

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea

FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I

---

# *Preparación y aplicaciones de nitrosoalquenos y fosfapéptidos*

---

MEMORIA PRESENTADA POR

**ZOUHAIR ES SBAI**

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Vitoria-Gasteiz 2017







## ***Índice general***



---

|   |             |
|---|-------------|
| <b>Abreviaturas, acrónimos y símbolos</b> .....   | <b>VIII</b> |
| <b>Lista de tablas</b> .....  |             |
| <b>Capítulo 1: Introducción</b> .....   | <b>1</b>    |
| 1.1. Ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados.....  | 5           |
| 1.1.1. Importancia biológica.....   | 5           |
| 1.1.2. Preparación de ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados.....                               | 9           |
| 1.2. Ácidos $\beta$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados.....   | 19          |
| 1.2.1. Importancia biológica.....   | 19          |
| 1.2.2. Preparación de ácidos $\beta$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados.....                                | 22          |
| 1.3. Oximas $\alpha$ -fosforadas.....   | 36          |
| <b>Capítulo 2: Diseño y preparación de nuevos aminofosfinopéptidos como inhibidores de catepsina C</b> .....        | <b>43</b>   |
| 2.1. Introducción.....  | 45          |
| 2.2. Inhibidores de catepsina C.....  | 50          |
| 2.2.1. Pequeñas moléculas inhibidoras de catepsina C.....   | 51          |
| 2.2.1.1. Inhibidores irreversibles peptídicos.....  | 51          |
| 2.2.1.2. Inhibidores reversibles.....   | 54          |
| 2.2.1.2.1. Nitrilos peptídicos como inhibidores reversibles de catepsina C.....                                     | 54          |
| 2.2.1.2.2. Cianamidas como inhibidores no peptídicos de catepsina C.....  | 57          |
| 2.2.1.2.3. Azapéptidos como inhibidores de catepsina C.....   | 59          |
| 2.2.2. Otros inhibidores de catepsina C.....  | 60          |
| 2.3. Síntesis de aminosfosfinopéptidos derivados de leucina y homofenilalanina como inhibidores de catepsina C..... | 65          |

---

---

|   |           |
|---|-----------|
| 2.3.1. Preparación de la unidad de $\alpha$ -aminofosfinato.....  | 67        |
| 2.3.1.1. Construcción del enlace N-C-P en una reacción en dos pasos.....  | 67        |
| 2.3.1.2. Construcción del enlace N-C-P vía reacción multicomponente de<br>Kabachnik-Fields.....                                       | 68        |
| 2.3.2. Desprotección del grupo amino terminal.....  | 70        |
| 2.3.3. Protección del grupo amino terminal.....   | 71        |
| 2.3.4. Adición fosfa-Michael.....   | 72        |
| 2.3.5. Protección del grupo hidroxifosfinilo.....   | 74        |
| 2.3.6. Desprotección del grupo amino terminal.....  | 76        |
| 2.3.7. Preparación de los $\alpha$ -aminofosfinotri péptidos.....   | 77        |
| <br>  |           |
| <b>Capítulo 3: Síntesis y reactividad de nitrosoalquenos C-4<br/>funcionalizados.....</b>   | <b>85</b> |
| 3.1. Introducción.....  | 89        |
| 3.2. Estructura y propiedades físicas de nitrosoalquenos.....   | 91        |
| 3.3. Métodos de síntesis de nitrosoalquenos.....  | 93        |
| 3.3.1. Eliminación 1,4 a partir de $\alpha$ -halooximas.....  | 93        |
| 3.3.2. Eliminación 1,4 a partir de $\alpha$ -halotrialkilsililoximas promovida por<br>fluoruro.....                                   | 94        |
| 3.3.3. Otros métodos de adición-eliminación.....  | 95        |
| 3.4. Reacciones de nitrosoalquenos.....   | 98        |
| 3.4.1. Adición conjugada.....   | 98        |
| 3.4.2. Cicloadiciones.....  | 105       |
| 3.4.2.1. Nitrosoalquenos como componentes $4\pi$ en cicloadiciones [4+2]<br>(Esquema 3.16, ruta a).....                               | 106       |
| 3.4.2.2. Nitrosoalquenos como componentes $2\pi$ en cicloadiciones [4+2] a<br>través del doble enlace C-C (Esquema 3.16, ruta b)..... | 111       |
| 3.4.2.3. Nitrosoalquenos como componentes $2\pi$ en cicloadiciones [4+2] a<br>través del doble enlace N-O (Esquema 3.16, ruta c)..... | 112       |
| 3.4.2.4. Nitrosoalquenos en cicloadiciones [3+2].....   | 114       |
| 3.5. Resultados y discusión.....  | 119       |
| 3.5.1. Síntesis de nitrosoalquenos funcionalizados en C-4.....  | 119       |

---



---

---

|   |     |
|---|-----|
| 3.5.1.1. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos vía halogenación de oximas (Esquema 3.34, ruta a).....                                  | 120 |
| 3.5.1.1.1. Síntesis de oximas fosforadas vía alenos fosforados.....   | 120 |
| 3.5.1.1.2. Síntesis de oximas fosforadas vía $\beta$ -cetofosfonatos.....   | 120 |
| 3.5.1.1.3. Síntesis de oximas fosforadas vía enamina.....   | 121 |
| 3.5.1.1.4. Síntesis de oximas fosforadas vía cetofosfanóxidos.....  | 121 |
| 3.5.1.1.5. Síntesis de $\alpha$ -halooximas.....  | 122 |
| 3.5.1.2. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos vía condensación de $\alpha$ -halocetonas con hidroxilamina (Esquema 3.34, ruta b)..... | 125 |
| 3.5.1.2.1. Preparación de $\alpha$ -halocetonas funcionalizadas.....  | 125 |
| 3.5.1.2.2. Preparación de $\alpha$ -halooximas funcionalizadas.....   | 126 |
| 3.5.1.3. Preparación de nitrosoalquenos derivados de fosfanóxido, fosfonato y carboxilato .....   | 127 |
| 3.5.2. Reactividad de nitrosoalquenos.....  | 129 |
| 3.5.2.1. Reacciones de cicloadición de nitrosoalquenos con enol éteres.....   | 129 |
| 3.5.2.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a heterociclos ricos en electrones.....  | 140 |
| 3.5.2.2.1. Reactividad de nitrosoalquenos frente a indol.....   | 140 |
| 3.5.2.2.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a pirrol.....  | 144 |
| 3.5.2.2.3. Reactividad de nitrosoalquenos frente a 2,5-dimetilpirrol.....   | 147 |
| 3.5.2.2.4. Estudio teórico.....   | 150 |
| 3.5.2.2.4.1. Reactividad de nitrosoalquenos frente a indol.....   | 152 |
| 3.5.2.2.4.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a pirrol.....  | 162 |
| 3.5.2.2.4.3. Reactividad de nitrosoalquenos frente a 2,5-dimetilpirrol.....   | 170 |
| 3.5.2.3. Adición conjugada enantioselectiva organocatalizada de nitrometano a nitrosoalquenos.....  | 177 |
| 3.5.2.3.1. Introducción.....  | 177 |
| 3.5.2.3.2. Estudio preliminar de la adición conjugada de nitrometano a nitrosoalquenos promovida por base.....                              | 183 |
| 3.5.2.3.3. Evaluación de la base.....   | 184 |
| 3.5.2.3.4. Evaluación del catalizador.....  | 185 |
| 3.5.2.3.4.1. Alcaloides derivados de <i>cinchona</i> .....  | 185 |
| 3.5.2.3.4.2. Catalizadores bifuncionales.....   | 188 |

---

---

---

|   |            |
|---|------------|
| 3.5.2.3.5. Evaluación del efecto del agua.....  | 192        |
| 3.5.2.3.6. Evaluación del disolvente y de la temperatura.....   | 192        |
| <b>Capítulo 4: Conclusiones.....</b>  | <b>197</b> |
| <b>Capítulo 5: Sección experimental.....</b>  | <b>201</b> |
| 5.1. Técnicas y materiales.....   | 203        |
| 5.1.1. Técnicas analíticas.....   | 203        |
| 5.1.2. Cromatografía.....   | 204        |
| 5.1.3. Disolventes y reactivos.....   | 205        |
| 5.1.4. Cálculos teóricos.....   | 206        |
| 5.2. Síntesis de aminofosfinotripéptidos.....   | 207        |
| 5.2.1. Síntesis de ácidos aminofosfínicos <b>10</b> .....   | 207        |
| 5.2.2. Síntesis de ácidos $\alpha$ -aminofosfínicos <i>N</i> -desprotegidos <b>16</b> .....                 | 208        |
| 5.2.3. Síntesis de ácidos $\alpha$ -aminofosfínicos <i>N</i> -Cbz protegidos <b>19</b> .....                | 210        |
| 5.2.4. Síntesis de pseudodipéptidos fosfínicos <b>22</b> .....  | 211        |
| 5.2.5. Síntesis de los ácidos aminofosfínicos <b>11</b> .....   | 212        |
| 5.2.6. Síntesis de ácidos aminofosfínicos <b>26</b> .....   | 215        |
| 5.2.7. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos <b>29–31</b> .....                                     | 215        |
| 5.2.8. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos <b>1–3</b> .....                                       | 219        |
| 5.2.9. Síntesis de ácidos aminofosfínicos <b>33 y 34</b> .....  | 221        |
| 5.2.10. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos <b>4–5</b> .....                                      | 222        |
| 5.2.11. Síntesis de los derivados pseudotripeptídicos <b>35–38</b> .....                                    | 224        |
| 5.2.12. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos <b>6–9</b> .....                                      | 228        |
| 5.3. Síntesis de nitrosoalquenos C-4 funcionalizados <b>39</b> .....  | 232        |
| 5.3.1. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos <i>vía</i> halogenación de oximas.....                    | 232        |
| 5.3.1.1. Preparación de alenos <b>42</b> derivados de óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo.....   | 232        |
| 5.3.1.2. Síntesis de metilfosfonato de dietilo <b>46</b> y óxido de difenilmetilfosfanóxido <b>47</b> ..... | 233        |
| 5.3.1.3. Preparación de cetofosfanóxidos y cetofosfonatos <b>43</b> .....                                   | 233        |
| 5.3.1.4. Preparación de la enamina <b>44a</b> .....   | 234        |
| 5.3.1.5. Síntesis de oximas fosforadas <b>41</b> .....  | 235        |

---

---

---

|   |     |
|---|-----|
| 5.3.1.6. Preparación de gem-halonitroso compuestos fosforados <b>48</b> .....   | 238 |
| 5.3.1.7. Preparación de $\alpha$ -halooximas funcionalizadas <b>40</b> .....  | 239 |
| 5.3.2. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos vía condensación de $\alpha$ -halocetonas con hidroxilamina.....                        | 241 |
| 5.3.2.1. Preparación de $\alpha$ -halocetonas funcionalizadas <b>45</b> .....   | 241 |
| 5.3.2.2. Preparación de $\alpha$ -halooximas funcionalizadas <b>40</b> .....  | 242 |
| 5.4. Reactividad de nitrosoalquenos C-4 funcionalizados <b>39</b> .....   | 243 |
| 5.4.1. Reactividad de nitrosoalquenos frente a enol éteres. Síntesis de 1,2-oxazinas funcionalizadas <b>51-53</b> .....                   | 243 |
| 5.4.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a indol ( <b>54</b> ). Síntesis de índoles 3-sustituídos <b>56</b> .....                     | 250 |
| 5.4.3. Reactividad de nitrosoalquenos frente a pirrol ( <b>57a</b> ). Síntesis de pirroles funcionalizados <b>59</b> .....                | 252 |
| 5.4.4. Reactividad de nitrosoalquenos frente a 2,5-dimetilpirrol ( <b>57b</b> ). Síntesis de 1,2-oxazinas bicíclicas <b>60 y 61</b> ..... | 255 |
| 5.4.5. Adición de Michael enantioselectiva organocatalizada de nitrometano a nitrosoalquenos fosforados.....                              | 256 |

---

---







|              |   |
|--------------|---|
| <b>Å</b>     | Ångström                                  |
| <b>aa</b>    | aminoácido                                |
| <b>Ac</b>    | acetilo                                   |
| <b>AcOEt</b> | acetato de etilo                          |
| <b>Ad</b>    | adamantilo                                |
| <b>AEP</b>   | ácido 2-aminoetilfosfónico                |
| <b>Alq</b>   | alquilo                                   |
| <b>aq</b>    | acuoso                                    |
| <b>Ar</b>    | arilo                                     |
| <b>Bip</b>   | 4,4'-bifenilalanina                       |
| <b>Boc</b>   | <i>tert</i> -butoxicarbonil               |
| <b>Bpa</b>   | <i>p</i> -benzoilfenilalanina             |
| <b>BSA</b>   | <i>N,O</i> -bis(trimetilsilil)acetamida   |
| <b>Bu</b>    | butilo                                    |
| <b>BuLi</b>  | <i>n</i> -butillitio                      |
| <b>cal</b>   | caloría(s)                                |
| <b>Cap.</b>  | capítulo                                  |
| <b>cat</b>   | catalizador                               |
| <b>Cat C</b> | catepsina C                               |
| <b>catBH</b> | catecolborano                             |
| <b>Cbz</b>   | benciloxicarbonil                         |
| <b>cm</b>    | centímetro(s)                             |
| <b>col.</b>  | colaboradores                             |
| <b>conc.</b> | concentrado                               |
| <b>COSY</b>  | espectroscopía de correlación homonuclear |
| <b>Δ</b>     | reflujo                                   |
| <b>δ</b>     | desplazamiento químico                    |
| <b>d</b>     | doblete                                   |
| <b>Da</b>    | dalton (unidad de masas molecular)        |
| <b>DAF-H</b> | diacetona fructosa                        |
| <b>DAG-H</b> | diacetona glucosa                         |
| <b>DBU</b>   | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno        |
| <b>DCC</b>   | diciclohexilcarbodiimida                  |
| <b>dd</b>    | doble doblete                             |
| <b>ddd</b>   | doble doblete de dobletes                 |
| <b>DEAD</b>  | azodicarboxilato de dietilo               |

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>dec</b>        | descompone   |
| <b>DEPT</b>       | realce sin distorsión por transferencia de polarización                      |
| <b>DFT</b>        | teoría del funcional de la densidad  |
| <b>DMAP</b>       | dimetilaminopiridina   |
| <b>DMF</b>        | <i>N,N</i> -dimetilformamida   |
| $\Delta N_{\max}$ | número máximo de electrones aceptados  |
| <b>DPPI</b>       | dipeptidil peptidasa I   |
| <b>dq</b>         | doblete de cuadrupletes  |
| <b>dt</b>         | doblete de tripletes   |
| <b>Dte.</b>       | disolvente   |
| <b>E</b>          | electrófilo  |
| $E_a$             | energía de activación  |
| <b>ECA</b>        | enzima convertidora de angiotensina  |
| <b>ed</b>         | edición  |
| <b>ed</b>         | exceso diastereomérico   |
| <b>EDC</b>        | clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida |
| <b>Eds</b>        | editores   |
| <b>ee</b>         | exceso enantiomérico   |
| <b>EI</b>         | impacto electrónico  |
| <b>EPOC</b>       | enfermedades pulmonares obstructivas crónicas                                |
| <b>eq</b>         | equivalente(s)   |
| $E_{\text{rxn}}$  | energía de reacción  |
| <b>Et</b>         | etilo  |
| <b>eV</b>         | electronvoltio   |
| <b>EWG</b>        | grupo atractor de electrones   |
| <b>exc</b>        | exceso   |
| <b>G</b>          | energía libre  |
| <b>g</b>          | gramo(s)   |
| $\eta$            | dureza   |
| <b>h</b>          | hora(s)  |
| <b>Hal</b>        | halógeno   |
| <b>HFIP</b>       | hexafluoroisopropil alcohol  |
| <b>HMDS</b>       | hexametildisilazano  |
| <b>HOBt</b>       | 1-hidroxibenzotriazol  |
| <b>HRMS</b>       | espectrometría de masas de alta resolución                                   |
| <b>Hz</b>         | hercios  |



|                        |                                 |
|------------------------|---------------------------------|
| <b>IC<sub>50</sub></b> | concentración media inhibitoria |
| <b>IR</b>              | infrarrojo                      |
| <b>J</b>               | constante de acoplamiento       |
| <b>LDA</b>             | diisopropilamido de litio       |
| <b>μ</b>               | potencial químico               |
| <b>m</b>               | multiplete                      |
| <b>mayor</b>           | mayoritario                     |
| <b>MCR</b>             | reacción multicomponente        |
| <b>Me</b>              | metilo                          |
| <b>MeCN</b>            | acetonitrilo                    |
| <b>MeLi</b>            | metililitio                     |
| <b>mg</b>              | miligramo(s)                    |
| <b>min</b>             | minuto(s)                       |
| <b>minor</b>           | minoritario                     |
| <b>ml</b>              | mililitro(s)                    |
| <b>mmol</b>            | milimol(es)                     |
| <b>MS</b>              | espectrometría de masas         |
| <b>MMPs</b>            | metaloproteinasas de matriz     |
| <b>m/z</b>             | relación masa/carga             |
| <b>Nal</b>             | naftilalanina                   |
| <b>NBS</b>             | <i>N</i> -bromosuccinimida      |
| <b>NCS</b>             | <i>N</i> -cloromosuccinimida    |
| <b>nM</b>              | nanomolar                       |
| <b>nm</b>              | nanómetro(s)                    |
| <b>NMDA</b>            | <i>N</i> -metil-D-aspartato     |
| <b>NMM</b>             | <i>N</i> -metilmorfolina        |
| <b>n.O.e.</b>          | efecto nuclear Overhauser       |
| <b>Nu</b>              | nucleófilo                      |
| <b>p.</b>              | página                          |
| <b>PDE</b>             | fosfodiesterasa                 |
| <b>Ph</b>              | fenilo                          |
| <b>PLS</b>             | síndrome de Papillion-Lefèvre   |
| <b>PMP</b>             | <i>p</i> -metoxifenilo          |
| <b>pp.</b>             | páginas                         |
| <b>ppm</b>             | partes por millón               |
| <b>Pr</b>              | propilo                         |

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>PTT</b>                 | tripéptido fosfonotricina  |
| <b>Py</b>                  | piridina   |
| <b>q</b>                   | cuadruplete  |
| <b>RMN</b>                 | resonancia magnética nuclear   |
| <b>Rto</b>                 | rendimiento  |
| <b>s</b>                   | singlete   |
| <b>sa</b>                  | singlete ancho   |
| <b>SAR</b>                 | relación estructura-actividad  |
| <b>SEA</b>                 | sustitución electrófila aromática                                      |
| <b>S<sub>N</sub>2</b>      | sustitución nucleófila bimolecular                                     |
| <b>Sy</b>                  | sincronicidad  |
| <b>T</b>                   | temperatura  |
| <b>t</b>                   | tiempo   |
| <b>t</b>                   | triplete   |
| <b>ta</b>                  | temperatura ambiente   |
| <b>ta</b>                  | triplete aparente  |
| <b>TADDOL</b>              | $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol |
| <b>TBAF</b>                | fluoruro de tetrabutilamonio   |
| <b>TBDMS</b>               | <i>tert</i> -butildimetilsilil   |
| <b>TBS</b>                 | <i>tert</i> -butildimetilsilil   |
| <b>TEA</b>                 | trietilamina   |
| <b>TFA</b>                 | ácido trifluoroacético   |
| <b>THF</b>                 | tetrahidrofurano   |
| <b>TLC</b>                 | cromatografía en capa fina   |
| <b>TMS</b>                 | tetrametilsilano   |
| <b>TMSE</b>                | 2-trimetilsililetil  |
| <b>TS</b>                  | estado de transición   |
| <b>v</b>                   | frecuencia   |
| <b>UV</b>                  | ultravioleta   |
| <b>VIH</b>                 | virus de inmunodeficiencia humana                                      |
| <b>Vol.</b>                | volumen  |
| <b><math>\varpi</math></b> | electrofilia global  |
| <b>Z</b>                   | intermedio zwitteriónico   |
| <b>ZPVE</b>                | energía vibratoria de punto cero                                       |

