



SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I.P.C.  
CLASE 207  
SUBCLASE F

**386604**

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

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

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACI  
DO CIS-1-PROPENILFOSFONICO.

Prioridad: De la solicitud de patente estadounidense  
Nº. 888.864 del 29 de Diciembre de 1969

-----

MP.

386604



1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

El ácido cis-1-propenilfosfónico se prepara haciendo reaccionar alcohol propargílico con un exceso de tricloruro de fósforo a temperatura elevada, para formar fosforodichlorurito de 2-propinilo, que es transpuesto térmicamente a dicloruro propadienilfosfónico. Este último compuesto es hidrogenado catalíticamente y después hidrolizado a ácido cis-1-propenilfosfónico, que es útil en la preparación de materiales antibacterianos.

10

DESCRIPCION DE LA INVENCION

15

Esta invención se refiere a un nuevo método para la preparación de ácido cis-1-propenilfosfónico. El proceso emplea como material de partida alcohol propargílico y tricloruro de fósforo e implica la formación de fosforodichlorurito de 2-propinilo, la transposición de esta sustancia a dicloruro propadienilfosfónico, la hidrogenación catalítica y finalmente la hidrólisis al ácido fosfónico libre.

20

25

Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de ácido cis-1-propenilfosfónico a partir de materiales conocidos. Otro objeto es proporcionar un método para la preparación de dicloruro propadienilfosfónico con un gran rendimiento y pureza. Otro objeto es preparar dicloruro propadienilfos-

386604



1 fónico mediante un procedimiento continuo. Otro objeto es  
proporcionar un procedimiento mediante el cual se obtie-  
nen el dicloruro propadienilfosfónico y el ácido propenil-  
fosfónico deseados con elevados rendimiento y pureza y por  
5 un método que no requiere el aislamiento ni la purifica-  
ción de los productos intermedios. Otros objetos se pon-  
drán en evidencia en la siguiente descripción de la inven-  
ción.

De acuerdo con la presente invención, el ácido cis-  
10 1-propenilfosfónico se prepara por reacción de alcohol  
propargílico con tricloruro de fósforo para formar ini-  
cialmente el intermediario fosfónico acetilénico, fosforo-  
diclorurito de 2-propino, que después es transpuesto a  
dicloruro propadienilfosfónico. Este último compuesto es  
15 reducido catalíticamente a dicloruro cis-1-propenil-  
fosfónico, que a su vez es hidrolizado posteriormente a  
ácido cis-1-propenilfosfónico.

En una realización alternativa del procedimiento,  
el dicloruro propadienilfosfónico es hidrolizado en pri-  
20 mer lugar al derivado de ácido fosfónico y el ácido es  
reducido selectivamente en condiciones acuosas básicas  
para dar el ácido cis-1-propenilfosfónico.

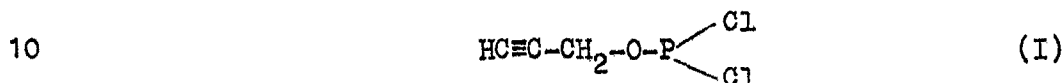
El ácido cis-1-propenilfosfónico obtenido de acuer-  
do con el procedimiento de esta invención es útil en la  
25 preparación de ácido (+) y (-)(cis-1,2-epoxipropil)fos-



386604

1 fónico, ésteres y sales del mismo, que poseen actividad  
antibacteriana como se describe en la patente belga  
nº 723.072.

5 En la primera etapa del nuevo procedimiento de  
esta invención, se hace reaccionar alcohol propargílico  
con tricloruro de fósforo para formar inicialmente un  
intermediario de fósforo trivalente acetilénico, el fos-  
forodichlorurito de 2-propinilo (I).



