



1969

307003

SECCION TECNICA
INDICACION P.C.
CLASE C07 / A61
SUBCLASE F / K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, Estados Unidos.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO FOSFONICO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 729,396 del 15 de mayo de 1968.

ES



1

RESUMEN DE LA MEMORIA

Los derivados ópticamente activos del ácido cis-propenilfosfónico se hacen reaccionar con un agente epoxidante para producir predominantemente un diestereoisómero de un derivado de una forma ópticamente activa de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. A partir de este diestereoisómero se obtiene el isómero (+) o (-) del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o sus sales. La forma (-) es una sustancia antibiótica activa contra diversas bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. La forma (+) puede ser convertida en el racemato de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico que posee propiedades antibióticas.

5
10

ANTECEDENTES DEL INVENTO

El enantiómero levógiro del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, sus sales y derivados, son valiosos antibióticos activos contra diversos agentes patógenos Gram-positivos y Gram-negativos. Un método de producción de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico consiste en epoxidar el ácido cis-propenilfosfónico o sus sales para obtener el racemato de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o de sus sales conteniendo cantidades iguales de las formas (+) y (-), que después se separan en sus componentes.

15
20

25

Se han buscado procedimientos para la produc-



1 ción directa de formas enantiomorfas con mayores ren
dimientos eliminando con ello la etapa de resolución.

RESUMEN DEL INVENTO

5 Un objeto de este invento es proporcionar un
procedimiento mediante el cual pueda producirse pre-
dominantemente un derivado de una de las formas enan-
tiomorfas del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.
Otro objeto es proporcionar derivados ópticamente ac-
tivos de ácido cis-propenilfosfónico. Otro objeto más
10 es proporcionar derivados de ácido cis-propenilfosfó-
nico con un átomo de fósforo asimétrico y las formas
ópticamente activas del mismo. Otros objetos se pon-
drán en evidencia en la descripción detallada de este
invento.

15 De acuerdo con este invento, ahora se ha encon-
trado que los derivados de ácido cis-propenilfosfónico
que contienen un centro ópticamente activo pueden ser
epoxidados para producir los 1,2-epóxidos correspon-
dientes con preponderancia del derivado de una de las
20 formas ópticamente activas del ácido (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfónico, que después puede ser recuperada de
dicha mezcla de reacción. Así, los derivados que con-
tienen un átomo de fósforo ópticamente activo pueden
ser epoxidados para producir una mezcla de 1,2-epóxidos
25 en la que un derivado ópticamente activo del ácido (+)



1968

1 o (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico predomina sobre
el otro y puede ser separado de la mezcla de reacción.
Alternativamente, puede ser epoxidado de forma similar
un derivado con un centro ópticamente activo en un gru
5 po unido al átomo de fósforo o unido al grupo metilo
terminal del ácido cis-propenilfosfónico para producir
una mezcla de epóxidos en la que predomina un diestereo-
isómero de una de las formas ópticamente activas del
derivado de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, que
10 puede ser separado más fácilmente para producir el
diestereoisómero individual. Los procedimientos que dan
lugar predominantemente a la producción de ácido (-)
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico son especialmente va-
liosos, puesto que se obtienen mayores rendimientos de
15 esta forma activa.

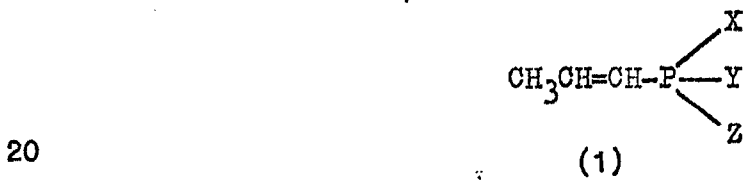
La reacción del derivado ópticamente activo
del ácido cis-propenilfosfónico para formar el epóxi-
do correspondiente da lugar a la creación de dos cen-
tros asimétricos en los átomos de carbono 1 y 2 de la
20 porción epoxipropílica y, por lo tanto, se forman dos
diestereoisómeros; es decir uno del derivado de ácido
(-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y otro del deriva-
do (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, pero no en can-
tidades iguales. La forma diestereoisómera que predo-
mina dependerá de la actividad óptica del derivado de
25



1 ácido cis-propenilfosfónico epoxidado. Debido al he-
cho de que existe una preponderancia de uno de los
diestereoisómeros en el producto de la reacción de epo-
xidación, es más fácil recuperar esta forma a partir
5 del producto.

Si se desea, la mezcla de los dos diestereoisó-
meros puede ser escindida para obtener una mezcla de
las formas dextrógira y levógira del ácido (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico en la que predomina una de dichas
10 formas. Así, mediante este procedimiento, es posible ob-
tener una mezcla de los enantiómeros del ácido (cis-
1,2-epoxipropil)fosfónico conteniendo una mayor propor-
ción del isómero levógiro activo.

De acuerdo con una realización de este invento,
15 los derivados del ácido cis-propenilfosfónico que con-
tienen un centro de fósforo ópticamente activo y que
pueden ser representados por la fórmula general



20 donde X, Y y Z representan grupos sustituyentes dife-
rentes, pueden ser epoxidados para formar productos en
los que existe una preponderancia de uno de los deriva-
dos ópticamente activos del ácido (cis-1,2-epoxipropil)-
25 fosfónico. Los compuestos ópticamente activos, como los

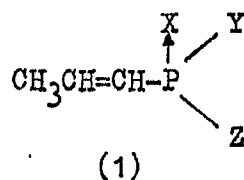


N. 1509

1 descritos en la fórmula (1) anterior, se obtienen pre-
parando un derivado de ácido cis-propenilfosfónico que
contenga los tres grupos sustituyentes diferentes X, Y
y Z y después resolviendo el compuesto racémico resul-
5 tante que contiene un átomo de fósforo asimétrico para
obtener los enantiómeros ópticamente activos.

De acuerdo con otra realización de este inven-
to, los derivados de ácido cis-propenilfosfónico en los
que se encuentra unido al átomo de fósforo un sustituye-
10 yente que contiene un centro ópticamente activo, pueden
ser epoxidados de forma similar para producir los 1,2-
epóxidos que contienen predominantemente un derivado de
uno de los ácidos (cis-1,2-epoxipropil)fosfónicos enan-
tiomorfos. Alternativamente, otros derivados del ácido
15 cis-propenilfosfónico conteniendo un centro ópticamente
activo sustituido en el metilo terminal del ácido pue-
den ser epoxidados de forma similar para producir una
mezcla de epóxidos que contiene predominantemente un de-
rivado de una de las formas ópticamente activas del áci-
do (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.
20

De acuerdo con una realización preferida de es-
te invento, se ha encontrado que los derivados óptica-
mente activos del ácido cis-propenilfosfónico con un
átomo de fósforo asimétrico que pueden ser representa-
dos por la fórmula
25



5 donde X representa oxígeno o azufre, Y representa OR, SR, NRR₁ o halógeno, Z representa OR', SR', NR'R₁ o halógeno, donde Y y Z son porciones diferentes y R representa un grupo hidrocarbilo, R₁ representa un grupo hidrocarbilo o hidrógeno y R' representa R, hidrógeno o

10 un grupo hidrocarbilo, son derivados adecuados que pueden ser epoxidados para producir diestereoisómeros epóxidos en los que existe una preponderancia de un derivado de una forma ópticamente activa del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. Los grupos hidrocarbilo en R,

15 R₁ y R' pueden ser alquilo, especialmente alquilo inferior C₁-C₅ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y similares; alquenilo, especialmente alquenilo inferior C₂-C₆ tal como vinilo, propenilo, butenilo, alilo, pentenilo y similares; alquinilo, especialmente alquinilo inferior C₂-C₆ tal como etinilo, propinilo, butinilo y similares; arilo, tal como fenilo y naftilo; aralquilo, especialmente arilo sustituido con un grupo alquilo inferior C₁-C₅, tal como bencilo, fenetilo, fenobutilo, naftilenmetilo y similares; ciclo-

20 alquilo, especialmente cicloalquilo inferior tal como

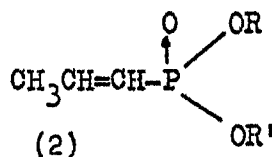
25



1969

1 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares; he-
terociclos como furano, pirrol, tiofeno, piridina, oxa-
xol, imidazol, pirimidina, indol, quinoleína, isoquino-
leína y similares; heterocicloalquilo; heterocicloarilo
5 y similares; y derivados sustituidos de los mismos en
los que los sustituyentes pueden ser grupos hidroxilo,
halógeno, nitro, amino, carboxilo, carbonilo, sulfo,
sulfino, fosfeno, fosfo, fosfono y similares.

