

1
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE FOSFONATOS AROMATICOS
CON DIETIL-CIANOFOSFONATO

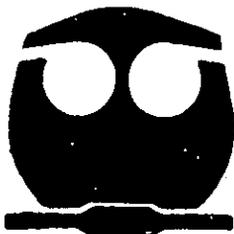
T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

ALFARO FUENTES RICARDO



MEXICO, D. F.,



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

260350



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

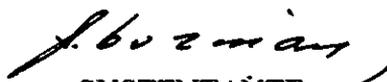
JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	Dra. SANTOS SANTOS ELVIRA
VOCAL	Dr. GUZMAN SÁNCHEZ ANGEL
SECRETARIO	M. en C. MENDEZ STIVALET JOSÉ MANUEL
1er. SUPLENTE	M. en C. LEÓN CEDEÑO FERNANDO
2o. SUPLENTE	M. en C. SANDOVAL GARCÍA MARÍA DEL CONSUELO SOCORRO

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 5
DEL INSTITUTO DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR

Dr. ANGEL GUZMAN SÁNCHEZ


SUSTENTAÑTE

ALFARO FUENTES RICARDO



Índice.

Introducción	1
Marco Teórico	4
Pesticidas	5
Retardadores de Fuego	11
Aspectos biológicos	14
Usos en Síntesis Orgánica	14
Propiedades del Fósforo	16
Reactivo de Grignard	21
Formas alternas para la obtención de fosfonatos aromáticos	25
Discusión	31
Propuesta Mecanística	39
Parte Experimental	41
Conclusiones	55
Bibliografía	57

Introducción

La química del fósforo se ha estudiado ampliamente debido a que juega un papel muy importante en los procesos de la vida y el medio ambiente, mientras que para el arsénico, antimonio y el bismuto que pertenecen a la misma familia sucede lo contrario. En la Segunda Guerra Mundial Schader y Saunders⁽¹⁾ de manera independiente descubrieron que ciertos esteres del ácido fosfórico tiene propiedades tóxicas lo que permitió en años posteriores obtener insecticidas. Este tipo de sustancias tienen poca permanencia, lo que representa un avance en contra de los pesticidas organoclorados que en muchas ocasiones no pueden ser eliminados⁽²⁾. Los pesticidas organofosfonatos generalmente son muy tóxicos tanto para humanos como para otros mamíferos, sin embargo son muy importantes debido a que actúan rápidamente contra las plagas y se descomponen en días o semanas debido a la presencia del oxígeno y agua del medio ambiente, por esto es raro encontrarlos en alimentos que han sido tratado con esta clase de sustancias. La descomposición de los fosfonatos generalmente dan productos no tóxicos como ácido fosfórico y alcoholes. El uso de los insecticidas organofosforados se a ampliado debido a sus propiedades de volatilidad⁽³⁾; estas sustancias se utilizan como control de insectos en el hogar o como aditamentos sanitarios en animales (collares antipulgas), entre otros. Cabe mencionar que este tipo de plaguicidas son los denominados tipo A, ya que existen otros tipos de compuestos similares con átomos de azufre (por ejemplo los tiofosfonatos). Entre otros usos que tienen los fosfonatos aromáticos es como aditivos resistentes al fuego en fluidos hidráulicos o como retardadores en la ignición de plásticos⁽⁴⁾.

En el área biológica los fosfonatos aromáticos participan como inhibidores, por ejemplo detienen la actividad de la colinoesterasa o detienen el transporte a través de la membrana renal⁽⁵⁾, específicamente causan inhibición de los canales iónicos (Na^+ y K^+). Los fosfonatos aromáticos presentan químicamente características importantes y son ampliamente utilizados en síntesis orgánicas para obtener otros compuestos⁽⁶⁾. En el caso de compuestos organometálicos los arilfosfonatos forzan a ciertos metales a asumir estados de oxidación inusuales como es el caso de complejos de rodio y rutenio⁽⁷⁾.

En los últimos diez años se han realizado estudios sobre métodos alternos para la obtención de fosfonatos aromáticos. En estas formas alternas se encuentran algunas que dan buenos rendimientos, el problema de estas técnicas es el uso de reactivos peligrosos; en otras técnicas los rendimientos son bajos o las reacciones son complicadas en donde el aislamiento de productos es tedioso. De esta manera el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de este tipo de compuestos es importante.

Es por esto que el objetivo de esta tesis es estudiar el uso del cianofosfonato de dietilo para la preparación de fosfonatos aromáticos.

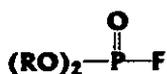
Marco Teórico

Los compuestos de fósforo juegan un rol importante en los procesos de la vida, son constituyentes esenciales del protoplasma, forman parte de los ácidos nucleicos, las enzimas y los fosfolípidos.

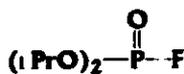
Por otro lado existen muchos compuestos orgánicos sintéticos que contienen fósforo como son algunos lubricantes, aditivos de aceites, plastificantes y pesticidas.

PESTICIDAS.

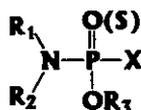
Muchos de los compuestos organofosforados son tóxicos; los primeros compuestos en los cuales se observó esta característica fueron los fosfofluoratos⁽⁸⁾. Posteriormente Saunders⁽⁹⁾ sintetizó los que se llamaron venenos nerviosos como el fosfofluorato de diisopropilo (DFP) (2)



(1)

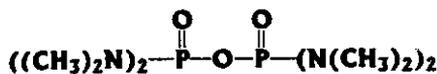


(2)

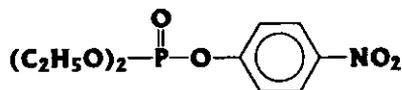


(3)

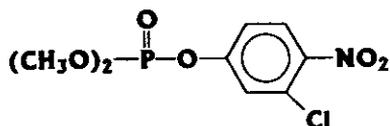
En 1937 Schader descubrió un insecticida fosforado con actividad por contacto, de fórmula general (3) donde R₁, R₂, R₃ son grupos alquilo y X es Cl, F, CH₃CO₂, etc. En años posteriores muchos otros insecticidas importantes se descubrieron como el "Schradan" (4), el "Paration" (5) y el "Clorotion" (6), etc.



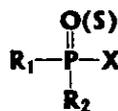
(4)



(5)

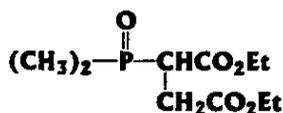


(6)

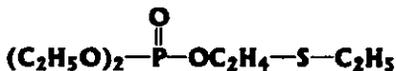


(7)

Todos estos compuestos tienen como fórmula general (7) donde R₁ y R₂, son grupos alquilo, alcohoxi o amino y X es un halógeno, fenoxi o cualquier residuo ácido. Otros compuestos importantes son el "Malation" (8) y el "Demetron-O" (9).



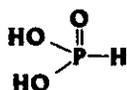
(8)



(9)

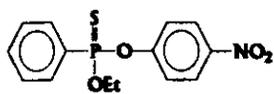
Debido a la baja persistencia y efectividad alta los pesticidas órgano fosforados tienen un uso muy amplio.

FOSFONATOS.



(10)

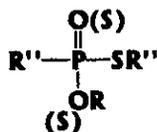
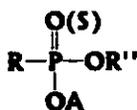
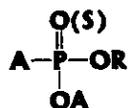
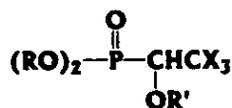
Los fosfonatos corresponden a uno de los tipos estructurales dentro de los insecticidas, son derivados del ácido fosfónico (10) en el que los grupos oxhidrilo pueden estar esterificados por grupos alquilo o arilo y el átomo de hidrógeno puede substituirse por alquilo o arilo.



(11)

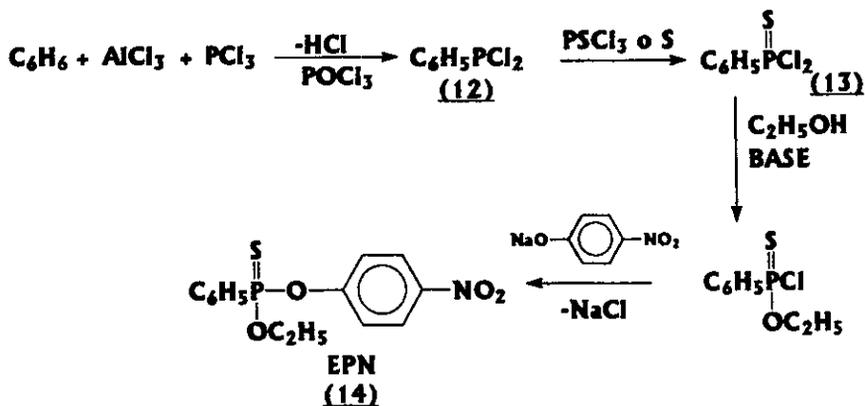
El primer insecticida⁽¹⁰⁾ derivado del ácido fosfónico fue el llamado EPN (11); a partir de este hecho se han desarrollado muchos otros compuestos como insecticidas.

Dentro de los derivados del ácido fosfónico, las estructuras más comunes son:

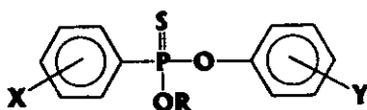


En donde R es un alquilo, R' es hidrógeno o un grupo acilo, R'' es un alquilo o arilo, A es un arilo y X corresponde a un halógeno.

Una manera de obtener estos insecticidas derivados del ácido fosfónico⁽¹¹⁾ consiste en tratar un hidrocarburo aromático con PCl_3 en presencia de AlCl_3 anhidro seguido de tratamiento con oxiclorigenato de fósforo para dar el cloruro de ácido arilfosfonoso (12), este compuesto reacciona con tiorclorigenato de fósforo o azufre elemental para transformarse en el cloruro del ácido arilfosfonotiónico (13), el cual se usa para la preparación de los ésteres correspondientes, (14), como se puede ver en el esquema 1.



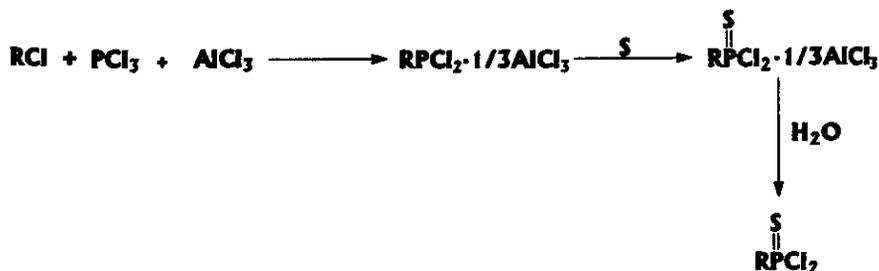
Hollingworth⁽¹²⁾ en un estudio con ratas determinó el grado de toxicidad que presentaban diferentes insecticidas con estructura similar a (14). La administración de los insecticidas a las ratas fue por vía oral, los datos obtenidos se observan en la tabla 1.



R	X	Y	LD ₅₀ mg/kg. en ratas
C ₂ H ₅	4-NO ₂	-	20
	3-NO ₂	-	46
	2-NO ₂	-	7
CH ₃	4-NO ₂	-	7
n-C ₃ H ₇	4-NO ₂	-	300
C ₂ H ₅	4-NO ₂ -2-Cl	-	15
	4-NO ₂ -3-Cl	-	66
	4-NO ₂ -2-CH ₃	-	30
	4-NO ₂ -3-CH ₃	-	30
	4-CN	-	50
CH ₃	4-CN	-	9
n-C ₃ H ₇	4-CN	-	300
C ₂ H ₅	4-CN-3-Cl	-	30
	4-CN-3-CH ₃	-	21
	4-CN	3-Cl	67
	4-CN	3-CH ₃	142

Tabla 1

Los cloruros del ácido alquilfosfonotiónico también se pueden preparar por medio de la reacción de PCl_3 empleando ácidos de Lewis⁽¹³⁾ (esquema 2).



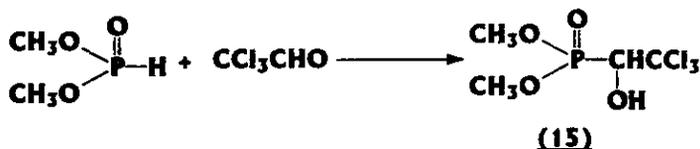
Esquema 2

Otra técnica para preparar estas sustancias consiste en hacer reaccionar fosfitos de trialquilo y haluros de alquilo para producir ésteres del ácido fosfónico⁽¹⁴⁾ (Reacción de Michaelis-Arbuzov).

