



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de nuevas 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxidos

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Erik Beristain Montiel

TUTOR: José Gustavo Ávila Zárraga
Facultad de Química

México, D.F., Enero 2013



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.

Agradecimientos

Le doy las gracias a la venerable **Universidad Nacional Autónoma de México** por haberme brindado la formación como profesional y como persona que he adquirido a través de varios años.

Muchas gracias a mi tutor, el **Dr. Gustavo Ávila Zárraga** por compartir su conocimiento, su amistad, paciencia, además del liderazgo y apoyo que me brindó para que lograra completar esta etapa en mi desarrollo profesional y personal.

Agradezco al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** por el apoyo proporcionado a través del programa de becas de posgrado (**Número de becario: 387012**).

Le debo un especial agradecimiento a la **Dra. Irma Gavilán García** por la confianza que ha depositado en mí y por su invaluable amistad y apoyo. Muchas gracias.

Al **M. en C. Adrián Vázquez Sánchez** por su colaboración en el desarrollo de mi trabajo, así como su disponibilidad a compartir su inteligencia y tiempo. Gracias.

A mis amigos y compañeros: **David Alavez, Herzain Rivera, Carlos Contreras, Andrés, Luis Yoda, Guillermo Zerón, Rodrigo Cortés, Vivian, Naizé** y todos aquellos con los que compartí momentos durante mis estudios de maestría.

A los técnicos académicos de la **Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación** por su colaboración en la caracterización de los compuestos descritos en esta tesis.

Muchas gracias a cada uno de los sinodales por su tiempo, esfuerzo y disponibilidad invertida en la revisión de esta tesis de maestría, aprecio cada uno de sus comentarios y consejos: **Dr. Roberto Martínez, Dr. José Mario Ordoñez Palacios, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Dr. René Miranda Ruvalcava y Dr. José Guadalupe López Cortés.**

*Dedico esta tesis dando gracias a Dios y a mi familia: Anita, Leo, Carolina, Salvador, Omar, Tere y
German, por ser el pilar y soporte para que pueda continuar creciendo.*

Lugar de trabajo y participación

Este trabajo se desarrolló en el Laboratorio 205 de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Química en la Universidad Nacional Autónoma de México.

Los resultados obtenidos en esta tesis participaron en:

- El 30 Congreso Latinoamericano de Química 2012 de la Sociedad Química de México en la modalidad de cartel, llevado a cabo del 26 al 31 de Octubre de 2012.
- En la actividad académica QuimiUNAM 2012 mediante exposición de cartel en el evento realizado del 14 al 16 de noviembre de 2012.

Contenido

INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES.....	5
Antecedentes históricos.....	6
Nomenclatura y caracterización	9
Síntesis de 6-cloro-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,e</i>][1,2]oxafosfinina	11
Síntesis de derivados de dibenzo[<i>c,e</i>][1,2]oxafosfininas	13
Aplicaciones de las dibenzo[<i>c,e</i>][1,2]oxafosfininas.....	20
OBJETIVOS	22
ESTRATEGIA.....	24
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	26
Síntesis de 6-cloro-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,e</i>][1,2]oxafosfinina (CDOP).....	27
Optimización de la síntesis de la 6-cloro-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,e</i>][1,2]oxafosfina.....	30
Síntesis de nuevos 6-(alquilamino)-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,e</i>][1,2]oxafosfinina-6-óxidos	36
Caracterización de los 6-(alquilamino)-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,e</i>][1,2]oxafosfinina-6-óxidos	43
PARTE EXPERIMENTAL	56
Materiales y reactivos.....	57
Método general para la síntesis de 6-(alquilamino)-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,e</i>][1,2]oxafosfinina-6-óxidos	58
CONCLUSIONES	59
BIBLIOGRAFÍA.....	61

INTRODUCCIÓN

El fósforo es uno de los átomos más importantes en el estudio de la química y juega un papel importante en bioquímica, síntesis orgánica, química de coordinación, catálisis, estado sólido y química de materiales; sin embargo, el estudio de los heterociclos con fósforo no ha sido tan desarrollado. Es sorprendente que aunque el primer heterociclo C-P fue sintetizado en 1915 (1-fenilfosfinano), el dominio de dicha área no tomó tanta importancia hasta 1953 con el descubrimiento de McCormak con la reacción entre dienos conjugados y tricloruro de fósforo ^[1].

En el presente trabajo se muestra el estudio de la síntesis de algunos derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas, compuestos cuya principal aplicación se encuentra en el área de polímeros como aditivos que retardan la ignición, aunque también existen algunos informes que indican su uso como ligantes en compuestos de coordinación, pues la gran variedad de sustituyentes que pueden unirse al átomo de fósforo permite modificar sus propiedades estéricas y electrónicas, cambiando la selectividad y actividad en los catalizadores organometálicos.

El estudio de este tipo de compuestos lo comenzaron Chernysev y sus colaboradores en 1972 ^[2] con la síntesis de un intermediario clave, la 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina, empleando condiciones pirolíticas y catálisis con tricloruro de aluminio. No fue hasta 1987 cuando Pastor y coautores ^[3] mejoraron la síntesis de este intermediario y construyeron derivados mediante la sustitución del átomo de cloro con fenoles y benzotioles, en este caso las condiciones de reacción involucraban calentamiento hasta 250 °C y catálisis con cloruro de zinc en atmósfera inerte.

En adelante algunas patentes ^[4 -10] tomaron como base ésta síntesis y se empezó con el estudio de la posible aplicación como retardantes de flama. El interés aumentó después del año 2005 con la discusión sobre la prohibición de los éteres bifenílicos polibromados como ignífugos en polímeros, de esta forma se inició el uso de 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido (DOPO) como aditivo y las patentes se centraron en el diseño y mejora de la síntesis de este último compuesto, así como de algunos derivados, aunque la metodología desarrollada en 1987 no sufrió modificaciones.

En el año 2011 Keglevichy ^[11] y su grupo de trabajo reportan la síntesis de 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina (CDOP) empleando condiciones más suaves mediante el uso

de catálisis con cloruro de zinc. Tomando como base ésta síntesis, se realizó la reproducción de su metodología para realizar posteriormente reacciones de sustitución con algunas aminas y subsecuentemente la oxidación de los mismos.

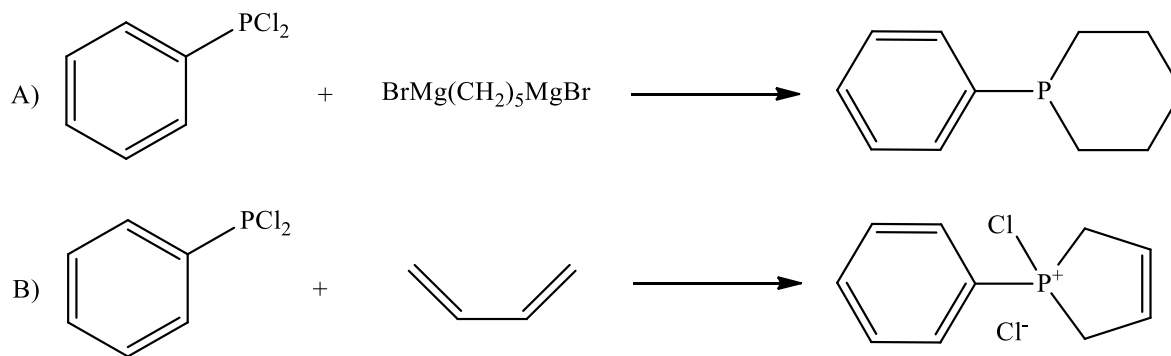
De esta forma en esta tesis se describe y discute la síntesis de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas, mediante la obtención, en primer lugar del heterociclo de seis miembros, con la subsecuente reacción de sustitución con algunas aminas y finalmente la oxidación para aumentar su estabilidad en condiciones normales. Cabe mencionar que durante el desarrollo de este trabajo, se logró realizar valiosas modificaciones que permitieron obtener importantes ventajas sobre los procedimientos empleados anteriormente [2, 3, 11].

ANTECEDENTES

Antecedentes históricos

En 1915 Grüttner y Wiernik ^[1] realizaron la síntesis del primer heterociclo C-P, al llevar a cabo la anillación entre el reactivo de Grignard derivado del 1,5-dibromopentano y la diclorofenilfosfina, para obtener el 1-fenilfosfinano (Esquema 1). Posteriormente con la sucesión de dos guerras mundiales, el desarrollo de ésta química se vió frenado y fue hasta 1953 que McCormak ^[12] realizó la reacción entre dienos conjugados y halofosfinas para obtener un 3,4-deshidrofosfolano (esquema 1).

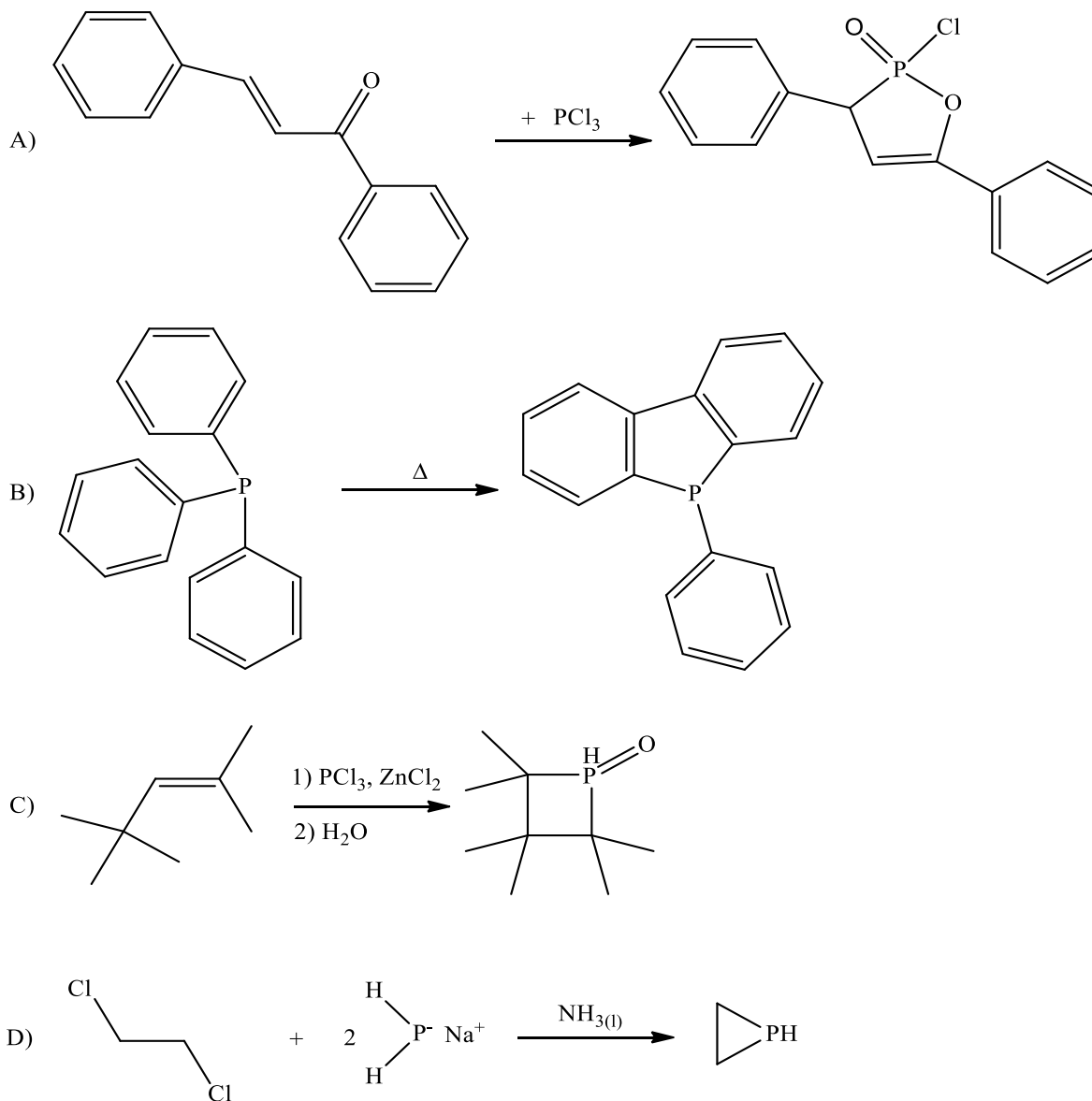
Es importante destacar que la química de los heterociclos de fósforo no tiene análogos con nitrógeno como si los tiene por ejemplo, el silicio con el carbono y el azufre con el oxígeno, aunado a esto, el descubrimiento de la RMN de ³¹P es más o menos reciente, por lo cual es de esperarse que el desarrollo de compuestos organofosforados no haya sido significativo. Sin embargo, de 1980 a nuestros días, la expansión de ésta área de estudio se ha ampliado enormemente, sobretodo en lo que respecta a la aplicación en catálisis y química de coordinación.



Esquema 1. Primeros heterociclos fosforados sintetizados en un laboratorio. A) 1-fenilfosfinano, B) 3,4-deshidro-1-fenilfosfolano catiónico.

Después del descubrimiento del 1-fenilfosfinano, en 1920 Conant y Cook ^[13] mostraron que la reacción entre tricloruro de fósforo y cetonas α,β -insaturadas produce 1,2-oxafosfolenos (esquema 2). Varios años después (en 1953) Wittig y Geissler ^[14] aislaron el 5-fenildibenzo[*c,e*]fosfol, un producto resultado del calentamiento pirolítico de trifenilfosfina (esquema 2). Se observó que dicho producto no presenta deslocalización del par electrónico en el anillo de cinco miembros debido a que la barrera energética de inversión piramidal es

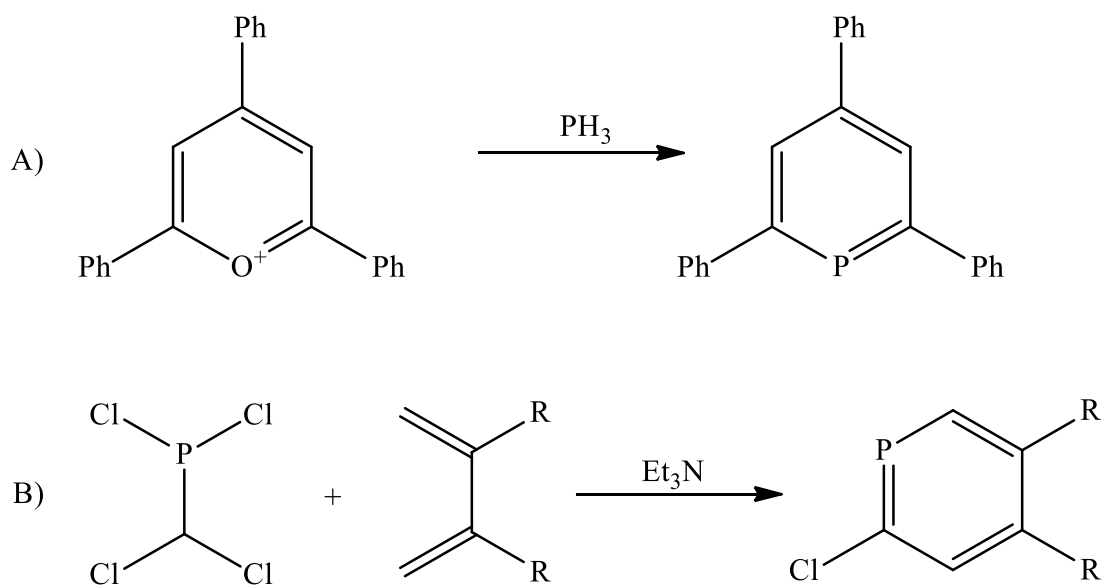
de tan sólo 26 kcal/mol. Posteriormente Quin y su grupo de trabajo ^[15] en un intento de construir el análogo fosforado de pirrol, obtuvieron la estructura de rayos X del 1-metilfosfol y observaron que el átomo de fósforo con el carbono metílico tiene un ángulo de 67° con respecto al plano del ciclo carbonado, además al mismo tiempo, Mislow ^[16] halló que la barrera de inversión piramidal para el compuesto es de 16 kcal/mol de forma que no quedó duda del poco carácter aromático en éste tipo de ciclos organofosforados.



