

Un método conveniente para la fosforilación de alcoholes y aminas.

Angel Guzmán*,
Cuauhtémoc Alvarado,
Adrián Covarrubias y
Eduardo Díaz

Instituto de Química, Universidad
Nacional Autónoma de México. Ciudad
Universitaria, México, D. F., 04510

1ª recepción: junio de 1997

2ª recepción: septiembre de 1997

trabajos de investigación

Resumen

Se describe un método nuevo para la preparación de ésteres y amidas fosfóricas, derivadas de alcoholes y aminas, utilizando cianofosfonato de dietilo como agente fosforilante. Se hizo un estudio de la reactividad de aminas y alcoholes primarios, secundarios y terciarios con el reactivo antes indicado.

Abstract

A new method for the preparation of phosphoric esters and amides, using as phosphorylating agent, diethyl cyanophosponate is reported. The reactivity of primary, secondary and tertiary alcohols and amines with this phosphorylating reagent was investigated.

Introducción

La preparación de ésteres fosfóricos es un objetivo importante en síntesis orgánica, a causa de que estas sustancias tienen uso en la preparación de moléculas activas biológicamente, como son aquellas empleadas como insecticidas^{1,3}, en la síntesis de retardadores de fuego⁴, y en la reducción de fenoles a hidrocarburos aromáticos⁵. Los ésteres fosfóricos mixtos se han preparado por diversos métodos^{6,9}, siendo uno de los mejores el que usa un fosfito de dialquilo con un alcohol o fenol, en presencia de trietil amina y en solución de tetracloruro de carbono¹⁰. También se han

reportado otras variantes sintéticas^{10,13}, que incluyen métodos de transferencia de fase¹², así como la técnica basada en la activación de fosfitos de trialquilo con yodo molecular¹⁴. Recientemente, hemos descrito una técnica para la preparación de ésteres fosfóricos de fenoles¹⁵ usando como reactivo el cianofosfonato de dietilo. En vista de los altos rendimientos que obtuvimos en la fosforilación de fenoles, decidimos estudiar la extensión de esta técnica a alcoholes y aminas. En esta comunicación queremos reportar los resultados de éste estudio.

Discusión y Resultados

La reacción de los alcoholes primarios con 1.1 equivalentes de cianofosfonato de dietilo y 2.0 equivalentes de trietilamina a 0°C durante 30 minutos (método-A), produce los ésteres fosfóricos en rendimientos que van de 83 a 95% (tabla 1); sin embargo, los alcoholes cíclicos secundarios como el ciclohexanol reaccionan lentamente, ya que fueron necesarias 24 horas a temperatura ambiente, para que se completara la reacción (método-B). Por otro lado los alcoholes secundarios acíclicos, reaccionan mas lentamente; en el caso del 4-metil-2-pentanol, la reacción se tuvo que calentar a reflujo durante 5 horas (método-C), siendo el rendimiento de tan solo 58%. Finalmente el alcohol butílico terciario, bajo las condiciones del método-C, dio únicamente 10% de rendimiento. A partir de estos resultados llegamos a la conclusión de que la reacción está sujeta a retardación estérica, puesto que los alcoholes cíclicos secundarios reaccionan mas rápidamente que los

secundarios de cadena abierta y los terciarios reaccionan mucho mas lentamente. No obstante consideramos que este es un método rápido y de buen rendimiento para obtener los ésteres fosfóricos de alcoholes primarios o secundarios cíclicos.

En el caso de las aminas, tanto las primarias como las secundarias cíclicas reaccionan bajo las mismas condiciones que los alcoholes primarios, (1.1 eq. de cianofosfonato dietilo y 2.0 eq. de trietilamina a 0°C durante 30 minutos), siendo los rendimientos de 89 a 98%. Es interesante señalar que en la reacción de las aminas secundarias de cadena abierta, conforme aumenta el número de átomos de carbono, el rendimiento baja. Por ejemplo, con la dietilamina y la di-n-propilamina, la primera dio un rendimiento de 84% y la segunda de 40%, después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Lo mas probable es que aquí también estén operando los mismos factores estéricos que en el caso de los alcoholes. El estudio concluyó con la reacción de algunas aminas aromáticas. En este caso ninguna dio rendimientos aceptables después de calentar a reflujo

durante 5 horas (tabla -2).

Parte experimental

Los espectros de IR se hicieron en un espectrometro Nicolet Magna 750. Los espectros de RMN se determinaron en solución de $CDCl_3$ en un aparato Gemini 200 de Varian, usando tetrametilsilano como estándar interno. Los espectros de masas se determinaron en un instrumento JEOL JMS-SX.

Procedimientos generales:

Método A.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml., equipado con termómetro y agitador magnético, se disolvieron bajo condiciones anhidras 1.01 g de n-hexilamina (10 mmoles) en 8 ml de diclorometano. La solución se enfrió a 0°C y se le adicionaron 1.794 g (11 mmoles, 1.1 eq.) de cianofosfonato de dietilo, seguido de 2.02g (20 mmoles, 2.0 eq.) de trietilamina. La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se diluyó con 20 ml de diclorometano y se lavó con solución saturada de ac. oxálico (8ml) y agua (8ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice, obteniéndose 2.13g de la amida fosfórica 1 (90% de rendimiento).