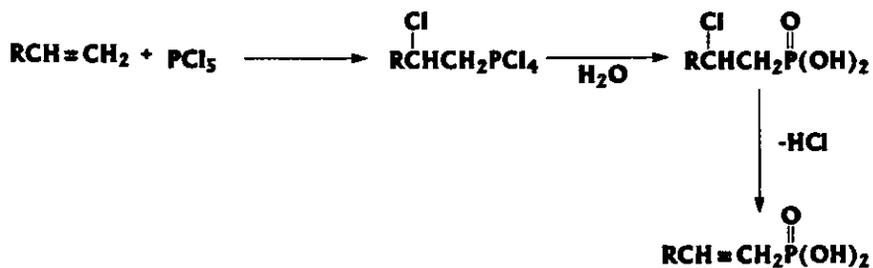


Reacción de Michaelis-Arbuzov.

Adición de fosfitos de dialquilo a compuestos carbonílicos. Los fosfitos de dialquilo reaccionan con aldehídos y cetonas para formar fosfonatos hidroxilados⁽¹⁵⁾. El insecticida triclorfon (15) se prepara de fosfito de dimetilo y cloral⁽¹⁶⁾.



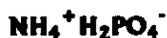
Adición de pentacloruro de fósforo a olefinas. El pentacloruro de fósforo se adiciona fácilmente a olefinas para formar derivados β-cloroalquilados, los cuales se transforman en ácidos fosfónicos por tratamiento en agua⁽¹⁷⁾. De esta manera se han preparado algunos ácidos vinilfosfónicos (esquema 3).



Esquema 3

RETARDADORES DE FUEGO.

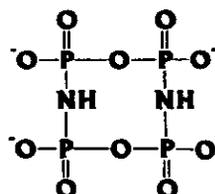
Otros de los usos de los compuestos fosforados es el de retardadores de fuego en fibras textiles, naturales y/o sintéticas. Actualmente los compuestos fosforados se usan en grandes cantidades incluso superando en cantidad a otros compuestos que tienen la misma actividad como óxido de antimonio, boranos o hidrocarburos halogenados. Existen dos tipos de retardadores de fuego, unos son inorgánicos y otros orgánicos, en ambos casos las estructuras presentan al fósforo como átomo central. El primer agente anti-inflamante fue el ortofosfato de amonio⁽¹⁸⁾ (16) y fue empleado como retardador de flama en papel, madera, fibras y telas en donde la solubilidad en agua y la susceptibilidad al blanqueado durante el lavado no es importante. Otros retardadores inorgánicos empleados en la industria son entre otros, el polifosfato de amonio (17), la sal



(16)



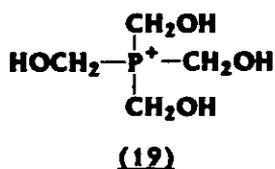
(17)



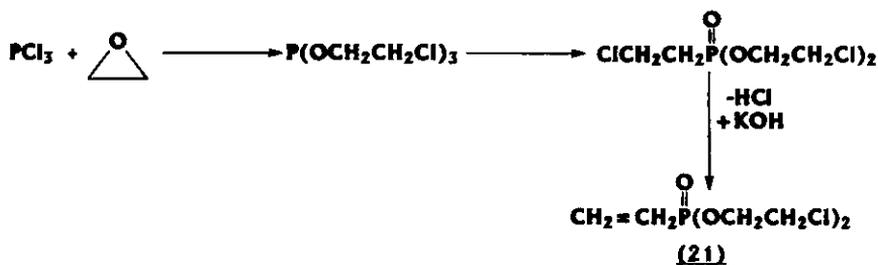
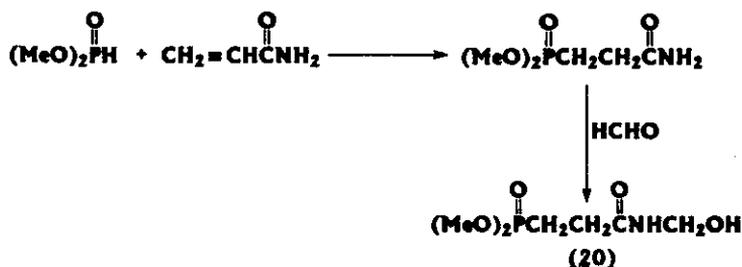
(18)

de cicloimidofosfato (18), los cuales se usan en soluciones acuosas para proteger papel y algodón, otro muy utilizado es el fósforo rojo⁽¹⁹⁾ usado en varios polímeros como el PVC (cloruro de polivinilo) o en productos modelados de nylon.

En la literatura se describe que los retardadores de fuego de fosfatos orgánicos son más empleados que los fosfatos de amonio. Uno de los principales compuestos usados como anti-inflamantes de algodón es el THPC⁽²⁰⁾ (19), seguido de otros compuestos como el "Pyrovatex (20) y Fyrol" (21).

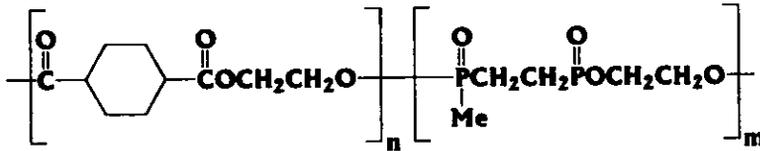


El Pyrovatex y el Fyrol son empleados en telas rayón y algodón. El Pyrovatex se obtiene a partir de acrilamida haciéndola reaccionar con dimetilfosfito. El Fyrol se forma con oxirano y tricloruro de fósforo (esquema 4).



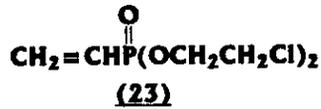
Esquema 4

Entre otros tipos de retardadores de flama hay unos que se incorporan en fibras de poliéster por medio de una copolimerización del ácido etilen-bis(metilfosfónico) con el monómero del éster, obteniendo el poliéster (22).



(22)

El bis(2-cloroetil)vinilfosfonato⁽²¹⁾ (23) también se puede usar en la emulsión de copolimerización con haluros vinílicos, el cual se incorpora de manera natural y mecánica en textiles.



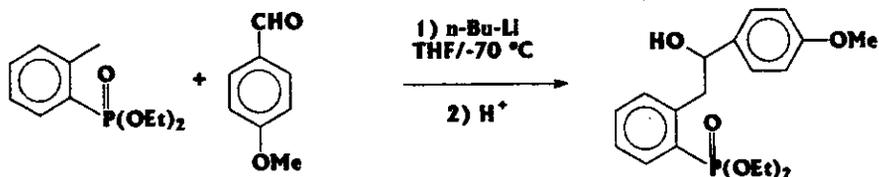
ASPECTOS BIOLÓGICOS

El mecanismo de acción de los compuestos organofosforados usados como insecticidas es inhibiendo la función de la acetilcolinesterasa. La acetilcolinesterasa es una importante enzima mediante la cual se biosintetiza la acetilcolina⁽²²⁾ que junto con la noradrenalina son los mejores transmisores del sistema nervioso. La acetilcolina⁽²³⁾ es un transmisor operativo de muchos procesos vitales como la sinapsis del sistema nervioso central, funciones neuromusculares, terminales nerviosas, etc.

Es por ello que la inhibición de la acetilcolinesterasa por insecticidas organofosforados causa disturbios en las funciones nerviosas produciendo desde daños severos o incluso la muerte en los organismos; por ejemplo en mamíferos causa parálisis respiratoria⁽²⁴⁾ o en los insectos produce disturbios nerviosos e inhibición de los procesos de sinapsis⁽²⁵⁾.

USOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA.

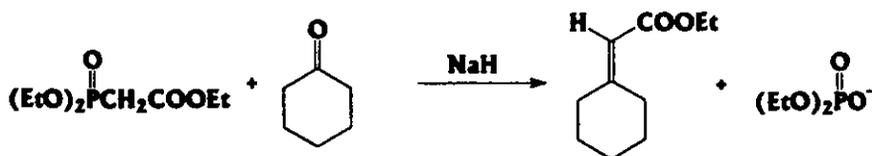
Los fosfonatos presentan usos muy importantes en la química de síntesis como es el caso de la funcionalización de grupos⁽²⁶⁾ como se observa en el esquema 4. En donde el fosfonato hace que los hidrógenos en la posición orto tengan un carácter ácido lo que permite que sean abstraídos por medio de una base fuerte como el n-BuLi, formando un carbanión que puede reaccionar con diversos electrófilos.



Esquema 4

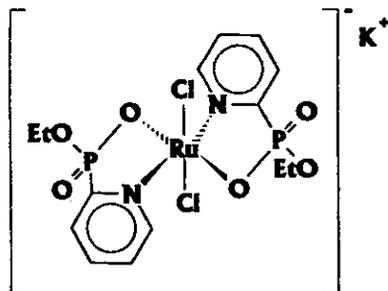
Otro ejemplo es la reacción de Horner-Emmons⁽²⁷⁾, el proceso es una variante en la reacción de Wittig para la formación de dobles enlaces a partir de aldehídos y cetonas;

en ella se utilizan fosfonatos, por ejemplo la reacción de dietilfosonoacetato y ciclohexanona, esquema 5.



Esquema 5.

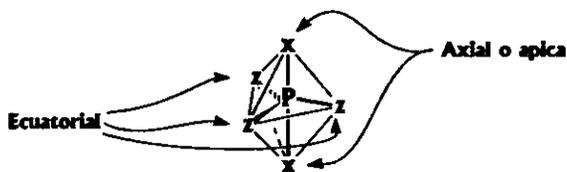
Otro caso en donde se utilizan fosfonatos aromáticos, aunque no es química de síntesis, es la formación de complejos con metales de transición como el rodio y el rutenio⁽²⁸⁾. La formación de complejos con fosfonatos aromáticos permite que los metales asuman estados de oxidación poco frecuentes, esto se debe a que forman una especie de quelato con el ligante y el metal, esquema 6.



Esquema 6.

PROPIEDADES DEL FÓSFORO

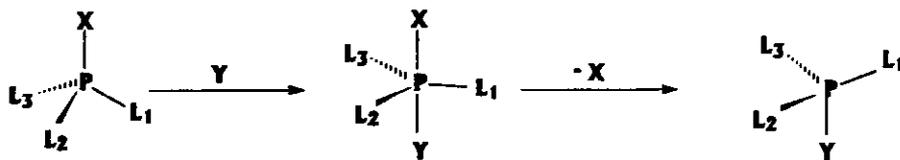
Por lo regular las estructuras tetracoordinadas del fósforo (V) presentan una estructura tetraédrica; en el momento en que sufre una reacción de sustitución nucleofílica, el fósforo modifica su geometría debido a la introducción de un nuevo sustituyente en su esfera de coordinación generando así una estructura de bipirámide triangular (BPT). Los enlaces en una estructura de BPT⁽²⁹⁾ son de dos tipos uno es axial (también llamado apical) formando un sistema lineal X-P-X, mientras que el segundo tipo de enlace es el que las tres uniones de Z-P forman un plano trigonal, se llaman sustituyentes ecuatoriales, (esquema 7.)



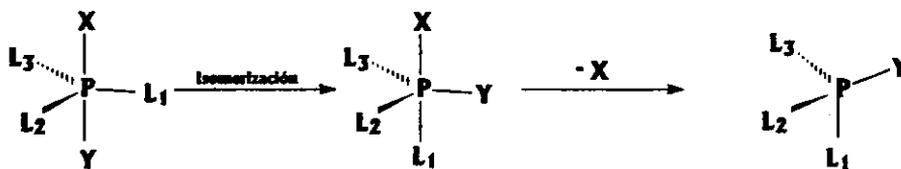
Esquema 7

El mecanismo de sustitución propuesto por Ingold *et al*⁽³⁰⁾ muestra como un nucleófilo Y ataca por la cara del tetraedro que se encuentra opuesta al grupo saliente X (esquema 8), esto genera una estructura de bipirámide triangular en donde X y Y ocupan las posiciones axiales de la molécula, la regeneración del tetraedro es gracias a la reincorporación del par electrónico a los orbitales *d* del fósforo y a la eliminación del grupo saliente X. Cuando el grupo saliente es significativamente más electronegativo que los demás grupos (L_1, L_2, L_3) la reacción se realiza con una inversión de la configuración. En el caso de que los grupos L 's y X no tengan una gran diferencia relativa en la electronegatividad, se presenta una isomerización de la bipirámide triangular; cada uno de los grupos en la molécula busca ocupar las posiciones apicales siguiendo la regla de la polaridad. Esta regla enuncia que los sustituyentes más electronegativos “prefieren” orbitales híbridos que tengan un menor carácter *s* (orbitales axiales) y los sustituyentes más electropositivos “prefieren” orbitales híbridos que tengan un mayor carácter *s* (orbitales

ecuatoriales)⁽³¹⁾. El proceso de isomerización se realiza mediante pseudorotaciones de Berry⁽³²⁾ las cuales se mencionaran mas adelante. Como se observa en el esquema 9 el fósforo sufre una isomerización intercambiando sus posiciones Y y L₁, en consecuencia al salir X y regenerar la estructura tetraédrica el compuesto mantiene su configuración inicial. En otras palabras cuando hay una reacción de sustitución nucleofílica sobre fósforo y el grupo saliente es mas electronegativo que los demás sustituyentes la reacción se dará con una inversión de configuración, mientras que cuando el grupo saliente tenga una electronegatividad parecida a la de los otros sustituyentes de la molécula, permite que la molécula de producto mantenga la configuración inicial, tal y como lo indican en sus trabajos Van Den Berg⁽³³⁾ y Gillespie⁽³⁴⁾.