15 Con objeto de conseguir un alto rendimiento del  
fosfito deseado (I) y reducir al mínimo la formación de  
subproducto, es decir del fosforoclorurito de di-2-propi-  
nilo, es esencial que sean controladas ciertas condicio-  
nes de reacción. Una condición esencial en esta etapa  
del procedimiento es la relación de tricloruro de fósfo-  
ro a alcohol propargílico empleada en la formación del  
fosforodichlorurito de 2-propinilo (I). Son necesarios al-  
rededor de 1,5 a 30 o más moles de tricloruro de fósforo  
20 por mol de alcohol propargílico para producir un alto  
rendimiento del fosfito intermedio (I) y reducir al míni-  
mo la formación de subproducto. Se ha encontrado que a  
medida que se emplea un mayor número de equivalentes de  
25 tricloruro de fósforo por mol de alcohol propargílico,

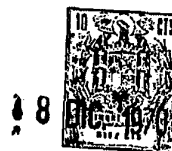
386604



1 también aumenta la relación de fosforodichlorurito de  
2-propinilo a subproducto. Cuando se emplean más equi-  
valentes de trichloruro de fósforo, por ejemplo de 10 a  
30 moles por mol de alcohol propargílico, no es neces-  
5 rio ningún disolvente ya que el trichloruro de fósforo  
actúa como disolvente así como reactante. Sin embargo,  
cuando se emplea un menor número de equivalentes de tri-  
chloruro de fósforo, por ejemplo de 1,5 a 10 moles de  
trichloruro de fósforo por mol de alcohol propargílico,  
10 puede ser necesario un disolvente en la puesta en prác-  
tica de esta invención. Los disolventes que son de espe-  
cial valor en este procedimiento son los disolventes hi-  
drocarbonados inertes como benceno, tolueno, xileno, ci-  
clohexano y similares.

15 Otra condición importante en el procedimiento de  
esta invención es la temperatura a la cual se forma el  
fosforodichlorurito de 2-propinilo. La temperatura de adi-  
ción y de reacción para formar el fosfito intermedio (I)  
es de 60° a 110°C; la adición de alcohol propargílico a  
20 temperaturas más bajas aumenta la cantidad de subproduc-  
to formado y consiguientemente da lugar a un rendimiento  
menor del compuesto de fosfito deseado (I). Cuando la  
reacción se efectúa utilizando trichloruro de fósforo co-  
mo reactivo y como medio de reacción, la adición de al-  
25 cohool propargílico puede efectuarse entre 60°C y el punto

386604



1 de ebullición del tricloruro de fósforo; sin embargo, es  
preferible realizar la adición a una temperatura ligera-  
mente inferior al punto de ebullición del tricloruro de  
fósforo. Cuando se utiliza un disolvente, la temperatura  
5 a la cual se agrega el alcohol propargílico y reacciona  
está determinada por la naturaleza del disolvente emplea-  
do. El alcohol propargílico puede agregarse a temperatura  
elevada, hasta el punto de ebullición del disolvente pero  
es preferible agregar el alcohol a una temperatura infe-  
rior a dicho punto de ebullición del disolvente. Por ejem-  
10 plo, cuando se emplea tolueno como disolvente, es prefe-  
rible efectuar la reacción entre 85° y 100°C y cuando se  
emplea xileno como disolvente, es preferible efectuar la  
adición entre 85°C y 110°C.

15 Para obtener los mejores resultados, se prefiere  
que la adición de alcohol propargílico sea efectuada lo  
más rápidamente posible y con intensa agitación para re-  
ducir al mínimo la formación del subproducto difosfito.  
La mezcla de reacción se protege preferiblemente contra  
20 la humedad y la oxidación efectuando la reacción en una  
atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno.

La formación del fosforodiclorurito de 2-propinilo  
(I) intermedio va acompañada de la generación de cloruro  
de hidrógeno gaseoso. Un método previamente utilizado pa-  
25 ra separar el cloruro de hidrógeno consiste en emplear

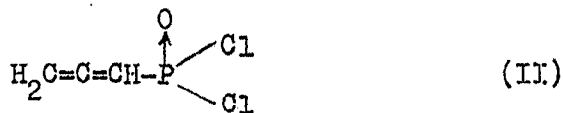
386604



1 un aceptor de ácido, por ejemplo una amina orgánica, que  
elimina el gas del medio de reacción precipitándolo en  
forma de sal hidrocioruro; este método requiere la sepa-  
5 ración por filtración o alguna otra técnica de separación.  
En la presente invención, como la formación del fosfito  
(I) se realiza a temperatura elevada, el cloruro de hi-  
drógeno gaseoso generado se separa del medio de reacción,  
por ejemplo por destilación, a medida que es formado. Uti-  
lizando las condiciones esenciales de la presente inven-  
10 ción, es decir un exceso de tricloruro de fósforo, una  
rápida adición a temperatura elevada y ausencia de un acep-  
tor de ácido, es posible preparar el intermediario, fosfo-  
rodiclorurito de 2-propinilo, con un rendimiento y una  
pureza suficientemente elevados para efectuar la transpo-  
15 sición posterior a dicloruro propadienilfosfónico sin pu-  
rificación o aislamiento. Además, como el fosfito inter-  
medio (I) es un material explosivo, el nuevo procedimiento  
de esta invención impide la acumulación de grandes canti-  
dades del fosfito y elimina la necesidad de una destila-  
20 ción potencialmente peligrosa.

