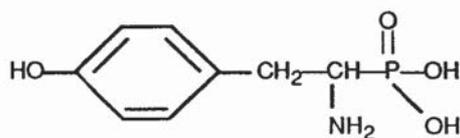


SINTESIS Y ESTUDIOS DE ACIDOS α -AMINOFOSFONICOS

Nadia Gamboa y Walter Leidinger*

INTRODUCCION

Las diversas aplicaciones que se pueden dar a los compuestos organofosforados han impulsado el desarrollo de las investigaciones en la síntesis de estos compuestos. Se les utiliza como pesticidas, plastificantes, estabilizadores, solventes de extracción, aditivos, medicinas, catalizadores, inhibidores de corrosión, etc. (1). Asimismo, han despertado gran interés aquellos derivados presente en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido β -aminoctanofosfónico, ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$), conocido como ciliatina, fue el primer compuesto biológico encontrado que presentaba un enlace C-P (2). El único ácido α -aminoalcanofosfónico que se encuentran en forma natural es el ácido (-)-1-amino-2-(4-hidroxifenil)-etanofosfónico, **1** [3].

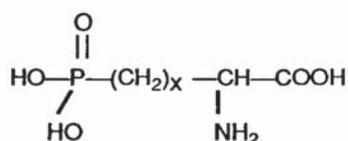


1

* PUCP, Departamento de Ciencias, Sección Química.

Algunos ácidos fosfónicos son ejemplos muy conocidos en el campo de los herbicidas. Los ácidos α -aminofosfónicos, análogos de los aminoácidos naturales, atraen un creciente interés debido a su actividad biológica potencial. Desde el descubrimiento del ácido β -aminoetanofosfónico en varios organismos, los ácidos aminofosfónicos son importantes como sustitutos de sus análogos en varios péptidos y enzimas peptidas inhibidoras. Cuando son incorporados en la secuencia polipeptídica apropiada, se comportan como inhibidores muy eficientes de varias proteasas de serina. También se conocen varios fosfodipéptidos y oligopéptidos que reprimen el crecimiento bacteriano [4].

El ácido aminofosfónico 2 ($x = 0, 1$) presenta efectos herbicidas. Si $x = 2$, se obtiene un inhibidor de la glutamina sintetasa. Si $x = 3 - 6$, el ácido tiene propiedades anticonvulsivas [5].



2

Los fosfonatos se utilizan como análogos no hidrolizables de los ésteres. Permiten determinar la estructura tridimensional de un complejo de ribonucleasa con un fosfonato análogo, en el cual el grupo metileno reemplaza al átomo de oxígeno en el enlace de escisión. También se emplean para generar anticuerpos catalíticamente debido a que los fosfonatos pueden asemejar al estado de transición de la hidrólisis del éster. Este empleo podría ser muy importante terapéuticamente [6].

El gran parecido entre los ácidos etilendiaminotetraacético (EDTA), ciclohexilen-1,2-diaminotetraacético (CHDATA), dietilentriaminopentaacético (DETAPA), entre otros, y compuestos con grupos nitrilobis(metilenfosfónicos) ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2)$) motivó el estudio de estos últimos como agentes quelatantes [7]. Aún quedan por resolver los problemas de selectividad de quelación y de formación de complejos en medios fuertemente ácidos o básicos.

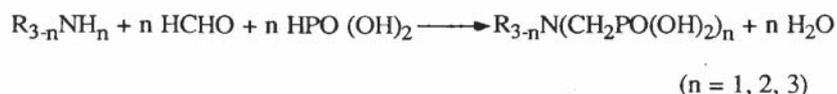
Los ácidos α -alquilaminobis (metilfosfónicos)

Los primeros esfuerzos por sintetizar los ácidos aminoalcanofosfónicos se atribuyen a Kosolapoff, aunque sus métodos no son generales. Los principales métodos de preparación de estos compuestos son [2,8]:

- a) fosforilación de aminas sustituidas,
- b) aminación de ácidos fosfónicos sustituidos,
- c) condensación de dialquilfosfitos y análogos con aminas y aldehidos o cetonas.

