



02

SECCION TECNICA	
ASISICACION I, P C	
CLASE C-07	A-61
SURCLASE F	H

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

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

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO (CIS-1,2-EPOXIPROPIL) FOSFONICO"

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 729.411 del 15 de mayo de 1968.

-----



1969

1

RESUMEN DE LA MEMORIA

5

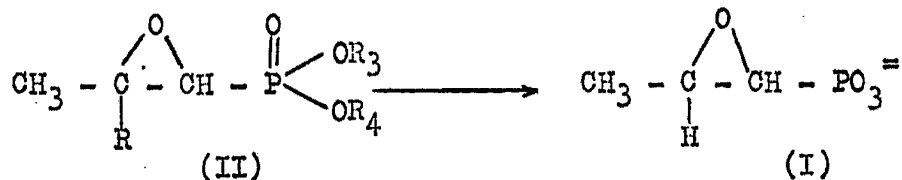
El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales no tóxicas se preparan por un proceso de desulfurización que consiste en hacer reaccionar un compuesto de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico sustituido en la posición 2 con azufre o un derivado de azufre, con un agente de desulfurización. Los ácidos (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónicos y sus sales son agentes antibacterianos activos.

10

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales pueden ser preparados por un proceso de desulfurización que puede ser descrito mediante la siguiente ecuación:

15



donde

20

R es -SH, -SR<sub>1</sub>, -SCOSR<sub>1</sub>, -S-S-R<sub>1</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -SOR<sub>1</sub>, -SCOR<sub>1</sub>, -S-S-R<sub>2</sub> y -SCH, donde

25

R<sub>1</sub> es alquilo inferior tal como metilo, etilo, propilo y butilo; aralquilo como bencilo; aralquilo sustituido como halobencilo, nitrobencilo, hidroxibencilo y alcoxi(inferior)bencilo,





1959

1  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan  
hidrógeno, arilo como fenilo y arilo susti-  
tuído como halofenilo y alquil(inferior)fe-  
nilo como tolilo, bencilo, bencilo sustituí-  
5 do como halobencilo, nitrobencilo, hidroxibencilo y alcoxi(inferior)bencilo como meto-  
xibencilo y etoxibencilo; alquenilo como ali-  
lo y metilalilo y alquinilo como propargilo;  
un ión amonio; un ión amonio con un sustituye-  
10 yente orgánico como bencilamonio, dietilamonio, tetraetilamonio, etilamonio, propilamonio y deshidroabietilamonio; un catión hete-  
rocíclico nitrogenado básico derivado de una  
amina heterocíclica como piperidina, pirrol  
15 y piperazina; o un catión seleccionado entre  
el grupo formado por los metales alcalinos y  
alcalino-térreos.

El material de partida (II) puede ser un com-  
20 puesto dl-cis o dl-trans, denominados aquí (+) cis o  
(+) trans y puede tener la configuración L-cis o  
D-trans. El producto desulfurado (I) puede ser obteni-  
do directamente en la configuración (-) o bien puede  
obtenerse una mezcla (+) a partir de la cual se puede  
25 aislar el isómero biológicamente activo.



1                    El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico  
tiene dos centros ópticamente activos en los car-  
bonos 1 y 2. Aunque el isómero activo es el compues-  
to cis levógiro, la mezcla cis (+) que se obtiene ge-  
5                    neralmente cuando el material de partida es un ácido  
(+) cis- o trans-epoxipropilfosfónico con un sustituy-  
ente sulfurado, también es biológicamente activa. El  
ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico aquí citado  
hace girar a la luz polarizada en un plano en sentido  
10                   contrario al de las agujas del reloj (hacia la izquier-  
da del observador) cuando se mide la rotación de su  
sal disódica en agua (concentración, 5 %) a 405 mμ.  
La denominación cis utilizada en la descripción de los  
compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico significa  
15                   que todos los átomos de hidrógeno unidos a los átomos  
de carbono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se encuen-  
tran en el mismo lado del anillo de óxido.

                  Cuando el material de partida es racémico, el  
producto es generalmente una mezcla de los isómeros  
20                   cis y trans racémicos, ya que el producto se racemiza  
generalmente durante la desulfurización o, cuando el  
material de partida es ópticamente activo, el producto  
puede ser aislado como la forma ópticamente activa de  
los isómeros cis y trans. Cuando el sustituyente es un  
25                   grupo sulfona, sin embargo, el material de partida sul-



1           fúrado trans generalmente da lugar al isómero cis. La  
mezcla puede ser separada en sus isómeros cis y trans  
racémicos, por ejemplo, por recristalización fraccio-  
5           nada de una sal del racemato, como la sal de monoben-  
cilamonio para obtener, por ejemplo, sal de monobencil-  
amonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. El  
ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales  
pueden ser obtenidos resolviendo el racemato con un  
agente de resolución adecuado, como quinina o (+) o (-)  
10           α-fenetilamina. Cuando el compuesto de partida es L-cis  
o D-trans, el proceso de desulfurización da lugar ge-  
neralmente a una mezcla de la que se puede obtener el  
compuesto (-) cis. "L" se refiere a la configuración  
absoluta alrededor del carbono 2 referido al L-gliceral-  
15           dehído.

Aunque la siguiente discusión del invento se  
dirige a los compuestos que pueden ser preparados a  
partir de materiales con la configuración L-cis o  
D-trans, debe entenderse que el proceso de desulfuri-  
20           zación aquí descrito es aplicable a aquellos compues-  
tos en los que la configuración espacial es distinta  
de L-cis o D-trans.

Como puede observarse en la Fórmula II anterior,  
el sustituyente en la posición 2 puede ser un grupo  
25           mercapto, un grupo tioéter como feniltio, metiltio,



1           benciltio, piridiltio y similares, un grupo ditiocar-  
bonato como fenilditiocarbonato, metilditiocarbonato,  
bencilditiocarbonato, pirrilditiocarbonato, tolildi-  
tiorcarbonato y similares, un grupo disulfuro como etil-  
5           disulfuro, tolildisulfuro, bencildisulfuro, piridildi-  
sulfuro y similares o un radical 1,2-epoxipropilfosfo-  
nato, un grupo sulfonilo como p-tolilsulfonilo, metil-  
sulfonilo, fenilsulfonilo, bencilsulfonilo y simila-  
res, un grupo sulfoxilo como fenilsulfoxilo, metilsul-  
10          foxilo, p-nitrofenilsulfoxilo, tolilsulfoxilo, piridil-  
sulfoxilo y similares, un grupo éster tiólico como ace-  
tiltio, benzoiltio, butiriltio y similares o un grupo  
tio-cianato. Otros posibles sustituyentes sulfurados en  
15          la posición 2 que, para los fines de este invento, se  
consideran equivalentes a los sustituyentes antes des-  
critos, son los grupos tales como tionitritos, tioni-  
tratos, tiosulfatos y tiotiocianatos; ditiocésteres como  
los ésteres metilditio, etilditio, fenilditio y bencil-  
ditio y los tritiocarbonatos como etiltritiocarbonato,  
20          naftiltritiocarbonato, toliltritiocarbonato, piridil-  
tritiocarbonato, piraziniltritiocarbonato y similares.  
Todavía otros posibles sustituyentes sulfurados son los  
xantatos, ésteres de tiosulfinato, ésteres de tiosul-  
fonato, disulfoxiésteres y tioamidas.

25                   La reacción puede llevarse a cabo sobre el áci-



1909

1 do libre, monosales y disales o ésteres del ácido. No  
obstante, se prefiere llevar a cabo la reacción sobre  
una sal del ácido. Pueden emplearse como materiales de  
partida las sales inorgánicas como las de amonio, so-  
5 dio, potasio y calcio, así como las sales de aminas co-  
mo bencilamina,  $\alpha$ -fenetilamina y trietilamina. También  
pueden emplearse los ésteres como éster bencílico, és-  
ter p-nitrobencílico, éster alílico y éster propargíli-  
co. Puede utilizarse un monoéster o diéster, pero cuan-  
10 do se emplea un monoéster es preferible utilizar una  
sal del mismo.

La desulfurización se realiza por tratamiento  
del compuesto sulfurado con un agente de desulfuriza-  
ción. Generalmente la reacción se lleva a cabo en un  
15 disolvente, dependiendo el disolvente particular em-  
pleado del reactivo particular utilizado para la desul-  
furización. Los agentes más ampliamente aplicables que  
pueden ser empleados para la desulfurización de los  
compuestos de Fórmula II son los metales Raney, es de-  
cir, níquel, cobre, cobalto y hierro Raney. El agente  
20 de aplicación más general es el níquel Raney, aunque  
también los otros metales Raney son agentes desulfuran-  
tes efectivos. Otros agentes desulfurantes que pueden  
ser empleados son el boruro de níquel, plumbito sódico  
25 alcalino, sodio en amoníaco líquido, litio en una al-



L. J. J.

1 quilamina y amalgama de aluminio.

Algunos de los agentes de desulfurización, como níquel Raney, cobalto Raney y amalgama de aluminio, además de separar el sustituyente que contiene azufre, eliminan los grupos éster tales como fenilo, fenilo  
5 sustituido como halofenilo y o-fenileno cíclico, bencilo, bencilo sustituido como p-nitrobencilo, p-clorobencilo, alquenilo inferior como alilo o alilo sustituido y alquinilo como propargilo o propargilo sustituido, cuando el derivado sulfurado de partida es un monoéster o un diéster. Así, cuando se emplean como agentes  
10 de desulfurización el níquel Raney, el cobalto Raney y una amalgama de aluminio, se produce la desulfurización y la escisión del éster cuando el compuesto de partida es un éster de ácido fosfónico como el L-2-mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo.  
15

Cuando la desulfurización se realiza empleando níquel Raney como agente desulfurante, se efectúa tratando una solución del compuesto sulfurado con níquel  
20 Raney. Como disolvente puede emplearse cualquier disolvente polar. Los alcoholes inferiores, como metanol y etanol, la acetona, el dioxano, la piridina y el acetonitrilo son disolventes adecuados para la desulfurización. También pueden emplearse disolventes  
25 como agua, amoniaco acuoso, soluciones de pH regulado



1 y soluciones acuosas de carbonatos y bicarbonatos.  
Preferiblemente, se emplea níquel Raney que ha sido  
parcialmente desactivado, para reducir al mínimo la  
reducción del anillo epóxido. En general se emplea  
5 una cantidad de níquel Raney equivalente aproximada-  
mente a 2-20 veces el peso del compuesto sulfurado;  
no obstante, la cantidad óptima es alrededor de 5 a  
10 veces el peso del compuesto sulfurado. La reacción  
puede transcurrir a temperaturas que oscilan entre  
10 unos 25°C y la temperatura de reflujo del disolvente  
o a temperaturas más altas bajo presión. No obstante,  
para asegurar una desulfurización completa, se pre-  
fieren las temperaturas de reflujo. El tiempo de reac-  
ción para la desulfurización varía entre unos 10 mi-  
15 nutos y varias horas, dependiendo del sustituyente  
sulfurado. El tiempo de reacción total es generalmente  
más corto cuando la reacción se lleva a cabo a tempe-  
raturas elevadas. En general, es suficiente un tiem-  
po de reacción de 1/2 - 3 horas para completar la de-  
20 sulfurización. Al terminar el periodo de reacción, la  
mezcla se filtra para separar el agente desulfurante.  
Cuando se obtiene el compuesto desulfurado en forma  
de ácido libre, es preferible aislarlo como sal, por  
ejemplo como sal de bencilamina o etilamina. Cuando  
25 el compuesto de partida es una sal o en el transcurso