Esquema 2. Primeras síntesis descritas para: A) 1,2-oxafosfoleno, B) dibenzofosfol, C) fosfetano, D) fosfirano.

En los años 60 la química de los heterociclos fosforados tuvo un gran avance, sobretodo por la aparición de la RMN de ^{31}P , de esta forma en 1962 Jungermann y sus colaboradores ^[17] sintetizaron el primer fosfetano (esquema 2) a partir de una olefina metilada y tricloruro de fósforo, un año después Wagners ^[18] sintetizó el primer fosfirano (esquema 2).

Quizá uno de los descubrimientos más importantes para la química de los heterociclos organofosforados, es la síntesis de la primera fosfinina (esquema 3) ^[19], mediante intercambio del átomo de oxígeno en sales de pirilio, usando como fuente de fósforo a reactivos como $\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, $\text{P}(\text{SiMe}_3)_3$ y PH_4I . Se conoce que para éste compuesto la geometría es planar, con distancias de enlace C-P de 1.73 Å y su aromaticidad ha sido calculada en un 88 % con respecto al benceno. Comparando a éste compuesto con la piridina como su análogo, se observa que la fosfinina tiene un carácter electrofílico, este fenómeno se explica porque el átomo de fósforo es menos electronegativo que el de carbono. Éste descubrimiento fue muy importante para la química organometálica al permitirle disponer de fosfinas disustituidas como ligantes. Posteriormente mediante una reacción de tipo electrocíclica, fue posible construir derivados disustituidos en las posiciones 4 y 5 (esquema 3) ^[33].



Esquema 3. A) Síntesis de la primer fosfinina, B) Síntesis de 4,5-dialquilfosfininas.

Nomenclatura y caracterización

La nomenclatura ^[39, 40] de los heterociclos fosforados de seis miembros, tiene algunas variaciones entre la IUPAC y el Chemical Abstracts. Para los ciclos insaturados de seis miembros que contienen un átomo de fósforo, la IUPAC ha decidido denominarlos fosfininas y el Chemical Abstracts emplea el término de fosforinas.

Para el caso que toca a los compuestos sintetizados en este trabajo, se emplea en primer lugar la nomenclatura para ciclos fusionados y posteriormente se emplea el sistema de Hantzsch – Widman para nombrar al heterociclo. De esta manera, primero se numera todo el sistema anular (figura 4, en negro), colocando la estructura en un eje coordenado de tal manera que el mayor número de ciclos fusionados queden sobre el eje horizontal y los demás anillos queden en el cuadrante derecho y arriba. Posteriormente se asigna el nombre al heterociclo que es el que tiene la prioridad y se numera de nuevo como si se tratase de un ciclo independiente (figura 4, en azul) con el fin de ubicar los heteroátomos y las caras donde existen los anillos fusionados (figura 4, en rojo). Las dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas tienen una estructura que asemeja a la del fenantreno, por lo que también se les denomina oxafosfafenantrenos.

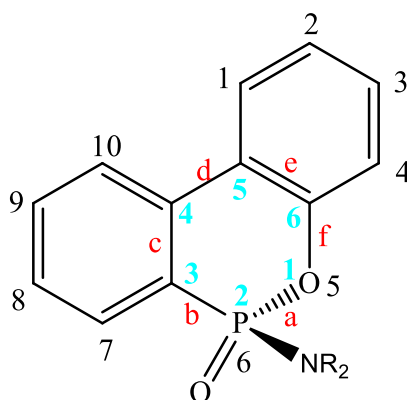


Figura 4. Numeración del sistema anular, del heterociclo principal y ubicación de las caras para la nomenclatura de derivados de 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido.^[39, 40]

Dado que la síntesis de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas está dirigida a su posible aplicación como retardantes de flama, no existe mucha información acerca de su caracterización, debido sobretodo a medidas proteccionistas de los resultados, pues en la mayoría de los casos sólo se informan datos referentes a las señales obtenidas para la RMN de ^{31}P , que incluso son empleadas como criterios para realizar la cuantificación y determinar la pureza.

Generalmente se ha hecho necesario identificar la estructura por difracción de rayos X, y obtener la RMN de ^{31}P , para tomar el valor de desplazamiento como base para la interpretación en compuestos derivados o de estructura similar. ^[20, 21]

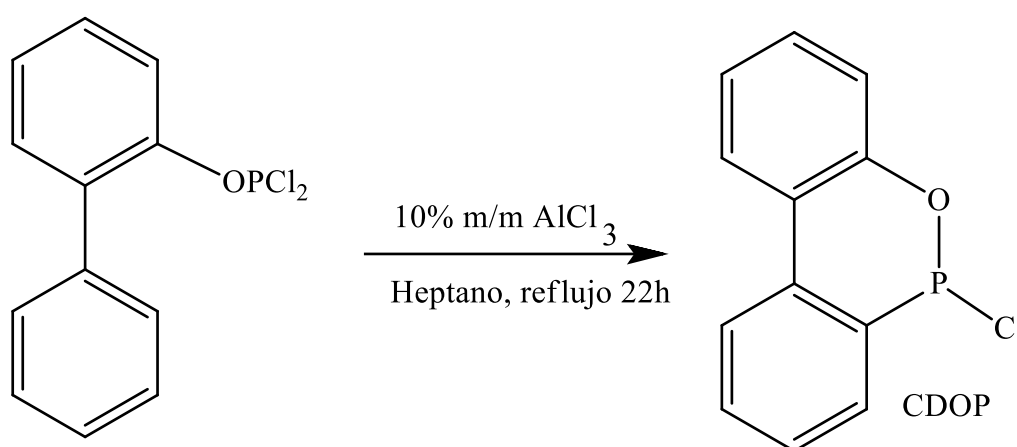
Como se ha mencionado anteriormente, existen pocas referencias que incluyan datos espectroscópicos que permitan hacer comparaciones de resultados; sin embargo, es de esperarse que todos los compuestos derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas posean señales similares en RMN de ^1H y ^{13}C . En el caso particular de la RMN de ^{13}C es de suponer que se observen señales con multiplicidad doble, debido al acoplamiento a través de los enlaces con el átomo de fósforo. Este fenómeno es observable ya que la abundancia del núcleo de ^{31}P es del 100%.

La magnitud de los acoplamientos entre los núcleos de ^{13}C y de ^{31}P varía de acuerdo al número de enlaces de distancia que se encuentran entre ambos átomos, así por ejemplo, el átomo de carbono unido directamente al átomo de fósforo tendrá la constante de acoplamiento más grande ($^1J_{\text{C-P}} = 10 - 15 \text{ Hz}$) mientras que los subsecuentes átomos de carbono tendrán acoplamiento de menor magnitud hasta hacerse imperceptible. Generalmente en un sistema carbonado alifático, el átomo de carbono en posición δ con respecto al núcleo de fósforo, ya no presenta acoplamiento y en un sistema carbonado aromático unido a un átomo de fósforo, todos los átomos de carbono mostrarán multiplicidad.

En lo que respecta al acoplamiento entre ^1H y ^{31}P , las constantes de acoplamiento se encuentran entre 16 Hz para núcleos a dos enlaces de distancia y de hasta 500 Hz para átomos de H unidos directamente en al átomo de fósforo. El experimento de RMN de ^{31}P generalmente no muestra el acoplamiento con otros núcleos ya que es usual estudiar a éste núcleo de manera independiente, ya que es muy útil para dar seguimiento a las reacciones gracias a la rapidez del experimento.

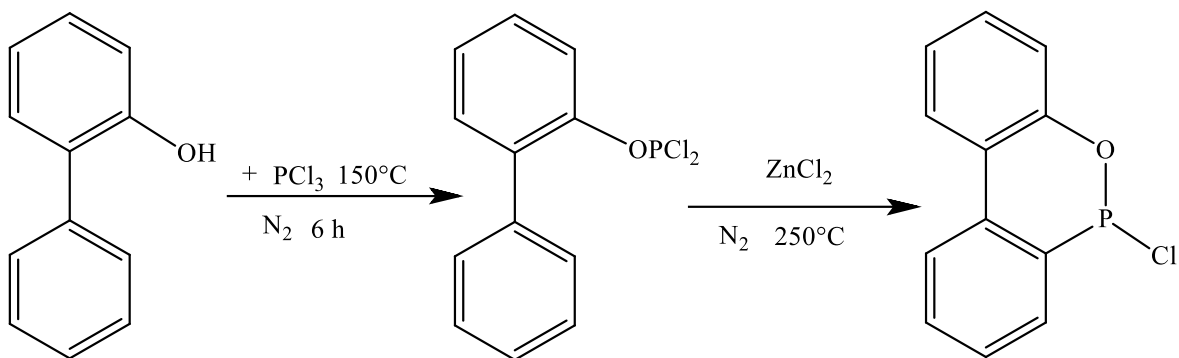
Síntesis de 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina

La síntesis fue realizada por Chernysev y sus colaboradores en 1972 ^[2], para ello emplearon 2-bifenililfosfodicloridito calentado a temperaturas entre 500 y 600 °C, aunque sus resultados fueron poco satisfactorios. Posteriormente realizaron la síntesis en solución, disolviendo el reactivo inicial en heptano junto con un 5 % en peso de tricloruro de aluminio y lo calentaron a ebullición por 22 horas, logrando obtener el producto en un rendimiento cercano al 40 % (esquema 5).



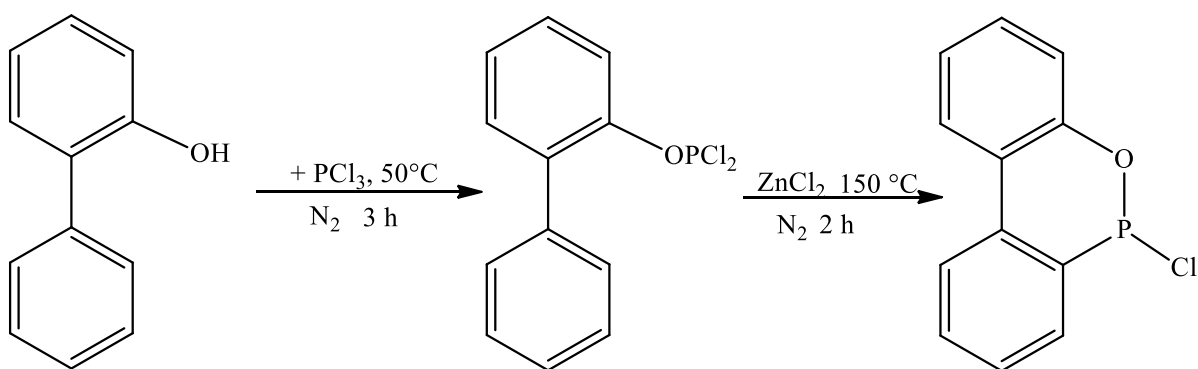
Esquema 5. Síntesis de CDOP realizada por Chernysev y colaboradores en 1972^[2].

No fue hasta 1987 cuando el grupo de trabajo de Pastor ^[3] realizó la síntesis de CDOP en dos etapas sin usar disolvente, para ello emplearon *o*-fenilfenol y tricloruro de fósforo calentados a 150 °C por un periodo de 6 horas con atmósfera inerte, posteriormente adicionaron 5 % en peso de cloruro de zinc como catalizador y calentaron nuevamente la mezcla de reacción hasta 250 °C por 2 horas con una corriente de nitrógeno que purgaba el cloruro de hidrógeno generado, finalmente destilaron el producto a presión reducida obteniendo el producto con un rendimiento del 70 %. Esta síntesis fue rápidamente adoptada y diversas patentes fueron publicadas con diseños industriales. Sin embargo, la obtención del producto es complicada debido al uso de temperaturas muy altas, además de la necesidad de eliminar constantemente con nitrógeno el cloruro de hidrógeno generado durante la reacción (esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de CDOP realizada por Pastor y colaboradores en 1987^[3].

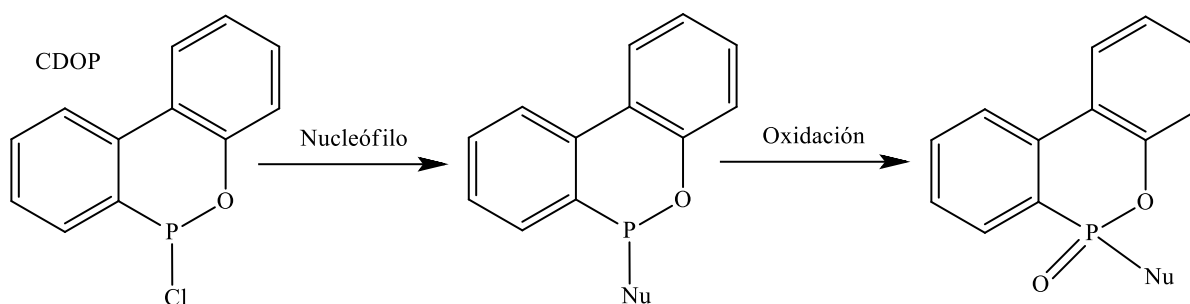
En 2011 fue reportada una nueva metodología para la obtención de CDOP, empleando condiciones más suaves y tiempos menores de reacción. Keglevich y Ábrányi-Balogh ^[11] usaron las mismas materias primas y el catalizador empleado por Pastor, para obtener el producto usando tiempos de reacción y temperaturas inferiores. La síntesis reportada consiste en dos etapas: la primera es una reacción de sustitución entre 2-fenilfenol y tricloruro de fósforo a 50 °C por 3 horas, posteriormente realizaron la adición de 40 % en peso de cloruro de zinc y calentaron de nuevo a 150 °C por 2 horas para formar el ciclo. Los autores reportan que la reacción fue cuantitativa y con una pureza del 97 %, basándose únicamente en los resultados de RMN de ³¹P tal como lo hacen diversas patentes ^[4 - 10] (esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de CDOP realizada por Keglevich en 2011^[11].

Síntesis de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas

Una vez lograda la síntesis de CDOP, la construcción de derivados consta de dos etapas subsecuentes: la primera es la reacción de sustitución nucleofílica sobre el átomo de fósforo y la segunda, en la mayoría de los casos, se trata de la oxidación del compuesto para obtener estabilidad a condiciones normales, aunque existen algunos trabajos que reportan el acoplamiento con elementos como platino o boro [22]. La estrategia general para la obtención de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas se muestra en el esquema 8.



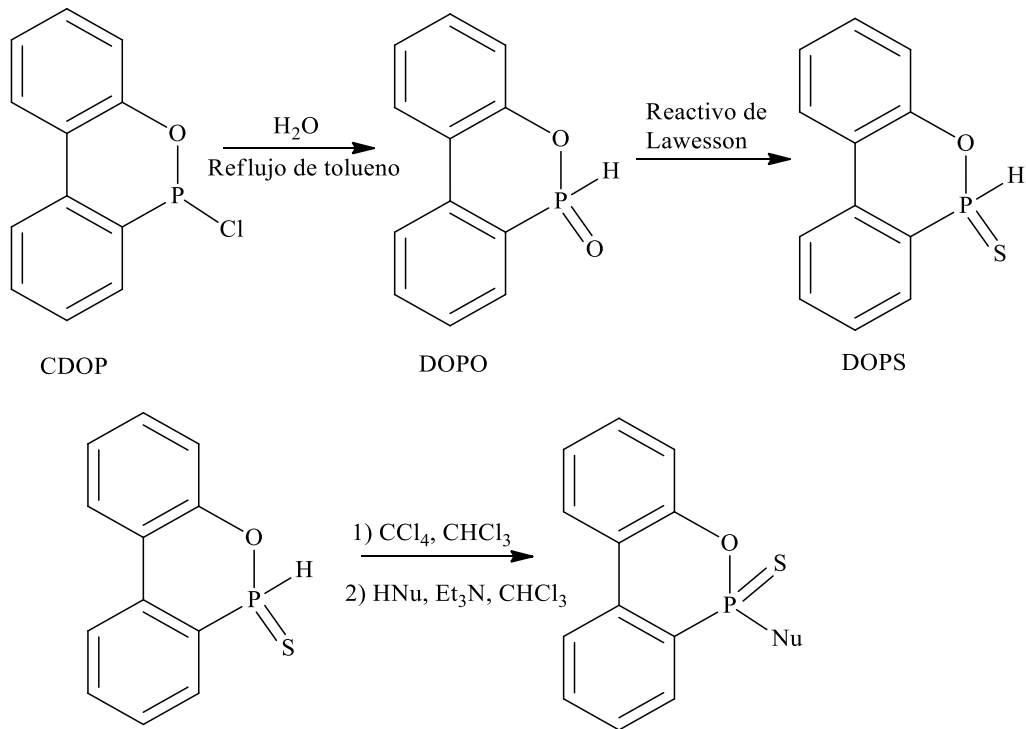
Esquema 8. Estrategia general para la obtención de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas a partir de CDOP.