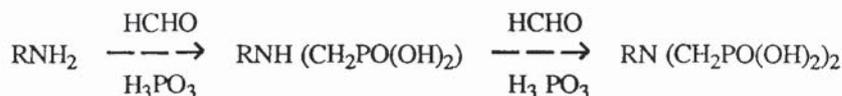
En esta última categoría se ubica la condensación de Mannich. Esta condensación es de particular interés porque aparentemente es similar al esquema por medio del cual son sintetizados diversos compuestos en sistemas biológicos.

Muchos compuestos orgánicos que tienen hidrógenos activos sufren esta condensación [9]. Si se escoge al ácido fosforoso, $\text{HPO}(\text{OH})_2$, como el compuesto con hidrógeno activo, es posible obtener derivados orgánicos del fósforo, según:



El átomo de hidrógeno unido al fósforo en el ácido fosforoso es el hidrógeno ácido requerido en esta condensación. La reacción ocurre casi cuantitativamente y funciona bien con amoníaco, aminas primarias, secundarias, poliaminas y aminas sustituidas o sus hidroclouros. Los resultados son óptimos si se trabaja a valores bajos de pH. Además, se ha encontrado que una alta acidez incrementa la velocidad de reacción, mejora el rendimiento e inhibe la oxidación de fosfito a fosfato [10].

Debido a las condiciones de reacción empleadas en este trabajo, al haber exceso de HCHO y H_3PO_3 , la amina primaria podría condensarse con dos moléculas de cada una de estas especies, formándose así los ácidos α -alquilaminobis(metilfosfónicos).



PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis del ácido fosforoso [11]

Se mezcla 100 mL. de CCl_4 con 21 mL (240, 4 mmoles) de PCl_3 . Se enfría el sistema con un baño de hielo y se inicia la agitación. Se gotca lentamente 12,5 mL. (694,4 mmoles) de agua. Al terminar la adición, se retira el baño de hielo y se agita la mezcla de reacción vigorosamente durante una hora. La solución viscosa se transfiere a un embudo de separación y se lava cuatro veces con volúmenes de CCl_4 equivalentes a su propio volumen. La solución lavada se coloca en un balón, el cual está conectado a un matraz kitasato que contiene NaOH sólido. Se aspira con trompa de succión de agua hasta que no se desprenda más HCl . Luego se calienta por unas horas a 60°C en un baño maría mientras se aspira. El ácido fosforoso cristaliza solo o por enfriamiento. El rendimiento y el punto de fusión se muestran en la Tabla 2. Es muy importante tomar las debidas precauciones al efectuar esta síntesis debido al gran volumen de HCl liberado en la reacción.

Síntesis de los ácidos α -alquilaminobis(metilenfosfónicos) [10]

Los ácidos α -alquilaminobis(metilenfosfónicos), $\text{RN}(\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2)_2$, con grupos $\text{R} = \text{CH}_3$, HOCH_2CH_2 , $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{iso-C}_4\text{H}_9$, $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$, $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ y $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$, fueron preparados en el laboratorio. Para esto, se disuelve la amina primaria correspondiente y el ácido fosforoso en un volumen determinado de HCl concentrado. Se calienta hasta reflujo y se gotea lentamente una solución acuosa de HCHO al 37%. Se deja a reflujo una hora, se concentra la solución obtenida y se recrystaliza. Las cantidades empleadas de los reactantes, así como los solventes de recrystalización, se muestran en la Tabla 1. Los productos con grupos $\text{R} = \text{CH}_3$, HOCH_2CH_2 , $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$ e $\text{iso-C}_4\text{H}_9$ deben ser precipitados. Los derivados con $\text{R} = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$, $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ y $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$ precipitan en la mezcla de reacción. En la Tabla 2 se muestran los rendimientos y puntos de fusión de las sustancias sintetizadas.