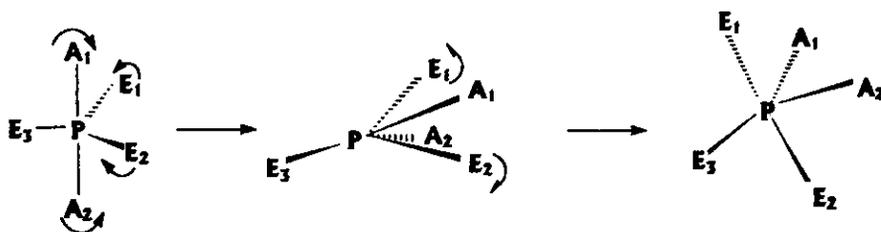


Esquema 8



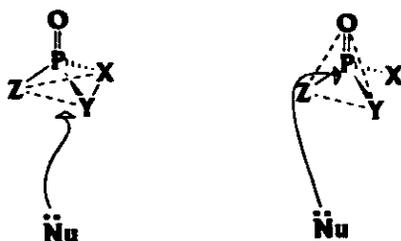
Esquema 9

El fenómeno de isomerización se puede presentar en especies de fósforo pentacoordinado y un modelo que explica este intercambio en las posiciones de los sustituyentes fue propuesta por Berry.⁽³⁵⁾ El modelo plantea que hay pseudorotaciones con lo cual hay un intercambio de las posiciones espaciales en una estructura pentacoordinada sin ruptura o formación de enlaces. La forma en que se realizan estas pseudo rotaciones es tomando a uno de los sustituyentes como un "pivote" manteniendo fija su posición en el espacio, E_3 , mientras los demás grupos modifican sus ángulos para conformar una estructura de pirámide con base cuadrada (PC) tal y como se observa en el esquema 10. La barrera de energía entre estas dos conformaciones es muy pequeña del orden de 4 kcal/mol⁽³⁶⁾ lo que explica la facilidad de interconversión entre estas dos estructuras. Dado que puede ocurrir de manera inversa, los sustituyentes que forman la base cuadrada pueden también modificar sus ángulos para dar la estructura BPT en donde los grupos que ahora ocupan las posiciones axiales pueden ser diferentes a las que conformaron la estructura BPT de partida; reconociendo así las isomerizaciones en una reacción de sustitución nucleofílica.



Esquema 10

En las reacciones de sustitución de oxifosforanos que presentan un esqueleto tetraédrico puede haber dos formas de ataque por un nucleófilo, una de ellas es por la cara opuesta al oxígeno fosforílico y la otra es un ataque por una cara adyacente al oxígeno fosforílico, como se observa en el esquema 11.

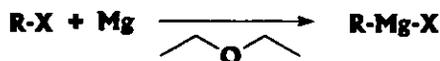


Esquema 11

En un estudio realizado por Westheimer ⁽³⁷⁾ utilizando cálculos de CNDO/2⁽³⁸⁾ formuló un modelo con la molécula de trifluorofosfato (POF_3) para determinar por cual de las dos caras de la molécula antes mencionadas, es mas factible que se efectúe el ataque nucleofílico sobre fósforo, en este caso el nucleófilo fue fluoruro, F^- . El esquema 12 muestra como es que se realizan los dos tipos de ataques, el primero es cuando el fluoruro ataca a la molécula por la cara que conforman los tres átomos de flúor, cara FFF, para formar el complejo (II); el proceso tiene un ΔH de formación de -719.4 kcal/mol. Este complejo (II) al modificar sus ángulos genera una estructura BPT con el oxígeno en posición axial estructura (III) este proceso tiene un ΔH de -650.6 kcal/mol. Al hacer un balance de ambos factores se obtiene un valor de -721.6 kcal/mol para el paso de la especie (I) a la (III). Siguiendo un proceso similar pero ahora dirigiendo el ataque del nucleófilo por la cara FOF (IV) se tiene un ΔH de -704.5 kcal/mol para el primer paso, la modificación de los ángulos en este segundo paso tiene un ΔH de -689.5 kcal/mol. El balance para este sistema muestra un ΔH de formación de -734.6 kcal/mol. La diferencia entre un sistema y otro es de casi 13 kcal/mol, con lo que podemos deducir que es mas factible un ataque por la cara FOF que por la cara FFF en donde el oxígeno ocupa la posición axial en la estructura BPT.

REACTIVO DE GRIGNARD, ASPECTOS GENERALES

Desde su descubrimiento los reactivos organomagnesianos han sido de gran interés en química orgánica debido a su importancia sintética. En 1900 Víctor Grignard los sintetizó por primera vez y aunque han pasado muchos años se siguen utilizando ampliamente. A pesar del tiempo transcurrido el mecanismo de la formación todavía esta en tela de juicio. La reacción en general (esquema 5) requiere de un halogenuro de alquilo o arilo y magnesio metálico, el disolvente utilizado debe ser aprótico como el éter etílico o THF. La reacción en general requiere condiciones anhidras.



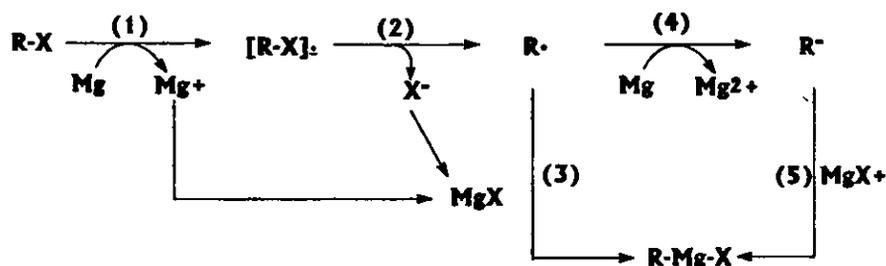
Esquema 5

Formación del reactivo de Grignard (RG).

En muchas ocasiones la reacción se muestra renuente a iniciar, sin embargo si se trabaja con cuidado y teniendo todo el material, disolventes y reactivos secos la reacción se lleva a cabo con relativa facilidad y con buenos rendimientos. Generalmente el magnesio se encuentra cubierto de óxido, lo cual dificulta la reacción, para eliminar el óxido se lava el metal con ácido clorhídrico diluido, agua y después se seca perfectamente.

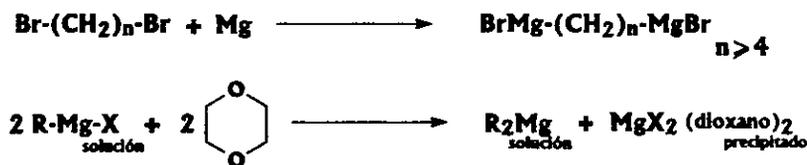
El mecanismo de formación del RG ocurre a través de un medio heterogéneo en la superficie del metal; Bickelhaaupt⁽³⁹⁾ plantea un mecanismo el cual se muestra en el esquema 6. En la primera etapa el magnesio dona un electrón formando un radical anión, debido a que el halógeno es un buen grupo saliente el radical anión se rompe formando un radical R• y un anión X[⊖] (etapa 2). El halogenuro se une al magnesio (Mg⁺) en la superficie del metal formando [•]MgX para luego ser atacado por el radical formando el RG (etapa 3). La formación del radical R• así como su adsorción sobre la superficie del metal se ha cuestionado mucho, es por ello que se plantea otra alternativa, etapa 4, en donde el Mg⁺

aporta otro electrón formando el anión R^- y magnesio (2+) estas dos especies se unen junto con el halógeno para formar $R-Mg-X$.



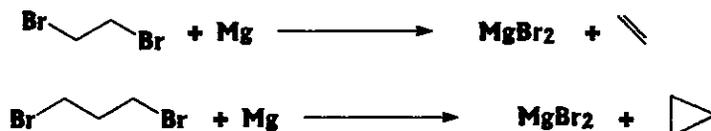
El halógeno empleado en el haluro de alquilo o arilo es regularmente bromo o yodo debido a que estos dos átomos presentan las mejores condiciones de electronegatividad y volumen para ser buenos grupos salientes. El cloro aunque buen grupo saliente no es tan eficiente como los otros dos. Experimentalmente es muy común la adición de yodo elemental para activar la superficie del magnesio formando una especie del tipo MgI_2 , aunque en algunos casos no es necesaria su aplicación.

En general los compuestos de RG son monovalentes, entiéndase como monovalente una estructura del tipo $R-Mg-X$, sin embargo, existen varios compuestos organomagnesianos bivalentes (R_2Mg) formados por bihalogenuros orgánicos o por intercambio con otras especies como dioxano esquema 7.



Esquema 7

En el caso de 1,2-dibromoetano o 1,3-dibromopropano no se obtienen los RG dado que sufren eliminaciones o reacciones intramoleculares, por ejemplo en los 1,3-dibromados se pueden formar anillos de tres miembros, los cuales por otros medios son muy difíciles de preparar, esquema 8.



Esquema 8

La gran mayoría de los compuestos organometálicos del magnesio presentan una estructura tetracoordinada del tipo RMgXL_2 , en donde L es disolvente. Mientras que cuando el medio no tiene disolvente la especie RMgXL_2 desaparece estabilizándose el reactivo de Grignard por medio de una polimerización formando anillos de cuatro miembros, esquema 9.



Esquema 9

Los compuestos en disolución presentan un equilibrio de intercambio muy rápido entre el disolvente y el grupo R el cual se conoce como equilibrio de Schlenk⁽³⁹⁾ esquema 10. El equilibrio depende de la concentración, el disolvente y el grupo R (de acuerdo a su volumen). El equilibrio se determinó de varias maneras, una de ellas fue colocando una disolución equimolar de MgX_2 y R_2Mg en éter la cual se comportó como una disolución de reactivo de Grignard (RMgX). La adición de $^{25}\text{MgBr}_2$ radioactivo (^{25}Mg emisión β^- con $\tau_{1/2}=21.2$ h.) nos permite observar el intercambio con las demás especies adicionadas en la disolución. La determinación del equilibrio dinámico pudo ser observado

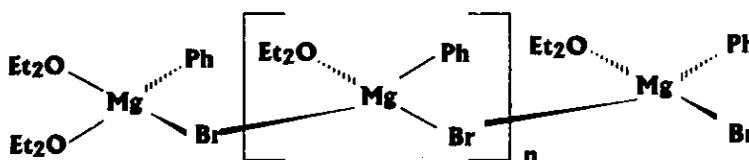
gracias a la resonancia magnética nuclear de ^1H , en el caso de CH_3MgBr en disolución. A temperatura ambiente solo se observa una señal para los protones del metilo debido a el intercambio rápido de CH_3 entre las especies CH_3MgBr y $(\text{CH}_3)_2\text{Mg}$. Las señales para las dos especies se observan a temperaturas menores de $-100\text{ }^\circ\text{C}$. en donde el intercambio es lento.



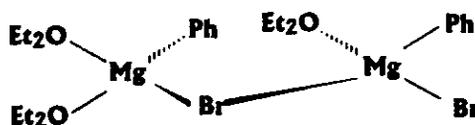
K = constante de equilibrio
L = disolvente con donadores de electrones

Esquema 10

En THF las especies de R-Mg-X existen como monómeros $\text{RMgX}(\text{THF})_2$ en un rango muy amplio de concentraciones. En el caso de éter solo en concentraciones muy diluidas se encuentran como monómeros ($< 0.1\text{ N}$) mientras que a altas concentraciones se forman oligómeros, esquema 11a, cuando los grupos son muy voluminosos como el tBuMgX solo se forman monómeros $[(\text{Et}_2\text{O})_2\text{tBuMgX}]$ o dímeros (esquema 11b).



a

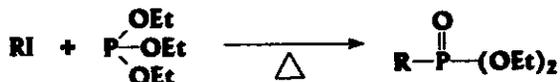


b

Esquema 11

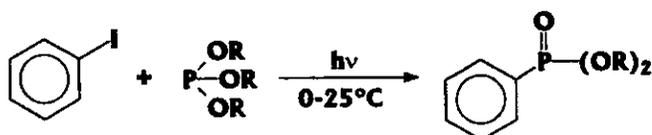
FORMAS ALTERNAS PARA LA OBTENCIÓN DE FOSFONATOS AROMÁTICOS

La reacción de Arbuzov es una de las más utilizadas para la formación de ligaduras carbono-fósforo.

