

LOS ACIDOS AMINOFOSFONICOS

Walter Leidinger*

Pontificia Universidad Católica del Perú

INTRODUCCION

El avance de la ciencia y la ingeniería está en muchos casos íntimamente relacionado con la química de los complejos de coordinación, en especial con los compuestos con ligandos polidentados [1]. La química de los ligandos polidentados abre posibilidades ilimitadas para modificar las propiedades de los cationes [2]. Sin embargo, el uso que se les ha dado ha sido un tanto polarizado. Generalmente se les conoce en la química analítica como agentes titulantes, habiéndoseles marginado de otras aplicaciones. El ligando polidentado más utilizado es el EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), siendo sus aplicaciones un tanto limitadas.

El desarrollo del mundo moderno genera retos para la ciencia y la tecnología. Algunos de estos retos son la regulación del crecimiento de las plantas, la limpieza de calderas, la separación de metales con propiedades similares, la eliminación de metales radiactivos de organismos humanos, la metalización de materiales dieléctricos y la estabilización y catálisis de sistemas complejos. Estos son algunos de los problemas que pueden ser resueltos por ligandos polidentados. Para la solución óptima de cada problema se requieren ligandos con propiedades particulares. Fue necesario sintetizar un gran surtido de ligandos polidentados tal de cubrir una amplia gama de propiedades. Se requiere en primer lugar que los ligandos formen complejos estables en un amplio rango

* PUCP, Departamento de Ciencias, Sección Química

de pH, desde fuertemente ácido hasta fuertemente alcalino. Al combinar en la estructura del ligando átomos de nitrógeno como centro básico y grupos polidentados que formen sales, se obtiene el efecto deseado. En segundo lugar, son necesarias propiedades selectivas. Estas son más difíciles de obtener. Ligandos con propiedades específicas se puede obtener en base a las correlaciones conocidas entre la estructura del ligando y sus propiedades, la naturaleza de los átomos donadores de electrones, la estereoquímica de la molécula como un todo, el número de anillos que puede formar con los centros metálicos y sus dimensiones, la rigidez del sistema y la distribución electrónica de la molécula.

Uno de los caminos más prometedores en la búsqueda de ligandos específicos es el que incluye a grupos de ácidos aminofosfónicos.

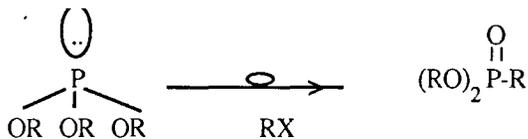
Derivados ácidos aminofosfónicos son estudiados en los laboratorios de la Sección Química de la Pontificia Universidad Católica del Perú en estrecha colaboración con la Universidad de Dusseldorf de la República Federal de Alemania.

CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES DE LOS ACIDOS AMINOFOSFONICOS

La selectividad de los ligandos con grupos fosfónicos está determinada por la estereoquímica de estos grupos. Ligandos con grupos fosfónicos poseen una serie de propiedades específicas que los distinguen fundamentalmente de sus análogos carboxílicos. El grupo fosfónico es casi tetraédrico con un eje de simetría C3. El carboxilato es plano con simetría plana. Los ángulos de valencia y las longitudes de los enlaces son por ende diferentes. Un enlace π entre fósforo y oxígeno es mucho más débil que un enlace carbono-oxígeno. La polarizabilidad del enlace P-O en el grupo fosfónico es, por tanto, mayor que la del enlace C-O en el grupo carboxílico. Los óxidos de las fosfinas pueden tener contribuciones provenientes del enlace $d\pi - p\pi$ entre los átomos de fósforo y oxígeno [3].



La tendencia del fósforo a formar enlaces P-O o P=O es una de las fuerzas directrices de la química del fósforo y se puede utilizar para explicar y predecir reacciones y estructuras. La tendencia a formar enlaces dobles P=O es la causante de que se lleve a cabo el reordenamiento de Arbuzov, que es una de las reacciones más útiles de la química de los compuestos organofosforados. La reacción Michaelis-Arbuzov es una transposición de un trialkilfosfito a un fosfato [4].



Los compuestos con grupos fosfónicos tienen un efecto inductivo de importancia. El grupo fosfónico es a su vez altamente nucleofílico. La estereoquímica del ligando permite asumir a priori qué estabilidad tendrán los quelatos inducidos a la formación de anillos con cationes que tengan la capacidad de formar enlaces coordinados y cuáles serán sus características electrostáticas.

El primero en reportar los ácidos aminofosfónicos fue Schwarzenbach y colaboradores en 1949 [5]. Las propiedades específicas de los ligandos aminofosforados no fueron descubiertas hasta mucho después en trabajos especialmente de investigadores soviéticos.