### Lista de tablas

---

|  |     |
|--|-----|
| Tabla 2.1. Principales características de catepsina C .....  | 48  |
| Tabla 2.2. Fosfotripéptidos sintetizados para su evaluación como inhibidores de catepsina C.....   | 81  |
| Tabla 3.1. $\alpha$ -Halooximas <b>40</b> obtenidas .....  | 127 |
| Tabla 3.2. 1,2-Oxazinas <i>vía</i> reacción de cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos con enol éteres.....  | 134 |
| Tabla 3.3. 1,2-Oxazinas <i>vía</i> reacción de cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos con enol éteres.....  | 138 |
| Tabla 3.4. Pirroles 2-sustituídos <b>59</b> procedentes de la reacción de fosfinil nitrosoalquenos <b>40</b> y pirrol ( <b>57a</b> ).....  | 146 |
| Tabla 3.5. Dureza ( $\eta$ , en a.u.), potenciales químicos ( $\mu$ , en a.u.), electrofilia global ( $\omega$ , en eV) y número máximo de electrones aceptados ( $\Delta N_{max}$ , en a.u.) para los compuestos <b>39a,c</b> y heterociclos <b>54</b> , <b>57a</b> y <b>57b</b> .....  | 152 |
| Tabla 3.6a. Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de <b>55a,c</b> , <b>55'a,c</b> y los intermedios zwitteriónicos <b>Z1-2a,c</b> y <b>Z1'-2'a,c</b> para la reacción de nitrosoalquenos <b>39a,c</b> con indol ( <b>54</b> ) usando la corrección $\Delta ZPVE$ . Sincronicidades asociadas con la formación de <b>55</b> y <b>55'</b> ..... | 155 |
| Tabla 3.6b. Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de <b>55a,c</b> , <b>55'a,c</b> y los intermedios zwitteriónicos <b>Z1-2a,c</b> y <b>Z1'-2'a,c</b> para la reacción de nitrosoalquenos <b>39a,c</b> con indol ( <b>54</b> ) usando la corrección $\Delta G$ .....   | 156 |
| Tabla 3.7a. Energías de reacción ( $\Delta E_{rxn}$ , kcal/mol) asociadas con la formación de <b>55c</b> , y el intermedio zwitteriónico <b>Z1c</b> usando la corrección $\Delta ZPVE$ .....   | 160 |
| Tabla 3.7b. Energías de reacción ( $\Delta E_{rxn}$ , kcal/mol) asociadas con la formación de <b>55c</b> , y el intermedio zwitteriónico <b>Z1c</b> usando la corrección $\Delta G$ .....  | 160 |

---

---

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 3.8a. Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de <b>58</b> , <b>58'</b> y los intermedios zwitteriónicos <b>Z3-4a,c</b> y <b>Z'3-4a,c</b> de la reacción entre nitrosoalquenos <b>39a,c</b> y pirrol ( <b>57a</b> ) usando la corrección $\Delta ZPVE$ . Sincronicidades asociadas con la formación de <b>58</b> y <b>58'</b> .....                      | 165 |
| Tabla 3.8b. Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de <b>58</b> , <b>58'</b> y los intermedios zwitteriónicos <b>Z3-4a,c</b> y <b>Z'3-4a,c</b> de la reacción entre nitrosoalquenos <b>39a,c</b> y pirrol ( <b>57a</b> ) usando la corrección $\Delta G$ .....  | 166 |
| Tabla 3.9a. Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de <b>60</b> , <b>60'</b> y de los intermedios zwitteriónicos <b>Z5,6a,c</b> y <b>Z5',6'a,c</b> , de la reacción entre los nitrosoalquenos <b>39a,c</b> y 2,5-dimetilpirrol ( <b>57b</b> ) usando la corrección $\Delta ZPVE$ . Sincronicidades asociadas con la formación de <b>60</b> y <b>60'</b> ..... | 172 |
| Tabla 3.9b. Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de <b>60</b> , <b>60'</b> y de los intermedios zwitteriónicos <b>Z5,6a,c</b> y <b>Z5',6'a,c</b> , de la reacción entre los nitrosoalquenos <b>39a,c</b> y 2,5-dimetilpirrol ( <b>57b</b> ) usando la corrección $\Delta G$ .....   | 173 |
| Tabla 3.10. Condiciones de la reacción de adición de nitrometano al fosfinil nitrosoalqueno <b>39a</b> .....  | 184 |
| Tabla 3.11. Efecto de la base en la adición conjugada asimétrica de nitrometano a nitrosoalquenos fosforados.....   | 185 |
| Tabla 3.12. Evaluación de alcaloides derivados de cinchona en la adición conjugada de nitrometano a nitrosoalquenos.....  | 188 |
| Tabla 3.13. Evaluación de catalizadores bifuncionales en la adición conjugada de nitrometano al nitrosoalqueno <b>39a</b> .....   | 191 |
| Tabla 3.14. Evaluación del catalizador en la adición conjugada asimétrica de nitrometano al nitrosoalqueno <b>39a</b> en agua.....  | 193 |
| Tabla 3.15. Evaluación del disolvente y la temperatura en la adición conjugada asimétrica de nitrometano al nitrosoalqueno <b>39a</b> .....   | 194 |

---

## ***Capítulo 1: Introducción***

---

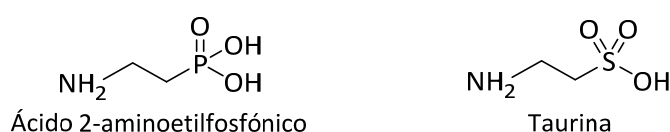
|   |    |
|---|----|
| 1.1. Ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados.....                  | 5  |
| 1.1.1. Importancia biológica.....   | 5  |
| 1.1.2. Preparación de ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados..... | 9  |
| 1.2. Ácidos $\beta$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados.....                   | 19 |
| 1.2.1. Importancia biológica.....   | 19 |
| 1.2.2. Preparación de ácidos $\beta$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados.....  | 22 |
| 1.3. Oximas $\alpha$ -fosforadas.....   | 36 |

---



Los compuestos organofosforados son sustratos importantes en el estudio de los procesos bioquímicos,<sup>1</sup> muchos de ellos se han utilizado como compuestos biológicamente activos.<sup>2</sup>

Así, en 1959 Horiguchi y Kandatsu<sup>3</sup> lograron por primera vez aislar de *celiate protozoa* el primer producto natural con un enlace carbono-fósforo, el ácido 2-aminoetilfosfónico (AEP), considerado como equivalente fosforado de la taurina (Figura 1.1). Además, Hammerschmidt describió en varios trabajos la biosíntesis y las transformaciones del ácido 2-aminoetilfosfónico y sus derivados de *acanthamoeba castellanii*<sup>4</sup> y *thetrahymena thermophila*.<sup>5</sup>



**Figura 1.1.** Estructura del ácido 2-aminoetilfosfónico equivalente fosforado de la taurina.

También el mismo año Mastalerz sintetizó algunos ácidos fosfónicos relacionados estructuralmente con el ácido glutámico (Figura 1.2).<sup>6</sup> Tanto el ácido  $\gamma$ -fosfoglutámico como el ácido *P*-etil- $\gamma$ -fosfoglutámico presentaban una fuerte inhibición de la enzima glutamina sintetasa.<sup>7</sup>



**Figura 1.2.** Estructura de los ácidos  $\gamma$ -fosfoglutámico y *P*-etil- $\gamma$ -fosfoglutámico.

<sup>1</sup> (a) G. Makhaeva, I. Filonenko, S. Fomicheva, V. Malygin, *Toxicol. Lett.* **1996**, *88*, 25. (b) G. F. Makhaeva, O. G. Serebryakova, N. P. Boltneva, T. G. Galenko, A. Y. Aksinenko, V. B. Sokolov, I. V. Martynov, *Biochem. Biophys.* **2008**, *423*, 352. (c) E. V. Rudakova, G. F. Makhaeva, T. G. Galenko, A. Yu. Aksinenko, V. B. Sokolov, R. J. Richardson, I. V. Martynov, *Biochem. Biophys.* **2012**, *443*, 81. (d) G. F. Makhaeva, E. V. Radchenko, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, R. J. Richardson, N. S. Zefirov, *SAR QSAR Environ. Res.* **2012**, *23*, 627.

<sup>2</sup> V. P. Kukhar, H. R. Hudson, en "Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids. Chemistry and Biological Activity", John Wiley and Sons: New York, **2000**.

<sup>3</sup> M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Nature* **1959**, *184*, 901.

<sup>4</sup> (a) F. Hammerschmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 961. (b) F. Hammerschmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 955. (c) F. Hammerschmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 537. (d) F. Hammerschmidt, H. Völlenk, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 577.

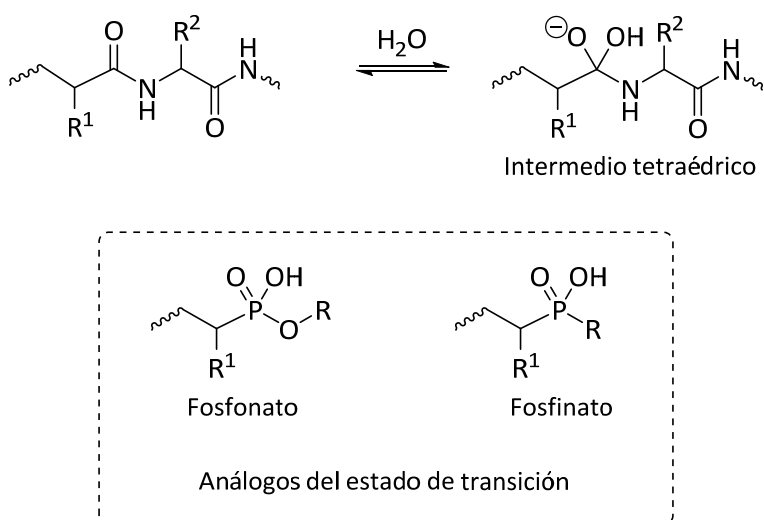
<sup>5</sup> F. Hammerschmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 531.

<sup>6</sup> P. Mastalerz, *Rocz. Chem.* **1959**, *33*, 985.

<sup>7</sup> P. Mastalerz, *Arch. Immunol. Terap. Doswiadczalnej* **1959**, *7*, 201.

## Introducción

Hoy en día se conocen cientos de compuestos organofosforados aislados de distintos microorganismos y animales, cuyas propiedades farmacológicas son bien conocidas. La importante actividad biológica que presentan tanto los fosfonatos como los fosfinatos y derivados, estriba en la analogía estructural con el grupo fosfato, que además de encontrarse presente en multitud de metabolitos primarios, presenta una geometría tetraédrica de los sustituyentes que se encuentran alrededor del grupo fosforado, muy similar al estado de transición (TS) de alta energía de la hidrólisis del enlace éster y amida (Figura 1.3). Se cree que el estado de transición tetraédrico se estabiliza en las partes activas del enzima, lo que ha inspirado a numerosos estudios de las aplicaciones en la regulación de la actividad de las proteasas.<sup>8</sup>



**Figura 1.3.** Fosfonatos y fosfinatos análogos del estado de transición de la hidrólisis del enlace peptídico.

Es conocido además, que los sustituyentes fosforados regulan procesos biológicos importantes,<sup>9</sup> siendo especialmente interesantes la sustitución isostérica del grupo

<sup>8</sup> (a) M. S. Craik, C. Debouck, Proteases as Therapeutic Targets en *"Perspectives in Drug Discovery and Design"*, Eds. J. H. McKerrow, M. N. G. James, ESCOM: Leiden, 1995, Vol. 2, pp. 1–125. (b) R. E. Babine, S. L. Bender, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1359. (c) A. S. Ripka, D. H. Rich, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 441.

<sup>9</sup> (a) A. D. F. Toy, E. N. Walsh en *"Phosphorus Chemistry in Everyday Living"*, 2<sup>nd</sup> ed., American Chemical Society: Washington DC, 1987, p. 333. (b) R. E. Hoagland en *"Naturally occurring carbon-phosphorus compounds as herbicides"*, ACS Symposium Series, American Chemical Society: Washington DC, 1988, Vol. 380, p. 182. (c) R. Engel en *"Handbook of Organophosphorus Chemistry"*, Dekker: New York, 1992.

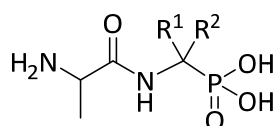


carboxílico (carboxilato) en los  $\alpha$ -aminoácidos por el grupo fosfónico (fosfonato). Este cambio permite acceder a  $\alpha$ -aminofosfonatos los cuales han adquirido gran protagonismo estos últimos años por las interesantes propiedades biológicas que poseen.<sup>10</sup> Un campo mucho menos estudiado es el de los ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos, análogos fosforados de  $\beta$ -aminoácidos, los cuales también revelan interesantes propiedades biológicas.

## 1.1. Ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados

### 1.1.1. Importancia biológica

El estudio de los compuestos organofosforados (ácidos fosfónicos y fosfonatos en particular) como antibióticos empezó en la década de los sesenta. Los compuestos fosfopéptidos como alafosfalina y alguno de sus derivados (Figura 1.4), proporcionaron buenos resultados como agentes antibacterianos frente a infecciones del tracto urinario.



$R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; alafosfalina

**Figura 1.4.** Estructura del agente antibacteriano alafosfalina.

El descubrimiento de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos en los sistemas vivos aumentó el interés en este grupo de compuestos e intensificó la investigación dirigida a la síntesis de análogos de aminoácidos proteicos y no proteicos, lo que dio como resultado una nueva clase de fármacos y otros compuestos bioactivos con gran variedad de aplicaciones

<sup>10</sup> (a) F. R. Atherton, C. H. Hassall, R. W. Lambert, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29. (b) D. A. McLeod, R. I. Brinkworth, J. A. Ashley, K. D. Janda, P. Wirsching, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 653. (c) P. Kafarsky, B. Lejczak, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193. (d) S. A. Beers, C. F. Schwender, D. A. Loughney, E. Malloy, K. Demarest, J. Jordan, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1693. (e) H. Seto, T. Kuzuyama, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 589. (f) Eds. V. P. Kukhar, H. R. Hudson, "Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids. Chemistry and Biological Activity", John Wiley: Chichester, 2000. (g) P. A. Bartlet, J. E. Hanson, B. P. Morgan, B. A. Ellsworth en "Synthesis of Peptides and Peptidomimetics", *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., Eds. M. Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2004, Vol. E22c, p. 492.

comerciales que van desde la agricultura a la medicina.<sup>10c,11</sup> A menudo los ácidos aminofosfónicos y fosfínicos se consideran simples análogos de sus homólogos naturales, los ácidos carboxílicos. Aunque los grupos ácido fosfónico y carboxílico difieren considerablemente en la forma (tetrahédrico para el átomo de fósforo *versus* plano para el átomo de carbono), tamaño (el átomo de fósforo tiene un radio atómico mucho mayor que el átomo de carbono) y acidez (siendo el ácido fosfónico significativamente más ácido), con frecuencia exhiben propiedades similares, donde los ácidos fosfónicos son reconocidos por enzimas o receptores como falsos sustratos o inhibidores.

Gracias a esta analogía estructural, los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos o sus ésteres, así como sus derivados fosfapeptídicos, han encontrado numerosas aplicaciones como agentes agroquímicos,<sup>12</sup> así como en ciencias médicas y farmacéuticas, tales como, antibacterianos y antifúngicos,<sup>13</sup> agentes anticancerígenos,<sup>14</sup> haptenos para la generación de anticuerpos catalíticos,<sup>15</sup> y péptidos miméticos<sup>16</sup> (Figura 1.5).

---

<sup>11</sup> Para revisiones de la actividad biológica de  $\alpha$ -aminofosfonatos y compuestos relacionados, ver: (a) J. Huang, R. Chen, *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 480. (b) M. Collinsova, J. Jiracek, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 629. (c) P. Kafarski, B. Lejczak, *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 301. (d) L. Berlicki, P. Kafarski, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1829. (e) L. Azema, R. Baron, S. Ladame, *Curr. Enzyme Inhib.* **2006**, *2*, 61. (f) N. J. Wardle, S. W. A. Bligh, H. R. Hudson, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1635. (g) S. Hecker, M. D. Erion, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2328. (h) B. Lejczak, P. Kafarski, *Top. Heterocycl. Chem.* **2009**, *20*, 31. (i) F. Orsini, G. Sello, M. Sisti, *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264.

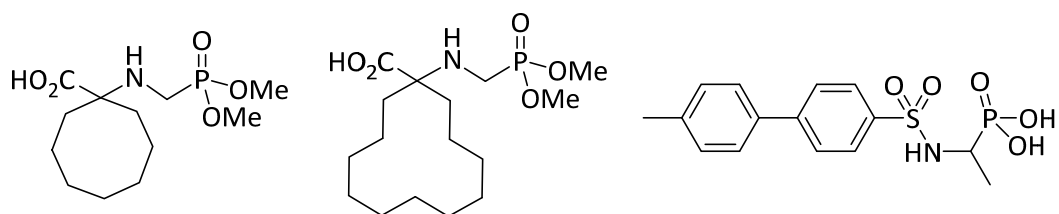
<sup>12</sup> (a) J. E. Franz, M. K. Mao, J. A. Sikorski en "*Glyphosate: a unique global herbicide*", Monograph 189, American Chemical Society: Washington DC, 1997. (b) R. Naylor, en "*Weed Management Handbook*", 11<sup>th</sup> chapter: "Herbicide-Resistant Weeds", 9<sup>th</sup> ed., Balckwell: Banchory, 2002. (c) J. -Y. Che, X. -Y. Xu, Z. -L. Tang, Y. -C. Gu, D. -Q. Shi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1310.

<sup>13</sup> (a) J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbet, P. S. Ringrose, *Nature* **1978**, *272*, 56. (b) Y. N. Zhukov, N. A. Vavilova, T. I. Osipova, E. N. Khurs, V. G. Dzhavakhiya, R. M. Khomutov, *Mendeleev Commun.* **2005**, *57*. (c) H. Abdelkader, C. Salah, C. Najib, *Int. J. Sci. Eng. Res.* **2015**, *6*, 1622. (d) T. E. Ali, S. M. El-Edfawy, *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 1329. (e) Ch. Subramanyam, Sk. Thaslim Basha, G. Madhava, Sk. Nayab Rasool, Sk. Adam, S. Durga Srinivasa Murthy, C. Naga Raju, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192*, 267.

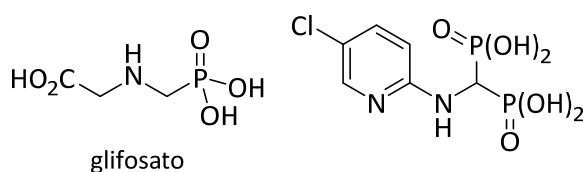
<sup>14</sup> (a) M. Schudok, W. Schwab, G. Zoller, E. Bartnik, F. Büttner, K. -U. Weithmann, *Ger. Offen. DE 19831980 A1*, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 88181. (b) M. Schudok, W. Schwab, G. Zoller, E. Bartnik, F. Büttner, K. -U. Weithmann, *PCT Int. Appl. WO 2000004030 A1*, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 93471. (c) H. R. Hudson, R. J. Lee, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 1149.

<sup>15</sup> R. Hirschmann, A. B. Smith, C.M. Taylor, P. A. Benkovic, S. D. Taylor, K. M. Yager, P. A. Sprengeler, S. J. Venkovic, *Science* **1994**, *265*, 234.

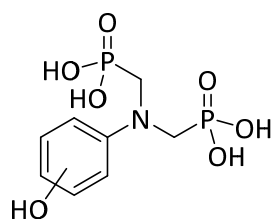
<sup>16</sup> I. Tytgat, E. Colacino, P. M. Tulkens, J. H. Poupaert, M. Prevost, F. Van Bambeke, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 2566.



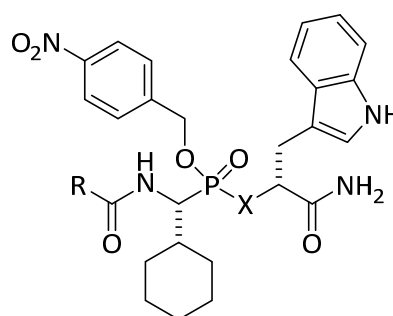
Agentes citotóxicos/antiproliferativos contra células tumorales



Herbicidas



Agentes antibacterianos



X = NH, R =  $-(CH_2)_3CO_2H$   
 X = O, R =  $-(CH_2)_3CO_2H$   
 X = O, R = Me

Haptenos para la generación de anticuerpos catalíticos

Figura 1.5. Derivados  $\alpha$ -aminofosforados biológicamente activos.

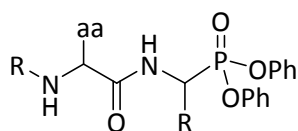
Sin embargo, el área de aplicación más ampliamente estudiado en este tipo de compuestos es el de la inhibición de enzimas proteolíticos.<sup>17</sup> Dichos enzimas están

<sup>17</sup> (a) P. P. Giannousis, P. A. Bartlett, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603. (b) S. S. Ghosh, S. Dakoji, Y. Tanaka, Y. J. Cho, S. Mobashery, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1487. (c) K. Senten, L. Daniëls, P. Van der Veken, I. De Meester, A. Lambeir, S. Scharpe, A. Haemers, K. J. Augustyns, *Comb. Chem.* **2003**, *5*, 336. (d) G. Forlani, A. Obojska, L. Berlicki, P. Kafarski, *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 796. (e) S. Cherenok, A. Vovk, I. Muravyova, A. Shivanyuk, V. Kukhar, J. Lipkowski, V. Kalchenko, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 549. (f) J. Joossens, P. Van der Veken, G. Surpateanu, A. -M. Lambeir, I El-Sayed, O. M. Ali, K. Augustyns, A. Haemers, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5785. (g) D. -H. Suk, D. Rejman, C. C. Dykstra, R. Pohl, K. W. Pankiewicz, S. E. Patterson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2811. (h) J. Joossens, O. M. Ali, I. El-Sayed, G. Surpateanu, P. Van der Veken, A. -M. Lambeir, B. Setyono-Han, J. A. Foescens, A. Schneider, W. Schmalix, A. Haemers, K. Augustyns, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6638. (i) I. Ntai, B. O. Bachmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3068. (j) R. Grzywa, J. Oleksyszyn, G. S. Salvesen, M. Drag, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2497. (k) M. Bhowmick, R. R. Sappidi, G. B. Fields, S. D. Lepore, *Biopolymers* **2011**, *96*, 1.

