

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea

**Universidad del País Vasco**

**Euskal Herriko Unibertsitatea**

**FACULTAD DE FARMACIA/FARMAZIA FAKULTATEA**

**Departamento de Química Orgánica I/Kimika Organikoa I Saila**

**TESIS DOCTORAL/DOKTORENGO TESIA**

**NUEVAS APLICACIONES SINTÉTICAS DE PEQUEÑOS  
HETEROCÍCLOS.**

**2H-AZIRINAS FOSFORADAS.**

**Ander Vélez del Burgo Pérez**

**Vitoria-Gasteiz, 2015**







*A mi gran familia*

*Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Francisco Palacios y ala Dra. Ana Ochoa de Retana, Directores de ésta Memoria, por la paciencia, la comprensión, el apoyo y las enseñanzas que de ellos he recibido durante mi estancia en el laboratorio.*

*También quiero dar las gracias a todos mis compañeros de la Sección Departamental de Química Orgánica I de Vitoria-Gasteiz de la Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV-EHU), donde se encuentra el grupo Fosfafluoroquímica, a él pertenecen o han pertenecido los mejores compañeros que uno pueda desear. No importa su rango, pues tanto profesores, doctores, doctorandos, alumnos del Máster en Química Sintética e Industrial, etc. siempre han estado y están dispuestos a ayudar y resolver dudas, además de ser personas maravillosas. Junto a ellos he aprendido mucho, he vivido momentos estupendos e inolvidables y también algunos no tanto, pero estos últimos mejor no tenerlos en cuenta. El Dr. Guillermo Fernández de Trocóniz fue el último en defender la Tesis de nuestro grupo, ahora me toca a mí y gustoso le paso el testigo a María González, deseándole todo lo mejor.*

*Continuando con el mundo académico, quisiera agradecer a la Dra. Carmen Sanmartín de la Universidad de Navarra (UN), el trato recibido durante mis estudios de Química en Pamplona por su trato personal y por ser el vínculo que me trajo hasta la UPV-EHU. Por otra parte, mencionar a mis compañeros de clase el Dr. Luis Berrade y Laura Doiz, entre otros que me hicieron la estancia en la capital navarra muy amena y agradable.*

*Como no, agradecer a mi familia todos sus sacrificios y ánimos para llegar hasta este punto. A mi “aita”, Quino (realmente Joaquín Pedro Vélez de Elburgo), a mi “ama” Marisol (quien debiera ser María Soledad Pérez de Viñaspre) y a mi querida hermana Leire, mis tres pilares esenciales. También hago extensivo el agradecimiento al resto de la familia, abuelos (que lamentablemente ya no podrán leer físicamente la memoria), tíos, primos.*

*Además, he de dar las gracias a todos mis amigos, desde los de Lapoblación (Navarra), especialmente a Yosune Gómez, a Ainhoa Montes y a Christian Ortega, a los de Viana (Navarra), particularmente a Txutxi (Jesús García) y al Dr. Roberto Ignacio, a los de la cuadrilla, principalmente a Edurne García y Alma Rodríguez, a los del barrio de Arana, fundamentalmente a Igor Echenique, a los del barrio de Ariznavarra, con Mariluz Salazar como representante de todos ellos, a los del barrio del Casco Viejo, Iratxe Bengoa, Iosu Guevara y Rubén López, a los del IES Los Herrán, peculiarmente a la Dra. Elisa Elizondo, a*

*los de Huetos, con Untzizu Etayo a la cabeza, a las “Chicas de CCP” de Centros De Cultura Popular y Promoción de Adultos de Álava, ya inexistente, hasta los de Logroño, y de entre ellos a Javier Iglesias y a Abel LLaría.*

*Muchas gracias a todos por no dejarme abandonar, ni caer en el desánimo y haberme hecho más fuerte para lograr mis objetivos, mucho le debo en este sentido a Dña. Aurelia Gigirey ejemplo de lucha y superación. También agradezco vuestro estoicismo por aguantarme en mis peores momentos. Todos formáis parte de mi gran familia, sin la que no sería nada, y a quienes os debo ser como soy, es por ello por lo que a vosotros está dedicada esta Tesis. Afortunadamente, a la mayoría os tengo muy cerca, y que así sea con salud por muchos años, mientras que a los que ya se me han ido, y que tanto echo de menos, espero se sientan orgullosos allá dónde estén por el trabajo realizado.*

*Por último, agradezco al Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una Beca Predoctoral así como a la Dirección General de Investigación (DGI, AP-2004-2333), al Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ 2009-12156 BQU), al Departamento de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco (IT-277-07) a la Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea (GIU 0651) mi Participación en Proyectos de Investigación y al Servicio Central de Análisis de Álava-SGIker de la UPV/EHU, por el apoyo técnico y humano.*

*¡Muchas gracias por todo!*

*Eskerrik asko denagatik!*





*Índice general*





## Capítulo 2.

### Reactividad de 2*H*-azirinas 2-fosforadas frente a reactivos nucleófilos.

Síntesis de 3-cianoaziridinas fosforadas .....	54
<b>2.1. Introducción</b> .....	55
<b>2.2. Antecedentes bibliográficos</b> .....	67
2.2.1. Reactividad de 2 <i>H</i> -azirinas frente a reactivos nucleófilos .....	67
2.2.2. Reacción de apertura regioselectiva de 2 <i>H</i> -azirinas.....	71
<b>2.3. Síntesis de 3-cianoaziridinas 2-fosforadas</b> .....	74
2.3.1. Adición de TMSCN a 2 <i>H</i> -azirinas derivadas de óxido de difenilfosfina <b>84</b> y fosfonato de dietilo <b>83</b> . Síntesis de 3-cianoaziridinas <b>176</b> y <b>177</b> .....	74
2.3.2. Reacción de reducción selectiva de las 3-cianoaziridinas fosforadas <b>196</b> y <b>197</b> . ..... Preparación de nuevos derivados $\beta$ - y $\gamma$ -aminofosforados .....	80

## Capítulo 3.

### Reactividad de 2*H*-azirinas 2-fosforadas frente a reactivos nucleófilos. Síntesis de heterocícl<sup>o</sup>s fosforados .....

.....	88
<b>3.1. Introducción</b> .....	89
<b>3.2. Antecedentes bibliográficos</b> .....	89
<b>3.3 Resultados y discusión</b> .....	101
3.3.1. Adición selectiva a 2 <i>H</i> -azirinas fosforiladas <b>84</b> y <b>85</b> de enolatos derivados de $\beta$ -diésteres, malonatos de dietilo .....	101
3.3.2. Adición selectiva a 2 <i>H</i> -azirinas fosforiladas <b>84</b> y <b>85</b> de enolatos derivados de $\beta$ -cetoésteres .....	113
3.3.2.1. Enolatos derivados de 2-oxobutanoatos .....	113
3.3.2.2. Enolatos derivados de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo .....	119
3.3.2.3. Enolatos derivados de 2-oxoindenocarboxilato de metilo.....	129
<b>Conclusiones</b> .....	137

## Capítulo 4.

Parte experimental .....	141
<b>4.1. General</b> .....	143
4.1.1. Técnicas analíticas.....	144
4.1.2. Disolventes y reactivos.....	145
4.1.3. Varios .....	145

<b>4.2. Capítulo 1</b> .....	147
<b>4.3. Capítulo 2</b> .....	169
<b>4.4. Capítulo 3</b> .....	178
<b>Índice de tablas</b> .....	209
<b>Índice de compuestos</b> .....	213









*Lista de abreviaturas y acrónimos*

*Lista de abreviaturas y acrónimos*

**Lista de abreviaturas y acrónimos más importantes empleados en esta memoria**

<b>Ac</b>	acetilo	<b>h</b>	hora(s)
<b>AcOEt</b>	acetato de etilo	<b>HRMS</b>	espectrometría de masas de alta resolución
<b>arom</b>	aromático(s)		
<b>B<sup>-</sup></b>	base	<b>Hz</b>	hercios
<b>Bn</b>	benzilo	<b>IR</b>	infrarrojo
<b>Boc</b>	<i>terc</i> -butoxicarbonil	<b>IRTF</b>	Infrarrojo con transformada de Fourier
<b>Bu</b>	butilo		
<b><sup>t</sup>Bu</b>	<i>terc</i> -butilo	<b>J</b>	constante de acoplamiento
<b><sup>s</sup>Bu</b>	<i>sec</i> -butilo	<b>LDA</b>	diisopropilamiduro de litio
<b>BuLi</b>	butil litio	<b>LPA</b>	ácido lisofosfatídico
<b>Bz</b>	benzoilo	<b>m</b>	multiplete
<b>Calc.</b>	calculado	<b>m/e</b>	relación masa/carga
<b>cm</b>	centímetro(s)	<b>ml</b>	mililitro
<b>col.</b>	colaboradores	<b>MeLi</b>	Metil litio
<b>δ</b>	desplazamiento químico	<b>MeOH</b>	metanol
<b>Δ</b>	calor	<b>Mhz</b>	megaherzio
<b>d</b>	doblete	<b>min</b>	minuto
<b>dd</b>	doble doblete	<b>mmol</b>	milimol(es)
<b>DIPEA</b>		<b>MS</b>	espectrometría de masas
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido	<b>MsCl</b>	Cloruro de mesilo
<b>DNA</b>	ácido desoxirribonucleico	<b>nm</b>	nanómetro
<b>dq</b>	doble cuadruplete	<b>NOE</b>	efecto nuclear
<b>Ed(s).</b>	editor(es)		Overhauser
<b>ee</b>	exceso enantiomérico	<b>Nu</b>	nucleófilo
<b>EI</b>	impacto electrónico	<b>pág.</b>	página(s)
<b>Et</b>	etilo	<b>P.f.</b>	punto de fusión
<b>EtOH</b>	Etanol	<b>Ph</b>	fenilo
<b>eq.</b>	equivalente	<b>Py</b>	piridina
<b>Exp.</b>	experimental	<b>ppm</b>	partes por millón
<b>g</b>	gramos	<b>Pr</b>	propilo
<b>gem</b>	geminal	<b><sup>i</sup>Pr</b>	<i>iso</i> -propilo
<b>q</b>	cuadruplete	<b>t.a.</b>	temperatura ambiente
<b>ref.</b>	referencia	<b>THF</b>	tetrahidrofurano

*Lista de abreviaturas y acrónimos*

<b>RNA</b>	ácido ribonucleico	<b>TMSCN</b>	tetrametilsililcianuro
<b>RMN</b>	resonancia magnética nuclear	<b>Ts</b>	tosilo
<b>Rto.</b>	rendimiento	<b>TsO<sup>-</sup></b>	tosilato
<b>s</b>	singlete	<b>UV</b>	ultravioleta
<b>SIDA</b>	Síndrome de inmunodeficiencia	<b>v</b>	frecuencia
<b>t</b>	triplete	<b>vol.</b>	volumen
		<b>VIH</b>	virus de inmunodeficiencia



## ***Objetivos***

En nuestro Departamento se viene desarrollando en los últimos años una línea de investigación encaminada a la preparación y estudio de la reactividad de nuevas familias de compuestos fosforados funcionalizados, con el objeto de proporcionar nuevas metodologías sintéticas para la preparación de compuestos orgánicos nitrogenados acíclicos y cíclicos.<sup>1</sup>

Es conocida la aplicación de las azirinas carboxiladas **I** como precursores de aminoácidos no proteicos y que forman parte de la estructura de compuestos con actividad biológica como antibióticos naturales y antitumorales. Además, hay que destacar su interés sintético tanto por su reactividad como nucleófilos y electrófilos, como por su utilización como sintones en la preparación de heterociclos y aminas funcionalizadas.<sup>2</sup> Por otra parte la sustitución isostérica de un grupo ácido carboxílico por un grupo fosforado permitirá acceder a nuevas familias de azirinas **II** y a otros compuestos fosfonitrogenados interesantes en química médica, dada la importancia de los sustituyentes fosforados en la regulación de funciones biológicas y a su capacidad para incrementar la actividad terapéutica de otros compuestos utilizados como fármacos.<sup>3</sup>



**Figura 1**

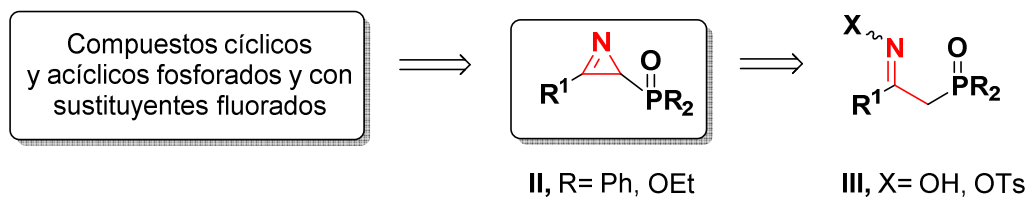
Teniendo en cuenta estos antecedentes, se propuso como objetivo el estudio de nuevas aplicaciones sintéticas de pequeños heterociclos como son las 2*H*-azirinas fosforiladas, por lo que en primer lugar se procederá a la síntesis de 2*H*-azirinas derivadas de óxidos de fosfina y fosfonato a partir de oximas β-fosforadas mediante el empleo de la reacción de Neber modificada. A continuación, se estudiará la utilidad de estos compuestos como intermediarios sintéticos para la preparación de una serie de productos acíclicos fosfonitrogenados como α-

<sup>1</sup> a) J. Oyarzabal, *Tesis Doctoral*, UPV-EHU, Vitoria, **1998**. b) I. Gil, *Tesis Doctoral*, UPV-EHU, Vitoria, **2000**; c) M. Rodríguez, *Tesis Doctoral*, UPV-EHU, Vitoria, **2002**; d) S. Pascual, *Tesis Doctoral*, UPV-EHU, Vitoria, **2003**; e) J. Vicario, *Tesis Doctoral*, UPV-EHU, Vitoria, **2003**; f) J. M. Alonso *Tesis Doctoral*, UPV-EHU, Vitoria, **2005**; g) G. Fernandez de Trocóniz *Tesis Doctoral*, UPV-EHU, Vitoria, **2013**.

<sup>2</sup> Revisiones de azirinas ver: a) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta y J. M. de los Santos, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2401; b) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta y J. M. de los Santos, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2002**, 34, 219; c) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta y J. M. de los Santos, *Targets in Heterocyclic Systems*, **2003**, 7, 206; d) T. M. V. D. Pinho e Melo y A. M. d'a Rocha Gonsalves, *Curr. Org. Synth.*, **2004**, 1, 275. e) A. Lemos, *Molecules*, **2009**, 14, 4098, f) A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, *Tetrahedron* **2013**, 69, 3363

<sup>3</sup> a) A. D. F. Toy y E. N. Walsh en *Phosphorus Chemistry in Everyday Living*, American Chemical Society, Washington DC, **1987**, pág 333; b) R. Engel en *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, M. Dekker Inc., Nueva York, **1992**; c) P. Kafarski y B. Lejczak, *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*, Eds. V. P. Kukhar y H. R. Hudson, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2000**; d) P. Kafarski y B. Lejczak, *Curr. Med. Chem., Anti-Cancer Agents*, **2001**, 1, 301.

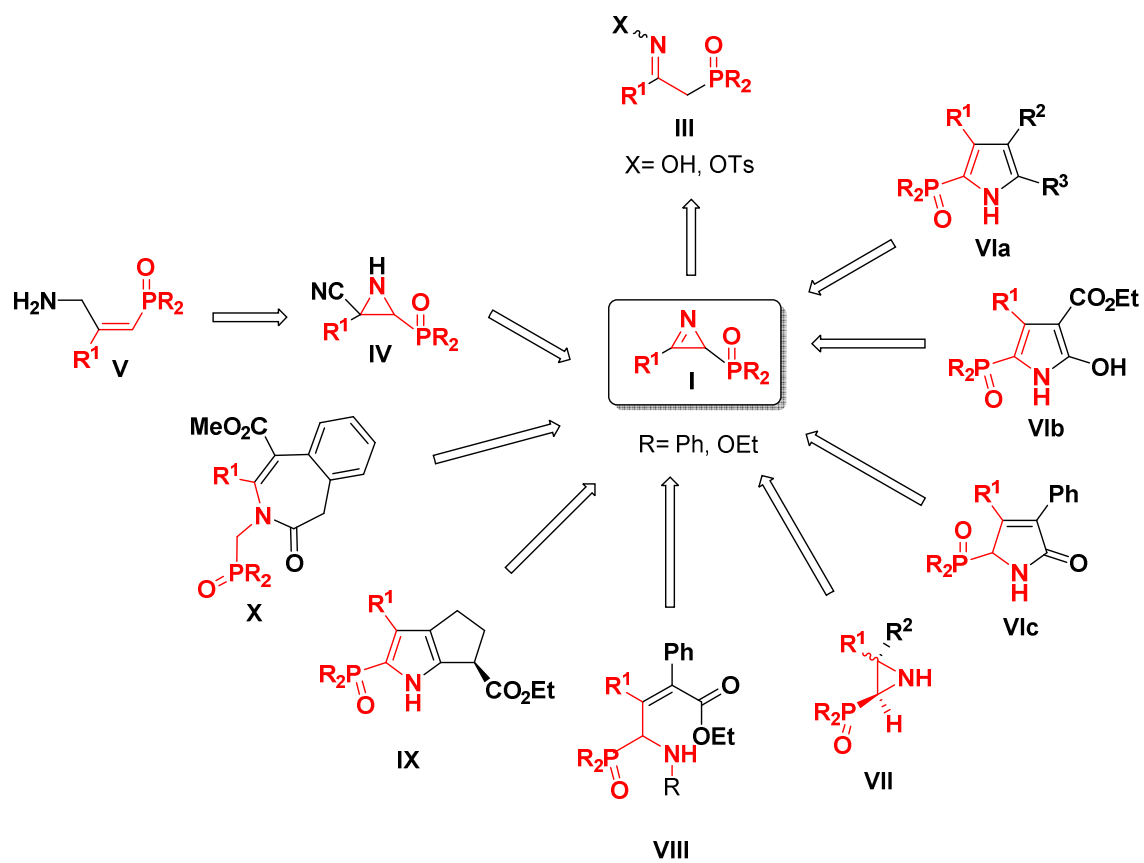
aminoquil vinílicos derivados de óxido de fosfina y de fosfonato, derivados de  $\gamma$  aminofosfonatos y aminofosfanóxidos. También se sintetizarán compuestos heterocíclicos funcionalizados de gran interés biológico y sintético como aziridinas derivadas de óxido de fosfina y fosfonato, pirroles funcionalizados que contengan sustituyentes fosforados, así como 1*H*-hidroxipirroles fosforados, 1*H*-pirrolonas fosforadas y de derivados de 1*H*-benzo[*d*]azepina fosforadas. (Esquema 1).



**Esquema 1**

Por lo tanto, en el primer capítulo de la presente memoria se estudiará la preparación de 2*H*-azirinas 2-fosforadas **II** mediante la reacción de Neber modificada a partir de derivados de oximas **III**, mientras que en el segundo capítulo abordaremos la reactividad de estos sistemas heterocíclicos y su utilidad como intermediarios sintéticos para la preparación de aziridinas **IV** y derivados acíclicos  $\gamma$ aminofosforados **V**. En el tercer capítulo, siguiendo con nuestro interés en la química de los heterociclos pequeños nitrogenados tensionados se procederá a estudiar una nueva estrategia para la preparación de pirroles funcionalizados que contengan sustituyentes fosforados (**IV**) como óxido de fosfina (R=Ph) y fosfonatos de dietilo (R=OEt), así como 1*H*-hidroxipirroles (**V**), 1*H*-pirrolonas (**VIa**), aziridinas fosforiladas (**VIb**) y  $\alpha$ -aminoquil vinílicos derivados de óxido de fosfina y de fosfonato (**VIc**) a través de la adición selectiva de enolatos derivados de malonatos y de acetyl acetatos sobre las azirinas fosforadas **I**. Además, se extenderá esta metodología sintética a la adición de derivados de enolatos de  $\beta$ -ceto esteres cíclicos a 2*H*-azirinas fosforiladas **I**, describiendo así una nueva estrategia para la formación de derivados bicíclicos de pirrol funcionalizados (**IX**) y de derivados de 1*H*-benzo[*d*]azepine (**X**). (Esquema 2). Finalmente, el capítulo cuarto recogerá la parte experimental de esta memoria.





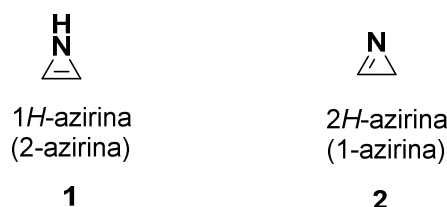
Esquema 2



## ***Introducción***



El término azirina<sup>2,4</sup> (Figura 2) hace referencia al sistema heterocíclico insaturado nitrogenado de tres miembros muy tensionado.<sup>5</sup> Su estructura fue aislada por primera vez en 1932 por el grupo de Neber<sup>6</sup> y posteriormente fue confirmada por Hatch y Cram en 1953.<sup>7</sup> Desde entonces este heterociclo ha sido ampliamente explorado, tanto por su estructura como por sus aplicaciones biológicas y sintética.<sup>4b-h,8</sup>



**Figura 2**

El anillo de azirina presenta dos formas isoméricas **1** y **2** que han sido designadas por *Chemical Abstracts* y *The Ring Index* como 1*H*- y 2*H*-azirinas respectivamente (Figura 2). Aunque es posible encontrar en la literatura nombres alternativos como 2-azirina para la 1*H*-azirina y 1-azirina para la 2*H*-azirina, la IUPAC recomienda el empleo de aquellas denominaciones que presentan hidrógeno (*H*).<sup>9</sup> El heterociclo de la 1*H*-azirina es considerado como prototipo de un sistema antiaromático 4*n*- $\pi$  que presenta una energía de formación 32-37 kcal mol<sup>-1</sup> superior a la 2*H*-azirina<sup>10</sup>.

La primera 2*H*-azirina fue sintetizada por Neber<sup>6,11</sup> en 1932. Sin embargo, son pocas las ocasiones en las que se encuentra el anillo azirínico en la naturaleza,<sup>12</sup> siendo la azirinomicina **3**

<sup>4</sup> Revisiones de azirinas ver: a) W. H. Pearson, B. Lian y S. C. Bergmeier, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. Padwa, Ed.; Pergamon Press: Oxford, UK, **1996**, 1; b) D. J. Anderson y A. Hassner, *Synthesis*, **1975**, 483; c) A. Padwa, *Acc. Chem. Res.*, **1976**, 9, 371; d) A. Padwa y A. D. Woolhouse, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1984**, 7, 47; e) B. A. Trofimov y I. A. Mikhaleva, *Chem. Heterocycl. Compd., (Engl. Transl.)*, **1987**, 33, 1037; f) J. Blackes, *Houben-Weyl*; D. Klamman, Ed.; Stuttgart, Germany, **1992**, E16c, 321; g) K. M. L. Rai y A. Hassner, *Advances in Strained and Interesting Organic Molecules*; B. Halton, Ed.; JAI: Stamford, CT, **2000**, 8, 187; h) T. L. Gilchrist, *Aldrichim. Acta*, **2001**, 34, 51-55; i) B. Zwanenburg y P. Ten Holte, *Top Curr. Chem.*, **2001**, 216, 93.

<sup>5</sup> a) T. Würthwein, T. Hergenröther y H. Quast, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1750; b) K. Banert y B. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4015. c) H. Ohno, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 7784.

<sup>6</sup> P. W. Neber y A. Burghard, *Justus Liebig Ann. Chem.*, **1932**, 493, 281.

<sup>7</sup> a) D. J. Cram y M. J. Hatch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 33; b) M. J. Hatch y D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 38.

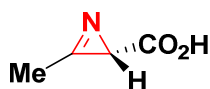
<sup>8</sup> a) L. Degennaro, P. Trinchera, R. Luisi, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 7881. b) G. Callebaut, T. Meiresonne, N. De Kimpe, S. Mangelinckx, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 7954. c) Y. Zhu, Q. Wang, R. G. Cornwall, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8199.

<sup>9</sup> F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta y J. M. de los Santos, *Recent Research Developments in Heterocyclic Chemistry*, **2007**, 27.

<sup>10</sup> a) M. Alcamí, O. Mó y M. Yáñez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11074; b) P. M. Mayer, M. S. Taylor, M. Wong y L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 7074; c) Banert, K.; Bochmann, S.; Hagedorn, M.; Richter, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6185.

<sup>11</sup> a) P. W. Neber y A. V. Friedolsheim, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1926**, 449, 109. b) N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5970; c) J. Xuan, X.-D. Xia, T.-T. Zeng, Z.-J. Feng, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 5653.

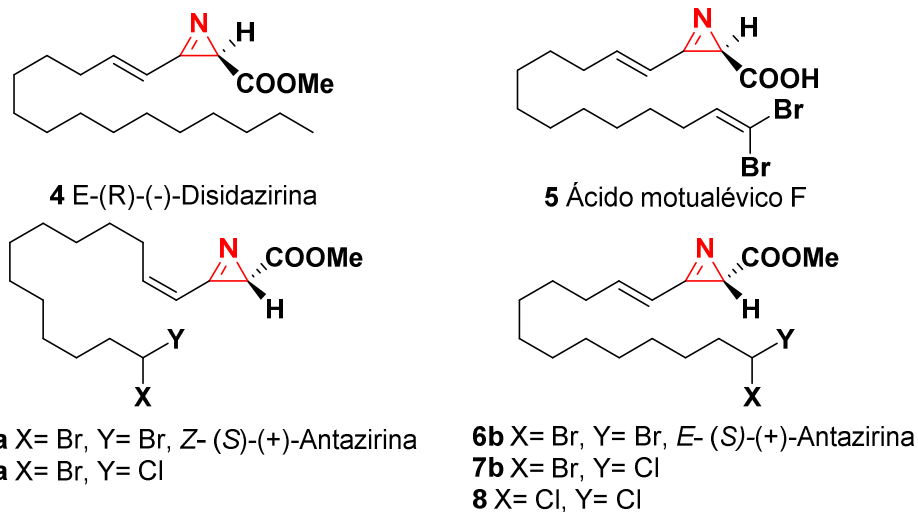
el primer ejemplo de producto natural que contiene el anillo de 2*H*-azirina en su estructura y que fue aislada de *Streptomyces aureus* (Figura 3), tras su análisis espectroscópico<sup>13</sup> se determinó que se trataba del ácido 3-metil-2*H*-azirin-2-icarboxílico **3**. La azirinomicina presenta actividad antibiótica *in vitro* frente a un amplio espectro de bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis*) y Gram negativas (*Proteus vulgaris*).



**3** Azirinomicina

**Figura 3**

En 1988 Ireland y Molinski extrajeron (*E*)-disidazirina<sup>14</sup> **4** de la esponja marina *Dysidea fragilis*, con propiedades citotóxicas para el tipo celular L1210, y antibióticas frente a bacterias Gram negativas (*Pseudomona aeruginosa*) y levaduras (*Candida albicans* y *Sacharomices cerevisiae*) (Figura 4). Otro compuesto que está relacionado con estas últimas estructuras, es el ácido mutaléxico F **5**, extraído de *Siliquariaspongia*, con actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y MRSA.<sup>15</sup> También se han conseguido aislar nuevos derivados azirínicos<sup>16</sup> de *Dysidea fragilis*, como son las *Z* y *E*-(*S*)-(+)-antazirinas **6a** y **6b**. Además, se han extraído de organismos marinos las antazirinas **7a**, **7b** y **8** (Figura 4) eficaces contra *Candida* y otras levaduras.<sup>17</sup>



**Figura 4**

- <sup>12</sup> a) T. W. Miller, E. W. Tristram y F. J. Wolf, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 48; b) C. E. Salomon, D. H. Williams y D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 1463. c) H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264. d) K. Skepper, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2592. e) K. M. Amin, H. H. Georgey, F. M. Awadallah, *Med. Chem. Res.*, **2011**, 20, 1042. f) F. Wand, N. Zhu, P. Chen, J. Ye, G. Liu; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 9356.
- <sup>13</sup> E. O. Stapley, D. Hendlin, M. Jackson, K. Miller, S. Hernández y J. M. Mata, *J. Antibiot.*, **1971**, 24, 42.
- <sup>14</sup> T. F. Molinski y C. M. Ireland, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2103.
- <sup>15</sup> J. L. Keffer, A. Plaza y C. A. Bewley, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1087.
- <sup>16</sup> C. E. Salomon, D. H. Williams y D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 1463.
- <sup>17</sup> T. F. Molinski, *Curr. Med. Chem.: Anti-Infect. Agents*, **2004**, 3, 197.

De los estudios de la relación estructura actividad realizados con análogos estructurales de la (*Z*)-disidazirina (**9-13**) (Figura 5) se concluye que tanto la insaturación en la cadena como la configuración del C2 asimétrico son necesarios para la actividad antimicótica. Mientras que a mayor longitud de la cadena lateral se mejora la actividad, se ha observado que al aumentar el grado de ramificación la actividad antimicótica disminuye.<sup>18</sup>

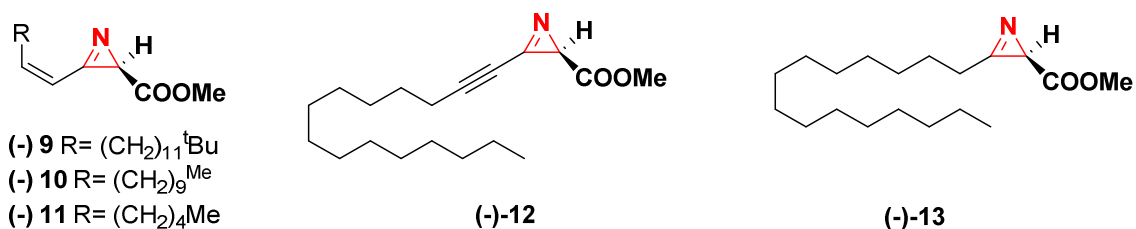


Figura 5

Por otra parte, compuestos con función 2-azetidionona y 2*H*-azirina se ha demostrado que tienen actividad antibacteriana<sup>19</sup> y citotóxica,<sup>20</sup> de este modo los compuestos como 1-(4-cloruro)-3,3-difenil-4-(3-fenil-2*H*-azirininil)-2-azetidionona **14** y 1-(4-metil)-3,3-difenil-4-(3-fenil-2*H*-azirininil)-2-azetidionona **15** (Figura 6) poseen propiedades biológicas, como la inhibición del crecimiento de las líneas celulares de leucemia HL-60, la inhibición en la síntesis de ADN e incluso pueden producir apoptosis.

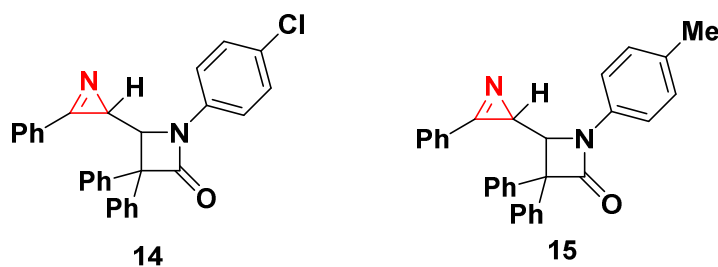


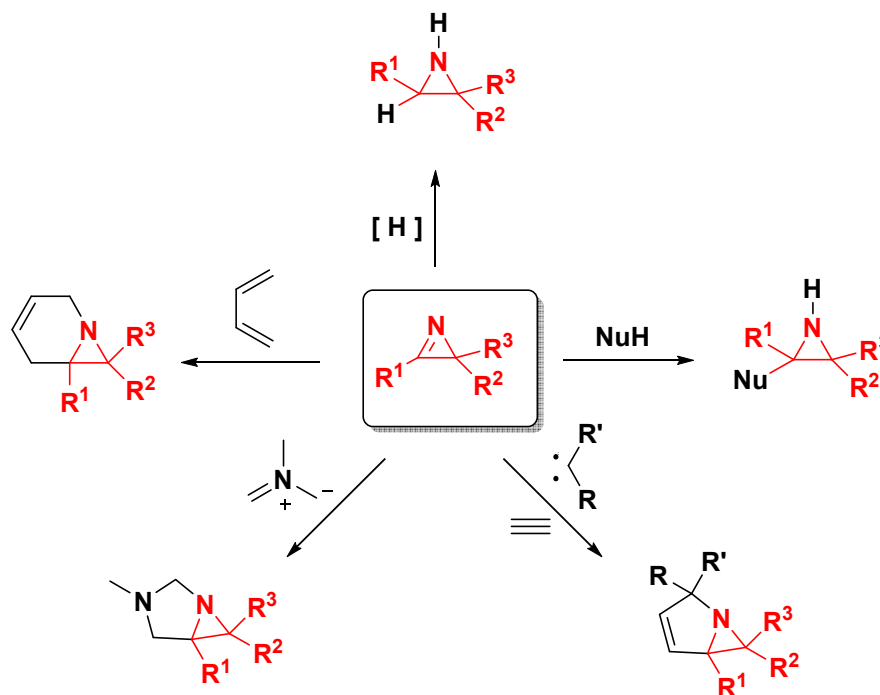
Figura 6

<sup>18</sup> C. K. Skepper, D. S. Dalisay y T. F. Molinski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 2029.

<sup>19</sup> a) M. V. Diurno, O. Mazzonni, E. Piscopo y A. Bolognese, *II Farmaco*, **1992**, 47, 239; b) S. J. Brickner, J. J. Gaikema, G. E. Zurenko, L. J. Greenfield, P. R. Manninen y D. A. Ulanowicz, *J. Ant.*, **1992**, 45, 213; c) V. Guner, S. Yildirim, B. Ozcelik y U. Abbasoglu, *II Farmaco*, **2000**, 50, 147; d) G. S. Sighn y B. J. Mmolotsi, *II Farmaco*, **2000**, 60, 727; e) D. J. Kuhn, Y. Wang, V. Minic, C. Coates, G. S. Reddy, K. G. Daniel, J. Y. Shim, D. Chen, K. R. Landis-Piwovar, F. R. Miller, E. Turos y Q. P. Dou, *Front. Biosci.*, **2005**, 10, 1183.

<sup>20</sup> a) J. T. Spletstoser, P. T. Flaherty, R. H. Himes y G. I. George, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6459; b) G. Veinberg, R. Bokaldere, K. Dikovskaya, M. Vorona, I. Kanepe, I. Shestakova, E. Yashchenko y E. Lukevics, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2003**, 39, 587; c) B. K. Banik, F. F. Becker e I. Banik, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 2523; d) G. Veinberg, I. Shestakova, M. Vorona, I. Kanepe y E. Lukevics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 147;

Estructuralmente, las 2*H*-azirinas son los sistemas heterocíclicos de nitrógeno insaturados más tensionados.<sup>21</sup> Constituyen una importante familia de compuestos muy estudiada desde el punto de vista teórico<sup>22</sup> y por su alta reactividad, consecuencia de su elevada tensión anular que incrementa la reactividad del enlace C=N (Esquema 3) y permite preparar una gama amplia de aziridinas y de compuestos bicíclicos como se ilustra en el facilita la apertura del anillo (Esquema 3).



Esquema 3

Estas características estructurales proporcionan a las 2*H*-azirinas una gran versatilidad sintética,<sup>15</sup> siendo capaces de actuar como nucleófilos, electrófilos, dienófilos y dipolarófilos en varias reacciones orgánicas (Esquema 3, 4) como:

- Reacciones nucleófilas.
- Reacciones electrófilas.
- Cicloadiciones de Diels-Alder,<sup>4h,23</sup> cuando el doble enlace C=N está activado por conjugación con un grupo oxo,<sup>24</sup> alcohoxicarbonilo<sup>4h,25</sup> o un grupo heteroaromático.<sup>26</sup>

<sup>21</sup> a) C. M. Nunes, I. Reva, T. M. V. D. Pinho e Melo, and R. Fausto, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 8723. b) D. W. Gamage, Q. Li, R. A. A. U. Ranaweera, S. K. Sarkar, G. K. Weragoda, P. L. Carr, and A. D. Gudmundsdottir, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 11349. c) C. M. Nunes, I. Reva, and R. Fausto, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 10657. d) S. Gozem, F. Melaccio, A. Valentini, M. Filatov, M. Huix-Rotllant, N. Ferre, L. M. Frutos, C. Angeli, A. I. Krylov, A. A. Granovsky, R. Lindh, and M. Olivucci, *J. Chem. Theory Comput.*, **2014**, 10, 3074. e) J. Cao, *J. Chem. Phys.*, **2015**, 142, 244302.

<sup>22</sup> D. A. Candito y M. Lautens, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 15, 3312.

<sup>23</sup> a) A. S. Timén y P. Somfai, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9958; b) A. S. Timén, A. Fischer y P. Somfai, *Chem. Commun.*, **2003**, 1150; c) A. D. Franklin y J. Deng, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 9, 1707; d) M. J. Alves, A. Gil Fortes y F. Teixeira Costa, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3095.

<sup>24</sup> H. Hemetsberger y D. Knittel, *Monatsh. Chem.*, **1972**, 103, 205.

<sup>25</sup> a) M. J. Alves, y T. L. Gilchrist, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 299; b) M. J. Alves y T. L. Gilchrist, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7279; c) T. L. Gilchrist y R. Mendonça, *Synlett*, **2000**, 1843; d) M. J. Alves, J. F.



- d) Cicloadiciones 1,3-dipolares con alquinos, alquenos y aldehídos deficientes de electrones, obteniéndose azirinopirroles, piridinas y derivados de morfolina.<sup>27</sup>
- e) Preparación de aminoderivados.<sup>28</sup>
- f) Síntesis de heterociclos con nitrógeno.<sup>4m,29</sup>
- g) Síntesis de péptidos, empleando el método azirina/oxazolona en fase sólida<sup>30</sup> (consiguiéndose  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituídos en oligopéptidos,<sup>31</sup> endotiopeptidos,<sup>32</sup> péptidos cíclicos<sup>33</sup> y depsipeptidos cíclicos<sup>34</sup>).
- h) Preparación de aziridinas sustituidas.<sup>35</sup>
- i) Preparación de vinil nitrenos,<sup>36</sup> obteniéndose mejores resultados que con vinil azidas.
- j) Reacciones de expansión de ciclo (Esquema 4).

---

Bickeley y T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1399; e) M. J. Alves, N. G. Azoia, J. F. Bickeley, A. Gil Fortes y T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2969; f) S. P. Álvares, M. J. Alves, N. G. Azoia, J. F. Bickeley y T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1911; g) M. J. Alves, M. M. Duraes y A. Gil Fortes, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5079; h) M. J. Alves, M. M. Duraes y A. Gil Fortes, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6541.

<sup>26</sup> M. J. Alves, A. Gil Fortes, A. Lemos y C. Martins, *Synthesis*, **2005**, 555.

<sup>27</sup> a) A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov y A. A. Amer, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8523; b) A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov y A. A. Amer, *Russ. Chem. Bull.*, **2004**, 53, 1092; c) M. S. Novicov, A. A. Amer y A. F. Khlebnikov, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 639.

<sup>28</sup> a) F. M. Hilty, K. A. Brun y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 2539; b) S. Stamm y H. Heimgartner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3820; c) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana y J. M. Alonso, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8895.

<sup>29</sup> a) T. M. V. D. Pinho e Melo, A. Cardoso y A. M. d'A Rocha Gonsalves, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2345; b) S. Timen y P. Somfai, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9958; c) A. Padwa y T. Stengel, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5991; d) K. Moneen, I. Laureyn y C. V. Stevens, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 6177; e) P. Zhou, B. C. Chen y F. A. Davis, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8003.

<sup>30</sup> a) P. Wipf y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 140; b) P. Ph. D. Wipf thesis, Universität Zürich, **1987**; c) S. Stamm y H. Heimgartner, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 9671.

<sup>31</sup> a) P. Wipf y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 13; b) G. Suter, S. A. Stoykova, A. Linden y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 2961; c) N. Pradeille y H. Heimgartner, *J. Pept. Sci.*, **2003**, 9, 827; d) R. Luykx, A. Linden y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, 86, 4093; e) N. Pradeille, O. Zerbe, K. Möhle, A. Linden y H. Heimgartner, *Chem. Biodivers.*, **2005**, 2, 1127.

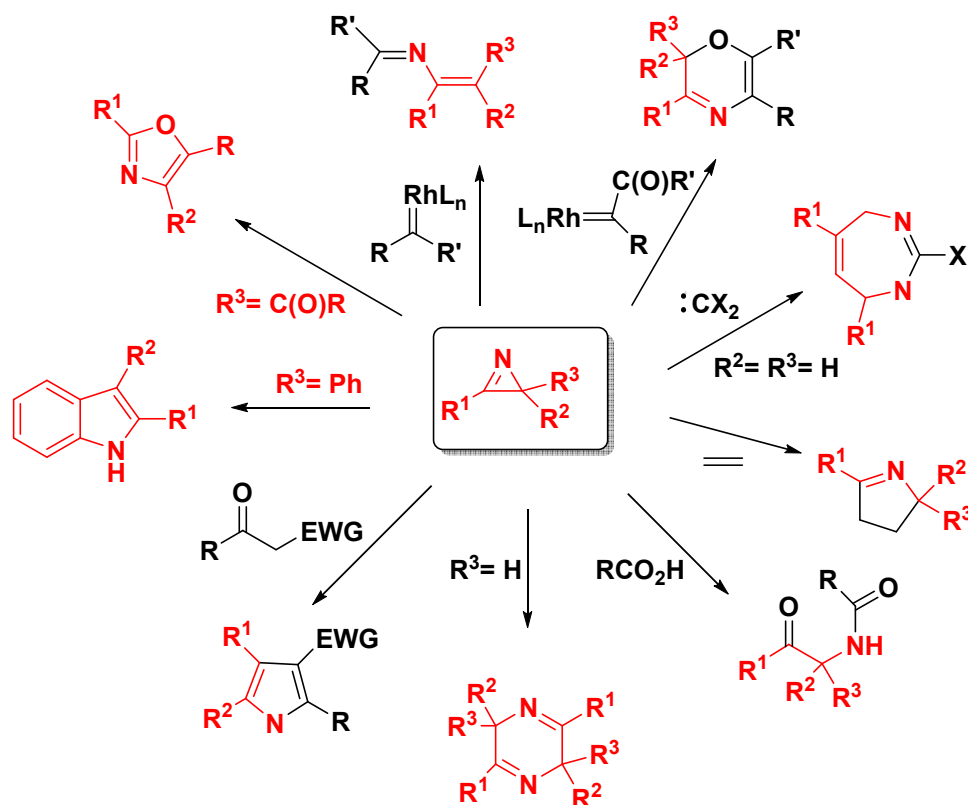
<sup>32</sup> a) J. Lehmann, A. Linden y H. Heimgartner, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8721; b) J. Lehmann y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **1999**, 82, 1899; c) R. Breitenmoser, A. Linden y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 990.

<sup>33</sup> a) T. Jeremic, A. Linden y H. Heimgartner, *Chem. Biodivers.*, **2004**, 1, 1730; b) T. Jeremic, A. Linden, K. Möhle y H. Heimgartner, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1871.

<sup>34</sup> a) B. Iliev, A. Linden, R. Kunz y H. Heimgartner, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1079; b) P. Köttgen, A. Linden y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **2006**, 89, 731.

<sup>35</sup> a) D. Tanner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 599; b) W. McCoull y F. A. Davis, *Synthesis*, **2000**, 10, 1347; c) J. B. Sweeney, *Chem Soc. Rev.*, **2002**, 31, 247; d) E. Risberg, A. Fischer y P. Somfai, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8443.

<sup>36</sup> a) F. W. Fowler, *Advanced Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y A. J. Boulton Eds., Academic Press, New York, **1971**, 45; b) C. Escolano, M. D. Duque y S. Vazquez, *Curr. Org. Chem.*, **2007**, 11, 741; c) T. Patonay, J. Jekó y É. Juhás-Tóth, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1441; d) S. Jana, M. D. Clements, B. K. Sharp y N. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, 12, 17, 3736.



Esquema 4

La posibilidad de la apertura regioselectiva de los anillos de azirina o de aziridina sustituidos con un grupo carboxilato<sup>37</sup> permite acceder a  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminoácidos, imprescindibles en la regulación de los procesos bioquímicos. Algunas de las funciones biológicas en las que participan son las de inhibidores enzimáticos, agonistas y antagonistas de receptores, edulcorantes alimenticios y antibióticos. Por esta razón, la síntesis de péptidos y pseudopéptidos a partir  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminoácidos ha sido ampliamente utilizada para la obtención de estructuras con interesantes propiedades y aplicaciones.

Por tanto, la sustitución isostérica en estas azirinas y aziridinas del grupo carboxilato por un grupo fosforado **II** permite acceder a derivados  $\alpha$ - **XIII** y  $\beta$ -aminofosforados **XIV**<sup>3c,d,38,39</sup> que han cobrado gran interés en los últimos años debido a las actividades biológicas que presentan en áreas tan diversas como la industria, agricultura y medicina, así como su utilidad

<sup>37</sup> a) O. Ploux, M. Caruso, G. Chassaing y A. Market, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3154; b) Y. Lim y W. K. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8431; c) G. Righi, R. D' Achielle y C. Bonini, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6893; d) F. A. Davis, H. Liu y C. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5473; e) S. N. Filigheddu y M. Taddei, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3857.

<sup>38</sup> Para revisiones sobre derivados  $\alpha$ -aminofosforados ver: a) P. Kafarski y B. Lejczak, *Phosphorus, Sulfur, Relat. Elem.*, **1991**, 63, 193; b) L. Berlicki y P. Kafarski, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 1829.

<sup>39</sup> Para revisiones en derivados  $\beta$ -aminofosforados ver: F. Palacios, C. Alonso y J. M. de los Santos, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 899.

sintética como intermediarios en química orgánica<sup>40</sup> (Figura 6). Los  $\alpha$ -aminofosfonatos pueden actuar como fármacos,<sup>41</sup> antifúngicos,<sup>42</sup> antibacterianos,<sup>43</sup> antivirales,<sup>44</sup> antitumorales,<sup>45</sup> inhibidores de enzimas,<sup>46</sup> haptenos de anticuerpos catalíticos<sup>3c,47</sup> y pueden tener actividad citotóxica.<sup>48</sup>

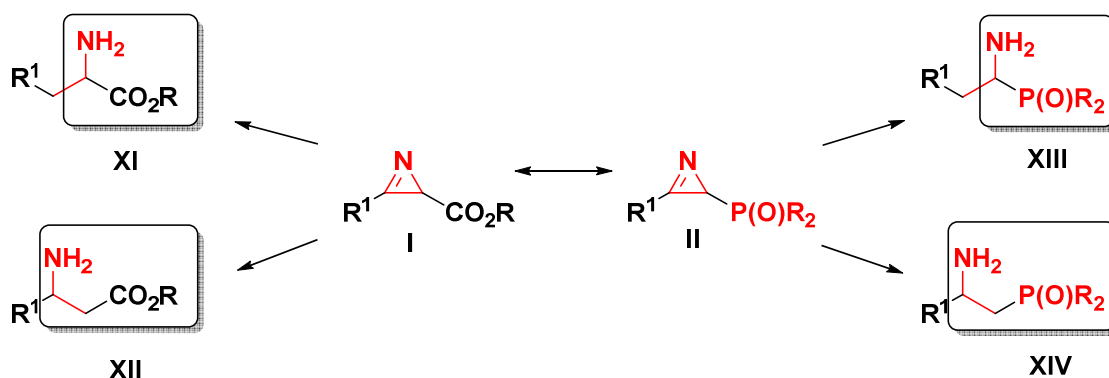


Figura 6

Los compuestos fosforados regulan importantes funciones biológicas,<sup>3a,b,49</sup> por ello la sustitución isostérica se realiza en muchos casos, para conseguir nuevos inhibidores enzimáticos. Ello implica el diseño de derivados cuya estructura sea similar a la del estado de transición de la reacción que transforma el sustrato en productos gracias a la configuración tetraédrica del fósforo que les da dichas características en las reacciones enzimáticas conduciendo a inhibidores altamente específicos<sup>50,51</sup>.

- <sup>40</sup> a) R. Engel, *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 3, 349; b) K. Moonen, I. Laureyn y C. V. Stevens, *Chem. Rev.*, **2004**, 140, 12, 6177; c) F. Palacios, C. Alonso y J. M. de los Santos, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 15, 1481; d) K. A. Schug y W. Linder, *Chemical Reviews*, **2005**, 105, 1, 67; e) M. Sienczyk y J. Oleksyszyn, *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 1673; f) M. Ordóñez, H. Rojas.Cabrera y C. Catiuela, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 17; g) F. Orsini, G. Sello y M. Sisti, *Curr. Med. Chem.*, **2010**, 17, 264;
- <sup>41</sup> E. K. Baylis, C. D. Campbell y J. G. Dingwall, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2845.
- <sup>42</sup> a) D. Ouimette y M. Coffey, *Phytopath.*, **1989**, 79, 7, 761-767; b) S. Yang, X. W. Gao, C. L. Diao y col., *Chin. J. Chem.*, **2006**, 24, 11, 1581.
- <sup>43</sup> B. S. Kumar, A. U. R. Sankar, C. Suresh Reddy, S. K. Nayak y C. Naga Raju, *Arkivoc*, **2007**, 2007, 13, 155; b) S. S. Sonar, S. A. Sadaphal, V. B. Labade, B. B. Shingate y M. S. Shingare, *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Rel. El.*, **2010**, 185, 1, 65.
- <sup>44</sup> Y. Xu, K. Yan, B. Song y col., *Molecules*, **2006**, 11, 9, 666.
- <sup>45</sup> a) M. J. Bloemink, J. J. H. Diederer, J. P. Dorenbos, R. J. Heetebrij, B. K. Keppler y J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 10, 1655; b) L. Jin, B. Song, G. Zhang y col., *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 6, 1537; c) X. Rao, Z. Song y L. He, *Heteroat. Chem.*, **2008**, 19, 5, 512.
- <sup>46</sup> a) M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade y J. M. Wood, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 1652; b) W. Pan, C. Ansiaux y S. P. Vincent, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4353.
- <sup>47</sup> a) A. B. Smith, C. M. Taylor, S. J. Benkovic, J. B. Stephen y R. Hirschman, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6853; b) R. Hirschmann, A. B. Smith III, C. M. Taylor, P. A. Benkovic, S. D. Taylor, K. M. Yager, P. A. Sprengler y J. S. Benkovic, *Science*, **1994**, 265, 234; c) I. C. Dormehl, W. K. A. Louw, R. J. Milner, E. Kilian y F. H. A. Schneeweiss, *Arzneim-Forsch*, **2001**, 51, 258.
- <sup>48</sup> Z. Rezaei, H. Firouzabadi, N. Iranpoor y col., *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 11, 4266.
- <sup>49</sup> R. Engel en *Handbook of Organophosphorous Chemistry*, Mc Graw-Hill-Interamericana, **1993**.
- <sup>50</sup> *Introducción a la Química Farmacéutica*, C. Avendaño, Mc Graw-Hill-Interamericana, **1993**.
- <sup>51</sup> a) L. Azema, R. Baron y S. Ladame, *Curr. Enzyme Inhib.*, **2006**, 2, 61; b) Y. V. Rassukana, P. P. Onysko, M. V. Kolotylo, A. D. Sinita, P. Lyzwa y M. Mikolajczyk, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 288.

Así, se han sintetizado  $\alpha$ -aminofosfonatos que contienen en su estructura un anillo de antraceno (**16-18**) y se han sometido a tests de citotoxicidad contra líneas celulares cancerosas de distintos tipos de tumores humanos, siendo el compuesto **16** el más efectivo de ellos<sup>52</sup> (Figura 7).

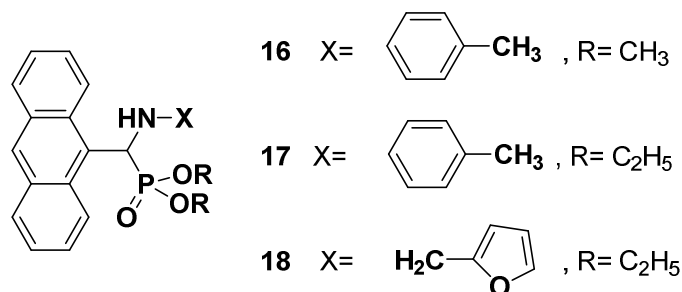


Figura 7

Los derivados aminofosfónicos son los sustitutos más importantes de los correspondientes aminoácidos en los sistemas biológicos.<sup>53</sup> Estos compuestos y sus correspondientes derivados peptídicos forman parte de antibióticos sintéticos como la alafosfina<sup>54</sup> **19** u otros de origen natural como la fosfinitricina<sup>55</sup> **20**, aislada a partir de cultivos de *Streptomyces viridochromogenes* (Figura 8).

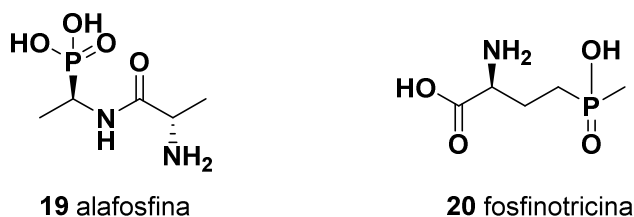


Figura 8

Además, algunos aminofosfonatos pueden suprimir el crecimiento y el transporte a través de membranas celulares de bacterias y virus.<sup>56</sup> También se comportan como inhibidores enzimáticos los  $\alpha$ -aminofosfonatos.<sup>57</sup> Por ejemplo, el análogo fosfónico de la fenilalanina **21**

<sup>52</sup> I. Kraicheva, I. Tsacheva, E. Vodenicharova, E. Tashev, T. Tosheva, A. Kril, M. Topashka-Ancheva, I. Iliev, Ts. Gerasimova y K. Troev, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 117.

<sup>53</sup> a) B. Dhawan y D. Redmore, *Phosphorus and Sulfur*, **1987**, 32, 119; b) E. Neuzil y A. Cassaigne, *Exp. Ann. Biochim. Med.*, **1980**, 34, 165.

<sup>54</sup> a) J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassell, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbel y P. S. Ringrose, *Nature*, **1978**, 272, 56; b) F. R. Atherton, C. H. Hassell y R. W. Lambert, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 29.

<sup>55</sup> E. Bayer, K. H. Gugel, K. Haegele, H. Hagenmaier, S. E. Esipov, W. A. Koenig y H. Zaehner, *Helv. Chim. Acta*, **1972**, 55, 224.

<sup>56</sup> a) J. Huang y R. Chen, *Heteroat. Chem.*, **2000**, 11, 480; b) P. Kaur, W. Wever, T. Rajale y G. Li, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2010**, 76, 314.

<sup>57</sup> a) P. P. Giannousis y P. A. Barlett, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1603; b) E. W. Logusch, D. M. Walker, J. F. McDonlad, G. C. Leo y J. E. Franz, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4069; c) M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade y J. M. Wood, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 1652.

actúa como inhibidor de la fenilalanil-5-RNA-sintetasa,<sup>58</sup> mientras que los derivados **22** y **23** son inhibidores de enzimas proteolíticos<sup>59</sup> (Figura 9). Así mismo, se han sintetizado macrociclos inhibidores de penicilopepsinas bacterianas.<sup>60</sup> Existen otras enzimas inhibidas por derivados  $\alpha$ -aminofosforados, ejemplo de ello son la leucina aminopeptidasa,<sup>57a,61</sup> aspartato aminotransferasa,<sup>62</sup> lipoproteína A<sup>63</sup> (con aplicación en el tratamiento de trombosis y aterosclerosis), fosfoferinofosfatasa,<sup>64</sup> encefalinasas,<sup>65</sup> colagenasa humana,<sup>66</sup> etc.

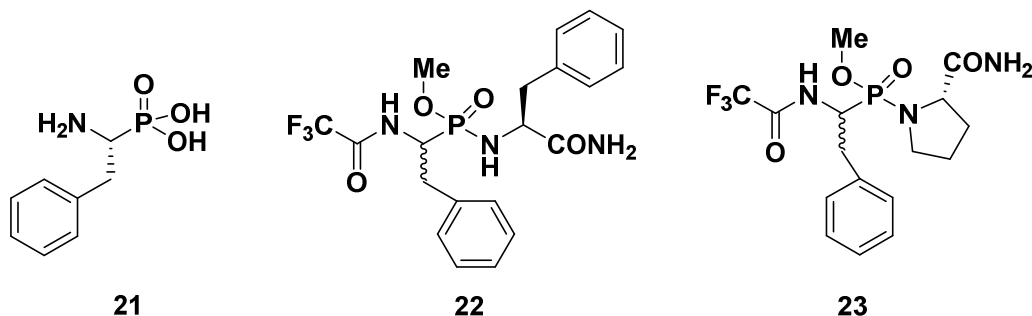


Figura 9

Por otra parte, existen en la literatura aminofosfonatos que presentan actividad antibacteriana cuando contienen en su estructura tiazolil sulfanilamidas **24**, aminobenzamidas, ácido aminohipúrico o el grupo acetato de aminofenilo<sup>67</sup> (**25-27**) (Figura 10).

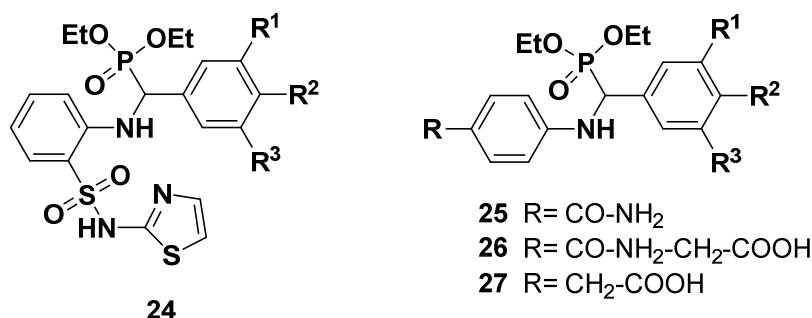


Figura 10

- <sup>58</sup> J. W. Anderson y L. Fowden, *Chem. Biol. Interact.*, **1970**, 2, 53.  
<sup>59</sup> a) D. A. McLeod, R. I. Brinckworth, J. A. Ashley, K. D. Janda y P. Wirsching, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1991**, 1, 653.  
<sup>60</sup> a) J. H. Meyer y P. A. Barlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4600; b) W. W. Smith y P. A. Barlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4622.  
<sup>61</sup> B. Lejczak, P. Kafarsky y J. Zigmunt, *Biochemistry*, **1989**, 28, 3549.  
<sup>62</sup> M. Darriet, M. J. Basurko y A. Cassaigne, *Biochem. Soc. Trans.*, **1988**, 16, 611.  
<sup>63</sup> L. M. Nguyen, E. Niesor, G. L. Bentzen, H. T. Phan, V. V. Diep, S. Floret, R. Azoulay, A. Bulla, Y. Guyon-Gellin y R. J. Ife, *PCT Int. Appl.*, **1997**, WO 9702037, pág. 54. C. A. 126, 186209 (1997)  
<sup>64</sup> Y. Vidal, A. Cassaigne y E. Neuzil, *Biochem. Soc. Trans.*, **1985**, 13, 788.  
<sup>65</sup> a) E. W. Petrillo Jr. y E. R. Spitzmiller, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 21, 4929; b) R. L. Elliot, N. Marks, M. J. Berg y P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1208; c) G. A. Flynn y E. L. Giroux, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1757.  
<sup>66</sup> J. Bird, R. C. De Mello, G. P. Harper, D. J. Hunter, E. H. Karran, R. E. Markwell, A. J. Miles-Williams, S. S. Rahman y R. W. Ward, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 158.  
<sup>67</sup> a) B. S. Kumara, A. U. Sankara, C. S. Reddy, S. Nayak y C. N. Rajua, *ARKIVOC*, **2007**, 13, 155; b) M. V. Reddy, B. S. Kumar, A. BalaKrishna, C. Reddy, S. Nayak y C. Reddy, *ARKIVOC*, **2007**, 15, 246; c) Z. Rezaei, S. Khabnadideh, Y. Ghasemi, M. Fadai y Z. Karimi, *J. Pharm. Neg. Res.*, **2011**, 2, 2, 78.

También, se han sintetizado compuestos  $\alpha$ -aminofosfónicos con aplicaciones como reguladores del crecimiento, fungicidas, antivirales de plantas y herbicidas,<sup>68</sup> como son los compuestos aril fosforados **28**<sup>69</sup> y **29, 30**<sup>70</sup> (Figura 11).

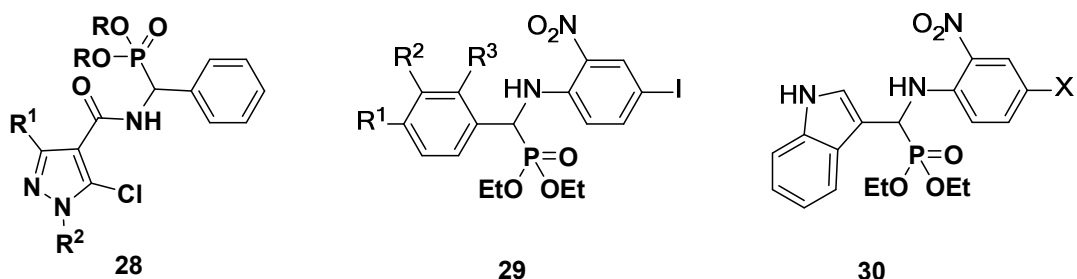


Figura 11

Con estos antecedentes se tratará en esta memoria de desarrollar nuevos métodos sintéticos para la preparación de nuevos sistemas acíclicos y cíclicos fosforados. Por lo que a continuación en el capítulo I se describirá una metodología apropiada para la preparación de *2H*-azirinas fosforadas, que serán empleadas posteriormente para la obtención de nuevos compuestos fosfonitrogenados acíclicos y cíclicos (Figura 12).

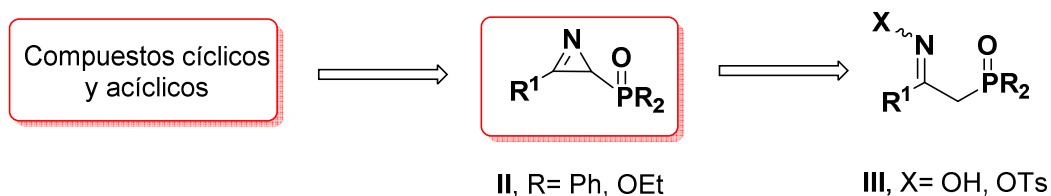


Figura 12

<sup>68</sup> a) S. Yang, X. W. Gao, C. L. Diao, B. A. Song, L. H. Jin, G. F. Xu, G. P. Zhang, W. Wang, D. Y. Hu y W. Xue, *Chin. J. Chem.*, **2006**, 24, 1581; b) P. L. Gioia, P. H. Chuah y T. Scalpari, WO 054,540, **2007**; C. A. 146, 495084 (2007).

<sup>69</sup> L. Wu, B. Song, P. S. Bhadury, S. Yang, D. Hu y L. Jin, *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, 48, 389.

<sup>70</sup> S. A. Dake, D. S. Raut, K. R. Kharat, R. S. Mhaske, S. U. Deshmukh y R. P. Pawar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 2527.

