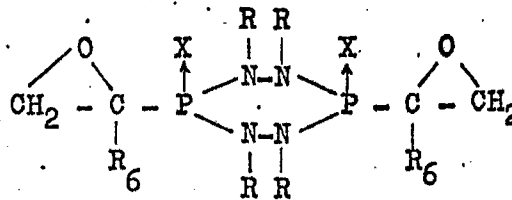


25

375396

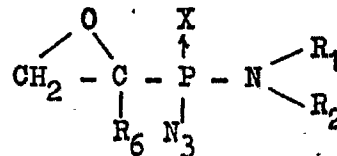


Los compuestos de fórmula



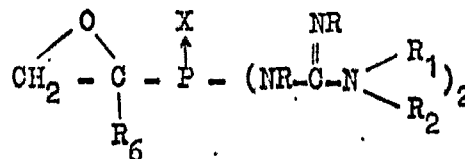
se preparan a partir de la dihidrazida cuando por lo me-
nos uno de los grupos R_1 o R_2 es hidrógeno mediante la
adición de una cantidad equivalente del dihaluro de áci-
do a la dihidrazida.

Las azidas de fórmula general

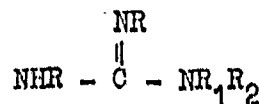


se preparan por reacción de haluro de (1- R_6 -epoxietil)fos-
fonamida con una azida inorgánica.

Las guanídidas de fórmula



se preparan haciendo reaccionar cuatro equivalentes de
una guanidina de fórmula

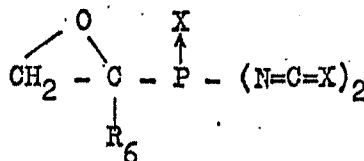


con un dihaluro de ácido.



1

Los cianatos y tiocianatos de fórmula

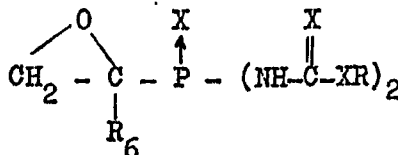


5

donde X es O o S y cada X puede ser igual o diferente, se preparan haciendo reaccionar un cianato o tiocianato como la sal de plata o de plomo, con el dihaluro de ácido.

Los diuretanos y tiouretanos de fórmula

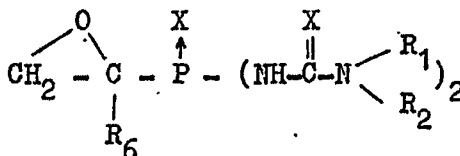
10



se preparan tratando el cianato o tiocianato con un alcohol o mercaptano de fórmula RXH, donde X es O o S y cada grupo X puede ser igual o diferente.

15

Los diureidos y tioureidos de fórmula



20

se preparan tratando el isocianato o tiocianato con una amina de fórmula NHR₁R₂.

Salvo indicación en contrario, los sustituyentes R, R₁, R₂, R₆, R₉, R₁₀, X y X₁ utilizados en las fórmulas anteriores son los definidos previamente.

25

Los compuestos citados se preparan, salvo indi-

375396



1 cación en contrario, mezclando simplemente las sustan-
cias reaccionantes, enfriando cuando sea necesario pa-
ra controlar las reacciones exotérmicas. Los cianatos
y tiocianatos se mezclan simplemente con una cantidad
5 equimolecular (2X) de alcohol, mercaptano o amina y se
dejan en reposo a la temperatura ambiente.

Los métodos para convertir los compuestos de es-
te invento en epoxietilfosfonatos están descritos con de-
talle a continuación. Como se observará en alguno de los
10 siguientes ejemplos específicos, esta conversión se rea-
liza convenientemente en algunos casos sin aislar los pro-
ductos intermedios. Por ejemplo, cuando Y y/o Z en la Fórmu-
la I representa cloro o bromo, los halógenos se hidro-
lizan fácilmente en los medios de reacción acuosos. Cuan-
do Y y/o Z representan flúor, el flúor es convenientemente
15 separado por tratamiento de la mezcla de reacción de epo-
xidación con hidroxilamina directamente. Además, cuando X
representa azufre, puede ser sustituido por oxígeno tra-
tando la mezcla de reacción con agua de bromo después de
20 la epoxidación.

EJEMPLO 1

Una solución de 4,4 g de ácido vinilfosfónico en
25 ml de agua se agita y se calienta a 55°C en un baño de
vapor mientras se ajusta el pH a 5,6 con hidróxido amóni-
co concentrado. Sobre esta solución se agregan 400 mg de
25

375396



1 wolframato sódico y después se añaden gota a gota 4,2 ml
de peróxido de hidrógeno al 30 %. Una vez completada la
adición, se añaden otros 4,2 ml de peróxido de hidrógeno
al 30 % y la mezcla se agita a 50-55°C durante 1½ horas.
5 La mezcla se evapora a vacío a la temperatura ambiente
dando la sal amónica de ácido epoxietilfosfónico. El re-
siduo se disuelve en metanol a ebullición, se separa por
filtración algo de materia insoluble y se añaden, hacien-
do girar la vasija, 8 ml de dicitclohexilamina. Después la
10 mezcla se evapora a sequedad en vacío. El residuo se re-
cristaliza en una mezcla de acetona-metanol y se seca a
vacío dando 6,5 g de la sal de dicitclohexilamina de ácido
epoxietilfosfónico, p.f. 183-184°C.

15 Cuando se repite este procedimiento y la solu-
ción acuosa se neutraliza con dimetilamina, trietilamina
o piridina, se obtiene respectivamente epoxietilfosfonato
de dimetilamonio, trietilamonio y piridinio.

20 El mismo resultado se obtiene cuando se repite
el procedimiento anterior empleando una cantidad equimole-
cular de vanadato potásico o de molibdato de aluminio co-
mo catalizador en lugar de wolframato sódico.

EJEMPLO 2

25 Se disuelven 5 g de ácido (1-metilvinil)fosfóni-
co en 25 ml de agua y se añade gota a gota hidróxido amó-

375396



1970

1 nico concentrado hasta un pH de 5,8. A esta solución se
agregan 400 mg de wolframato sódico y la mezcla se agi-
ta y se calienta en un baño de vapor a 53°C. Por adición
gota a gota de 4,2 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %
5 la temperatura asciende a 68°C. Después de varios minutos
se añaden 4,2 ml adicionales de peróxido de hidrógeno al
30 % y la mezcla de reacción se agita y se calienta a 57°C
durante 1 hora. Después la mezcla se seca por congelación
durante la noche dando la sal amónica de ácido (1-metil-
10 epoxietil)fosfónico. La sal amónica se disuelve en meta-
nol a ebullición, se filtra para separar algo de materia
insoluble y se añaden al filtrado 8 ml de dicitclohexilami-
na en 5 ml de metanol. La mezcla se evapora a sequedad en
15 vacío. El residuo se disuelve en metanol a ebullición, se
trata con carbón activo y el filtrado se lleva a ebulli-
ción hasta volumen reducido, a la presión atmosférica. Al
enfriar cristaliza un sólido de la solución. Se filtra el
sólido, se lava con metanol frío y éter y se seca a va-
20 cío a la temperatura ambiente dando 4,8 g de la sal de
dicitclohexilamina de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico,
p.f. 195-196°C.

25 Repitiendo este procedimiento con 0,655 moles
de (1-metilvinil)fosfonato de α -picolinio y (1-metilvinil)-
fosfonato de aluminio se obtienen las sales de α -picolina



1970

1 y aluminio de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico.

Sustituyendo el (1-metilvinil)fosfonato anterior por 0,655 moles de vinilfosfonato de monobencilammonio, se obtiene la sal de monobencilamonio del ácido epoxietilfosfónico.

5 Cuando se repite el procedimiento anterior y la solución acuosa se neutraliza con dimetilamina, trietilamina o piridina, se obtiene (1-metilepoxietil)fosfonato de dimetilamonio, trietilamonio y piridinio, respectivamente.

10 El mismo resultado se obtiene cuando se repite el procedimiento anterior empleando una cantidad equimolecular de vanadato potásico o de molibdato de aluminio en lugar de wolframato sódico.

15 Cuando se repite el procedimiento anterior empleando ácido (1-etilvinil)fosfónico y ácido (1-propilvinil)fosfónico en lugar de ácido (1-metilvinil)fosfónico, se obtienen las sales de amonio y dicitclohexilamina de ácido (1-etilepoxietil)fosfónico y ácido (1-propilepoxietil)fosfónico, respectivamente.

EJEMPLO 3

25 Se disuelven 5 g de ácido (1-metilvinil)fosfónico en 25 ml de agua. El pH de la solución acuosa se ajusta a 5,5-6 mediante la adición de bicarbonato sódico dando (1-metilvinil)fosfonato sódico. Se añaden 400 mg de

375396



1 wolframato sódico y la mezcla se agita y se calienta en
un baño de vapor a una temperatura comprendida entre 50°
y 60°C. Se agrega gota a gota peróxido de hidrógeno al
30 %. La reacción es exotérmica y la temperatura asciende
5 durante la adición del peróxido. Se añade un total de
8,4 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla de
reacción se agita y se calienta a unos 55°C durante 1½ ho-
ras. Después se filtra la mezcla de reacción y la solu-
ción resultante se seca por congelación para dar la sal
10 monosódica de (1-metilepoxietil)fosfonato.

 Cuando la reacción anterior se efectúa empleando
cantidades equimoleculares de (1-metilvinil)fosfonato di-
sódico, (1-metilvinil)fosfonato cálcico y (1-metilvinil)-
fosfonato magnésico en lugar de (1-metilvinil)fosfonato
15 sódico, se obtiene (1-metilepoxietil)fosfonato disódico,
(1-metilepoxietil)fosfonato cálcico y (1-metilepoxietil)-
fosfonato magnésico, respectivamente.

 Cuando se repite el procedimiento anterior em-
pleando ácido (1-etilvinil)fosfónico, ácido vinilfosfó-
nico y ácido [1-(n-butil)vinil]fosfónico en lugar de áci-
do (1-metilvinil)fosfónico, se obtiene la sal monosódica
20 de (1-etilepoxietil)fosfonato, epoxietilfosfonato y (1-
butilepoxietil)fosfonato, respectivamente.

EJEMPLO 4

25 En un matraz de fondo redondo de tres bocas y



1 100 ml de capacidad, provisto de agitador, termómetro y
embudo de adición, se introducen 3,2 g (0,01 moles) de
(1-metilvinil)fosfonato de dibencilo en 50 ml de n-propa-
nol. Se agregan 0,06 g de dihidrato de wolframato sódico
5 y la mezcla se calienta a 55°C. Se añaden gota a gota
0,03 moles (3 ml) de peróxido de hidrógeno al 30 %, a lo
largo de 15 minutos, mientras se mantiene la temperatura
a 55-60°C. La mezcla se envejece a 55-60°C durante 1 hora.
Se agrega peróxido de hidrógeno adicional a medida que es
necesario para dar una reacción positiva con el papel de
10 yoduro de almidón. Después la reacción se apaga mediante
la adición de una solución saturada de sulfito sódico pa-
ra destruir el exceso de peróxido de hidrógeno. La mezcla
se concentra hasta la mitad de su volumen, se agrega más
15 propanol y se repite la operación. Se añaden 50 ml de me-
tanol y la sal inorgánica se separa por filtración. El di-
solvente se elimina a vacío y el éster dibencílico de áci-
do (1-metilepoxietil)fosfónico se aísla en forma de aceite.