Para realizar la reacción de sustitución nucleofílica, algunas patentes usan condiciones de reflujo en disolventes no polares con alto punto de ebullición [4] con adición constante de una mezcla ácida del nucleófilo. Otras en lugar de una mezcla ácida, emplean una mezcla básica y calentamiento moderado [5]. Recientemente se reportó [11] una técnica muy buena que involucra temperatura ambiente en un disolvente aprótico no polar y usando atmósfera inerte. Aunque cuenta con el inconveniente de que en repetidas ocasiones antes de adicionar el nucleófilo, es necesario dejar purgando a la mezcla de reacción con un gas inerte por varias horas para eliminar la mayor cantidad posible de cloruro de hidrógeno generado en etapas anteriores.

En lo que respecta a la etapa de oxidación, se han desarrollado diversos métodos, algunos involucran el reflujo en medio acuoso de la mezcla de reacción [9], por otro lado se emplea oxidación con óxido de manganeso o bien con cloruro de oxalilo y un calentamiento moderado [5]. También se ha realizado la oxidación empleando reflujo en disolventes no

polares con alto punto de ebullición ^[10]. La metodología más reciente ^[11] involucra la oxidación a baja temperatura con peróxido de hidrógeno y tiene la ventaja de que se realiza en un tiempo muy corto, comparado con las otras metodologías que involucran tiempos de reacción de entre 8 y 22 horas.

En 2011, Rakotamala y sus colaboradores ^[23] comentan que la síntesis de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinas es complicada debido a que el manejo de CDOP debe ser muy cuidadoso porque éste se descompone por contacto con el aire, además hacen la observación de que los rendimientos al obtener los derivados de sustitución y posterior oxidación son bajos. De esta forma los autores proponen la síntesis de derivados a partir del producto oxidado de CDOP, es decir, la 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido, (DOPO), ya que su manipulación es sencilla. Así realizaron la síntesis de tres derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-sulfuro haciendo reaccionar DOPO con el reactivo de Lawesson para incorporar el átomo de azufre a la estructura, posteriormente en una solución con tetracloruro de carbono a 0°C adicionaron un nucleófilo, logrando obtener el sulfuro final con rendimientos entre 85 % y 87 %.

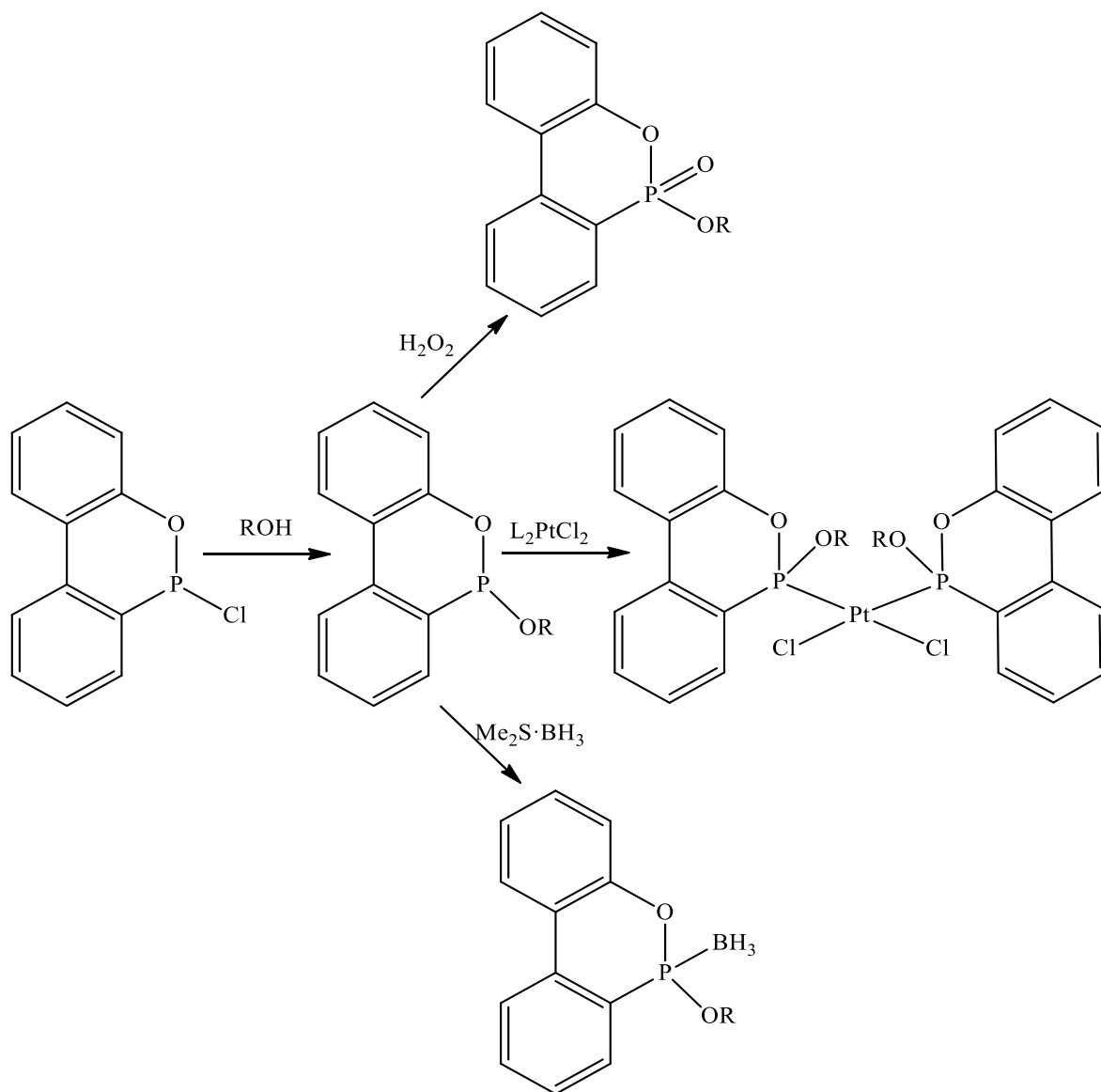


Esquema 9. Esquemas de síntesis para la construcción de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinas propuesta por Rakotamala en 2011^[23].

Sin embargo queda a consideración que la adición de un átomo de azufre a la estructura podría eliminar la posibilidad de usar los compuestos como retardantes de flama, pues su combustión no sería inocua al generar óxidos de azufre. En el esquema 9 se observan los esquemas de reacción de la síntesis de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-sulfuro descritos con anterioridad.

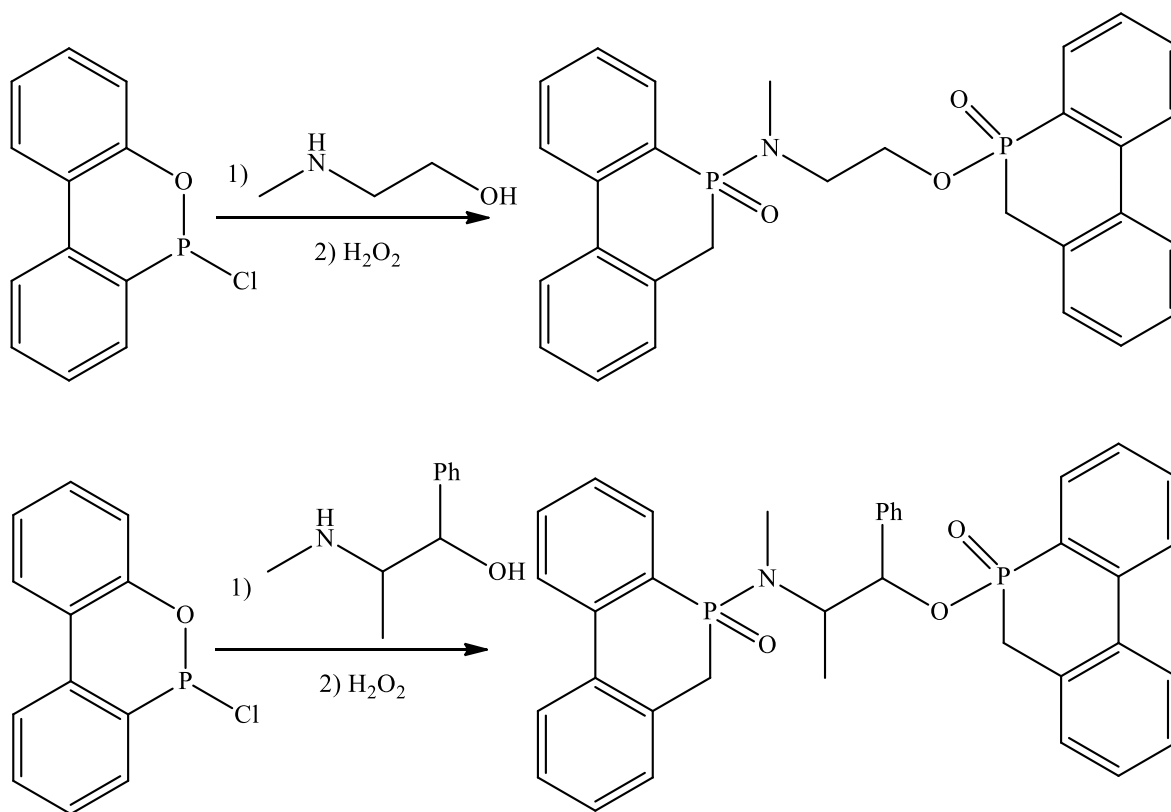
En 2005 Keglevich y colaboradores ^[22] informan sobre la obtención de derivados empleando como nucleófilos a la dietilamina y la *S*-metilbencilamina con rendimientos cuantitativos para la reacción de sustitución. Posteriormente realizan la oxidación de éstos, obteniendo rendimientos del 59 % para la 6-(dietilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido y del 15 % para la 6-((*S*)-metilbencilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido.

Posteriormente en el año 2008 ^[24] los mismos autores reportaron la síntesis de derivados de sustitución nucleofílica sobre CDOP con metanol, etanol, isopropanol e isobutanol, después realizaron la obtención de los respectivos compuestos borados y platinados, con rendimientos entre el 30 y 45 % para los compuestos con platino y un rendimiento general de casi el 60% para los derivados borados. Los autores también realizaron la oxidación de los alcoxiderivados utilizando peróxido de hidrógeno, obteniendo los correspondientes productos en un rendimiento del 66 %. En el esquema 10 se observan un las reacciones realizadas por Keglevich y coautores ^[24].



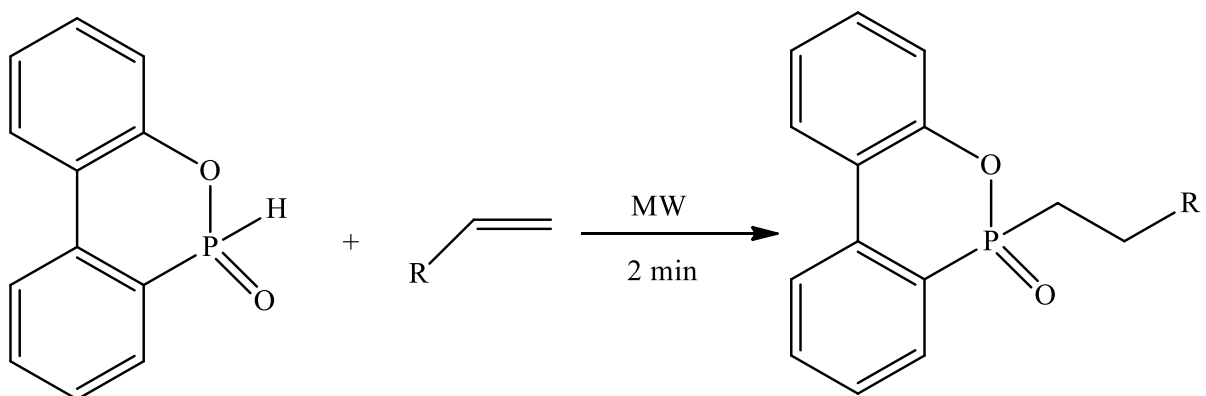
Esquema 10. Alcoxi derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas con posterior acoplamiento a boro y platino.

También en 2008, Kerényi y sus colaboradores ^[25] realizaron la síntesis de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas, igualmente mediante la sustitución del átomo de cloro en CDOP con el éster metílico de la prolina, así como los correspondientes dímeros con el 2-metilaminoetanol y la efedrina. Posteriormente se oxidan éstos compuestos para tenerlos en forma estable a condiciones normales. Sus rendimientos en la reacción de sustitución están entre 45 y 55 % y en la reacción de oxidación se encuentran alrededor del 60 %. Los esquemas de reacción se observan a continuación.



Esquema 11. Síntesis de dímeros de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinas.

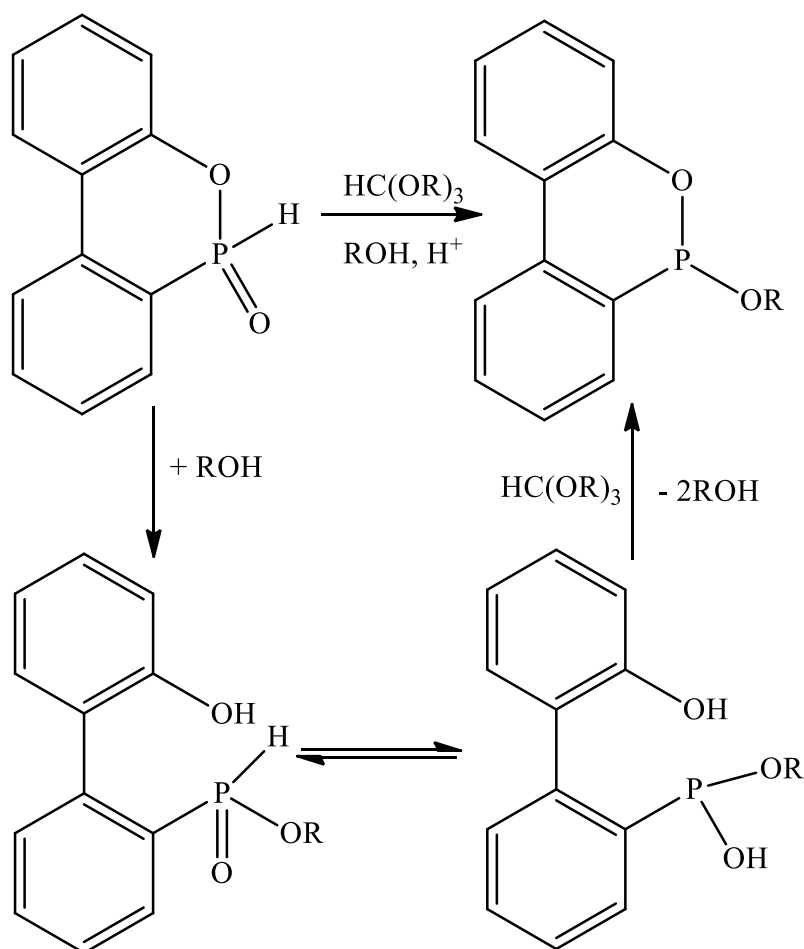
Existen trabajos que describen la síntesis de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinas mediante reacciones en ausencia de disolvente y empleando calentamiento con microondas, tal como lo hiciera en el año 2005 Stockland y sus colaboradores ^[26], quienes realizan la adición de DOPO a alquenos deficientes en electrones, formando enlaces P-C sp³ en un solo paso, empleando irradiación de microondas entre 120 y 140 °C por dos minutos y ausencia de disolvente, éstos investigadores reportan la obtención de los productos deseados con rendimientos entre el 68 y 95 %. En el esquema 12 se observa la reacción.