10 Los compuestos en los que X en la Fórmula (1) es
oxígeno, es decir, los derivados de ácido fosfónico,
son especialmente útiles en la puesta en práctica de los
procedimientos de este invento, puesto que estos compues-
tos se preparan convenientemente a partir de materiales
de partida fácilmente asequibles y económicos. Así, los
15 derivados de ácido cis-propenilfosfónico de fórmula



20 donde R y R' son diferentes y representan los sustituyentes
antes mencionados, son especialmente útiles en
la puesta en práctica de este invento. Estos derivados,
que contienen un átomo de fósforo ópticamente activo,
existen como enantiómeros (+) y (-). Estos isómeros pue-
den ser separados y los enantiómeros individuales epo-
25 xidados para producir diestereoisómeros que contienen



1 predominantemente uno de los diestereoisómeros, que pue-
de ser convertido en el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico ópticamente activo o en una sal del mismo. La se-
paración de los enantiómeros de (2) se realiza formando
5 un diestereoisómero de dicho producto, por ejemplo, por
reacción con un ácido o base ópticamente activos y des-
pués separando los diestereoisómeros resultantes. Alter-
nativamente, el sustituyente R puede ser un grupo que
contenga un átomo ópticamente activo, por ejemplo, el
10 grupo OR puede ser un éster ópticamente activo prepara-
do a partir de un alcohol ópticamente activo. Estos és-
teres diestereoisómeros pueden ser separados entonces
para obtener los diestereoisómeros individuales, que des-
pués pueden ser epoxidados. Alternativamente, la mezcla
15 de estos diestereoisómeros puede ser epoxidada directa-
mente para obtener un producto epoxidado conteniendo
predominantemente el derivado de una de las formas óp-
ticamente activas del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfó-
nico.

20 Diversos ejemplos servirán para ilustrar esta
realización de nuestro invento. En una de estas realiza-
ciones ilustrativas, el ácido cis-propenilfosfónico se
hace reaccionar con pentacloruro de fósforo para obtener
dicloruro cis-propenilfosfónico, que se hace reaccionar
25 con alcohol bencílico en presencia de una base para pro



1 ducir cis-propenilfosfonoclorurato de bencilo. Este com-
puesto se hace reaccionar con etanolamina para obtener
la forma racémica de cis-propenilfosfonato de 2-aminoetilo
y bencilo, que tiene un átomo de fósforo asimétrico. Es-
5 te racemato se resuelve formando una sal adecuada con un
ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido (+)-10-can-
forsulfónico y separando los diestereoisómeros resultan-
tes, que después se convierten en los antípodas (+) y (-)
de cis-propenilfosfonato de bencilo y 2-aminoetilo. Epo-
10 xidando cada uno de estos antípodas, se obtiene en cada
uno de los productos de reacción resultantes una de las
formas (+) o (-) predominantemente del (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfonato de bencilo y 2-aminoetilo, que se recu-
pera fácilmente del producto de reacción. Por escisión
15 de los grupos éster, se obtienen los enantiómeros (+) y
(-) del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

 Como resultará evidente para los expertos en la
técnica, pueden utilizarse análogamente otros grupos és-
ter conteniendo un grupo básico capaz de formar sales
20 con un ácido ópticamente activo para obtener derivados
con un átomo de fósforo ópticamente activo.

 Alternativamente, las formas ópticamente acti-
vas del derivado de ácido cis-propenilfosfónico con un
átomo de fósforo activo pueden ser preparadas introdu-
25



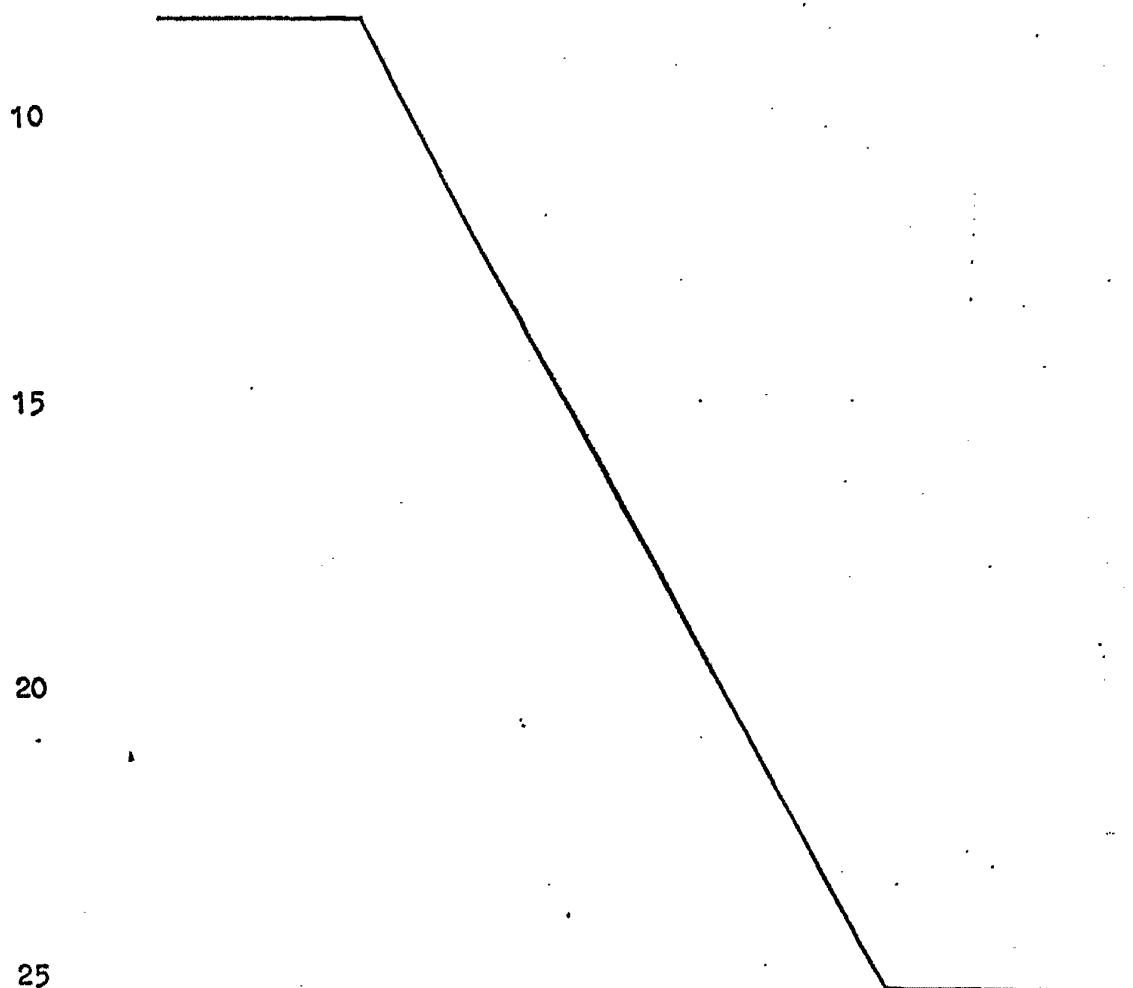
1 ciendo un grupo éster ácido y después preparando los enan
 tiómeros por separación de las sales diestereoisómeras
 formadas por reacción con una base ópticamente activa. Por
 ejemplo, el cis-propenilfosfonoclorurato de bencilo se con
5 vierte en el racemato carboximetílico, es decir, cis-pro-
 penilfosfonato de bencilo y carboximetilo, que después se
 hace reaccionar con una fenetilamina ópticamente activa y
 los diestereoisómeros resultantes se separan para obtener
 los enantiómeros (+) y (-) de cis-propenilfosfonato de ben
10 cilo y carboximetilo. La epoxidación de cada uno de estos
 enantiómeros produce predominantemente un diestereoisóme-
 ro, que puede ser recuperado y después escindido para pro-
 ducir ácido (+) o (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o una
 sal del mismo.

15 En lugar de introducir un grupo ácido o básico en
 el ácido cis-propenilfosfónico, este ácido, o un derivado
 adecuado del mismo, puede ser esterificado con un alcohol
 ópticamente activo y los diestereoisómeros del ácido pro-
 penilfosfónico con un átomo de fósforo asimétrico pueden
20 ser separados, epoxidar los diestereoisómeros individuales
 y recuperar el diestereoisómero predominante del producto
 de reacción epoxidado. Por ejemplo, se hace reaccionar
 cis-propenilfosfonoclorurato de metilo con (-)mentol pa-
25 ra obtener cis-propenilfosfonato de (-)mentilo y bencilo



1969

1 en forma racémica, que se separa para obtener las dos
formas diestereoisómeras. La epoxidación de cada uno de
estos diestereoisómeros da lugar predominantemente a la
producción de un nuevo diestereoisómero del derivado de
5 ácido epoxifosfónico, que puede ser recuperado y des-
pués escindido para obtener ácido (+) y (-) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico o una sal del mismo.