Cuando se emplea como material de partida 0,01 mo-
20 les de (1-metilvinil)fosfonato de di-(p-clorobencilo) o
de di-(p-nitrobencilo), se obtienen los ésteres di-(p-clo-
robencílico) y di-(p-nitrobencílico) del ácido (1-metil-
epoxietil)fosfónico. Los ésteres cíclicos de ácido (1-me-
tilepoxietil)fosfónico con catecol y con propilenglicol
se obtienen cuando se utiliza el procedimiento anterior
25



1 con 0,01 moles de los ésteres cíclicos de ácido (1-me-
tilvinil)fosfónico con catecol y propilenglicol.

5 Cuando se repite el procedimiento anterior em-
pleando 0,01 moles de vinilfosfonato de dihexilo, (1-me-
tilvinil)fosfonato de di-(p-carboetoxifenilo), vinilfos-
fonato de pivaloximetilo y (1-etilvinil)fosfonato de bis-
acetoximetilo en lugar de (1-metilvinil)fosfonato de di-
bencilo y 0,8 g de wolframato de aluminio como cataliza-
dor, se obtienen, respectivamente (epoxietil)fosfonato
10 de dihexilo, (1-metilepoxietil)fosfonato de di-(p-carbo-
etoxifenilo), (epoxietil)fosfonato de bis-pivaloximetilo
y (1-etilepoxietil)fosfonato de bis-acetoximetilo.

EJEMPLO 5

15 En un matraz de fondo redondo y tres bocas, de
50 ml de capacidad, provisto de agitador, termómetro y
embudo de adición, se introducen 0,01 moles de (1-etil-
vinil)fosfonato de monometilo en 30 ml de metanol. El pH
se ajusta a 4,5 con hidróxido sódico 2,5 N. Se añaden
0,06 g de wolframato sódico dihidrato y la mezcla se ca-
lienta a 55°C. Se añaden gota a gota 3 ml de peróxido de
20 hidrógeno al 30 %, a lo largo de 15 minutos, a 55-60°C.
Se añade peróxido de hidrógeno a medida que es necesario
para mantener un ensayo positivo frente al yoduro de al-
midón. La mezcla se apaga mediante la adición de solución
25 saturada de sulfito sódico. Los sólidos inorgánicos se

375396



1 separan por filtración, se evapora la solución hasta la
mitad de su volumen y se enfría. El (1-etilepoxietil)fos-
fonato sódico de metilo así obtenido se separa por fil-
tración, se lava con etanol y se seca. El mismo resulta-
5 do se obtiene cuando se emplea vanadato de cinc o seleno-
molibdowolframato de sodio como catalizador en lugar de
wolframato sódico.

Cuando se emplea una cantidad equimolecular de
vinilfosfonato de metilo, (1-metilvinil)fosfonato de
10 n-butilo, (1-metilvinil)fosfonato de etilo o (1-propil-
vinil)fosfonato de fenilo con peróxido de hidrógeno en
la forma antes descrita, se obtiene la sal sódica de epo-
xietilfosfonato de metilo, (1-metilepoxietil)fosfonato de
n-butilo, (1-metilepoxietil)fosfonato de etilo y (1-pro-
pilepoxietil)fosfonato de fenilo, respectivamente.
15

EJEMPLO 6

Se añaden 1,53 moles de (1-metilvinil)fosfonato
de dialilo a 1000 ml de n-propanol en un matraz de reac-
ción y después se añaden lentamente 0,018 moles de vanada-
20 to amónico. La mezcla se calienta a 50°C y el pH se ajus-
ta a 5,3 con hidróxido amónico. Después se agregan 200 ml
de peróxido de hidrógeno al 30 %, a lo largo de un perio-
do de 30 minutos, manteniendo la temperatura a 50-60°C y
el pH a 5,0-5,3 mediante la adición de base en la medida
necesaria. La mezcla se agita durante 45 minutos más a
25

375396



1 60°C, después se enfría a la temperatura ambiente y se
agrega sulfito sódico hasta obtener un ensayo negativo
frente al yoduro de almidón. Se filtra la mezcla y el fil-
trado se concentra a sequedad. El residuo se extrae con
5 1800 ml de una mezcla 2:1 de acetona/metanol. Después se
concentra el extracto a sequedad en vacío para dar (1-me-
tilepoxietil)fosfonato de dialilo.

Los ésteres dimetalílico, difenílico y ditolílico
de ácido (1-alkil(inferior)epoxietil)fosfónico se prepa-
10 ran de la misma forma a partir de los correspondientes és-
teres de ácido (1-alkil(inferior)vinil)fosfónico.

EJEMPLO 7

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de capa-
cidad, provisto de agitador y embudo de adición, se in-
15 troducen 0,01 moles de ácido vinilfosfónico y 20 ml de
agua. Se añaden 2 ml (0,01 moles) de solución de hidróxi-
do sódico al 20 % para formar la sal monosódica del ácido
vinilfosfónico. La mezcla se trata con 3 ml de peróxido de
hidrógeno al 30 %. La mezcla se agita a la temperatura
20 ambiente durante 3 semanas. El peróxido de hidrógeno en
exceso se apaga con sulfito sódico y la solución se con-
centra hasta volumen reducido. Después la solución se pa-
sa por la resina cambiadora de ión Dowex 50 en el ciclo
de hidrógeno a 0°C y el eluato se recoge en presencia de
25 0,01 moles de bencilamina. (Dowex 50 es una resina cambia-

375396



1978

1 dora de ión de poliestireno polisulfonato). El eluato
se concentra a sequedad en vacío y el sólido se recrista-
liza tres veces en n-propanol para dar la sal de bencil-
amina del ácido epoxietilfosfónico. La sal disódica de
5 ácido vinilfosfónico es epoxidada de forma similar emplean-
do 0,02 moles de hidróxido sódico; el producto epoxidado
se separa de la sal olefínica restante por recristalizacio-
nes repetidas en etanol o n-propanol.

10 El epoxietilfosfonato disódico se obtiene de
forma similar cuando se emplean 1,6 g de peróxido sódico
y 0,01 g de wolframato sódico en el experimento anterior
en lugar de peróxido de hidrógeno y la mezcla se filtra
para separar los sólidos antes del tratamiento con la re-
sina cambiadora de ión.

15 EJEMPLO 8

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capa-
20 cidad se introducen 5 g (0,022 moles) de (1-metilvinil)-
fosfonato de bencilamonio y 30 ml de cloroformo. Sobre es-
ta mezcla se añaden 3,04 g (0,022 moles) de ácido perben-
zoico en 20 ml de cloroformo. La solución se calienta a
60°C durante 12 horas. Después la mezcla se enfría y se
filtra. El producto sólido, (1-metilepoxietil)fosfonato de
monobencilamonio se purifica por recristalización en 10 par-
tes de etanol al 95 %.

25 Se obtiene un resultado similar cuando se emplean

375396



4970

1 0,022 moles de ácido peracético o ácido perbórmico en lu-
gar de ácido perbenzoico.

5 Cuando en el experimento anterior se emplean
0,022 moles de la sal de procaína o de dietanolamina de
ácido (1-metilvinil)fosfónico, se obtiene la sal de pro-
caína o dietanolamina del ácido (1-metilepoxi-etil)fosfó-
nico. Cuando se emplean los vinilfosfonatos en lugar del
derivado 1-metílico, se obtienen los epoxietilfosfonatos
1-no sustituidos.

10 EJEMPLO 9

El ácido peroxitri-fluoracético se prepara por
el método de Emmons (J. Am. Chem. Soc. 75 4623 (1953)).
Una solución de 2,8 g de ácido peroxitri-fluoracético en
20 ml de cloroformo se agrega después sobre 5 g (0,022
15 moles) de (1-metilvinil)fosfonato de bencilamonio y 7 g
de fosfato disódico hidrógeno sólido en 30 ml de cloroformo.
La mezcla se deja en reposo durante 16 horas a 0°C.
Después los sólidos se separan por filtración. Los sólidos
se suspenden en unos 10 ml de metanol; la suspensión
se filtra y el filtrado metanólico se evapora a sequedad
20 en vacío dando un residuo sólido de (1-metilepoxi-etil)-
fosfonato de bencilamonio. El producto se purifica por re-
cristalización en 10 partes de etanol al 95 %.

25 Cuando se emplean 0,022 moles de (1-alquil(infe-
rior)vinil)fosfonato disódico o (1-alquil(inferior)vinil)-



1 fosfonato de dietilamonio como material de partida, se
obtienen las sales correspondientes de (1-alkil(infe-
rior)epoxietil)fosfonato.

EJEMPLO 10

5 A una solución de 5,25 g de (1-metilvinil)fos-
fonato de difenilo en 250 ml de cloruro de metileno se
añaden 119 g de fosfato hidrógeno disódico y la suspensión
resultante se agita y después se calienta a reflujo. A
la solución a reflujo se añaden 100 ml de ácido peroxi-
10 trifluoracético 2,5 M en pequeñas cantidades, a lo largo
de un periodo de 45 horas. La mezcla de reacción resultan-
te se enfría después y se filtra para separar las sales
inorgánicas insolubles. Las sales se lavan con un volumen
reducido de cloruro de metileno y los líquidos de lavado
se agregan al filtrado. El filtrado resultante (unos
15 250 ml) se lava sucesivamente con dos porciones de 50 ml
de solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico, dos porcio-
nes de 50 ml de agua y finalmente una porción de 50 ml de
solución saturada de cloruro sódico. La solución lavada
se seca sobre sulfato sódico anhidro y después se evapora
20 a vacío dando (1-metilepoxietil)fosfonato de difenilo.

El (1-metilvinil)fosfonato de difenilo utilizado
anteriormente se prepara de la siguiente forma:

25 A 30,0 g de dicloruro de ácido (1-metilvinil)fos-
fónico en 150 ml de éter etílico se añade gota a gota

375396



E. 1970

1 una solución de 33,87 g de fenol, y 28,8 ml de piridina
en 200 ml de éter etílico mientras se mantiene la mez-
cla de reacción a una temperatura de 5-10°C. Una vez com-
pletada la adición, la mezcla de reacción se agita duran-
5 te 3 horas y después se enfría a 5°C. La solución enfria-
da se filtra para separar el hidrocloreuro de piridina
precipitado, que se lava con una pequeña cantidad de éter
etélico. El filtrado se concentra hasta pequeño volumen
en vacío, se filtra para separar los sólidos y el filtra-
do se concentra y finalmente se destila fraccionadamente
10 a vacío dando (1-metilvinil)fosfonato de difenilo.

EJEMPLO 11

A una mezcla de 8,3 g de (1-metilvinil)fosfona-
to disódico en 35 ml de ácido acético glacial se añaden
15 10 ml de ácido peroxiacético al 40 % conteniendo 800 mg
de trihidrato de acetato sódico. La mezcla resultante se
agita a la temperatura ambiente durante 24 horas y des-
pués se agregan 200 mg de paladio al 5 % en carbón para
descomponer el perácido residual. La mezcla se agita du-
rante 2 horas a la temperatura ambiente y después se
20 filtra. El filtrado se seca por congelación para dar un
producto que contiene (1-metilepoxietil)fosfonato disódi-
co.

EJEMPLO 12

25 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 9

375396



1 empleando 0,02 moles de (1-etilvinil)fosfonato de dimeti-
lo, (1-butilvinil)fosfonato de difenilo o vinilfosfonato
de β -cianoetilo, se obtiene (1-etilepoxietil)fosfonato de
5 dimetilo, (1-butilepoxietil)fosfonato de difenilo y epo-
xietilfosfonato de β -cianoetilo, respectivamente.