1 de la reacción se forma una sal, por ejemplo de so-  
dio o potasio, esta sal puede ser aislada o puede  
ser convertida en una sal amínica del isómero cis me-  
diante la adición de una amina como la bencilamina o  
5 pasando una solución de la sal a través de una resina  
cambiadora de ión. El isómero (+) (cis) puede ser ob-  
tenido por recristalización fraccionada en un disol-  
vente adecuado, como etanol o propanol. Cuando la sal  
empleada sirve también para resolver el compuesto, co-  
10 mo ocurre con la sal de fenetilamina o de quinina, la  
recristalización produce un isómero resuelto, por ejem-  
plo, (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de mono-(+) -  
fenetilamina. Cuando el material de partida es ópti-  
camente activo, la sal obtenida como producto puede  
15 ser cristalizada para dar directamente la sal de ácido  
(-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

Quando se emplean otros metales Raney, por  
ejemplo cobre, cobalto y hierro Raney, como agente de  
desulfurización, también pueden emplearse disolventes  
20 polares como los alcoholes inferiores, acetona, dioxano,  
piridina y sus mezclas, así como amoniaco acuoso, so-  
luciones acuosas de carbonato o bicarbonato y solucio-  
nes de pH regulado. En general, se emplea alrededor de  
4 a 40 veces más de agente desulfurante que de compues-  
25 to sulfurado de partida, pero normalmente es suficien-



1 te una cantidad de unas 4-10 veces para completar la  
eliminación del sustituyente sulfurado. La reacción  
puede transcurrir a una temperatura comprendida entre  
40° y 100°C pero es conveniente realizarla a la tem-  
5 peratura de reflujo del disolvente. En algunos casos,  
la desulfurización puede producirse en 10 minutos, pe-  
ro en otros puede requerir de 12 a 24 horas. General-  
mente es suficiente un tiempo de reacción de 4 a 6 ho-  
ras aproximadamente. Estos metales Raney, aunque no son  
10 tan ampliamente aplicables como el níquel Raney, son  
especialmente eficaces cuando R es -SH. Se obtienen  
resultados menos satisfactorios con estos metales cuan-  
do el sustituyente es un sulfóxido o una sulfona; en  
el último caso el níquel Raney produce una desulfuri-  
zación completa.

15 Cuando el agente de desulfurización es amal-  
gama de aluminio, generalmente la reacción se lleva a  
cabo disolviendo primero el compuesto sulfurado en un  
disolvente adecuado y después agitando la solución con  
20 la amalgama de aluminio. Los disolventes polares que  
son miscibles con el agua, como metanol, etanol, buta-  
nol y dioxano, son adecuados para esta reacción. Gene-  
ralmente se emplean de 5 a 50 partes en peso, aproxima-  
damente, de amalgama por parte de compuesto sulfurado,  
25 pero normalmente son suficientes 20 partes de amalgama



1 por parte de compuesto sulfurado para completar la  
reacción. La reacción puede realizarse a una tempera-  
tura comprendida entre 0°C y la temperatura de refluo-  
jo del disolvente utilizado. No obstante, la tempera-  
5 tura preferida es de 15-60°C aproximadamente. En gene-  
ral se permite que la reacción transcurra durante un  
periodo comprendido entre varias horas y 1 día aproxi-  
madamente, según la temperatura empleada. A tempera-  
turas más bajas, el tiempo de reacción es generalmente  
10 mayor que cuando la reacción se lleva a cabo a tempera-  
turas más altas. Se añade una mezcla de alrededor de  
1-4 partes de agua y un alcohol inferior, generalmente  
gota a gota, para efectuar la desulfurización y la agi-  
tación se prosigue durante un periodo adicional, des-  
15 pués de lo cual se filtra la mezcla y se evapora el  
filtrado a sequedad. Cuando el compuesto sulfurado de  
partida es el ácido libre, es preferible convertir el  
producto en una sal, como la sal de monoprocaína y el  
isómero cis se obtiene por recristalización fracciona-  
20 da. Cuando el compuesto sulfurado de partida es una  
sal, el residuo obtenido al separar el disolvente pue-  
de ser recristalizado en un disolvente adecuado como  
el etanol.

25 Cuando se emplea boruro de níquel como agen-  
te de desulfurización, el compuesto sulfurado y el



39

1           boruro de níquel se hacen reaccionar en un disolven-  
te adecuado durante 1-24 horas aproximadamente, en  
general con agitación. No obstante, en la mayoría de  
los casos, es generalmente suficiente un tiempo de  
5           reacción de unas 12 horas para completar la desulfuri-  
zación. En general, se emplean disolventes polares no  
reducibles, como alcoholes inferiores, dioxano, tetra-  
hidrofurano, acetonitrilo y similares. La reacción  
puede transcurrir a la temperatura ambiente, aunque se  
10           obtienen mejores resultados cuando la reacción se lle-  
va a cabo a temperaturas elevadas y preferiblemente a  
la temperatura de reflujo del disolvente.

          En general, se emplean cantidades estequio-  
métricas de las sustancias reaccionantes para evitar  
15           la reducción del anillo de óxido. Los sólidos residua-  
les se separan normalmente por filtración, el filtrado  
se acidula y el disolvente se elimina a vacío. Cuando  
el compuesto sulfurado de partida es una sal, como la  
sal de dietilamonio, el residuo obtenido al separar el  
20           disolvente cristaliza generalmente al dejarlo en repo-  
so y se obtiene el isómero cis por recristalización  
fraccionada. Cuando el compuesto sulfurado de partida  
es el ácido libre, es preferible aislar el compuesto  
desulfurado en forma de sal, como la sal de monobencil-  
25           amonio. Entonces la recristalización fraccionada de la



1 sal dará lugar al isómero cis en forma de, por ejem-  
plo, sal de monobencilamonio. El boruro de níquel,  
aunque no es tan ampliamente aplicable como agente  
desulfurante como los metales Raney, da buenos resul-  
5 tados especialmente cuando el sustituyente sulfurado  
es un mercaptano, diéter, sulfóxido, éster tiólico,  
tiocianato o ditiocarbonato.

La desulfurización también puede conseguirse  
mediante el uso de sodio en amoniaco líquido o litio  
10 en una alquil(inferior)amina, como metilamina o etil-  
amina, como agente de desulfurización. En general, el  
reactivo metálico se agrega lentamente sobre una solu-  
ción del compuesto sulfurado. Normalmente se emplean  
cantidades estequiométricas de las sustancias reaccio-  
15 nantes y se deja que la reacción prosiga, generalmente  
a reflujo, hasta que el color comunicado por el metal  
a la solución indica la presencia de un ligero exceso  
del mismo. La reacción se congela convenientemente me-  
diante la adición de un alcohol como, por ejemplo, me-  
20 tanol y el producto desulfurado se obtiene por evapora-  
ción del disolvente. Aunque también son generalmente  
aplicables, estos reactivos son especialmente útiles  
cuando R en la Fórmula II es un ariltioéter tal como un  
ácido 2-feniltio(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o sus  
25 ésteres y/o sales.



1 El plumbito sódico alcalino también puede  
ser empleado para efectuar la desulfurización. En  
general la reacción se lleva a cabo agitando una  
mezcla alcalina del compuesto sulfurado con plumbi-  
5 to sódico. Para producir la solución alcalina puede  
utilizarse cualquier álcali, como hidróxido sódico  
o potásico. Generalmente se utiliza agua como disol-  
vente, aunque también pueden emplearse las mezclas  
de agua y disolventes polares miscibles con la mis-  
10 ma como alcoholes inferiores, dioxano o acetonitri-  
lo. La reacción puede transcurrir a temperaturas com-  
prendidas entre 0°C y la temperatura de reflujo del  
disolvente. Sin embargo, en general, son suficientes  
unas temperaturas comprendidas entre 15° y 60°C para  
15 efectuar la desulfurización. La reacción suele ser  
lenta y puede requerir varias horas para completarse.  
Aunque el plumbito sódico es aplicable en general co-  
mo agente de desulfurización, los mejores resultados  
se obtienen cuando el material de partida es un tio-  
20 éter, como ácido (+) 2-tio-(p-tolil)-(trans-1,2-epoxi-  
propil)fosfónico o un disulfuro como o-nitrofenildi-  
sulfuro de ácido 2-(+)(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

Los compuestos de ácido 2-R-sustituído-1,2-  
epoxipropilfosfónico que son los materiales de partida  
25 para este invento se preparan en general añadiendo



1            primero un compuesto sulfurado a un compuesto de 1-  
propinilfósforo, como, por ejemplo, 1-propinilfosfona-  
to de di-terc-butilo, con posterior epoxidación del  
compuesto de ácido propenilfosfónico 2-sustituído re-  
5            sultante intermedio. Cuando el compuesto propinílico  
es un éster fosfónico, el derivado sulfurado formado  
es principalmente el producto de adición cis. Cuando  
el compuesto propinílico es un ácido fosfónico o una  
sal de ácido, el derivado sulfurado formado es princi-  
10            palmente el producto de adición trans. Los compuestos  
1-propinílicos pueden ser preparados haciendo reaccio-  
nar un fosforoclorurato de alquilo, como fosforoclorura-  
to de di-n-butilo, con un reactivo de Grignard alquil-  
acetilénico, como bromuro de metilacetilenmagnesio.  
15            El éster así formado puede ser hidrolizado por medios  
convencionales para preparar el ácido libre.

                  Cuando el sustituyente en el anillo es  $-SCOR_1$ ,  
es decir, un grupo éster tiólico como acetiltio o ben-  
zoiltio, el compuesto de partida se prepara haciendo  
20            reaccionar primero un 1-propinilfosfonato disustituí-  
do, como 1-propinilfosfonato de di-terc-butilo, con  
un tioácido como, por ejemplo, ácido tioacético o áci-  
do tiobenzoico, en un disolvente adecuado como el  
etanol. A continuación los grupos éster del aciltio-  
25            propenilfosfonato resultante se separan por catálisis



1           ácida para formar un ácido cis-2-aciltiopropenilfos-  
fónico. La epoxidación del ácido 2-aciltio-cis-propene-  
nilfosfónico se realiza con un agente de epoxidación  
adecuado, como peróxido de hidrógeno, para obtener,  
5           por ejemplo, ácido (+) 2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico que generalmente se aísla en forma de  
sal, como la sal disódica o dipotásica.