Se ha encontrado que el fosforodiclorurito de  
2-propinilo se transpone fácil y rápidamente a temperatu-  
ras elevadas al compuesto alénico, es decir el dicloruro  
propadienilfosfónico (II) representado por la fórmula es-  
25 tructural:

386604



5

10

15

20

25

La reacción de transposición se efectúa calentando el fosforodichlorurito de 2-propinilo (I) a temperatura elevada, durante 1-5 horas aproximadamente. Como las condiciones para efectuar la primera etapa de nuestro procedimiento comprenden la adición del alcohol propargílico a temperatura elevada, la transposición se efectúa convenientemente manteniendo la temperatura a la cual se agrega el alcohol propargílico o aumentando la temperatura de la reacción hasta reflujo. Cuando la formación del fosforodichlorurito de 2-propinilo se realiza en un gran exceso de trichloruro de fósforo y en ausencia de un disolvente orgánico, la transposición del fosfito intermedio (I) ocurre rápidamente a la temperatura de reflujo del trichloruro de fósforo y da esencialmente una conversión cuantitativa a dichloruro propadienilfosfónico (II). Cuando se emplea un disolvente orgánico inerte, la reacción de transposición se efectúa calentando el fosfito intermedio (I) entre 85° y 110°C. El rendimiento de material propadienilico (II) es aproximadamente del 85-90 %, calculado sobre el alcohol propargílico de partida. El análisis por RMN indica que el producto de reacción está constituido por una mezcla de 90 a 94 % de dichloruro propadienilfosfónico

386604



1 y alrededor de 6 a 10 % de propadienilfosfonoclorurato  
de 2-propinilo. Desde el punto de vista del aislamiento  
o recuperación, el propadieno (II) es el primer producto  
recuperable cuando se utilizan las condiciones óptimas  
5 de temperatura elevada y ausencia de base.

El dicloruro propadienilfosfónico (II) puede ser  
aislado si se desea pero esto no es necesario y no es  
preferido debido a que el material se forma en estado su-  
ficientemente puro para permitir su uso directamente sin  
10 purificación en la siguiente etapa del procedimiento.

También se encuentra dentro de los límites de es-  
ta invención la preparación de dicloruro propadienilfos-  
fónico a partir de alcohol propargílico y tricloruro de  
fósforo mediante un procedimiento continuo en lugar de  
15 utilizar un procedimiento por etapas. En este caso, la  
formación del fosfito intermedio (I) y su transposición  
se efectúan simultáneamente para dar el dicloruro fosfó-  
nico (II). La reacción puede efectuarse en cualquier  
reactor que permita una mezcla íntima de los reactivos  
20 bajo condiciones de intensa agitación; por ejemplo un  
reactor continuo de tanque agitado.

El procedimiento continuo se adapta especialmente  
bien a la reacción de relaciones molares bajas de tri-  
cloruro de fósforo a alcohol propargílico, por ejemplo  
25 de 3 a 10:1, a una temperatura más alta, en presencia de

386604



1 un disolvente hidrocarbonado inerte como benceno, tolueno,  
xileno, ciclohexano y similares. La reacción se efectúa  
agregando continuamente los reactivos al disolvente iner-  
te a una temperatura de 85° a 110°C y a una velocidad tal  
5 que el tiempo de permanencia para la mezcla de reacción  
es de 0,25 a 3 horas y preferiblemente de 0,5 a 1,5 horas.  
A medida que se forma el dicloruro propadienilfosfónico,  
es extraído continuamente de la reacción y el disolvente  
y el tricloruro de fósforo son separados por técnicas co-  
10 nocidas para dar el producto deseado.

