

00523
5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE ANALOGOS DEL FOSFOENOLPIRUVATO (PEP)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C A
P R E S E N T A :
IVETTE ARELLANO CAMACHO



MÉXICO, D. F.



2003

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

PAGINACION DISCONTINUA

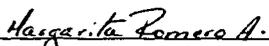
JURADO ASIGNADO:

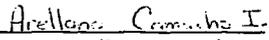
Presidente	Prof. Fernando León Cedeño
Vocal	Prof. Blas Flores Pérez
Secretario	Profa. Criselda Mendoza Milla
1er. Suplente	Profa. Aurora Lara Núñez
2do. Suplente	Prof. José Antonio Morales Serna

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 201, Departamento de Química Orgánica,
División de Estudios de Posgrado.
Facultad de Química
U N A M

Asesor: 
M. en C. Blas Flores Pérez

Supervisor Técnico: 
M. en C. Margarita Romero Ávila

Sustentante: 
Ivette Arellano Camacho

ÍNDICE

	Página
Introducción	1
Objetivos	4
Antecedentes	5
Hipótesis	21
Resultados y Discusión	22
Conclusiones	55
Materiales y Métodos	56
Bibliografía	67
Espectros	69

DEDICATORIAS

A mi papá y a mi mamá, ya que gracias a ustedes existo.

A mi hermano Alex, dondequiera que estés.

A mis hermanas Cheli, Paty y Cecy con mucho cariño.

A mis sobrinos Cynthia, Ale, Kathia, Rafa, Héctor, Tania y Paco los quiero.

A Gilberto, esta tesis es igual que GIVE A LITTLE BIT.

GRACIAS:

Papá y mamá, por su amor y comprensión, por todo su apoyo, pero sobre todo por ser mis papás.

Cecy, por adoptarme y además por ser mi hermana y mi amiga.

Ale, por ser mi hermanito y por aguantarme tanto. Te quiero mucho.

Paty, por tu cariño.

Cheli porque siempre me das ánimos y tratas de entender lo que hago.

Rafa, Kathia, Héctor, Cynthia, Tania y Paco, por ser mis sobrinos.

Gilberto, por aparecer en el momento exacto y por muchas cosas más: pero sobre todo por ser mi amigo y enseñarme a ser feliz. TE QUIERO.

Blas, por ser mi papá putativo, mi asesor y mi amigo y por no dar consejos.

Mago, por regañarme, pero sobre todo por ayudarme y brindarme tu amistad.

Héctor, porque conseguiste que entendiera que la vida no es eterna y por tu amistad.

Roberto, por tu amistad. Sin tu ayuda nunca hubiera terminado.

Alberto, porque siempre estarás presente.

A Paquito, Anix, Martín, Alex, Daphne, Alejandra, Claudia, Rogelio, Marcovich, Miguel grandote, Miguel chiquito, Fabián, Marco Barradas, Charles, Sadapi, Blanca, Pily, Paty, Marcos, por su amistad y los buenos ratos.

A todos los integrantes del 201: José Manuel, Blas, Mago, Héctor, Johnny, Charly, Marco, Ángeles, Vero, George, Paco, Roberto, Tomás

Alejandro, Rafael, Checo, Saúl, Pily, Juan Carlos, Ivonne, Juliana, Laura, Liz, Lore, Cris, David, Octavio, Liz, Rafa, Chucho, Miguel, Gilberto, por los buenos y malos momentos.

A mis amigas y compañeras de Liverpool: Ale, Lety, Gaby, Sonia, Cecy, Alicia, Martha, Silvia, Jose, Lupita, Nora, Lulú, Lili, Monse, Socorro, Sabina, Angélica, Priscila, ..., etc., por echarme porras y por los buenos ratos.

A la Familia Carbajal, por su amistad y por todo su cariño: pero en especial a Cheo por ser mi abuelito.

A Silvia por tu apoyo y tu amistad.

A María Esther, a la Sra. Evelia, a la Sra. Mago, a Maru, Sergio, Malena, Irma, al Sr. Arturo, Memo, al QFB Orlando Abraham, en fin a todos los trabajadores de esta facultad que en algún momento me ayudaron y me facilitaron las cosas y uno que otro trámite.

A mis tíos, primos y sobrinos por su cariño.

A la UNAM y a la Facultad de Química por ser mi segunda casa.

A la Dra. Laura Gasque, por conseguir que entendiera y además aprobara Química de Coordinación.

A todos los integrantes del departamento de Orgánica que en algún momento me ayudaron en algo.

A Fernando León por ser mi tío putativo y porque siempre me haces reír, además por revisar esta tesis.

A los miembros de la USAI: Q. Marisela Gutiérrez (IR), Q.F.B. Oscar Salvador Yáñez (RMN ^1H , ^{13}C y ^{31}P), Q. Georgina Duarte (EM), Jenny (A.E.) y a Q. Irene Audelo, Q. Alejandrina Acosta (RMN ^1H a 90 MHz).

INTRODUCCIÓN

Una notable característica de la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPC) es la de ser activada por moléculas que son análogos de su sustrato el fosfoenolpiruvato (PEP).

En la mayoría de las enzimas, los análogos del sustrato son inhibidores competitivos de la misma, ya que dada su similitud estructural, son capaces de unirse al sitio activo de la proteína impidiendo la unión del sustrato al formar un complejo sin salida enzima-inhibidor. Sin embargo, en el caso de la PEPC, se conocen varios análogos del PEP que son activadores alostéricos de esta enzima y sólo algunos de ellos son inhibidores competitivos¹.

Las plantas han sido clasificadas según su metabolismo en plantas C_3 , C_4 y CAM.

La PEPC es la enzima que cataliza la fijación inicial de anhídrido carbónico (CO_2) en el metabolismo C_4 .

En las plantas C_4 la fotosíntesis es casi insensible a la concentración de oxígeno (O_2) y su incorporación no varía con la concentración de CO_2 dentro de un intervalo muy amplio de concentración de estos gases. En estas plantas el punto de compensación de CO_2 es menor a $5 \mu L CO_2/L$. Esto sugiere que la actividad de la oxigenasa y la fotorrespiración están muy reducidas o están ausentes en estas plantas. La temperatura tampoco afecta al punto de compensación de CO_2 , lo que sin duda se refleja en una distribución predominante de las plantas C_4 en regiones con climas cálidos y soleados. El maíz, el sorgo y la caña de azúcar son plantas C_4 y su importancia económica sin duda explica el interés de la comunidad científica por el estudio de este tipo de metabolismo.

La PEPC es una enzima citoplásmica que se encuentra en todas las plantas, así como en algunas bacterias, cianobacterias y algas verdes².

La PEPC se encuentra en los tejidos no fotosintéticos de plantas C_4 y en semillas en donde funciona como una enzima que produce oxalacetato, un intermediario del Ciclo de Krebs³.

Una función adicional de la PEPC es el de reciclar una parte significativa del CO_2 que proviene de la respiración en las leguminosas y en las espigas de los cereales⁴.

Finalmente, los metabolismos C_4 que dependen de la PEPC en el proceso de fijación de CO_2 fotosintético, permiten a las plantas tener un uso más eficiente del agua y evadir la fotorrespiración⁵.

La PEPC es una enzima que posee varios sitios alostéricos y es regulada conjuntamente por el pH, por metabolitos activadores e inhibidores y por fosforilación.

La fosforilación es de gran importancia en la regulación de la PEPC, pues la enzima fosforilada modifica su sensibilidad hacia sus reguladores alostéricos.

El estado de agregación de la PEPC de diferentes plantas, entre ellas la del maíz, depende de su concentración, así como del pH y de la presencia de ligandos y cosolutos. Aún cuando algunos investigadores del tema no consideran relevante este tipo de regulación *in vivo*, los posibles cambios en el estado de agregación no pueden menospreciarse al trabajar con la enzima purificada².

La PEPC de maíz puede disociarse en forma reversible a dímeros y hasta monómeros a bajas concentraciones de proteína.

Por lo anteriormente descrito, el estudio con análogos del PEP sobre PEPC de plantas C_4 (maíz, caña de azúcar, sorgo), son particularmente

importantes debido a que ellos pueden ayudar en el diseño de un inhibidor eficiente que pueda ser usado como herbicida específico.

Una dificultad mayor consiste en el desarrollo de una estructura que inhíba selectivamente la carboxilasa sin afectar la actividad de otras enzimas empleando PEP.

La presencia de enlaces dobles conjugados en el PEP permite plantear como hipótesis que los compuestos fenólicos como el fenilfosfato, al ser un análogo estructural también presentarán actividad.(Fig. 1).

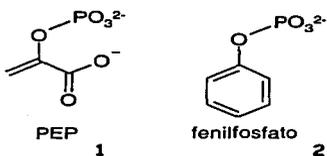


Fig. 1. Estructuras del PEP y el fenilfosfato.

Sin embargo, los análogos que poseen un grupo fosfato son susceptibles de ser hidrolizados; para tener entonces un análogo estructural que permanezca intacto durante el transcurso de la catálisis se utilizan compuestos con un grupo fosfeno (-CH2-PO3^2-).

Ante esto nos dimos a la tarea de diseñar una ruta eficiente y corta para la obtención de derivados del ácido fosfónico del tipo aromático.

OBJETIVO GENERAL

- Sintetizar análogos del fosfoenolpiruvato (PEP).

OBJETIVOS PARTICULARES

- Optimizar la síntesis de los intermediarios y de los productos finales para obtener adecuados rendimientos.
- Caracterizar los intermediarios así como los productos finales mediante técnicas espectroscópicas.

ANTECEDENTES

Las plantas han sido clasificadas según su metabolismo en plantas C_3 , C_4 o CAM^a. La fosfoenolpiruvato carboxilasa es la enzima que cataliza la fijación inicial de CO_2 en estos dos últimos tipos de metabolismo. Para comprender mejor su papel y su importancia es necesario explicar primero el funcionamiento del metabolismo C_3 y un fenómeno colateral, el proceso llamado fotorrespiración.

Metabolismo C_3 vs. fotorrespiración

Fotosíntesis.

La fotosíntesis consiste esencialmente de dos fases, las llamadas fase luminosa y fase oscura. Durante la fase luminosa la energía en forma de los fotones es transformada en el potencial químico (ATP^b y $NADPH^c$) que se requiere para llevar a cabo las reacciones de la fase oscura. Durante la fase oscura ocurre la síntesis de azúcares gracias a la fijación de CO_2 atmosférico. Las reacciones iniciales de esta última fase reciben en conjunto el nombre de ciclo de Calvin⁶.

El ciclo de Calvin y su regulación.

En esta reacción de carboxilación se producen dos moléculas de 3-fosfoglicerato (molécula de 3 carbonos, de ahí el nombre de metabolismo C_3).

^a CAM: Metabolismo Ácido de las Crasuláceas.

^b ATP: Adenosina trifosfato.

^c NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, reducido.

El ciclo de Calvin puede dividirse en tres etapas: la carboxilación, la reducción y la regeneración del aceptor RuBP (Fig. 2).

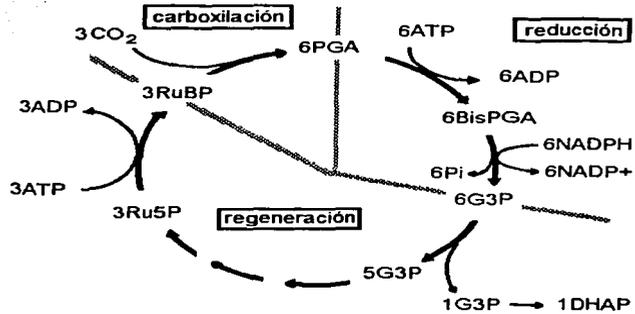


Fig. 2. - El ciclo de Calvin.

RuBP, ribulosa-1,5-bisfosfato; PGA, 3-fosfoglicerato; BisPGA, 1,3-bisfosfoglicerato; G3P, gliceraldehído-3-fosfato; DHAP, dihidroxiacetona fosfato; Ru5P, ribulosa-5-fosfato⁷.

Fotorrespiración

Las plantas C_3 respiran durante la iluminación y consumen algo de oxígeno mientras efectúan la fotosíntesis en la que desprenden oxígeno. Pero esta respiración no es del todo mitocondrial, ya que se inhibe sólo en parte con cianuro que bloquea la citocromo oxidasa presente en las mitocondrias. La

respiración no sensible a cianuro en las plantas C_3 iluminadas se llama **fotorrespiración**.

La fotorrespiración desvía algo del poder reductor producido en las fases luminosas de biosíntesis de glucosa hacia la reducción de oxígeno; es decir, la fotorrespiración desperdicia una buena parte de la energía solar capturada en las reacciones luminosas. Este mecanismo es muy activo en las plantas C_3 , pero está ausente de las C_4 .

En las hojas C_3 , la relación fotorrespiración/fotosíntesis aumenta al incrementarse la temperatura. Esto se debe a que al aumentar la temperatura disminuye la afinidad de la enzima por el CO_2 y se favorece la reacción de oxigenación; además, la solubilidad relativa del CO_2 y del O_2 cambia con la temperatura.

Para evitar el efecto del oxígeno en la fotosíntesis las plantas C_4 y CAM han desarrollado elaborados mecanismos bioquímicos y anatómicos que les permiten aumentar la concentración de CO_2 en la proximidad de la RuBP, minimizando así su actividad de oxigenasa.

El metabolismo C_4 .

En las plantas C_4 la fotosíntesis es casi insensible a la concentración de O_2 y su incorporación no varía con la concentración de CO_2 dentro de un intervalo muy amplio de concentración de estos gases. Esto sugiere que la actividad de oxigenasa y la fotorrespiración están muy reducidas o están ausentes en estas plantas. La temperatura tampoco afecta al punto de compensación de CO_2 , lo que sin duda se refleja en una distribución predominante de las plantas C_4 en regiones con climas cálidos y soleados. El

maíz, el sorgo y la caña de azúcar son plantas C_4 y su importancia económica sin duda explica el interés por el estudio de este tipo de metabolismo¹.

Las hojas de las plantas C_4 poseen una estructura anatómica que las diferencia de las plantas C_3 ; en las plantas C_3 las células del mesófilo se encuentran distribuidas sin una organización clara en el tejido de la hoja siendo el principal sitio de fijación de CO_2 . En cambio, en las hojas de las plantas C_4 las células del mesófilo se encuentran rodeando a las células de la vaina vascular, formando una estructura a la que se ha llamado anatomía *Kranz* (del alemán, que significa "corona": (Fig. 3).

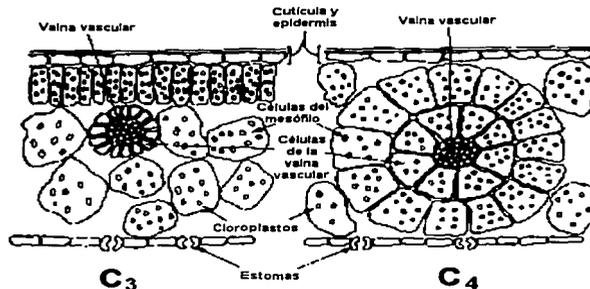


Fig. 3. Anatomía de las hojas de las plantas C_3 y C_4 ⁸.

Las células del mesófilo no poseen las enzimas del ciclo de Calvin, pero la actividad de la PEPC es muy elevada, por lo que fijan activamente CO_2 en forma de oxaloacetato, el cual es rápidamente reducido a malato o transaminado a aspartato. Esta forma de carbono se transporta a las células de la vaina

vascular en donde es descarboxilado para generar CO_2 y un compuesto de 3 carbonos. Las células de la vaina vascular sí poseen las enzimas del ciclo de Calvin y el CO_2 liberado es entonces fijado por la Rubisco como en una planta C_3 . El compuesto de 3 carbonos producto de la descarboxilación es regresado a las células del mesófilo en donde se regenera el PEP que se requiere para empezar un nuevo ciclo (Fig. 4).

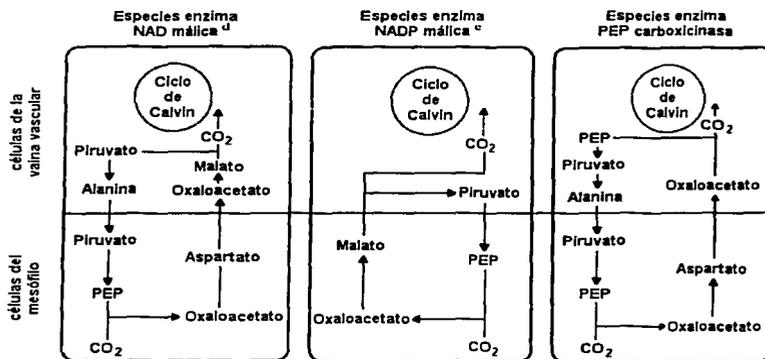


Fig. 4. Los subgrupos de plantas C_4 ². NAD, adenín nicotín dinucleótido

El metabolismo CAM.

