

387105



SECCION TECNICA	
REGISTRACION I.P.C.	
CLASE A 61	G 07
SUBCLASE K	F

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 729.414 del 15 de mayo de 1.968.





1            donde X es bromo, cloro y yodo;  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o  
diferentes y representan hidrógeno, arilo como fenilo  
y naftilo; arilo sustituido como nitrofenilo; halofeni-  
lo como clorofenilo y bromofenilo; alcoxi(inferior)fe-  
5            nilo como metoxifenilo y etoxifenilo; hidroxifenilo;  
tolilo; o-fenileno cíclico; aralquilo como bencilo; aral-  
quilo sustituido como 3,5-dinitrobencilo, halobencilo,  
alcoxibencilo, hidroxibencilo y  $\alpha$ -metilbencilo; alqueni-  
lo como alquilo; alilo sustituido como metalilo y alqui-  
10            nilo como propargilo;  $R_3$  y  $R_4$  son iguales y representan  
cloro o bromo; y  $R_5$  es cloro o bromo.

Los materiales de partida (II, III y IV) pueden  
ser un compuesto dl-cis o dl-trans, a los que nos hemos  
referido anteriormente como (+) (cis-) o (+) (trans-) o  
15            pueden tener la configuración L-cis o D-trans. Aunque  
la siguiente discusión del invento se refiere a compues-  
tos que pueden ser preparados a partir de materiales con  
la configuración L-cis o D-trans, debe entenderse que el  
procedimiento de deshalogenación aquí descrito abarca  
20            aquellos compuestos en los que la configuración espacial  
es distinta de L-cis o D-trans. El producto deshalogena-  
do (I) puede ser obtenido directamente en la configura-  
ción (-) o bien puede obtenerse una mezcla (+) de la  
que se puede aislar el isómero biológicamente activo. La  
25



1 letra "L" se refiere a la configuración absoluta alrededor del átomo de carbono 2 cuando se refiere al L-gliceraldehído y (-) se refiere al hecho de que el compuesto es levógiro. Los óxidos (I - IV) están descritos  
5 como cis o trans según que los grupos terminales del ácido propilfosfónico se encuentren en el mismo lado (cis) o en lados opuestos (trans) del anillo de óxido.

La deshalogenación puede realizarse sobre las monosales y disales del ácido libre, diésteres y sales de los monoésteres. No obstante, se prefiere llevar a cabo  
10 la reacción con una sal o éster del ácido. Las sales inorgánicas como las de amonio, sodio, potasio y calcio pueden ser empleadas como materiales de partida, así como las sales de aminas como bencilamina,  $\alpha$ -fenetilamina y trietilamina. Como ésteres pueden emplearse los siguientes: fenílico, bencílico,  $\alpha$ -metilbencílico, p-nitrobencílico, o-fenilénico cíclico, alílico, alílico sustituido, propargílico y propargílico sustituido. Se  
15 puede utilizar el monoéster o el diéster, pero cuando se emplea un monoéster como material de partida, es preferible utilizar una sal del mismo como, por ejemplo, sal de trietilamonio de L-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo.  
20

25 El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico (I)



1968

1 tiene dos centros ópticamente activos en los átomos de  
carbono 1 y 2. Aunque el isómero biológicamente activo  
es el levógiro, la mezcla (+) cis que se obtiene gene-  
ralmente cuando el material de partida es (+) cis o,  
5 con ciertos reactivos, un ácido (+) trans-2-halo-epo-  
xipropilfosfónico, también es biológicamente activa. El  
ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico puede ser obte-  
nido resolviendo el racemato con un agente de resolu-  
ción adecuado, como quinina o (+) o (-)  $\alpha$ -fenetilamina.  
10 Cuando el compuesto de partida es L-cis o, en el caso  
de ciertos reactivos, D-trans, el proceso de deshaloge-  
nación da lugar generalmente a una mezcla de la que pue-  
de obtenerse el compuesto (-) cis. La letra "L" se re-  
fiere a la configuración absoluta alrededor del átomo  
15 de carbono 2 referido a L-gliceraldehido.

El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico aquí  
citado hace girar a la luz polarizada en un plano en  
sentido contrario al de las agujas del reloj (hacia la  
izquierda del observador) cuando se mide la rotación de  
20 su sal disódica en agua (concentración, 5 %) a 405 m $\mu$ .

La denominación cis utilizada en la descripción  
de los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico sig-  
nifica que todos los átomos de hidrógeno unidos a los  
átomos de carbono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se  
25 encuentran en el mismo lado del anillo de óxido.



1969

1           La deshalogenación se realiza tratando el compues-  
to halogenado con un agente deshalogenante. En general  
la reacción se lleva a cabo en un disolvente, dependien-  
do el disolvente particular empleado del reactivo parti-  
5           cular utilizado para la deshalogenación. Cuando el sus-  
tituyente halogenado es cloro, bromo o yodo, generalmen-  
te la deshalogenación transcurre sin dificultad. Sin em-  
bargo, cuando el sustituyente es flúor, la desfluoración  
transcurre en general con cierta descomposición del com-  
10          puesto de ácido epoxipropilfosfónico.

Los agentes más ampliamente aplicables que pueden  
ser empleados para la deshalogenación de los compuestos  
de Fórmula II son las aleaciones metálicas, como amalgama  
de aluminio y magnesio, par magnesio-cobre, y cobre-  
15          bronce; metales alcalinos, como litio, potasio y sodio;  
metales alcalino-térreos, como calcio y magnesio en com-  
binación con una fuente de protones como por ejemplo un  
alcohol como terc-butanol y alcohol terc-amílico. Otros  
agentes de deshalogenación ampliamente aplicables son  
20          los hidruros metálicos, como borohidruro sódico, boro-  
hidruro potásico, hidruro de litio y aluminio y/o hi-  
druro de litio, hidruro de litio y trimetoxialuminio,  
hidruro de litio y dietoxialuminio, hidruros de organo-  
estaño y boranos, como trimetilaminoborano, terc-butil-  
25          aminoborano, dimetilaminoborano y piridinborano. Además



1969

1 de los agentes de deshalogenación anteriores, la des-  
halógenación también puede ser realizada empleando una  
mezcla de cobre y ácido ascórbico. La reducción con  
cinc en polvo o con un alquilmercaptano inferior, como  
5 metilmercaptano, un arilmercaptano como tiofenol o un  
heteroarilmercaptano de 1 a 3 heteroátomos, en el que  
el heteroátomo es azufre, oxígeno o nitrógeno, como  
2-mercapto-4-metiltioazol, o con otros compuestos sul-  
furados reducibles como los xantatos o tioácidos, es  
10 también efectiva para producir la deshalogenación. Tam-  
bién se consideran dentro de los límites de este inven-  
to los procesos de deshalogenación que pueden ser efec-  
tuados por hidrogenación catalítica y por reducción  
electrolítica.

15 Cuando la deshalogenación se efectúa emplean-  
do un agente reductor o en condiciones hidrogenolíticas,  
es decir, cuando se realiza la deshalogenación utilizan-  
do agentes como los metales alcalinos con una fuente de  
protones como el alcohol etílico, o empleando cinc, pares  
20 metálicos y aleaciones, como amalgama de aluminio, amal-  
gama de magnesio y par magnesio-cobre, en condiciones de  
hidrogenación catalítica, la operación de deshalogena-  
ción también sirve para escindir los grupos éster como  
bencilo, bencilo sustituido, v.g. nitrobencilo y halo-  
25 bencilo, alquenilo inferior como alilo o alilo susti-



1 tuido, v.g. metalilo, alquinilo como propargilo, arilo,  
arilo sustituido como fenilo, nitrofenilo y o-fenile-  
no cíclico, cuando el compuesto halogenado de partida  
es un monoéster o un diéster. Por lo tanto, cuando se  
5 emplea cualquiera de los agentes citados como agente  
deshalogenante, tiene lugar la deshalogenación y la es-  
cisión del éster cuando el material de partida es un  
éster de ácido fosfónico como, por ejemplo, 1-2-cloro-  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo.

10 Cuando la deshalogenación se realiza en un me-  
dio alcalino acuoso empleando, por ejemplo, borohidruro  
sódico como agente deshalogenante y un dihaluro o te-  
trahaluro de ácido 2-halo-1,2-epoxipropilfosfónico co-  
mo compuesto halogenado, la deshalogenación acuosa eli-  
15 mina el sustituyente 2-halógeno e hidroliza al halógeno  
que se encuentra sobre el fósforo para formar directa-  
mente el ácido 1,2-epoxipropilfosfónico.

20 Cuando la deshalogenación se realiza por hidroge-  
nación catalítica, el compuesto de ácido haloepoxipro-  
pilsfosfónico, por ejemplo ácido (+)-2-cloro-(cis-1,2-  
epoxipropil)fosfónico, se trata generalmente con hidró-  
geno, que es suministrado externamente o generado in si-  
tu, en presencia de un catalizador. Se prefiere neutrali-  
zar los ácidos producidos manteniendo el pH de la mezcla  
25 de reacción a 5,5 aproximadamente, especialmente cuando



1 la temperatura de reacción es superior a 0°C y el tiempo de reacción es mayor de 1 hora. Cuando resulte práctico, la base se elige para dar el catión deseado con lo que el ácido fosfónico se aísla como sal. No obstante,  
5 te, por metátesis se puede utilizar una gran variedad de cationes que más tarde pueden ser intercambiados para dar la sal deseada. Se prefiere realizar la hidrogenación dentro de un intervalo de pH comprendido entre 4 y 12; no obstante, a temperaturas más bajas y/o durante  
10 periodos de tiempo mas cortos es permisible un pH inferior a 4.