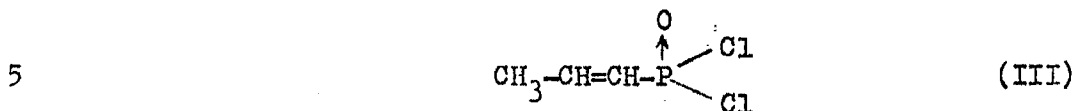
Efectuando la reacción en forma continua con una  
baja relación molar de reactantes en un disolvente inerte  
para obtener temperaturas más altas, la reacción de trans-  
posición térmica del fosfito trivalente intermedio (I),  
15 es decir el fosforodichlorurito de 2-propinilo, a dicloru-  
ro propadienilfosfónico pentavalente (II) compete con la  
reacción del fosfito intermedio (I) con un segundo mol de  
alcohol propargílico que da lugar al subproducto, fosforo-  
chlorurito de di-2-propinilo. Cuando la reacción se efec-  
20 túa a temperaturas superiores al intervalo deseado, el  
dicloruro propadienilfosfónico (II) puede reaccionar des-  
pués con un segundo mol de alcohol propargílico reduciendo  
así el rendimiento del dicloruro propadienilfosfónico  
(II).

25 En la etapa siguiente de la realización preferida

386604



1 de esta invención, el dicloruro propadienilfosfónico (II)  
es hidrogenado, de preferencia catalíticamente, para obte  
ner dicloruro cis-1-propenilfosfónico (III).



Se prefiere la hidrogenación catalítica ya que es-  
te método da solamente la cis-olefina con buen rendimien-  
to. Cuando se emplean otras técnicas de reducción, puede  
obtenerse una mezcla de isómeros cis y trans, que después  
10 debe ser separada para obtener la cis-olefina pura.

La reducción catalítica se realiza por hidrogena-  
ción en presencia de un catalizador apropiado. Los cata-  
lizadores especialmente útiles en la hidrogenación son ca-  
talizadores homogéneos, por ejemplo catalizador de Wilkin-  
son, tri(trifenilfosfina), cloruro de rodio (I), y catali-  
zadores heterogéneos, por ejemplo metales nobles o níquel  
Raney. El catalizador preferido es paladio o níquel Raney  
sobre un soporte adecuado como carbón activo, sulfato bá-  
rico, carbonato cálcico y similares. La cantidad de cata-  
lizador requerida para la hidrogenación dependerá en parte  
20 de la pureza del material propadienílico (II) pero, ge-  
neralmente, es suficiente una cantidad de catalizador com-  
prendida entre 2 y 15 % en peso para efectuar esta reduc-  
ción. Como disolventes se emplean convenientemente el ben-

25

386604



1970

1 ceno, tolueno, hexano, éter y otros disolventes no hidro-  
xílicos inertes. La temperatura no es crítica y la hidro-  
genación se realiza convenientemente a temperaturas de  
unos 15° a 100°C. Se prefieren unas presiones positivas  
5 de hidrógeno del orden de 10 a 100 psi (0,7 a 7 kg/cm<sup>2</sup>),  
pero de nuevo pueden emplearse presiones más altas o más  
bajas sin efectos adversos. En la realización de la hidro-  
genación para obtener los rendimientos máximos del com-  
puesto propenílico deseado, se interrumpe la hidrogena-  
10 ción cuando se ha absorbido un mol de hidrógeno por mol  
del compuesto propadienílico de partida, con objeto de evi-  
tar la saturación del doble enlace restante. La absorción  
de hidrógeno es rápida y normalmente se absorbe la canti-  
dad teórica de hidrógeno entre media hora y 4 horas apro-  
ximadamente. En la reducción de la porción de propadienilo  
15 a la cis-olefina, también se observa la hidrogenólisis del  
semiéster propargílico.