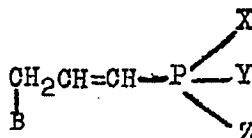




1969

1 Alternativamente, en lugar de un éster de un al-
 cohol ópticamente activo, en la puesta en práctica del
 procedimiento de este invento pueden emplearse análoga-
 mente otros derivados del ácido cis-propenilfosfónico
5 conteniendo grupos ópticamente activos, como los obteni-
 dos por reacción con un aminoácido ópticamente activo.

 Como se ha descrito anteriormente, la epoxidación
 de otros derivados ópticamente activos de ácido cis-pro-
 penilfosfónico también produce más de uno de los dieste-
10 reoisómeros de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.
 Así, un derivado de ácido cis-propenilfosfónico de fór-
 mula



15 donde X, Y y Z son los definidos anteriormente y B es
 un grupo que contiene un centro ópticamente activo, que
 es convertible en hidrógeno, puede ser epoxidado para
 producir una mezcla de diestereoisómeros en la que exis-
 te preponderancia del derivado de uno de los enantióme-
20 ros del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. Así, un
 ejemplo servirá para ilustrar esta realización del pre-
 sente invento. En este procedimiento, se esterifica el
 ácido propenilfosfónico para producir ácido difenilpro-
 penilfosfónico y este producto es bromado para producir
25 3-bromopropenilfosfonato de difenilo. La reacción de



1909

1 este producto con un derivado de un aminoácido ópticamen
te activo, por ejemplo, con L-N-acetiletilelcisteinato só-
dico en etanol, produce el éster etílico de S-[3-(dife-
noxfosfinil)alil]-N-acetil-L-cisteína. Por epoxidación
5 de este producto y tratamiento del epóxido resultante
con níquel Raney se obtiene una mezcla a partir de la
cual se recupera una forma ópticamente activa de (cis-
1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo. Análogamente, cuan-
do se emplea el derivado de D-cisteína en este procedi-
10 miento, se obtiene la otra forma ópticamente activa del
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo.

Como resultará evidente a los expertos en esta téc-
nica, aunque los ejemplos ilustrativos antes mencionados
indican el uso de diversos derivados de fosfonato, en la
15 puesta en práctica de los diversos procedimientos de es-
te invento pueden utilizarse análogamente otros deriva-
dos tales como los fosfonotioatos, fosfonamidatos, fos-
fonoditioatos, fosfonamidotioatos, fosfonodiamidotioatos
y similares. En general, estos derivados implican opera-
20 ciones adicionales para convertirlos en los fosfonatos
y, por lo tanto, no constituyen realizaciones preferidas
de este invento.

La operación de epoxidación de los derivados ópti-
camente activos del ácido cis-propenilfosfónico puede
25 realizarse mediante diversos procedimientos.



Y. 1508

1 La elección del agente epoxidante no es crítica
a excepción de que debe ser capaz de epoxidar al com-
puesto de cis-propenilfosfonato sin afectar práctica-
mente al resto de la molécula. Uno de los métodos pre-
5 feridos de epoxidación del doble enlace etilénico es la
reacción de dicho compuesto con peróxido de hidrógeno
en presencia de un perácido inorgánico como catalizador.
El catalizador puede ser cualquiera de los perácidos
inorgánicos conocidos en la técnica como adecuados para
10 provocar la epoxidación con peróxido de hidrógeno de
los compuestos etilénicos. Es preferible que el ácido
inorgánico sea agregado a la mezcla de reacción y for-
mar el perácido in situ por la acción del peróxido de
hidrógeno. Son especialmente útiles los perácidos de
15 wolframio, vanadio y molibdeno, ya sea como ácidos sim-
ples o poliácidos incluidos los heteropoliácidos, de los
que son ejemplos los ácidos heteropoliwolfrámicos de ar-
sénico, antimonio y bismuto. De la misma forma, pueden
utilizarse también como catalizadores los ácidos heteropoli
20 molíbdicos y heteropolicrómicos de azufre, selenio o te-
luro. Las sales de los ácidos perwolfrámico, pervanádico
y permolíbdico, como las sales de sodio, potasio, cinc,
aluminio y magnesio, son bastante satisfactorias como
catalizadores de epoxidación. Cuando se utilizan estos
25 catalizadores, el compuesto de ácido cis-propenilfosfó-



1969

1 nico se pone en contacto con peróxido de hidrógeno (o su
equivalente, por ejemplo peróxido sódico o bórico) en
presencia del catalizador y en un medio de reacción adecua
do como agua o alcohol. La reacción se lleva a cabo con-
5 venientemente a temperaturas comprendidas entre unos 0°
y 90°C y preferiblemente entre la temperatura ambiente y
70°C aproximadamente y a un pH comprendido entre 4,0 y
6,0 aproximadamente, empleando entre 0,1 y 10 % de cata-
lizador. Puede utilizarse un medio de reacción más ácido
10 pero, en tal caso, son convenientes unas temperaturas de
reacción inferiores a unos 10°C.

Aunque los mejores resultados con peróxido de hi-
drógeno se obtienen en presencia de un catalizador, el
empleo de este último no es esencial, puesto que se ob-
15 tienen cantidades más pequeñas de los derivados de (cis-
1,2-epoxipropil)fosfonato por epoxidación con peróxido
de hidrógeno, incluso en ausencia de catalizador.

La epoxidación también puede realizarse con un per-
ácido orgánico tal como ácido peracético, perbenzoico,
20 perbenzoico sustituido, perfórmico o peroxitrifluoracéti-
co, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre
unos -10° y 150°C. Esta peroxidación se lleva a cabo en
disolventes hidrocarbonados inertes como cloroformo, ben-
ceno, tolueno, cloruro de metileno o acetato de etilo.
25 El tiempo de reacción no es crítico y, naturalmente, es



1969

1 preferible proseguir la peroxidación hasta que se ha pro-
ducido la cantidad máxima de epóxido. En general, para
obtener los mejores resultados se emplea un exceso molar
de perácido orgánico.

5 Adicionalmente, los compuestos de ácido cis-propenilfosfónico pueden ser epoxidados por reacción con un hidroperóxido orgánico como hidroperóxido de terc-butilo, hidroperóxido de cumeno e hidroperóxido de amileno. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en un disolvente hidrocarbonado orgánico o hidrocarbonado clorado inerte, a una temperatura comprendida entre unos -10°C y 100°C . Como catalizador se emplea un óxido o un metal como molibdeno, wolframio o vanadio o un complejo de dicho metal, por ejemplo molibdeno carbonilo. El catalizador también puede ser un hidróxido de metal alcalino o una base orgánica como Triton B.

15 Además, la formación del epóxido puede producirse tratando el compuesto de ácido cis-propenilfosfónico con peróxido de hidrógeno y un nitrilo, que sirve como fuente de ácido peroxi-imídico, siendo los nitrilos adecuados el acetonitrilo, propionitrilo y benzonitrilo. La reacción se lleva a cabo en un medio disolvente acuoso o alcohólico (siendo el alcohol compatible con el peróxido de hidrógeno) y a un pH de 8 aproximadamente. El pH puede ser mantenido con un regulador de bicarbonato o por



1 otros medios, por ejemplo la adición continua de un hi-
dróxido de metal alcalino. Una vez completada la reac-
ción, el exceso de peróxido de hidrógeno se descompone
por métodos conocidos y el producto deseado se separa de
5 las sales inorgánicas y de la amida orgánica que aparece
como subproducto mediante técnicas conocidas por los ex-
pertos.

Todavía otro método de epoxidación es el que con-
siste en la reacción del compuesto de cis-propenilfosfo-
10 nato con oxígeno, en presencia de un catalizador adecua-
do y un regulador básico. Como catalizador podemos men-
cionar los wolframatos o vanadatos de metal alcalino, los
naftenatos de cobalto, hierro, manganeso o vanadio o el
hidroperóxido de terc-butilo. Es conveniente realizar la
15 oxidación a temperaturas de unos 75° a 100°C, puesto que
la epoxidación transcurre lentamente a temperaturas más
bajas. Aunque no es absolutamente necesario un disolven-
te de reacción, es preferible utilizar un disolvente lí-
quido inerte, de los que son ejemplos adecuados las di-
20 alquil(inferior)amidas, como dimetilformamida o benzoato
de etilo. El tiempo de reacción no es crítico, aunque nor-
malmente se emplean periodos de unas 15 a 25 horas para
obtener los máximos rendimientos de epoxifosfonato.