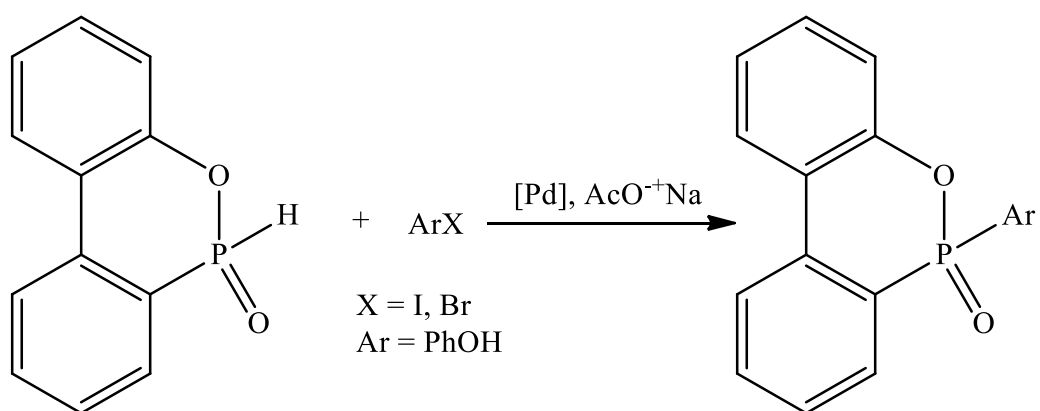
Esquema 12. Adición de DOPO a alquenos. [26]

En el año 2007 Artner y su grupo de trabajo [27] realizaron la obtención de derivados con fósforo trivalente partiendo de DOPO y alcoholes alifáticos, empleando catálisis con ácido clorhídrico o ácido *p*-toluensulfónico y ortoformiato de trietilo. Los autores reportan la obtención de los productos deseados con rendimientos entre el 67 y 87 %. En el esquema 13 se observa la reacción y el mecanismo propuesto para dicha transformación.

En el año 2009 Yang y sus colaboradores [28] publicaron la arilación de DOPO catalizada por paladio a través de un acoplamiento cruzado. Como agentes arilantes emplearon fenoles halogenados, probando diferentes bases, pero la que mejores resultados arrojó fue el acetato de sodio. Como fuente de paladio emplearon acetato de paladio o tetrafenilfosfínpaladio. Sus rendimientos fueron variados, pues van desde el 8 al 95 %, donde las bases empleadas son las que marcan la diferencia en los rendimientos. En la esquema 14 se observan las reacciones mencionadas con anterioridad.



Esquema 13. A) Síntesis de derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas con fósforo trivalente.



Esquema 14. Acoplamiento cruzado entre DOPO y halogenuros de arilo, catalizado por paladio.

Aplicaciones de las dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinas

En el año 2009 Tsung y su grupo de trabajo ^[29] probaron la resistencia térmica de una resina epóxica a la cual se le añadieron entre 20 y 40 % en peso de DOPO, posteriormente mediante estudios termogravimétricos y mecánicos demostraron que la termoestabilidad mecánica de la resina se incrementó de 100°C hasta casi 180°C, además la temperatura de ignición se incrementó de 360 °C hasta casi 600 °C, de esta manera se demostró que los compuestos químicos con base en la estructura del triciclo organofosforado tienen una alta capacidad para fungir como retardantes de flama y pueden contribuir a remplazar a los ignífugos halogenados, cuya producción fue prohibida en el año 2010 y su uso está limitado hasta el 2015.

Mas tarde en el año 2010 König y Kroke ^[30] realizaron la síntesis del óxido de la 6-metil-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina a partir de hacer reaccionar DOPO y ortoformiato de metilo en metanol a 85 °C por varias horas. Los investigadores reportaron un rendimiento del 97 %. Este compuesto fue adicionado a una espuma de poliuretano, la cual posteriormente se sometió a pruebas de termogravimetría y calorimetría, obteniendo como resultados un aumento en la resistencia a la ignición en un 180 % y una disminución de la densidad del humo atribuida a la generación de radicales HPO·, CH₃PO· y ·PO₂ que reaccionan con los radicales H· y ·OH en la combustión del material y de esta manera inhiben la reacción en cadena.

Existe un estudio realizado por Schäfer, en 2006 ^[31], en el cual por primera vez lograron identificar la estructura de DOPO mediante difracción de rayos X, propusieron el mecanismo de su funcionamiento como retardante de flama. Los autores observaron que existe una planaridad casi ideal entre los tres anillos que conforman al compuesto, debido a que el ángulo de torsión entre el átomo de oxígeno, fósforo y los carbonos adyacentes a estos es de tan solo 1.9 °, originando que el anillo central que contiene al átomo de fósforo sea propenso a rupturas homolíticas debidas a un forzamiento de la planaridad y por ende se generen los radicales PO· y ·PO₂ que intervienen en la reacción de combustión, terminando así la reacción en cadena y disminuyendo rápidamente la ignición del material que contenga dicho compuesto.

También en 2006 Yinghong Chen y Qi Wang ^[32] realizaron el estudio de un retardante de flama preparado a partir de melanina y ácido polifosfórico, demostrando que la presencia de nitrógeno en la estructura del ignífugo, favorece la formación de una película polimérica quemada del tipo (NPO)_x que aumenta la resistencia térmica del material a proteger, aunado a que la generación de radicales PO· frenan la reacción de combustión.

OBJETIVOS

Objetivo general

Realizar la síntesis de nuevos derivados de 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido, mediante una estrategia de síntesis lineal partiendo de *o*-fenilfenol y tricloruro de fósforo, con el fin de obtener compuestos cuya función sea la de ignífugos.

Objetivos particulares

- Realizar un estudio sobre las mejores condiciones para la obtención de 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina.
- Formar nuevos derivados del triciclo 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinin-6-óxido, mediante reacciones de sustitución con diferentes aminas alifáticas.
- Explorar la posibilidad de realizar una metodología del tipo *one-pot*.

ESTRATEGIA

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis de 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina (CDOP)

En primer lugar se probó la metodología descrita en 1987 por Pastor y sus colaboradores ^[3], para ello se colocó 1 g (5.9 mmol) de *o*-fenilfenol junto con un agitador magnético en un matraz de pera conectado a un embudo de adición y a un refrigerante. El sistema se cerró mediante un septum colocado en el refrigerante, por el cual se añadieron 1 mL (6.5 mmol) de una solución de PCl₃ en diclorometano que quedó en el embudo de adición. Posteriormente se colocó una corriente de nitrógeno junto con una trampa de mercurio para evitar la entrada de aire, éste además estaba conectado a una trampa de NaOH. De esta forma el matraz fue calentado a 135°C durante 6 horas con goteo constante de la solución de PCl₃ y un flujo continuo de nitrógeno, durante este tiempo se observó la formación de una solución incolora, que después del tiempo programado, se dejó enfriar a temperatura ambiente para agregar rápidamente 0.1 g de ZnCl₂. Finalmente se calentó nuevamente el matraz hasta alcanzar una temperatura de 223°C para continuar la reacción durante dos horas, tiempo durante el cual se observó que la mezcla de reacción desprendía continuamente un vapor blanco, y la solución se tornó color naranja. El vapor fue atribuido al desprendimiento de cloruro de hidrógeno, el cual fue removido con la corriente de nitrógeno y neutralizado con la trampa de sosa.

Dado que no existe información acerca de la apariencia del producto, se atribuyó que el cambio de color de la mezcla de reacción de incoloro a color naranja fue indicio de que se había llevado a cabo la ciclación. El producto obtenido se dejó enfriar a temperatura ambiente y se observó que éste se volvió un sólido muy duro, soluble en acetona, cloroformo y tolueno después de varias horas de agitación. También fue posible apreciar que con la exposición al aire, el producto comenzaba a volverse viscoso, lo cual presumiblemente se debe a la descomposición y la hidrólisis del mismo, ya que al realizar la purificación mediante cromatografía en columna se observó que el crudo cambió su coloración de naranja a gris y nunca se obtuvieron fracciones que contuvieran al producto.

De acuerdo a la RMN de ³¹P descrita en la literatura ^[3, 11], se afirma que el desplazamiento químico para la 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina es de 133.2 ppm, dato que fue corroborado cuando se realizó dicho experimento, mientras que la RMN de ¹H mostró señales en el intervalo de 7 a 8 ppm. De esta manera se dio por identificado al producto.

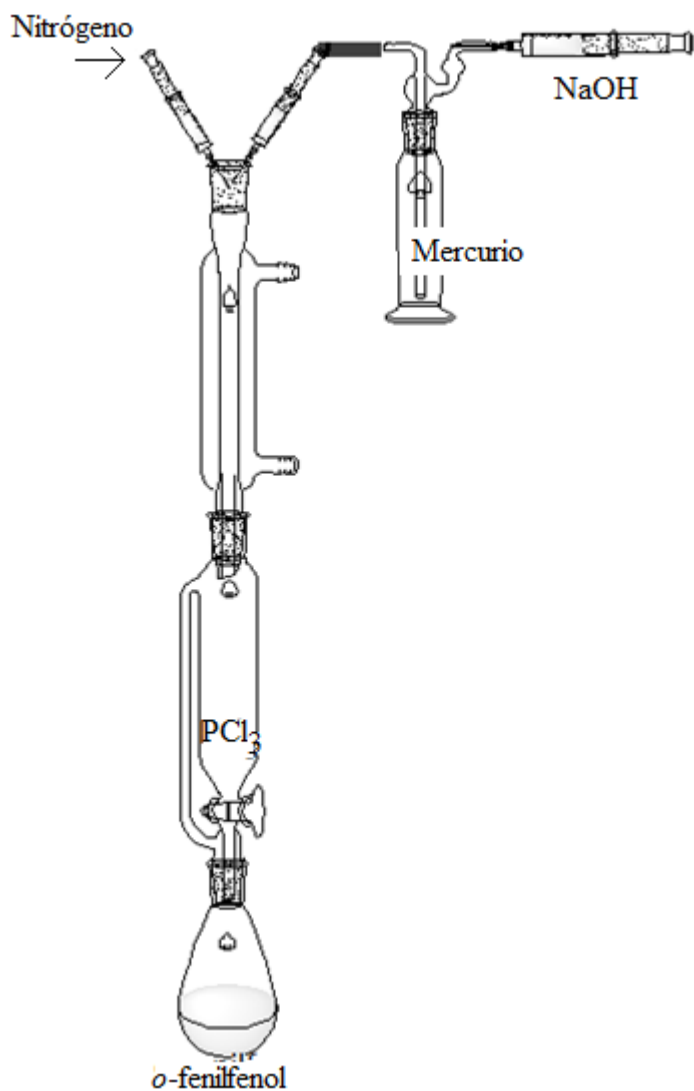


Figura 16. Montaje de la reacción de formación de CDOP, mediante la metodología propuesta por Pastor ^[3].

En repetidas ocasiones fue realizada la destilación del crudo mediante el aparato de Kugelrohr (200 °C y 40 mmHg) para realizar la purificación de la 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina; sin embargo, en ninguna de las ocasiones se logró destilar sustancia alguna, debido a ello se decidió trabajar las subsecuentes reacciones, empleando el crudo sin realizar algún procedimiento de separación. Seguramente el producto requiere de una temperatura mayor para que destile, además de los cuidados necesarios para evitar el contacto con el aire y la humedad.

Por otro lado también se realizó la reproducción de la metodología descrita por Keglevich^[11], la cual consiste en colocar 0.2 g (1.2 mmol) de 2-fenilfenol en un matraz junto con 0.2 mL (2.5 mmol) de tricloruro de fósforo que se calentaron a 50 °C con una corriente de nitrógeno durante 3 horas, posteriormente se dejó enfriar el matraz a temperatura ambiente y rápidamente se adicionaron 0.1 g de cloruro de zinc para calentar el matraz nuevamente hasta 150 °C por un periodo de 2 horas. Al igual que con la metodología descrita anteriormente, se apreció que la mezcla de reacción cambió de incolora a color naranja, además de que se desprendió un vapor blanco que era desalojado por la corriente de nitrógeno. Al finalizar el tiempo de reacción, se dejó enfriar el matraz y nuevamente el crudo solidificó, inmediatamente se realizó el procedimiento de purificación mediante la destilación con el aparato de Kugelrohr con los mismos resultados insatisfactorios. Los experimentos de RMN de ³¹P e ¹H del análisis del crudo, arrojaron los mismos resultados obtenidos con anterioridad y que concuerdan con las señales esperadas para la 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina.

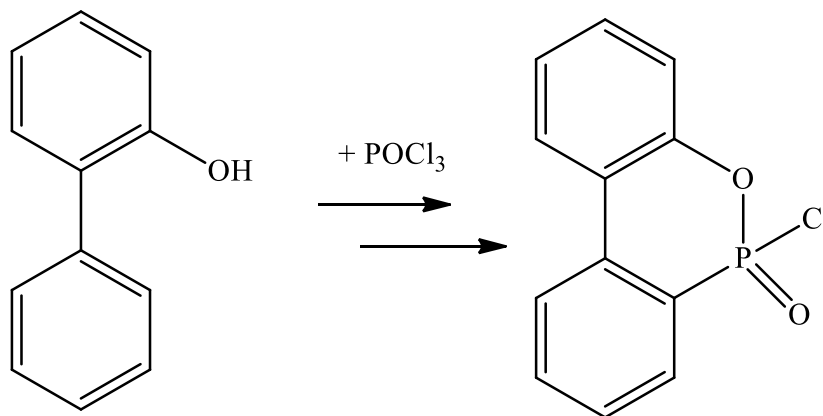
De esta manera, fue probado que ambas metodologías permiten la obtención del producto deseado; sin embargo, en ninguno de los ensayos realizados se logró la purificación como la describen los autores. En el caso particular del método publicado por Keglevich^[11] no fue posible obtener los mismos resultados, ya que el autor afirma que las reacciones permiten obtener el producto de manera pura y cuantitativa, lo cual nunca sucedió en todas las repeticiones realizadas, además de que la cromatografía en capa fina revela la obtención de dos productos y gran cantidad de materia prima.

Analizando los resultados obtenidos, se puede decir que las dos técnicas descritas en la literatura ^[3, 11] permiten la obtención de la 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina en mezcla con otro producto no identificado y materia prima. El producto es difícil de purificar, pues no fue posible destilarlo o bien separarlo por cromatografía en columna. También se puede afirmar que las condiciones no permiten obtener el producto con los rendimientos que describen los autores y es debatible la cuantificación y medición de la pureza únicamente con los resultados obtenidos de la RMN de ³¹P.

Optimización de la síntesis de la 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfina

Dado que la obtención y manipulación de la CDOP es complicada, se planteó la posibilidad de no aislar el producto y mejorar las condiciones de reacción, de tal forma que permitieran la obtención de derivados sin la manipulación de los intermediarios mediante la implementación de una síntesis de tipo *one-pot*. De esta manera se realizaron las siguientes modificaciones:

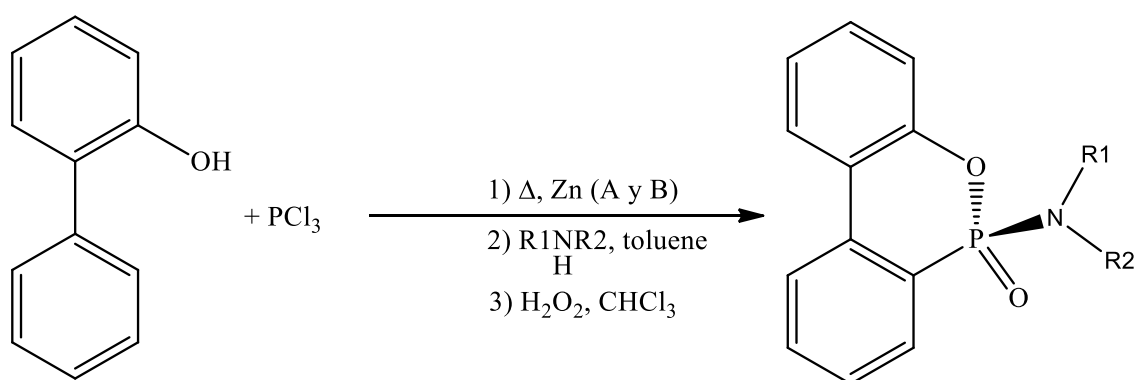
- Llevar a cabo la obtención de 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfina modificando la temperatura y tiempo de reacción en un sistema cerrado con atmósfera inerte. Después se realizaron las reacciones de sustitución nucleofílica con aminas y la oxidación de los derivados sin aislar los intermediarios.
- Agregar el catalizador de la reacción de ciclación desde el inicio de la síntesis para evitar la exposición de la mezcla de reacción al aire, o bien, generar el catalizador *in-situ* de forma que no sea necesario manipular la reacción durante los pasos que son clave para la obtención del heterociclo.
- Sustituir al tricloruro de fósforo por oxicloruro de fósforo con el fin de obtener el heterociclo con fósforo pentavalente y de esta manera evitar la reacción de oxidación (esquema 17).