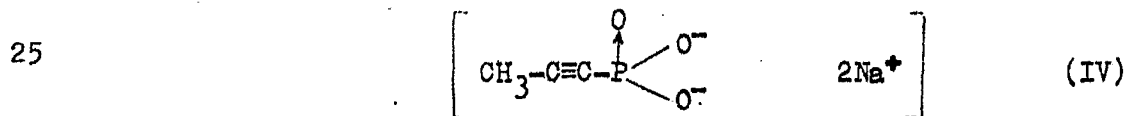
En la siguiente etapa del procedimiento de esta  
invención, el dicloruro cis-1-propenilfosfónico es hidro-  
20 lizado con agua al ácido cis-1-fosfónico libre. La hidró-  
lisis de los grupos cloruro ocurre muy rápidamente en pre-  
sencia de agua, incluso a temperaturas de 0-10°C aproxima-  
damente. La reacción es ligeramente exotérmica de forma  
que el dicloruro propenilfosfónico se añade lentamente a  
25 lo largo de un periodo de 1 hora, sobre el agua a 0-10°C.

386604



1 La hidrólisis puede efectuarse tratando con agua la solu-  
 ción orgánica conteniendo dicloruro cis-1-propenilfosfó-  
 5 nico obtenida en la etapa de reducción anterior. Puede  
 añadirse uno o más equivalentes de agua a la solución or-  
 gánica del dicloruro de propenilo o puede agregarse la so-  
 lución orgánica sobre el agua. El ácido cis-1-propenilfos-  
 fónico puede ser recuperado de la reacción de hidrólisis  
 por técnicas conocidas, tales como separación del agua y  
 del disolvente orgánico bajo presión reducida.

10 También se encuentra dentro de los límites de esta  
 invención la hidrólisis del dicloruro propadienilfosfóni-  
 co al ácido propadienilfosfónico libre y la reducción se-  
 lectiva de este material al ácido cis-1-propenilfosfónico.  
 La hidrólisis se realiza de forma similar a la descrita  
 15 previamente para la hidrólisis del dicloruro cis-propenil-  
 fosfónico a ácido cis-propenilfosfónico. Sin embargo, se  
 realiza una reducción selectiva del ácido propadienílico  
 efectuando la hidrogenación en una solución acuosa a un pH  
 básico, por ejemplo un pH igual o superior a 12. Cuando el  
 20 ácido propadienilfosfónico es tratado con un exceso de ba-  
 se del 10 % como mínimo sobre la cantidad necesaria para  
 neutralizar los dos grupos hidroxilo ácidos y se calienta,  
 la sal de ácido fosfónico se isomeriza in situ a sal disó-  
 dica de ácido 1-propenilfosfónico (IV):



386604



1           La etapa de reducir selectivamente el ácido propi-  
nílico para producir ácido propenilfosfónico es efectuada con-  
venientemente por hidrogenación del compuesto propinílico  
5           en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado  
tal como un catalizador de metal noble o de níquel Raney.  
Al efectuar la hidrogenación para obtener los máximos ren-  
dimientos del compuesto propenílico deseado, la hidroge-  
nación se interrumpe cuando se ha absorbido un mol de hi-  
drógeno por mol del compuesto propinílico de partida, con  
10           objeto de evitar la saturación del enlace insaturado. Los  
catalizadores especialmente útiles en esta reducción son  
el paladio o el níquel Raney sobre un soporte adecuado  
tal como carbón activo, sulfato bórico, carbonato cálcico  
y similares. La cantidad de catalizador requerida para la  
15           hidrogenación dependerá de la pureza del compuesto propi-  
nílico que está siendo reducido pero, generalmente, es su-  
ficiente una cantidad de catalizador comprendida aproxima-  
damente entre 2 y 10 % en peso para efectuar esta reduc-  
ción selectiva. La temperatura no es crítica y la hidroge-  
nación se efectúa convenientemente a una temperatura de  
20           15° a 50°C aproximadamente. Se prefieren unas presiones  
positivas de hidrógeno del orden de 10 a 100 psi (0,7 a  
7 kg/cm<sup>2</sup>) pero también pueden emplearse presiones más al-  
tas o más bajas sin efectos adversos. El ácido cis-1-pro-  
penilfosfónico puede ser recuperado de la solución acuosa  
25

386604



1970

1 por técnicas conocidas.

Aunque los procedimientos de esta invención han sido descritos e ilustrados con respecto a la formación de ácido propenilfosfónico a partir de alcohol propargílico, debe entenderse que pueden emplearse otros alcoholes  $\beta$ - $\gamma$ -acetilénicos como material de partida con formación del correspondiente ácido cis-fosfónico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Son ejemplos de otros materiales de partida que pueden ser mencionados el 3-butin-2-ol, 2-metil-3-butin-2-ol y 3-metil-4-pentin-3-ol. También pueden emplearse en la práctica de esta invención otros haluros de fósforo, por ejemplo trifluoruro de fósforo o tribromuro de fósforo.