          El éster epoxitiólico preparado antes puede  
ser convertido en compuestos en los que R es mercapto  
por reacción del éster tiólico con amoniaco acuoso. Pa-  
10           ra preparar los compuestos en los que R es -SCOSR<sub>1</sub>, es  
decir, alquilditiocarbonato o arilditiocarbonato, el  
mercaptoderivado epoxidado, donde R es -SH, se hace  
reaccionar, por ejemplo, con cloroformiato de tiofeni-  
15           lo en presencia de un álcali, como hidróxido sódico.  
Cuando el compuesto de partida es un disulfuro, como  
sal disódica de o-nitrofenildisulfuro de ácido 2-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, es decir cuando R es  
-S-S-R<sub>1</sub>, el disulfuro se prepara haciendo reaccionar  
un compuesto de ácido 2-mercapto-1,2-epoxipropilfosfó-  
20           nico, tal como la sal disódica de ácido (+) 2-mercapto-  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, por ejemplo con cloru-  
ro de o-nitrofenilsulfenilo, en presencia de una base  
con hidróxido sódico. Cuando R en la Fórmula I es  
-S-S-R<sub>1</sub>, es decir, cuando R es un radical ácido 1,2-  
25           epoxipropilfosfónico, el disulfuro se prepara tratando



509

1 el compuesto de ácido 2-mercapto-1,2-epoxipropilfosfónico con yodo, en un disolvente adecuado como metanol. Generalmente el disulfuro se aísla en forma de sal, como la sal de tetraamonio.

5 Cuando en la Fórmula II R es  $-SOR_1$ , es decir, un grupo alquilsulfoxilo o arilsulfoxilo, el compuesto de partida se prepara haciendo reaccionar primero un mercaptano, como p-tiocresol, con una sal de ácido 1-propinilfosfónico, como la sal disódica o dipotásica, en un disolvente adecuado como el metanol para preparar un compuesto de ácido 2-tioalquilpropenilfosfónico o 2-tioarilpropenilfosfónico, como, por ejemplo, sal disódica de ácido (+) 2-tio-(p-tolil)-trans-propenilfosfónico. Después la sal disódica se convierte en el compuesto de ácido 2-sulfoxil-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico por reacción con un agente epoxidante, como peróxido de hidrógeno. Generalmente la epoxidación se realiza en presencia de una sal, como la sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético. La sal se emplea para combinarse con los metales pesados, como cobre, que cuando se encuentran presentes suelen descomponer el peróxido. El derivado 2-sulfoxílico se aísla generalmente en forma de sal como, por ejemplo, la sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-(p-tolil)sulfoxil-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico. De forma análoga puede prepararse

10

15

20

25



1909

1 se el compuesto cis agregando el mercaptano a un éster de ácido fosfónico como, por ejemplo, 1-propinilfosfonato de di-terc-butilo. La hidrólisis del éster con posterior epoxidación del compuesto de ácido propenilfosfónico sustituido dará lugar al compuesto cis.

5 Cuando R en la Fórmula II es  $-SO_2R_1$ , es decir, un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, el compuesto de ácido (+) 2-tioalquil- o tioaril-trans-propenilfosfónico preparado más arriba puede ser convertido en el compuesto sulfonílico por reacción del compuesto de ácido 2-propenilfosfónico con peróxido de hidrógeno en un disolvente ácido, como el ácido acético glacial. El compuesto de ácido 2-sulfonil-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico se aísla generalmente en forma de sal como, por ejemplo, sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-p-tolil)sulfonil-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico.

10 Cuando R en la Fórmula II es  $-SR_1$ , es decir, un grupo tioalquilo o tioarilo, el compuesto de ácido 2-sulfoxil-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico preparado anteriormente, tratado con tioglicolato sódico en agua, da un ácido (+) trans-2-tioalquil- o 2-tioaril-sustituido-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico. El compuesto de ácido (trans-1,2-epoxipropil)fosfónico 2-sustituido se aísla generalmente en forma de sal, como la sal de dibencilamonio. De forma análoga pueden prepararse los



SUS

1       compuestos cis a partir de los compuestos de ácido  
2-sulfoxil-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico preparados  
      más arriba.

      Cuando R en la Fórmula II es -SCN, es decir  
5       tiocianato, el compuesto de partida se prepara haciendo  
      reaccionar un compuesto de 1-propinilfosfonato, co-  
      mo 1-propinilfosfonato dipotásico, con tiocianato po-  
      tásico. El ácido 2-tiocianato-trans-propenilfosfónico  
      intermedio formado se epoxida después por reacción con  
10       un agente epoxidante, como peróxido de hidrógeno, para  
      dar ácido (±) 2-tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fos-  
      fónico. Generalmente el ácido se aísla en forma de sal,  
      como la sal dipotásica o disódica. De forma análoga  
      pueden prepararse los compuestos cis de 2-tiocianato a  
15       partir de los ésteres 1-propinilfosfónicos, como los  
      ésteres terc-butílicos, por ejemplo 1-propinilfosfonato  
      de di-terc-butilo. Los grupos éster pueden ser separa-  
      dos por pirólisis y la epoxidación del propenilfosfona-  
      to intermedio da un compuesto de ácido cis-fosfónico co-  
20       mo, por ejemplo, sal disódica de ácido (±) 2-tiociana-  
      to-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

      Cuando R en la Fórmula II es un grupo óptica-  
      mente activo derivado de un grupo tal como un aminoácido  
      ópticamente activo como la cisteína o un péptido óptica-  
25       mente activo como la glutatona, el compuesto de partida



1 puede ser preparado haciendo reaccionar primero un di-  
éster de ácido 1-propinilfosfónico, como 1-propinil-  
fosfonato de di-terc-butilo, con, por ejemplo, N-ben-  
zoil-L-cisteína, en un disolvente adecuado como etanol  
5 y en presencia de una base como etóxido sódico. El cis-  
propenilfosfonato 2-sustituído intermedio se epoxida  
después por reacción con un agente epoxidante apropia-  
do como peróxido de hidrógeno, en presencia de un cata-  
lizador como wolframato sódico y, optativamente, una  
10 sal como la sal disódica del ácido etilendiaminotetra-  
acético. La sal se emplea para combinar a los metales  
pesados, como cobre, que pudieran encontrarse presentes  
y que suelen descomponer el peróxido. El sustituyente  
ópticamente activo en el carbono 2 dirige la epoxida-  
15 ción de manera que por desulfurización se obtiene direc-  
tamente el compuesto de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfónico.

Cuando el compuesto de partida es un éster,  
como, por ejemplo, L-2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)-  
20 fosfonato de dibencilo, el material de partida puede  
ser preparado por tratamiento de un compuesto de ácido  
1,2-epoxipropilfosfónico 2-R-sustituído, por ejemplo  
ácido L-2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico o  
una sal del mismo, con óxido de plata húmedo recién  
25 preparado en solución acuosa ácida. La sal de plata



1           resultante se hace reaccionar después con un haluro  
apropiado, como cloruro de bencilo, para formar el és-  
ter deseado. Cuando se emplea un monoéster como com-  
puesto sulfurado de partida, el compuesto de ácido 1,2-  
5           epoxipropilfosfónico se hace reaccionar solamente con  
medio equivalente en moles de óxido de plata y un equi-  
valente del haluro en presencia de una amina, como  
trietilamina. El monoéster se aísla en forma de monosal,  
como, por ejemplo, la sal de monotrietilamonio de L-2-  
10           (acetiltio)-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo.  
La obtención de la configuración cis o trans o de la  
forma (+) o L- depende del compuesto sulfurado que se  
utilice en la preparación del éster.

          Cuando el éster de partida es un 2-mercapto-  
15           éster, como L-2-mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)fosfona-  
to de dibencilo, el éster inicial puede ser preparado  
por reacción de un compuesto de ácido 2-aciltio-(1,2-  
epoxipropil)fosfónico como, por ejemplo, L-2-acetil-  
tio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo, con  
20           una amina, como etanolamina, en un disolvente adecuado  
como el dioxano. El 2-mercapto-éster, por ejemplo,  
L-2-mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibenci-  
lo, se aísla después de la mezcla de reacción. Este  
procedimiento puede ser utilizado para preparar ésteres  
25           con la configuración cis o trans y para preparar las



MAY, 1969

1 formas (+) y L-, según el material de partida elegido.

El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico racémico y sus sales son agentes antimicrobianos útiles, activos en la inhibición del crecimiento de las bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas.

5 Especialmente el ácido (-) y sus sales son activos contra los agentes patógenos Bacillus, Escherichia, Staphylococci, Salmonella y Proteus y contra las variedades de los mismos resistentes a los antibióticos. Son ilustrativos de tales agentes patógenos los siguientes:

10 Bacillus subtilis, Escherichia coli, Salmonella schottmuelleri, Salmonella gallinarum, Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Staphylococcus aureus y Staphylococcus pyogenes. Por

15 lo tanto, el ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales pueden ser utilizados como agentes antisépticos para eliminar los organismos susceptibles del equipo farmacéutico, dental y médico y de otras zonas sometidas a la infección por tales organismos.

20 Análogamente, pueden ser utilizados para separar ciertos microorganismos de las mezclas de microorganismos. Las sales del ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, como las sales de sodio y calcio, son también útiles en el tratamiento de las enfermedades causadas por las infecciones bacterianas en el hombre y en los animales

25



1969

1 y son especialmente valiosas en este aspecto, ya que  
son activas contra las variedades de agentes patógenos  
resistentes a otros agentes antimicrobianos. Estas sa-  
les son especialmente valiosas porque son eficaces  
5 cuando se administran por vía oral, aunque también  
pueden ser administradas parentéricamente.

Las sales de ácido ( $\pm$ ) (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfónico son útiles como preservativos en aplicacio-  
nes industriales ya que inhiben eficazmente el creci-  
10 miento bacteriano indeseable en el agua blanca utiliza-  
da en las fábricas de papel y en pinturas, por ejemplo  
en la pintura de látex de acetato de polivinilo.

Debe entenderse que aunque este invento ha  
sido descrito haciendo referencia a realizaciones par-  
15 ticulares del mismo, pueden introducirse cambios y mo-  
dificaciones que se encuentran dentro de su alcance y  
solo está limitado por las reivindicaciones del apén-  
dice.

#### EJEMPLO 1

20 Desulfurización de sal de dibencilamonio de ácido ( $\pm$ )  
2-mercanto-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con cobalto

#### Raney

Se disuelven 10 g de sal de dibencilamonio  
de ácido ( $\pm$ ) 2-mercanto-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico  
25 en 80 ml de etanol acuoso al 90 %. Se agregan 60 g de



MAY. 1969

1 cobalto Raney a la solución alcohólica y la mezcla  
se agita a reflujo durante 4 horas. A continuación  
se filtra la mezcla de reacción en caliente y el fil-  
trado se trata con porciones de resina Dowex 50 en el  
5 ciclo ácido hasta que una muestra de la solución di-  
luída con una parte de agua presenta un pH de 4,8-5,0.  
Entonces se concentra el filtrado hasta la mitad de su  
volumen, formándose cristales al dejarlo en reposo.  
Los cristales se recogen por filtración y por recris-  
10 talización en isopropanol acuoso al 90 % se obtiene  
la sal de monobencilamonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxi-  
propil)fosfónico, p.f. 155-157°C.