EJEMPLO 13

10 A 0,022 moles de vinilfosfonato de di-n-butilo
en 40 ml de benceno en un matraz de reacción adecuado se
agregan 0,04 moles de ácido per fórmico en solución. La mez-
cla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante
16 horas. Después se enfría a 10°C y el exceso de perácido
se descompone con bisulfito sódico. La materia insoluble
se separa por filtración y el filtrado se concentra a se-
15 quedad en vacío a unos 35°C para dar un residuo de epoxie-
tilfosfonato de di-n-butilo. El éster bis-(β -hidroxietíli-
co) de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico se prepara por
este procedimiento a partir de (1-metilvinil)fosfonato de
bis-(β -hidroxietilo).

20 Cuando se desea, los ésteres se preparan por
reacción de las sales de metales pesados de ácido 1-R₆-
epoxietilfosfónico con un haluro de alquilo o un haluro
de alquilo sustituido. Las sales de metales pesados se
preparan combinando una sal inorgánica de metal pesado,
25 como nitrato de plata, con el ácido epoxietilfosfónico o

375396



1 una sal, en ausencia de la luz.

Una suspensión de 20 g de (1-metilepoxietil)fosfonato cálcico y 38,6 g de nitrato de plata en 100 ml de agua se agita durante 2 días en un matraz, que se protege de la luz con una lámina de aluminio. Después se filtra la mezcla y el residuo se lava con una pequeña cantidad de agua, seguido de acetona y se seca al aire. Se obtiene (1-metilepoxietil)fosfonato diargéntico. Las disales de metales pesados de ácido epoxietilfosfónico y ácido (1-isopropilepoxietil)fosfónico se preparan en la forma descrita empleando el epoxietilfosfonato y el (1-isopropilepoxietil)fosfonato apropiados.

15 A una solución de 1,95 g de bromuro de acetoximetilo en 8 ml de dimetoxietano seco se añaden 2,0 g de (1-metilepoxietil)fosfonato diargéntico y 0,2 g de bicarbonato potásico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas y después se filtra. El filtrado se concentra a vacío dando un residuo oleoso de (1-metilepoxietil)fosfonato de bis-acetoximetilo.

20 Cuando se repite este procedimiento empleando una cantidad equimolecular de bromuro de propionoximetilo o cloruro de benzoiloximetilo en lugar de bromuro de acetoximetilo, se obtienen los ésteres bis-propionoximetílico y bis-benzoiloximetílico, respectivamente, de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico. Cuando se emplea epoxietil-

25

375396



1 fosfonato de diploma en lugar de (1-metilepoxietil)fosfo-
 nato diargéntico, se obtiene el correspondiente diéster
 de ácido (epoxietil)fosfónico.

5 A una solución de 3 g de pivaloato de clorometi-
 lo en 20 ml de alcohol butílico terciario se añaden 4 g
 de epoxietilfosfonato diargéntico y 0,5 ml de trietilami-
 na. La mezcla se agita a 80°C durante 18 horas, después
 se filtra y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión
 10 reducida. El residuo se recoge en éter, se agita con car-
 bonato cálcico y la solución etérea se vierte sobre una
 columna corta de gel de sílice. La columna se eluye con
 éter. Por evaporación de las primeras fracciones de elua-
 to se obtiene epoxietilfosfonato de bis-pivaloiloximetilo
 prácticamente puro. Cuando se emplea (1-metilepoxietil)-
 fosfonato diargéntico, se obtiene (1-metilepoxietil)fosfo-
 15 nato de bis-pivaloiloximetilo.

20 Cuando se utiliza en este procedimiento una can-
 tidad equimolecular de cloruro de morfolinometilo, bromu-
 ro de terc-butilo, para-yodoclorobenceno o bromuro de
 dimetalilo en lugar de pivaloato de clorometilo, se obtie-
 nen epoxietilfosfonato de bis-morfolino, epoxietilfosfona-
 to de bis-terc-butilo, epoxietilfosfonato de bis-(para-
 yodofenilo) y (epoxietil)fosfonato de bis-metalilo.

EJEMPLO 14

25 En un matraz de fondo redondo y tres bocas, de
 500 ml de capacidad, provisto de agitador y embudo de

375396



1 adición, se introducen 300 ml de metanol, 0,5 moles de
 ácido vinilfosfónico y 40 g de hidróxido sódico. Se añaden
 0,05 moles de benzonitrilo y la mezcla se enfría a
 la temperatura ambiente. Se añaden lentamente 34 g de
5 peróxido de hidrógeno al 50 % desde el embudo de adición.
 Una vez completada la adición, la mezcla se agita a la
 temperatura ambiente durante 40 horas. El exceso de peróxido
 se descompone después con una solución saturada de
 sulfito sódico (hasta ensayo negativo frente al yoduro
10 de almidón). La solución se evapora a sequedad y el residuo
 se extrae con diez volúmenes de metanol. La solución
 metanólica se filtra y se evapora a sequedad. El residuo
 se extrae con dos porciones de 20 ml de agua para separar
 el epoxietilfosfonato disódico de la benzamida. Los extractos
15 acuosos se combinan y se pasan por una columna de
 resina Dowex 50 en el ciclo ácido, a 0°C. El eluato que
 contiene el ácido fosfónico libre se recoge en presencia
 de 0,5 moles de bencilamina. La sal de monobencilamonio
 de ácido epoxietilfosfónico se recupera evaporando el
20 eluato a sequedad en vacío. Se purifica por recristalización
 en diez volúmenes de etanol al 95 %.

EJEMPLO 15

 A un matraz de 200 ml provisto de agitador se añaden
 8,2 g (0,05 moles) de (1-metilvinil)fosfonato disódico
25 y 100 ml de agua. Se agregan lentamente 75 ml de



1970

1 solución acuosa al 5 % de hipoclorito sódico (0,05 moles) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. La solución acuosa se concentra a vacío hasta la mitad de su volumen y después se seca por congelación para dar (1-metilepoxietyl)fosfonato disódico.

EJEMPLO 16

10 A una solución de 6,1 g de ácido (1-metilvinil)-fosfónico en 70 ml de agua se añaden 50 mg de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético y 250 mg de dihidrato de wolframato sódico y se agita hasta que se disuelve todo. A la solución transparente se añaden en porciones 15 8,9 g de tetrahidrato de perborato sódico, a lo largo de un periodo de 5 minutos. La solución se calienta hasta 50°C y se envejece con agitación entre 50 y 55°C durante 1 hora. El ligero exceso de perborato sódico se descompone mediante la adición de algunos mililitros de solución al 10 % de bisulfito sódico. La mezcla de reacción exenta de perborato se seca por congelación dando un residuo sólido que contiene el (1-metilepoxietyl)fosfonato sódico.

EJEMPLO 17

20 A una suspensión agitada de 0,35 ml (0,0125 moles) de peróxido de hidrógeno al 90 % en 2,5 ml de cloruro de metileno, enfriada en un baño de hielo, se añaden gota a gota, a lo largo de un periodo de 10 minutos, 25 2,1 ml (0,015 moles) de anhídrido trifluoracético. La so-

375396



1970

1 lución de ácido peroxitrifluoracético así obtenida se
agita en frío durante 15 minutos más y después se agre-
ga a lo largo de un periodo de 15 a 20 minutos, con in-
tensa agitación, a una mezcla de 0,005 moles de vinil-
5 fosfonato de dibencilo; 10 ml de cloruro de metileno,
3,8 g (0,045 moles) de bicarbonato sódico seco y 5 g de
sulfato magnésico anhidro. Una vez completada la adición,
la mezcla se calienta a reflujo continuando la agitación
durante 30 minutos.

10 Después la mezcla de reacción se agita con 25 ml
de agua hasta que se disuelven las sales inorgánicas. Se
separa la fase acuosa y se extrae una vez con 5 ml de clo-
ruro de metileno. Se combinan las capas orgánicas, se se-
can sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a vacío
15 dando epoxietilfosfonato de dibencilo.

EJEMPLO 18

20 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 9
empleando como material de partida 0,022 moles de (1-me-
tilvinil)pirofosfonato de dibencilamonio o de dietilen-
diamonio, se obtienen respectivamente (1-metilepoxietil)-
pirofosfonato de dibencilamonio o de dietilendiamonio.

El (1-metilepoxietil)pirofosfonato disódico se
obtiene a partir de (1-metoxivinil)pirofosfonato disódi-
co empleando el procedimiento del Ejemplo 3.

25

375306



1970.

1 EJEMPLO 19

5 Cuando se hacen reaccionar 0,02 moles de dianhídrido cíclico de ácido vinilfosfónico y 30 ml de dicloruro de metileno con 0,02 moles de ácido monoperftálico en 20 ml de acetato de etilo a 40°C, se obtiene, al cabo de 24 horas, dianhídrido cíclico de ácido epoxietilfosfónico. El producto se purifica por cristalización en etanol anhidro.

10 EJEMPLO 20

15 Las sales disódica y diamónica de ácido (1-metilepoxietil)isohipofosfórico sódico y amónico se obtienen a partir de las correspondientes sales de ácido (1-metilvinil)isohipofosfórico por tratamiento de los compuestos olefínicos con peróxido de hidrógeno y wolframato sódico por el procedimiento del Ejemplo 3 (para la sal sódica) y del Ejemplo 2 (para la sal amónica).

20 EJEMPLO 21

25 En un matraz de fondo redondo de tres bocas se introducen 16,6 g de (1-metilvinil)fosfonofluorurato de propilo y 30 g de fosfato disódico hidrógeno en 400 ml de dicloruro de metileno. Se añade una solución de 14 g de ácido peroxitrifluoracético en 100 ml de dicloruro de metileno y la temperatura se mantiene a 0°C durante 12 horas. Después se filtra la mezcla; los sólidos que contienen (1-metoxiepoxietil)fosfonofluorurato de propilo



ME 1970

1 se agregan sobre 100 ml de metanol; se lleva a pH 4,5-
5,5 con hidróxido sódico y se tratan con 6,9 g (0,1 mo-
5 les) de hidrocloreuro de hidroxilamina y después se agi-
ta durante 7 horas a la temperatura ambiente. Se filtra
de nuevo la mezcla y se concentra a sequedad en vacío.
Se añaden 90 ml de una mezcla 1:2 de metanol/acetona y
la mezcla se calienta a reflujo durante 10 minutos, se
filtra y el filtrado se concentra a sequedad para dar
(1-metilepoxietil)fosfonato monosódico monopropílico.

10 Cuando se emplean los ésteres metílico y feníli-
co como materiales de partida, se obtienen los ésteres
metílico y fenílico del compuesto epoxietílico.

15 Cuando en el procedimiento anterior se emplean
0,1 moles de vinilfosfonofluoruro-tioato de bencilamoni-
o (1-etilvinil)fosfonofluorurotioato sódico, se obtiene
epoxietilfosfonotioato monosódico monobencilamónico y
(1-etilepoxietil)fosfonotioato disódico, respectivamen-
te.

EJEMPLO 22

20 En un matraz de fondo redondo de tres bocas y
200 ml de capacidad, provisto de un agitador, se introdu-
cen 0,1 mol de vinilfosfonoclorurato de metilo y 95 ml
de solución acuosa al 50 % de metanol, 0,002 moles de
wolframato sódico y 51 ml de peróxido de hidrógeno al
25 30 %. La mezcla se calienta a 55-60°C y el pH se ajusta



1970

1 con solución acuosa de hidróxido sódico al 4,5-5,5.
La mezcla de reacción se agita a 55°C durante 1 hora
y después se enfría a la temperatura ambiente. El pe-
róxido de hidrógeno en exceso se neutraliza con solu-
5 ción saturada de disulfito sódico. La mezcla de epoxi-
etilfosfonoclorurato de metilo y epoxietilfosfonato só-
dico de metilo se agita a la temperatura ambiente y el
pH se eleva a 10 con hidróxido sódico acuoso para hi-
drolizar el clorurato a fosfonato. La mezcla resultan-
10 te se filtra y el filtrado se evapora a sequedad en va-
cío dando epoxietilfosfonato sódico de metilo.

