

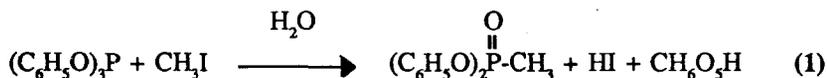
SINTESIS DE COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS
VIA REACCION DE ARBUSOW

Mario Ceroni Galloso, Nadia Gamboa Fuentes,
Richard Korswagen Edery*

INTRODUCCION

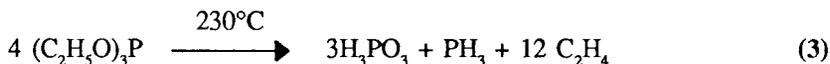
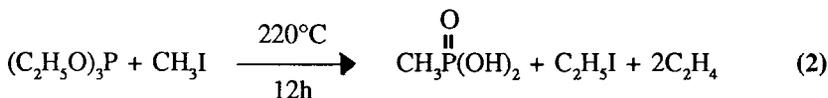
Una de las reacciones de síntesis más estudiadas es la denominada reacción de Arbusow para la obtención de fosfonatos, ésteres de ácidos fosfínicos y óxidos de fosfina. Se emplean varios nombres para referirse a ésta: reacción de Michaelis-Arbuzov, rearrreglo Arbusov, transformación de Arbusov. El apellido del investigador sufre una serie de transformaciones idiomáticas: Arbusov, Arbusow, Arbusow, Arbusow. A pesar de esta variedad, todos se refieren a la reacción química reportada en 1898 por A. Michaelis y R. Kaehne [1] y profundizada por A. E. Arbusow en su disertación en 1905 publicada el año siguiente [2].

La primera reacción mencionada en la literatura es:



en la que se propone una sal de fosfonio tetrasustituída, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_3\text{P}^+ -\text{CH}_3\text{I}^-$ como especie intermediaria, la cual conduciría al éster metilado con liberación de un grupo fenilo.

Michaelis y Kaehne hicieron reacciones similares a la ecuación anterior con ésteres de fósforo cuyos restos orgánicos eran fenilos sustituidos. Al cambiar el resto por un grupo alquilo, tal como etilo, se llevaba a cabo la formación de éster a 220°C (reacción 2) mientras que a 230°C ocurriría el desprendimiento de fosfina (reacción 3) [1].



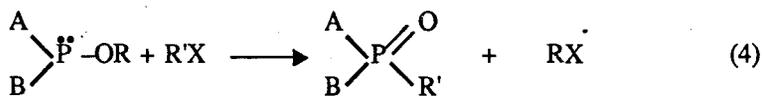
Pero Arbusow obtuvo los ésteres metilado y etilado en alta pureza a temperatura ambiente. Habría una aparente discrepancia con el primer método. La razón es sencilla: Michaelis y Kaehne no disponían de reactivos puros.

ASPECTOS GENERALES

La importancia de la reacción de Michaelis-Arbusow radica en la formación de un enlace P-C, presente en varios productos de origen natural como oligolefinas-C₁₁ encontradas en varias algas marinas [3]. Algunas enaminas fosforadas son productos intermedios en la producción de aldehídos, heterociclos, compuestos cetónicos y materiales de partida para cicloadiciones [4]. Los ácidos fosfínicos, poseedores de un enlace P-C, se han convertido en compuestos muy importantes debido a sus útiles propiedades biológicas [5].

El proceso consiste en la transformación de un átomo de fósforo (III) tricoordinado a fósforo (V) tetracoordinado. Esta expansión en la capa de valencia es posible debido a la alta energía del enlace P=O, lo suficientemente alta para superar otros factores. La interacción de los orbitales 3d vacantes de baja energía del fósforo y los electrones p del oxígeno es energéticamente favorable [6-8].

La reacción 4 representa el rearrreglo Arbusow que ocurre casi siempre en ausencia de solvente y por calentamiento prolongado [7,9].