*Capítulo 1*

*Síntesis de 2H-azirinas 2-fosforiladas*

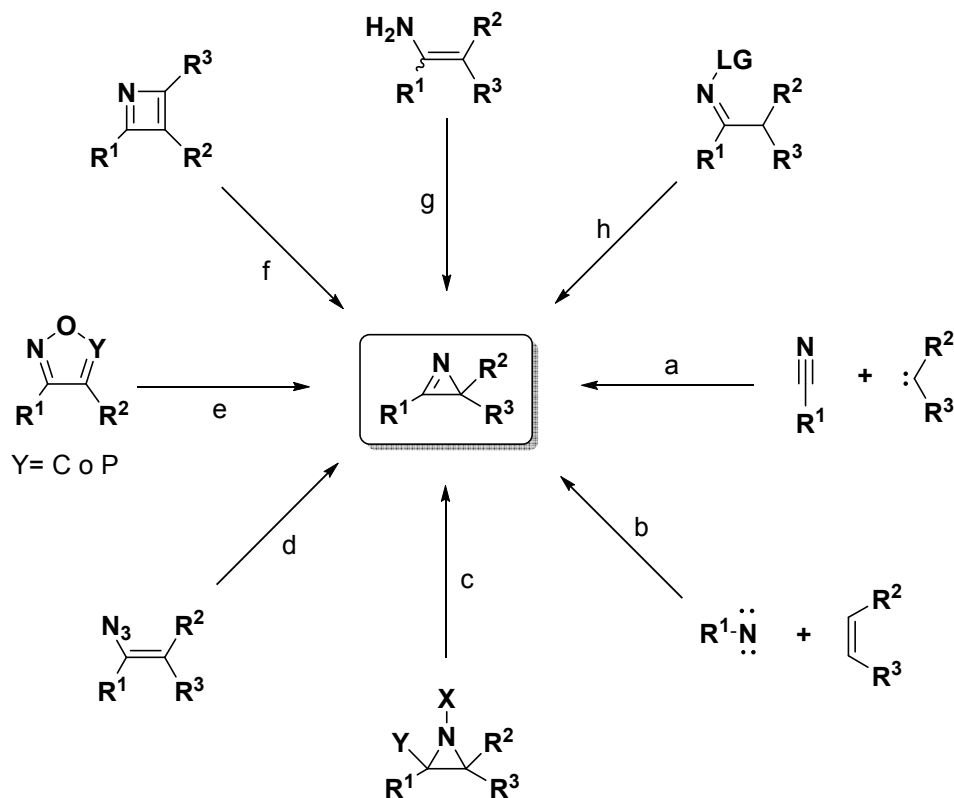




## 1.1 Antecedentes bibliográficos.

Aunque se han propuesto diversos métodos para la preparación de 2H-azirinas,<sup>2</sup> estos se han fundamentado en tres estrategias principales:

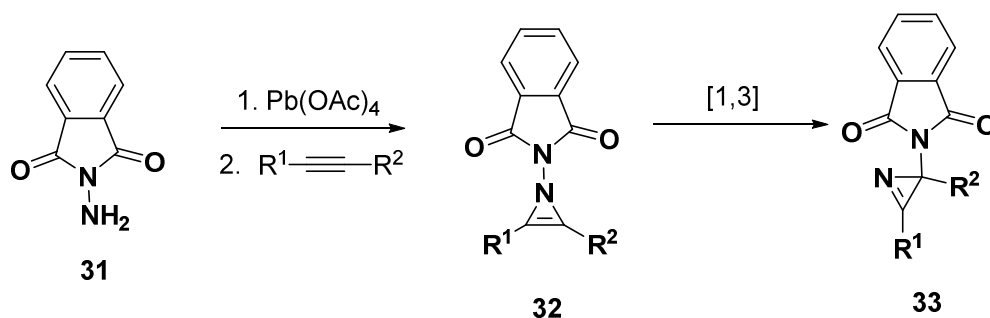
- Reacciones intermoleculares entre nitrilos y carbenos o nitrenos y acetilenos (rutas a y b, Esquema 5).
- Modificaciones en el anillo de aziridina (ruta c, Esquema 5).
- Reacciones intramoleculares de vinilazidas, isoxazoles, oxazafosfoles, azetes, enaminas e iminas N-funcionalizadas (rutas d, e, f, g y h, Esquema 5).



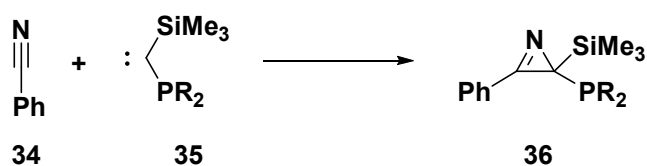
Esquema 5

a) Síntesis de 2H-azirinas por adiciones al triple enlace (a y b, Esquema 5)

Uno de los métodos utilizados inicialmente para la síntesis de 1H-azirinas, consistía en la adición de nitrenos **31** sobre alquinos, pero estas 1H-azirinas **32** resultaron ser inestables<sup>71</sup> y por desplazamiento 1,3-sigmatrópico, generaban el correspondiente isómero 2H-azirina **33** (Esquema 6).<sup>72</sup> Posteriormente, se consiguió modificar la reacción mejorando rendimientos (78%) del derivado de 2H-azirina.<sup>73</sup>



Otra metodología utilizada para la síntesis de 2H-azirinas funcionalizadas está basada en el uso de carbenos y nitrilos.<sup>74</sup> Por ejemplo, la reacción de cicloadición [1+2] de benzonitrilo **34** y del fosfinocarbeno **35**, que condujeron a la correspondiente 2H-azirina **36** con buenos rendimientos, proceso en el que los carbenos sustituidos con heteroátomos favorecen la reacción (Esquema 7).<sup>75</sup>



<sup>71</sup> a) K. Banert, M. Hagedorn, H. Peisker, *Synlett*, **2012**, 23, 2943. b) K. Banert, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 6443.

<sup>72</sup> a) R. Huisgen y H. Blaschke, *Chem. Ber.*, **1965**, 98, 2985; b) D. J. Anderson, T. L. Gilchrist, G. E. Gymer y C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 550.

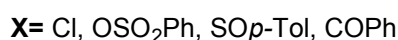
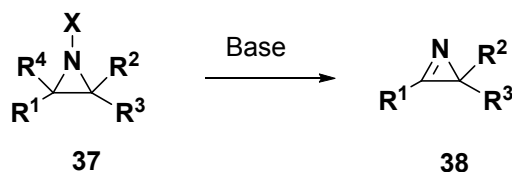
<sup>73</sup> R. S. Atkinson y M. J. Grinshire, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1986**, 1215.

<sup>74</sup> R. L. Barcus, L. M. Hadel, L. J. Johnston, M. S. Platz, T. G. Savino y J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3928.

<sup>75</sup> a) V. Piquet, A. Baceiredo, H. Gornitzka, F. Dahan y G. Bretrand, *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 1757.

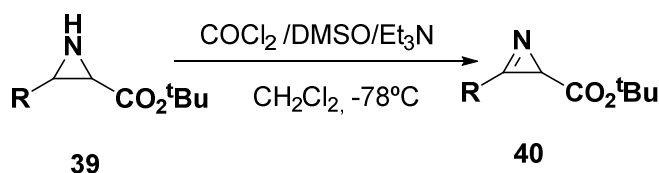
b) Modificación del anillo de aziridina (ruta c, Esquema 5).

Las reacciones de eliminación de las aziridinas *N*-sustituidas **37** como *N*-cloro-,<sup>76</sup> *N*-sulfonil-,<sup>77</sup> *N*-sulfinil-,<sup>78</sup> y *N*-acil-derivados<sup>79</sup> por tratamiento con base proporcionan la correspondientes 2*H*-azirinas **38** (Esquema 8).



Esquema 8

Otra alternativa sintética a la reacción de eliminación de las aziridinas 2,3-disustituidas es su oxidación. De este modo, al emplear el reactivo de Swern (DMSO/(COCl)<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub>)<sup>80</sup> se ha conseguido oxidar los 3-alkilaziridin-2-carboxilatos **39** a las correspondientes 2*H*-azirin-2-carboxilatos **40**<sup>81</sup> con retención en la configuración del C2 (Esquema 9).



Esquema 9

c) Reacciones intramoleculares de vinilazidas, isoxazoles, (rutas d y e, Esquema 5).

La termólisis o la fotólisis de vinil azidas es uno de los métodos más versátiles en la preparación de 2*H*-azirinas. De este modo, la primera síntesis de azirinas por pirolisis de

<sup>76</sup> a) J. C. Guillemin, J. M. Denis, M. C. Lasne y J. L. Ripoll, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4447; b) J. Legters, L. Thijs y B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1992**, 111, 75.

<sup>77</sup> a) R. G. Kostyanovskii, G. K. Kadorkina, S. V. Varlamov, I. I. Chervin y I. K. Romero-Maldonado, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **1988**, 472; C. A. 110, 114581 (1989); b) R. Luisi, V. Capriati, S. Florio, R. Ranaldo, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2677.

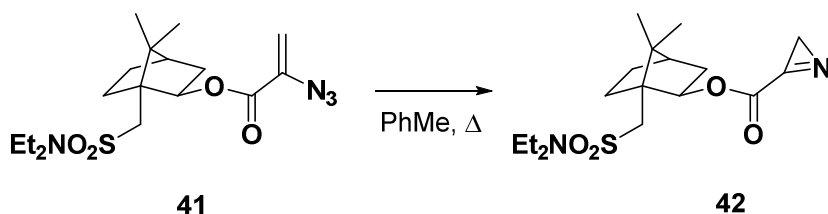
<sup>78</sup> F. A. Davis, G. V. Reddy y H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3651.

<sup>79</sup> P. Wipf y H. Heingartner, *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 354.

<sup>80</sup> a) D.M. Hodgson, P.G. Humphreys, Z. Xu, J.G. Ward, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 2245; b) Z. He, A.K. Yudin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49, 1607.

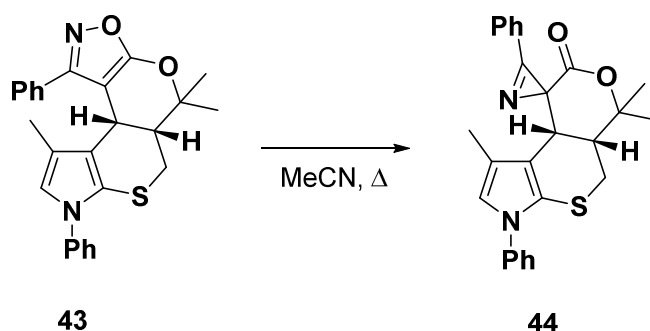
<sup>81</sup> Hodgson, D. M.; Hunphreys, P. G.; Miles, S. M.; Nrierley, C. A. J.; Ward, J. G., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 10009.

vinil azidas se realizó a comienzos de los años 60.<sup>82</sup> El empleo de tolueno a reflujo permite, por ejemplo la descomposición de la azida **41** generando la azirina-3-carboxilada **42** (Esquema 10).<sup>83</sup> Son muchos los investigadores que han utilizado esta metodología para la obtención de 2H-azirinas.<sup>84</sup>



Esquema 10

El tratamiento térmico o fotoquímico de los isoxazoles **43** permite obtener azirinas **44** por contracción del ciclo de cinco miembros (Esquema 11).<sup>85</sup> Aunque la reorganización térmica de los isoxazoles ha llevado a la obtención de varias azirinas con buenos rendimientos,<sup>86</sup> esta metodología plantea el inconveniente de las altas temperaturas utilizadas. Tanto el tratamiento térmico como el fotoquímico, transcurren con un intermedio dirradicalario, tal y como sugieren experimentalmente los estudios teóricos realizados.<sup>87</sup>



<sup>82</sup> G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 44.

<sup>83</sup> a) Alves, M. J.; Bickley J. F.; Gilchrist, T. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1399; b) Álvares, Y. S. P.; Alves, M. J. Azoia, N. G.; Bickley J. F.; Gilchrist, T. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1911.

<sup>84</sup> a) C.R. Alonso-Cruz, A.R. Kennedy, M.S. Rodríguez, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4116. b) K. Banert, J.R. Fotsing, M. Hagedorn, H.P. Reisenauer, G. Maier, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5645; c) K. Banert, M. Hagedorn, J. Wutke, P. Ecorchard, D. Schaarschmidt, H. Lang, *Chem. Commun.*, **2010**, 4058; d) K. Banert, B. Meier, E. Penk, B. Saha, E.-U. Wuerthwein, S. Grimme, T. Rueffer, D. Schaarschmidt, H. Lang, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 1128; e) V. C. M. Duarte, H. Faustino, M. J. Alves, A. G. Fortes, N. Micaelo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24, 1063. f) S. Cludius-Brandt, L. Kupracz, A. Kirschning, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 1745.

<sup>85</sup> a) Ceulemans, E.; Voets, M. Emmers, S.; Uytterhoeven, K.; Van Meervelt, L. Dehaen, W., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 531; b) C. M. Nunes, I. Reva, R. Fausto, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 10657.

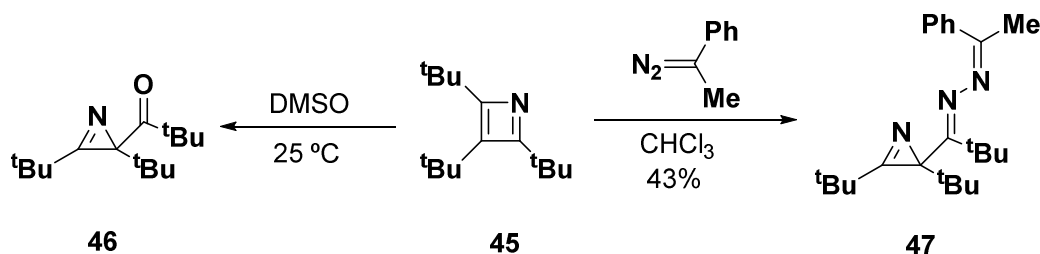
<sup>86</sup> B. H. Lipshutz y D. C. Reuter, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6067.

<sup>87</sup> (a) E. Ceulemans, M. Voets, S. Emmers, K. Uytterhoeven, L. Van Meervelt, W. Dehaen, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 531. (b) N. Vivona, S. Buscemi, V. Frenna, G. Gusmano, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 56, 49. (c) R. R. Sauers, L. M. Hadel, A. A. Scimone y T. A. Stevenson, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4011; (d) G. E. Davico y J. D. Pérez, *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 3, 611.

## Esquema 11

d) Síntesis de 2H-azirinas desde heterocícllos de cuatro miembros (ruta f, Esquema 5).

La contracción de los heterocícllos de cuatro miembros para dar heterocícllos de tres miembros es otra ruta para obtener 2H-azirinas. De esta manera, las 2H-azirinas **46** pueden ser obtenidas a partir de derivados de azete **45** por oxidación con dimetil sulfóxido o, alternativamente, cuando se tratan con 1-diazo-1-feniletano se forma un intermedio bicíclico que se reorganiza térmica o fotoquímicamente para generar 2H-azirina **47** (Esquema 12).



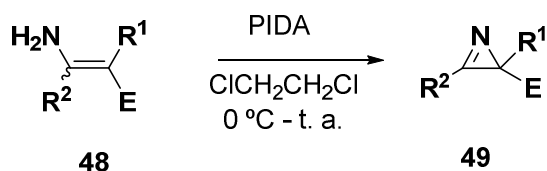
## Esquema 12

e) Síntesis de 2H-azirinas a partir de enaminas (ruta g, Esquema 5).

La oxidación de compuestos enamínicos **48** con diacetato de feniliodo (III) (PIDA) se ha utilizado para la obtención de 2H-azirinas 2-funcionalizadas **49**,<sup>88</sup> empleando en esta metodología una gran variedad de  $\beta$ -enaminonitrilos<sup>89</sup> con diferente sustitución. De esta manera, se han preparado 2-aryl-2H-azirina-2-carbonitrilos con rendimientos aceptables. El proceso no se limita a la síntesis de derivados 2-arilsustituídos, también puede hacerse extensivo a derivados 2-alquilsustituídos (Esquema 13), del estudio se concluye la importancia del grupo ciano para la azirinidad. De este modo, las enaminas de 3-arylacetilacetonas también proporcionan las correspondientes 2H-azirinas con buenos rendimientos (68-88%) bajo las mismas condiciones. No obstante, cuando el grupo electrón-aceptor era etoxicarbonilo tan sólo se consiguieron en dos casos las azirinas deseadas (Esquema 13).

<sup>88</sup> a) X. Sun, Y. Lyu, D. Zhang-Negrerie, D. Daisy, Y. Du, K. Zhao, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6222. b) X. Sun, Y. Lyu, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 6157.

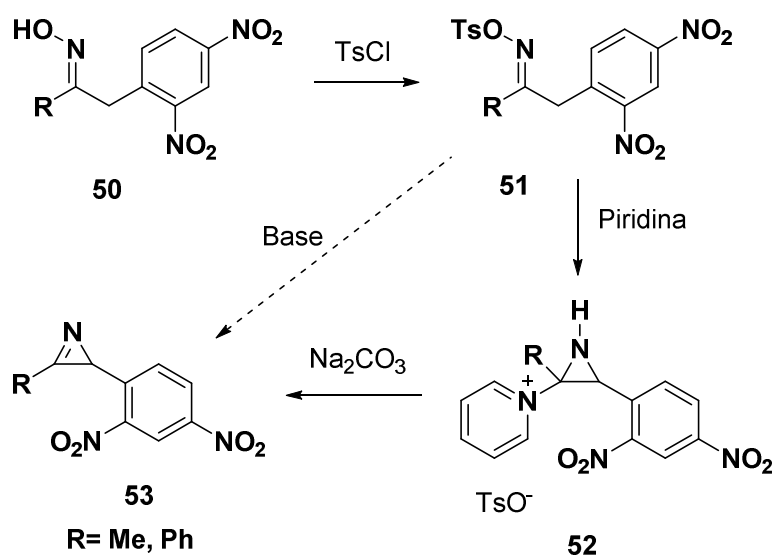
<sup>89</sup> a) Y. Ji, W. C. Trenkle y J. V. Vowles, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1161; b) S. R. Jagtap, M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar y B. M. Bhanage, *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 2253-2258.



**Esquema 13**

f) Síntesis de 2H-azirinas a partir de oximas y sales de hidrazonio (ruta h, Esquema 5).

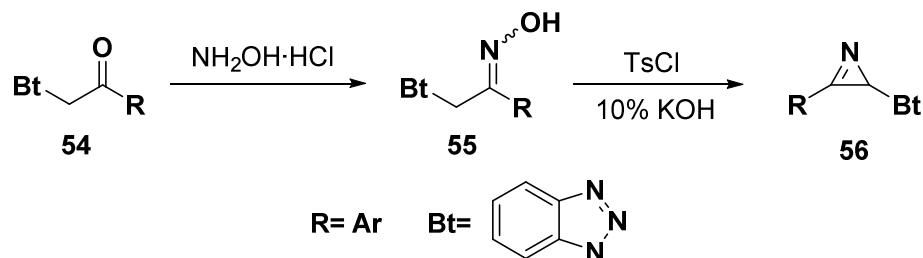
Neber y sus colaboradores en 1932 sintetizaron la primera 2H-azirina mientras estudiaban la aplicación de las *p*-tolilsulfoniloximas **50** en la preparación de aminocetonas.<sup>6,90</sup> Así, observaron que al utilizar piridina para la síntesis de las oximas tosiladas **51**, la base era lo suficientemente fuerte como para preparar las correspondientes aziridinas **52**, las cuales en medio de carbonato sódico proporcionaron las correspondientes 2H-azirinas **53**. Posteriormente Cram y Hatch<sup>7a</sup> confirmaron estos resultados (Esquema 14).



**Esquema 14**

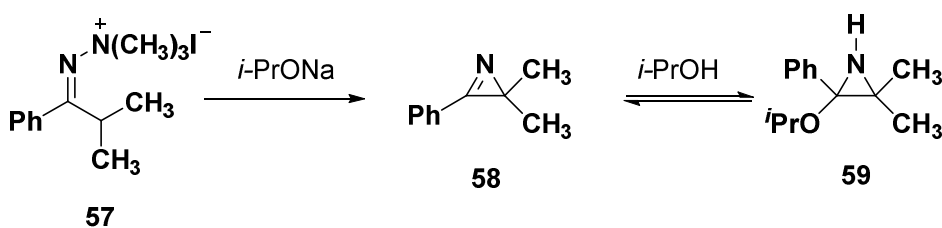
<sup>90</sup> P. W. Neber y G. Huh, *Justus Liebig Ann. Chem.*, **1935**, 515, 283.

Esta estrategia es una de las más empleadas para la síntesis de 2H-azirinas funcionalizadas.<sup>91</sup> como es el caso de la preparación de 2-sulfonyl y 2-sulfinil-2H-azirinas<sup>92</sup> a partir de  $\beta$ -sulfonyl y  $\beta$ -sulfinil-*p*-tolilsulfonyloximas. Con posterioridad se llevo acabo la obtención de 2-benzotriazolil-2H-azirinas **56**<sup>93</sup> en condiciones de cicloeliminación de la reacción de Neber (Esquema 15).



Esquema 15

También se han realizado modificaciones de esta reacción basadas en el empleo de sales de dimetilhidrazonio **57** para la síntesis de aminocetonas,<sup>94</sup> que posteriormente fueron utilizadas por Parcell para la síntesis de 3-fenil-2,2-dimetil-2H-azirina **58**<sup>95</sup> (Esquema 16).



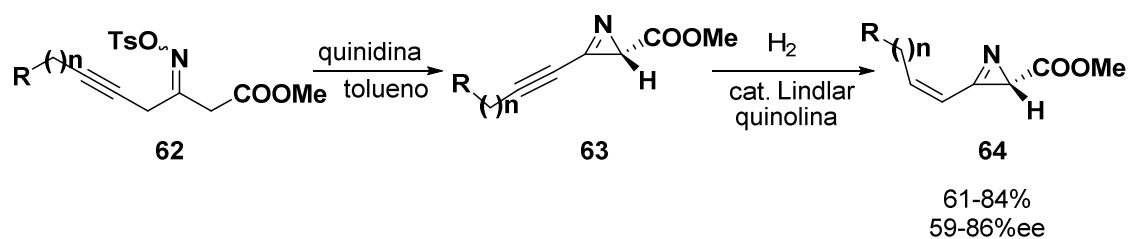
Esquema 16

El mecanismo de la reacción de Neber parece implicar un proceso concertado de desplazamiento nucleófilo interno **XVI** o bien la formación de un vinilnitreno **XVII** generado en medio básico por pérdida del grupo saliente unido al átomo de nitrógeno imínico de las sulfonyloximas o las sales de hidrazonio, que por un proceso electrocíclico evolucionará a 2H-azirina **XVIII**<sup>96</sup> (Figura 14).

- <sup>91</sup> a) S. Chiba, G. Hattori, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2007**, 36, 52; b) C.K. Skepper, D.S. Dalisay, T.F. Molinski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 2029; c) W. F. Berkowitz, *Org. React.* (Hoboken, NJ, United States), **2012**, 78, 321; d) A. L. Cardoso, L. Gimeno, A. Lemos, F. Palacios, T. V. D. Pinho e Melo, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 6983.
- <sup>92</sup> B. Zwanenburg, H. J. F. Philipse, M. M. H. Verstapen y R. G. Gieling, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1997**, 120-121, 453.
- <sup>93</sup> A. R. Katritzky, M. Wang, C. R. Wilkerson y H. Yang, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9105.
- <sup>94</sup> P. A. S. Smith y E. E. Most, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 358.
- <sup>95</sup> A. Parcell, *Chem. Ind.*, **1963**, 1396.
- <sup>96</sup> W. H. Pearson, B. W. Lian y S. C. Bergmeier, *Comp. Het. Chem. II*, Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. V. Scriven, Pergamon Press, Oxford, **1996**, Vol. 1a, Cap. 1, pág 1.

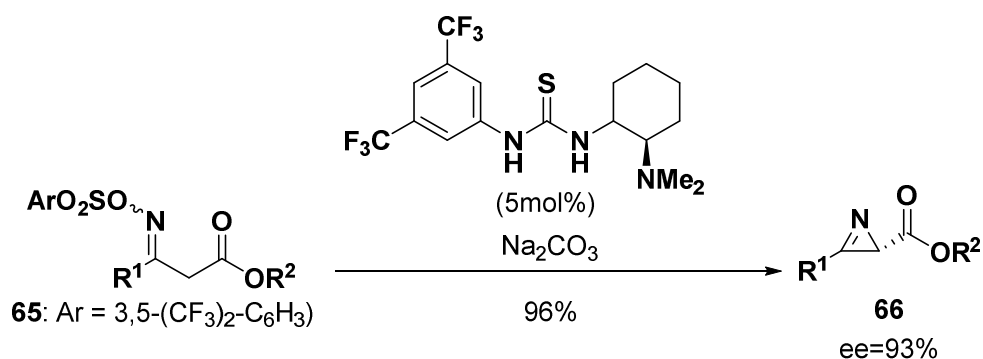






Esquema 18

La primera síntesis enantioselectiva organocatalizada de azirinas derivadas de carboxilato **41** se ha descrito al inicio de esta década usando sulfonatos de  $\beta$ -cetoximas **66** en presencia de tioureas bifuncionales<sup>99</sup> (Esquema 19).



Esquema 19

Todos estos antecedentes nos hicieron pensar que la reacción de Neber podría ser una buena estrategia para la preparación de azirinas funcionalizadas **XIX** (Figura 4). De este modo, se propuso desarrollar un método de preparación de oximas **XXI** y tosiloximas  $\beta$ -fosforadas **XX** para su posterior estudio como precursores de las correspondientes 2H-azirinas derivadas de óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo **I** y **II**. Estas oximas  $\beta$ -fosforadas **XXI** podrían obtenerse fácilmente por adición nucleófila de hidroxilaminas tanto a alenos **XXII** como a compuestos  $\beta$ -cetofosforados<sup>100</sup> **XXIII** proporcionándonos de esta manera una ruta general y sencilla para la síntesis de 2H-azirinas 2-fosforadas. En este sentido cabe señalar que con anterioridad se había intentado la adición de *p*-tolilsulfonilhidroxilamina a los alenos **XXI** y cetonas fosforadas **XXIII** con vistas a acceder *one-pot* a las correspondientes *p*-tolilsulfoniloxima fosforadas no obteniéndose sin embargo resultados satisfactorios<sup>1a</sup> (Figura 14).

<sup>99</sup> S.Sakamoto, T. Inokuma, Y. Takemoto. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6374.

<sup>100</sup> a) F. Palacios, D. Aparicio y J. M. de los Santos, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3481; b) F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos y E. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1289.

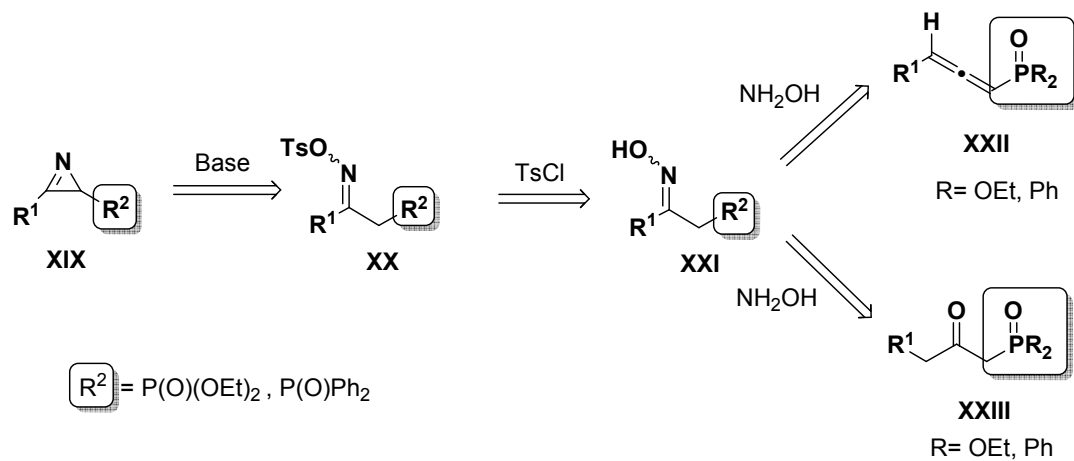


Figura 14

### 1.1.1 Síntesis de 2H-azirinas-2-fosforadas vía N-p-tolilsulfoniloximas.

La estrategia planteada para la síntesis de 2H-azirinas 2-fosforadas XIX es la indicada en la figura 14 e implica la utilización de derivados de tosilo oximas fosforadas XX a través de la reacción de Neber modificada. Con el objetivo de obtener estas oximas funcionalizadas, se diseñaron dos rutas complementarias:

a) La adición nucleófila de hidroxilaminas a alenos derivados de óxido de fosfina y fosfonato XXII.

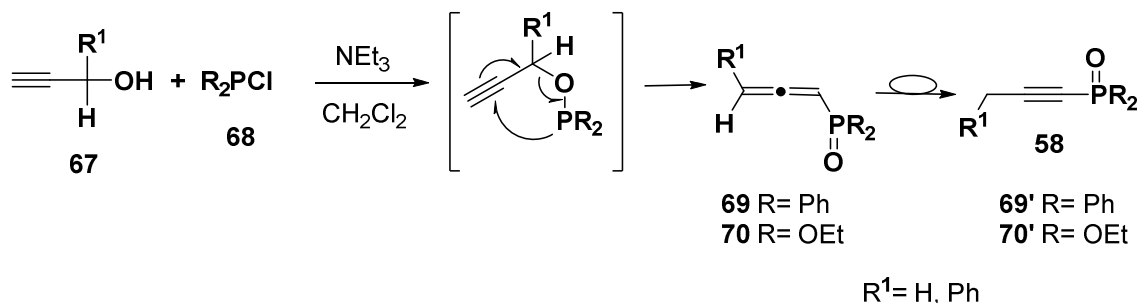
b) La condensación de hidroxilaminas a cetonas β-fosforadas XXIII.

Finalmente, una vez obtenidas las tosilo cetoximas fosforadas VI, su tratamiento en medio básico podría dar lugar a reacciones de cicloeliminación para obtener 2H-azirinas 2-fosforadas I y II.

#### 1.1.1.1 Síntesis de oximas fosforadas 71 y 72. Ruta A.

##### 1.1.1.1.1 Preparación de alenos derivados de óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo 69 y 70.

Los alenos fosforados 69 y 70, necesarios para la obtención de oximas fosforadas, se preparan con buenos rendimientos, mediante el tratamiento de alcoholes propargílicos 67 con clorofosfina y clorofosfitos disustituídos 68 en presencia de trietilamina,<sup>101</sup> como se indica en el esquema 20.



Esquema 20

<sup>101</sup> L. Brandsma y H. D. Verkrujse en *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes, A Laboratory Manual*, Elsevier, Amsterdam, 1981, pág. 199.

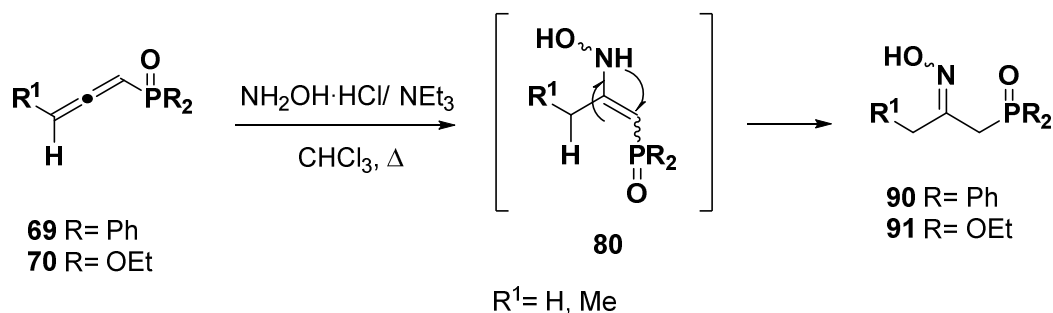
Estos derivados alénicos han de ser tratados con especial cuidado y almacenados a bajas temperaturas y atmósfera inerte, puesto que con el tiempo se transforman de modo espontáneo en sus correspondientes isómeros acetilénicos **69'** y **70'**.

Una vez obtenidos estos alenos **69** y **70** se procederá a su conversión en las correspondientes oximas  $\beta$ -fosforadas.

### 1.1.1.1.2 Síntesis de oximas derivadas de óxido de difenilfosfina 71 y fosfonato de dietilo 72 a partir de alenos fosforados 69 y 70.

Como se ha indicado anteriormente el siguiente paso para la obtención de 2H-azirinas fosforadas conduce a la preparación de las oximas  $\beta$ -fosforadas.

Por lo tanto se procedió a la adición nucleófila de hidroxilamina a alenos fosforados<sup>1</sup> 69 y 70 en medio básico de trietilamina y a reflujo de cloroformo durante 16 horas tal y como se había descrito en nuestro grupo<sup>102</sup> obteniéndose las correspondientes oximas derivadas de óxido de difenilfosfina 71 (R= Ph) y fosfonato de dietilo 72 (R= OEt). Los crudos de reacción fueron purificados en columna de gel de sílice, proporcionando mezclas variables de los isómeros *E* y *Z* (Esquema 21, Tabla 1).



Esquema 21

Tabla 1.  $\beta$ -Hidroxiiminas fosforadas 71 y 72 a partir de alenos 69 y 70

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	<i>E/Z</i> (%)	Rto(%)
1	71a	Ph	H	50/50	78
2	71b	Ph	Me	38/62	72
3	72a	OEt	H	47/53	75
4	72b	OEt	Me	26/74	70

El uso de alenos está limitado a la obtención de oximas donde R<sup>1</sup> es de naturaleza alifática y el C $\alpha$  respecto al P no está sustituido; esto hace necesaria la búsqueda de nuevos precursores que permitieran acceder tanto a oximas C $\alpha$  sustituidas como a oximas con sustituyentes aromáticos. La condensación de hidroxilaminas con cetonas  $\beta$ -fosforadas

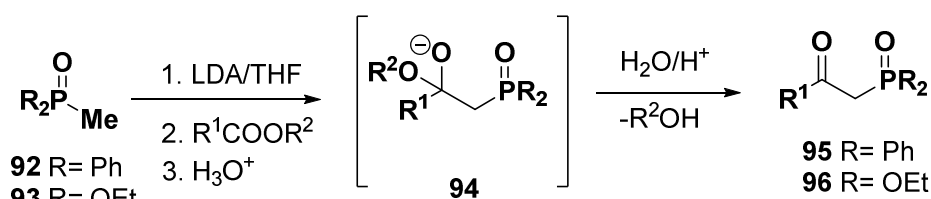
<sup>102</sup> F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos y E. Rodríguez, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 599.

puede proporcionar el acceso a estos derivados, por lo que el siguiente paso será el desarrollo de una ruta sintética para la obtención de cetonas  $\beta$ -fosforadas.

1.1.1.2 Síntesis de oximas  $\beta$ -fosforadas 71 y 72. Ruta B.

## 1.1.1.2.1 Preparación de cetonas derivadas de óxido de difenilfosfina 75 y de fosfonato de dietilo 76.

Los compuestos carbonílicos fosforados 75 y 76 se prepararon *one-pot* a partir del óxido de metildifenilfosfina 73 o de metilfosfonato de dietilo 74 cuando se tratan estos con base (LDA) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en THF, seguido de adición electrófila del éster correspondiente y posterior hidrólisis ácida<sup>103</sup> (Esquema 22). La formación de los compuestos 75 y 76 podría explicarse a través de un intermedio tetraédrico 77 que por hidrólisis ácida y eliminación de una molécula de  $\text{R}^2\text{OH}$  proporciona las correspondientes cetonas  $\beta$ -fosforadas, con buenos rendimientos (Tabla 2).



Esquema 22

 Tabla 2.  $\beta$ -Cetofosfanóxido 75 y  $\beta$ -cetofosfonatos 76

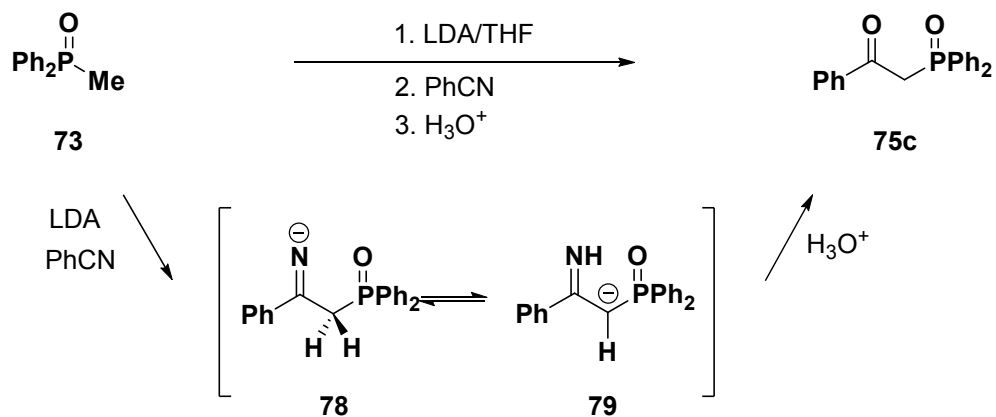
Entrada	Compuesto	$\text{R}^1$	R	Rto. (%)
1	75c	Ph	Ph	55 <sup>a</sup>
2	76a	Me	OEt	85
3	76b	Et	OEt	72
4	76c	Ph	OEt	60 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Obtenido por adición de benzonitrilo.

Un camino alternativo para la preparación de la cetona 76c ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R} = \text{Ph}$ ), implica la sustitución del éster por el nitrilo correspondiente.<sup>113</sup> La formación de este compuesto podría explicarse mediante la adición electrófila del benzonitrilo, seguido de la

<sup>103</sup> P. Savignac y F. Thieme, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2829; b) Houben-Weyl, *Methoden der Organische Chemie. Organische Phosphor-Verbindungen*, Eds. M. Regitz y G. Thieme, Stuttgart, **1982**; c) R. Sakoda, H. Matsumoto y K. Seto, *Synthesis*, **1993**, 705.

hidrólisis ácida de los intermedios cetoimínicos formados **78** y **79** (Esquema 23). Este procedimiento ha sido utilizado en nuestro laboratorio para la preparación de enaminas primarias.<sup>104</sup>



Esquema 23

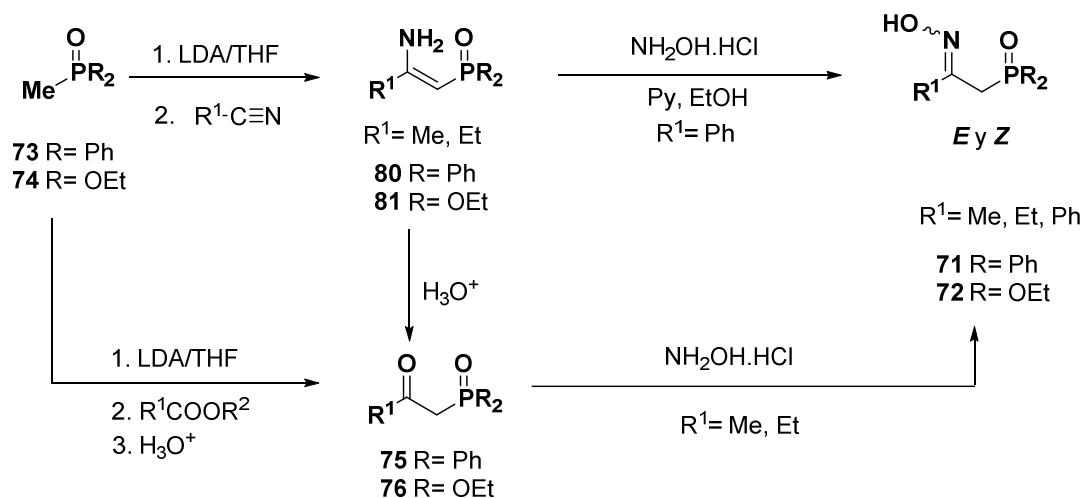
<sup>104</sup> F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana y J. Oyarzábal, *Heterocycles*, **1998**, *47*, 517.



1.1.1.2.2 Síntesis de oximas  $\beta$ -fosforadas derivadas de óxido de difenilfosfina **71** y fosfonato de dietilo **72** a partir de compuestos carbonílicos  $\beta$ -fosforados **75** y **76**.

La obtención en el apartado anterior de las cetonas  $\beta$ -fosforadas nos permitirá acceder a aquellas oximas inaccesibles vía aleno y necesarias para la preparación de nuevas 2H-azirinas 2-fosforadas.

Por lo tanto estas oximas  $\beta$ -fosforadas derivadas de óxido de difenilfosfina **71** y de fosfonato de dietilo **72** se obtuvieron por condensación de hidroxilamina a las correspondientes cetonas  $\beta$ -fosforadas **75** ó **76** ( $R^1 = \text{Me, Et}$ ) (Tabla 3, entradas 1-5). La purificación de los crudos de reacción por cromatografía flash en gel de sílice proporcionó mezclas de isómeros *E* y *Z* de las correspondientes hidroxiiiminas fosforadas **71** y **72**. El compuesto **72c** también se puede obtener mediante transhidroxiaminación utilizando la enamina fosforada **81** ( $R^1 = \text{Ph}$ ) en medio básico (Tabla 3, entrada 6). (Esquema 24).



Esquema 24

**Tabla 3.**  $\beta$ -Oximas fosforadas **72** y **73** a partir de  $\beta$ -cetonas fosforadas **75** y **77**

Entrada	Compuesto	R <sup>1</sup>	R	E/Z(%)	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>71a</b>	Me	Ph	50/50	70
2	<b>71b</b>	Et	Ph	62/32	66
3	<b>71c</b>	Ph	Ph	100/0	60
4	<b>72a</b>	Me	OEt	53/47	72
5	<b>72b</b>	Et	OEt	74/26	68
6	<b>72c</b>	Ph	OEt	95/5	57 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Rendimiento obtenido desde los  $\beta$ -cetofosfonatos **75** y **76**. <sup>b</sup>Rendimientos obtenidos desde las enaminas fosforadas **81**.

Estas oximas derivadas de óxido de difenilfosfina **71** y los  $\beta$ -hidroxiimino fosfonatos **72** se caracterizaron en base a sus datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P-RMN. En estos casos, los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN muestran dos valores de desplazamiento químico correspondientes a los isómeros *E* y *Z*<sup>105</sup> que fueron asignados en base a estudios estereoquímicos<sup>106</sup> realizados en series de cetooximas  $\alpha$ -heterosustituidas. Estas observaciones han sido confirmadas posteriormente por Voronov y col.<sup>107</sup>

Los datos espectroscópicos revelan que los protones de los metilenos en  $\alpha$  respecto al carbono imínico muestran en <sup>1</sup>H RMN un comportamiento inverso respecto al desplazamiento del carbono metilénico de las cetoóximas  $\alpha$ -sustituidas, de modo que para el compuesto **71b** el isómero *Z* resuenan a 3.59 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 14.8 Hz, isómero *Z*) ppm los protones metilénicos apareciendo a desplazamiento más altos que los correspondientes del isómero *E* a 3.29 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 14.0 Hz, isómero *E*). Sin embargo, ocurre lo contrario en el espectro de <sup>13</sup>C RMN se observan las señales de los mencionados protones metilénicos a 28.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 64.5 Hz, isómero *Z*) y 35.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 66.4 Hz, isómero *E*) (Figura 16a y 16b).

De esta manera las proporciones relativas de isómeros *E/Z* podrían explicarse teniendo en cuenta factores estéricos de modo que la presencia del sustituyente metilo

<sup>105</sup> a) G. J. Karabatsos y K. L. Krumel, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 1097; b) D. Prasad, N. Prasad, R. M. Prasad, R. J. Ferrier y S. M. Milgate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1397; c) F. Heaney y C. O'Mahony, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 341.

<sup>106</sup> P. R. Olivato, D. S. Ribeiro, R. Rittner, Y. Hase, D. del Pra y G. Bombieri, *Spectrochim. Acta. Part A*, **1995**, *51*, 1479.

<sup>107</sup> A. V. Afonin, I. A. Ushakov, O. A. Tarasova, E. Yu. Shmidt, A. I. Mikhaleva y V. K. Voronov, *Russ. J. Org. Chem.*, **2000**, *12*, 1777.

unido al carbono en  $\alpha$  al enlace imínico y al grupo fosforado bloquearían al grupo hidroxilo forzando su orientación hacia el sustituyente imínico no unido al grupo fosforado.

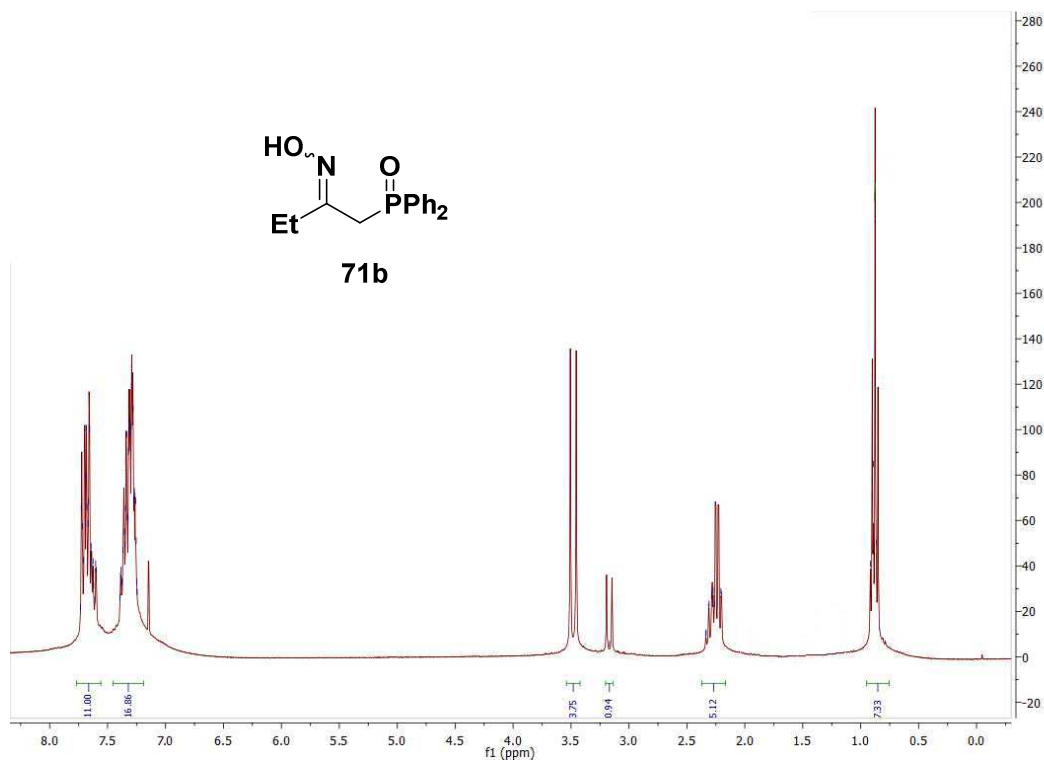
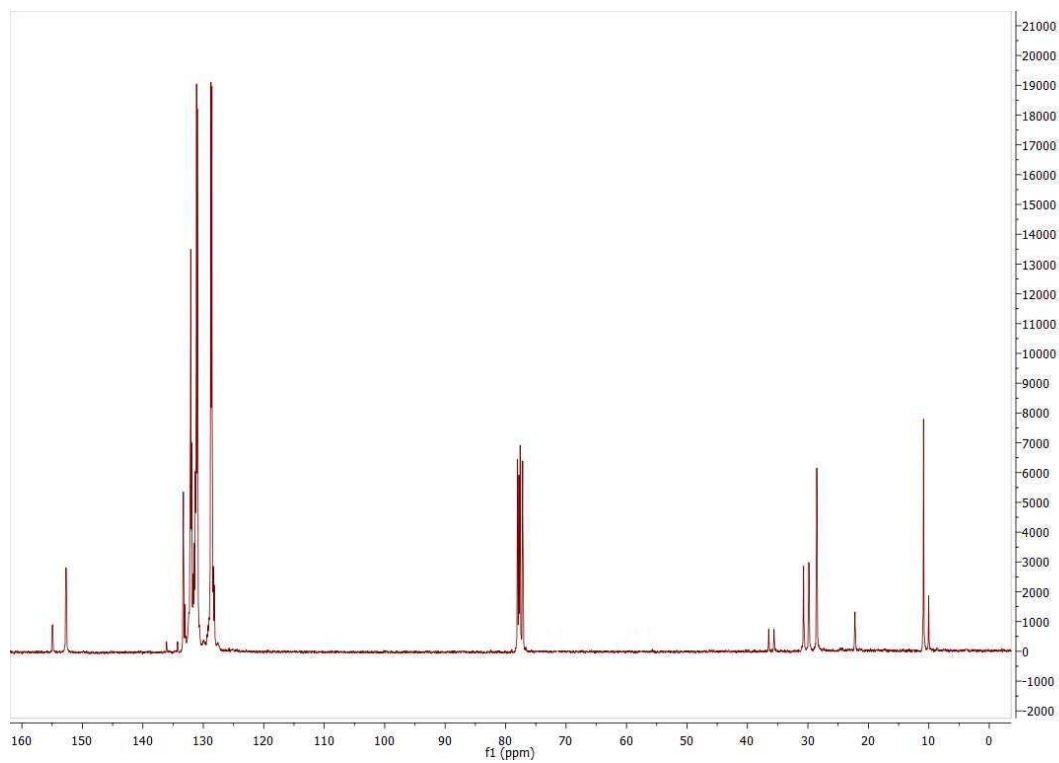


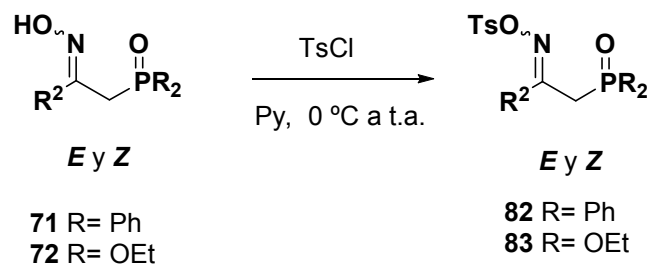
Figura 16a



Continuando con el planteamiento sintético establecido, se procedió a la tosilación de los compuestos *N*-hidroxiimino  $\beta$ -fosforados como siguiente paso en la preparación de 2*H*-azirinas derivadas de óxido de fosfina y fosfonato de dietilo.

### 1.1.1.3 Síntesis de *N-p*-tolilsulfoniloximas derivadas de óxidos de fosfina **82** y fosfonato de dietilo **83**.

Siguiendo el esquema retrosintético (Figura 14) y con objeto de preparar tosiloximas  $\beta$ -fosforadas, las oximas **71** y **72** fueron tratadas con cloruro de *p*-tolilsulfonilo<sup>108</sup> en medio básico de piridina, dando lugar a las *N-p*-tolilsulfoniloximas derivadas de óxido de fosfina **82** y fosfonato de dietilo **83** (Esquema 25, Tabla 4, entradas 1-4).



Esquema 25

La purificación de los crudos de reacción se realizó en unos casos, por cromatografía-flash en columna de gel de sílice y en otros por cristalización en los disolventes adecuados.

**Tabla 4.** *N-p*-Tolilsulfoniloximas derivadas de óxidos de fosfina **82** y fosfonato **83**

Entrada	Compuesto	R	R <sup>2</sup>	E/Z(%)	Rto. (%)
1	<b>82a</b>	Ph	Me	50/50	83
2	<b>82b</b>	Ph	Et	38/62	60
3	<b>83a</b>	OEt	Me	47/53	73
4	<b>83b</b>	OEt	Et	26/74	70

Como en el caso de las oximas  $\beta$ -fosforadas las *p*-tolilsulfoniloximas derivadas de óxido de difenilfosfina **82** y fosfonato de dietilo **83** se obtuvieron como mezclas de isómeros *E* y *Z*. Para nuestros propósitos sintéticos, a la hora de preparar 2*H*-azirinas 2-fosforadas vía cicloeliminación en medio básico, no es necesaria la separación de esta mezcla de isómeros. En el espectro de <sup>1</sup>H RMN que se muestran a continuación para los

<sup>108</sup> a) J. Salaül y A. Fadel en *Org. Synth., Coll. Vol. VII*, Ed. J. P. Freeman, J. Wiley, **1990**, pág. 117; b) J. L. Lamattina y R. T. Suleske en *Org. Synth., Coll. Vol. VII*, Ed. J. P. Freeman, J. Wiley, **1990**, pág. 149.

protones metilénicos se aprecian los dobletes a 2.73 (d,  $^2J_{\text{PH}}= 21.9$  Hz, isómero *E*) y a 2.97 (d,  $^2J_{\text{PH}}= 23.7$  Hz, isómero *Z*), mientras que en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN el metileno presenta señales a 29.2 (d,  $^1J_{\text{PC}}= 133.9$  Hz, isómero *E*) y a 33.4 (d,  $^1J_{\text{PC}}= 135.8$  Hz, isómero *Z*) para el compuesto **83a** (Figuras 17a y 17b).

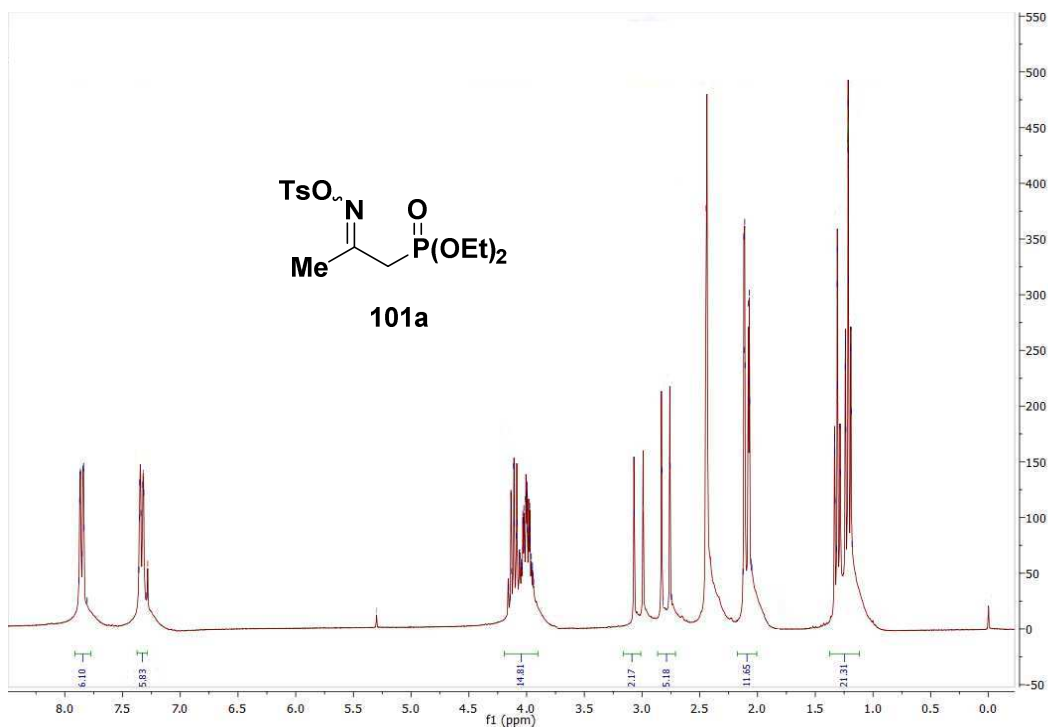


Figura 17a

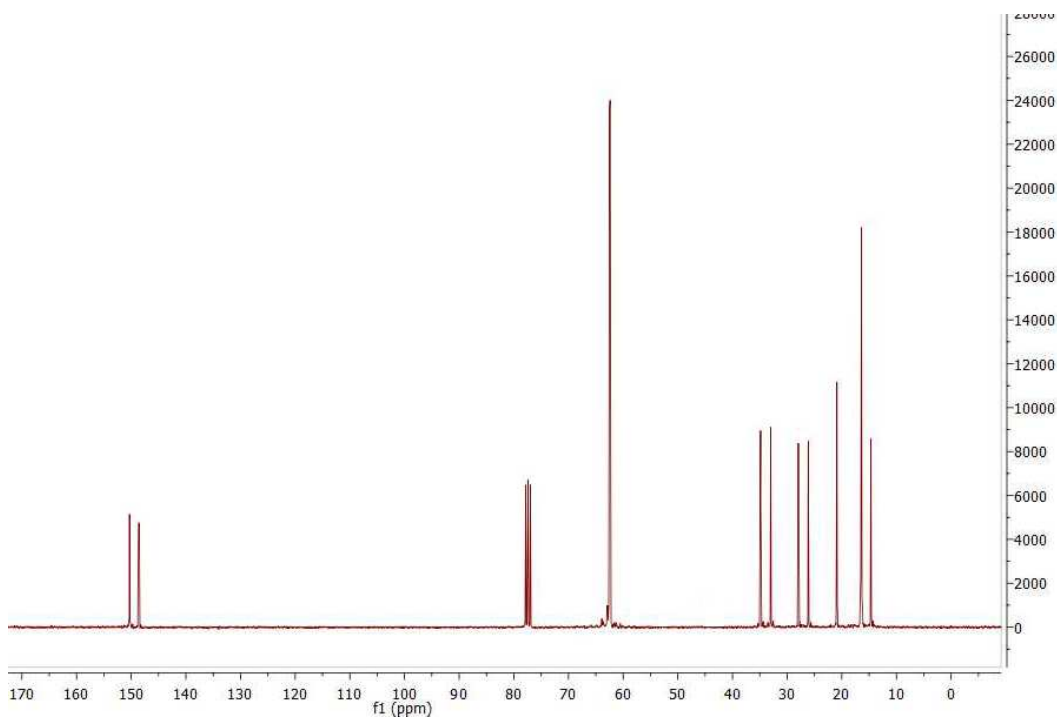


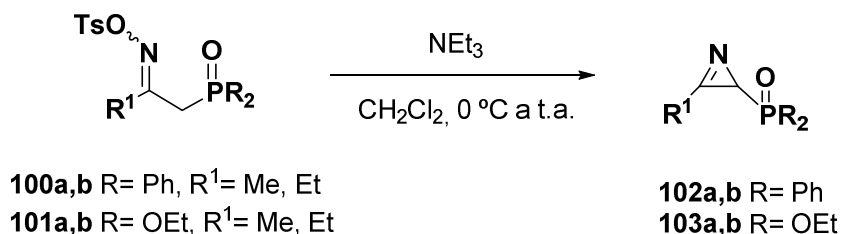
Figura 17b

Como conclusión de este apartado, podemos decir que se ha desarrollado una metodología sintética para la obtención de tosiloximas  $\beta$ -fosforadas **82** y **83** que serán empleadas como sustratos de partida en la síntesis de 2H-azirinas 2-fosforadas derivadas de óxidos de fosfina y fosfonato.

#### 1.1.1.4 Síntesis de 2H-azirinas 2-fosforadas **84** y **85** a partir de tosiloximas derivadas de óxido de difenilfosfina **82** y fosfonato de dietilo **83**.

Para completar la finalidad sintética de este capítulo se procedió a la preparación de 2H-azirinas derivadas de óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo a partir de sustratos de partida de fácil acceso, como son las *p*-tolilsulfoniloxima  $\beta$ -fosforadas **82** y **83**, mediante la modificación de la reacción de Neber.

Para ello, se procedió al estudio del comportamiento químico de tosiloximas fosforadas frente a bases débiles como aminas, ya que la doble activación de los hidrógenos metilénicos por influencia del grupo imina por una parte, y de los grupos óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo por otra, hacían pensar en condiciones de reacción suaves. De este modo se trataron las *p*-tolilsulfoniloximas derivadas de óxido de difenilfosfina **82a,b** y fosfonato de dietilo **83a,b** disueltas en diclorometano con trietilamina, de 1 a 8 horas y llevando la reacción de 0 °C a temperatura ambiente, obteniéndose de esta manera con buenos rendimientos las 2H-azirinas derivadas de óxido de difenilfosfina **84** y fosfonato de dietilo **85** sustituidas en posición C(3) con grupos alquílicos (Esquema 26, Tabla 5, entradas 1,3 y 4,5).



Esquema 26

Las 2H-azirinas **84** pudieron ser purificadas por cromatografía en gel de sílice, o cristalizadas en disolventes adecuados, pero las 2H-azirinas derivadas de fosfonato de dietilo **85**, debieron ser almacenadas a baja temperatura y en atmósfera inerte sin llegar a ser purificadas, sin embargo, pudieron ser registrados espectros claros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN, que confirman su formación.



**Tabla 5.** 2H-Azirinas derivadas de óxido de difenilfosfina **84** y fosfonato de dietilo **85**.

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Rto(%) <sup>a</sup>
1	<b>84a</b>	Ph	Me	80
2	<b>84b</b>	Ph	Et	77
3	<b>84c</b>	Ph	Ph	64 <sup>b</sup>
4	<b>85a</b>	OEt	Me	80
5	<b>85b</b>	OEt	Et	87
6	<b>85c</b>	OEt	Ph	69 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Rendimiento a partir de las tosioximas **82** y **83**. <sup>b</sup>Rendimiento de los productos *one-pot* preparados a partir de las oximas **71c** y **72c**.

Estos compuestos fueron caracterizados de acuerdo con sus constantes físicas y datos espectroscópicos. De este modo se observa en el espectro de <sup>1</sup>H RMN de la azirina **85b** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Et), un doblete a  $\delta_{\text{H}} = 1.72$  (d,  $^2J_{\text{PH}} = 39.4$  Hz) correspondiente al protón en posición C(2) del heterociclo, mientras que el grupo -CH<sub>2</sub>- muestra absorción a  $\delta_{\text{H}} = 2.82$  (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz) y el CH<sub>3</sub> absorbe a  $\delta_{\text{H}} = 1.12$  ppm (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz) (Figura 18a). Por otro lado las señales más características del espectro de <sup>13</sup>C RMN corresponden al carbono imínico  $\delta_{\text{C}} = 164.7$  (d,  $^2J_{\text{PC}} = 3.5$  Hz), al CH que absorbe a  $\delta_{\text{C}} = 21.9$  (d,  $^1J_{\text{PC}} = 214.5$  Hz), al carbono metilénico  $\delta_{\text{C}} = 20.5$  ppm y al grupo metilo que resuena a  $\delta_{\text{C}} = 7.8$  ppm (Figura 18b).

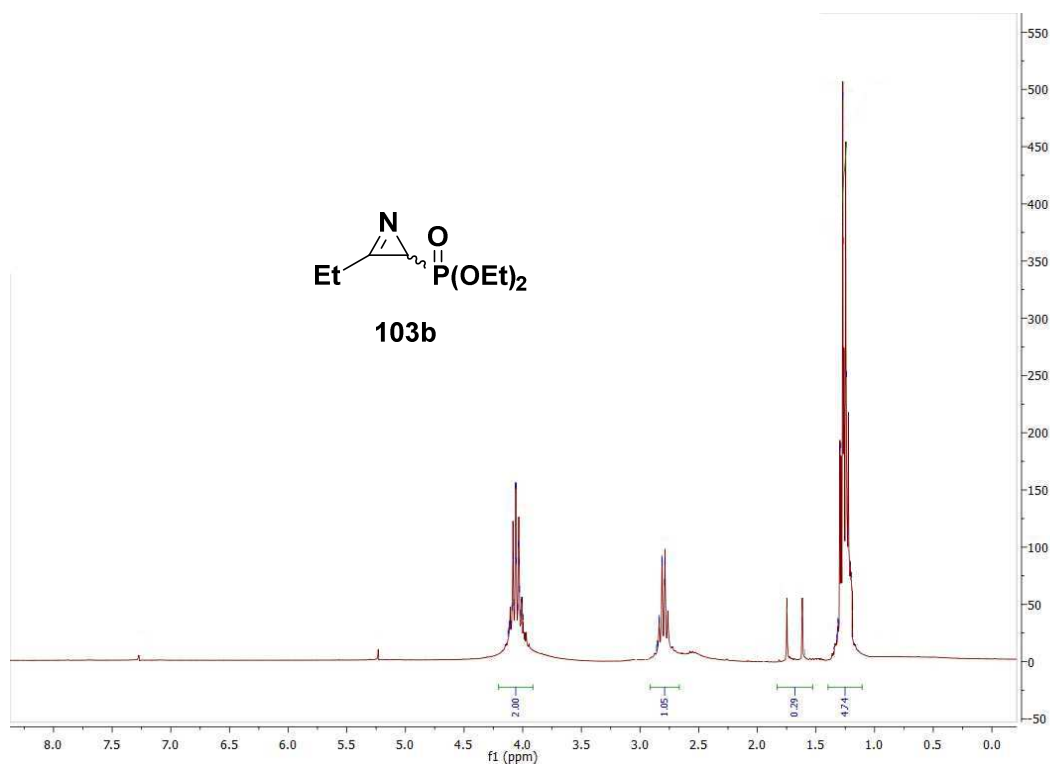


Figura 18a

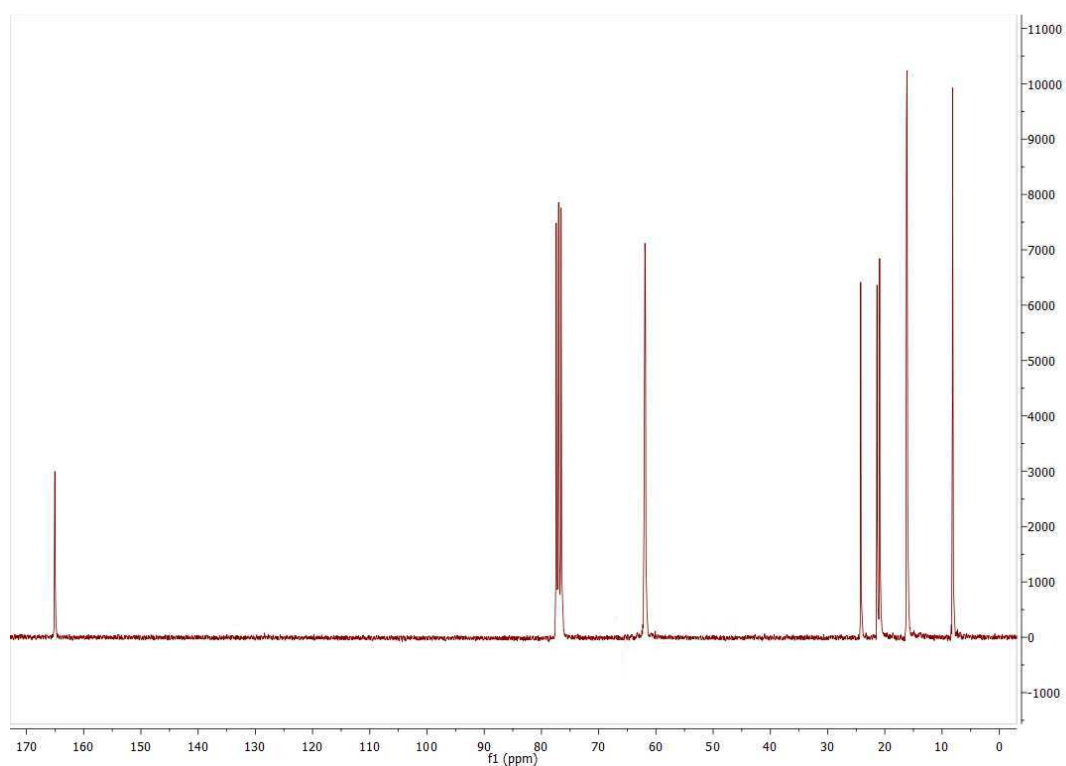
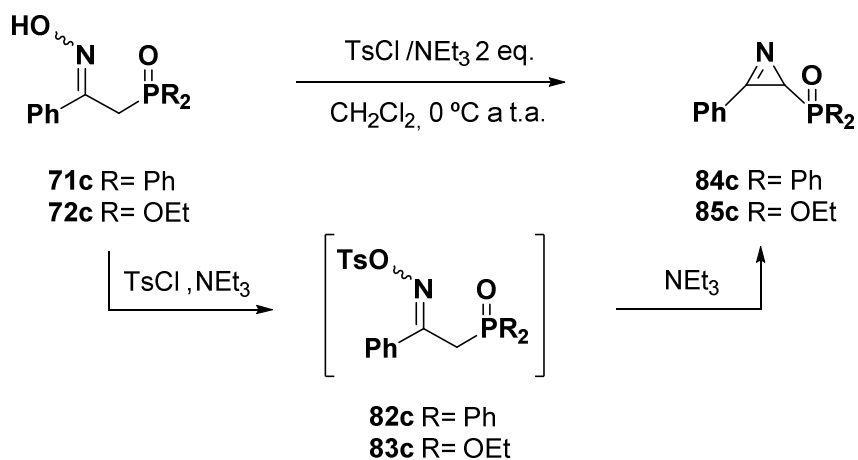


Figura 18b

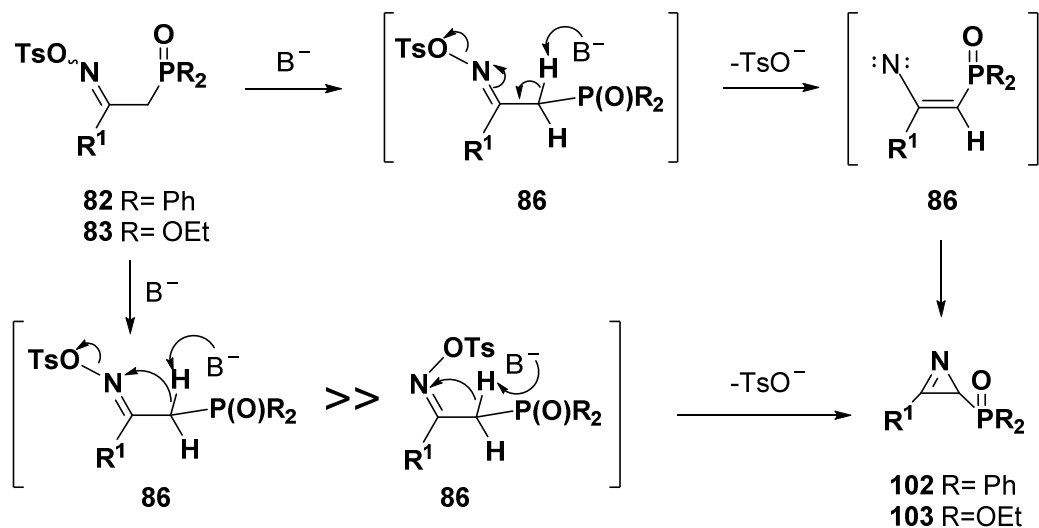
Las 2H-azirinas 2-fosforadas **84c** y **85c** con sustituyentes arílicos se prepararon *one-pot* a partir de las oximas **71c** y **72c**, por tratamiento de estos derivados con dos equivalentes de base y cloruro de *p*-tolilsulfonilo, proporcionando las 3-fenil-2H-azirinas

2-fosforadas **84c** (R= Ph) y **85c** (R= OEt) mejorando los rendimientos globales obtenidos a partir de la oxima en dos pasos<sup>109</sup> (Esquema 28, Tabla 5, entradas 3 y 6).