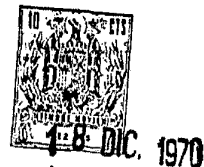
Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustrativos y no limitativos.

Preparación de dicloruro propadienilfosfónico

EJEMPLO 1

Un matraz Morton de 2 litros, provisto de agitador a motor, termómetro de inmersión y condensador con tubo desecador en la cima, se carga con 525 ml (824 g, 6,0 moles) de tricloruro de fósforo y se calienta en un baño de aceite a 74°C. Con intensa agitación, se introducen bajo la superficie lo más rápidamente posible (5-10 segundos), bajo una presión positiva, 11,3 ml (11,2 g, 0,20 moles) de alcohol propargílico en un delgado tubo dispensador que

386604



1 atraviesa el condensador. Se desprende rápidamente cloru-  
ro de hidrógeno gaseoso que se deja salir del sistema a  
través del condensador. El intermediario (I), fosforodi-  
clorurito de 2-propinilo, se forma rápidamente y se trans-  
5 pone térmicamente in situ a dicloruro propadienilfosfóni-  
co (II) llevando la solución a reflujo (76°C) y prosiguien-  
do el reflujo durante 3 horas aproximadamente. El tricloro-  
ruro de fósforo en exceso se separa bajo presión reducida  
y el aceite residual se lava con tolueno varias veces para  
10 eliminar las últimas trazas de tricloruro de fósforo. Con  
ello se obtienen 28,6 g de producto constituido por 92  
partes de dicloruro propadienilfosfónico y 8 partes del  
semíéster, propadienilfosfonoclorurato de 2-propinilo.

15 El dicloruro propadienilfosfónico puro puede ser  
separado limpiamente de la pequeña cantidad de semíéster  
por destilación a 36-40°C/0,1 mm.

#### EJEMPLO 2

20 Un matraz de reacción provisto de agitador a mo-  
tor, termómetro de inmersión y condensador con tubo dese-  
cador, se carga con 52,5 ml (0,6 moles) de tricloruro de  
fósforo y se calienta en un baño de aceite a 60°C. Con  
intensa agitación, se introducen bajo la superficie lo  
más rápidamente posible, bajo una presión positiva, 1,12  
ml (0,02 moles) de alcohol propargílico. Se desprende rá-  
25 pidamente cloruro de hidrógeno gaseoso, que se deja salir

386604



1 del sistema a través del condensador. Alrededor de media  
hora después de la adición, la solución se calienta a re-  
flujo y se mantiene a reflujo durante 5 horas aproximada-  
mente. El exceso de tricloruro de fósforo se separa bajo  
5 presión reducida y el aceite residual se lava con tolueno  
para eliminar las últimas trazas de tricloruro de fósforo.  
Con ello se obtienen 2,91 g de producto constituido por  
87 partes de dicloruro propadienilfosfónico y 13 partes  
del semiéster, propadienilfosfonoclorurato de 2-propinilo.

10 EJEMPLO 3

Un matraz de reacción provisto de agitador a mo-  
tor, termómetro de inmersión y condensador con tubo dese-  
cador, se carga con 17,5 ml (0,2 moles) de tricloruro de  
fósforo y se calienta en un baño de aceite a 60°C. Con  
15 intensa agitación, se añaden muy lentamente 1,12 ml (0,02  
moles) de alcohol propargílico, a lo largo de un periodo  
de 15 minutos, mientras se mantiene la temperatura a 60°C.  
Una vez terminada la adición, la solución se calienta a  
reflujo y se mantiene a reflujo durante 3 horas. El exce-  
so de tricloruro de fósforo se separa bajo presión redu-  
cida y el aceite residual se lava con tolueno para elimi-  
nar las últimas trazas de tricloruro de fósforo. Con ello  
20 se obtienen 2,75 g de producto constituido por 72 % de  
dicloruro propadienilfosfónico y 28 % de subproducto.