Esquema 17. Estrategia para obtención del heterociclo por sustitución de PCl₃ por POCl₃.

Para probar las modificaciones anteriormente descritas, se realizó la obtención de un producto previamente reportado en la literatura ^[22], la 6-(dietilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido. De esta manera se implementaron las modificaciones que permitieron obtener a dicho producto y de acuerdo a los rendimientos, elegir las mejores condiciones de reacción. En la tabla 1 se observan las condiciones de reacción empleadas y los resultados obtenidos. En todos los casos se partió de 0.2 g (1.2 mmol) de 2-fenilfenol y 0.2 mL (2.5 mmol) de PCl₃, así como 0.1 g de ZnCl₂.

Tabla 1. Resultados de la optimización de la síntesis de 6-(dietilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido



A		B		Rendimiento	Rendimiento	Rendimiento
Temperatura/Tiempo		Temperatura/Tiempo		materia prima	subproducto	producto
50 °C	3 h	150 °C	2 h	9 %	7 %	12 %*
65 °C	3 h	150 °C	2 h	9 %	7 %	12 %
70 °C	4 h	165 °C	3 h	5 %	7 %	48 %
70 °C	4 h	180 °C	3 h	0 %	3 %	45 %
85 °C	4 h	180 °C	3 h	0 %	7 %	48 %
100 °C	4 h	180 °C	3h	0 %	7 %	52 %
110 °C	4 h	200 °C	3h	0 %	7 %	45 %
150 °C	6 h	223 °C	3 h	0 %	7%	33 %**

* Condiciones de reacción de Keglevich ^[11]. ** Condiciones de reacción de Pastor ^[3].

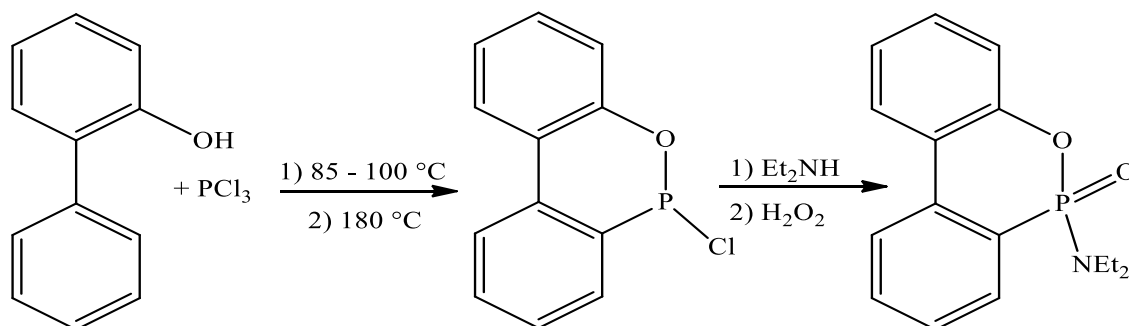
Para realizar la síntesis de la 6-(dietilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido, se partió del crudo obtenido de la construcción de 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina, para ello, sin destapar el matraz se añadieron mediante una cánula 10 mL de tolueno; sin embargo, la disolución del crudo tardaba demasiado tiempo (2 horas) por lo que se decidió añadir 0.2 mL de dietilamina para observar si se producía la reacción, lo cual confirmamos al observar que se produjo un cambio de apariencia en la mezcla y la liberación de un vapor blanco atribuido a la formación de cloruro de hidrógeno. La mezcla se dejó en agitación por 3 horas a temperatura ambiente, después se evaporó el tolueno a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en 10 mL de cloroformo. Posteriormente se colocó el matraz en un baño de hielo, para adicionar 0.35 mL de peróxido de hidrógeno al 30 %, con lo cual se observó un cambio de coloración de la solución de ámbar a incoloro y la mezcla se dejó en agitación por una hora. Finalmente, la mezcla de reacción se lavó 2 veces con 5 mL de una solución saturada de NaCl, dónde la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente para obtener un líquido viscoso color ámbar que contenía, de acuerdo a la cromatografía en capa fina, dos productos y en algunos casos materia prima.

De esta manera, los productos fueron purificados mediante cromatografía en columna de sílica gel no activada y elución por gradiente de hexano a una mezcla de hexano y acetato de etilo 1:1. Así, en la tabla 1 se puede observar la variación del tiempo y la temperatura de reacción en las etapas que contemplan la obtención de CDOP, donde las etapas subsecuentes para la síntesis de la 6-(dietilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido no tuvieron variación alguna.

Los rendimientos muestran claramente que las condiciones propuestas por Keglevich ^[11] no son tan satisfactorias como las describe el autor, pues es debatible que con una disminución de temperatura y de tiempo con respecto a las condiciones descritas por Pastor ^[3] se logre la ciclación en forma cuantitativa. Se puede pensar que las etapas subsecuentes a la ciclación pueden tener el efecto en los bajos rendimientos; sin embargo, es de notarse que se obtuvieron incrementos de rendimiento sustanciales cuando se manejaron temperaturas entre 85 y 100 °C para la formación de bifenildiclorofosfina y una temperatura de 180 °C para la ciclación, con lo cual se comprueba que la formación del heterociclo es la responsable del rendimiento final en la obtención de derivados.

De esta forma se eligieron las condiciones de reacción que involucran temperaturas de 85 a 100 °C y 4 horas de reacción en la O-fosforilación y de 180 °C y 3 horas de reacción para la ciclación y obtención de 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina. La siguiente modificación consistió en adicionar el catalizador (ZnCl₂) desde el inicio de la síntesis para evitar en pasos intermedios destapar el matraz y permitir la exposición de la mezcla de reacción al contacto el aire. También se exploró la adición de Zn⁰ en lugar de ZnCl₂ en un intento de generar al catalizador *in-situ*, aprovechando que durante la síntesis se genera cloruro de hidrógeno que bien puede reaccionar con el Zn y generar ZnCl₂ fresco que se ocupe en la etapa de ciclación. Otra modificación importante fue la sustitución de una corriente de nitrógeno durante todas las etapas por una única purga del matraz al inicio de la síntesis, con esto se pretendió eliminar la posible pérdida de materia prima o producto por arrastre del gas inerte. Los resultados de estas modificaciones se observan en la tabla 2.

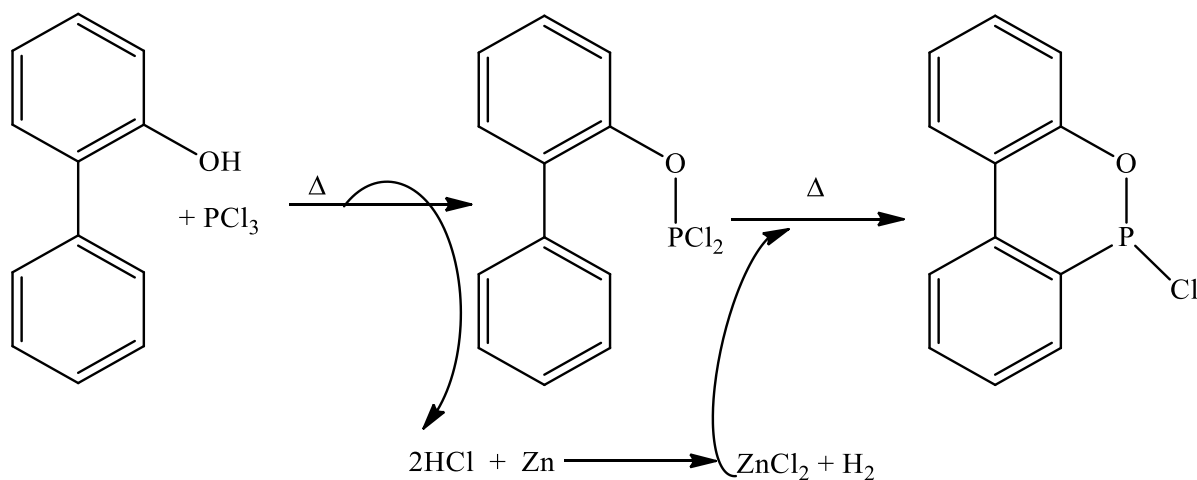
Tabla 2. Resultados de las modificación en el sistema de catálisis de la síntesis y uso de atmósfera inerte.



Modificación	Rendimiento subproducto	Rendimiento producto
ZnCl ₂ adicionado en la etapa de ciclación	7 %	52 %
ZnCl ₂ adicionado desde el inicio de la síntesis	8 %	54 %
Flujo de nitrógeno en toda la síntesis	7 %	49 %
Purga del matraz de reacción en el inicio de la síntesis	8 %	57 %
Generación de ZnCl ₂ <i>in-situ</i> mediante la adición de Zn	7 %	55 %

Como puede observarse en la tabla 2, no existen diferencias significativas en las modificaciones que refieren al uso del catalizador en el inicio de la síntesis o en el paso de ciclación, de igual forma, el empleo de una corriente de nitrógeno que arrastre el cloruro de hidrógeno fuera de la mezcla de reacción, muestra un rendimiento un poco menor que cuando se purga el matraz de reacción una sola vez en el inicio de la síntesis. De esta manera se observó que el ZnCl_2 no tiene ningún efecto en la reacción de O-fosforilación y que el uso de un flujo de nitrógeno puede provocar una pérdida, aunque mínima, de productos o materia prima que disminuyen el rendimiento. Estas modificaciones permitieron que no existiera la necesidad de destapar el reactor durante toda la síntesis del heterociclo, de hecho, no es necesario cambiar de matraz en ninguna de las etapas que contempla la construcción del derivado final, con lo cual se logró obtener una síntesis de tipo *one-pot*.

El resultado más notable se encuentra en que la generación *in-situ* de ZnCl_2 fue exitosa mediante la adición de Zn desde el inicio de la reacción y que además arroja rendimientos satisfactorios. Esta modificación trajo consigo la ventaja de que se aumenta la economía atómica al usar una menor cantidad de catalizador, o dicho de otro modo, se aprovecha uno de los subproductos no deseados ($\text{HCl}_{(g)}$) para la generación del ZnCl_2 necesario para la reacción de ciclación. Un esquema que ilustra mejor este proceso se observa a continuación:



Esquema 18. Generación *in-situ* del catalizador de la reacción de ciclación.

Es así como las modificaciones realizadas han permitido incrementar el rendimiento en la síntesis de 6-(dietilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido con respecto a las metodologías descritas anteriormente ^[3, 11, 22] de un 33 % hasta un 57 %, lo que sirve de referencia para la construcción de más derivados empleando diferentes aminas alifáticas.

La última modificación a la metodología de síntesis, fue la sustitución de la fuente de fósforo en la obtención del heterociclo, para ello se ocupó oxiclورو de fósforo en lugar de tricloruro de fósforo, de forma que se emplearon las mejores condiciones encontradas con las modificaciones descritas anteriormente para la síntesis de 6-(dietilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido; sin embargo, tras realizar las correspondientes reacciones, la cromatografía en capa fina mostró que se obtenían hasta 8 diferentes productos que no fueron caracterizados porque se consideró que está modificación no traía consigo alguna ventaja sintética. El objetivo de con esta estrategia era evitar la reacción de oxidación del derivado 6-alquilamínico y con ello aumentar de manera sustancial el rendimiento, sin embargo, esto no ocurrió y decidimos dejar momentáneamente la exploración de este cambio.

De esta forma los resultados obtenidos permitieron establecer una metodología general que sirve para la construcción de derivados 6-alquilamínicos de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas mediante una metodología tipo *one-pot* en la que se involucra la generación *in-situ* del catalizador necesario para la formación del heterociclo, además de la disminución en tiempos, temperatura de reacción y una manipulación más sencilla que los descritos en la literatura ^[3, 11, 22].

Síntesis de nuevos 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxidos

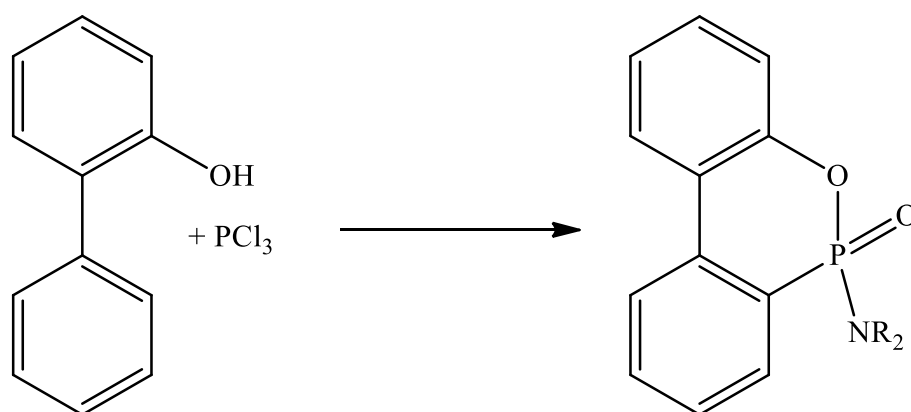
De acuerdo a las mejores condiciones obtenidas para la síntesis de 6-(dietilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido se planteó la construcción de nuevos derivados mediante la sustitución del átomo de cloro de la 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina con diferentes aminas alifáticas.

Estas condiciones de reacción contemplan partir de 0.2 g (1.2 mmol) de *o*-fenilfenol, 0.2 mL (2.5 mmol) de PCl₃ y 0.1 g de ZnCl₂ o bien 26 mg de Zn⁰ en un matraz sellado el cual es purgado con un globo de nitrógeno, posteriormente se coloca a calentamiento por 4 horas a una temperatura entre 85 y 100 °C durante 4 horas, posteriormente se eleva la temperatura hasta alcanzar 180 °C y se continúa el calentamiento por 3 horas hasta que la liberación de vapor blanco (HCl_(g)) se vuelve imperceptible. De esta forma, se deja enfriar el matraz a temperatura ambiente y se añaden mediante una cánula 10 mL de tolueno junto con 2.4 mmol de la amina alifática, continuando con agitación vigorosa por 3 horas, después se evapora el disolvente a presión reducida quedando un residuo al que se le añaden 10 mL de cloroformo para después colocar el matraz en un baño de hielo y adicionar 0.35 mL de H₂O₂ al 30 %, continuando con la agitación por una hora.

Para finalizar se lava la mezcla de reacción 2 veces, cada lavado con 5 mL de una solución saturada de NaCl, se evacua el disolvente y se purifica por cromatografía en columna, mediante elución por gradiente de hexano a una mezcla de hexano y acetato de etilo en proporciones 1:1.

Se realizó la reproducción de la metodología optimizada para la obtención de 12 diferentes compuestos empleando 6 aminas secundarias y 6 aminas primarias como sustituyentes, cabe resaltar que los derivados de dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfininas con aminas primarias aún no han sido reportados en la literatura y que de las aminas secundarias sólo está reportado el producto de sustitución con dietilamina y (*S*)-metilbencilamina [22]. En la tabla 3 se muestran los nucleófilos utilizados y los rendimientos globales obtenidos.

Tabla 3. Resultados en la obtención de 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinin-6-óxido.