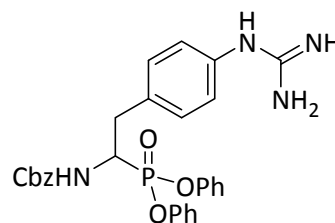
## Introducción

involucrados en varias enfermedades humanas y, por lo tanto, el diseño de inhibidores como agentes terapéuticos está siendo un área de gran interés científico. Entre otros muchos ejemplos, se pueden destacar los inhibidores de las proteasas de serina, dipeptidil peptidasa, la proteína tirosina fosfatasa y las metaloproteasas (Figura 1.6).

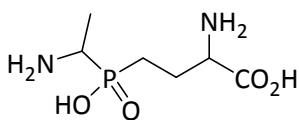
Asimismo, se ha logrado sintetizar derivados  $\alpha$ -aminofosfónicos con actividad inhibidora de la enzima leucina aminopeptidasa,<sup>18</sup> relacionada con las primeras fases de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH),<sup>19</sup> así como con procesos neoplásicos.<sup>20</sup> Además de inhibidores enzimáticos, se han encontrado aminofosfonatos con propiedades antioxidantes,<sup>13d-e,21</sup> fitotóxicas<sup>22</sup> y citotóxicas (en forma de complejos de *cis*-Pt).<sup>23</sup>



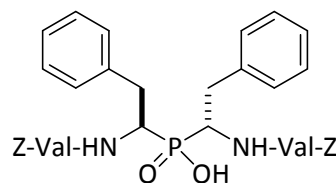
**Inhibidores de la dipeptidil peptidasa**



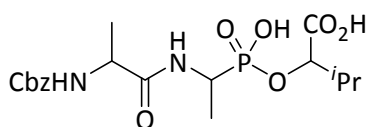
**Inhibidor de uriquinasa**



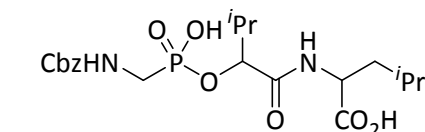
**Inhibidor de glutamina sintetasa**



**Inhibidor de VIH-1 proteinasa**



**Inhibidor de metaloproteasa carboxipeptidasa A**



**Inhibidor de metaloproteasa termolisina**

**Figura 1.6.** Derivados  $\alpha$ -aminofosforados con actividad como inhibidores de enzimas proteolíticas.

<sup>18</sup> J. Grenbecka, P. Kafarski, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 133.

<sup>19</sup> G. Pulido-Cejudo, B. Conway, P. Proulx, R. Brown, C. A. Izaguirre, *Antiviral Res.* **1997**, *32*, 167.

<sup>20</sup> H. Umezawa, *Recent Results Cancer Res.* **1980**, *75*, 115.

<sup>21</sup> H. Kleszcynska, J. Sarapuk, *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2001**, *6*, 83.

<sup>22</sup> H. Kleszcynska, J. Sarapuk, D. Bonarska, *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2001**, *6*, 271.

<sup>23</sup> M. J. Bloemink, J. J. H. Diederren, J. P. Dorenbos, R. J. Heetebrij, B. K. Keppler, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1655.

### 1.1.2. Preparación de ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados

La importancia biológica de los  $\alpha$ -aminofosfonatos ha dado lugar al desarrollo de nuevos métodos para su síntesis.<sup>24</sup> Así, los diésteres del ácido *H*-fosfónico ocupan una posición importante en la química de los compuestos organofosforados ya que se usan con frecuencia como intermedios en la síntesis de diversos productos bioactivos que incluyen aminofosfonatos, ácidos aminofosfónicos, hidroxialquilfosfonatos, etc. Por todo ello, existen muchos métodos sintéticos generales para la preparación de derivados de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos, incluyendo algunas síntesis asimétricas eficientes. Según el tipo de enlace formado se pueden clasificar en: (i) formación de enlaces C–P, mediante adición de fosfitos a iminas (ruta a);<sup>25</sup> (ii) formación de enlaces C–C, ya sea por reacción entre un análogo fosfónico aniónico de glicina y un carbono electrofílico<sup>26</sup> o por adición nucleofílica de carbonos nucleófilos a iminofosfonatos<sup>27</sup> (rutas b y c, respectivamente); (iii) formación de enlaces C–N, por aminación electrofílica de alquilfosfonatos (ruta d);<sup>28</sup> y (iv) formación de enlaces C–H, mediante hidrogenación o reducción de dehidroaminofosfonatos<sup>29</sup> e iminofosfonatos<sup>30</sup> (rutas e y f, respectivamente, Esquema 1.1).

<sup>24</sup> For excellent reviews, see: (a) M. Ordóñez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17. (b) M. Ordóñez, F. J. Sayago, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369. (c) M. Ordoñez, J. L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela, F. J. Sayago, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745. (d) M. Ordoñez, J. L. Viveros-Ceballos, F. J. Sayago, C. Cativiela, *Synthesis* **2017**, *49*, 987.

<sup>25</sup> (a) J. Lewkowski, M. Dziegielewski, A. Szczesniak, M. Ciechanska, *Mediterr. J. Chem.* **2011**, *1*, 135. (b) A. Matusiak, J. Lewkowski, P. Rychter, R. Biczak, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 7673.

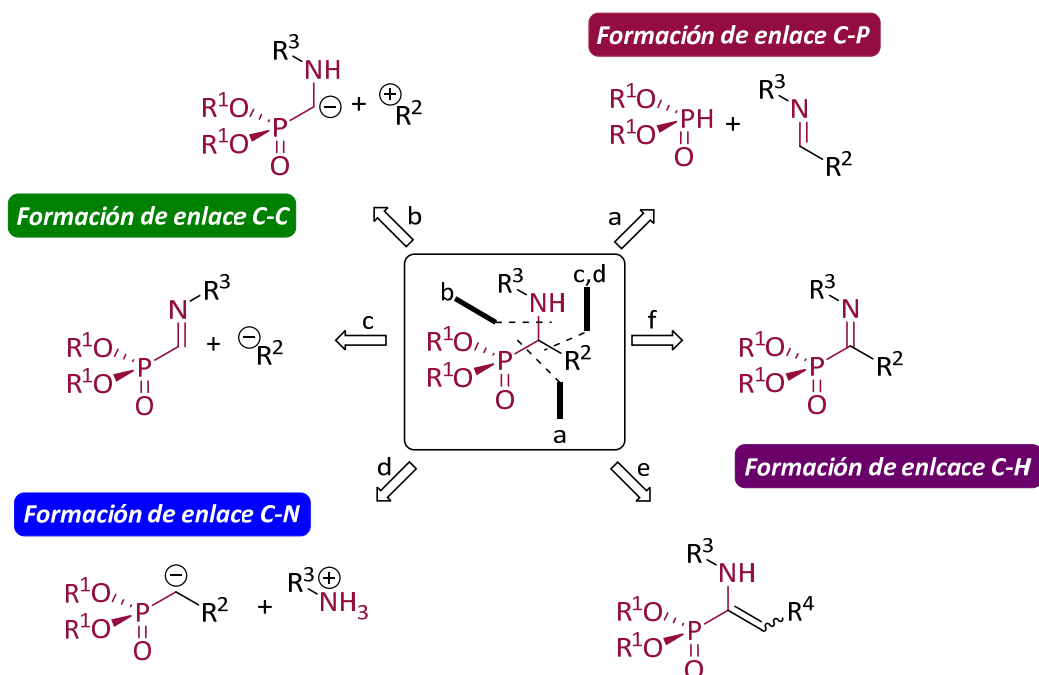
<sup>26</sup> (a) S. F. Martin, G. W. Phillips, T. A. Puckette, J. A. Colapret, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5866. (b) B. Costisella, H. Gross, *J. Prakt. Chem.* **1982**, *324*, 545.

<sup>27</sup> (a) H. Kiyohara, Y. Nakamura, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1615. (b) J. Vicario, F. Palacios, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2641. (c) J. Vicario, P. Ortiz, F. Palacios, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7095.

<sup>28</sup> S.L. McDonald, Q. Wang, *Synlett* **2014**, *25*, 2233.

<sup>29</sup> (a) U. Schmidt, H.W. Krause, G. Oehme, M. Michlik, C. Fischer, *Chirality* **1998**, *10*, 564. (b) J. Zhang, Y. Li, Z. Wang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11743.

<sup>30</sup> (a) J. Vicario, D. Aparicio, F. Palacios, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 638. (b) P. P. Onys'ko, D. V. Klukovsky, A. V. Bezdudny, V. V. Pirozhenko, Y. M. Pustovit, A. D. Synytsya, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 1094.



**Esquema 1.1.** Metodologías sintéticas para la preparación de derivados  $\alpha$ -aminofosfónicos.

Las reacciones que permiten el acceso a  $\alpha$ -aminofosfonatos a través de la formación del enlace C–P engloban la reacción de Kabachnik-Fields<sup>31</sup> y la reacción de Pudovik<sup>32</sup> (Esquema 1.2). A comienzos de los años cincuenta Kabachnik<sup>33</sup> y Fields,<sup>34</sup> de forma independiente, descubrieron que la reacción multicomponente entre un compuesto carbonílico, una amina primaria o secundaria y un di o trialquilfosfito, proporcionaba el  $\alpha$ -aminofosfonato correspondiente (Esquema 1.2). Esta reacción ha sufrido varias modificaciones a lo largo de los años. En este sentido, la adición de ácidos de Brønsted o Lewis, tales como  $\text{LiClO}_4$ ,<sup>35</sup>  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ,<sup>36</sup>  $\text{TiCl}_4$ ,<sup>37</sup>  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,<sup>38</sup>  $\text{InCl}_3$ ,<sup>39</sup>  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,<sup>40</sup> ácido

<sup>31</sup> Para una revisión de la reacción multicomponente de Kabachnik-Fields en condiciones de química verde, ver: P. Kafarski, M. G. vel Gorniak, I. Andrasiak, *Curr. Green Chem.* **2015**, *2*, 218.

<sup>32</sup> Para una revisión de la reacción de Pudovik, ver: V. A. Alfonsov, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 2637.

<sup>33</sup> M. I. Kabachnik, T. Y. Medved, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, *83*, 689.

<sup>34</sup> E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528.

<sup>35</sup> N. Azizi, M. R. Saidi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4630.

<sup>36</sup> S. Bhagat, A. K. Chakraborti, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1263.

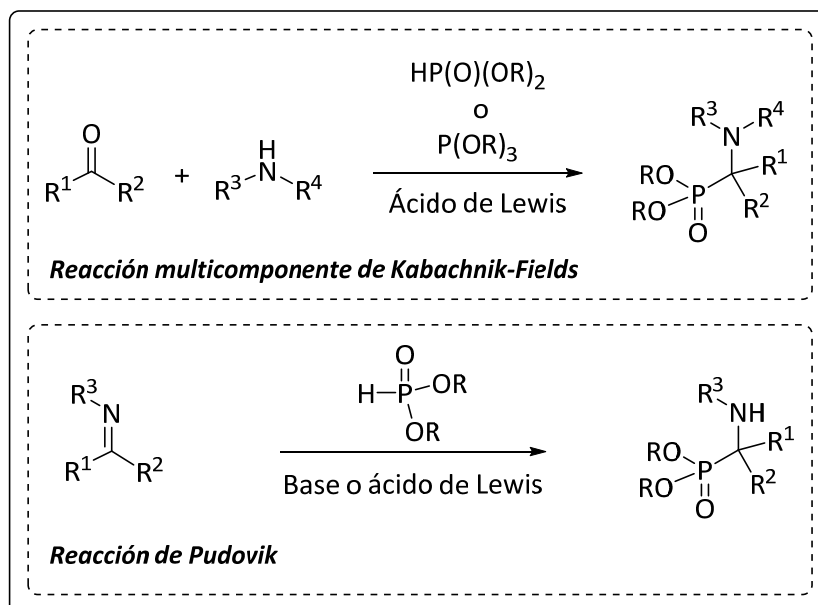
<sup>37</sup> Y. T. Reddy, P. N. Reddy, B. S. Kumar, P. Rajput, N. Sreenivasulu, B. Rajitha, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 161.

<sup>38</sup> (a) H. -J. Ha, G. -S. Nam, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1143. (b) R. M. Abdel-Rahman, T. E. Ali, *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1243.

<sup>39</sup> B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141.

<sup>40</sup> C. Quian, T. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4125.

trifluoroacético (TFA)<sup>41</sup> o ácido tartárico<sup>42</sup> dan lugar a los  $\alpha$ -aminofosfonatos con excelentes rendimientos bajo condiciones de reacción muy suaves (Esquema 1.2).



**Esquema 1.2.** Formación del enlace C–P mediante la reacción de Kabachnik-Fields versus reacción de Pudovik.

Algunas de las variantes de la reacción de Kabachnik-Fields han permitido también el uso de polímeros como la Amberlita-15<sup>43</sup> o Amberlita-IR 120,<sup>44</sup> el empleo de nuevos catalizadores metálicos como las ftalocianinas,<sup>45</sup> ausencia de disolvente en la reacción,<sup>46</sup> empleo de microondas,<sup>47</sup> así como el uso de catalizadores poliméricos.<sup>48</sup> No obstante, este proceso presenta limitaciones como la inestabilidad de algunas iminas preparadas a partir de las correspondientes aminas alifáticas y, en ocasiones, la incompatibilidad entre algunos grupos protectores con los ácidos de Lewis empleados.

<sup>41</sup> T. Akiyama, M. Sanada, K. Fuchibe, *Synlett* **2003**, 1463.

<sup>42</sup> N. Gangwar, V. K. Kasana, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 2800.

<sup>43</sup> M. Tajbakhsh, A. Heydari, H. Alinezhad, M. Ghanei, S. Khaksar, *Synthesis* **2008**, 352.

<sup>44</sup> A. K. Bhattacharya, K. C. Rana, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2598.

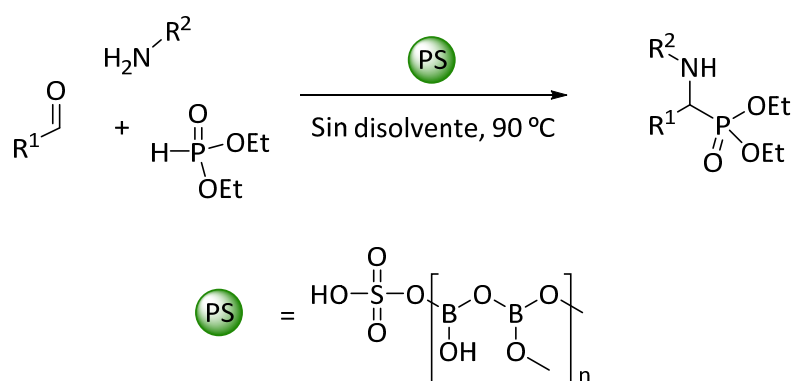
<sup>45</sup> E. D. Matveeva, T. A. Podrugina, E. V. Tishkovskaya, L. G. Tomilova, N. S. Zefirov, *Synlett* **2003**, 2321.

<sup>46</sup> S. Kudrimoti, V. R. Bommerna, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1209.

<sup>47</sup> (a) M. M. Kabachnik, E. V. Zobnina, I. P. Beletskaya, *Synlett* **2005**, 1393. (b) A. Tajti, E. Balint, G. Keglevich, *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13*, 638.

<sup>48</sup> C. K. Khatri, V. B. Satalkar, G. U. Chaturbhuj, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 694.

Recientemente se ha descrito la reacción multicomponente de Kabachnik-Fields para la preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos catalizada por acetato de plata<sup>49</sup> o sin el empleo de disolvente (Esquema 1.3). Los autores utilizan un catalizador polimérico de ácido bórico sulfatado que posee ambas características de ácido de Brønsted y de Lewis a la vez, y que además puede ser usado hasta en 5 ciclos seguidos del proceso sin perder efectividad. Esta metodología que conduce a los correspondientes  $\alpha$ -aminofosfonatos con altos rendimientos en tiempos de reacción cortos, es tolerante con varios de los grupos funcionales presentes en los productos de partida.<sup>48</sup>



**Esquema 1.3.** Reacción de Kabachnik-Fields usando un catalizador polimérico de ácido bórico sulfatado.

Otro de los métodos de preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos que implica la formación del enlace C–P consiste en la reacción de Pudovik. Ésta implica la adición de dialquilfosfitos sobre iminas mediante el empleo de una base<sup>13e,50</sup> o ácidos de Lewis<sup>51</sup> (Esquema 1.2). La reacción de Pudovik ha sido ampliamente estudiada debido a la gran variedad de sustitución que se puede introducir en los sustratos de partida (tanto en la imina como en el fosfito). A pesar de que la reacción evoluciona en presencia de base, el empleo de ácidos de Lewis<sup>13d,52</sup> puede mejorar los rendimientos.

<sup>49</sup> G. Hu, W. Chen, D. Ma, Y. Zhang, P. Xu, Y. Gao, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1704.

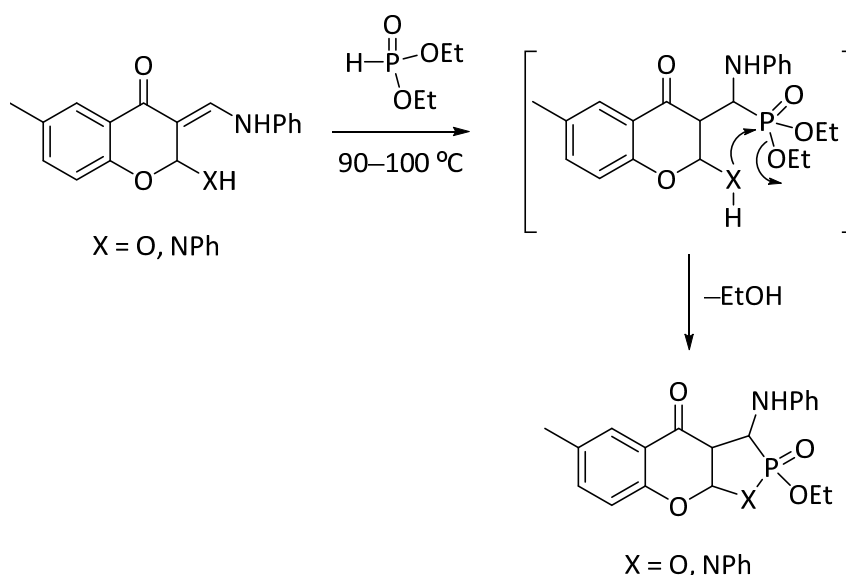
<sup>50</sup> (a) K. M. Yager, C. M. Taylor, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9377. (b) D. Simoni, F. P. Invidiata, M. Manferdini, I. Lampronti, R. Rondanin, M. Roberti, G. P. Pollini, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7615. (c) A. Klepacz, A. Zwierzak, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1079.

<sup>51</sup> (a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. S. Raj, B. Reddy, A. R. Prasad, *Synthesis* **2001**, 2277. (b) S. Doye, *Synlett* **2004**, 1653.

<sup>52</sup> (a) J. Martens, J. Kintscher, K. Lindner, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 305. (b) S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis* **1992**, 90. (c) H. Gröger, Y. Saida, S. Arai, J. Martens, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9291. (d) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1237. (e)



La reacción de Pudovik también ha permitido la preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos.<sup>53</sup> Así el ataque nucleofílico del fosfito a la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada condujo a un intermedio no aislable, que a través de una reacción de ciclación, con eliminación de una molécula de etanol, da lugar a los derivados  $\alpha$ -aminofosforados cíclicos (Esquema 1.4).<sup>54</sup>



**Esquema 1.4.** Preparación de derivados  $\alpha$ -aminofosforados cíclicos mediante la reacción de Pudovik.

La primera versión asimétrica de la reacción de Pudovik se publicó en 1972 utilizando auxiliares quirales en el átomo de nitrógeno imínico.<sup>55</sup> A partir de entonces se han descrito diferentes síntesis asimétricas de  $\alpha$ -aminofosfonatos utilizando auxiliares quirales en el átomo de nitrógeno imínico,<sup>56</sup> o en el átomo de fósforo del fosfito,<sup>57</sup> o mediante el empleo de complejos heterobimetálicos, generalmente de lantano y potasio (aunque otros metales como itrio o titanio también dieron buenos resultados) con ligandos quirales como BINOL.