25

386604



1970

1

EJEMPLO 4

Un matraz de reacción provisto de agitador a motor, termómetro de inmersión y condensador con tubo desecador, se carga con 262,5 ml (3 moles) de tricloruro de fósforo. Con intensa agitación, se agregan bajo la superficie lo más rápidamente posible, bajo una presión positiva y a 25°C, 5,6 ml (0,1 moles) de alcohol propargílico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en unos 10-15 minutos y se mantiene a reflujo durante 4 horas. El tricloruro de fósforo en exceso se separa bajo presión reducida y el aceite residual se lava con tolueno para eliminar las últimas trazas de tricloruro de fósforo. Con ello se obtienen 9,4 g de producto constituido por 65 % de dicloruro propadienilfosfónico y 35 % de propadienilfosfonoclorurato de 2-propinilo.

5

10

15

EJEMPLO 5

Un matraz Morton de 1 litro, provisto de agitador a motor, termómetro de inmersión, condensador con tubo desecador y un dispositivo de rebosadero, se carga con 200 ml de tolueno anhidro y se calienta a 95°C. Se añade una solución de 3,08 moles de tricloruro de fósforo en 1 litro de tolueno a una velocidad de 4,60 ml por minuto, por encima de la superficie del tolueno. Se añade una solución de 1,30 moles de alcohol propargílico en 1 litro de tolueno a una velocidad de 3,72 ml por minuto, bajo la

20

25

386604



1970

1 superficie en la periferia de la paleta del agitador. Las  
velocidades de alimentación se establecen de forma que se  
logre un tiempo de permanencia de 1,3 horas y la temperatu-  
ra se mantiene a 95°C; se consiguen unas condiciones en es-  
5 tado estacionario al cabo de 6 horas de operación. El vo-  
lumen para la reacción se establece en 663 ml y es contro-  
lado mediante un rebosadero. El producto del rebosadero  
es separado continuamente a una velocidad de 8,32 ml por  
minuto. Después de eliminar el disolvente por evaporación,  
10 el producto se analiza por RMN y se encuentra que contiene  
90 moles por ciento de dicloruro propadienilfosfónico y  
10 moles por ciento de subproducto, propadienilfosfono-  
clorurato de 2-propinilo.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero mante-  
niendo la temperatura a 85° ó 90°C, se obtiene la misma  
15 relación de productos. Cuando se emplea xileno como disol-  
vente y la temperatura de reacción es 110°C, el producto  
obtenido está constituido por 80 moles por ciento de diclo-  
ruro propadienilfosfónico y 20 moles por ciento de propa-  
dienilfosfonoclorurato de 2-propinilo.  
20

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, se  
prepara dicloruro propadienilfosfónico empleando varias  
relaciones molares de tricloruro de fósforo a alcohol pro-  
pargílico:  
25

386604



	<u>Ej.</u>	<u>Equivalentes molares de tricloruro de fósforo: alcohol propargílico</u>	<u>% en moles de producto, dicloruro propadienilfosfónico: subproducto</u>
1	6	1,2:1	75:25
	7	2:1	90:10
5	8	3:1	90:10
	9	9:1	83:17
	10*	38:1	75:25

\* la reacción se efectúa a 90°C.

10

Preparación de dicloruro cis-propenilfosfónico

EJEMPLO 11

15

Se añaden 23,5 g (0,15 moles) de dicloruro propadienilfosfónico en 135 ml de benceno anhidro a 2,35 g de paladio al 5 % en carbono previamente reducido en 100 ml de benceno seco. La mezcla se sacude a la temperatura ambiente bajo una presión constante de 15 psi (1,0 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno, hasta que cesa la absorción de hidrógeno (4 horas). Después de filtrar el catalizador, se separa el disolvente dando dicloruro cis-propenilfosfónico con un alto rendimiento y con una pureza del 95 %; p.e. 27-29°/0,2 mm.

20

25

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando paladio sobre sulfato bórico o níquel Raney como catalizador, se obtiene dicloruro cis-propenilfosfónico con elevados rendimiento y pureza.