Esquema 28

La formación de las 2H-azirinas 2-fosforadas **84** y **85** se podría justificar mediante la formación de un carbanión **86** generado en medio básico seguido de cicloeliminación del grupo tosilato, a través de un proceso concertado en el que se produce la eliminación al mismo tiempo que la formación del heterociclo. Sin embargo no podría descartarse la existencia de un mecanismo en el que medie la participación de una especie reactiva como un vinilnitreno **87** (Esquema 29).



Esquema 29

La preparación y el almacenamiento de las azirinas fosforadas **84** y **85** debe realizarse con cuidado ya que las 2H-azirinas 2-fosforadas también pueden dimerizarse

<sup>109</sup> Ver ref. 1a, pág. 3.





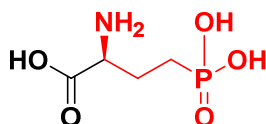
## *Capítulo 2*

*Reactividad de 2H-azirinas 2-fosforadas frente a reactivos nucleófilos. Síntesis de 3-cianoaziridinas fosforadas.*

## 2.1 Introducción.

Continuando con nuestro interés en la preparación de nuevas familias de compuestos fosfonitrogenados, se pensó en la utilización de las 2H-azirinas 2-fosforadas como intermediarios sintéticos en la preparación de nuevas estructuras acíclicas y cíclicas funcionalizadas como derivados  $\gamma$ aminofosforados y aziridinas fosforadas.

La obtención de derivados de ácidos  $\gamma$ aminofosfónicos representa un objetivo atractivo desde un punto de vista tanto biológico como sintético. Estos compuestos y sus correspondientes derivados peptídicos forman parte de antibióticos de origen natural como fosfinitricina<sup>129</sup> **91**, aislada a partir de cultivos de *Streptomyces viridochromogenes* (Figura 19).



**91** Fosfinitricina

**Figura 19**

También la fosmidomicina **92** aislada originalmente a partir de caldos de cultivo de bacterias del género *Streptomyces*, es un antibiótico activo contra muchas bacterias Gram - y Gram +, actúa inhibiendo 1-deoxy-D-xylulosa-5-fosfato reductoisomerasa (DXR), siendo efectivo contra el *Plasmodium*, parásito que provoca la malaria.<sup>130</sup> Se han realizado algunos intentos para diseñar y sintetizar nuevos inhibidores (DXR), por lo que se han preparado algunos sustratos análogos cíclicos de fosmidomicina como por ejemplo, el carbamato **93** y otros que contienen anillos de benzoxazolona, benzaoxazoletiona, oxazolopirirona **94**, todos ellos con actividad inhibidora<sup>131</sup> (Figura 20).

<sup>129</sup> E. Bayer, K. H. Gugel, K. Haegle, H. Hagenmaier, S. E. Esipov, W. A. Koenig y H. Zaehner, *Helv. Chim. Acta*, **1972**, 55, 224.

<sup>130</sup> a) H. Jomaa, J. Wiesner, S. Sanderbrand, B. Altincicek, C. Weidemeyer, M. Hintz, I. Turbachova, M. Ebert, J. Zeidler, H. Lichtenthaler, D. Soldati, E. Beck, *Science* **1999**, 285, 1573; b) A.T.Koppisch, D.T. Fox, B.S.J. Blagg, C. D. Poulter, *Biochem.* **2002**, 41, 236; c) A. M. Sweeney, R. Lange, R.P.M. Fernandes, H. Schuz, G. E. Dale, A. Douangath, P.J. Proteau, C. Oefner, *J. Mol. Bio.*, **2005**, 345, 115.

<sup>131</sup> a) M. Courtois, Z. Minchheva, F. Andreu, M. Andreu, M.-C. Viaud-Massuard, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2004**, 19, 559; b) L. Mercle, A. de Andres-Gomez, B. Dick, R.J. Cox, C. R. A. Godfrey, *ChemBioChem*, **2005**, 6, 1866; c) L. Kunz, D. Tritsch, C. Grosdemange-Billiard, A. Hemmerlin, A. Willen, T. J. Bach, M. Rohmer, *Biochem. J.* **2005**, 386, 127.

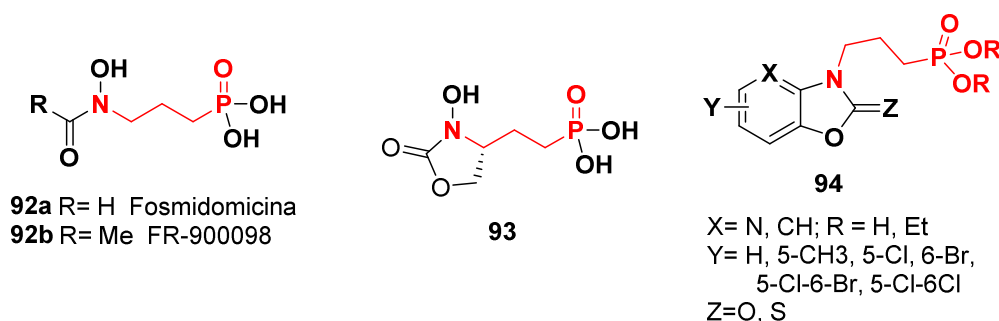


Figura 20

Posteriormente, se han sintetizado y estudiado la actividad de una serie de compuestos derivados de aza-C-nucleosidofosfonato **95** y **96** que han presentado una alta potencia y selectividad como inhibidores del enzima Pf HGXPRT, por lo que estas moléculas tienen una potencial aplicación terapéutica contra la malaria<sup>132</sup> (Figura 21).

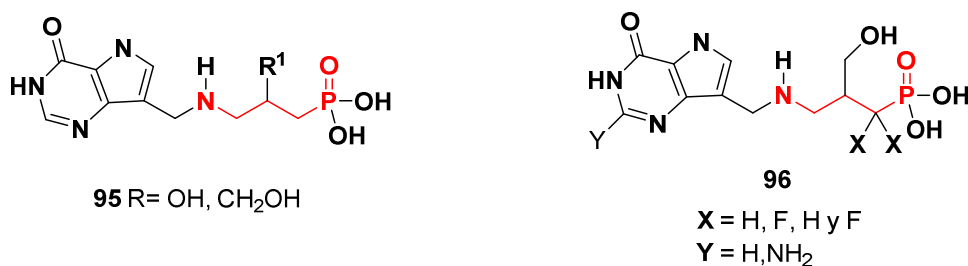


Figura 21

La semejanza estructuralmente de los ácidos  $\gamma$ aminofosfónicos con el GABA **97**, aminoácido neurotransmisor con carácter inhibitor del SNC y con blacofeno **98** análogo del GABA que promueve la liberación del neurotransmisor acumulado en las vesículas de almacenamiento, y que se emplea como relajante muscular a nivel central, llevó a Hanessian y colaboradores a desarrollar, la hasta ahora, primera y única síntesis enantioselectiva del ácido (-)  $\beta$ -amino-3-fenilciclopropilfosfónico **99**, un análogo de Faclofeno **100**, antagonista del receptor GABA<sub>B</sub><sup>133</sup> (Figura 22).

<sup>132</sup> K. Clinch, D. R. Crump, G. B. Evans, K. Z. Hazleton, J. M. Mason, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *Bioorg. & Med. Chem.*, **2013**, 21, 5629.

<sup>133</sup> S. Hanessian, L-D.Cantin, S. Roy, D. Andreotti, A. Gomtsyan, *Tetrahedron. Lett.*, **1997**, 38, 7, 1103.



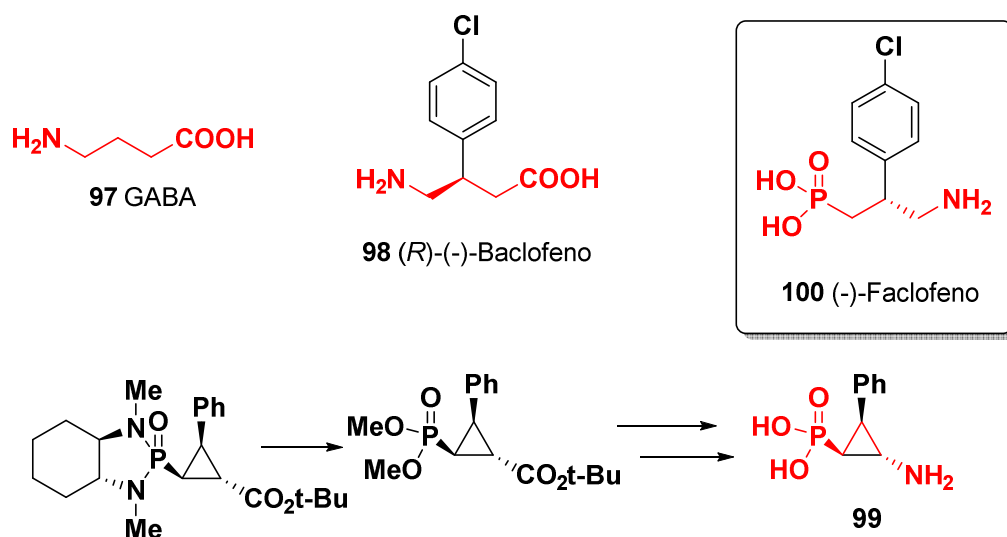


Figura 22

También, se han utilizado derivados  $\alpha$ -sustituidos del ácido  $\gamma$ -aminofosfónicos por su semejanza estructural con el ácido lisofosfatídico (LPA), con el objetivo de desarrollar moléculas más resistentes a la hidrólisis provocada por la fosfatasa (LPP). Se ha evaluado su actividad frente a los tres receptores LPA concluyendo que estas moléculas son potentes agonistas al receptor LPA<sub>1</sub>, sobre todo los derivados  $\alpha$ -cetofosfonatos **101**, y que además alguno de los derivados también ha presentado agonismo frente LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> **102**<sup>134</sup> (Figura 23).

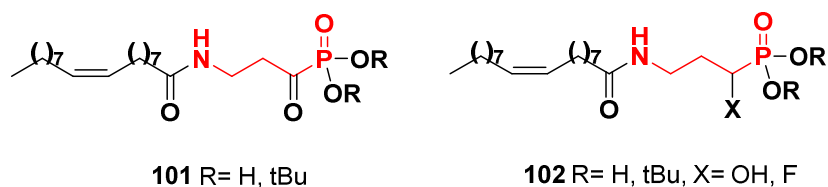


Figura 23

La fosfolipasa A2 (PLA2) cataliza la hidrólisis del enlace éster de la posición sn-2 de la membrana de fosfolípidos, liberando los ácidos grasos, incluyendo ácido araquidónico y lisofosfolípidos.<sup>135</sup> Se han sintetizado una serie de análogos del ácido  $\gamma$ -aminobutírico conteniendo grupos isostéricos al grupo éster carboxílico de AX006 **103a** y AX048 **103b**, compuestos inhibidores de PA<sub>2</sub>,<sup>136</sup> donde se reemplaza el carboxilato por fosfonato **104** y se

<sup>134</sup> W. L. Santos, B. H. Heasley, R. K. M. Carter, K. R. Lynch, T. L. Macdonald, *Bior. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3473.

<sup>135</sup> a) D.A. Six, E.A. Dennis, *Biochim. Biophys. Acta*, **2000**, 1488, 1; b) R. H. Schaloske, E. A. Dennis. *Biochim. Biophys. Acta*, **2006**, 1761, 1246

<sup>136</sup> T. L. Yaksh, G. Kokotos, D. A. Six, V. Constantinou-Kokotou, D. Hadjipavlou-litina, s. Kotsovolou, EA Denis, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2891.

incorpora un grupo lipofílico 2-oxoamida, obteniéndose compuestos inhibidores de GIVA cPLA<sub>2</sub><sup>137</sup> Además, se ha desarrollado un nuevo derivado de ácido  $\gamma$ -aminofosfónicos **105**, que es sustrato para el enzima carbono-fosforo liasa, y es útil para detectar intermedios metabólicos que proporcionan información sobre la vía metabólica de organofosfonatos en bacterias<sup>138</sup> (Figura 24).

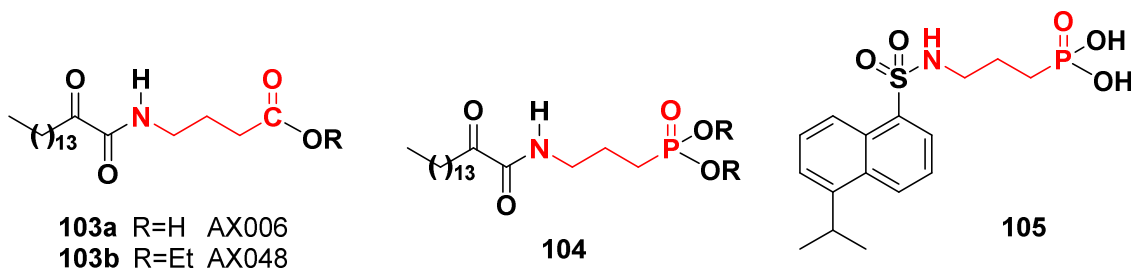


Figura 24

Por otra parte, se ha descubierto un nuevo material híbrido orgánico/inorgánico, basado en un derivado  $\gamma$ -aminofosfónico **106**, con óxido de titanio como soporte inorgánico y conteniendo un organoquelador de hierro (ICL670) **107**, para la detección potenciométrica de Fe (III). Se utiliza el acoplamiento con el óxido de titanio por la parte fosforada del derivado  $\gamma$ -aminofosforado<sup>139</sup> (Figura 25).

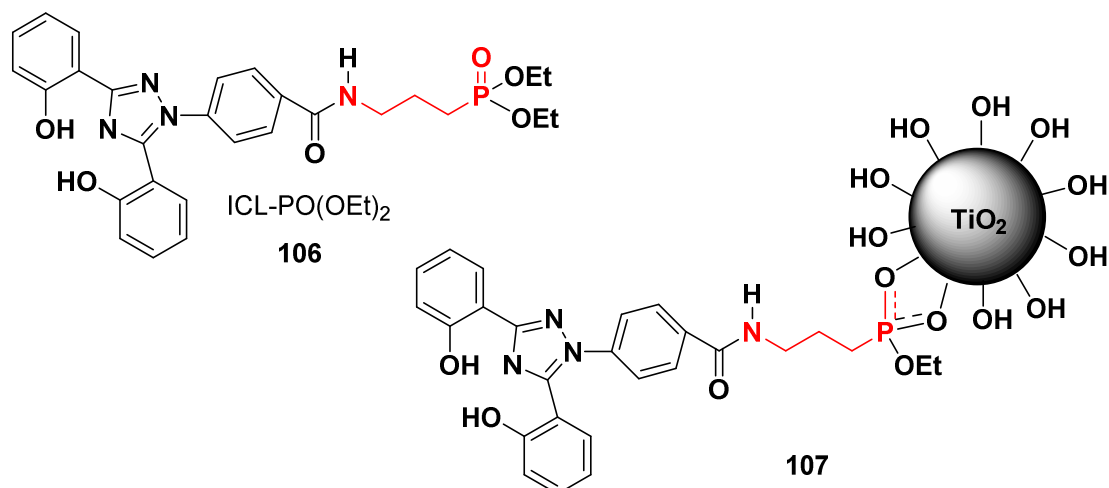


Figura 25

<sup>137</sup> P. Moutevelis-Minakakis, A. Neokosmidi, M. Filippakou, D. Stephens, E. A. Dennis, G. Kokotos, *J. Pept. Sci.* **2007**, 13, 634.

<sup>138</sup> S-M He, Y. Luo, B. Hoven-Jensen, D. L. Zechel, *Biorg. & Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 5954.

<sup>139</sup> M. Becuwe, P. Rouge, C. Gervais, M. Corty, A. Dassonville-Klimpt, P. Sonnet, E. Baudrin, *J. Col. Interf. Sci.*, **2012**, 388, 130.

Por otra parte, hay que destacar que las 2H-azirinas son precursoras de diversos heterocícllos como los derivados de aziridina, por reducción<sup>140</sup> del doble enlace C=N de las azirinas (Figura 26). Estas aziridinas, son heterocícllos saturados de tres miembros con un grupo amino, en los que se mantiene la tensión anular.<sup>141</sup> Tienen una alta reactividad<sup>142</sup> y desempeñan un importante papel en la síntesis orgánica y farmacéutica por su aplicación como agentes antitumorales y antibióticos.<sup>143</sup>

Las aziridinas se aíslan de diversas fuentes naturales, como puede ser de plantas o microorganismos, incluso alguno ha sido detectado en especies marinas. Su actividad es variada, pues pueden actuar como agentes antibacterianos, antimicrobianos, anticancerosos...etc.<sup>144</sup> Así, se han encontrado aziridinas en varias plantas, como la 1-metilaziridina **108** que se detectó en bulbos de cebollas (*Allium cepa*) o la 4-(1-aziridinil)-3-buten-2-ona **110**<sup>145</sup> en el tabaco (*Nicotiana tabacum*) u otros alcaloides aziridínicos naturales (**109**, **111-114**) en *Petasites japonicus* (Figura 26).

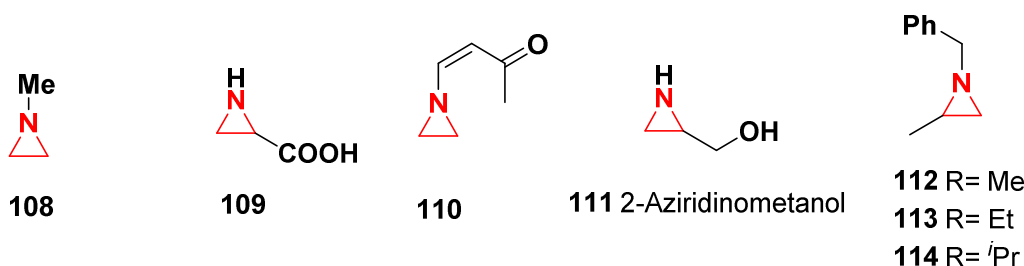


Figura 26

<sup>140</sup> a) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. I. Gil y J. M. Ezpeleta, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3213; b) F. Palacios, D. Aparicio, A. M. Ochoa de Retana, J. M. de los Santos, J. I. Gil y R. López de Munain, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 689.

<sup>141</sup> a) U. M. Lindstrom y P. Somfai, *Synthesis*, **1998**, 109; b) V. H. Dahanukar y L. A. Zavialov, *Curr. Opin. Drug Discov.*, **2002**, 5, 918; c) X. E. Hu, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2701; d) I. D. G. Watson, L. Yu y A. K. Yudin, *Acc. Chem. Res.*, **2006**, 39, 194; e) J. B. Sweeney, *Science of Synthesis*; D. Enders, Ed.: Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2008**, 40a, 643; f) S. Fantauzzi, E. Gallo, A. Caselli, C. Piangiolino, F. Ragaini, N. Re y S. Ceini, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 1241; g) F. M. D. Ismail, D. O. Levitsky y V. M. Dembisky, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3373; h) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1509; i) P. Lu, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 2549; j) S. Stankovic, M. D'hooghe, J. Dewulf, P. Bogaert, R. Jolie y N. De Kimpe, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4529; k) R. Shintani, K. Ikehata y T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2157.

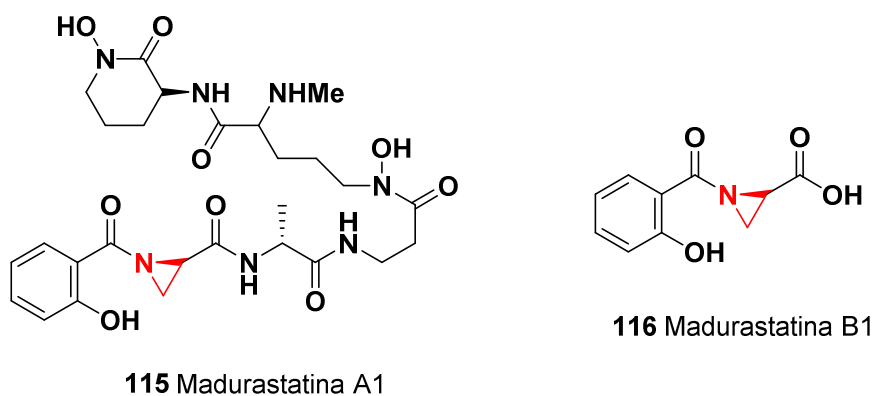
<sup>142</sup> Para ver revisiones sobre la química de las aziridinas ver: a) H. M. I. Osborn y J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 11, 1693; b) R. S. Atkinson, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1519; c) A. K. Yudin, *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; d) G. S. Singh, M. D'Hooghe y N. De Kimpe, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2080; e) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1509.

<sup>143</sup> a) F. Gerhart, W. Higgins, C. Tardif y J. Ducep, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 2157; b) M. Kasai y M. Kono, *Synlett*, **1992**, 778; c) M. E. Tanner y S. Miao, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4073; d) T. J. Hodgkinson y M. Shipman, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4467; e) C. Miniejew, F. Outurquin y X. Pannecoucke, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2657.

<sup>144</sup> a) F. A. Davis y S. M. Coull, *Synthesis*, **2000**, 1347; b) V. Buback, M. Mladenovic, B. Engels y T. Schirmeister, *J. Phy. Chem. B*, **2009**, 11, 5282; c) R. Rajeev y R. B. Sunoj, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 2123.

<sup>145</sup> J. Liu, W. Lai, G. Cai y Y. Lin, *Fujian Fenxi Ceshi*, **2002**, 11, 1599. C.A. 140, 2918 (2003).

También el anillo aziridínico está presente en péptidos, que han sido detectados en otros organismos vivos, es el caso de la madurastatina A1 **115** y de la madurastatina B1 **116**, que fueron aisladas de la cepa patógena *Actinomadura madurae*. Ambas presentan actividad antibacteriana contra *Micrococcus luteus*, siendo el anillo de aziridina esencial para la actividad (Figura 27).<sup>146</sup>



**Figura 27**

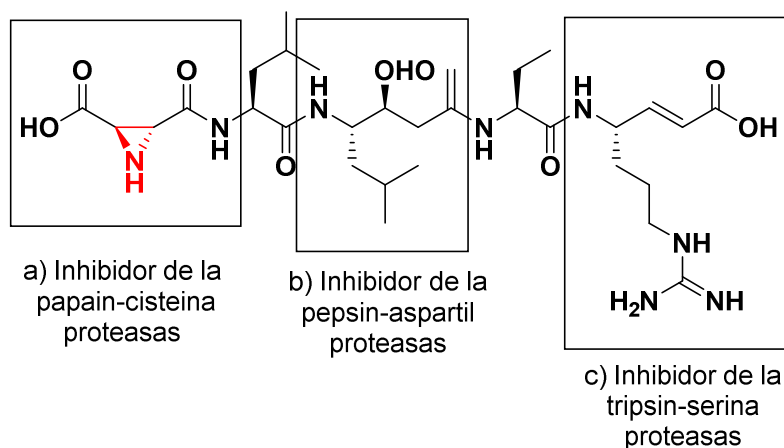
Además, miraziridina A **117**, aislada de una esponja marina *Theonella* aff. *mirabilis*, contiene en la misma molécula tres estructuras fundamentales:

- a) Un ácido (2*R*,3*R*)-aziridin-2,3-dicarboxílico.
- b) Un ácido (3*S*,4*S*)-4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanóico (estatina).
- c) Un ácido (*E*)-(*S*)-4-amino-7-guanidino-hept-2-enóico (vinílogo de arginina).

Este alineamiento de estructuras le confiere a la mirazirina A una simultánea capacidad de inhibición de la actividad proteolítica de las tripsina-serina proteasas, papain-cisteína proteasas y pepsin-aspartil proteasas, además de inhibir la catepsina B<sup>147</sup> (Figura 28).

<sup>146</sup> K. I. Harada, K. Tomita, K. Fujii, K. Masuda, Y. Mikami, K. Yazawa y H. Komaki, *J. Antibiot.*, **2004**, 57, 125.

<sup>147</sup> Y. Nakao, M. Fujita, K. Warabi, S. Matsunaga y N. Fusetani, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10462.



117 Miraziridina A

Figura 28

Otra aziridina con demostrada actividad antibacteriana hacia *Aeromonas salmonicida* y *Aeromonas salmonesida*,<sup>148</sup> y que también es muy efectiva contra *Pellicularia sasaki* y *Pythium debaryanum*<sup>149</sup> es el ácido (2*S*,3*S*)-aziridin-2,3-dicarboxílico **118**, además de ser un inhibidor competitivo de varias enzimas, como la fumarasa y la aspartasa, sus ésteres etílicos inhiben la cisteín proteasa.<sup>150</sup>

Por otra parte, el antibiótico Ficellomicina **119** fue aislado de *Streptomyces ficellus*,<sup>151</sup> inhibe el crecimiento de bacterias Gram positivas *in vitro* y es efectivo en el tratamiento experimental de las infecciones en ratón de *Staphylococcus aureus*<sup>152</sup> (Figura 29).

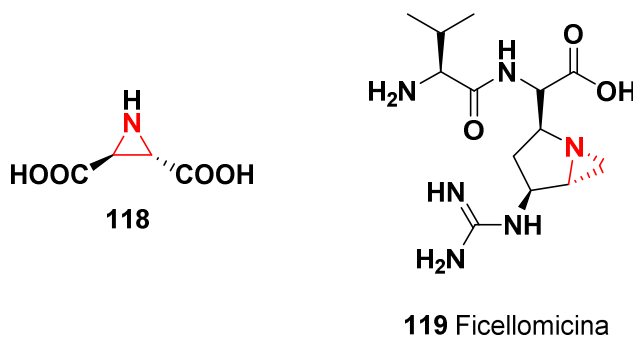


Figura 29

Es sabido que las mitomicinas, son potentes antibacterianos, antibióticos y agentes antineoplásicos<sup>153</sup> perteneciendo a la familia de las quinonas antitumorales y que presentan el

<sup>148</sup> Y. Higashi, M. Tokushige y H. Umezawa, *Biochem. Int. J.*, **1988**, 16, 449.

<sup>149</sup> H. Umezawa, T. Takita, H. Naganawa, M. Hamada y M. Matsuoka, JP 52038091 Showa, **1977**, 8 pp. C. A. 87, 51625 (1977).

<sup>150</sup> T. Schirmeister, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1996**, 326, 239.

<sup>151</sup> A. D. Argoudelis, F. Reusser y H. A. Whaley, US 542226 19760224, **1976**, 11pp. C. A. 85, 19047 (1976).

<sup>152</sup> A. D. Argoudelis, F. Reusser, H. A. Whaley, L. Baczynskij, S. A. Mizsak y R. L. Wnuk, *J. Antibiot.*, **1989**, 42, 357.

heterociclo aziridínico en su estructura. En 1956 fueron aisladas las mitomicinas A **120** y B **121** de *Streptomyces caespitosus*, y poco tiempo después la mitomicina C **32**, que fue descubierta en la misma cepa.<sup>154</sup> En cambio, la mitomicina J **123** y la D **124**, se aíslan como antibióticos menores de *Streptomyces fradiae*,<sup>155</sup> y la mitomicina E **125** se obtiene de *Streptomyces lavendulae*.<sup>156</sup> Se han sintetizado alrededor de 70 derivados de mitomicinas y varias de ellas presentan actividad antibacteriana<sup>157</sup> (Figura 30).

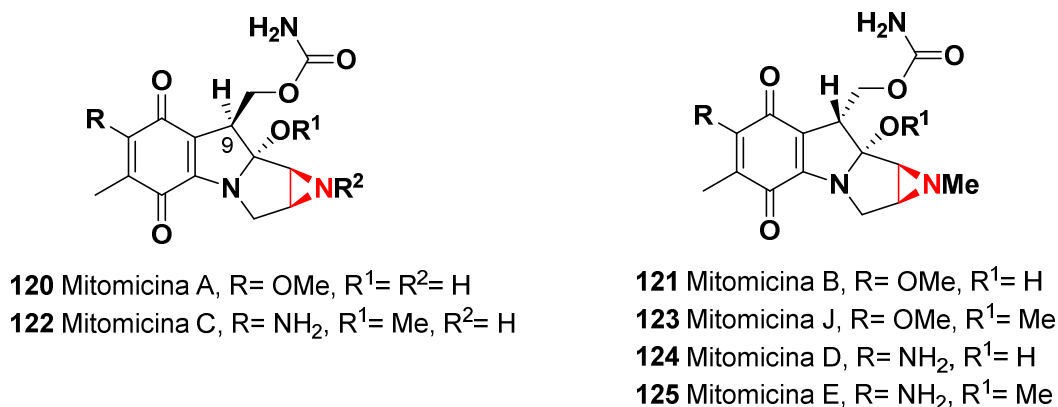


Figura 30

También se han aislado otros compuestos con propiedades antitumorales y antibióticas como la azinomicina A **126** y B **127** procedentes del cultivo de *Streptomyces griseofuscus*<sup>158</sup> y que actúan contra la leucemia P388, la mastocitoma P815, el melanoma B-16, el carcinoma de Ehrlich, el carcinoma pulmonar de Lewis y frente al fibrosarcoma de Meth A<sup>159</sup> (Figura 31). Por otro lado, las azicemicinas A **128** y B **129** derivados de aziridina, se aislaron de *Amycolatopsis sulphurea*, presentan interesantes propiedades fisicoquímicas y antimicrobianas<sup>160</sup> (Figura 31).

- <sup>153</sup> a) R. Yahashi y I. Matsubara, *J. Antibiot.*, **1976**, 29, 104; b) K. Shirahata y N. Hirayama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7100; c) U. Hornemann y M. J. Heins, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1301; d) J. M. Srinivasan, P. A. Mathew, A. L. Williams, J. C. Huffman y J. N. Johnston, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 3975.
- <sup>154</sup> a) M. Tomasz, R. Lipman, D. Chowdary, J. Pawlak, G. L. Verdine y K. Nakanishi, *Science*, **1987**, 235, 1204; b) H. Kohn, N. Zein, X. Q. Lin, J. Q. Ding y M. Kadish, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1833; c) G. S. Kumar, R. Lipman, J. Cummings y M. Tomasz, *Biochem.*, **1997**, 36, 14128; d) J. C- Andrez, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5, 33.
- <sup>155</sup> H. K. Sreenath y R. Joseph, *Chem. Microbiol. Technol. Lebensm.*, **1983**, 8, 78.
- <sup>156</sup> N. Sitachitta, N. B. Lopanik, Y. Mao y D. H. Sherman, *J. Biol. Chem.*, **2007**, 282, 20941.
- <sup>157</sup> S. Miyamura, N. Shigeno, M. Matsui, S. Wakaki, K. Uzu, Keizo, *J. Antibiot.* **1967**, 20A, 72.
- <sup>158</sup> a) K. Nagaoka, M. Matsumoto, J. Ono, K. Yokoi, S. Ishizeki y T. Nakashima, *J. Antibiot.*, **1986**, 39, 1527; b) S. Shizeki, M. Ohtsuka, K. Irinoda, K. Kukita, K. Nagaoka y T. Nakashima, *J. Antibiot.*, **1987**, 40, 60.
- <sup>159</sup> K. Yokoi, K. Nagaoka y T. Nakashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 4554.
- <sup>160</sup> T. Tsuchida, H. Iinuma, N. Kinoshita, T. Ikeda, R. Sawa, Y. Takahashi, H. Naganawa, T. Sawa, M. Hamada y T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1993**, 46, 1772.

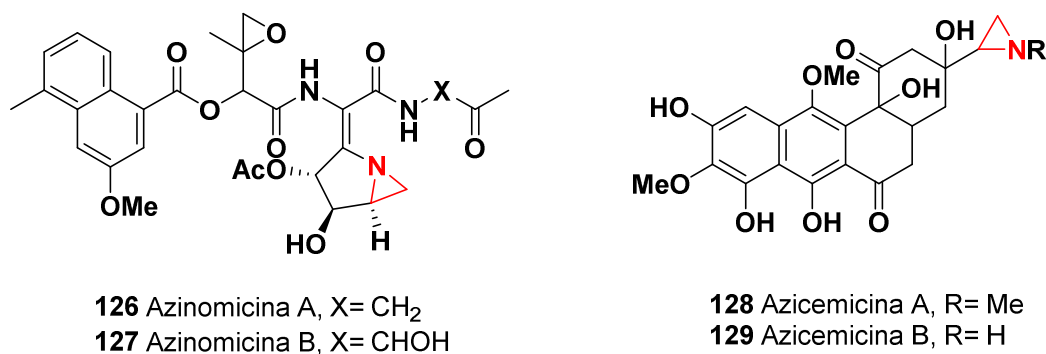


Figura 31

Por otra parte, las amidas derivadas de aziridina-2-carboxílicas son compuestos que se preparan como inhibidores neoplásicos.<sup>161</sup> Entre ellos, la leacadina **130** ha sido empleada para el tratamiento de esclerosis<sup>162</sup> y otras derivadas 2-cianoaziridinas, como azimexon **131** y **132**<sup>163</sup> presentan eficacia antitumoral<sup>164</sup> (Figura 32).

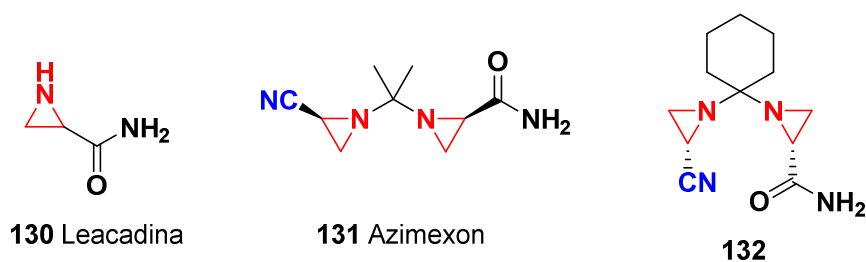


Figura 32

Continuando con el estudio de compuestos que presentan el anillo aziridínico en su estructura, encontramos los derivados de *N*-carboxiisoserina (**154-157**) obtenidos por el tratamiento de la 2-cianoaziridina **133** con KOH en MeOH y posterior isomerización en una solución fisiológica salina (Figura 33). Estos compuestos presentan propiedades antitumorales e inmunoestimulantes.<sup>165,166,167</sup>

<sup>161</sup> E. Schmitz, K. Jaehnich, M. Von Ardenne y P. Reitnauer, DR 143253 19800813, **1980**, 6 pp. C. A. 95, 80961 (1981).

<sup>162</sup> V. I. Golovkin y G. N. Bisaga, USSR Patent SU 1836953 A1 19930830, **1993**. C. A. 123, 218408 (1995).

<sup>163</sup> U. Bicker, *Prog. Cancer Res. Ther.*, **1981**, 16, 523.

<sup>164</sup> Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences, Latvian S.S.R., USSR., Japanese Patent JP 53086039 19780729 Showa., **1978**, 4. C.A. 89, 191299 (1978).

<sup>165</sup> H. Berger, R. Gall, W. Kampe, U. Bicker y G. Hebold, Ger. Offen. DE 2644820 A1 19780406, **1978**. C. A. 90, 38772 (1978).

<sup>166</sup> D. Herrman, R. Haag, E. Bosies, U. Bicker y W. Kampe, Eur. Pat., EP 352652 A2 19900131, **1990**, 7 pp. C. A. 112, 191949 (1990).

<sup>167</sup> K. Dvorakova, C. M. Payne, M. E. Tome, M. M. Briehl, T. McClure y R. T. Dorr, *Biochem. Pharm.*, **2000**, 60, 749.

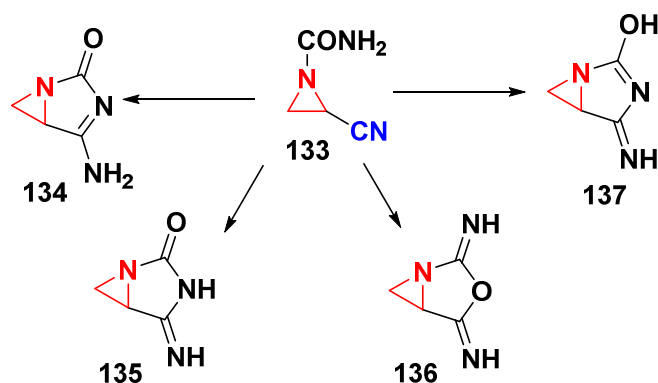


Figura 33

El compuesto denominado Ladirubicin **138**, presenta un amplio espectro de actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* atribuible a su capacidad de intercalarse en DNA y alquilarlo<sup>168</sup> (Figura 34). También, un derivado semi-sintético de colchicina **139** que presenta en su estructura el anillo de aziridina, incrementa la actividad antitumoral con menor toxicidad que la propia colchicina, extraída de *Colchicum autumnale*<sup>169</sup> (Figura 34). Además, se han sintetizado inhibidores neoplásicos con un grupo aziridina en el C-4 del paclitaxel (taxol) **140** con buena actividad biológica<sup>170</sup> (Figura 34).

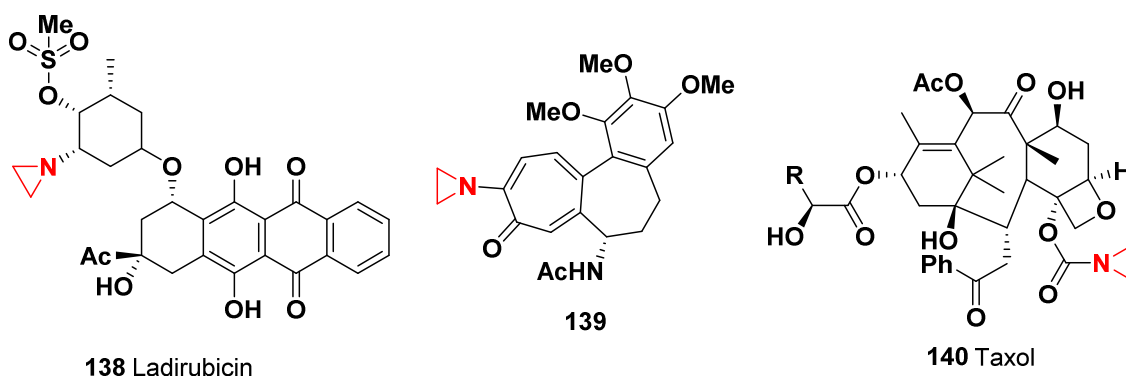


Figura 34

Además, la síntesis del derivado de aziridina fosforilado **141**, proporciona un compuesto que resulta ser menos tóxico y que muestra una mayor actividad antitumoral que otros derivados de aziridina semejantes<sup>171</sup> (Figura 35). Relacionado con este compuesto, se han sintetizado varios fosfolípidos bioactivos (**142-145**), en los cuales se presenta inhibición neoplásica y actividad frente al carcinosarcoma de Walker 256 y contra la leucemia L1210<sup>172</sup> (Figura 35).

<sup>168</sup> P. Della Torre, A. Podesta, A. R. Imondi, D. Moneta, U. Summartini, C. Arrigoni, A. Terron y M. Brughera, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2001**, 47, 355.

<sup>169</sup> Z. M. Enikeeva, *Chem. Nat. Comp.*, **1999**, 34, 699.

<sup>170</sup> S. H. Chen, C. Fairchild y B. H. Long, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2263.

<sup>171</sup> N. M. Emanuel, R. I. Zhdanov, N. P. Konovalova, L. S. Vasil'eva, N. A. Buina y I. A. Nuretdinov, *Vosprosy Onkol.*, (USSR), **1980**, 26, 54.

<sup>172</sup> J. A. Dunn, T. J. Bardos, *Biochem. Pharmacol.*, **1991**, 41, 885.



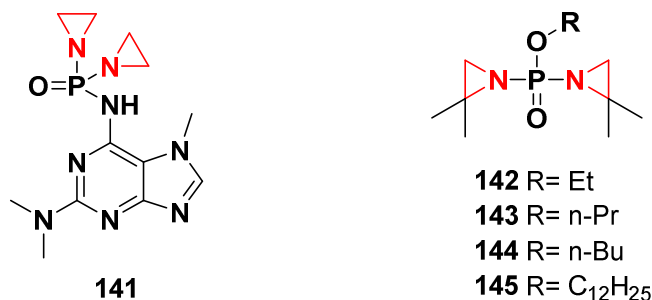


Figura 35

Por otra lado, las aziridinas muestran alta regio- y estereoselectividad<sup>14a,173</sup> en las reacciones de apertura del anillo<sup>174</sup> aunque depende de los sustituyentes y las condiciones de reacción, siendo precursores ideales para la preparación de aminas de estructura abierta y reacciones de expansión del ciclo,<sup>175</sup>  $\beta$ -lactamas,<sup>176</sup> heterocíclon, alcaloides,<sup>4a,177</sup> ciclopropanos,<sup>178</sup> morfolinan,<sup>179</sup> pirroles,<sup>180</sup> pirrolidinan,<sup>181</sup> 2-imino-1,3-tiazoli(di)nan,<sup>182</sup> derivados de piperidinan,<sup>183</sup> indole<sup>184</sup> y piridinan<sup>185</sup> en general para la preparación de compueston que contienen nitrógeno.<sup>186</sup>

<sup>173</sup> a) X. E. Hu, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2701; b) D. Sureshkumar, S. M. Koutha y S. Chanrasekaran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12760; c) Z. Q. Liu, Y. Fan, R. Li, B. Zhou y L. M. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1023; d) V. D. Bussolo, M. R. Romano, L. Favero, M. Pineschi y P. Crotti, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1696; e) A. B. Smith III y D. S. Kim, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2547; f) V. D. Bussolo, A. Fiasella, L. Favero, F. Bertolini y P. Crotti, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2675.

<sup>174</sup> Para ver revisiones y artículos sobre la apertura del anillo de aziridina ver: a) S. Catak, M. D'hooghe, N. Kimpe, M. Waroquier y V. Van Speybroek, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 885; b) T. X. Métro, B. Duthion, D. Gomez Pardo y J. Cossy, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 89; c) F. Grellepois, J. Nonnenmacher, F. Lachaud y C. Portella, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1160.

<sup>175</sup> a) E. L. Wynne, G. J. Clarkson y M. Shipman, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 250; b) P. M. Mumford, G. J. Tarver Shipman y M. Shipman, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3573; c) S. Florio y R. Luisi, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 5128.

<sup>176</sup> a) G. Cainelli, M. Panunzio y D. Giacomini, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 121; b) F. H. Van der Steen y G. van Koten, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 7503.

<sup>177</sup> I. Saikia, B. Kashyap y P. Phukan, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 2967.

<sup>178</sup> a) M. D'hooghe, K. Vervisch, K. W. Törnroos y N. De Kimpe, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7329; b) K. Vervisch, M. D'hooghe, K. W. Törnroos y N. De Kimpe, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3271.

<sup>179</sup> M. D'hooghe, T. Vanlangendonck, K. W. Törnroos y N. De Kimpe, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 4678.

<sup>180</sup> X. X. Qi, X. X. Xu and C. M. Park, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3996.

<sup>181</sup> M. D'hooghe, A. Van Nieuwenhove, W. Van Brabant, M. Rottiers y N. De Kimpe, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1064.

<sup>182</sup> M. D'hooghe, A. Waterinckx y N. De Kimpe, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 227.

<sup>183</sup> K. Vervisch, M. D'hooghe, K. W. Törnroos y N. De Kimpe, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7734.

<sup>184</sup> S. Jana, M. D. Clements, B. K. Sharp and N. Zheng, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3736.

<sup>185</sup> C. M. Park and Y. Jiang, *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 2347.

<sup>186</sup> a) J. Wu, X. L. Hou y L. X. Dai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1314; b) X. L. Hou, R. H. Fan y L. X. Dai, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5295; c) A. Caiazzo, S. Dalili y A. K. Yudin, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2597; d) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, B. Jyothirmay y M. S. R. Murty, *Synlett*, **2002**, 53; e) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Sadashiv y K. Harikisham, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2099; f) N. Prévost y M. Shipman, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7165.

Es ampliamente conocido, que la apertura regioselectiva de los anillos de azirina **I** y aziridina sustituidos con un grupo carboxilato permite acceder a derivados de  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminoácidos **XI** y **XII**<sup>187</sup> (Figura 36).

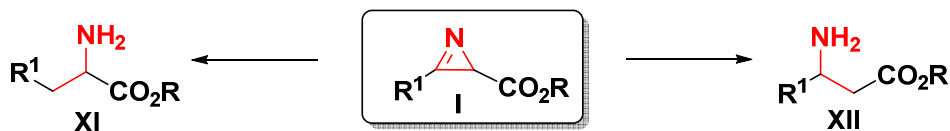


Figura 36

Por tanto, con todos estos antecedentes, se planteó la preparación de derivados  $\alpha$ -aminoalquil vinílicos derivados de óxido de fosfina y de fosfonato y de derivados  $\gamma$ -aminofosforados la sustitución isostérica del grupo ácido carboxílico por un grupo fosforado y una nueva estrategia sintética para. La adición de nucleófilos, como el trimetilsililcianuro (TMSCN), a 2H-azirinas **II** derivadas de óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo podría proporcionar una ruta sencilla para la obtención de nuevas aziridinas fosforadas **XXIV** funcionalizadas, cuya apertura podría conducir a la obtención de aminofosfonatos y aminofosfanóxidos **XXV**, **XXVI**, **XXVII** según los casos y los patrones de sustitución (Figura 37).

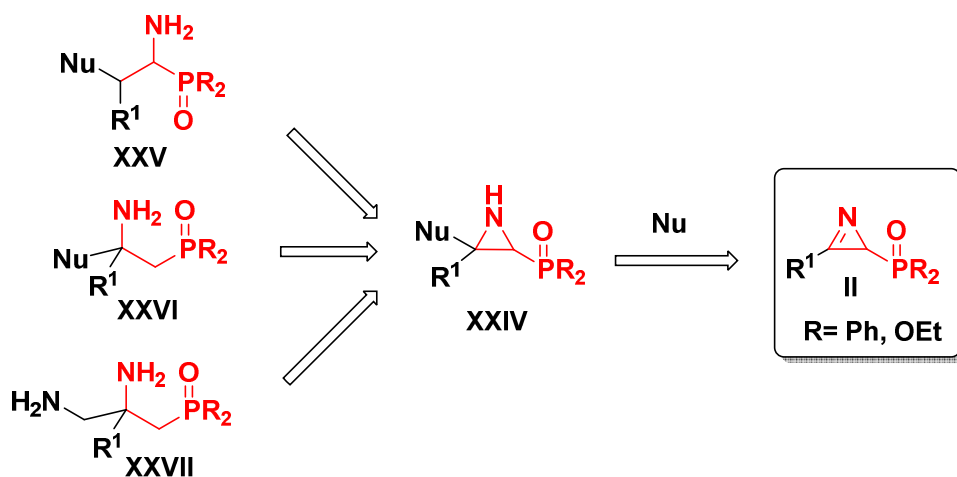


Figura 37

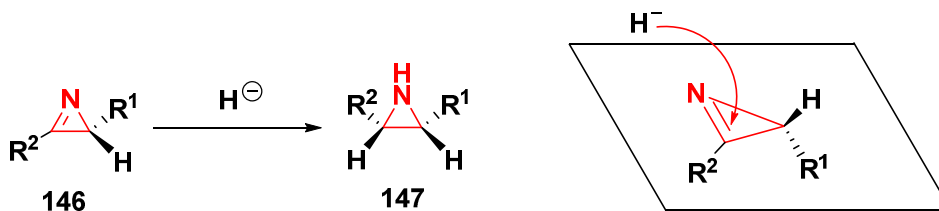
<sup>187</sup> a) F. A. Davis, C-H. Liang y Hu Liu, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3796; b) F. A. Davis, H. Liu, P. Zhou, T. Fang, G. V. Reddy y Y. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7559; c) F. A. Davis, Y. Zhang, A. Rao y Z. Zhang, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6345; d) Ver ref. 81, pág. 23.

## 2.2 Antecedentes bibliográficos.

### 2.2.1 Reactividad de 2H-azirinas frente a nucleófilos.

La reactividad más común de las 2H-azirinas implica la adición de reactivos nucleófilos al C=N del anillo. Debido a la elevada tensión del ciclo de tres miembros el carácter electrófilo del doble enlace C=N es mayor que en las iminas normales. De este modo, las azirinas **II** pueden reaccionar con nucleófilos por el enlace imínico para obtener una gran variedad de productos, tanto de estructura acíclica por apertura del anillo de tres miembros, como de estructura cíclica manteniendo el anillo<sup>2</sup> (Figura 19).

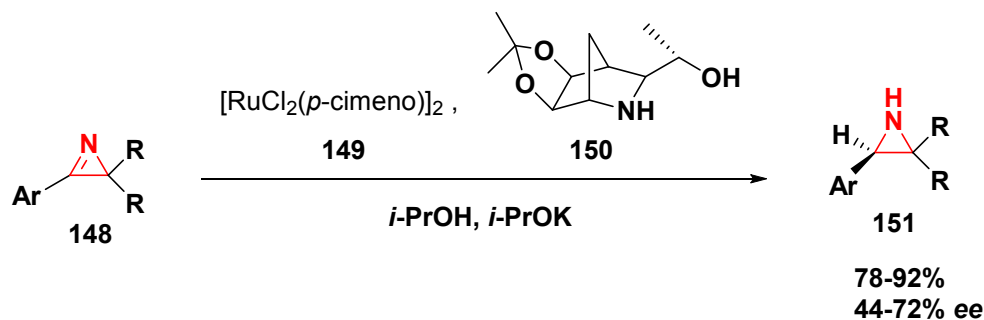
Se encuentran en la bibliografía numerosos ejemplos de adiciones nucleófilas a 2H-azirinas. Por ejemplo, la reducción de 2H-azirinas **146** en presencia de hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico proporciona con elevada estereoespecificidad una amplia variedad de *cis*-aziridinas **147**.<sup>188</sup> La diastereoselectividad de esta reducción se explica por el elevado ángulo diédrico exocíclico del carbono saturado que podría impedir el ataque nucleófilo del ion hidruro por el lado más impedido estéricamente, que es aquel que presenta el sustituyente más voluminoso<sup>12a</sup> (Esquema 31).



Esquema 31

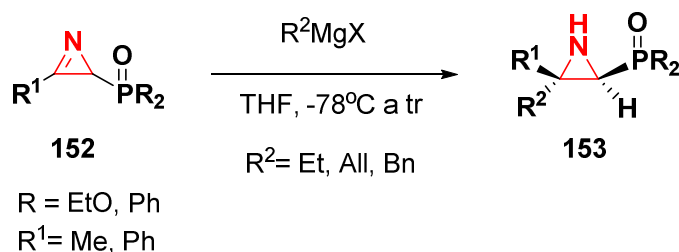
Además se ha descrito la primera reducción enantioselectiva de 2H-azirinas aromáticas **148** empleando complejos de rutenio **149** y ligandos aminoalcohol **150** como catalizadores<sup>84b</sup> (Esquema 32).

<sup>188</sup> a) A. Hassner y F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2869; b) K. Isomura, M. Okada y H. Taniguchi, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *10*, 4073; c) Ver ref. 12b, pág. 10; d) Ver ref. 127b, pág. 50; e) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana y J. I. Gil, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5363; f) P. L. Coe y M. I. Cook, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1537.



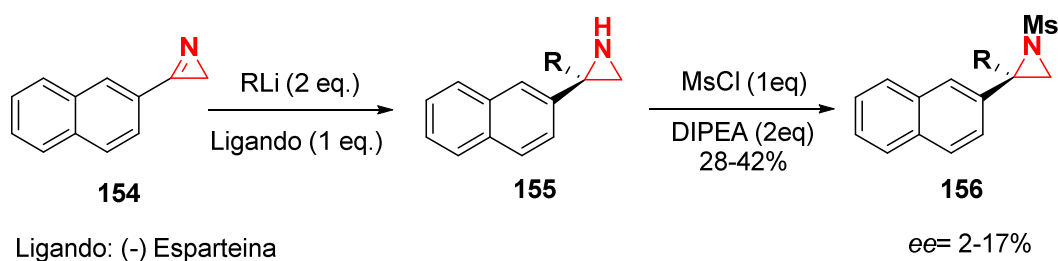
Esquema 32

Por otra parte, la adición nucleófila de reactivos de Grignard a 2H-azirinas derivadas de fosfonato y fosfanoxido **152** tiene lugar de manera diastereoselectiva por la cara menos impedida, proporcionando las correspondientes aziridinas sustituidas **153**<sup>189</sup> (Esquema 33).



Esquema 33

La adición de reactivos organolíticos al doble enlace C-N proporciona una ruta atractiva para la preparación de aziridinas, de este modo las 3-fenil-2H-azirinas reaccionan con derivados litiados de 1,3-ditianos para obtener aziridinas C-funcionalizadas.<sup>190</sup> Por otro lado, la 3-(2-naftil)-2H-azirina **154** ha sido empleada como modelo en la primera adición enantioselectiva de organolíticos a 2H-azirinas en presencia de ligandos quirales<sup>84a</sup> (Esquema 34).



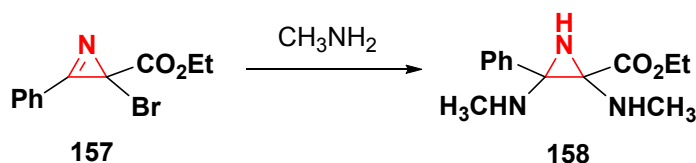
Esquema 34

Además de reactivos organometálicos, otros agentes nucleofílicos que contienen heteroátomos reaccionan con 2H-azirinas para obtener aziridinas funcionalizadas. De este modo

<sup>189</sup> F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. M. Alonso, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8895.

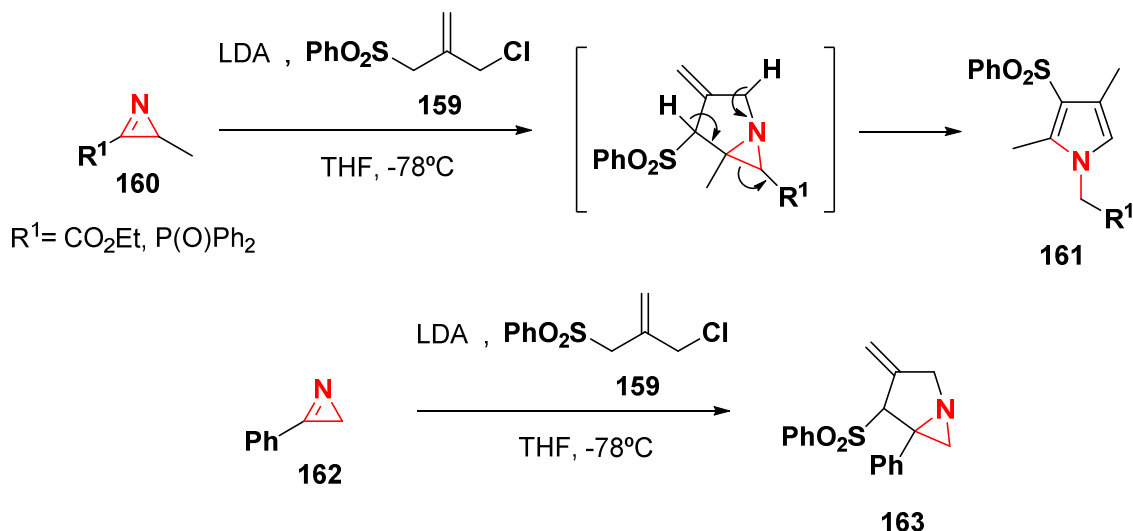
<sup>190</sup> R. Ben Cheik, N. Bouzouita, H. Ghabi y R. Chaabouni, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5155.

se han preparado nuevos derivados aziridínicos **158** a partir de 2-halo-2H-azirinas **157** a través de reacciones de sustitución y posterior adición nucleofílica de aminas al enlace imínico<sup>191</sup> (Esquema 35).



Esquema 55

También se ha estudiado la adición estereoselectiva de carbaniones derivados de sulfonas **159** a 2H-azirinas **160** ( $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ ), sustituidas con grupos electroattractores para obtener pirroles *N*-sustituidos **161**. El empleo de 2H-azirinas aril sustituidas **162**, permite preparar sin embargo el azabiciclohexano esperado **163**<sup>192</sup> (Esquema 66).



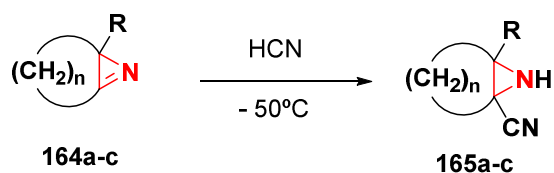
Esquema 36

También se han preparado aziridinas funcionalizadas mediante el empleo de compuestos fluoroalquílicos<sup>193</sup> como nucleófilos. Sin embargo, la utilización de nucleófilos con un grupo nitrilo han sido poco estudiadas y requiere el uso de reactivos tóxicos. Por ejemplo, la adición de ácido cianhídrico a azirinas altamente tensionadas **164a-c** dio lugar a las correspondientes aziridinas **165a-c**<sup>5b</sup> (Esquema 37).

<sup>191</sup> a) T. M. V. D. Pinho e Melo, C. S. J. Lopes y A. M. d'a Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7217; b) Ver ref. 85b, pág. 23; c) T. M. V. D. Pinho e Melo, A. L. Cardoso y , A. M. d'a Rocha Gonsalves, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2345.

<sup>192</sup> A. Hassner, D. Usak, R. Kumareswaran y O. Friedman, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2421.

<sup>193</sup> a) C. P. Félix, N. Khatimi y A. J. Laurent, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3303; b) R. P. Singh y J. M. Shreeve, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7613.



**a** R= H, n = 4, 62%  
**b** R= H, n = 5, 42%  
**c** R = Me, n = 4, 77%

### Esquema 37

A la vista de estos antecedentes bibliográficos se planteará como objetivo el estudio de la reactividad de 2H-azirinas 2-fosforadas **II** frente a TMSCN (Figura 38).

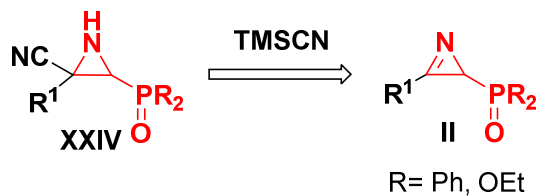
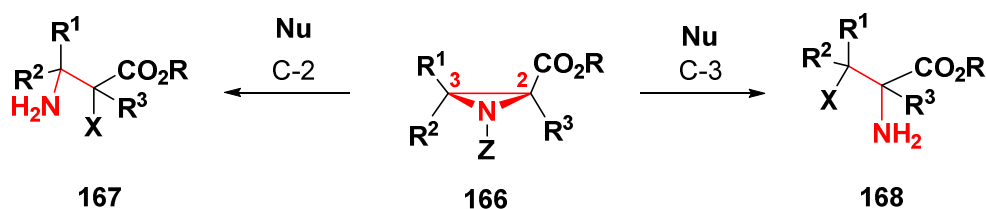


Figura 38

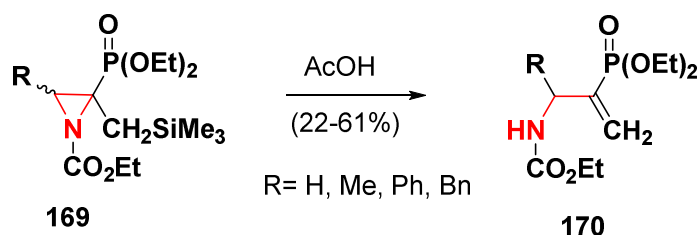
## 2.2.2 Reacción de apertura regioselectiva de 2H-azirinas.

Las reacciones de apertura regio y estereoselectiva de aziridinas 2-carboxilato **166** constituyen una ruta muy atractiva para la preparación de  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminoácidos funcionalizados. En este sentido, cabe señalar que la activación del nitrógeno aziridínico por grupos electroattractores, protonación o por la presencia de ácidos de Lewis facilita el ataque de nucleófilos (Nu) al C(2) del anillo aziridínico obteniéndose los derivados de  $\beta$ -aminoácidos **167**, mientras que el ataque al C(3) proporciona los correspondientes  $\alpha$ -aminoácidos **168**, de modo que la regioselectividad del proceso está controlada por los sustituyentes del anillo aromático y por las condiciones de reacción<sup>194</sup> (Esquema 38).



Esquema 38

Así mismo las aziridinas fosforadas constituyen precursores fácilmente accesibles de derivados  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminofosforados. De este modo, la apertura de la *N*-etoxicarbonilaziridin-2-il fosfonato de dietilo **169** en presencia de ácido acético. De este modo, permitió aislar el  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -(etoxicarbonil)aminoalquilfosfonato<sup>195</sup> **170** a través de la eliminación de un grupo silylado y posterior apertura selectiva de la aziridina por el enlace N-C(2) (Esquema 39).



Esquema 39

<sup>194</sup> F.A. Davis, C-H. Liang y H. Liu, *J. Org. Chem.*, **1997**,62, 3796; b) F.A. Davis, H. Liu, P. Zhou, P. Zhou, T. Fang, G. V. Reddy, Y. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7559; d) F. A. Davis, Y. Ahang, A. Rao, Z. Zhang, *Tetrahedron*, **2001**,57, 6345; e) F. A. Davis, J. Deng, Z. Zhang, R. C. Haltiwanger, *Tetrahedron*, **2002**,58, 7135.