H. Gröger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3089. (f) S. Rasheed, K. Venkataramana, K. Chandrasekhar, G. Fareeda, C. N. Raju, *Archiv. Pharm. Chem. Live Sci.* **2012**, *345*, 294. (g) A. Oussaid, A. Oussaid, B. Garrigues, *J. Mater. Environ. Sci.* **2014**, *5*, 1308.

<sup>53</sup> Para una revisión de la preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos y sus derivados cíclicos, ver: T. E. Ali, *Arkivoc* **2014**, *1*, 21.

<sup>54</sup> T. E. Ali, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 88.

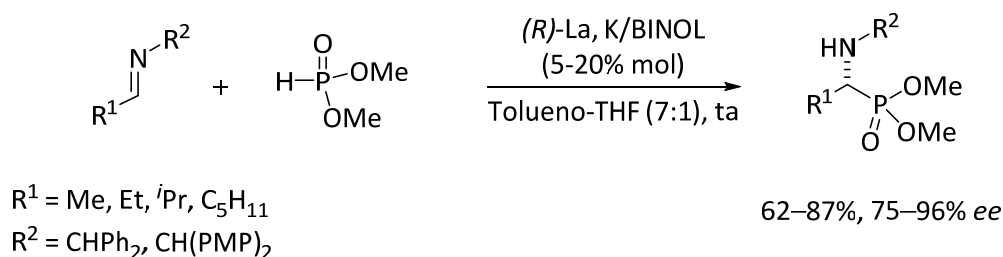
<sup>55</sup> W. F. Gilmore, H. A. McBride, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4361.

<sup>56</sup> (a) C. De Risi, A. Dondoni, D. Perrone, G. P. Pollini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3033. (b) G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102. (c) P. Li, M. Jiang, J. -T. Liu, *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 1003.

<sup>57</sup> F. Palacios, T. Olszewski, J. Vicario, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4255.

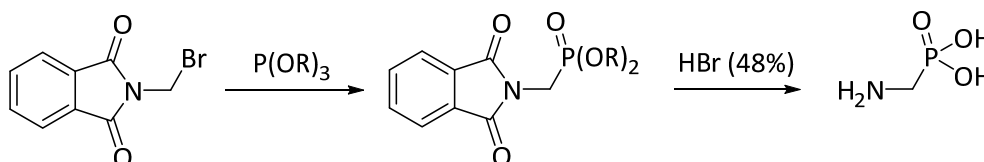
## Introducción

Así, Shibasaki y *col.*<sup>58</sup> empleando estos complejos, realizaron la primera hidrofosfonilación asimétrica (Esquema 1.5), obteniendo buenos rendimientos y altas enantioselectividades que permitieron hacer un proceso eficiente a nivel industrial.<sup>59</sup> Más recientemente, se ha descrito la reacción de Pudovik catalítica enantioselectiva de aldiminas utilizando complejos de aluminio-bis(8-quinolinato-TBOx) para la preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos con enantioselectividades hasta 98%.<sup>60</sup>



**Esquema 1.5.** Versión asimétrica de la reacción de Pudovik.

También, a través de la formación de enlaces C–P se pueden sintetizar  $\alpha$ -aminofosfonatos y derivados, mediante la reacción de Arbuzov<sup>61</sup> (reacción de haluros de alquilo con trialquilfosfitos). La combinación de ésta junto con la reacción de Gabriel, proporcionó por primera vez el análogo fosforado de glicina<sup>62</sup> (ácido aminometilfosfónico, Esquema 1.6).



**Esquema 1.6.** Preparación del ácido aminometilfosfónico análogo fosforado de glicina.

<sup>58</sup> H. Sasai, S. Arai, Y. Tahara, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6656.

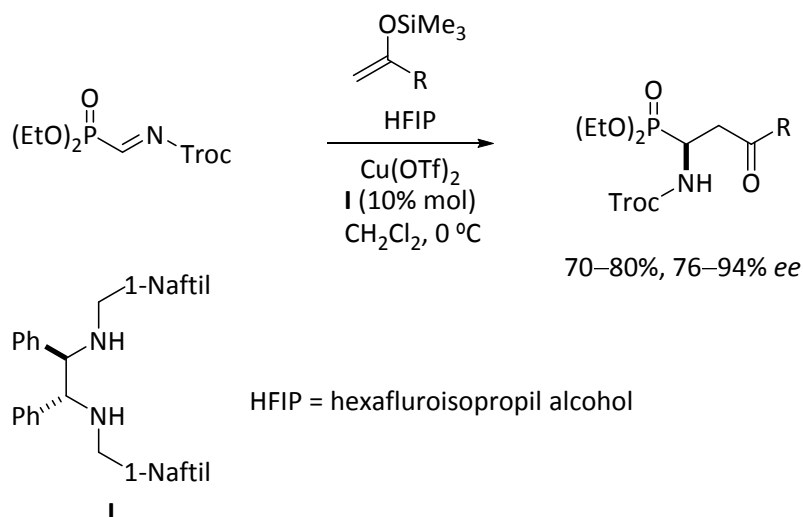
<sup>59</sup> M. Shibasaki, H. Sasai, Y. Tahara, *PCT Int. Appl.* WO9711954 A1, 1997; *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 293447.

<sup>60</sup> J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521.

<sup>61</sup> (a) B. A. Arbuzov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307. (b) A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048.

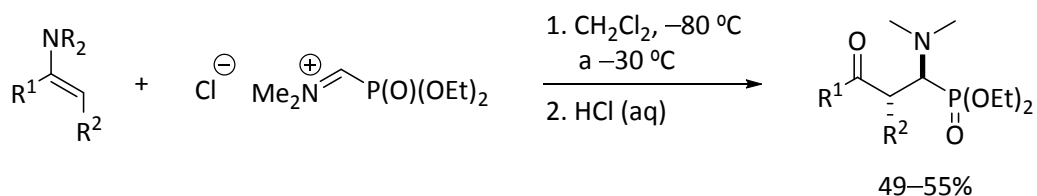
<sup>62</sup> V. Chavane, *Bull. Soc. Chim. France* **1948**, 774.

Los  $\alpha$ -aminofosfonatos y derivados, también pueden prepararse a través de la creación de enlaces C–C (Esquema 1.1, rutas b y c), aunque esta metodología está mucho menos explorada. Por ejemplo, la adición nucleofílica, catalizada por complejos de cobre, de enolatos de silicio derivados de cetonas aromáticas y alifáticas, a *N*-acil- $\alpha$ -iminofosfonatos, condujo a los  $\gamma$ -ceto- $\alpha$ -aminofosfonatos quirales con buenos rendimientos y altas enantioselectividades (Esquema 1.7).<sup>63</sup>



**Esquema 1.7.** Preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos mediante la formación de enlaces C–C de forma enantioselectiva.

En este sentido, también cabe destacar la aportación de Rich y *col.*,<sup>64</sup> quienes describieron la adición de sistemas aromáticos electrónicamente ricos, enaminas, alilsilanos y alilestannanos a sales de imonio cuaternarias, en procesos tipo Mannich (Esquema 1.8).



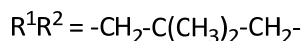
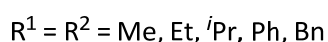
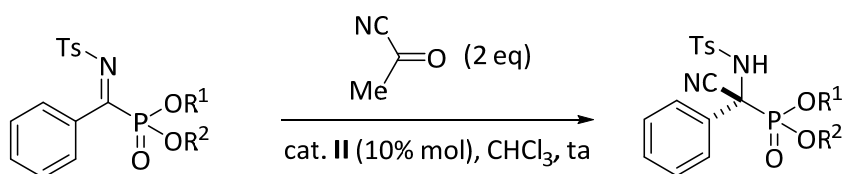
**Esquema 1.8.** Preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos en procesos tipo Mannich.

<sup>63</sup> S. Kobayashi, H. Kiyohara, Y. Nakamura, R. J. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6558.

<sup>64</sup> N. Risch, S. Piper, A. Winter, A. Lefarth-Risse, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 387.

## Introducción

En nuestro grupo de investigación también se han desarrollado algunas rutas enantioselectivas para la preparación de derivados de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos tetrasustituidos. Así por ejemplo, la adición nucleofílica de reactivos de Grignard a cetiminas C-fosforadas derivadas del TADDOL condujo a  $\alpha$ -aminofosfonatos enantioméricamente enriquecidos, aunque con diastereoselectividad variable en función del nucleófilo adicionado.<sup>27c</sup> De la misma forma, y también a través de la formación de enlaces C–C, se ha desarrollado una ruta de cianación asimétrica de cetiminas C-fosforadas catalizada por alcaloides derivados de *cinchona*.<sup>27b</sup> Como fuente de cianación se utilizó el piruvonitrilo, y las mejores enantioselectividades se observaron para los  $\alpha$ -aminofosfonatos derivados de *iso*-propilo ( $R^1 = R^2 = iPr$ ) que fueron desde 73% hasta 92% *ee* (Esquema 1.9). Más recientemente, se ha descrito la síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminofosfonatos tetrasustituidos *vía* reacción de aza-Henry enantioselectiva de cetiminas C-fosforadas.<sup>65</sup>



cat. II = alcaloides de *cinchona*

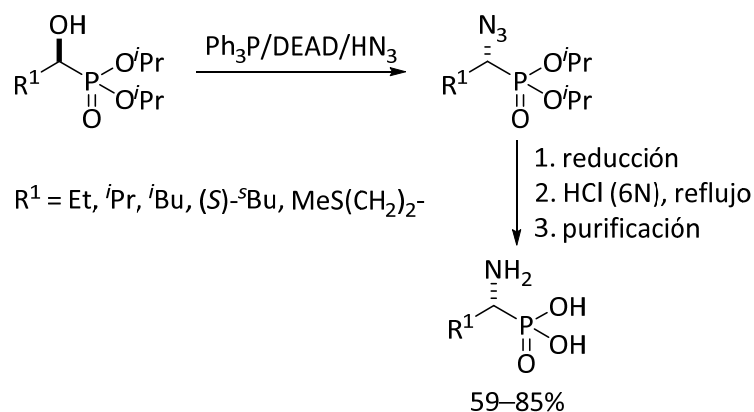
**Esquema 1.9.** Preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos tetrasustituidos mediante cianación asimétrica de  $\alpha$ -cetiminofosfonatos.

La ruta d (Esquema 1.1) agruparía los procesos de obtención de  $\alpha$ -aminofosfonatos a través de la formación de un enlace C–N. Así por ejemplo, el empleo de halometilfosfonatos mediante procesos de sustitución empleando amoníaco, aminas<sup>66</sup> o azidas, permite la preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos. Asimismo, a través de  $\alpha$ -hidroxifosfonatos se puede acceder fácilmente a los correspondientes  $\alpha$ -azidofosfonatos, donde el grupo hidroxilo ha sido reemplazado por el grupo azido con inversión de la configuración, mediante una reacción de Mitsunobu (Esquema 1.10). Seguidamente, las azidas pueden reducirse catalíticamente ( $\text{Pd/C}/\text{H}_2$ ) en presencia de ácido clorhídrico,

<sup>65</sup> J. Vicario, P. Ortiz, J. M. Ezepeleta, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 156.

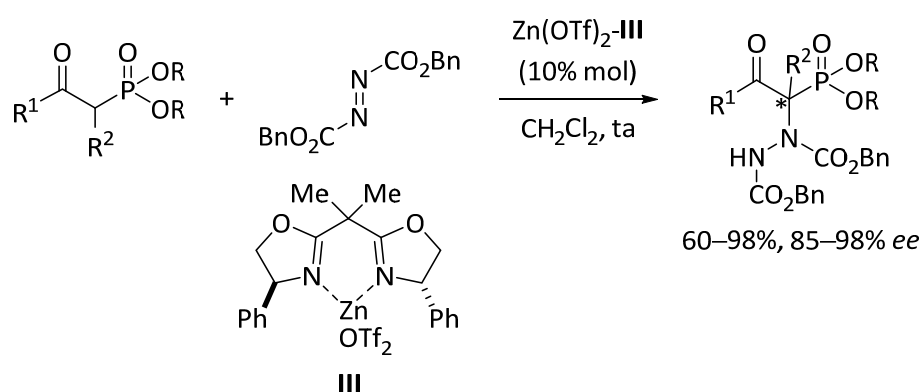
<sup>66</sup> A. V. Golovanov, I. G. Maslennikov, T. V. Shubina, L. N. Kirichenko, A. N. Lavrentev, *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, *57*, 231.

excepto para la azida que contiene azufre que fue reducida usando  $\text{Ph}_3\text{P}$  (reacción de Staudinger). Finalmente, los productos fueron hidrolizados a reflujo de ácido clorhídrico para conducir a los correspondientes ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 1.10).<sup>67</sup>



**Esquema 1.10.** Preparación de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos a través de la formación de enlaces C–N.

La aminación electrófila asimétrica de  $\beta$ -cetofosfonatos constituye una alternativa eficiente al acceso a  $\alpha$ -aminofosfonatos. Así, empleando el azodicarboxilato de dibencilo como fuente de nitrógeno, junto con complejos de  $\text{Zn}^{\text{II}}$  y bisoxazolona **III** como ligando quiral, se obtuvieron  $\alpha$ -amino- $\beta$ -cetofosfonatos con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 1.11).<sup>68</sup>



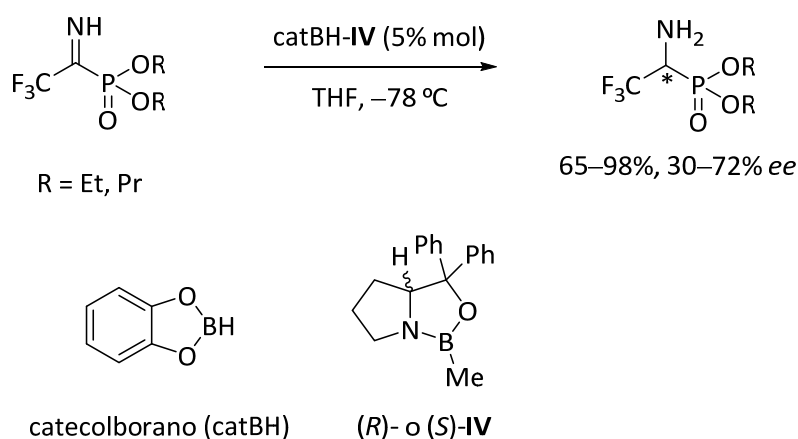
**Esquema 1.11.** Síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos mediante aminación electrófila asimétrica de  $\beta$ -cetofosfonatos.

<sup>67</sup> F. Hammerschmidt, F. Wuggenigk, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1709.

<sup>68</sup> L. Bernardi, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5772.

## Introducción

Finalmente, también se han preparado  $\alpha$ -aminofosfonatos mediante la formación de enlaces C–H. Así, la hidrogenación catalítica asimétrica de dehidroaminofosfonatos (Esquema 1.1, ruta e) es un método eficaz para la preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos. Este proceso en el caso de los dehidroaminoácidos ha sido extensamente estudiado en síntesis orgánica. Sin embargo, no fue hasta el año 1985 cuando Schöllkopf<sup>69</sup> llevó a cabo la primera hidrogenación asimétrica de un dehidroaminofosfonato. De la misma manera, la reducción catalítica enantioselectiva de iminofosfonatos fluorados ha conducido a la formación de  $\alpha$ -aminofosfonatos fluorados enantioméricamente enriquecidos.<sup>70</sup> Este método consiste en la reducción asimétrica de iminas C-fosforadas utilizando catecolborano como reductor y un ligando quiral (Esquemas 1.1, ruta f y Esquema 1.12). En nuestro grupo de investigación también se han preparado  $\alpha$ -aminofosfonatos mediante la reducción selectiva (1,2) o reducción total de iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas C-fosforadas, empleando hidrogenación catalítica con Pd-C.<sup>71</sup> Recientemente, se ha descrito la hidrogenación asimétrica catalizada por paladio.<sup>72</sup>



**Esquema 1.12.** Preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos quirales mediante hidrogenación asimétrica de iminas C-fosforadas.

<sup>69</sup> U. Schöllkopf, I. Hoppe, A. Thiele, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 555.

<sup>70</sup> Y. V. Rassukana, P. P. Onys'ko, M. V. Kolotylo, A. D. Sinitsa, P. Lyzwa, M. Mikolajczyk, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 288.

<sup>71</sup> F. Palacios, J. Vicario, A. Maliszewska, D. Aparicio, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2682.

<sup>72</sup> Z. Yan, B. Wu, X. Gao, M. -W. Chen, Y. -G. Zhou, *Org. Lett.* **2016**, 18, 692.

## 1.2. Ácidos $\beta$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados

### 1.2.1. Importancia biológica

El papel clave de los aminoácidos naturales en la química como unidades estructurales de los péptidos, proteínas y enzimas ha llevado a un intenso interés en la química y actividad biológica de sus análogos sintéticos. Durante mucho tiempo, los llamados “análogos fosforados” de aminoácidos, en los que el grupo ácido carboxílico se sustituye por un ácido fosfónico,  $P(O)(OH)_2$  o fosfínico,  $P(O)(OH)R$  (en el que R puede ser un H, alquilo o arilo), así como un grupo fosfonato,  $P(O)(OR)_2$  (en el que R puede ser un alquilo o arilo), han atraído un interés particular en la preparación de análogos isostéricos o bioisostéricos de numerosos productos naturales.<sup>11a,d,73</sup> En este área, los ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos, como isómeros de  $\beta$ -aminoácidos, juegan un papel importante como agroquímicos, inhibidores enzimáticos o fármacos,<sup>10c,11b,h,74</sup> y presentan interesantes propiedades bioquímicas. Algunos ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos y sus derivados han sido identificados como productos naturales.<sup>75</sup> Además, los  $\beta$ -aminofosfonopéptidos resultan ser sustratos clave en procesos de inhibición de enzimas proteolíticas. Por otro lado, la introducción de un residuo aminofosforado en la molécula peptídica proporciona una amplia diversificación estructural haciendo que este campo se encuentre en constante crecimiento.

La unidad de  $\beta$ -aminofosfonato o  $\beta$ -aminofosfinato se encuentra presente en pesticidas naturales, tales como fosfotricina,<sup>76</sup> bialafos,<sup>77,78</sup> trialafos<sup>78,79</sup> o fosalacina,<sup>80</sup> (Figura 1.7) y además se han usado en la preparación de complejos metálicos valiosos.<sup>81</sup> Asimismo, cabe citar otras importantes aplicaciones encontradas en estas estructuras, tales como agentes antivirales<sup>82</sup> y antibacterianos,<sup>83</sup> y como antibióticos carbapenémicos<sup>84</sup>

<sup>73</sup> R. Engel, en “*Synthesis of Carbon-Phosphorus Bond*”; CRC Press: Boca Raton, FL, 1988.

<sup>74</sup> F. Palacios, C. Alonso, J. M. de los Santos, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 899.

<sup>75</sup> Para revisiones de síntesis de productos naturales que contienen el enlace C–P, ver: (a) S. C. Fields, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12237. (b) W. W. Metcalf, W. A. van der Donk, *Annu. Rev. Biochem.* **2009**, *78*, 65.

<sup>76</sup> N. J. Kutlesa, S. Caveney, *Pest Manag. Sci.* **2001**, *57*, 25.

<sup>77</sup> H. Seto, S. Imai, T. Tsuruoka, A. Satoh, M. Kojima, S. Inouye, T. Sasaki, N. Otake, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1719.

<sup>78</sup> J. A. V. Blodgett, J. K. Zhang, X. Yu, W. W. Metcalf, *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 15.

<sup>79</sup> H. Kato, K. Nagayama, H. Abe, R. Kobayashi, E. Ishihara, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 1133.

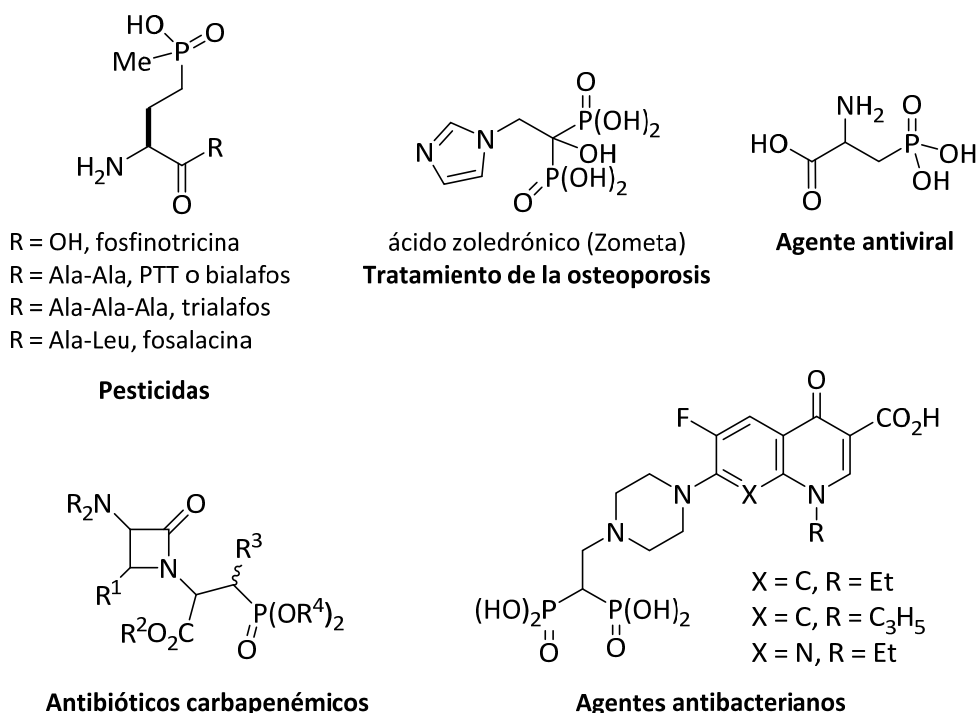
<sup>80</sup> S. Omura, M. Murata, H. Hanaki, K. Hinotozawa, R. Oiwa, H. Tanaka, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 829.