25 Todavía otro procedimiento para peroxidar los cis-



1969

1 propenilfosfonatos olefínicos consiste en la reacción
con una sal de metal oxidante, tal como trióxido cró-
mico, en un disolvente básico, de los que son ejemplos
la piridina, α -picolina, piperidina y formamato de di-
5 metilo. El producto deseado se recupera después por
extracción en un disolvente orgánico no miscible con
el agua adecuado, del que se separa por métodos conoci-
dos.

También puede emplearse un hipoclorito de metal
10 alcalino como oxidante en el procedimiento de este in-
vento y para este fin los más adecuados son los hipocloritos
sódico o potásico. La epoxidación se realiza
convenientemente en un medio acuoso, a temperaturas com-
prendidas entre unos 0° y 100°C y a un pH superior a
15 8,0 aproximadamente.

Además, la epoxidación puede realizarse haciendo
reaccionar el cis-propenilfosfonato en un disolvente
inerte adecuado con ozono, en presencia de una olefina
donadora. Este proceso se realiza en frío, es decir a
20 temperaturas comprendidas entre -50° y -80°C, siendo
las olefinas donadoras adecuadas los compuestos tales
como estilbena y ciclohexeno. Naturalmente, el disol-
vente de la reacción debe ser inerte en las condiciones
empleadas y líquido a las temperaturas de reacción, sien-
do disolventes adecuados el cloruro de metileno, el pen-
25 do disolventes adecuados el cloruro de metileno, el pen-



1 tano o el hexano. Se permite que la mezcla de reacción
se caliente lentamente hasta la temperatura ambiente y
el producto deseado se recupera por eliminación del di-
solvente mediante técnicas conocidas.

5 Todavía otro método de preparación de los com-
puestos de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato es la epoxida-
ción del cis-propenilfosfonato con un perborato de al-
quilo o perfosfato de alquilo. La reacción se lleva a
cabo convenientemente a la temperatura ambiente, aunque
10 pueden utilizarse temperaturas de hasta unos 80°C, em-
pleando un ligero exceso de agente epoxidante. No es ne-
cesario utilizar un disolvente, aunque si se emplea al-
guno, el cis-propenilfosfonato debe ser soluble en él.
Los perboratos de alquilo, por ejemplo perborato de ci-
15 clohexilo, se preparan convenientemente a partir del
borato de alquilo y peróxido de hidrógeno; el reactivo
perfosfato de alquilo puede ser obtenido por reacción
de un fosforoclorurato de dialquilo (alquilo-O)₂^OP-Cl,
con un hidroperóxido de alquilo inferior, en presencia
20 de un hidróxido de metal alcalino.

En la puesta en práctica de los procedimientos
de este invento, pueden utilizarse diversas bases, áci-
dos y alcoholes ópticamente activos.

25 Son ilustraciones específicas de las bases que
pueden ser mencionadas las bases nitrogenadas como



1 (-)quinina, (-)brucina, (+) α -fenetilamina, (-) α -fenetil-
amina, (+)anfetamina, L-(+)lisina, hidrazida de L-(-)-
tirosina, L-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol, L- α -
fenquilamina, (-)deshidroabietilamina, (+) y (-)tri-(etilen-
5 diamino)-triyoduro cobáltico, isocolesterilamina, (-)-
mentilamina, L-(+)-arginina, [2.2]-2-aminoparaciclofano,
(+)yohimbina, (+)bromuro de metilalilfenilbencilamonio,
(-)bromuro de metilalilfenilbencilamonio, 2,5-(octameti-
len-1,8-dioxi)anilina, hidrazida de β -cloro-2,4,6-trime-
10 til-5-bromo-cis-cinamoilo, (-)-4-(β -aminoetiliden)metil-
ciclohexano, 2,2',5,5'-tetrametil-3,3'-diaminobipirrol,
3-amino-p-fenilen-1-decanona, hidrazida de ácido (+)6,6'-
dinitrodifénico, (-)6,6'-dimetil-2,2'-bifenildiamina,
L-2,2-dimetil-5-amino-6-fenil-1,3-dioxano, (-)lactihdra-
15 zida, carbazato de 1-mentilo, 1-mentilhidrazina, (-)es-
tricina, (+)quinidina, (-)morfina, (+)coniina, (-)co-
niina, (-)cocaína, (+)cinconina y (-)cinconidina u otras
bases tales como (+)p-bifenilil- α -naftilfenilfosfina,
(-)p-bifenilil- α -naftilfenilfosfina, bromuro de (+)-2-
20 fenil-2-p-hidroxifenil-1,2,3,4-tetrahidroisofosfinoli-
nio, bromuro de (-)2-fenil-2-p-hidroxifenil-1,2,3,4-
tetrahidroisofosfinolinio, yoduro de (+)P-espiro-bis-
1,2,3,4-tetrahidrofosfinolinio, yoduro de (-)P-espiro-
bis-1,2,3,4-tetrahidrofosfinolinio, yoduro de (+)metil-
25 etilfenilbencilfosfonio, yoduro de (-)metiletilfenilben-



1 cilfosfonio, yoduro de (+)metiletilfenilbencilarsonio,
yoduro de (-)metiletilfenilbencilarsonio, (+)metiletil-
fenilfosfina, (-)metiletilfenilfosfira, (+)metiletil-
fenilarsina, (-)metiletilfenilarsina, (+)fenil-o-tolil-
5 p-tolilestibina, (-)fenil-o-tolil-p-tolilestibina, bro-
muro de (+)metiletilfenacilsulfonio, bromuro de (-)metil-
etilfenacilsulfonio, (+)metilfenilsulfóxido y (-)metil-
fenilsulfóxido.

10 Los ácidos ópticamente activos útiles en los pro-
cedimientos de este invento que pueden ser mencionados
son los siguientes:

Acido (+)tartárico, ácido (-)tartárico, ácido (+)-
glucónico, ácido (-)glucónico, ácido (-)manónico, áci-
do (+)láctico, ácido (-)málico, ácido (+)glutámico, áci-
15 do (-)glutámico, ácido (+)talomúxico, ácido (+)sacárico,
ácido (+)trihidroxi-glutámico, ácido (-)gulónico, ácido
(+)gulónico, (+)alanina, (-)serina, (+)valina, ácido
(-)aspártico, (-)leucina, (+)isoleucina, ácido (+)mandé-
lico, ácido (-)mandélico, ácido (+)canfor-10-sulfónico
20 y similares.

Los alcoholes ópticamente activos que pueden ser
utilizados en los procedimientos antes descritos son
los siguientes: L-2,2-dimetil-5-hidroxi-6-fenil-1,3-
dioxano, (-)quinina, (-)morfina, (-)lactato de metilo,
25 (-)2-butanol, (-)mentol, (-)borneol, hidrocortisona,



1 L-treo-1-fenil-2-acetamido-1,3-propanodiol, (-)santalol,
(-)citronelol, (+)nerolidol, (-)linalol, (-)hidroxisucci-
nato de dimetilo, alcohol (-)deshidroabietílico, alcohol
(+)(2,5-octameten-1,8-dioxi)bencílico, (+)6,6'-deshi-
5 droxidifenato de dimetilo, 2,2',5,5'-tetrametil-3,3'-
bis-(hidroximetil)bipirrol, (+)N-fenilsulfonil-N-carbo-
ximetil-2-metil-4-hidroxi-1-naftilamina, (-)4-(β -hidro-
xietiliden)metilciclohexano, (-)3-hidroxi-2-tropanocar-
boxilato de metilo, (+)3-hidroxi-p-fenilen-1-decanona,
10 (-)cinconina y (-)cinconidina.

Los ejemplos que siguen se incluyen para ilus-
trar las diversas realizaciones de este invento.

EJEMPLO 1

Dicloruro cis-propenilfosfónico

15 Una solución de 122 g (1 mol) de ácido cis-pro-
penilfosfónico en 400 ml de tetrahidrofurano se agrega
gota a gota a -5°C a una suspensión de 437 g (2,1 moles)
de pentacloruro de fósforo en 400 ml de tetracloruro de
carbono. Una vez completada la adición, la mezcla se
20 agita a 0°C durante 1 hora y después se filtra para se-
parar el pentacloruro de fósforo que no ha reaccionado.
El disolvente se separa a presión reducida y el residuo
se destila a vacío para dar dicloruro cis-propenilfos-
fónico.

25



12

1

Cis-Propenilfosfonoclorurato de bencilo

5

A una solución de 1,6 g (0,01 moles) de dicloruro cis-propenilfosfónico en 50 ml de benceno se añade una mezcla de 1,1 g (0,01 moles) de alcohol bencílico y 1,0 g (0,01 moles) de trietilamina. Al cabo de 2 horas de agitación a la temperatura ambiente, el hidrocloreto de trietilamina precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad, dando cis-propenilfosfonoclorurato de bencilo en forma de jarabe.