Nucleófilo (NR ₂)	Rendimiento	Punto de fusión
Pirrolidina	54 %	120 – 121 °C
Piperidina	50 %	105 – 106 °C
Morfolina	48 %	158 – 159 °C
Piperazina	0 %	-
Disopropilamina	41 %	197 – 198 °C
Isopropilamina	47 %	147 – 149 °C
Butilamina	49 %	130 – 132 °C
Ciclohexilamina	43 %	153 – 155 °C
Ciclopropilamina	69 %	173 – 174 °C
Propargilamina	0 %	-
(<i>S</i>)-metilbencilamina	41 %	127 – 128 °C
Adamantilamina	0 %	-

Como puede observarse en la tabla 3, de las 12 diferentes aminas empleadas para la obtención de los compuestos finales, sólo 9 de ellos dieron resultados satisfactorios. Un resultado importante fue que en todos los casos se obtuvo un mismo subproducto en rendimiento promedio del 7 %, el cual es resultado del acoplamiento de *o*-fenilfenol al heterociclo 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina.

En el caso de los 3 compuestos que no fueron obtenidos, se obtuvieron como productos a la 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido y el subproducto común la 6-(bifenil-2-iloxi)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido. Para explicar el no haber obtenido los productos deseados se puede decir que en el caso de la propargilamina, seguramente el cloruro de hidrógeno generado durante la reacción ocasionó que la triple ligadura participara en una reacción de formación del correspondiente halogenuro, compitiendo con la reacción de sustitución del grupo amino en la 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina, además de la formación del clorhidrato que es una limitante en todos los casos. En lo que respecta a la piperazina probablemente dadas las condiciones ácidas y la presencia de dos grupos amino, se produjo la formación del doble clorhidrato y no existió forma alguna de que se encontrara libre el grupo amino para que participara en la reacción de sustitución. Y en el caso de la adamantilamina, el grupo adamantilo es demasiado voluminoso, lo que posiblemente causó que no existiera la colisión favorable para llevar a cabo la sustitución nucleofílica.

Ahora bien, en los tres casos en los que no se obtuvo el producto deseado, se logró la identificación del 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido (DOPO) en rendimientos entre el 75 y el 85 %, además del subproducto 6-(bifenil-2-iloxi)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido en un rendimiento común del 7 %, lo que quiere decir que se formó el heterociclo organofosforado CDOP y que éste se óxido mediante la acción del peróxido de hidrógeno generando la obtención de DOPO en buenos rendimientos, indicando también que las aminas empleadas en esos ensayos no participaron en la síntesis, posiblemente por las causas mencionadas en el párrafo anterior. En la figura 19 se observa la estructura de DOPO.

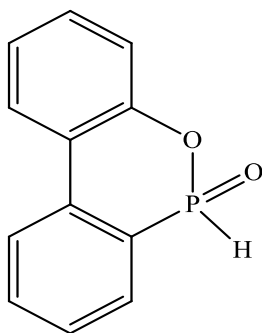
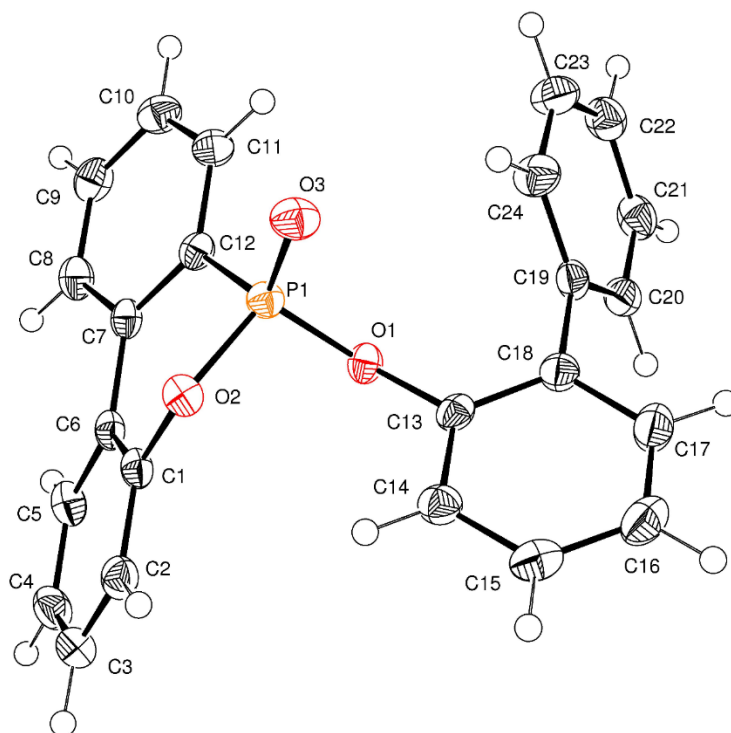


Figura 19. Estructura de 6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido.

Como se mencionó con anterioridad en todos los ensayos para la obtención de 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxidos se obtuvo un subproducto en común, el 6-(bifenil-2-iloxi)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido, el cual fue identificado mediante RMN de ^{31}P , ^{13}C y ^1H , así como espectrometría de masas y espectrofotometría de absorción en el infrarrojo. Adicionalmente se identificó la estructura mediante difracción de rayos X, la cual se muestra en la figura 20 y en la tabla 4 se observan los datos obtenidos en dicho experimento.



O(1)-P(1) 1.5850 Å, O(2)-P(1) 1.5959 Å, O(3)-P(1) 1.4601 Å, C(12)-P(1) 1.7674 Å, C(1)-O(2) 1.4071 Å, C(13)-O(1)-P(1) 124.98°, C(1)-O(2)-P(1) 119.55°, O(3)-P(1)-O(1) 115.30°, O(3)-P(1)-O(2) 110.63°, O(1)-P(1)-O(2) 105.39°, O(3)-P(1)-C(12) 118.26°, O(1)-P(1)-C(12) 102.58°, O(2)-P(1)-C(12) 103.24°, C(6)-C(7)-C(12)-P(1) 3.06°, C(6)-C(1)-O(2)-P(1) 36.17 °

Figura 20. Estructura identificada mediante difracción de rayos X para el subproducto 6-(bifenil-2-iloxi)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido.

Tabla 4. Datos del cristal y refinamientos de la estructura identificada por difracción de rayos X para el 6-(bifenil-2-iloxi)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido.

Nombre	6-(bifenil-2-iloxi)-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,e</i>][1,2]oxafosfinina-6-óxido
Fórmula empírica	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ P
Peso molecular	384.35
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/n
Dimensiones de la celda unitaria	a = 11.9135 (4) Å α = 90 °. b = 10.6914 (4) Å β = 98.321 (4) °. c = 14.7129 (5) Å γ = 90°.
Volumen	1854.28 (11) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.377 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.171 mm ⁻¹
F(000)	800
Rango de theta para la adquisición de datos	3.61 to 26.07°.
Índices de Miller	-11<=h<=14, -13<=k<=13, -18<=l<=14
Reflexiones colectadas	8563
Reflexiones independientes	3662 [R(int) = 0.0257]
Cumplimiento de theta = 26.07°	99.7 %
Método de refinamiento	Matriz completa con mínimos cuadrados de F ²
Datos / restricciones / parámetros	3662 / 0 / 253
Bondad de ajuste de F ²	1.051
Índices finales de R [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0335, wR2 = 0.0812
Índices de R	R1 = 0.0481, wR2 = 0.0853

La identificación de la estructura por difracción de rayos X del subproducto es un resultado muy bueno al permitir observar ciertas características que explican algunas propiedades de estos compuestos y que bien pueden aplicarse al resto de los derivados obtenidos en este trabajo.

Como puede apreciarse en la tabla 4, se obtuvo una buena resolución en la identificación de la estructura por difracción de rayos X, al obtenerse un cumplimiento de theta del 99.7 %, además de que el valor de bondad de ajuste de F^2 es prácticamente 1 junto con los índices de R que son cercanos a cero e indican una buena colección de datos de reflexión para la identificación de la estructura. El sistema cristalino es monoclinico y el grupo espacial es P 21/n, el cual corresponde a un grupo que indica que la molécula es quiral aunque no es posible determinar la pureza enantiomérica del cristal, ya que el parámetro de flack no fue proporcionado.

Analizando la estructura identificada por rayos X en la figura 20, se puede observar que el átomo de fósforo tiene una geometría tetraédrica pues los ángulos que conforman dicho tetraedro están entre 105 ° y 118 °, este resultado apoya el hecho de que el átomo de fósforo proporcione quiralidad a la molécula al poseer todos sus sustituyentes diferentes.

Los ángulos diedros que conforman el heterociclo demuestran que el esqueleto principal de la estructura es prácticamente plana, pues son de 3.06 ° y 36.17 °, lo cual indica un posible forzamiento de la planaridad en el heterociclo que explique la labilidad en la formación de radicales libres que intervienen en la reacción de combustión y que proporciona su función como retardante de flama. Además el enlace entre el carbono aromático y el fósforo es de casi 1.8 Å, lo cual es 0.2 Å más largo que la longitud habitual para éste tipo de enlaces, lo que sugiere nuevamente que existe un forzamiento en la planaridad del heterociclo.

El hecho de que en todos los experimentos realizados se haya obtenido el mismo subproducto en rendimientos prácticamente iguales (7 %) quiere decir que las condiciones de reacción empleadas son reproducibles, aunque de igual manera indica que una pequeña cantidad de materia prima no reacciona con el tricloruro de fósforo y se adiciona cuando ya está formado el heterociclo. O bien, también puede ocurrir que la adición del catalizador en el inicio de la síntesis, provoque la activación del átomo de fósforo hacia la reacción de sustitución nucleofílica, de esta forma, dos moléculas de *o*-fenilfenol sustituyen a dos átomos de cloro en la misma molécula de PCl_3 y posteriormente ocurre la ciclación, explicando de igual manera la formación del subproducto. Es muy probable que ambas situaciones estén presentes durante la síntesis.

Ahora bien, la obtención de este subproducto no es del todo indeseable, pues se ha reportado ^[37] que éste compuesto funge como retardante de flama, por lo que en caso de que los derivados aquí construidos puedan cumplir con la misma función, no sería necesaria la purificación del crudo final, pudiéndose aplicar directamente la mezcla a los materiales que requieran protección térmica.

Caracterización de los 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxidos

De acuerdo con la estructura de los compuestos sintetizados en éste trabajo, se espera que las señales obtenidas en los experimentos de RMN, así como las bandas obtenidas mediante espectrofotometría de absorción en el infrarrojo sean muy similares. En todos los casos mediante la espectrometría de masas de baja resolución se pudieron apreciar los picos que corresponden el ión molecular, así como a iones característicos de la fragmentación de las moléculas, además la espectrometría de masas de alta resolución confirmó la masa de cada uno de los compuestos.

En lo referente a la espectrofotometría de absorción en el infrarrojo se observan las bandas características del grupo P=O alrededor de 1200 cm⁻¹, el grupo N-P=O alrededor de 1215 cm⁻¹ como bandas de intensidad alta, así como bandas de intensidad media para los grupos que corresponden a los enlaces P-N-C entre 1050 y 1100 cm⁻¹, los grupos alquilo alrededor de 1420 y entre 2900 y 3000 cm⁻¹, los grupos aromáticos entre 1600 y 2000 cm⁻¹ además de entre 3000 y 3100 cm⁻¹. En el caso cuando los grupos amino contienen un hidrógeno se observa la banda de intensidad media y ancha entre 3100 y 3300 cm⁻¹. Para el caso particular del subproducto se observa una banda intensa correspondiente a la vibración de los enlace C-O-P alrededor de 915 cm⁻¹.

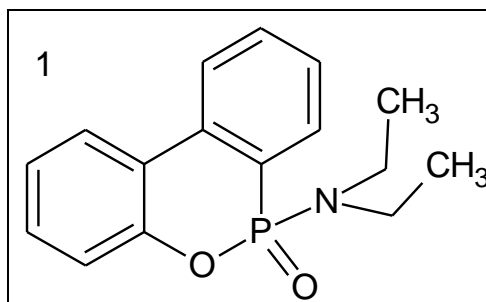
En el caso de la espectrometría de masas de baja resolución, en todos los casos se observa el ión molecular de cada compuesto, así como el ión 215 [M⁺ - NR₂] con abundancias relativas altas, incluso en algunos casos corresponde al pico base. También se observan los picos correspondientes a 168 [M⁺ - PO] y 152 [M⁺ - PO₂] con abundancias relativas promedio de 50 % y 10 % respectivamente.

Para el caso de la RMN de ¹H en la región entre 7 y 8 ppm, se observan acoplamiento *orto* y *meta*, mientras que los acoplamiento para hidrógenos en posición *para* no se aprecian porque la constante de acoplamiento es prácticamente nula. En el caso de los sustituyentes, se observan las señales con desplazamientos menores a 1.5 ppm para los protones unidos a carbonos en posición β o más lejanos al grupo amino y para los hidrógenos unidos a carbonos en posición α con respecto al grupo amino, se observan las señales con desplazamientos entre 2.5 y 3.6 ppm con una multiplicidad mayor a la esperada, debido a un acoplamiento a través de los enlaces con el átomo de fósforo.

En lo que respecta a la RMN de ^{13}C se observan señales con multiplicidad doble para la mayoría de las señales correspondientes a los carbonos en el sistema aromático, así como para los que se encuentran en posición α al grupo amino, esto debido al acoplamiento a través de los enlaces con el átomo de fósforo; éste acoplamiento ya no se observa en los átomos de carbono alifáticos en posición β o más lejanos del grupo amino porque la constante de acoplamiento C-P es demasiado pequeña. En todos los compuestos se obtuvo prácticamente el mismo patrón de señales para los anillos aromáticos, destacándose la señal con mayor desprotección al campo magnético, la cual corresponde al carbono cuaternario unido al átomo de fósforo con un desplazamiento alrededor de las 150 ppm. Las señales ubicadas en campo alto corresponden a los carbonos de tipo alifático de los grupos alquilamino.

La RMN de ^{31}P muestra señales singulete para todos los compuestos sintetizados con desplazamientos entre 13 y 17 ppm lo cual es de esperarse ya que sólo existe un átomo de fósforo en cada producto obtenido, además de que los experimentos se realizan con desacoplamiento de otros núcleos. Sólo en el caso del derivado resultado de la sustitución nucleofílica con la (*S*)-metilbencilamina, se obtuvieron un par de singuletes con desplazamientos de 14.0 y 14.6 ppm, debido a la existencia de dos diastereoisómeros por efecto de que el átomo de fósforo puede contener configuraciones *R* y *S*, que junto con la configuración fija *S* de la metilbencilamina dan lugar a los dos compuestos.

A continuación, se muestra con más detalle la estructura y nombre de los 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxidos obtenidos en el presente trabajo, así como la espectroscopia que respalda su caracterización y algunas propiedades como su punto de fusión y apariencia física.