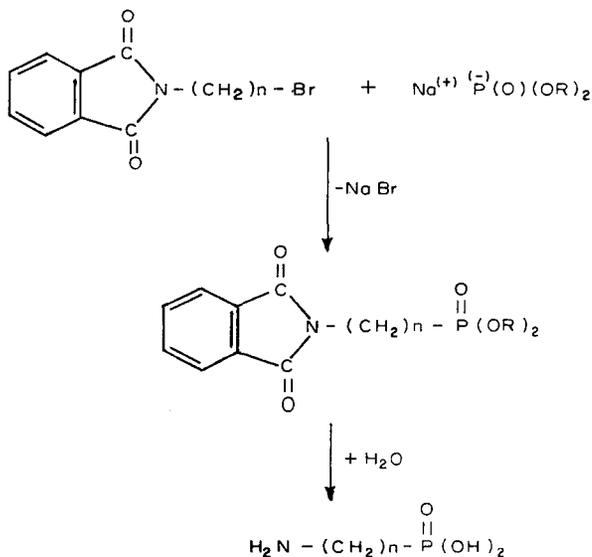
El desarrollo de los ligandos polidentados aminofosforados fue posible por el descubrimiento de reacciones de síntesis menos complejas.

MÉTODOS DE SINTESIS

Los métodos de síntesis se pueden dividir en tres clases principales:

a) *Fosforación de aminas sustituidas*

Se basa en la introducción de grupos fosfónicos en aminas orgánicas. Para evitar reacciones secundarias se bloquean los grupos amino con grupos protectores fácilmente removibles.

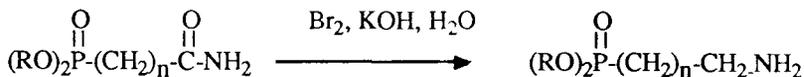


Como agentes fosforantes se puede utilizar sales de sodio de dialquilfosfitos, trialquilfosfitos, ésteres alquílicos del ácido fosforoso o tricloruro de fósforo.

Las distintas modificaciones de este método usualmente incluyen una reacción Michaelis-Arbuzov o una del tipo Michaelis-Becker [4].

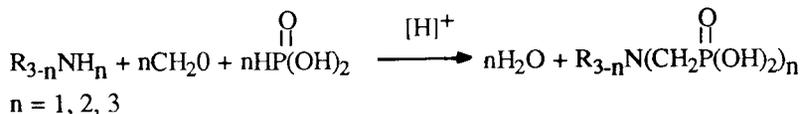
b) *Aminación de ácidos fosfónicos*

Se utiliza los métodos clásicos para la introducción de grupos amino [6]. El sustrato contiene el grupo fosfónico. Un ejemplo característico es una reacción del tipo transposición de Hofmann [7] para pasar de una amida de ácido a la correspondiente amina.



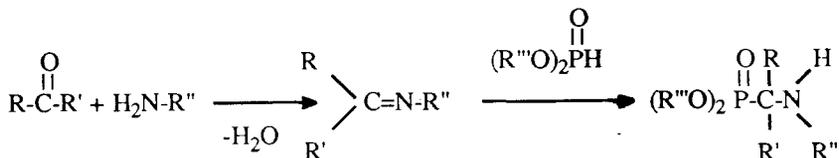
c) *Condensación de dialquilfosfitos y sus análogos con aminas y aldehídos o cetonas*

Estas reacciones pueden considerarse del tipo Mannich [8]. El método fue desarrollado por Moedritzer e Irani [9].



La ventaja de esta reacción es la ausencia de una saponificación y la facilidad con que pueden ser aislados los productos.

Un método relacionado con éste fue postulado por Pudovik [10] y se fundamenta en la adición de dialquil (o diaril) fosfitos a bases de Schiff [11] formadas a partir de compuestos con carbonilos y aminas.



En la Tabla 1 se presentan algunos ligandos ácidos aminofosfónicos con sus correspondientes abreviaturas.