#### EJEMPLO 2

Desulfurización de sal de dibencilamonio de ácido L-  
15 2-(β-N-benzoil-L-alaninsulfoxi)-(cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfónico con níquel Raney

Se disuelven 10 g de sal de dibencilamonio  
de ácido L-2-(β-N-benzoil-L-alaninsulfoxi)-(cis-1,2-  
epoxipropil)fosfónico en 200 ml de metanol. Se añaden a  
20 la solución metanólica 50 g de níquel Raney desactiva-  
do y la mezcla se agita a reflujo durante 3 horas. Des-  
pués se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se  
evapora a sequedad. Por cristalización del residuo en  
etanol, se obtiene la sal de monobencilamonio de ácido  
25 (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 169-171°C.



MAY. 1960

EJEMPLO 3

Desulfurización de la sal de dibencilamonio de ácido  
(±) 2-tio-(p-tolil)-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico  
con litio/ $\text{CH}_3\text{NH}_2$

1  
5  
10  
15  
20  
25

Se disuelven 4,74 g (0,01 moles) de sal de dibencilamonio de ácido (±) 2-tio-(p-tolil)-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico en 100 ml de metilamina a  $-20^\circ\text{C}$  y la solución se introduce en un matraz de fondo redondo de 250 ml provisto de un agitador magnético y un extractor Soxhlet, con un condensador de hielo seco. Se introducen 0,27 g (0,04 moles) de alambre de litio en pequeños trozos en la boquilla del Soxhlet y el disolvente se calienta a reflujo suavemente para disolver el litio metálico. Se continúa refluendo hasta que se ha disuelto el metal y se obtiene una coloración permanente en la mezcla de reacción. Entonces se congela la reacción añadiendo cuidadosamente 5 ml de metanol y la mezcla se deja evaporar hasta sequedad durante la noche. Se recoge el residuo en 40 ml de agua, se enfría a  $0-5^\circ\text{C}$  y se pasa por una columna de Dowex 50 en el ciclo de ácido mientras se mantiene la temperatura a  $0-5^\circ\text{C}$ . Se recoge el eluyente en una vasija enfriada que contiene 0,015 moles de bencilamina y después se concentra a vacío hasta pequeño volumen. A continuación se disuelve el concentrado en 20 ml de isopropanol



MAY. 1960

1 templado y se filtra la solución isopropanólica. De-  
jando en reposo esta solución sedimentan unos crista-  
les que se recogen por filtración. Por recristaliza-  
ción en etanol, se obtiene sal de monobencilamonio de  
5 ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 155-  
157°C.

Cuando en el procedimiento anterior se  
neutraliza el eluente de la columna Dowex a pH 6,0  
con procaína y los cristales obtenidos se recristali-  
zan en etanol, se obtiene sal de monoprocaína de áci-  
do (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 127-130°C.

10 En el procedimiento anterior puede em-  
plearse sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-tio[2'-  
(4'-metiltioazolil)]-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico  
15 en lugar de sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-tio-  
(p-tolil)-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico.

#### EJEMPLO 4

Desulfurización de sal de monobencilamonio de ácido (+)  
2-tio-(p-tolil)-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico con  
20 níquel Raney

Se disuelven 10 g de sal de monobencilamonio  
de ácido (+) 2-tio-(p-tolil)-(trans-1,2-epoxipropil)-  
fosfónico en 150 ml de isopropanol a 60°C. A la solu-  
ción isopropanólica se añaden 100 g de níquel Raney  
25 desactivado y la mezcla se calienta a 60°C, con agita-



MAY. 1969

1 ción, durante 3 horas. Se filtra la solución en ca-  
liente y el filtrado se concentra hasta 75 ml. Al en-  
friar sedimentando la solución unos cristales que se re-  
cogen por filtración. Por recristalización en etanol,  
5 se obtiene la sal de monobencilamonio de ácido (+)  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 155-157°C.

#### EJEMPLO 5

Desulfurización de sal de tetraamonio de disulfuro de áci-  
do bis-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con plumbito  
10 sódico

Se añaden 10 ml de solución acuosa de hidróxi-  
do sódico (al 25 %) sobre 10 ml de una solución acuosa  
al 10 % de acetato de plomo, con agitación. A la mezcla  
resultante se añaden 200 mg de sal de tetraamonio de  
15 disulfuro de ácido bis-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfó-  
nico en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se agi-  
ta a la temperatura ambiente durante 16 horas, después  
de lo cual se filtra y se concentra el filtrado hasta  
15 ml. El concentrado se enfría a 5°C y después se pa-  
20 sa por una columna de Dowex 50 en el ciclo ácido a  
0-5°C. El eluato frío se lleva a pH 8,5 mediante la  
adición gota a gota de solución acuosa de etilamina.  
Se separa el disolvente a vacío y el residuo se disuel-  
ve en etanol. Dejando la solución en reposo se forman  
25 unos cristales que se recogen por filtración. Por re-



MAY. 1969

1 cristalización en etanol, se obtiene sal de bis-etil-  
amonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico,  
p.f. 154-156°C.

#### EJEMPLO 6

5 Desulfurización de sal disódica de disulfuro de ácido  
o-nitrofenil-2-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con  
níquel Raney

Se disuelven 5,0 g de sal disódica de disulfu-  
ro de ácido o-nitrofenil-2-(+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fónico en 150 ml de metanol acuoso 1:1. Se añaden 75 g  
de níquel Raney desactivado con acetona a la solución  
metanólica, agitando y la mezcla se calienta a reflujo  
durante 2 horas también con agitación. Después se filtra  
la mezcla de reacción y el filtrado se evapora a vacío  
hasta la mitad de su volumen. A continuación la solución  
concentrada se lava con dos porciones de 25 ml de éter  
etílico y la capa acuosa se enfría a 0-5°C. La solución  
acuosa fría se pasa después por una columna Dowex 50 en  
el ciclo ácido y el pH del eluato se lleva a 5,0 median-  
te la adición de solución acuosa de etilamina. Se evapo-  
ra la solución a sequedad y el residuo se cristaliza en  
propanol. Por recristalización en etanol, se obtiene sal  
de monoetilamonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fónico, p.f. 137-140°C.

25 Cuando en el ejemplo anterior se emplea el



MAY. 1969

1 derivado oxigenado del disulfuro como material de par-  
tida para la desulfurización y el eluato obtenido en  
la columna Dowex 50 se neutraliza con bencilamina, se  
obtiene la sal de monobencilamonio de ácido (+) (cis-  
5 1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 155-157°C.

#### EJEMPLO 7

Desulfurización de sal de mono-(+)- $\alpha$ -fenetilamonio de  
ácido L-2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con  
níquel Raney

10 Se disuelven 4,0 g de sal de mono-(+)- $\alpha$ -fene-  
tilamonio de ácido L-2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfónico en 30 ml de etanol. Se añaden 30 g de níquel  
Raney a la solución alcohólica, con agitación, y la mez-  
cla se calienta a 60°C durante 2 horas. A continuación  
15 se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concen-  
tra a 20 ml en vacío. El sólido que se sedimenta del  
concentrado se recoge por filtración y, por recristaliza-  
ción en etanol, se obtiene la sal de mono-(+)- $\alpha$ -fene-  
tilamonio de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f.  
20 137-140°C.

#### EJEMPLO 8

Desulfurización de sal dipotásica de ácido (+) 2-tiocia-  
nato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico con níquel Raney

25 Se disuelven 4,0 g de sal dipotásica de ácido  
(+) 2-tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico en



MAY. 1969

1 50 ml de agua y se añaden 30 g de níquel Raney a la  
solución acuosa, con agitación. La mezcla se calienta  
a 80°C con agitación durante 1½ horas, después de lo  
cual se filtra, se enfría a 0-5°C y el filtrado se pa-  
5 sa a través de una columna Dowex 50 en el ciclo ácido,  
a una temperatura de 0-5°C. El pH del eluato se ajusta  
a 5,0 mediante la adición de bencilamina. La solución  
resultante se evapora hasta un volumen de 8 ml y el  
concentrado se diluye con 35 ml de isopropanol. Se en-  
10 fría la solución hidroalcohólica y los cristales que  
se forman se recogen por filtración. Por recristaliza-  
ción en etanol, se obtiene sal de monobencilamonio de  
ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 155-  
157°C.

15

#### EJEMPLO 9

#### Desulfurización de sal de monobencilamonio de ácido (±) 2-(fenilditiocarbonato)-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con amalgama de aluminio

20

25

Se disuelven 2,0 g de sal de monobencilamo-  
nio de ácido (±) 2-(fenilditiocarbonato)-(cis-1,2-epo-  
xipropil)fosfónico en 100 ml de etanol, con agitación.  
Se añaden 20 g de amalgama de aluminio recién preparada  
a la solución etanólica y la mezcla se agita a la tem-  
peratura ambiente. Se añade gota a gota, durante 1 hora,  
una solución de 5 ml de agua y 20 ml de etanol y se pro



1969

1 sigue la agitación durante un tiempo total de reac-  
ción de 20 horas. A continuación se filtra la mezcla,  
se lava la materia insoluble con etanol y el filtrado  
y las aguas de lavado se evaporan a sequedad en vacío.  
5 El residuo se recoge en 15 ml de n-propanol caliente,  
se clarifica por filtración y se enfría el filtrado.  
Los cristales que se separan de la solución al dejarla  
en reposo se recogen por filtración y, por recristali-  
zación en etanol, se obtiene la sal de monobencilamo-  
10 nio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f.  
155-157°C.

#### EJEMPLO 10

Desulfurización de sal de dibencilamonio de ácido (±)  
2-(p-tolil)-sulfoxil-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico  
15 con boruro de níquel

Se añade un exceso de borohidruro sódico  
a 0,02 moles de cloruro níqueloso en 50 ml de etanol.  
El precipitado negro se recoge por filtración, se lava  
con etanol y se suspende en 50 ml de etanol. A la sus-  
20 pensión alcohólica se añaden 3,4 g de sal de dibencil-  
amonio de ácido (+) 2-(p-tolil)-sulfoxil-(trans-1,2-  
epoxipropil)fosfónico y la mezcla se calienta a refluo-  
jo durante 12 horas. A continuación se filtra la mez-  
cla y el filtrado se trata con pequeñas porciones de  
25



AY. 1969

1 Dowex 50 en el ciclo ácido hasta que una muestra de  
la solución diluída con una parte de agua presenta  
un pH de 5,0. Después se concentra el filtrado hasta  
pequeño volumen en vacío y al dejarlo en reposo cris-  
5 taliza un sólido. Por recristalización en etanol, se  
obtiene sal de monobencilamonio de ácido (+) (cis-1,2-  
epoxipropil)fosfónico, p.f. 155-157°C.