Tabla 1.- Cantidades de reactivos empleados en la síntesis de ácidos α -alquilaminobis (metilfosfónicos) y solventes de recristalización.

R	RNH ₂ (mmoles)	H ₃ PO ₃ (mmoles)	HCHO (mL)	HCl (mL)	Solventes de Recristalización
CH ₃	34,0	100,0	20,0	20,0	etanol-agua
HOCH ₂ CH ₂	36,7	100,0	20,0	20,0	metanol-agua
n-C ₃ H ₇	36,5	100,0	20,0	20,0	CHCl ₃ -metanol
n-C ₄ H ₉	35,5	100,0	20,0	20,0	CHCl ₃ -etanol-H ₂ O
iso-C ₄ H ₉	35,0	100,0	20,0	20,0	CHCl ₃ -etanol-H ₂ O
n-C ₆ H ₁₃	30,3	100,0	20,0	20,0	agua
n-C ₈ H ₁₇	30,3	100,0	20,0	20,0	agua
n-C ₁₂ H ₂₅	3,0	10,0	5,0	30,0	HCl-agua
n-C ₁₆ H ₃₃	3,0	10,0	5,0	30,0	HCl-agua

Tabla 2.- Rendimientos y puntos de fusión de los ácidos α -alquilaminobis (metilfosfónicos) sintetizados.

Compuesto	Rendimiento (%)	P. Fusión (°C)
H ₃ PO ₃	75,0	70
CH ₃ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	28,2	212
HOCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	20,1	255-260 ^a
n-C ₃ H ₇ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	72,6	194 ^b
n-C ₄ H ₉ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	50,7	198 ^b
iso-C ₄ H ₉ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	39,4	225 ^b
n-C ₆ H ₁₃ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	60,0	190
n-C ₈ H ₁₇ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	44,8	235
n-C ₁₂ H ₂₅ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	72,3	225-230 ^a
n-C ₁₆ H ₃₃ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	62,5	185-210 ^c

a: oscurece antes de fundir

b: desprende burbujas al fundir

c: se descompone

Todos los productos forman cristales blancos estables. Se probó la solubilidad de estos compuestos en frío y en caliente en los siguientes solventes: agua, DMSO, CHCl_3 , etanol, metanol, acetona y CCl_4 , encontrándose que:

- la solubilidad en agua disminuye significativamente conforme aumenta el número de átomos de carbono en el sustituyente alquilo de los ácidos sintetizados. Los productos con 8, 12 y 16 átomos de carbono en el grupo alquilo difícilmente se disuelven, inclusive en caliente. Las soluciones acuosas de estos compuestos con restos alquilo de cadena larga forman espuma al ser agitadas.
- los ácidos con grupos alquilo con 6, 8, 12 y 16 átomos de carbono, así como el derivado de la etanolamina, se disuelven en DMSO caliente desprendiendo humos.
- los ácidos con restos alquilo con 8, 12 y 16 átomos de carbono se disuelven ligeramente en CHCl_3 en frío y en caliente y son poco solubles en CCl_4 .
- ninguno es soluble en metanol, etanol y acetona.

Los espectros de los ácidos con $\text{R}=\text{n-C}_{12}\text{H}_{25}$ y $\text{n-C}_{16}\text{H}_{33}$ no ofrecen buena resolución.

c) ^{13}C -NMR [14]

Los espectros $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - NMR de los ácidos con $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{n-C}_4\text{H}_9$ e $\text{iso-C}_4\text{H}_9$ fueron tomados en D_2O y los derivados con $\text{R}=\text{n-C}_6\text{H}_{13}$, $\text{n-C}_8\text{H}_{17}$ y $\text{n-C}_{12}\text{H}_{25}$ en una mezcla de $\text{CD}_3\text{OD}/\text{KOH}$ en un espectrómetro Bruker en los laboratorios de la Universidad Heinrich-Heine de Duesseldorf, República Federal de Alemania.