10

Cis-Propenilfosfonato de bencilo y 2-aminoetilo

15

Una solución enfriada con hielo de 115,5 g (0,5 moles) de cis-propenilfosfonoclorurato de bencilo en 300 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 39,6 g (0,5 moles) de piridina, seguido de la adición de 49 g (0,5 moles) de hidrocloreto de etanolamina sólida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este periodo, se agregan hielo y 100 ml de solución al 10 % de NaHCO_3 y el producto se extrae con éter etílico. Esta solución etérea de cis-propenilfosfonato de bencilo y 2-aminoetilo se utiliza inmediatamente en la siguiente etapa.

20

25



12 MAY. 1969

1 Preparación de la sal de ácido (+)-10-canforsulfónico
de cis-propenilfosfonato de bencilo y 2-aminoetilo
Resolución de los diestereoisómeros y
Preparación de los antípodas de cis-propenilfosfonato
5 de bencilo y 2-aminoetilo

La solución etérea de cis-propenilfosfonato de bencilo y 2-aminoetilo se neutraliza con una solución etanólica de ácido (+)-10-canforsulfónico y los diestereoisómeros precipitados se separan para obtener cada uno de ellos por cristalización fraccionada en etanol/éter etílico. Cada uno de los antípodas ópticos puro se produce a partir de la sal haciendo pasar una solución etanólica enfriada con hielo de la sal a través de una columna de resina cambiadora de ión (IR-120, ciclo H⁺), dando soluciones alcohólicas que contienen las formas dextrógira y levógira separadas de cis-propenilfosfonato de bencilo y 2-aminoetilo. La actividad óptica de estos compuestos reside en el fósforo asimétricamente sustituido.

10
15

20 Las aminas libres pueden ser convertidas en los hidroclozuros por reacción con solución alcohólica de cloruro de hidrógeno.

Los procedimientos de este ejemplo pueden llevarse a cabo empleando otros ácidos ópticamente activos, como ácido (+)tartárico, ácido (-)tartárico, áci-

25



MAY. 1969

1 do (+)mandélico, ácido (-)mandélico y similares en lugar del ácido canforsulfónico ópticamente activo, para resolver el cis-propenilfosfonato de bencilo y 2-aminoetilo.

5

EJEMPLO 2

Formas dextrógira y levógira de (cis-1,2-epoxipropil)-fosfonato de bencilo y 2-aminoetilo

10 Cada una de las soluciones alcohólicas de las formas ópticamente activas de cis-propenilfosfonato de bencilo y 2-aminoetilo (0,1 moles), preparadas en la forma descrita en el Ejemplo 1, se neutralizan con solución diluída de ácido clorhídrico hasta pH 5. A esta solución se agregan 3,3 g (0,01 moles) de wolframato sódico seguido de 15 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %.

15 La solución se calienta a 50°C durante 1 hora, mientras se mantiene el pH a 5. Después de enfriar, se destruye el exceso de peróxido mediante la adición de solución de bisulfito sódico al 10 % y la mezcla de reacción se evapora a sequedad en vacío. El producto seco de cada una de las reacciones se extrae con etanol para dar

20 soluciones etanólicas distintas que contienen, respectivamente, las formas dextrógira y levógira de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo y 2-aminoetilo. Estas soluciones se evaporan después a presión reducida y los sólidos resultantes se disuelven por separado

25



1969

1 en agua para obtener soluciones acuosas de las formas (+) y (-) del fosfonato.

Formas dextrógira y levógira de (cis-1,2-epoxipropil)-
fosfonato de bencilo, sal de etanolamina

5 Cada una de las soluciones acuosas de los isómeros ópticamente activos de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo y 2-aminoetilo, obtenidas en la forma antes descrita, se trata con solución al 10 % de KHCO_3 (0,12 moles) durante un corto periodo de tiempo.
10 Después de evaporar el agua de las dos soluciones a la temperatura ambiente, los sólidos resultantes se disuelven separadamente en 100 ml de etanol para obtener soluciones que contienen las formas (+) y (-) de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo, sal de etanolamina.
15

Preparación de las formas (+) y (-) de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, sal de etanolamina

20 Cada una de estas soluciones alcohólicas es hidrogenada en presencia de 1 g de catalizador de paladio sobre carbón vegetal (al 5 %) a la temperatura ambiente. Después de que se ha consumido la cantidad requerida de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y se elimina el disolvente, dando sales de etanolamina ópticamente activa de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y de ácido (-) (cis-1,2-epoxi-
25



1969

1 propil)fosfónico, respectivamente.

EJEMPLO 3

Diestereoisómeros de cis-propenilfosfonato de bencilo
y L-(2-carbobenzoxiamino-2-etoxicarbonil)etilo

5 Se mezclan 0,5 moles de éster etílico de N-ben-
ciloxicarbonil-L-serina, 100 ml de piridina seca y
116 g (0,5 moles) de cis-propenilfosfonoclorurato de
bencilo y se mantiene a 0°C durante 12 horas. Una vez
10 transcurrido este periodo, la mezcla se diluye con
500 ml de cloroformo y se lava dos veces con 100 ml de
HCl diluído y con dos porciones de 100 ml de agua. Por
evaporación del cloroformo separado se obtiene una mez-
cla de diestereoisómeros, que se separan por cristali-
zación fraccionada en acetato de etilo/hexano para ob-
15 tener los diestereoisómeros individuales.

Diestereoisómeros de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de
bencilo y L-(2-carbobenzoxiamino-2-etoxicarbo-
nil)etilo

20 Cada uno de los diestereoisómeros citados se
epoxida por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2,
dando epóxidos que se disuelven por separado en iso-
propanol. A partir de estas soluciones isopropanólicas
conteniendo cada una de ellas predominantemente uno de
los diestereoisómeros, se obtiene por cristalización
25 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo y L-(2-car-



1969

1 bobenzoxiamino-2-etoxicarbonil)etilo. El diestereoisó-
 mero se recupera por filtración y se seca.

Acido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, sales
de serinato de etilo

5 Una solución etanólica de cada uno de los diestereo-
 isómeros (0,1 moles) es hidrogenada en presencia
 de 1 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón vege-
 tal, a la temperatura ambiente, hasta que cesa la ab-
 sorción de hidrógeno. Después de separar el catalizador,
10 se agregan 10 ml de una solución al 10 % de KHCO_3 y la
 mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 ho-
 ra aproximadamente. A continuación se ajusta a 5 el pH
 de las mezclas y el disolvente se separa por destila-
 ción. Cada uno de los dos residuos así obtenidos se
15 tritura con etanol para obtener soluciones de las sales
 de serinato de etilo del ácido (+) y (-) (cis-1,2-epo-
 xipropil)fosfónico. Si se desea, las soluciones así
 obtenidas pueden ser evaporadas a vacío para obtener
 los productos en forma sólida.

20 El procedimiento antes descrito también puede
 ser realizado sin separación de los diestereoisómeros
 por reacción de la mezcla de los mismos con un agente
 epoxidante para producir una mezcla de epóxidos diestereo-
 isómeros conteniendo preponderantemente uno de
25 los diestereoisómeros.



1

EJEMPLO 4

Cis-propenilfosfonato de bencilo y [(2-tetrahidropirani-
niloxi)carbonil] metilo

5

A una solución de 116 g (0,5 moles) de cis-propenilfosfonoclorurato de bencilo, preparada en la forma descrita en el Ejemplo 1, en 500 ml de benceno se agregan 0,5 moles de éster tetrahidropiránlico de ácido hidroxiacético y 0,6 moles de trietilamina. La mezcla resultante se calienta a reflujo hasta que se completa la precipitación de hidrocloreuro de trietilamina, después se enfría, se filtra y se concentra para obtener el cis-propenilfosfonato de bencilo y [(2-tetrahidropirani-
niloxi)carbonil]metilo en forma de jarabe.

10

Cis-propenilfosfonato de bencilo y carboximetilo

15

Una solución de 0,1 moles de cis-propenilfosfonato de bencilo y [(2-tetrahidropirani-
niloxi)carbonil]metilo en 10 ml de dioxano se acidula con ácido clorhídrico 1 N a la temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas se añade agua y el cis-propenilfosfonato de bencilo y carboximetilo se recupera por extracción con éter.