EJEMPLO 11

10 Desulfurización de sal de dibencilamonio de ácido (+)  
2-(p-tolil)-sulfonil(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico  
con níquel Raney

15 Se disuelven 5,0 g de sal de dibencilamonio  
de ácido (+) 2-(p-tolil)-sulfonil(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico en 75 ml de etanol, con agitación. Se  
añaden 60 g de níquel Raney desactivado con acetona a  
la solución alcohólica y la mezcla resultante se calien-  
ta a reflujo durante 4 horas. Se filtra la mezcla y el  
filtrado se trata con pequeñas porciones de resina  
20 Dowex 50 en el ciclo ácido hasta que una muestra di-  
luída con una parte de agua presenta un pH de 4,8. La  
solución etanólica se concentra a vacío y al dejarla  
en reposo se forman unos cristales. Por recristaliza-  
ción en etanol, se obtiene sal de monobencilamonio de  
ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 155-  
25 157°C.



1968

1 EJEMPLO 12

Desulfurización de L-2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfonato de dibencilo con níquel Raney

5 Se disuelven 0,02 moles de L-2-acetiltio-(cis-  
1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo en 100 ml de me-  
tanol conteniendo 0,03 moles de etilendiamina. La solu-  
ción resultante se trata con 50 g de níquel Raney y la  
mezcla se agita a reflujo durante 3 horas. A continua-  
ción se enfría la mezcla a 25°C, se filtra y el disol-  
10 vente se separa a vacío. Por cristalización del residuo  
en etanol se obtiene la sal de etilendiamonio de ácido  
(-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 104°C, desc.  
130°C.

15 EJEMPLO 13

Desulfurización de (±) 2-mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfonato de dialilo con cobalto Raney

20 Se disuelven 0,02 moles de (±) 2-mercapto-(cis-  
1,2-epoxipropil)fosfonato de dialilo en 100 ml de meta-  
nol conteniendo 0,03 moles de etilendiamina. La solu-  
ción resultante se trata con 50 g de níquel Raney y la  
mezcla se agita a reflujo durante 3 horas. A continua-  
ción se enfría la mezcla a 25°C, se filtra y se separa  
el disolvente a vacío. Por cristalización del residuo  
25 en etanol se obtiene sal de etilendiamonio de ácido



MAY. 1969

1 (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 104°C, desc.  
130°C.

EJEMPLO 14

5 Desulfurización de sal de mono-trietilamonio de (±) 2-  
tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfonato de p-cloro-  
bencilo con amalgama de aluminio

10 Se disuelven 0,02 moles de sal de monotrietil-  
amonio de (±) 2-tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fos-  
fonato de p-clorobencilo en 100 ml de metanol. Se aña-  
den 20 g de amalgama de aluminio recién preparada a la  
solución metanólica y la mezcla resultante se agita a la  
temperatura ambiente. Se añade una solución de 5 ml de  
15 agua en 20 ml de metanol a la mezcla agitada a lo lar-  
go de 1 hora, después de lo cual se continúa agitando  
durante 16 horas más. Se filtra la mezcla y el filtra-  
do se evapora a sequedad. Por cristalización del resi-  
duo en etanol, se obtiene la sal de mono-trietilamonio  
de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

20 Los siguientes ejemplos ilustran un método de  
preparación de los compuestos de ácido 1,2-epoxipropil-  
fosfónico 2-sustituído de partida. Aunque los ejemplos  
se dirigen a la preparación de un compuesto específico,  
debe entenderse que los procedimientos descritos pueden  
25 ser empleados para preparar otros materiales de partida



1969

1 que se encuentran dentro de los límites de este invento.

EJEMPLO 15

Sal de dibencilamonio de ácido L-2-( $\beta$ ,N-benzoil-L-alanin)-  
sulfoxi-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

5 Se disuelven 22,1 g (0,10 moles) de 1-propinil-  
fosfonato de di-terc-butilo en 100 ml de etanol, en at-  
mósfera de nitrógeno. A la solución resultante se añaden  
lentamente, con agitación, 24,9 g (0,11 moles) de N-ben-  
zoil-L-cisteína. Una vez completada la adición, se aña-  
10 den lentamente 100 ml de etóxido sódico 1,2 N en etanol,  
con enfriamiento externo, manteniendo la temperatura a  
unos 25°C. La mezcla de reacción se agita a la temperatu-  
ra ambiente durante 6 horas y después se acidula median-  
te la adición de ácido fosfórico al 85 % (0,13 moles). A  
15 continuación la mezcla se agita a la temperatura ambien-  
te durante 15 horas, después de lo cual se añaden 100 ml  
de agua y se concentra la solución a vacío hasta un vo-  
lumen de 100 ml. Se añaden 21,4 g (0,2 moles) de bencil-  
amina al concentrado y la solución se diluye con 300 ml  
20 de agua. A la solución de bencilamina se añaden 10 mg  
de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético y  
0,6 g (0,0018 moles) de dihidrato de wolframato sódico.  
El pH se ajusta a 7 mediante la adición de hidróxido só-  
dico 2,5 N. Se añaden 25 ml de peróxido de hidrógeno al  
25 30 % a lo largo de un periodo de 30 minutos, durante el



1969

1           cual el pH de la mezcla de reacción se mantiene a 7,0  
          ± 0,5 mediante la adición de hidróxido sódico 2,5 N,  
          a medida que es necesario. Se continúa agitando durante  
          12 horas y se agrega peróxido de hidrógeno cuando sea  
5           necesario para mantener un ensayo positivo frente al  
          yoduro de almidón. Una vez completada la reacción, el  
          exceso de peróxido se descompone mediante la adición  
          de solución acuosa saturada de sulfito sódico. La mez-  
          cla acuosa se evapora a sequedad en vacío y el residuo  
10           se tritura durante 2 horas con 200 ml de metanol. Las  
          sales inorgánicas se separan por filtración y se des-  
          precian. El filtrado se evapora hasta formar un jarabe  
          y el residuo siruposo se recoge en 500 ml de isopropanol  
          ligeramente caliente. La solución isopropanólica  
15           se evapora a vacío hasta que se obtiene una suspensión  
          cristalina densa. Después la suspensión se enfría duran-  
          te 16 horas y a continuación se recogen los cristales  
          por filtración y se lavan con isopropanol. Por recri-  
          stalización en etanol, se obtiene sal de dibencilamonio  
20           de ácido L-2-(β, H-benzoil-L-alanin)-sulfoxi-(cis-1,2-  
          epoxipropil)fosfónico.

          Cuando en el procedimiento anterior se emplean  
          etilamina, dietilamina y propilamina en lugar de bencil-  
          amina, se obtienen las sales correspondientes de etil-  
25           amonio, dietilamonio y propilamonio.



1969

1 EJEMPLO 16

Sal dipotásica de ácido (±) 2-tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico

5 Se disuelven 19,6 g (0,1 moles) de 1-propinil-fosfonato dipotásico en 100 ml de agua. Se añade a la solución resultante otra solución de 9,7 g (0,1 moles) de tiocianato potásico en 20 ml de agua, seguido de la adición de 5,7 ml de ácido acético glacial. La solución resultante se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se agregan 10 mg de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético y 0,6 g de dihidrato de wolframato sódico a la mezcla de reacción, agitando a la temperatura ambiente, de forma que la temperatura de reacción se mantiene entre 25° y 30°C. El pH de la mezcla se mantiene en 7,0 ± 0,5 mediante la adición de hidróxido potásico 2,5 N, a medida que es necesario. Se agregan 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % a lo largo de un periodo de 30 minutos y la agitación se prosigue durante 12 horas. Se añade peróxido de hidrógeno a la mezcla de reacción a medida que es necesario para mantener positivo el ensayo con yoduro de ácido. Una vez completada la reacción, el exceso de peróxido se descompone mediante la adición de solución acuosa al 10 % de sulfito potásico. Por evaporación del disolvente, se obtiene sal dipotásica de ácido (±) 2-

10

15

20

25



12 MAY. 1969

1 tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico.

EJEMPLO 17

Sal disódica de ácido 2-tio-(p-tolil)-trans-propenil-  
fosfónico

5 Se disuelven 12,4 g (0,1 moles) de p-tiocresol en 100 ml de metanol, en atmósfera de nitrógeno. Se añaden 16,4 g (0,1 moles) de 1-propinilfosfonato disódico en 50 ml de agua a la solución resultante y después la mezcla de reacción se agita durante 6 horas. Por eva-  
10 poración del disolvente, se obtiene la sal disódica de ácido 2-tio-(p-tolil)-trans-propenilfosfónico.

Cuando en el procedimiento anterior se emplea 2-mercapto-4-metiltiazol en lugar de p-tiocresol y 1-propinilfosfonato cálcico en lugar de 1-propinilfosfonato disódico, se obtiene la sal cálcica de ácido 2-tio-  
15 [2'-(4'-metiltiazolil)]-(trans-propenil)fosfónico.

EJEMPLO 18

Acido 2-acetiltio-cis-propenilfosfónico

20 Se disuelven 22,1 g (0,10 moles) de 1-propinilfosfonato de di-terc-butilo en 100 ml de etanol, con agitación, en atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se añade otra solución de 8,3 g (0,11 moles) de ácido tioacético en 20 ml de etanol y la reacción exotérmica se modera mediante refrigeración externa con un  
25 baño de hielo. Una vez completada la adición de ácido



1969

1           tioacético, se añaden cuidadosamente 10 ml de epóxido  
sódico 1 N en etanol y la mezcla se agita a la temperatu-  
ra ambiente durante 2 horas. A continuación se acidula  
la mezcla de reacción añadiendo 10 ml de solución acuosa  
5           2 N de ácido fosfórico y se agita a la temperatura  
ambiente durante toda la noche. El disolvente se separa  
a vacío y se obtiene ácido 2-acetiltio-cis-propenil-  
fosfónico en forma de un jarabe, que se caracteriza por  
sus espectros infrarrojo y RMN.