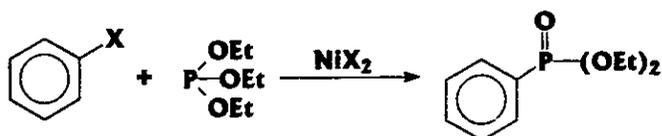


Sin embargo los haluros de arilo son poco reactivos en este tipo de transformación. Existen otros métodos que son de utilidad para la síntesis de fosfonatos aromáticos⁽⁴⁰⁾, entre ellas están.

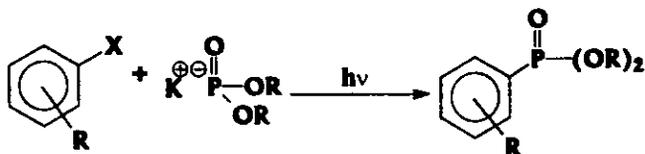
1. Activación fotoquímica, en donde Obricki y Griffin⁽⁴¹⁾ hicieron una reacción con trialquilfosfitos y ioduros de arilo en presencia de luz; esta es una modificación a la reacción de Arbuzov. La reacción requiere de largas exposiciones de luz y los rendimientos van de 34 a 95%



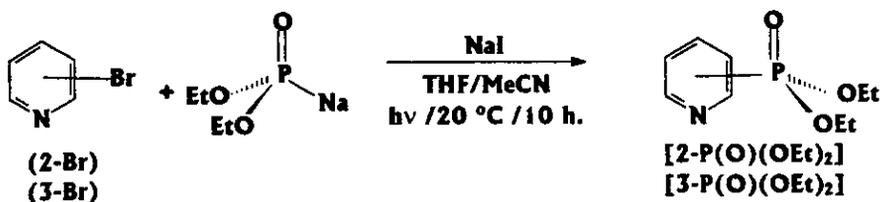
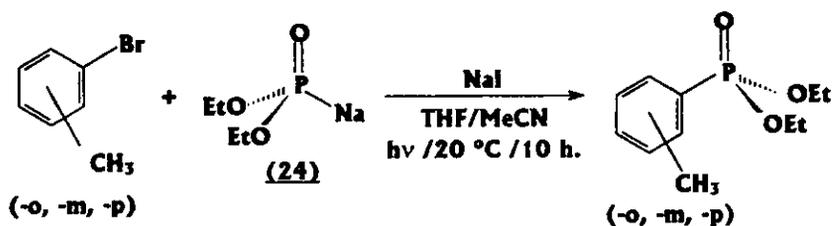
2. Utilizando sales de níquel (II). Tavs⁽⁴²⁾ planteo que el acoplamiento entre diversos halogenuros de arilo y fosfito de trietilo se cataliza por cloruro o bromuro de níquel (II). La reacción requiere altas temperaturas y los rendimientos son de 11-90%.



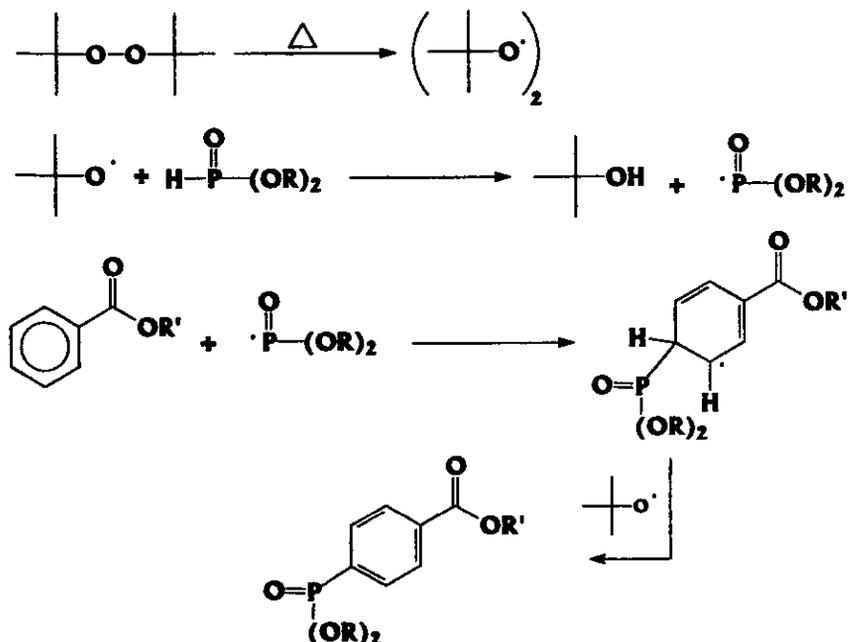
3. Reacciones $S_{RN}1$, destacando dos métodos, uno realizado por Bunnett y Creary⁽⁴³⁾, en el cual activan la reacción con luz; los fosfonatos se obtiene en rendimientos de 87-96%. En el caso de que la reacción no se active con luz los rendimientos no suben arriba del 4%.



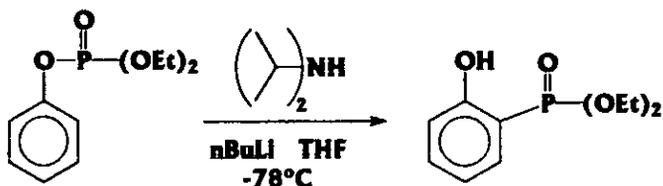
El segundo proceso desarrollado por Boumekouez⁽⁴⁴⁾ y colaboradores consiste en fotolizar bromuros de arilo y la sal de sodio (24) en THF/acetonitrilo, catalizando con NaI. En estas reacciones se intercambia el bromo por el yodo. El intercambio de halógeno en el arilo modifica la cinética de la reacción, haciéndola hasta 1000 veces más rápida, con respecto a la reacción sin yoduro de sodio. Los rendimientos obtenidos van de 77-85%.



4. Via la formación de radicales libres. Fields⁽⁴⁵⁾ desarrolló esta técnica partiendo de dialquilsfosfitos y peróxido de diterbutilo. Esta es una de las formas mas directas de obtención de fosfonatos.



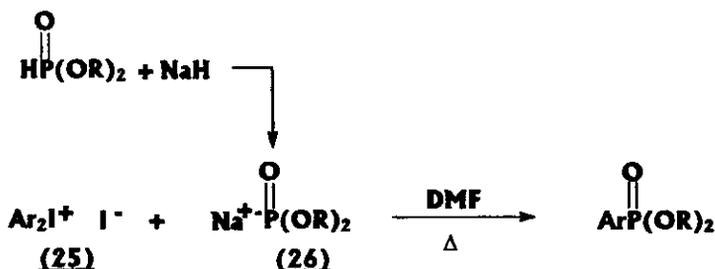
5. En otro método, Melvin⁽⁴⁶⁾ reportó que los esteres fosfóricos de fenoles, sufren transposición catalizada por una base, tal como se muestran en la ecuación, los o-hidroxifosfonatos de dietilo correspondientes se obtuvieron en rendimientos de 78-95%.



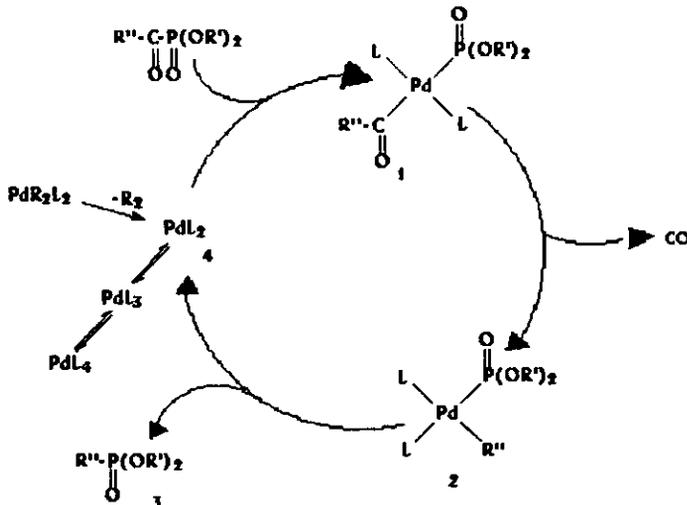
6. En otra técnica se acoplan aniones fosfito⁽⁴⁷⁾ con haluros de arilo; la reacción se cataliza con yoduro cuproso en solución de HMPT, a altas temperaturas. Los rendimientos obtenidos están entre 54-81%.



7. Empleando sales de diariliodonio. En esta reacción Zu-Dong Liu y Zhen-Chu Chen⁽⁴⁸⁾ reportan un estudio comparativo de técnicas para la obtención de arilfosfonatos. El método que ellos utilizaron consiste en hacer reaccionar dialquil-fosfitos con un equivalente de NaH en una solución de DMF, para obtener la sal (26). La sal (26) se hizo reaccionar con el diariliodonio (25) a una temperatura de entre 70-80 °C por varias horas. Los rendimientos fueron de 79-93%.



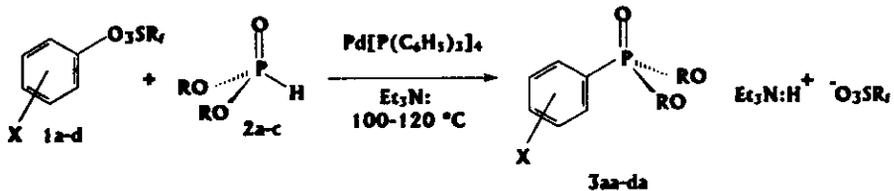
8. Usando una catálisis por Pd (0). Nakazawa⁽⁴⁹⁾ y colaboradores desarrollaron una técnica empleando acilfosfonatos, los cuales se transforman en fosfonatos por medio de una descarbonilación activada catalíticamente. Estos investigadores utilizan complejos organometálicos del tipo PdR₂L₂ (R= Me, Et; L= Fosfina terciaria), Pd(PPh₃)₄ o Pd(PCy₃)₂, como catalizador. Los rendimientos obtenidos están entre 76-100% para fosfonatos derivados de arilos y 5-55% para fosfonatos alifáticos. El mecanismo propuesto se muestra en el siguiente esquema.



R'' = *φ*, *p*-Me*φ*, *p*-MeO*φ*, *p*-Cl*φ*, Me, Et.

R' = Me, Et.

Xiyan Lu⁽⁵⁰⁾ y Jingyang Zhu reportan que se pueden obtener arilfosfonatos a partir de arilsulfonatos en presencia de trietilamina y complejos de paladio como catalizador, los rendimientos obtenidos fueron del 77-89%.



1	X	2	R
a	H	a	Et
b	2-Cl	b	<i>n</i> -C ₄ H ₉
c	4-OCH ₃	c	<i>i</i> -C ₃ H ₇
d	4-Cl		

Todos estos métodos tienen ciertas desventajas como son:

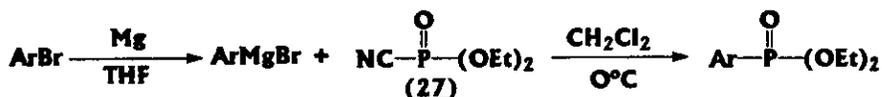
- a) La necesidad de usar exceso de fosfito.
- b) La necesidad de activar el sustrato.
- c) Inaplicabilidad a sustratos impedidos estéricamente.
- d) Baja regioselectividad.
- e) Rendimientos moderados.
- f) Largos tiempos de reacción.

Es por ello que nuevos métodos o reactivos que permitan obtener fácilmente los arilfosfonatos siempre son de utilidad puesto que enriquecen el arsenal de métodos sintéticos.

Discusión

Recientemente se reportó la reacción de fenoles⁽⁵¹⁾, aminas y alcoholes,⁽⁵²⁾ con cianofosfonato de dietilo produce los ésteres y aminas fosfóricas correspondientes con buenos rendimientos. En virtud de que esta reacción implica el ataque de un nucleófilo oxhidrílico o amino sobre el cianofosfonato de dietilo, se pensó que este reactivo podría ser útil para la preparación de fosfonatos aromáticos a través de una reacción con carbaniones de tipo aromáticos.

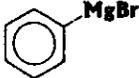
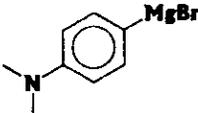
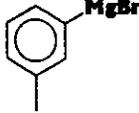
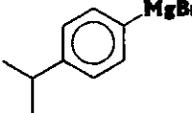
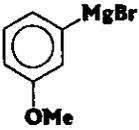
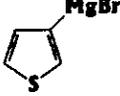
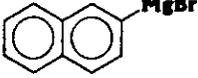
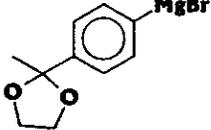
En este proyecto se decidió utilizar como fuente de carbaniones a los bromuros de arilmagnesio (reactivo de Grignard); en una reacción con cianofosfonato de etilo (27) y tratar de obtener los fosfonatos aromáticos. La técnica constó de dos partes la primera fue la formación de los bromuros de arilmagnesio, y la segunda, la utilización de estos reactivos de Grignard en la reacción con (27).