<sup>81</sup> M. Casciola, U. Costantino, A. Peraio, T. Rega, *Solid State Ionics* **1995**, *77*, 229.

<sup>82</sup> T. Yokomatsu, M. Sato, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2743.

<sup>83</sup> P. Herczegh, T. B. Buxton, J. C. McPherson III, A. Kovács-Kulyassa, P. D. Brewer, F. Sztaricskai, G. G. Stroebel, K. M. Plowman, D. Farcasiu, J. F. Hartmann, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2338.

(Figura 1.7). Determinados  $\beta$ -aminobisfosfonatos como el ácido zoledrónico<sup>85</sup> (Figura 1.7), han sido empleados en el tratamiento contra la osteoporosis, la enfermedad de Paget y la hipercalcemia.<sup>86</sup> También, son potentes activadores de las células  $\gamma\delta$  T humanas<sup>87</sup> y, además, parecen tener actividad antineoplásica<sup>88</sup> y antiparasitaria.<sup>89</sup>



**Figura 1.7.** Ejemplos representativos de derivados de  $\beta$ -aminofosfonatos y fosfinatos con actividad biológica.

Podemos nombrar varios ejemplos de ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos cuya actividad inhibitoria de diversos enzimas merece ser destacada. De esta manera, perzinfotel es un antagonista de receptores de NMDA (*N*-metil-*D*-aspartato) relacionado con trastornos

<sup>84</sup> G. H. Hakimelahi, A. A. Jarrahpour, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1501.

<sup>85</sup> (a) H. Fleisch, R. G. G. Russel, F. Staruman, *Nature* **1966**, *212*, 901. (b) H. Fleisch, A. Reszka, G. Rodan, M. Rogers, en *"Principles of Bone Biology"* 2<sup>nd</sup> ed., Eds. J. P. Bilezikian, L. Raisz, G. A. Rodan, Academic Press: San Diego, 2001, Vol. 2, p. 1361.

<sup>86</sup> (a) A. A. Reszka, G. A. Rodan, G. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 711. (b) J. R. Green, *Oncologist* **2004**, *9*, 3.

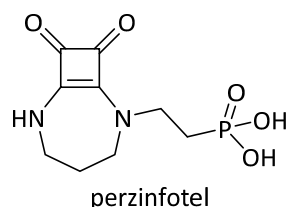
<sup>87</sup> M. Wilhelm, V. Kunzmann, S. Eckstein, P. Reimer, F. Weissinger, T. Ruediger, H. P. Tony, *Blood* **2003**, *102*, 200.

<sup>88</sup> C. Riebeling, A. M. Forsea, M. Raisova, C. E. Orfanos, C. C. Geilen, *Br. J. Cancer* **2002**, *87*, 366.

<sup>89</sup> Y. Ling, G. Sahota, S. Odeh, J. M. W. Chan, F. G. Araujo, S. N. J. Moreno, E. Oldfield, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3130.



neurológicos,<sup>90</sup> también destacan inhibidores de proteasa del VIH,<sup>91</sup> inhibidores eficaces de purina fosforilasa humana,<sup>92</sup> o compuestos que actúan selectivamente frente al enzima renina humana,<sup>93</sup> entre otros (Figura 1.8).



Antagonista de receptores de NMDA

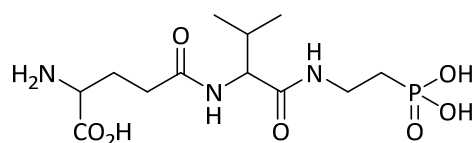
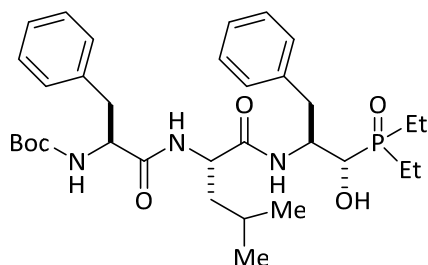
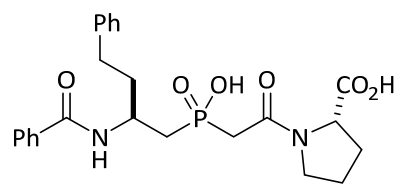
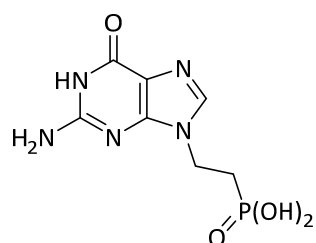
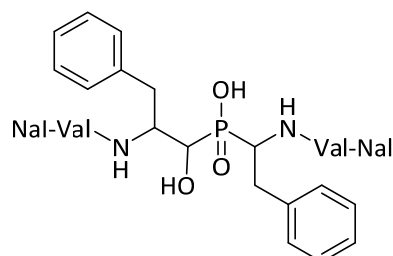


Figura 1.8. Derivados de β-aminofosfonatos y fosfinatos como inhibidores enzimáticos.

<sup>90</sup> (a) S. J. Hays, C. F. Bigge, P. M. Novak, J. T. Drummond, T. P. Bobovski, M. J. Rice, G. Johnson, L. J. Brahce, L. L. Coughenour, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2916. (b) W. A. Kinney, M. Abou-Gharbia, D. T. Garrison, J. Schmid, D. M. Kowal, D. R. Bramlett, T. L. Miller, R. P. Tasse, M. M. Zaleska, J. A. Moyer, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 236.

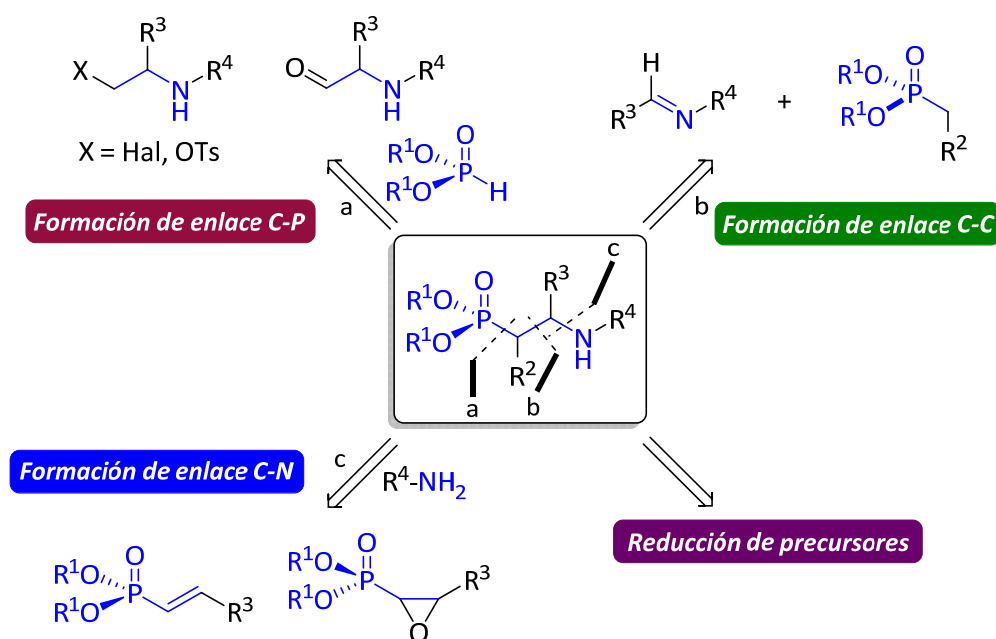
<sup>91</sup> B. Stowasser, K. -H. Budt, L. Jian-Qi, A. Peyman, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625.

<sup>92</sup> J. M. Stein, J. D. Stoeckler, S. -Y. Li, R. L. Tolman, M. MacCoss, A. Chen, J. D. Karkas, W. T. Ashton, R. E. Parks Jr., *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 1237.

<sup>93</sup> D. V. Patel, K. Reilly-Gauvin, D. E. Ryono, C. A. Free, W. L. Rogers, S. A. Smith, J. M. DeForrest, R. S. Oehl, E. W. Petrillo Jr., *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4557.

### 1.2.2. Preparación de ácidos $\beta$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados

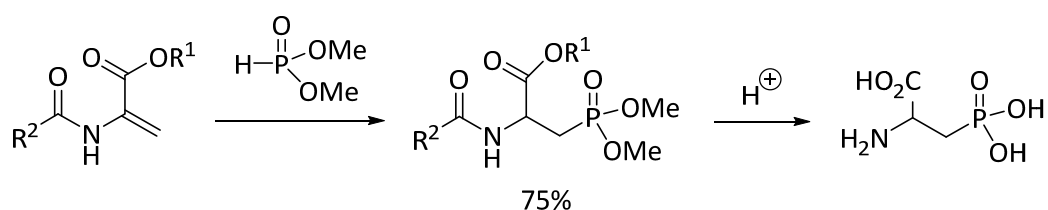
Debido a las crecientes aplicaciones farmacéuticas de los compuestos  $\beta$ -aminofosforados, no es sorprendente comprobar el enorme interés que está suscitando en la comunidad sintética la preparación de estos derivados.<sup>11i,74,94</sup> Al igual que en la preparación de los derivados de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos, se puede hacer una clasificación general en función del tipo de enlace formado para la obtención de ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados. Así, la ruta a englobaría los procesos de preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos *vía* formación del enlace carbono-fósforo, generalmente a través de adiciones a dobles enlaces o mediante procesos de sustitución nucleófila (Esquema 1.13, ruta a). La hidrofosforilación de iminas con alquilfosfonatos sería un ejemplo de síntesis de  $\beta$ -aminofosfonatos a través de la formación del enlace carbono-carbono (Esquema 1.13, ruta b). Asimismo, los  $\beta$ -aminofosfonatos pueden sintetizarse mediante procesos de adición conjugada o apertura de anillos tensionados, a través de la formación del enlace carbono-nitrógeno (Esquema 1.13, ruta c). Además, la conversión de otros grupos funcionales nitrogenados presentes en derivados de ácidos fosfónicos, en grupo funcional amino, conduce a la formación de los  $\beta$ -aminofosfonatos funcionalizados.



**Esquema 1.13.** Diferentes metodologías sintéticas utilizadas en la preparación de derivados de ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos.

<sup>94</sup> F. Palacios, C. Alonso, J. M. de los Santos en "Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -substituted  $\beta$ -amino phosphonates and phosphinates and  $\beta$ -amino sulfur analogs", *Enantioselective synthesis of  $\beta$ -amino acids*, 2<sup>nd</sup> ed., Eds. E. Juaristi, V. A. Soloshonok, John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2005, p. 277.

Al igual que en la síntesis de derivados de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos, una de las reacciones más usadas para la preparación de ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos y compuestos relacionados consiste en procesos de formación de enlaces C–P (Esquema 1.13, ruta a). En este sentido, la reacción más característica implica la formación de enlaces C–P a través de la adición de Michael de reactivos fosforados a derivados del ácido acrílico funcionalizados o vinil fosfonatos. La primera síntesis del ácido 2-amino-3-fosfonopropanoico (Esquema 1.14) se llevó a cabo mediante la adición del fosfito de dimetilo al *N*-acetil-2-aminoacrilato de metilo, seguido de hidrólisis ácida.<sup>95</sup> La misma metodología se ha usado para la preparación de análogos de fosfinotricina,<sup>96</sup> así como otros derivados del ácido 2-amino-3-fosfonopropanoico.<sup>97,98</sup>



**Esquema 1.14.** Síntesis del ácido 2-amino-3-fosfonopropanoico mediante formación del enlace C–P.

Esta reacción se extendió a la síntesis de nuevos antibióticos carbapenémicos que contienen un anillo  $\beta$ -lactámico. La adición de fosfito a un doble enlace  $\alpha,\beta$ -insaturado, utilizando una cantidad catalítica de base (NaH), dio lugar al correspondiente fosfonato<sup>84,99</sup> (Esquema 1.15). También se han empleado vinilfosfonatos funcionalizados como olefinas electrofílicas, en la adición de Michael de fosfitos para la formación de  $\beta$ -aminofosfonatos que contienen dos centros fosforados.<sup>100</sup>

<sup>95</sup> J. R. Chambers, A. F. Isbell, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 832.

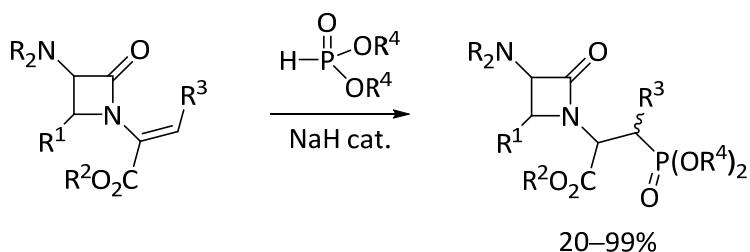
<sup>96</sup> L. Maier, G. Rist, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1983**, *17*, 21.

<sup>97</sup> Y. Cao, R. I. Christopherson, J. A. Elix, K. L. Gaul, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 903.

<sup>98</sup> J. G. Dingwall, J. Ehrenfreund, R. G. Hall, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3787.

<sup>99</sup> G. H. Hakimelahi, A. A. Moosavi-Movahedi, S. -C. Tsay, F. -Y. Tsai, J. D. Wright, T. Dudev, S. Hakimelahi, C. Lim, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3632.

<sup>100</sup> A. Bakalarz, J. Helinski, B. Krawiecka, J. Michalski, M. J. Potrzebowski, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12211.



**Esquema 1.15.** Síntesis de antibióticos carbapenémicos, mediante adición de reactivos fosforados a derivados del ácido acrílico.

La adición nucleófila de sintones fosforados al doble enlace carbono–nitrógeno de iminas funcionalizadas<sup>101</sup> o nitronas,<sup>56a,102</sup> puede también usarse para la preparación de derivados de ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos a través de la creación de enlaces C–P. Así por ejemplo, los doble enlaces imínicos de  $\alpha$ -amino aldiminas funcionalizadas participan en adiciones nucleofílicas de reactivos fosforados para la síntesis de derivados de ácidos aminofosfónicos. De hecho, esta ruta sintética ha servido para la síntesis de derivados de ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos peptidomiméticos.<sup>101</sup>

Asimismo, la adición nucleofílica de fosfitos a aldehídos o cetonas amino-funcionalizados en presencia de base<sup>103</sup> o por catálisis con ácidos de Lewis,<sup>104</sup> constituye una importante vía de acceso a derivados de ácidos  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxifosfónicos (Esquema 1.13, ruta a). Siguiendo esta estrategia, se ha descrito la síntesis de un potente inhibidor de la renina humana<sup>93</sup> así como inhibidores de la proteasa del VIH.<sup>91</sup> El ácido 2-amino-1-hidroxiethylfosfónico y sus derivados alquil-sustituidos fueron preparados por primera vez, siguiendo esta estrategia, mediante la adición de dietil fosfito a un  $\alpha$ -aminoaldehído protegido en presencia de un exceso de base.<sup>105</sup> La desprotección del grupo amino seguido de hidrólisis ácida condujo a los correspondientes ácidos  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxifosfónicos (Esquema 1.16). También se ha descrito la síntesis en fase sólida de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxifosfonatos por reacción de hidrofosfinilación de aminoaldehídos *N*-acilados anclados

<sup>101</sup> D. J. Hunter, J. Bird, F. Cassidy, R. C. De Mello, G. P. Harper, E. H. Karran, R. E. Markwell, A. J. Miles-Williams, R. W. Ward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2833.

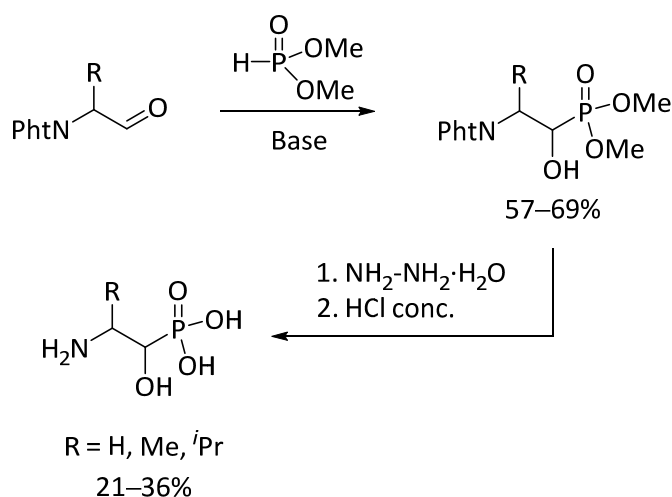
<sup>102</sup> (b) C. de Risi, D. Perrone, A. Dondoni, G. P. Pollini, V. Vertolasi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1904.

<sup>103</sup> A. E. Wroblewski, D. G. Piotrowska, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2615.

<sup>104</sup> (a) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1401. (b) T. Yamagishi, K. Suemune, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2577. (c) T. Yamagishi, T. Kusano, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Synlett* **2002**, 1471.

<sup>105</sup> T. Tone, Y. Okamoto, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1978**, 1349.

a una resina.<sup>106</sup> El tratamiento de la resina con fosfitos de dialquilo y dibencilo, usando Et<sub>3</sub>N como base, y seguido de fotólisis proporcionó los α-hidroxfosfonatos con relaciones diastereoméricas que fueron desde 1:1 hasta 3:1.



**Esquema 1.16.** Síntesis de ácidos β-amino-α-hidroxfosfónicos mediante hidrofosfinilación de α-aminoaldehidos.

Las reacciones de sustitución nucleófila<sup>107</sup> y adición nucleófila de derivados fosforados sobre heterociclos pequeños tensionados (tales como aziridinas, β-lactamas y β-lactonas) son también procesos de gran utilidad sintética para la preparación de β-aminofosfonatos. Así por ejemplo, la adición nucleofílica de fosfitos o fosfonatos a N-acil o N-tosilaziridinas<sup>108</sup> produjo 2-aminoetilfosfonatos<sup>109</sup> a través de la apertura del anillo aziridínico. La hidrólisis de los ésteres con ácido concentrado dio lugar a los ácidos aminoetilfosfónicos (Esquema 1.17). También se obtuvo una amplia gama de ésteres N-acilados o N-sulfonilados derivados de ácidos 2-aminoetilfosfónicos con buenos rendimientos, a través de la reacción de sales de sodio de diésteres del ácido fosfórico con N-acilaziridinas y N-sulfonilaziridinas.<sup>110</sup>

<sup>106</sup> R. E. Dolle, T. F. Herpin, Y. C. Shimshock, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1855.

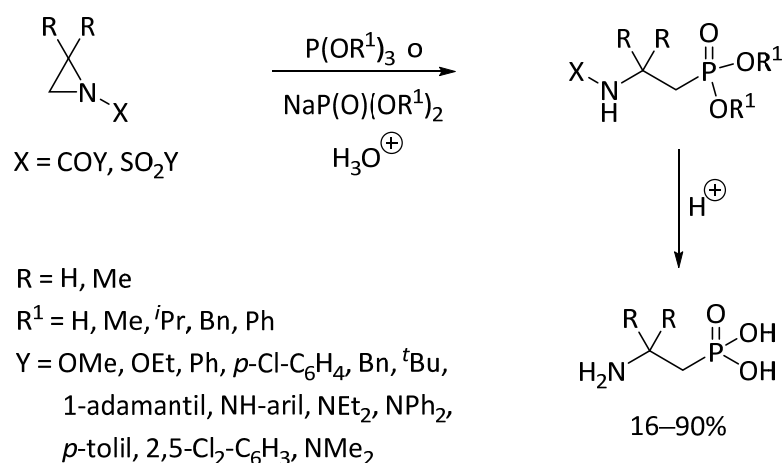
<sup>107</sup> (a) D. H. Barton, R. A. V. Embse, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12475. (b) T. Lintunen, J. T. Yli-Kauhaluoma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1749.

<sup>108</sup> (a) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta, J. M. de los Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401. (b) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martínez de Marigorta, J. M. de los Santos, *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, 34, 219.

<sup>109</sup> H. Stamm, G. Gerster, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1623.

<sup>110</sup> H. Stamm, G. Gerster, T. Baumann, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 2936.