δ (ppm) $\text{R}=\text{CH}_3$: 56,74 ($\text{d}, ^1J_{\text{PC}}=137,9$ Hz); 47,25 (s)
$\text{R}=\text{n-C}_3\text{H}_7$: 61,22; 53,82 ($\text{d}, ^1J_{\text{PC}}=137,2$ Hz); 19,53; 12,50
$\text{R}=\text{n-C}_4\text{H}_9$: 59,64; 53,77 ($\text{d}, ^1J_{\text{PC}}=137,1$ Hz); 27,81; 21,67; 15,43
$\text{R}=\text{iso-C}_4\text{H}_9$: 66,88; 54,64 ($\text{d}, ^1J_{\text{PC}}=137,3$ Hz); 26,53; 21,56
$\text{R}=\text{n-C}_6\text{H}_{13}$: 60,59; 55,37 ($\text{d}, ^1J_{\text{PC}}=133,0$ Hz); 34,42; 29,23; 26,54; 25,45; 16,23
$\text{R}=\text{n-C}_8\text{H}_{17}$: 60,86; 58,22 ($\text{d}, ^1J_{\text{PC}}=132,8$ Hz); 58,10 ($\text{d}, ^1J_{\text{PC}}=132,9$ Hz); 34,82; 32,48; 32,23; 30,01; 27,68; 25,53; 16,37

R=n-C₁₂H₂₅ : 60,31; 57,81 (d,¹J_{PC}-124,2 Hz); 57,73 (d,¹J_{PC}-124,2 Hz); 34,81; 32,50; 32,48; 32,45; 32,38; 32,20; 29,72; 29,48; 27,10; 25,47; 16,23

d) ³¹P-NMR (15)

Los espectros ³¹P{¹H}-NMR de los ácidos con R=CH₃, HOCH₂CH₂, n-C₃H₇, n-C₄H₉ e iso-C₄H₉ fueron tomados en D₂O y los derivados con R=n-C₆H₁₃, n-C₈H₁₇ y n-C₁₂H₂₅ en una mezcla de CD₃OD/KOH en el laboratorio citado en la parte c.

Propiedades espectroscópicas de los ácidos α-alquilaminobis (metilfosfónicos)

a) IR [12, 13]

Las mediciones se hicieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 577. Todos los ácidos sintetizados (RN (CH₂PO (OH)₂)₂) presentan espectros IR muy similares entre sí. Aparecen las siguientes señales:

ν (cm⁻¹) (KBr): 3600-3300 (estiramiento O-H), 3000-2800 (estiramiento C-H), 1315-1180 (tensión P=O), ~ 1000 (tensión C-N), ~ 600 (sacudida C-H)

Además, todos los espectros presentan las mismas absorciones en la región 600-400 cm⁻¹.

b) ¹H-NMR [13]

Los espectros ¹H-NMR de los ácidos con R=CH₃, HOCH₂CH₂, n-C₃H₇, n-C₄H₉, iso-C₄H₉, n-C₆H₁₃ y n-C₈H₁₇ fueron tomados en D₂O y aquellos con R=n-C₁₂H₂₅ y n-C₁₆H₃₃ en CDCl₃ en un espectrómetro Bruker PFT-NMR WP-80 en los laboratorios de la PUCP.

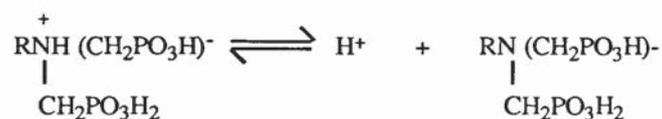
δ (ppm) R=CH₃ : 3,18 (s,3); 3,55 (d,4,²J_{PH}=12,6 Hz)
 R=HOCH₂CH₂: 3,55 (d,4,²J_{PH}=12,0 Hz); 4,43 (m,2); 4,55 (m,2)
 R=n-C₃H₇ : 3,59 (d,4,²J_{PH}=12,9 Hz); 3,36 (2); 1,75 (m,2); 0,97 (m,3)
 R=n-C₄H₉ : 3,69 (d, 4,²J_{PH}=12,9 Hz); 3,54 (2); 1,90 (m,2); 1,47 (m,2); 1,07(t,3)
 R=iso-C₄H₉ : 3,59 (d,4,²J_{PH}=12,6 Hz); 3,38 (d,2,³J_{HH}=7,0 Hz); 2,20 (m,1); 1,03 (d,6,³J_{HH}=6,46 Hz)