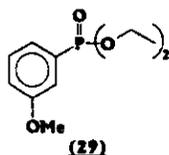
En la primera fase de la investigación se preparó el reactivo de Grignard derivado del bromobenceno cuidando de que todos los reactivos así como el disolvente estuvieran secos. La manera en que se realizó la reacción fue adicionando lentamente el bromobenceno sobre una suspensión de magnesio metálico en THF anhidro, bajo una atmósfera inerte.

La solución preparada de reactivo de Grignard se tituló⁽⁵³⁾ con una solución valorada de ácido clorhídrico. La normalidad obtenida en este y subsecuentes casos se muestran en la tabla 1.

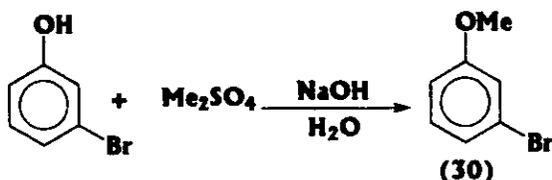
Tabla 1

	1.10 mmol/ml		0.68 mmol/ml
	0.83 mmol/ml		1.21 mmol/ml
	1.43 mmol/ml		0.90 mmol/ml
	0.88 mmol/ml		0.21 mmol/ml

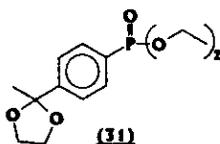
Una vez obtenido el bromuro de fenilmagnesio se hicieron reacciones de 20 mmoles del mismo con 10 mmoles de (27) en 20 mL. de diclorometano anhidro (ver parte experimental) el producto de esta reacción se intento purificar por destilación al vacío, sin éxito, ya que no se separó de la pequeña cantidad de bromobenceno que no reacciono con el magnesio. Para resolver este problema se decidió purificar por cromatografía en columna flash utilizando como soporte silica gel flash 400 y como eluyente una mezcla de acetato de etilo con hexano. El producto puro obtenido con 81% de rendimiento se identificó como fosfonato (28). El compuesto (28) muestra en el espectro de infrarrojo bandas de absorción en 3479, 2988, 2931, 2906, 1440, 1299, 1024 cm^{-1} . En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón presentó, en el rango de 7.9-7.3 ppm tres multipletes que corresponden al anillo aromático, una señal en 4.12 que correspondería al CH_2 del etilo, esta señal debido a la interacción con el fósforo la señal se desdoblada en 14 señales, la última señal que aparece en un triplete de CH_3 , en 1.32 ppm. La espectrometría de masas muestra un ion molecular $m/z=214$.



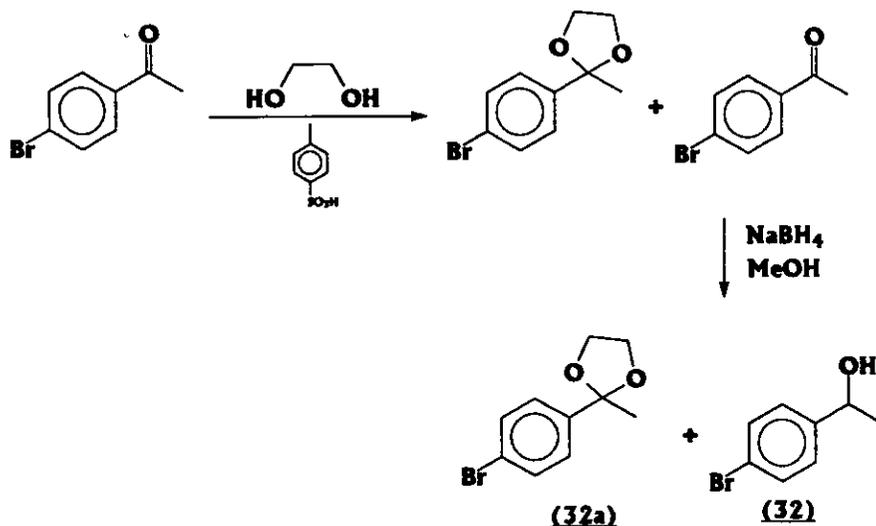
Los siguientes compuestos se prepararon usando la misma técnica. Para sintetizar el compuesto (29) se preparó el 3-bromoanisol a partir de *m*-bromofenol, por metilación con sulfato de metilo en medio básico⁽⁵⁴⁾ a temperatura de ebullición de agua. El producto se purificó por destilación.



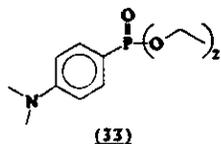
El *m*-bromoanisol (30) formado se hizo reaccionar con magnesio metálico para obtener el reactivo de Grignard correspondiente, y por último se utilizaron 20 mmoles para la reacción con (27). El compuesto (29) se purificó por cromatografía en columna flash, el rendimiento del producto puro fue de 73%. El espectro de infrarrojo de esta sustancia mostró bandas en 3467, 2984, 2938, 1253, 1025, 970 cm^{-1} . En resonancia magnética nuclear de protones se observan dos multipletes en 7.2-7.0 correspondientes al anillo aromático, un multiplete en 4.1 asignado al grupo CH_2 del etilo, un singulete en 3.8 para el grupo metoxi y un triplete en 1.3 ppm para el CH_3 del etilo. El espectro de masas tiene un $m/z = 243$ que corresponde al ion molecular.



El derivado bromado, materia prima para la preparación del compuesto (31) se forma a partir de la *p*-bromoacetofenona por acetalización con un exceso de etilenglicol⁽⁵⁵⁾ en presencia de ácido *p*-toluensulfónico y en una solución de benceno. En esta reacción, a pesar de que la mezcla se calentó a reflujo por 62 horas la reacción no se completó y la separación de la materia prima y el producto resultó sumamente difícil; por esto, la mezcla de reacción se redujo con borohidruro de sodio en metanol, formando el alcohol (32), y el acetal (32a) que fue mas sencillo de separar, por recristalización.

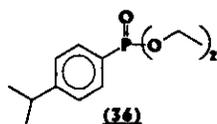
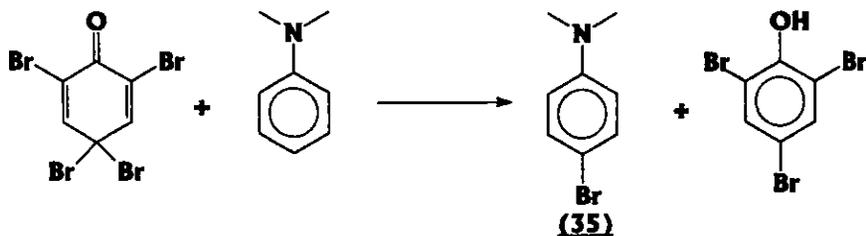


Una vez formado el derivado bromado se siguió la misma técnica descrita antes para obtener el fosfonato (31). En 53% de rendimiento. El espectro de infrarrojo de este compuesto muestra bandas de absorción en 3430, 2989, 2910, 1251, 1031 y 972 cm^{-1} . En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observan multipletes en 7.8-7.4 ppm para los protones del anillo aromático, un multiplete en 4.0 para el grupo CH_2 del etilo del fosfonato, así como para un CH_2 del acetal; el otro CH_2 del acetal aparece como un multiplete en 3.7 ppm, el metilo adyacente al acetal muestra una señal en 1.5 ppm y el triplete del CH_3 del etilo aparece en 1.2 ppm. El espectro de masas muestra un ion molecular m/z en 256.

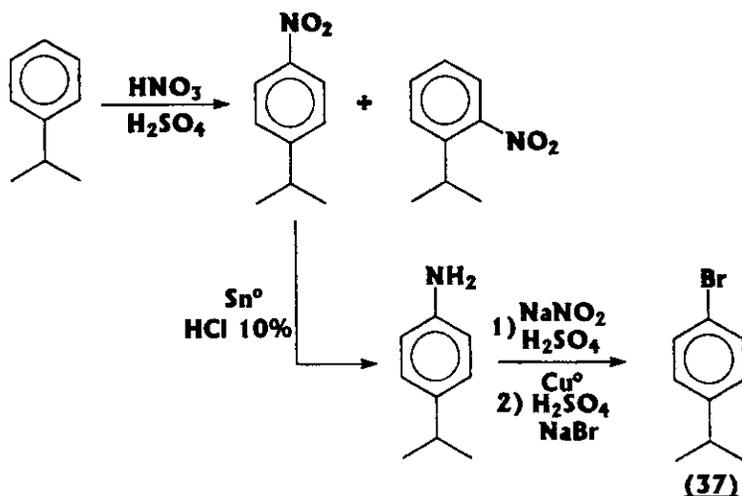


El compuesto bromado (35) necesario para la preparación de (33) se obtuvo a partir de *N,N*-dimetilanilina⁽⁵⁶⁾, la cual se halogenó con 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexadien-1-ona (35) a una temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$; para dar el compuesto (35). En 95% de rendimiento. Al compuesto (35) se le aplicó la técnica descrita antes y se obtuvo (33) en un rendimiento del 82.5%. El compuesto (33) presenta

bandas de infrarrojo en 3455, 2984, 2903, 1603, 1053, 1025, 961 y 788 cm^{-1} . En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observan en 7.6 y 6.7 dos señales dobles correspondientes al anillo aromático; el multiplete del grupo CH_2 del etilo aparece en 4.1, el singlete de los dos grupos N-CH_3 se ve en 3.0 y el triplete de CH_3 del etilo aparece en 1.3 ppm. En el espectro de masas se observa el ion molecular en m/z de 257.

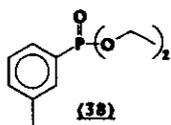


El *p*-bromocumeno, necesario para la síntesis del fosfonato (36) se preparó a partir de cumeno siguiendo la ruta que se muestra en el esquema.



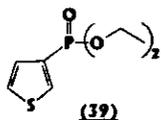
La nitración del cumeno⁽⁵⁷⁾ generó dos isómeros, el orto y el para-nitrocumeno. La mezcla se separó por cromatografía en columna, y el *p*-nitrocumeno se

redujo⁽⁵⁸⁾ con estaño metálico y ácido clorhídrico al 10% para dar el *p*-aminocumeno; este compuesto se transformó en la sal de diazonio⁽⁵⁹⁾ con nitrito de sodio y ácido sulfúrico, y enseguida la sal de diazonio se convirtió en el derivado bromado (37) por tratamiento con bromuro cuproso. El compuesto (37) se purificó por cromatografía en columna. El fosfonato (36) se obtuvo en 90% de rendimiento utilizando la técnica general descrita antes. Las constantes físicas para el fosfonato (36) son las siguientes: En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observan dos multipletes en 7.7 y 7.3 ppm correspondientes a los protones aromáticos, en 4.1 se observa un multiplete para el CH₂ del etilo del fosfonato; en 2.9 aparece la señal de CH del cumeno, también se puede ver un triplete del CH₃ del ester en 1.3 ppm y un doblete para los dos CH₃ del isopropilo en 1.2 ppm. En el espectro de infrarrojo se tiene las bandas de absorción en 3465, 2964, 2931, 2906, 2871, 1053, 1024, y 964 cm⁻¹. El espectro de masas muestra un ion molecular *m/z* de 300.



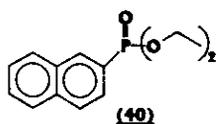
A partir del reactivo de Grignard derivado del *m*-bromotolueno, usando la técnica descrita antes, se obtuvo el fosfonato (38) en 92.5% de rendimiento. El espectro de infrarrojo de esta sustancia presenta bandas de absorción en 3463, 2985, 2907, 1721,

1248, 1053, 1025 y 967 cm⁻¹. El espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno muestra señal de multiplete en 7.6 y 7.3 para los protones del anillo aromático; un multiplete en 4.1 para el grupo CH₂ del etilo, un singulete en 2.4 para el metilo del anillo aromático y un triplete en 1.3 ppm de los grupos CH₃'s. El ion molecular observado en el espectro de masas es de *m/z*=227.

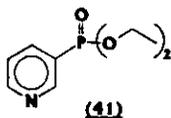


El fosfonato (39) se preparó a partir del 2-bromotiofeno, empleando la misma técnica descrita para el compuesto (28). El producto se obtuvo con un rendimiento del 90%. El espectro de infrarrojo muestra bandas de absorción en 3480, 3074, 2983, 2906, 1409, 1255, 102 y 970cm⁻¹. En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón se

observan dos multipletes en 7.7 y 7.1 correspondientes a los protones del tiofeno, una señal multipleteada en 4.1 que corresponde a los CH₂ del grupo ester y un triplete en 1.3 ppm para los CH₃'s. Finalmente en el espectro de masas se observa un ion molecular m/z de 220. En este caso el bromuro de tiofen-2-magnesio presenta una transposición del hidrógeno en posición 3 al carbono 2, debido a una mejor estabilización de la carga.