A, B = R (fosfinito → óxido de fosfina)

A = R, B = OR (fosfonito → éster de ácido fosfínico)

A, B = OR (fosfito → fosfonato)

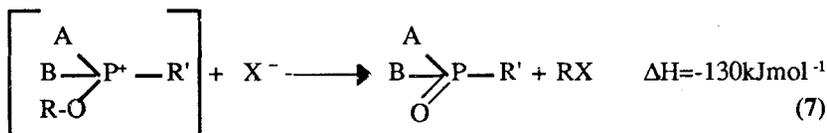
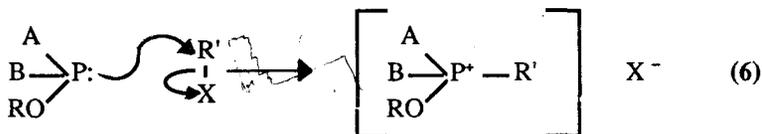
X = Cl, Br, I

Los sustituyentes A y B en esta ecuación pueden ser grupos alcóxido, arilóxido, alquilo y arilo iguales o diferentes. También pueden ser alquilamino, acetamido, nitrilo, alilo o vinilo. El grupo R debe ser un alquilo primario o secundario. Esto es en forma muy general pero existen algunas excepciones y casos especiales [6].

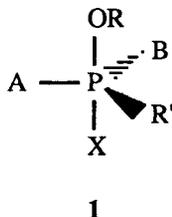
La cinética de la reacción ha sido estudiada empleando diferentes técnicas: espectroscopía infrarroja, de RMN-¹H y -³¹P, cromatografía de gases, conductividad y volumen específico. La presencia de un intermediario ha sido determinada por medición de viscosidad, conductividad, refracción óptica, momento dipolar y espectroscopía ultravioleta [6, 10].

Para explicar la transformación de Arbusow se ha postulado tres mecanismos.

a) *mecanismo iónico*



Este mecanismo es aceptado cuando hay un nucleófilo fuerte en el medio de reacción. El sistema debe ser sometido a un calentamiento prolongado. A. E. Arbusow postula una especie pentacoordinada como intermediaria cuyo enlace P-X es parcialmente covalente y parcialmente iónico. Este intermedio, denominado "sal de cuasifosfonio", 1, posee un tiempo de vida muy corto lo cual hace sumamente difícil su detección y aislamiento [3, 6, 7, 9].

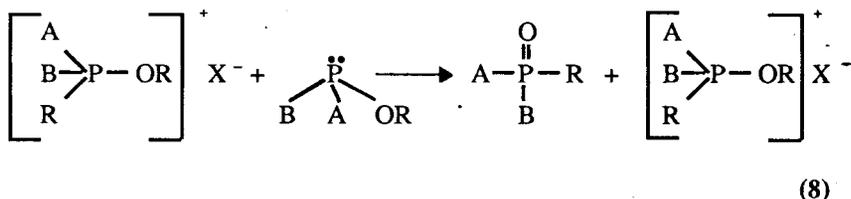


La formación del enlace doble P=O fue determinada por vez primera mediante la banda de absorción característica en el infrarrojo [10]. Este rearreglo P-O-C a P(=O)C es exotérmico.

Se han hecho muchos estudios para determinar si la etapa 6 o 7 es la determinante de la velocidad [10]. Asimismo, el hecho de que el primer paso sea de tipo S_N1 o S_N2 depende principalmente de la naturaleza del haluro de alquilo, del reactivo fosforado y del solvente, aunque el rearreglo puede ser dirigido hacia uno de los mecanismos en particular [6, 11].

b) *Mecanismo autocatalítico*

Cuando hay exceso de PAB (OR), la etapa 7 es reemplazada por:

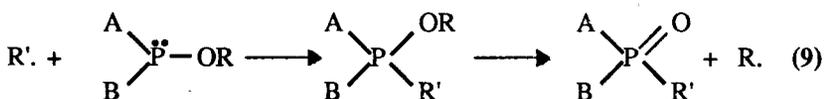


Este mecanismo se postula en ausencia de un nucleófilo fuerte, es catalizado por pequeñas cantidades de sales o carbonilos de metales de tran-

sición (Ni, Pd) y necesita, como en el caso anterior, calentamiento prolongado. Los aniones HF_4^- o PF_6^- se emplean con contraiones no nucleofílicos tales como $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^+$, $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+$ o C_7H_7^+ [3, 9, 12].