Los catalizadores preferidos para la hidrogenación catalítica son los metales nobles, como oro y plata, y los metales Raney, como níquel Raney, cobre Raney  
15 y cobalto Raney. La selectividad de estos catalizadores puede ser aumentada desactivándolos por adición de venenos, como azufre y aminas básicas. Algunos otros catalizadores típicos que pueden ser empleados son los catalizadores de cobre, como cobre propiamente dicho, cromi-  
20 to de cobre y óxido de cobre; catalizadores de níquel, como níquel propiamente dicho, níquel-óxido magnésico, níquel-hidróxido sódico, níquel-aluminio y níquel-acido acético; catalizadores de paladio, como paladio-carbonato cálcico, paladio-carbonato bórico, paladio-carbono,  
25 paladio-carbono/hidróxido sódico, paladio-carbono/tri-



1 etilamina y paladio-sulfato sódico; y catalizadores  
de platino como negro de platino, platino sobre carbón,  
platino-paladio-carbono y óxido de platino. También se  
consideran los catalizadores como renio, rodio y rute-  
5 nio. Para la hidrogenación puede emplearse cualquier  
disolvente adecuado como el agua, los alcoholes como  
etanol y metanol, el tetrahidrofurano y el benceno.  
La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas compren-  
didas entre  $-40^{\circ}$  y  $150^{\circ}\text{C}$ , aunque se prefiere llevar a  
10 cabo la reacción a temperaturas comprendidas entre  $0^{\circ}$   
y  $100^{\circ}\text{C}$  aproximadamente. En general, se deja que la  
hidrogenación prosiga hasta que la reacción es comple-  
ta, lo que se determina por espectroscopía RMN en una  
muestra del producto de reacción. La fuente de hidrógeno  
15 es generalmente hidrógeno gaseoso y, cuando se utiliza  
este sistema, la reacción se lleva a cabo generalmente  
a presiones comprendidas entre 1 y 50 atmósferas aproxima-  
damente, pero también pueden emplearse presiones más ba-  
jas y más altas. No obstante, se prefiere llevar a cabo  
20 la reacción a la presión atmosférica o a presiones al-  
redor de 20 psig ( $1,4\text{ kg/cm}^2$ ). El hidrógeno también pue-  
de ser proporcionado por medios químicos por ejemplo  
con hidróxido sódico y aluminio. El aluminio puede ser  
introducido como una aleación del metal como tal, por  
25 ejemplo, una aleación de níquel y aluminio. Generalmen-



1964

1 te la deshalogenación transcurre con retención de la  
configuración y el compuesto deshalogenado (I) se  
aisla generalmente como sal, por ejemplo la sal de  
monobencilamonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)  
5 fosfónico.

Cuando la deshalogenación se realiza empleando  
metales alcalinos o alcalino-térreos y una fuente de  
protones como agente deshalogenante, puede emplearse  
el metal puro, por ejemplo litio, sodio, potasio o  
10 calcio, con una fuente de protones como terc-butanol  
o alcohol terc-amílico, o bien puede emplearse el me-  
tal alcalino o alcalino-térreo en forma de amalgama,  
como amalgama sódica o potásica. El 2-haloepóxido se  
trata con el metal alcalino o alcalino-térreo y la fuen-  
15 te de protones en un disolvente apropiado, como tetra-  
hidrofurano, dioxano, diglima o éter. La reacción puede  
llevarse a cabo a temperaturas comprendidas entre  $-20^{\circ}$   
y  $100^{\circ}\text{C}$ , pero el intervalo de temperatura preferido es  
el de  $0-40^{\circ}\text{C}$  aproximadamente. El tiempo de reacción  
20 puede variar entre unos 15 minutos y 6 horas o más. No  
obstante, se prefiere llevar a cabo la reacción hasta  
que la deshalogenación es completa, lo que se determi-  
na por espectroscopía RMN en una muestra de la mezcla  
de reacción. En general se emplea una cantidad de la  
25 fuente de protones suficiente para reaccionar con la



1968

1 totalidad del metal, aunque se prefiere emplear un  
exceso. La deshalogenación transcurre principalmente  
con retención de la configuración, es decir, cuando  
el material de partida se encuentra en la configura-  
5 ción cis, como, por ejemplo, en la sal de dibencil-  
amonio de ácido (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fónico, el producto deshalogenado también tendrá la  
configuración cis.

10 Cuando la deshalogenación se realiza emplean-  
do un mercaptano o un compuesto de azufre oxidable  
como tiofenol, metilmercaptano o 2-mercapto-4-metil-  
tiazol, como agente deshalogenante, el 2-haloepóxido  
es tratado con dos equivalentes aproximadamente del  
15 compuesto sulfurado oxidable en un disolvente adecua-  
do y un equivalente de un aceptor de ácido como trie-  
tilamina, piridina o bicarbonato sódico. Puede emplear-  
se cualquier disolvente adecuado como, agua, alcohol,  
eteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico  
y diglima, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsul-  
20 fóxido y mezclas de estos últimos con agua. La reac-  
cion puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilan  
entre 0° y 50°C, pero se prefiere realizarla a la tem-  
peratura ambiente. La reacción puede transcurrir rapida-  
mente o puede durar varias horas; en general se prefie-  
25 re llevar a cabo la reacción hasta que es completa, lo



1968

1 que se determina por espectroscopía RMN. Aunque ge-  
neralmente aplicables como agentes de deshalogena-  
ción, los compuestos sulfurados oxidables son especial-  
mente útiles cuando el halógeno sustituyente es yodo.  
5 En general la reacción transcurre con retención de la  
configuración y el compuesto deshalogenado se aísla  
generalmente como sal, por ejemplo la sal de bis-etil-  
amina de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

10 Cuando la deshalogenación se realiza con cinc  
metálico, el agente deshalogenante puede ser emplea-  
do en forma de polvo de cinc, lámina de cinc, par cinc-  
cobre, torneaduras de cinc o amalgama de cinc. En gene-  
ral se trata una solución del 2-haloepóxido con el agen-  
te de deshalogenación a una temperatura que oscila entre  
15 la ambiente y la de reflujo del disolvente empleado. No  
obstante, se prefiere llevar a cabo la reacción a una  
temperatura comprendida entre 40° y 80° C. Para esta  
reacción puede emplearse cualquier disolvente polar,  
como agua, alcohol, dioxano o dimetilformamida. También  
20 se pueden emplear disolventes no polares, como éter  
dietílico, pero en este caso también debe encontrarse  
presente una fuente de protones, por ejemplo alcohol  
etílico. La reacción puede transcurrir a un pH compren-  
dido entre la neutralidad y la alcalinidad, pero en  
25 un medio no acuoso, la deshalogenación puede realizar-



1903

1 se en condiciones ácidas. En general se emplea un  
exceso del metal y la reacción se lleva a cabo du-  
rante 2 a 30 horas aproximadamente o hasta que la  
reacción es completa, lo que se determina por espectros  
5 copia RMN. Generalmente la reacción transcurre con  
retención de la configuración; es decir, cuando el  
haloepóxido de partida tiene la configuración (+)-2-  
halo-cis- o (-)-2-halo-cis-, el producto deshaloge-  
nado obtenido tendrá la configuración cis. Es prefe-  
10 rible emplear un exceso del metal para asegurar una  
deshalogenación completa. La reducción del 2-haloepó-  
xido puede realizarse de forma similar con pares me-  
tálicos y aleaciones distintas del cinc, como amalga-  
ma de aluminio, amalgama de magnesio, par magnesio-  
15 cobre y aleación cobre-bronce. También es posible  
efectuar la deshalogenación empleando cinc, amalgamas  
de cinc, aluminio y mercurio, un par magnesio-cobre,  
estaño, estaño amalgamado, cinc-magnesio, cinc-cobre  
o hierro en polvo, en disolventes anhidros como ácido  
20 fórmico, ácido acético y otros ácidos alifáticos infe-  
riores. En general se emplea entre un equivalente en  
moles y un gran exceso del agente deshalogenante, pe-  
ro se prefiere utilizar de 2 a 10 equivalentes aproxi-  
madamente. La deshalogenación puede realizarse a tempe-  
25 raturas que oscilan entre el punto de congelación del



1969

1 disolvente y la temperatura de reflujo aproximadamen-  
te pero se prefiere llevar a cabo la reacción a tempe-  
raturas que oscilan entre unos 20° y 60°. Generalmente  
se requiere un tiempo de reacción de unos 30 minutos a  
5 6 horas para completar la deshalogenación, pero en gene-  
ral se deja que la reacción transcurra hasta que la des-  
halogenación es completa, lo que indica la espectroscopía  
RMN. En general, la reacción transcurre con retención  
de la configuración, es decir, cuando el compuesto de  
10 partida es un compuesto (+)-2-halo-cis- o un compuesto  
l-2-halo-cis-, el producto deshalogenado tendrá la confi-  
guración (+) cis- o l-(-)cis.

La reducción del 2-halospóxido también puede  
realizarse empleando un metal, como cobre, cinc o esta-  
15 ño y un agente reductor orgánico, como ácido ascórbico  
o un azúcar reductor, por ejemplo glucosa, en un medio  
alcalino. Generalmente el metal se emplea en forma de  
polvo o torneaduras, etc o en forma de aleación, por  
ejemplo aleación de cobre-bronce. Para esta reducción  
20 se emplea en general un medio acuoso o una mezcla de agua  
y disolventes orgánicos miscibles con el agua, como al-  
coholes alquílicos inferiores, dioxano, acetonitrilo,  
dimetilformamida y dimetilsulfoxido. Generalmente la re-  
ducción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas en-  
25 tre unos 50°C y la temperatura de reflujo del disolven-



1 te. La reducción generalmente se lleva a cabo hasta  
que la deshalogenación es completa, lo que se determina  
por espectroscopía RMN. En general se emplea alrededor  
de un equivalente del agente reductor orgánico con una  
5 cantidad catalítica del metal, pero pueden emplearse  
cantidades mayores de las sustancias reaccionantes. Es-  
te método de reducción es especialmente eficaz cuando  
el 2-haloepóxido es un compuesto de yodo, por ejemplo  
sal disódica de ácido (+)- o I-2-yodo-(cis-1,2-epoxipro-  
10 pil)fosfónico. Generalmente la reacción transcurre con  
retención de la configuración, así cuando el 2-haloepó-  
xido de partida tiene la configuración cis, el compues-  
to deshalogenado tendrá también la configuración cis.