386604



1970

1 Preparación de ácido cis-propenilfosfónico

EJEMPLO 12

5 Se agregan 15,7 g (0,10 moles) de dicloruro cis-propenilfosfónico, a lo largo de un periodo de 0,5 horas, sobre 50 ml de agua agitada, mantenida a 0-10°C. Cuando se ha completado la adición, se agita la solución a la temperatura ambiente durante 1,0 horas y después se separa el agua en el Rotovac. El aceite residual se lava con dos porciones de 25 ml de benceno, después se seca a vacío a 50°C dando 12,2 g de ácido cis-propenilfosfónico cristalino, p.f. 54-57°C, de 95 % de pureza. La sal monobencilamonio tiene un p.f. de 155-157°C.

10

Preparación de ácido propadienilfosfónico

EJEMPLO 13

15 A lo largo de un periodo de 1 hora, se añaden 90,0 g (0,573 moles) de dicloruro propadienilfosfónico a 450 ml de agua agitada, mantenida a 0-10°C. Una vez completada la adición, la solución se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora más y después se separa el agua en el Rotovac. El aceite residual se lava con dos porciones de 100 ml de benceno y después se seca a vacío a 45°C dando 68,0 g (99 % de rendimiento) de ácido propadienilfosfónico puro. La sal de monobencilamonio tiene un p.f. de 181-182°C.

20

25

386604



1970

1

Preparación de ácido cis-propenilfosfónico

EJEMPLO 14

5

10

15

20

25

A 24,0 g (0,20 moles) de ácido propadienilfosfónico se añaden, con agitación, 88 ml (0,44 moles) de hidróxido sódico 5 N. La solución se calienta en un baño de aceite a 95°C durante 0,5 horas para completar la isomerización a sal disódica de ácido 1-propinilfosfónico. Después la solución se diluye con agua hasta un volumen de 140 ml (pH = 12,9) y se combina con 1,20 g de paladio al 5 % en carbón, previamente reducido, en 100 ml de agua. La mezcla se sacude a una presión constante de 15 psi (1,0 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno hasta que se ha absorbido la cantidad teórica (3 horas) y después se interrumpe la hidrogenación. El catalizador se separa por filtración y el filtrado, que contiene sal disódica de ácido cis-propenilfosfónico, se pasa por una columna que contiene un exceso de resinas 1R-120 (una resina de estireno polisulfonatado-DVB del tipo amberlite "gel" obtenida de Rohm and Haas Co.) en el ciclo ácido. El eluyente ácido se concentra hasta formar un aceite que se seca lavándolo primero con 3 porciones de 200 ml de benceno y después a vacío a 45°C, dando 25,0 g de ácido cis-propenilfosfónico cristalino con una pureza del 96 %.



1

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de ácido cis-1-propenilfosfónico que consiste en hacer reaccionar alcohol propargílico con un exceso de tricloruro de fósforo, en ausencia de base, a una temperatura de 60°C a 110°C, para formar fosforodichlorurito de 2-propinilo, calentar este intermediario in situ para formar dicloruro propadienilfosfónico, hidrogenar catalíticamente el último compuesto a dicloruro cis-1-propenilfosfónico e hidrolizar este último material a ácido cis-1-propenilfosfónico.

10

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la primera fase de la reacción se efectúa en 1,5-30 equivalentes molares de tricloruro de fósforo por equivalente molar de alcohol propargílico.

15

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la primera fase de la reacción se efectúa en 10-30 equivalentes molares de tricloruro de fósforo por mol de alcohol propargílico, a una temperatura de 60-76°C y después se calienta a reflujo la reacción para formar dicloruro propadienilfosfónico.

20

4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la primera fase de la reacción se efectúa en un disolvente hidrocarbonado inerte seleccionado entre el grupo formado por benceno, tolueno y xileno.

25

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en

ME

386604



1       cuya primera fase se agrega simultáneamente tricloruro de  
fósforo y alcohol propargílico a un disolvente inerte a -  
una temperatura de 85-110°C, en ausencia de base y despues  
se separa el dicloruro propadienilfosfónico a medida que  
5       se forma.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en  
el que el catalizador de hidrogenación es paladio.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en  
el que el catalizador de hidrogenación es níquel Raney.

10       8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en  
el que la hidrólisis del dicloruro cis-1-propenilfosfónico  
se realiza a una temperatura de 0° a 100°C.

15       9.- Se reivindica por último, como objeto sobre el  
que ha de recaer el patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO CIS-1-PROPE-  
NILFOSFONICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva, que consta de veinticuatro -  
páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 18 de diciembre de 1.970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

25

*mce*