Quando se repite este procedimiento empleando
0,1 moles de dicloruro vinilfosfónico como material de
partida, se obtiene epoxietilfosfonato disódico.

15 De forma similar, se prepara epoxietilfosfona-
to sódico de terc-butilo a partir de vinilfosfonocloru-
rato de terc-butilo y (1-metilepoxietil)fosfonotioato
sódico de fenetilamonio a partir de (1-metilvinil)fosfo-
nobromurotioato de fenetilamonio.

20

EJEMPLO 23

25

A 15,8 g (0,1 moles) de dicloruro de ácido (1-
metilvinil)fosfónico y 30 g de fosfato disódico hidróge-
no en 400 ml de cloroformo se añaden 15 g de ácido pero-
xitrifluoracético en 110 ml de cloroformo. La mezcla se
agita a 0°C durante 11 horas y los sólidos se recuperan



1970

1 por filtración. Los sólidos que contienen dicloruro de
ácido (1-metilepoxietil)fosfónico se agregan sobre 100 ml
de agua, se ajusta el pH a 4,5-5,5 con hidróxido sódico
y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
5 6 horas. Transcurrido este tiempo, la solución se concen-
tra a vacío hasta sequedad. El residuo se extrae con tres
porciones de 30 ml de metanol y los extractos metanóli-
cos se combinan y se evaporan a sequedad en vacío dando
(1-metilepoxietil)fosfonato sódico. Se obtienen resulta-
dos similares cuando se emplea ácido peracético, perftá-
lico y perbenzoico en lugar de ácido peroxitrifluoracéti-
co en la experiencia anterior.

15 Cuando se repite el procedimiento con 0,1 moles
de difluoruro de ácido (1-metilvinil)fosfónico o cloru-
ro-fluoruro de ácido (1-metilvinil)fosfónico y la solu-
ción acuosa se trata con 0,1 moles de hidroxilamina, se
obtiene (1-metilepoxietil)fosfonato sódico.

20 Cuando se emplea 0,1 moles de dibromuro de ácido
vinilfosfonotioico como material de partida en el ejem-
plo anterior, se obtiene epoxietilfosfonotioato sódico.

EJEMPLO 24

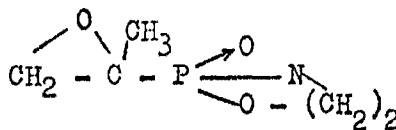
25 Se agregan 2,56 g (0,01 moles) de (1-metilvinil)-
fosfonotioato de O-bencilo y S-etilo a 50 ml de n-propa-
nol. Sobre esta solución se agregan 0,01 moles de wolfra-
mato sódico dihidrato y 0,01 moles de etilendiamina. La



1 mezcla se calienta a 50°C y a la solución resultante se
añaden 5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %, a lo lar-
go de un periodo de 10 minutos, manteniendo la tempera-
tura a 55-60°C. La mezcla se agita durante 1 hora a 55°C,
5 se agrega solución acuosa de bisulfito sódico para des-
truir el peróxido de hidrógeno acuoso y después se eleva
el pH a 11 con solución acuosa de hidróxido sódico. La
solución básica resultante que contiene (1-metilepoxietyl)-
fosfonotioato de O-bencilo y S-etilo se agita a 55°C du-
rante 1 hora y después se enfría a la temperatura ambien-
te. La mezcla que contiene (1-metilepoxietyl)fosfonato
10 sódico de bencilo se concentra prácticamente hasta seque-
dad para eliminar el propanol. El producto se purifica
por cristalización en etanol.

15 Cuando se emplea como material de partida vinil-
fosfonotioato sódico de S-bencilo, en primer lugar se ob-
tiene epoxietilfosfonotioato sódico de S-bencilo y des-
pués de tratamiento con una base se obtiene epoxietil-
fosfonato disódico.

20 Cuando se repite este procedimiento empleando co-
mo material de partida N-hidroxietil(1-metilvinil)fosfo-
namida, se obtiene el éster interno de fórmula



25

375396



EJEMPLO 25

1
5
10
15
A una mezcla de 2,1 g (0,01 moles) de (1-metilvinil)fosfonoditioato de S,S-dietilo, 50 ml de n-propanol y 0,06 g de dihidrato de wolframato sódico a 55°C se agregan 3 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %, realizándose lentamente la adición de peróxido, a lo largo de un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agita a 55°C durante 50 minutos y después se apaga mediante adición de una solución saturada de sulfito sódico hasta dar ensayo negativo frente al yoduro de almidón. La mezcla se concentra hasta aproximadamente la mitad de su volumen, se añaden 25 ml de n-propanol limpio y la mezcla se concentra de nuevo hasta aproximadamente la mitad de su volumen. Se añaden 40 ml de metanol y el sólido se separa por filtración. El filtrado se concentra para eliminar el disolvente y da un residuo de (1-metilepoxietil)fosfonoditioato de S,S-dietilo.

20
Cuando se repite este procedimiento empleando vinilfosfonoditioato sódico de S-fenilo y vinilfosfonoditioato de bencilamonio, se obtiene epoxietilfosfonoditioato sódico de S-fenilo y epoxietilfosfonoditioato de bencilamonio.

25
Cuando el material de partida es el éster cíclico de ácido (1-metilvinil)fosfonoditioico con catecol, se obtiene el éster cíclico de ácido (1-metilepoxietil)-



113

1 fosfónico con catecol.

EJEMPLO 26

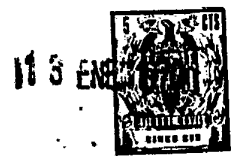
5 A una mezcla de 0,01 moles de vinilfosfonofluoruro-
rotioato de bencilamonio y 4 g de fosfato disódico hidró-
geno en 25 ml de dicloruro de metileno se añade una solu-
ción de 0,01 moles de ácido peroxitrifluoracético en 15 ml
de dicloruro de metileno. La mezcla se agita a 0-10°C du-
rante 14 horas, se separa el sólido por filtración y se
extrae con tres porciones de 30 ml de metanol. Se combi-
nan los extractos metanólicos y se evaporan a sequedad en
10 vacío dando epoxietilfosfonofluorurotioato de bencilamonio.

. El epoxietilfosfonofluoruroditioato potásico se
prepara de forma similar a partir de vinilfosfonofluoru-
roditioato potásico.

15 EJEMPLO 27

A una mezcla de 3,25 g de N,N'-dibenzoil(1-metil-
vinil)fosfonodiamida en 15 ml de metanol se añaden 0,06 g
de dihidrato de wolframato sódico y la mezcla se calienta
a 55°C. Después se añaden lentamente, a lo largo de 15 mi-
20 nutos, 3 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y la mezcla
resultante se agita durante 1 hora a 55°C. El peróxido
de hidrógeno se agrega durante este tiempo en la medida
necesaria para mantener un ensayo positivo frente al yo-
25 duro de almidón. Transcurrida 1 hora, se añade solución

375396



1 acuosa saturada de sulfito sódico para descomponer el
peróxido residual, se filtra la mezcla y se evapora a
sequedad bajo presión reducida dando N,N'-dibenzoil(1-
5 metilepoxietyl)fosfonodiamida. Las sales inorgánicas se
separan por extracción de la fosfonodiamida en metanol
y eliminación del metanol. El vinilfosfonodiamidotioato
de N,N,N',N'-tetraetilo sometido al procedimiento ante-
rior forma epoxietilfosfonodiamidotioato de N,N,N',N'-
tetraetilo.

10

EJEMPLO 28

Se calientan 5 g de fosfito de dibencilo y 2,9 g
de bromodimetilcetona en una ampolla sellada a 140-150°C,
durante 40 horas. El producto, (1-hidroxi-1-metil-2-bromo-
15 etil)fosfonato de dibencilo, se purifica lavándolo con
solución saturada de cloruro sódico.

El producto se agrega sobre 20 ml de una solución
de ácido clorhídrico en agua 1:1 y se calienta durante
la noche a 100°C. Se añade lentamente hidróxido sódico
2,5 N hasta pH 10-11 y la masa resultante se concentra
20 a vacío, dando la sal sódica de ácido (1-metilepoxietyl)-
fosfónico.

El (1-metilepoxietyl)fosfonato sódico se disuel-
ve en agua para formar una solución concentrada, se pasa
25 por una columna cambiadora de ión de Dowex 50 en el ci-



1 clo de hidrógeno y se obtiene ácido (1-metilepoxietil)-
fosfónico.

5 Cuando la bromoetil-metil-cetona se sustituye por
clorometil-etil-cetona, clorometil-n-propil-cetona, bro-
mometil-isopropil-cetona, bromometil-isobutil-cetona,
1-cloro-2-heptanona y clorometil-n-hexil-cetona, se ob-
tiene ácido (1-hidroxi-1-(n-propil)-2-cloroetil)fosfóni-
co, (1-hidroxi-1-isopropil-2-bromoetil)fosfónico, (1-hi-
droxi-1-isobutil-2-bromoetil)fosfónico, (1-hidroxi-1-
10 pentil-2-cloroetil)fosfónico, (1-hidroxi-1-(n-hexil)-2-
cloroetil)fosfónico y (1-hidroxi-1-etil-2-cloroetil)fosfónico.

15 Cuando los ácidos (1-hidroxi-1-R_G-2-haloetil)fos-
fónicos anteriores se tratan con una base fuerte se ob-
tienen los ácidos (1-etilepoxietil)fosfónico, (1-(n-pro-
pil)epoxietil)fosfónico, (1-(isopropil)epoxietil)fosfóni-
co, (1-(isobutil)epoxietil)fosfónico, (1-pentilepoxietil)-
fosfónico y (1-(n-hexil)epoxietil)fosfónico, respectiva-
mente.

EJEMPLO 29

20 Se disuelven 10,8 g de ácido vinilfosfónico en
.50 ml de agua y el pH de la solución se ajusta a 4,2 me-
diante la adición de hidróxido sódico 2,5 N. Se añaden
13,8 g de N-bromoacetamida y la suspensión se agita a la
temperatura ambiente. La reacción es completa cuando la
25 N-bromoacetamida ha pasado a solución y la mezcla da



1 un resultado negativo frente al yoduro de almidón. Se
liofiliza la solución y el residuo se tritura varias
veces con cloroformo dando (2-hidroxi-1-bromoetil)fosfo-
nato sódico.

5 Cuando el ácido vinilfosfónico anterior se sus-
tituye por ácido (1-etilvinil)fosfónico y ácido (1-metil-
vinil)fosfónico, se obtienen respectivamente (2-hidroxi-
1-bromo-1-etiletil)fosfonato sódico y (2-hidroxi-1-bro-
mo-1-metiletil)fosfonato sódico. Cuando los (2-hidroxi-
10 1-halo-1-R₆-etil)fosfonatos anteriores se tratan con un
exceso de base fuerte a pH 10-14, se obtiene la sal de
(1-etilepoxietil)fosfonato y (1-metilepoxietil)fosfonato,
respectivamente.

EJEMPLO 30

15 Se disuelven 1,5 g de (1-hidroxi-1-metil-2-bro-
moetil)fosfonato disódico en 5 ml de bromuro de acetilo.
Se añaden al residuo 5 ml de agua fría y la mezcla se
calienta y se concentra a sequedad dando (1-acetoxi-1-
metil-2-bromoetil)fosfonato disódico.