15 Cuando la reducción del 2-haloepóxido se rea-  
liza empleando un hidruro metálico como borohidruro só-  
dico, borohidruro potásico o borohidruro de litio, el  
compuesto 2-haloepóxido se trata generalmente con el bo-  
rohidruro en un medio alcalino. Son adecuados para es-  
ta reacción los disolventes como agua, metanol, etanol,  
20 alcohol acuoso, tetrahidrofurano acuoso, dimetilformami-  
da, dimetilsulfóxido y mezclas acuosas de estos últimos.  
Generalmente se emplean álcalis como hidróxido sódico o  
potásico para hacer el medio alcalino y la reacción se  
lleva a cabo en general a una temperatura comprendida  
25 aproximadamente entre 20° y 100°C. No obstante, se pre-



1969

1 fiere llevar a cabo la reacción a una temperatura com-  
prendida entre 50° y 75°C. El tiempo de reacción puede  
variar entre 10 minutos y varias horas. En general, es  
suficiente 1 hora para completar la deshalogenación pero  
5 la reacción se lleva a cabo generalmente hasta que es  
completa, lo que se determina por espectroscopía RMN.  
Como mínimo se requiere medio equivalente del agente  
deshalogentante; no obstante, se emplea normalmente un  
exceso que de preferencia esta comprendido entre 1 y 10  
10 equivalentes. Como la reacción transcurre generalmente  
con inversión, el material de partida se encuentra nor-  
malmente en la configuración trans y puede ser la forma  
(+) o D-. Cuando se emplea la forma D-, el producto se  
aisla en forma L(-) ópticamente activa.

15 También se ha encontrado que el ácido (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico puede ser preparado por desha-  
logenación de un cloruro de ácido (+)trans- o D-trans-  
2-halo-1,2-epoxipropilfosfónico, por ejemplo tetracloruro  
2-cloro-(+) (trans-1,2-epoxipropil)fosfónico y dicloruro  
20 2-cloro-(+) (trans-1,2-epoxipropil)fosfónico. El halógeno  
se separa tratando el dicloruro o tetracloruro de ácido  
haloepoxipropilfosfónico con borohidruro sódico en una  
solución acuosa alcalina. La deshalogenación acuosa tam-  
bién sirve para hidrolizar los grupos cloro unidos al  
25 fósforo para formar el ácido. Puede emplearse cualquier



1968

1 álcali adecuado, como hidróxido sódico o hidróxido po-  
tásico. Durante el transcurso de la reacción, se agre-  
ga generalmente una cantidad adicional de álcali cuando  
es necesario para mantener el pH entre 8 y 9. General-  
5 mente la reacción se lleva a cabo a temperaturas compren-  
didas aproximadamente entre la ambiente y 50°C y el áci-  
do se aísla en general como sal, por ejemplo sal de bis-  
etilamina, por adición del catión o amina deseados a la  
mezcla de reacción. La deshalogenación transcurre con  
10 inversión, de forma que cuando el material de partida  
tiene una configuración 2-halo-(+)trans- o 2-halo-D-  
trans, el producto deshalogenado obtenido tiene la con-  
figuración (+)cis- o L-cis-.

15 Cuando la deshalogenación se realiza empleando  
un hidruro metálico como hidruro de litio y aluminio,  
hidruro de tributoxilitio, hidruro de litio y trimetoxi-  
aluminio y una mezcla de hidruro de litio y aluminio y  
piridina, se hace reaccionar una mezcla del compuesto  
2-haloepóxido e hidruro en un disolvente adecuado, ge-  
20 neralmente a temperaturas que oscilan entre -40° y  
100°C. No obstante, el intervalo de temperatura prefe-  
rido para esta reacción es de unos 0°C a la tempera-  
tura de reflujo del éter dietílico. Son disolventes  
adecuados los apróticos como éter dietílico, dioxano,  
25 tetrahidrofurano y diglima. Generalmente se requiere



1968

1 un tiempo de reacción de 30 minutos a 10 horas. No  
obstante, generalmente son suficientes de 1 a 4 horas  
para efectuar una deshalogenación completa, indicada  
por espectroscopía RMN. Se emplean cantidades este-  
5 quiométricas de las sustancias reaccionantes. Cual-  
quier exceso de hidruro suele descomponer el epóxido.  
La deshalogenación transcurre con inversión, por lo  
tanto, cuando el compuesto de partida tiene la configu-  
ración (+)-2-halo-(trans-) o 2-halo-D-(trans-), se ob-  
tiene el compuesto (+) (cis-) o L(-) (cis-).  
10

Quando se emplea como agente de deshalogenación  
un borano, como terc-butilaminoborano, trimetilaminobi-  
rano, dimetilaminoborano o piridinborano, la deshaloge-  
nación se realiza agitando una mezcla del haloepóxido  
15 con el agente de deshalogenación en un disolvente anhi-  
dro adecuado. Para esta reacción son disolventes ade-  
cuados los disolventes apróticos anhidros como éter di-  
etílico, dioxano, tetrahidrofurano y diglima. La reac-  
ción puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilan  
20 entre  $-40^{\circ}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ . Sin embargo, se prefiere realizar  
la reacción a  $25-60^{\circ}\text{C}$ . La deshalogenación puede efec-  
tuarse en algunos minutos, pero en algunos casos pueden  
ser necesarias varias horas para completar la reacción,  
Generalmente es suficiente 1 hora pero normalmente se  
25 deja que la reacción transcurra hasta que la deshaloge-



1908

1 nación es completa, lo que indica la espectroscopia FMN.  
En general se emplean cantidades estequiométricas de  
las sustancias reaccionantes para evitar la reducción  
del epóxido. Como la deshalogenación con un borano trans  
5 curre con inversión, cuando el compuesto de partida tie  
ne la configuración (+)-2-halo-(trans-) o D-2-halo(trans-),  
el producto deshalogenado tendrá una configuración (+)  
o L-(cis-).

La deshalogenación también puede ser efec-  
10 tuada por electrolisis de una solución del haloepóxido.  
En general, la reacción se lleva a cabo reduciendo el  
compuesto 2-halogenado en la cámara catódica de una cé-  
lula electrolítica. El catolito, esto es, el disolven-  
te de la cámara catódica, puede ser agua o una solución  
15 parcialmente acuosa como alcohol o acetonitrilo conte-  
niendo de 5 a 10 % de agua. No obstante, se prefiere  
un catolito acuoso. También se prefiere emplear una  
sal en adición al compuesto que está siendo reducido.  
Cuando el catolito es agua, pueden emplearse cloruros  
20 alcalinos, como cloruro sódico y cloruro potásico, y  
sulfatos alcalinos como sulfato potásico y sulfato de  
litio. Cuando el catolito es un alcohol acuoso, pueden  
emplearse sales como bromuro de tetraetilamonio, nitra-  
to amónico, cloruro de litio, cloruro amónico y simila-  
25 res. La función de la sal en cada caso es hacer al cato



1 lito electrolíticamente conductor. Además, el catolito  
también puede contener un tampón para controlar el  
pH. El pH del catolito puede estar comprendido entre  
4 y 12. No obstante se prefiere un pH de 4-7. Pueden  
5 emplearse cátodos con una sobretensión pequeña, como  
níquel o platino o con una gran sobretensión, como plo-  
mo, mercurio, estaño y cinc. Para esta reducción se pre-  
fieren los cátodos con una gran sobretensión. Para sepa-  
rar las cámaras catódica y anódica se emplea una membra-  
10 na porosa. El vidrio sinterizado es un material adecua-  
do para esta membrana. En la cámara anódica, se prefiere  
emplear solución acuosa diluida de ácido sulfúrico  
como anolito y un ánodo de platino. No obstante también  
15 pueden emplearse otros materiales anódicos, como grafi-  
to. La temperatura del sistema se controla mediante el  
uso de un baño refrigerante. Aunque la deshalogenación  
puede realizarse a densidad de corriente constante, se  
prefiere utilizar un potencial catódico constante con un  
electrodo de referencia externo (calomelanos) y un con-  
20 trol de potencial. La reacción puede llevarse a cabo a  
una temperatura comprendida entre unos 0°C y la tempe-  
ratura de reflujo del disolvente, pero se prefiere rea-  
lizar la electrolisis a temperaturas de unos 25-50°C.  
25 En general, se deja que la reacción transcurra hasta  
que se ha consumido el número requerido de faradays.



969

1 La deshalogenación electrolítica transcurre generalmen-  
te con retención de la configuración, es decir, cuando  
se emplea un producto de partida (+)cis-2-halo- o L-  
cis-2-halo-, el producto deshalogenado tendrá la configu-  
5 ración (+)cis- o L-cis-.

También se consideran dentro de los límites  
del presente invento los compuestos de ácido 1-2-epo-  
xipropilfosfónico con un sustituyente halogenado en los  
carbonos 2 y 3, como, por ejemplo, 2,3-dibromo-(cis-  
10 1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo. En general, la  
deshalogenación de estos compuestos puede realizarse  
por cualquiera de los métodos antes descritos en los  
que la deshalogenación se realiza mediante un agente  
reductor o en condiciones hidrogenolíticas. Los compues-  
15 tos dihalogenados pueden ser preparados por reacción de  
un compuesto de ácido propadienilfosfónico, por ejemplo  
1,2-propadienilfosfonato de dibencilo, con bromo o clo-  
ro en un disolvente adecuado como el tetracloruro de car-  
bono. El halógeno se adiciona sobre el enlace terminal  
20 del propadienilfosfonato para formar un compuesto de  
ácido propenilfosfónico dihalogenado, por ejemplo 2,3-  
dibromopropenilfosfonato de dibencilo. El compuesto  
de ácido 2,3-dihalo-1,2-epoxipropilfosfónico se prepa-  
ra después epoxidando el compuesto de ácido 2,3-dihalo-  
25 propenilfosfónico con un agente epoxidante adecuado,



1 por ejemplo ácido perbenzoico.