20

Diestereoisómeros de la sal de (+)fenetilamina de cis-propenilfosfonato de bencilo y carboximetilo e isómeros (+) y (-) de cis-propenilfosfonato de bencilo y carboximetilo

25

A la solución etérea de cis-propenilfosfonato de



MAY. 1969

1 bencilo y carboximetilo se agregan 12,1 g (0,1 moles)
de (+)fenetilamina en éter. El producto cristalino re-
sultante se separa para obtener los dos diestereoisó-
meros por cristalización fraccionada en etanol/éter etí-
5 lico. Los diestereoisómeros separados se disuelven in-
dependientemente en 100 ml de etanol y las soluciones
resultantes se pasan a través de una columna de resina
cambiadora de ión en el ciclo de hidrógeno para obtener
soluciones de las formas (+) y (-) de cis-propenilfos-
10 fonato de bencilo y carboximetilo.

(+) y (-) (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo y
carboximetilo

Las soluciones etanólicas de las formas (+) y (-),
de los dos fosfonatos isómeros preparados en la forma
antes descrita se epoxian independientemente por el
15 procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Los productos
de reacción resultantes, constituídos por una mezcla
en la que predomina uno de los diestereoisómeros mez-
clado con una pequeña cantidad del segundo diestereoisó-
mero, se disuelven en isopropanol. Las formas (+) y (-)
20 del (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo y carbo-
ximetilo se recuperan de estas soluciones, respectiva-
mente, por cristalización en solución isopropanólica.

25



1 Acido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

5 A 100 ml de una solución alcohólica del epóxido ópticamente activo (0,1 moles) obtenido en la forma antes descrita, se añade gota a gota 100 ml de hidróxi-
do sódico 1 N, a una velocidad tal que el pH es siempre inferior a 8-9. Después de agitar durante 1 hora, se agrega 1 g de catalizador de paladio en carbón activo y la solución se hidrogena a la temperatura ambiente. Una vez completada la hidrogenolisis, se separa el catalizador y la solución resultante se pasa por una columna de resina cambiadora de ión en el ciclo de hidrógeno. A cada uno de los eluatos resultantes se agregan 0,1 moles de bencilamina y la sal epóxida pura ópticamente activa se cristaliza en una solución concentrada. Los procedimientos de este ejemplo pueden ser realizados empleando otras bases ópticamente activas en lugar de la (+)fenetilamina empleada en este ejemplo. En la memoria de esta solicitud se mencionan ejemplos de dichas bases.

20 EJEMPLO 5

Diestereoisómeros de ácido O-bencil-cis-propenilfosfotioico

25 Una solución de 23,1 g (0,1 moles) de cis-propenilfosfonoclorurato de bencilo en 100 ml de benceno se trata con sulfuro de hidrógeno gaseoso y se agregan



1969

1 10,1 g (0,1 moles) de trietilamina. El hidrocloreto de
amina se separa por filtración y el residuo se concen-
tra hasta formar un jarabe. Este ácido fosfonotioico
crudo se agrega a una solución de 32,4 g (0,1 moles) de
5 quinina en 500 ml de acetona caliente. Después de en-
friar, se añade éter y se aísla la sal cristalina. Es-
ta cristalización fraccionada en acetona separa las dos
sales de quinina diestereoisómeras. Cada uno de los di-
estereoisómeros se convierte en el ácido fosfonotioi-
10 co libre ópticamente activo mediante el siguiente proce-
dimiento: La solución metanólica caliente de la sal de
quinina se alcaliniza con hidróxido sódico y después se
diluye con agua. La solución se separa por decantación
de la quinina precipitada, se extrae con cloroformo y
15 se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El ácido
fosfonotioico se separa por extracción con éter y se
obtienen los dos antípodas en forma sólida por evapora-
ción de los extractos etéreos.

Acido (+) y (-) O-bencil-(cis-1,2-epoxipropil)fosfono-
20 tioico

Cada uno de los antípodas del ácido bencil-cis-
propenilfosfonotioico, preparados en la forma antes des-
crita, se epoxidan por separado siguiendo el procedi-
miento del Ejemplo 1. Cada uno de los productos de reac-
25 ción resultantes contiene predominantemente un dieste-



MAY. 1969

1 reoisómero junto con pequeñas cantidades del segundo
diestereoisómero. Los productos se purifican de nuevo
por cristalización en etanol/éter etílico para dar los
antípodas puros, es decir, los ácidos (+) y (-) O-ben
5 cil-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonotioicos.

(+) y (-) (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurato de ben-
cilo

A una solución metanólica de 0,1 moles de sodio
se añaden 0,1 moles de cada uno de los ácidos (+) y (-)
10 fosfonotioicos y las mezclas se evaporan a sequedad. La
sal sódica así obtenida se agrega a una solución en he-
xano de fosgeno a una temperatura comprendida entre
-40° y -60°C y la mezcla se agita a esta temperatura du,
rante 2 horas y después se deja calentar hasta la tem-
15 peratura ambiente. Las sales inorgánicas precipitadas
se separan por filtración y las soluciones resultantes
se concentran a sequedad para obtener las formas (+) y
(-) de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonoclorurato de bencilo,
respectivamente.

20 Acido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, sal de
bencilamina

A soluciones distintas de 0,1 moles de los (+) y
(-)fosfonocloruratos en dioxano se agrega una solución
al 10 % de NaHCO₃ a una velocidad suficiente para mante-
25 ner el pH en 8. Después de 1 hora de reacción, el pH se



MAY. 1969

1 ajusta a 7, se añade 1 g de catalizador de paladio en
carbón vegetal y la mezcla se hidrogena a la tempera-
tura ambiente. Después de haber consumido el volumen
requerido de hidrógeno, se separa el catalizador, se
5 añaden 0,1 moles de hidrocloreuro de bencilamina y las
soluciones resultantes se evaporan a sequedad. Los ja-
rabes residuales se disuelven en etanol al 95 %, se fil-
tran y se dejan cristalizar, dando los epóxidos óptica-
mente activos, respectivamente, es decir las sales de
10 bencilamina de los ácidos (+) y (-) (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfónico en forma de cristales incoloros.

EJEMPLO 6

Propenilfosfonato de difenilo

15 A una solución de 11,9 g de ácido propenilfosfó-
nico y 18,8 g de fenol en 200 ml de cloruro de metile-
no, se agregan 41,2 g de dicitclohexilcarbo-di-imida y
la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2
horas. Cuando cesa la precipitación, la dicitclohexil-
urea se separa por filtración y el filtrado se evapora a
20 sequedad, dando propenilfosfonato de difenilo.

3-Bromopropenilfosfonato de difenilo

25 Una solución de 26,6 g de propenilfosfonato de
difenoilo y 18 g de N-bromosuccinimida en 500 ml de te-
tracloruro de carbono se calienta a reflujo bajo irra-
diación con una luz ultravioleta durante 15 minutos. Se



1969

1 enfriá la mezcla, se separa por filtración la succini-
mida y el filtrado se evapora a sequedad a presión re-
ducida para dar 3-bromo-propenilfosfonato de difenilo.
Ester etílico de S-[3-(difenoXifosfinil)alil]-N-acetil-

5 L-cisteína

Una mezcla de 34,6 g (0,1 moles) de 3-bromoprop-
enilfosfonato de difenilo, 31 g de L-N-acetiletilcistei-
nato sódico y 250 ml de etanol se calienta a reflujo
durante 5 horas. Las sales inorgánicas se separan por
10 filtración y el filtrado que contiene el éster etílico
de S-[3-(difenoXifosfinil)alil]-N-acetil-L-cisteína se
emplea directamente en la próxima etapa.

(Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo

15 A la solución alcohólica del éster etílico de
S-[3-(difenoXifosfinil)alil]-N-acetil-L-cisteína se
añaden 3,3 g de wolframato sódico y 0,15 moles de peró-
xido de hidrógeno al 30 % y la mezcla se calienta a
50°C durante 1 hora. Después de haber destruído el
exceso de peróxido mediante la adición de una solución
20 al 10 % de bisulfito sódico, se agregan 50 g de níquel
Raney recién preparado y la mezcla se calienta a re-
flujo durante 1 hora. Transcurrido este periodo, la
mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad.
El (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo óptica-
25 mente activo se extrae del residuo con alcohol.



MAY. 1969

1 Cuando en este procedimiento se emplea D-N-ace-
tiletilcisteinato sódico en lugar de la forma L, se ob-
tiene la otra forma ópticamente activa de (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfonato de difenilo.

5 Se disuelven 0,05 moles del isómero (+) o (-) de
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo en 100 ml.
de metanol, se añaden 0,05 moles de bencilamina y 0,5 g
de catalizador de paladio en carbón vegetal y la mezcla
se hidrogena a la temperatura ambiente. Se separa el ca-
10 talizador y el disolvente se evapora, dando ácido (+) o
(-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico ópticamente activo.