R=n-C ₆ H ₁₃	:	3,55 (d, 4, ² J _{PH} =12,6 Hz); 3,35 (4); 1,75 (2); 1,34 (m, 4); 0,87 (3)
R=n-C ₈ H ₁₇	:	3,52 (d, 4, ² J _{PH} =12,6 Hz); 3,50 (2); 1,97 (2); 1,31 (10); 0,85 (3)
δ (ppm) R-CH ₃	:	8,68
R=HOCH ₂ CH ₂	:	4,74; 5,54; 6,35; 7,08; 7,94; 8,86
R=n-C ₃ H ₇	:	8,79
R=n-C ₄ H ₉	:	8,89
R=iso-C ₄ H ₉	:	8,70
R=n-C ₆ H ₁₃	:	9,68
R=n-C ₈ H ₁₇	:	13,55
R=n-C ₁₂ H ₂₅	:	10,02

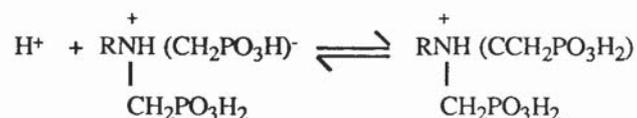
Medición de la variación de pH de los ácidos α-alkilaminobis (metileno-fosfónicos).

Se titula una cantidad determinada del ácido α-alkilaminobis (metileno-fosfónico) con una solución valorada de NaOH. Se mide la variación del pH potenciométricamente. Se sigue el mismo procedimiento para el ácido fosforoso con fines comparativos. Estos ácidos en solución acuosa pueden actuar como ácidos o bases según se indica a continuación.

i) Como ácidos:



ii) Como bases:



Las curvas de valoración presentan dos ramas diferenciables. Cada rama posee un punto medio en donde el cambio de pH es mínimo al incrementar el volumen de NaOH. Los valores aparentes de pK para las dos etapas de disociación obtenidos a partir de dichos puntos medios, se reportan en la Tabla 3.

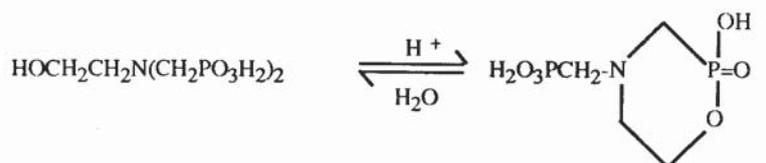
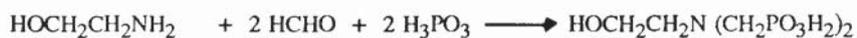
TABLA 3.- Constantes de disociación aparentes de los ácidos α -alquilaminobis (metilfosfónicos).

Compuesto	pK ₁	pK ₂	pK ₃	t (°C)
H ₃ PO ₃	2,21	6,37	---	21,36
CH ₃ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	2,57	5,42	---	18,85
n-C ₃ H ₇ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	2,67	5,52	---	19,99
n-C ₄ H ₉ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	2,57	5,59	---	19,36
iso-C ₄ H ₉ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	2,74	5,41	---	18,73
n-C ₆ H ₁₃ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	2,57	5,40	---	18,73
n-C ₈ H ₁₇ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	2,58	5,43	---	20,57
HOCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	2,56	5,12	7,72	17,62

CONCLUSIONES

Los ácidos α -alquilaminobis(metilfosfónicos), RN(CH₂PO₃H₂)₂, con grupos R=CH₃, n-C₃H₇, n-C₄H₉, iso-C₄H₉, n-C₆H₁₃, n-C₈H₁₇ y n-C₁₂H₂₅ están plenamente identificados por sus espectros IR, ¹H-, ¹³C{¹H}- y ³¹P{¹H}-NMR.