Los compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico 2-halogenado que son los materiales de partida del presente invento se preparan en general por adición de halógeno a un compuesto de ácido propenilfosfónico con posterior epoxidación del derivado de ácido halopropenilfosfónico. La olefina halogenada empleada para preparar el ácido epoxipropilfosfónico se designa por (E) o (Z) según que los átomos sustituyentes de mayor número atómico, en este caso el halógeno y el fósforo, se encuentran en lados opuestos (E) o en el mismo lado (Z) del doble enlace. Los compuestos de ácido epoxipropilfosfónico se denominan cis o trans según que los grupos terminales del radical ácido propilfosfónico estén en el mismo lado (cis) o en lados opuestos (trans) del anillo de óxido. Un compuesto es denominado "L" si el segundo átomo de carbono del producto o del intermediario en el que el halógeno sustituye al hidrógeno en el carbono 2 tiene la configuración de L-gliceraldehído.

Cuando el sustituyente en la posición 2 es bromo o cloro, los compuestos de ácido D-2-halo-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico pueden ser preparados haciendo reaccionar primero el ácido cis-propenilfosfónico con bromo o cloro en un disolvente adecuado, como clo-



1 roformo o tetracloruro de carbono. El compuesto de  
ácido (Z)-2-halopropenilfosfónico así formado se  
convierte después en el compuesto de ácido (+)-2-ha-  
lo-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico por epoxidación  
5 con un agente epoxidante adecuado como el peróxido  
de hidrógeno. De forma análoga, el compuesto de áci-  
do (+)-2-halo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico puede  
ser preparado por reacción de ácido trans-propenil-  
fosfónico con bromo o cloro o epoxidación del ácido  
10 (E)-2-halo-1,2-epoxipropilfosfónico intermedio. Por  
resolución del ácido (+)-2-halo-(trans-1,2-epoxipro-  
pil)fosfónico intermedio con un agente de resolución  
apropiado, como (+) o (-)- $\alpha$ -fenetilamina, se obtiene  
el isómero D-trans-2-halo-. Por resolución del race-  
15 mato (+) (cis-) se obtiene el isómero L-cis-2-halo.

Cuando el sustituyente halogenado es yodo,  
los compuestos yodados pueden ser preparados reempla-  
zando el sustituyente halógeno en el ácido (+)-2-clo-  
ro-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico, por ejemplo. El  
20 reemplazamiento se realiza haciendo reaccionar el com-  
puesto clorado con yoduro sódico. La reacción de reem-  
plazamiento transcurre con inversión; por lo tanto,  
cuando el compuesto clorado de partida tiene la confi-  
guración (+) (cis-), el compuesto yodado obtenido ten-  
drá la configuración (+) (trans-). Análogamente, cuan-  
25



1 do el compuesto clorado de partida tiene la configura-  
ción (+) (trans-), el compuesto yodado tendrá la con-  
figuración (+) (cis-). Por resolución de estos race-  
mats se obtienen los isómeros D-trans- y L-cis-, res-  
5 pectivamente.

Los compuestos en los que el halógeno susti-  
tuyente es flúor pueden ser preparados por metátesis  
de los correspondientes compuestos 2-bromados, em-  
pleando sales como fluoruro de plata o fluoruro de  
10 cesio.

El ácido cis-propenilfosfónico puede ser pre-  
parado por hidrogenación catalítica del ácido propinil-  
fosfónico o de un éster de dicho ácido, por ejemplo  
propinilfosfonato de di-n-butilo. El níquel Raney y el  
15 paladio son catalizadores adecuados para la reducción.  
Cuando se emplea un éster propinílico, este se obtiene  
por escisión del éster propinílico intermedio. El áci-  
do trans-propenilfosfónico puede ser preparado hacien-  
do reaccionar fosfito de trietilo con, por ejemplo,  
20 1,2-dibromopropano. El trans-propenilfosfonato de dial-  
quilo formado, por ejemplo propenilfosfonato de dieti-  
lo, se hidroliza despues por medios convencionales  
para formar el ácido libre.

Las sales de los ácidos 2-halo-1,2-epoxipro-  
25 pilfosfónicos pueden ser preparadas por tratamiento



1969

1 del ácido con una base apropiada, como hidróxido so-  
dico o dibencilamina. En general las sales pueden  
ser libremente convertidas entre sí a voluntad por  
paso de una solución acuosa o hidroalcohólica a tra-  
5 ves de una columna Dowex 50 en el ciclo de la sal de-  
seada, o por metátesis cuando resulte adecuada.

10 Cuando el material de partida es un éster de  
ácido fosfónico 2-halogenado, los ésteres pueden ser  
preparados haciendo reaccionar primero un ácido pro-  
penilfosfónico halogenado, con la configuración (E) o  
(Z), con pentacloruro de fósforo o pentabromuro de  
fósforo para formar el dicloruro o dibromuro 2-halopro-  
penilfosfónico correspondiente. El grupo éster se in-  
15 troduce a continuación haciendo reaccionar el dihalu-  
ro propenilfosfónico con un alcohol apropiado, como  
alcohol bencílico, alcohol alílico, alcohol propargí-  
lico, alcohol p-nitrobencílico o fenol, en presencia  
de una amina como la trietilamina, en un disolvente  
adecuado como el benceno o el tolueno. A continuación  
20 el éster de ácido 2-halopropenilfosfónico es epoxida-  
do por reacción con un agente epoxidante adecuado, co-  
mo ácido mono-perftálico. Cuando se emplea la olefina  
con la configuración (Z), se obtiene el óxido trans.  
Cuando se desea un monoéster, el tratamiento del di-  
25 éster con hidróxido sódico produce la hidrólisis de



1969

1 los grupos éster. En todos los casos, la mezcla racémica  
obtenida puede ser resuelta empleando un agente de reso-  
lución adecuado, por ejemplo (+) o (-)- $\alpha$ -fenetilamina.  
Para preparar ésteres en los que el sustituyente haloge-  
5 no en la posición 2 es yodo, se hace reaccionar con yodu-  
ro sódico, con inversión, un éster de ácido (cis-1,2-epo-  
xipropil)fosfónico 2-clorado o bromado, por ejemplo (+)-  
2-cloro-(trans-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo,  
para dar un compuesto yodado, por ejemplo (+)-2-yodo-  
10 (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo.

Los tetrahaluros 2-halo-1,2-epoxipropilfosfónicos  
pueden ser preparados haciendo reaccionar acetileno con  
un equivalente de pentacloruro de fósforo o pentabromuro  
de fósforo para formar un tetrahaluro 2-halopropenilfos-  
15 fónico, como por ejemplo tetracloruro 2-cloropropenilfos-  
fónico. Los tetrahaluros 2-halo-1,2-epoxipropilfosfónicos  
se forman tratando el tetrahaluro 2-halopropenilfosfóni-  
co con un agente epoxidante adecuado, por ejemplo ácido  
mono-perftálico.

20 El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-  
co y sus sales son agentes antimicrobianos útiles, acti-  
vos en la inhibición del crecimiento de las bacterias pa-  
tógenas Gram-positivas y Gram-negativas. La forma (-) y  
especialmente sus sales son activas contra los agentes  
25 patógenos Bacillus, Escherichia, Staphylococci, Salmone-



1        lla y Proteus y contra las variedades de los mismos  
resistentes a los antibióticos. Son ilustrativos de es-  
tos agentes patógenos los siguientes: Bacillus subtilis,  
5        Escherichia coli, Salmonella schottmuelleri, Salmonella  
gallinarum, Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Pro-  
teus mirabilis, Proteus morganii, Staphylococcus aureus  
y Staphylococcus piogenes. Por lo tanto, el ácido (+) y  
(-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales pueden  
ser empleados como agentes antisépticos para eliminar los  
10       organismos susceptibles del equipo farmacéutico, dental  
y médico y de otras zonas sometidas a la infección por  
estos organismos. Análogamente, pueden ser utilizados  
para separar ciertos microorganismos de las mezclas de  
microorganismos. Las sales de ácido (-) (cis-1,2-epoxi-  
15       propil)fosfónico, como las de sodio y calcio, son tam-  
bién útiles en el tratamiento de las enfermedades causa-  
das por las infecciones bacterianas en el hombre y en  
los animales y son especialmente valiosas en este aspec-  
to, ya que son activas contra las variedades de agentes  
20       patógenos resistentes a otros agentes antimicrobianos.  
Estas sales son especialmente valiosas porque son efica-  
ces cuando se administran por vía oral, aunque también  
pueden ser administradas parentéricamente. Las sales de  
25       ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico son útiles como



1 preservativos en las aplicaciones industriales ya que  
inhiben eficazmente el crecimiento bacteriano indeseable  
en el agua blanca empleada en las fábricas de papel y  
en pinturas, por ejemplo en la pintura de látex de ace-  
5 tato de polivinilo.

Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustra-  
tivos y no limitativos.

#### EJEMPLO 1

10 Deshalogenación de sal de monobencilamonio de ácido (+)-  
2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con hidrógeno

Se disuelven 28,0 g (0,1 moles) de sal de monoben-  
cilaonio de ácido (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fónico en 200 ml de metanol y a la solución resultante  
se añaden 4,0 g de hidróxido sódico en escamas. A conti-  
15 nuación la mezcla resultante se agita hasta que se ha  
disuelto completamente el hidróxido sódico y después la  
solución se agita con 1 g de paladio al 5 % en carbón,  
bajo una presión de hidrógeno de 10 psig (0,7 kg/cm<sup>2</sup>),  
hasta que se han consumido 0,1 moles de hidrógeno. El  
20 catalizador y el cloruro sódico se separan por filtra-  
ción y el filtrado se evapora a sequedad. Por cristaliza-  
ción del residuo en etanol, se obtiene sal de monoben-  
cilaonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico,  
p.f. 155-157°C.

25



1969

1 EJEMPLO 2

Deshalogenación de sal de mono-(+)- $\alpha$ -fenetilamonio de  
ácido L-2-bromo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con  
hidrógeno

5 Se disuelven 33,8 g (0,1 moles) de sal de mono-  
(+)- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido L-2-bromo-(cis-1,2-epoxi-  
propil)fosfónico en 200 ml de metanol y a la solución  
resultante se añaden 4,0 g de hidróxido sódico en es-  
camas. La mezcla se agita hasta que se ha disuelto com-  
10 pletamente el hidróxido sódico y después se agita la so-  
lución con una cucharadita de níquel Raney, bajo una  
presión de hidrógeno de 10 psig (0,7 kg/cm<sup>2</sup>), hasta que  
se han absorbido 0,1 moles de hidrógeno. El catalizador  
y el bromuro sódico se separan por filtración y el fil-  
15 trado se evapora a sequedad. Por cristalización del re-  
siduo en etanol se obtiene sal de mono-(+)- $\alpha$ -fenetil-  
amonio de ácido L-(-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico,  
p.f. 137-140°C.