20 El producto seco se disuelve en metanol y se aña-
den 2 g de polvo de cinc. La mezcla resultante se calien-
ta a reflujo durante 1 hora, se filtra y se seca a vacío
dando la sal disódica de ácido (1-metilvinil)fosfónico.

25 Cuando se someten a acilación el (1-hidroxi-2-
cloroetil)fosfonato dipotásico y el (1-hidroxi-1-etil-



1 2-bromoetil)fosfonato cálcico, se obtiene (1-acetoxi-2-
cloroetil)fosfonato dipotásico y (1-acetoximetil-2-bro-
moetil)fosfonato cálcico. Cuando estos compuestos se re-
ducen con cinc, se obtiene vinilfosfonato dipotásico y
5 (1-etilvinil)fosfonato cálcico.

EJEMPLO 31

Se calientan 1,5 g de ácido (1-bromo-1-metil-2-
hidroxietil)fosfónico con 5 ml de bromuro de acetilo,
durante 1 hora. El exceso de bromuro de acetilo se sepa-
ra por destilación a presión reducida y al residuo se
10 agrega agua enfriada con hielo. La solución se agita a
la temperatura ambiente y se liofiliza para dar ácido
(1-bromo-1-metil-2-acetoxietil)fosfónico. Cuando se em-
plean los derivados de ácido (1-etiletil)fosfónico,
15 (1-isopropiletel)fosfónico y etilfosfónico en lugar del
ácido (1-metiletil)fosfónico en el ejemplo anterior, se
obtiene el correspondiente derivado (1-halo-2-acetoxi).
Cuando se disuelve en metanol (1-bromo-1-metil-2-aceto-
xiel)fosfonato disódico, se agrega polvo de cinc y
20 la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 1 ho-
ra y después se filtra y se seca a vacío, se obtiene
(1-metilvinil)fosfonato disódico.

Otras sales de ácido (1-halo-2-acetoxi-1-R₆-
etil)fosfónico se reducen a la correspondiente sal de
ácido (1-R₆-vinil)fosfónico de forma similar.
25



EJEMPLO 32

Se disuelven 10 g de ácido (1-bromo-1-metil-2-acetoxietil)fosfónico en 50 ml de agua y el pH de la solución se ajusta a 10-11 con hidróxido potásico. La masa resultante se concentra a vacío dando la sal potásica de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico. Cuando se trata el ácido (1-etil-1-acetoxi-2-cloroetil)fosfónico en la forma anterior se obtiene la sal de ácido (1-etil-epoxietil)fosfónico.

EJEMPLO 33

Se agregan 1,5 g de ácido (2-bromo-1-acetoxi-1-metiletil)fosfónico a 0,5 ml de piridina y la mezcla se evapora hasta casi sequedad. La evaporación se repite dos veces agregando piridina adicional cada vez. La solución piridínica se enfría en un baño de hielo y se añaden lentamente, con agitación, 2,1 equivalentes de cloruro de tionilo. Después la solución se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 1 hora antes de separar el disolvente a vacío para dar dicloruro de ácido (2-bromo-1-acetoxi-1-metiletil)fosfónico. Otros dihaluros de ácido (2-halo-1-acetoxi-1-R_G-etil)fosfónico se preparan como en el Ejemplo 33 a partir del ácido (2-halo-1-aciloxi-1-R_G-etil)fosfónico apropiado.

Cuando el ácido (1-halo-2-aciloxi-1-R_G-etil)fosfónico se trata como en el ejemplo anterior, se obtiene

375396



1 dicloruro de ácido (1-halo-2-aciloxi-1-R₆-etil)fosfónico.

5 Se calientan 1,25 g de dicloruro de ácido (2-bromo-1-acetoxi-1-metiletil)fosfónico con 0,55 g de P₂S₅ finamente pulverizado, en atmósfera de nitrógeno, a 130°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se destila fraccionadamente dando dicloruro de ácido (2-bromo-1-acetoxi-1-metiletil)tiofosfónico.

10 Cuando el dicloruro de ácido (2-acetoxi-1-bromoetil)fosfónico se calienta con P₂S₅ en la forma descrita, se obtiene dicloruro de ácido (2-acetoxi-1-bromoetil)tiofosfónico.

EJEMPLO 34

15 Una solución de 1 g de dicloruro de ácido (2-bromo-1-acetoxi-1-metiletil)tiofosfónico en 10 ml de piridina se enfría en un baño de hielo y se hace burbujear a través de la solución piridínica un gran exceso de dimetilamina. Se retira el baño de hielo y la mezcla se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtra la mezcla y se evapora a sequedad. Se agregan partes alícuotas de tolueno y se evaporan varias veces con objeto de eliminar las trazas de piridina. El residuo es P-(2-bromo-1-acetoxi-1-metiletil)-N,N,N',N'-tetrametiltiofosfonodiamida.

25 Otras fosfonodiamidas o tiofosfonodiamidas se



1 preparan sustituyendo la dimetilamina anterior por la
amina deseada y seleccionando el dihaluro de ácido (2-
halo-1-aciloxi-1-R_G-etil)fosfónico o tiofosfónico o de
ácido (2-aciloxi-1-halo-1-R_G-etil)fosfónico o tiofosfó-
5 nico. Por ejemplo, cuando se hace reaccionar bencilamina
y bromuro de ácido (2-acetoxi-1-bromoetil)fosfónico se
obtiene P-(2-acetoxi-1-bromoetil)-N,N'-dibencilfosfono-
diamida.

EJEMPLO 35

10 Se agregan 1,5 g de P-(2-bromo-1-acetoxietil)-
N,N,N',N'-tetraetiltiofosfonodiamida a 2 equivalentes de
hidróxido sódico 2,5 N y se agita a la temperatura ambien
te hasta que la mezcla acuosa es esencialmente neutra.
La mezcla se liofiliza y se cromatografía sobre 20 g de
15 gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de meta
nol y cloroformo. El producto, obtenido en forma de acei
te, es P-(epoxietil)-N,N,N',N'-tetraetiltiofosfonodiamida.
Otras P-epoxietildiamidas de ácido fosfónico y tiofosfó-
nico se preparan de forma similar a partir de diamidas
de ácido (P-(2-halo-1-acetoxi-1-R_G-etil)-N,N,N',N'-tetra-
20 R₁,R₁', R₂, R₂'-fosfónico y tiofosfónico y de ácido P-(2-
acetoxi-1-halo-1-R_G-etil)-N,N,N',N'-tetra-R₁,R₁',R₂,R₂'-
fosfónico y tiofosfónico.

EJEMPLO 36

25 Se lavan bien con etanol 20 g de una resina cam-



1 biadora de catión Dowex 50 (H⁺). Después la resina se
suspende en metanol y la suspensión se enfría a 0°C. La
sal de 1-fenetilamina de ácido (1-metilepoxietil)fosfóni-
5 ción (2 g) se disuelve en 15-20 ml de metanol y la solu-
ción resultante se enfría a 0°C. La solución salina y la
suspensión de resina se mezclan y se sacuden fuertemente
durante 60 segundos y después la mezcla se filtra sobre
10 ml de metanol conteniendo 2 equivalentes de piridina.
Se agrega un exceso de piridina al filtrado y la solu-
15 ción se evapora hasta casi sequedad. La evaporación se
repite dos veces agregando piridina adicional cada vez.
Después la solución piridínica se enfría a 0°C en un ba-
ño de hielo y sobre esta solución se agregan, con agita-
ción, 2 equivalentes más un 10 % de exceso de cloruro
de tionilo. Una vez completada la adición, se retira el
20 baño de hielo y la solución se continúa agitando a la
temperatura ambiente durante 1 hora para dar una solu-
ción del dicloruro de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico.
Cuando se emplean las sales de amina o metálicas de áci-
do (1-etilepoxietil)fosfónico, (1-isopropilepoxietil)-
25 fosfónico, (epoxietil)fosfónico y (1-pentilepoxietil)-
fosfónico en lugar de la sal de fenetilamina de ácido
(1-metilepoxietil)fosfónico empleada anteriormente, se
obtiene el correspondiente dicloruro de ácido (1-etil-
epoxietil)fosfónico, (1-isopropilepoxietil)fosfónico



1 (epoxietil)fosfónico y (1-pentilepoxietil)fosfónico.

EJEMPLO 37

5 Se añaden 2 equivalentes de bencil-D-alanina a la solución agitada de dicloruro de ácido del Ejemplo 36, que se enfría en un baño de hielo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora, se filtra y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se disuelve en 30 ml de metanol y se agregan 0,5 g de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 15 minutos y el catalizador se separa por filtración. El disolvente se elimina a vacío dando N,N'-bis-(1-D-carboxietil)diamida de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico.

15 Cuando se hace reaccionar bencilglicina en la forma anterior con el dicloruro de ácido epoxietilfosfónico, se obtiene N,N'-bis-(1-D-carboximetil)diamida de ácido epoxietilfosfónico.

EJEMPLO 38

20 Se prepara el dicloruro de ácido como en el Ejemplo 36. Se agregan gota a gota 3 equivalentes de n-propilamina al dicloruro y la mezcla se calienta a reflujo durante 0,5 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra a vacío dando bis-[n-propilimida de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico].

25 Cuando la n-propilamina se sustituye por metilamina,



1 bencilamina o alilamina, se obtiene la correspondiente
bis[metilimida, bencilimida y alilimida de ácido (1-
metilepoxietil)fosfónico]. Sustituyendo el dicloruro de
5 ácido (1-metilepoxietil)fosfónico anterior por dicloru-
ro de ácido epoxietilfosfónico, se obtiene la imida de
ácido epoxietilfosfónico.

EJEMPLO 39

10 Se agregan 2 equivalentes de O-metilhidroxilami-
na al dicloruro de ácido del Ejemplo 36, a la tempera-
tura del baño de hielo y la mezcla de reacción se agita
a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtra la
mezcla y el filtrado se concentra a sequedad dando
N,N,N',N'-tetrametoxidiamida de ácido (1-metilepoxietil)-
fosfónico.

15 Cuando se hace reaccionar O-etilhidroxilamina con
dicloruro de ácido epoxietilfosfónico o de ácido (1-etil-
epoxietil)fosfónico, se obtiene N,N,N',N'-tetraetoxidia-
mida de ácido (epoxietil)fosfónico o de ácido (1-etilepo-
xietil)fosfónico.

EJEMPLO 40

20 Se prepara el dicloruro de ácido como en el Ejem-
plo 36 y se transfiere a un embudo de adición, agregán-
dolo lentamente sobre 4 equivalentes de hidrazina al 95 %
en 5 ml de éter a la temperatura del baño de hielo. La
25 mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se



1 trata con 5 ml de etanol caliente, seguido de filtra-
ción. La fracción sólida obtenida por enfriamiento del
filtrado es hidrato de hidrazina. Por concentración de
5 los líquidos madre se obtiene la dihidrazida de ácido
(1-metilepoxietil)fosfónico.

Cuando se hace reaccionar N^1, N^1 -dimetilhidrazina,
 N^1 -metil- N^2, N^2 -dietilhidrazina, N^1, N^1 -dibencilhidrazina,
 N^1 -fenilhidrazina con dicloruro de ácido epoxietilfos-
fónico, se obtienen respectivamente N^1, N^1, N^1, N^1 -tetra-
10 metildihidrazida de ácido epoxietilfosfónico, N^1, N^1 -dime-
til- N^2, N^2, N^2, N^2 -tetraetildihidrazida de ácido epoxie-
tilfosfónico, N^1, N^1, N^1, N^1 -tetrabencildihidrazida de
ácido epoxietilfosfónico y N^1, N^1 -difenildihidrazida de
ácido epoxietilfosfónico.