10

EJEMPLO 19Sal monosódica de ácido ( $\pm$ ) 2-acetiltio-(cis-1,2-enoxi-  
propil)fosfónico

Se disuelven 0,1 moles del ácido 2-acetiltio-  
cis-propenilfosfónico obtenido en el anterior Ejemplo 18  
15           en 100 ml de agua, en un matraz de 250 ml provisto de  
un agitador, termómetro, electrodo de pH y embudo de  
adición. Se añade solución acuosa de hidróxido sódico  
(2,5 N) hasta que se alcanza un pH 7. A la solución neu-  
tra se añaden 10 mg de sal disódica de ácido etilendi-  
20           aminotetraacético y 0,6 g (0,0018 moles) de dihidrato  
de wolframato sódico, después de lo cual se agregan  
10 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % durante 10 minu-  
tos, teniendo cuidado de mantener el pH a  $7,0 \pm 0,05$  me-  
diante la adición de hidróxido sódico 2,5 N, a medida  
25           que sea necesario y la temperatura a 25-30°C. La mezcla



1968

1 de reacción se agita durante 12 horas y se añade solu-  
ción acuosa de peróxido de hidrógeno a medida que es  
necesario para mantener un ensayo positivo frente al  
yoduro de almidón. Transcurrido el periodo de reacción  
5 de 12 horas, el exceso de peróxido se destruye median-  
te la adición de una solución acuosa saturada de sulfi-  
to sódico. Se filtra la solución acuosa y, por evapora-  
ción del disolvente, se obtiene la sal monosódica de  
ácido (+) 2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

10

EJEMPLO 20

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

15

Se disuelven 0,1 moles de la sal monosódica  
de ácido 2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico ob-  
tenida en el Ejemplo 19 en 100 ml de agua y a la solu-  
ción resultante se añaden 40 ml de solución acuosa con-  
centrada de hidróxido amónico, en atmósfera de nitróge-  
no. A continuación la solución resultante se agita du-  
rante 1 hora a la temperatura ambiente y después se re-  
duce a la mitad de su volumen por evaporación en vacío.  
20 El concentrado se diluye hasta un volumen total de  
400 ml y esta solución se pasa a través de una columna  
de 500 ml (volumen sedimentado) de Dowex 50 en el ciclo  
de bencilamonio. Una vez recogido el eluato inicial, la  
25 columna se lava dos veces con agua y el eluato total



MAY. 1-59

1 se evapora a sequedad en vacío. Después se recoge el re-  
siduo en 300 ml de metanol y se agita durante 2 horas.  
La materia insoluble se separa por filtración y el fil-  
trado se evapora hasta la mitad de su volumen. Se aña-  
5 den 200 ml de isopropanol y se repite la evaporación a  
vacío hasta que se obtiene una suspensión densa de cris-  
tales de sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-mercapto-  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, que se recogen por fil-  
tración.

10 Cuando en el procedimiento anterior la solu-  
ción del concentrado se pasa por una columna Dowex 50  
en el ciclo de amonio o de dietilamonio, se obtienen  
las correspondientes sales de tetraamonio y dietilamo-  
nio del ácido (+) 2-mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)fos-  
15 fónico.

#### EJEMPLO 21

Sal de mono-(+)- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido L-2-acetil-  
tio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

20 Se disuelven 0,1 moles de sal monosódica de áci-  
do (+) 2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en  
100 ml de agua y la solución se pasa a través de una  
columna de 400 ml (volumen sedimentado) de Dowex 50 en  
el ciclo (+)- $\alpha$ -fenetilamonio. Después de recoger el  
25 eluato inicial, la columna se lava con 400 ml de agua  
y el eluato total recogido se evapora a vacío hasta un



Y. 1959

1 volumen de 200 ml. El pH del concentrado se ajusta a  
5,0 mediante la adición cuidadosa de pequeñas porcio-  
nes de Dowex 50 en el ciclo ácido y la solución ácida  
se filtra y se evapora a sequedad en vacío a una tem-  
5 peratura inferior a 25°C. El residuo se recoge en 200  
ml de metanol y la solución metanólica se filtra para  
separar las sales inorgánicas. El filtrado se concentra  
hasta pequeño volumen, se añaden 200 ml de isopropanol  
y se repite la evaporación hasta que se forman cristala-  
10 les. La suspensión cristalina se refrigera durante unas  
16 horas y el producto cristalino se recoge por filtra-  
ción. Por recristalización en solución acuosa al 80 %  
de propanol, se obtiene sal de mono-(+)- $\alpha$ -fenetilamo-  
nio de ácido L-2-acetiltilio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfó-  
15 nico resuelta en sus isómeros.

#### EJEMPLO 22

Sal de tetraamonio de disulfuro de bis[ácido 2-( $\pm$ )(cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico]

20 Se disuelven 3,84 g (0,01 moles de sal de dibencilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en 20 ml de metanol a la temperatura ambiente y a la solución resultante se añade gota a gota otra solución de 1,27 g (0,005 moles) de yodo en 20 ml  
25 de metanol, a una velocidad tal que el color del yodo



1 de cada gota añadida se disipa totalmente antes de  
añadir la próxima gota. Una vez completada la adición  
de yodo, se agregan 60 ml de agua y la solución se con-  
centra hasta la mitad de su volumen. Después se añaden  
5 10 ml de solución acuosa concentrada de hidróxido amó-  
nico y la solución se extrae con dos porciones de 10 ml  
de cloroformo. Se repiten la adición de solución acuosa  
de hidróxido amónico y la extracción con cloroformo y  
después la solución acuosa se evapora a vacío hasta for-  
10 mar un jarabe. El jarabe se recoge en 50 ml de n-pro-  
panol y se concentra la solución propanólica. El resi-  
duo se tritura con 20 ml de n-propanol que contiene  
1 ml de solución acuosa concentrada de hidróxido amóni-  
15 co. Se enfría la solución propanólica y los cristales  
que se forman se filtran y se secan a vacío dando unos  
cristales blancos de la sal de tetraamonio de disulfu-  
ro de bis-[ácido 2-(±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico].  
Cuando en el procedimiento anterior se emplea  
20 hidróxido sódico en lugar de hidróxido amónico, se ob-  
tiene la sal disódica de disulfuro de bis-[ácido 2-  
(±) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico].

25



1 EJEMPLO 23

Sal de monobencilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-fenilditiocar-  
bonato-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

5 En un sistema bien purgado con nitrógeno y en  
atmósfera de nitrógeno, se trata una solución de 3,84 g  
(0,01 moles) de sal de dibencilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-  
mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en 30 ml de  
agua con 8 ml de hidróxido sódico 2,5 N. La mezcla re-  
sultante se lava cuatro veces con 10 ml de cloroformo.  
10 Se añaden 3,45 g (0,02 moles) de cloroformiato de  
tiofenilo a la solución acuosa en atmósfera de nitró-  
geno, mientras se mantiene la temperatura de dicha so-  
lución a 0-5°C y el pH a 8,5-9,0 mediante la adición  
de solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico. Cuando  
15 desaparece la tendencia a bajar del pH, la solución  
se ajusta a pH 7 mediante la adición de ácido acético  
diluído y la solución neutra se lava cuatro veces con  
10 ml de cloroformo. Después la solución acuosa se  
pasa por una columna de 50 ml (volumen sedimentado)  
20 de Dowex 50 en el ciclo de bencilamonio. Una vez re-  
cogido el eluato inicial, la columna se lava dos ve-  
ces con agua y el pH de los eluatos combinados se  
ajusta a 4,8 mediante la adición cuidadosa de peque-  
ñas cantidades de Dowex 50 en el ciclo ácido. Se fil-  
25 tra la solución ácida y el filtrado se evapora a



1            sequedad en vacío, a una temperatura inferior a 25°C.  
Por cristalización en isopropanol se obtiene la sal  
de mono-bencilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-fenilditiocarbonato-  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

5            Cuando en el procedimiento anterior se pasa  
la solución acuosa a través de una columna de Dowex 50  
en el ciclo de  $\alpha$ -fenetilamonio, se obtiene la sal de  
mono- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-fenilditiocarbona-  
to-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

10

EJEMPLO 24

Sal disódica de disulfuro de ácido o-nitrofenil-2-( $\pm$ )-  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

15            En un sistema bien purgado con nitrógeno y en  
atmósfera de nitrógeno, se trata con 8 ml de hidróxi-  
do sódico 2,5 N una solución de 3,84 g (0,01 moles)  
de sal de dibencilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-mercapto-(cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico en 30 ml de agua. La mezcla  
resultante se lava cuatro veces con 10 ml de cloroformo.  
A la solución acuosa se añaden 3,79 g (0,02 mo-  
20            les) de cloruro de o-nitrofenilsulfenilo en atmósfera  
de nitrógeno, mientras se mantiene la temperatura de  
la solución a 0-5°C y el pH a 8,5-9,0 mediante la adi-  
ción de solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico. Des-  
pués la solución acuosa se extrae con cuatro porciones  
25            de 10 ml de cloroformo. La fase acuosa, que contiene



N. 1508

1 sal disódica de disulfuro de ácido o-nitrofenil-2-(+)  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, puede ser utilizada  
directamente en la etapa de desulfurización con níquel  
Raney.

5

EJEMPLO 25Sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-(p-tolil)-sulfoxil-  
(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico

Se disuelven 0,1 moles de sal disódica de áci-  
do (+) 2-tio-(p-tolil)-trans-propenilfosfónico, prepara-  
da por el procedimiento del Ejemplo 17, en 300 ml de  
10 agua. A la solución acuosa se añaden 10 mg de sal disó-  
dica de ácido etilendiaminotetraacético y 0,6 g de di-  
hidrato de wolframato sódico, después de lo cual se aña-  
den 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %, a lo largo  
15 de 30 minutos, manteniendo la temperatura de la solución  
acuosa a 25-30°C mediante refrigeración externa y el pH  
a 7,0 ± 0,5 mediante la adición de hidróxido sódico  
2,5 N. La solución acuosa se agita durante 12 horas, aña-  
diendo peróxido de hidrógeno a medida que sea necesario  
20 para mantener un ensayo positivo frente al yoduro de  
almidón con una muestra de la solución acuosa. Una vez  
terminado el periodo de reacción, el exceso de peróxido  
se descompone mediante la adición de un exceso de solu-  
ción acuosa saturada de sulfito sódico. Se agregan 21,4 g  
25 de bencilamina, seguido de la adición de ácido fosfóri-



AY. 1900

1 co al 85 % para bajar el pH a 8,5, mientras se contro-  
la la reacción exotérmica mediante refrigeración exter-  
na con un baño de hielo. A continuación la mezcla de  
reacción se evapora a vacío hasta formar un jarabe. Es-  
5 te jarabe se lava una vez con etanol y el residuo se  
tritura durante 2 horas con 400 ml de metanol. El mate-  
rial insoluble se separa por filtración y el filtrado  
se evapora a sequedad. Por recristalización en solución  
acuosa de isopropanol al 80 %, se obtiene la sal de di-  
10 bencilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-(p-tolil)-sulfoxil-(trans-  
1,2-epoxipropil)fosfónico.

Cuando en el procedimiento anterior se emplea  
la sal disódica de ácido ( $\pm$ ) 2-tio-[2'-(4'-metiltiazolil) -  
(trans-propenil)fosfónico] en lugar de sal disódica de  
15 ácido ( $\pm$ ) 2-tio-(p-tolil)-(trans-propenil)fosfónico, se  
obtiene la sal de dibencilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-tio-[2'-  
(4'-metiltiazolil)]-sulfoxil-(trans-1,2-epoxipropil)fos-  
fónico.