20 EJEMPLO 3

Deshalogenación de sal de dibencilamonio de ácido (+)-  
2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con litio

25 A una suspensión de 20,0 g de sal de dibencilamo-  
nio de ácido (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico  
en 300 ml de tetrahidrofurano se añaden 2,0 g de cinta  
de litio en pequeños trozos, en atmosfera de argon, man



969

1           teniendo la mezcla de reacción a una temperatura de  
25<sup>o</sup>C. A la mezcla resultante se añade gota a gota una  
solución de 15 g de terc-butanol en 50 ml de tetrahi-  
drofurano, manteniendo la temperatura de la mezcla a  
5           20-30<sup>o</sup>C. Una vez completada la adición, se añaden con  
precaución 100 ml de agua y la mezcla se evapora a va-  
cío para separar el tetrahidrofurano. El pH de la solu-  
ción acuosa se ajusta a 9,0 mediante la adición de aci-  
do acético al 10 %. Se añade, con agitación, una solu-  
10          ción de 10 g de acetato cálcico en 50 ml de agua y preci-  
pita de la solución la sal cálcica de ácido (+) (cis-1,2-  
epoxipropil)fosfónico. La sal se recoge por filtración,  
se lava con agua y se seca a vacío a 60<sup>o</sup>C. El producto  
se cristaliza en agua dando un compuesto con un punto  
15          de descomposición superior a 250<sup>o</sup>C.

#### EJEMPLO 4

#### Deshalogenación de la sal disódica de ácido (+)-2-yodo- (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con tiofenol

20          A una solución de 30,8 g de sal disódica de ácido  
(+)-2-yodo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en 300 ml de  
metanol acuoso al 50 % en atmósfera de nitrógeno se añá-  
den 22 g de tiofenol. La solución resultante se agita  
durante 2 horas y después se evapora hasta la mitad de  
su volumen en vacío. A continuación se filtra la mezcla  
25          acuosa y el filtrado se lava tres veces con 50 ml de clo



1969

1 reformo. Despues se diluye la solución acuosa con 100  
ml de agua y se pasa por una columna Dowex 50 en el ci-  
clo acido a 0-5°C. El eluato se neutraliza a pH 8,5  
con solución acuosa de etilamina y despues se evapora  
5 a sequedad. Por cristalización del residuo en etanol  
se obtiene la sal de bis-etilamina de ácido (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 154-156°C.

#### EJEMPLO 5

10 Deshalogenación de sal de di-(+)-anfetamonio de ácido  
I-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con polvo de  
cinc

15 Se disuelven 22,15 g (0,05 moles) de sal de di-  
(+)-anfetamonio de ácido I-2-cloro-(cis-1,2-epoxipro-  
pil)fosfónico en 150 ml de etanol caliente. La solu-  
cion etanólica caliente resultante se trata después  
con 15 g de polvo de cinc con intensa agitación y la  
mezcla se calienta a 70°C durante 2 horas. Se filtra  
la mezcla en caliente, se lava la torta del filtro for-  
mada por cinc con dos porciones de 50 ml de etanol ca-  
20 liente y el filtrado combinado con los líquidos de la-  
vado se concentra a vacío hasta que se obtiene una sus-  
pensión espesa. El producto crudo se separa por filtra-  
ción y por recristalización en etanol se obtiene la sal  
de mono-(+)-anfetamonio de ácido I-(-) (cis-1,2-epoxi-  
25 propil)fosfónico, p.f. 163-165°C.



1 EJEMPLO 6

Deshalogenación de sal de (+)- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido L-2-bromo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con amalgama de aluminio

5 Se disuelven 22,9 g de sal de (+)- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido L-2-bromo(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en 150 ml de etanol caliente y la solución resultante se trata con 10 g de lámina de aluminio amalgamado. La mezcla resultante se calienta a 70°C con intensa agitación durante 2 horas. Después la mezcla se filtra en caliente, se lava la torta de lámina de aluminio con dos porciones de 50 ml de etanol caliente y el filtrado combinado con los líquidos de lavado se concentra a vacío hasta que se obtiene una suspensión espesa. La sal cruda se  
10 separa por filtración y, por recristalización en etanol, se obtiene la sal de mono-(+)- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido L-(-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 137-140°C.  
15

EJEMPLO 7

20 Deshalogenación de sal disódica de ácido (+)-2-yodo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico con cobre-ácido ascórbico

Se disuelven 30,8 g (0,1 moles) de sal disódica de ácido (+)-2-yodo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en 150 ml de agua y a la solución resultante se añaden 15 g de polvo de cobre-bronce y una solución de 35 g de ácido ascórbico en 100 ml de hidróxido sódico 2 N. La mez-  
25



1969

1           cla de reacción se agita fuertemente y se calienta a re-  
flujo durante 2 horas, en atmósfera de nitrógeno. Se agre-  
ga hidróxido sódico 2 N a la mezcla de reacción a medida  
que es necesario para mantener un pH de 8,0. A continua-  
5           ción se enfría la mezcla de reacción a 25°C, se filtra,  
se trata con 50 ml de bisulfato de bencilamonio 2 N y  
se evapora a sequedad en vacío por debajo de 20°C. El  
residuo se tritura con 250 ml de metanol a 40°C, se fil-  
tra y el filtrado se evapora a sequedad. Por recristali-  
10           zación del residuo en etanol se obtiene sal de monoben-  
cilamonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico,  
p.f. 169-171°C,

#### EJEMPLO 8

15           Deshalogenación de sal disódica de ácido (+)-2-cloro-  
(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico con borohidruro sódico

          Se disuelven 21,7 g (0,1 moles) de sal disódica  
de ácido (+)-2-cloro-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico  
en 100 ml de agua y a la solución resultante se añaden  
25 g de borohidruro sódico y 50 ml de hidróxido sódico  
20           2 N. La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 1 ho-  
ra, se enfría a 20°C, se filtra y el filtrado se trata  
con 50 ml de sulfato de etilamina 2 M. Se evapora la so-  
lución acuosa a sequedad en vacío, se tritura el residuo  
con 150 ml de metanol caliente y el extracto metanólico  
25           se evapora a sequedad. Por cristalización del residuo en



969

1 etanol se obtiene sal de bis-etilamina de ácido (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico p.f. 153-156°C.

EJEMPLO 9

5 Deshalogenación de sal de dibencilamina de ácido (+)-2-  
bromo-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico con hidruro de li-  
tio y aluminio

10 Se colocan en 250 ml de eter etílico 43,1 g  
(0,1 moles) de sal de dibencilamina de ácido (+)-2-bro-  
mo-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico y 2,85 g de hidruro  
de litio y aluminio y la mezcla se calienta a reflujo du-  
rante 3 horas. Se añaden con precaución 150 ml de agua  
con agitación constante, después de lo cual se agrega  
15 ácido sulfúrico 2 N hasta que se ha alcanzado un pH de  
8,5. Se despreja la capa etérea y la capa acuosa se eva-  
pora a sequedad en vacío. El residuo se tritura con 200  
ml de metanol templado durante 2 horas, después de lo  
cual se filtra la suspensión y el filtrado se evapora a  
sequedad. Por recristalización del residuo en etanol se  
20 obtiene la sal de dibencilamonio de ácido (+) (cis-1,2-  
epoxipropil)fosfónico.

EJEMPLO 10

Deshalogenación de sal de bis-etilamonio de ácido (+)-2-  
yodo-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico con etilamino-bo-  
rano

25 Se suspenden 32,3 g (0,1 moles) de sal de bis-



1 etilamonio de ácido (+)-2-yodo-(trans-1,2-epoxipropil)  
fosfónico en 200 ml de eter etílico anhidro y se añaden  
5,9 g de etilaminoborano a la suspensión. La mezcla  
5 resultante se agita durante 2 horas, después de lo cual se añaden con precaución 150 ml de agua. Se despreja la capa etérea y la capa acuosa se evapora a sequedad. Por recristalización del residuo en etanol se obtiene sal de bis-etilamonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 153-156°C.

10 EJEMPLO 11

Deshalogenación electrolítica de la sal disódica de ácido (+)-2-bromo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

15 Se monta una celula electrolítica con un compartimiento anódico formado por solución acuosa 1 N de sulfato sódico y un ánodo de rejilla de platino, separado por un gran disco de vidrio fritado del compartimiento catódico. El cátodo, formado por lámina de plomo con una superficie de 325 cm<sup>2</sup>, está sumergido en un catolito agitado constituido por 400 ml de solución acuosa de cloruro sódico 1 N. Se disuelven 23 g (0,1 moles) de sal disódica de ácido (+)-2-bromo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en el catolito y se añade solución acuosa diluída de ácido clorhídrico para reducir el pH a 6,0. La temperatura del catolito se mantiene a 25°C con refrigeración externa. Se aplica al cátodo un potencial de  
25



1 9,0 voltios que se mantiene constante. El pH se man-  
tiene a  $6,0 \pm 0,2$  por adición de hidróxido sódico 2 N  
a medida que sea necesario. Después de un total de  
5,30 amperios-hora, se interrumpe la reducción, se  
5 añaden 0,1 moles de bisulfato de procaina y la solu-  
ción catódica se evapora hasta sequedad en vacío.  
El residuo se tritura con 160 ml de metanol ligeramente  
caliente y el extracto metanólico se evapora a sequedad.  
Por cristalización del residuo en etanol, se obtiene  
10 la sal de monoprocaína de ácido (+) (cis-1,2-epoxipro-  
pil)fosfónico, p.f.  $127-130^{\circ}\text{C}$ .