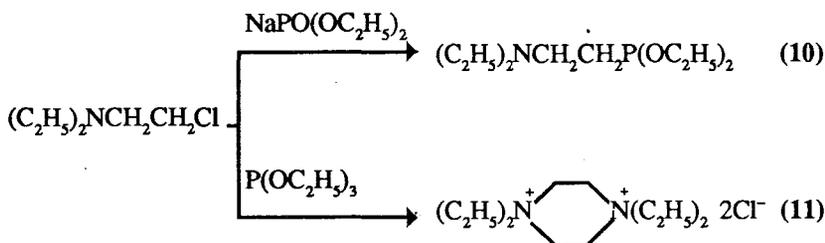
c) *Mecanismo radicalario*

Los radicales pueden ser generados fotolíticamente o químicamente [9]. En la reacción siguiente, los radicales R. pueden ser $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, C_6H_5 , CH_3 , etc.



APLICACION EN SINTESIS

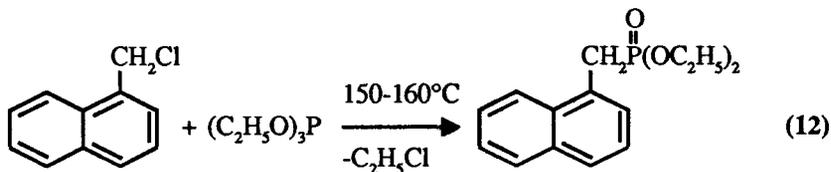
La aplicación de la reacción de Arbusow en síntesis de fosfonatos, ésteres de ácidos fosfónicos y óxidos de fosfina es muy importante en el estudio de reacciones bioquímicas y de producción industrial. El uso de las sales de los reactivos fosforados en reacciones de este tipo recibe el nombre de reacción de Michaelis-Becker o de Michaelis-Becker-Nylen [6]. Esta reacción es útil en algunos casos como se muestra a continuación.



En la reacción de Michaelis-Becker (10) se obtiene el producto con P(V) a temperatura ambiente, mientras que en la reacción de Arbusow (11) la síntesis falla y produce la amina dimerizada. Si el objetivo es obtener el compuesto organofosforado, es obvio el camino a seguir. A continuación se describe algunos ejemplos de la reacción de Arbusow [7].

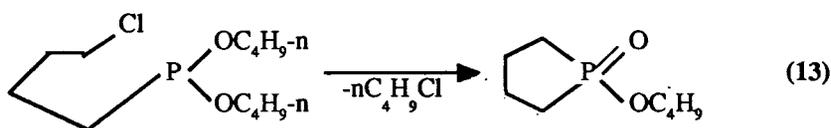
a) *Fosfonatos*

Se calienta la mezcla de reactivos, generalmente en ausencia de solventes. Los productos son separados por destilación fraccionada. El 1-clorometilnaftaleno reacciona con trietilfosfito —el cual se halla en pequeño exceso— produciendo cloruro de etilo que es separado de la mezcla por destilación continua.

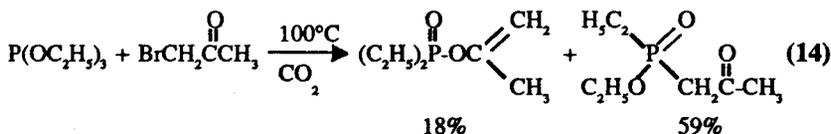


b) *Fosfinatos*

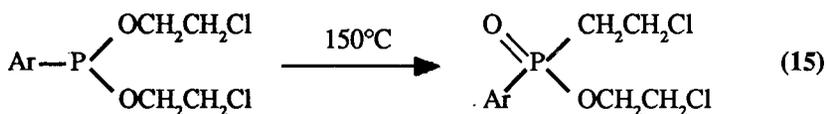
La reacción de dialquilfosfonitos con haluros de alquilo es la ruta principal para la síntesis de ácidos alquilarilfosfínicos y derivados no simétricos. Todos los haluros capaces de conducir a un desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ pueden ser usados en esta síntesis. Reacciones como la número 13 son realizadas mezclando el fosfonato y el haluro de alquilo a temperatura ambiente, calentando suavemente y manteniendo la temperatura final entre 120 y 160°C por varias horas.