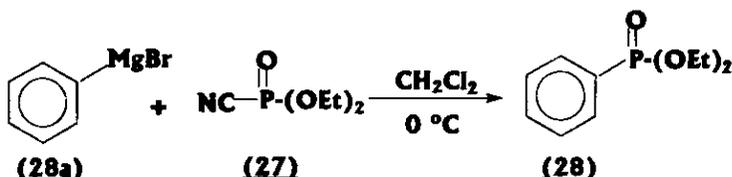


El derivado del naftaleno **(40)** se obtuvo en un rendimiento de 80% empleando la técnica general descrita. La espectroscopía mostró que en infrarrojo aparecen bandas de absorción características en 3479, 3059, 2983, 2906, 1508, 1392, 1249, 1051, 1024 y 966 cm⁻¹. El espectro de resonancia magnética nuclear de protón presenta cinco señales para el sistema aromático en 8.5, 8.2, 8.0, 7.9 y 7.5 ppm. Las señales de los CH₂'s del ester están en 4.1 y el triplete del CH₃ en 1.3 ppm. El espectro de masas presenta el ion molecular m/z en 264.



En el caso de **(41)** se empleo la siguiente técnica⁽⁶⁰⁾. Se adicionaron 9 mmoles de yodometano sobre una suspensión de magnesio metálico (0.72g. 30mmoles) en 20 mL. de THF anhidro, bajo atmósfera inerte. Una vez iniciada la reacción se agrego lentamente 20mmoles de 3-bromopiridina cuidando de que la reacción no se detuviera. Formado el reactivo de Grignard, se bajo la temperatura a 0 °C y se agrego 58 mmoles de **(27)**. El producto **(41)** fue purificado por cromatografía en columna flash (ver parte experimental); del compuesto puro se obtuvo un rendimiento del 7%. La espectroscopia de infrarrojo nos muestra bandas de absorción en 2900, 1890, 1582, 1055, 1024 y 973 cm⁻¹. En resonancia magnética nuclear se presentan cuatro señales para el anillo aromático en 8.9, 8.8, 8.1 y 7.4 ppm, un multiplete en 4.1 ppm del CH₂ del grupo ester y un triplete en 1.3 ppm para el CH₃ del etilo. Espectrometría de masas muestra un ion molecular de m/z 215. El bajo rendimiento de este compuesto seguramente se debe a la dificultad para formar el reactivo de Grignard correspondiente y a lo tedioso de la purificación.

Propuesta Mecanística.

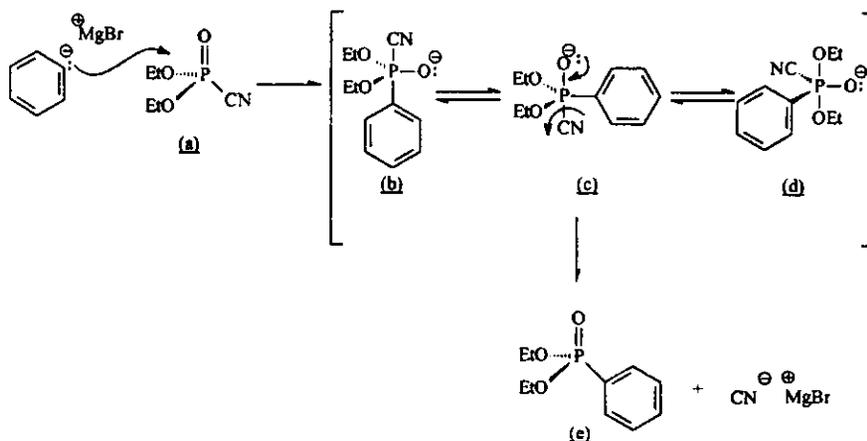


La química del fósforo se ha estudiado desde hace varios años, y a partir de estas investigaciones se plantea un mecanismo viable para la formación de fosfonatos aromáticos. En este caso se tomara como ejemplo la reacción entre (27) y (28) para explicar el mecanismo.

En el dietil cianofosfonato, el fósforo presenta una estructura tetraédrica, que en el momento de sufrir un ataque del anión de (28a), el fósforo modifica su geometría generando una estructura de bipiramide triangular (BPT), esto se debe a dos razones, uno la formación del enlace carbono-fósforo y dos la polarización de un par electrónico del enlace P-O. En este caso el ataque nucleofílico es por la cara opuesta al grupo saliente, que es el grupo ciano (a). En la estructura BPT el grupo fenilo y el ciano ocupan las posiciones axiales de la molécula (b). En el estado de transición es muy común que el fósforo pentacoordinado sufra un proceso de pseudorotación con lo cual hay un intercambio de las posiciones espaciales, esto ocurre sin la necesidad de haber ruptura y formación de enlaces; esto se efectúa debido a la baja barrera de energía (4 Kcal/mol) que se requiere para modificar sus ángulos, en la figura solo se muestran dos posibles estructuras conformacionales, (c), (d); para ver una descripción mas detallada del proceso de pseudorotaciones ver la parte de "Propiedades del Fósforo".

En la última fase del mecanismo de sustitución se vuelve a regenerar la estructura tetraédrica del fósforo, por medio de una introducción del par electrónico polarizado en el oxígeno hacia el fósforo, acompañado de la expulsión del grupo mas labil,

en este caso el grupo ciano. En este mecanismo se propone que en la estructura (c) es donde se lleva a cabo el último paso de la reacción, debido a que presenta la mejor ubicación espacial de los grupos tanto del grupo saliente como de los demás grupos en la molécula para generar (e).



Parte Experimental

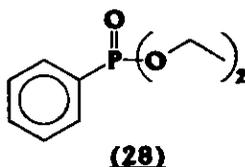
El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina usando como adsorbente silica gel 60 F₂₅₄ marca Merck. Se uso como revelador luz ultravioleta y/o vapores de yodo.

Las separaciones y purificaciones de los productos se realizaron por cromatografía en columna flash usando como soporte gel de sílice de 400 mallas marca "Grace". Los productos sólidos se purificaron por recristalización; los puntos de fusión reportados se hicieron en un aparato Büchi 510.

Los espectros de infrarrojo (IR). Se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet Magna-IR™ 750 en solución de cloroformo, película o pastilla de bromuro de potasio, según se indica. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno se obtuvieron con aparatos Varian modelos Geminis-200, Unity-300 y Uniplus-300. El desplazamiento químico (δ) esta expresado en ppm y los acoplamientos (J) en Hertz, la referencia interna es tetrametilsilano. El disolvente empleado fue cloroformo deuterado. Las contracciones empleadas en RMN son las siguientes: protones de sistema aromático (psa) singulete (s), doblete (d), doblete de doble (dd), doble triplete (dt), triplete (t), triplete dobleteado (td), cuarteto (c), cuarteto dobleteado (cd), cuarteto triplete (ct), septuplete (sep), multiplete o señal compleja (m).

La espectrometría de masas de alta y baja resolución por impacto electrónico se hizo con los equipos JEOL, modelo JMS-AX505 HA y JEOL JMS-SX102A, el valor del ion molecular se expresa como M⁺ (m/z).

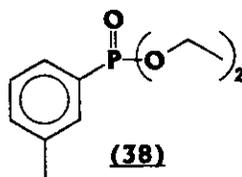
METODOS DE PREPARACIÓN.



Dietil fenilfosfonato (28). (Método General)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 200 mL., seco, equipado con un refrigerante, tubo de drierita, un septum, tapón esmerilado y agitador magnético, 7.85 g. (50 mmoles) de bromobenceno se adicionaron lentamente sobre una suspensión de 1.32 gr. de magnesio metálico (55 atom/g.) en 20 mL de THF anhidro, bajo atmósfera inerte. La reacción se agito a temperatura ambiente con agitación constante; en el seno de la reacción se observa como reacciona el magnesio. Una vez formado el reactivo de Grignard, se tomo una alicuota de un mililitro y se valoro con una solución de ácido clorhídrico 1N, empleando como indicador anaranjado de metilo. En otro matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL., seco, equipado con un tubo de drierita, un septum, un tapón esmerilado y agitador magnético, se colocaron 1.63 g. (10mmoles) de cianofosfonato de dietilo (27) en 20 mL de diclorometano seco; la solución se enfrió con un baño de hielo seco-benceno a 0 °C. En seguida se adicionaron lentamente 18.1 mL de la solución de bromuro de fenilmagnesio (1.1 molar, 20 mmoles), cuidando de no dejar subir la temperatura a mas de 5°C.; concluida la adición se retiro el baño frío y se dejo agitando durante media hora mas. La mezcla de reacción se virtió en 20 mL. de una solución de ácido oxálico, se filtro por celita, se extrajo con diclorometano (3x20 mL.), se seco con sulfato de sodio anhidro y se concentro al vacio. El producto se purifico por cromatografía en columna flash, eluyendo con acetato de acetato de etilo-hexano (1:1). Se obtuvieron 1.73 g. El rendimiento de la reacción fue de 81%

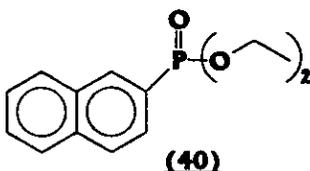
IR (película)	3479, 2983, 2931, 2906, 1440, 1392, 1249, 1132, 1053, 1024, 966 y 750
RMN ¹ H	δ= 1.32 (t, CH ₃ , J=6.9), δ= 4.12 (m, CH ₂ , J ₁ =7.2, J ₂ =3), δ= 7.46 (m, psa J=4.2), δ= 7.55 (m, psa J ₁ =8.7, J ₂ =1.5), δ= 7.81 (m, psa J ₁ =6.6, J ₂ =1.5)
E. Masas	M _{100%} =158, m/z= 214
EMAR	Calculado para C ₁₀ H ₁₆ O ₃ P 215.0837, observado 215.0844



Diethyl (3-metilfenil)fosfonato (38).

Siguiendo la técnica descrita anteriormente se adicionaron 8.54 g. de *m*-bromotolueno (6.06 mL., 50 mmoles) sobre la suspensión de 1.32 magnesio metálico. Para la formación del fosfonato, se tomaron 24.1 mL. de la solución del reactivo de Grignard (0.83 molar, 20 mmoles.) y 1.63 g. del dietil cianofosfonato. Se obtuvieron 2.10 g. El rendimiento de la reacción fue de 92.5%

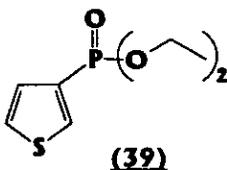
IR (película)	3463, 2985, 2907, 1721, 1394, 1248, 1121, 1053, 1025 y 967
RMN ¹ H	δ= 1.32 (t, CH ₃ , J=6.0), δ= 2.39 (s, CH ₃), δ= 4.10 (m, CH ₂ , J ₁ =7.5, J ₂ =3), δ= 7.35 (m, psa, J ₁ =5.1, J ₂ =1.0), δ= 7.61 (m, psa, J=12.6)
E. Masas	M _{100%} =172, m/z= 228
EMAR	Calculado para C ₁₁ H ₁₇ O ₃ P 228.0915, observado 228.0907



Diethyl naftil-2-fosfonato (40).

Usando el método general se adicionaron 13.2 g. de 2-bromonaftaleno (9.65 mL., 50 mmoles), a la suspensión de 1.32 g. magnesio metálico. Para formación del fosfonato se tomaron 22.7 mL. del bromuro de naftilmagnesio recién formado (0.88 molar, 20 mmoles) y 1.63 g. de dietil cianofosfonato. Se obtuvo 2.11 g. El rendimiento de la reacción fue de 80%

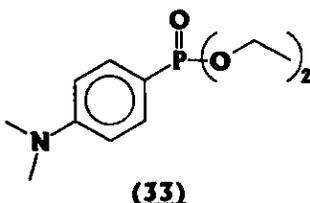
IR (película)	3523, 3479, 3090, 2983, 2931, 2906, 1591, 1508, 1442, 1392, 1249, 1153, 1051, 1024, 966, 804 y 773
RMN ¹ H	δ= 1.30 (t, CH ₃ , J=6.9), δ= 4.16 (m, CH ₂ , J ₁ =7.2, J ₂ =3), δ= 7.57 (m, psa J ₁ =1.6, J ₂ =3.6), δ= 7.89 (d, psa, J=8.1), δ= 8.03 (d, psa, J=7.8), δ= 8.25 (cd, psa J ₁ =6.9, J ₂ =1.2), δ= 8.52 (d, psa, J=8.1)
E. Masas	M _{100%} = m/z= 264
EMAR	Calculado para C ₁₄ H ₁₇ O ₃ P 264.0915, observado 264.0909



Diethyl tiofen-3-fosfonato (39).

Empleando el método general se adicionaron 8.15 g. de 2-bromotiofeno (50 mmoles) sobre la suspensión de 1.32 g. de magnesio metálico. Para la formación del fosfonato, se usaron 1.63 g. de (27) y 22.2 mL. de la solución del reactivo de Grignard recién formado (0.9 mmoles, 0.9 molar). Se obtuvieron 1.98 g. El rendimiento de la reacción fue de 90%.