<sup>195</sup> M. A. Loreto, C. Pompili y P. A. Tardella, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4423.





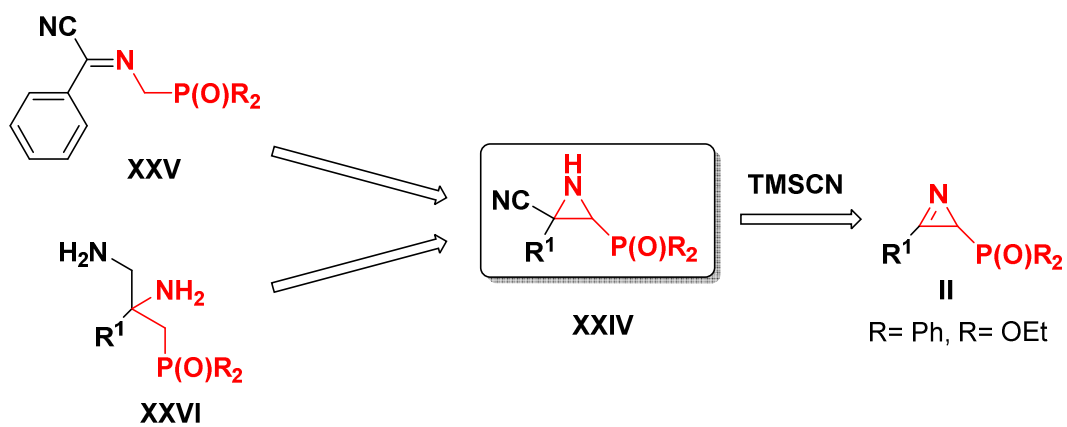


Figura 38

### 2.3.1 Síntesis de 3-cianoaziridinas 2-fosforadas 176 y 177.

#### 2.3.1.1 Adición de TMSCN a 2H-azirinas derivadas de óxido de difenilfosfina 1 y fosfonato de dietilo 2. Síntesis de 3-cianoaziridinas.

Siguiendo con nuestro interés por explorar la utilidad de 2H-azirinas 2-fosforadas como intermediarios sintéticos se abordó en este apartado el estudio de la reacción de adición de TMSCN a estos heterocícllos con objeto de sintetizar nuevas 3-cianoaziridinas derivadas de óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo. Estos compuestos podrían posteriormente utilizarse para preparar nuevos derivados aminofosforados acíclicos de interés sintético y biológico dada su analogía estructural con sus derivados isostéricos, los aminoácidos.

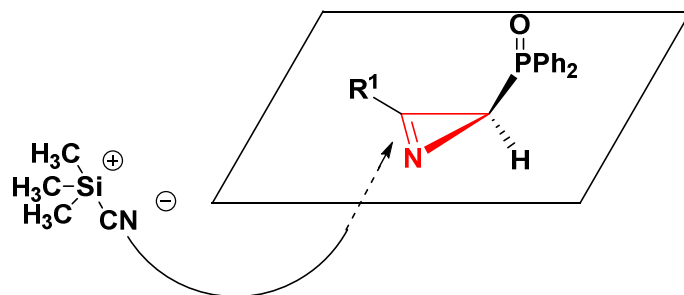
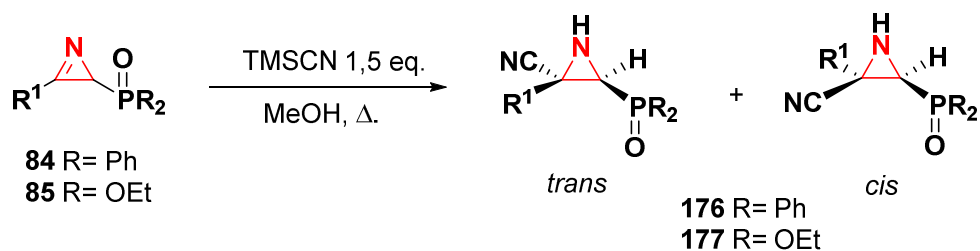
En este punto, cabe señalar que en la bibliografía se ha encontrado una referencia de la adición nucleófila de HCN a 2H-azirinas.<sup>5b</sup> Sin embargo, esta metodología tiene varias desventajas; es tóxica, es cara y es difícil de separar.<sup>197</sup> Por lo que se propuso preparar las 3-cianoaziridinas fosforiladas utilizando TMSCN.<sup>198</sup>

Inicialmente se trataron 2H-azirinas derivadas de óxido de difenilfosfina **84** funcionalizadas en la posición 3 con sustituyentes alquílicos ( $R^1 = \text{Me, Et}$ ), con 1.5 equivalentes de TMSCN en medio MeOH a reflujo. La purificación de los crudos de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó como isómero mayoritario las correspondientes *trans*-3-cianoaziridinas **176**. Solamente se observa la formación del isómero *trans* cuando se utiliza la azirina metil sustituida **84a** ( $R^1 = \text{Me}$ ), mientras que aparece una pequeña proporción (85/15) del isómero *cis* cuando se usa la azirina con sustituyente etilo **84b** ( $R^1 = \text{Et}$ ) (Esquema 42, Tabla 6, entradas 1 y 2).

En este caso la adición nucleofílica tiene lugar de manera diastereoselectiva por la cara menos impedida, que es aquella que no bloquea el grupo voluminoso de oxido de difenilfosfina tal y como se ha observado en la adición de otros nucleófilos como es el caso de organomagnesianos a derivados azirínicos.<sup>196</sup>

<sup>197</sup> G. K. S. Prakash, T. Mathew, C. Panja, S. Alconcel, H. Vaghoo, C. Do, G. A. Olah, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2007**, 104, 3703.

<sup>198</sup> J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6947.



Esquema 42

Tabla 6. Óxidos de 3-cianoaziridinofosfinas **176** y 3-cianoaziridinofosfonatos **177**

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>a</sup>	Rto(%)
1	<b>176a</b>	Ph	Me	100/0	90
2	<b>176b</b>	Ph	Et	85/15	81
3	<b>177a</b>	OEt	Me	60/40	95
4	<b>177b</b>	OEt	Et	55/45	89

<sup>a</sup>Proporciones medidas por <sup>31</sup>P-RMN.

Los datos espectroscópicos de la figuras 22a y 22b están en concordancia con la estructura asignada a **176a**. El <sup>1</sup>H RMN presenta la señal del metilo de la 3-cianoaziridina derivada de óxido de difenilfosfina a  $\delta_{\text{H}} = 1.76$ , mientras que a 2.72 (dd,  $^2J_{\text{PH}} = 22.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.6$  Hz) ppm aparece el doble doblete del CH-P (Figura 39a). Por otra parte, en el espectro de <sup>13</sup>C RMN se observan los desplazamientos del carbono directamente unido al fósforo y el grupo ciano a  $\delta_{\text{C}} = 37.7$  (d,  $^1J_{\text{PC}} = 89.1$  Hz) y a 120.2 ppm respectivamente (Figura 39b).

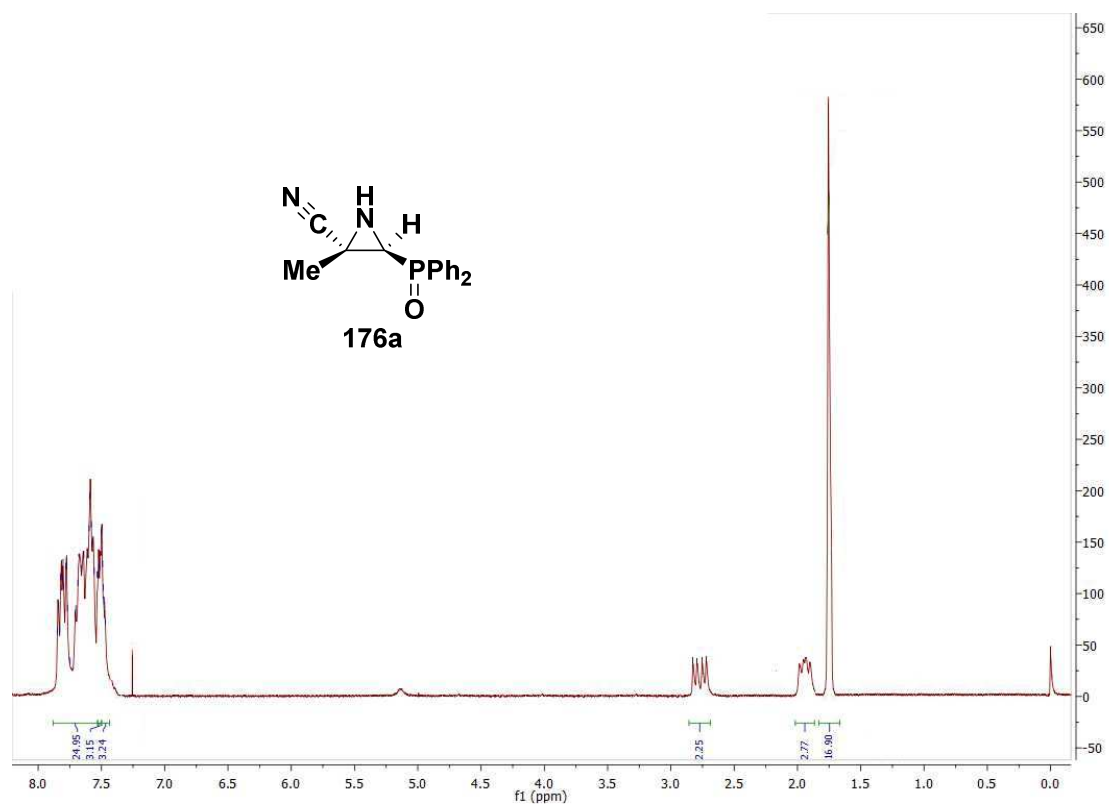


Figura 39a

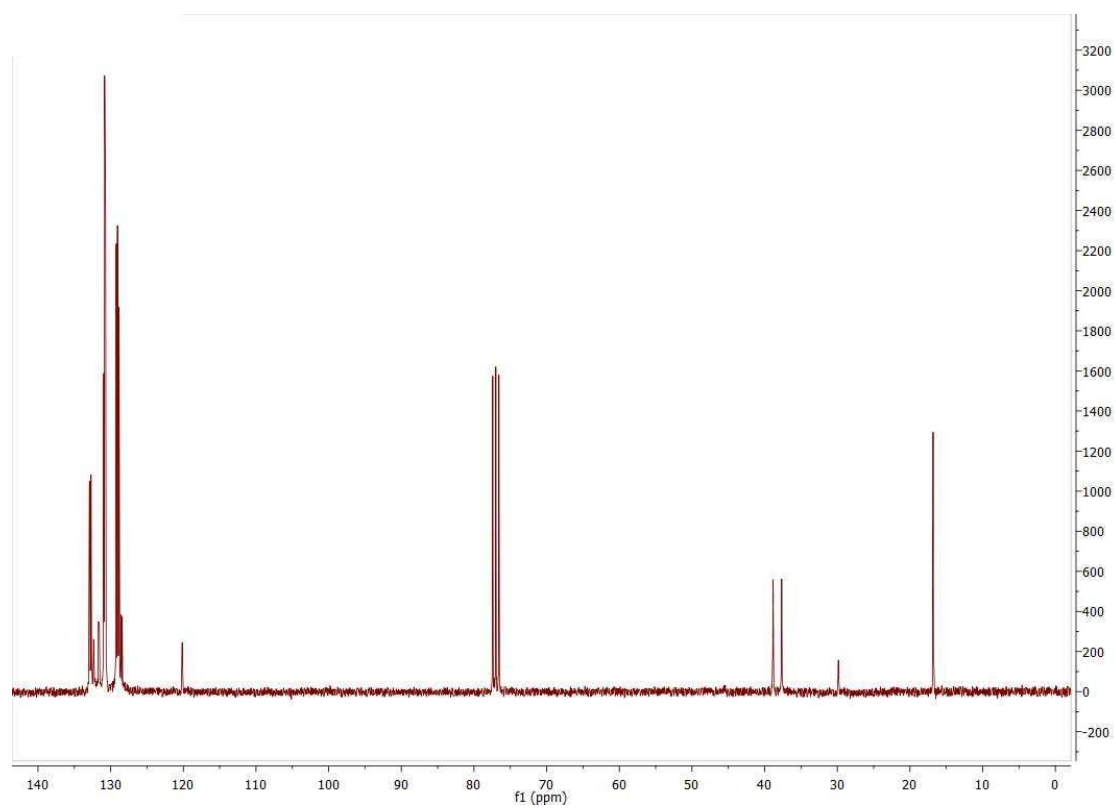


Figura 39b

Los datos espectroscópicos (Figuras 39a y 39b) están en concordancia con la estructura asignada *trans*-**196a**, que quedó confirmada por difracción de rayos X (Figura 40).

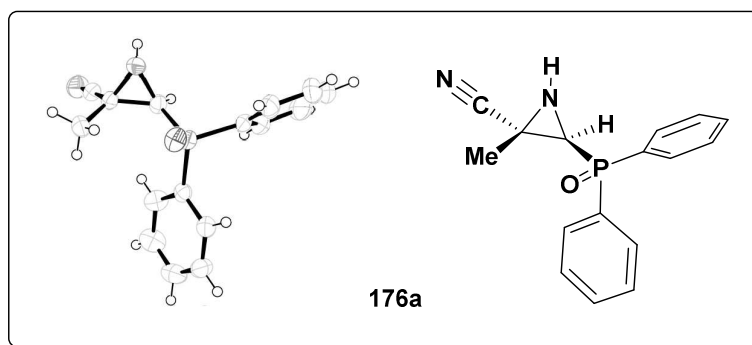


Figura 40

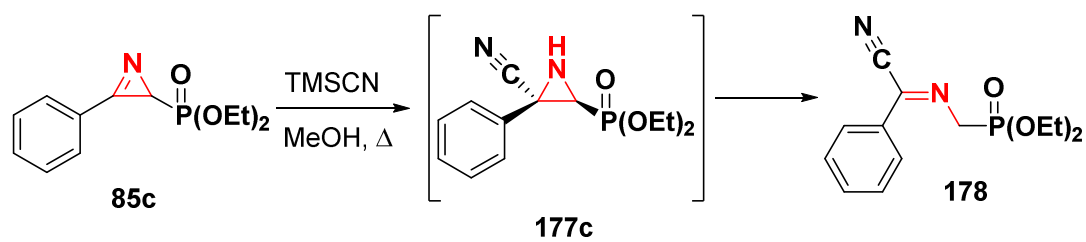
Con el objeto de ampliar en diversidad molecular se extendió el método a azirinas **84** con un grupo fosfonato. El tamaño del grupo fosforado parece ejercer un papel importante en el proceso, ya que en el caso de las aziridinas derivadas de fosfonato de dietilo **85** se obtiene una mezcla casi equivalente de las aziridinas **177** (Esquema 39, Tabla 6, entradas 3 y 4). En estas azirinas el grupo fosfonato de dietilo, sería capaz de inducir un menor impedimento estérico que el grupo óxido de difenilfosfina y la discriminación sería menor por lo que permitiría el acercamiento del nucleófilo por ambas caras (Esquema 39).

Para intentar mejorar los rendimientos, y la diastereoselectividad del proceso se estudió la reacción en presencia de catalizadores ácidos de Lewis, como  $\text{InCl}_3$  o fluoruros como  $(\text{Bu}_4\text{N})_3\text{F}$  (1,5 equivalentes), en base a que en muchos casos, en la reacción de Strecker se han obtenido buenos resultados utilizando ácidos de Lewis.<sup>199</sup> Sin embargo, en nuestro caso no se han mejorado los resultados, e incluso se han obtenido mezclas complejas de productos.

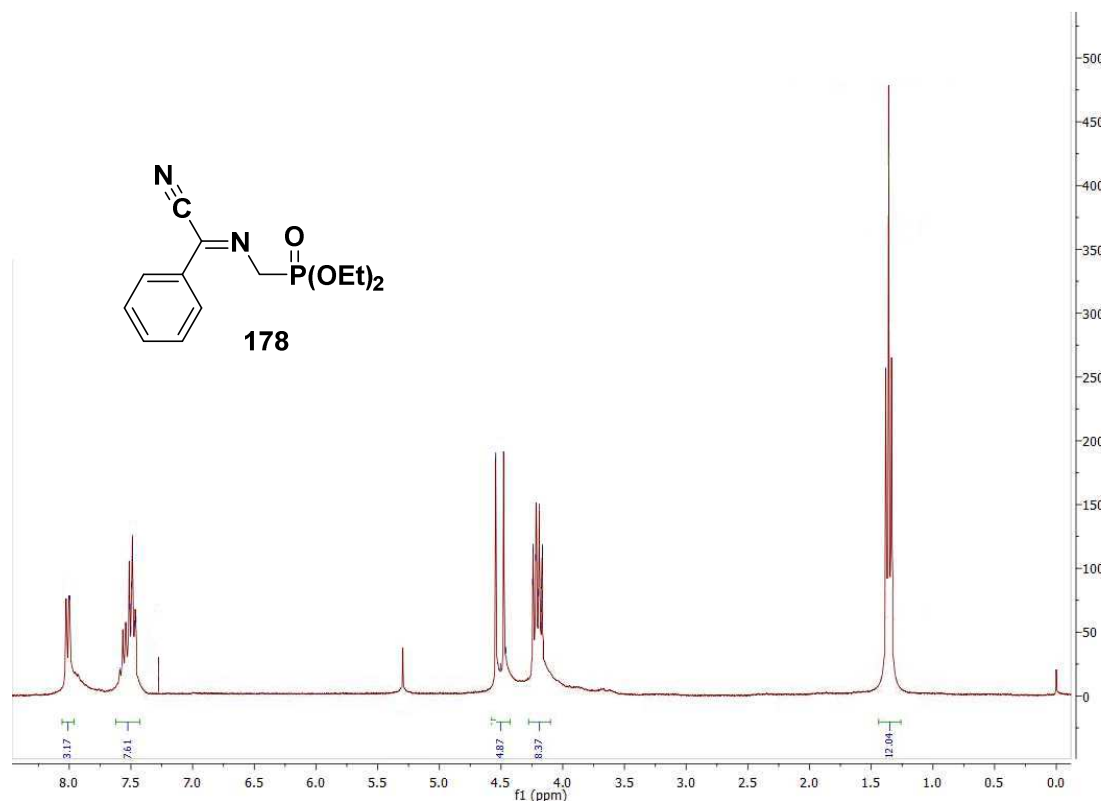
También se extendió el estudio de este proceso sintético a 2H-azirinas derivadas de fosfonato de dietilo **85** funcionalizadas en la posición 3 con sustituyentes aromáticos para comprobar la influencia de la naturaleza del sustituyente  $\text{R}^1$  sobre el proceso.

Por este motivo, se explora la reacción de las 2H-azirinas fosforiladas con sustituyentes arilo en la posición 3 ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ) **85c**, con 1.5 equivalentes de TMS-CN en medio MeOH a reflujo. En estos casos, no se aísla la correspondiente aziridina esperada **177c** análoga a los casos anteriores, y en su lugar se obtiene el correspondiente derivado aminometil fosforado **198** con un rendimiento del 72 % (Esquema 43).

<sup>199</sup> a) C. Najera, J.M. Sansano, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 4584; b) D. Chen, M-H Xu, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79,7746; c) P. Aroa, J.K. Rajput, H. Singh, *RSC Adv.*, **2015**, DOI:10.1039/C5RA20150K;d) W. Wang, Y. Wang, B. Wu, R. Cong, W. Gao, B. Qin, T. Yang, *Catal. Comm.*, **2015**, 58,174.



El derivado  $\alpha$ -aminoalquil fosforado funcionalizados **178** fue caracterizado en función de sus propiedades espectroscópicas. Las figuras 40a y 40b corresponden a los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **178**. Las señales características del espectro de  $^1\text{H}$  RMN corresponden a los protones CH-P que aparecen a  $\delta_{\text{H}} = 4.51$  ppm (d,  $^2J_{\text{PH}} = 19.2$  Hz). Por otro lado las absorciones más características en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN corresponden al carbono metilénico  $\text{CH}_2\text{-P}$  que aparece como un doblete centrado en  $\delta_{\text{C}} = 55.9$  ppm ( $^1J_{\text{PC}} = 154.1$  Hz), el nitrilo absorbe a 109.3 (d,  $^4J_{\text{PC}} = 4.4$  Hz) y el  $\text{C}=\text{N}$  a 145.2 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 17.9$ ) ppm, respectivamente.



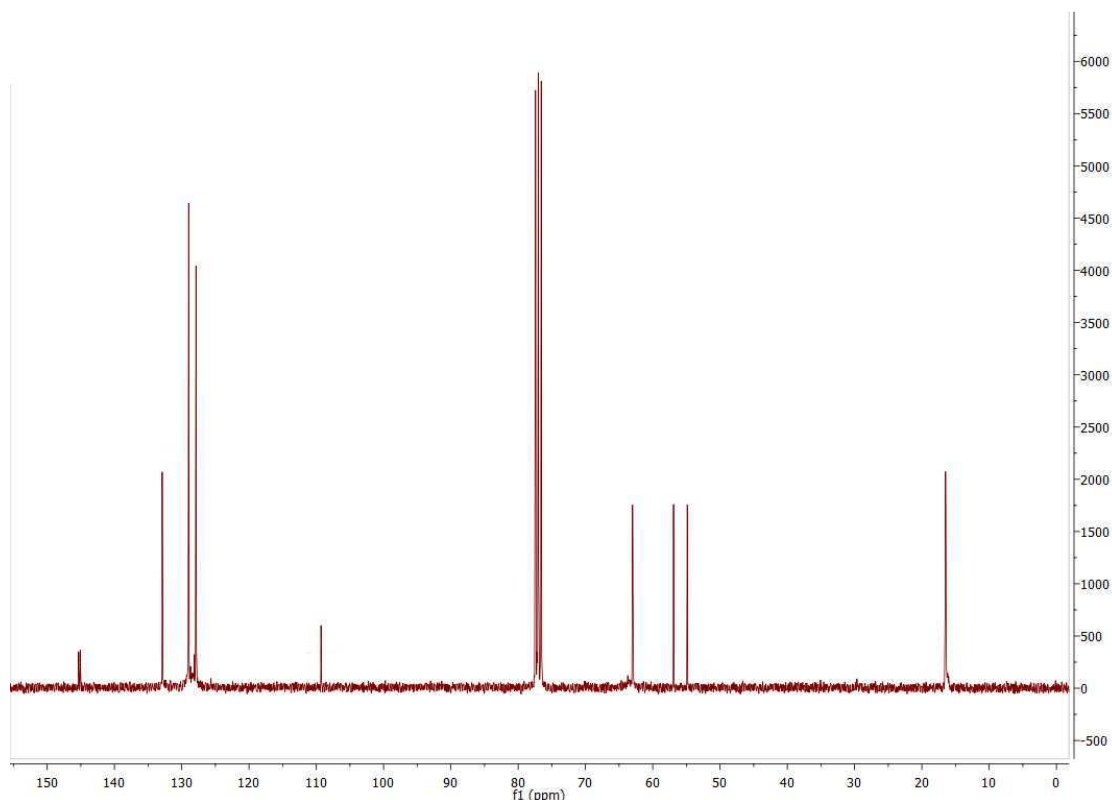


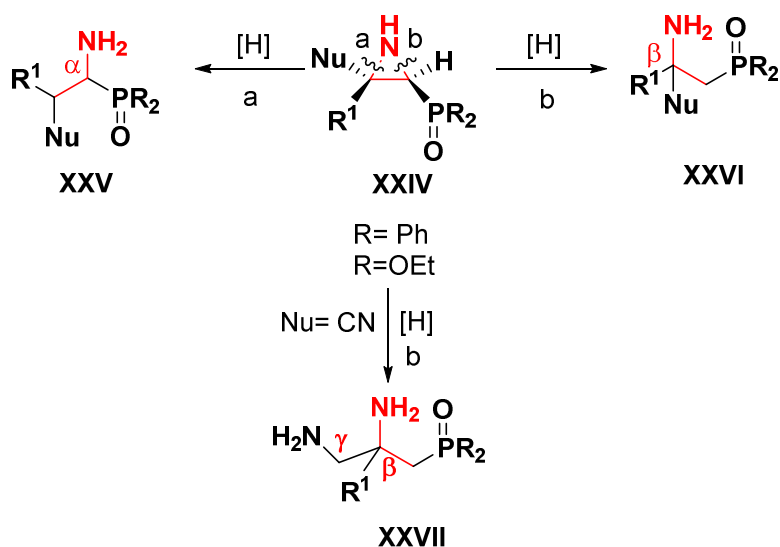
Figura 40b

Estos resultados podrían indicar que la reacción de la aziridina fosforada **85c** con trimetilsililcianuro (TMSCN) está influenciada por la naturaleza del grupo presente en la azirina en la posición 3. Mientras que sustituyentes alifáticos ( $R^1 = \text{Me, Et}$ ) permiten el aislamiento de las aziridinas funcionalizadas **176a, b** y **177a, b**, la presencia de un sustituyente aromático como fenilo ( $R^1 = \text{Ph}$ ) aparentemente hace que la aziridina **176c**, inicialmente generada sea inestable y en las condiciones de reacción se produciría la apertura del anillo de aziridina por el enlace C(2)-C(3) y generaría el derivado  $\alpha$ -aminoquil fosforado funcionalizado **178** (Esquema 40).

Por tanto, como resumen de este apartado se ha desarrollado una vía sencilla que permite la obtención de 3-cianoaziridinas 2-fosforadas funcionalizadas. Hasta donde nosotros sabemos, esta estrategia es la primera síntesis de cianoaziridinas con un grupo óxido de fosfina o fosfonato de dietilo. Estos derivados serán empleados a continuación, como sustratos de partida en la síntesis de nuevos derivados aminofosforados de interés biológico y sintético.

### 2.3.1.1.3 Reacción de apertura selectiva de las 3-cianoaziridinas 2-fosforadas 176 y 177. Preparación de nuevos derivados aminofosforados.

Una vez establecidas las metodologías sintéticas necesarias para la preparación de aziridinas fosforadas funcionalizadas **176** y **177**, por adición de TMSCN a 2H-azirinas 2-fosforadas **84** y **85**, se estudió el comportamiento de estos sustratos en condiciones de reacción que permitieran su apertura anular. Estudios previos han permitido obtener derivados de  $\alpha$ - **XXVI** y  $\beta$ -aminofosforados **XXVII** mediante apertura selectiva del anillo de aziridina a través de las posiciones 1,3 (ruptura a) ó 1,2 (ruptura b), e implican procesos de hidrogenación. Sin embargo, cuando el anillo posee un grupo nitrilo **XXIV** (Nu= CN) en las condiciones de hidrogenación el grupo nitrilo también se verá afectado y podrá originar aminas **XXVII**. Esto es, se propuso el empleo de estos derivados como intermediarios sintéticos para la preparación de aminofosfanóxidos y aminofosfonatos funcionalizados (Esquema 44).

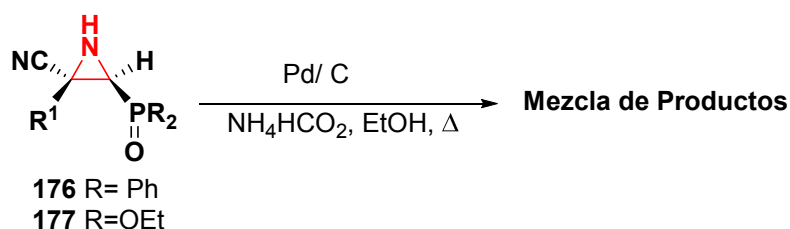


Esquema 44

Teniendo en cuenta la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en el estudio de la apertura regioselectiva de aziridinas-2-fosforadas funcionalizadas,<sup>193</sup> se estudió la reducción tanto de las aziridinas con un grupo nitrilo en posición 3 derivadas de óxido de difenilfosfina **196** como de fosfonato de dietilo **177**, en las condiciones que ya nos habían proporcionado buenos resultados previamente en el caso de las aziridinas funcionalizadas. Por lo tanto, se trataron las 3-ciano aziridinas **176** y **177** con Pd/C y NH<sub>4</sub>HCO<sub>2</sub> a reflujo de etanol. La purificación de los crudos de reacción por cromatografía flash en gel de sílice proporcionó,

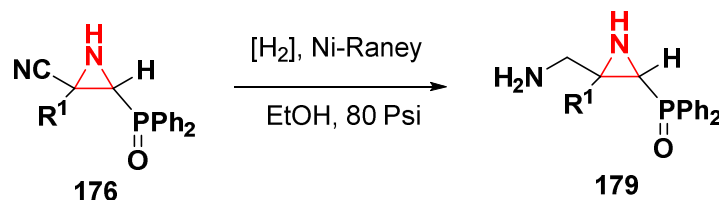


en todos los casos mezclas complejas de productos que nos llevó a abandonar esta alternativa sintética (Esquema 45).



Esquema 45

A la vista de estos resultados, se explora la apertura de las 3-ciano aziridinas fosforadas funcionalizadas con sustituyentes alquílicos ( $R^1 = \text{Me, Et}$ ), esta vez modificando las condiciones del proceso y utilizando hidrógeno en presencia de Ni-Raney como catalizador. Por lo tanto, se procedió a la hidrogenación de 3-ciano aziridinas derivada de óxido de fosfina **176a** ( $R = \text{Ph}$ ), con hidrógeno en presencia de Ni-Raney en etanol a una presión de 80 Psi. La hidrogenación catalítica tanto del derivado aziridínico **176a** ( $R^1 = \text{Me}$ ) como **176b** ( $R^1 = \text{Et}$ ) condujeron a la obtención de las correspondientes aminoalquilaziridinas derivadas de óxido de fosfina **179** como mezcla de isómeros *E:Z* en proporciones próxima a 50:50 (Esquema 46, Tabla 7, entradas 1 y 2).



Esquema 46

Tabla 7. Aminoalquilaziridinas derivadas de óxido de fosfina **179**.

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Prop. (%)	Rto(%)
1	<b>179a</b>	Ph	Me	50:50	86
2	<b>179b</b>	Ph	Et	55:45	82

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN del compuesto **179a** se observan las señales de los metilos de los dos isómeros *E/Z* a  $\delta_{\text{H}} = 0.99$  y a  $1.67$  ppm, mientras que los CH de las aziridinas resuenan a  $2.28$  (dd,  $^4J_{\text{PH}} = 22.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz) y a  $2.41$  (d,  $^1J_{\text{PH}} = 21.7$  Hz) ppm. En el espectro de <sup>13</sup>C RMN se observan los dobletes correspondientes a ambos isómeros para el CH con señales a  $\delta_{\text{C}} = 32.6$  (d,  $^2J_{\text{PC}} = 112.3$  Hz) y a  $33.0$  (d,  $^2J_{\text{PC}} = 92.2$  Hz) ppm (Figuras 41a y 41b).

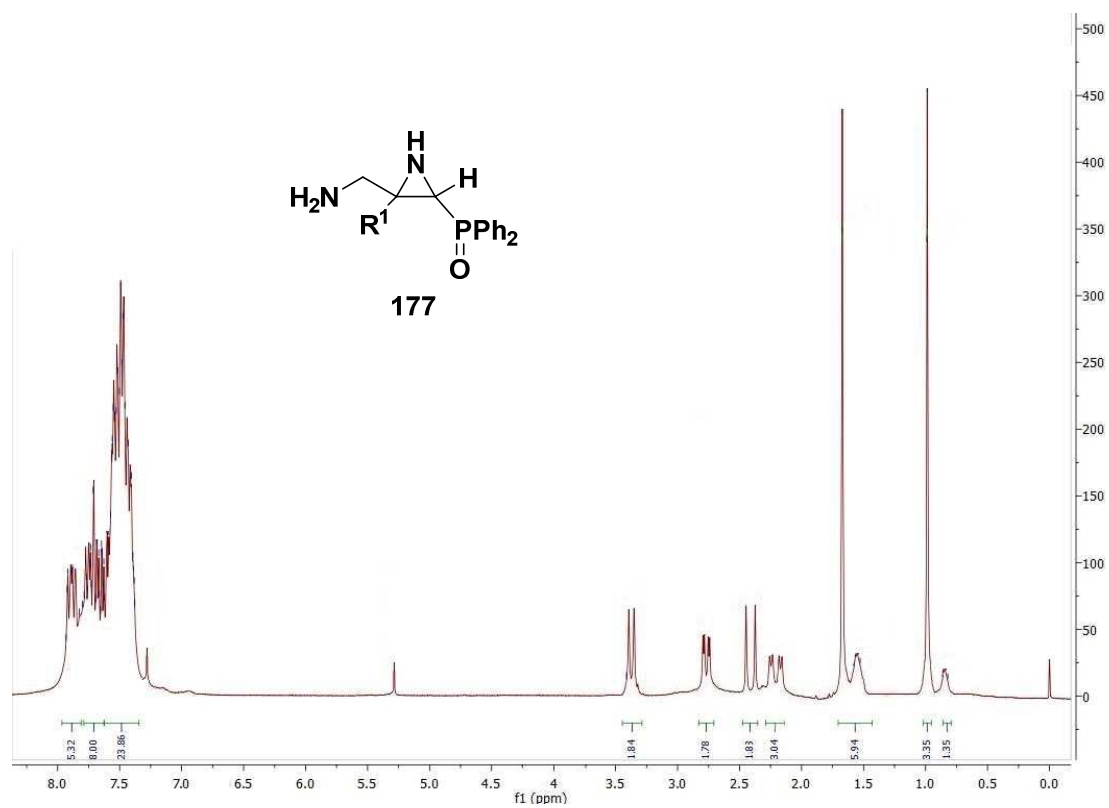


Figura 41a

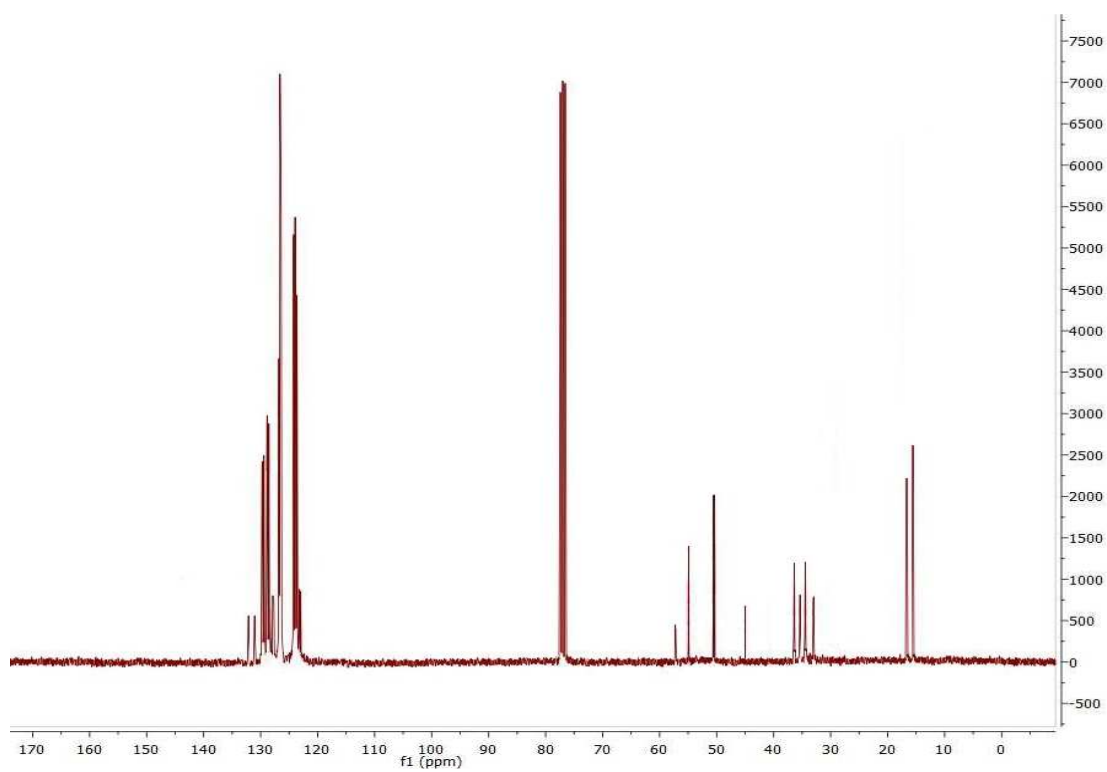
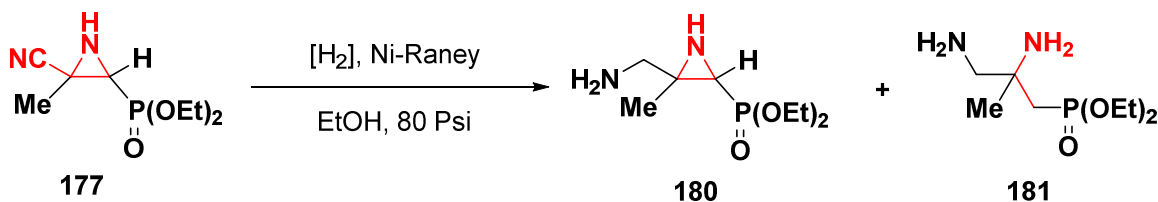


Figura 41b

La obtención de la mezcla de aziridinas **179** se explicaría a través de una reducción del grupo nitrilo a amino y simultánea epimerización del CH-P(O)Ph<sub>2</sub> de la aziridina. El carácter básico de la nueva aziridina originada **179** y las condiciones de reacción podrían favorecer la epimerización del CH-P, debido al carácter ácido del mismo y al efecto electroattractor del grupo óxido de difenilfosfina (Esquema 46, Tabla 7, entradas 1 y 2).

A continuación, se decidió extender esta metodología a las 3-ciano 2-aziridinas derivadas de fosfonato de dietilo y se estudió la hidrogenación del 3-ciano-3-metilaziridinofosfonato de dietilo **177** con hidrógeno en presencia de Ni-Raney (80 Psi) en etanol. La purificación del crudo de reacción por cromatografía-flash en gel de sílice permitió obtener una mezcla de la aziridina **180** y del derivado de diaminofosfonato **181** en unas proporciones 70:30 (Esquema 47).



Esquema 47

Tabla 8. Aziridina fosforilada **180** y  $\beta$ - $\gamma$ -diaminofosfonato **181**.

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Rto(%) <sup>a</sup>
1	<b>180</b>	OEt	Me	75
3	<b>202</b>	OEt	Me	91

<sup>a</sup>Rendimiento obtenido de la mezcla de **180** y **181**.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN para los protones metilénicos unidos directamente al átomo de fósforo del compuesto **181** se aprecia el doblete a  $\delta_{\text{H}} = 1.91$  (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 18.7 Hz) y a 2.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 4.3 Hz) ppm correspondiente del metileno unido al grupo amina. Por otra parte, en el espectro de <sup>13</sup>C RMN el CH<sub>2</sub>-P resuena a  $\delta_{\text{C}} = 36.2$  (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 137.5 Hz) (Figuras 42a y 42b).

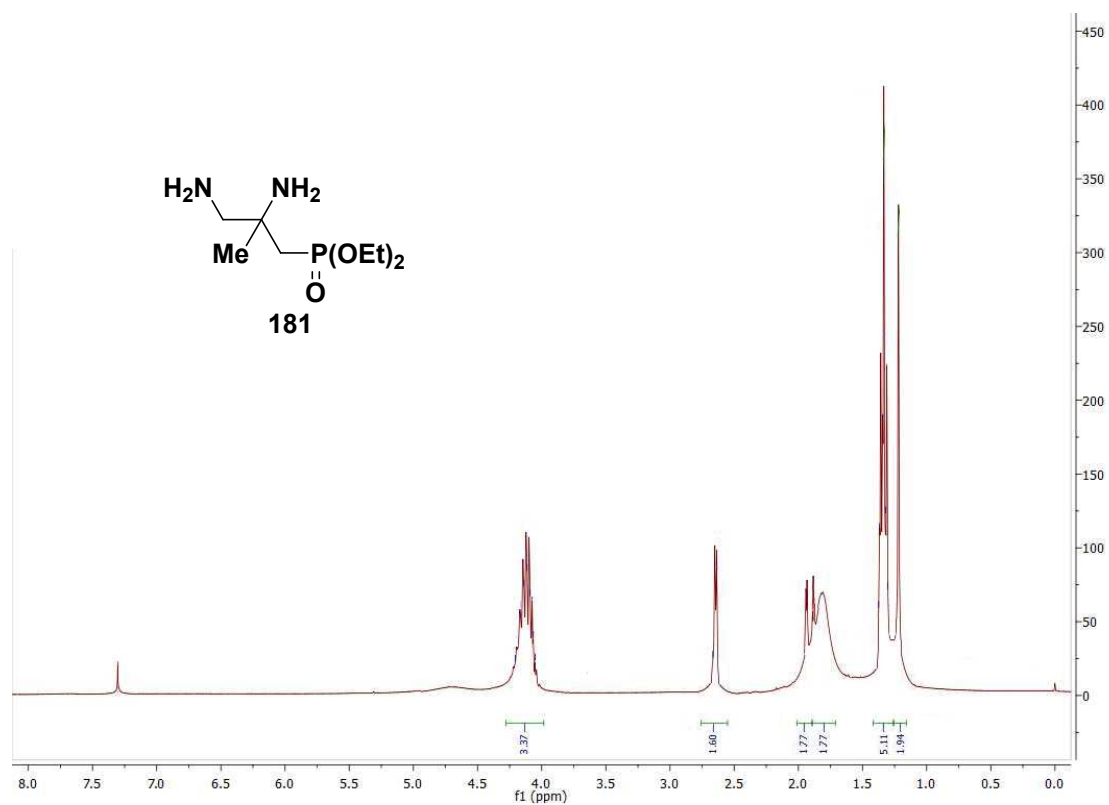


Figura 42a

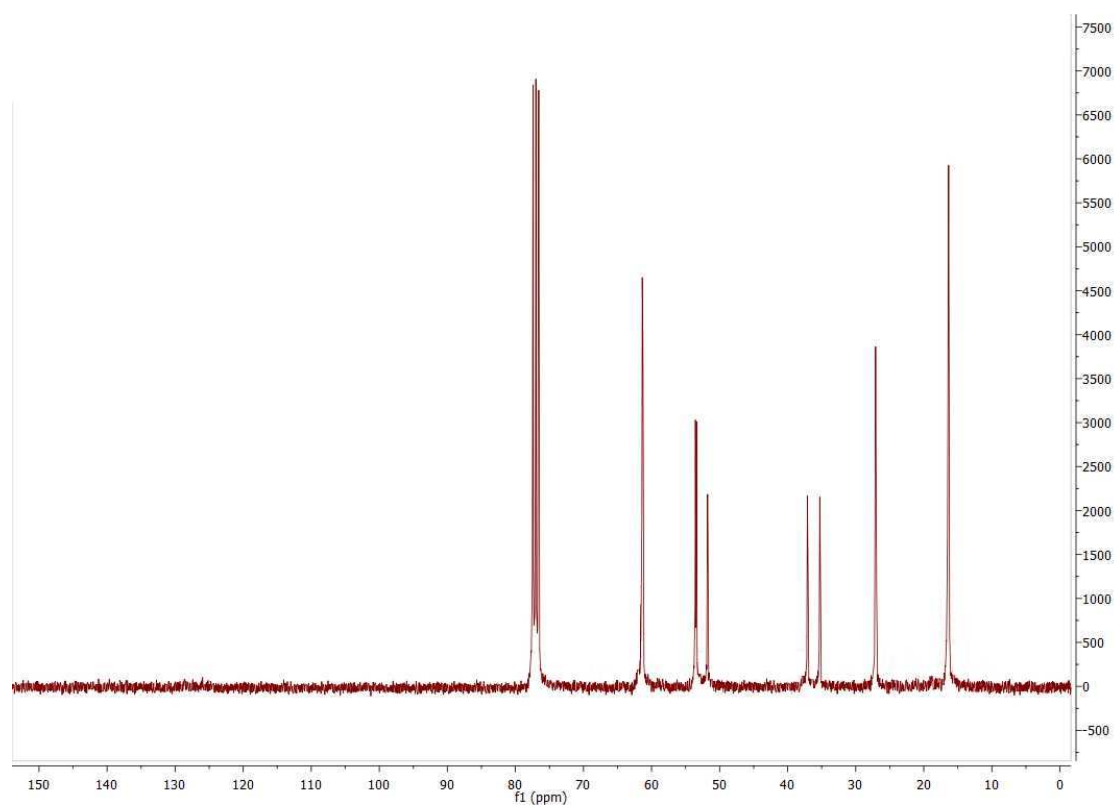
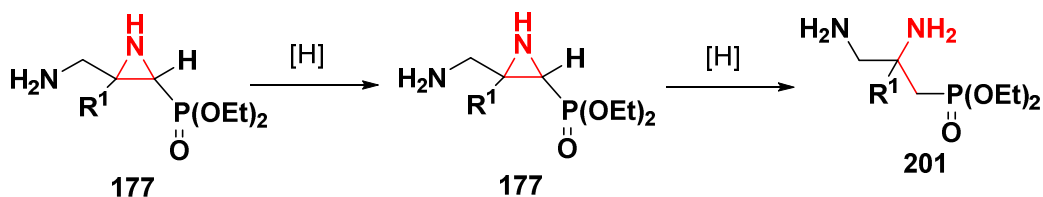


Figura 42b

En este caso, la adición de hidrógeno produce inicialmente la reducción del grupo ciano de la aziridina **177**. Posteriormente se produciría la apertura del anillo aziridínico por el enlace N-C(2) de **180** y proporcionaría el derivado  $\beta$ - $\gamma$ diaminofosforado **181** (Esquema 47). Es de resaltar, que ahora la presencia de un grupo fosfonato permite aislar en las condiciones de reacción el derivado con dos grupos amino en contraste con los derivados que contienen fosfanóxido **179** (Esquema 46). El menor efecto electroattractor del grupo fosfonato podría favorecer el aislamiento de las diaminas **181**.



Esquema 48

Como conclusión de este capítulo, se ha desarrollado una nueva metodología preparativa para la obtención de nuevos derivados de 3-ciano aziridinas fosforadas **176** y **177**, que han sido empleadas posteriormente como intermediarios sintéticos para la preparación de nuevas aminoalquilaziridinas fosforadas **179**, **180** y  $\beta$ - $\gamma$ aminofosfonato de dietilo **181**.









### *Capítulo 3*

*Adición de enolatos sobre 2H-azirinas 2-fosforiladas.*



### 3.1. Introducción

Las 2H-azirinas forman parte de una importante familia de compuestos tanto por su interés desde un punto de vista teórico, como por la alta reactividad del sistema cíclico que les da las características para comportarse tanto como nucleófilos, como electrófilos e intervenir en procesos térmicos y fotoquímicos.<sup>2</sup> Según sean las condiciones experimentales la apertura del anillo de azirina puede tener lugar por cada uno de los tres enlaces, de modo que puede ser utilizado como intermediario sintético en la preparación de amino derivados funcionalizados como aminoácidos no proteinogénicos,<sup>182</sup> peptídeos,<sup>183</sup> depsipéptidos,<sup>184</sup> aziridinas sustituidas,<sup>185</sup> dihidropirazoles,<sup>35a</sup> oxazinas,<sup>186b</sup> tetrahidropiridinas funcionalizadas<sup>187</sup> y compuestos bicíclicos.<sup>188</sup> Esta gran versatilidad de las azirinas como productos de partida se debe a la tensión del anillo de azirina, a la polaridad y electrofilia de su enlace  $\pi$ , al par de electrones libre del átomo de nitrógeno y a la labilidad en la rotura de enlaces tanto térmica como fotoquímicamente hace que sean sistemas de elevada reactividad.<sup>189</sup>

### 3.2 Antecedentes bibliográficos

Como ya se ha mencionado anteriormente, los sistemas de 2H-azirinas representan una importante familia de compuestos tanto por su elevada reactividad como por su interés como intermedios sintéticos para la preparación de heterocícl<sup>190a-g</sup> y derivados aminocíclicos funcionalizados.

<sup>182</sup> F. A. Davis, J. Deng, Y. Zhang y R. C. Haltiwanger, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7135.

<sup>183</sup> J. Lehmann, A. Linden y H. Heimgartner, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 5359.

<sup>184</sup> a) K. N. Koch, A. Linden y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 233. b) K. N. Koch y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 1881. c) K. N. Koch, G. Hopp, A. Linden, K. Moehle y H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84, 502.

<sup>185</sup> a) E. Risberg y P. Somfai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 1957. b) P. Roth, P. G. Andersson y P. Somfai, *Chem. Commun.*, **2002**, 1752. c) M. J. Alves, A. G. Fortes y L. F. Gonzalves, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6277.

<sup>186</sup> a) T. M. V. D. Pinho e Melo, C. S. J. Lopes, A. M. d'A Rocha Gonsalves, A. M. Beja, J. A. Paixao, M. R. Silva y L. Alte de Veiga, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 66. b) T. M. V. D. Pinho e Melo, A. L. Cardoso, C. S. B. Gomes y A. d'a Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6313.

<sup>187</sup> A. S. Timén, A. Fischer y P. Somfai, *Chem. Commun.*, **2003**, 1150.

<sup>188</sup> a) C. A. Roy, E. Risberg y P. Somfai, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 9289. b) A. S. Timén y P. Somfai, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9958. c) M. J. Alves, M. M. Duraes y A. G. Fortes, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6541.

<sup>189</sup> T.M.V.D. Pinho e Melo, A.M.d'A. Rocha-Gonsalves, *Curr. Org. Synth.*, **2004**, 1, 275.

<sup>190</sup> Para recientes contibuciones a) H. Zhi; A. K. Yudin. *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2010**, 49, 1607; b) E. Juhasz-Toth, G. Favi; O. A. Attanasi; A. C. Benyei;T. Patonay *Synlett*. **2014**, 2001; c) N. S. Loy, S. Kim; , C-M Park. *Org. Lett.* **2015**, 17, 395; d) J. Luo; W. Chen; J. Shao;X. Liu;K. Shu; P.Tang;Y. Yu, *RSC Adv.* **2015**, 5, 55808. e) L.

Además, el anillo de pirrol<sup>191</sup> es un importante fragmento presente en productos naturales,<sup>192</sup> que se emplean con frecuencia en ciencia de los materiales<sup>193</sup> y en química médica en la preparación de moléculas de importancia biológica,<sup>194</sup> siendo además importantes intermedios en la síntesis de productos naturales.<sup>195</sup> Recientemente, se han aislado pirroles con actividad antimicobacteriana,<sup>196</sup> que poseen una considerable citotoxicidad y que presentan funciones de inversión de resistencia a múltiples fármacos (MDR).<sup>197</sup> De hecho, los pirroles son uno de los heterocícllos sencillos más relevantes dada su presencia en gran número de compuestos naturales y sintéticos con interesantes propiedades, tanto en farmacología como en ciencia de los materiales.

De los pirroles presentes en productos naturales, los mejor conocidos, son los derivados de hemoglobina y de la clorofila, que contienen cuatro grupos pirrólicos unidos por grupos metileno. Además este heterociclo de cinco miembros insaturado y nitrogenado aparece con frecuencia en fragmentos de origen marino. Así, el primer producto aislado fue Oroidrin **183**, considerado el precursor de una serie de derivados de origen marino, un ejemplo de ellos es Lamerallins **184**<sup>198</sup> que aislado de invertebrados marinos, presentan actividad antitumoral y anti-VIH (Figura 43).

---

Jin; Y.Wu; X. Zhao. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 3547. f) Y. Wang; X. Lei; Y. Tang *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4507.

<sup>191</sup> Para revisiones ver: a) B. A. Trofimov; A. I. Mikhaleva; E. Schmidt; L. N. Sobenina, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *99*, 209. b) J. S. Russel; E. T. Pelkey; S. J. P. Yoon-Miller. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, *22*, 143; c) J. M. Lopchuk. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2013**, *25*, 137; e) S. Khaghaninejad; M. M. Heravi. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, *11*, 95.

<sup>192</sup> a) M. S. Butler. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141; b) M. R. Rivero; S. L. Buchwald. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 973. c) I. S. Young; P. D. Thornton, A. Thompson, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1801; d) K. K. Nisha; V. Kumar, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10899.

<sup>193</sup> a) Y. Pareek; M. Ravikanth; T. K. Chandrashekar, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1801. b) O. I. Koifman; T. A. Ageeva, *Polymers Sci. Serie C.* **2014**, *56*, 84. c) S. Dong; J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 532.

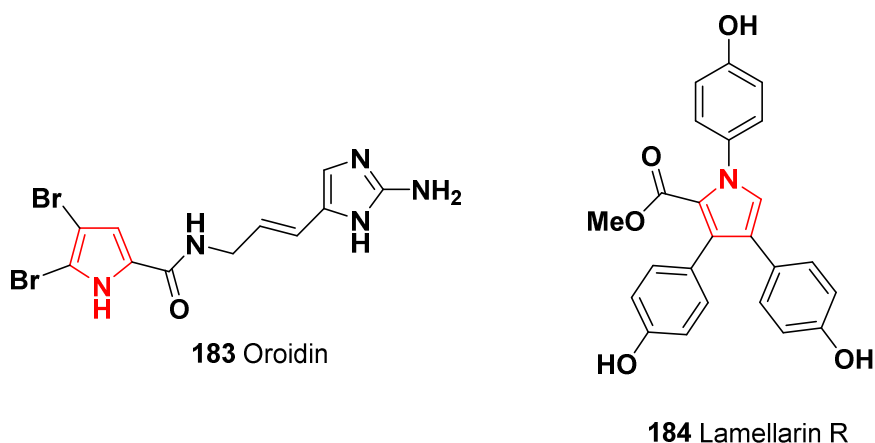
<sup>194</sup> a) C. Bailly, *Marine Drug* . **2015**, *13*, 1105. b) V. Bhardwaj; D. Gumber; V. Abbot; S. Dhiman; P. Sharma, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233.

<sup>195</sup> M. R. Rivero; S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 973.

<sup>196</sup> M. Biava; G. C. Porretta; G. Poce; C. Battilocchio; S. Alfonso; A. de Logu; F. Manetti; M. Botta, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 593.

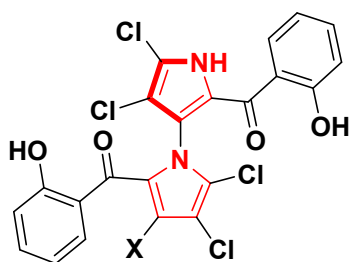
<sup>197</sup> H. Tao; I. Hwang; D. L. Boger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5979.

<sup>198</sup> Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M., *Heterocycles*, **2011**, *83*, 491.



**Figura 43**

Recientemente se han aislados los marinopirroles A **185** y B **186**<sup>199</sup> y presentan una elevada actividad agonista frente a las bacterias resistentes a la metilina, como la *Staphylococcus aureus*. En su estructura presentan gran cantidad de halógenos, procedentes del agua marina (Figura 44).



**185** Marinopirrol A (X= H)  
**186** Marinopirrol B (X= Br)

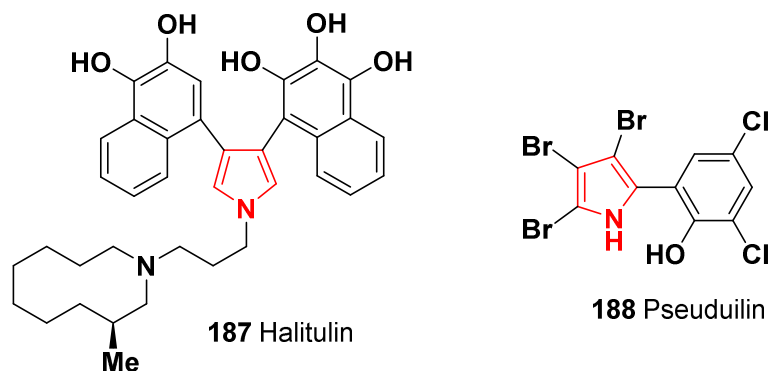
**Figura 44**

Otros compuestos de origen marino son Halotulin **187**,<sup>200</sup> aislado de *Haliclonan tutulearensis*, con actividad citotóxica y Pseuduilins **188**,<sup>201</sup> compuesto altamente halogenado, que recientemente ha mostrado ser inhibidor de una de las enzimas implicada en la biosíntesis de isoprenoides, pero que no afecta a mamíferos y por ello es interesante como herbicida y agente quimioterápico (Figura 45).

<sup>199</sup> Clive, D. L. J.; Cheng, P., *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5067.

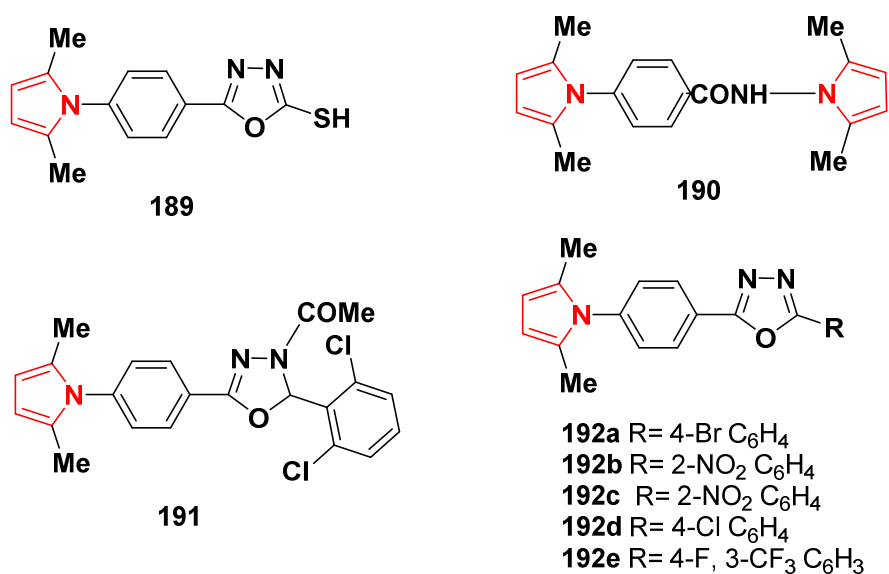
<sup>200</sup> Y. Kashman; G. Koren-Goldshlager; M. D. García-Grávalos, M. Schleyer, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 997.

<sup>201</sup> A. Kunfermann; M. Witschel; B. Illarionov; R. Martin; M. Rottmann; H. W. Höffken; M. Seet; W. Eisenreich; M. Fischer; A. Bacher; M. Groll; F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 2235.



**Figura 45**

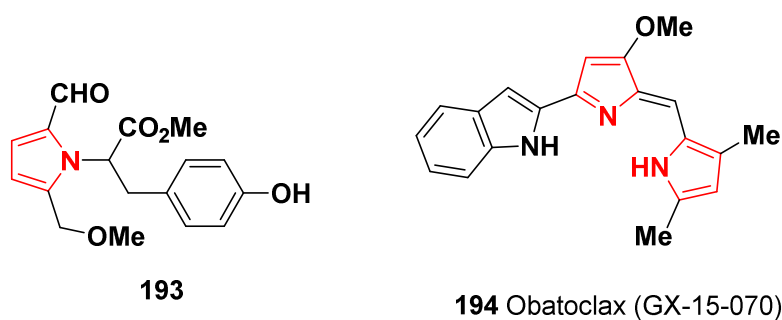
Por otra parte, se han evaluado *in vitro*, derivados de pirrol **189**, **190**, **191** y **192a-e**, cuyo origen no es marino, presentando actividad antibacteriana, antifúngica y actividad frente a la tuberculosis, enfermedad que está entre las cinco causas de mortalidad mundial<sup>202</sup> (Figura 46).



**Figura 46**

<sup>202</sup> S. D. Joshi; Y. More; H. M. Vagdevi; V. P. Vaidya; G. S. Gadaginamath; V. H. Kulkarni, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 1073.

Asimismo, existen alcaloides derivados de pirrol que no son de origen marino, el primero **193** que fue extraído de la fruta *Lycium chinese*, y empleado en medicina tradicional.<sup>203</sup> Además, recientemente están recibiendo especial atención como antibactericidas,<sup>204</sup> inmunosupresores y agentes antineoplásicos<sup>205</sup> compuestos como el Obatolax (GX-15-070) **194** que se encuentra actualmente en estudios clínicos en fase II para el tratamiento de varios tumores<sup>206</sup> (Figura 47).



**Figura 47**

Entre los productos derivados de pirrol de origen sintético que presentan interés terapéutico, se encuentran los antiinflamatorios Tolmetin<sup>207</sup> **196** y Zomepirac<sup>208</sup> **197**, así como el antihelmíntico Pyrvinium<sup>209</sup> **198** (Esquema 48).

<sup>203</sup> U. J. Youn; Y.-S. Kil; J.-W. Nam; Y. J. Lee; J. Kim; D. Lee; J.-H. Lee; E.-H. Seo, *Helv. Chim. Acta*, **2013**, *96*, 1482.

<sup>204</sup> N. R. Williamson; H. T. Simonsen; R. A. Ahmed; G. Goldet; H. Slater; L. Woodley; F. J. Leeper; G. P. Salmond, *Mol. Microbiol.*, **2005**, *56*, 971.

<sup>205</sup> N. R. Williamson; P. C. Fineran, T. Gristwood; S. R. Chawrai; F. J. Leeper; G. P. C. Salmond, *Future Microbiol.*, **2007**, *2*, 605.

<sup>206</sup> F. Basit; S. Cristofanon; S. Fulda, *Cell Death Differ.*, **2013**, *29*, 1161.

<sup>207</sup> N. Boersen; M. T. Carvajal; K. R. Morris; G. E. Peck; R. Pinal, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **2015**, *41*, 1470.

<sup>208</sup> D.-S. Kim; Y.-S. Seo; C.-H. Jun, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3842.

<sup>209</sup> W.-L. Kwong; C.-N. Lok; C.-N. Tse; E. L.-M. Wong; C.-M. Che, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 3062.

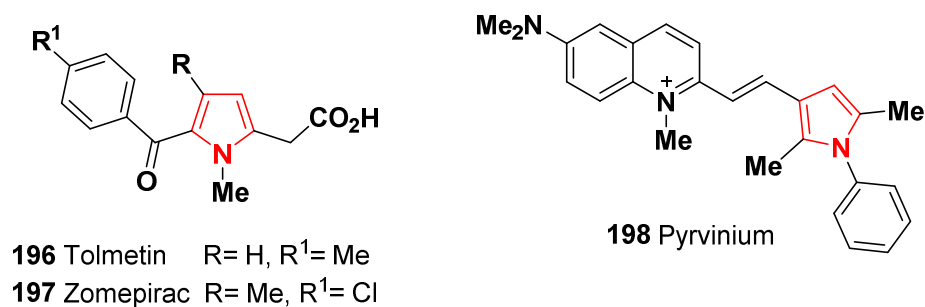


Figura 48

Otro fármaco que contiene el anillo de pirrol en su estructura es Sunitinib<sup>210</sup> **199**, empleado en tratamiento por vía oral del cáncer renal y que actúa como inhibidor de los receptores de la tirosina quinasa. También, destaca Atorvastatina<sup>211</sup> **200** que se emplea como reductor del colesterol por su actividad como inhibidor de la reductasa HMG-CoA (Figura 49).<sup>19a</sup>

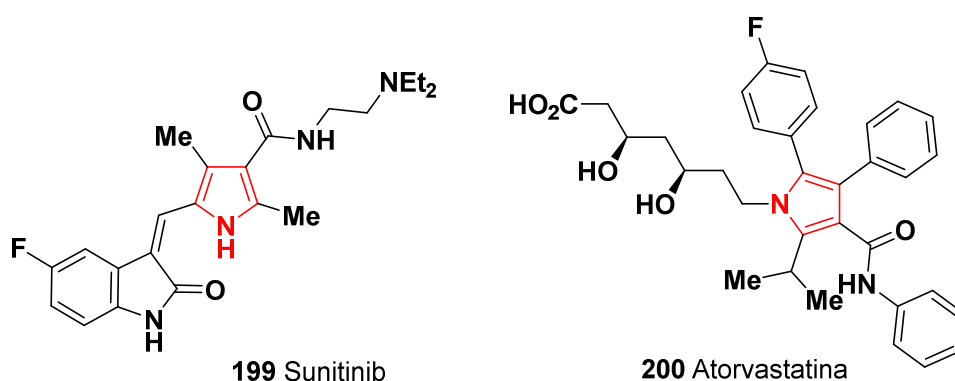


Figura 49

Por estas razones, sigue siendo un reto importante el diseño y el desarrollo<sup>212</sup> de nuevas metodologías sintéticas para la preparación de pirroles sustituidos.<sup>213</sup> Se pueden mencionar algunos ejemplos recientes en los que participan las 2H-azirinas en la preparación de pirroles:

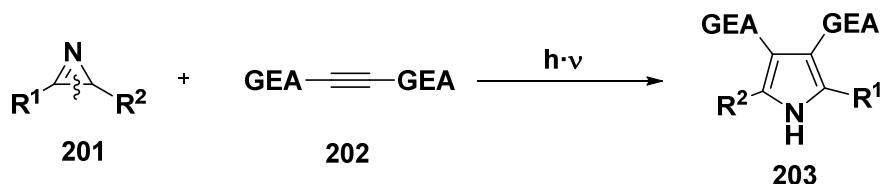
<sup>210</sup> E. Vrdoljak; M. Gore; S. Leyman; C. Szczylik; G. Kharkevich; P. Schoeffski; L. Torday; J. Mardiak; K. Zhang; P. Sajben, *Future Oncology*, **2015**, 11, 2831.