#### EJEMPLO 12

#### Deshalogenación de tetracloruro (+)-2-cloro-(trans-1,2- epoxipropil)fosfónico con borohidruro sódico

15 Se suspenden 25 g de borohidruro sódico en 100  
ml de hidróxido sódico 2 N. La temperatura de la mezcla  
resultante se mantiene a  $50^{\circ}\text{C}$  con intensa agitación. Se  
añaden a la mezcla 0,1 moles, en porciones, de tetraclo-  
ruro (+)-2-cloro-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico. A me-  
20 dida que es necesario se añaden cantidades adicionales  
de hidróxido sódico al 50 % para mantener un pH de 8-9.  
Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se  
agita durante 10 minutos, se enfría a  $20^{\circ}\text{C}$  y se trata  
25 con 50 ml de sulfato de etilamina 2 M. La mezcla resul-  
tante se evapora a sequedad y el residuo se tritura con



1 150 ml de metanol caliente. El extracto metanólico se  
evapora a sequedad y, por cristalización del residuo  
en etanol, se obtiene sal de bis-etilamina de ácido  
(+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 153-156°C.

5 EJEMPLO 13

Deshalogenación de dicloruro de ácido (+)-2-cloro-  
(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico con borohidruro sódico

10 Se suspenden 25 g de borohidruro sódico en 100  
ml de hidróxido sódico 2 N. La temperatura de la mezcla  
resultante se mantiene a 50°C con intensa agitación. Se  
añaden a la mezcla 0,1 moles, en porciones, de tetraclo-  
15 ruro (+)-2-cloro-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico. A me-  
dida que es necesario se añaden cantidades adicionales  
de hidróxido sódico al 50 % para mantener el pH en 8-9.  
Una vez completada la adición, la mezcla de reacción  
se agita durante 10 minutos, se enfría a 20°C y se trata  
20 con 50 ml de sulfato de etilamina 2 M. La mezcla resultan-  
te se evapora a sequedad y el residuo se tritura con 150  
ml de metanol caliente. El extracto metanólico se evapo-  
ra a sequedad y, por cristalización del residuo en eta-  
nol, se obtiene sal de bis-etilamina de ácido (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 153-156°C.

25



1  
5  
10  
15  
20  
25

EJEMPLO 14

Deshalogenación de (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil) fosfonato disódico con cinc-ácido acético

Se disuelven 0,1 moles de (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato disódico en 300 ml de ácido acético glacial a 25°C. A la solución resultante se añaden lentamente 0,5 moles de cinc en polvo. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 4 horas y después se filtra. Se añaden 0,1 moles de bisulfato de bencilamonio y la mezcla resultante se evapora a sequedad en vacío. El residuo se tritura con 150 ml de metanol durante 1 hora y después se filtra. El filtrado se evapora a sequedad en vacío y por cristalización del residuo en etanol se obtiene la sal de monobencilamonio de ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, p.f. 155-157°C.

EJEMPLO 15

Deshalogenación catalítica de (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo

Se disuelven 0,05 moles de (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo en 100 ml de benceno que contienen 0,15 moles de trietilamina. A la solución resultante se añade 1 g de paladio al 5 % en carbón y la mezcla se agita a 15 psig (1,05 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno hasta que se han absorbido 0,15 moles de este último. El catalizador y el hidrocioruro de trietilamina se se-





12

1 litio a la solución resultante en pequeños trozos,  
en atmósfera de argón y manteniendo la temperatura de  
la mezcla de reacción a 25°C y después se añade gota  
a gota una solución de 0,2 moles de terc-butanol en  
5 50 ml de tetrahidrofurano. Una vez completada la adición,  
se añaden con precaución 100 ml de agua, se evapora  
la mezcla a vacío para separar el tetrahidrofurano y  
la solución acuosa se lava con tres porciones de  
50 ml de cloruro de metileno. Se añade una solución  
10 de 0,05 moles de acetato cálcico en 150 ml de agua y  
el precipitado de (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato  
cálcico se separa por filtración, se lava con agua y se  
seca a vacío a 50°C.

#### EJEMPLO 18

15 Deshalogenación de (+)-2-yodo-(cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fonato de dialilo con cinc

Se disuelven 0,05 moles de (+)-2-yodo-(cis-1,2-  
epoxipropil)fosfonato de dialilo en 150 ml de etanol ca-  
liente y la solución resultante se trata con 20 g de  
20 torneaduras de cinc amalgamado, con intensa agitación.  
La mezcla se calienta a 70°C, con agitación, durante  
3 horas, después de lo cual se enfría a 25°C, se añaden  
0,05 moles de sulfato de etilamina y se agita la mezcla  
durante 2 horas más. A continuación se filtra la mezcla  
25 y el filtrado se evapora a sequedad. Por cristalización



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

EJEMPLO 19

5 Deshalogenación de (+)-2-bromo-(cis-1,2-epoxipropil)fos-  
fonato de o-fenilenilo con par magnesio-cobre

Se disuelven 0,05 moles de (+)-2-bromo-(cis-1,2-  
epoxipropil)fosfonato de o-fenilenilo en 150 ml de metanol  
y la solución metanólica se calienta a 50°C. Se añaden  
20 g de par magnesio-cobre a la solución ligeramente ca-  
10 liente, con intensa agitación. La mezcla se calienta a  
50°C durante 4 horas con agitación, después de lo cual  
se enfría a 25°C y se trata con 0,05 moles de sulfato  
de bencilamonio. A continuación la mezcla se agita du-  
rante 3 horas más y después la materia no disuelta se  
15 separa por filtración. El filtrado se concentra hasta  
llegar al punto de cristalización. Los cristales se re-  
cogen por filtración y por recristalización en etanol  
se obtiene la sal de dibencilamonio de ácido (+) (cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico.

20

EJEMPLO 20

Deshalogenación catalítica de (+)-2,3-dibromo-(cis-1,2-  
epoxipropil)fosfonato de dibencilo

Se disuelven 0,05 moles de (+)-2,3-dibromo-(cis-  
1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo en 100 ml de bence-  
25 no que contienen 0,20 moles de trietilamina. A la solu-



1            cion resultante se añade 1 g de paladio al 5 % en car-  
             bono y la mezcla se agita bajo una presión de hidrógeno  
             de 15 psig (1,05 kg/cm<sup>2</sup>) hasta que se han absorbido  
             0,20 moles de hidrógeno. El catalizador y el hidrobromo-  
5            muro de trietilamina se separan por filtración y el fil-  
             trado se concentra a vacío. Por cristalización del resi-  
             duo en etanol se obtiene sal de bis-trietilamonio de  
             ácido (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

             Los siguientes ejemplos ilustran un método de  
10            preparación de los compuestos utilizados como materia-  
             les de partida.

#### EJEMPLO 21

(+)-2,3-dibromo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de diben-  
             cilo

15            Se añaden gota a gota 0,4 moles de bromo a una  
             solución de 0,2 moles de 1,2-propadienilfosfonato de di-  
             bencilo en 100 ml de tetracloruro de carbono. Una vez com-  
             pletada la adición, la solución resultante se lava con  
             solución acuosa de bicarbonato sódico y se seca sobre sul-  
20            fato magnésico. Por evaporación del disolvente se obtie-  
             ne (E)-2,3-dibromopropenilfosfonato de dibencilo, en for-  
             ma de aceite. Este último se disuelve en 100 ml de bence-  
             no y la solución se enfría a 5-10°C. A la solución resul-  
             tante se añaden 0,2 moles de ácido perbenzoico en 100 ml  
25            de benceno frío y la mezcla de reacción se agita en frío



1 hasta que una muestra ya no da resultado positivo en  
el ensayo con yoduro potásico y almidón. Entonces se  
extrae la mezcla con solución acuosa de bicarbonato só-  
dico y el extracto se seca sobre sulfato sódico. Por  
5 evaporación del filtrado a sequedad se obtiene (+)-2,3-  
dibromo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo.

#### EJEMPLO 22

##### Acido cis-propenil-1-fosfónico

En un baño de aceite mantenido a 108-117<sup>o</sup> C se  
10 calientan a reflujo, durante 15 horas, 9,7 g de cis-  
propenilfosfonato de di-n-butilo en 80 ml de ácido clor  
hídrico concentrado. Se deja enfriar la mezcla de reac-  
ción a la temperatura ambiente y despues la solución se  
concentra calentando a vacío. Se añaden 50 ml de agua  
15 al residuo y se repite el proceso de evaporación dando  
6,19 g de un residuo viscoso de color pardo. El resi-  
duo se disuelve en 25 ml de eter etílico y la solución  
etérea se extrae tres veces con 10 ml de agua. Por evapo-  
ración de la capa etérea se obtienen 2,56 g de un resi-  
20 duo de color marrón. Por evaporación de los extractos  
acuosos a vacío se obtienen 3,43 g de un aceite amari-  
llo pálido. El residuo obtenido a partir del extracto  
acuoso se purifica disolviéndolo en 25 ml de éter y  
extrayendo la solución eterea con 12 ml de agua. Por  
25 evaporación del extracto acuoso a vacío, con calefac-



1 ción, se obtiene ácido cis-propenil-1-fosfónico, en  
forma de aceite viscoso de color amarillo pálido. El  
espectro infrarrojo del aceite amarillo presenta la  
banda olefínica característica a  $6,1 \mu$ .

5

#### EJEMPLO 23

##### Acido (Z)-2-bromo-propenilfosfónico

Se disuelven 12,2 g (0,1 moles) de ácido cis-  
propenilfosfónico en 100 ml de cloroformo y sobre esta  
solución se añade gota a gota otra solución de 16,0 g  
10 (0,1 moles) de bromo en 16 ml de tetracloruro de car-  
bono, mientras se ilumina con una lampara de proyec-  
ción de 1000 wattios. Una vez que ha desaparecido el  
color del bromo, se evapora a sequedad la solución y  
el residuo se calienta en un baño de aceite a  $190^{\circ}\text{C}$ ,  
15 con un aspirador de vacío. Una vez que ha cesado el  
desprendimiento de bromuro de hidrógeno, el residuo se  
cristaliza en una mezcla de cloroformo/tetracloruro de  
carbono. Por recristalización se obtiene ácido (Z)-2-  
bromo-propenilfosfónico.