Tabla 1. Algunos ligandos ácidos aminofosfónicos

Acido	Abreviatura	Fórmula
Etilendiaminometilfosfónico	EDAMP	$H_2 NCH_2 CH_2 NH CH_2 P(O) (OH)_2$
Etilendiaminobismetilfosfónico	EDBMP	$(HO)_2 P(O) CH_2 NH CH_2 CH_2 NH CH_2 P(O) (OH)_2$
Etilendiaminobisisopropilfosfónico	EDABIP	$(HO)_2 P(O) C(CH_3)_2 NH CH_2 CH_2 NHC(CH_3)_2 P(O) (OH)_2$
Dicilentriamino N,N'-bisopropilfosfónico	DETABIP	$(HO)_2 P(O) C(CH_3)_2 NHCH_2 CH_2 NHCH_2 CH_2 NHC(CH_3)_2 P(O) (OH)_2$
Ciclohex- 1, 2-ilen diaminotetrakismetilfosfónico	CHDATMP	$C_6H_{10} [N (CH_2 P(O) (OH)_2)_2]_2$
Dihidroxi fosfinilmetilaminodiacético	PMADA	$(HO)_2 P(O) CH_2 N (CH_2 COOH)_2$
Etilendiamino-N, N'-di (metilfosfónico)	EDDMPO	$(HO)_2 P(O) CH_2 NH (CH_2)_2 NH CH_2 P(O) (OH)_2$
Nitrioltri metilfosfónico	NTP	$N [CH_2 P(O) (OH)_2]_3$
Etilendiamino-N,N,N',N' tetraacético	EDTA	$(HOOC-H_2C)_2 N-CH_2 CH_2 N (CH_2-COOH)_2$

USOS Y PROPIEDADES DE LOS ACIDOS AMINOFOSFONICOS

La característica de los ácidos aminocarboxílicos y sus análogos aminofosfónicos es su estructura betaínica tipo zwitterion [12]. La basicidad del grupo amino es mayor en los ácidos aminofosfónicos.

El carácter selectivo de los ácidos aminofosfónicos se debe principalmente al mayor número de centros donantes. La estereoquímica del grupo fosfónico juega asimismo un papel de importancia. Dentro de las propiedades más notables de los ácidos aminofosfónicos están las siguientes:

1. Formación preferencial de complejos con cationes de radios atómicos pequeños como el berilio, germanio y fierro; así como con cationes de radios atómicos grandes tales como los de las tierras raras.

La gran diferencia de estabilidad de los complejos de ácidos poliaminopolifosfónicos con metales de transición y los complejos de tierras raras, así como la formación de complejos solubles e insolubles de estas últimas, permite su separación de los metales de transición e inclusive entre distintas tierras raras vecinas [13].

2. Baja afinidad a la formación de complejos con metales alcalino-térreos, en especial con el calcio.
3. Secuencia inusual de estabilidades con los metales de transición, siendo la serie como sigue:



Particularmente interesante para nuestro país es la elevada estabilidad de los ácidos aminofosfónicos con el cobre (por ejemplo con EDABIP). Esta supera la estabilidad del complejo análogo con EDTA en un factor de 100 [14].

4. Formación de complejos estables en un rango de pH ácido, lo que permite trabajar con sales que hidrolizan con facilidad [1].
5. Capacidad de formación de complejos homo- y heterodinucleares [2].

Algunos de los usos más conocidos de los ácidos aminofosfónicos se presentan en la extracción de metales de soluciones acuosas [15]. Existen diversas patentes para el uso de ácidos aminoalquilfosfónicos como ablandadores de agua [16], y para prevenir la descomposición de peróxidos [17], como inhi-

bidores de corrosión [18] así como para la quelación de lantánidos y metales pesados [19], como aditivos para aceites lubricantes [20, 21] y como nematocidas y fungicidas [22].

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

A pesar de que la química de los aminoácidos es bien conocida, el estudio de derivados análogos y de su actividad biológica potencial sigue siendo de gran interés. Así, por ejemplo, el análogo del más simple α -aminoácido (glicina), el ácido aminometilfosfónico (AMPA) ha sido muy estudiado en los últimos años [24] porque permite el crecimiento más rápido de la caña de azúcar [25]. Un derivado de este compuesto se conoce comercialmente con el nombre de "Polaris".

Ácidos aminofosfónicos como el ácido 2-aminoetilfosfónico (AEP) se encuentran en una variedad de especímenes como bacterias, amebas, protozoarios, invertebrados, moluscos terrestres y acuáticos, así como en tejidos de vacunos y humanos [23]. Estos ácidos aminoalquilfosfónicos se encuentran incorporados en materiales lípidos y protéicos como también en forma libre [26]. La información metabólica disponible a partir de estudios bacteriológicos demuestra que la formación y degradación del enlace C-P puede ser catalizada mediante enzimas [27].

En el curso de las investigaciones de análogos de las sulfonamidas se encontró que ácidos aminoarilfosfónicos (en especial el ácido fosfanílico o ácido p-aminofenilfosfónico) posee propiedades bactericidas [28]. Propiedades bactericidas y analgésicas muestran también ácidos aminofosfónicos ópticamente activos [29].

La relativa inestabilidad de los complejos de calcio y, por el contrario, la alta estabilidad de complejos con metales de transición ha sido el factor más importante para el uso de los ácidos aminofosfónicos en medicina [30]. La posibilidad de competir con los biocomplejos del organismo permite la eliminación de algunos metales como el plomo y el cobre entre otros [31].