IR (película)	3537, 3479, 3074, 2983, 2933, 2906, 1506, 1479, 1409, 1392, 1255, 1101, 1024, 970, 796, y 750
RMN ¹ H	δ= 1.34 (t, CH ₃ , J=7.2), δ= 4.13 (m, CH ₂ , J ₁ =7.2, J ₂ =3), δ= 7.18 (c, psa J=4.8), δ= 7.67 (m, psa, J ₁ =3.6, J ₂ =1.2)
E. Masas	M _{100%} = 164 m/z= 220
EMAR	Calculado para C ₈ H ₁₃ O ₃ P 220.0323, observado 220.0321



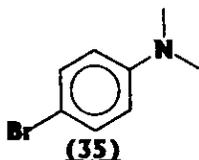
Síntesis de 2,4,4,6-tetrabromociclohexadien-1-ona.

En un matraz de fondo redondo, de dos bocas, de 500 mL., equipado con una barra magnética, se disolvieron calentando a 70 °C, 32.6 g. de 2,4,6-tribromofenol (98.5 mmoles) y 14 g. de acetato de sodio (170 mmoles) en 200 mL. de ácido acético glacial. La solución se enfrió a temperatura ambiente y con un embudo de adición se agregaron gota a gota 15.84 g. de bromo (5 mL., 98.5 mmoles) en 200 mL. de ácido acético glacial, cuidando de no dejar subir la temperatura a más de 30 °C. Al término de la adición se dejó agitando durante una hora más. El crudo de la reacción se vertió sobre hielo precipitando un compuesto amarillo, el cual se filtró al vacío. El sólido amarillo se recrystalizó de diclorometano. Se obtuvieron 37.4 g. (93.0%), de punto de fusión 125-130 °C.

4-bromo-N,N-dimetilanilina. (35)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL., equipado con una barra de agitación magnética, 24.6 g. de 2,4,4,6-tetrabromociclohexadien-1-ona (60 mmoles) se adicionaron lentamente sobre una solución de 7.26 g. de N,N-dimetilanilina en 50 mL. de diclorometano previamente enfriada a -20 °C con un baño de hielo seco-acetona, cuidando

de no dejar subir la temperatura a mas de $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Al finalizar la adición se retiró el baño frío y se dejo subir la temperatura hasta la ambiente. La mezcla de la reacción se lavó con hidróxido de sodio acuoso, 2 N. (30 mL.) para retirar impurezas, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y concentro al vacío. El producto obtenido (11.4 g.) es un sólido con punto de fusión de $54\text{-}55\text{ }^{\circ}\text{C}$. El rendimiento de la reacción fue del 95%.



RMN ^1H $\delta = 2.87$ (s, CH_3), $\delta = 6.53$ (d, psa $J=9.1$), $\delta = 7.25$ (d, psa $J=9.1$)

4-(N,N-dimetil)aminofenilfosfonato. (33)

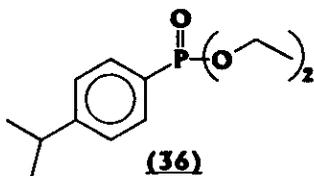
Empleando la misma técnica que la usada para preparar el fosfonato (28) se agregaron lentamente 10 g. de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (50 mmoles), sobre una suspensión de 1.32 g. de magnesio metálico en 20 mL. de THF. Una vez preparado el correspondiente reactivo de Grignard, se hicieron reaccionar 1.63 g. de (27) y 29.4 mL. del bromuro de 4-N,N-dimetilaminofenilmagnesio (20 mmoles 0.68 molar). Se obtuvieron 2.10 g. del producto (33). El rendimiento de la reacción fue del 82.5%.

IR (película) 3455, 2984, 2903, 1603, 1521, 1368, 1237, 1131, 1053, 1025, 961 y 788

RMN ^1H $\delta = 1.30$ (t, CH_3 $J=6.9$), $\delta = 3.02$ (s, CH_3) $\delta = 4.05$ (m, CH_2 $J_1=7.5$, $J_2=2.7$), $\delta = 6.70$ (dd, psa, $J_1=9.3$, $J_2=3.6$), $\delta = 7.64$ (c, $J_1=3.6$, $J_2=12.6$)

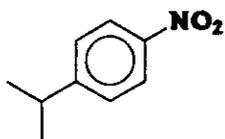
E. Masas $M_{100\%} = m/z = 257$

EMAR Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_3\text{PN}$ 258.1259, observado 258.1251



Orto y para-nitrocumeno.

En un matraz bola de 500 mL. equipado con una barra para agitación magnética, se adicionaron lentamente 142 mL. de una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico (22.3% de HNO₃, 65.6% H₂SO₄ y 12.1% de H₂O, en peso) sobre 60 g. de cumeno (isopropilbenceno, 0.5 moles) con agitación vigorosa, manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Al termino de la adición la mezcla de reacción se dejó agitando durante dos horas a temperatura ambiente y después una hora mas a 40 °C. La reacción se vertió sobre hielo, se extrajo con cloruro de metileno (3x50 mL.), los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y evaporaron al vacío. El *p*-nitrocumeno se separo por cromatografía en columna flash empleando una relación de 50 g. de sílice por gramo de crudo y eluyendo con hexano-CH₂Cl₂ (9:1). Se obtuvieron 25.8 g. de 4-nitrocumeno (32% de rendimiento) y 10.3 g. de 2-nitrocumeno (12.5% de rendimiento)

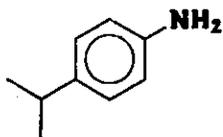


IR (película) 2966, 2932, 2872, 1603, 1522, 1463, 1347, 1111, 854, y 710

RMN ¹H δ= 1.28 (d, CH₃, J=6.9), δ= 3.02 (sep, CH, J=7.1), δ= 7.37 (td, psa, J₁=8.5, J₂=1.7), δ= 8.15 (td, psa, J₁=8.5, J₂=1.7)

Síntesis de *p*-aminocumeno.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL. equipado con un agitador magnético, se disolvieron 15.97 g. de *p*-nitrocumeno (96.7 mmoles) en 75 mL. de metanol. A esta solución se le agregaron 32.0 g. de estaño metálico (2:1 en peso). Enseguida con agitación constante, se adicionaron 50.5 mL. de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se dejó agitando durante dos horas mas. A la mezcla de reacción (en medio ácido), se le hizo una extracción con cloruro de metileno (30 mL.); la fase acuosa se alcalinizó, se filtró por celita y se extrajo de nuevo con diclorometano (3x30 mL.), los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. La reacción generó 13.0 g. de producto deseado (99.4% de rendimiento).



IR (película) 3355, 3217, 3018, 2959, 2906, 2870, 1620, 1516, 1274 y 826

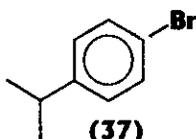
RMN ¹H δ= 1.20 (d, CH₃, J=6.9), δ= 2.81 (sep, CH, J=7.0), δ=3.55 (s, NH₂), δ= 6.64 (d, psa, J=8.4), δ= 7.02 (d, psa, J=8.4)

p-bromocumeno. (37)

En un matraz de tres bocas de 250 mL., equipado con barra agitadora, refrigerante y dos tapones esmerilados, se colocaron 10.9 g. de bromuro de sodio (105.6 mmoles), 1.41 g. de cobre metálico, 4.46 g. de sulfato de cobre y 1.2 mL. de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 horas a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante tres horas (solución de bromuro cuproso).

En otro matraz de fondo redondo de 250 mL., de dos bocas, equipado con dos septums y una barra de agitación magnética, se colocaron 13.0 g. de *p*-aminocumeno (96 mmoles) junto con 10.3 mL. de ácido sulfúrico (1 equivalente) en 100 mL. de agua, la solución se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. En seguida con agitación constante se adicionaron 6.64 g. de nitrito de sodio (96 mmoles); la reacción se agito 25 min. mas, cuidando de no dejar subir la temperatura a mas de 5 °C.

Una vez formado tanto la sal de diazonio como la solución de bromuro cuproso, se procedió a mezclarlas de la siguiente manera. La solución de bromuro cuproso se calentó a 50 °C. y con agitación constante, por medio de cánula y a presión de argón se transvasó lentamente la sal de diazonio sobre la solución de bromuro cuproso. La mezcla de reacción se dejó agitando media hora más a 50 °C. Se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con diclorometano (3x40 mL.) los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El *p*-bromocumeno se purificó por cromatografía en columna flash, usado como eluyente hexano; la cantidad obtenida fue 11.21 g. (59% de rendimiento.).



IR (película) 2963, 2928, 2871, 1489, 1463, 1405, 1074, 1010 y 822

RMN ¹H

δ= 1.22 (d, CH₃ J=6.9), δ= 2.86 (sep, CH, J=7.0), δ= 7.09 (td, psa, J₁=8.52, J₂=1.9), δ= 7.40 (td, psa, J₁=8.4, J₂=2.0)

4-isopropilfenilfosfonato (36).

La reacción tanto para obtener el reactivo de Grignard así como la formación del fosfonato se hizo empleando el método general descrito al inicio de la parte experimental; para esto se usaron 9.95 g. (50 mmoles) de **(37)** y 1.32 g. de magnesio metálico. En la reacción de formación del fosfonato se agregaron 16.5 mL. de reactivo de Grignard (1.21 molar, 20 mmoles) y 1.63 g. de dietil cianofosfonato. Se obtuvieron 2.31 g. del producto. El rendimiento en la reacción fue de 90%.

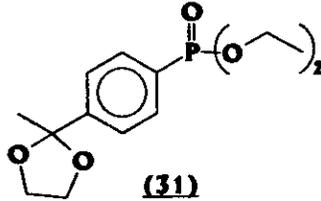
IR (película) 3465, 2964, 2931, 2906, 2871, 1249, 1053, 1024, 964, 788 y 640

RMN ¹H δ= 1.22 (d, CH₃ J=6.9), δ= 1.28 (t, CH₃, J=6.9), δ= 2.91 (sep, CH J=7.2), δ= 4.08 (m, CH₂, J₁=3.3, J₂=3.0), δ= 7.30 (m, psa), δ= 7.60 (m, psa)

E. Masas M_{100%}= 200 m/z= 257

EMAR

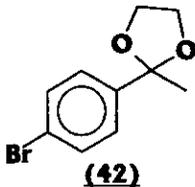
Calculado para $C_{13}H_{21}O_3P$ 257.1307, observado 257.1302



Obtención de 4-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2-il)fenilfosfonato.

4-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2-il)bromobenceno.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL., equipado con una barra magnética, un refrigerante y una trampa de Dean-Stark, se disolvieron 40 g. de 4-bromoacetofenona (211 mmoles) y 0.72 g. de ácido *p*-toluensulfónico (4.2 mmoles, 5%) en 100 mL de benceno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo usando la trampa de Dean-Stark para extraer el agua, durante 72 horas. Al término de este tiempo, la reacción se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El crudo de la reacción se disolvió en 200 mL de metanol, se le agregaron 5 g. de borohidruro de sodio (135 mmoles) para reducir la 4-bromoacetofenona que no se acetalizó, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con 100 mL. de agua y extrajo con diclorometano (3x60 mL.), los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto de la reacción se purificó por recristalización de metanol-agua. El rendimiento fue del 80%, de un sólido de punto de fusión 42-44 °C.

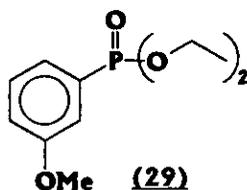


IR (pastilla) 2986, 2894, 1589, 1481, 1372, 1246, 1196, 1081, 1030, 1009, 870 y 830

RMN ¹H δ= 1.62 (s, CH₃), δ= 3.75 (m, CH₂, J=3.37.0), δ=4.03 (m, CH₂, J=3.3), δ= 7.40 (c, psa, J=14.5)

4-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2-il)fenilfosfonato (31).

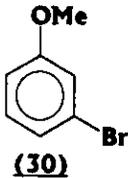
Empleando el método general, se agregaron 11 g. (50 mmoles) de (42), a la disolución de 1.32 g. de magnesio metálico. En la reacción de formación del fosfonato se agregaron a una solución de 1.63 g. de dietil cianofosfonato, 76 mL. de reactivo de Grignard (0.21 molar, 20 mmoles). Se obtuvieron 1.89 g., con un rendimiento del 64%.



Obtención de 3-metoxi-fenilfosfonato (29).

3-Bromoanisol (30).