Hemos visto como las plantas C_4 separan en el espacio la fijación del CO_2 así como su incorporación en forma de 3-fosfoglicerato. En las plantas CAM la

^d NAD, adenín nicotín dinucleótido;
^e NADP nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

separación, en lugar de ser en el espacio, ocurre *en el tiempo*; las enzimas involucradas se encuentran dentro de una misma célula, pero sus actividades se expresan de manera distinta a lo largo del día.

Las plantas *CAM* generalmente crecen en lugares áridos y este metabolismo se concibe con frecuencia como una adaptación al estrés hídrico. En la mayoría de las plantas *CAM* se observa durante la noche, cuando la temperatura y la evaporación de agua es baja, los estomas se encuentran abiertos y permiten el libre intercambio de gases. En este mismo periodo, la actividad de PEPC es mayor debido a que se encuentra fosforilada y el CO_2 es fijado activamente⁹.

Uso de análogos del PEP.

La estructura del PEP se muestra en la Figura 5.

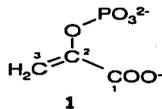


Fig. 5. Estructura del fosfoenolpiruvato.

Los análogos de un sustrato son herramientas muy útiles para el estudio del mecanismo de la acción enzimática. Su uso puede proporcionar datos sobre la naturaleza química de los residuos involucrados en la unión del sustrato, así como sobre la topografía del sitio activo. Igualmente se pueden determinar los

grupos funcionales y las características del sustrato relevantes para la unión o la catálisis.

Numerosos análogos del PEP han demostrado tener actividad frente a la PEPC, resultando gran parte de ellos inhibidores de la enzima, mientras que solo unos cuantos han demostrado ser activadores. A continuación se muestran algunos inhibidores que se han utilizado para el estudio de la PEPC.

Tabla 1.-Algunos análogos del PEP y sus constantes de inhibición¹⁰.

Nombre	K _i (μM)	Fórmula
ácido 1-hidroxiciclopropano carboxílico fosfato	7	
fosfoenol-3-bromopiruvato	7	
Z-metil-fosfoenolpiruvato	17	
3,3-dicloro-2-dihidroxi-fosfinoil-metil-2-propenoato	80	
L-fosfolactato	100	
E-metil-fosfoenolpiruvato	110	

fosfoglicolato	200	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{PO}_3^{2-} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CO}_2^- \\ \\ \text{H} \end{array}$
fosfoenolpiruvato fosfonato	400	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C}-\text{PO}_3^{2-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{CO}_2^- \end{array}$
dimetil- fosfoenolpiruvato	380	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{PO}_3^{2-} \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CO}_2^- \end{array}$
<i>E</i> -3- cianofosfoenolpiruvato	1360	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O}-\text{PO}_3^{2-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C}-\text{CO}_2^- \\ \diagup \\ \text{N}\equiv\text{C} \end{array}$
fosfoenoltiopiruvato	2000	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{S}-\text{PO}_3^{2-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C}-\text{CO}_2^- \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$
fosfonoacetato	2000	$\begin{array}{c} \text{PO}_3^{2-} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CO}_2^- \\ \\ \text{H} \end{array}$
fosfomalato	2600	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O}-\text{PO}_3^{2-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2^- \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$
fosfonopropionato	10000	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{PO}_3^{2-} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CO}_2^- \\ \\ \text{H} \end{array}$

Esta lista de inhibidores de la PEPC es bastante amplia y, sin embargo, algunos de los análogos que se han encontrado actúan como activadores de la enzima. Se han reportado compuestos como el 2,4-dihidroxi-fosinoilmetil-2-

propenoato¹¹, el sulfoenolpiruvato¹², el fenilfosfato³ y la fosfomicina¹³, cuyas estructuras se muestran en la Figura 6.

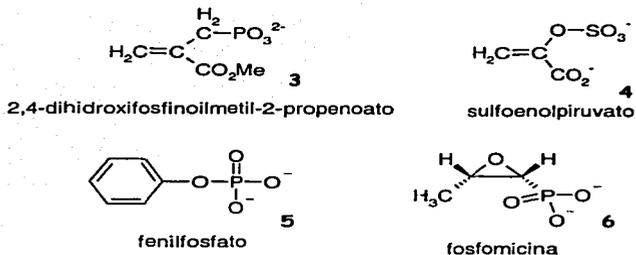


Fig.6. Estructura de algunos activadores de la PEPC.

Si uno compara las estructuras entre inhibidores y activadores, a primera vista pareciera que el número de cargas negativas presentes en la molécula es el elemento que determina su actividad frente a la PEPC, siendo los inhibidores trianiones y los activadores dianiones.

En lo que concierne a los grupos funcionales relevantes de los análogos, desde hace ya más de una década se menciona la importancia de los grupos carboxilo y fosfato para la unión del PEP al sitio activo^{3,14}. Sin embargo, un estudio que intentó determinar alguna relación entre estructura y actividad de diferentes análogos no arrojó conclusiones claras¹⁵.

COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS

Desde las investigaciones sistemáticas de Michaelis hacia finales del Siglo XIX, el estudio de compuestos orgánicos fosforados ha ido en aumento.

Se pueden identificar, sin embargo, varios periodos subsecuentes donde importantes descubrimientos han dado lugar a un gran incremento en el interés por los compuestos fosforados.

El descubrimiento de las propiedades tóxicas e insecticidas de dichos compuestos por Schrader y otros¹⁶ en los años 30' s creó una nueva industria.

Muchos de los compuestos fosforados usados comercialmente son inorgánicos, pero los orgánicos son cada día más importantes, debido a que se ha comprobado su utilidad como antioxidantes y estabilizadores en la industria del petróleo y en la de los plásticos, y se les han encontrado diversos usos en áreas tales como corrosión-resistencia, extracción y complejación; así como productos químicos agrícolas¹⁷.

Las aplicaciones industriales aunadas al uso de los compuestos fosforados en la síntesis orgánica general, asegura un rápido crecimiento en la literatura de química de los compuestos organofosforados.

NOMENCLATURA¹⁸

El nombrar compuestos de fósforo es un ejercicio frustrante para la mayoría de los químicos. Mucha de la confusión está relacionada con el extenso uso de nombres triviales, particularmente en los ácidos de fósforo y sus respectivos ésteres, algunos de los cuales son propensos a equilibrios tautoméricos. Se debe tener cuidado sobre todo cuando se busque en literatura vieja. Por ejemplo, el compuesto $R_2P(O)OH$ es llamado trivialmente ácido dialquilfosfónico y ácido dialquilfosfónico; en la antigua literatura británica, ácido dialquilfosfonoso y ácido dialquilfosfinoso en Beilstein.

La nomenclatura, sin embargo se ha facilitado a partir de la publicación de las reglas convenidas entre los comités de la Chemical Society y de la American Chemical Society.

En la tabla 2 se presentan los puntos más importantes de dichas reglas.

Tabla 2. - Nomenclatura de compuestos Organofosforados.

R_3P trialquilfosfina	R_3PO óxido de trialquilfosfina
Ácidos Tetravalentes	
<i>Derivados fosforosos [(OH)₃P]</i>	<i>Derivados fosfinosos (H₂POH)</i>
(RO) ₃ P trialquil fosfito	R ₂ ' POR ⁿ alquil dialquilfosfito
(R ₂ N) ₃ P triamida hexa-alquilfosforosa	R ₂ PCL cloruro dialquilfosfoso
(RO) ₂ P dialquil fosfocloriduro	R ₂ ' PSR alquil dialquilfosfotioito
ROPCL ₂ alquil fosforodichloridato	R ₂ ' PNR ₂ ^z amida N,N-dialquil dialquilfosfina
(HO) ₂ PSH ác. Fosforotioso	<i>Derivados Fosforosos [HP(OH)₂]</i>
(R' O) ₂ PSR ⁿ S-alquil O,O-dialquil fosforotioato	R' P(OR ^z) ₂ alquil dialquilfosfonito
	RPCL ₂ dichloruro alquilfosfonoso
	RP(SH)OH ác. alquilfosfonotioso
Ácidos Pentavalentes	
<i>Derivados del ácido fosfórico [(HO)₃PO]</i>	<i>Derivados del ácido fosfínico [H₂P(O)OH]</i>
(RO) ₃ PO trialquil fosfato	R' ₂ P(O)OR ^z alquil dialquilfosfinato
(R ₂ N) ₃ PO triamida hexa-alquilfosfórica	R ₂ P(O)NH ₂ amida dialquilfosfónica
(RO) ₂ POCl dialquil fosforochloridato	R ₂ P(O)SH ác. dialquilfosfinotióico
(RO)POCl ₂ alquil fosforochloridato	R ₂ P(S)SH ác. dialquilfosfinoditióico
(R' O) ₂ PONR ^z ₂ N,N-dialquil dialquilfosforamidato	R ₂ PSCL cloruro dialquilfosfinotióico

$(RO)_2P(O)SR$	S-alquil	O,O-dialquil	Derivados del ácido fosfónico $[HPO(OH)_2]$
fosforotiolato			$(R' O)_2P(O)R^2$ dialquil alquilfosfonato
			$(R' _2N)P(O)R^2$ amida N,N-tetra-alquil alquilfosfónica
			$(R' O)R^2P(O)F$ alquil alquilfosfonofluoridato
			$(R' O)R^2P(O)SR^2$ O-alquil S-alquil alquilfosfonotioato
Fosforanos			
X_5P pentahalofosforano			
$R_3P=NH$ iminotrialkuilfosforano			
$R_3P=CR$ alquilidentialquilfosforano			

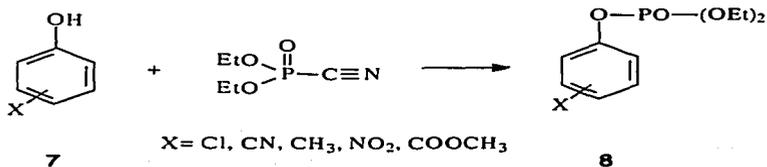
REACCIONES DE FOSFORILACIÓN

El carácter reactivo y la disponibilidad de fósforo elemental ha sido el punto principal para comenzar la síntesis de compuestos organofosforados.¹⁹²⁰

La estructura tetraédrica del fósforo blanco contiene seis enlaces P-P, cada uno de los cuales puede romperse en un sólo paso dando lugar a un simple producto. Algunas reacciones del fósforo son complejas y sus productos individuales son obtenidos con bajos rendimientos. Aunque es de considerable interés industrial la síntesis de compuestos organofosforados a partir de fósforo, la mayoría de las síntesis son realizadas a partir de derivados de éste como por ejemplo, PCl_3 , P_4O_{10} y P_4S_{10} , los cuales se obtienen fácilmente a partir de fósforo elemental.

La preparación de ésteres fosfóricos es un objetivo importante en la síntesis orgánica, a causa de que estas sustancias se emplean para sintetizar moléculas activas biológicamente, en el capítulo anterior ya se mencionó su uso como inhibidores específicos de la PEP carboxilasa, pero algunos son utilizados como insecticidas^{21,22,23}, en la síntesis de retardadores de fuego²⁴ y en la reducción de fenoles a hidrocarburos aromáticos²⁵. Los ésteres fosfóricos mixtos se han preparado por diversos métodos^{26,27,28,29}, siendo uno de los mejores el que usa un fosfito de dialquilo con un alcohol o fenol, en presencia de trimetilamina y en solución de tetracloruro de carbono³⁰. También se han reportado otras variantes sintéticas^{31,32,33}, que incluyen métodos de transferencia de fase¹², así como la técnica basada en la activación de fosfitos de trialquilo con yodo molecular³⁴.

Nicotra y colaboradores³⁵ desarrollaron un buen método para la fosforilación de fenoles utilizando el cianofosfato de dietilo en cloruro de metileno a 0°C, los rendimientos son relativamente altos y la reacción se lleva a cabo bajo condiciones suaves.



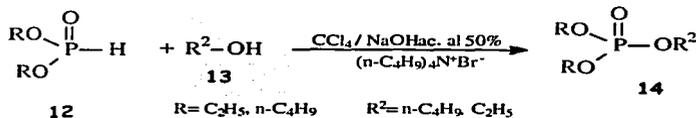
Silverberg y colaboradores²⁴ llevaron a cabo la fosforilación utilizando dibencilfosfito, N,N-diisopropiletilamina (DMAP) como catalizador en acetonitrilo/ CCl_4 a 10°C .

Este método es rápido, limpio, selectivo y se obtienen altos rendimientos.

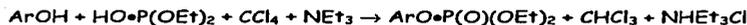


Zwierzak y colaboradores²⁵ lograron la fosforilación de alcoholes alifáticos primarios y fenoles utilizando dialquilsfosfitos, CCl_4/NaOH al 50% en agua y como catalizador de transferencia de fase utilizaron el bromuro de tetra-n-butilamonio o bien el cloruro de trietilbencilamonio.

La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente con un exceso del 25% del dialquilsfosfito correspondiente: el uso de dicho exceso fue esencial para compensar el fosfito que se pierde durante la reacción por la dialquilación aniónica en el medio acuoso.

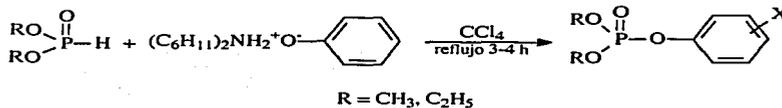


Kenner y colaboradores¹⁹ convirtieron fenoles funcionalizados en aril dietilfosfatos por medio de fosfoclorhidrato de dietilo o pirofosfato de tetraetilo con excelentes rendimientos.

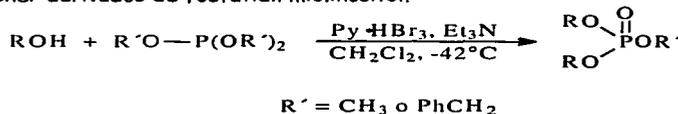


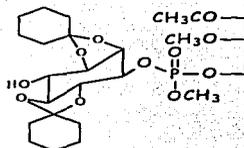
SÍNTESIS DE FOSFONOÉSTERES

Purnanand y colaboradores²⁵ sintetizaron ésteres dialquil arilfosfatos con buenos rendimientos por medio de la reacción de sales de dicitohexilamina de fenoles sustituidos con fosfito de dialquil hidrógeno



Watanabe y colaboradores²⁷, obtuvieron triésteres fosfóricos a partir de la reacción de un alcohol con trialquilfosfito en presencia de tribromuro de piridinio y trietilamina; el cual puede ser transformado en el monoéster o el diéster fosfórico. Este método fué aplicado a la fosforilación selectiva para obtener derivados de fosfatidil mio.inositol.

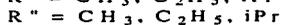




fosfatil mio inositol

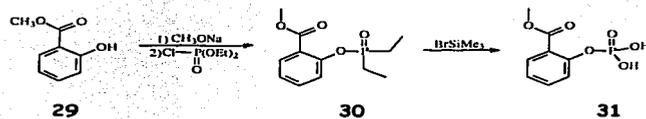
23

El método utilizado por Stonwell y colaboradores consistió en la preparación de ésteres de fosfato vía la activación con yodo molecular de un trialquilfosfito y un alcohol o fenol. La fosforilación mediante este método fue buena tanto para alcoholes primarios como para secundarios, obteniéndose rendimientos altos bajo condiciones de reacción extremadamente suaves, además de que fue compatible con una gran variedad de grupos funcionales.

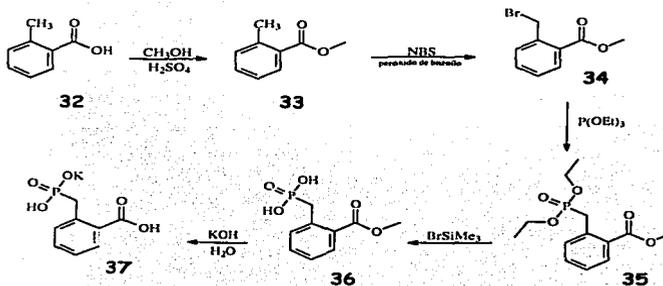


HIPÓTESIS

- Se espera sintetizar el 2-(fosfonooxi)benzoato de metilo a partir de salicilato de metilo con buenos rendimientos mediante la siguiente ruta:

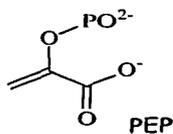


- Se espera sintetizar el 2-(fosfonometil)benzoato de potasio a partir de ácido o-toluico con buenos rendimientos mediante la siguiente ruta:

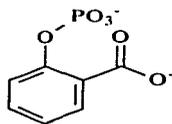


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

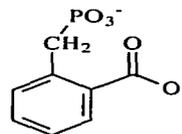
Con el propósito de aportar datos que ayudaran a determinar la relación entre la estructura y actividad de los análogos del fosfoenolpiruvato frente a la enzima PEPC, se propuso la síntesis de dos compuestos de tipo aromático que tuvieran tanto al grupo carboxilo como a un sustituyente fosforado



1



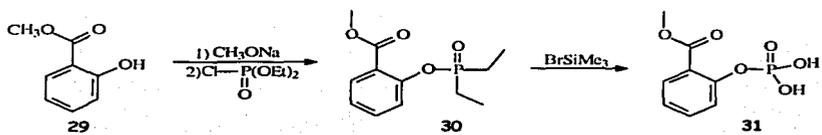
27



28

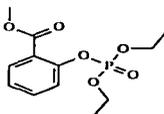
Nos pareció interesante estudiar el efecto que tendría la introducción de un metileno en lugar del oxígeno del enol, por lo que los compuestos ideales para llevar a cabo este estudio y factibles de ser sintetizados fueron el 2-(fosfonooxi)benzoato de metilo (31) y el 2-(fosfonometil)benzoato de potasio (37).