## Introducción



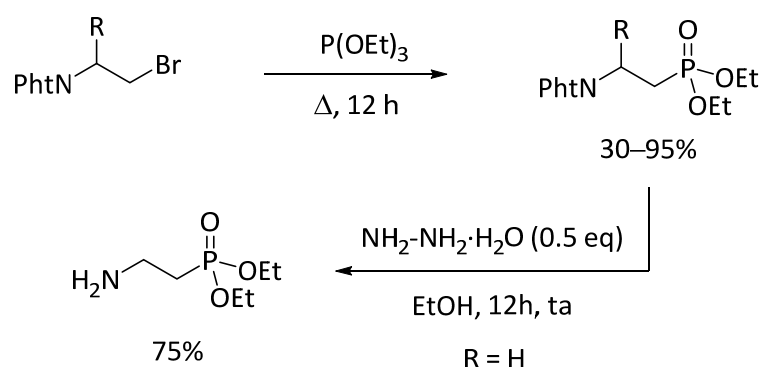
**Esquema 1.17.** Formación de  $\beta$ -aminofosfonatos por adición de derivados fosforados a *N*-acil o *N*-sulfonilaziridinas.

También en este grupo de preparación de derivados de ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos, a través de la formación del enlace C–P, se podría englobar la reacción de Arbuzov de fosfitos con haluros de alquilo (Esquema 1.13, ruta a). De hecho, esta estrategia proporcionó una de las primeras síntesis del ácido 2-aminoetilfosfónico (AEP).<sup>111</sup> Por ejemplo, las haloaminas *N*-protegidas comerciales, tales como derivadas de *N*-bromoetil ftalimida, se convirtieron en ftaloilaminofosfonatos mediante la reacción de Michaelis-Arbuzov<sup>61a</sup> con fosfito de trietilo a reflujo (Esquema 1.18). El *N*-ftaloilaminofosfonato (R = H) fue *N*-desprotegido a  $\beta$ -aminoetilfosfonato mediante el tratamiento con hidrazina.<sup>112</sup> Este procedimiento se ha usado también para la síntesis asimétrica del ácido 2-aminoetilfosfónico (AEP).<sup>113</sup>

<sup>111</sup> G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2112.

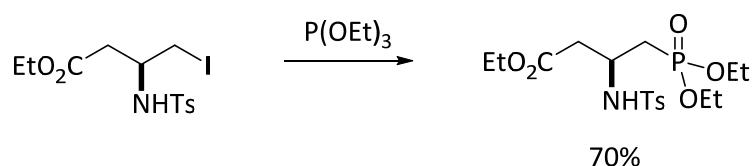
<sup>112</sup> H. Gali, K. R. Prabhu, S. R. Karra, K. V. Katti, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 676.

<sup>113</sup> R. Neidlein, P. Greulich, *Arch. Pharm.* **1994**, *327*, 709.



**Esquema 1.18.** Preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos mediante la reacción de Michaelis-Arbuzov.

A partir del ácido aspártico como producto de partida y utilizando como paso clave la reacción de Michaelis-Arbuzov, se ha sintetizado un compuesto que presenta en su estructura tanto la unidad de  $\beta$ -aminoácido como la de  $\beta$ -aminofosfonato (Esquema 1.19). De este modo, la reacción de Michaelis-Arbuzov de trietil fosfito con una yodoamina *N*-protegida, proporcionó el producto deseado con un 70% de rendimiento.<sup>114</sup>



**Esquema 1.19.** Preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos a través de la formación del enlace C–P mediante la reacción de Michaelis-Arbuzov.

En la ruta b (Esquema 1.13) se puede incluir todos aquellos procesos que dan acceso a los  $\beta$ -aminofosfonatos mediante una reacción de formación del enlace C–C. Estas reacciones, en general, ocurren previo tratamiento del alquilfosfonato con una base, para posteriormente reaccionar con  $\alpha$ -haloaminas,<sup>115</sup> iminas<sup>116</sup> o sales de imonio.<sup>117</sup> De hecho, la mayoría de las investigaciones sobre la síntesis de  $\beta$ -aminofosfonatos y sus derivados han

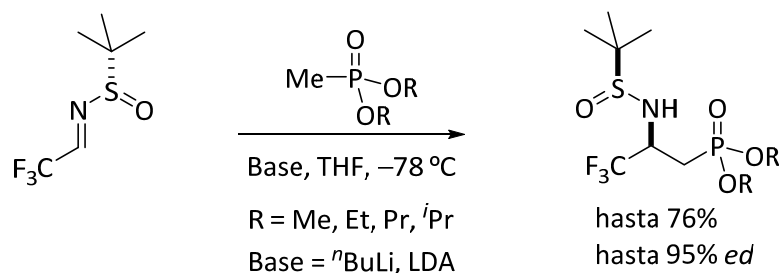
<sup>114</sup> H. B. Teng, *Chin. Chem. Lett.* **2010**, 21, 810.

<sup>115</sup> D. L. Jakeman, A. J. Ivory, M. P. Williamson, G. M. Blackburn, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4439.

<sup>116</sup> S. Hanessian, Y. L. Bennani, Y. Hervé, *Synlett* **1993**, 35.

<sup>117</sup> J. Nieschalk, A. S. Batsanov, D. O'Hagan, J. A. K. Howard, *Tetrahedron* **1996**, 52, 165.

tratado la adición de carbaniones derivados de fosfonatos a iminas o sulfiniminas. Kirilov y col.<sup>118</sup> estudiaron la reacción de carbaniones derivados de fosfonatos para la preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos  $\alpha$ -aril-sustituidos. También, Hanessian y col.<sup>116</sup> describieron la síntesis asimétrica de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -clorofosfamidias mediante la adición estereoselectiva del carbanión derivado de una fosfonamida bicíclica quiral a las correspondientes iminas. El grupo de Mikolajczyk<sup>119</sup> y el de Davis<sup>120</sup> han realizado grandes esfuerzos en la adición de carbaniones derivados de alquil fosfonatos y  $\alpha$ -haloalquil fosfonatos, respectivamente, a sulfiniminas quirales para la preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos enantioméricamente puros. En este sentido, y más recientemente se ha descrito la síntesis de  $\beta$ -aminofosfonatos fluoroalquilados, bien mediante la adición de carbaniones derivados de fosfonatos a iminas fluoradas<sup>121,122</sup> (Esquema 1.20), o a través de la adición de carbaniones derivados de fosfonatos fluorados a iminas<sup>123</sup> o a sulfiniminas enantioméricamente enriquecidas.<sup>124</sup>



**Esquema 1.20.** Preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos a través de la adición de carbaniones derivados de fosfonatos a iminas fluoradas.

<sup>118</sup> (a) M. Kirilov, I. Petrova, *Monatsh. Chem.* **1968**, *99*, 148. (b) M. Kirilov, I. Petrova, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3467. (c) M. Kirilov, I. Petrova, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2129. (d) M. Kirilov, I. Petrova, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1047. (e) M. Kirilov, L. Van Huyen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4487. (f) M. Kirilov, I. Petrova, S. Samurova, *Monatsh. Chem.* **1973**, *104*, 1290. (g) M. Kirilov, I. Petrova, S. Momchilova, B. Galunski, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1684. (h) M. Kirilov, I. Petrova, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1980**, *9*, 87.

<sup>119</sup> (a) M. Mikolajczyk, P. Lyzwa, J. Drabowicz, M. W. Wieczorek, J. Blaszczyk, *Chem. Commun.* **1996**, 1503. (b) M. Mikolajczyk, P. Lyzwa, J. Drabowicz, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1997**, *120-121*, 357.

<sup>120</sup> (a) F. A. Davis, J. M. Szewczyk, R. E. Reddy, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2222. (b) F. A. Davis, W. McCoull, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 249. (c) F. A. Davis, W. McCoull, D. D. Titus, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1053. (d) F. A. Davis, Y. Wu, H. Yan, K. R. Prasad, W. McCoull, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 655. (e) F. A. Davis, T. Ramachandarf, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6894. (f) F. A. Davis, Y. Wu, H. Yan, W. McCoull, K. R. Prasad, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2410.

<sup>121</sup> (a) G. -V. Röscenthaler, V. P. Kukhar, I. B. Kulik, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 834. (b) K. V. Turcheniuk, K. O. Poliashko, V. P. Kukhar, A. B. Rozhenko, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11519.

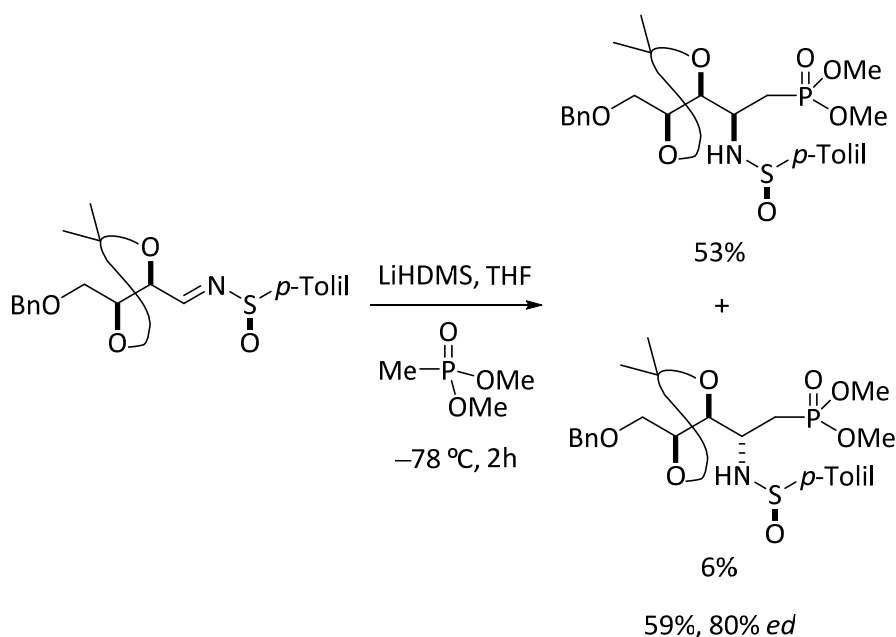
<sup>122</sup> L. Wang, Q. Shen, L. Lu, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 892.

<sup>123</sup> P. Cherkupally, P. Beier, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *141*, 76.

<sup>124</sup> G. -V. Röscenthaler, V. P. Kukhar, M. Y. Belik, K. I. Mazurenko, A. E. Sorochinsky, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9902.



Utilizando esta misma estrategia sintética se han podido preparar ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos análogos de polioxinas, fosfonoxin B1 y fosfonoxin B2.<sup>125</sup> El paso clave de la síntesis consiste en una adición diastereoselectiva de carbaniones derivados de fosfonatos, generados *in situ* mediante el tratamiento de metilfosfonato con LiHMDS, a la sulfonimina enantiopura derivada de *L*-treosa, produciéndose una mezcla 9:1 de  $\beta$ -aminofosfonatos diastereoméricos (Esquema 1.21).



**Esquema 1.21.** Preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos análogos de polioxinas.

Asimismo, la adición de carbaniones derivados de fosfonatos a sales de imonio,<sup>117,126,127</sup> proporciona una ruta sintética para la preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos y derivados, mediante la formación de enlaces C–C. Por otra parte, el empleo de procesos de cicloadición [4+2] utilizando 1-amino-1,3-dienos y fosfonodienófilos, puede conducir también a la formación de derivados  $\beta$ -aminofosforados.<sup>128,129,130,131</sup>

<sup>125</sup> D. Zhou, M. Staake, S. E. Patterson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2179.

<sup>126</sup> H. Krawczyk, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *101*, 221.

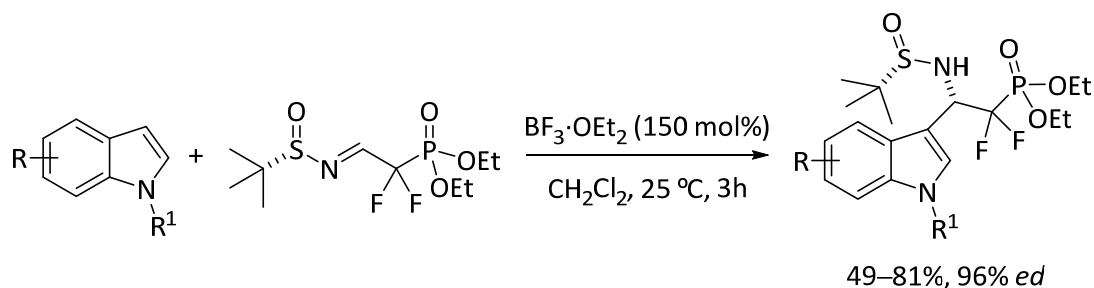
<sup>127</sup> H. Krawczyk, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2263.

<sup>128</sup> J. Marchand-Brynaert, N. Defacqz, R. Robiette, en *Recent Research Developments in Organic Chemistry*, **2001**, Vol. 5, parte 1, p. 207.

<sup>129</sup> N. Defacqz, R. Touillaux, B. Tinant, J. -P. Declercq, D. Peeters, J. Marchand-Brynaert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, *2*, 1965.

## Introducción

Recientemente, y a través de la creación del enlace sencillo C–C, se ha descrito un nuevo método de preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos  $\alpha,\alpha$ -difluorados. Sin embargo, en este caso la formación del enlace C–C tiene lugar mediante la reacción de Friedel-Crafts de una sulfinil imina  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\alpha$ -fosforada quiral con índoles, en presencia de ácido de Lewis<sup>132</sup> (Esquema 1.22). Esta metodología permite la introducción del farmacóforo difluorofosforil en moléculas orgánicas con excelente diastereoselectividad.



**Esquema 1.22.** Preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos  $\alpha,\alpha$ -difluorados mediante reacción de Friedel-Crafts.

Finalmente, a través de la ruta c (Esquema 1.13) podemos encontrar todos los procesos de formación de las estructuras objetivo por formación de un enlace carbono–nitrógeno. Entre las reacciones más relevantes en este apartado, se podrían destacar: (i) la adición conjugada sobre vinilfosfonatos, (ii) la sustitución nucleófila por desplazamiento de halógeno de haluros de alquilo fosforados con aminas, (iii) la adición nucleofílica de aminas a aziridinas fosforadas,<sup>133</sup> (iv) la amonólisis de oxiranos fosforados,<sup>134</sup> y (v) la aminohidroxilación asimétrica de Sharpless.<sup>135</sup>

La adición conjugada de nucleófilos a compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados, comúnmente conocida como reacción de Michael, constituye uno de los métodos más importantes para

<sup>130</sup> N. Defacqz, R. Touillaux, A. Cordi, J. Marchand-Brynaert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1, 2632.

<sup>131</sup> (a) N. Defacqz, R. Touillaux, J. Marchand-Brynaert, *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 512. (b) N. Defacqz, R. Touillaux, J. Marchand-Brynaert, *J. Chem. Res. (M)* **1998**, 2273.

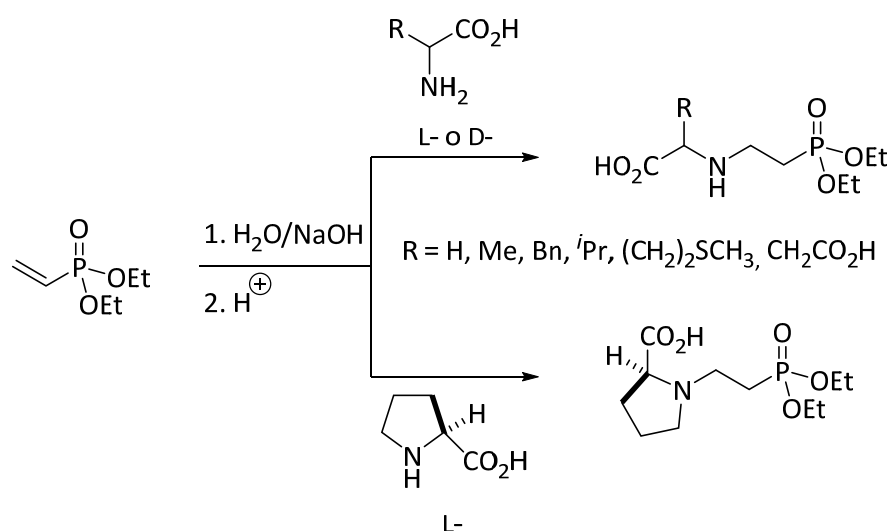
<sup>132</sup> C. Xie, L. Zhang, H. Mei, R. Pajkert, M. Ponomarenko, Y. Pan, G. -V. Röschenthaler, V. A. Soloshonok, J. Han, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 7036.

<sup>133</sup> J. Zygumt, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4979.

<sup>134</sup> (a) C. E. Griffin, S. K. Kundu, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1532. (b) C. E. Burgos-Lepley, S. A. Mizzak, R. A. Nugent, R. A. Johnson, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4159. (c) H. -J. Cristau, J. -L. Pirat, M. Drag, P. Kafarski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9781.

<sup>135</sup> (a) G. Cravotto, G. B. Giovenzana, R. Pagliarin, G. Palmisano, M. Sisti, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 745. (b) A. A. Thomas, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8379.

la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Varios trabajos han descrito la preparación de derivados de ácidos  $\beta$ -aminofosfónicos a través de la adición conjugada de aminas a vinilfosfonatos, dando lugar a la formación del enlace C-N.<sup>136</sup> Las aminas<sup>137</sup> o aminoácidos<sup>138</sup> son *N*-nucleófilos eficientes en la reacción aza-Michael con vinilfosfonatos en agua. Así por ejemplo, la adición de *D,L*-aminoácidos a vinilfosfonato de dietilo en presencia de agua condujo a la formación del correspondiente  $\beta$ -aminofosfonato (Esquema 1.23). La formación de un subproducto correspondiente a la doble fosfonoetilación se observó con glicina, *D,L*-alanina y *D,L*-ácido aspártico. Sin embargo, a excepción de la reacción con glicina, donde los productos de mono y doble fosfonoetilación se observan en cantidades similares, los productos de mono fosfonoetilación se obtuvieron en todos los casos con rendimientos casi cuantitativos.



**Esquema 1.23.** Reacción aza-Michael de aminoácidos con vinilfosfonato de etilo.

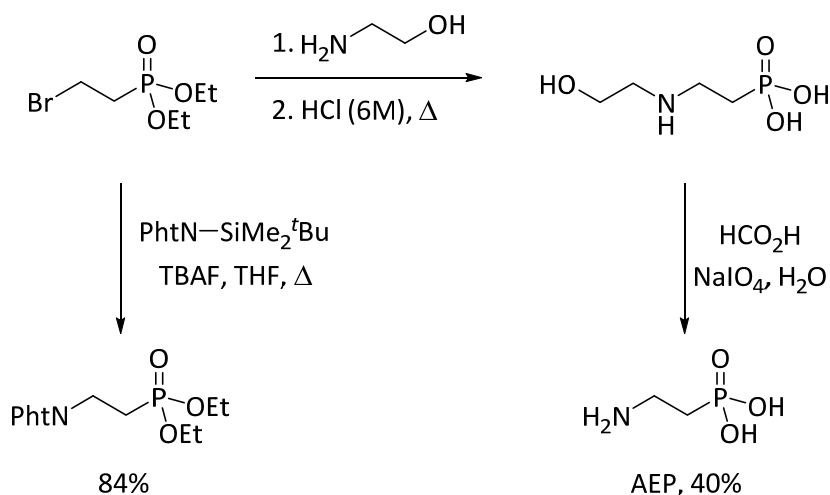
<sup>136</sup> (a) L. Maier, P. J. Diel, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *45*, 165. (b) Y. Xu, X. Jiang, C. Yuan, *Synthesis* **1990**, 427. (c) W. Cen, Y. Shen, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *72*, 107. (d) R. Boetzel, S. Failla, P. Finocchiaro, G. Hägele, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *104*, 71. (e) M. Farahani, J. M. Antonucci, L. R. Karam, *J. Appl. Polym. Sci.* **1998**, *67*, 1545. (f) M. Takeuchi, S. Sakamoto, K. Kawamuki, H. Kurihara, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1703. (g) E. Guenin, A. -C. Herve, V. Floch, S. Loisel, J. -J. Yaouanc, J. -C. Clement, C. Ferec, H. des Abbayes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 629. (h) V. Floch, S. Loisel, E. Guenin, A. -C. Herve, J. -C. Clement, J. -J. Yaouanc, H. des Abbayes, C. Ferec, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4617. (i) H. Krawczyk, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1787.

<sup>137</sup> E. V. Matveeva, P. V. Petrovskii, I. L. Odinets, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6129.

<sup>138</sup> E. V. Matveeva, A. E. Shipov, P. V. Petrovskii, I. L. Odinets, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6562.