<sup>211</sup> P. J. W. H. Kappelle; L. Zwang; M. V. Huisman; J. D. Banga; W. J. Sluiter; G. M. Dallinga-Thie; R. P. F. Dullaart, *Exp. Op. Ther. Targets*, **2009**, 13, 743.

<sup>212</sup> Para revisiones ver: a) S. D. Joshi; U. A. More; V. H. Kulkarni; T. M. Aminabhavi, *Cur. Org. Chem.* **2013**, 17, 2279; b) V. Estevez; M. Villacampa; J. C. Menendez, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4633.

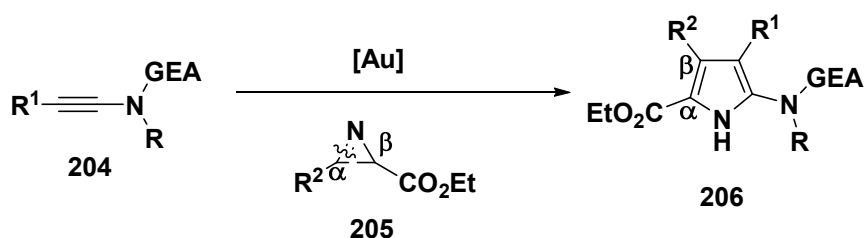


La síntesis de Xiao y col.,<sup>11c</sup> se trata de una cicloadición [3+2] en ausencia de metales y catalizada por luz (Esquema 49).



Esquema 49

En los trabajos de Huang y sus colaboradores<sup>214</sup> se emplea oro para catalizar la cicloadición [3+2] que se muestra en el esquema 50.



Esquema 50

Además, los pirroles son considerados importantes intermedios para la síntesis de productos naturales. En este contexto, 2-sililoxipirroles<sup>215</sup> **XXVIII** (Figura 50, R= SiR<sub>3</sub>) y butirolactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas o 1,5-dihidro-3-pirrolin-2-onas<sup>216</sup> **XXIX** (Figura 50), han demostrado en los últimos años una gran aplicación como eficaces donadores en reacciones

<sup>213</sup> a) T. Ryu; Y. Baek; P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2376; b) L. Zhu; Y. Yu; Z. Mao; X. Huang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 30.

<sup>214</sup> L. Zhu; Y. Yu; Z. Mao; X. Huang, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 30.

<sup>215</sup> Para revisiones ver: a) G. Casiraghi; L. Battistini; C. Curti; G. Rassu; F. Zanardi, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 3076; b) S. V. Pansare; E. K. Paul, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 8770.

<sup>216</sup> Para contribuciones recientes, ver: a) L. Battistini; L. Dell'Amico; A. Sartori; C. Curti; G. Pelosi; G. Casiraghi; O. A. Attanasi; G. Favi, *Adv. Synt. Catal.*, **2011**, *353*, 1966; b) H. Huang; Z. Jin; K. Zhu; X. Liang; J. Ye, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3232; c) K. State, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1472; d) C. Curti; L. Battistini; B. Ranieri; G. Pelosi; G. Rassu; G. Casiraghi; F. Zanardi, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2248.

aldólicas diastereoselectivas y enantioselectivas y en procesos relacionados, como reacciones de Mannich y de Michael, llegando a conseguir *N*-metilpirroles fosforados **XXX** (Figura 50).

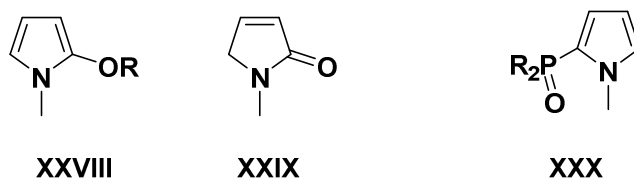


Figura 50

Por otra parte, el interés de los azaheterocíclo fosforados en síntesis, agroquímica y química médica está bien documentado,<sup>217</sup> ya que es conocido que los sustituyentes fosforados regulan importantes funciones biológicas,<sup>3a,b,218</sup> y que las modificaciones moleculares que implican la introducción de grupos fosforados pueden ser muy útiles en la preparación de compuestos biológicamente activos.

Sin embargo, existe muy poca información publicada acerca de las propiedades de pirroles con sustituyentes fosforados<sup>9</sup> indudablemente esto es debido al hecho de que existen pocas metodologías generales para su preparación. De hecho solo se han descrito escasos métodos para la síntesis de 2-fosfonopirroles (**XXX**) como se recoge en el Esquema 51.<sup>219</sup> Una alternativa implica, la utilización de sustratos acíclicos como en la cicloadición [3+2] de iminometilfosfonatos (**XXXIII**) con compuestos acetilénicos,<sup>220</sup> o la metátesis de derivados aminofosforados funcionalizados(**XXXIV**);<sup>221</sup> mientras que otra estrategias requieren el uso de un heterociclo como precursor, como en el caso de la aromatización de 3-oxo-2-fosfonatos de pirrolidina (**XXXI**),<sup>222</sup> o la fosforilación de pirroles (**XXXII**)<sup>223</sup> para la funcionalización de derivados fosforados del esqueleto de pirrol (Esquema 51).

<sup>217</sup> a) K. Moneen; I. Laureyn; C. V. Stevens, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177; b) K. Van der Jeught; C. V. Stevens, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2672.

<sup>218</sup> Para revisiones ver: a) R. E. Hoagland, in *Biologically Active Natural Products* (Ed.: H. G. Culter), ACS Symposium Series 380. American Chemical Society, Washington DC, **1988**, p. 182; b) P. Kafarski, B. Lejezak, *Phosphorus Sulfur* **1991**, *63*, 193.

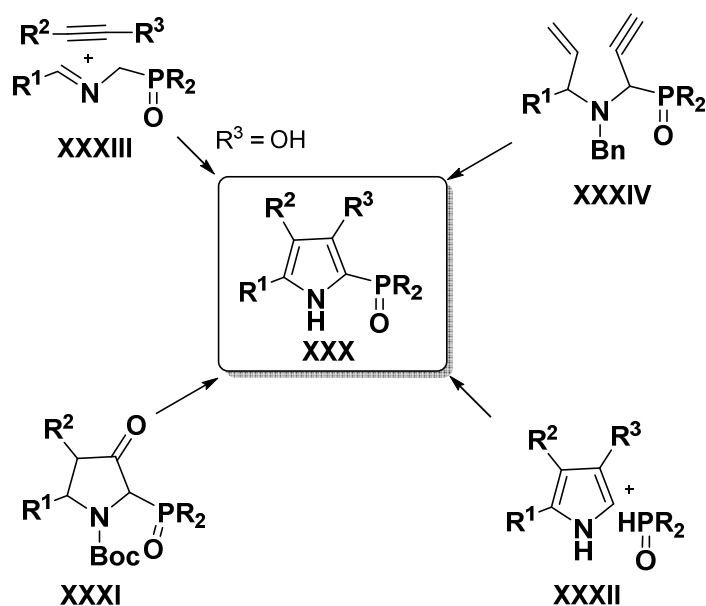
<sup>219</sup> C. Schmuck; D. Rupprecht, *Synthesis*, **2007**, 3095.

<sup>220</sup> F. Palacios; A. M. Ochoa de Retana; E. Martínez de Marigorta; M. Rodríguez; J. Pagalday, *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 2617.

<sup>221</sup> N. Bieltiens; K. Moonen; C. V. Stevens, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 203.

<sup>222</sup> F. A. Davis; K. A. Bowen; X. He; V. Velvadapu, *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 4174.

<sup>223</sup> Van der Jeught, S.; Stevens, C.V., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2672.



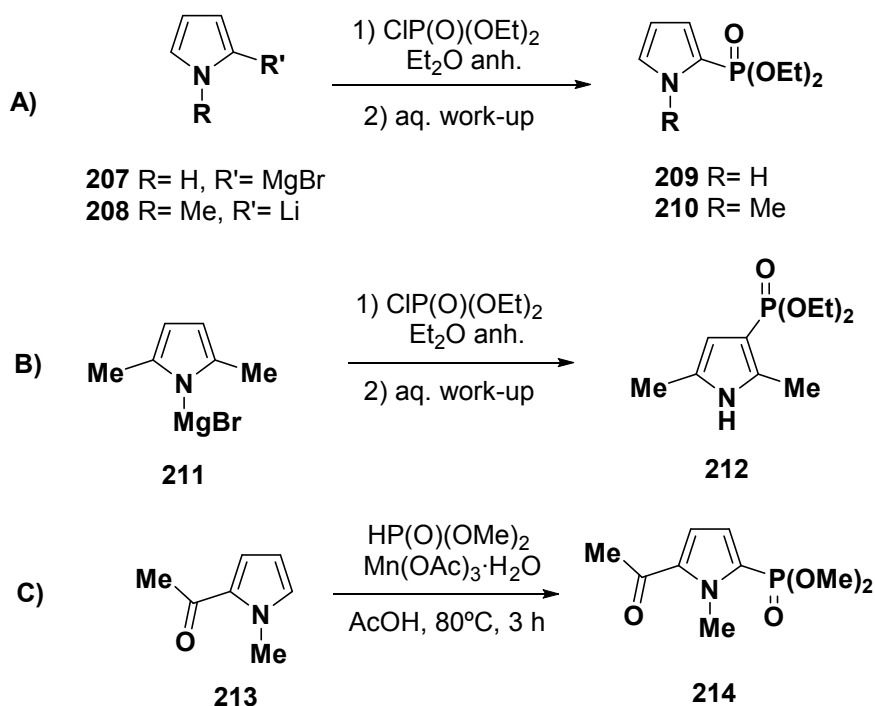
Esquema 51

Así, se pueden obtener pirroles fosforados mediante métodos de fosforilación de pirroles previamente formados.<sup>28</sup> Según sea la sustitución del pirrol de partida se requieren condiciones diferentes como se ilustra en el esquema 52, en las reacciones A,<sup>224</sup> B<sup>225</sup> y C.<sup>226</sup>

<sup>224</sup> J. Xuan, X. D. Xia, T. T. Zeng, Z. J. Feng, J. R. Chen, L. Q. Lu, W. J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5653.

<sup>225</sup> L. Zhu, Y. Yu, Z. Mao, X. Huang, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 30.

<sup>226</sup> a) Y. Jiang, W. C. Chan, C.-M. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 4104; b) X. Qi, X. Xu, C.-M. Park, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 3996; c) T. Li, X. Xin, D. C. Wang, F. Wu, X. Li, B. Wan, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4806; d) A. Prechter, G. Henrion, P. F. Bel, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4959.



Esquema 52

En este sentido, en nuestro grupo hemos desarrollado la preparación de 2H-azirinas de óxido de fosfina **84** (R = Ph) y de fosfonato (**9** (R = OEt)<sup>227</sup> y su uso en nuevas metodologías para la preparación de heterocícllos nitrogenados sustituidos con grupos fosforados,<sup>228</sup> como la síntesis de derivados aminofosforados,<sup>229</sup> oxazoles,<sup>230a,231</sup> aziridinas<sup>33b,c</sup> y pirroles.<sup>33d</sup>

Con todos estos antecedentes, siguiendo con nuestro interés en la química de los anillos de tres miembros nitrogenados tensionados y en la preparación heterocícllos nitrogenados con sustituyentes fosforados, se procederá a estudiar una nueva estrategia para la preparación de

<sup>227</sup> a) F. Palacios; A. M. Ochoa de Retana; J. I. Gil; J. M. Ezpeleta, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3213; b) F. Palacios; D. Aparicio; A. M. Ochoa de Retana; J. M. de los Santos; J. I. Gil; J. M. Alonso, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7283.

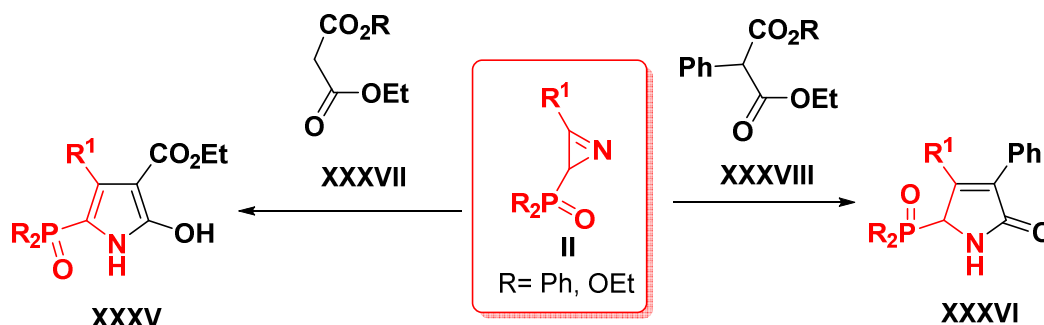
<sup>228</sup> a) F. Palacios; A. M. Ochoa de Retana; J. Pagalday, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 913; b) J. Vicario; D. Aparicio; F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 452; c) J. M. de los Santos; R. Ignacio; D. Aparicio; F. Palacios; J. M. Ezpeleta, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3444.

<sup>229</sup> a) F. Palacios; D. Aparicio; A. M. Ochoa de Retana; J. M. de los Santos; J. I. Gil; R. López de Munáin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 689. b) F. Palacios; A. M. Ochoa de Retana; J. M.; Alonso, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6141.

<sup>230</sup> a) F. Palacios; A. M. Ochoa de Retana; J. I. Gil; R. López de Munáin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2405. b) F. Palacios; A. M. Ochoa de Retana; J. I. Gil; J. M. Alonso, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2525. c) F. Palacios; A. M. Ochoa de Retana; J. I. Gil; J. M. Alonso, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8937. d) F. Palacios; A. M. Ochoa de Retana; J. M. Alonso, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8895.

<sup>231</sup> T. T. Zeng, J. Xuan, W. Ding, K. Wang, L.-Q Lu, W.-J. Xiao, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4070.

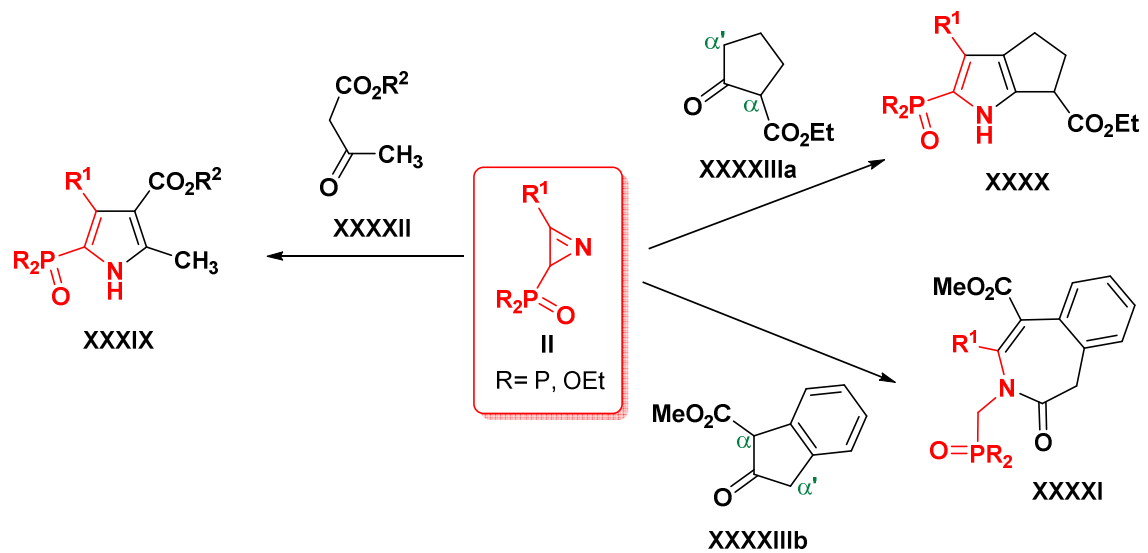
pirroles funcionalizados que contengan sustituyentes fosforados como 1H-hidroxipirroles (XXXV) y 1H-pirrolonas (XXXVI) derivados de óxido de fosfina (R=Ph) y fosfonatos de dietilo (R=OEt) a través de la adición selectiva de enolatos derivados de malonatos (XXXVII) y (XXXVIII) sobre las azirinas fosforadas (Esquema 53).



Esquema 53

Además, se extenderá esta metodología sintética a la adición de derivados de enolatos de acetil acetatos (XXXXII) y de β-cetoésteres cíclicos (XXXXIII) a 2H-azirinas fosforadas (II), describiendo así una nueva estrategia para la formación de derivados 1H-pirroles funcionalizados (XXXIX), heterocícllos bicíclicos derivados de pirrol funcionalizados (XXXX) y de 1H-benzo[d]azepina (XXXXI) (Esquema 54). Hay que señalar que la reacción de azirinas o sus precursores las azidas vinílicas, con acetil acetatos no es un proceso simple porque se obtienen mezclas de derivados de pirrol.<sup>232</sup>

<sup>232</sup> a) S. Chiba; Y-F. Wang; Hui, Lapointe, G.; Narasaka K.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313. c) Ng, E. P. J.; Wang, Y-F.; B. W-Q Hui; G. Lapointe; S. Chiba; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7728.



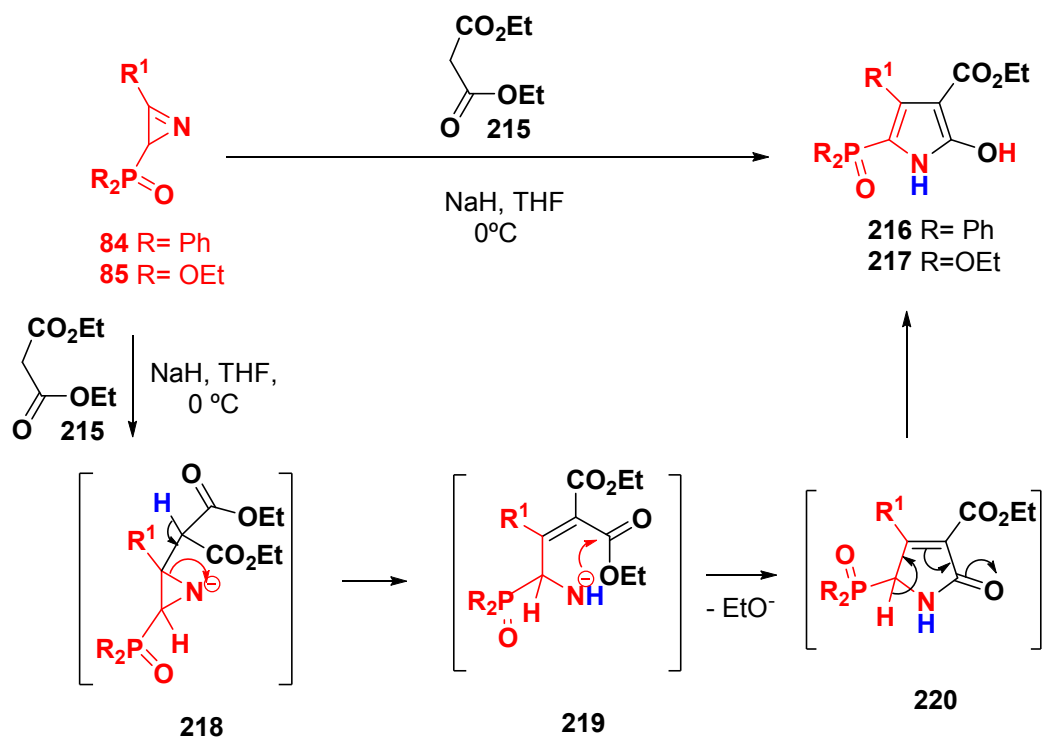
Esquema 54

### 3.3 Resultados y discusión:

#### 3.3.1 Adición selectiva a 2H-azirinas fosforiladas de enolatos derivados de $\beta$ -diésteres, malonatos de dietilo.

Debido a la tensión del anillo de tres miembros y al carácter electrofílico del doble enlace C-N, que es superior al de las iminas alifáticas, las 2H-azirinas reaccionan con nucleófilos por el doble enlace N-C3 para producir aziridinas.<sup>1</sup>

Se ha estudiado la reacción con enolatos derivados de  $\beta$ -diésteres sobre las 2H-azirinas para comprobar si este tipo de nucleófilos eran capaces de conseguir nuevos derivados de pirrol con sustituyentes fosforados. Por esta razón, se hizo reaccionar óxidos de 2H-azirino fosfinas **82** y fosfonatos azirínicos **83** con los enolatos derivados de malonatos. De esta manera, el tratamiento del óxido de 3-metil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina (R= Ph, R<sup>1</sup>= CH<sub>3</sub>) **82a** y 3-etil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina **83b** (R= Ph, R<sup>1</sup>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) con el enolato derivado del malonato de dietilo **215** y NaH a 0°C produce exclusivamente la formación de 2-hidroxi-1H-pirroles con óxidos de fosfina **216a** (R= Ph, R<sup>1</sup>= CH<sub>3</sub>) (Figura V), **216b** (R= Ph, R<sup>1</sup>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) (Esquema 55, Tabla 9, entradas 1 y 2).



Esquema 55

El proceso se ha ampliado al 3-etil-2H-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **85b** (R= OEt, R<sup>1</sup>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) y su reacción con el enolato derivado de malonato de dietilo **214** y NaH genera el correspondiente 2-hidroxi-1H-pirrol con el grupo del fosfonato de dietilo situado en la posición 5 del anillo **217b** (R= OEt, R<sup>1</sup>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) (Esquema 55, Tabla 9, entrada 3).

Tabla 9. 2-Hidroxi-1H-pirrol oxipirroles fosforados **216** y **217**.

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>216a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	60 <sup>b</sup>
2	<b>216b</b>	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72 <sup>b</sup>
3	<b>217b</b>	OEt	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	65 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>A partir de las azirinas **84** y **85**.



Los datos espectroscópicos de la figuras 51a y 51b están en concordancia con la estructura asignada, presenta en el  $^1\text{H}$  RMN la señal del metilo del 2-hidroxi-1H-pirrol **216a** a un  $\delta_{\text{H}} = 2.49$  (d,  $^4J_{\text{PH}} = 1.9$  Hz), mientras que a 9.60 y a 9.92 se pueden observar las señales del grupo hidroxilo y el amino respectivamente. Por otra parte, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan los desplazamientos del metilo y del carbono directamente unido al fósforo a  $\delta_{\text{C}} = 12.5$  y a 108.7 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 136.5$  Hz) ppm.

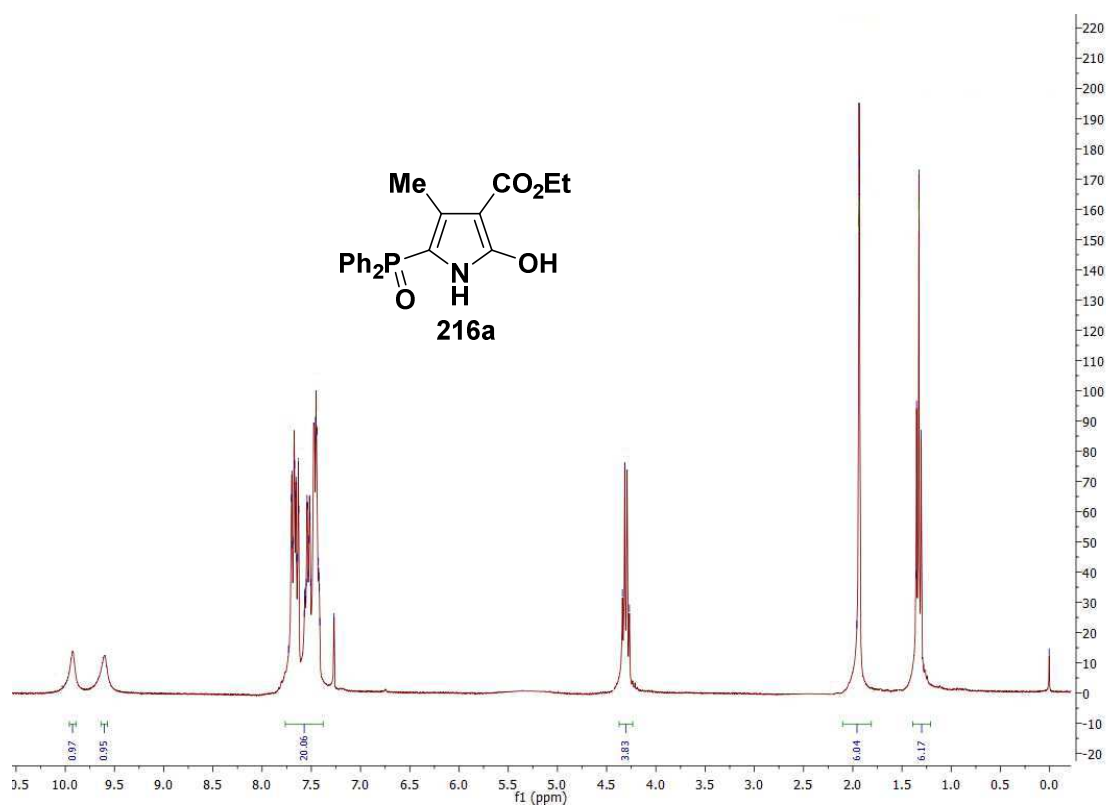


Figura 51a

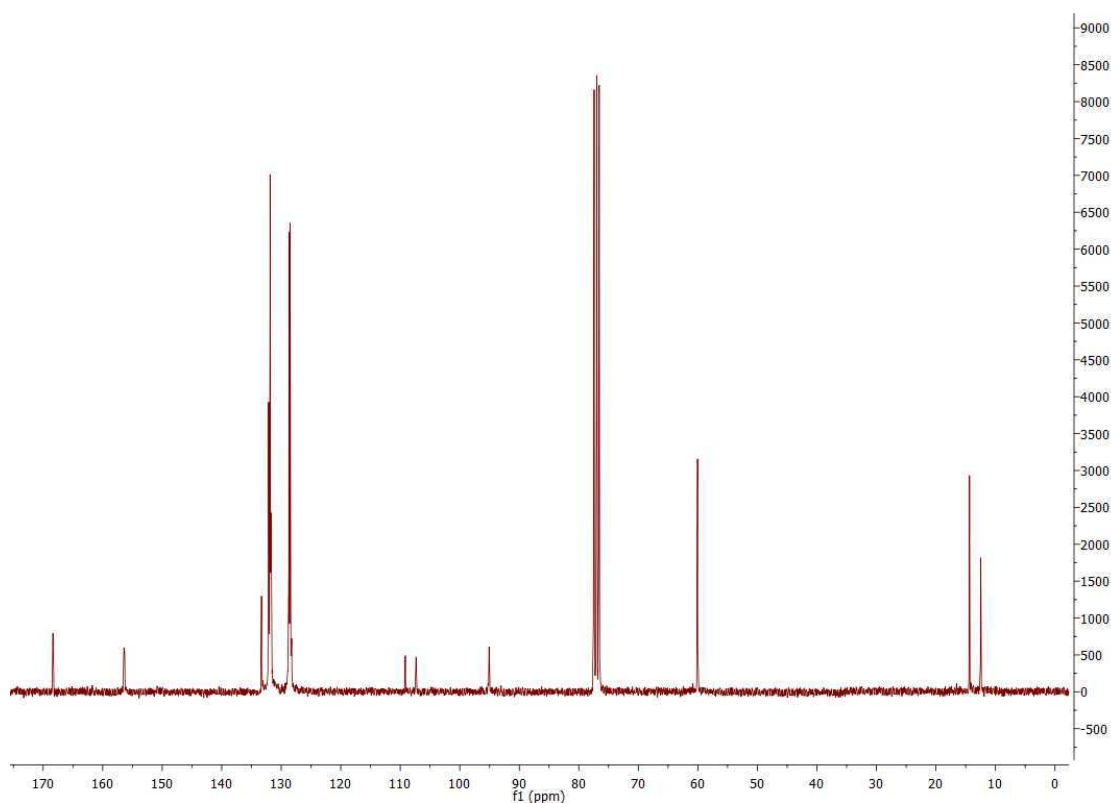
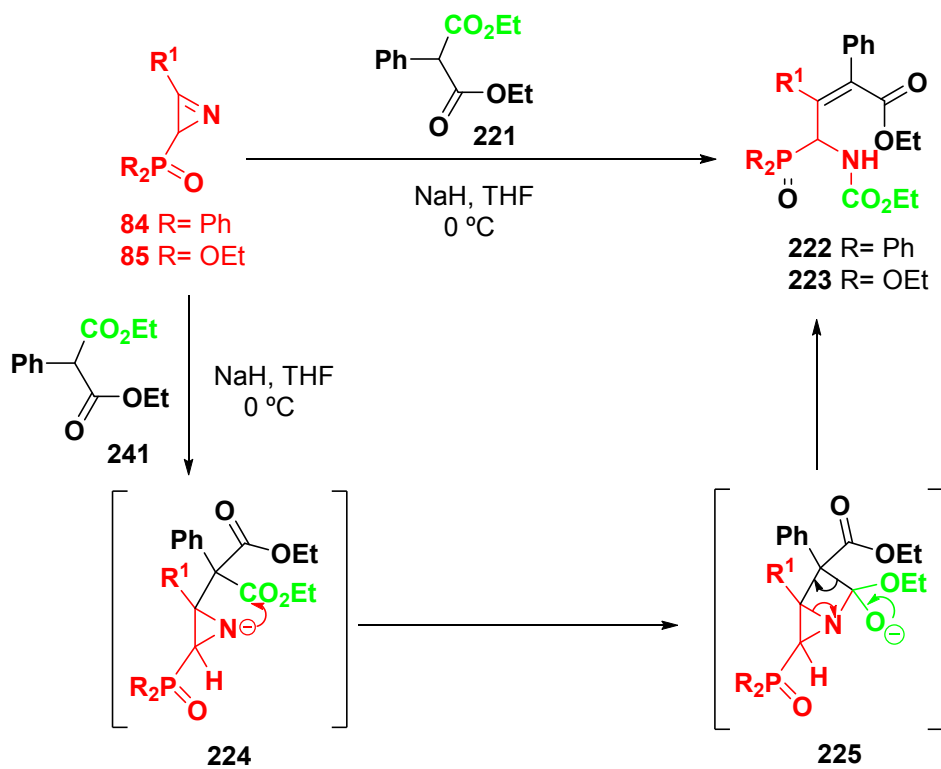


Figura 51b

La formación de éstos hidroxipirroles **216** y **217** puede ser explicada por la adición nucleofílica del enolato del malonato de dietilo sobre el enlace íminico de las azirinas seguido por una apertura del anillo de la aziridina intermedia **218**, que tras la reorganización [1,3] de hidrógeno desde el carbono 2 al átomo de nitrógeno puede generar el de intermedio **219**. La ciclación intramolecular del mismo, puede llevar a la formación de las 1,5-dihidro-3-pirrolin-2-onas **220**. La aromatización por tautomerización prototrópica de estos heterocícllos **220** podría conducir a los correspondientes derivados de hidroxipirrol fosforados **216** y **217**, favorecida por la presencia de un grupo etoxicarbonil en posición 3. Un proceso de aromatización similar, ha sido descrito en la síntesis de 3-hidroxipirrolfosfonato **XXXIII** por la aromatización de 3-oxo-2-fosfonato pirrolidinas<sup>26</sup> (ver Esquema 55, *vide supra*).

Posteriormente, se estudió el efecto de un sustituyente arilo en el carbono  $\alpha$  de los malonatos y se observó un comportamiento diferente cuando tuvo lugar la reacción de las 2H-azirinas derivadas de óxido de fosfina **84** y de fosfonato de dietilo **85** con enolatos derivados de

malonatos 2-fenilsustituídos. Así, el tratamiento de los óxidos de las 2H-azirina-2-ildifenilfosfinas **84** (R= Ph) con el enolato derivado del 2-fenilmalonato de dietilo **221** y NaH a 0°C genera exclusivamente a la formación de  $\alpha$ -aminoacil vinílogos derivados de óxido de fosfina **222a** (R= Ph, R<sup>1</sup>= CH<sub>3</sub>) y **222b** (R= Ph, R<sup>1</sup>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) (Esquema 56, Tabla 10, entradas 1 y 2).



Esquema 56

Tabla 10.  $\alpha$ -Aminoacil vinílogos fosforados **242** y **243**

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>222a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	50 <sup>b</sup>
2	<b>222b</b>	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60 <sup>b</sup>
3	<b>223a</b>	OEt	CH <sub>3</sub>	45 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Rendimientos desde las azirinas **84** y **85**.

Los datos espectroscópicos de la estructura **222b**, presenta en el  $^1\text{H}$  RMN la señal del los grupos CH-P y el NH del a un  $\delta_{\text{H}} = 5.58$  (t,  $^2J_{\text{PH}} = 9.2$  Hz) y 6.30 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 3.8$  Hz) respectivamente. Por otra parte, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan los desplazamientos del átomo directamente unido al fósforo a  $\delta_{\text{C}} = 52.3$  (d,  $^1J_{\text{PC}} = 73.0$  Hz) 12.5 para el grupo  $\alpha$  amida y a 108.7 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 136.5$  Hz) ppm para el carboxilato (Figuras 52a y 52b).

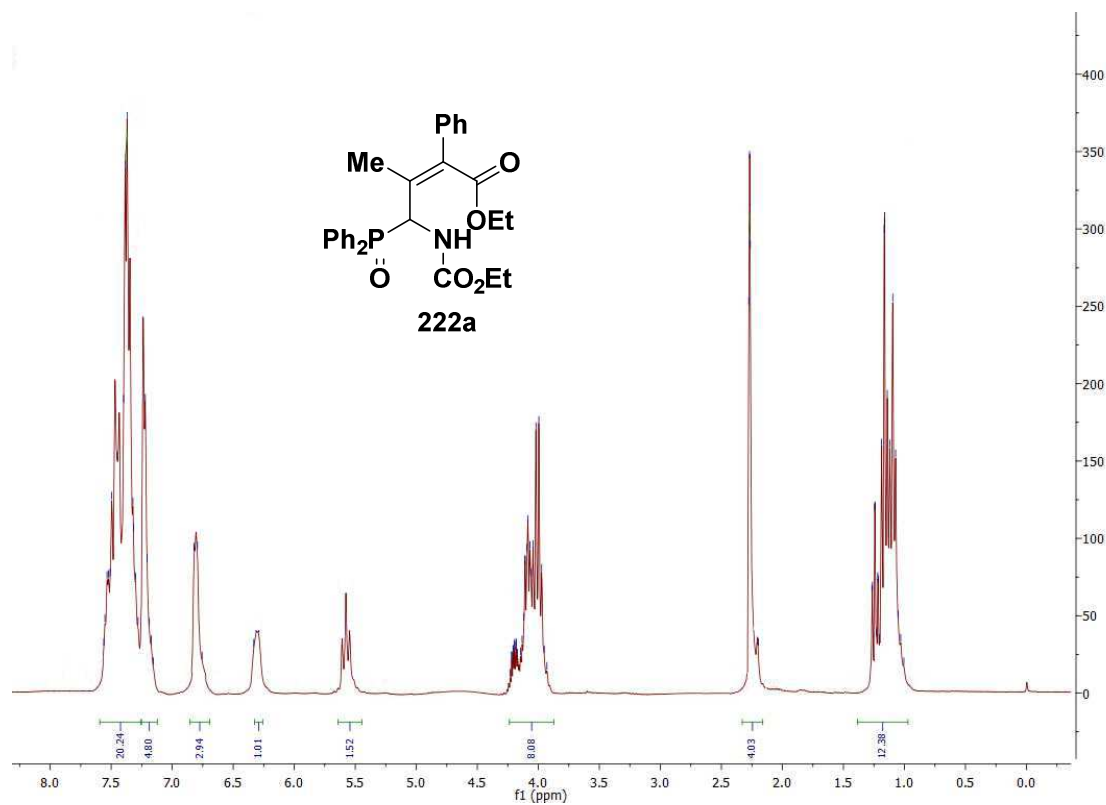
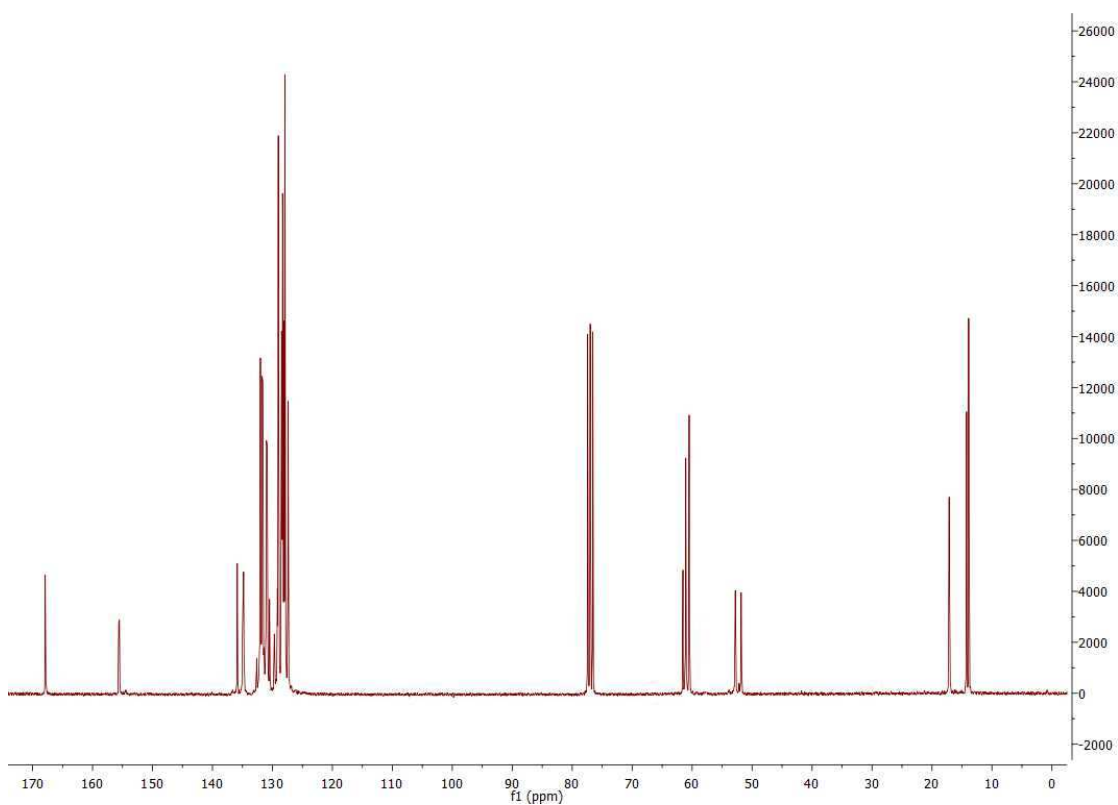


Figura 52a



**Figura 52b**

La adición nucleófila selectiva del enolato del 2-fenilmalonato de dietilo al enlace imínico de las azirinas sugiere la formación de las aziridinas **224** y la formación de un intermedio bicíclico **225**. La posterior apertura de ambos anillos como se indica en el esquema 8 podría explicar la formación de los compuestos  $\alpha$ -aminoaquil carbamatos vinílogos fosforados funcionalizados **222**, cuya asignación estructural fue determinada por rayos X (Figura 53).

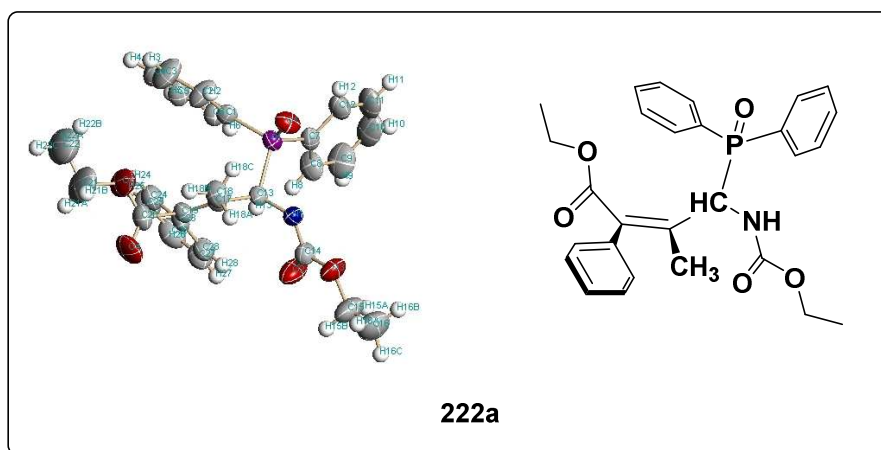


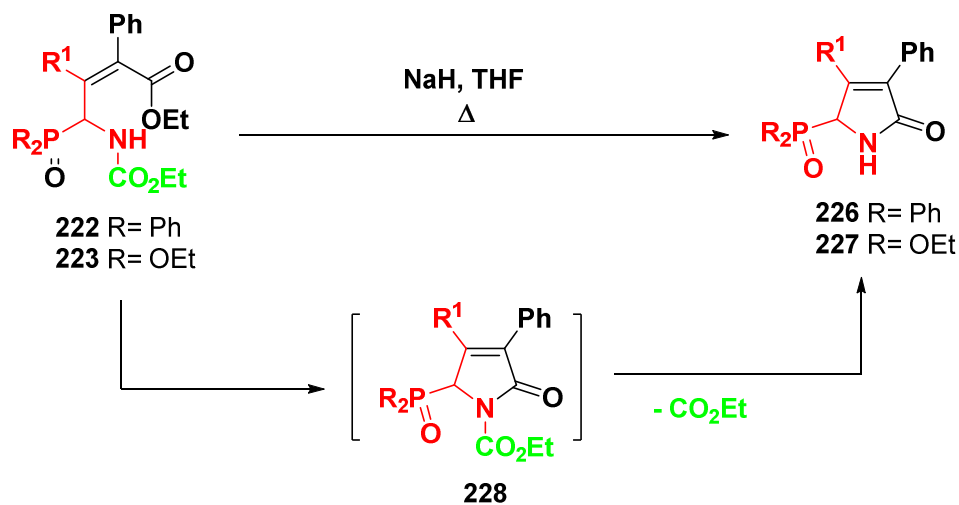
Figura 53

El proceso se ha extendido a las azirinas derivadas de fosfonato **85a** (R= OEt) y en similares condiciones de reacción proporciona el  $\alpha$ -aminoalquil vinílico derivado de fosfonato **223** (R= OEt) (Esquema 57, Tabla 10, entrada 3). Es de destacar que los nuevos derivados de  $\alpha$ -aminofosforados vinílicos<sup>233</sup> **222** y **223** son isómeros de  $\alpha$ -vinilglicinas biológicamente activas.<sup>234</sup>

Posteriormente se exploró la ciclación de los derivados  $\alpha$ -aminofosforados **222** y **223**. El tratamiento térmico de los mismos con NaH en reflujo de THF da lugar a la formación de 1H-pirrol-2(5H)-onas con óxido de fosfina **226** (R= Ph) y con fosfonato de dietilo **227** (R= OEt) (Esquema 57, Tabla 11, entradas 1,2 y 3).

<sup>233</sup> a) F. Palacios; C. Alonso; J. M. de los Santos, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 899; b) M. Ordoñez; H. Rojas-Cabrera; C. Cativiela, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 17.

<sup>234</sup> a) R. R. Rando, *Nature*, **1974**, *250*, 586; b) O. W. Griffith, *J. Biol. Chem.*, **1983**, *258*, 1591. c) J. E. Coleman; J. L. C. Wright, *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 668.



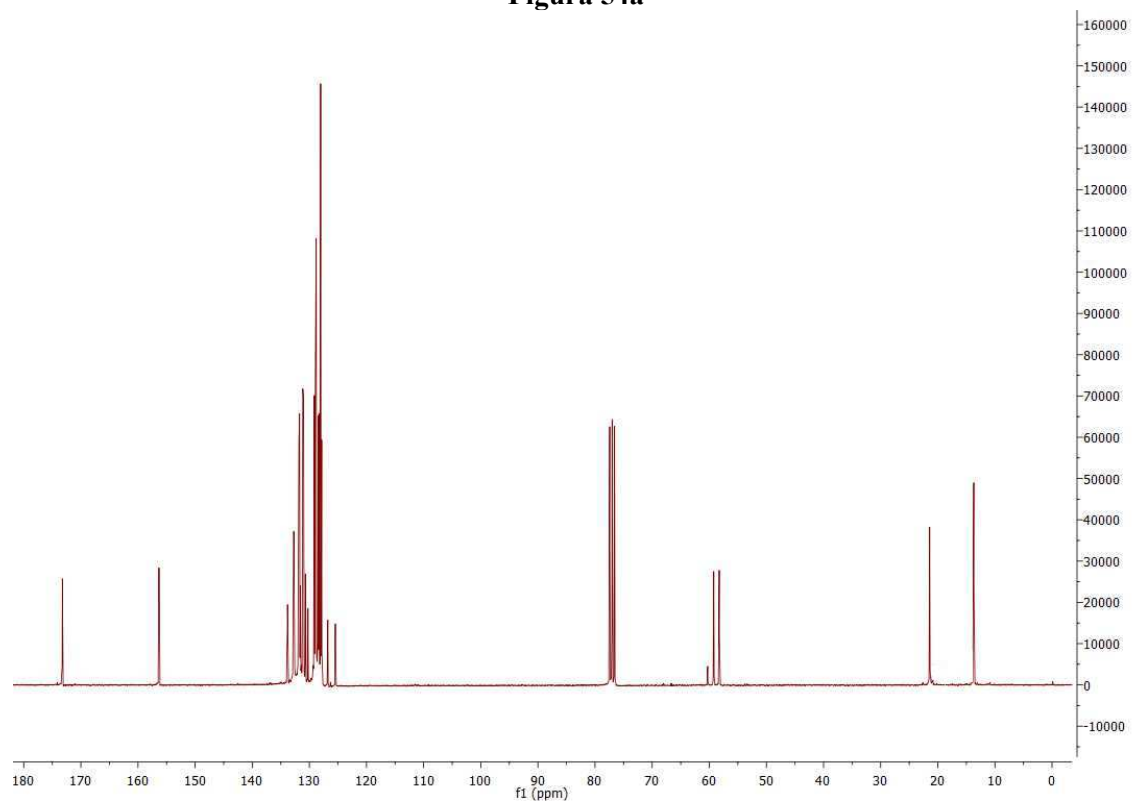
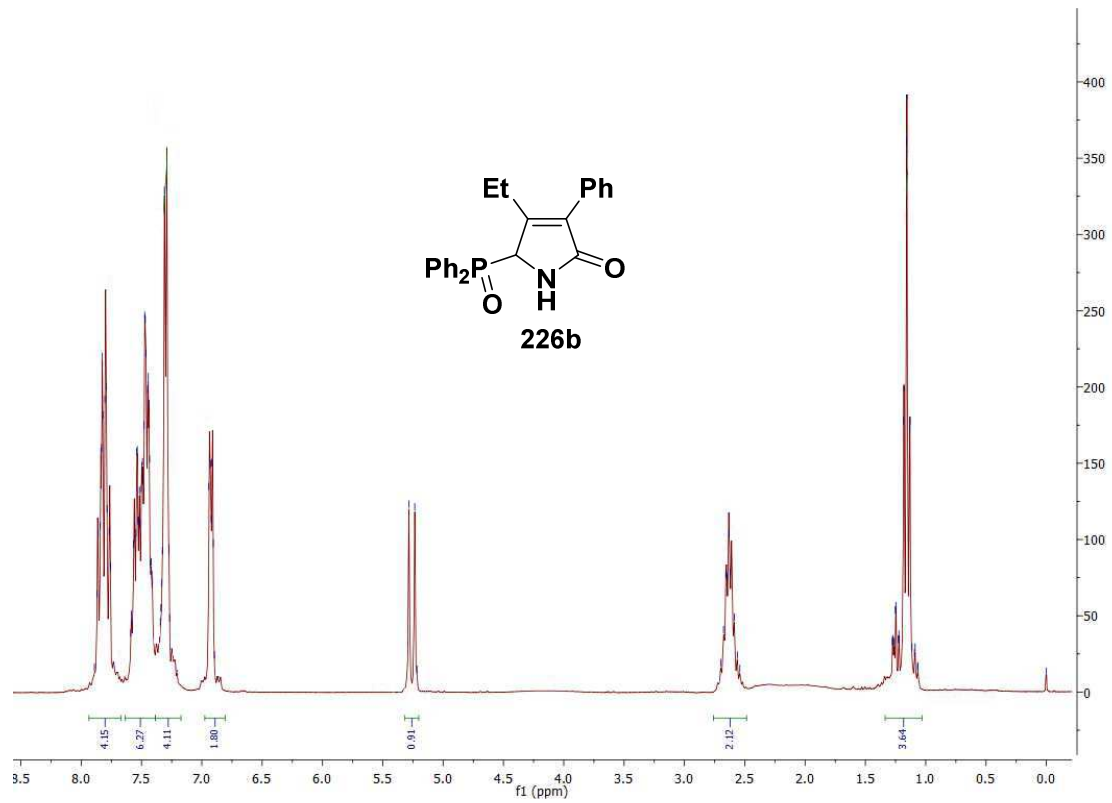
Esquema 57

Tabla 11. 1H-pirrol-2(5H)-onas derivadas fosfina 226 y fosfonato 227

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	226a	Ph	CH <sub>3</sub>	83 <sup>c</sup>
2	226b	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70 <sup>c</sup>
3	227a	OEt	CH <sub>3</sub>	94 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Rendimientos a partir de  $\alpha$ -aminoalquil vinil fosforados 222 y 223.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN de **226a** se observa una señal a  $\delta_{\text{H}} = 5.19$  (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 14.2 Hz) ppm para el CH-P, mientras que en el espectro de <sup>13</sup>C RMN se pueden apreciar absorciones a  $\delta_{\text{C}} = 61.3$  (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 72.0 Hz) y 172.9 ppm correspondientes al CH-P y al grupo amido (Figura 54a y 54b).





La formación de los heterocícl<sup>os</sup> **226** y **227** se podría explicar mediante la generación de un intermedio pirrólico **228** (Esquema 9, *vide supra*) obtenido por cierre intramolecular de los  $\alpha$ -aminoalquil vinílicos fosforados **222** y **223**, que tras la posterior desprotección del nitrógeno del anillo con pérdida del carboxilato formaría las 1H-pirrol-2(5H)-onas con un grupo fosforilado **226** y **227**.

Por tanto, el ataque nucleófilo del enolato del malonato de dietilo sobre 2H-azirinas fosforadas origina 2-hidroxipirroles funcionalizados. Sin embargo, la presencia de un grupo fenilo en  $\alpha$  del enolatos derivados de malonato de dietilo origina un cambio mecanístico y a través de derivados  $\alpha$ -aminoalquil carbamatos vinílicos fosforados **222** y **223** origina 1H-pirrol-2(5H)-onas con un grupo óxido de fosfina **226** o con un grupo fosfonato **227**.

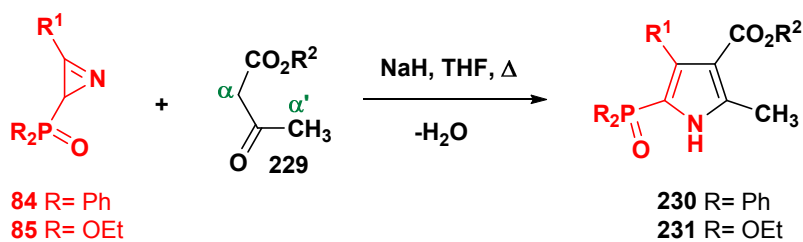
El proceso, hasta donde nosotros sabemos, representa la primera síntesis de 2-hidroxipirroles (**216** y **217**) y 1H-pirrol-2(5H)-onas (**226** y **227**) con un grupo de óxido de fosfina o de fosfonato.

### 3.3.2 Adición selectiva sobre 2H-azirinas fosforiladas de enolatos derivados de $\beta$ -cetoésteres.

#### 3.3.3.1 Enolatos derivados de 2-oxo-butanoato de metilo.

Con el objetivo de analizar si los enolatos derivados de  $\beta$ -cetoésteres muestran un comportamiento similar o diferente a los de  $\beta$ -diésteres, se ha estudiado la reacción con enolatos derivados de 2-oxo-butanoato de metilo para comprobar si este tipo de nucleófilos eran capaces de proporcionar nuevos derivados de pirrol con sustituyentes fosforilados.

Así, se desarrolló la reacción de óxidos de 2H-azirin-fosfina **84** con 2-oxobutanoato de metilo **229** en presencia de NaH a reflujo de THF para generar óxidos de 1H-pirrol-2-il fosfinas **230** (Esquema 58, tabla 12, entradas 1-3).



Esquema 58

Tabla 12. 1H-pirroles derivados de fosfanóxido **230** y fosfonato **231**

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>230a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	60
2	<b>230b</b>	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	75
3	<b>230c</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60
4	<b>231a</b>	OEt	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	60
5	<b>231b</b>	OEt	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	95

<sup>a</sup>Rendimiento de los compuestos desde las azirinas **84** y **85**.

Los datos espectroscópicos de la figuras 55a y 55b están en concordancia con la estructura **230b**. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN presenta la absorción a  $\delta_{\text{H}} = 2.49$  ppm para el grupo metilo y a 10.44 ppm se observa la señal del NH. En El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se encuentran señales a  $\delta_{\text{C}} = 115.4$  (d,  $^1J_{\text{PC}} = 133.0$  Hz) para el carbono cuaternario directamente unido a fosforo y para el grupo carbonilo del éster a 165.9 ppm.

Este proceso puede extenderse a las azirinas derivadas de fosfonato de etilo **103**. El tratamiento de la 3-metil-**85a** (R= OEt, R<sup>1</sup>= CH<sub>3</sub>) y de la 3-fenil-2H-azirina **85c** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Ph), con el enolato derivado de 2-oxobutanoato de metilo **229** en presencia de NaH en THF a 0°C proporciona exclusivamente 1H-pirrol-2-il fosfonatos **231a, b** (Esquema 11, Tabla 3, entrada 4 y 5).

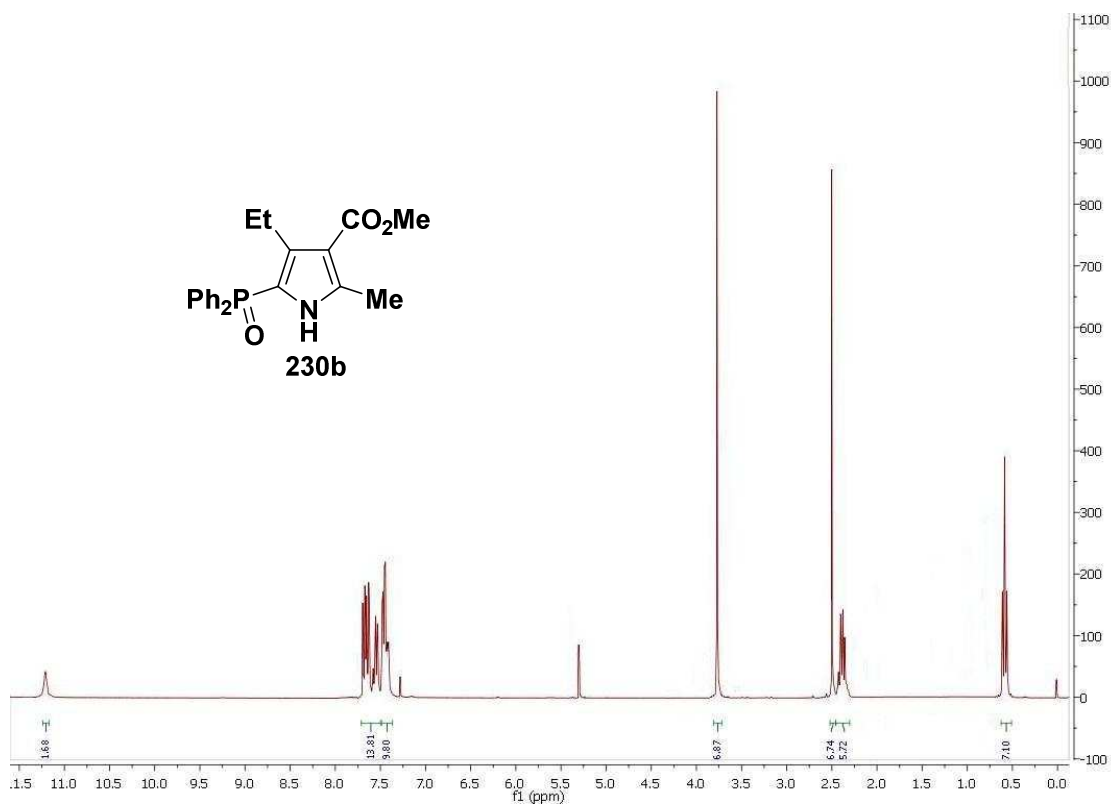
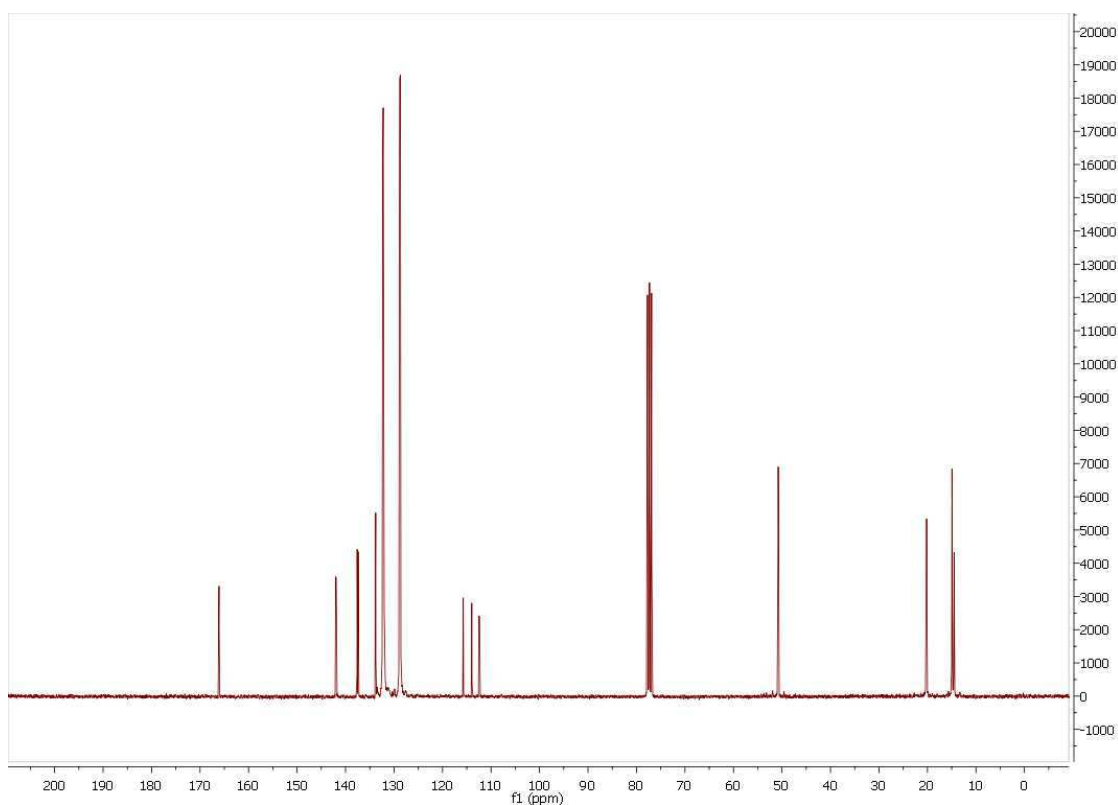
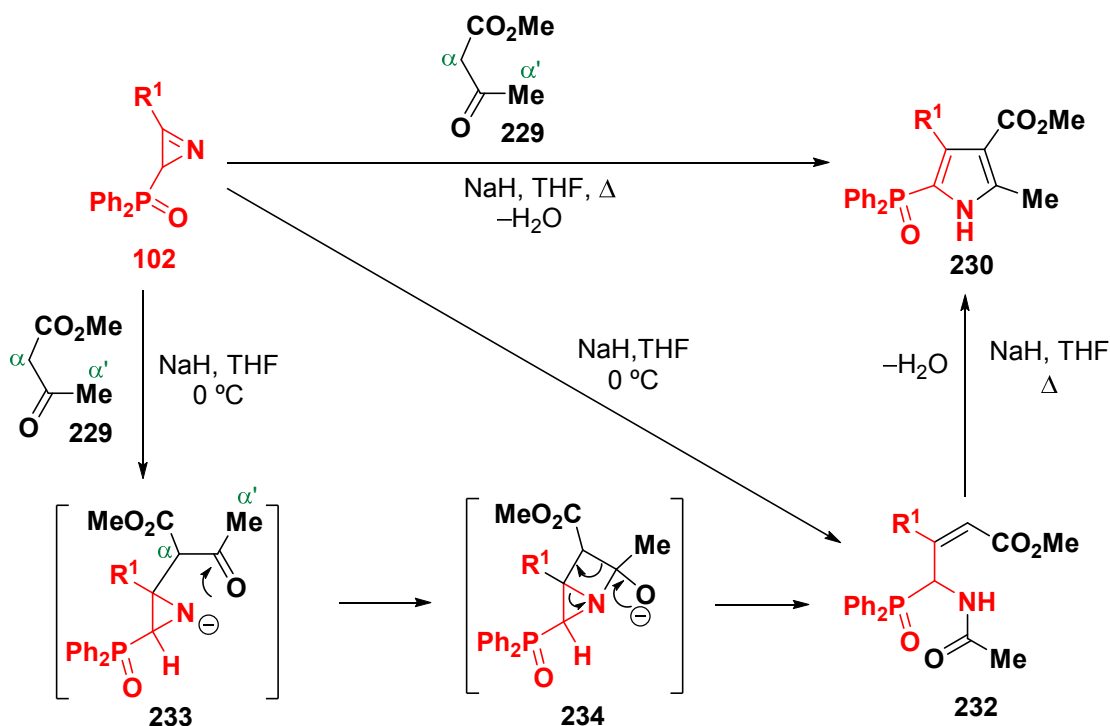


Figura 55a



**Figura 55b**

Con el fin de ilustrar el mecanismo de reacción de la obtención de los correspondientes pirroles funcionalizados **230** y **231** se pensó en realizar modificaciones en las condiciones del proceso para así atrapar y aislar algún intermedio que proporcionara información sobre el proceso. Por dicha razón, se exploró la posibilidad de atrapar un intermedio de la reacción cuando se realiza el proceso a una temperatura de 0°C. La reacción del óxido de 2H-azirina-fosfina **85a** ( $R^1 = \text{Me}$ ) con el 2-oxobutanoato de metilo **229** y NaH en THF a 0°C permite la formación del óxido de 4-metoxicarbonil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il fosfina **230a** ( $R^1 = \text{Me}$ ) junto a un nuevo compuesto **232a** en una proporción 55/45 (Esquema 59, Tabla 13, entrada 1). Desafortunadamente este nuevo compuesto **232a** no pudo ser aislado.



Esquema 59

Las mismas condiciones de reacción se aplicaron a la reacción del óxido de 2H-azirinfosfina **84b** ( $\text{R}^1 = \text{Et}$ ) con el 2-oxo-butanoato de metilo **229** e NaH en THF a  $0^\circ\text{C}$  obteniéndose la mezcla del óxido de 4-metoxicarbonil-3-metil-5-etil-1H-pirrol-2-il fosfina **230b** ( $\text{R}^1 = \text{Et}$ ) (Esquema 59, Tabla 13, entrada 2) además de un nuevo compuesto **232b** ( $\text{R}^1 = \text{Et}$ ) en una proporción 70/30. En este caso, el óxido de  $\alpha$ -aminoalquilfosfina vinílico **232b** (Esquema 59, Tabla 13, entrada 6) pudo ser aislado por columna cromatográfica.

El tratamiento térmico de la mezcla **230a/232a** (Esquema 58, Tabla 13, entrada 1) con NaH a reflujo de THF da como resultado la formación del óxido de pirrol-fosfina **230a** (Esquema 58, Tabla 13, entrada 3). Al igual que en el caso anterior, el tratamiento térmico de la mezcla **230b/232b** (Esquema 58, Tabla 13, entrada 2) con NaH a reflujo de THF conduce a la formación del óxido de pirrol-fosfina **230b**. Del mismo modo, tal y como era de esperar, el tratamiento térmico del óxido de  $\alpha$ -aminoalquilfosfina vinílico **231b** en las mismas condiciones, proporciona el compuesto **230b** (Esquema 58).