La ruta utilizada para sintetizar el compuesto 31 fue la siguiente:



RUTA A:

2-[(dietoxifosforil)oxi]benzoato de metilo



30

En base a la ruta propuesta, para la síntesis del éster fosfórico, primero se generó el metóxido de sodio en exceso de metanol, al cual se le añadió el salicilato de metilo formándose la sal de sodio respectiva como un precipitado, se eliminó el metanol para evitar la reacción de éste con el clorofosfato de dietilo³⁶. La sal se colocó en THF, se bajó la temperatura a 0°C y entonces se añadió el clorofosfato de dietilo. La mezcla de reacción, inicialmente una emulsión se volvió ligeramente transparente y posteriormente se formó un precipitado (probablemente NaCl), se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío, se añadió agua y la mezcla de reacción se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo, se eliminó el disolvente, el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 70:30 y después hexano:acetato de etilo 30:70, obteniéndose un aceite con 90.1% (Tabla 1.1), el cual se caracterizó por las técnicas espectroscópicas siguientes:

IR (Espectro 1)

En el espectro de IR; se puede observar en 2968cm^{-1} la banda de la vibración debida al alargamiento simétrico de los enlaces $=\text{CH}_2$ del anillo aromático, así como la de 2953cm^{-1} que corresponde al $-\text{CH}_3$ y es debida a la vibración de alargamiento C-H, en 1489cm^{-1} se presenta la banda de vibración en tijera del $-\text{CH}_2$, en 1393cm^{-1} la banda debida a la vibración de flexión C-H del $-\text{CH}_3$; en 1731cm^{-1} se observa la banda del grupo éster debida a la vibración de alargamiento C=O, así como en 1301 y 1031cm^{-1} se observan las bandas de alargamiento C-O y por último en 1258 y 1231cm^{-1} aparecen las bandas debidas a los alargamientos de P=O (Tabla 1.2).

RMN- ^1H (Espectros 2 y 3)

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se observan en 7.87 ppm ddd($J_{\text{H-P}}=7.8\text{Hz}$, 1.5Hz , 1.5Hz), en 7.5 ppm ddd(7.53Hz , 1.6Hz , $^5J=5.4\text{Hz}$), en 7.43 ppm ddd(6.9Hz , 1.2Hz , $^5J=5.4\text{Hz}$) y en 7.23 ppm dddd($^6J=13.1\text{Hz}$, $^3J=7.2$, $^3J=7.2\text{Hz}$, $^4J=1.5\text{Hz}$) las señales que corresponden a los protones en posición meta, orto, meta y para con respecto al grupo fosfato, en 4.26 ppm dq(4.26 , $^3J=7.2\text{Hz}$, $^3J=8.1\text{Hz}$), la señal correspondiente a los protones de los $-\text{CH}_2$ de los grupos etilo, en 3.9 ppm s(3.90), la señal de los protones del $-\text{CH}_3$ del éster y por último en 1.35 ppm dt(), que corresponde a los protones de los $-\text{CH}_3$ de los etilos. (Tabla 1.3).

RMN- ^{13}C (Espectros 4 y 5)

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , se observa en 165.4 ppm la señal correspondiente al C del grupo carbonilo del éster, en 149 ppm la correspondiente al C del anillo aromático unido al grupo fosfato, en 121

ppm, 124 ppm y 131 ppm, las de los C en posición orto, para y meta respecto al grupo fosfato; en 123 la señal del C del anillo aromático unido al grupo éster, en 64 ppm y 16 ppm se observan las señales que corresponden a los CH₂ y CH₃ de los grupos etilos respectivamente alifáticos y por último en 52 ppm la señal correspondiente al C del CH₃ del éster.. (Tabla 1.4).

RMN-³¹P (Espectro 6)

En este espectro solo se observa una sola señal en -5.037, lo que nos indica la presencia de un átomo de fósforo. (Tabla 1.5).

MS (Espectro 7)

En este espectro se observa el ion molecular que sí corresponde al peso molecular del producto (288) y el pico base que corresponde al 100% (201). (Tabla 1.6).

MS-HR (Anexo 1)

En masas de alta resolución se obtuvo un peso molecular de 288.0763, el calculado fue 288.2300. (Tabla 1.7).

Tabla 1.1.- Propiedades físicas

Fórmula Condensada	Peso molecular	Aspecto	Rendimiento
C ₁₂ H ₁₇ O ₆ P	288 g/mol	Aceite amarillo claro	90.1%

Tabla 1.2.- IR

IR película (cm ⁻¹)	
2986	-CH aromático
2953	-CH ₂ , -CH ₃
1731	Ar-CO-O-
1604	C=C
1489	-CH ₂
1451, 1393	-CH ₃
1301, 1031	-C-O-C
1164	R-CO-OCH ₃
1301	P=O
1258	O=P-(OR) ₂

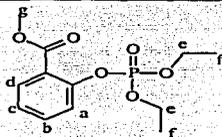


Tabla 1.3.- RMN-¹H

RMN- ¹ H (CDCl ₃)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
c	ddd, 1H	7.87
b	ddd, 1H	7.50
a	ddd, 1H	7.43
d	dddd, 1H	7.23

e	dq, 4H	4.26
g	s, 3H	3.90
f	dt, 6H	1.35

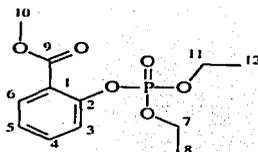


Tabla 1.4.- RMN-¹³C

RMN- ¹³ C (CDCl ₃)			
Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	123.00	7	64.75
2	149.59	8	16.01
3	121.48	9	165.40
4	131.64	10	52.11
5	124.75	11	64.75
6	133.45	12	16.01

Tabla 1.5. RMN-³¹P (CDCl₃)

RMN- ³¹ P (CDCl ₃)	
Desplazamiento (ppm)	
	-5.037

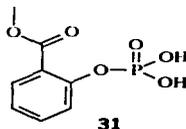
Tabla 1.6.- Espectrometría de Masas (MS).

Ion Molecular (M⁺)	Pico Base (100%)
288	201

Tabla 1.7.- Espectrometría de Masas de Alta Resolución (MS-HR).

Masa Calculada	Masa Observada
288.0769	288.0763

2-(fosfonooxi)benzoato de metilo



Dado que era necesario tener tanto al ácido fosfórico como al ácido carboxílico libre para realizar los estudios de actividad, se procedió a eliminar los grupos alquilo. Se eligió el bromotrimetilsilano para llevar a cabo la desprotección por su uso en condiciones suaves.

En este sentido, se disolvió el 2-[(dietoxifosforil)oxi]benzoato de metilo en cloruro de metileno y bajo atmósfera de nitrógeno se le adicionó el bromuro de trimetilsilano. El producto aislado y caracterizado nos indicó que sólo se habían eliminado los etilos del fosfato y no el metilo del carboxilato, probablemente porque el primero es la base conjugada de un ácido más fuerte que el carboxilo, lo que implica que este es un mejor grupo saliente favoreciéndose con esto, la reacción de desprotección. Los compuestos más volátiles se eliminaron a presión reducida y se obtuvo un aceite café, el cual no se purificó ya que era inestable. El producto obtenido se caracterizó por medio las técnicas espectroscópicas siguientes:

IR (Espectro 8)

En el espectro de IR, se observa en 2953 y en 1483cm^{-1} las bandas debidas a las vibraciones de alargamiento C-H del $-\text{CH}_3$; en 1676cm^{-1} se

observa la banda del grupo éster debida a la vibración de alargamiento C=O, así como en 1303 y 1085 cm^{-1} se observan las bandas de alargamiento P-O (Tabla 2.2).

RMN- ^1H (Espectro 9)

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se observa en 7.93 ppm m(7.93 -7.7), en 7.6 ppm m(7.61, 7.5), en 7.46 ppm m(7.46 - 7.16) ppm las señales que corresponden a los protones del anillo aromático en posición para, meta y orto, con respecto al fosfato y en 3.96 ppm s(3.96) el singlete correspondiente a los protones del $-\text{CH}_3$ del grupo éster: los protones de los -OH del fosfato no se observan, ya que como disolvente se utilizó agua deuterada. (Tabla 2.3).

RMN- ^{13}C (Espectro 10)

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , se observa en 173.5 ppm la señal correspondiente al C del grupo éster, entre 163 y 113 ppm las señales del C del $-\text{CH}_3$. (Tabla 2.4).

Tabla 2.1.- Propiedades físicas

Fórmula Condensada	Peso molecular	Aspecto
$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_6\text{P}$	232 g/mol	Aceite café

Tabla 2.2.- IR

IR película (cm^{-1})	
2953	$-\text{CH}_3$

1676	Ar-CO-O-
1613	C=C
1483	-CH ₃
1303, 1085	C-O-C
1156	R-COOCH ₃

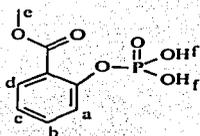


Tabla 2.3.- RMN-¹H

RMN- ¹ H (D ₂ O)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
c	m, 1H	7.93 - 7.7
b	m, 1H	7.61 - 7.5
a, d	m, 2H	7.46 - 7.16
e	s, 3H	3.96

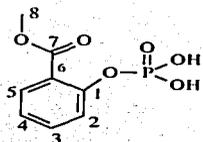
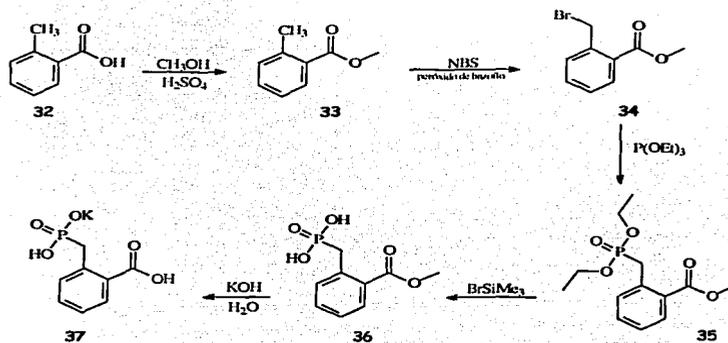


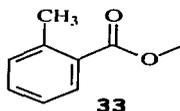
Tabla 2.4.- RMN-¹³C

RMN- ¹³ C (CD ₃ OD)			
Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	163.16	5	131.50
2	136.57	6	113.52
3	120.02	7	173.51
4	118.10	8	52.79

La ruta utilizada para sintetizar el compuesto 37 fue la siguiente:



2-metil benzoato de metilo



Con base en el diagrama sintético propuesto primero se llevó a cabo la protección del ácido o-toluico, mediante una reacción de esterificación utilizando metanol en medio ácido, se obtuvo un aceite color ámbar, el cual se purificó por destilación a presión reducida. El rendimiento de la reacción fue de 89.9% . (Tabla 3.1). El producto puro se caracterizó por medio de las siguientes técnicas espectroscópicas:

IR (Espectro 11)

En el espectro de IR, se puede observar en 2950 cm^{-1} la banda que corresponde al $-\text{CH}_3$ y es debida a la vibración de alargamiento C-H , en 1435 y 1393 cm^{-1} las bandas debidas a la vibración de flexión C-H del $-\text{CH}_3$; en 1722 cm^{-1} se observa la banda del grupo éster debida a la vibración de alargamiento C=O , así como en 1259 y 1085 cm^{-1} se observan las bandas de alargamiento C-O y por último en 761 y 737 cm^{-1} aparecen las bandas que confirman sustitución orto y se deben a la flexión anular fuera del plano (Tabla 3.2).

RMN- ^1H (Espectros 12 y 13)

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se observa en 7.90 ppm dd(8.1 Hz , 1.2 Hz), en 7.39 ppm ddd(7.65 Hz , 7.65 , 1.5 Hz), y en 7.26 ppm

m(7.26 - 7.21), las señales que corresponden a los protones de la parte aromática de la molécula en posición orto, para y meta con respecto al grupo éster, en 3.89 ppm la correspondiente a los protones de los $-CH_3$ del éster y por último en 2.60 ppm la correspondiente a los protones del $-CH_3$ unido al anillo aromático. (Tabla 3.3).

RMN- ^{13}C (Espectros 14 y 15)

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , se observa en 51.78 ppm la señal correspondiente al C del $-CH_3$ del grupo éster, en 168 ppm la señal del C del éster, en 21.7 ppm la correspondiente al $-CH_3$ unido al anillo aromático, en 131 ppm la señal que corresponde al C del anillo aromático, al cual está unido el CH_3 , en 125 ppm la señal del C del anillo en posición orto con respecto al grupo $-CH_3$ y por último en 129 ppm, 131 ppm y en 130 ppm se observan las señales correspondientes a los C del anillo aromático en posición orto, meta y para con respecto al grupo éster. (Tabla 3.4).

MS (Espectro 16)

En este espectro se observa el ion molecular que sí corresponde al peso molecular del producto (150) y el pico base que corresponde al 100% (119). (Tabla 3.5).

Tabla 3.1.- Propiedades físicas

Fórmula Condensada	Peso Molecular	Aspecto	Punto de Ebullición	Rendimiento
$C_9H_{10}O_2$	150 g/mol	Aceite color ámbar	42°C/mmHg	89.9 %

Tabla 3.2.- IR

IR película (cm ⁻¹)	
2950	-CH ₃ , -CH aromático
1722	Ar-CO-O-
1601	C=C
1435, 1382	-CH ₃
1259, 1085	C-O-C
1085	R-CO-O-CH ₃
761, 737	Confirmación de orto sustitución

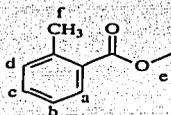


Tabla 3.3.- RMN-¹H

RMN- ¹ H (CDCl ₃)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	dd, 1H	7.90
c	ddd, 1H	7.39
b, d	m, 2H	7.26 - 7.21
e	s, 3H	3.89
f	s, 3H	2.60

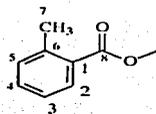


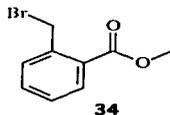
Tabla 3.4.- RMN-¹³C

RMN- ¹³ C (CDCl ₃)			
Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	140.15	6	131.64
2	129.52	7	21.70
3	131.64	8	168.06
4	130.52	9	51.78
5	125.66		

Tabla 3.5.- Espectrometría de Masas (MS).

Ion Molecular (M ⁺)	Pico Base (100%)
150	119

2-(bromometil) benzoato de metilo



La bromación en la cadena lateral en la posición bencílica se efectuó al tratar el 2-metilbenzoato de metilo con N-bromosuccinimida en presencia de peróxido de benzoilo como iniciador. Se obtuvo un aceite amarillo, el cual se purificó por medio de una destilación a presión reducida. El rendimiento de la reacción fue de 94.7% . (Tabla 4.1).

El producto se caracterizó por medio de las técnicas espectroscópicas siguientes:

IR (Espectro 17)

En el espectro de IR, se puede observar en 3068cm^{-1} la banda de la vibración debida al alargamiento simétrico de los enlaces $=\text{CH}_2$ del anillo aromático, así como las de 2997 y 2950cm^{-1} que corresponden a $-\text{CH}_3$ y CH_2 respectivamente y son debidas a la vibración de alargamiento C-H , en 1721cm^{-1} se observa la banda del grupo éster debida a la vibración de alargamiento C=O , así como en 1261 y 1114cm^{-1} se observan las bandas de alargamiento C-O y por último en 707 y 609cm^{-1} aparecen las bandas del C-Br debidas a las vibraciones de alargamiento (Tabla 4.2).

RMN-¹H (Espectros 18 y 19)

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se observa en 7.97 ppm d(7.83Hz) las señales del protón del C del anillo aromático en posición orto, en 7.50 ppm ddd(7.65Hz, 6.75Hz, 1.2Hz), las señales del protón del C en posición para y en 7.37 ppm ddd(7.65Hz, 7.35Hz, 2.1Hz), las señales del protón del C en posición meta con respecto al grupo éster; en 7.47 ppm ddd(7.65Hz, 6.75Hz, 2.1Hz), las señales del protón del C del anillo aromático en posición orto con respecto al grupo -CH₂, en 3.94 ppm s(3.94) la señal correspondiente a los protones del -CH₂ unido al anillo aromático y por último en 4.96 ppm s(4.96) la señal correspondiente a los protones del -CH₃ del grupo éster. (Tabla 4.3).

RMN-¹³C (Espectros 20 y 21)

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C, se observa en 52.28 ppm la señal correspondiente al C del -CH₃ del grupo éster, en 167 ppm la señal del C del éster, en 31.51 la correspondiente al -CH₂ unido al anillo aromático, en 131.28 ppm la correspondiente al C del anillo aromático en posición orto con respecto al grupo -CH₂, y por último en 132.52 ppm, 128.51 ppm y en 131.66 ppm las señales que corresponden a los C del anillo aromático en posición orto, meta y para con respecto al grupo éster. (Tabla 4.4).