## Introducción

Existen varios trabajos que describen la preparación de ácidos  $\beta$ -aminoalquilfosfónicos implicando la reacción de haloalquilfosfonatos con aminas por desplazamiento de haluro. El ejemplo más sencillo es la síntesis del AEP según se muestra en el Esquema 1.24. El grupo fosfónico del ácido 2-bromoetilfosfónico de partida se enmascaró como fosfonato cuando éste se trató con 2-aminoetanol. La hidrólisis ácida del grupo fosfonato proporcionó el ácido 2-aminoetil fosfónico.<sup>139</sup> Asimismo, la preparación del derivado *N*-ftil-protegido pudo prepararse también mediante la reacción del 2-bromoetilfosfonato con la ftalimida sililada en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, Esquema 1.24).<sup>140</sup> La misma estrategia sintética ha sido utilizada para la preparación de varios derivados del AEP con actividad farmacológica.<sup>141,142</sup>



**Esquema 1.24.** Preparación de ácidos  $\beta$ -aminoalquilfosfónicos y derivados vía formación del enlace C–N a través de una reacción de sustitución nucleófila por desplazamiento de halógeno.

Otro método de preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos, *vía* formación del enlace C–N, consiste en una aminación alílica de acetatos alílicos con nucleófilos nitrogenados catalizada por fosfinas.<sup>143</sup> En este sentido, y recientemente, se ha desarrollado una metodología para la preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos enantioméricamente puros a través

<sup>139</sup> M. J. Sparkes, H. B. F. Dixon, K. F. Geoghegan, E. Visedo-Gonzalez, *Biochem. J.* **1989**, 260, 296.

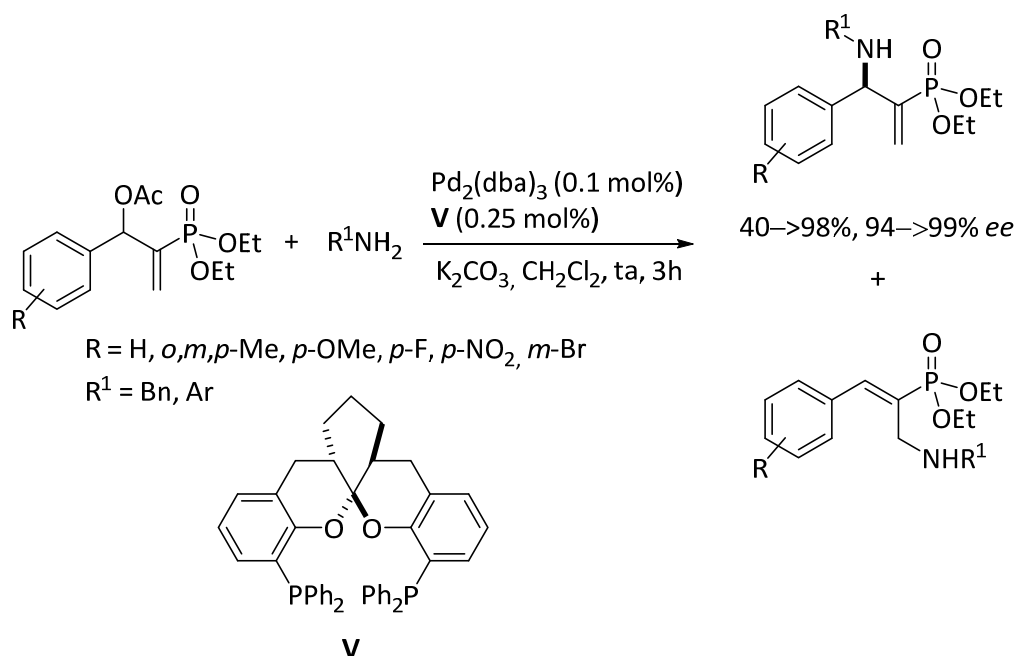
<sup>140</sup> Y. -J. Chun, J. -H. Park, G. -M. Oh, S. -I. Hong, Y. -J. Kim, *Synthesis* **1994**, 909.

<sup>141</sup> R. B. Baudy, H. Fletcher III, J. P. Yardley, M. M. Zaleska, D. R. Bramlett, R. P. Tasse, D. M. Kowal, A. H. Katz, J. A. Moyer, M. Abou-Gharbia, *J. Med. Chem.* **2002**, 44, 1516.

<sup>142</sup> (a) D. G. Cameron, H. R. Hudson, I. A. O. Ojo, M. Pianka, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1988**, 40, 183. (b) D. G. Cameron, H. R. Hudson, M. Pianka, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, 83, 21.

<sup>143</sup> H. Park, C. -W. Cho, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7892.

de una aminación alílica asimétrica mediante el uso de bisfosfinas como ligandos quirales y una fuente de paladio como catalizador.<sup>144</sup> Esta transformación catalizada por fosfinas exhibe unos altos niveles de regioespecificidad y enantioselectividad (Esquema 1.25).



**Esquema 1.25.** Preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos mediante aminación alílica catalizada por bisfosfinas.

Otros métodos también permiten preparar  $\beta$ -aminofosfonatos de forma efectiva. Así, las reducciones de amidas<sup>145</sup> y tioamidas,<sup>146</sup> iminas y/o enaminas,<sup>147,148</sup> oximas,<sup>149</sup>

<sup>144</sup> X. Wang, X. Wang, Z. Han, Z. Wang, K. Ding, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 271.

<sup>145</sup> M. Prashad, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2051.

<sup>146</sup> S. Roy-Gourvennec, M. Lemarie, S. Masson, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1997**, 123, 247.

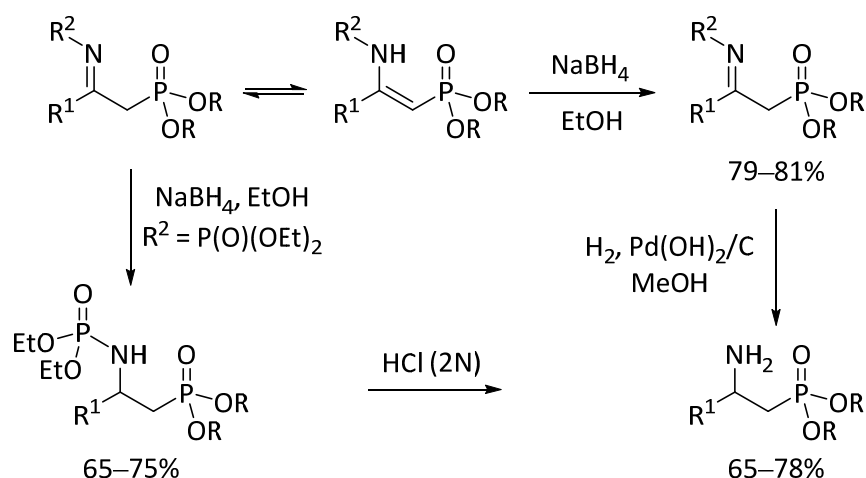
<sup>147</sup> (a) W. Huang, C. Yuan, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, 106, 163. (b) W. B. Jang, W. S. Shin, K. Lee, D. Y. Oh, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 4101. (c) G. Abbenante, R. Hughes, R. H. Prager, *Aus. J. Chem.* **1997**, 50, 523. (d) J. Xiao, C. Yuan, *Heteroatom Chem.* **2000**, 7, 541. (e) E. V. Grishkun, O. I. Kolodyazhnyi, *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, 79, 2705.

<sup>148</sup> (a) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Oyarzabal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4577. (b) F. Palacios, C. Alonso, P. Amezua, G. Rubiales, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1941. (c) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Oyarzabal, S. Pascual, G. Fernandez de Troconiz, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4568. (d) P. Radwan-Olszewska, F. Palacios, P. Kafarski, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1170. (e) C. Alonso, M. Gonzalez, M. Fuertes, G. Rubiales, J. M. Ezpeleta, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3858.

<sup>149</sup> (a) L. Maier, P. J. Diel, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, 107, 245. (b) L. Maier, P. J. Diel, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, 109-110, 341.

nitroderivados,<sup>150</sup> nitrilos,<sup>151</sup> así como grupos azida,<sup>152</sup> constituye una buena alternativa sintética para la preparación de derivados de ácidos β-aminofosfónicos. Asimismo, se ha descrito la hidrogenación catalítica asimétrica de β-enamidofosfonatos para la preparación de β-aminofosfonatos enantioméricamente puros.<sup>29b,153</sup>

Así por ejemplo, en nuestro grupo de investigación se han estudiado procesos de reducción de iminas y/o enaminas derivadas de fosfonato empleando hidruros para la preparación de β-aminofosfonatos (Esquema 1.26).<sup>154</sup>



**Esquema 1.26.** Preparación de β-aminofosfonatos mediante reducción de imino y/o enamino fosfonatos.

Finalmente, la apertura de un anillo de aziridina fosforada empleando agentes reductores, permite también la síntesis de β-aminofosfonatos. De esta forma, el tratamiento de azirinas enantioméricamente enriquecidas con NaBH<sub>4</sub> proporciona la sin-aziridina. Tras la protección, el tratamiento con formiato amónico en Pd/C proporciona el β-aminofosfonato con total retención de la configuración por apertura selectiva del enlace N–

<sup>150</sup> (a) C. Yuan, G. Wang, S. Chen, L. Maier, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 111. (b) J. Wang, L. D. Heikkinen, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1052.

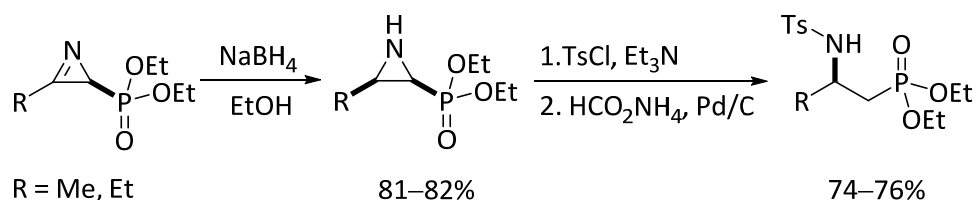
<sup>151</sup> J. Blanchard, N. Collignon, P. Savignac, H. Normant, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 455.

<sup>152</sup> (a) J. Mortier, I. D. Gridney, A. -D. Fortineau, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 981. (b) F. Hammerschmidt, W. Lindner, F. Wuggenig, E. Zarbl, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2955. (c) A. Woschek, W. Lindner, F. Hammerschmidt, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1287.

<sup>153</sup> R. Kadyrov, J. Holz, B. Schäffner, O. Zayas, J. Almena, A. Boerner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1189.

<sup>154</sup> (a) F. Palacios, D. Aparicio, J. Garcia, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9609. (b) F. Palacios, D. Aparicio, J. Garcia, E. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1413.

C2 del heterociclo (Esquema 1.27).<sup>155,156</sup> También se ha descrito la preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos mediante la apertura de anillos de 5 miembros como oxazoles fosforados.<sup>157</sup>



**Esquema 1.27.** Preparación de  $\beta$ -aminofosfonatos mediante la apertura de aziridinas.

- <sup>155</sup> (a) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. I. Gil, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5363. (b) F. Palacios, D. Aparicio, A. M. Ochoa de Retana, J. M. de los Santos, J. I. Gil, R. Lopez de Munain, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 689. (c) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. M. Alonso, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8895. (d) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. M. Alonso, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6141.
- <sup>156</sup> M. A. Loreto, C. Pompili, P. A. Tardella, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4423.
- <sup>157</sup> (a) C. Preussler, K. Schnepf, K. Kellner, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1165. (b) K. Kellner, C. Preussler, K. Schnepf, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *76*, 131. (c) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. I. Gil, J. M. Alonso, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2541.

### 1.3. Oximas $\alpha$ -fosforadas

Las oximas tienen un gran potencial no sólo como intermedios en la síntesis orgánica<sup>158,159</sup> y en la preparación de productos naturales, tales como derivados de eritromicina<sup>160</sup> y perhidrohistrioxicotina,<sup>161</sup> sino también por sus aplicaciones en el área de química médica,<sup>162</sup> en la preparación de derivados de cefalosporina con una potente actividad antibacteriana,<sup>163</sup> en el área de toxicología,<sup>164</sup> así como aplicaciones industriales en el área de agroquímica.<sup>165</sup> Las oximas, a su vez, sirven como grupos protectores de compuestos carbonílicos,<sup>166</sup> además se pueden utilizar como productos de partida para la preparación de nitrosoalquenos.<sup>167</sup> Las modificaciones moleculares que implican la introducción de funcionalidades organofosforadas en sustratos orgánicos podrían aumentar la actividad biológica así como el interés como intermedios sintéticos en química orgánica y médica.<sup>9</sup> Por esta razón, la síntesis y el estudio de oximas que contienen sustituyentes fosforados en la posición  $\alpha$ , ha acaparado el interés de nuestro grupo de investigación en la última década.<sup>168</sup>

<sup>158</sup> Para revisiones de la preparación y utilidad sintética de oximas, ver: (a) S. R. Sandler, W. Karo en *“Organic Functional Group Preparations”*, 2<sup>nd</sup> ed., Academic Press, Inc.: San Diego, CA, 1989, Vol. 3, p. 431. (b) B. Unterhalt en *“Houben-Weyl. Methoden der Organischen Chemie”*, Band E14b, Eds. D. Klamann, H. Hagemann, G. Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, p. 287. (c) PATAI’s Chemistry of Functional Groups. *“The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes, and Hydroxamic Acids”*, Eds. Z. Rappoport, J. F. Liebman, John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, 2009. (d) PATAI’s Chemistry of Functional Groups. *“The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes, and Hydroxamic Acids”*, Eds. Z. Rappoport, J. F. Liebman, John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, 2011, Vol. 2.

<sup>159</sup> (a) T. T. Dang, U. Albrecht, K. Gerwien, M. Siebert, P. Langer, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2293. (b) S. Huang, R. Li, P. J. Connolly, G. Xu, M. D. Gaul, S. L. Emanuel, K. R. LaMontagne, L. M. Greenberger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6063. (c) C. G. Savarin, C. Grise, J. A. Murry, R. A. Reamer, D. L. Hughes, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 981.

<sup>160</sup> S. Morimoto, T. Adachi, T. Matsunaga, M. Kashimura, Y. Watanabe, K. Sota, *Jpn. Kokai Tokkyio Koho* JP 63183597 A, 1988; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 6898.

<sup>161</sup> E. J. Corey, M. Petrzilka, Y. Ueda, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2294.

<sup>162</sup> M. Hill, O. Lapcik, R. Hampl, L. Starka, Z. Putz, *Steroids* **1995**, *60*, 615.

<sup>163</sup> J. H. Bateson, G. Burton, C. M. Fell, C. H. Smulders, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 253.

<sup>164</sup> (a) L. Karalliedde, D. Baker, T. C. Marrs, *Toxicol. Rev.* **2006**, *25*, 1. (b) G. A. Petroianu, K. Arafat, K. Kuca, J. Kassa, *J. Appl. Toxicol.* **2006**, *26*, 64.

<sup>165</sup> K. Toyabe, T. Usami, T. Taketoi, T. Nagata, J. Nakano, S. Kudo, H. Kurihara, *Jpn. Kokai Tokkyio Koho* JP 08143491 A, 1996; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 167543.

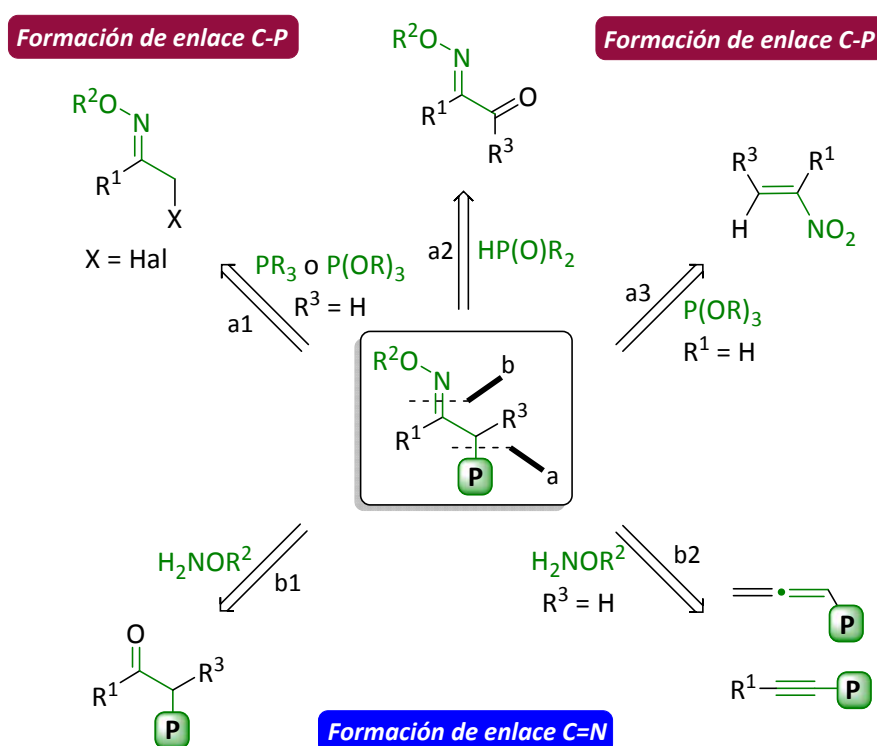
<sup>166</sup> Para revisiones de oximas como grupos protectores de compuestos carbonílicos, ver: (a) B. A. Murray en *“Organic Reactions Mechanism”*, Eds. A. C. Knipe, W. E. Watts, John Wiley & Sons, Ltd., 1997, Cap. 1, p. 1. (b) A. Corsaro, U. Chiacchio, V. Pistara, *Synthesis* **2001**, 1903.

<sup>167</sup> T. L. Gilchrist, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 53.

<sup>168</sup> (a) J. M. de los Santos, J. Vicario, C. Alonso, F. Palacios, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1644. (b) F. Palacios, J. M. de los Santos, J. Vicario, C. Alonso en *“Phosphorus derivatives of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids”*. PATAI’s Chemistry of Functional Groups. *“The Chemistry of*



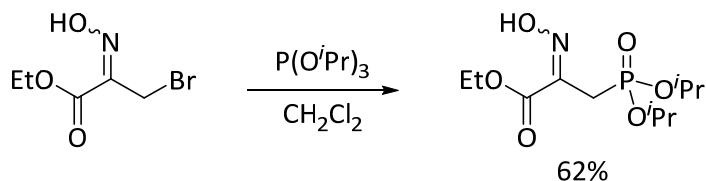
En función del tipo de enlace formado en la reacción, existen varias estrategias para la preparación de estos derivados según se muestra en el Esquema 1.28. Entre las reacciones que implican la formación del enlace sencillo carbono-fósforo se pueden incluir: (i) la reacción de  $\alpha$ -halooximas con derivados de fósforo (ruta a1), (ii) la adición nucleófila de reactivos fosforados a compuestos carbonílicos (ruta a2) o (iii) la adición nucleófila de reactivos fosforados a nitro olefinas (ruta a3). Las reacciones más características para la preparación de oximas  $\alpha$ -fosforadas implican la formación de doble enlaces carbono-nitrógeno a través de la condensación de compuestos carbonílicos con derivados de hidroxilamina (Esquema 1.28, ruta b1). Por otra parte, las adiciones de hidroxilamina a alenos o alquinos fosforados (ruta b2), pueden utilizarse para la preparación de oximas  $\alpha$ -fosforadas a través de la formación del doble enlace C=N.



**Esquema 1.28.** Estrategias utilizadas para la preparación de oximas  $\alpha$ -fosforadas.

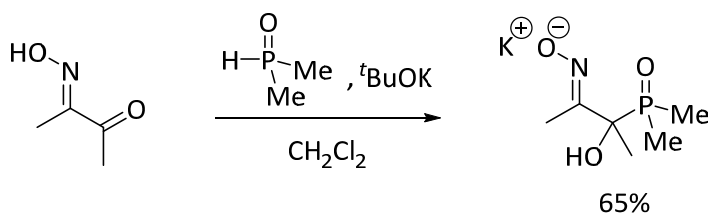
## Introducción

Una importante ruta de preparación de oximas  $\alpha$ -fosforadas implica la formación del enlace sencillo C–P mediante la alquilación de reactivos fosforados<sup>169</sup> (Esquema 1.28, ruta a1). Así la reacción de Arbuzov de la oxima derivada del bromopiruvato de etilo con trietil fosfito conduce a la formación de la oxima fosforada deseada<sup>170</sup> (Esquema 1.29).



**Esquema 1.29.** Reacción de Arbuzov para la preparación de oximas  $\alpha$ -fosforadas mediante formación del enlace sencillo C–P.