Si el sustrato halogenado es más reactivo, la temperatura de reacción necesaria será menor (reacción 14).



Se ha observado isomerización del tipo reacción de Arbusow sin la necesidad de la adición del haluro de alquilo (reacción 15).



Ar = C₆H₅, p-ClC₆H₄, p-CH₃OC₆H₄, etc.

Inclusive, se reporta que los fosfonitos alílicos isomerizan a fosfinatos alílicos durante la destilación o por calentamiento a 110 - 140°C.

c) *Oxidos de Fosfina*

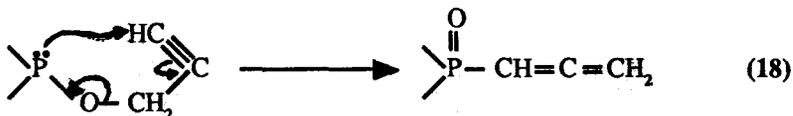
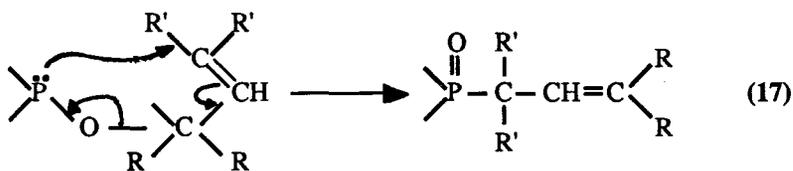
Los ésteres fosfínicos reaccionan muy rápidamente vía Michaelis-Arbusow. Así, (C₂H₅)₂POC₂H₅ reacciona con C₂H₅I a 45°C en 5 horas y con CH₃I lo hace vigorosamente a temperatura ambiente. Los ésteres fosfínicos con restos arilo parecen ser menos reactivos que sus análogos alquílicos.

Los agentes alquilantes pueden ser: cloruros, bromuros y yoduros de alquilo primario o secundario, α-halocetonas, α-haloésteres, cloruro de α-acetilo, cloruro de benzal, cloroformiato de etilo, bromuro de trifenilmetilo y haluros de cicloalquilvinilo.

Algunos ésteres fosfínicos "autoisomerizan" térmicamente a los correspondientes óxidos de fosfina aun en ausencia de haluros (reacción 16).

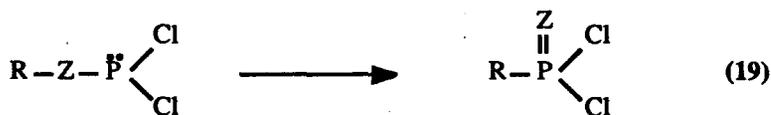


Los fosfinitos alílicos (reacción 17) o alquínlicos (reacción 18) son un ejemplo de esta autoisomerización térmica.



d) *Haluros de Fosfonilo y Fosfinilo*

Otros compuestos del tipo 2 sufren el rearrreglo Arbusow sin catalizador o en algunos casos se emplean sales de metales de transición como NiI_2 o FeCl_3 .

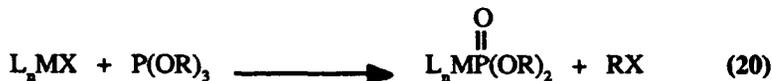


2

Z = O, S

e) *Metales de Transición* [9]

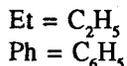
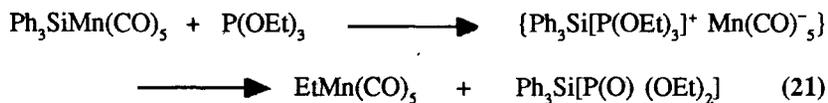
La reacción de P(OR)_3 con un complejo de un metal de transición ocurre con sustitución del ligando en el centro metálico (reacción 20).



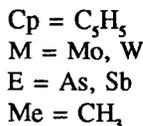
X = CN, I, Br, Cl

M = Fe, Ni, Re, Co, Rh, Mo, etc.

La reacción de Arbusow es favorecida en complejos de metales de transición-fosfito por otros nucleófilos además de los halógenos y pseudohalógenos (reacción 21).