20

Quando en el procedimiento anterior se emplea  
ácido trans-propenilfosfónico en lugar de ácido cis-  
propenilfosfónico, se obtiene el isómero ácido (E)-2-  
bromo-propenilfosfónico.

25



#### EJEMPLO 24

##### Acido (Z)-2-cloro-propenilfosfónico

Se disuelven 12,2 g (0,1 moles) de ácido cis-propenilfosfónico en 100 ml de cloroformo y a la solución resultante se añade gota a gota otra solución previamente preparada de 7,1 g de cloro en 100 ml de tetracloruro de carbono, con iluminación con una lampara de proyección de 1000 wattios. Una vez completada la adición de cloro, como evidencia la desaparición del color amarillo, la solución se evapora a sequedad en vacío calentando con un baño de aceite externo hasta que cesa el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Por cristalización del residuo en cloroformo/tetracloruro de carbono se obtiene ácido (Z)-2-cloro-propenilfosfónico.

Cuando en el procedimiento anterior se emplea ácido trans-propenilfosfónico en lugar de ácido cis-propenilfosfónico, se obtiene ácido (E)-2-cloro-propenilfosfónico.

#### EJEMPLO 25

##### Sal de bis-(+)- $\alpha$ -fenetilamonio de ácido (-)-2-bromo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

a. En un matraz de tres bocas y 2 litros de capacidad, provisto de agitador, termómetro, electrodo de pH y embudo de adición, se introducen 1,1 litros de agua, 300 g (1,5 moles) de ácido (E)-2-bromo-propenilfosfóni-



1 co y 6,0 g de dihidrato de wolframato sódico. El pH  
de la mezcla se ajusta a 5,0-5,5 mediante la adición  
de hidróxido sódico al 20 %. Se añaden 150 ml de peró-  
xido de hidrógeno al 30 % a lo largo de un periodo de  
5 15 minutos, mientras se mantiene la temperatura de la  
mezcla a 50-60°C y el pH a 4,8-5,2 mediante la adi-  
ción de hidróxido sódico 2 N a medida que es neces-  
ario. A continuación se agita la mezcla de reacción du-  
rante 1 hora a 55°C, después de lo cual se enfría y el  
10 exceso restante de peróxido de hidrógeno se destruye  
mediante la adición de hidróxido sódico hasta que el  
pH de la solución es 8,5. La solución resultante con-  
tiene la sal disódica de ácido (+)-2-bromo-(cis-1,2-  
epoxipropil)fosfónico.

15 Cuando en el procedimiento anterior se emplea  
ácido (Z)-2-bromo-propenilfosfónico, ácido (E)-2-clo-  
ro-propenilfosfónico y ácido (Z)-2-cloro-propenilfosfó-  
nico en lugar de ácido (E)-2-bromo-propenilfosfónico,  
se obtiene sal disódica de ácido (+)-2-bromo-(trans-  
20 1,2-epoxipropil)fosfónico, sal disódica de ácido (+)-  
2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica  
de ácido (+)-2-cloro-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico.

b. Conversión a sal de bis- $\alpha$ -fenetilamonio

25 Se lava con agua a 5°C una columna de doble pared  
que contiene 200 ml de Dowex 50 en el ciclo ácido, con



12 MAY. 1969

1 circulación de un refrigerante a 0°C. Se enfría a  
0-5°C una solución de 0,2 moles de sal disódica de  
ácido (+)-2-bromo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en  
500 ml de agua y se pasa por la resina a razón de 20-  
5 40 ml por minuto. La columna se lava con dos veces el  
volumen del lecho de agua a la misma velocidad y el  
efluente se recoge en un matraz provisto de agitador,  
que contiene 48,4 g (0,4 moles) de (+)-α-fenetilamina.  
La solución resultante se evapora a sequedad en vacío  
10 y el residuo se cristaliza mediante la adición de eta-  
nol. Por recristalización en etanol se obtiene la sal  
de bis-(+)-α-fenetilamonio de ácido (-)-2-bromo-(cis-  
1,2-epoxipropil)fosfónico resuelta.

15 Cuando en el procedimiento anterior el efluen-  
te se neutraliza con 0,4 moles de bencilamina en lugar  
de 0,4 moles de (+)-α-fenetilamina, se obtiene la sal  
de bis-bencilamonio de ácido (+)-2-bromo-(cis-1,2-epoxi-  
propil)fosfónico racémico.

#### EJEMPLO 26

20 Sal disódica de ácido (+)-2-yodo-(cis-1,2-epoxipropil)  
fosfónico

25 Se disuelven 38,6 g de sal de dibencilamonio de  
ácido (+)-2-cloro-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico en  
400 ml de etanol y a la solución resultante se añaden  
15,0 g de yoduro sódico. La mezcla se calienta ligera-



969

1 mente con agitación para efectuar la disolución y se  
continúa agitando durante 16 horas. El cloruro sódico  
precipitado se separa por filtración y por adición de  
10,8 g (0,2 moles) de metóxido sódico en etanol preci-  
5 pita la sal disódica de ácido (+)-2-yodo-(cis-1,2-epo-  
xipropil)fosfónico.

#### EJEMPLO 27

#### Sal disódica de ácido (+)-2-yodo-(trans-1,2-epoxipro- pil)fosfónico

10 Se disuelven 38,6 g de sal de dibencilamonio de  
ácido (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico en  
400 ml de etanol y a la solución resultante se añaden  
15,0 g de yoduro sódico. La mezcla se calienta con agita-  
ción para efectuar la disolución y se continúa agitando  
15 durante 16 horas. El cloruro sódico precipitado se sepa-  
ra por filtración. Por adición de 10,8 g (0,2 moles)  
de metóxido sódico precipita de la solución la sal disó-  
dica de ácido (+)-2-yodo-(trans-1,2-epoxipropil)fosfó-  
nico.

20 Cuando en el procedimiento anterior el fil-  
trado obtenido después de separar el cloruro sódico se  
diluye con un volumen igual de agua y se pasa por una co-  
lumna Dowex 50 en el ciclo de etilamonio, por evapora-  
ción del efluente a sequedad y cristalización del resi-  
25 duo en etanol se obtiene sal de bis-etilamonio de ácido



1 (+)-2-yodo-(trans-1,2-epoxipropil)fosfónico.

5 Cuando en el procedimiento anterior la sal di-  
sódica se convierte en sal de (+)-anfetamina, la re-  
cristalización de esta última sal da el isómero óp-  
ticamente activo.

#### EJEMPLO 28

##### Dicloruro (E)-2-cloro-propenilfosfónico

10 A 0,1 moles de ácido (E)-2-cloro-propenilfos-  
fónico en 100 ml de tetracloruro de carbono se añaden  
en porciones 0,2 moles de pentacloruro de fósforo. La  
mezcla espesa se agita a 30°C durante 2 horas y el di-  
solvente y el oxiclóruo de fósforo se separan por eva-  
poración a vacío dando dicloruro (E)-2-cloro-propenil-  
fosfónico prácticamente puro.

15 Cuando en el procedimiento anterior se emplean  
ácido (Z)-2-cloro-propenilfosfónico, ácido (E)-2-bro-  
mo-propenilfosfónico y ácido (Z)-2-bromo-propenilfosfo-  
nico en lugar de ácido (E)-2-cloro-propenilfosfónico,  
se obtienen respectivamente dicloruro (Z)-2-cloropropene-  
nilfosfónico, dicloruro (E)-2-bromopropenilfosfónico y  
20 dicloruro (Z)-2-bromo-propenilfosfónico.

#### EJEMPLO 29

##### (E)-2-cloro-propenilfosfonato de dibencilo

25 Se enfría a 5°C una solución agitada de 0,2 mo-  
les de alcohol bencílico y 0,2 moles de trietilamina en



1969

1 100 ml de benceno. A la solución resultante se añaden 0,1 moles de dicloruro (E)-2-cloro-propenilfosfónico a una velocidad tal que la temperatura se mantiene a 5-10<sup>o</sup> C. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a 25<sup>o</sup> C durante 1 hora. El hidrocioruro de trietilamina se separa por filtración. Separando a vacío el disolvente del filtrado se obtiene (E)-2-cloro-propenilfosfonato de dibencilo.

10 Cuando en el procedimiento anterior se emplean dicloruro (Z)-2-cloro-propenilfosfónico, dicloruro (E)-2-bromo-propenilfosfónico y dicloruro (Z)-2-bromo-propenilfosfónico en lugar de dicloruro de (E)-2-cloro-propenilfosfónico y fenol en lugar de alcohol bencílico, se obtienen (Z)-2-cloro-propenilfosfonato de difenilo, (E)-bromo-propenilfosfonato de difenilo y (Z)-2-bromo-propenilfosfonato de difenilo respectivamente.

#### EJEMPLO 30

#### (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo

20 A una solución agitada de 0,1 moles de (E)-2-cloropropenilfosfonato de dibencilo en 100 ml de cloruro de metileno, enfriada a 0-5<sup>o</sup> C en un baño de hielo, se añade una solución fría de 0,1 moles de ácido monoperftálico en 100 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita en frío hasta que una muestra ya no da ensayo positivo con yoduro potásico-almidón. El

25



1 ácido ftálico precipitado se separa por filtración y  
el filtrado se lava con solución acuosa diluída de  
carbonato sódico y se seca sobre sulfato sódico. Por  
evaporación del filtrado a sequedad se obtiene (+)-2-  
5 cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo:

Cuando en el procedimiento anterior se em-  
plean (E)-2-cloro-propenilfosfonato de difenilo, (E)-  
2-cloro-propenilfosfonato de bis-alilo y (E)-2-cloro-  
propenilfosfonato de bis-propargilo en lugar de (E)-  
10 2-cloro-propenilfosfonato de dibencilo, se obtienen  
(+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de difeni-  
lo, (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bis-  
alilo y (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de  
bis-propargilo, respectivamente.