EJEMPLO 7

Cis-propenilfosfonoclorurato de metilo

15 A una solución de 15,9 g (0,1 moles) de dicloru-
ro cis-propenilfosfónico, preparado en la forma des-
crita en el Ejemplo 1, en 500 ml de benceno se agregan
3,2 g (0,1 moles) de alcohol metílico y 10,1 g (0,1 mo-
les) de trietilamina. Después de agitar la mezcla de
reacción resultante durante 2 horas a la temperatura am
20 biente, el hidrocloreuro de trietilamina precipitado se
separa por filtración y el filtrado se evapora a seque-
dad, dando cis-propenilfosfonoclorurato de metilo en
forma de jarabe.

25



MAY. 1969

1 tereoisómero se recupera por cristalización en una so-
lución isopropanólica. Por recristalización de cada
uno de los diestereoisómeros así obtenidos en acetato
de etilo/hexano se obtienen los productos esencialmen-
5 te puros.

Acido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, sal de
trimetilamina

Se agregan a 100 ml de carbonato de trimetilamo-
nio al 2 % en agua 0,1 moles de cada uno de los dies-
tereoisómeros y la solución resultante se introduce en
10 un matraz de cuarzo. La solución se irradia con luz
ultravioleta durante 2 horas a 25-30°C. A continuación
cada una de las soluciones irradiadas se evapora a va-
cío hasta sequedad y los residuos resultantes se disuel-
ven separadamente en alcohol y se dejan cristalizar.
15 Los productos cristalinos separados así obtenidos son
los enantiómeros (+) y (-) del ácido (cis-1,2-epoxipro-
pil)fosfónico en forma de sal de trietilamina.

Alternativamente, los diestereoisómeros separados
20 preparados en la forma descrita, pueden ser converti-
dos en las sales cálcicas correspondientes mediante el
siguiente procedimiento:

Se calienta a reflujo una solución de 0,1 moles
de diestereoisómero con 50 ml de trimetilclorosilano
25 durante 30 minutos. El producto de reacción resultante



MAY. 1969

1 se evapora a vacío hasta sequedad y el residuo se di-
suelve en una pequeña cantidad de agua enfriada con
hielo. A esta solución acuosa se añade un equivalente
de hidróxido cálcico recién precipitado y la sal cálcica
5 precipitada del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
se recupera por filtración. Uno de los diestereo-
isómeros produce la sal cálcica (-) y el segundo pro-
duce la sal cálcica (+).

10 Alternativamente, el procedimiento antes descri-
to puede ser realizado también sin separación de los
diestereoisómeros. En este método, la mezcla de diestereoisómeros se hace reaccionar con un agente epoxi-
dante para producir una mezcla de diestereoisómeros
epóxidos conteniendo predominantemente una de las for-
15 mas diestereoisómeras, que después puede ser separada
de la pequeña cantidad de la segunda forma.

EJEMPLO 8

20 En un matraz de 250 ml, provisto de agitador y
embudo de adición, se cargan 13,4 g de ácido cis-pro-
penilfosfónico y 125 ml de n-propanol y se añade gota
a gota (+) α -fenetilamina a las soluciones propanólicas
hasta un pH de 5,7-5,8 (se requieren alrededor de 14 g).
La solución resultante se calienta suavemente a 55°C y
a la misma se agrega otra solución de 0,5 g de wolframa-
25 to sódico y 0,1 g de ácido etilendiaminotetraacético



MAY. 1969

1 sódico en 6 ml de agua. A continuación se añaden lenta-
mente 17,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %, a lo
largo de un periodo de 15 minutos, a una velocidad su-
ficiente para mantener la temperatura entre 55° y 60°C.
5 Cuando la adición de peróxido de hidrógeno es completa,
la solución se agita a 55-60°C durante 1 hora. A con-
tinuación se enfría a -5°C y se agita a esta temperatu-
ra durante 2 horas. El sólido resultante se recupera
por filtración y se lava con 60 ml de n-propanol frío.
10 Este producto es predominantemente (-) (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfonato de (+) α -fenetilamonio, p.f. 133-
135°C. Se purifica todavía más disolviéndolo en una
mezcla de 40 ml de isopropanol y 10 ml de agua a 75°C
y después enfriando lentamente la solución hasta unos
15 0°C. El producto sólido se recupera por filtración, y
se lava con isopropanol frío para dar (-) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato de (+) α -fenetilamonio práctica-
mente puro, p.f. 135-136°C.

20 En los ejemplos anteriores, el proceso de epo-
xidación ilustrado ha sido efectuado mediante trata-
miento con wolframato sódico y peróxido de hidrógeno.
En lugar de este procedimiento de epoxidación puede em-
plearse cualquiera de los procedimientos descritos en
la memoria de este invento.

25 El ácido cis-propenilfosfónico utilizado como



MAY. 1969

1 material de partida en algunos de los ejemplos ante-
riores puede ser preparado reduciendo selectivamente
el ácido 1-propinilfosfónico. Por ejemplo, el ácido
propenílico puede ser preparado por el siguiente pro-
5 cedimiento:

Se disuelven 1,2 g (0,01 moles) de la sal sódica de ácido cis-propinilfosfónico en 30 ml de agua que contiene 1,67 ml de piperidina, 83 mg de acetato de cinc y 0,3 g de níquel Raney y la mezcla se hidrogena
10 a 40 psi (2,8 kg/cm²). Durante 1 1/4 horas se absorbe 1 equivalente de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, se pasa el filtrado por una columna con
teniendo 10 g de DOWEX 50 en el ciclo ácido y la columna se diluye con agua. Los eluatos combinados se neutra-
lizan hasta un pH de 5,5 aproximadamente con solución
15 de hidróxido sódico y después de separar el agua a vacío, se obtiene la sal monosódica del ácido cis-propenilfosfónico en forma de residuo amorfo. El producto se caracteriza por sus espectros infrarrojo y RMN. El
ácido libre se obtiene neutralizando una solución acuosa
20 de la sal monosódica con ácido clorhídrico y evaporando a sequedad bajo vacío la solución neutralizada.

El ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico racémico y levógiro y sus sales son agentes antimicrobianos útiles,
25 que son activos en la inhibición del crecimiento



1969

1 de bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas.
La forma (-), y especialmente sus sales, son activas
contra los agentes patógenos Bacillus, Escherichia,
5 Staphylococci, Salmonella y Proteus y contra las varie-
dades de los mismos resistentes a los antibióticos. Son
ilustrativos de estos agentes patógenos los siguientes:
Bacillus subtilis, Escherichia coli, Salmonella schott-
muelleri, Salmonella gallinarum, Salmonella pullorum,
10 Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morgani,
Staphylococcus aureus y Staphylococcus pyogenes. Así,
el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico racémico y le-
vógiro y sus sales pueden ser utilizados como agentes
antisépticos para eliminar los organismos susceptibles
15 del equipo farmacéutico, dental y médico y de otras zo-
nas sometidas a infección por tales organismos. Análoga-
mente, pueden ser utilizados para separar ciertos mi-
croorganismos de las mezclas de microorganismos. Las
sales del ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico tam-
20 bién son útiles en el tratamiento de las enfermedades
causadas por las infecciones bacterianas en el hombre y
en los animales y son especialmente valiosas en este
aspecto, ya que son activas contra las variedades re-
sistentes de los agentes patógenos. Estas sales son
especialmente valiosas, ya que son efectivas cuando se
25 administran por vía oral, aunque también pueden ser



1969

1 administradas parentéricamente. Las sales de ácido (cis-
1,2-epoxipropil)fosfónico levógiro y racémico son úti-
les como preservativos en aplicaciones industriales,
puesto que inhiben eficazmente el crecimiento de bacte-
5 rias indeseables en el agua blanca utilizada en las pa-
peleras y en pinturas, por ejemplo en las pinturas de
látex de polivinilo.

El enantiómero dextrógiro del ácido (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfónico puede ser convertido en ácido cis-
10 propenilfosfónico calentando con tiocianato potásico en
metanol acuoso. El ácido cis-propenilfosfónico así ob-
tenido puede ser utilizado como material de partida en
los procedimientos aquí descritos para producir el enan-
tímero levógiro del ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfó-
15 nico.

Sí se desea, el ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)-
fosfónico puede ser convertido en el enantiómero (-)
antibacterialmente activo abriendo el anillo epóxido
de una sal del compuesto (+) por reacción con ácido tri-
20 fluoracético para formar la sal [1-hidroxí-2-(trifluor-
acetoxi)propil]fosfonato, reacción de este compuesto
con cloruro de metanosulfonylo en una mezcla de cloruro
de metileno y piridina anhidra para producir la sal
[1-metanosulfonyloxi)-2-(trifluoracetoxi)propil]fosfo-
25 nato y tratando este producto en solución metanólica



1969

1 con hidróxido sódico para producir la sal (-) (cis-1,2-
epoxipropil)fosfonato.