15

EJEMPLO 41

20

Se hace reaccionar directamente acetona caliente
con dihidrazida de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico
para dar N^2, N^2 -dimetilidindihidrazida de ácido (1-metil-
epoxietil)fosfónico. Por reacción con acetofenona se ob-
tiene N^2, N^2 -feniletildindihidrazida de ácido (1-metil-
epoxietil)fosfónico.

25

EJEMPLO 42

Se prepara el dicloruro de ácido como en el Ejem-
plo 36 y se transfiere a un embudo de adición, agregán-
dolo lentamente a lo largo de un periodo de 3 horas so-

113 E



1 bre una solución bien agitada que contiene 1 equivalente
de dihidrazida de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico en
5 ml de tolueno, a la temperatura ambiente. El disolven-
te se separa a vacío dando 3,6-dióxido de 3,6-bis-(1-me-
5 tilepoxietil)hexahidro-1,2,4,5,3,6-tetraazodifosfolano.

EJEMPLO 43

Se calientan a reflujo durante 18 horas, 1,0 g de
cloruro N,N-dimetil-(1-metilepoxietil)fosfonamídico y
355 mg de azida sódica en 5,0 ml de piridina seca. Los
10 sólidos se separan por filtración y el disolvente se se-
para del filtrado a vacío dando N,N-dimetilazida de áci-
do (1-metilepoxietil)fosfonamídico.

EJEMPLO 44

Se agregan lentamente 4 equivalentes de guanidina
a una mezcla agitada y enfriada de dicloruro de ácido
15 (1-metilepoxietil)fosfónico y benceno. Después de agitar
durante 0,5 horas a la temperatura ambiente, se separa
por filtración el precipitado de hidrocioruro de guanidi-
na. El filtrado se evapora a vacío dando (1-metilepoxietil)-
fosfonodiguanidida. Cuando se sustituye la guanidina por
20 N,N',N''-trimetilguanidina y se emplea dicloruro de áci-
do epoxietilfosfónico en lugar de dicloruro de ácido (1-
metilepoxietil)fosfónico en la reacción anterior, se ob-
tiene N,N,N',N',N'',N''-hexametil(epoxietil)fosfonodiguanidi-
25 da.

375396

173 ENE 19



1 EJEMPLO 45

5 Una suspensión de 6,0 g de cianato de plata en 20 ml de acetonitrilo se trata gota a gota con 3,5 g de dicloruro de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico en 10 ml de benceno. La mezcla se agita durante 1 hora y se filtra. El filtrado se concentra para dar diisocianato de (1-metilepoxietil)fosfonilo. Cuando el cianato de plata se sustituye por tiocianato de plata se obtiene ditiisocianato de (1-metilepoxietil)fosfonilo.

10 EJEMPLO 46

15 El bis-metiluretano se prepara mediante la adición de di-isocianato de (1-metilepoxietil)fosfonilo a metanol en exceso. La solución resultante se evapora a sequedad y el producto se recristaliza en metanol/éter para dar el bis-metil-(1-metilepoxietil)fosfonil-diuretano. Cuando se hace reaccionar en la forma anterior fenol o propilmercaptano, se obtiene bis-fenil-(1-metilepoxietil)fosfonil-diuretano y bis-S-isopropil(1-metilepoxietil)fosfonil-ditiouretano, respectivamente.

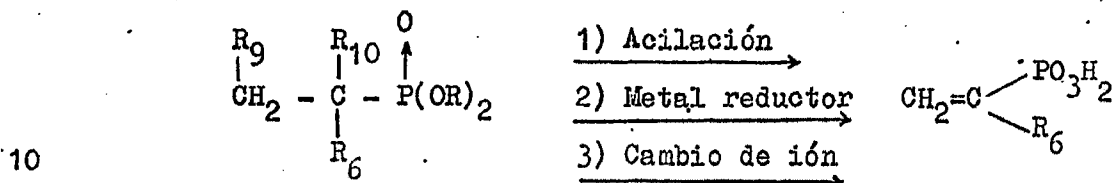
20 EJEMPLO 47

25 Se prepara bis-fenilurea por adición de di-isocianato de (1-metilepoxietil)fosfonilo a un exceso de anilina. El sólido crudo resultante se lava a fondo con ácido clorhídrico 6 N, agua y alcohol para dar difenil-(1-metilepoxietil)fosfonil-diureido. Cuando se hace reac-



1 cionar di-isocianato de epoxietilfosfonilo con un ex-
 5 so de dietilamina, se obtiene dietil-epoxietil-fosfonil-
 diureido.

Los ácidos (1-R₆-vinil)fosfónicos empleados como
 5 materiales de partida en el presente invento se preparan
 a partir de ésteres de ácido (etil-1,2-disustituído)-
 fosfónico según la siguiente reacción esquemática:



donde R₉, R₁₀, R₆ y R son los definidos anteriormente.

15 Los ácidos (1-alkil(inferior)vinil)fosfónicos
 empleados como materiales de partida en el presente in-
 vento se preparan a partir de productos conocidos. Los
 ésteres de ácido (etil disustituído)fosfónico se prepa-
 ran a partir de materiales conocidos.

20 Preferiblemente, el éster no es un éster fácilmen-
 te desbloqueado como el dibencílico o similar. En primer
 lugar es desbloqueado tratándolo con un ácido mineral du-
 rante la noche a una temperatura de 100°C. El tiempo y
 la temperatura empleada no son críticos y varían con el
 éster.

25 La sal o ácido disustituídos resultantes son aci-
 lados a continuación, por ejemplo mezclándolos con un gran

375396



113

1 exceso de haluro de acetilo. El producto resultante se
 combina con agua fría y se agita durante media hora pa-
 ra hidrolizarlo. Después se deshidrata la mezcla, se di-
 suelve en un alcohol inferior, se agrega un peso equiva-
5 lente de polvo de cinc o de otro metal reductor y la mez-
 cla se calienta a reflujo durante 1 hora para formar el
 (1-alquil(inferior)vinil)fosfonato de olefina. Si se de-
 sea, el desbloqueo puede realizarse después de la
 reducción mezclando el fosfonato de olefina con una can-
10 tidad equimolecular de una base y un catalizador de hi-
 drogenación adecuado en un alcohol inferior e hidrogenan-
 do. La sal de ácido (1-alquil(inferior)vinil)fosfónico
 se convierte en el ácido pasándola a través de una resi-
 na cambiadora de ión adecuada.

15 El ácido vinilfosfónico, utilizado como mate-
 rial de partida aquí, también se puede preparar empleando
 las técnicas utilizadas por R. Rabinowitz, J. Org. Chem.,
 2975-2978 (1963). El ácido (1-metilvinil)fosfónico reac-
 cionante también se puede preparar en la forma descrita
20 por B.A. Arbuzov et al., Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim.
 Nauk., 675-83 (1963).

 Las sales de los ácidos vinilfosfónicos se prepa-
 ran tratando el ácido libre en etanol con una base. Las
 sales metálicas se obtienen empleando un óxido o hidróxi-
25 do metálico como base y las sales amónicas empleando la

375396



1 amina apropiada. Con objeto de obtener una monosal, el
pH se ajusta con la base a 4,8 aproximadamente en el ca-
so de las sales metálicas y a 4,2 aproximadamente para
las sales amínicas; para formar las disales, el pH se
5 ajusta a 8,8 en el caso de las sales metálicas y a 8,2 en
el caso de las sales amínicas. Para recuperar la sal, se
separa el etanol por evaporación a vacío.

Los diésteres de ácido (1-metilvinil)fosfónico
se obtienen convirtiendo primero el ácido libre en dicloru-
ro de ácido (1-metilvinil)fosfónico y después haciendo
10 reaccionar este dicloruro con 2 equivalentes molares de
un alcohol representado por la fórmula R-OH, donde R
representa el resto alcohólico del éster resultante. Los
monoésteres se preparan a partir de los diésteres por eli-
minación de uno de los radicales éster con una base. A
15 continuación se puede preparar un monoéster-monosal ha-
ciendo reaccionar el monoéster con un equivalente de base.
En esta memoria se dan ejemplos representativos de las
reacciones anteriores y debe entenderse que otros ésteres
y sales se obtienen de la misma forma a partir de los ma-
20 teriales apropiados.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas y
250 ml de capacidad , se introducen 6,1 g de ácido (1-me-
tilvinil)fosfónico, 60 ml de benceno seco y 9,0 ml de
piridina. La mezcla se calienta a 50°C, se retira el ca-
25



1970.

1 lor y se añaden gota a gota 13,2 g de cloruro de tioni-
lo, a velocidad suficiente para mantener la mezcla de
reacción a 50°C. Después se enfría la mezcla a la tempe-
ratura ambiente y se agita durante 2 horas a dicha tempe-
5 ratura. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra
a vacío a 36°C dando 4,5 g de un aceite turbio. Se desti-
la para dar el dicloruro de ácido (1-metilvinil)fosfóni-
co.

Los diésteres se preparan haciendo reaccionar un
10 alcohol (R-OH donde R es el definido anteriormente) con
dihaluros de ácido (1-R₆-vinil)fosfónico. Por ejemplo,
una mezcla agitada de 0,1 moles de dicloruro de ácido
(1-metilvinil)fosfónico y 0,2 moles de trietilamina en
100 ml de benceno se enfría a 5°C. A la mezcla se añaden
15 0,2 moles de alcohol metílico a velocidad suficiente para
mantener la temperatura entre 5° y 10°C. Una vez comple-
tada la adición, la mezcla se agita a la temperatura am-
biente durante 1 hora. La trietilamina precipitada se se-
para a presión reducida dando (1-metilvinil)fosfonato de
20 dimetilo. Otros diésteres -OR de ácido (1-metilvinil)fos-
fónico donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, aralqui-
lo o arilo, alquilo, arilo o alquenilo sustituidos, se
preparan de la misma forma empleando 0,2 moles del alcohol
R-OH.

25 Se enfría a 5°C una mezcla agitada de 0,1 moles

375396



1970

1 de dicloruro de ácido (1-metilvinil)fosfónico y 0,2 moles de trietilamina en 100 ml de benceno. A la mezcla se añaden 0,1 moles de alcohol bencílico a velocidad suficiente para mantener la temperatura entre 5° y 10°C.

5 Una vez completada la adición, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después el hidrocloreuro de trietilamina precipitado se separa por filtración y el disolvente se elimina a presión reducida dejando el éster monocloromonobencílico. El monoéster puede

10 ser tratado con un segundo alcohol (ROH) para dar un éster mixto. Se agrega hidróxido sódico 1 N acuoso y la mezcla se agita formándose una solución transparente. Después la solución se acidula y se extrae con n-butanol. Por eliminación del disolvente se obtiene (1-metilvinil)fosfonato de monobencilo.

15

Otros monoésteres se obtienen de la misma forma utilizando el alcohol apropiado.

Acido bis(1-metilvinil)pirofosfónico:

20 Se calientan gradualmente hasta 200°C, en atmósfera de nitrógeno a una presión de 200 mm de mercurio, 12,2 g de ácido (1-metilvinil)fosfónico y se mantiene a esta temperatura durante 48 horas. Se interrumpe la calefacción y el producto resultante es ácido bis-(1-metilvinil)pirofosfónico.