Hay evidencia de que el producto obtenido de la reacción con etanolamina sea una mezcla del ácido fosforoso y de un éster cíclico, ya que puede ocurrir la siguiente reacción:



Los ácidos obtenidos se comportan como ácidos polipróticos débiles con estructuras tipo zwitterion.

Los puntos de fusión de los ácidos con grupos R=CH₃, n-C₄H₉ e iso-C₄H₉ son concordantes con los valores reportados en la literatura, mientras que se reportan nuevos valores para los derivados con R=n-C₃H₇, n-C₆H₁₃, n-C₈H₁₇ y n-C₁₂H₂₅.

AGRADECIMIENTO

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC) y al Programa IUPAC/UNESCO para América Latina por su apoyo financiero a este trabajo.

Al Sr. Prof. Dr. G. Haegele y al Sr. Michael Ackermann de la Universidad Heinrich Heine de Duesseldorf, República Federal de Alemania por las mediciones espectroscópicas de ¹³C- y ³¹P-NMR.

Al Dr. R. Korswagen de la Pontificia Universidad Católica del Perú por su apoyo a esta investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. Troev, K., Borisov, G. (1987) *Phosphorus and Sulfur* **29**, 129; Midroyannidis, J. (1987) *ibid.* **32**, 113.
2. Kabachnik, M. et al. (1968) *Russ. Chem. Reviews* **37**, 503.
3. Redmore, D. (1987) *Phosphorus and Sulfur* **32**, 119.
4. Duggan, M., Karanewsky, D. (1983) *Tetrahedron Lett.* **24**, 2935; Calvo, K. (1987) *J. Org. Chem.* **52**, 3654.
5. Diel, P., Maier, L. (1987) *Phosphorus and Sulfur* **29**, 201.
6. Stryer, L. (1988) *Biochemistry*, W. Freeman / Co, New York, EE.UU., pp. 212, 228, colaboración del Dr. G. Squadrito.
7. Schwarzenbach, G. (1944) *Helv. Chim. Acta* **32**, 1175.
8. Maier, L., Kosolapoff, G. (1977) **Organic Phosphorus Compounds**, Ed. J. Wiley & Sons, EE.UU. Vol. 7; Leidinger, W. (1988) *Revista de Química PUCP* **II**, 171.
9. March, J. (1977) **Advanced Organic Chemistry**, Ed. MacGrawHill, Kogakusha, pp. 820-824.
10. Moedritzer, K., Irani, R. (1966) *J. Org. Chem.* **31**, 1603.
11. Voigt, D., Gallais, F. (1953) **Inorganic Syntheses**, MacGraw-Hill, New York, EEUU, Vol IV; Gamboa, N. (1989) *Revista de Química PUCP* **III**, 29
12. Conley, R. (1979) **Espectroscopía Infrarroja**, Edit. Alhambra, España; Thomas, L. (1974) **Interpretation of the Infrared Spectra of Organophosphorus Compounds**, Heyden & Son, Ltd., Great Britain.
13. Dyer, J. (1973) **Aplicaciones de Espectroscopía de Absorción en Compuestos Orgánicos**, Edit. Prentice/Hall Internacional, España.
14. Breitmaier, E., Voelker, W. (1974) **¹³C-NMR Spectroscopy Methods and Applications**, Monographs in Modern Chemistry 5, Verlag Chemie Series Ed. Haas F. Ebel, Germany; Werhli, F., Wirthlin, T. (1980) **In-**

terpretation of Carbon 13 NMR Spectra, Ed. Heyden & Son, Great Britain.

15. Crutchfield, M. et al. (1967) **Topics in Phosphorus Chemistry**, Grayson, M. and Griffith, J. Eds. Interscience Publishers, New York, EEUU, Vol 5.
16. Redmore, D. (1976) **Topics in Phosphorus Chemistry**, Interscience Publishers, New York, EEUU, Vol 8, pp. 527-8