MS (Espectro 22)

En este espectro se observa el ion molecular que sí corresponde al peso molecular del producto (228), el pico base que corresponde al 100% (149) y también se observa (M+2) en 230, esto se atribuye a la presencia de un halógeno (Br). (Tabla 4.5).

Tabla 4.1.- Propiedades físicas

Fórmula Condensada	Peso Molecular	Aspecto	Rendimiento	Observaciones
$C_9H_9O_2Br$	228 g/mol	Aceite amarillo claro	94.7 %	Irritante y lacrimógeno

Tabla 4.2.- IR

IR película (cm^{-1})	
3068	C-H del anillo aromático
2997, 2950	-CH ₂ y -CH ₃
1721	Ar-CO-O-
1599	C=C
1433	-CH ₃
1267, 1114	C-O-C
1076	R-CO-O-CH ₃
707, 609	C-Br

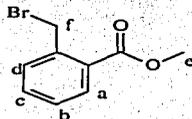


Tabla 4.3.- RMN-¹H

RMN- ¹ H (CDCl ₃)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	d, 1H	7.97
c	ddd, 1H	7.50
d	ddd, 1H	7.47
b	ddd, 1H	7.37
e	s, 2H	4.96
f	s, 3H	3.94

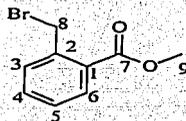


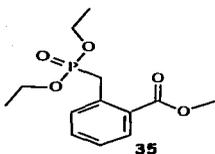
Tabla 4.4.- RMN-¹³C

RMN- ¹³ C (CDCl ₃)			
Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	129.03	6	132.52
2	139.21	7	167.00
3	131.28	8	31.51
4	131.66	9	52.28
5	128.51	---	---

Tabla 4.5.- Espectrometría de Masas (MS).

M+2	Ion Molecular (M⁺)	Pico Base (100%)
230	228	149

2-[(DIETOXIFOSFORIL)METIL]BENZOATO DE METILO



Para la obtención del fosfonato se utilizó una reacción de transposición tipo Arbusov³⁷. Para esto el bromo derivado se calentó a reflujo junto con el fosfito de trietilo.

El producto obtenido fue un aceite café el cual se purificó por medio de una destilación a presión reducida y el rendimiento fue de 78%. (Tabla 5.1). Se caracterizó por las siguientes técnicas espectroscópicas:

IR (Espectro 23)

En el espectro de IR, se puede observar en 2984cm^{-1} la banda que corresponde a los $-\text{CH}_3$, CH_2 y $-\text{CH}$ aromático y es debida a la vibración de alargamiento C-H, en 1434cm^{-1} la banda debida a la vibración de flexión C-H de $-\text{CH}_3$ y de CH_2 ; en 1721cm^{-1} se observa la banda del grupo éster debida a la vibración de alargamiento C=O, así como en 1269 y 1025cm^{-1} se observan las bandas de alargamiento C-O y por último en 1269 y 1258cm^{-1} aparecen las bandas debidas al alargamiento de P=O (Tabla 5.2).

RMN-¹H (Espectros 24 y 25)

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se observa en 7.91 ppm d(7.8Hz), 7.41 ppm ddd(6.9Hz, 1.2Hz, ⁵J=3.9Hz) y en 7.38 ppm ddd(⁵J=3.9, 8.4Hz, 1.8Hz) las señales correspondientes a los protones de los C del anillo aromático en posición orto, meta y para con respecto al -CH₂ unido al anillo, en 7.31 ppm dddd(⁶J=13.5Hz, 7.5Hz, 7.5Hz, 2.1Hz) las señales del protón del C del anillo aromático unido en posición orto con respecto al grupo éster, en 4.0 ppm q(6.9Hz) las señales correspondientes a los protones del -CH₂ unido al anillo aromático, en 3.9 ppm s(3.90) la señal de los -CH₂ de los etilos, en 3.81 ppm d(22.8Hz) las señales de los -CH₃ de los grupos etilo y por último en 1.21 ppm t(7.2Hz), las señales correspondientes al -CH₃ del grupo éster.(Tabla 5.3).

RMN-¹³C (Espectros 26 y 27)

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C, se observa en 167.89 ppm la señal correspondiente al C del grupo éster, en 130.10 ppm la señal del C del anillo aromático al que está unido el grupo éster, en 133.14 ppm la del C del anillo aromático al que está unido el -CH₂, en 132.17 ppm se observa la señal del C del anillo aromático en posición orto con respecto al grupo éster, en 131.89ppm, 126.87 ppm y 130.83 ppm las señales de los C del anillo aromático en posición orto, meta y para con respecto al -CH₂ unido al grupo fosfato y por último en 62.13 ppm y en 16.21 ppm se observan las señales que corresponden a los C de los -CH₂ y -CH₃ de los etilos del fosfato. (Tabla 5.4).

MS (Espectro 28)

En este espectro se observa el ion molecular que sí corresponde al peso molecular del producto (286) y el pico base que corresponde al 100% (198). (Tabla 5.5).

MS-HR (Anexo 2)

En masas de alta resolución se obtuvo un peso molecular de 286.0970, el calculado fue 286.56. (Tabla 5.6).

Tabla 5.1.- Propiedades físicas

Fórmula Condensada	Peso Molecular	Aspecto	Punto de Ebullición	Rendimiento
$C_{13}H_{19}O_5P$	286 g/mol	Aceite café	32°C/5mmHg	78%

Tabla 5.2.- IR

IR película (cm ⁻¹)	
2984	-CH ₂ , -CH ₃ y -CH aromático
1721	Ar-CO-O-
1600	C=C
1434	-CH ₃ , -CH ₂
1269, 1025	C-O-C
1269	P=O
1258	O=P-(OR) ₂ (R:alquilo)

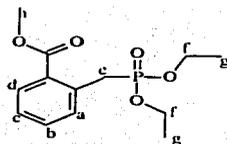


Tabla 5.3.- RMN-¹H

RMN- ¹ H (CDCl ₃)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	d, 1H	7.91
c	ddd, 1H	7.41
d	ddd, 1H	7.38
b	dddd, 1H	7.31
f	q, 2H	4.00
h	s, 3H	3.90
e	d, 2H	3.81
g	t, 3H	1.21

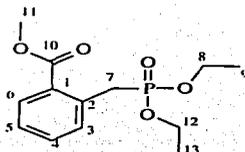


Tabla 5.4.- RMN-¹³C

RMN- ¹³ C (CDCl ₃)			
Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	130.10	8	62.13
2	133.14	9	16.21
3	131.89	10	167.89
4	126.87	11	52.03
5	130.83	12	62.13
6	132.17	13	16.21
7	31.03	---	---

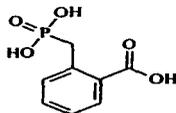
Tabla 5.5.- Espectrometría de Masas (MS).

Ion Molecular (M ⁺)	Pico Base (100%)
286	198

Tabla 5.6.- Espectrometría de Masas de Alta Resolución (MS-HR).

Masa Calculada	Masa Observada
286.0980	286.0970

Ácido 2-(metoxicarbonil)bencilfosfónico



36

La eliminación de los grupos etilo del fosfonato se llevó a cabo también con bromuro de trimetilsilano. El producto obtenido fue un aceite color café (Tabla 6.1), el cual es muy inestable. Se caracterizó por las técnicas espectroscópicas siguientes:

RMN¹H (Espectro 29)

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se observan entre 7.7 ppm m(7.7 - 7.5Hz) la señal correspondiente al protón del c del anillo aromático unido en posición orto al grupo -CH₂ y en 7.46 ppm m(7.46 - 7.16 Hz) las señales correspondientes a los protones de los c del anillo aromático en posición orto, meta y para con respecto al grupo éster y por último en 3.03 ppm d(19.5Hz) las señales correspondientes a los protones del -CH₂ unido al anillo aromático, los demás protones no se observan debido a que se utilizó como disolvente agua deuterada (D₂O). (Tabla 6.2).

Tabla 6.1.- Propiedades físicas

Fórmula Condensada	Peso molecular	Aspecto
C ₈ H ₉ O ₆ P	232 g/mol	Aceite café

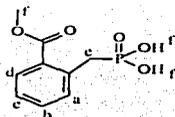
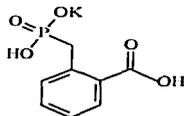


Tabla 6.2.- RMN-¹H

RMN- ¹ H (D ₂ O)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	m, 1H	7.7 - 7.5
b, c, d	m, 3H	7.46 - 7.16
e	d, 2H	3.03

2-(fosfonometil)benzoato de potasio



37

Para la obtención de **37**, se llevó a cabo la saponificación del ácido 2-(metoxicarbonil)encilfosónico utilizando hidróxido de potasio a 50°C. Se obtuvo un sólido blanco el cual se purificó por cromatografía en columna utilizando una resina de intercambio iónico y agua como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (Tabla 7.1) con un rendimiento de 75.4%. El producto se caracterizó por medio de las siguientes técnicas espectroscópicas:

IR (Espectro 30)

En el espectro de IR, se puede observar en 3377cm^{-1} la banda de alargamiento O-H intensa y bastante amplia, en 1659cm^{-1} la banda debida a la vibración de alargamiento C=O, así como en 1269 y 1177cm^{-1} se observan las bandas de alargamiento C-O, en 1269, 1177 y 1080cm^{-1} aparecen las bandas debidas a los alargamientos de P=O y por último en 1080 y 993cm^{-1} aparecen las bandas de las vibraciones de alargamiento P-OH (Tabla 7.2).

RMN-¹H (Espectros 31 y 32)

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se observan en 7.74 ppm d(7.8Hz), 7.43 ppm dd(7.8Hz, 1.8Hz, $^5J=14.1\text{Hz}$) y en 7.34 ddd(8.4Hz, 2.1Hz, $^5J=6.5\text{Hz}$) las señales correspondientes a los protones del

los C del anillo aromático en posición orto, meta y para con respecto al ácido carboxílico, en 7.27 ppm dddd(7.8Hz, 1.8Hz, $^6J=14.7\text{Hz}$) las señales correspondientes al protón del c del anillo aromático en posición orto con respecto al $-\text{CH}_2$ y por último en 3.54 ppm d(22.5Hz) las señales correspondientes a los protones del grupo $-\text{CH}_2$. (Tabla 7.3).

RMN- ^{31}P (Espectro 33)

En este espectro solo se observa una sola señal, lo que nos indica la presencia de un átomo de fósforo, ésta aparece en 20.665ppm, pero el valor real es 18.892 ppm, la diferencia se debe a que se usó H_3PO_4 como referencia y éste aparece en 1.773ppm (Tabla 7.4).

MS (Espectro 34)

En este espectro se observa el ion molecular que sí corresponde al peso molecular del producto (255) y el pico base que corresponde al 100% (199). (Tabla 7.5).

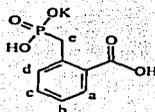
Tabla 7.1.- Propiedades físicas

Fórmula Condensada	Peso Molecular	Aspecto	Punto de Fusión (No corregido)	Rendimiento
$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5\text{PK}$	254 g/mol	Sólido blanco	165°C	75.4%

Tabla 7.2.- IR

IR pastilla (cm ⁻¹)	
3377	Ar-CO-OH
1659	-CO-OH
1269, 1177	C-O
1269, 1177, 1080	P=O
1080, 993	P-OH

Tabla 7.3.- RMN-¹H



RMN- ¹ H (DMSO)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	d, 1H	7.74
b	dd, 1H	7.43
c	ddd, 1H	7.34
d	dddd, 1H	7.27
e	d, 2H	3.54

Tabla 7.4. RMN-³¹P (CDCl₃)

RMN- ³¹ P (THF) Referencia: H ₃ PO ₄	
Desplazamiento (ppm)	18.892

Tabla 7.5.- Espectrometría de Masas (MS).

Ion Molecular (M⁺)	Pico Base (100%)
255	199

CONCLUSIONES

- 1) Se obtuvieron todos los intermediarios con buenos rendimientos.
- 2) Se logró sintetizar el 2-(fosfonooxi)benzoato de metilo y el 2-(fosfonometil)benzoato de potasio, dos análogos del fosfoenolpiruvato con un buen rendimiento por medio de las rutas sintéticas propuestas.
- 3) Se caracterizaron todos los intermedios así como los productos finales.
- 4) La reacción del bromotrimetilsilano sobre el 2-[(dietoxifosforil)oxi]benzoato de metilo y sobre el 2-[(dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo es selectiva y sólo elimina los grupos alquilo sobre el fosfato.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer® FTIR 1605. Las determinaciones se hicieron en película o en pastilla de bromuro de potasio según se indique. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{31}P se realizaron en un espectrometro Varian Unity Inova® empleando una frecuencia de 300MHz utilizando tetrametilsilano como referencia interna y CDCl_3 , DMSO como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz). Para las multiplicidades se utilizan las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; dd doble doblete; ddd, doble de doble de doble; t, triplete; c, cuadruplete; q, quintuplete; m, multiplete.

Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro JEOL® JMS SX 102ª doble sector de geometría inversa, la técnica empleada fue Ionización Electrónica por detección de iones positivos (EI^+), con esta técnica se da el valor m/e del ión molecular (M^+), el pico base (100%), y los iones fragmento. El programa de temperatura para la sonda de introducción directa fue de 20°C inicial, hasta 300°C, con una velocidad de calentamiento de 16°C por un minuto. La cámara de ionización se colocó a una temperatura de

300°C. El intervalo de masas utilizado fue de 33 a 800 UMA y el estándar de calibración que se utilizó fue perfluoroqueroseno.

Empleando el mismo instrumento pero a temperatura ambiente, también se utilizó la técnica de FAB⁺(Fast Atom Bombardment), la cual se utiliza para muestras no volátiles o térmicamente inestables. En esta técnica el analito fue disuelto en una matriz (alcohol 3-nitrobencílico) y así, la muestra y la matriz fueron bombardeadas con un haz de átomos rápidos para desorber los iones y fragmentos de ambos; los de la matriz produjeron una señal de fondo. Mediante esta técnica se obtienen iones pseudomoleculares, en este caso $[H+H]^+$.

Los espectros de análisis elemental se realizaron en un equipo FISIONS[®] modelo EA-1108, en donde se pesan aproximadamente 1.5mg de muestra en una cápsula de estaño, ésta es introducida a un reactor de combustión a 1020°C el cual tiene un catalizador de anhídrido tungstíco, a la vez se inyectan 10 mL de O₂, los gases resultantes de la combustión son CO₂ y H₂O, si hay presencia de nitrógeno y azufre, los diversos óxidos que se forman son reducidos con cobre elemental a nitrógeno elemental (N₂) y dióxido de azufre (SO₂). Después pasa a una columna empacada a 65°C y son separadas y cuantificadas por medio de una curva de calibración en donde se utilizó como estándar acetanilida, cuando existe azufre en la molécula se utiliza como estándar sulfanilamida. Las determinaciones se hacen por duplicado.

Los puntos de fusión son reportados en grados centígrados (°C) y se determinaron en un aparato Fisher-Johns®. No fueron corregidos.

Las purificaciones se realizaron por cromatografía flash utilizando sílica-gel Merck®60 (230-400) mesh) y por Cromatografía en placa fina utilizando placas de vidrio de 20 x 20 cm y 1m x 20cm cubiertas de sílica-gel 60 GF-254 Merck® como absorbente y como reveladores vapores de yodo o lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25). Las mezclas de disolventes utilizados se indican entre paréntesis, así como las proporciones que se utilizaron en cada caso.

Para la purificación de los productos finales se utilizó una Resina de Intercambio Iónico Dowex® 50W- 8X, 200-400 Dry Mesh, 8% ácida Aldrich®.

La pureza de los productos, así como el seguimiento del avance de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de vidrio de 5.0 x 1.0 cm cubiertas con sílica gel 60 GF-254 Merck® como adsorbente y como reveladores vapores de yodo o lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25).

Las materias primas así como los disolventes utilizados fueron adquiridos comercialmente de ALDRICH.

SÍNTESIS DEL 2-[(DIETOXIFOSFORIL)OXI]BENZOATO DE METILO (30)

En un matraz de fondo redondo de 100mL con junta esmerilada 24/40, provisto con un refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 18mL de metanol seco y se agregaron 1.278g (55.5mmol) de sodio. La mezcla de reacción se dejó agitando hasta que se disolvió totalmente el sodio (aprox. 30 minutos). Posteriormente, se adicionaron 8.44g (55.5mmol) de salicilato de metilo y se dejó agitando hasta que precipitó totalmente el producto; enseguida se eliminó el disolvente restante a presión reducida. Entonces se añadió al matraz 15mL de THF seco, se colocó en un baño de hielo/agua y bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 9.54mL (55.5mmol) de clorofosfato de dietilo. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 72 horas. Pasado este tiempo, a la mezcla de reacción se le adicionaron 25mL de agua y de la fase acuosa se aisló el producto por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (4X25mL). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua, después con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 70:30 y después hexano:acetato de etilo 30:70. Se obtuvieron 14.41g (90.1%) de producto puro, más 2.4g (28.4%) de materia prima.