Aceite; IR: 2931, 1237, 1034, 965 cm^{-1} ; 1H -RMN: δ ppm : 0.88 (t,3H), 1.32 (t, 6H), 1.46 (m, 8H), 2.89 (m, 2H), 4.06 (m., 4H). EMAR calc. para $C_{18}H_{24}N_3O_3P$ 317.2678, encontrado 317.2681.

Método B

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con termómetro y agitador magnético, se disolvieron bajo condiciones anhidras 0.730 g de dietilamina (10 mmoles) en 8 ml de diclorometano. La solución se enfrió a 0°C y se le adicionaron 1.794g de cianofosfonato de dietilo, (11 mmoles, 1.1 eq.), seguido de 2.02g de

TABLA 1

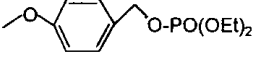
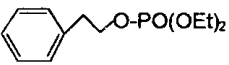
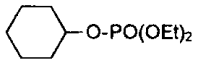
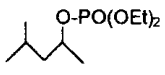
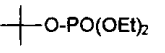
No. de compuesto preparado	Metodo de preparación	Punto de fusión o ebullición (°C/mmHg)	Rendimiento %
1 	A	146-148/2.2	83
2 	A	126-127/2.0	95
3 $CHF_2CF_2CH_2-O-PO(OEt)_2$	A	74 /1.8	89
4 	B	104-106/3.0	77
5 	C	46-48/0.9	58
6 	C	66-68/0.9	10

Tabla 2

No. de compuesto preparado	Fórmula	Método de preparación	Punto de fusión o ebullición (°C/mmHg)	Rendimiento %
7		A	aceite*	90
8		A	112-114/5.5	91
9		A	60-62	93
10		A	72-74	89
11		B	76-78/4.5	84
12		A	aceite*	96
13		A	aceite*	98
14		C	80-82/0.8	40
15		C	aceite*	6
16		C	aceite*	6

*Purificado por cromatografía flash de gel de sílice

trietilamina (20 mmoles, 2.0 eq.). La temperatura se dejó subir hasta la ambiente y se agitó durante 24 horas. Se diluyó con 20 ml de diclorometano, se lavó con solución saturada de ácido oxálico (8ml) y agua (8 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó al vacío y el residuo se purificó por destilación., obteniéndose 1.75 g del éster fosfórico. (84% de rendimiento).

Aceite, p.e. 76-78°C/ 4.5 mm. IR: 2982,1643,1244,966 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$: δ ppm 1.04 (t,6H), 1.31 (t,6H),3.08 (m, 4H),4.03 (m, 4H). EMAR: calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{P}$ 209.1997, encontrado 209.1990.

Método C

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con refrigerante y agitador magnético, se disolvieron bajo condiciones anhidras 1.02g de 4-metil-2-pentanol (10 mmoles) en 15 ml de cloroformo; enseguida se adicionaron con agitación 1.794 g (1.1 eq.) de cianofosfonato de dietilo, seguido de 2.02 g de trietilamina (2 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con 20 ml de diclorometano, se lavó con solución saturada de ac. oxálico (20 ml) y agua (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por destilación, obteniéndose 1.38 g del éster fosfórico. (58% de rendimiento).

Aceite, pe 46-480C/0.9 mm; IR: 2982, 1273, 1036, 1007 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$: δ ppm 0.92 (m, 6H), 1.17 (d, 3H), 1.35 (m, 6H), 1.68 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 4.55 (m, 1H); EMAR: calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{P}$ 222.2537, encontrado 222.2535.

Bibliografía

- 1.- Reese, C.B., *Tetrahedron*, 1978, 34, 3143.
- 2.- Kosolapoff, G.M., *Organic Phosphorus Compounds*, 1973, 6, 442, John Wiley and Sons Inc., New York.
- 3.- Fest, C., Schmidt, K.-J., *The Chemistry of Organophosphorus Pesticides*, 1973, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- 4.- *Phosphorous Chemistry: Developments in American Science*, Edward, N. Walsh editor, 1991,
- 5.- Kenner, G. W., Williams, N. R., *J. Chem. Soc.*, 1955, 522.
- 6.- Gerrard, W., *J. Chem. Soc.*, 1940, 1464.
- 7.- Rueggeberg, W. H. C., Chernack, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1802.
- 8.- Atherton, F. R., Todd, A. R., *J. Chem. Soc.*, 1947, 674.
- 9.- Steinberg, G. M., *J. Org. Chem.*, 1950, 15, 637.
- 10.- Silverberg, L. J., Dillon, J. L., Vemishetti, P., *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 771.
- 11.- Purnanand, Batra, B.S., Pant, B.P., *Tetrahedron Lett.*, 1989,30, 1687.
- 12.- Zwiernak, A., *Synthesis*, 1976, 305.
- 13.- Watanabe, Y., Inada, E., Jinno, M., Ozaki, S., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 497.
- 14.- Stowell, J.K., Widlanski, T.S., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 1825.
- 15.- Guzmán, A., Díaz, E., *Synthetic Comm.*, 1997, (En prensa).