15

#### EJEMPLO 31

(+)-2-yodo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo

20

25

A una solución de 0,1 moles de (+)-2-cloro-  
(trans-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo en 400 ml  
de etanol se añaden 15,0 g de yoduro sódico. La solu-  
ción se calienta suavemente con agitación para realizar  
la solución y la mezola se continúa agitando durante  
toda la noche. El cloruro sódico precipitado se separa  
por filtración y, por evaporación del disolvente a va-  
cío, se obtiene (+)-2-yodo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfo-  
nato de dibencilo.



1969

1                    Cuando en el procedimiento anterior se em-  
plea (+)-2-bromo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de di-  
fenilo en lugar de (+)-2-cloro-(trans-1,2-epoxipropil)  
fosfonato de dibencilo, se obtiene (+)-2-yodo-(trans-  
5                    1,2-epoxipropil)fosfonato de difenilo.

EJEMPLO 32

Sal sódica de (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfona-  
to de bencilo

10                    Se disuelven 0,1 moles de (+)-2-cloro-(cis-1,2-  
epoxipropil)fosfonato de dibencilo en 200 ml de metanol.  
Se añaden 30 ml de solución acuosa de hidróxido sódico  
al 25 % y la mezcla se calienta a 40°C con agitación. .  
Se continúa agitando hasta que una muestra indica que  
15                    la hidrólisis es prácticamente completa. Se añaden  
150 ml de agua y la mezcla de reacción se concentra a  
vacío hasta un volumen de 120 ml. Se añade resina Dowex  
50 (en el ciclo ácido) hasta que el pH de la mezcla es  
7. Se filtra la capa acuosa y al filtrado se añade un  
equivalente de solución acuosa de hidróxido sódico. Por  
20                    separación del disolvente se obtiene la sal sódica de  
(+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de bencilo.

25                    Debe entenderse que aunque este invento ha sido  
descrito haciendo referencia a realizaciones particula-  
res del mismo, pueden introducirse cambios y modifica-  
ciones que se encuentran dentro de su alcance y debe



MAY. 1969

1

ser limitado solamente por las reivindicaciones del  
apéndice:

En resumen, la Patente de Invención que se solli-  
cita, deberá recaer sobre las siguientes:

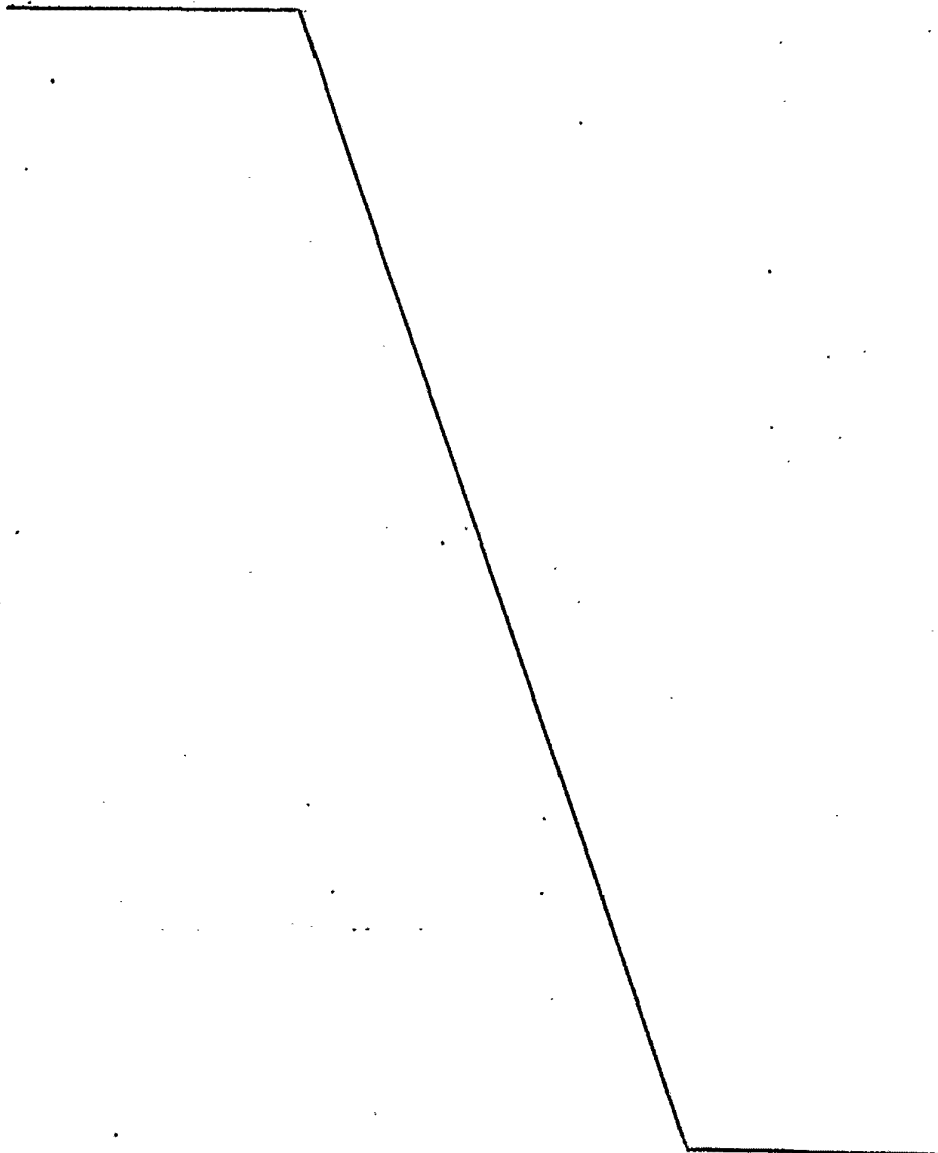
5

10

15

20

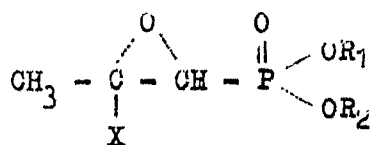
25





REIVINDICACIONES

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



(II)

donde X es cloro, bromo o yodo y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y representan hidrógeno, fenilo, halofenilo, nitrofenilo, alcoxi(inferior)fenilo, hidroxifenilo, o-fenileno, bencilo, halobencilo, dinitrobencilo, alcoxi(inferior)bencilo, hidroxibencilo, α-metilbencilo, alquencilo interior y alquinilo interior, un catión seleccionado entre el grupo formado por metales alcalinos y metales alcalino-térreos, un ión amonio o un ion amonio orgánico sustituido.

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

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto de partida (II) tiene la configuración L-cis y el producto es ácido (-) (cis-1,2-epoxi-



1  
5  
10  
15  
20  
25

propil)fosfónico, una sal no tóxica o una sal de adición con amina del mismo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el compuesto de partida (II) tiene la configuración D-trans y el producto es ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, una sal no tóxica o una sal de adición con amina del mismo.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el agente de deshalogenación está seleccionado entre el grupo formado por aleaciones metálicas; metales alcalinos y alcalino-térreos en combinación con una fuente de protones; hidruros metálicos; borohidruros de metales alcalinos; alquil(inferior) y arilboranos; cinc, alquil(inferior)mercaptanos, arilmercaptanos y heteroarilmercaptanos de 1 a 3 heteroátomos, donde el heteroátomo es oxígeno, azufre o nitrógeno; e hidrógeno.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la deshalogenación se realiza por reducción electrolítica.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el agente de deshalogenación es un metal seleccionado entre el grupo formado por cobre, cinc, estaño y hierro en combinación con un agente orgánico reductor; un alquil(inferior)mercaptano, arilmercaptano

POOR  
QUALITY



1 o heteroarilmercaptano de 1 a 3 heteroátomos donde  
el heteroátomo es azufre, nitrógeno u oxígeno; y el  
compuesto 2-halogenado es un compuesto de ácido 2-  
yodo-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

5 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
en el que el agente de deshalogenación es hidruro de  
litio y aluminio; un hidruro metálico; un borohidruro  
de metal alcalino; o un alquil(inferior) o arilborano;  
y el compuesto de ácido 2-halo-1,2-epoxipropilfosfóni-  
co tiene la configuración (+)trans.

10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
en el que el agente de deshalogenación está seleccio-  
nado entre el grupo formado por hidrógeno; metales alcali-  
nos en combinación con una fuente de protones; cinc  
15 y aleaciones metálicas; y  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferen-  
tes y representan fenilo, halofenilo, nitrofenilo, al-  
coxi(inferior)fenilo, hidroxifenilo, o-fenileno, benci-  
lo, halobencilo, nitrobencilo,  $\alpha$ -metilbencilo, alcoxi  
(inferior)bencilo, hidroxibencilo, alqueno inferior  
20 y alquino inferior.

25 10. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
en el que el agente de deshalogenación está selecciona-  
do entre el grupo formado por aleaciones metálicas; me-  
tales alcalinos y alcalino-térreos en combinación con  
una fuente de protones; cinc; alquil(inferior)mercapta-



1 nos, arilmercaptanos y heteroarilmercaptanos de 1 a 3  
heteroátomos donde el heteroátomo es azufre, oxígeno o  
nitrógeno; hidrógeno; y reducción electrolítica.

5 11. Un procedimiento según la Reivindicación  
3, en el que el agente de deshalogenación está seleccionado entre el grupo formado por hidruros metálicos; boro-  
hidruros de metales alcalinos; y alquil(inferior) y aril-  
boranos.

10 12. Un procedimiento según la Reivindicación  
1, en el que el compuesto 2-halogenado es (+)-2-cloro-  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dibencilo.

13. Un procedimiento según la Reivindicación  
1, en el que el compuesto 2-halogenado es (+)-2-cloro-  
(cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dialilo.

15 14. Un procedimiento según la Reivindicación  
1, en el que el compuesto 2-halogenado es sal disódica de  
ácido (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

20 15. Un procedimiento según la Reivindicación  
1, en el que el compuesto 2-halogenado es sal de dibencil-  
amonio de ácido (+)-2-cloro-(cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-  
co.

25 16. Un procedimiento según la Reivindicación  
1 para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfó-  
nico, sales no tóxicas y sales de adición con aminas del  
mismo, que consiste en hacer reaccionar con un agente de