**Tabla 13.** 1H-pirroles fosforados **230** y  $\alpha$ -aminoalquilfosfinas vinílogas **232**

Entrada	Compuesto	R	Ratio	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>230a/232a</b>	Ph	55/4 <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	85
2	<b>230b/232b</b>	Ph	70/30 <sup>b</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	83
3	<b>230a</b>	Ph		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(90) <sup>c</sup>
4	<b>230b</b>	Ph		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	(80) <sup>c</sup> (84) <sup>d</sup>
5	<b>232b</b>	Ph		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	30 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Rendimiento de cuando se obtienen ambos compuestos **230** y **232**. <sup>b</sup>Medido por <sup>31</sup>P-RMN. <sup>c</sup>Rendimiento del compuesto aislado **230b** de la reacción de la mezcla **230b/232b**. <sup>d</sup>Rendimiento del compuesto aislado **230b** obtenido desde **232b**. <sup>e</sup>Aislado de la mezcla **230b/232b**.

Los datos espectroscópicos están en concordancia con la estructura asignada a **232b**. Se observan señales a  $\delta_{\text{H}} = 1.92$  para el grupo metilo y a 5.53 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> = 1.5 Hz) ppm para el CH=C, mientras que en el <sup>13</sup>C RMN aparecen señales para los carbonos del grupo metilo unido al grupo amido a 22.9 y a 49.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 71.5 Hz) para el CH unido directamente al átomo de fósforo (Figura 56a y 56b).

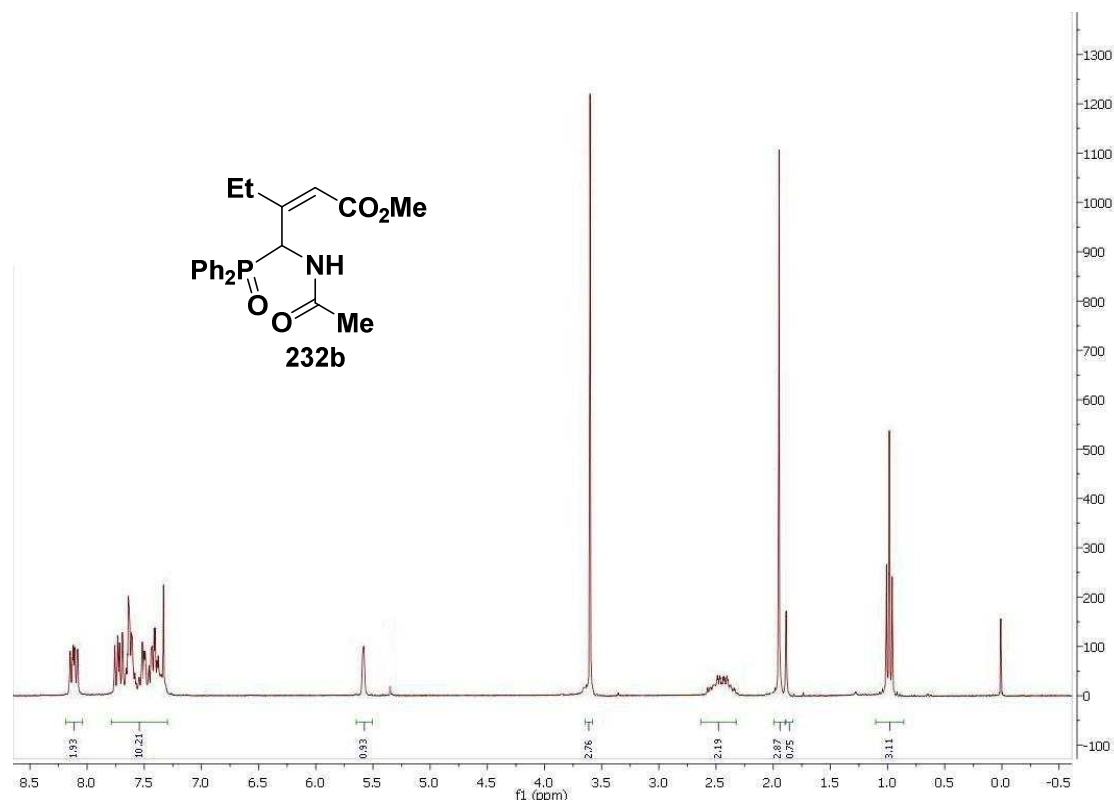


Figura 56a

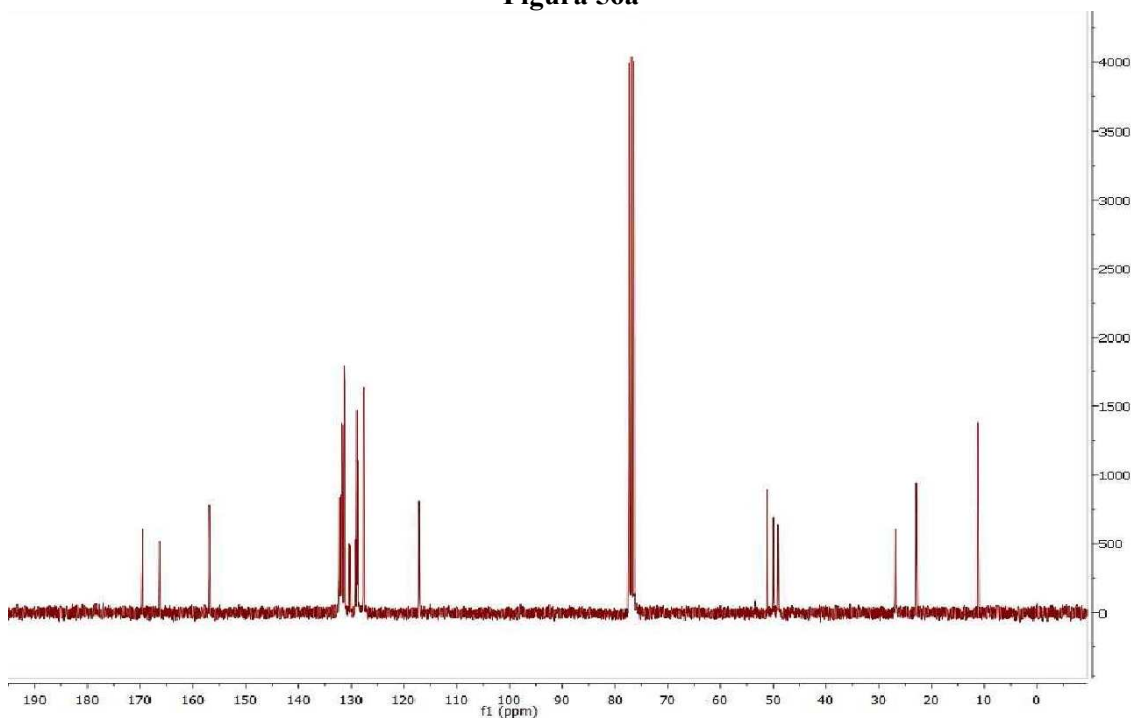


Figura 56b

Además, la estructura asignada quedó confirmada por difracción de rayos X (Figura 57).

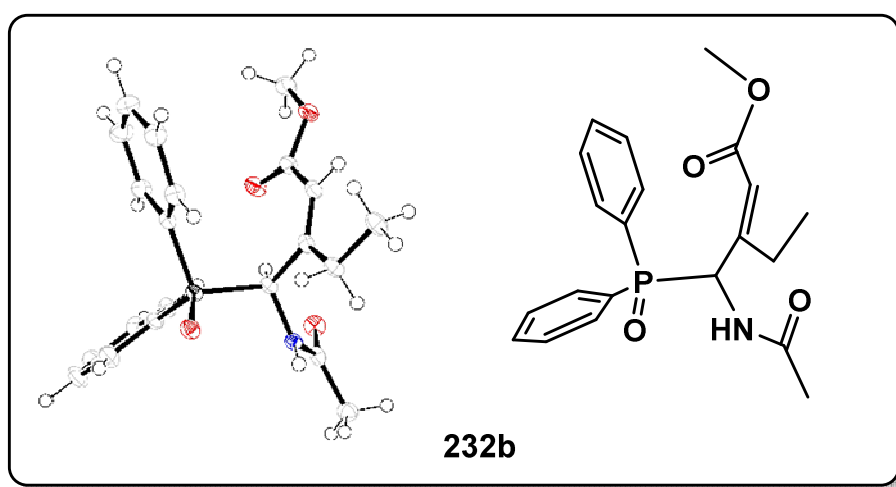


Figura 57

La formación del óxido de  $\alpha$ -aminoalquilfosfina vinílogo **232** sugiere la adición selectiva del enolato derivado del acetil acetato **229** al enlace imínico del anillo de la azirina **84**, generando el intermedio **233**, seguido de la adición nucleófila intramolecular de la aziridina

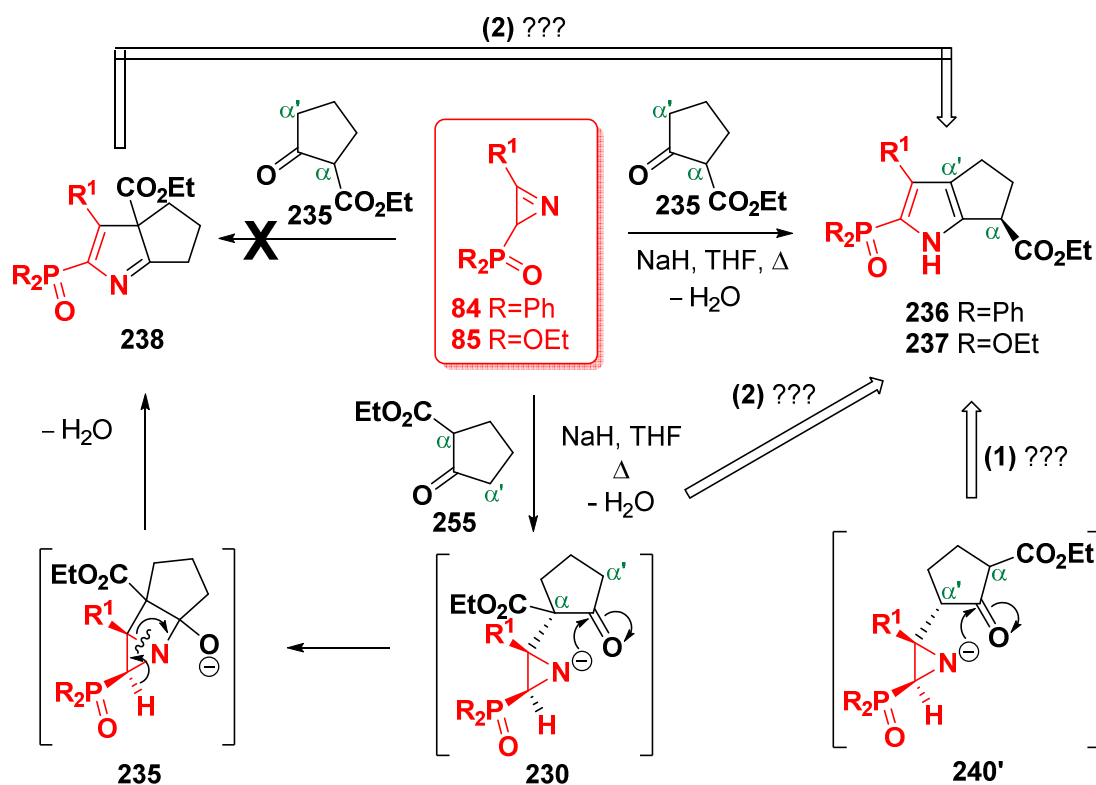
sobre el grupo carbonilo obteniendo un biciclo fusionado de aziridina-azetidina **85** cuya apertura del anillo por el enlace C-N de la aziridina y del enlace C-C de la azetidina proporciona el compuesto **232** (Esquema 58, Tabla 13, entrada 5). La ciclocondensación de **232** en presencia de base (NaH) con pérdida de agua da lugar al pirrol **250** (Esquema 59).



### 3.3.2.2 Adición selectiva de enolatos derivados de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo

Con el objeto de explorar el comportamiento de enolatos rígidos en un anillo de cinco miembros, se ha estudiado el comportamiento como nucleófilo del enolato derivado de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo para comprobar si era similar a los casos anteriores y permitía conseguir nuevos derivados de pirrol con sustituyentes fosforados.

De tal manera que cuando el óxido de 2H-azirinfosfina **84a** (R= Ph, R<sup>1</sup>= Me) es tratado con 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo **235** en presencia de NaH a reflujo en THF, no se forma el esperado pirrol bicíclico **238**, que podía preverse para un comportamiento similar a los resultados obtenidos previamente con acetil acetatos.



Esquema 60

La formación de estos pirroles **238** implicarían la reacción de adición del  $\alpha$ -enolato del cetoéster **235** sobre la azirina seguido de un ataque nucleófilo intramolecular del NH de la aziridina al grupo carbonilo del intermedio **240** y la expansión anular del fragmento bicíclico fusionado de aziridina-azetidina del intermedio tricíclico **239** (Esquema 60). Sin embargo, en lugar del pirrol **238** se forma otro derivado de pirrol bicíclico, el óxido de 6-etoxicarbonil-3-metil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[*b*]-pirrol-2-il fosfina **236a** (R= Ph, R<sup>1</sup>= Me; Esquema 60, Tabla 14, entrada 1).

**Tabla 14.** Ciclopenta[*b*]-pirrol-2-il fosfanóxidos **236** y fosfonatos **237**.

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>236a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	87 (90) <sup>b</sup>
2	<b>237b</b>	OEt	CH <sub>3</sub>	81 (96) <sup>b</sup>
3	<b>237c</b>	OEt	Ph	75

<sup>a</sup>Rendimiento a partir de azirinas **84** y **85**. <sup>b</sup>Rendimiento a partir de aziridinas **241**.

El espectro de <sup>31</sup>P RMN muestra una única señal para el grupo óxido de fosfina del pirrol sustituido **236a** a  $\delta_p = 19,8$  ppm, mientras que se observa un doblete a  $\delta_H = 1,78$  ppm (<sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 1,4 Hz) del grupo metilo en el espectro de <sup>1</sup>H RMN (Figura 58a). Además, en el espectro de <sup>13</sup>C RMN se puede apreciar que el grupo carboxilato no está unido a un átomo de carbono cuaternario como se esperaría en el compuesto **238a**, sino que está enlazado directamente al CH del anillo del ciclopentano con señales a  $\delta_C = 43,7$  ppm y a 172,0 ppm para el átomo 6-CH y el grupo carboxilato respectivamente (Figura 58b).

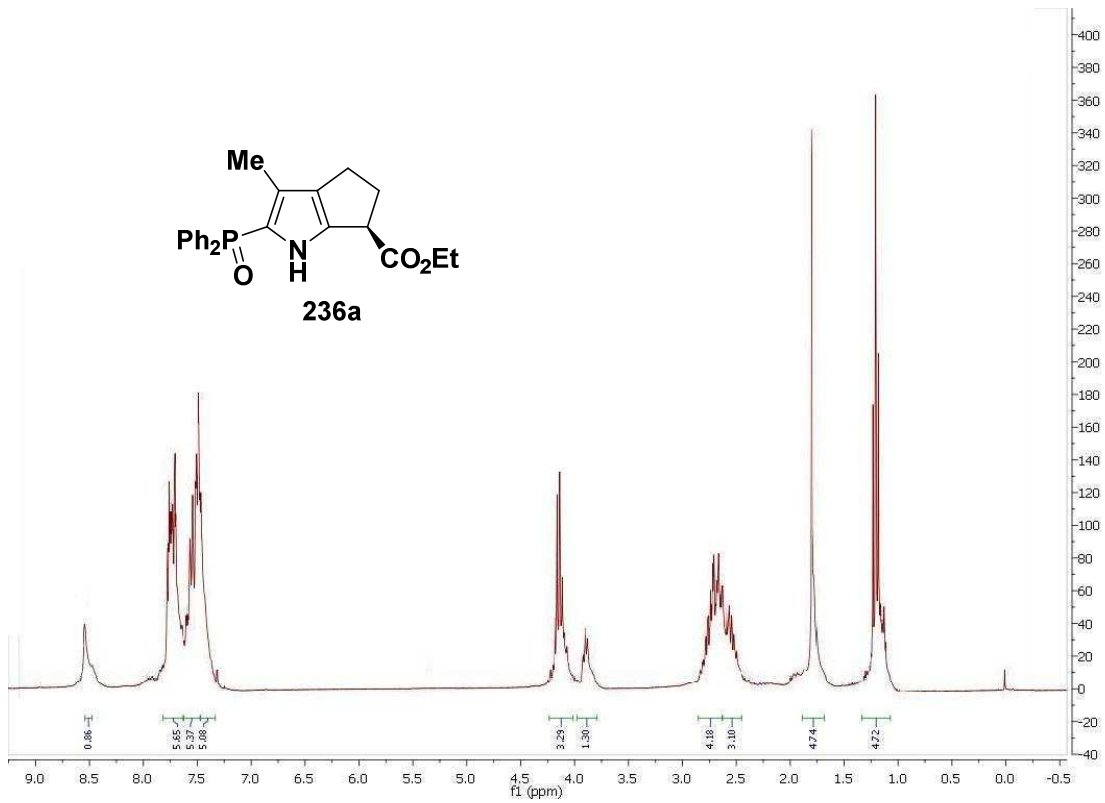


Figura 58a

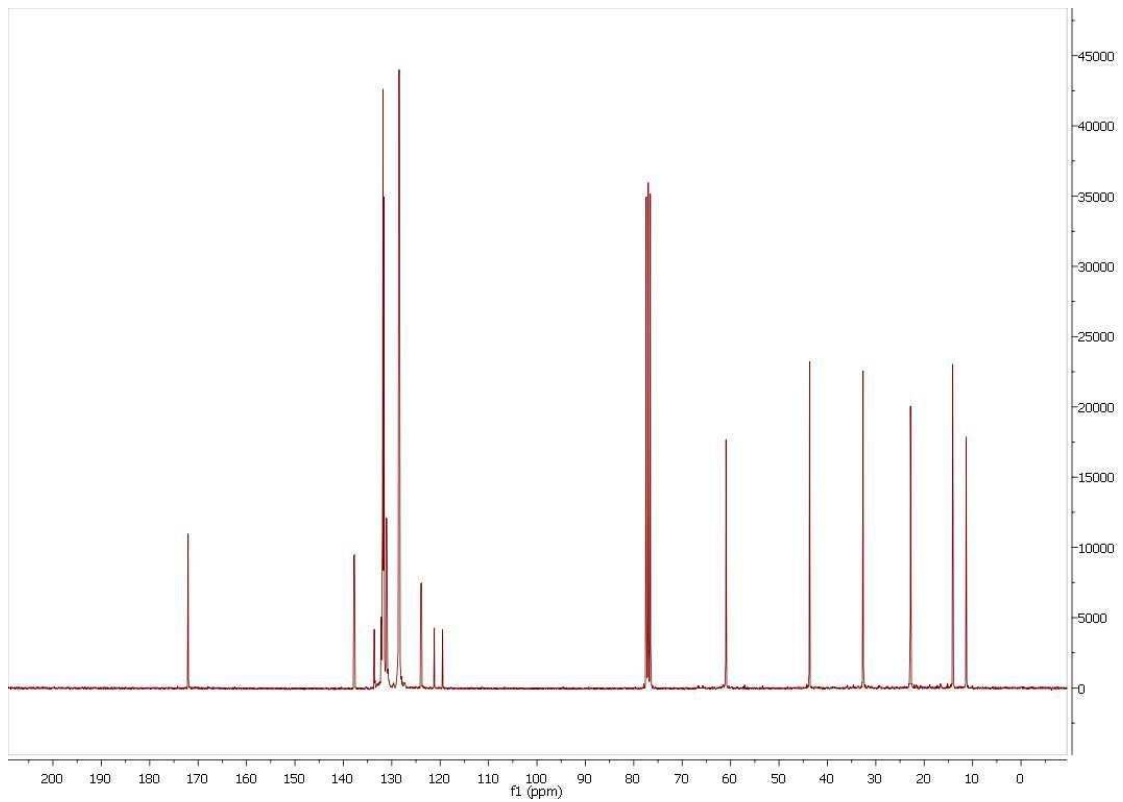


Figura 58b

El estudio de difracción de rayos X confirma la estructura del compuesto del pirrol **55a** (Figura 59).

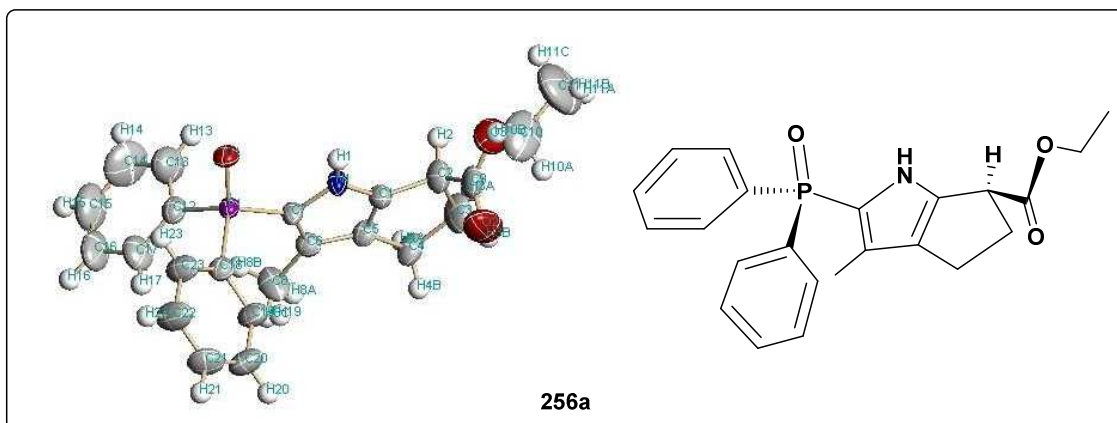


Figura 59

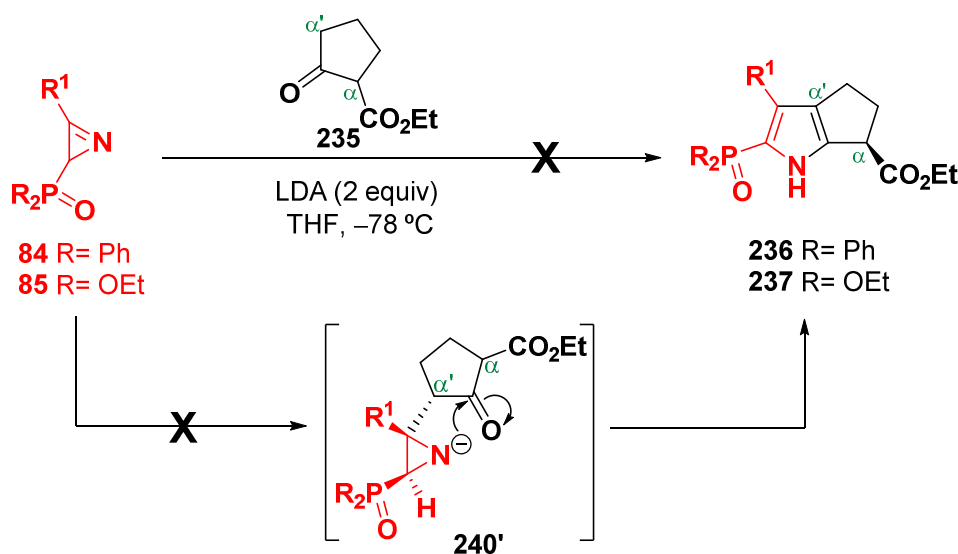
Este proceso también pudo ser extendido a 2H-azirinas derivadas de fosfonato **85** (R= OEt). Así, el tratamiento de **85a** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Me) y de la 3-fenil-2H-azirina **85c** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Ph), con el enolato derivado del 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo **235** en presencia de NaH en THF dan como resultado los ciclopenta[b]-pirrol-2-il fosfonatos **237b, c** (Esquema 60, Tabla 14, entradas 2 y 3).

La formación de los compuesto **236** y **237** no es sencilla aparentemente y podría ser explicada entre otras razones (Esquema 60):

- 1) Por la adición directa del  $\alpha'$ -enolato del cetoéster **234**, que implicaría al grupo carbonilo y al CH $\alpha'$ , sobre las azirinas **84** y **85** generaría el intermedio **259**, por la adición nucleófila intramolecular del grupo amino de la aziridina al grupo carbonilo del intermedio **240'**.
- 2) Por la formación del esperado derivado pirrol bicíclico **238** y la posterior transposición [1,3] del grupo carboxílico.

- 3) Por la adición directa del  $\alpha$ -enolato del cetoéster **255**, que implica el grupo carbonilo y el CH $\alpha$ , sobre las azirinas **84** y **85** produciría el intermedio **240** y la formación del pirrol **236** y **237** a través de un nuevo proceso implicando a nuevos intermedios.

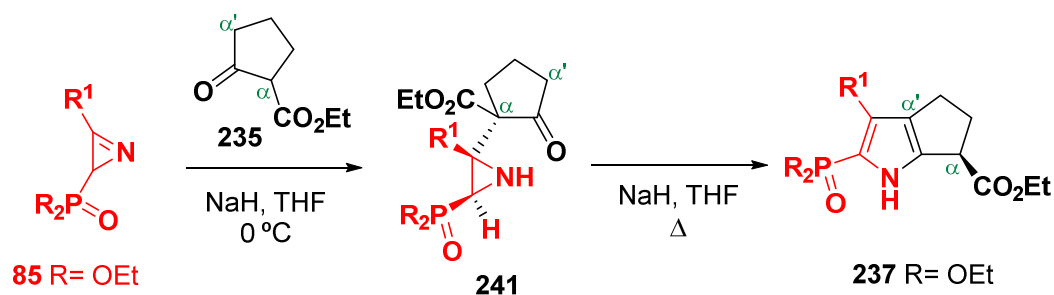
Con el fin de explicar el mecanismo de la formación de los pirroles **236** y **237**, hemos intentado atrapar o aislar intermedios del proceso. Inicialmente, exploramos si el  $\alpha'$ -enolato (dianión) del cetoéster **235** (alternativa 1 del esquema 60) pudiera estar implicado en la adición nucleófila sobre las azirinas **84** y **85** para generar **239**, por la adición nucleófila intramolecular del intermedio **240'**, de modo similar a lo descrito en la reacción de dianiones 1,3-dicarbonílicos con  $\alpha$ -azidocetonas.<sup>235</sup> Sin embargo, el tratamiento del óxido de 2H-azirinfosfina **84a** (R= Ph, R<sup>1</sup>= Me) o la 2H-azirinfosfonato de dietilo **85b** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Me) con 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo **235** en presencia de dos equivalentes de LDA en THF a -78°C no dio lugar a los pirroles **236** y **237**, recuperándose los productos de partida. Cuando se eleva la temperatura, a temperatura ambiente y a reflujo de THF, se obtienen mezclas complejas de productos (Esquema 61).



Esquema 61

<sup>235</sup> a) P. Langer; I. Freifeld, *Chem. Commun.* **2002**, 2668; b) I. Freifeld, H. Shojaei; R. Dede; P. Langer, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6165; c) I. Freifeld; H. Shojaei; P. Langer, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4965.

Seguidamente, se realizó la reacción entre las azirinas fosforiladas **84** y **85** con el enolato del cetoéster **235** en presencia de NaH en THF, a 0°C en lugar de a 60°C. Cuando se emplea la 2H-azirina derivada de óxido de fosfina **84a** (R= Ph, R<sup>1</sup>= Me) no se pudo aislar ningún intermedio y se obtiene el pirrol **236a** con un rendimiento del 85 % (Esquema 62). Sin embargo, la reacción con las azirinas derivadas de fosfonato de etilo **85a** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Me), **85b** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Et) y **85c** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Ph) con el 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo **235** en presencia de NaH en THF a 0°C generan las aziridinas funcionalizadas, 3-(dietoxifosforil)-2-aziridin-2-il-2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo **231a** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Me), **231b** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Et) y **231c** (R= OEt, R<sup>1</sup>= Ph) (Esquema 62, Tabla 15, entradas 1-3). La formación de estos compuestos implicaría la intervención del α-enolato derivado del cetoéster cíclico **235** (alternativa 3 del esquema 60).



Esquema 62

Tabla 15. Aziridinas derivadas de 2-oxociclopentanocarboxilato fosforiladas **241**

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>241a</b>	OEt	CH <sub>3</sub>	86
2	<b>241b</b>	OEt	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	90
3	<b>241c</b>	OEt	Ph	88

<sup>a</sup>Rendimiento desde las azirinas **84** y **85**.

El espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN del grupo fosforilado de la aziridina **241a** resuena a  $\delta_{\text{P}} = 23,8$  ppm, y en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa un doblete bien resuelto a  $\delta_{\text{H}} = 1,54$  ppm ( $^2J_{\text{PH}} = 12,9$  Hz) para H3. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observa un doblete a  $\delta_{\text{C}} = 32,0$  ppm ( $^1J_{\text{PC}} = 201,4$  Hz) y un singlete a  $\delta_{\text{C}} = 41.6$  ppm para C3 y C2 respectivamente (Figura 60a y 60b).

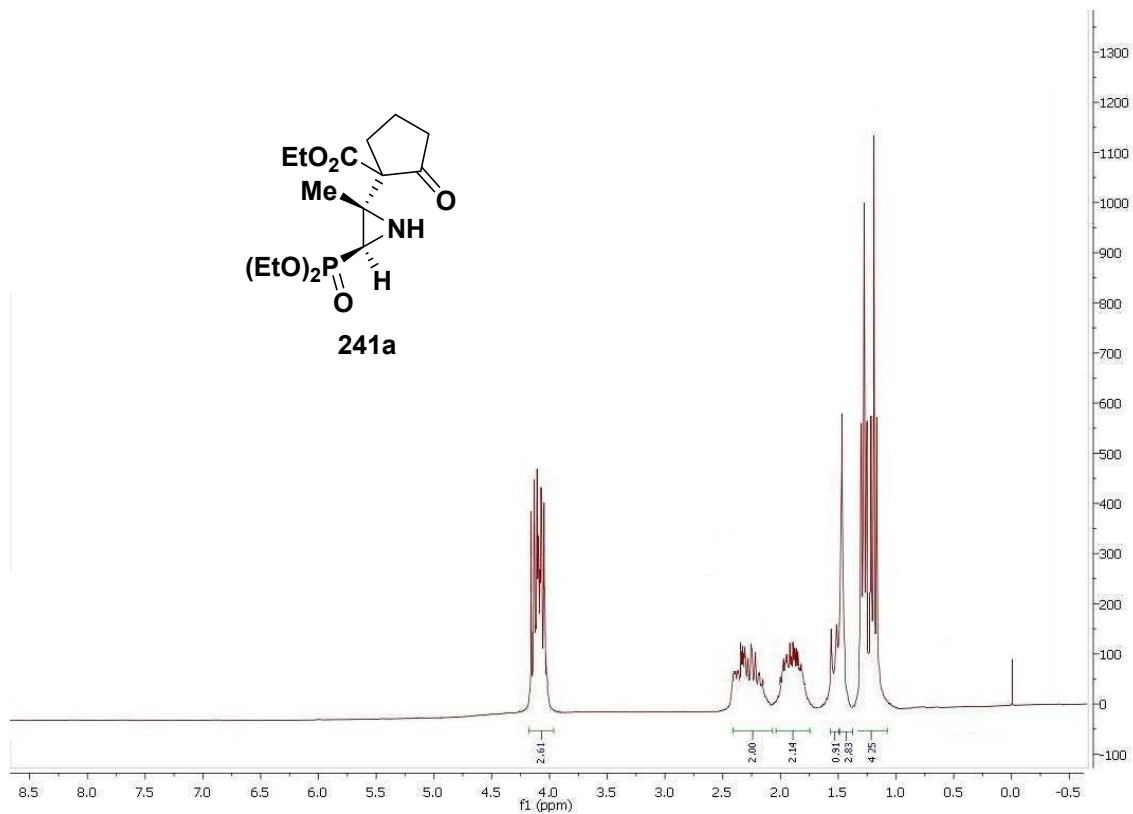


Figura 60a

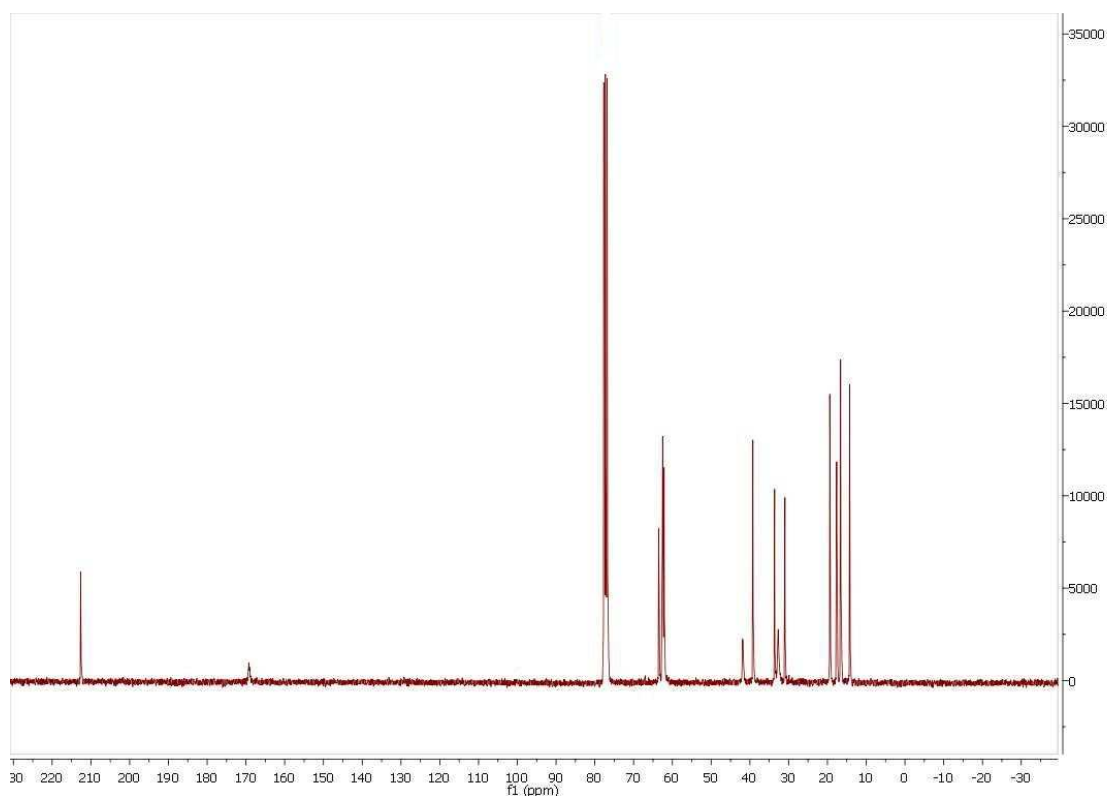


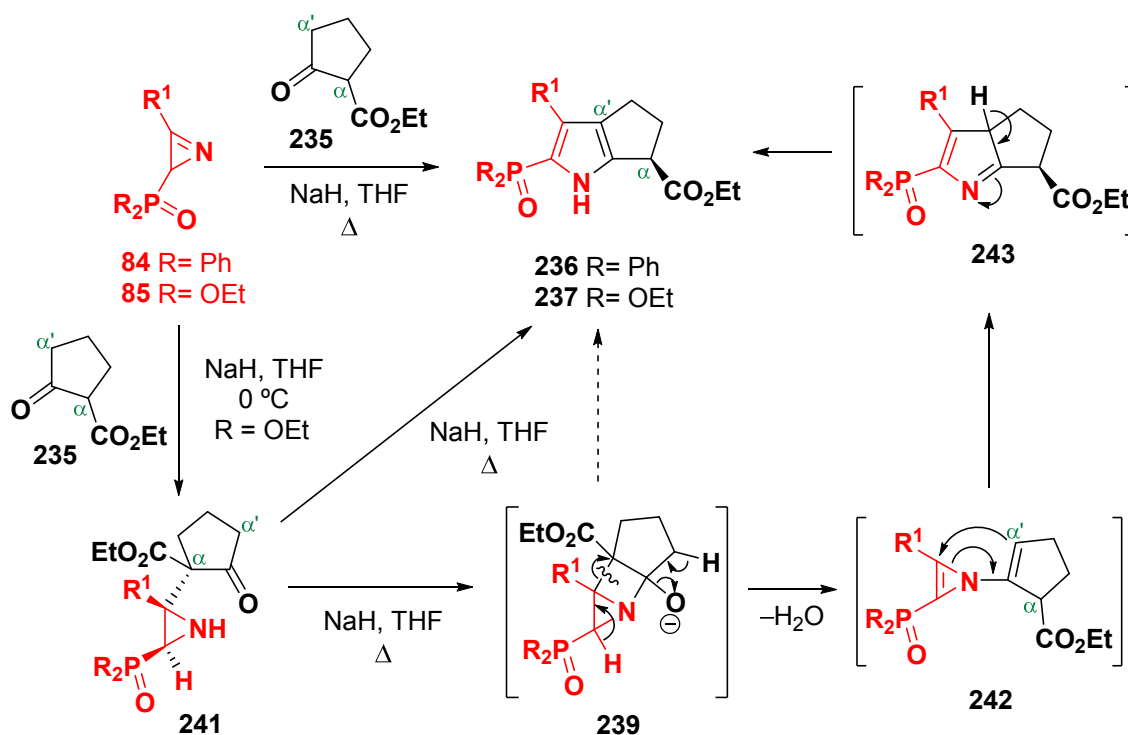
Figura 60b

El tratamiento térmico de las aziridinas derivadas de fosfonato **241a** y **241c** con NaH a reflujo de THF permite la formación de los correspondientes 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[*b*]-pirrol-2-il fosfonatos **237b** y **237c** con excelentes rendimientos (Esquema 62, Tabla 14, entradas 2 y 3).

Estos resultados muestran que las aziridinas funcionalizadas **241** están implicadas en la formación de los derivados de ciclopenta[*b*]-pirroles **236** y **237** (Esquema 60, Tabla 13, entradas 1-3), y que en presencia de base (NaH) el intermedio **240** ( $\alpha$ -enolato), y no el **240'** ( $\alpha'$ -enolato), es el involucrado en el proceso (alternativa 3 del esquema 60, *vide supra*).

Por ello, la formación de los pirroles bicíclicos **236** y **237** puede explicarse, tal y como se representa en el esquema 63, a través de la adición del  $\alpha$ -enolato del  $\beta$ -cetoéster **235**, en lugar del  $\alpha'$ -enolato, sobre la 2H-azirina con la generación de los derivados de aziridina **241**, ya que en el caso de los fosfonatos (R= OEt), es posible aislar dichos compuestos.





Esquema 63

El tratamiento térmico de las aziridinas **241** con base (NaH) podría dar lugar a un intermedio tricíclico **239** generado por el ataque nucleófilo intramolecular por parte de la aziridina al grupo carbonilo, de modo similar al comportamiento descrito para los acetil acetatos. La expansión del anillo de este intermedio, como se ha descrito antes, podría originar la formación de los pirroles **236** y **237**, a través de los intermedios bicíclicos **238** como se ha indicado en la alternativa 2 del esquema 60, *vide supra*).

Sin embargo, la obtención de los pirroles **236** y **237** podría también implicar un camino diferente como se ilustra en el esquema 63, y la formación de una *N*-ciclopentenil-1*H*-azirina **242** muy inestable, seguida de su expansión del anillo para generar los derivados de pirrol bicíclicos **243** que por un reordenamiento [1,3] prototrópico conduciría a los pirroles fosforados **236** y **237**. El anillo de 1*H*-azirina es un sistema antiaromático con gran tensión anular y una

elevada reactividad.<sup>236</sup> Por esta razón, son muy inestables, sin embargo, y ha sido demostrado recientemente por el Prof. Banert y col.,<sup>10c</sup> que las 1H-azirinas “son intermedios con muy corta vida, que son detectados solo a baja temperatura con ayuda de la técnica de aislamiento de una matriz de gas noble”, aunque se ha publicado que a pesar de ser intermedios de vida muy corta, están implicados en la formación de heterocícllos nitrogenados.<sup>237</sup>

---

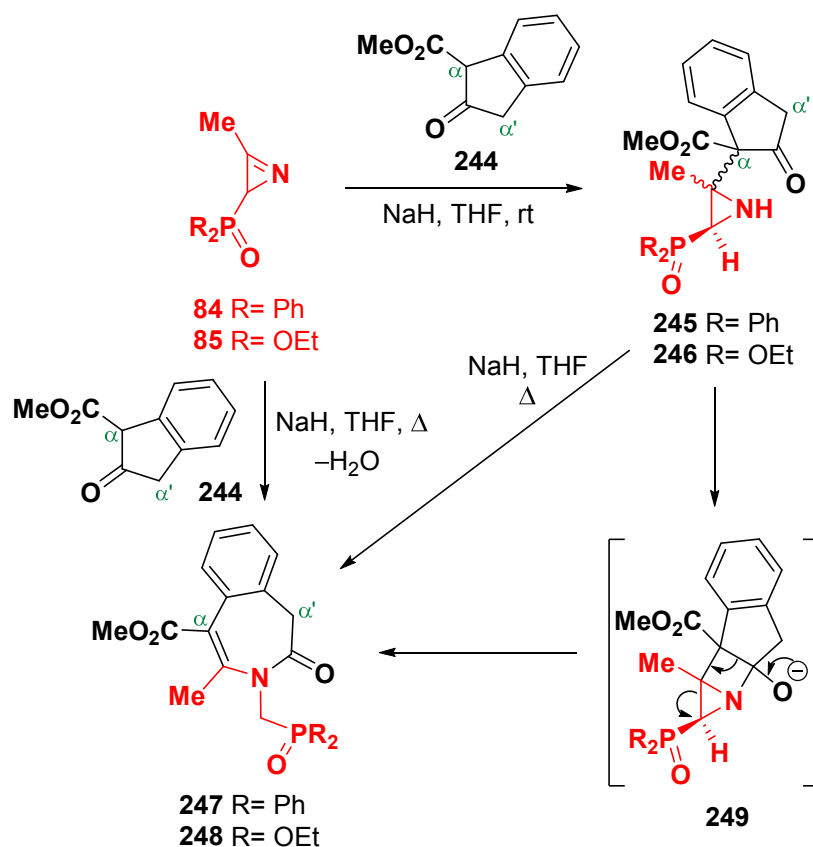
<sup>236</sup> a) K.-P. Zeller, *Sci. Synt.* **2002**, 9, 67, b) A. G. Csaszar; J. Demaison; H. D. Rudolph, *J. Phys. Chem. A.* **2015**, 119, 1731.

<sup>237</sup> a) K. Banert; M. Hagedorn; H. Peisker, *Synlett* **2012**, 23, 2943; b) K. Banert, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6443.

### 3.3.2.3 Adición selectiva del enolato derivado del indeno

También se estudió la reacción del enolato derivado del  $\beta$ -cetoéster del indenona-carboxilato, el 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de etilo **244**, sobre las 2H-azirinas fosforadas con el propósito de ver si con este nucleófilo se pueden obtener derivados policíclicos de pirrol sustituidos, y si la presencia o no del anillo bencénico fusionado a la ciclopentanona puede modificar el mecanismo de reacción.

Por este motivo, se exploró la reacción de las 2H-azirinas derivadas de óxido de fosfina **84a**, ( $R^1 = \text{Me}$ ) y de fosfonato **85a**, ( $R^1 = \text{Me}$ ) con el enolato derivado del 2-oxoindenonacarboxilato **244**. La reacción del óxido de azirinfosfina **84a** ( $R = \text{Ph}$ ) con el enolato del mencionado  $\beta$ -cetoéster bicíclico **244** y NaH en THF a temperatura ambiente permite llegar a los aziridinas derivadas de óxidos difenilfosfina **245** (Esquema 63, Tabla 16, entrada 1) como mezcla de los dos isómeros en una proporción 60/40.



Esquema 63

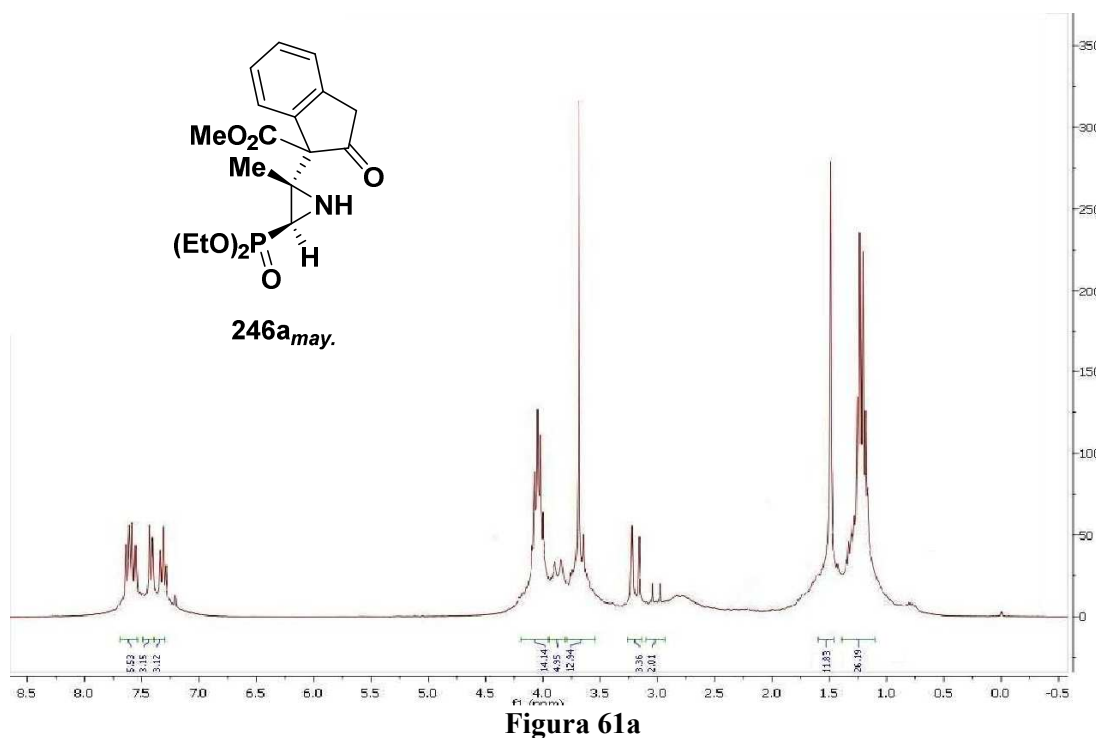
También, se extendió el proceso a las 2H-azirinas derivadas de fosfonato **85a** (R= OEt) con el éster de indenona-carboxilato de metilo **244** y NaH para formar las correspondientes aziridinas derivadas de fosfonato **246** (R= OEt; Esquema 63, Tabla 16, entrada 2) en una proporción 55/45, tal y como indica el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN de los grupos fosforilados de las aziridinas isómeras que resuenan a  $\delta_{\text{P}}= 23,3$  y  $25,3$  ppm.

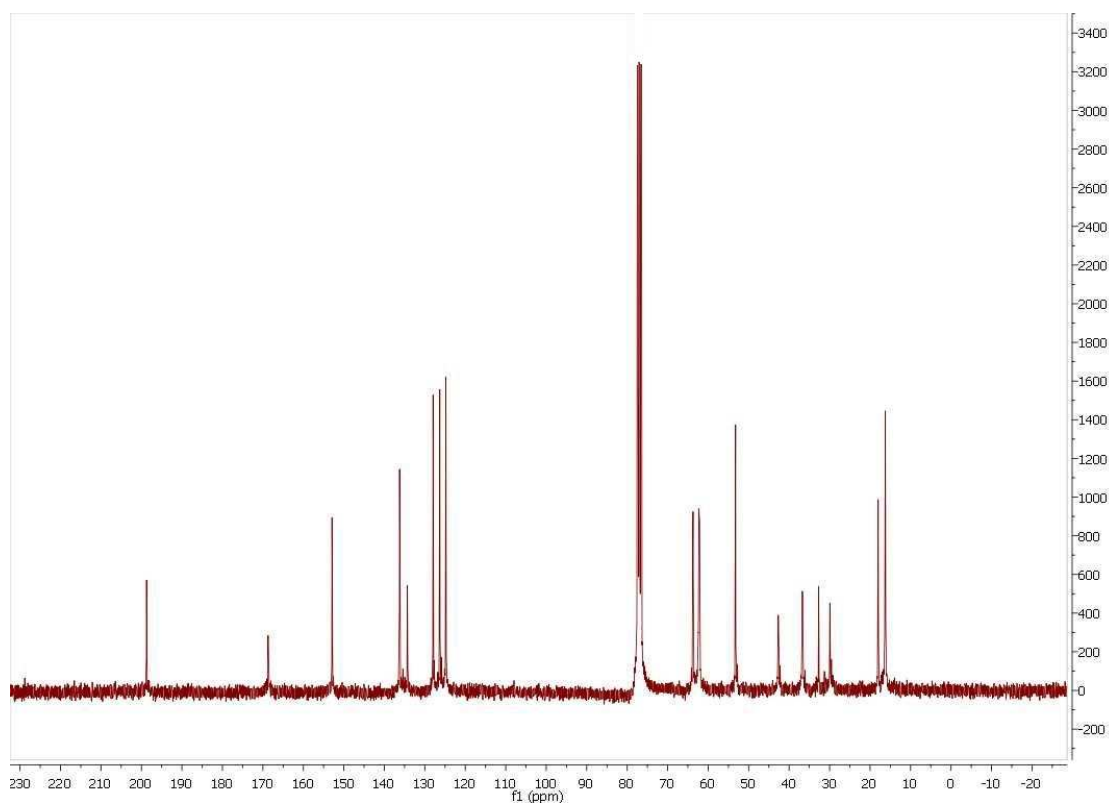
**Tabla 16.** Aziridinas derivadas de 2-oxoindenonacarboxilato fosforadas **245** y **246**

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Ratio	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>245</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	60/40 <sup>c</sup>	68
2	<b>246</b>	OEt	CH <sub>3</sub>	55/45 <sup>c</sup>	70

<sup>a</sup>Se obtienen ambos isómeros *trans* y *cis* en las aziridinas **245** y **246**.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto mayoritario de **246** se observa un doblete a  $\delta_{\text{H}}= 3.03$  (d,  $^2J_{\text{PH}}= 23.0$  Hz) para el CH unido a fósforo. Por otra parte, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN resuena a 31.3 (d,  $^1J_{\text{PC}}= 208.1$  Hz) el CH-P y la cetona pentacíclica lo hace a 198.8 ppm (Figuras 61a y 61b).




**Figura 61b**

El tratamiento térmico del óxido de azirin-fosfina **245** (R= Ph) o de -fosfonato de dietilo **246a** (R= OEt) con NaH en THF lleva a la formación de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]-azepinas *N*-sustituidas funcionalizadas **247** y **248** con buenos rendimientos (Esquema 63, Tabla 17, entradas 1 y 2). Estos bicíclcos de 1H-benzo[*d*]-azepinas contienen un grupo de óxido de fosfina **247** o de fosfonato de etilo **248** y pueden obtenerse directamente a partir del óxido de 2H-azirinfosfina **84a** (R= Ph) y de 2H-azirinfosfonato de dietilo **85a** (R=OEt) con el β-cetoéster **244** en presencia de NaH a reflujo de THF.

**Tabla 17.** 2-Oxo-1H-benzo[*d*]azepina fosforadas **247** y **248**

Entrada	Compuesto	R	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>247</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	86 (62) <sup>b</sup>
2	<b>248</b>	OEt	CH <sub>3</sub>	88 (58) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> A partir de las aziridinas **245** y **246**. <sup>b</sup>A partir de las azirinas **84** y **85**.

Los datos espectroscópicos están en concordancia con la estructura asignada para las 1H-benzo[d]-azepinas **247** y **248**. Por ejemplo, para el compuesto **247** los protones CH<sub>2</sub>-P presentan comportamiento diastereotópico y resuenan a 3.92 (dd,  $^2J_{\text{HHgem}} = 16.0$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 7.9$  Hz) y a 5.23 (dd,  $^2J_{\text{HHgem}} = 16.0$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 4.0$  Hz) ppm, mientras que los CH<sub>2</sub> del ciclo resuenan a 3.31 (d,  $^3J_{\text{PH}} = 12.4$  Hz) y a 3.43 (d,  $^2J_{\text{PH}} = 12.4$  Hz) ppm presentando también comportamiento diastereotópico, mientras que sus señales correspondientes en <sup>13</sup>C RMN aparecen a  $\delta_{\text{C}} = 43.6$  (d,  $^1J_{\text{PC}} = 76.0$  Hz) y a 42.3 ppm respectivamente (Figura 62a y 19b).

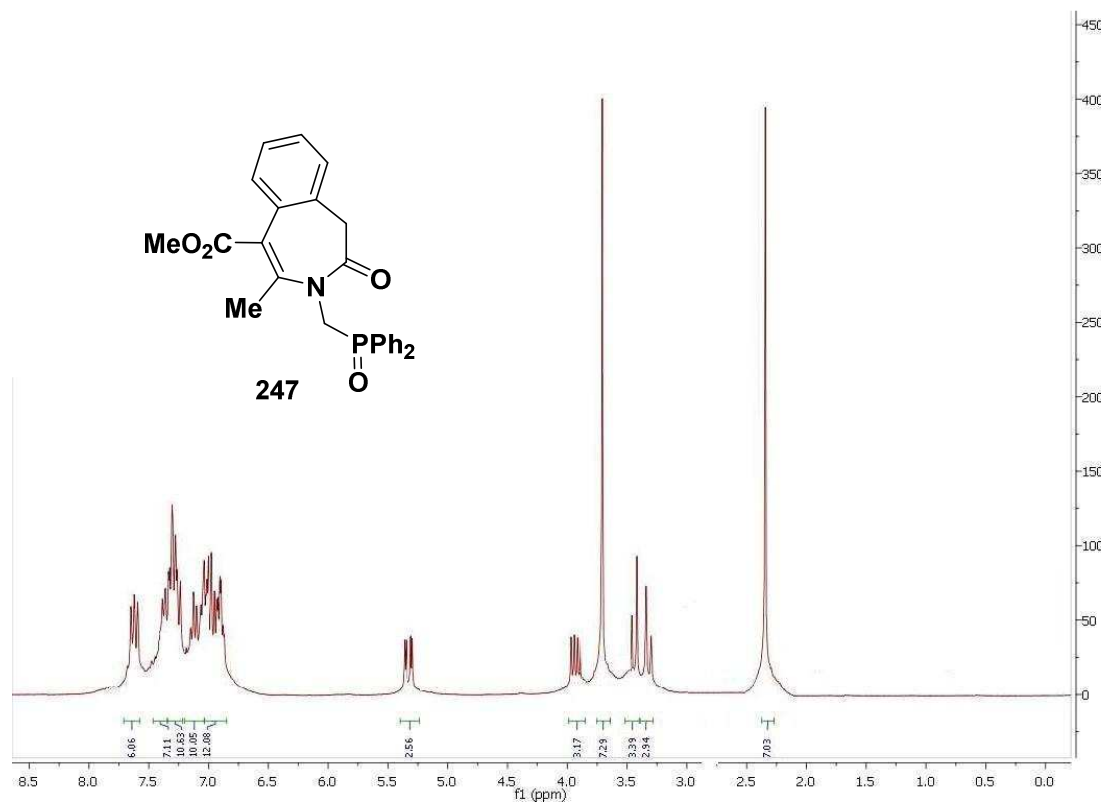
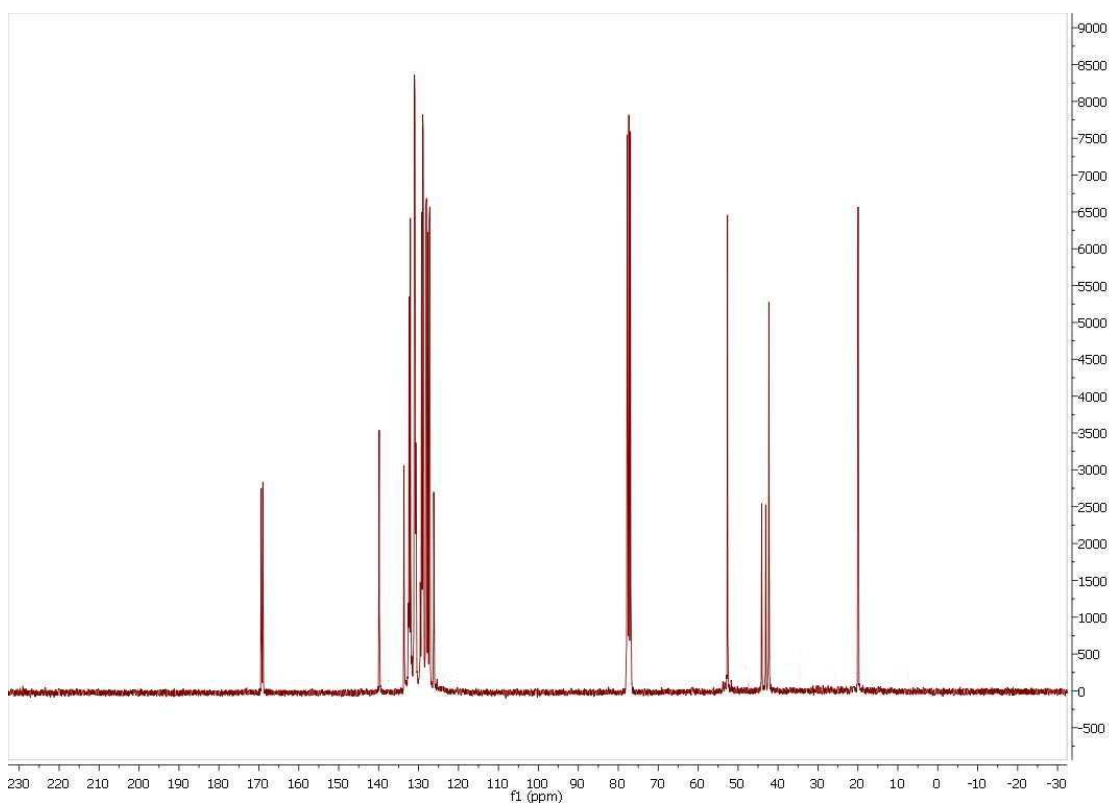


Figura 62a



**Figura 62b**

Además el experimento NOESY 1D de **247** refuerza la asignación propuesta. La irradiación a uno de los protones diastereotópicos CH<sub>2</sub> directamente unidos al grupo de óxido de fosfina (CH-P(O)Ph<sub>2</sub>) a 5, 23 ppm, muestran acoplamiento (2.29 y 1.95%) con las señales de los protones aromáticos de los anillos de fenilo unidos al átomo de fósforo; mientras que la irradiación del otro protón diastereotópico del CH<sub>2</sub> a 3.92 ppm, muestra acoplamiento (5.93%) con la señal de los protones del metilo del anillo de la 1H-benzo[*d*]-azepina. Por otra parte, la irradiación del protón diastereotópico del ciclo unido al grupo amida (CH<sub>2</sub>-C(O)N) a 3.37 ppm, muestran interacción (4.03%) con el protón en *orto* del anillo aromático, tal y como se muestra en la figura 63.

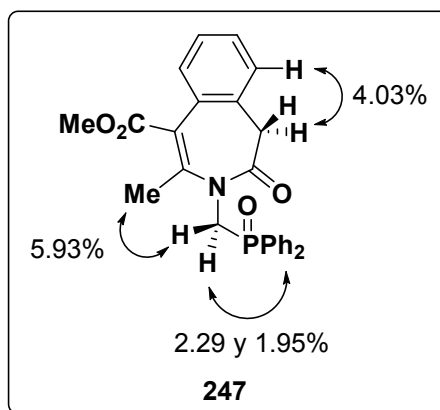


Figura 63

La difracción de rayos-X del compuesto 1H-benzo[d]azepina **247** confirma la estructura asignada previamente por los datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN y NOESY 1D (Figura 64).

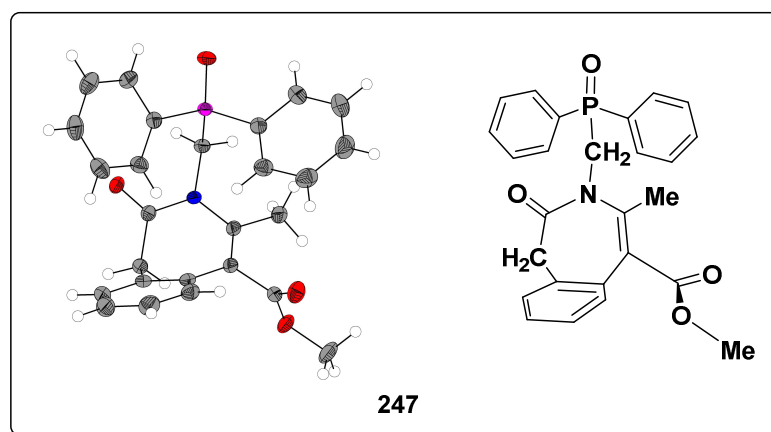


Figura 64

La formación de las 1H-benzo[d]-azepinas funcionalizadas **247** y **248** podría explicarse tal y como se muestra en el esquema 16. El tratamiento térmico de las aziridinas **84a** y **85a** generaría un intermedio policíclico **249** por la adición nucleófila intramolecular del nitrógeno aziridínico sobre el grupo carbonilo en presencia de base (NaH). La expansión del policíclo fusionado de aziridina–azetidina **249**, implicaría tanto la apertura del enlace C-C del fragmento de ciclopentano-azetidina fusionado, como la simultánea apertura del anillo de aziridina por su enlace C-C, permitiría explicar la formación de los hetrocículos bicíclicos **247** y **248**.



Las benzo[*d*]-azepinas constituyen el esqueleto estructural de sustratos terapéuticos<sup>238</sup> y se han descrito como agonistas de 5HT2C,<sup>239a</sup> así como con actividad biológica como receptores de la NMDA<sup>239b</sup> y de la dopamina D(1).<sup>239c</sup> Hasta donde sabemos, este procedimiento representa la primera síntesis de 2-oxo-1*H*-benzo[*d*]-azepinas bicíclicas **247** y **248** que contienen un grupo de óxido de fosfina o de fosfonato.

Así mismo, los derivados de pirrol pueden ser obtenidos por la expansión anular de las 3-vinil 2*H*-azirinas<sup>240</sup> o por la reacción con acetilendicarboxilato de dimetilo de las azirinas<sup>241</sup>. Sin embargo, nuestra estrategia es la primera síntesis de 1*H*-pirroles 2-sustituídos con óxido de fosfina **216** o fosfonato de etilo **217** en dicha posición, utilizando como producto de partida azirinas fosforiladas y de compuestos pirrolónicos **226** y **227**, a través de los compuestos amino alquil vinilos fosforados que contienen un grupo de óxido de fosfina **222** o de fosfonato **223**.

Por tanto, las azirinas **84** y **85** fosforadas generan 1*H*-pirroles **230** y **231** cuando se les adiciona el 2-oxobutanoato **249** en presencia de base. Sin embargo, cuando el enolato forma parte de un sistema cíclico como los enolatos derivados de 2-oxociclopentanocarboxilato **235** la tensión anular hace que las aziridinas inicialmente generadas evolucionan de forma diferente dando lugar a pirroles bicíclicos en un esqueleto de compuestos bicíclicos ciclopentano[*b*]-pirroles **256** y **257**. Asimismo, la presencia adicional de un anillo de benceno en los enolatos cíclicos derivados de la indeno **244** permite preparar nuevos sistemas bicíclicos, que contienen un anillo de siete miembros como son las benzo[*d*]-azepinas **267** y **268**.

---

<sup>238</sup> Para ver revisiones: S-M. Lee; Y. Yang; R. B. Mailman, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **2014**, 351, 9.

<sup>239</sup> a) P. V. Fish; A. D. Brown; E. Edel; R. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 1871; b) S. SarKar; S. M. Husain; D. Schepmann; R. Frohlich; B. Wunsch, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2687.

<sup>240</sup> A. Padwa; T. Stengel, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5991.

<sup>241</sup> V. Piquet; A. Baceiredo; H. Gornitzka; F. Dahan; G. Bertrand, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1757.







*Conclusiones*



Se ha desarrollado una estrategia sintética derivada de la reacción de Neber que ha permitido preparar 2*H*-azirinas 2-fosforadas con buenos rendimientos, mediante la cicloeliminación en medio básico de tosiloximas  $\beta$ -fosforadas derivadas de óxido de difenilfosfina (R=Ph) y fosfonato de dietilo (R=OEt).

Se ha explorado la reactividad de las 2*H*-azirinas 2-fosforadas sintetizadas:

- Las reacciones de adición nucleófila de TMSCN (Me<sub>3</sub>SiCN) a 2*H*-azirinas derivadas de óxido de difenilfosfina, fosfonato de dietilo han permitido obtener de manera sencilla 3-cianoaziridinas 2-fosforadas funcionalizadas. La apertura anular por reacción de hidrogenación catalítica de estas aziridinas 2-fosforadas ha permitido acceder a  $\gamma$ -aminofosfanóxidos y  $\gamma$ -aminofosfonatos de interés biológico y sintético potencial.

- A través de la adición la selectiva de enolatos derivados de malonatos y de acetilacetatos sobre las azirinas fosforadas se ha desarrollado una nueva estrategia para la preparación de pirroles, 1*H*-hidroxipirroles y 1*H*-pirrolonas funcionalizados que contienen sustituyentes fosforados como óxido de fosfina (R=Ph) y fosfonatos de dietilo (R=OEt).