CONCLUSION

Los ácidos aminofosfónicos presentan un fascinante campo de la química con múltiples y variados usos. El desarrollo de la química preparativa del fósforo, en particular de los ácidos aminofosfónicos, debe ser una tarea de especial importancia para el Perú. La alta afinidad por metales como el cobre, sus

aplicaciones en medicina y en agricultura enfatizan esta importancia. Los ácidos aminofosfónicos permiten así una investigación científica en un campo de trascendencia aplicable al país.

Agradecimiento

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC) y al Programa IUPAC/UNESCO para América Latina por su apoyo para el desarrollo de la química del fósforo en nuestra universidad.

REFERENCIAS

1. M. I. Kabachnik, T. Ya. Medved, N. M. Dyatlova and M. V. Rudomino (1974) *Uspekhi Khimii* **43**, 1554-1574.
2. M. I. Kabachnik, T. Ya. Medved, N. M. Dyatlova, O. G. Arkhipova and M. V. Rudomino (1968) *Russian Chemical Reviews* **7**, 503-518.
3. J. E. Huheey (1981) **Química inorgánica: Principios de estructura y reactividad**, Ed. Harla, 2a. edición, pp. 759-761.
4. G. M. Kosolapoff and L. Maier (1976) **Organic Phosphorus Compounds**, Ed. John Wiley, pp 23-27
5. G. Scharzenbach, H. Ackermann and P. Ruckstuhl (1949) *Helv. Chim. Acta* **32**, 1175.
6. H. Beyer (1973) **Lehrbuch der Organischen Chemie**. Ed. Hirzel Stuttgart pp. 144 y siguientes
7. H. R. Christen (1975). **Grundlagen der organischen chemie**, Ed. Saucrländer Aarem; Diesterweg-Salle Frankfurt pp 778-779.
8. F. M. Menger, D. J. Goldsmith and L. Mandell (1976). **Química orgánica**, Fondo Educativo Latinoamericano pp. 316-318.
9. K. Moedritzer and R. Irani (1966) *Journal of Org. Chem.* **31**, 1603-1607.
10. A. N. Pudovik and M. A. Pudovik (1966) *Zhur. Obshch. Khim.* **36**, 1467; G. Hägele, U. Fischer, A. Gaedeke, H. Ridder, A. Sinkiewicz, E. Wilke and J. Seega (1987) *Phosphorus and Sulfur* **30**, 151-154.
11. J. March (1977). **Advanced Organic Chemistry**, Ed. Mac Graw-Hill Kogakusha.
12. Y. Okaya (1966) *Acta Cryst.* **20**, 712.
13. M. I. Kabachnik and T. Ya. Medved (1950) *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk.* **95**.
14. H. Irving and R. J. P. Williams (1953) *J. Chem. Soc.* 3192.
15. J. Siepak (1986) *Pol. J. Chem.* **59**, 955-969.
16. V. Jagodic and D. Grdenic (1964) *J. Inorg. Nuclear Chem.* **26**, 1103.

17. I. Lerch and A. Kottler (1957) German P. 1 002355 , *Chem. Abs.* 53, 21814e (1959).
18. Henckel et Cie. GmbH French P. 1 344 796 (1963); J. A. Mikroyannidis (1987) *Phosphorus and Sulfur* 32, 113-118.
19. R. Schneider, H. Kasperl and G. Ziehr German P. 1 206 264 (1966).
20. F. C. Bersworth, USP 2841611 (1958)
21. French P. 1 122 104 (1955)
22. A. D. Toy and E. H. Uhing USP 3160632 (1964); *Chem. Abs.* 62, 4053f (1965); P. J. Diel and L. Maier (1987) *Phosphorus and Sulfur* 29, 201-209.
23. M. Horiguchi and M. Kandatsu (1959) *Nature* 184, 901.
24. M. J. Pulwer and T. M. Balthazor (1986), *Synthetic Comm.* 16 (7), 733-739.
25. G. Otten, USP. 4120688 (1978).
26. H. Wissmann (1987), *Phosphorus and Sulfur* 30, 645-648.
27. E. Neuzil and A. Cassaigne (1980) *Exp. Ann. Biochim. Med.* 34, 165.
28. G. O. Doak and L. D. Freedmann (1952) *J. Am. Chem. Soc.* 74, 753.
29. B. Dhawan and D. Redmore (1987) *Phosphorus and Sulfur*, 32 119-144.
30. J. Rachon, U. Schöllkopf and T. Wintel (1981) *Liebigs Ann. Chem.* 709.
31. S. Chabereck and A. E. Martell *Organic Sequestering Agents* (1959) New York, pp. 511-580.