#### EJEMPLO 26

20 Sal de dibencilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-(p-tolil)-sulfonil-  
(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico

Se disuelven 0,1 moles de sal disódica de áci-  
do ( $\pm$ ) 2-tio(p-tolil)-trans-propenilfosfónico, prepara-  
da por el procedimiento del Ejemplo 17, en 75 ml de áci-  
25 do acético glacial. La solución resultante se enfría a



1963

1 10°C y se añaden gota a gota, con precaución, 20,4 ml  
(0,2 moles) de solución acuosa de peróxido de hidróge-  
no al 30 % sobre la solución ácida, manteniendo la tem-  
peratura de reacción a 10°C mediante refrigeración ex-  
5 terna. Una vez completada la adición, la mezcla de reac-  
ción se calienta a 50°C y se agita durante 3 horas. A  
continuación se evapora la solución a sequedad en vacío  
por debajo de 25°C, se lava una vez con agua y el re-  
siduo se recoge en 300 ml de agua. A la solución acuosa  
10 se añaden 10,7 g (1 equivalente) de bencilamina, segui-  
do de 10 mg de sal disódica de ácido etilendiamino-  
tetraacético y 0,6 g de dihidrato de wolframato sódico.  
El pH se ajusta a 5,0 mediante la adición de hidróxido  
sódico 2,5 N y se añaden lentamente 25 ml de solución  
15 acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno, manteniendo la  
temperatura de reacción a 50°C y el pH entre 4,5 y 5,0  
mediante la adición de hidróxido sódico 2,5 N a medida  
que sea necesario. La mezcla de reacción se envejece du-  
rante 1 hora a 50°C, después de lo cual el peróxido de  
20 hidrógeno en exceso se descompone mediante la adición  
de sulfito sódico y se añade un segundo equivalente,  
10,7 g, de bencilamina. Después se evapora la mezcla de  
reacción a sequedad en vacío y el residuo se tritura  
con 300 ml de metanol durante 3 horas. Se filtra la so-  
25 lución metanólica, se evapora el filtrado a sequedad y



1969

1 el residuo se lava a vacío con 200 ml de isopropanol.  
Finalmente el residuo se tritura con 300 ml de isopropanol, formándose cristales durante esta operación. Los cristales se recogen por filtración y, por recristalización en etanol, se obtiene sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-(p-tolil)-sulfonil-(trans-1,2-epoxipropil)-fosfónico.

5  
10 Cuando en el procedimiento anterior se emplea sal disódica de ácido (+)-2-tio-[2'-(4'-metiltiazolil)]-trans-propenilfosfónico en lugar de sal disódica de ácido (+)-2-tio-(p-tolil)-trans-propenilfosfónico, se obtiene sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-[2'-(4'-metiltiazolil)]-sulfonil-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico.

15

#### EJEMPLO 27

#### Sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-tio-(p-tolil)-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico

20

25

A una solución de 22,8 g (0,2 moles) de tioglicolato sódico en 400 ml de agua, en atmósfera de nitrógeno, se añaden 45,8 g (0,1 moles) de sal de dibencilamonio de ácido (+) 2-(p-tolil)-sulfoxil-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico y la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 20 horas a 50°C. Después la solución acuosa se evapora a vacío hasta formar un jarabe. Se añaden 200 ml de etanol y de nuevo se evapora a sequedad la



1509

1 solución. El residuo se tritura entonces con 300 ml  
de metanol anhidro durante 2 horas. La materia insoluble  
se separa por filtración y el filtrado se evapora  
a sequedad. Por cristalización en etanol, se obtiene  
5 sal de dibencilamonio de ácido ( $\pm$ ) 2-tio-(p-tolil)-(trans-  
1,2-epoxipropil)fosfónico.

Cuando la sal de dibencilamonio de ácido ( $\pm$ )  
2-tio-(p-tolil)-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico obtenida  
anteriormente se disuelve en etanol caliente y la  
10 solución etanólica se calienta con 1 equivalente de  
ácido acético, por concentración de la solución alcohólica  
en vacío se obtiene la sal de monobencilamonio de  
ácido ( $\pm$ ) 2-tio-(p-tolil)-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico  
en forma de precipitado cristalino.

15

#### EJEMPLO 28

#### L-2-Acetilatio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo

20

Se enfrían a 0-5°C 0,1 moles de sal de mono-(+)-  
 $\alpha$ -fenetilamonio de ácido L-2-acetilatio-(cis-1,2-epoxipro-  
pil)fosfónico en 100 ml de agua y se tratan con Dowex 50  
en el ciclo ácido hasta que el pH de la solución descien-  
de a 1. Después se filtra la solución ácida para libe-  
rarla de la resina y el filtrado se trata con 0,1 mo-  
les de óxido de plata húmedo recién preparado. La mezcla  
fría se agita durante 30 minutos y la disal de plata  
25 se separa por filtración, se lava con agua y dioxano y



1 se vuelve a suspender en 50 ml de dioxano seco. Se aña-  
den 0,2 moles de cloruro de bencilo y la mezcla se agi-  
ta hasta que la precipitación de cloruro de plata es com-  
pleta. Se filtra la mezcla de reacción y, por evapora-  
5 ción del filtrado a sequedad, se obtiene L-2-acetiltio-  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo. Cuando en  
el procedimiento anterior se emplea cloruro de propargilo,  
cloruro de alilo y cloruro de p-nitrobencilo en lugar de  
cloruro de bencilo, se obtienen los correspondientes és-  
teres de dipropargilo, dialilo y di-p-nitrobencilo de  
10 ácido L-2-acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

#### EJEMPLO 29

#### Sal de monotrietilamonio de L-2-acetiltio(cis-1,2-epoxi- xipropil)fosfonato de bencilo

15 Se enfrían a 0-5°C, 0,1 moles de sal de mono-  
(+)- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido L-2-acetiltio-(cis-1,2-epo-  
xipropil)fosfónico en 100 ml de agua y se trata con  
Dowex 50 en el ciclo ácido hasta que el pH de la solu-  
ción desciende a 1. Después se filtra la solución ácida  
20 para separar la resina y el filtrado se trata con 0,05  
moles de óxido de plata húmedo recién preparado. La mez-  
cla fría se agita durante 30 minutos y la disal de pla-  
ta se separa por filtración, se lava con agua y dioxano  
25 y se suspende de nuevo en 50 ml de dioxano seco. Se aña-



MAY. 1969

1 den 0,1 moles de cloruro de bencilo y 0,1 moles de  
triétilamina y la mezcla se agita hasta que la preci-  
pitación de cloruro de plata es completa. Se filtra la  
mezcla de reacción y, por evaporación del filtrado a  
5 sequedad, se obtiene sal de monotrietilamonio de L-2-  
acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo.

#### EJEMPLO 30

#### L-2-Mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo

10 Se disuelven 0,1 moles de L-2-acetiltio-(cis-  
1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo en 200 ml de dio-  
xano en atmósfera de nitrógeno y la solución resultante  
se trata con 0,1 moles de etanolamina y se agita a la  
temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación la  
solución se evapora a sequedad y el residuo se recoge  
15 en 200 ml de benceno y se lava bien con agua. Por evapo-  
ración del disolvente, se obtiene L-2-mercapto-(cis-1,2-  
epoxipropil)fosfonato de dibencilo.

#### EJEMPLO 31

#### (±)-2-Acetiltio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dialilo

20 Se enfrían a 0-5°C, 0,1 moles de sal de mono-  
(+)- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido (±) 2-acetiltio-(cis-1,2-  
epoxipropil)fosfónico en 100 ml de agua y se tratan con  
Dowex 50 en el ciclo ácido hasta que el pH de la solu-  
ción desciende a 1. Después se filtra la solución ácida  
25 para separar la resina y el filtrado se trata con 0,1 mo-



1 les de óxido de plata húmedo recién preparado. La mez-  
cla fría se agita durante 30 minutos y la disal de pla-  
ta se separa por filtración, se lava con agua y dioxano  
5 y se suspende de nuevo en 50 ml de dioxano seco. Se  
agregan 0,2 moles de cloruro de alilo y la mezcla se  
agita hasta que la precipitación de cloruro de plata es  
completa. Se filtra la mezcla de reacción y, por evapora-  
ción del filtrado a sequedad, se obtiene (+) 2-acetil-  
tio-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dialilo.

10 Cuando en el procedimiento anterior se emplea  
cloruro de bencilo y cloruro de propargilo en lugar de  
cloruro de alilo, se obtienen los correspondientes éster-  
res de dibencilo y propargilo de ácido (+) 2-acetiltio-  
15 (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

#### EJEMPLO 32

#### (+) 2-(Mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dialilo

20 Se disuelven 0,1 moles de (+) 2-acetiltio-(cis-  
1,2-epoxipropil)fosfonato de dialilo en 200 ml de dioxa-  
no, en atmósfera de nitrógeno y la solución resultante  
se trata con 0,1 moles de etanolamina y se agita a la  
temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se  
evapora a sequedad la solución y el residuo se recoge en  
200 ml de benceno y se lava bien con agua. Por evapora-  
25 ción del disolvente, se obtiene (+) 2-mercapto-(cis-1,2-



1 epoxipropil)fosfonato de dialilo.

EJEMPLO 33

Sal de monotrietilamonio de (+) 2-tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfonato de p-clorobencilo

5 Se enfrían a 0-5°C, 0,01 moles de sal dipotásica de ácido (+) 2-tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico en 100 ml de agua y se tratan con Dowex 50 en el cicloácido hasta que el pH de la solución desciende a 1. Después se filtra la solución ácida para separar la  
10 resina y el filtrado se trata con 0,05 moles de óxido de plata húmedo recién preparado. La mezcla fría se agita durante 30 minutos y la disal de plata se separa por filtración, se lava con agua y dioxano y se suspende de nuevo en 50 ml de dioxano seco. Se añaden 0,1 moles de  
15 cloruro de p-clorobencilo y 0,1 moles de trietilamina y la mezcla se agita hasta que la precipitación de cloruro de plata es completa. Se filtra la mezcla de reacción y, por evaporación del filtrado a sequedad, se obtiene la  
20 sal de monotrietilamonio de (+) 2-tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfonato de p-clorobencilo.

Cuando en el procedimiento anterior se emplea  
cloruro de alilo en lugar de cloruro de p-clorobencilo, se obtiene la sal de monotrietilamonio de (+) 2-tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfonato de dialilo.  
25



1

### EJEMPLO 34

5

El siguiente ejemplo ilustra un método para resolver el racemato formado por desulfurización y obtener el isómero biológicamente activo, ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

10

15

20

25

Una columna de doble pared conteniendo 750 ml (1,5 equivalentes) de Dowex 50 (H<sup>+</sup>) se enfría a 0-2°C con circulación de refrigerante y la resina se lava hasta neutralidad con agua. Se disuelven 49,1 g (0,2 moles) de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de monobencilanonio en 490 ml de agua, se enfría la solución a 0-5°C y se pasa sobre la resina a 20-40 ml por minuto. La columna se lava con 2,25 litros de agua a 0-5°C a la misma velocidad. Los efluentes combinados se recogen en una mezcla agitada de 24,2 g (0,2 moles) de (+)- $\alpha$ -fenetilamina en 100 ml de agua. Después de la elución, el pH debe estar comprendido entre 4,2 y 4,6 y se ajusta a 4,8 mediante la adición gota a gota de (+)- $\alpha$ -fenetilamina. La solución se evapora a vacío a 25°C o menos hasta un volumen inferior a 100 ml. Se añaden 320 ml de isopropanol y la mezcla se agita fuertemente a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se determina el contenido en agua por valoración del líquido que sobrenada y después se ajusta a 200 mg/ml (20 % de agua). La mezcla se calienta rápidamente con agitación a 75-79°C para con-



MAY. 1964

1 seguir la disolución completa y después se enfría rá-  
pidamente a 60°C, con agitación. A continuación se en-  
fría la solución a 25°C a lo largo de un periodo de 2  
horas con lenta agitación y finalmente a 0-3°C y se  
5 agita lentamente durante 16-24 horas.