- Finalmente se extendió esta metodología sintética a la adición de derivados de enolatos de  $\beta$ -ceto esteres cíclicos a 2*H*-azirinas fosforiladas, describiendo así una nueva estrategia para la formación de derivados bicíclicos de pirrol funcionalizados cuando se utiliza un ester derivado de la ciclopentanona, mientras que cuando se utilizan derivados de indenona se obtienen derivados de 1*H*-benzo[*d*]azepina. La tensión anular de las aziridinas inicialmente originadas podría ser la causa de la generación selectiva de anillos policíclicos de 5 o 7 miembros.





*Capítulo 4*

*Parte experimental*



## 4.1 General.

### 4.1.1 Técnicas analíticas.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato BÜCHI MPB-450 y no fueron corregidos.

Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro IRTF Nicolet iS10 de Termo Scientific, empleando el accesorio Smart iTR y expresando los valores de cada pico de absorbancia en  $\text{cm}^{-1}$ .

La medida de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^{31}\text{P}$ -RMN y NOESY 1D se efectuaron en un equipo Varian Unity Plus (300 MHz) y en un equipo Bruker Avance 400 (400 MHz). Los disolventes empleados fueron cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) y agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en  $\delta$  (ppm) respecto a una referencia interna de hexametildisilosano (HMDS,  $\delta = 0.065$  ppm) o de tetrametilsilano (TMS  $\delta = 0.00$  ppm) para los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%) para el caso de  $^{31}\text{P}$ -RMN. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hz y la multiplicidad de cada señal se representa por s (singlete), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), dt (doble triplete), q (cuadruplete), dq (doble cuadruplete) y m (multiplete).

Los espectros de masas (MS) se realizaron con un cromatógrafo de gases-masas Hewlett-Packard 5973, utilizando una fuente de impacto electrónico (IE). Los datos de cada pico se expresan de forma m/e (intensidad relativa al pico base = 100%).

Los análisis de masas de alta resolución (HRMS) se realizaron con un espectrómetro LC/Q-TOF (ESI) con fuente de ionización de spray de electrones Agilent Jet Stream.

Los análisis elementales fueron realizados en un analizador elemental LECO CHNS-932.

### 4.1.2 Disolventes y reactivos.

Se emplearon disolventes comerciales de alta pureza para la purificación y recristalización de los compuestos. Mientras que los disolventes utilizados para extracción eran de menor riqueza. Los disolventes utilizados en las reacciones fueron bien destilados sobre el apropiado agente desecante tal y como se indica en los procedimientos descritos por Perrin y sus colaboradores:<sup>242</sup> éter etílico, hexano y THF (sodio y benzofenona como indicador), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CHCl<sub>3</sub> (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), EtOH (EtMgI), MeOH (MeMgI) y recogidos bajo atmósfera de nitrógeno instantes previos a su utilización, o bien deshidratados con tamiz molecular de 70 Å secado por microondas. También se dispuso de un purificador de disolventes Innovate Technology PS-400-5-MD para tetrahidrofurano y etanol.

Los reactivos empleados fueron comerciales (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Acros) y no fueron purificados previamente. El hidruro sódico fue lavado tres veces con tetrahidrofurano seco para eliminar las trazas de aceite mineral antes de su utilización. El cloruro de tosilo fue recristalizado antes de su empleo.

### 4.1.3 Varios.

La cromatografía en capa fina se realizó sobre capa de gel de sílice (Alugram, SIL G/UV<sub>254</sub>) y de alumina neutra (Alugram, ALOX N/UV<sub>254</sub>). El revelado se efectuó con una lámpara de UV VL-6C ( $\lambda = 254$  nm) o disolución de KMnO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/NaOH según el caso. Se utilizó cromatografía-flash en columna empleando gel de sílice (Scarlab, gel de sílice 60 Å) y alumina neutra (Scharlab, óxido de aluminio activado, neutro, actividad I, 70-290 mesh ASTM) y como eluyentes diferentes disolventes en las proporciones adecuadas. También se utilizó en algunos casos un cromatografo Combi Flash<sup>®</sup> R<sub>f</sub> TELEDINE ISCO para la purificación de compuestos.

Las destilaciones de disolventes a presión reducida se efectuaron en rotavapores Heidolph Laborata 4001 y Rotavapor Buchi R-3000.

Las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno seco.

---

<sup>242</sup> D. D. Perrin; W. L. Armarrago; *Purification of Laboratory Chemicals, Fourth Ed.*, Pergamon, Oxford, UK, 1997.

## 4.2. Capítulo 1: Síntesis de 2H-azirinas fosforadas.

### 4.2.1 Síntesis de 2H-azirinas-2-fosforadas vía *N-p*-tolilsulfoniloximas.

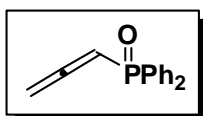
#### 4.2.1.1 Síntesis de oximas fosforadas 90 y 91.

##### 4.2.1.1.1 Preparación de alenos derivados de óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo 69 y 70

Estos compuestos se prepararon siguiendo los métodos descritos en la literatura a través del siguiente procedimiento general:

Basado en el método descrito en la literatura (L. Bradsma y H. D. Verkruisje en “*Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes. A Laboratory Manual*”, Elsevier, Amsterdam, 1981, pág. 199) introduciendo las siguientes modificaciones: la elaboración se llevó a cabo lavando la mezcla de reacción con una disolución de HCl al 10%, y la purificación se realizó por recristalización en hexano de aquellos productos sólidos y por destilación a presión reducida de los productos no sólidos.

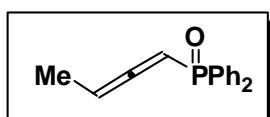
#### *Oxido de difenil-1,2-propadienilfosfina 69a.*



**Rto.** 1.14 g (95 %) a partir de alcohol propargílico (0.56 ml, 10 mmol).

**P.f. (°C):** 100-101 (Literatura 98-100).

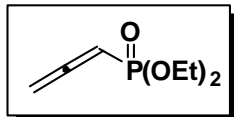
#### *Oxido de 1,2-butadienildifenilfosfina 69b.*



**Rto.** 1.03 g (81 %) a partir de 3-butín-2-ol (0.79 ml, 10 mmol).

**P.f. (°C):** 87-88 (Literatura 88-89).

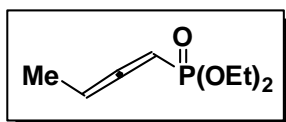
***1,2-Propadienilfosfonato de dietilo 70a.***



**Rto.** 0.84 g (95 %) a partir de alcohol propargílico (0.56 ml, 10 mmol).

**P.e. (°C):** 61 ( $10^{-4}$  torr).

***1,2-Butadienilfosfonato de dietilo 70b.***



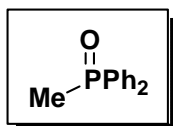
**Rto.** 0.86 g (90 %) a partir de 3-butín-2-ol (0.79 ml, 10 mmol).

**P.e. (°C):** 101 ( $10^{-4}$  torr).

#### 4.2.1.1.2 Síntesis de alquilfosfonatos y alquilfosfonatos de dietilo 91 y 93

Estos compuestos fueron preparados siguiendo el método descrito en la literatura: N. J. Lawrence, "The Wittig reaction and related methods" en "*Preparation of Alkenes. A Practical Approach*". Ed. Jonathan M. J. Williams, Oxford, 1996, pág. 35-36.

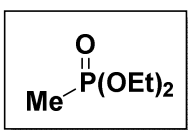
##### *Oxido de difenilmetilfosfina 92.*



**Rto.** 1.02 g (94 %) a partir de yoduro de metiltrifenilfosfonio (2.02 g, 5 mmol).

**P.f. (°C):** 100-101 (Hexano). (Literatura 98-100).

##### *Metilfosfonato de dietilo 93.*



**Rto.** 0.74 g (97 %) a partir de yoduro de metilo (0.47 ml, 7.5 mmol) y de trietilfosfito (0.89 ml, 5 mmol).

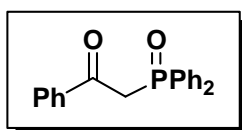
**P.e. (°C):** 191-193 (Literatura 194).

### 4.2.1.1.3 Preparación de cetonas derivadas de óxido de difenilfosfina **95** y de fosfonato de dietilo **96**

Estos compuestos fueron preparados a través del procedimiento siguiente, Basado en el método descrito en la literatura: F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana y J. Oyarzábal, *Heterocycles*, **1998**, *47*, 517.

A una disolución de diisopropilamido de litio (LDA) (6 mmol) en THF (25 ml) se le adicionó una disolución de óxido de alquilfosfina **73** o de alquilfosfonato **75** (5 mmol) en THF (15 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue agitada a esa temperatura durante una hora. A continuación fue añadida una disolución del nitrilo ó el éster correspondiente (6 mmol) en THF (12 ml) a la misma temperatura. La mezcla fue llevada poco a poco a temperatura ambiente y agitada a esa temperatura durante 15 horas. La mezcla resultante fue lavada tres veces con agua (20 ml) y la fase orgánica fue extraída con diclorometano. Se adicionó sobre la fase orgánica a temperatura ambiente una disolución de HCl al 10% (5 ml) agitándose durante 1 hora. La mezcla resultante fue extraída tres veces con diclorometano. La fase orgánica fue secada sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (1/1) como eluyente obteniéndose el correspondiente derivado carbonílico fosforado **75** como un sólido blanco y aceites incoloros para los compuestos **76**.

#### *Oxido de difenil-2-fenil-2-oxoetilfosfina 75c.*



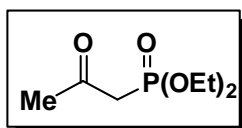
Se siguió el procedimiento general usando como reactivos de partida óxido de difenilmetilfosfina **73** (1.01 g, 5 mmol) y benzonitrilo (0.61 g, 6 mmol).

<b>Rto.</b>	1.28 g (80 %).
<b>P.f. (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>	137-138
<b><math>^1\text{H-RMN}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math></b>	3.61 (d, $^2J_{\text{PH}} = 23.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$ ), 7.36-7.84 (m, 15H, CH-arom) ppm.
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math></b>	38.8 (d, $^1J_{\text{PC}} = 132.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$ ), 128.4-136.9 (m, C-arom),



	193.4 (d, $^2J_{PC} = 6.6$ Hz, C=O) ppm.	
$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	27.0 ppm.	
MS (EI m/e)	320 ( $\text{M}^+$ , 37).	
IR $\nu_{\text{máx}}$	1670, 1195 $\text{cm}^{-1}$ .	
Anal. Elem.	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P}$	% Calc. C, 75.00; H, 5.31 % Exp. C, 75.06; H, 5.39

**2-Oxopropilfosfonato de dietilo 76a.**

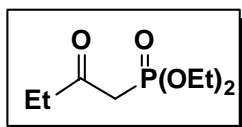


Se siguió el procedimiento general usando como reactivos de partida metilfosfonato de etilo **74** (0.76 g, 5 mmol) y acetato de etilo (0.40 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	0.80 g (82 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.46 (AcOEt).
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	1.28 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3.02 (d, $^2J_{\text{PH}} = 21.7$ Hz, 2H, P- $\text{CH}_2$ ), 4.08 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 4H, O- $\text{CH}_2$ ) ppm.
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	15.6 ( $\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_3$ ), 42.5 (d, $^1J_{\text{PC}} = 117.4$ Hz, P- $\text{CH}_2$ ), 61.7 (O- $\text{CH}_2$ ), 199.0 (C=O) ppm.
$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	20.3 ppm.
MS (EI m/e)	194 ( $\text{M}^+$ , 20).
IR $\nu_{\text{máx}}$	2988, 2949, 1719, 1248 $\text{cm}^{-1}$ .
Anal. Elem.	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P}$ % Calc. C, 43.30; H, 7.79 % Exp. C, 43.33; H, 7.81

C,; H,; O, 3

**2-Oxobutilfosfonato de dietilo 76b.**

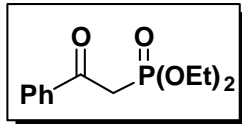


Se siguió el procedimiento general usando como reactivos de partida metilfosfonato de etilo **74** (0.76 g, 5 mmol) y propinoato de etilo (0.51 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	0.83 g (80 %).	
<b>R<sub>f</sub></b>	0.40 (AcOEt).	
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	1.05 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.28 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.08 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 21.9 Hz, 2H, P-CH <sub>2</sub> ), 4.08 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 4H, O-CH <sub>2</sub> ) ppm.	
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	10.4 (CH <sub>3</sub> ), 15.6 (CH <sub>3</sub> ), 42.5 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 119.1 Hz, P-CH <sub>2</sub> ), 61,7 (O-CH <sub>2</sub> ), 199.0 (C=O) ppm.	
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	20.6 ppm.	
<b>MS (EI m/e)</b>	208 (M <sup>+</sup> , 100).	
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	2986, 2954, 1720, 1250 cm <sup>-1</sup> .	
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>P</b>	% Calc. C, 46.15; H, 8.23 % Exp. C, 46.19; H, 8.24

C,; H,;

**2-Fenil-2-oxoetilfosfonato de dietilo 96c.**



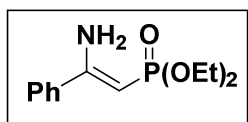
Se siguió el procedimiento general usando como reactivos de partida metilfosfonato de etilo **74** (0.76 g, 5 mmol) y benzoato de etilo (0.76 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.24 g (97 %).	
<b>R<sub>f</sub></b>	0.35 (AcOEt)	
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	1.21 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.57 (d, 2H, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 22.8 Hz, P-CH <sub>2</sub> ), 4.07 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.38-7.96 (m, 5H, CH-arom) ppm.	
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	16.1 (CH <sub>3</sub> ), 38.8 d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 129.9 Hz, P-CH <sub>2</sub> ), 62.5 (O-CH <sub>2</sub> ), 128.1-136 (C-arom), 191.2 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 6.5 Hz, C=O) ppm.	
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	20.3 ppm.	
<b>MS (EI m/e)</b>	256 (M <sup>+</sup> , 100).	
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	1692, 1234 cm <sup>-1</sup> .	
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>P</b>	% Calc. C, 56.25; H, 6.69 % Exp. C, 54.27; H, 6.70

#### 4.2.1.1.4 Síntesis de (Z)-(2-amino-2-fenilvinil)fosfonato de dietilo **98**

Este compuesto fue preparado a través del procedimiento siguiente:

A una disolución de diisopropilamido de litio (LDA) (6 mmol) en THF (25 ml) se le adicionó una disolución de metil fosfonato de dietilo **93** (0.76 g, 5 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue agitada a esa temperatura durante una hora. A continuación fue añadida una disolución del benzonitrilo (0.51 g, 5 mmol) en THF (10 ml) a la misma temperatura. Seguidamente fue llevada poco a poco a temperatura ambiente y agitada a esa temperatura durante 15 horas. La mezcla resultante fue lavada con agua (3 x 20 ml) y la fase orgánica fue extraída con diclorometano. La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente eliminado a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía de alumina neutra utilizando hexano/AcOEt (1/3) como eluyente obteniéndose la  $\beta$ -enammina fosforada **98** como un aceite amarillo.



<b>Rto.</b>	1.12 g (88 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.49 (AcOEt)
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math></b>	1.12 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.82 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.9 Hz, O-CH <sub>2</sub> ), 3.98 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 12.5 Hz, 2H, CH-P), 6.42 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.22-7.49 (m, 5H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math></b>	15.0 (CH <sub>3</sub> ), 59.4 (O-CH <sub>2</sub> ), 71.1 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 197.2 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 124.9-128.5 (CH-arom), 137.3 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 20.6 Hz, C 4° arom), 161.5 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 7.1 Hz, C 4°-N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math></b>	26.1 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	255 (M <sup>+</sup> , 31).
<b>IR <math>\nu_{\text{máx}}</math></b>	3489, 3401, 3327, 3230, 1203 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>P</b> % Calc. C, 56.25; H, 6.64 % Exp. C, 56.12; H, 6.97

#### 4.2.1.1.5 Síntesis de óxidos de $\beta$ -hidroxiiminofosfinas **71** y $\beta$ -hidroxiiminofosfonatos de dietilo **72**

Estos compuestos fueron preparados a través de los procedimientos siguientes:

##### **Método A:**

Procedimiento general basado en el método descrito en la literatura (F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos y E. Rodríguez, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 599) introduciendo las siguientes modificaciones: la mezcla de reacción fue calentada a reflujo hasta la total desaparición del aleno fosforado **69** o **70** (16 horas). El crudo de reacción fue purificado por cristalización en mezcla de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2/1) para los derivados de óxido de fosfina **71** obteniéndose como sólidos blancos. Los derivados de fosfonato de dietilo **72** se purificaron por cromatografía-flash en gel de sílice empleando una mezcla hexano/AcOEt 1/1 como eluyente proporcionando las oximas fosforadas como aceites de color amarillo pálido.

##### **Método B:**

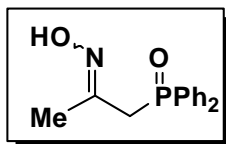
A una disolución del derivado carbonílico  $\beta$ -fosforado **75** ó **76** (5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (6 mmol) en cloroformo (15 ml) se le adicionó trietilamina (6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a reflujo de cloroformo durante 17 horas hasta la total desaparición del sustrato carbonílico de partida. El crudo de reacción fue lavado tres veces con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y filtrada, y el disolvente eliminado a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía-flash en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/AcOEt 1/1 como eluyente proporcionando cetoximas  $\beta$ -fosforadas como sólidos blancos para el caso de los derivados de óxido de difenilfosfina **95**.

##### **Método C:**

A una disolución de la cetona  $\beta$ -fosforada **75** (5 mmol) y del clorhidrato de hidroxilamina (6 mmol) en etanol (15 ml) se le adicionó piridina (10 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a reflujo de etanol durante 6 horas hasta la total desaparición del sustrato carbonílico de partida. El disolvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue diluido en diclorometano. La disolución resultante fue lavada dos veces con HCl 2N (2 x 10 ml) y una tercera con agua (10 ml). La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y filtrada, y el

disolvente eliminado a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cristalización en mezcla de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2/1) obteniéndose la cetooximas derivada de óxido de difenilfosfina **33** como sólido blanco.

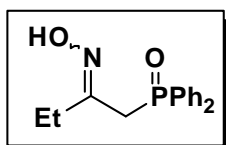
**Z y E-Oxido de difenil-2-N-hidroxiiminopropilfosfina 71<sup>a</sup>.**



Se siguió el método A usando como reactivos de partida óxido de difenil-1,2-propadienilfosfina **69<sup>a</sup>** (1.14 g, 5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.42 g, 6 mmol).

<b>Rto.</b>	1.06 g, (78 %).
<b>P.f. (°C)</b>	190-191
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 1.96 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.59 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 14.8 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 7.26-7.48 (m, 10H, CH-arom), 9.34 (s, 1H, OH) ppm. <b>Isómero E:</b> 1.94 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.29 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 14.0 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 7.26-7.48 (m, 10H, CH-arom), 9.09 (s, 1H, OH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 19.5 (CH <sub>3</sub> ), 28.9 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 64.5 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 126.8-132.8 (m, C-arom), 145.6 (C=N) ppm. <b>Isómero E:</b> 13.6 (CH <sub>3</sub> ), 35.3 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 66.4 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 126.8-132.8 (CH-arom), 147.4 (C=N, isómero E) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 28.4 ppm. <b>Isómero E:</b> 28.7 ppm.
<b>HRMS (ESI)</b>	273 (M <sup>+</sup> , 30).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3163, 3061, 2856, 1439, 1177 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>P</b> % Calc. C: 65.93; H: 5.86; N: 5.13 % Exp. C: 65.97; H: 5.92; N: 5.19

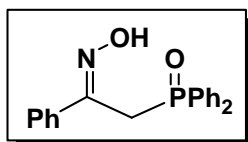
**Z y E-Oxido de difenil-2-N-hidroxiiminobutilfosfina 71b.**



Se siguió el método A usando como reactivos de partida óxido de 1,2-butadienildifenilfosfina **69b** (1.21 g, 5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.42 g, 6 mmol).

<b>Rto.</b>	1.03 g, (72 %).	
<b>P.f. (°C)</b>	150-151	
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 1.00 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 15.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-P, isómero Z), 7.26-7.85 (m, 10H, CH-arom), 8.20 (s ancho, 1H, OH) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 1.00 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-P, isómero E), 7.26-7.85 (m, 10H, CH-arom), 8.20 (s ancho, 1H, OH) ppm.</p>	
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 10.4 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 65.5 Hz, CH<sub>2</sub>-P), 127.7-133.1 (CH-arom, C 4° arom), 153.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub>= 7.6 Hz, C=N) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 9.7 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 67.5 Hz, CH<sub>2</sub>-P), 127.7-133.1 (CH-arom, C 4° arom), 155.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub>= 8.1 Hz, C=N) ppm.</p>	
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 28.6 ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 29.0 ppm.</p>	
<b>MS (EI m/e)</b>	287 (M <sup>+</sup> , 8).	
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3187, 3066, 2874, 1440, 1175 cm <sup>-1</sup> .	
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>P</b>	<p>% Calc. C: 66.89; H: 6.27; N: 4.86</p> <p>% Exp. C: 67.02; H: 6.41; N: 4.91</p>

***Z-Oxido de difenil-2-fenil-2-N-hidroxiiminoetilfosfina 71c.***

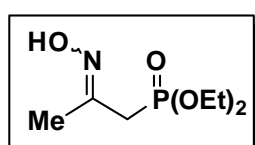


Se siguió el método C usando como reactivos de partida el derivado carbonílico **75c** (1.60 g, 5 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.42 g, 6 mmol) y piridina (0.79 ml, 10 mmol).

<b>Rto.</b>	1.06 g, (63 %).	
<b>P.f. (°C)</b>	185-186	
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	4.13 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 15.6 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 7.15-7.31 (m, 10H, H-	

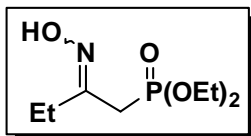
	arom), 7.37-7.91 (m, 6H, H-arom, OH) PPM.	
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$	30.2 (d, $^1J_{\text{PC}} = 64.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$ ), 126.6-136.8 (CH-arom, C-arom), 149.8 (d, $^2J_{\text{PC}} = 8.6$ Hz, $\text{C}=\text{N}$ ) ppm.	
$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$	32.1 ppm.	
MS (EI m/e)	336 ( $\text{M}^+\text{+H}$ , 32).	
IR $\nu_{\text{máx}}$	3175, 3068, 1648, 1449, 1180 $\text{cm}^{-1}$ .	
Anal. Elem.	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$	% Calc. C: 71.63; H: 5.41; N: 4.18 % Exp. C: 71.69; H: 5.45; N: 4.16

*Z y E-2-N-Hidroxiiminopropilfosfonato de dietilo 72<sup>a</sup>*



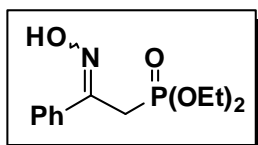
Se siguió el método A usando como reactivos de partida 1,2-propadienilfosfonato de dietilo **70<sup>a</sup>** (0.88 g, 5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.42 g, 6 mmol).

Rto.	0.78 g (75 %).	
Rf	0.47 (AcOEt).	
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	<p><b>Isómero Z:</b> 1.30 (m, 6H, <math>\text{CH}_3</math>), 2.00 (d, <math>^4J_{\text{PH}} = 1.8</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>), 3.04 (d, <math>^2J_{\text{PH}} = 23.4</math> Hz, 2H, <math>\text{CH}_2\text{-P}</math>), 4.10 (m, 4H, O-<math>\text{CH}_2</math>), 9.34 (s, 1H, OH) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 1.30 (m, 6H, <math>\text{CH}_3</math>), 2.00 (d, <math>^4J_{\text{PH}} = 1.8</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>), 2.75 (d, <math>^2J_{\text{PH}} = 21.6</math> Hz, 2H, <math>\text{CH}_2\text{-P}</math>), 4.10 (m, 4H, O-<math>\text{CH}_2</math>), 9.09 (s, 1H, OH) ppm.</p>	
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	<p><b>Isómeros Z:</b> 16.0 (<math>\text{CH}_3</math>), 20.5 (<math>\text{CH}_3</math>), 26.7 (d, <math>^1J_{\text{PC}} = 135.9</math> Hz, <math>\text{CH}_2\text{-P}</math>), 62.0 (O-<math>\text{CH}_2</math>), 148.2 (d, <math>^2J_{\text{PC}} = 6.3</math> Hz, <math>\text{C}=\text{N}</math>) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 14.3 (<math>\text{CH}_3</math>), 16.0 (<math>\text{CH}_3</math>), , 33.5 (d, <math>^1J_{\text{PC}} = 139.0</math> Hz, <math>\text{CH}_2\text{-P}</math>), 62.0 (O-<math>\text{CH}_2</math>), 147.4 (d, <math>^2J_{\text{PC}} = 6.3</math> Hz, <math>\text{C}=\text{N}</math>) ppm.</p>	
$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	<p><b>Isómero Z:</b> 23.2 ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 24.6 ppm.</p>	
MS (EI m/e)	210 ( $\text{M}^+\text{+H}$ , 15).	
IR $\nu_{\text{máx}}$	3270, 2998, 1659, 1454, 1248 $\text{cm}^{-1}$ .	
Anal. Elem.	$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{P}$	% Calc. C: 40.19; H: 7.65; N: 6.70 % Exp. C: 40.30; H: 7.70; N: 6.72

**Z y E-2-N-Hidroxiiminobutilfosfonato de dietilo 72b.**

Se siguió el método B usando como reactivos de partida 1,2-butadienilfosfonato de dietilo **70b** (0.95 g, 5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.42 g, 6 mmol).

<b>Rto.</b>	0.78 g (70 %).	
<b>Rf</b>	0.45 (AcOEt).	
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 1.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.03 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 23.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-P), 4.10 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 1.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.45 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.74 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 21.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-P), 4.10 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>) ppm.</p>	
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 10.4 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 135.9 Hz, CH<sub>2</sub>-P), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (O-CH<sub>2</sub>), 152.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub>= 9.6 Hz, C=N) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 9.6 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 139.0 Hz, CH<sub>2</sub>-P), 62.1 (O-CH<sub>2</sub>), 147.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub>= 9.6 Hz, C=N) ppm.</p>	
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 23.5 ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 24.9 ppm.</p>	
<b>MS (EI m/e)</b>	224 (M <sup>+</sup> +H, 11).	
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3283, 2995, 1655, 1450, 1236 cm <sup>-1</sup> .	
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>P</b>	<p>% Calc. C: 43.05; H: 8.13; N: 6.28</p> <p>% Exp. C: 42.91; H: 8.10; N: 6.18</p>

**Z y E-2-N-2-Fenilhidroxiiminoetilfosfonato de dietilo 72c.**



Se siguió el método B usando como reactivos de partida (*Z*)-(2-amino-2-fenilvinil)-fosfonato de dietilo **81** (1.28 g, 5 mmol) y trietilfosfito (2.9 ml, 15 mmol).

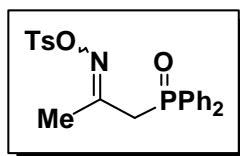
<b>Rto.</b>	1.13 g (83 %).
<b>Rf</b>	0.50 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 1.15 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.42 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 23.5 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 4.01 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.26-7.32 (m, 3H, CH-arom), 7.64-7.67 (m, 2H, CH-arom) 8.26 (s, 1H, OH) ppm. <b>Isómero E:</b> 1.15 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.46 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 23.6 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 4.01 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.26-7.32 (m, 3H, CH-arom), 7.64-7.67 (m, 2H, CH-arom) 8.26 (s, 1H, OH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 15.8 (CH <sub>3</sub> ), 25.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 138.0 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 62.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 126.2-135.1 (CH-arom, C-arom), 150.0 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 10.5 Hz, C=N) ppm. <b>Isómero E:</b> 15.8 (CH <sub>3</sub> ), 24.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 137.0 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 62.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 126.2-135.1 (CH-arom, C-arom), 148.9 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 11.1 Hz, C=N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 26.5 ppm. <b>Isómero E:</b> 23.0 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	272 (M <sup>+</sup> +H, 28).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3276, 3065, 2985, 1660, 1443, 1205 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>P</b> % Calc. C: 53.14; H: 6.69; N: 5.16 % Exp. C: 53.21; H: 6.65; N: 5.19

### 4.2.1.2 Síntesis de *N-p*-tolilsulfoniloximas derivadas de óxidos de fosfina **82** y fosfonato de dietilo **83**

Estos compuestos fueron preparados a través del procedimiento siguiente:

A una disolución de la oxima fosforada **71** ó **72** (5 mmol) en piridina (5 mmol), se le adicionó a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno el cloruro de *p*-tolilsulfonilo (5.5 mmol), recién cristalizado en hexano. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta la total desaparición de la oxima de partida (1 hora). La mezcla resultante fue diluida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), y lavada dos veces con una disolución de HCl 2N (2 x 10 ml) y una tercera vez con agua (10 ml). La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y filtrada, y el disolvente eliminado a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía-flash en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (2/3) como eluyente obteniéndose las *p*-tolilsulfoniloximas derivadas de óxido de difenilfosfina **82** como sólidos blancos y las *p*-tolilsulfoniloximas derivadas de fosfonato de dietilo **83** como aceites incoloros.

#### *Oxido de Z y E-2-(N-p-tolilsulfoniloxiimino)propildifenilfosfina 82a.*

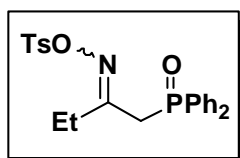


Se siguió el procedimiento general, a partir de óxido de difenil-2-*N*-hidroxiiminopropilfosfina **71<sup>a</sup>** (1.37 g, 5 mmol) y cloruro de *p*-tolilsulfonilo (1.05 g, 5.5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.77 g, (83 %).
<b>P.f. (°C)</b>	153-154
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 2.11 (d, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 1.8 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.40 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.53 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 15.0 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 7.21-7.78 (m, 14H, CH-arom) ppm. <b>Isómero E:</b> 2.08 (d, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 1.8 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.44 (s, CH <sub>3</sub> , 3H), 3.29 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 14.1 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 7.21-7.78 (m, 14H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 17.2 (CH <sub>3</sub> ), 21.6 (CH <sub>3</sub> ), 33.7 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 64.7 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 128.5-132.4 (CH-arom, C-arom), 144.7 (S-C-arom), 161.8 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 6.3 Hz, C=N) ppm.

	<b>Isómero E:</b> 17.2 (CH <sub>3</sub> ), 21.6 (CH <sub>3</sub> ), 37.8 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 63.3 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 128.5-132.4 (CH-arom), 144.7 (S-C-arom), 161.8 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 6.3 Hz, C=N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 26.7 ppm. <b>Isómero E:</b> 27.6 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	428 (M <sup>+</sup> +H, 46).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3040, 1593, 1434, 1190 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>PS</b> % Calc. C: 61.82; H: 5.19; N: 3.28; S: 7.50 % Exp. C: 61.89; H: 5.17; N: 3.29; S: 7.45

**Oxido de Z y E-2-(N-p-tolilsulfoniloxiimino)butildifenilfosfina 82b.**

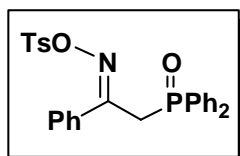


Se siguió el procedimiento general, a partir de óxido de difenil-2-*N*-hidroxiiminobutilfosfina **71b** (1.44 g, 5 mmol) y cloruro de *p*-tolilsulfonilo (1.05 g, 5.5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.32 g, (72 %).
<b>P.f. (°C)</b>	138-139
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 0.96 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.36 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.48 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 14.8 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 7.16-7.73 (m, 14H, CH-arom) ppm. <b>Isómero E:</b> 0.96 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.25 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 14.0 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 7.16-7.73 (m, 14H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 9.9 (CH <sub>3</sub> ), 21.5 (CH <sub>3</sub> ), 29.0 (CH <sub>2</sub> ), 32.4 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 60.9 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 128.6-132.4 (CH-arom), 144.7 (S-C-arom), 162.8 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 6.5 Hz, C=N) ppm. <b>Isómero E:</b> 9.9 (CH <sub>3</sub> ), 21.5 (CH <sub>3</sub> ), 29.0 (CH <sub>2</sub> ), 36.5 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 60.4 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 128.6-132.4 (CH-arom), 144.6 (S-C-arom), 162.8 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 6.5 Hz, C=N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero Z:</b> 26.6 ppm. <b>Isómero E:</b> 27.6 ppm.

<b>MS (EI m/e)</b>	442 (M <sup>+</sup> +1, 12).
<b>IR v<sub>máx</sub></b>	3051, 1593, 1434, 1195 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>PS</b> % Calc. C: 62.57; H: 5.48; N: 3.17; S: 7.26 % Exp. C: 62.49; H: 5.48; N: 3.19; S: 7.19

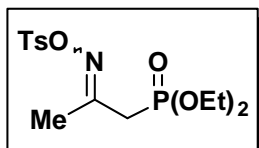
**Oxido de E-2-(N-p-tolilsulfoniloxiimino)-2-feniletildifenilfosfina 82c.**



Se siguió el procedimiento general, a partir de óxido de 2-fenil-2-N-hidroxiiminoetildifenilfosfina **71c** (1.44 g, 5 mmol) y cloruro de *p*-tolilsulfonilo (1.05 g, 5.5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.51 g, (62 %).
<b>P.f. (°C)</b>	198-200
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	2.36 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.94 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 15.2 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 7.25-7.52 (m, 12H, CH-arom), 7.58-7.74 (m, 7H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	21.6 (CH <sub>3</sub> ), 32.3 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 59.1 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 126.1-132.6 (CH-arom), 145.0 (S-C-arom), 158.6 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 7.6 Hz, C=N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	26.3 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	490 (M <sup>+</sup> +1, 10).
<b>IR v<sub>máx</sub></b>	3071, 1587, 1444, 1190 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>PS</b> % Calc. C: 66.25; H: 4.94; N: 2.86; S: 6.55 % Exp. C: 66.12; H: 4.93; N: 2.85; S: 6.62

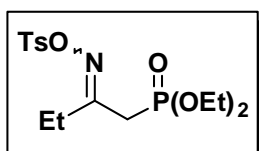
**Z y E-2-(N-p-tolilsulfoniloxiimino)propilfosfonato de dietilo 83<sup>a</sup>.**



Se siguió el procedimiento general, usando como reactivos de partida 2-*N*-hidroxiiminopropilfosfonato de dietilo **72<sup>a</sup>** (1.05 g, 5 mmol) y cloruro de *p*-tolilsulfonilo (1.05 g, 5.5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.32 g (73 %).
<b>P.f. (°C).</b>	40-42
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 1.22 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.97 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 23.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-P), 3.98 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 7.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.4 Hz, 2H, CH-arom.), 7.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.4 Hz, 2H, CH-arom) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 1.12 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.73 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 21.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-P), 3.98 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 7.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.4 Hz, 2H, CH-arom.), 7.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.4 Hz, 2H, CH-arom) ppm.</p>
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 16.3 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 133.9 Hz, CH<sub>2</sub>-P), 62.5 (O-CH<sub>2</sub>), 129.0-132.4 (m, CH-arom), 144.9 (S-C-arom), 158.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub>= 8.1 Hz, C=N) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 16.1 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 33.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 135.8 Hz, CH<sub>2</sub>-P), 62.4 (O-CH<sub>2</sub>), 129.0-132.4 (m, CH-arom, PPM□er <i>E</i> y <i>Z</i>), 129.0-132.4 (m, CH-arom), 144.9 (S-C-arom), 160.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub>= 8.1 Hz, C=N) ppm.</p>
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 19.8 ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 21.4 ppm.</p>
<b>MS (EI m/e)</b>	364 (M <sup>+</sup> +H, 18).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3055, 2998, 1653, 1613, 1387, 1225, 1198, 1190 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<p><b>C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>PS</b>      % Calc. C: 46.28; H: 6.06; N: 3.86; S: 8.82</p> <p>   % Exp. C: 46.20; H: 5.93; N: 3.91; S: 8.70</p>

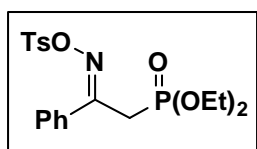
***Z* y *E*-2-(*N*-*p*-tolilsulfoniloxiimino)butilfosfonato de dietilo **83b**.**



Se siguió el procedimiento general, usando como reactivos de partida 2-*N*-hidroxiiminobutilfosfonato de dietilo **72b** (1.12 g, 5 mmol) y cloruro de *p*-tolilsulfonilo (1.05 g, 5.5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.32 g (70 %).
<b>Rf</b>	0.39 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 1.00 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (m, 5H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2.95 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 23.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-P), 3.98 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 7.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.4 Hz, 2H, CH-arom), 7.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.4 Hz, 2H, CH-arom) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 1.14 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (m, 5H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2.73 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 22.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-P), 3.98 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 7.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.4 Hz, 2H, CH-arom), 7.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.4 Hz, 2H, CH-arom) ppm.</p>
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 9.9 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 134.4 Hz, CH<sub>2</sub>-P), 62.7 (O-CH<sub>2</sub>), 129.2-132.6 (m, CH-arom), 144.9 (S-C-arom), 162.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub>= 8.1 Hz, C=N) ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 9.9 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 137.5 Hz, CH<sub>2</sub>-P), 62.6 (O-CH<sub>2</sub>), 129.2-132.6 (m, CH-arom), 144.9 (S-C-arom), 164.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub>= 8.1 Hz, C=N) ppm.</p>
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<p><b>Isómero Z:</b> 20.0 ppm.</p> <p><b>Isómero E:</b> 21.6 ppm.</p>
<b>MS (EI m/e)</b>	378 (M <sup>+</sup> +H, 15).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	2985, 1653, 1613, 1374, 1225, 1202, 1197 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<p><b>C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>PS</b>      % Calc. C: 47.74; H: 6.37; N: 3.71; S: 8.49</p> <p>   % Exp. C: 47.58; H: 6.35; N: 3.77; S: 8.56</p>

*E*-2-Fenil-2-(*N*-*p*-tolilsulfoniloxiimino)etilfosfonato de dietilo **83b**.



Se siguió el procedimiento general, usando como reactivos de partida 2-fenil-2-*N*-hidroxiiminoetilfosfonato de dietilo **72c** (2.12 g, 5 mmol) y cloruro de *p*-tolilsulfonilo (1.05 g, 5.5 mmol).

<b>Rto.</b>	0.74 g (35 %).
<b>Rf</b>	0.68 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	1.12 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.36 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.41 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 23.7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 3.98 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.26-7.39 (m, 5H, CH-arom), 7.59 (d, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 2H, CH-arom), 7.86 (d, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 2H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	16.0 (CH <sub>3</sub> ), 21.5 (CH <sub>3</sub> ), 35.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 133.0 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 62.9 (O-CH <sub>2</sub> ), 122.9-132.4 (CH-arom, C-arom), 145.3 (S-C-arom), 158.0 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 9.1 Hz, C=N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	20.3 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	426 (M <sup>+</sup> +H, 13).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3084, 2978, 2932, 1679, 1600, 1208 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>PS</b> % Calc. C: 56.64; H: 5.69; N: 3.29; S: 7.54 % Exp. C: 47.58; H: 6.35; N: 3.28; S: 7.62

#### 4.2.2 Síntesis de 2H-azirinas 2-fosforadas 102 y 103 a partir de tosiloximas derivadas de óxido de difenilfosfina 100 y fosfonato de dietilo 101.

Estos compuestos fueron preparados a través de uno de los siguientes procedimientos:

##### Método A:

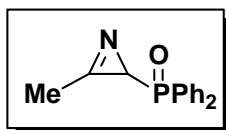
A una disolución de *O*-tosilcetoxima fosforada **82** ó **83** (5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se le adicionó lentamente, bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C (baño de hielo/H<sub>2</sub>O), trietilamina (1.38 ml, 10 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta la total desaparición de la tosiloxima de partida. La mezcla resultante fue lavada con una disolución de HCl 1M (3 x 10 ml) y con agua (1 x 20 ml). La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, filtrada y el disolvente eliminado a presión reducida. Los productos sólidos fueron triturados en éter etílico y cristalizados en hexano/AcOEt (1/1) obteniéndose como sólidos blancos y los aceites estables purificados por cromatografía-flash en gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (1/1) como eluyente proporcionando aceites de color amarillo pálido, mientras que el resto, debido a su inestabilidad, fueron almacenados en atmósfera inerte, a baja temperatura y utilizados sin purificar.

##### Método B:

A una disolución de cetoxima fosforada **71** ó **72** (5 mmol) y cloruro de *p*-tolilsulfonilo (1.05 g, 5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se le adicionó trietilamina (1.52 ml, 11 mmol) lentamente bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C (baño de hielo/H<sub>2</sub>O). La mezcla fue llevada a temperatura ambiente y agitada hasta la total desaparición de la oxima de partida (20 horas). La mezcla resultante fue lavada 3 veces con agua y extraída con diclorometano. La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, filtrada y los disolventes eliminados a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía-flash en gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (1/1) como eluyente, obteniéndose los productos puros como sólidos amarillentos en el caso de los derivados de óxido de difenilfosfina y como aceites de color amarillo pálido para los derivados de fosfonato de dietilo.



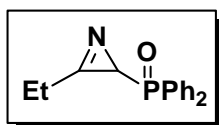
**Óxido de 3-metil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina 84<sup>a</sup>.**



Se siguió el método A, a partir de óxido de 2-(*N-p*-tolilsulfoniloxiimino) propildifenilfosfina **82<sup>a</sup>** (2.14 g, 5 mmol) y trietilamina (1.38 ml, 10 mmol).

<b>Rto.</b>	1.02 g (80 %).
<b>P.f. (°C)</b>	97-98
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	2.18 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 36.5 Hz, 1H, CH-P), 2.38 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.36-7.88 (m, 10H, H-arom) PPM.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	13.9 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 1.5 Hz, CH <sub>3</sub> ), 27.2 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 111.8 Hz, CH-P), 128.3-133.1 (CH-arom, C-arom), 163.1 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 3.5 Hz, C=N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	29.8 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	255 (M <sup>+</sup> , 63).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3062, 1736, 1442, 1192 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NOP</b> % Calc. C: 70.58; H: 5.53; N: 5.49 % Exp. C: 70.45; H: 5.51; N: 5.51

**Óxido de 3-etil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina 84b.**

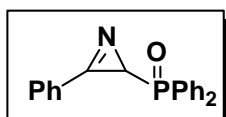


Se siguió el método A, a partir de óxido de 2-(*N-p*-tolilsulfoniloxiimino) butildifenilfosfina **82b** (2.21 g, 5 mmol) y trietilamina (1.38 ml, 10 mmol).

<b>Rto.</b>	1.04 g (77 %).
<b>P.f. (°C)</b>	61-62
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	1.12 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.22 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 36.3 Hz, 1H, CH-P), 2.67 (dq, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 4.0 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.29-7.89 (m, 10H, H-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	8.1 (CH <sub>3</sub> ), 21.4 (CH <sub>2</sub> ), 27.5 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 112.3 Hz, CH-P), 128.0-133.2 (CH-arom, C-arom), 166.7 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 3.0 Hz, C=N) ppm.

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	29.4 ppm.
MS (EI m/e)	270 ( $\text{M}^+$ , 100).
IR $\nu_{\text{máx}}$	3045, 1732, 1434, 1175 $\text{cm}^{-1}$ .
Anal. Elem.	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NOP}$ % Calc. C: 71.37; H: 5.99; N: 5.20 % Exp. C: 71.42; H: 6.01; N: 5.18

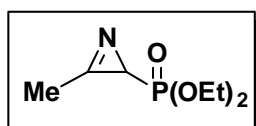
*Óxido de 3-fenil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina 84c.*



Se siguió el método B, a partir de óxido de difenil-2-fenil-2-*N*-hidroxiiminoetilfosfina **71c** (1.67 g, 5 mmol), cloruro de *p*-tolilsulfonilo (1.05 g, 5 mmol) y trietilamina (1.52 ml, 11 mmol).

Rto.	1.04 g (64 %).
P.f. ( $^{\circ}\text{C}$ )	94-95
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	2.62 (d, $^2J_{\text{PH}} = 35.4$ Hz, 1H, CH-P), 7.25-7.76 (m, 8H, H-arom), 7.94-8.01 (m, 7H, H-arom) PPM.
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	28.6 (d, $^1J_{\text{PC}} = 111.3$ Hz, CH-P), 128.2-133.8 (CH-arom, C-arom), 161.9 (d, $^2J_{\text{PC}} = 3.0$ Hz, C=N) ppm.
$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	29.9 ppm.
MS (EI m/e)	317 ( $\text{M}^+$ , 37).
IR $\nu_{\text{máx}}$	3070, 1735, 1440, 1195 $\text{cm}^{-1}$ .
Anal. Elem.	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NOP}$ % Calc. C: 75.70; H: 5.08; N: 4.41 % Exp. C: 75.75; H: 5.11; N: 4.38

*3-Metil-2H-azirin-2-ilfosfonato de dietilo 85<sup>a</sup>.*

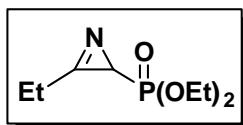


Se siguió el método A, a partir de 2-(*N*-*p*-tolilsulfoniloxiimino)propilfosfonato de dietilo **83<sup>a</sup>** (1.82 g, 5 mmol) y trietilamina (1.38 ml, 10 mmol).

<b>Rto.</b>	0.67 g (80 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.72 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	1.32 (m, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.72 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 39.3 Hz, 1H, CH-P), 2.54 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.10 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ) PPM.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	13.2 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.0 Hz, CH <sub>3</sub> ), 16.2 (CH <sub>3</sub> ), 22.5 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 214.5 Hz, CH-P), 62.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 161.4 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 3.5 Hz, C=N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	23.1 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	192 [M <sup>+</sup> +1, 100].
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	2992, 2933, 1792, 1653, 1241, 1036 cm <sup>-1</sup> .

Debido a la inestabilidad de este producto no se pudo obtener una muestra pura para su análisis elemental.

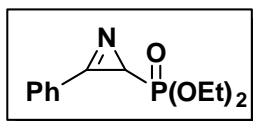
**3-Etil-2H-azirin-2-ilfosfonato de dietilo 85b.**



Se siguió el método A, a partir de 2-(*N-p*-tolilsulfoniloxiimino)butilfosfonato de dietilo **83b** (1.89 g, 5 mmol) y trietilamina (1.38 ml, 10 mmol).

<b>Rto.</b>	1.19 g (87 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.70 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	1.29 (m, 9H, CH <sub>3</sub> ), 1.72 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 39.4 Hz, 1H, CH-P), 2.82 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.09 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ) PPM.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	7.8 (CH <sub>3</sub> ), 15.8 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.0 Hz, CH <sub>3</sub> ), 20.5 (CH <sub>2</sub> ), 21.9 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 214.5 Hz, CH-P), 61.6 (O-CH <sub>2</sub> ), 164.7 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 3.5 Hz, C=N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	23.2 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	206 (M <sup>+</sup> +1, 100).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	2998, 1785, 1646, 1241, 1043 cm <sup>-1</sup> .

Debido a la inestabilidad de este producto no se pudo obtener una muestra pura para su análisis elemental.

**3-Fenil-2H-azirin-2-ilfosfonato de dietilo 85c.**

Se siguió el método B, a partir de 2-*N*-2-fenilhidroxiiminoetilfosfonato de dietilo **72c** (1.36 g, 5 mmol), cloruro de *p*-tolilsulfonilo (1.05 g, 5 mmol) y trietilamina (1.52 ml, 11 mmol).

<b>Rto.</b>	0.87 g (69 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.51 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	1.22 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.31 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.11 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 39.1 Hz, 1H, CH-P), 4.10 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.52-7.59 (m, 3H, CH-arom), 7.87-7.90 (m, 2H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	16.2 (s, CH <sub>3</sub> ), 16.3 (s, CH <sub>3</sub> ), 23.9 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 214.0 Hz, CH-P), 62.3 (O-CH <sub>2</sub> ), 62.5 (O-CH <sub>2</sub> ), 129.3-133.9 (CH-arom, C-arom), 160.6 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 4.0 Hz, C=N) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	22.4 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	253 (M <sup>+</sup> , 100).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3058, 1765, 1692, 1261, 1036 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>P</b> % Calc. C: 56.92; H: 6.37; N: 5.53 % Exp. C: 56.87; H: 6.37; N: 5.52

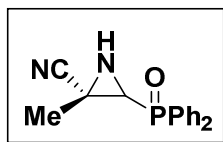
### 4.3 Capítulo 2: Reactividad de 2H-azirinas 2-fosforadas frente a reactivos nucleófilos. Síntesis de derivados $\gamma$ -aminofosforados

#### 4.3.1 Síntesis de 3-ciano aziridinas 2-fosforadas 3 y 4.

Estos compuestos fueron preparados a través del siguiente procedimiento:

A una disolución de la 2H-azirina-2-fosforilada **84** ó **85** (5 mmol) en MeOH seco (15 ml), se le adicionó lentamente a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno el TMSCN (7.5 mmol). La mezcla fue agitada a reflujo de 4 horas hasta la total desaparición de la 2H-azirina fosforada de partida. Una vez finalizada la reacción, el crudo de reacción se filtra (con placa filtrante) a vacío y el disolvente fue eliminado a presión reducida. Los productos de reacción fueron purificados por recristalización en hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/1) para los derivados de óxido de fosfina **176** obteniéndose sólidos blancos y aceites amarillos para los derivados de fosfonato **177** que fueron purificados por cromatografía-flash en gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (1/4) como eluyente proporcionando aceites de color amarillo pálido.

#### Óxido de 2-metilaziridin-2-carbonitril-3-difenilfosfina **176<sup>a</sup>**.

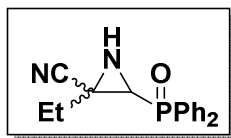


Se siguió el procedimiento general a partir de trimetilsililcianuro (0.74 g, 7.5 mmol) y óxido de 3-metil-2H-azirina-2-ildifenilfosfina **84<sup>a</sup>** (1.28 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.27 g (90 %).
<b>P.f. (°C)</b>	145-146
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math></b>	1.76 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.94 (s, 1H, NH), 2.72 (dd, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 22.3 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.6, 1H, CH-P), 7.47-7.84 (m, 10H, CH-arom) PPM.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math></b>	16.8 (CH <sub>3</sub> ), 30.2 (C 4°), 37.7 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 89.1 Hz, CH-P), 120.2 (CN), 128.4-132.9 (CH-arom, C-arom) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math></b>	25.0 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+Na] <sup>+</sup> NaC <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> OP 305.0820 Exp. [M+Na] <sup>+</sup> 305.0822
<b>IR <math>\nu_{\text{máx}}</math></b>	3179, 3072, 2984, 2249, 1461, 1247 cm <sup>-1</sup> .

**Óxido de 2-etilaziridin-2-carbonitril-3-difenilfosfina 176b.**

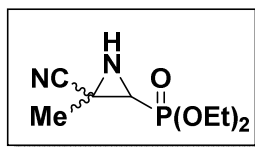
Se siguió el procedimiento general a partir de trimetilsililcianuro (0.74 g, 7.5 mmol) y óxido de 3-etil-2*H*-azirin-2-ildifenilfosfina **84b** (1.35 g, 5 mmol).



<b>Rto.</b>	1.20 g (81 %).
<b>P.f. (°C)</b>	156-157
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	1.00 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.91 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ) 2.69 (s, 1H, NH), 2.80 (dd, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 21.5 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =9.6 Hz, 1H, CH-P), 7.35-7.85 (m, 10H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	10.9 (CH <sub>3</sub> ), 23.6 (CH <sub>2</sub> ), 36.4 (C 4°), 38.0 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 86.1 Hz, CH-P), 119.0 (CN), 127.9-132.9 (CH-arom, C-arom) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	24.9 ppm.
<b>PM Calc.</b>	[M <sup>+</sup> +Na, 100]:
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+Na] <sup>+</sup> NaC <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> OP 319,0976 Exp. [M+Na] <sup>+</sup> 319.0995
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3230, 3056, 2977, 2233, 1441, 1188 cm <sup>-1</sup> .

**3-Ciano-3-metilaziridin-2-ilfosfonato de dietilo 197a.**

Se siguió el procedimiento general a partir de trimetilsililcianuro (0.74 g, 7.5 mmol) y 3-metil-2*H*-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **85<sup>a</sup>** (0.96 g, 5 mmol).

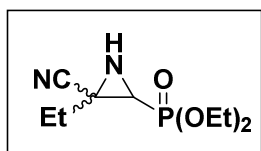


<b>Rto.</b>	1.03 g (95 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.37 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	<b>Isómero mayoritario:</b> 1.36 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.87 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.07 (d, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 10.3 Hz, 1H, NH), 2.30 (dd, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 13.1 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =10.3 Hz, 1H, CH-P) 4.19 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =7.1 Hz, 2H,

	O-CH <sub>2</sub> ).
	<b>Isómero minoritario:</b> 1.39 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.72 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.07 (d, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 11.4 Hz, 1H, NH), 2.65 (dd, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 14.2 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =11.4 Hz, 1H, CH-P) 4.19 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =7.0 Hz, 4H, O-CH <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ	<b>Isómero mayoritario:</b> 16.3 (CH <sub>3</sub> ), 17.4 (CH <sub>3</sub> ), 29.4 (C 4°), 33.9 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 185.8 Hz, CH-P), 62.9 (CH <sub>2</sub> ), 119.8 (CN) ppm. <b>Isómero minoritario:</b> 16.3 (CH <sub>3</sub> ), 17.4 (CH <sub>3</sub> ), 27.5 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 3.5 Hz, C 4°), 34.3 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 212.5 Hz, CH-P), 63.0 (CH <sub>2</sub> ), 120.7 (CN) ppm.
<sup>31</sup> P-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ	<b>Isómero mayoritario:</b> 19.4 ppm. <b>Isómero minoritario:</b> 17.7 ppm.
MS (EI m/e)	219 (M <sup>+</sup> +H, 16).
IR ν <sub>máx</sub>	3198, 2986, 2243, 1454, 1249 cm <sup>-1</sup> .
Anal. Elem.	<b>C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P</b> % Calc. C: 46.55; H: 7.38; N: 12.06 % Exp. C: 46.50; H: 7.34; N: 12.11

### 3-Ciano-3-etilaziridin-2-ilfosfonato de dietilo 177b.

Se siguió el procedimiento general a partir de trimetilsililcianuro (0.74 g, 7.5 mmol) y 3-etil-2*H*-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **85b** (1.03 g, 5 mmol).



#### Isómero mayoritario:

<b>Rto.</b>	1.03 g (89 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.40 (AcOEt).
<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ	<b>Isómero mayoritario:</b> 1.21 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.36 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.99 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.35 (dd, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 9.7 Hz, 1H, CH-P) 4.19 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =7.1 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ). <b>Isómero minoritario:</b> 1.26 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.38 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.09 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.71

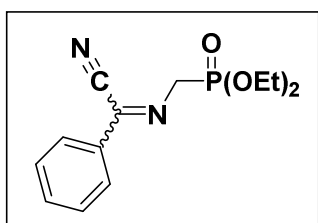
	(dd, $^2J_{\text{PH}}= 13.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}}= 12.6$ Hz, 1H, CH-P) 4.19 (q, $^3J_{\text{HH}}=7.0$ Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math></b>	<b>Isómero mayoritario:</b> 10.9 (CH <sub>3</sub> ), 16.3 (CH <sub>3</sub> ), 24.7 (CH <sub>2</sub> ), 27.2 (C 4°), 35.9 (d, $^1J_{\text{PC}}= 214.3$ Hz, CH-P), 63.3 (d, $^2J_{\text{PC}}= 21.1$ (O-CH <sub>2</sub> ), 119.7 (CN) ppm.
	<b>Isómero minoritario:</b> 10.9 (CH <sub>3</sub> ), 16.6 (CH <sub>3</sub> ), 22.5 (CH <sub>2</sub> ), 25.9 (d, $^2J_{\text{PC}}= 3.4$ Hz, C 4°), 36.6 (d, $^1J_{\text{PC}}= 212.5$ Hz, CH-P), 63.3 (d, $^2J_{\text{PC}}= 21.1$ , O-CH <sub>2</sub> ), 120.9 (CN) ppm.
<b><math>^{31}\text{P}</math>-RMN (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math></b>	<b>Isómero mayoritario:</b> 19.7 ppm.
	<b>Isómero minoritario:</b> 18.1 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> P 233.1055
	Exp. [M+H] <sup>+</sup> 233.1057
<b>IR <math>\nu_{\text{máx}}</math></b>	3187, 2985, 2975, 2246, 1460, 1230 cm <sup>-1</sup>



### 4.3.2 Síntesis de ciano(fenilmetilamino)metilfosfonato de dietilo 178

Este compuesto fue preparado a través del siguiente procedimiento:

A una disolución de la 2*H*-azirina-2-fosforilada **85c** (1.27 g, 5 mmol) en MeOH seco (15 ml), se le adicionó lentamente a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno el TMSCN (0.74 g, 7.5 mmol). La mezcla fue agitada a reflujo durante 5 horas hasta la total desaparición de la 2*H*-azirina fosforada de partida. Una vez finalizada la reacción, el crudo de reacción se filtra (con a vacío y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El aceite se purificó mediante cromatografía-flash en gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexano (1/1) como eluyente proporcionando un aceite de color amarillo intenso.



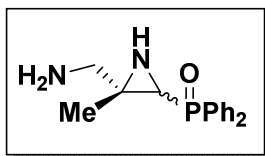
<b>Rto.</b>	1.01 g (72 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.31 (AcOEt)
<b><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	1.36 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 4.20 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 4.51 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 19.2 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 7.47-8.02 (m, 5H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	16.4 (CH <sub>3</sub> ), 55.9 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 154.1 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 63.0 (O-CH <sub>2</sub> ), 109.3 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> =4.4 Hz, C 4°), 127.9 (CH-arom), 129.0 (CH-arom), 132.8 (CH-arom), 133.0 (d, <sup>4</sup> J <sub>PC</sub> =3.5 Hz, C-arom), 145.2 (d, <sup>4</sup> J <sub>PC</sub> =17.9 Hz, CN).
<b><sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ</b>	19.1 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	280 (M <sup>+</sup> , 12).
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3065, 2982, 2220, 1734, 1449 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>P</b> % Calc. C: 55.71; H: 6.11; N: 10.00 % Exp. C: 55.75; H: 6.17; N: 9.92

### 4.3.3 Síntesis de 3-aminometil aziridinas 2-fosforadas 3 y 4.

Estos compuestos fueron preparados a través del siguiente procedimiento:

A una disolución de la 3-cianoaziridina fosforada correspondiente **176** ó **177** en MeOH seco, se le añadió una cantidad catalítica de Ni-Raney y en el hidrogenador se sometió a la reacción a una presión de H<sub>2</sub> de 80 Psi. Transcurridas 14 horas a temperatura ambiente con agitación continua se filtró sobre celita la mezcla resultante. La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, filtrada y el disolvente eliminado a presión reducida. Los productos fueron purificados por cromatografía-flash en alumina neutra utilizando AcOEt como eluyente proporcionando sólidos blancos para los derivados de óxido de fosfina **180** y un aceite de color amarillo para el derivado de fosfonato de dietilo **181**.

#### Óxido de ((3*S*)-3-(aminometil)-3-metilaziridin-2-il)difenilfosfina **180<sup>a</sup>**.

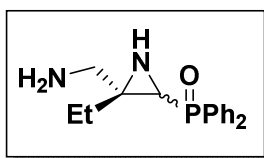


Se siguió el procedimiento general a partir de óxido de 2-metilaziridin-2-carbonitril-3-difenilfosfina **176<sup>a</sup>** (1.41 g, 5 mmol), cantidades catalíticas de Ni-Raney e hidrógeno (80 Psi).

<b>Rto.</b>	1.23 g, (86 %)
<b>P.f. (°C)</b>	149-150
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	<p><b>Isómero mayoritario:</b> 0.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56 (d, Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.0 Hz, 1H, NH), 2.28 (dd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 23.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.0 Hz, 1H, CH-P), 3.37 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub>= 12.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.39-7.92 (m, 10H, CH-arom) PPM.</p> <p><b>Isómero minoritario:</b> 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6.9 Hz, 1H, NH), 1.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.41 (d, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub>= 21.7 Hz, 1H, CH-P), 2.77 (dd, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub>= 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 3.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.37 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 12.8 Hz, 1H, CH-P), 7.39-7.92 (m, 10H, CH-arom) PPM.</p>
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	<p><b>Isómero mayoritario:</b> 15.9 (CH<sub>3</sub>), 29.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>= 92.7 Hz, CH-P), 45.2 (C 4°), 50.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub>= 4.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 127.3-133.8 (CH-arom, C-arom) PPM.</p>

	<b>Isómero minoritário:</b> 16.3 (CH <sub>3</sub> ), 32.2 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 112.3 Hz, CH-P), 50.3 (CH <sub>2</sub> ), 55.4 (C 4°), 127.3-133.8 (CH-arom, C-arom) ppm
<sup>31</sup> P-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	<b>Isómero mayoritario:</b> 26.5 ppm. <b>Isómero minoritário:</b> 26.3 ppm
MS (EI m/e)	272 (M <sup>+</sup> +H, 20).
IR ν <sub>máx</sub>	3148, 3069, 2987, 1675, 1424, 1172 cm <sup>-1</sup> .
Anal. Elem.	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> NOP                      % Calc. C: 70.84; H: 6.69; N: 5.16 % Exp. C: 70.90; H: 6.67; N: 5.19

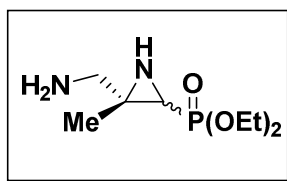
**Óxido de ((3S)-3-(aminometil)-3-etilaziridin-2-il)difenilfosfina 180b.**



Se siguió el procedimiento general a partir de óxido de 2-etilaziridin-2-carbonitril-3-difenilfosfina **176b** (1.48 g, 5 mmol), cantidades catalíticas de Ni-Raney e hidrógeno (80 Psi).

<b>Rto.</b>	1.17 g, (82 %)
<b>P.f. (°C)</b>	153-154
<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	<b>Isómero mayoritario:</b> 0.47 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.42 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, NH), 2.24 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.29 (dd, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 22.9 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, CH-P), 2.83 (dd, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 12.7 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 3.7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.42-7.92 (m, 10H, CH-arom) PPM. <b>Isómero minoritário:</b> 0.90 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.28 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 3.7 Hz, 1H, NH), 2.01 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.46 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 21.3 Hz, 1H, CH-P), 3.36 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 12.1 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.42-7.92 (m, 10H, CH-arom) PPM.
<sup>13</sup> C-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	<b>Isómero mayoritario:</b> 10.7 (CH <sub>3</sub> ), 22.1 (CH <sub>2</sub> ), 33.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 92.6 Hz, CH-P), 45.1 (C 4°), 50.8 (CH <sub>2</sub> ), 128.5-134 (CH-arom, C-arom) PPM. <b>Isómero minoritário:</b> 11.0 (CH <sub>3</sub> ), 23.1 (CH <sub>2</sub> ), 32.8 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 113.3 Hz, CH-P), 55.6 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.9 Hz, CH <sub>2</sub> ), 57.2 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 4.0 Hz, C 4°), 128.5-134 (CH-arom, C-arom) ppm.
<sup>31</sup> P-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	<b>Isómero mayoritario:</b> 25.9 ppm.

	<b>Isómero minoritario:</b> 25.7 ppm	
<b>MS (EI m/e)</b>	286 (M <sup>+</sup> +H, 18).	
<b>IR <math>\nu_{\text{máx}}</math></b>	3158, 3043, 2981, 1681, 1420, 1164 cm <sup>-1</sup> .	
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NOP</b>	% Calc. C: 71.56; H: 7.07; N: 4.91 % Exp. C: 71.76; H: 7.12; N: 4.89

***((3S)-3-(Aminometil)-3-metilaziridin-2-il)fosfonato de dietilo 181a.***

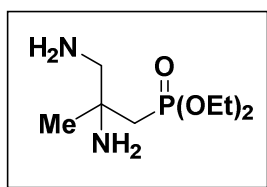
Se siguió el procedimiento general a partir de 3-ciano-3-metilaziridin-2-ilfosfonato de dietilo **197a** (1.09 g, 5 mmol), cantidades catalíticas de Ni-Raney e hidrógeno (80 Psi).