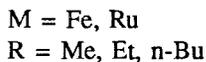
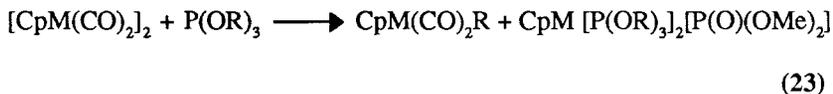


Complejos de molibdeno o wolframio (3) muestran migración intermolecular de metilo debido a la nucleofilicidad del átomo E (reacción 22).



En las anteriores reacciones (20-22) deben existir dos condiciones: es necesaria la presencia de un catión que contenga un ligando fosfito y un nucleófilo móvil.

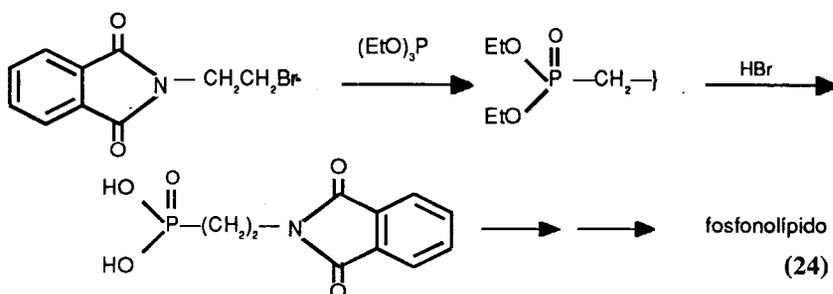
Para la clase de sustratos tratados en este acápite pueden presentarse los mecanismos iónico (20-22) o radicalario (23).



Hay reacciones que son difíciles de clasificar de acuerdo al mecanismo que obedecen por ser más complicadas, formar uno o más productos, necesitar de catalizador, solvente o temperatura, etc. Sin embargo, los factores que influyen en el transcurso de la reacción (estéricos y electrónicos) son comprendidos mejor ahora, pudiéndose explicar la formación de muchos de los productos de las diferentes reacciones mostradas en este artículo.

f) Otras Aplicaciones

La utilidad quimioterapéutica de este rearrreglo es importante en la síntesis de fosfonolípidos, los cuales son más estables que los fosfolípidos en los fluidos corporales (24).



Este rearrreglo se emplea también en la preparación de los reactivos necesarios para la modificación Horner-Wadsworth de la reacción de Wittig y en la determinación de la estructura de trifosfitos de D-manitol y DL-xilitol.

La gran diversidad de productos tipo Michaelis-Arbusow hace sumamente difícil incluir en este artículo todas las reacciones químicas.

La utilidad práctica de los compuestos reportados, tanto en la industria química como en la farmacéutica, hacen de esta síntesis una herramienta muy importante.

BIBLIOGRAFIA

1. Michaelis, A., Kaehne, R. (1898) *Ber.* 31, 1048.

2. Arbusow, B.A. (1964) *Pure Appl. Chem.* **9**, 307.
3. Hafner, A. et al. (1986) *Helv. Chim. Acta* **69**, 1757.
4. Salbeck, G. (1985) *Phosphorus and Sulfur* **22**, 353.
5. Thottathil, J. et al. (1984) *Tetrahedron Lett.* **25**, 4737.
6. Harvey, R. DeSombre, E. (1964) **Topics in Phosphorus Chemistry**, M. Grayson & E. J. Griffith (Eds), Wiley-Interscience, USA. Vol. 1, p. 57 y ss.
7. Bhattacharya, A., Thyagarajan, G. (1981) *Chem. Rev.* **81**. 415.
8. Redmore, D. (1976) **Topics in Phosphorus Chemistry**, Wiley-Interscience, USA, Vol. 8, p. 516 y ss.
9. Brill, T., Landon, S. (1984) *Chem. Rev.* **84**, 577; (1984) *Inorg. Chem.* **23**, 4177; *ibid.* **24**, 2863.
10. Lewis, E., McCortney, B. (1986) *Can. J. Chem.* **64**, 1156.
11. Nielsen, J., Caruthers, M. (1988) *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 6275.
12. Issleib, K. et al. (1985) *Z. Anorg. Allg. Chem.* **529**, 151.