Finalmente, de acuerdo con otra realización de
este invento, se ha encontrado que cuando un éster cianoalquílico inferior del ácido cis-propenilfosfónico
5 ópticamente activo es epoxidado, se obtiene solamente una forma ópticamente activa del éster de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. La presencia del grupo ciano en el sustituyente éster del propenilfosfonato ópticamente activo da lugar a la obtención de un epóxido ópticamente activo solamente, por epoxidación. El siguiente ejemplo ilustra esta realización de este invento.

EJEMPLO 9

15 (+) y (-) Cis-propenilfosfonocloruratos de O-bencilo

A una solución de 0,1 moles del ácido (+) O-bencil-cis-propenilfosfonotioico (preparado en la forma descrita en el Ejemplo 5) en 100 ml de metanol se agregan 2,3 g de sodio y la solución resultante se evapora a sequedad. La sal sódica sólida del ácido (+) O-bencil-cis-propenilfosfonotioico así obtenida se añade a una
20 solución de 15 g de fosgeno en 100 ml de hexano a una temperatura comprendida entre -40° y -60°C y la mezcla se agita a esta temperatura durante 2 horas y después se calienta hasta la temperatura ambiente. Las sales

25



14

1 inorgánicas precipitadas se separan por filtración y la solución se evapora a sequedad para dar (+) cis-propenilfosfonoclorurato de O-bencilo.

5 De la misma forma, cuando se trata el ácido (-) O-bencil-cis-propenilfosfonotioico (preparado en la forma descrita en el Ejemplo 5) de acuerdo con los procedimientos antes descritos, se obtiene (-) cis-propenilfosfonoclorurato de O-bencilo.

(+) y (-) Cis-propenilfosfonatos de bencilo y cianometilo

10 Se disuelven 23,1 g de cada uno de los cis-propenilfosfonocloruratos de bencilo (+) y (-) en 100 ml de benceno y a cada una de estas soluciones se agregan 5,8 g de cianometanol y 10,1 g de trietilamina. Al cabo de 2 horas, se filtran ambas mezclas de reacción, y se
15 evaporan a sequedad para obtener las formas (+) y (-) de los cis-propenilfosfonatos de bencilo y cianometilo, respectivamente, en forma de un jarabe.

(+) y (-) (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonatos de bencilo y carbamoilmetilo

20 A una solución de 25,4 g de cada uno de los cis-propenilfosfonatos de bencilo y cianometilo (+) y (-) en 200 ml de metanol se añaden 5 g de bicarbonato sódico. A cada una de las soluciones resultantes se agrega, con agitación, 0,1 moles de peróxido de hidrógeno al
25 50 %. Se prosigue la agitación durante 1 día a la tempe-



1 ratura ambiente y después se filtra la mezcla. Los fil-
trados resultantes se evaporan a sequedad para dar los
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonatos de bencilo y carbamoil-
metilo (+) y (-).

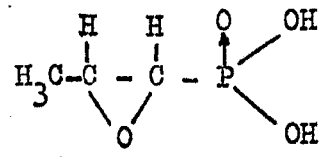
5 Acidos (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónicos

10 A 100 ml de las soluciones alcohólicas de cada uno
de los (cis-1,2-epoxipropil)fosfonatos de bencilo y car-
bamoilmetilo (+) y (-) (0,1 moles) se añaden gota a gota
100 ml de hidróxido sódico 1 N, a una velocidad tal que
15 el pH es siempre inferior a 8-9 aproximadamente. Después
de agitar durante 1 hora, se agrega 1 g de catalizador
de paladio en carbón vegetal a cada una de las soluciones
y se hidrogena a la temperatura ambiente. Una vez comple-
tada la hidrogenolisis, se separa el catalizador y las so-
luciones resultantes se pasan a través de una resina cam-
biadora de catión en el ciclo de hidrógeno. Cada uno de
los eluatos de las columnas se agregan a 50 ml de una
solución acuosa conteniendo 10,7 g de bencilamina. De
20 la solución resultante se obtienen respectivamente las
sales de bencilamina del ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxi-
propil)fosfónico.

25 El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico pue-
de ser representado estructuralmente de la siguiente
forma:



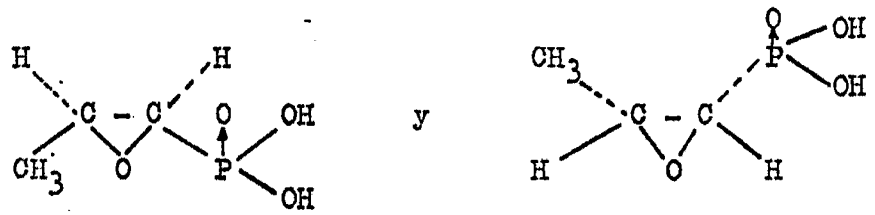
1
5
10
15



Esta sustancia es un compuesto ácido que ahora se cree que debe ser denominado más apropiadamente ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, de acuerdo con la práctica actual de nomenclatura química; indicando el símbolo (-), igual que la letra l, que este ácido fosfónico hace girar a la luz polarizada en un plano en sentido contrario al de las agujas del reloj (a la izquierda del observador) cuando se mide la rotación de su sal disódica en agua (5 % de concentración) a 405 mμ. La denominación cis utilizada en la descripción del compuesto de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico significa que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se encuentran todos en el mismo lado del anillo de epóxido.

20
25

La fórmula estructural de esta sustancia antibiótica se ha presentado en forma plana para mayor conveniencia. No obstante, el antibiótico también puede ser descrito espacialmente de la forma siguiente:



1 FEB 1971



REIVINDICACIONES

1
5
1. Un procedimiento para la preparación de ácido fosfónico que consiste en hacer reaccionar un derivado ópticamente activo de ácido cis-propenilfosfónico con un agente epoxidante para producir una mezcla de diastereoisómeros conteniendo predominantemente uno de dichos diastereoisómeros y recuperar un derivado de una forma ópticamente activa de ácidos (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico del producto de reacción resultante.

10
2. Un procedimiento de la Reivindicación 1, en el que el producto recuperado es un derivado de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

15
3. Un procedimiento de la Reivindicación 1, en el que el producto recuperado es un derivado de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

4. El procedimiento de la Reivindicación 1, en el que el agente de epoxidación es un peróxido.

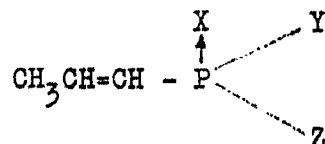
5. El procedimiento de la Reivindicación 1, en el que el agente de epoxidación es un perácido.

20
6. El procedimiento de la Reivindicación 1, en el que la epoxidación se realiza en presencia de un wolframato.

25
7. El procedimiento de la Reivindicación 1, en el que el derivado ópticamente activo es un enantiómero de un compuesto de fórmula:



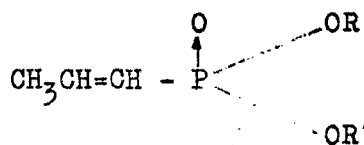
1



5 donde X representa O ó S; Y y Z son diferentes; Y representa OR, SR, NRR_1 o halógeno; Z representa OR' , SR' , $\text{NR}'\text{R}'_1$ o halógeno; R representa un grupo hidrocarbilo; R_1 representa un grupo hidrocarbilo o hidrógeno; y R' representa R, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo.

10

8. El procedimiento de la Reivindicación 1, en el que el derivado ópticamente activo es un enantiómero de fórmula:

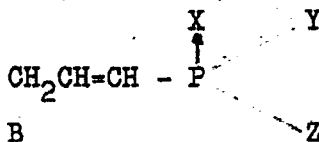


15

donde R y R' son diferentes y R representa un grupo alquilo, alquénilo o alquínilo de cadena lineal o ramificada, con o sin sustituyentes o un grupo cicloalquilo, arilo o aralquilo y R' representa hidrógeno o R.

20

9. El procedimiento de la Reivindicación 1, en el que el derivado ópticamente activo es un compuesto de fórmula



25

donde B es un grupo ópticamente activo convertible en



1 hidrógeno y X representa O o S; Y y Z son diferentes;
Y representa OR, SR, NRR_1 o halógeno; Z representa OR',
SR', $NR'R_1$ o halógeno; R representa un grupo hidrocarbilo-
5 lo; R_1 representa un grupo hidrocarbilo o hidrógeno; y
R' representa R, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo.

10. El procedimiento de la Reivindicación 8,
en el que R ó R' es un grupo ópticamente activo.

11. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
10 cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO
FOSFONICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de cincuenta
y una páginas mecanografiadas .

15

Madrid, 12 Mayo 1969

BERNARDO UNGRIA

P. R.

20

25