<b>Rto.</b>	0.65 g, (63 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.33 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math></b>	1.27 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.30 (dd, 2.78 (dd, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 23.3 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, CH-P), 3.17 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 12.5 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.19 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math></b>	16.2 (CH <sub>3</sub> ), 22.3 (CH <sub>3</sub> ), 31.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 216.0 Hz, CH-P), 52.7 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.0 Hz, CH <sub>2</sub> ), 61.9 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 59.4 Hz, O-CH <sub>2</sub> ) ppm
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math></b>	24.5 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	208 (M <sup>+</sup> +H, 12).
<b>IR <math>\nu_{\text{máx}}</math></b>	3150, 3066, 2990, 1669, 1437, 1185 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>P</b> % Calc. C: 46.37; H: 8.76; N: 6.76 % Exp. C: 46.41; H: 8.70; N: 6.81

#### 4.1.4 Síntesis de $\gamma\beta$ -diamino fosfonatos de dietilo.

Este compuesto fue preparado a través del siguiente procedimiento:

A una disolución de la 3-ciano-3-metilaziridin-2-ilfosfonato de dietilo **197a** (1.09 g, 5 mmol) fosforada en MeOH, se le añadió una cantidad catalítica de Ni-Raney y se sometió a la reacción en el hidrogenador a una presión de H<sub>2</sub> de 80 Psi. Transcurridas 20 horas con agitación continua a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró sobre celita. La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, filtrada y el disolvente eliminado a presión reducida. El aceite se purificó mediante cromatografía-flash en alumina neutra utilizando AcOEt como eluyente proporcionando un aceite de color amarillo.



<b>Rto.</b>	0.28 g, (25 %)
<b>R<sub>f</sub></b>	0.15 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math></b>	1.22 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.33 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.81 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 25.3 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -N), 1.91 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 18.8 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 4.11 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 4.67 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math></b>	16.3 (CH <sub>3</sub> ), 27.0 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 8.1 Hz, CH <sub>3</sub> ), 36.2 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 137.5 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 51.8 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 3.5 Hz, C 4°), 53.5 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 11.1 Hz, CH <sub>2</sub> -N), 61.3 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math></b>	29.8 ppm.
<b>MS (EI m/e)</b>	225 (M <sup>+</sup> +H, 6).
<b>IR <math>\nu_{\text{máx}}</math></b>	3150, 3143, 2980, 2946, 1449, 1182 cm <sup>-1</sup> .
<b>Anal. Elem.</b>	<b>C<sub>8</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P</b> % Calc. C: 42.85; H: 9.44; N: 12.46 % Exp. C: 42.91; H: 9.48; N: 12.39

## 4.4 Capítulo 3: Adición de enolatos sobre 2H-azirinas fosforadas

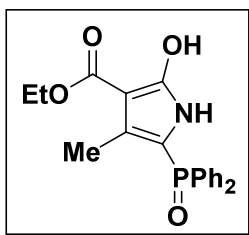
### 4.4.1 Adición selectiva a 2H-azirinas fosforiladas de enolatos derivados de $\beta$ -diésteres, malonatos de dietilo.

#### 4.4.1.1 Síntesis de 2-hidroxi-1H-pirroles fosforados. 230

Estos compuestos fueron preparados a través del siguiente procedimiento:

Sobre una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución en el mismo disolvente de malonato de dietilo (5.0 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a dicha temperatura, y entonces se adicionó una disolución de la 2H-azirina derivadas de óxido de fosfina **84** (R= Ph) y de fosfonatos de dietilo **85** (R= OEt) (5.0 mmol) en THF (6 ml). La agitación se mantuvo 5 horas hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de la azirina. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, eliminando el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Los productos de reacción fueron purificados por columna cromatográfica empleando Hexano/AcOEt (1/3) como eluyente. Obteniéndose sólidos blancos para los derivados de óxido de fosfina y aceites amarillos para los derivados de fosfonato de dietilo.

#### *5-Difenilfosfinil-2-hidroxi-4-metil-1H-pirrol-3-ilcarboxilato de etilo 236a.*

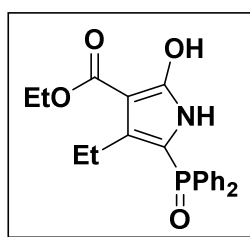


Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.79 g, 5.5 mmol), malonato de dietilo (0.80 g, 5 mmol) y óxido de 3-metil-2H-azirina-2-ildifenilfosfina **84a** (1.28 g, 5 mmol).

Rto.	1.24 g, (67 %).
P.f. (°C)	225-226
<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) $\delta$	1.32 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.98 (d, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 1.9 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) 4.30 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.41-7.70 (m, 10H, CH-arom), 9.60 (s, 1H, OH), 9.92 (s, 1H, NH) ppm.

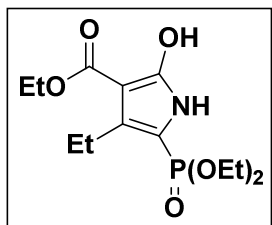
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	12.5 (CH <sub>3</sub> ), 14.4 (CH <sub>3</sub> ), 60.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 95.1 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 10.6 Hz, C=C-CO), 108.7 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 136.5 Hz, C=C-P), 128.3 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 13.1 Hz, C=C-CH <sub>3</sub> ), 128.5-133.3 (CH-arom, C-arom), 156.3 (d, <sup>4</sup> J <sub>PC</sub> = 10,6 Hz, C=C-OH), 168.4 (O-C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	20.9 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+Na] <sup>+</sup> NaC <sub>20</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>4</sub> P 392.1028 Exp. [M+Na] <sup>+</sup> 392.1024
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3279, 3056, 2923, 2762, 1717, 1650, 1192, 1120 cm <sup>-1</sup> .

**5-Difenilfosfinil-2-hidroxi-4-etil-1H-pirrol-3-ilcarboxilato de etilo 216b.**



Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), malonato de dietilo (0.80 g, 5 mmol) y óxido de 3-etil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina **85b** (1.35 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.38 g, (72 %).
<b>P.f. (°C)</b>	231-232
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	0.71 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.3 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.35 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.6Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.30 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7,29-7.80 (m, 10H, CH-arom), 9.64 (s, 1H, OH), 10.04 (s, 1H, NH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	14.2 (CH <sub>3</sub> ), 14.8 (CH <sub>3</sub> ), 19.8 (CH <sub>2</sub> ), 60.0 (O-CH <sub>2</sub> ), 94.0 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 10.6 Hz, C=C-CO), 107.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 136.0 Hz, C=C-P), 128.4-132.0 (CH-arom), 133.5 (C-arom), 134.9 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 13.6 Hz, C=C-CH <sub>2</sub> ), 156.7 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 11.1 Hz, C=C-OH), 168.1 (O-C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	21.4 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> P 384.1365 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 384.1366
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3292, 3136, 2980, 2900, 1654, 1200, 1120 cm <sup>-1</sup> .

**5-Dietoxifosforil-4-etil-2-hidroxi-1H-pirrol-3-ilcarboxilato de etilo 237b.**

Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), malonato de dietilo (0.80 g, 5 mmol) y 3-etil-2H-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **103b** (1.03 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.04 g, (65 %).
<b>Rf</b>	0.44 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.08 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.27 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.28 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.67 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.02 (dq, <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =23.8 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 4.27 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =7.0 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ) 9.62 (s, 1H, OH), 9.89 (s, 1H, NH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	14.5 (CH <sub>3</sub> ), 15.7 (CH <sub>3</sub> ) 16.4 (CH <sub>3</sub> ), 19.8 (CH <sub>2</sub> ) 60.3 (O-CH <sub>2</sub> ), 62.3 (O-CH <sub>2</sub> ), 94,1 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> =14.1 Hz, C=C-CH <sub>2</sub> ), 104.7 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> =235.2 Hz, C=C-P), 135.7 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 16.6 Hz, C=C-CO), 156.4 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> =15.1 Hz, C=C-OH), 168.5 (O-C=O) ppm
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	12.1 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> P 320.1263 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 320.1218
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3279, 3074, 2980, 1721, 1663, 1232, 1014 cm <sup>-1</sup> .

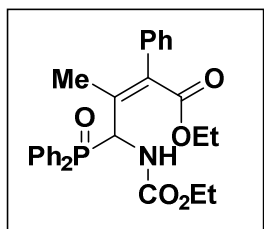


#### 4.4.1.2 Síntesis de carbamatos fosforados 242 y 243

Estos compuestos fueron preparados a través del siguiente procedimiento:

Sobre una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución en el mismo disolvente de 2-fenil-malonato de dietilo (5.0 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a dicha temperatura, y entonces se adicionó una disolución de la 2*H*-azirina derivadas de óxido de fosfina **84** (R= Ph) y de fosfonatos de dietilo **85** (R= OEt) (5.0 mmol) en THF (6 ml). La agitación se mantuvo de 2 a 5 horas hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de la azirina. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, eliminando el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía en gel de sílica con hexano/AcOEt (2/1) como eluyente proporcionando el pirrol derivado de óxido de fosfina como sólidos blancos.

#### *(Z)*-(3-fenil-1-(difenilfosforil)-2-metil-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de etilo 222a.

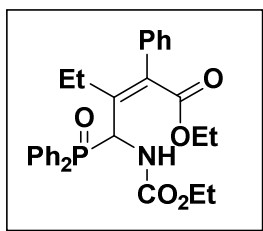


Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2-fenilmalonato de dietilo (1.15 g, 5 mmol) y óxido de 3-metil-2*H*-azirin-2-ildifenilfosfina **84a** (1.35 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.23 g, (50 %).
<b>P.f. (°C)</b>	93-94
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.07-1.26 (m, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.27 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.97-4.21 (m, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 5.58 (t, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 9.2 Hz, 1H, CH-P), 6.30 (d, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 3.8 Hz, 1H, NH), 6.81-7.91 (m, 15H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	13.8 (CH <sub>3</sub> ), 13.9 (CH <sub>3</sub> ), 17.1 (CH <sub>3</sub> ), 52.3 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 73.0 Hz, CH-P), 60.5-61.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 127.4-132.6 (CH-arom) 134.8 (C-arom), 135.8 (C-arom), 155.6 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 7.6 Hz, C 4°), 167.9 (O-

	C=O) ppm.	
<sup>31</sup> P-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	35.1 ppm.	
HRMS (ESI) m/e	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub> P	492.1940
	Exp. [M+H] <sup>+</sup>	492.1934
IR ν <sub>máx</sub>	3203, 3056, 2976, 1750, 1708, 1534, 1249, 1196 cm <sup>-1</sup> .	

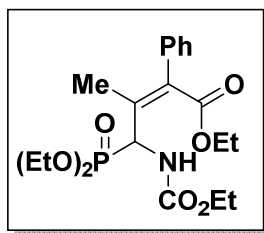
*(Z)*-(2-etil-3-fenil-1-(difenilfosforil)-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de etilo 222b.



Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2-fenilmalonato de dietilo (1.15 g, 5 mmol) y óxido de 3-metil-2*H*-azirin-2-ildifenilfosfina **84b** (1.35 g, 5 mmol).

Rto.	1.52 g, (60 %).	
P.f. (°C)	122-123	
<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	1.08-1.22 (m, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 9H, CH <sub>3</sub> ), 2.76 (dq, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 36.8 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.99-4.21 (m, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 5.57 (t, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 9.5 Hz, 1H, CH-P), 6.18 (s, 1H, NH), 6.74-7.95 (m, 10H, CH-arom) ppm.	
<sup>13</sup> C-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	13.8 (CH <sub>3</sub> ), 14.2 (CH <sub>3</sub> ), 14.8 (CH <sub>3</sub> ), 23.9 (CH <sub>2</sub> ), 52.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 73.0 Hz, CH-P), 60.4-61.5 (O-CH <sub>2</sub> ), 127.5-131.9 (CH-arom) 135.1 (C-arom), 141.3 (C 4°), 155.6 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 9.1 Hz, C 4°), 167.7 (O-C=O) ppm.	
<sup>31</sup> P-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	35.4 ppm.	
HRMS (ESI) m/e	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub> P	506.2096
	Exp. [M+H] <sup>+</sup>	506.2106
IR ν <sub>máx</sub>	3230, 3061, 2967, 1754, 1712, 1472, 1196, 1120 cm <sup>-1</sup> .	

*(Z)*-(1-(dietoxifosforil)-3-fenil-2-metil-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de etilo 223a.



Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2-fenilmalonato de dietilo (1.15 g, 5 mmol) y óxido de 3-metil-2*H*-azirin-2-ildifenilfosfina **85a** (1.35 g, 5 mmol).

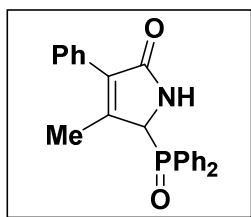
<b>Rto.</b>	0.96 g, (45 %).
<b>P.f. (°C)</b>	80-81
	1.22 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.29 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2,11 (d, $^4J_{\text{PH}} = 3.2$ Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.88-4.31 (m, 8H, O-CH <sub>2</sub> ), 4.90 (dd, $^2J_{\text{PH}} = 22.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, 1H, CH-P), 5.66 (s, 1H, NH), 7.28-7.56 (m, 5H, CH-arom) ppm.
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN (CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math></b>	14.0 (CH <sub>3</sub> ), 14.4 (CH <sub>3</sub> ), 16.0 (CH <sub>3</sub> ), 16.2 (d, $^3J_{\text{PC}} = 12.6$ Hz, CH <sub>3</sub> ), 50.8 (d, $^1J_{\text{PC}} = 150.6$ Hz, CH-P), 60.7-66.7 (O-CH <sub>2</sub> ), 127.7-129.5 (CH-arom), 135.0 (d, $^2J_{\text{PC}} = 12.1$ Hz, C 4°), 135.7 (C 4°), 136.9 (C-arom), 155.3 (d, $^3J_{\text{PC}} = 11.1$ Hz, C 4°), 168.0 (d, $^4J_{\text{PC}} = 1.5$ Hz, O-C=O) ppm.
<b><math>^{31}\text{P}</math>-RMN (CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math></b>	21.1 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>7</sub> P 428.1838 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 428.1840
<b>IR <math>\nu_{\text{máx}}</math></b>	3244, 2985, 1753, 1708, 1530, 1499, 1218, 1022 cm <sup>-1</sup> .

#### 4.4.1.3 Síntesis de 1*H*-pirrol-2(5*H*)-onas fosforiladas

Estos compuestos fueron preparados a través del siguiente procedimiento:

Sobre una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución de los derivados de (*Z*)-(3-fenil-oxopent-2-en-1-il)carbamatos fosforados **222** y **223** (5.0 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó a reflujo de THF seco, manteniéndose la agitación de 6 horas hasta que en TLC se observaba la completa desaparición del carbamato de partida. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, eliminando el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Los productos de reacción fueron purificados por columna cromatografica empleando hexano/AcOEt (1/1) como eluyente. Obteniéndose aceites amarillos pálidos.

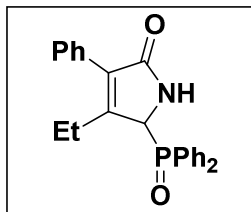
##### 5-(Difenilfosforil)-4-metil-3-fenil-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona **226a**.



Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.79 g, 5.5 mmol) y (*Z*)-(3-fenil-1-(difenilfosforil)-2-metil-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de etilo **222a** (2.46 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.54 g, (83 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.20 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	2.19 (d, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 2.2 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 5.19 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 14.2 Hz, 1H, CH-P), 6.41 (s, 1H, NH), 6.99-7.92 (m, 15H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	14.8 (CH <sub>3</sub> ), 61.3 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 72.0 Hz, CH-P), 125.3-133.0 (CH-arom, C-arom), 134.3 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 6.0 Hz, C=C-CH <sub>3</sub> ), 150.5 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 5.0 Hz, C=C-Ph), 172.9 (C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	29.9 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> P 374.1310 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 374.1311
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3176, 3065, 1690, 1441, 1178 cm <sup>-1</sup> .

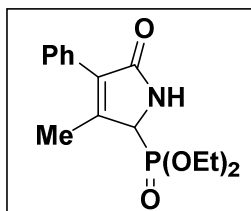
**5-(Difenilfosforil)-4-etil-3-fenil-1H-pirrol-2(5H)-ona 226b.**



Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.79 g, 5.5 mmol) y (*Z*)-(2-etil-3-fenil-1-(difenilfosforil)-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de etilo **242b** (2.53 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.36 g, (70 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.22 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.16 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.62 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.26 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 14.5 Hz, 1H, CH-P), 6.91-7.86 (m, 15H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	13.7 (CH <sub>3</sub> ), 21.4 (CH <sub>2</sub> ), 58.7 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 72.5 Hz, CH-P), 126.1 (C 4°), 130.7 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.0 Hz, C 4°), 131.0-132.8 (CH-arom, C-arom), 133.8 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 5.5 Hz, C=C-CH <sub>2</sub> ), 156.3 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 4.5 Hz, C=C-Ph), 173.2 (C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	30.1 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> P 388.1466 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 388.1474
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3176, 3065, 2967, 1677, 1432, 1196 cm <sup>-1</sup> .

**(3-metil-5-oxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)fosfonato de dietilo 227a.**



Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.79 g, 5.5 mmol) y (*Z*)-(1-(dietoxifosforil)-3-fenil-2-metil-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de etilo **223a** (2.14 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.45 g, (94 %).
<b>R<sub>f</sub></b>	0.16 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.32 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.28 (d, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 2.4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.40 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 5.45 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 18.6 Hz, 1H, CH-P), 7.25- 7.69 (m, 5H, CH-arom y NH) ppm
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	14.5 (CH <sub>3</sub> ), 16.4 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 4.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 58.5 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 152.1 Hz, CH-P), 63.5 (O-CH <sub>2</sub> ), 128.1-129.4 (CH-arom, C-arom), 130.8 (d, <sup>4</sup> J <sub>PC</sub> = 2.0 Hz, C 4°), 133.9 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 8.1 Hz, C 4°), 148.0 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 7.6 Hz, C=C-Ph), 173.1 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.0 Hz, C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	18.1 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> P                      310.1208 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 310.1210
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3199, 3065, 2980, 1686, 1245, 1009 cm <sup>-1</sup> .

## 4.4.2 Adición selectiva sobre 2*H*-azirinas fosforiladas de enolatos derivados de $\beta$ -cetoésteres.

### 4.4.2.1 Enolatos derivados de 2-oxo-butanoato de metilo.

#### 4.4.2.1.1 Síntesis de 1*H*-pirroles fosforados.

##### Método A:

Sobre una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución de los 2-oxobutanoatos de alquilo (5.5 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó durante una hora a dicha temperatura, y seguidamente se adicionó una disolución de la 2*H*-azirina derivadas de óxido de fosfina **84** (R= Ph) y de fosfonatos de dietilo **85** (R= OEt) (5.0 mmol) en THF (6 ml). Tras la adición se llevó la reacción a reflujo durante 4 horas hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de la azirina. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se decantó, eliminando el disolvente de la fase orgánica a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Los productos de reacción fueron purificados por columna cromatografica empleando hexano/AcOEt (4/1) como eluyente. Obteniendose los compuestos **230** y **231** como sólidos blancos y aceites amarillo.

##### Método B

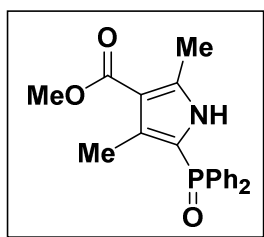
Sobre una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución del óxido  $\alpha$ -aminoalquil fosfina **232** (5 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó durante una hora a dicha temperatura durante 3 horas hasta que en TLC se observaba la completa desaparición del producto de partida. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y el disolvente fue eliminado a presión de vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía en gel de sílica con hexano/AcOEt (4/1) como eluyente proporcionando el pirrol derivado de óxido de fosfina **230** como un sólido blanco.

##### Método C

Sobre una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución una mezcla de los compuestos **230/232** (5.5 mmol) en THF (6 ml).

La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de **232**. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y el disolvente fue eliminado a presión de vacío. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía-flash en gel de sílice empleando AcOEt/hexano (4/1) como eluyente proporcionando los pirroles fosforados **230** como sólidos de blancos.

**5-Difenilfosfinil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-ilcarboxilato de metilo 230a.**



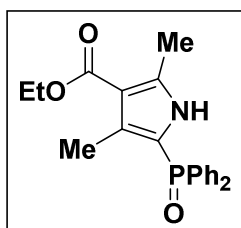
Se siguió el método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), acetoacetato de metilo (0.58 g, 5 mmol) y óxido de 3-metil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina **84a** (1.28 g, 5 mmol) como un sólido blanco.

También se siguió el método C a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), una mezcla de 5-difenilfosfinil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-ilcarboxilato de metilo **230a** y (Z)-4-acetiamido-4-(difenilfosforil)but-2-enoato de metilo **232a** (0.58 g, 5 mmol) obteniéndose un sólido blanco.

<b>Rto.</b>	1.06 g, (60 %) Método A. 1.59 g, (90 %) Método C.
<b>P.f. (°C)</b>	236-237
<b><math>^1\text{H-RMN}</math> (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math></b>	1.89 (d, $^4J_{\text{PH}} = 1.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3$ ), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3.72 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 7.36-7.69 (m, 10H, CH-arom), 10.41 (s, 1H, NH) ppm.
<b><math>^{13}\text{C-RMN}</math> (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math></b>	12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 50.6 (O- $\text{CH}_3$ ), 113.3 (d, $^3J_{\text{PC}} = 11.1$ Hz, C=C-CO), 115.4 (d, $^1J_{\text{PC}} = 133.0$ Hz, C=C-P), 128.4-133.2 (CH-arom, C-arom), 130.7 (d, $^2J_{\text{PC}} = 14.6$ Hz, C=C- $\text{CH}_3$ ), 141.0 (d, $^3J_{\text{PC}} = 8.1$ Hz, C=C-N) 166.1 (O-C=O) ppm
<b><math>^{31}\text{P-RMN}</math> (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math></b>	21.9 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{P}$ 354.1259 Exp. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.1184
<b>IR <math>\nu_{\text{máx}}</math></b>	3154, 3081, 2958, 1698, 1438, 1125 $\text{cm}^{-1}$ .



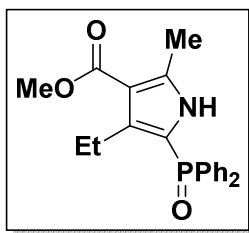
**5-Difenilfosfinil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-ilcarboxilato de etilo 230b.**



Se siguió el método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), acetoacetato de etilo (0.65 g, 5 mmol) y óxido de 3-metil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina **84a** (1.28 g, 5 mmol) como sólido blanco.

<b>Rto.</b>	1.38 g, (75 %).
<b>P.f. (°C)</b>	241-242
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.27 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.91 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.45 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.21 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.22-7.67 (m, 10H, CH-arom), 10.44 (s, 1H, NH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	12.8 (CH <sub>3</sub> ), 14.2 (CH <sub>3</sub> ), 14.4 (CH <sub>3</sub> ) 59.3 (O-CH <sub>2</sub> ), 113.6 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 11.6 Hz, C=C-CO), 115.4 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 133.0 Hz, C=C-P), 128.5-133.3 (CH-arom, C-arom), 130.7 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 14.6 Hz, C=C-CH <sub>3</sub> ), 140.9 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 8.1 Hz, C=C-N) 165.9 (O-C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	21.8 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> P 368.1416 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 368.1425
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3136, 3087, 2980, 1699, 1436, 1160 cm <sup>-1</sup> .

**5-Difenilfosfinil-4-etil-2-metil-1H-pirrol-3-ilcarboxilato de metilo 230c.**



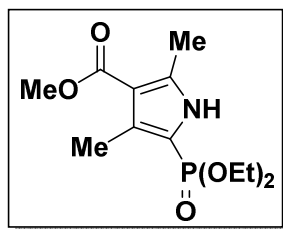
Se siguió método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), acetoacetato de metilo (0.58 g, 5 mmol) y óxido de 3-etil-2*H*-azirin-2-ildifenilfosfina **84a** (1.35 g, 5 mmol) como un sólido blanco.

También se empleó el método B a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol) y (*Z*)-4acetiamido-4-(difenilfosforil)but-2-enoato de metilo **232b** (1.93 g, 5 mmol).

También se utilizó el método C a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), una mezcla de 5-difenilfosfinil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-ilcarboxilato de metilo **230b** y (*Z*)-4acetiamido-4-(difenilfosforil)but-2-enoato de metilo **232b** (2.5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.10 g, (60 %) Método A. 1.40 g, (80 %) Método B. 1.47 g, (84 %) Método C.
<b>P.f. (°C)</b>	245-246
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	0.57 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.37 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.49 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.77 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7.40-7.68 (m, 10H, CH-arom), 11.21 (s, 1H, NH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	14.2 (CH <sub>3</sub> ), 14.6 (CH <sub>3</sub> ), 19.9 (CH <sub>2</sub> ), 50.5 (O-CH <sub>3</sub> ), 112.1 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 11.1 Hz, C=C-CO), 114.5 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 133.0 Hz, C=C-P), 128.4-133.5 (CH-arom, C-arom), 137.2 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 15.1 Hz, C=C-CH <sub>2</sub> ), 141.7 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 8.6 Hz, C=C-CH <sub>3</sub> ) 168.8 (O-C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	22.4 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> P 368.1416 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 368.1418
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3155, 3082, 2958, 1698, 1169, 1127 cm <sup>-1</sup> .

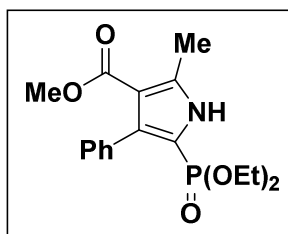
**5-Dietoxifosforil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-ilcarboxilato de metilo 231a.**



Se siguió el método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), acetato de metilo (0.58 g, 5 mmol) y 3-metil-2*H*-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **85a** (0.96 g, 5 mmol) como un aceite amarillo.

<b>Rto.</b>	0.87 g, (60 %).
<b>Rf</b>	0.30 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.23 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.20 (d, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> =1.8 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.45 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.74 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3.91-4.06 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ) 10.36 (s, 1H, NH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	11.9 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 3.0 Hz, CH <sub>3</sub> ), 13.9 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 6.6 Hz, CH <sub>3</sub> ) 16,2 (CH <sub>3</sub> ), 50.6 (d, <sup>6</sup> J <sub>PC</sub> = 1.5 Hz, O-CH <sub>3</sub> ), 62.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 112.7 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 228.6 Hz, C=C-P), 113.1 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 15.1 Hz, C=C-CO), 132.0 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 17.1 Hz, C=C-CH <sub>3</sub> ), 140.7 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 11.1 Hz, C=C-CH <sub>3</sub> ) 166.0 (d, <sup>4</sup> J <sub>PC</sub> = 2.5 Hz, O-C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	11.7 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> P 290.1157 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 290.1160
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3181, 3110, 2980, 2918, 1694, 1018 cm <sup>-1</sup> .

**Oxido de 4-acetil-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirrol-2-ildifenilfosfina 231b.**



Se siguió el método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), acetoacetato de metilo (0.80 g, 5 mmol) y 3-fenil-2*H*-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **85c** (1.27 g, 5 mmol) como un aceite amarillo.

<b>Rto.</b>	1.67 g, (95 %).
-------------	-----------------

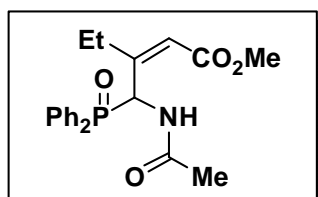
<b>P.f. (°C)</b>	157-158
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.11 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.09 (d, <sup>5</sup> J <sub>PH</sub> = 4.6 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.60 (s, 3H O-CH <sub>3</sub> ), 3.83 (dq, <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> = 28.5 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7,2 Hz, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.33 (s, 5H, H-arom), 11.40 (s, 1H, NH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	13.7 (CH <sub>3</sub> ), 15.9 (CH <sub>3</sub> ), 50.5 (O-CH <sub>3</sub> ), 62.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 112.8 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> =14.1 Hz, C=C-CH <sub>3</sub> ), 113.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> =228.6 Hz, C=C-P), 126.9-134.6 (CH-arom, C-arom), 135.5 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 16.6 Hz, C=C-Ph), 140.6 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> =11.1 Hz, C=C-CO) 165.4 (d, <sup>4</sup> J <sub>PC</sub> = 2.5 Hz, O-C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	10.3 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+Na] <sup>+</sup> NaC <sub>17</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> P 374.1133 Exp. [M+Na] <sup>+</sup> 374.1137
<b>IR (KBr) ν<sub>máx</sub></b>	3155, 3101, 2980, 1698, 1204, 1014 cm <sup>-1</sup> .

#### 4.4.2.1.2 Síntesis de (Z)-4acetiamido-4-(difenilfosforil)but-2-enoato de metilo

### 232

Este compuesto fue preparado a través del siguiente procedimiento:

Sobre una solución de NaH (0.79 g, 5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución en el mismo disolvente de los 2-oxobutanoato de metilo (0.58 g, 5.5 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a dicha temperatura, y seguidamente se adicionó una disolución del óxido de 3-etil-2*H*-azirin-fosfina **102b** (1.35 g, 5.0 mmol) en THF (6 ml). La agitación se mantuvo de 2 a 5 horas a dicha temperatura hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de la azirina de partida. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se decantó, eliminando el disolvente de la fase orgánica a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía-flash en gel de sílice empleando hexano/AcOEt (4/1) como eluyente obteniendo un sólido de color tostado.



<b>Rto.</b>	0.91 g, (30 %).
<b>Rf</b>	218-219 °C.
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	0.96 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.89 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 18.0 Hz, 1H, CH-P), 1.92 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.42 (dq, <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> = 19.8 Hz, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.57 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 5.53 (d, <sup>4</sup> J <sub>PC</sub> = 1.5 Hz, 1H, CH), 7.27-7.69 (m, 8H, CH-arom), 8.01-8.08 (m, 2H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	11.3 (CH <sub>3</sub> ), 22.9 (CH <sub>3</sub> -C=O), 26.9 (CH <sub>3</sub> ), 49.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 71.5 Hz, CH-P), 51.2 (O-CH <sub>3</sub> ), 117.2 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 8.1 Hz, CH), 127.7-132.4 (CH-arom) 156.9 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 2.0 Hz, C=C-CH <sub>2</sub> ), 166.4 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.5 Hz, N-C=O), 169.6 (d, <sup>4</sup> J <sub>PC</sub> = 6.5 Hz, O-C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	35.8 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+Na] <sup>+</sup> NaC <sub>21</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> P 408.1341 Exp. [M+Na] <sup>+</sup> 408.1453
<b>IR (KBr) ν<sub>máx</sub></b>	3256, 3190, 2979, 1703, 1672, 1432, 1165 cm <sup>-1</sup> .

#### 4.4.3.3.1 Síntesis de 1*H*-pirroles bicyclicos fosforilados 256 y 257.

Estos compuestos fueron preparados a través de los siguientes procedimientos:

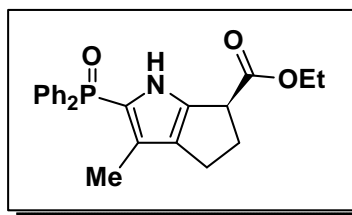
##### Método A

Sobre una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (5.0 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó durante una hora a dicha temperatura, y entonces se adicionó una disolución de la 2*H*-azirina derivadas de óxido de fosfina **84** (R= Ph) y de fosfonatos de dietilo **85** (R= OEt) (5.0 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 7 horas, hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de la azirina. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, eliminando el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El compuesto **236** se purificó por recristalización con una mezcla de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/1), mientras que los compuestos **237** se purificaron por cromatografía en gel de sílice con hexano/AcOEt (2/1) obteniéndose un sólido blanco y un aceite naranja.

##### Método B

Sobre una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución de la aziridina derivada de fosfonato de dietilo **241** (5.0 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó a reflujo de THF entre 2 y 5 horas hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de la aziridina. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, eliminando el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Los compuestos **237** se purificaron por cromatografía en gel de sílice con hexano/AcOEt (2/1) obteniéndose un sólido blanco y un aceite naranja.

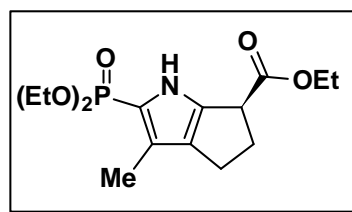
*2-(Difenilfosforil)-3-metil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-6-carboxilato de etilo 236a.*



Se siguió el método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (0.78 g, 5 mmol) y óxido de 3-metil-2*H*-azirin-2-ildifenilfosfina **84a** (1.28 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.71 g, (87 %) Método A.
<b>P. f. (°C)</b>	184-185
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.19 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.78 (d, <sup>5</sup> J <sub>PH</sub> = 1.4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48-2.82 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.88 (t, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 5.5 Hz, 1H, CH-C=O), 4.12 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.28-7.80 (m, 10H, CH-arom), 8.51 (s, 1H, NH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	11.3 (CH <sub>3</sub> ), 14.1 (CH <sub>3</sub> ), 22.8 (CH <sub>2</sub> ), 32.6 (CH <sub>2</sub> ) 43.7 (CH-C=O), 61.0 (O-CH <sub>2</sub> ), 120.4 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 129.9 Hz, C 4°), 123.9 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 13.6 Hz, C 4°), 128.1-132.3 (CH-arom), 133.5 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 12.1 Hz, C 4°), 137.6 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 9.1 Hz, C 4°), 172.0 (O-C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	19.8 ppm.
<b>PM Calc.</b>	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> P [M <sup>+</sup> +H]:
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> P 394.1572
	Exp. [M+H] <sup>+</sup> 394.1567
<b>HRMS (ESI)</b>	[M <sup>+</sup> +H, 100].
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3150, 3056, 2972, 1730, 1432, 1178 cm <sup>-1</sup> .

**2-(Dietoxifosforil)-3-metil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-6-carboxilato de etilo 237a.**

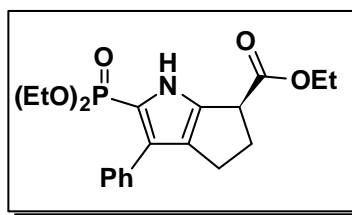


Se siguió el método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (0.78 g, 5 mmol) y 3-metil-2*H*-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **84a** (0.96 g, 5 mmol).

También se siguió el método B a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5.5 mmol) y 1-(3-(dietoxifosforil)-2-metilaziridin-2-il)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo **241a** (1.74 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.33 g, (81%) Método A. 1.48 g, (90%) Método B.
<b>R<sub>f</sub></b>	0.48 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.32 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 9H, CH <sub>3</sub> ), 2.14 (s, H, CH <sub>3</sub> ), 2.34-2.75 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3.90 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, CH-CO), 4.00-4.22 (m, 6H, O-CH <sub>2</sub> ), 8.65 (s, 1H, NH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	10.7 (CH <sub>3</sub> ), 14.3 (CH <sub>3</sub> ), 16.2 (CH <sub>3</sub> ), 22.8 (CH <sub>2</sub> ), 32.7 (CH <sub>2</sub> ), 43.7 (CH-CO), 61.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 61.7 (O-CH <sub>2</sub> ), 117.3 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 223.7 Hz, C 4°), 124.1 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 17.1 Hz, C 4°), 130.4 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 15.3 Hz, C 4°), 137.7 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 12.2 Hz, C 4°) ppm
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	11.8 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> P 330.1470 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 330.1475
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3212, 2976, 1739, 1232, 1018 cm <sup>-1</sup> .

**2-(Dietoxifosforil)-3-fenil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-6-carboxilato de etilo 237b.**



Se siguió el método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (0.78 g, 5 mmol) y 3-fenil-2*H*-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **85c** (1.27 g, 5 mmol).



También se empleó el método B a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5.5 mmol) y 1-(3-(dietoxifosforil)-2-fenilaziridin-2-il)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo **241c** (1.74 g, 5 mmol).

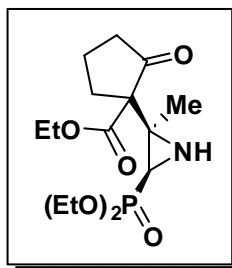
<b>Rto.</b>	1.47 g, (75 %) Método A. 1.88 g, (96 %) Método B.
<b>P. f. (°C)</b>	116-117.
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.07 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.25 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.69 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3.84-4.02 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 3.97 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 1H, CH-CO), 4.16 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.13-7.49 (m, 5H, CH-arom), 9.04 (s, 1H, NH) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	14.3 (CH <sub>3</sub> ), 15.9 (CH <sub>3</sub> ), 24.3 (CH <sub>2</sub> ), 32.8 (CH <sub>2</sub> ), 43.6 (CH-CO), 61.2 (O-CH <sub>2</sub> ), 62.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 116.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 221.1 Hz, C 4°), 128.6 (C 4°), 134.4 (C 4°), 138.2 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 12.1 Hz, C 4°) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	11.3 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> P                      392.1627 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 392.1621
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3185, 3056, 2985, 1734, 1445, 1241, 1018 cm <sup>-1</sup> .

#### 4.4.3.2 Síntesis de aziridinas derivadas de 2-oxociclopentanocarboxilato fosforadas

Estos compuestos fueron preparados a través del siguiente procedimiento:

Sobre una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C y a atmósfera inerte se adicionó una disolución en el mismo disolvente de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (5.0 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a dicha temperatura, y entonces se adicionó una disolución de la 2*H*-azirina derivadas de óxido de fosfina **84** (R= Ph) y de fosfonatos de dietilo **85** (R= OEt) (5.0 mmol) en THF (6 ml). La agitación se mantuvo de 2 a 5 horas hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de la azirina. El NaH remanente se neutralizó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, eliminando el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (1/1) como eluyente obteniéndose aceites inoloros y un sólido blanco.

##### *1-(3-(dietoxifosforil)-2-metilaziridin-2-il)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo 241a.*

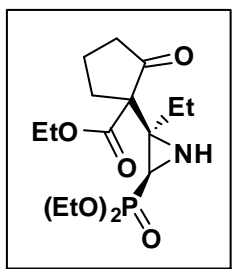


Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (0.78 g, 5 mmol) y 3-metil-2*H*-aziridin-2-ilfosfonato de dietilo **84a** (0.96 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.49 g, (86 %)
<b>Rf</b>	0.45 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.22 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.27 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.47 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.54 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 12.9 Hz, 1H, CH-P), 1.82-2.10 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.19-2.41 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 4.05-4.18 (m, 6H, O-CH <sub>2</sub> ) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	13.9 (CH <sub>3</sub> ), 16.6 (CH <sub>3</sub> ), 17.2 (CH <sub>3</sub> ), 19.1 (CH <sub>2</sub> ), 30.1 (CH <sub>2</sub> ), 32.0 (d, <sup>1</sup> J <sub>PH</sub> = 201.4 Hz, CH-P), 32.4 (C 4°), 38.9 (CH <sub>2</sub> ), 41.6

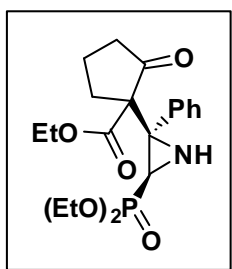
	(C 4°), 61.9-63.3 (O-CH <sub>2</sub> ), 169.0 (O-C=O), 212.4 (C=O)ppm
<sup>31</sup> P-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	23.8 ppm.
HRMS (ESI) m/e	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub> P 348.1576
	Exp. [M+H] <sup>+</sup> 348.1571
IR ν <sub>máx</sub>	3274, 2980, 2927, 1748, 1721, 1227, 1009 cm <sup>-1</sup> .

*1-(3-(dietoxifosforil)-2-etilaziridin-2-il)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo 241b.*



Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (0.78 g, 5 mmol) y 3-etil-2*H*-aziridin-2-ilfosfonato de dietilo **84b** (1.03 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.62 g, (90 %)
<b>Rf</b>	0.49 (AcOEt).
<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	0.90 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.27 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.50 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 12.9 Hz, 1H, CH-P), 1.76-2.10 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 2.26-2.32 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.63 (s, 1H, NH), 4.04 (m, 6H, O-CH <sub>2</sub> ) ppm.
<sup>13</sup> C-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	10.7 (CH <sub>3</sub> ), 14.1 (CH <sub>3</sub> ), 16.6 (CH <sub>3</sub> ), 19.6 (CH <sub>2</sub> ), 33.1 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 207.5 Hz, CH-P), 39.2 (CH <sub>2</sub> ), 45.9 (C 4°), 62.1-62.8 (O-CH <sub>2</sub> ), 168.9 (O-C=O), 212.4 (C=O) ppm.
<sup>31</sup> P-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ	23.8 ppm.
HRMS (ESI) m/e	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>6</sub> P 361.1654
	Exp. [M+H] <sup>+</sup> 362.1727
IR ν <sub>máx</sub>	3288, 2976, 1748, 1726, 1223, 1014 cm <sup>-1</sup> .

**1-(3-(dietoxifosforil)-2-fenilaziridin-2-il)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo 241c.**

Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (0.78 g, 5 mmol) y 3-fenil-2*H*-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **85c** (1.27 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.80 g, (88 %).
<b>P.f. (°C)</b>	98-99
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	0.83 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.19 (m, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.94 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.35 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.64 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.94 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 20.6 Hz, 1H, CH-P), 3.14 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.58 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.88-4.28 (m, 6H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.16-7.24 (m, 3H, CH-arom), 7.41-7.45 (m, 2H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	13.9 (CH <sub>3</sub> ), 16.1 (CH <sub>3</sub> ), 19.2 (CH <sub>2</sub> ), 34.0 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 213.0 Hz, CH-P), 34.6 (CH <sub>2</sub> ), 39.5 (CH <sub>2</sub> ), 48.5 (C 4°), 61.9-62.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 63.8 (C 4°), 124.5-129.0 (CH-arom), 136.1 (C-arom), 166.6 (O-C=O), 212.0 (C=O) ppm.
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	20.4 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>6</sub> P 410.1732 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 410.1785
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3283, 2980, 1749, 1712, 1232, 1022 cm <sup>-1</sup> .

#### 4.4.4 Adición selectiva del enolato derivado del indeno

##### 4.4.4.1 Síntesis de aziridinas derivadas de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de metilo

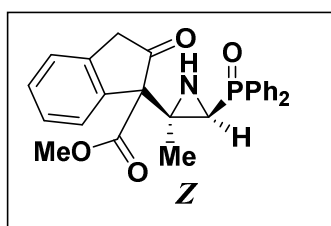
Estos compuestos fueron preparados a través del siguiente procedimiento:

A una solución de NaH (6.0 mmol) en THF seco (15 mL) bajo atmósfera de nitrógeno fue añadido una solución de 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indeno-1-carboxilato de metilo (6.0 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, una disolución de azirina derivada de óxido de fosfina **84** (R= Ph) o de fosfonato de dietilo **85** (R= OEt) (5.0 mmol) en THF seco (6 mL) fue añadida lentamente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de la azirina. El crudo de reacción se lavó con una disolución de NH<sub>4</sub>Cl y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con agua (3 x 10 mL). La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y filtrada, y el disolvente eliminado a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía-flash en gel de sílice empleando una mezcla de Hexano/AcOEt (9/1) como eluyente proporcionando los compuestos isoméricos **245** y **246**.

##### *(R)*-1-((2*R*,3*S*)-3-(difenilfosforil)-2-metilaziridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de metilo **245**.

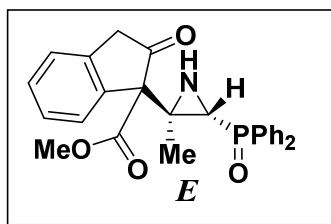
Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indeno-1-carboxilato de metilo (1.14 g, 6.0 mmol) y óxido de 3-metil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina **84a** (1.28 g, 5 mmol).

Obteniéndose con un rendimiento del 68% (1.51 g) las correspondientes aziridinas como mezcla de isómeros *Z/E* en una proporción 60:40, separados por cromatografía-flash.



<b>P.f. (°C)</b>	116-117
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.37 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.14 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 20.9 Hz, 1H, CH-P), 3.51 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.81 (s, 1H, CH <sub>2</sub> diasterotópico), 4.14 (s, 1H, CH <sub>2</sub> diasterotópico), 7.01-7.54 (m, 11H, CH-arom), 7.73-7.97 (m, 3H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	13.8 (CH <sub>3</sub> ), 43.3 (CH <sub>2</sub> ), 44.1 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 101.3 Hz, CH-P), 51.7 (O-CH <sub>3</sub> ), 53.1 (C 4°), 59.8 (C 4°), 124.7-137.5 (CH-arom), 169.1 (O-C=O), 181.6.1 (C=O) ppm
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	24.1 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> P 446.1521 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 446.1526
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3246, 3053, 2986, 1764, 1732, 1264, 1188cm <sup>-1</sup> .

***(R)*-1-((2*R*,3*R*)-3-(difenilfosforil)-2-metilaziridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxilato de metilo 265.**

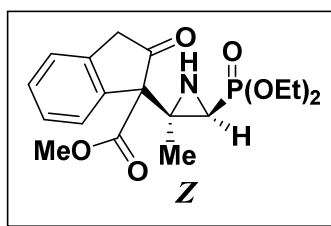


<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.55 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.44 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 22.3 Hz, 1H, CH-P), 3.47 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3.88 (s, 1H, CH <sub>2</sub> diasterotópico), 4.07 (s, 1H, CH <sub>2</sub> diasterotópico), 7.01-7.54 (m, 11H, CH-arom), 7.73-7.97 (m, 3H, H-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	15.6 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 1.8 Hz, CH <sub>3</sub> ), 34.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 91.6 Hz, CH-P), 42.9 (d, <sup>5</sup> J <sub>PC</sub> = 15.0 Hz, CH <sub>2</sub> ), 49.7 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 3.4 Hz, C 4°), 52.2 (O-CH <sub>3</sub> ), 68.1 (C 4°), 124.7-137.5 (CH-arom, C-arom), 168.2 (O-C=O), 208.1 (C=O) ppm
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	28.0 ppm.

**(R)-1-((2R,3S)-3-(dietoxifosforil)-2-metilaziridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de metilo 246.**

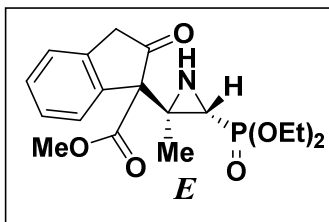
Se siguió el procedimiento general a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indeno-1-carboxilato de metilo (1.14 g, 6.0 mmol) y 3-metil-2H-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **85a** (0.96 g, 5 mmol).

Obteniéndose con un rendimiento del 70% (1.33 g) las correspondientes aziridinas como mezcla de isómeros *Z/E* en una proporción 55:45, separados por cromatografía-flash.



<b>R<sub>f</sub></b>	0.30 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.27 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.34 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.65 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.83 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 10.7 Hz, 1H, CH-P), 3.37 y 3.80 (s, 1H, CH <sub>2</sub> , diasterotópico), 3.47 y 3.75 (s, 1H, CH <sub>2</sub> , diasterotópico), 3.65 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 4.06 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 4.19 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.27-7.65 (m, 4H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	16.4 (CH <sub>3</sub> ), 18.2 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.7 Hz, CH <sub>3</sub> ), 32.2 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 183.4 Hz, CH-P), 36.2 (CH <sub>2</sub> ), 42.3 (C 4°), 52.9 (O-CH <sub>3</sub> ), 62.3 (O-CH <sub>2</sub> ), 64.2 (C 4°), 124.8-135.5 (CH-arom), 135.1 (C-arom), 152.7 (C-arom), 136.6 (O-C=O), 198.2 (C=O) ppm
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	25,3 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub> P 382.1419 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 382.1418
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3268, 2993, 1745, 1713, 1258, 1159, 1030 cm <sup>-1</sup> .

**(R)-1-((2R,3R)-3-(dietoxifosforil)-2-metilaziridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de metilo 236.**



<b>Rf</b>	0.30 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	1.24 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ), 1.49 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.03 (d, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 23.0 Hz, 1H, CH-P), 3.17 (s, 1H, CH <sub>2</sub> diasterotópico), 3.23 (s, 1H, CH <sub>2</sub> diasterotópico), 3.69 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3.87 (d, <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> = 16.5 Hz, 1H, NH), 4.05 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 4H, O-CH <sub>2</sub> ), 7.23-7.66 (m, 4H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	16.3 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 6.1 Hz, CH <sub>3</sub> ), 18.0 (CH <sub>3</sub> ), 31.3 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 208.1 Hz, CH-P), 32.7 (CH <sub>2</sub> ), 42.7 (C 4°), 53.2 (O-CH <sub>3</sub> ), 62.2 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 6.4 Hz, O-CH <sub>2</sub> ), 63.7 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.1 Hz, C 4°), 124.8-136.2 (CH-arom), 134.2 (C-arom), 152.9 (C-arom), 168.7 (O-C=O), 198.8 (C=O) ppm
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	23,3 ppm.



#### 4.4.4.2 Síntesis de 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepina-5-carboxiladas fosforadas

Estos compuestos fueron preparados a través de los siguientes procedimientos:

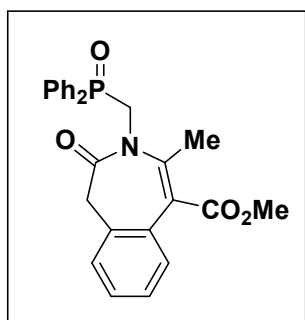
##### Método A

A una disolución de NaH (6.0 mmol) en THF seco (15 ml) se le adicionó a 0°C lentamente bajo atmósfera de nitrógeno una disolución de 2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-indeno-1-carboxilato de metilo (6.0 mmol). La mezcla fue agitada a dicha temperatura durante 1 hora. Entonces, fue añadida lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno una disolución de azirina derivada de óxido de fosfina **84a** (R= Ph) o de fosfonato de dietilo **85b** (R= OEt) (5.0 mmol) en THF seco (6 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 14 horas hasta la total desaparición de la azirina de partida. El NaH remanente fue neutralizado con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se decantó y se eliminó el disolvente de la fase orgánica a presión reducida. El residuo fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y lavado con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y filtrada, y el disolvente eliminado a presión reducida. Obteniéndose un sólido blanco y un aceite naranja. El sólido fue recristalizado en una mezcla de Hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/1) y el aceite se purificó por cromatografía-flash en gel de sílice empleando una mezcla de Hexano/AcOEt (4/1) como eluyente.

##### Método B

A una solución de NaH (5.5 mmol) en THF seco (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le adicionó una disolución de las aziridinas sustituidas **16** (5.5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo de THF con agitación durante 6 h hasta que en TLC se observaba la completa desaparición de la aziridine. El crudo de reacción se lavó con agua (3 x 10 mL). La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y filtrada, y el disolvente eliminado a presión reducida. Los crudos de reacción fueron purificados por recristalización en una mezcla de Hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/1) y por cromatografía-flash en gel de sílice empleando una mezcla de Hexano/AcOEt (4/1) como eluyente obteniendo un sólido blanco y un aceite naranja.

**3-((difenilfosforil)metil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]azepina-5-carboxilato de metilo 247.**

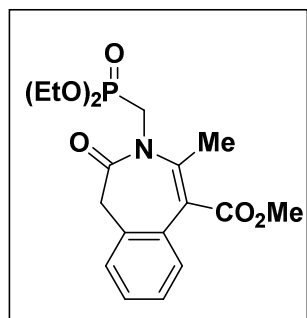


Se siguió el método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5 mmol), 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indeno-1-carboxilato de metilo (1.14 g, 6.0 mmol) y óxido de 3-metil-2H-azirin-2-ildifenilfosfina **84a** (1.28 g, 5 mmol).

También se siguió el método B a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5.5 mmol) y 1-((2R,3R)-3-(difenilfosforil)-2-metilaziridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de metilo **245** (2.23 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.46 g, (62%) Método A. 1.81 g, (86%) Método B.
<b>P.f. (°C)</b>	97-98
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	2.33 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.31 (d, <sup>2</sup> J <sub>HHgem</sub> = 12.4 Hz, 1H, CH <sub>2</sub> ), 3.43 (d, <sup>2</sup> J <sub>HHgem</sub> = 12.4 Hz, 1H, CH <sub>2</sub> ), 3.45 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.92 (dd, <sup>2</sup> J <sub>HHgem</sub> = 16.0 Hz, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 7.9 Hz, 1H, CH <sub>2</sub> -P), 5.23 (dd, <sup>2</sup> J <sub>HHgem</sub> = 16.0 Hz, <sup>4</sup> J <sub>PH</sub> = 4.0 Hz, 1H, CH <sub>2</sub> -P), 6.88-7.70 (m, 14H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	19.9 (CH <sub>3</sub> ), 42.3 (CH <sub>2</sub> ), 43.6 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 76.0 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 57.2 (O-CH <sub>3</sub> ), 126.2 (C 4°), 127.2-132.4 (CH-arom), 129.6 (C 4°), 131.6 (C 4° arom), 133.6 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 1.1 Hz, C 4°), 139.9 (C 4° arom), 169.0 (O-C=O), 169.4 (d, <sup>3</sup> J <sub>PC</sub> = 2.1 Hz, C=O) ppm
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	28.3 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>3</sub> P 446.1521 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 446.1541
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3056, 3024, 2989, 1720, 1669, 1216, 1121 cm <sup>-1</sup> .

**3-((dietoxifosforil)metil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]azepina-5-carboxilato de metilo 248.**



Se siguió el método A a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5.5 mmol), 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indeno-1-carboxilato de metilo (1.14 g, 6.0 mmol) y 3-metil-2H-azirin-2-ilfosfonato de dietilo **85a** (0.96 g, 5 mmol).

Se siguió el método B a partir de hidruro sódico (0.20 g, 5.5 mmol) y 1-((2R,3S)-3-(dietoxifosforil)-2-metilaziridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxilato de metilo **246** (1.91 g, 5 mmol).

<b>Rto.</b>	1.16 g, (58%) Método A. 1.61 g, (88%) Método B.
<b>R<sub>f</sub></b>	0.26 (AcOEt).
<b><sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	0.83 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.11 (t, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.22 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.47 (d, <sup>2</sup> J <sub>HHgem</sub> = 14.0 Hz, 1H, CH <sub>2</sub> diasterotópico), 3.51 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 3.59 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3.63 (q, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 3.65 (q, <sup>2</sup> J <sub>HHgem</sub> = 14.0 Hz, 1H, CH <sub>2</sub> diasterotópico), 4.65 (dd, <sup>2</sup> J <sub>PH</sub> = 16.2 Hz, <sup>2</sup> J <sub>HHgem</sub> = 13.1 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -P diasterotópico), 7.19-7.28 (m, 4H, CH-arom) ppm.
<b><sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	14.3 (CH <sub>3</sub> ), 24.7 (CH <sub>3</sub> ), 29.6 (CH <sub>2</sub> ), 31.2 (d, <sup>1</sup> J <sub>PC</sub> = 145.5 Hz, CH <sub>2</sub> -P), 53.7 (O-CH <sub>3</sub> ), 62.1 (O-CH <sub>2</sub> ), 125.0-128.0 (CH-arom), 128.5 (C-arom), 135.4 (C-arom), 135.8 (d, <sup>2</sup> J <sub>PC</sub> = 22.9 Hz, C-arom), 153.8 (N-C=O), 169.8 (O-C=O) ppm
<b><sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ</b>	20.7 ppm.
<b>HRMS (ESI) m/e</b>	Calc. [M+H] <sup>+</sup> C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>3</sub> P            382.1419 Exp. [M+H] <sup>+</sup> 382.1423
<b>IR ν<sub>máx</sub></b>	3056, 2964, 1726, 1675, 1258, 1096, 1030 cm <sup>-1</sup> .



*Índice de tablas*



**Tabla 1.**  $\beta$ -Hidroxiiminas fosforadas **71** y **72** a partir de alenos **69** y **70**

**Tabla 2.**  $\beta$ -Cetofosfanóxido **75** y  $\beta$ -cetofosfonatos **76**

**Tabla 3.**  $\beta$ -Oximas fosforadas **72** y **73** a partir de  $\beta$ -cetonas fosforadas **75** y **77**

**Tabla 4.** *N-p*-Tolilsulfoniloximas derivadas de óxidos de fosfina **82** y fosfonato **83**

**Tabla 5.** 2*H*-Azirinas derivadas de óxido de difenilfosfina **84** y fosfonato de dietilo **85**

**Tabla 6.** Óxidos de 3-cianoaziridinofosfinas **176** y 3-cianoaziridinofosfonatos **177**

**Tabla 7.** Óxidos de  $\gamma$ -aminofosfinas **200** obtenidos

**Tabla 8.**  $\gamma\beta$ -Aminofosfonatos **201** y  $\gamma$ -aminofosfonatos **202** obtenidos

**Tabla 7.** Aminoalquilaziridinas derivadas de óxido de fosfina **179**

**Tabla 8.** Aminoaziridina fosforilada **180** y  $\beta$ - $\gamma$ -diaminofosfonato **181** obtenidos

**Tabla 9.** 2-Hidroxi-1*H*-pirrol oxipirroles fosforados **216** y **217**

**Tabla 10.**  $\alpha$ -Aminoalquil vinílogos fosforados **242** y **243**

**Tabla 11.** 1*H*-pirrol-2(5*H*)-onas derivadas fosfina **226** y fosfonato **227**

**Tabla 12.** 1*H*-pirroles derivados de fosfanóxido **230** y fosfonato **231**

**Tabla 13.** 1*H*-pirroles fosforados **230** y  $\alpha$ -aminoalquilfosfinas vinílogas **232**

**Tabla 14.** Ciclopenta[*b*]-pirrol-2-il fosfanóxidos **236** y fosfonatos **237**

**Tabla 15.** Aziridinas derivadas de 2-oxociclopentanocarboxilato fosforiladas **241**

**Tabla 16.** Aziridinas derivadas de 2-oxoindenonacarboxilato fosforadas **245** y **246**

**Tabla 17.** 2-Oxo-1*H*-benzo[*d*]azepina fosforadas **247** y **248**

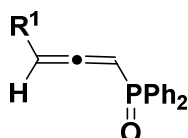


*Índice de compuestos*



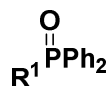
En el siguiente índice de compuesto se encuentran representados los productos que aparecen descritos en esta memoria. El número entre paréntesis hace referencia a la página correspondiente a la parte experimental donde están descritos dichos productos.

**Capítulo 1: Síntesis de 2H-azirinas 2-fosforiladas**

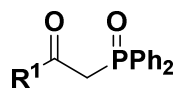


69a R<sup>1</sup>= H

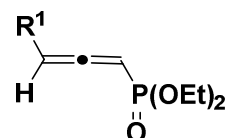
69b R<sup>1</sup>= Me



73 R<sup>1</sup>= Me

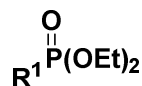


75c R<sup>1</sup>= Ph

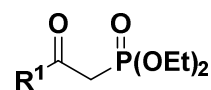


70a R<sup>1</sup>= H

70b R<sup>1</sup>= Me



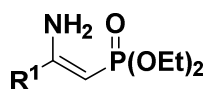
74 R<sup>1</sup>= Me



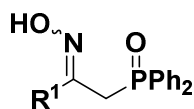
76b R<sup>1</sup>= Me

76b R<sup>1</sup>= Et

76b R<sup>1</sup>= Ph



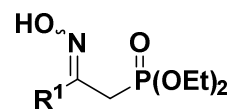
78 R<sup>1</sup>= Ph



71a R<sup>1</sup>= Me

71b R<sup>1</sup>= Et

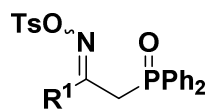
71c R<sup>1</sup>= Ph



72a R<sup>1</sup>= Me

72b R<sup>1</sup>= Et

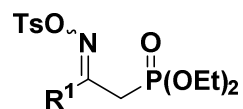
72c R<sup>1</sup>= Ph



82a R<sup>1</sup> = Me

82b R<sup>1</sup> = Et

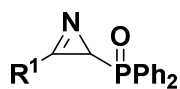
82c R<sup>1</sup> = Ph



83a R<sup>1</sup> = Me

83b R<sup>1</sup> = Et

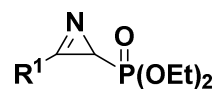
83c R<sup>1</sup> = Ph



84a R<sup>1</sup> = Me

84b R<sup>1</sup> = Et

84c R<sup>1</sup> = Ph

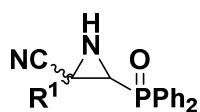


85a R<sup>1</sup> = Me

85b R<sup>1</sup> = Et

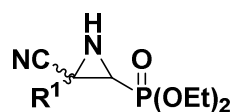
85c R<sup>1</sup> = Ph

*Capítulo 2: Reactividad de 2H-azirinas 2-fosforiladas frente a reactivos nucleófilos.  
Síntesis de 3cianoaziridinas.*



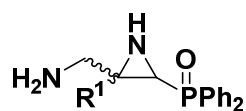
176a R<sup>1</sup> = Me

176b R<sup>1</sup> = Et



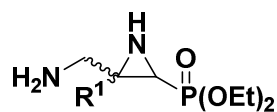
177a R<sup>1</sup> = Me

177b R<sup>1</sup> = Et

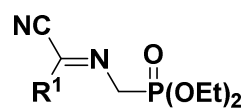


180a R<sup>1</sup> = Me

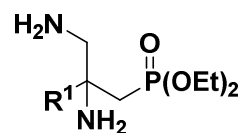
180b R<sup>1</sup> = Et



181a R<sup>1</sup> = Me

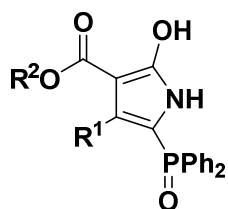


178 R<sup>1</sup> = Ph

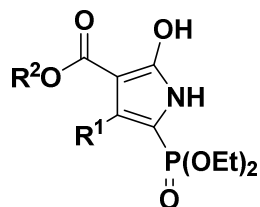


181 R<sup>1</sup> = Me

Capítulo 3: Adición de enolatos sobre 2H-azirinas 2-fosforiladas.

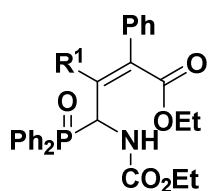


216a R<sup>1</sup>= Me



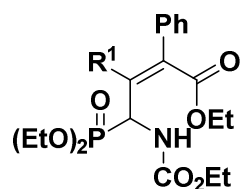
237a R<sup>1</sup>= Me

237c R<sup>1</sup>= Ph

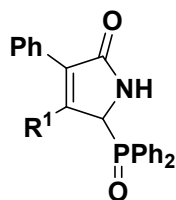


222a R<sup>1</sup>= Me

222b R<sup>1</sup>= Et

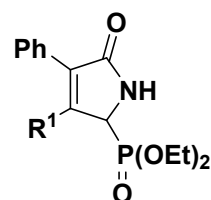


223b R<sup>1</sup>= Me

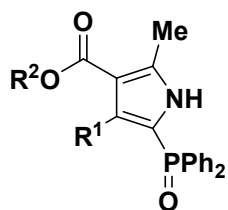


226a R<sup>1</sup>= Me

226a R<sup>1</sup>= Et



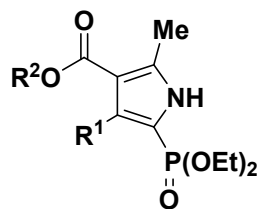
227b R<sup>1</sup>= Me



230 R<sup>1</sup>= Me, R<sup>2</sup>= Me

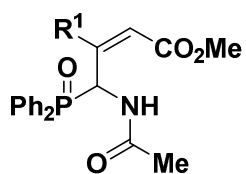
230 R<sup>1</sup>= Me, R<sup>2</sup>= Et

230 R<sup>1</sup>= Et, R<sup>2</sup>= Me

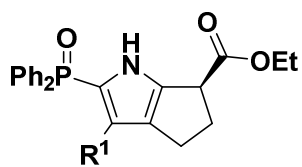


231a R<sup>1</sup>= Me, R<sup>2</sup>= Me

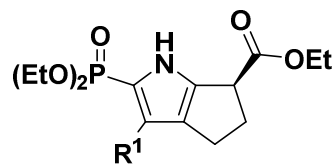
231b R<sup>1</sup>= Ph, R<sup>2</sup>= Me



232b R<sup>1</sup> = Et

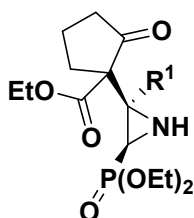


236 R<sup>1</sup> = Me



237a R<sup>1</sup> = Me

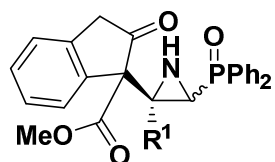
237c R<sup>1</sup> = Ph



241a R<sup>1</sup> = Me

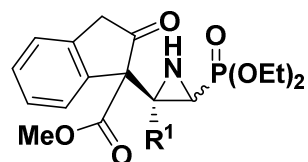
241b R<sup>1</sup> = Et

241c R<sup>1</sup> = Ph



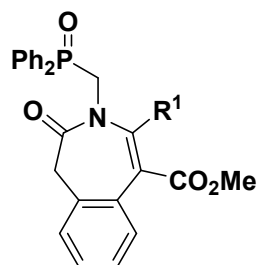
*Z*-245 R<sup>1</sup> = Me

*E*-245 R<sup>1</sup> = Me

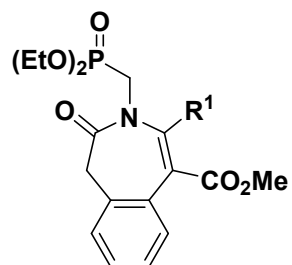


*Z*-246 R<sup>1</sup> = Me

*E*-246 R<sup>1</sup> = Me



247 R<sup>1</sup> = Me



248 R<sup>1</sup> = Me