25 Dianhídrido cíclico de ácido (1-metilvinil)fos-

375396



ENE 1970

1 fónico:

5 Se añade lentamente, con intensa agitación, exactamente 1 mol de agua a 1 mol de dicloruro de ácido (1-metilvinil)fosfónico, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C mediante refrigeración externa. Cuando cesa el desprendimiento de calor, la mezcla se calienta a 120°C bajo una presión de 50 mm hasta que cesa el desprendimiento de gas, obteniéndose dianhídrido cíclico de ácido (1-metilvinil)fosfónico.

10 Acido (1-metilvinil)isohipofosfórico:

15 Se mezclan 0,11 moles de clorofosfonato de dietilo de fórmula $(C_2H_5O)_2-\overset{O}{\underset{||}{P}}-Cl$ (preparado por reacción de etanol con oxiclorigenato de fósforo) con 0,1 moles de (1-metilvinil)fosfonato de etilo en 150 ml de etanol. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas y después se lleva a pH 9 con hidróxido sódico y se calienta a 80°C durante 6 horas. El disolvente se separa a vacío dando la sal disódica de ácido (1-metilvinil)isohipofosfórico sódico.

20 Los compuestos de fórmula II, los pirofosfonatos, pueden ser preparados por reacción de un compuesto de ácido fosfónico, por ejemplo ácido (1-R₆-epoxietil)fosfónico o una sal metálica del ácido como tal, por ejemplo la sal sódica, potásica, cálcica, magnésica, aluminica, cobáltica

25



1 o férrica o un monoéster del ácido fosfónico, como los
ésteres hidrocarbólicos en los que el radical hidrocar-
bilo es el definido anteriormente, con un anhídrido de
alquilo inferior como anhídrido acético, anhídrido pro-
5 piónico o anhídrido butanoico. Aunque la reacción puede
efectuarse sobre el ácido libre, se prefiere una monosal
o un monoéster del ácido para efectuar la reacción sobre
una sal del ácido ya que se obtienen mejores rendimientos
del pirofosfonato cuando se emplea como material de par-
10 tida una sal del ácido. La reacción se efectúa general-
mente a temperaturas comprendidas entre 25° y 100°C, pero
se prefiere efectuarla a una temperatura comprendida en-
tre 50° y 75°C aproximadamente.

15 Para esta reacción puede emplearse cualquier di-
solvente inerte anhidro como éter, tetrahidrofurano, ben-
ceno, tolueno y similares. La mezcla de reacción se agi-
ta generalmente a la temperatura de reacción durante 1-5
horas aproximadamente, después de lo cual se enfría la
mezcla y el anhídrido se aísla de la mezcla de reacción
20 por técnicas conocidas.

Se suspenden 9,2 g de (1-metilepoxietil)fosfonato
disódico en 75 ml de anhídrido acético. La suspensión se
agita a 75°C durante 2½ horas, se enfría a 25°C, se agita
25 con 500 ml de éter y se filtra. La torta del filtro se

375396



1970

1. triturada con 500 ml de éter y el sólido se separa por filtración y se lava con éter. Después de secar el residuo a 40°C en vacío, se obtiene la sal disódica de bis-(1-metilepoxietil)pirofosfonato.

5. El dianhídrido cíclico (III) puede prepararse haciendo reaccionar un dihaluro de ácido (1-R_G-epoxietil)fosfónico, como dicloruro o dibromuro de ácido (1-metilepoxietil)fosfónico, con un equivalente de agua como mínimo. El dihaluro se disuelve generalmente en un disolvente anhidro, por ejemplo benceno, tolueno o cloruro de metileno y después se agrega el agua a la solución del dihaluro, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 5° y 15°C aproximadamente. Cuando cesa el desprendimiento de hidroháluro gaseoso, la mezcla generalmente se calienta para separar las trazas residuales de gas y para asegurar una reacción completa. A continuación se separa el dianhídrido cíclico de la mezcla de reacción por técnicas conocidas.

15. Alternativamente, puede prepararse el dianhídrido cíclico haciendo reaccionar dihaluro de ácido (1-R_G-epoxietil)fosfónico con un equivalente aproximadamente de ácido (1-R_G-epoxietil)fosfónico. La reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente o a una temperatura de hasta 125°C, pero preferiblemente se efectúa a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Puede utilizarse cual-

375396



1 quier disolvente anhidro como benceno, tolueno o cloroformo.

 Se suspenden 0,1 moles de dicloruro de ácido (1-
metilepoxietil)fosfónico en benceno anhidro. Se añaden
lentamente 0,1 moles de agua a la suspensión, con agita-
5 ción, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla
de reacción por debajo de 10°C mediante refrigeración ex-
terna. Cuando cesa el desprendimiento de gas, se calien-
ta la mezcla a 120°C a 50 mm de presión hasta que ya no
se observa desprendimiento gaseoso. Por evaporación del
10 disolvente, se obtiene dianhídrido cíclico de ácido (1-
metilepoxietil)fosfónico.

 Los anhídridos mixtos de Fórmula IV pueden pre-
pararse haciendo reaccionar una monoamida de ácido (1-R₆-
epoxietil)fosfónico, por ejemplo la sal de morfolina de
15 ácido (1-metilepoxietil)morfolinofosfónico con ácido orto-
fosfórico, en presencia de una base orgánica por ejemplo
una amina terciaria.

 Se concentran a sequedad en vacío 1,55 g de (1-me-
20 tilepoxietil)morfolinofosfinato de morfolinio en 36 ml de
piridina y al residuo se añaden 36 ml adicionales de pi-
ridina. Este proceso se repite tres veces para asegurar
una completa sequedad. A la solución seca resultante de
la sal de ácido morfolinofosfónico se agrega una solución
25 de ácido ortofosfórico al 85 % (1,45 ml), 1,43 ml de terc-



1970

1 butilamina y 72 ml de piridina seca. La solución resultante se agita durante 50 horas, después de lo cual el disolvente se separa a vacío y el residuo se lava tres veces con 20 ml de agua. Por separación del agua y secado del
5 residuo, se obtiene ácido P-(1-metilepoxietyl)isohipofosfórico en forma de sal de piridina.

Se hacen pasar 2,59 g de (1-metilepoxietyl)fosfato de fenetilamonio a través de una columna refrigerada con agua de hielo de resina Dowex 50 (H⁺) (40 g) y se eluye con agua de hielo. El eluyente (450 ml) se neutraliza inmediatamente con 860 mg de morfolina recién tratada y la solución acuosa se liofiliza.

15 Se añade gota a gota una solución de 8,24 g de dicitclohexil-carbo-di-imida en 150 ml de terc-butanol a una solución a reflujo del producto liofilizado, 100 ml de terc-butanol, 100 ml de agua y 2,61 ml de morfolina, durante 3 horas. Una vez completada la adición, se continúa calentando a reflujo durante 1 hora más. Después se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se filtra para eliminar la dicitclohexilurea. La torta del filtro se lava con terc-butanol y el filtrado se evapora a vacío hasta que se ha eliminado la totalidad del terc-butanol. La solución acuosa se extrae tres veces con éter y, por
20 liofilización de dicha solución acuosa, se obtiene la sal
25



1970

1 de morfolina de ácido (1-metilepoxietil)morfolinofosfónico.

5 Cuando el proceso de epoxidación de este invento conduce a un éster del ácido epoxietilfosfónico o de los ácidos (1-alquil(inferior)epoxietil)fosfónicos, este éster puede ser convertido en el ácido libre, y preferiblemente en una sal, mediante uno de varios métodos, dependiendo el método elegido de la naturaleza del radical hidrocarbilo que se desea separar.

10 Cuando Y y/o Z son -OR y en la Fórmula I anterior son alquenoilo, alquinoilo o aralquilo, el método preferido para su eliminación es la hidrogenólisis.

15 Cuando R en la Fórmula I es alquilo inferior o arilo, los métodos preferidos para la eliminación de estos grupos son la irradiación con luz ultravioleta en presencia de una base, la hidrólisis alcalina o la hidrólisis enzimática.

20 Cuando R representa arilo o arilo sustituido, la conversión a las sales se efectúa convenientemente por tratamiento con sodio en una amina terciaria.

25 Las amidas y tioatos se preparan a partir de un dihaluro de ácido vinilfosfónico o de un dihaluro de ácido (1-alquil(inferior)vinil)fosfónico, por ejemplo el dicloruro, por reacción con la amina o el tioderivado apropiados. El dicloruro de ácido vinilfosfónico se obtie

375396



ENE 1970

1 ne haciendo reaccionar el dicloruro con pentasulfuro de fósforo.

5 Los materiales de partida restantes de este invento, es decir aquellos en los que Y y/o Z es distinto de halógeno, se obtienen a partir del dicloruro de ácido (1-R₆-vinil)fosfónico o del dicloruro de ácido fosfonotioico en la forma descrita a continuación.

10 Para obtener los compuestos donde Y y Z son ambos -SR, se hace reaccionar el dicloruro con 2 moles del tiol apropiado R-SH en un disolvente inerte como benceno:

15 Se enfría a 5°C una mezcla agitada de 0,1 moles de dicloruro de ácido vinilfosfónico y 0,1 moles de trietilamina en 100 ml de benceno. A la mezcla se añaden 0,2 moles de bencilmercaptano, a velocidad suficiente para mantener la temperatura entre 5° y 10°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. El hidrocioruro de trietilamina precipitado se filtra después y el disolvente se separa a presión reducida dejando como producto vinilfosfonoditioato de dibencilo.

20

25 Los compuestos en los que X es azufre e Y y Z son ambos -OR se obtienen repitiendo el procedimiento inmediatamente anterior empleando el dicloruro de ácido vinilfosfonotioico o de ácido (vinil 1-sustituído)fosfonotioico y 2 moles de un alcohol R-OH.

375396



1970.

1 Los materiales de partida cuando Y es halógeno y Z es -OR o -SR pueden obtenerse por reacción del dicloruro de vinilo con 1 mol de alcohol R-OH o de tiol R-SH, en presencia de una amina terciaria:

5 Se enfría a 0°C una solución agitada de 0,1 moles de dicloruro de ácido (1-metilvinil)fosfónico en 200 ml de éter absoluto y después se trata gota a gota con una solución de 0,1 moles de etilmercaptano y 0,1 moles de trietilamina en 50 ml de éter anhidro. La velocidad de adición se controla de forma que la temperatura de reacción se mantiene entre 0° y 5°C. Cuando la adición es completa, la mezcla de reacción se agita en frío durante 1 hora. El precipitado de hidrocloreuro de trietilamina se separa después por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida para dar (1-metilvinil)fosfonoclorurato de S-etilo.

10

15

Por reacción de un vinilfosfonoclorurato o un vinilfosfonoclorurotiato de O-R con 1 mol de un tiol en presencia de una amina terciaria se logra el desplazamiento del radical cloro por la porción S-R para producir un vinilfosfonotioato de O,O-R, S-R o un vinilfosfonoditioato de O-R y S-R.

20

Las fosfonamidas y fosfonodiamidas empleadas como materiales de partida se obtienen por reacción del dicloruro vinilfosfónico [dicloruro de ácido (1-alquil(infe-

25

375396



rior))fosfonotioico o vinilfosfonotioico] con una amina
primaria o secundaria. Cuando se emplea 1 mol de amina,
uno de los cloruros es desplazado para dar una vinilfos-
fonocloruramida. El radical cloruro restante puede ser
desplazado después con un alcohol o un tiol (en presencia
de una amina terciaria) para dar el tipo de compuesto re-
presentado por un vinilfosfonoamidato o vinilfosfonamido-
tioato:

A una solución agitada de 0,1 moles de dicloruro
de ácido (1-metilvinil)fosfónico en 200 ml de éter seco,
enfriada a 0°C, se añade gota a gota una solución de 0,1
moles de dietilamina y 0,1 moles de trietilamina en éter
seco. La velocidad de adición se controla de forma que
la temperatura de reacción se mantiene entre 0° y 5°C.
Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se
agita en frío durante 1 hora más y después se separa por
filtración el hidrocloreuro de trietilamina. Por separación
del disolvente del filtrado a presión reducida se obtiene
N,N-dietilamida de ácido (1-metilvinil)fosfonoclorúrico.