La sal de mono-(+)- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido  
(-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico se recoge por fil-  
tración y después de secar la torta del filtro a 40°C  
hasta peso constante en vacío, se obtiene (-) (cis-  
10 1,2-epoxipropil)fosfonato de mono-(+)- $\alpha$ -fenetilamonio,  
p.f. 129-132°C.

Se disuelven 20 g del (-) (cis-1,2-epoxipropil)-  
fosfonato de mono-(+)- $\alpha$ -fenetilamonio obtenido anterior-  
mente en 160 ml de isopropanol al 80 %, a 75-79°C. La  
15 mezcla se enfría durante 2 horas a 25°C con lenta agi-  
tación. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se agita  
durante 16-24 horas manteniendo la temperatura a 0°C.  
El sólido que se sedimenta de la solución se recoge por  
filtración, se lava con 25 ml de isopropanol-agua 9:1  
20 frío, seguido de 25 ml de isopropanol frío y después de  
secar hasta peso constante a 40°C en vacío, se obtiene  
(-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de mono-(+)- $\alpha$ -fene-  
tilamonio puro, p.f. 133-136°C.

Debe entenderse que aunque este invento ha si-  
25 do descrito con referencia a realizaciones particula-



1968

1        res del mismo, pueden introducirse cambios y modifica-  
ciones que se encuentran dentro de su alcance y solo  
debe estar limitado por las reivindicaciones del apén-  
dice.

5

---

10

15

20

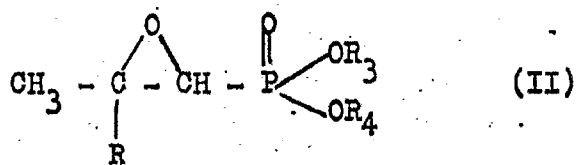
25

---



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, sales no tóxicas y sales de adición con amina del mismo, que consiste en hacer reaccionar con un agente de desulfurización un compuesto de fórmula:

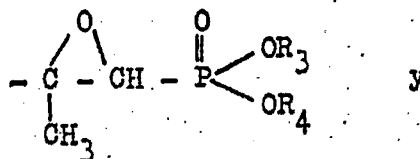


donde

R es -SH, -SR<sub>1</sub>, -SCOSR<sub>1</sub>, -S-S-R<sub>1</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -SOR<sub>1</sub>, -SCOR<sub>1</sub>, -S-S-R<sub>2</sub> y -SCN, donde

R<sub>1</sub> es alquilo inferior, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido y un radical heterocíclico de 1 a 3 heteroátomos, en el que cada uno de los heteroátomos es nitrógeno, azufre y oxígeno ó un radical sulfurado con un centro de asimetría que le confiere actividad óptica;

R<sub>2</sub> es



R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales en ambos casos o diferentes y representan hidrógeno, fenilo, halofenilo, ni-



1

trofenilo, hidroxifenilo, alcoxi(inferior) fenilo, bencilo, nitrobencilo, halobencilo, hidroxibencilo, alcoxi(inferior)bencilo, alqueno inferior y alquino inferior, un catión de metal alcalino, un catión de metal alcalino-térreo, un ión amonio o un ión amonio orgánico sustituido.

5

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de ácido (cis-1,2-epoxipropil)-fosfónico es una mezcla racémica.

10

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es un radical sulfurado con un centro de asimetría que le confiere actividad óptica, con la condición de que el compuesto de fórmula II tiene la configuración L-cis.

15

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es un radical sulfurado con un centro de asimetría que le confiere actividad óptica, con la condición de que el compuesto de fórmula II tiene la configuración D-trans.

20

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente de desulfurización es níquel Raney, cobalto Raney, cobre Raney, hierro Raney, boruro de níquel, amalgama de aluminio, plumbito sódico, sodio en amoniaco líquido o litio en una alquil(inferior)amina.

25



26 ENE 1977

1                   6. Un procedimiento según la reivindicación 3,  
en el que el agente de desulfurización es níquel Raney,  
cobalto Raney, cobre Raney, hierro Raney, boruro de ní-  
quel, amalgama de aluminio, plumbito sódico, sodio en  
5                   amoníaco líquido o litio en una alquil(inferior)amina.

                  7. Un procedimiento según la reivindicación 4,  
en el que el agente de desulfurización es níquel Raney,  
cobalto Raney, cobre Raney, hierro Raney, boruro de ní-  
quel, amalgama de aluminio, plumbito sódico, sodio en  
10                   amoníaco líquido o litio en una alquil(inferior)amina.

                  8. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que el agente de desulfurización es níquel Raney,  
cobalto Raney o amalgama de aluminio y  $R_3$  y  $R_4$  son igua-  
les o diferentes y representan hidrógeno, fenilo, halo-  
15                   fenilo, nitrofenilo, hidroxifenilo, alcoxi(inferior)fe-  
nilo, bencilo, halobencilo, nitrobencilo, hidroxibenci-  
lo, alcoxi(inferior)bencilo, alquénilo y alquínilo, un  
ión amonio, un ión amonio orgánico sustituido, un ca-  
tión de metal alcalino o un catión de metal alcalino-  
20                   térreo.

                  9. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que el agente de desulfurización es níquel Raney,  
o boruro de níquel; R es -SH, - $SR_1$ , - $SOR_1$ , - $SCOR_1$ , -SCN  
y - $SCOSR_1$ , donde  $R_1$  es alquilo inferior, arilo, arilo  
25                   sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, un radical



1 heterocíclico de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por nitrógeno, azufre y oxígeno;  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, fenilo, halofenilo, nitrofenilo, hidroxifenilo, 5 alcoxi(inferior)fenilo, bencilo, hidroxibencilo, alcoxi(inferior)bencilo, nitrobencilo, halobencilo, alqueno inferior y alquino inferior, un catión de metal alcalino, un catión de metal alcalino-térreo, un ión amonio o un ión amonio orgánico sustituido.

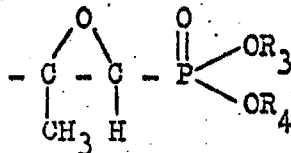
10 10. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el agente de desulfurización es amalgama de aluminio; R es -SH, -SR<sub>1</sub>, -S-S-R<sub>1</sub>, -SCOR<sub>1</sub>, -SCOSR<sub>1</sub> y -SCN; R<sub>1</sub> es alquilo inferior, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, un radical heterocíclico de 1 a 3 heteroátomos en el que cada uno de los heteroátomos es nitrógeno, azufre u oxígeno; y  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, fenilo, halofenilo, hidroxifenilo, alcoxi(inferior)fenilo, nitrofenilo, bencilo, nitrobencilo, halobencilo, hidroxibencilo, alcoxi(inferior)bencilo, alqueno inferior y alquino inferior, un catión de metal alcalino, un catión de metal alcalino-térreo, un ión amonio o un ión amonio orgánico sustituido.

25 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente de desulfurización es níquel Raney,



1 plumbito sódico o amalgama de aluminio; R es -S-S-R<sub>1</sub>,  
 donde R<sub>1</sub> es alquilo inferior, arilo, arilo sustituido,  
 aralquilo, aralquilo sustituido, un radical heterocí-  
 5 clico de 1 a 3 heteroátomos donde cada uno de los hetero  
 átomos es nitrógeno, azufre u oxígeno; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son  
 iguales o diferentes y representan hidrógeno, fenilo,  
 halofenilo, nitrofenilo, hidroxifenilo, alcoxi(infe-  
 rior)fenilo, bencilo, p-nitrobencilo, halobencilo, hidro  
 10 xibencilo, alcoxi(inferior)bencilo, alqueni-  
 lo inferior y alquinilo inferior, un catión de metal alcalino, un ca  
 tión de metal alcalino-térreo, un ión amonio o un ión  
 amonio orgánico sustituido.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
 en el que el agente de desulfurización es níquel Raney,  
 15 plumbito sódico o amalgama de aluminio; R es -S-S-R<sub>2</sub> don  
 de R<sub>2</sub> es



20 y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y representan hidró-  
 geno, fenilo, halofenilo, nitrofenilo, hidroxifenilo,  
 alcoxi(inferior)fenilo, bencilo, nitrobencilo, haloben-  
 cilo, hidroxibencilo, alcoxi(inferior)bencilo, alqueni-  
 25 lo inferior y alquinilo inferior, un catión de metal al  
 calino, un catión de metal alcalino-térreo, un ión amo-



1 nio o un ión amonio orgánico sustituido.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que el agente de desulfurización es sodio en amoniac  
o líquido o litio en una alquilamina; R es -SR<sub>1</sub> don  
5 de R<sub>1</sub> es alquilo inferior, arilo, arilo sustituido aral  
quilo, aralquilo sustituido, un radical heterocíclico de  
1 a 3 heteroátomos en el que cada uno de los heteroátomos  
es nitrógeno, azufre u oxígeno; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o  
diferentes y representan hidrógeno; fenilo, halofenilo,  
10 nitrofenilo, hidroxifenilo, alcoxi(inferior)fenilo, ben  
cilo, nitrobencilo, halobencilo, hidroxibencilo, alcoxi  
(inferior)bencilo, alqueno inferior y alquino infe  
rior, un catión de metal alcalino, un catión de metal al  
calino-térreo, un ión amonio ó un ión amonio orgánico  
15 sustituido.

14. Un procedimiento según la reivindicación 1  
en el que el compuesto de fórmula II es sal de dibencil  
amónio de ácido ( $\pm$ ) 2-tio-(p-tolil)-(trans-1,2-epoxipro  
20 pil)fosfónico.

15. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que el compuesto de fórmula II es sal de mono-(+)-  
 $\alpha$ -fenetilamónio de ácido ( $\pm$ ) 2-acetiltio-(cis-1,2-epo  
xipropil)fosfónico.

16. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
25 en el que el compuesto de fórmula II es la sal de diben-



1977

1 cilamonio de ácido 2-mercapto-(cis-1,2-epoxipropil)  
fosfónico.

5 17. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que el compuesto de fórmula II es sal dipotásica  
de ácido 2-tiocianato-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico.

18. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que el compuesto de fórmula II es sal de dibencilamo  
nio de ácido 2-(p-tolil)-sulfoxil-(trans-1,2-epoxipropil)  
fosfónico.

10 19. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que el compuesto de fórmula II es L-2-acetiltio-  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo.

15 20. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la patente de invención que se soli-  
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO  
(CIS-1,2-EPOXIPROPIL) FOSFONICO.

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

20

Madrid, 12 mayo 1.969

BERNARDO HUNGRIA

P.P.

25