6-(dietilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]-oxafosfinina-6-óxido

RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃) δ: 17.0

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.15 (t, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.0\text{Hz}$, -CH₃), 3.04–3.28 (m, 4H, -CH₂-), 7.20–8.02 (m, 8H, Ar)

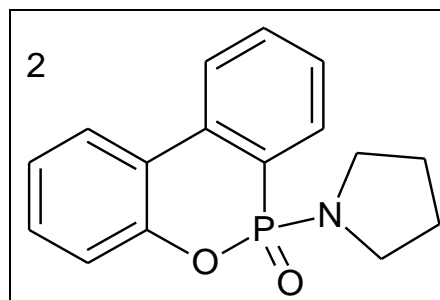
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.36 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$), 137.48 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$), 133.32 (s), 132.50 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 130.17 (s), 129.89 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$), 128.13 (d, $J = 14.6\text{ Hz}$), 124.83 (s), 124.01 (s), 123.52 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 121.80 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$), 120.59 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 38.76 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$), 14.16 (s).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 287 (10% a. r.) M⁺, 272 (50% a. r.) [M-15]⁺, 215 (100% a. r.) [M-98]⁺, 168 (50% a. r.) [215-PO·], 152 (10% a. r.) [215-PO₂·]⁺

Espectrometría de masas (IE, alta resolución, m/z): 287.1097, teórico 287.1070

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia, cm⁻¹): P=O 1200.32, N-P=O 1235.80, P-N-C 1032.28, alquilo 1428.62, 2976.00, 2936.14, arilo 1672.57 – 2000.00

Punto de fusión: 111 – 113 °C



1-(6-óxido-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-il)pirrolidina

RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃) δ: 12.98

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.86 – 1.91 (q ³*J*_{HH} = 3.2 Hz 4H), 3.16 – 3.33 (m 4H), 7.20 – 8.02 (m, 8H)

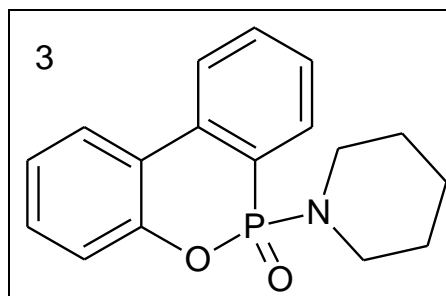
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.37 (d, *J* = 7.4 Hz), 137.10 (d, *J* = 7.0 Hz), 132.61 (d, *J* = 2.4 Hz), 130.21 (s), 129.74 (d, *J* = 9.1 Hz), 128.20 (d, *J* = 14.4 Hz), 124.88 (d, *J* = 1.0 Hz), 124.57 (d, *J* = 164.1 Hz), 124.09 (s), 123.70 (d, *J* = 11.3 Hz), 122.06 (d, *J* = 11.6 Hz), 120.47 (d, *J* = 6.3 Hz), 46.80 (d, *J* = 4.9 Hz), 26.46 (d, *J* = 8.7 Hz).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 285 (10% a. r.) M⁺, 215 (35% a. r.) [M-98]⁺, 168 (40% a. r.) [215-PO·], 152 (5% a. r.) [215-PO₂·]⁺

Espectrometría de masas (IE, alta resolución, m/z): 285.0897, teórico: 285.0913

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia, cm⁻¹): P=O 1198.26, N-P=O 1244.17, P-N-C 1095.32, alquilo 1475.94, 2873.67, 1918.42, 2969.85, arilo 1736.19 – 2000.00

Punto de fusión: 120 – 121 °C



1-(6-óxido-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-il)piperidina

RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃) δ: 14.98

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.50 – 1.57 (q ³*J*_{HH} = 5.2 Hz 2H), 1.59 – 1.65 (q ³*J*_{HH} = 4.6 Hz 4H), 3.08 – 3.25 (m 4H), 7.14 – 8.00 (m 8H)

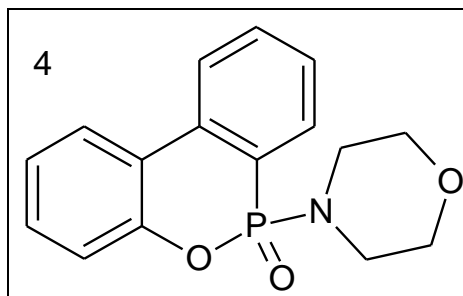
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.29 (d, *J* = 7.8 Hz), 137.53 (d, *J* = 7.0 Hz), 132.61 (d, *J* = 2.5 Hz), 130.17 (s), 129.77 (d, *J* = 9.1 Hz), 128.10 (d, *J* = 14.5 Hz), 124.89 (d, *J* = 0.9 Hz), 124.22 (d, *J* = 167.5 Hz), 124.06 (s), 123.60 (d, *J* = 11.4 Hz), 121.87 (d, *J* = 11.6 Hz), 120.50 (d, *J* = 6.2 Hz), 44.78 (d, *J* = 2.9 Hz), 26.06 (d, *J* = 4.4 Hz), 24.54 (d, *J* = 0.8 Hz).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 299 (2% a. r.) M⁺, 215 (15% a. r.) [M-98]⁺, 168 (20% a. r.) [215-PO·], 152 (5% a. r.) [215-PO₂·]⁺

Espectrometría de masas (IE, alta resolución, m/z): 299.1074, teórico: 299.1070

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia, cm⁻¹): P=O 1200.63, N-P=O 1239.68, P-N-C 1070.19, alquilo 1476.80, 2856.57, 2945.67, 2925.20, arilo 1606.15 – 2000.00

Punto de fusión: 105 – 106 °C



4-(6-óxido-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-il)morfolina

RMN ^{31}P (120 MHz, CDCl_3) δ : 14.44

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.19 – 3.26 (m 4H), 3.67 – 3.70 (t $^3J_{\text{HH}} = 4.6\text{Hz}$ 4H), 7.23 – 8.04 (m 8H)

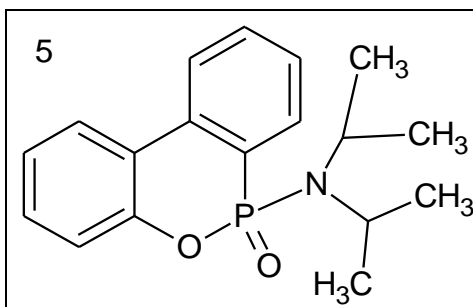
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 150.01 (d, $J = 7.7$ Hz), 137.61 (s), 132.97 (d, $J = 2.5$ Hz), 130.39 (s), 129.81 (d, $J = 9.1$ Hz), 128.40 (s), 128.21 (s), 124.91 (s), 124.33 (s), 123.74 (d, $J = 11.5$ Hz), 122.17 (s), 120.48 (d, $J = 6.3$ Hz), 67.11 (d, $J = 5.0$ Hz), 44.02 (s)

Espectrometría de masas (IE, baja resolución m/z): 301 (5% a. r.) M^+ , 258 (30% a. r.) $[\text{M}-43]^+$, 244 (30% a. r.) $[\text{M}-57]^+$, 215 (90% a. r.) $[\text{M}-98]^+$, 168 (60% a. r.) $[\text{215-PO}\cdot]^+$, 152 (5% a. r.) $[\text{215-PO}_2\cdot]^+$

Espectrometría de masas (IE, alta resolución, m/z): 301.0852, teórico: 301.0862

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia, cm^{-1}): P=O 1198.32, N-P=O 1229.39, P-N-C 1096.44, alquilo 1476.80, 2865.70, 2923.12, 2981.64, arilo 1743.67 – 2000.00

Punto de fusión: 158 – 159 °C



6-(disopropilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido

RMN ^{31}P (120 MHz, CDCl_3) δ : 15.68

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (d $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{Hz}$ 6H), 1.24 (d $^3J_{\text{HH}} = 6.7\text{Hz}$ 6H), 3.01 – 3.24 (m 2H), 7.06 – 7.86 (m 8H)

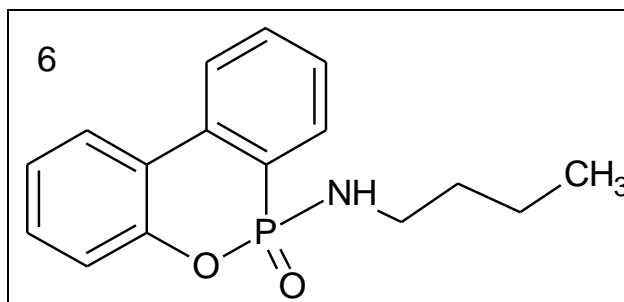
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 150.50 (d, $J = 8.2$ Hz), 136.88 (d, $J = 6.9$ Hz), 132.18 (d, $J = 2.4$ Hz), 129.95 (d, $J = 2.4$ Hz), 129.84 (s), 127.93 (d, $J = 14.4$ Hz), 126.89 (s), 124.67 (s), 123.66 (s), 123.14 (d, $J = 11.3$ Hz), 121.27 (d, $J = 11.5$ Hz), 120.42 (d, $J = 6.4$ Hz), 46.44 (d, $J = 5.4$ Hz), 22.80 (s), 22.17 (d, $J = 2.2$ Hz).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 315 (5% a. r.) M^+ , 300 (30% a. r.) $[\text{M}-15]^+$, 272 (15% a. r.) $[\text{M}-43]^+$, 258 (70% a. r.) $[\text{M}-57]^+$, 215 (100% a. r.) $[\text{M}-98]^+$, 168 (90% a. r.) $[\text{215-PO}\cdot]$, 152 (10% a. r.) $[\text{215-PO}_2\cdot]^+$

Espectrometría de masas (IE, alta resolución, m/z): 315.1362, teórico: 315.1383

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia, cm^{-1}): P=O 1204.08, N-P=O 1234.32, P-N-C 1001.52, alquilo 1481.59, 2872.04, 2928.89, 2965.34, arilo 1676.47 – 1971.35

Punto de fusión: 197 – 198 °C



6-(butilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido

RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃) δ: 15.36

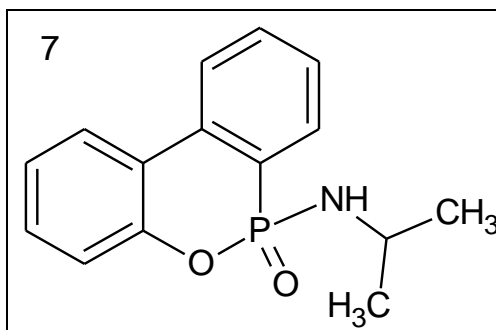
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t ³*J*_{HH} = 7.3 Hz 3H), 1.36 (m ³*J*_{HH} = 6.7 Hz 2H), 1.52 (q ³*J*_{HH} = 7.0 Hz 2H), 1.80 (s 1H) 2.82 – 2.97 (m 2H), 7.27 – 8.06 (m 8H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 149.99 (d, *J* = 7.3 Hz), 137.11 (d, *J* = 7.2 Hz), 132.75 (d, *J* = 2.5 Hz), 130.23 (s), 130.08 (d, *J* = 9.4 Hz), 128.19 (d, *J* = 14.5 Hz), 124.92 (d, *J* = 1.1 Hz), 124.52 (d, *J* = 164.4 Hz), 124.24 (s), 123.67 (d, *J* = 11.3 Hz), 122.14 (d, *J* = 11.7 Hz), 120.61 (d, *J* = 6.3 Hz), 40.99 (s), 33.68 (d, *J* = 6.0 Hz), 19.68 (s), 13.68 (s).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 287 (15% a. r.) M⁺, 244 (55% a. r.) [M-43]⁺, 215 (100% a. r.) [M-98]⁺, 168 (40% a. r.) [215-PO·], 152 (10% a. r.) [215-PO₂·]⁺

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia, cm⁻¹): P=O 1200.68, N-P=O 1219.80, P-N-C 1103.68, N-H 3220.39, alquilo 1428.12, 2864.28, 2935.17, 2961.57, arilo 1626.04 – 1964.18

Punto de fusión: 130 – 132 °C



6-(isopropilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido

RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃) δ: 14.18

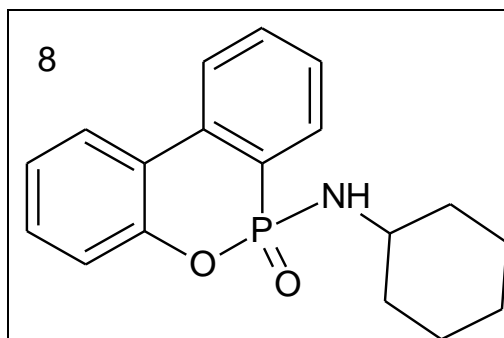
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.12 (d ³*J*_{HH} = 6.4Hz 3H), 1.20 (d ³*J*_{HH} = 6.4Hz 3H), 1.64 (s 1H), 3.23 – 3.36 (m 1H), 7.22 – 8.01 (m 8H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 149.95 (d, *J* = 7.4 Hz), 137.07 (d, *J* = 7.2 Hz), 132.77 (d, *J* = 2.4 Hz), 130.25 (s), 130.11 (s), 128.15 (d, *J* = 14.4 Hz), 126.00 (s), 124.94 (s), 124.23 (s), 123.65 (d, *J* = 11.4 Hz), 122.13 (d, *J* = 11.8 Hz), 120.64 (d, *J* = 6.3 Hz), 43.75 (s), 25.50 (d, *J* = 4.0 Hz), 25.16 (d, *J* = 6.7 Hz).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 273 (15% a. r.) M⁺, 258 (90% a. r.) [M-15]⁺, 215 (100% a. r.) [M-58]⁺, 168 (60% a. r.) [215-PO·], 152 (5% a. r.) [215-PO₂·]⁺

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia, cm⁻¹): P=O 1202.31, N-P=O 1222.98, P-N-C 1054.13, N-H 3173.82, 1477.03, 2877.31, 2930.12, 2968.00, arilo 1606.94 – 1980.03

Punto de fusión: 147 – 149 °C



6-(ciclohexilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido

RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃) δ: 14.31

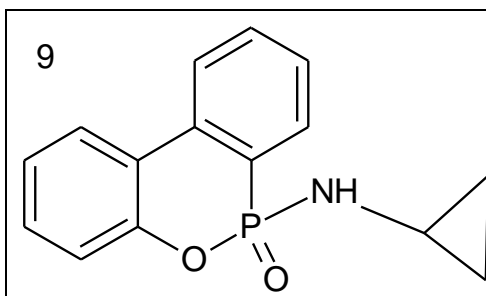
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.65 (s 1H), 1.15 – 1.35 (m 5H axial), 1.50 – 1.76 (m 5H ecuatorial), 3.00 (m 1H), 7.28 – 8.07 (m 8H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 149.93 (d, *J* = 7.4 Hz), 137.03 (d, *J* = 7.3 Hz), 132.74 (d, *J* = 2.5 Hz), 130.21 (d, *J* = 2.6 Hz), 130.07 (s), 128.14 (d, *J* = 14.5 Hz), 125.08 (d, *J* = 165.3 Hz), 124.94 (s), 124.23 (s), 123.66 (d, *J* = 11.4 Hz), 122.24 (d, *J* = 12.0 Hz), 120.69 (d, *J* = 6.2 Hz), 50.35 (s), 35.52 (d, *J* = 5.9 Hz), 25.28 (s), 24.97 (s).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 313 (5% a. r.) M⁺, 270 (10% a. r.) [M-43]⁺, 215 (100% a. r.) [M-98]⁺, 168 (40% a. r.) [215-PO·], 152 (10% a. r.) [215-PO₂·]⁺

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (refelctancia, cm⁻¹): P=O 1209.38, N-P=O 1228.73, P-N-C 1083.08, N-H 3246.80, alquilo 1477.52, 2853.55, 2925.98, 2976.83, arilo 1607.53 – 2000.00

Punto de fusión: 153 – 155 °C



6-(ciclopropilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido

RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃) δ: 15.47

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.34 (m 3H), 0.52 (m 1H), 1.76 (s 1H) 2.15 – 2.25 (m 1H), 7.22 – 8.03 (m 8H)

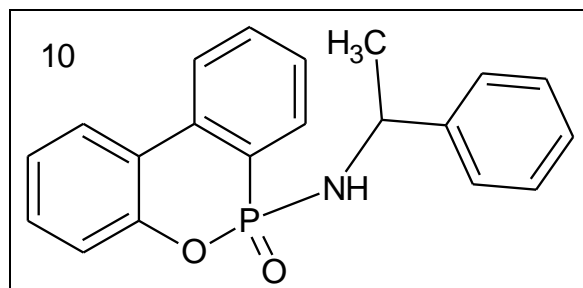
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.12 (d, *J* = 7.5 Hz), 136.99 (d, *J* = 7.1 Hz), 132.85 (d, *J* = 2.4 Hz), 130.28 (s), 130.27 (d, *J* = 9.5 Hz), 128.34 (s), 128.15 (s), 124.86 (s), 124.22 (s), 123.53 (d, *J* = 11.3 Hz), 121.93 (d, *J* = 11.8 Hz), 120.47 (d, *J* = 6.6 Hz), 22.80 (s), 7.29 (d, *J* = 5.6 Hz), 6.99 (d, *J* = 5.1 Hz).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 271 (20% a. r.) M⁺, 215 (60% a. r.) [M-56]⁺, 168 (50% a. r.) [215-PO·]⁺, 152 (10% a. r.) [215-PO₂·]⁺

Espectrometría de masas (IE, alta resolución, m/z): 271.0770, teórico: 271.0757

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia, cm⁻¹): P=O 1203.70, N-P=O 1215.17, P-N-C 1085.54, N-H 3172.24, alquilo 1426.94, 2835.84, C aromático 3064.84, 3096.57, C aromático 1597.12 – 2000.00

Punto de fusión: 173 – 174 °C



6-((*S*)-metilbencilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido

RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃) δ: 14.04 (s) y 14.56 (s),

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.33 (s 1H), 1.45 (d ³*J*_{HH} = 6.8Hz 3H), 1.56 (d ³*J*_{HH} = 6.8Hz 3H), 2.08 (s 1H), 4.13 – 4.31 (m 1H), 4.6 – 4.97 (m 1H), 7.00 – 8.05 (m 8H)