IR (película cm^{-1}): 2986, 2953, 1731, 1604, 1489, 1451, 1393, 1301, 1258, 1164, 1258, 1031.

RMN¹H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): ddd(7.87, $J_{4,p}=7.8\text{Hz}$, 1.5Hz, 1.5Hz), ddd(7.5, 7.53Hz, 1.6Hz, $^2J=5.4\text{Hz}$), ddd(7.43, 6.9Hz, 1.2Hz, $^2J=5.4\text{Hz}$), dddd(7.23, $^6J=13.1\text{Hz}$, $^3J=7.2$, $^2J=7.2\text{Hz}$, $^4J=1.5\text{Hz}$), dq(4.26, $^3J=7.2\text{Hz}$, $^2J=8.1\text{Hz}$), s(3.90), d(1.35).

RMN¹³C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 165.40, C9: 149.59, C2: 133.45, C6: 131.64, C4: 124.75, C5: 123.00, C1: 121.48, C3: 64.75, C11 y C7: 52.11, C10: 16.01, C12 y C8.

RMN³¹P 121 MHz (CDCl₃, ppm): δ= -5.037

MS(EI+, m/z): 288(M⁺), 201 (100%)

MS(HR): 288.0769 calculada; 288.0763 observada.

SÍNTESIS DEL 2-(FOSFONOXI)BENZOATO DE METILO (31)

En un matraz de fondo redondo de 100mL con junta esmerilada 24/40, provisto con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocó una solución de 1.0g de 2-[(dietoxifosforil)oxi]benzoato de metilo (3.47mmol) en 25mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Se adicionaron 1.37mL de bromotrimetilsilano (10.4mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 48 horas. Después de este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. A la mezcla de reacción se le añadió metanol y los compuestos más volátiles se eliminaron a presión reducida. Se obtuvo un aceite café, el cual no se purificó debido a su inestabilidad.

IR (película cm^{-1}): 2953, 1676, 1613, 1483, 1303, 1156, 1085.

RMN¹H 90 MHz (D_2O , ppm): m(7.93 - 7.7), m(7.61, 7.5), m(7.46 - 7.16), s(3.96).

RMN¹³C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ : 173.51, C7; 163.16, C1; 136.57, C2; 131.50, C5; 120.02, C3; 118.10, C4; 113.52, C6; 52.79, C8.

SÍNTESIS DE 2-METILBENZOATO DE METILO (33)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con junta esmerilada 24/40, provisto con agitación magnética y un refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 5g (36.7mmol) de ácido o-toluico y se le adicionaron 25 mL de metanol absoluto y 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida, quedando un aceite al cual se le adicionaron 25mL de agua y la mezcla de reacción se aisló de la fase acuosa por medio de extracciones líquido-líquido con acetato de etilo (4X25mL). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua, después con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo un aceite color ámbar, el cual se purificó por destilación a presión reducida, obteniéndose 4.924g (89.2%) de producto puro, con punto de ebullición: 42°C/5mmHg.

IR (película cm^{-1}): 2950, 1722, 1601, 1435, 1382, 1259, 1085, 761, 737.

RMN¹H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): dd(7.90, 8.1Hz, 1.2Hz), ddd(7.39, 7.65Hz, 7.65, 1.5Hz), m(7.26 - 7.21), s(3.89), s(2.60).

RMN¹³C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 168.06, C8: 140.15, C1: 131.64, C6: 131.64, C3: 130.52, C4: 129.521, C2: 125.66, C5: 51.78, C9: 21.70, C7.

MS(EI⁺, m/z) 150(M⁺), 119 (100%)

SÍNTESIS DE 2-(BROMOMETIL)BENZOATO DE METILO (34)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con junta esmerilada 24/40, provisto con agitación magnética y un refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 3.5g (23.33mmol) de 2-metilbenzoato de metilo, 3.23g (18.15mmol) de N-bromosuccinimida, 40mL de tetracloruro de carbono, y unos cristales de peróxido de benzoilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Pasado este tiempo se agregaron 10mL de tetracloruro de carbono y se filtró el sólido formado, el cual posteriormente se lavó con 10mL más de tetracloruro de carbono. Al residuo se le eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite café el cual se purificó por destilación a presión reducida. Obteniéndose un aceite amarillo claro con punto de ebullición de 46°C/5mmHg. Se obtuvieron 5.05g (94.7%) de producto puro.

IR (película cm^{-1}): 3068, 2997, 2950, 1721, 1599, 1433, 1267, 1076.

RMN¹H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = d(7.97, 7.83Hz), ddd(7.50, 7.65Hz, 6.75Hz, 1.2Hz), ddd(7.47, 7.65Hz, 6.75Hz, 2.1Hz), ddd(7.37, 7.65Hz, 7.35Hz, 2.1Hz), s(4.96), s(3.94).

RMN¹³C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 167.00, C7: 139.21, C2: 132.52, C6: 131.66, C4: 131.28, C3: 129.03, C1: 128.51, C5: 52.28, C9: 31.51, C8.

MS(EI+, m/z) 230 (M+2), 228(M⁺), 149 (100%).

**SÍNTESIS DE 2-[(DIETOXIFOSFORIL)METIL]BENZOATO DE METILO
(35)**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con junta esmerilada 24/40, provisto con un refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 3.4g (14.84mmol) de 2-(bromometil)benzoato de metilo y se agregó gota a gota 2.775g (16.71mmol) de fosfito de trietilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Los compuestos volátiles restantes se eliminaron a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida para eliminar el trietilfosfito restante. Se obtuvieron 3.73g (88.5%) de producto puro como un aceite café.

IR (película cm^{-1}): 2984, 1721, 1600, 1434, 1269, 1258, 1025.

RMN¹H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = d(7.91, 7.8Hz), ddd(7.41, 6.9Hz, 1.2Hz, ³J=3.9Hz), ddd(7.38, ³J=3.9, 8.4Hz, 1.8Hz), dddd(7.31, ⁶J=13.5Hz, 7.5Hz, 7.5Hz, 2.1Hz), q(4.0, 6.9Hz), s(3.90), d(3.81, 22.8Hz), t(1.21, 7.2Hz).

RMN¹³C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 167.89, C10, 133.14, C2, 132.17, C6, 131.89, C3, 130.83, C5, 130.10, C1, 126.87, C4, 62.13, C8 y C12, 52.03, C11, 31.03, C7, 16.21, C9 y C13.

MS(EI⁺, m/z) 286(M⁺), 198 (100%)

MS(HR) 286.0980 calculada, 286.0970 observada.

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 2-(METOXCARBONIL)BENCILFOSFÓNICO (36)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con junta esmerilada 24/40, provisto con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 0.31g (1.084mmol) de 2-[[di(oxifosforil)metil]benzoato de metilo en 5mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Entonces se adicionaron 0.43mL (325mmol) de BrSiMe_3 . La mezcla se dejó agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Los compuestos más volátiles se eliminaron a presión reducida, posteriormente se añadió metanol y se volvió a someter la mezcla a presión reducida, esto se repitió varias veces hasta la eliminación completa de los residuos de BrSiMe_3 .

El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción.

RMN^1H 90 MHz (D_2O , ppm): δ = m(7.7 - 7.5Hz), m(7.46 - 7.16Hz), d(3.03, 19.5Hz).

SÍNTESIS DEL 2-(FOSFONOMETIL)BENZOATO DE POTASIO (37)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con junta esmerilada 24/40, provisto con agitación magnética y un baño de aceite a 50°C, se colocaron 0.300g (1.304mmol) de ácido 2-(metoxicarbonil)benzilfosfónico disueltos en 10ml de agua y se le agregaron 0.73g (13.04mmol) de KOH en lentejas. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 48 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna empacada con resina de intercambio iónico (Dowex 50) utilizando agua como eluyente.

Obteniéndose 0.250g (75.4%) de producto puro, siendo éste un sólido blanco con punto de fusión de 165°C (no corregido).

IR (película cm^{-1}): 3377, 1659, 1269, 1177, 1080, 993.

RMN¹H 300 MHz (DMSO, ppm): δ = d(7.74, 7.8Hz), dd(7.43, 7.8Hz, 1.8Hz, ³J=14.1Hz), ddd(7.34, 8.4Hz, 2.1Hz, ³J=6.5Hz), dddd(7.27, 7.8Hz, 1.8Hz, ⁶J=14.7Hz), d(3.54, 22.5Hz).

RMN³¹P 300 MHz (THF, ppm): δ = 18.892.

MS(FAB+, m/z) 255(M⁺), 199 (100%).

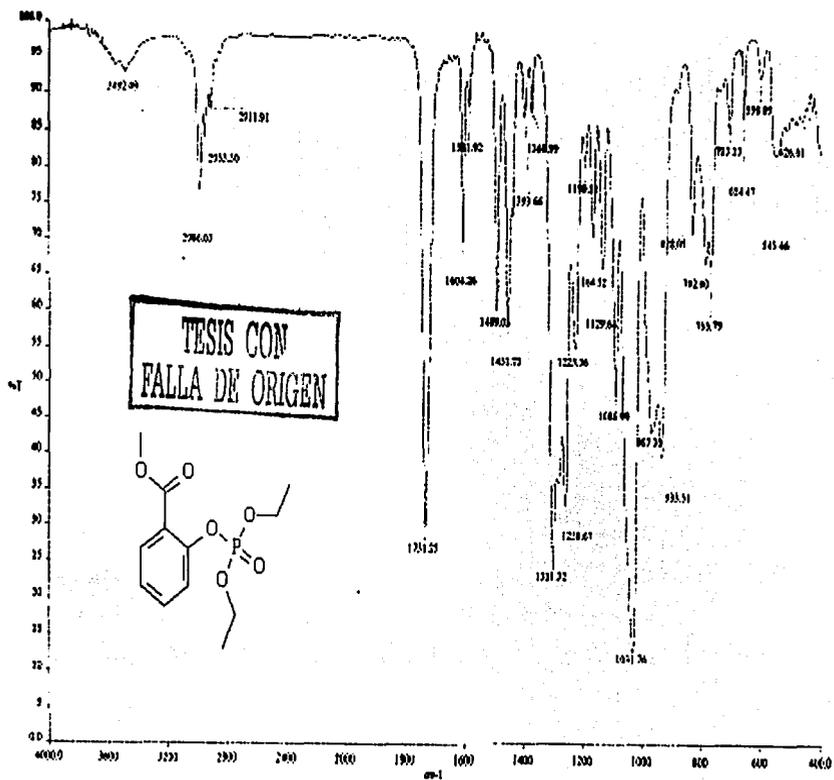
BIBLIOGRAFIA

- 1) Rodríguez-Sotres, R., Muñoz-Clares, R.A., Arch. Biochem. Biophys. **1990**, *276*, 180-190.
- 2) Chollet, R., Vidal, J., O'Leary, M. H., Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol., **1996**, *47*, 273-298.
- 3) Rodríguez-Sotres, R., Muñoz-Clares, R.A. Arch. Biochem. Biophys., **1990**, *276*, 180-190.
- 4) Deroche, M. E., Carrayol, E., Physiol. Plant. **1998**, *74*, 775-782
- 5) Martinoia, E., Rentsch, D., Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. **1994**, *45*, 447-467.
- 6) Mathews, C., Holde, K. E., Bioquímica, **2000**, Mc Graw Hill/Interamericana, España. 650-682.
- 7) McDonald, F.D., Buchanan, B.B. Plant physiology, biochemistry and molecular biology. The reductive pentose phosphate pathway and its regulation. **1990**. En: Dennis, D.T., Turpin, D.H. (Eds.) Longman Group U.K. Ltd. Londres. pp 239-252.
- 8) Smith, C.A., Wood, E.J. Biosynthesis, **1992**, Chapman & Hall. Hong Kong. pp 43-45.
- 9) Ting, I.P., Ann. Rev. Plant Physiol., **1985**, *36*, 595-622.
- 10) Andreo, C.S., González, D.H., Iglesias, A.A. Higher plant phosphoenolpyruvate carboxylase: structure and regulation. FEBS, **1987**, *Lett.* 213, 1-8.
- 11) Jenkins, C.L.D., Harris, R.L.N., McFadden H.G. Biochem. Int., **1986**, *12*, 619-625.
- 12) Peliska, J.A., O'Leary, M.H. Biochem., **1989**, *28*, 1604-1611.
- 13) Castellanos-Martínez, A., Mújica-Jiménez, C., Muñoz-Clares, R.A., **1997**.
- 14) O'Leary, M.H. Ann. Rev. Plant Physiol., **1982**, *33*, 297-315.
- 15) Mancera, R.L., Gómez, A.G., Pisanty, A. Bioorg. Med. Chem., **1995**, *3*, 217-225.
- 16) D. F. Heath, Organophosphorus Poisons, Pergamon, **1961**.
- 17) A. D. F. Toy, Phosphorus Chemistry in Everyday living, American Chemical society, London, **1970-1976**.
- 18) Smith, D. J. H., Comprehensive Organic Chemistry, *2*, 1122-1123, Pergamon Press, University of Liverpool.

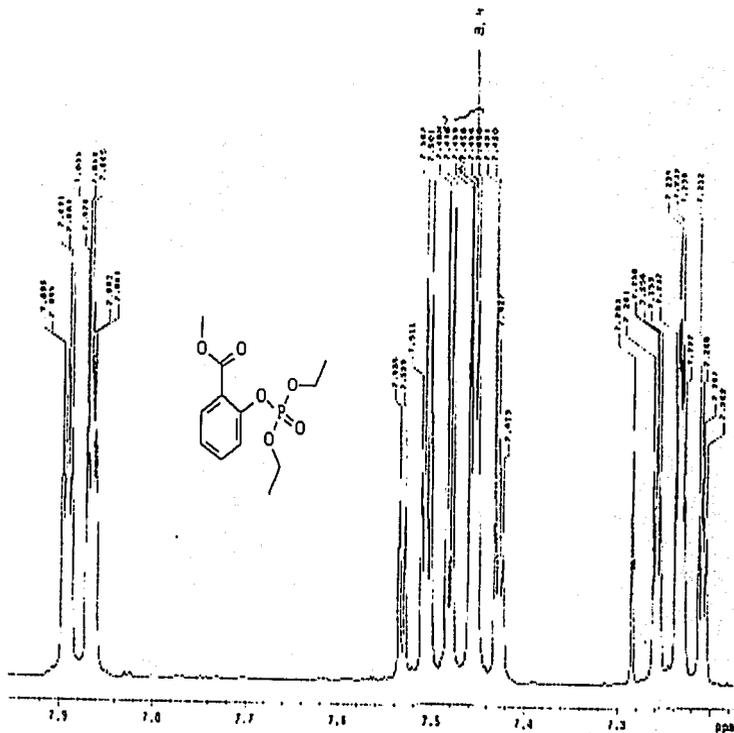
-
- 19) M. M. Rauhut, *Topics in Phosphorus Chemistry*, ed. M. Grayson and c. J. Griffith, interscience, New York, 1964, 9, 193.
 - 20) M. Grayson, *Pure Appl. Chem.*, 1964, 9, 1993.
 - 21) Reese, C.B., *Tetrahedron*, 1978, 34, 3143.
 - 22) Fest., C., Schmidt, K.-J., *The Chemistry of Organophosphorus Pesticides*, 1973, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
 - 23) Kosolapoff, G.M., *Organic Phosphores Compouds*, 1973, 6, 442. John Wiley and Sons Inc., New York.
 - 24) *Phosphorous Chemistry: Developments in American Science*, Edward, N. Walsh editor, 1991.
 - 25) Kenner, G. W., Williams, N. R., *J. Chem. Soc.*, 1995, 522.
 - 26) Gerrad, W., *J. Chem. Soc.*, 1940, 1464.
 - 27) Rueggeberg, W. H. C., Chernack, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1802.
 - 28) Atherton, F. R., Todd, A. R., *J. Chem.Soc.*, 1947, 674.
 - 29) Steinberg, G. M., *J. Org. Chem.*, 1950, 15, 637.
 - 30) Silverberg, L. J., Dillon, J. L., Vermishett P. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 771.
 - 31) Pumanand, Batra, B.S., Pant, B.P., *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1687.
 - 32) Zwierzak, A., *Synthesis*, 1976, 305.
 - 33) Watanabe, Y., Inada, E., Jinno, M., Ozdi, S., *Tetrahedronn Lett.*, 1993, 34, 497.
 - 34) Stowell, J K., Widlanski, T.S., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 1825.
 - 35) F.Nicotra, F. Ronchetti, and G. Russo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 470.
 - 36) Sturtz and Clément, 1976.