Una solución agitada de 0,1 moles de terc-buta-
nol y 0,1 moles de trietilamina en 100 ml de éter anhi-
dro se trata con una solución de 0,1 moles de N,N-dietil-
amida de ácido (1-metilvinil)fosfonoclorúrico en éter
anhidro. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y
después el hidrocloreuro de trietilamina precipitado se



1970

1 separa por filtración. Por concentración del filtrado a presión reducida se obtiene N,N-dietil-(1-metilvinil)fosfonamidato de O-terc-butilo.

5 Las diamidas se obtienen a partir del dicloruro de ácido vinilfosfónico por los procedimientos anteriores empleando 2 moles de amina primaria o secundaria.

10 En lo que precede se observará que los diversos tipos de materiales de partida para este invento se pueden preparar a partir del dicloruro de ácido vinilfosfónico y de ácido (1-alquil(inferior)vinil)fosfónico y dicloruro de ácido vinilfosfonotioico y de ácido (1-alquil(inferior)vinil)fosfonotioico, haciendo reaccionar estos últimos compuestos con 1 ó 2 moles de alcohol, tiol o amina primaria o secundaria. Cuando Y y Z son diferentes, la
15 preparación se realiza en dos etapas utilizando 1 mol de reactivo para desplazar al segundo dicloruro. Cuando se desea obtener los ésteres cíclicos, solamente se requiere 1 mol de reactivo para sustituir a ambos cloruros.

20 Los (1-R₆-epoxietil)fosfonamidatos, los fosfonotioatos y los haluros fosfónicos se convierten en las sales antibacterialmente activas de los ácidos (1-R₆-epoxietil)fosfónicos por los métodos descritos a continuación:

25 Los compuestos de Fórmula I en los que uno de los radicales Y o Z o ambos son halógeno, y especialmente cloro o bromo, se convierten fácilmente en el fosfonato co-



1970

1 rrespondiente calentando en un medio acuoso a temperatu-
ras comprendidas entre la ambiente y 50°C aproximadamen-
te. Los mejores resultados se obtienen calentando en so-
lución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, v.g.
5 hidróxido sódico o potásico, a un pH de 4,5-7,5 aproxi-
madamente, entre 40° y 50°C durante 3 a 5 horas. El fos-
fonato de metal alcalino resultante puede ser recuperado
por métodos conocidos. Cuando Y y/o Z en la Fórmula I
son flúor, el fluoruro es reemplazado tratando el fluoru-
10 ro fosfónico con hidroxilamina en un medio acuoso, prefe-
riblemente a un pH alrededor de 5,0.

Otro método para la síntesis de los ésteres de
este invento consiste en la reacción del ácido (1-R₆-
vinilfosfónico con un triéster R de ácido ortofórmico, don
15 de R es el definido anteriormente, pero especialmente al-
quilo inferior o fenilo, por ejemplo los ésteres trimetí-
lico, tri-isopropílico o trifenílico de ácido ortofórmico.
El proceso se realiza convenientemente en presencia de un
disolvente orgánico, como benceno o similar, formando una
20 mezcla de sustancias reaccionantes y disolvente y calen-
tando a reflujo durante varias horas. Después se separa el
disolvente y el diéster (1-R₆-vinil)fosfónico se purifica.
El éster vinilfosfónico se convierte después en el (1-R₆-
epoxietil)fosfonato por los procedimientos aquí descri-
25 tos.

375396



1

Los ácidos (1-R_G-epoxietil)fosfónicos y sus sales antibacteriallymente activos pueden ser resueltos, si se desea, en sus enantiómeros (+) y (-), por ejemplo mediante la formación de una sal con una amina ópticamente activa y separación de los diestereoisómeros de estas sales. Los enantiómeros separados se utilizan después como agentes antibióticos o para resolver las mezclas racémicas de bases.

5

10

La resolución de los compuestos de ácido fosfónico racémico y la conversión de los ésteres y otros derivados de Fórmulas I-IV no constituyen parte del invento de esta solicitud de patente sino que son inventos que están siendo reivindicados en otras solicitudes pendientes nuestras y de nuestros asociados.

15

Los métodos para la producción de los ácidos (1-R_G-epoxietil)fosfónicos y de sus derivados específicamente descritos aquí, son especialmente útiles para la preparación de estos productos. Alternativamente, pueden utilizarse para su preparación otros métodos conocidos en esta técnica para la síntesis de los epoxifosfonatos.

20

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

25

375396

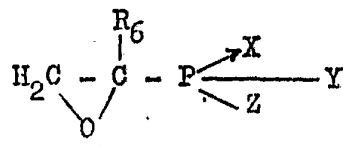


17

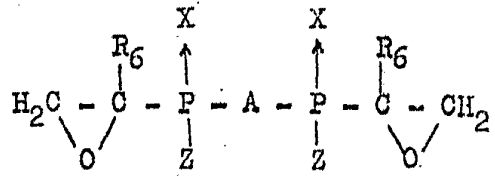
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos epoxietilfosfonicos

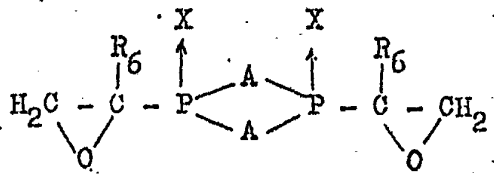
5



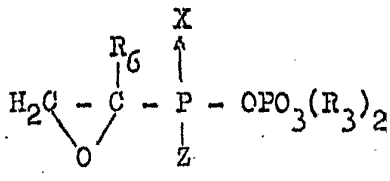
10



15



20



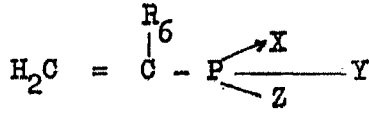
que consiste en hacer reaccionar el correspondiente compuesto de fórmula:

25

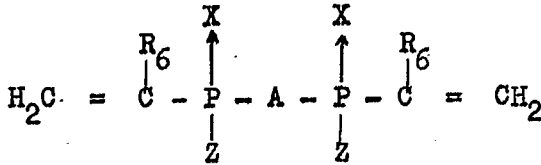
375396



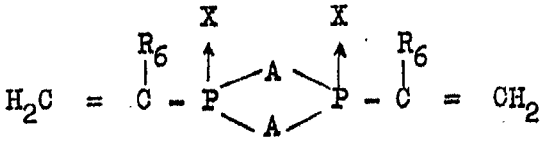
1



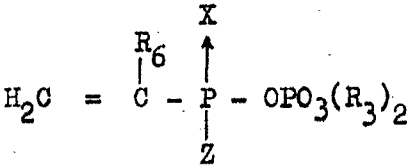
5



10



15



20

con un agente oxidante, donde R_6 representa hidrógeno o alquilo inferior; X representa oxígeno o azufre; A es $-O-$, $-S-$, $-\overset{R}{N}-\overset{R}{N}-$, o $-NR-$; Y y Z representan $-OR$, $-SR$, $-NR_1R_2$,

$NR-\overset{R}{CH}COOH$, $-NROR$, $NRC-\overset{NR}{\parallel}NR_1R_2$, $-NHC-\overset{X}{\parallel}XR$, $-NHC-\overset{X}{\parallel}NR_1R_2$, $-\overset{O}{\parallel}OCR$

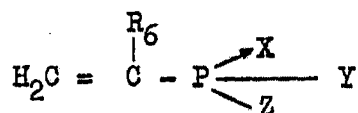
o halógeno; R representa hidrógeno o un radical hidrocarbilo; R_1 y R_2 representan cada uno de ellos hidrógeno, un radical hidrocarbilo, alcoxi o un radical acilo; R_3 es hidrógeno o un grupo formador de sal; y las sales de los

25

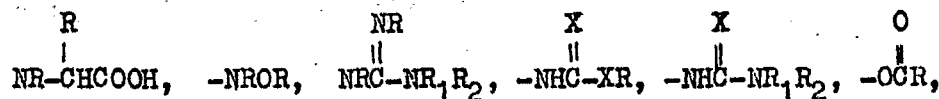


1 mismos cuando por lo menos uno de los radicales Y o Z es -OH o -SH y los derivados cíclicos cuando Y y Z están unidos por el resto de un compuesto hidrocarbílico polifuncional.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que un compuesto de fórmula



10 se hace reaccionar con un agente oxidante, donde R₆ representa hidrógeno o alquilo inferior; X representa oxígeno o azufre; Y y Z representan -OR, -SR, -NR₁R₂,



15 o halógeno; R representa hidrógeno o un radical hidrocarbilo, R₁ y R₂ representan cada uno de ellos hidrógeno, un radical hidrocarbilo, alcoxi o un radical acilo; las sales del mismo cuando por lo menos uno de los radicales Y o Z es -OH o -SH y los derivados cíclicos cuando Y y Z están unidos por el resto de un radical hidrocarbilo polifuncional.

20

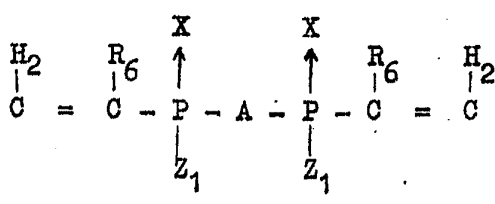
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que un compuesto de fórmula

25

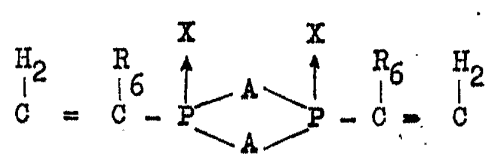
375396



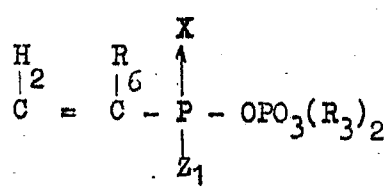
1



5



10



15

se hace reaccionar un agente oxidante, donde X es oxígeno o azufre; A es $-O-$, $-S-$, $-\overset{R}{N}-\overset{R}{N}-$, o $-NR-$; Z_1 es $-OR$, $-SR$, $-NR_1R_2$ o halógeno; las sales del mismo cuando Z_1 es $-OH$ o $-SH$ y R es hidrógeno o hidrocarbilo; R_1 y R_2 son cada uno de ellos hidrógeno, hidrocarbilo, alcancilo inferior o benzilo; R_3 es hidrógeno, un metal alcalino o alcalino-térreo o alquilo inferior.

20

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el agente oxidante es un compuesto peroxidado.

25

5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el agente oxidante es un peráci-

375396



17

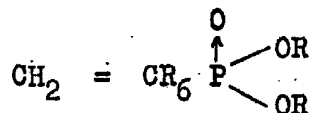
1 do inorgánico.

6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno, en presencia de un perácido inorgánico.

5 7. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el compuesto vinílico que ha reaccionado es una sal del fosfonato.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el compuesto vinílico responde a la fórmula

10



donde R es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; o una sal del mismo.

15 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que R es un catión básico.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que R es pivaloilo o acetoximetilo.

20 11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS EPOXIETILFOSFONICOS.

25



1

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

Madrid 13 de Enero de 1970

BERNARDO UNGRIA
P.P.

5

10

15

20

375396

25