En un matraz de fondo redondo de dos bocas, de 500 mL. equipado con una barra de agitación, un refrigerante, un embudo de adición y un tapón esmerilado, se disolvieron 40 g. de 3-bromofenol (231 mmoles) en 100 mL. de una solución al 10% de hidróxido de sodio acuoso; la solución se calentó a ebullición y agitando se agregaron gota a gota 32.04 g. de sulfato de dimetilo (1.1 equivalente, 254 mmoles), la reacción se dejó por 15 min. a temperatura de ebullición. Al término de este tiempo se agregaron de nuevo 100 mL. de NaOH acuoso (al 10%), se esperó llegar a temperatura de ebullición y se agregaron 32.04 g de sulfato de dimetilo. La reacción se dejó por 20 min. mas a temperatura de ebullición, al término de este tiempo se agregó otra porción de 100 mL. de NaOH acuoso, se retiro el calentamiento y se dejo enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3x70 mL.), los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El compuesto (30) se purificó por destilación a una presión de 2 mm. de Hg. La cantidad de producto obtenido fue 40.17 g. (93% de rendimiento.)

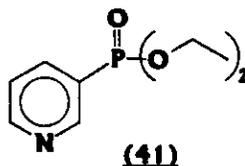


RMN ¹H δ= 3.78 (s, CH₃), δ=6.83 (dt, psa, J₁=8.4, J₂=2.1), δ=7.10 (c, psa, J=7.8)

Dietil 3-metoxifenilfosfonato (29).

Usando el método general, se agregaron 9.35 g. de 3-bromoanisol (50 mmoles), sobre 1.32 g. de magnesio metálico. Para la obtención del fosfonato se emplearon 14 mL. de la solución de reactivo de Grignard (1.43 molar, 20 mmoles) y 1.5 g. de dietil cianofosfonato. La cantidad de producto obtenido fue 2.25 g. (92.5% de rendimiento.).

IR (película) 3464, 2984, 2937, 1595, 1482, 1421, 1253, 1025, 966 y 791
 RMN ¹H δ= 1.30 (t, CH₃, J=6.9), δ= 3.81 (s, CH₃), δ= 4.08 (m, CH₂, J₁=6.9, J₂=3.0), δ= 7.05 (q, psa, J=3.3), δ= 7.28 (d, psa J=7.2), δ= 7.35 (m, psa J=3.6)
 E. Masas M_{100%}= m/z= 244
 EMAR Calculado para C₁₁H₁₇O₄P 244.0864, observado 244.0865



Dietil piridin-3-fosfonato (41).

En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 100 mL., equipado con una barra de agitación magnética, un refrigerante, un septum, un tubo con drierita y un tapón esmerilado, se adicionaron 1.36 g. de yodometano (9.6 mmoles, 0.6 mL.), sobre una disolución de 0.59 g. de magnesio metálico (25 atom/g) en 3 mL. de THF seco, bajo atmósfera inerte. Una vez iniciada la reacción se añadió lentamente 3.16 g. de 3-

bromopiridina (20 mmoles, 2 mL.), cuidando de no dejar que la reacción se detenga; al mismo tiempo se agregaron 20 mL. de THF seco. La reacción se dejó con agitación constante durante una hora. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo seco-benceno enfriando a 0 °C. En seguida se adicionaron lentamente 9.78 g. de dietil cianofosfonato (60 mmoles, 2 equivalentes) disueltos en 20 mL. de diclorometano seco. Al término de la adición se retiró el baño frío y se dejó agitando por una hora mas. El crudo de la reacción se vertió sobre 20 mL. de una solución de ácido clorhídrico (al 10% p/p) y se extrajo con diclorometano (2x20 mL.). A la fase acuosa se le agregó hidróxido de sodio acuoso al 10% hasta un pH de 8, se filtro sobre celita, el filtrado se extrajo con cloruro de metileno (3x20 mL.); los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. La cantidad de producto obtenido fue 303 mg. El rendimiento fue del 7%.

IR (disolución) 2983, 2938, 1582, 1408, 1145, 1055, 1024 y 973

RMN ¹H δ= 1.35 (t, CH₃, J=10.5), δ= 4.18 (m, CH₂, J₁=10.6, J₂=1.2), δ= 7.40 (c, psa, J=5.9), δ= 8.78 (dt, psa, J₁=3.1, J₂=4.3), δ= 8.10 (ct, psa J₁=8.4, J₂=2.9), δ= 8.98 (d, psa J=9.7)

E. Masas M_{100%}= 143 m/z= 215

EMAR Calculado para C₉H₁₃O₃PN 216.0790, observado 216.0789

Conclusiones

Para este trabajo se prepararon varios reactivos de Grignard derivados de haluros de arilo. La reacción de los carbaniones derivados de estos reactivos de Grignard con cianofosfonato de dietilo produjo los fosfonatos aromáticos (28), (29), (31), (33), (36), (38), (39), (40) y (41) en rendimientos que van de 64 a 92 %. La reacción con el reactivo de Grignard derivado de la 3-bromopiridina da únicamente 7 % del correspondiente fosfonato. El efecto observado en los sustituyentes del anillo muestra que cuando se tiene grupos electrodonadores el rendimiento de la reacción disminuye, mientras que en presencia de sustituyentes alquilo es similar o inclusive mejor, tomando como referencia al dietil fenilfosfonato (28).

De acuerdo a estos resultados, se llegó a la conclusión de que el cianofosfonato de dietilo es un buen agente para la obtención de fosfonatos aromáticos, y además representa una alternativa a los otros métodos que existen para preparar esta clase de sustancias.

Bibliografía

1. a) H. G. Khorana, "Recent Developments in the chemistry of phosphate esters of biological interest". Wiley, New York. 1961.
b) D. M. Brown, *Adv. Org. Chem*, 3, 75 (1963)
2. Colin Baird, *Environmental Chemistry*. Freeman, 1995, pags. 237-239.
3. René P. Schwarzenbach, Philip M. Aschwend y Dieter M. Imboden. *Environmental Organic Chemistry*. John Wiley & Sons Incorporation, 1993 pags. 374, 393-399
4. E. C. Corbridge. *PHOSPHORUS, An outline of its chemistry, biochemistry and technology*. Elsevier, cuarta edición. 1990, pags.528-531.
5. Chaudret, B., et al. *Polyhedron*. Vol. 10, No. 19, pags.2229-2233, 1991.
6. McKenna C. E., *et al.* *J. Med. Chem*, 1992, 35, 4885-4892.
7. *J. Organomet. Chem.*, 466 (1994), 89-94.
8. Lange, W. Kiveger, *B. Chem. Ber.* 65, 1598, 1932.
9. Saunders, B. C., *Some Aspects of the chemistry and toxic action of organic compounds containig phosphorus and fluorine*, Cambrige, University Press, 1957.
10. Fukoto, T. R., *The chemistry of organic Insecticides*, *Ann. Rev. Jn.* Tomo 1, 6, 313, 1961.
11. Shindo, N. Wada, S. Ota, K. Suzuki, F. y Ohto, Y., *Chemical Abstracts*, 67, 6453i, (1957)
12. Sakamoto, H. y Nishizawa, Y. *Preparation and biological properties of phenylphosphothioates*, *Agric. Biol. Chem.*, 26,252, 1962.
13. Szabo, K. Y Menn, j. J., *J. Agric. Food Chem.*, 17, 863, (1969)
14. Kosolapoff, G. M., *Org. React.*, 6, 273, (1951).
15. Ver referencia 14
16. Barthel, W. F. Grand, P. A. y Hall, S. A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 4186, (1954)
17. Maynard, J. A. y Swan, J. M., *Proc. Chem. Soc.*, 1963, 61
18. Sauder, M. "Phosphorus-Containing Polymers" in *Encyclopedia of Polymer Science & Technology*, Vol 10, Wiley, New York, 1969
19. Patentes USA CS-218.289 CS-226.260 BRD-2,625.674 BRD- 2,754.515
20. Patentes USA GB-1,510.381

21. Ver referencia 20
22. Takagi, H., Ed., Sites of action for Drugs. Tokio, 1968,68
23. Smallman, B. N. y Mansingh, A. Ann. Rev. Entomol., 14, 387, 1969
24. Burt, P. E. Gregory G. E. y Molloy, F. M. L. Ann. Appl. Biol., 58,341, 1966.
25. Sakai, M. y Sato, Y. Metabolic conversion of the noreistoxin-related compounds into neristoxin as a factor of their insecticidal action in Pesticide Chemistry Proceedings Second International IUPAC congress, Vol. 1, Tahori A. S. Ed., Gordon & Breach, London, 1972, 455.
26. Ver referencia 7
27. Streitwieser, A. Heathcock, C. Introduction to Organic Chemistry, Macmillan Publishing Co. Inc., segunda edición, paginas 608-609
28. Ver referencia 5
29. Huheey, J. E. Química Inorgánica, segunda edición, editorial Harla, 1981, pagina 214-215.
30. a) Fenton, G. W. Ingold, C. K. J. Chem. Soc. 1929, 2342
b) Fenton, G. W. Hey, L. Ingold, C. K. J. Amer. Chem. Soc. 81, 3805, 1959
31. Huheey, J. E. Química Inorgánica, segunda edición, editorial Harla, 1981, pagina 210-212; b) Ugi, I. Ramirez, F.. Chem. Britain, 8(5), 198-206, 210 (1972)
32. Berry, R. S. J. Chem Phys., 32, 933 (1960)
33. Van den Berg, G. R. Platenburg, D. H. J. Benschop, H. P. Organophosphorus Compounds: XI. Stereochemistry of Grignard Displacement, Reactions at Phosphorus in Isopropyl Methylphosphonahalogenates. Rec. Trav. Chim., 91. 929-934 (1972)
34. Gillespie, P. Ramirez, F. Ugi, I. Marquarding, D. Displacement Reactions of Phosphorus (V) Compounds and Their Pentacoordinate Intermediates. Angew. Chem., 12(2), 91-119 (1973)
35. Ver referencia 32
36. Ugi, I. Ramirez, F. Chem. Britain, 8(5), 198-206 (1972)
37. Westheimer, F. H. Accounts. Chem. Res., 1, 70, (1968)
38. Gillespie, P. Ugi, I. Angew. Chem., 83, 493 (1971)

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

39. Bickelhaupt, F. J. *Organomet. Chem.*, **475** (1994) 1-14 b) Schlenk, W. *Chem. Ber.* **50** (1917), 262
40. a) Yasuda, M. Yamashita, T. Shima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 938-940 (1990)
b) Yasui, S. Fujii, M. Nishimura, Y. *et al.* *J. Chem. Soc. PERKIN TRANS 2*, (1994), 177
c) Siddall, T. H. y Prohaska, C. A. *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 3467, 1962
d) Nakazawa, H. Matsuoka, Y. Nakagawa, I. Miyoshi, K. *Organometallics*, **8**, (1989) 2274-2276.
e) Hiaro, T. *et al.* *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **55**, 909-913 (1982)
f) Yasui, S. *et al.* *Heteroat. Chem.*, **6**, 223, (1995)
41. Obricki R. Griffin C. E. *J. Org. Chem.*; **33**, 632, 1968
42. Tavs P., *Chem. Ber.*, **103**, 2428, 1970
43. Bunnnett, J. F. Creary, J. *Org. Chem.*, **39**, 3613, 1974
44. Boumekouez, A. About-Jaudet, E. Collignon, N. *J. Organomet. Chem.*, **440** (1992) 297-301
45. Fields, E. K. Rolh, R. J., *Chem and Ind.* (1960), 999.
46. Melvin, L. S., *Tetrahedron Lett.* **22**, 3375, (1985).
47. Osuka, A. *et al.*, *Synthesis*, **69**, (1983).
48. Zu- Dong Liu, Zhen-Chu Chen, *Synthesis*, 373, (1993).
49. Nakazawa, H. Matsuoka, Y. Nakagawa, I. Miyoshi, K. *Organometallics*, **11**, (1992) 1385-1392.
50. Xiyuan Lu y Jingyan Zhu. *Synthesis*, 726-728, (1987).
51. Guzman, A. Diaz, E. *Synt. Comm.*, **27**(17), 3035-3038 (1997)
52. Guzman, A. Alvarado, C. Diaz, E. *Rev. Soc. Quim. Mex.* **41**, 6, 1997
53. Crompton, T. R. *Chemical Analysis of Organometallic Compounds*, vol 1, Academic Press. (1973)
54. Icke, R., *et al.* *Org. Synthe.* **3**, 564-566, (1970)
55. Berlin, Rathore y Peterson. *J. Org. Chem*, **24**, 701 (1959)
56. Fox, G. J. y Hallos, G. *Organic Synthesis*, vol 6, pag. 181-183, segunda edición, London Chapman and Hall, 1941.

- 57.a) Brown, H. C. y Hallam, W. J. Amer. Chem. Soc. 1954, 70, 605-606.
b) Brown, H. C. y Nelson, K. L. J. Amer. Chem. Soc. 1951, 67, 5605-5607.
58. Tartakovskii, I. Russ. Chem. Rev. **35**, 19-32 (1966)
59. Bigelow, L. A. Organic Synthesis, vol 1, pag. 136-137, segunda edición, London Chapman and Hall, 1941
60. Proost, W. Y Wibaut, J. P. Rec. Trav. Chim., 1940, 971-977.