ESPECTROS

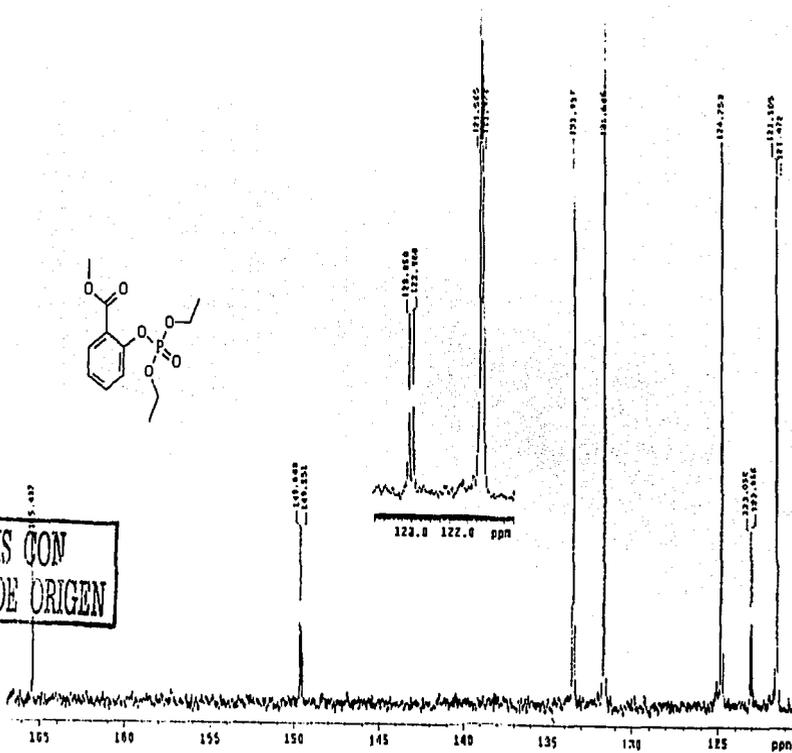
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



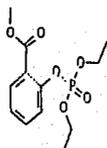
ESPECTRO 1



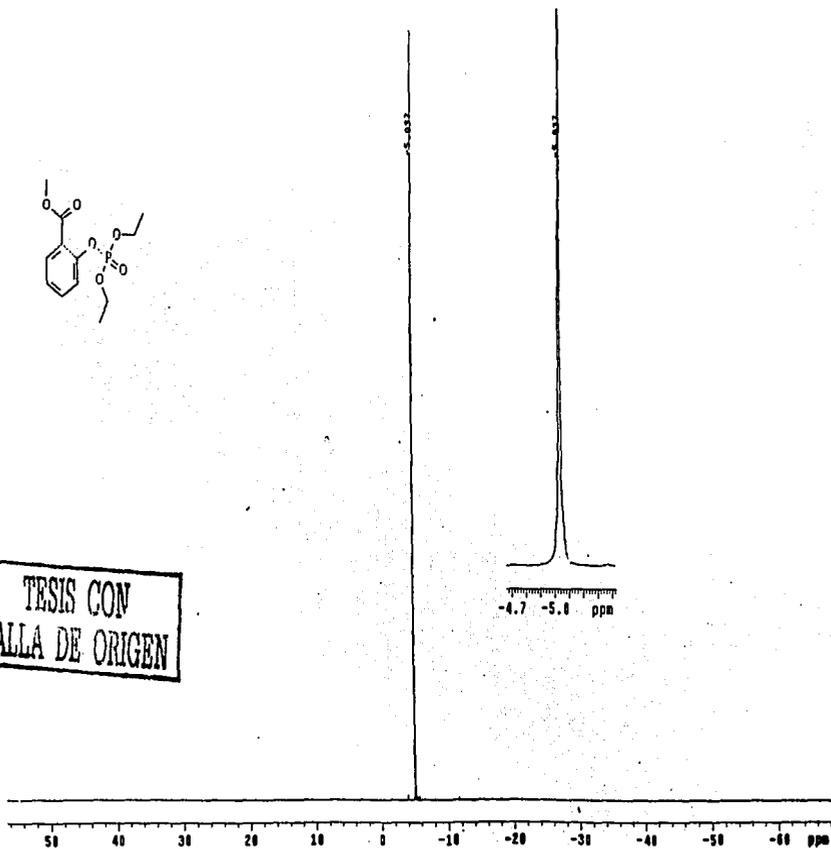
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



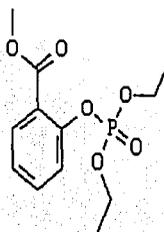
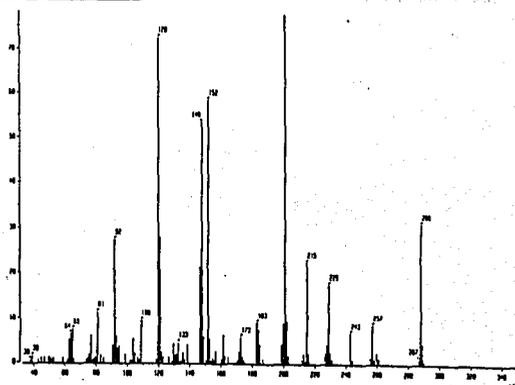
ESPECTRO 4



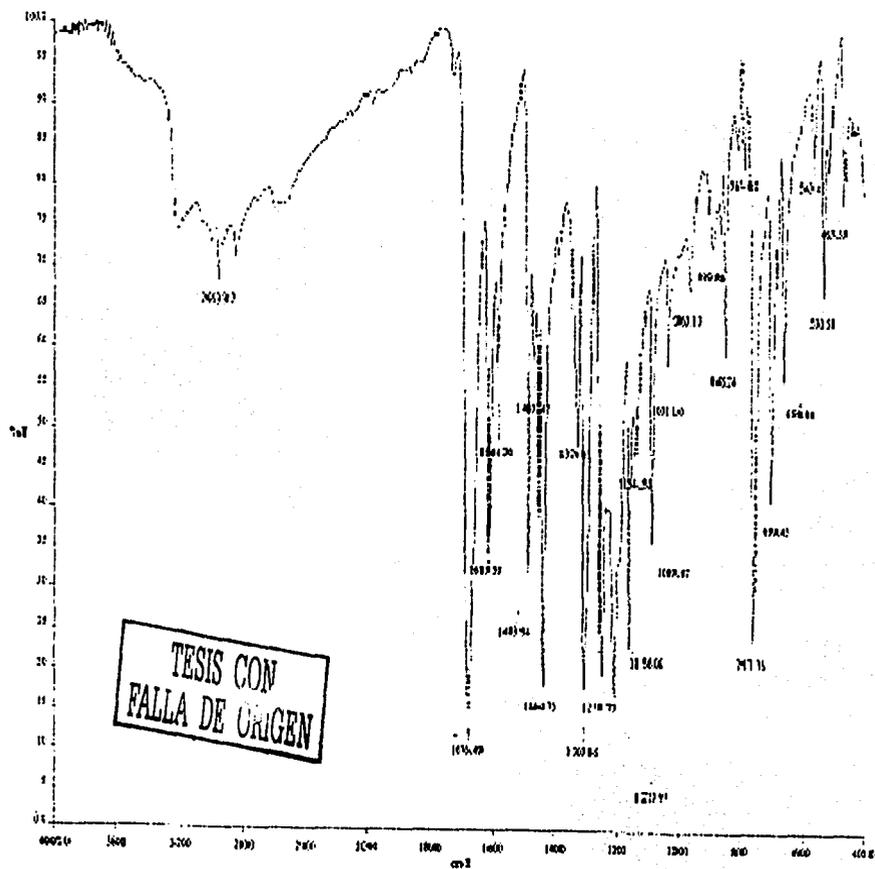
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



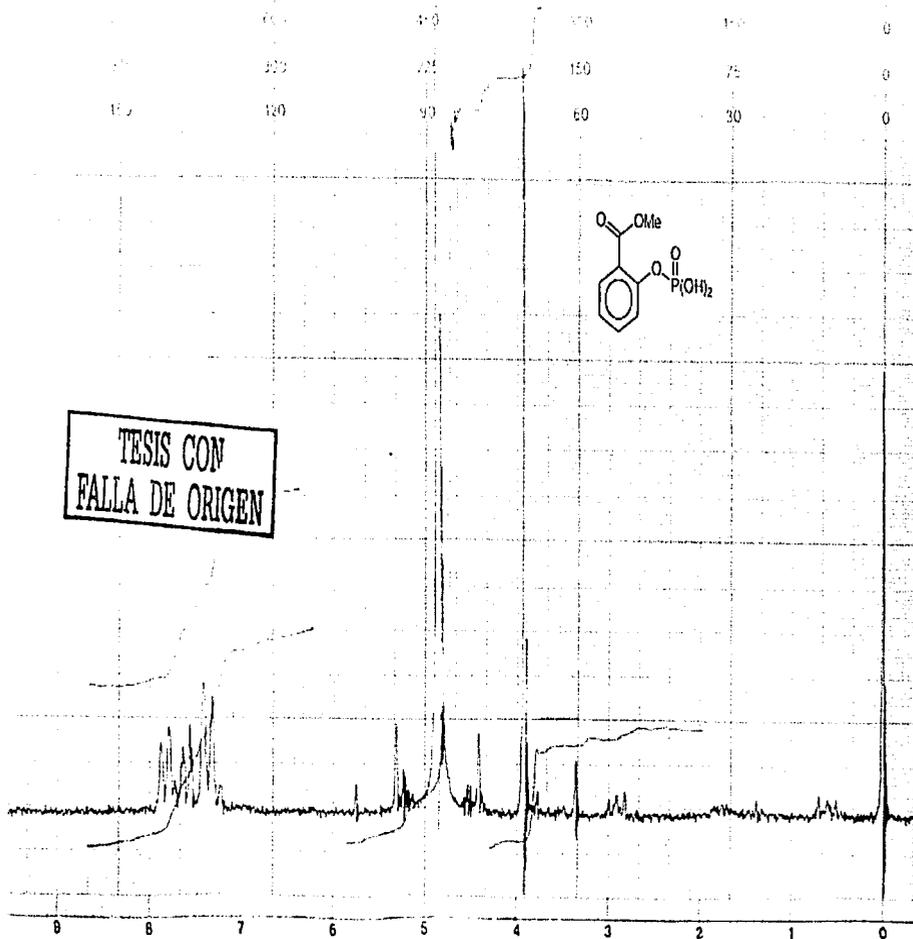
ESPECTRO 6



ESPECTRO 7

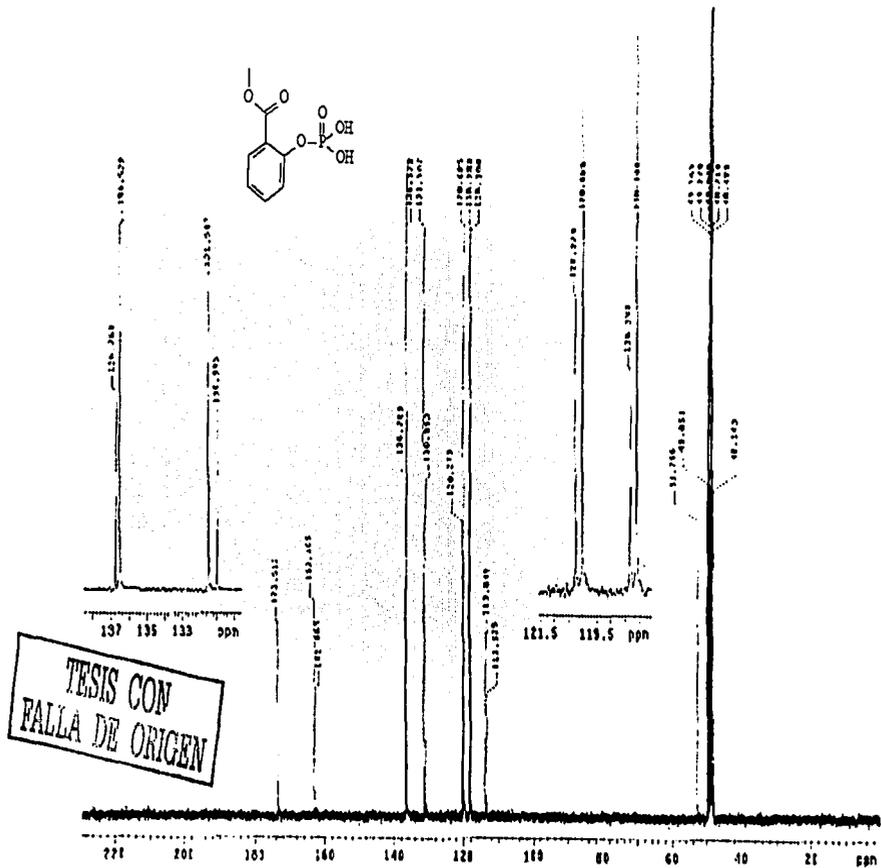


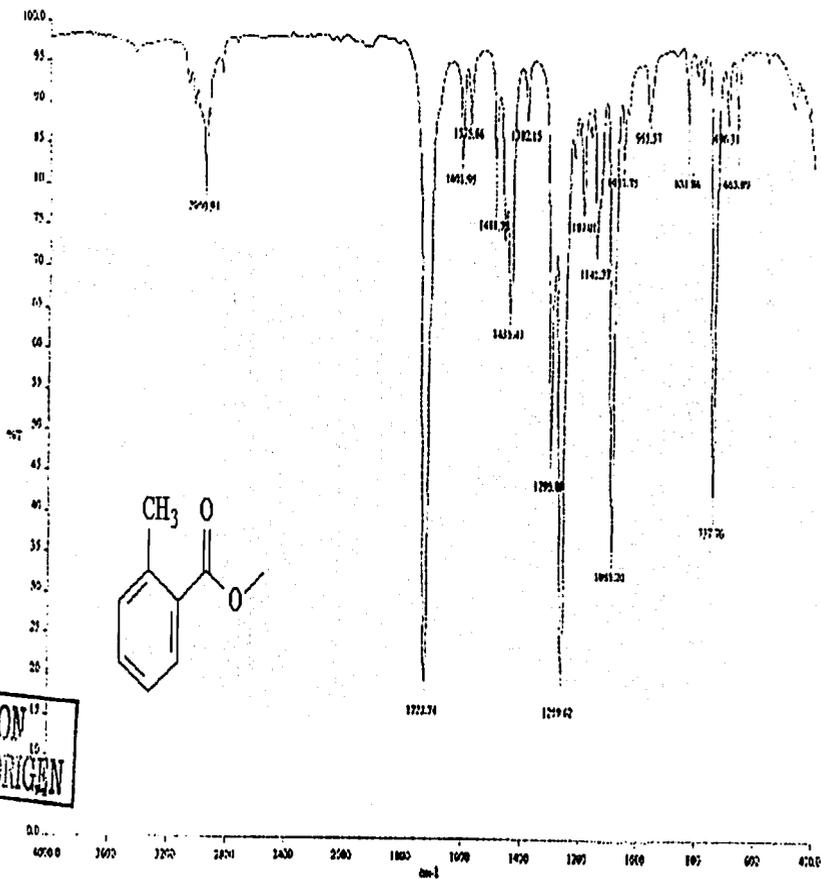
ESPECTRO 8



ESPECTRO 9

78

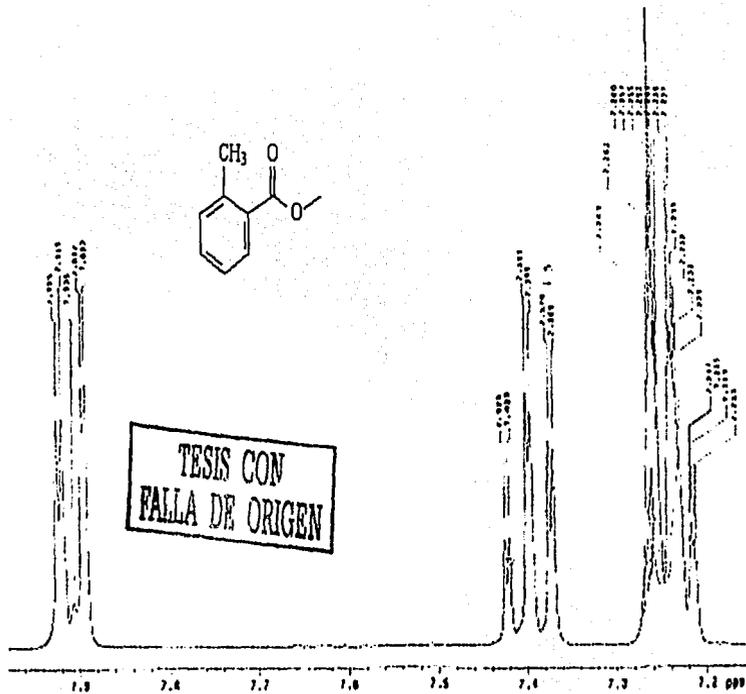




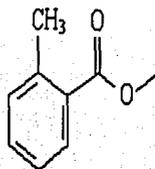
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 11