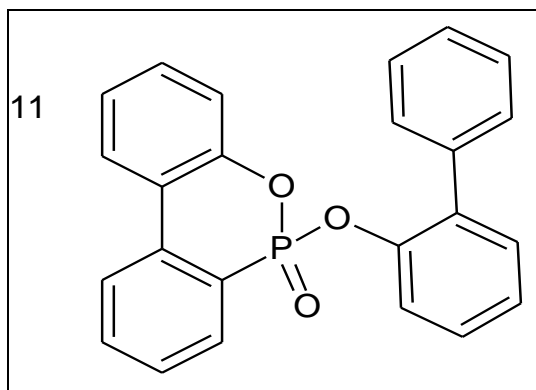
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.07 (d, *J* = 7.4 Hz), 149.93 (d, *J* = 7.5 Hz), 144.86 (d, *J* = 3.4 Hz), 144.37 (d, *J* = 5.3 Hz), 137.09 (d, *J* = 7.0 Hz), 136.92 (d, *J* = 7.3 Hz), 132.82 (d, *J* = 2.5 Hz), 132.63 (d, *J* = 2.4 Hz), 130.57 (d, *J* = 9.6 Hz), 130.37 (d, *J* = 9.3 Hz), 130.16 (d, *J* = 3.2 Hz), 128.37 (d, *J* = 3.0 Hz), 128.15 (s), 127.99 (s), 127.80 (s), 126.95 (d, *J* = 2.6 Hz), 125.98 (s), 125.71 (s), 125.44 (s), 124.96 (s), 124.76 (s), 124.24 (s), 124.07 (s), 123.56 (d, *J* = 3.2 Hz), 123.46 (d, *J* = 3.4 Hz), 123.29 (d, *J* = 5.5 Hz), 122.23 (s), 122.07 (s), 121.85 (s), 121.69 (s), 120.67 (s), 120.57 (d, *J* = 2.3 Hz), 120.47 (s), 51.56 (s), 51.28 (s), 25.57 (d, *J* = 5.3 Hz), 25.19 (d, *J* = 7.7 Hz).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 335 (5% a. r.) M⁺, 320 (35% a. r.) [M-15]⁺, 231 (85% a. r.) [M-105]⁺, 215 (65% a. r.) [M-124]⁺, 169 (20% a. r.) [231-NPO·]⁺, 168 (50% a. r.) [215-PO·]⁺, 152 (10% a. r.) [215-PO₂·]⁺

Espectrometría de masas (IE, alta resolución, m/z): 335.1083, teórico: 335.1070

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia cm⁻¹): P=O 1200.51, N-P=O 1216.56, P-N-C 1042.82, N-H 3148.39, C sp³ 1431.97, 2924.84, 2971.01, C aromático 1600 - 2000

Punto de fusión: 127 -128 °C



6-(bifenil-2-iloxi)-6H-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxido

RMN ^{31}P (120 MHz, CDCl_3) δ : 6.22

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.01-8.01 (m, 17H, Ar)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 149.71 (d, $J = 8.5$ Hz), 146.50 (d, $J = 8.2$ Hz), 136.78 (s), 136.69 (s), 136.62 (d, $J = 0.7$ Hz), 133.89 (d, $J = 5.2$ Hz), 133.40 (d, $J = 2.5$ Hz), 131.07 (s), 130.55 (s), 130.43 (s), 130.36 (s), 128.84 (s), 128.59 (d, $J = 1.5$ Hz), 128.03 (s), 127.78 (s), 126.93 (s), 125.63 (s), 125.19 (s), 124.59 (s), 123.78 (s), 123.61 (s), 122.59 (s), 122.21 (s), 122.05 (s), 121.86 (d, $J = 2.7$ Hz), 120.20 (s), 120.04 (d, $J = 7.1$ Hz).

Espectrometría de masas (IE, baja resolución, m/z): 384 (100% a. r.) M^+ , 215 (100% a. r.) $[\text{M}-169]^+$, 168 (85% a. r.) $[\text{215-PO}]^+$, 152 (20% a. r.) $[\text{215-PO}_2]^+$

Espectrometría de masas (IE, alta resolución, m/Z): 384.0915, teórico: 384.0910

Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (reflectancia, cm^{-1}): P=O 1186.91, C-O-P 914.14, arilo 1711.72 – 1949.06

Punto de fusión: 128 – 129 °C

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales y reactivos

Los reactivos como el tricloruro de fósforo, *o*-fenilfenol, oxiclورو de fósforo, cloruro de zinc y zinc en polvo fueron comprados a Sigma Aldrich o Merck.

Los disolventes como tolueno, hexano, acetato de etilo y cloroformo, así como las aminas empleadas como reactivos fueron purificados de acuerdo a los procedimientos descritos en la literatura ^[38].

Las columnas de cromatografía se realizaron usando sílica gel Merck 60G, aplicando vacío y usando como eluyentes hexano y acetato de etilo previamente purificados.

El avance de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina con cromatofolios Merck con un grosor de 200 μm ., tamaño de partícula de 2 a 20 μm en soporte de aluminio. Como revelador se empleó una lámpara de luz ultravioleta con una frecuencia de 254 nm.

Los espectros de infrarrojo fueron determinados con un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum RX I mediante la técnica de reflectancia.

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{31}P fueron obtenidos en un espectrofotómetro Varian Unity Inova 300, en soluciones de cloroformo deuterado con tetrametilsilano como referencia interna para los espectros de ^1H , ^{13}C , así como ácido fósfórico en el caso de ^{31}P .

Los espectros de masas se obtuvieron con una resolución baja mediante un espectrofotómetro de masas Leco Pegasus 4D, mediante la técnica de impacto electrónico y ionización química positiva.

Los puntos de fusión fueron determinados mediante un aparato Mel-Temp II, laboratory Devices INC. USA.

Método general para la síntesis de 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxidos

Se colocó en un matraz redondo de 25 mL: 1.2 mmol (0.2 g) de 2-fenilfenol junto con 85 mg de ZnCl₂ o en su lugar 25 mg de Zn⁰ en polvo, se tapó el matraz con un septum y se adicionó mediante una cánula 1.4 mmol (0.15 mL) de tricloruro de fósforo al 98%. Después la mezcla se reacción se colocó a calentamiento a una temperatura entre 85 y 100 °C por un periodo de 4 horas, posteriormente se elevó gradualmente hasta alcanzar los 180 °C y se mantuvo el calentamiento por un tiempo de 3 horas.

Posteriormente se dejó enfriar el matraz a temperatura ambiente y se adicionaron mediante una cánula, 10 mL de tolueno anhidro y 1.9 mmol (0.2 mL aprox.) de una amina alifática, la mezcla se dejó en agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido el tiempo, se destapó el matraz cuyo contenido se filtró al vacío, donde la fase líquida se devolvió al matraz y se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se redisolvió en cloroformo y el matraz se colocó en un baño de hielo y agua con agitación vigorosa para adicionar, gota a gota, 1.35 mmol (0.4 mL) de peróxido de hidrógeno al 30 %. Esta mezcla se dejó en agitación por 1 hora.

Finalmente la mezcla de reacción se lavó 2 veces con 5 mL cada uno con una solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo que se obtuvo se adsorbió en celita y la mezcla se separó mediante cromatografía en columna de sílica gel no activada; como fase móvil se usó hexano y por gradiente se aumentó la polaridad con acetato de etilo, hasta llegar a una mezcla en proporciones 1 a 1. El producto deseado en todos los casos es el de mayor polaridad ($r_f \approx 0.2 - 0.3$ en hexano:AcOEt 1:1).

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se logró la optimización de metodologías descritas en la literatura [3, 11] para la síntesis de 6-(alquilamino)-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina-6-óxidos mediante modificaciones en el tiempo y temperatura de reacción en las dos etapas que contempla la formación del heterociclo 6-cloro-6*H*-dibenzo[*c,e*][1,2]oxafosfinina; se observó que un incremento de tiempo y temperatura con respecto a la referencia más reciente [11] sin llegar a las condiciones descritas en la referencia más citada [3] fueron suficientes para la obtención del intermediario principal.

Dentro de las modificaciones más importantes, se encuentra la generación *in-situ* del catalizador necesario mediante la adición de Zn^0 desde el inicio de la síntesis, aprovechando uno de los subproductos no deseados durante la reacción ($HCl_{(g)}$) e incrementando la economía atómica; éste cambio también permitió hacer innecesario el uso de una corriente de nitrógeno que purgará constantemente la mezcla de reacción, facilitando su manipulación y permitiendo convertir la reacción en una tipo *one-pot*, de forma que en ningún momento se requiere de cambiar de reactor ni la purificación de los intermediarios.

De esta manera fue que se obtuvieron ocho productos nuevos, puros y en rendimientos moderados (41 a 69 %) considerando una síntesis lineal de cuatro pasos; sin embargo, aún queda pendiente la realización de pruebas que permitan discernir la aplicación de estos compuestos como retardantes de flama en polímeros.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Grüttner G., Wiemik M. Neue heterocyclische Systeme. I. Piperidin-Analoge, in denen das Stickstoffatom durch. *Phosphor, Arsen, Antimon oder Wismut ersetzt ist. Chemische Berichte.* **1915**, *48*, 1473 – 1486.
- [2] Chernysev E., Aksenov V., Ponomarev V., Golubtsov S., Bugerenco E. Synthesis and reactions of 6-chloro-6H-dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorine. *Russian Journal of General Chemistry.* **1972**, *42*, 88 – 90.
- [3] Pastor S., Spivack J., Steinhuebel L. 6H-dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorins. Synthesis and chemistry. *Phosphorus and sulfur.* **1987**, *31*, 71 -76.
- [4] Patente estadounidense número: 2011/0034717 A1. Febrero, **2011**
- [5] Patente estadounidense número: 5,650,530. Julio, **1997**
- [6] Patente estadounidense número: 6,245,880 B1. Junio, **2001**
- [7] Patente japonesa número: 2069567 A. Julio, **1990**
- [8] Patente japonesa número: 20066083491 A. Marzo, **2006**
- [9] Patente estadounidense número: 2007/0173659 A1. Julio, **2007**
- [10] Patente estadounidense número: 4,086,206. Abril, **1978**
- [11] Ábrányi-Balogh P., Keglevich G. Practical synthesis of 6-chloro-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphorine. *Synthetic Communications.* **2011**, *41*, 1421 -1426.
- [12] McCormack W.B. 3-Methyl-1-Phenylphospholene oxide. *Organic Synthesis.* **1955**, *5*, 787.
- [13] Conant J., Pollack S. Addition reaction of phosphorus halides. The 1,4-addition of phosphenyl chloride. *Journal of American Chemical Society.* **1921**, *43*, 1665 – 1669.
- [14] G. Wittig and G. Geissler. Course of reactions of pentaphenylphosphorus and certain derivatives. *Annalen der Chemie.* **1953**, *580*, 44 – 57.
- [15] Quin L., Bryson J. 1-Methylphosphole. *Journal of American Chemical Society.* **1967**, *89*, 5984 – 5985.
- [16] Egan W., Tang R., Zon G., Mislow K. Semiempirical calculation of barriers to pyramidal inversion for first- and second-row elements. *Journal of American Chemical Society.* **1971**, *93*, 6507 – 6505.
- [17] Jungermann E., McBride J., Clutter R., Mais A. A New Phosphorylation Reaction of Olefins. I. Scope of the Reaction. *Journal of Organic Chemistry.* **1962**, *27*, 606 – 610.

- [18] Wagners R. Phosphiran. *Journal of American Chemical Society*. **1967**, 89, 1102 – 1104.
- [19] Markl G. 2,4,6-Triphenylphosphabenzene. *Angewandte Chemie International Edition*. **1966**, 5, 846 – 847.
- [20] Daasch L., Smith D. Infrared Spectra of Phosphorus Compounds. *Anal. Chem.* **1951**, 23, 853 – 868.
- [21] Zon G., Mislow K. Studies in phosphorus stereochemistry. *Topics in current Chemistry*. **1971**, 19, 61 – 94.
- [22] Keglevich G., Szelke H., Kerényi A., Kudar V., Hanusz M. Simon K., Imre T., Ludányi K. New chiral P-ligands: P-amino- and P-cycloalkoxy dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphorines. *Tetrahedron Asymmetry*. **2005**, 16, 4015 – 4021.
- [23] Rakotomalala M., Wagner S., Zevaco T., Ciesielski M., Walter O., Döring M. Synthesis and reactivity of 6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine-6-sulfide, a novel thiophosphacyclic molecule. *Heterocycles*. **2011**, 83, 743 – 753.
- [24] Keglevich G., Kerényi A., Mayer B., Kötvélyesi T., Ludányi K. Platinum (II) complexes of 2-alkoxy-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphorines. *Transition Metal Chem.* **2008**, 33, 505 – 510.
- [25] Kerényi A., Balassa A., Körtvélyesi T., Ludányi K., Keglevich G. Synthesis and complexation of novel dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphorine-based P-ligands. *Transition Metal Chem.* **2008**, 33, 459 – 465.
- [26] Stockland R., Taylor I., Thompson E., Patel E. Microwave-Assisted Regioselective Addition of P(O)—H Bonds to Alkenes Without Added Solvent or Catalyst. *Organic Letters*. **2005**, 7, 851 – 853.
- [27] Artner J., Ciesielski M., Ahlmann M., Walter O., Döring M. A novel and efficient synthesis of trivalent 9,10-dihydro-9-oxa-10-phosphaphenanthrene-10-oxide derivatives. *Arkivok*. **2007**, 3, 132 – 142.
- [28] Yang L., Xu L., Tao Z. Palladium-Catalyzed Arylation of 9,10-Dihydro-9-oxa-10-phosphaphenanthrene-10-oxide (DOPO) with Halogen-Substituted Phenols. *Phosphorus, Silicon and related elements*. **2009**, 184, 3175 – 3181.

- [29] Tsung-Han H., Hann-Jang H., Jeng-Yueh S., Ming-Chin C. Thermal, physical and flame-retardant properties of phosphorus-containing epoxy cured with cyanate ester. *Reactive and Functional Polymers*. **2009**, *69*, 176 – 182.
- [30] König A., Kroke E. Methyl-DOPO—a new flame retardant for flexible polyurethane foam. *Polymers Advanced Technologies*. **2011**, *22*, 5 – 13.
- [31] Schäfer A., Seibold S., Lohstroh W., Walter O. Synthesis and properties of flame-retardant epoxy resins based on DOPO and one of its analog DPPO. *Applied Polymer science*. **2007**, *105*, 685 – 696.
- [32] Chen Y., Wang Q. Preparation, properties and characterizations of halogen-free nitrogen–phosphorous flame-retarded glass fiber reinforced polyamide 6 composite. *Polymer Degradation and Stability*. **2006**, *91*, 2003 – 2013.
- [33] Le Floch R., Mathey R. A very simple one-pot synthesis of 2-chlorophosphinines. *Tetrahedron Letters*. **1989**, *30*, 817 – 818.
- [34] Mathey F. Phosphorus-carbon heterocyclic chemistry: the rise of a new-domain. Pergamon. **2001**, Amsterdam, Netherlands. 839 pp.
- [35] Ávila-Zárraga J. G., Martínez R. Efficient methylation of carboxylic acids with potassium hydroxide/methyl sulfoxide and iodomethane. *Synthetic Communications*. **2001**, *31*, 2177 – 2183.
- [36] Seo W., Koo S., Bae W. Synthesis and Antibacterial Activities of Allylhydroxybiphenyl Compounds against a Cariogenic Bacterium *Streptococcus mutans* ATCC OMZ176. *Arch Pharm Res*. **1986**, *9*, 127 – 130.
- [37] Patente estadounidense número: 2006083491. Junio, **2006**.
- [38] Elsevier Science and Technology. Purification of laboratory chemicals. Butterworth-Heinemann. **2009**, Burlington, USA. 752 pp.
- [39] IUPAC. Nomenclature of fused and bridged fused ring systems. *Pure & Appl. Chem*. **1998** *70*, 143-216, 1998.
- [40] IUPAC. Revision of the extended Hantzsch – Widman system of nomenclature for heteromonocycles. *Pure & Appl. Chem*. **1983**, *55*, 409 - 416.