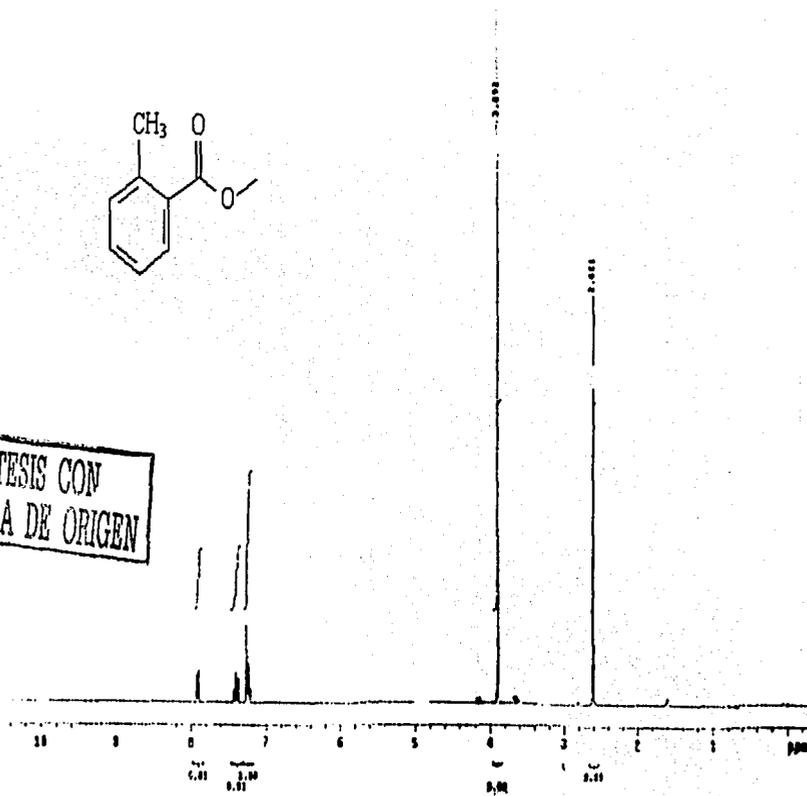




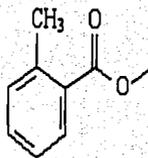
ESPECTRO 12



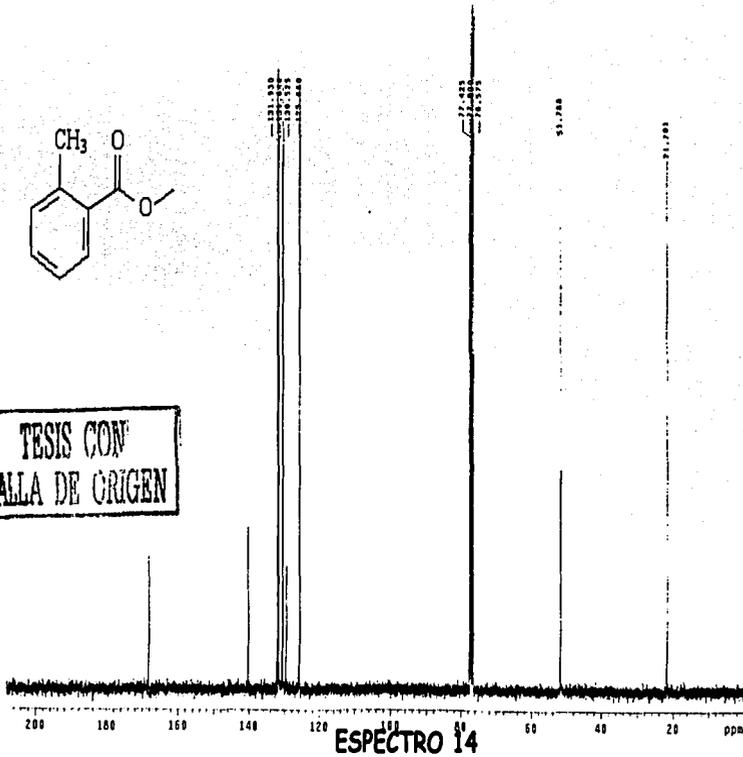
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

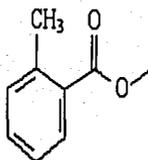


ESPECTRO 13

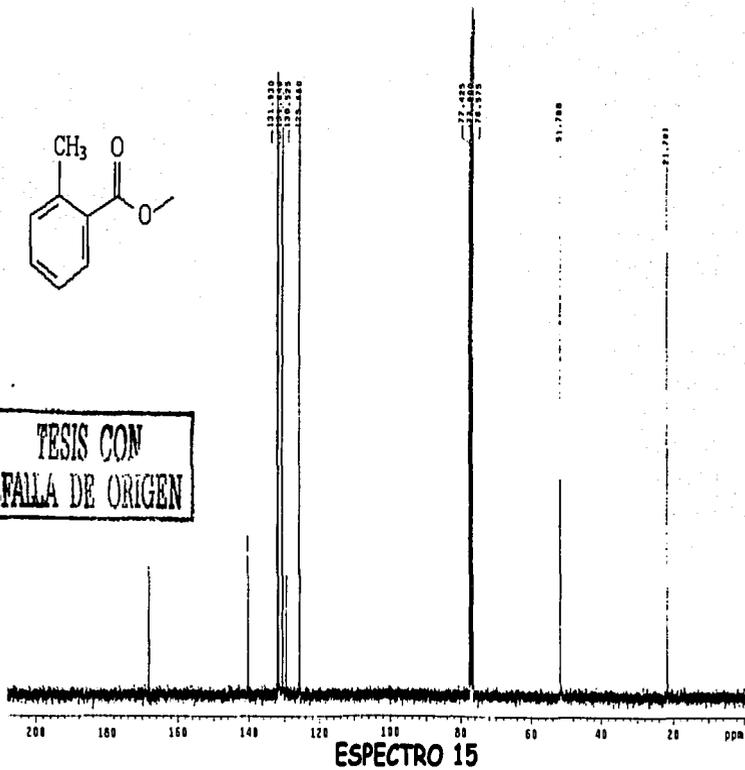


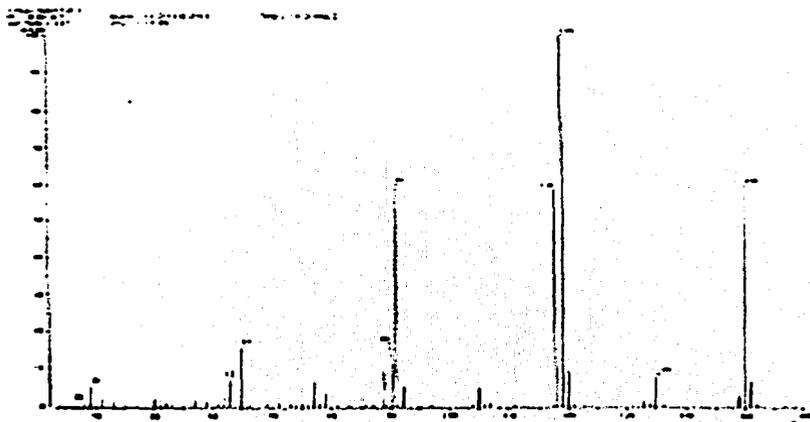
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



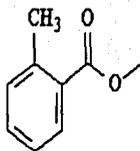


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



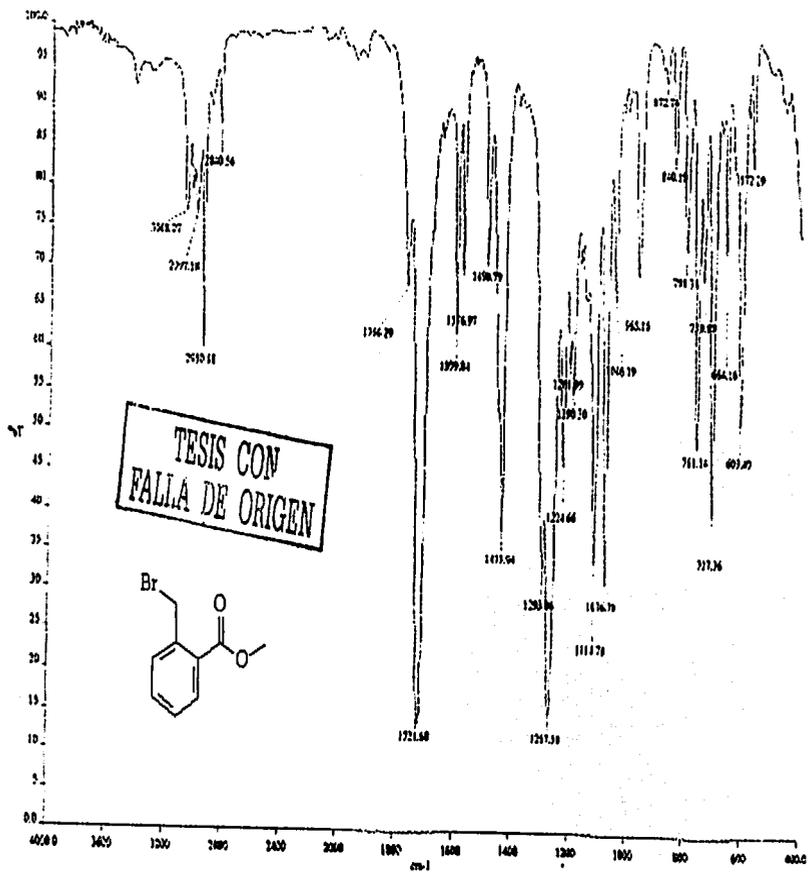


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

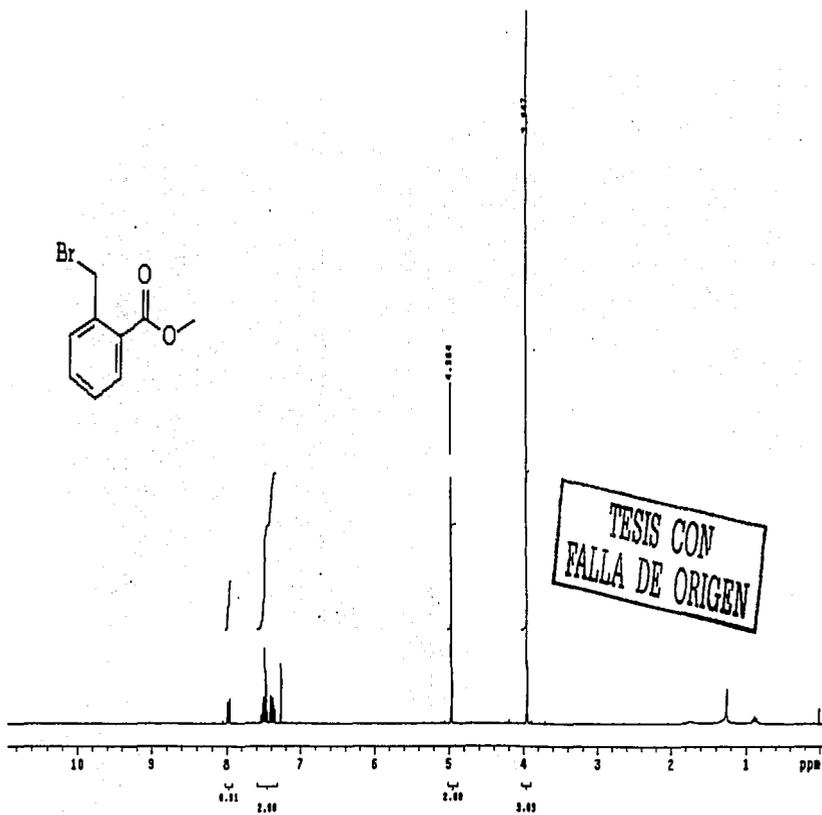


ESPECTRO 16

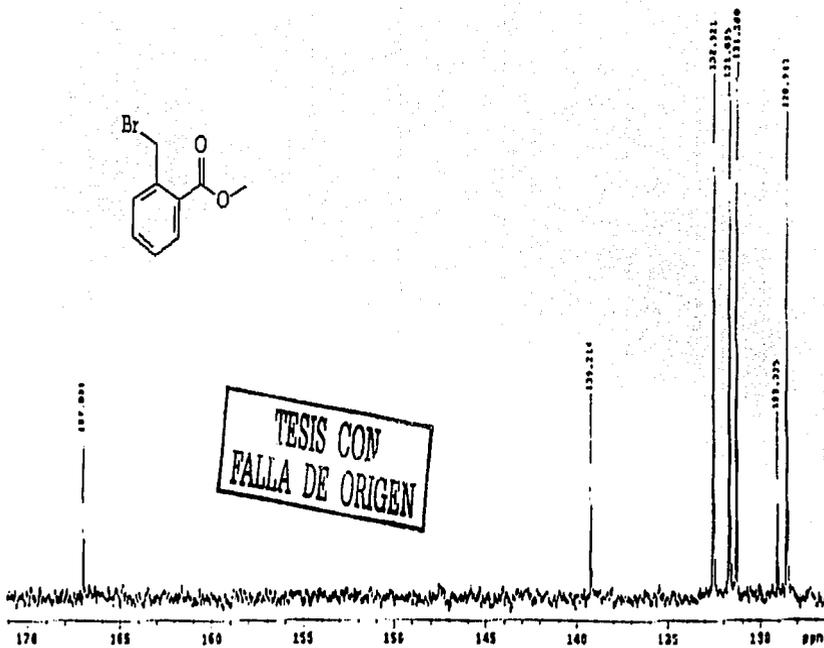
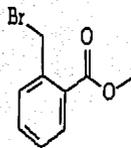
85



ESPECTRO 17



ESPECTRO 19



ESPECTRO 21

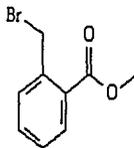
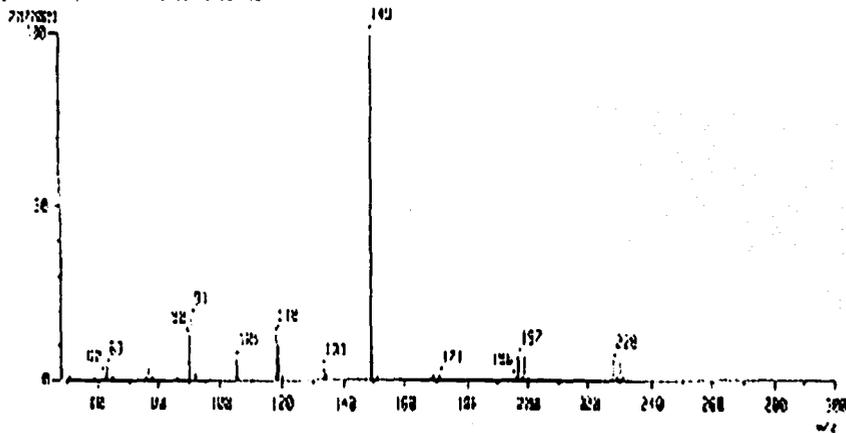
Mass Spectrum:

RT: 3.22 min

Scan: 214-21-414

Temp: 22.1 deg.C

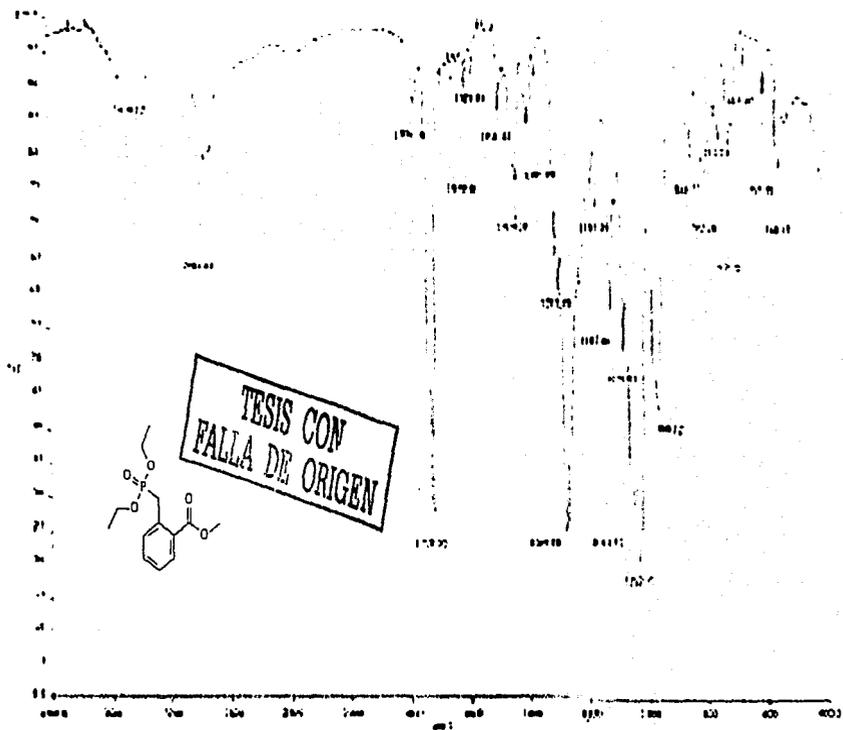
Int.: 197.08



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

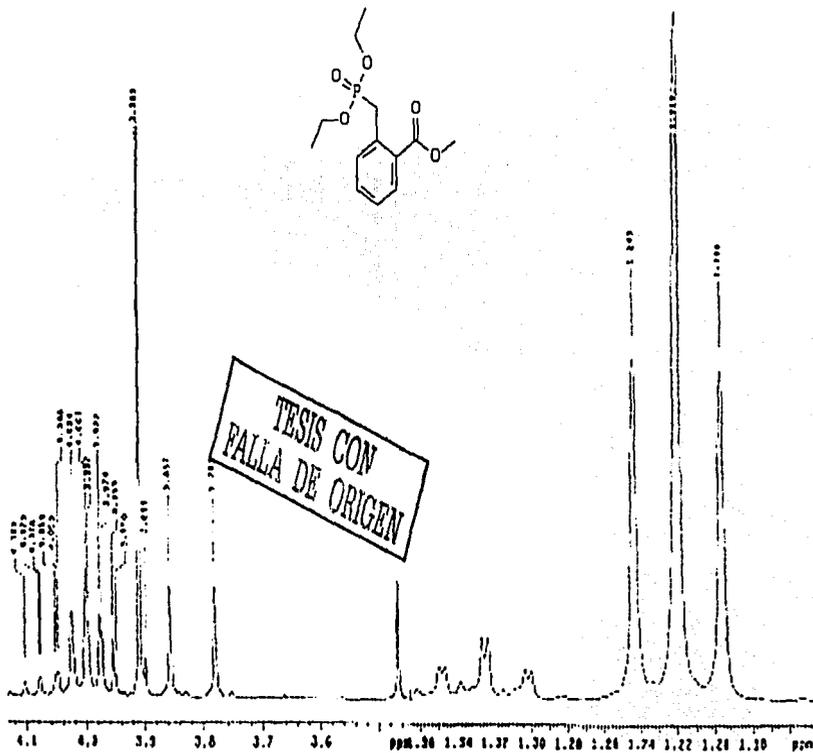
ESPECTRO 22

91

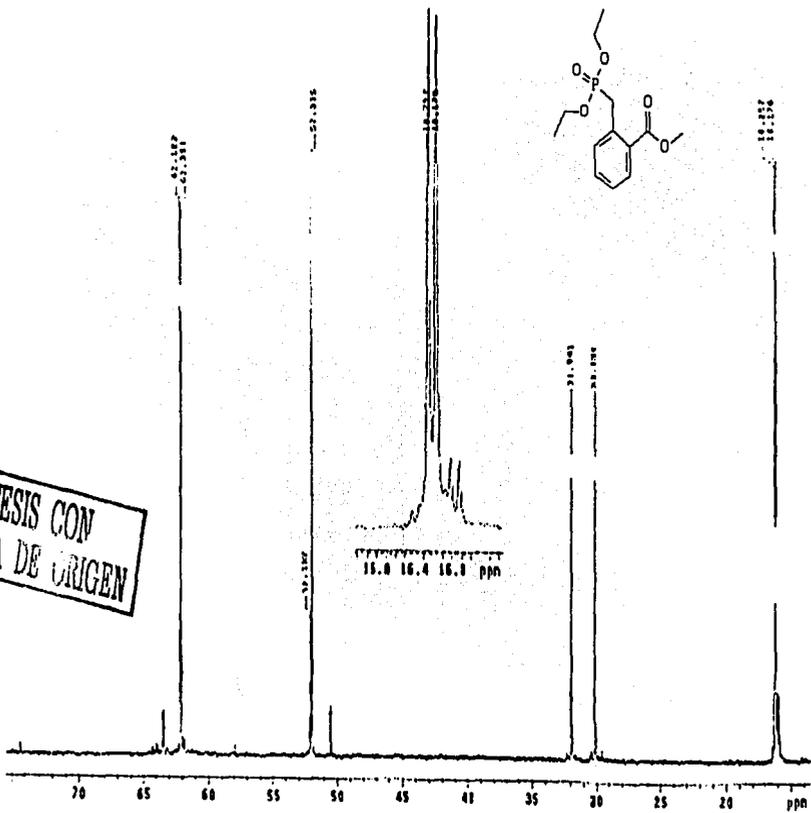


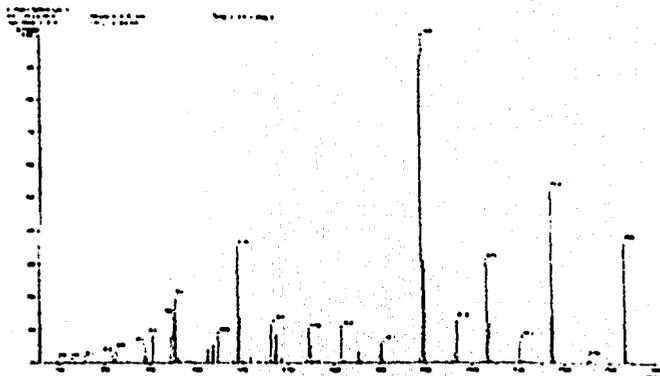
ESPECTRO 23

90

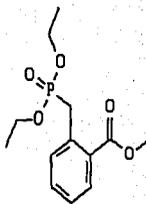


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



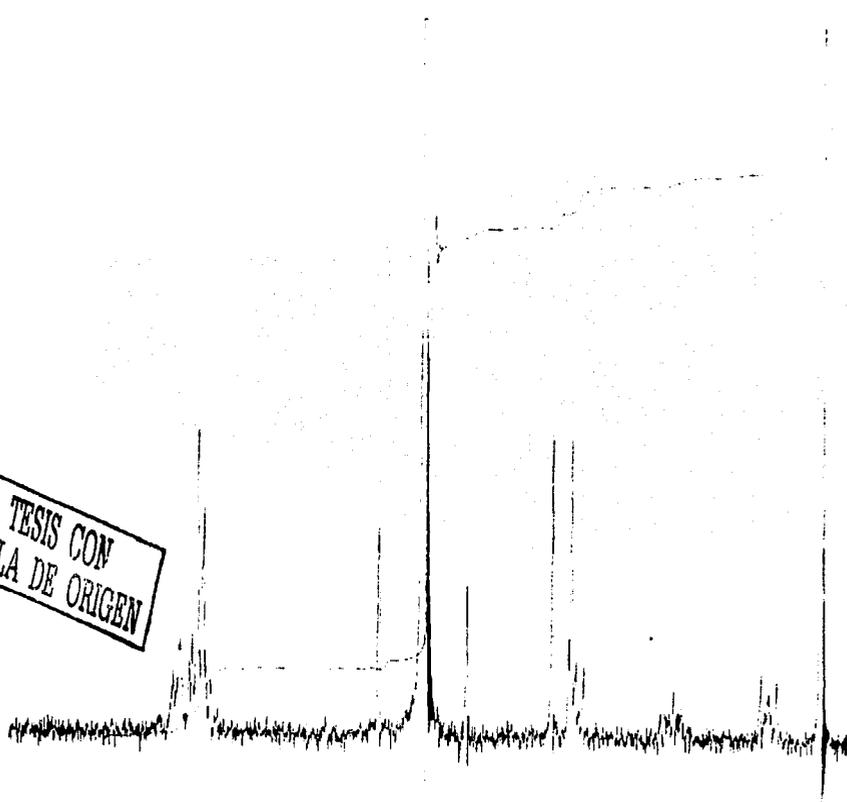


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

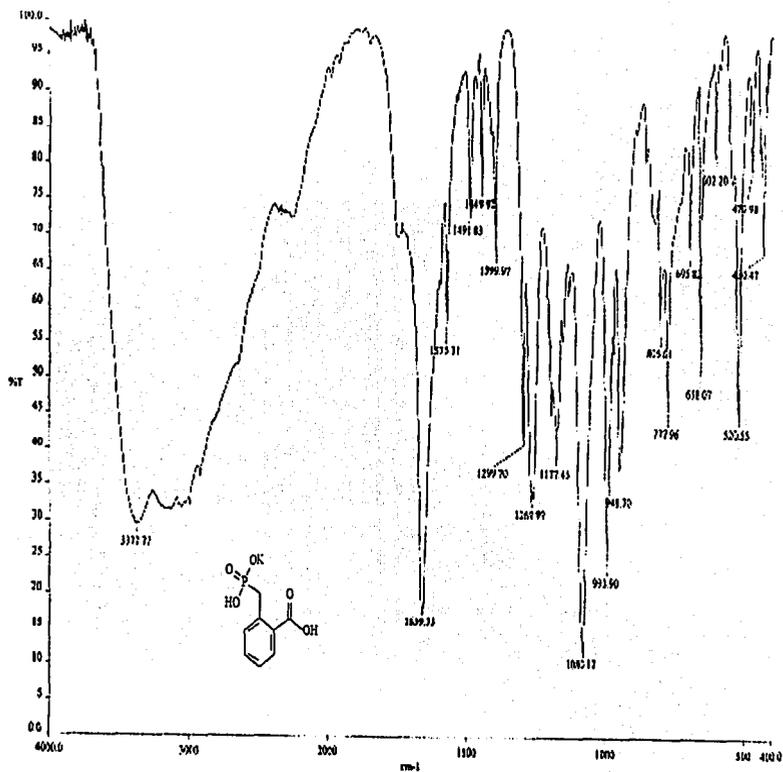


ESPECTRO 28

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



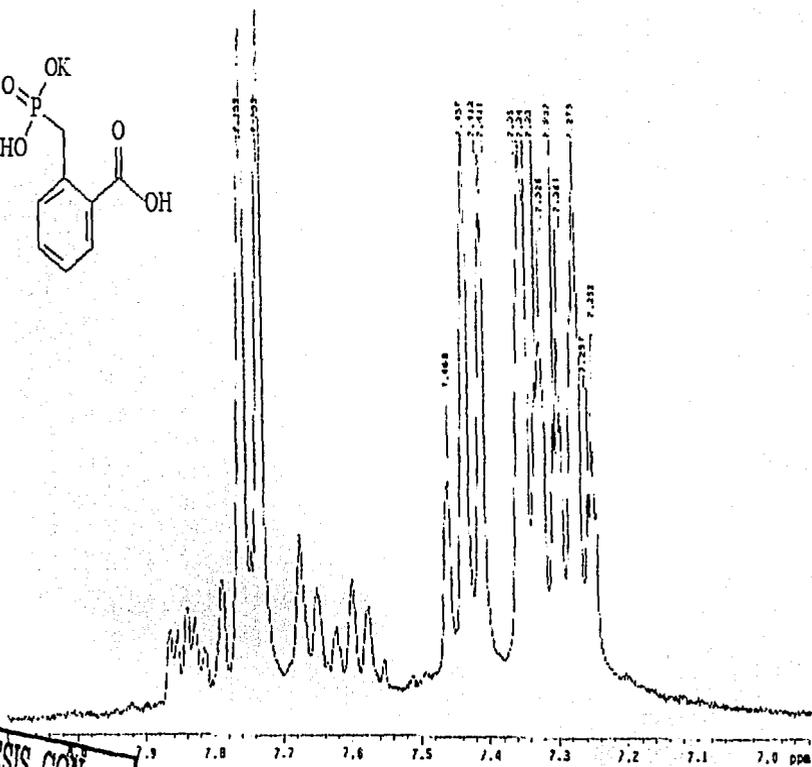
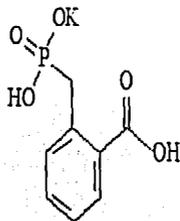
ESPECTRO 29



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 30

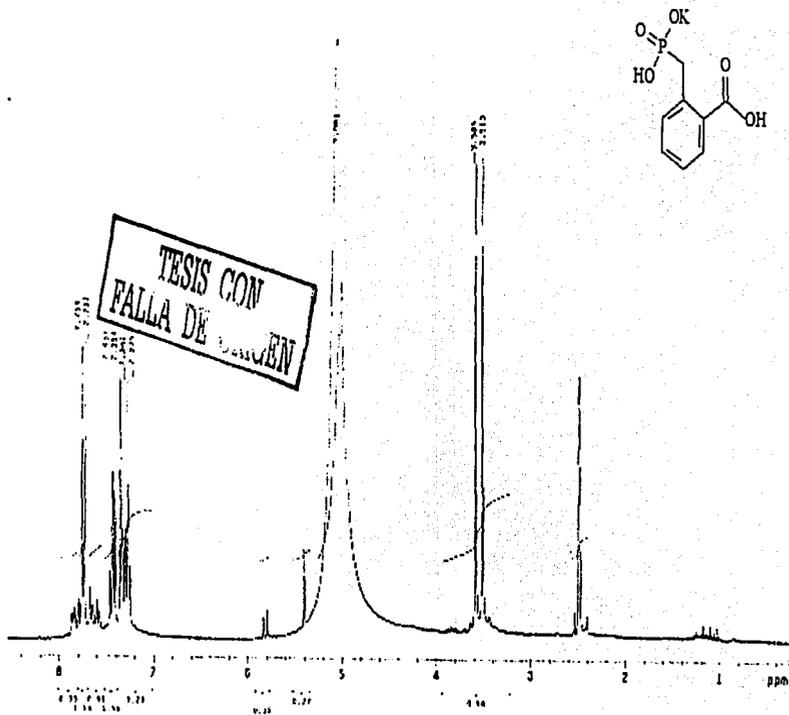
99



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

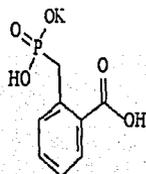
ESPECTRO 31

102

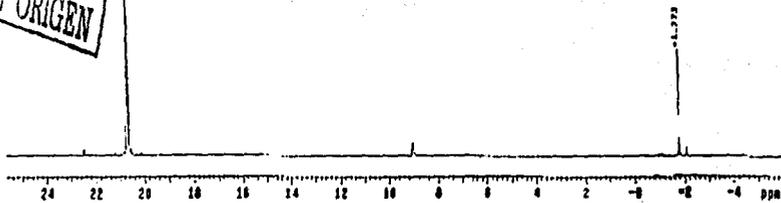


ESPECTRO 32

101



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



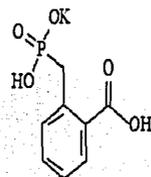
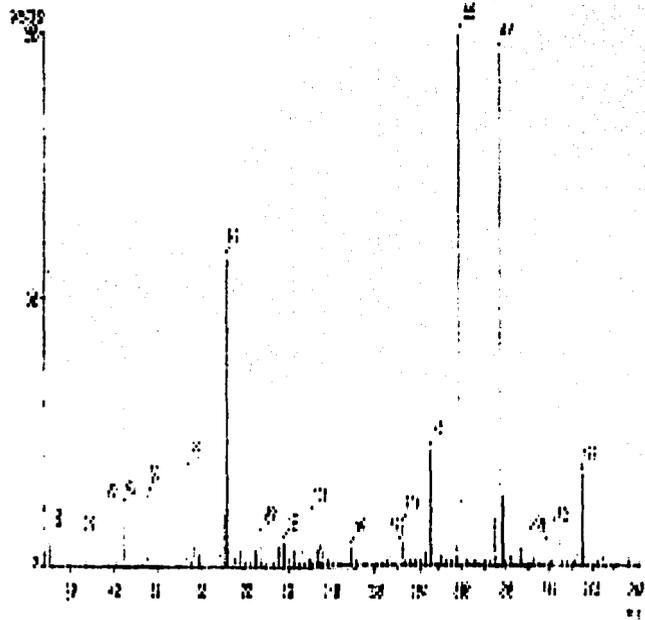
ESPECTRO 33

102

100.00
7.14
100.00

6.94
100.00

9.54



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 34

103

[Theoretical Ion Distribution]

Page: 1

Molecular Formula : C12 H17 P O6

(m/z 289.0763, MW: 289.2371, U.S. 6.01

Base Peak : 200.0763, Averaged MW : 288.2376(a), 289.2303(w)

m/z	INT.
289.0763	100.0000
289.0797	13.8304
291.0816	2.0950
291.0849	0.2103
292.0868	0.0175
293.0881	0.0013

ANEXO 1

104

[Elemental Composition]
 Date : 20-Feb-202 15:11:11 Page: 1
 Data : OT4391_IAC-25_002
 Sample: Default parameters for D scan high-resolution
 Note : Current control, internal scan
 Inlet : Direct Ion Mode : EI-
 RT : 0.11 min Scan#: 2
 Elements : C 20/1, H 30/1, O 10/2, P 5/2
 Mass Tolerance : 10ppm, 100mu if m/z < 1000, 200mu if m/z > 2000
 Saturation (U.S.) : -1.0 - 20.0

Observed m/z	Int*	Err (ppm / umu)	U.S.	Composition
286.0980	33.7	+3.5 / +1.0	6.0	C 23 H 19 O 5 P
		-32.3 / +9.3	7.0	C 23 H 20 O 3 P 2
		-12.7 / -3.6	3.0	C 10 H 25 O 3 P 3
		-26.1 / +4.6	4.0	C 10 H 26 O P 4

[Theoretical Ion Distribution]
 Page: 1
 Molecular Formula : C13 H19 P O4
 (m/z 286.0970, MW 286.2646, U.S. 6.0)
 Base Peak : 286.0970, Averaged MW : 286.2653(al), 286.2660(w)

m/z	INT
286.0970	100.0000
287.1004	14.9345
288.1026	2.0371
289.1053	0.1534
290.1077	0.5156
291.1101	0.0011

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2

105