La adición nucleofílica de reactivos fosforados a compuestos carbonílicos representa una estrategia fácil para la preparación de compuestos  $\alpha$ -hidroxifosforilados. Este procedimiento ha sido aplicado a la  $\alpha$ -cetooxima para la preparación de una oxima  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -fosforada. De esta manera, la adición del óxido de dimetilfosfina a la  $\alpha$ -cetooxima en presencia de  $^tBuOK$  conduce a la sal potásica de la oxima  $\alpha$ -fosforada (Esquema 1.30).<sup>171</sup>



**Esquema 1.30.** Formación del enlace sencillo C–P vía adición de óxido de dimetilfosfina a una  $\alpha$ -cetooxima.

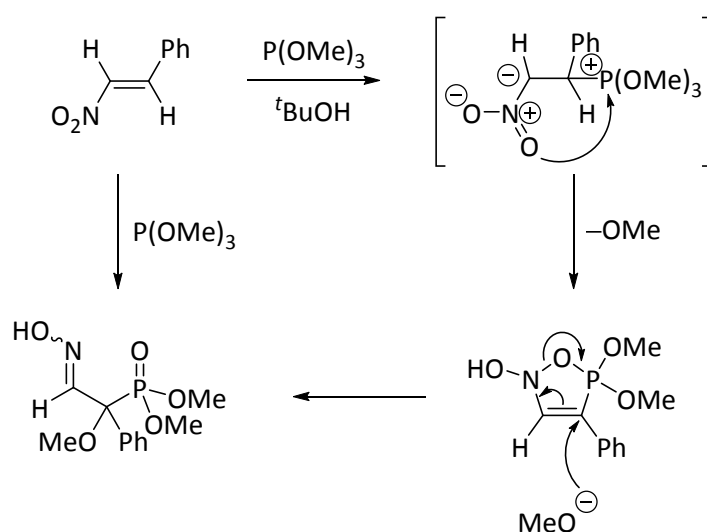
Las nitroolefinas son intermedios muy útiles en la síntesis de productos naturales biológicamente activos. Debido al fuerte carácter electroatrayente del grupo nitro, los nitroalquenos conjugados son excelentes aceptores de Michael. Existen varios trabajos que

<sup>169</sup> (a) A. J. Bicknell, G. Burton, J. S. Elder, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3361. (b) D. L. Boger, W. L. Corbett, J. M. Wiggins, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2999. (c) A. Kaiser, W. Wiegrebe, *Monatsh. Chem.* **1996**, 127, 763. (d) H. Noguchi, T. Aoyama, T. Shioiri, *Heterocycles* **2002**, 58, 471.

<sup>170</sup> A. Lemos, J. E. Rodríguez-Borges, X. García-Mera, A. Gil Fortes, *Synthesis* **2009**, 3263.

<sup>171</sup> J. R. Goerlich, R. Schmutzler, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, 101, 213.

describen la adición de nucleófilos fosforados a nitroolefinas. Krueger y *col.*<sup>172</sup> describieron la reacción de trimetilfosfito con  $\beta$ -nitrosoestireno en  $t$ BuOH para dar lugar a la formación de una aldoxima a través de la creación del enlace sencillo C–P (Esquema 1.31). El mecanismo de la reacción parece indicar un ataque inicial del fosfito al  $C\alpha$  del  $\beta$ -nitrosoestireno para dar lugar a un zwitterión, cuyo reagrupamiento conduce a un intermedio cíclico. El ataque del ión metóxido a este intermedio cíclico da la oxima  $\alpha$ -fosforada



**Esquema 1.31.** Adición de trimetilfosfito a  $\beta$ -nitrosoestireno.

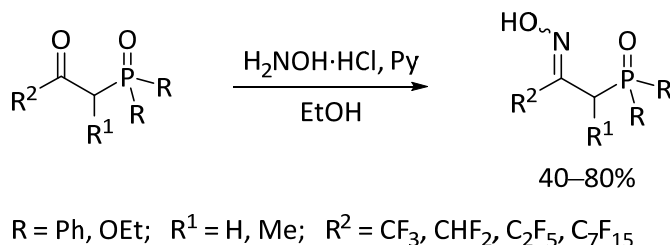
Varias publicaciones describen la formación de oximas  $\alpha$ -fosforadas a través de la condensación de compuestos carbonílicos con hidroxilaminas (Esquema 1.28, ruta b1).<sup>148d,155b,173</sup> De hecho, es uno de los métodos sintéticos más comunes para la preparación de aldoximas o cetoximas  $\alpha$ -fosforadas a través de la formación del doble enlace C=N. En este sentido, se han preparado por nuestro grupo de investigación oximas  $\alpha$ -fosforadas con sustituyentes fluoroalquilo mediante este proceso sintético.<sup>155d</sup> La condensación de alquil difenilfosfanóxidos o alquil fosfonatos con ésteres fluorados conduce a la formación de los correspondientes compuestos  $\beta$ -cetofosforados con sustituyentes fluorados. A

<sup>172</sup> (a) W. E. Krueger, J. R. Maloney, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4208. (b) W. E. Krueger, M. B. McLean, A. Rizwaniuk, J. R. Maloney, G. L. Behelfer, B. E. Boland, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2877. (c) W. E. Krueger, E. J. Miller, A. L. Rheingold, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1985**, *24*, 251.

<sup>173</sup> (a) T. M. Balthazor, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2519. (b) R. Kouno, T. Tsubota, T. Okauchi, T. Minami, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4326. (c) J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410. (d) A. M. Gonzalez-Nogal, P. Cuadrado, M. A. Sarmentero, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 850.

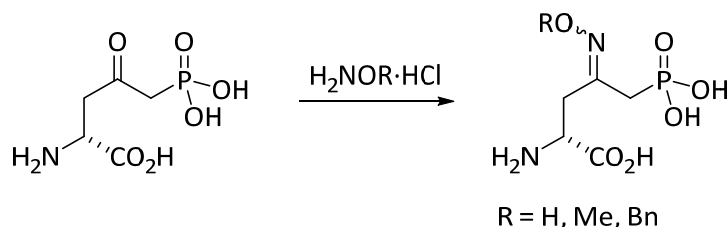
## Introducción

continuación, el tratamiento con hidroxilamina en presencia de piridina en EtOH conduce a las oximas  $\alpha$ -fosforadas (Esquema 1.32).



**Esquema 1.32.** Condensación de compuestos  $\beta$ -cetofosforados con hidroxilamina. Formación del doble enlace C=N.

Algunas oximas  $\alpha$ -fosforadas han sido testadas como receptores antagonistas de NMDA. Debido a que la potencia de unión y la buena biodisponibilidad del ácido  $\beta$ -cetofosfórico parece deberse a la propia función ácido  $\beta$ -cetofosfórico, se modificó la cetona por un grupo similar pero menos enolizable. De esta manera, una mezcla de oximas *sin* y *anti* fueron sintetizadas a través de la condensación de hidroxilamina con (*R*)-4-oxo-5-fosfononorvalina<sup>174</sup> (Esquema 1.33).



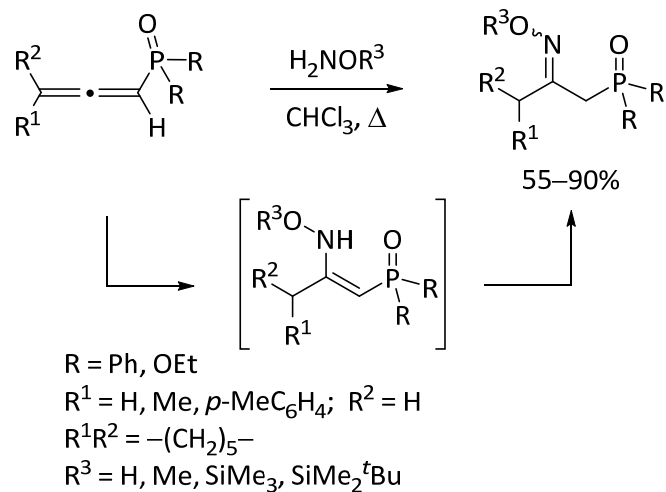
**Esquema 1.33.** Preparación de receptores antagonistas de NMDA vía condensación de (*R*)-4-oxo-5-fosfononorvalina con derivados de hidroxilamina.

Existe una aproximación diferente para la preparación de oximas  $\alpha$ -fosforadas a través de la formación del doble enlace C=N. Esta nueva estrategia implica la adición de derivados de hidroxilamina al triple enlace acetilénico de un etinildifosfonato.<sup>175</sup> Asimismo, la adición nucleofílica de derivados de hidroxilamina a alenos derivados de óxidos de fosfina

<sup>174</sup> J. P. Whitten, B. M. Baron, I. A. McDonald, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 23.

<sup>175</sup> M. A. Whitesell, E. P. Kyba, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1679.

y fosfonato, representa un método sencillo para la preparación de oximas  $\alpha$ -fosforadas<sup>176</sup> (Esquema 1.34).



**Esquema 1.34.** Preparación de oximas fosforadas a través de la adición de hidroxilamina a alenos fosforados derivados de óxidos de fosfina y fosfonato.

---

**Nota:**

La numeración de las figuras, esquemas y tablas en los siguientes capítulos comenzará con el número 1.

---

<sup>176</sup> (a) F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos, E. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1289. (b) F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos, E. Rodríguez, *Tetrahedron* **1998**, 54, 599.









## **Capítulo 2: Diseño y preparación de nuevos aminofosfinopéptidos como inhibidores de catepsina C**

---

|  |    |
|--|----|
| 2.1. Introducción.....   | 45 |
| 2.2. Inhibidores de catepsina C.....   | 50 |
| 2.2.1. Pequeñas moléculas inhibidoras de catepsina C.....  | 51 |
| 2.2.1.1. <i>Inhibidores irreversibles peptídicos</i> .....   | 51 |
| 2.2.1.2. <i>Inhibidores reversibles</i> .....  | 54 |
| 2.2.1.2.1. Nitrilos peptídicos como inhibidores reversibles de catepsina C.....                                    | 54 |
| 2.2.1.2.2. Cianamidas como inhibidores no peptídicos de catepsina C.....   | 57 |
| 2.2.1.2.3. Azapéptidos como inhibidores de catepsina C.....  | 59 |
| 2.2.2. Otros inhibidores de catepsina C.....   | 60 |
| 2.3. Síntesis de aminofosfinopéptidos derivados de leucina y homofenilalanina como inhibidores de catepsina C..... | 65 |
| 2.3.1. Preparación de la unidad de $\alpha$ -aminofosfinato.....   | 67 |
| 2.3.1.1. <i>Construcción del enlace N-C-P en una reacción en dos pasos</i> .....                                   | 67 |
| 2.3.1.2. <i>Construcción del enlace N-C-P vía reacción multicomponente de Kabachnik-Fields</i> .....               | 68 |

---

---

---

|  |    |
|--|----|
| 2.3.2. Desprotección del grupo amino terminal.....               | 70 |
| 2.3.3. Protección del grupo amino terminal.....                  | 71 |
| 2.3.4. Adición fosfa-Michael.....                                | 72 |
| 2.3.5. Protección del grupo hidroxifosfinilo.....                | 74 |
| 2.3.6. Desprotección del grupo amino terminal.....               | 76 |
| 2.3.7. Preparación de los $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos..... | 77 |

---

---

## 2.1. Introducción

El genoma humano codifica más de 500 proteasas.<sup>177</sup> Entre ellas, un grupo heterogéneo se denomina catepsinas, independientemente del mecanismo catalítico. Las catepsinas se describieron inicialmente como enzimas proteolíticas lisosomales debido a su localización en los lisosomas. Mientras que las catepsinas A y G son serina proteasas, y las catepsinas D y E son proteasas aspárticas, las catepsinas B, C, F, H, K, L, O, S, V, W y X son cisteína proteasas de la subfamilia de tipo papaína C1A y representan el grupo más amplio y mejor caracterizado de catepsinas.<sup>178</sup> Las cisteína proteasas de la subfamilia C1A se encuentran muy extendidas entre organismos vivos incluyendo bacterias, virus, plantas y animales. La mayoría de las catepsinas son endopeptidasas, con la excepción de las catepsinas C y X que son exopeptidasas. Las catepsinas se sintetizan como preproenzimas inactivas y se transforman en enzimas activas durante el desarrollo. La síntesis de catepsinas comienza en la membrana de los ribosomas con una señal péptidica amino-terminal, que media la cadena polipeptídica originada en el retículo endoplasmático rugoso.<sup>179</sup>

La catepsina C<sup>180,181,182</sup> (también conocida como Cat C, dipeptidil peptidasa I, hDPPI, EC: 3.4.14.1, Figura 2.1) es importante para la degradación de proteínas intracelulares,<sup>183</sup> además desempeña un papel clave en la activación de las serina proteasas proinflamatorias, linfocitos T citotóxicos, provocando la muerte natural de las células (granzimas A y B),<sup>184</sup> mastocitos (triptasa y quimasa), así como neutrófilos (catepsina G y elastasa) a través de la eliminación de dipéptidos del extremo N-terminal.<sup>185,186,187</sup> En los seres humanos, las mutaciones de Cat C se asocian con el síndrome de Haim-Munk<sup>188</sup> y el

<sup>177</sup> C. López-Otín, C. M. Overall, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 509.

<sup>178</sup> M. Frizler, M. Stirnberg, M. T. Sisay, M. Gütschow, *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 294.

<sup>179</sup> K. Brix, A. Dunkhorst, K. Mayer, S. Jordans, *Biochimie* **2008**, *90*, 194.

<sup>180</sup> U. Kalathiya, M. Padariya, M. Jewginski, M. Baginski, *Int. J. Comput. Biol.* **2014**, *3*, 3.

<sup>181</sup> M. Legowska, Y. Hamon, A. Wojtysiak, R. Grzywa, M. Sienczyk, T. Burster, A. Lesner, *Arch. Biochem. Biophys.* **2016**, *612*, 91.

<sup>182</sup> P. Gardiner, C. Wikell, S. Clifton, J. Shearer, A. Benjamin, S. A. Peters, *Br. J. Pharmacol.* **2016**, *173*, 2390.

<sup>183</sup> P. Allen, R. A. Bragg, M. Caffrey, C. Ericsson, M. J. Hickey, L. P. Kingston, C. S. Elmore, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2017**, *60*, 124.

<sup>184</sup> C. T. Pham, T. J. Ley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 8627.

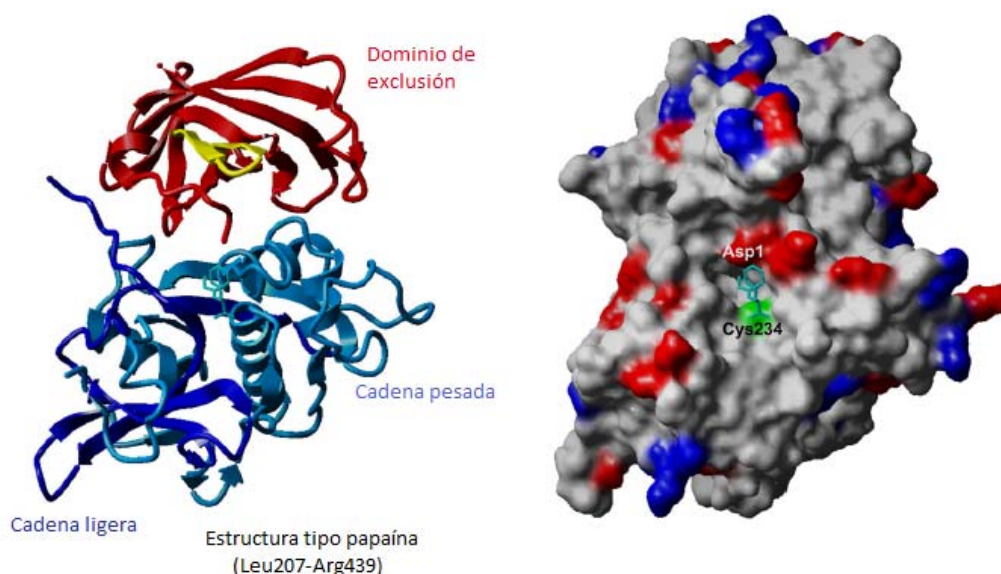
<sup>185</sup> B. Turk, I. Dolenc, V. Turk, Dipeptidyl peptidase I en "Handbook of Proteolytic Enzymes", Ed. A. J. Barrett, Academic Press: London, 1998, p. 631.

<sup>186</sup> R. Butler, A. Michel, W. Kunz, M. O. Klinkert, *Protein Pept. Lett.* **1995**, *2*, 313.

<sup>187</sup> D. Guay, C. Beaulieu, M. D. Percival, *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 708.

<sup>188</sup> T. C. Hart, P. S. Hart, M. D. Michalec, Y. Zhang, E. Firatli, T. E. Van Dyke, A. Stabholz, A. Zlotogorski, L. Shapira, W. A. Soskolne, *J. Med. Genet.* **2000**, *3*, 88.

síndrome de Papillion-Lefèvre (PLS),<sup>189,190,191</sup> ambas asociadas con una pérdida casi completa de las actividades enzimáticas secundarias de las serina proteasas en neutrófilos así como de la granzima B. La mutación anormal en el gen que regula la producción de Cat C conduce a la periodontitis y queratosis palmoplantar.<sup>191,192</sup> De esta forma, Cat C representa una importante diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como el asma; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple; así como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), fibrosis quística, sepsis y quizás cáncer.



**Figura 2.1.** Diagrama de cintas (izquierda) y superficie molecular (derecha) de la estructura tridimensional del monómero de catepsina C. La enzima proteolíticamente activa adopta una estructura tipo papaína con una cadena pesada (Leu207–Arg370), una cadena ligera (Asp371–Leu439) y un dominio de exclusión (Asp1–Gly119). También se representa el residuo de Cys234 de la triada catalítica.

<sup>189</sup> C. T. Pham, J. L. Ivanovich, S. Z Raptis, B. Zehnbaauer, *J. Immunol.* **2004**, *173*, 7277.

<sup>190</sup> N. Nagy, P. Valyi, Z. Csoma, A. Sulak, K. Tripolszki, K. Farkas, E. Paschali, F. Papp, L. Toth, B. Fabos, L. Kemeny, K. Nagy, M. Szell, *Mol. Genet. Genomics Med.* **2014**, *2*, 217.

<sup>191</sup> C. Toomes, J. James, A. J. Wood, C. L. Wu, D. McCormick, N. Lench, C. Hewitt, L. Moynihan, E. Roberts, C. G. Woods, A. Markham, M. Wong, R. Widmer, K. A. Ghaffar, M. Pemberton, I. R. Hussein, S. A. Temtamy, R. Davies, A. P. Read, P. Sloan, M. J. Dixon, N. S. Thakkern, *Nat. Genet.* **1999**, *23*, 421.

<sup>192</sup> M. Furber, A.-K. Tiden, P. Gardiner, A. Mete, R. Ford, I. Millichip, L. Stein, A. Mather, E. Kinchin, C. Luckhurst, S. Barber, P. Cage, H. Sanganee, R. Austin, K. Chohan, R. Beri, B. Thong, A. Wallace, V. Oreffo, R. Hutchinson, S. Harper, Debreczeni, J. Breed, L. Wissler, K. Edman, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2357.

La Cat C se produce constitutivamente en muchos tejidos, con niveles de expresión más altos en el pulmón, riñón, hígado y bazo.<sup>193</sup> Posee una amplia especificidad con el sustrato, siendo capaz de hidrolizar casi todas las posibles unidades de dipéptidos, a excepción de aquéllos que contienen aminoácidos básicos (Arg o Lys) en la posición *N*-terminal o prolina en cualquiera de los extremos del enlace de escisión. Aunque es algo inusual, la Cat C requiere la presencia de iones haluro para su actividad. Es un homotetrámero de 200 kDa que contiene 463 aminoácidos y que está compuesto, a su vez, por cuatro subunidades catalíticamente activas idénticas (Figura 2.1).<sup>194</sup> A su vez, cada subunidad contiene tres cadenas: una cadena pesada (Leu207–Arg370) y una cadena ligera (Asp371–Leu439) unidas mediante enlaces disulfuro, y un dominio de exclusión (Asp1–Gly119). El papel de este último es bloquear el sitio activo más allá del bolsillo S<sub>2</sub> y aportar, *vía* el ácido carboxílico del residuo Asp1, una interacción crítica con el aminoácido *N*-terminal del sustrato. La Figura 2.2 representa el sitio activo de la enzima con un sustrato peptídico. Los residuos de la Cys234 y His381 forman un par iónico catalítico cerca del enlace peptídico hidrolizable. El sitio de unión S<sub>1</sub> no es un bolsillo bien definido, sino una zona que se encuentra localizada cerca de la superficie de la proteína y que se encuentra expuesta al disolvente. El bolsillo S<sub>2</sub> es un sitio profundo e hidrófobo con un residuo de Asp, en la entrada del bolsillo, para anclarse con el sustrato *vía* interacciones electrostáticas. El dominio de exclusión es único para la Cat C y es la clave para la especificidad de los sustratos por la enzima, ya que evita la actividad endopeptidasa al bloquear el acceso del sustrato más allá del sitio S<sub>2</sub>. Las características principales de Cat C se encuentran listadas en la Tabla 2.1.

Como su nombre indica, Cat C elimina funciones dipeptídicas en una proteína objetivo desde la función *N*-terminal.<sup>195</sup> Los requerimientos para el reconocimiento del sustrato, así como su ruptura por Cat C, se han establecido y muestran que la enzima puede aceptar una amplia variedad de sustratos peptídicos.<sup>195,196</sup> De hecho, se conoce la estructura cristalina de rayos X de Cat C con un inhibidor covalente.<sup>197</sup> Debido a la posición del sitio de unión S<sub>1</sub> en la superficie de la enzima, se pueden acomodar residuos P<sub>1</sub> con

<sup>193</sup> E. Kominami, D. Ishido, D. Muon, N. Sato, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* **1992**, 373, 367.

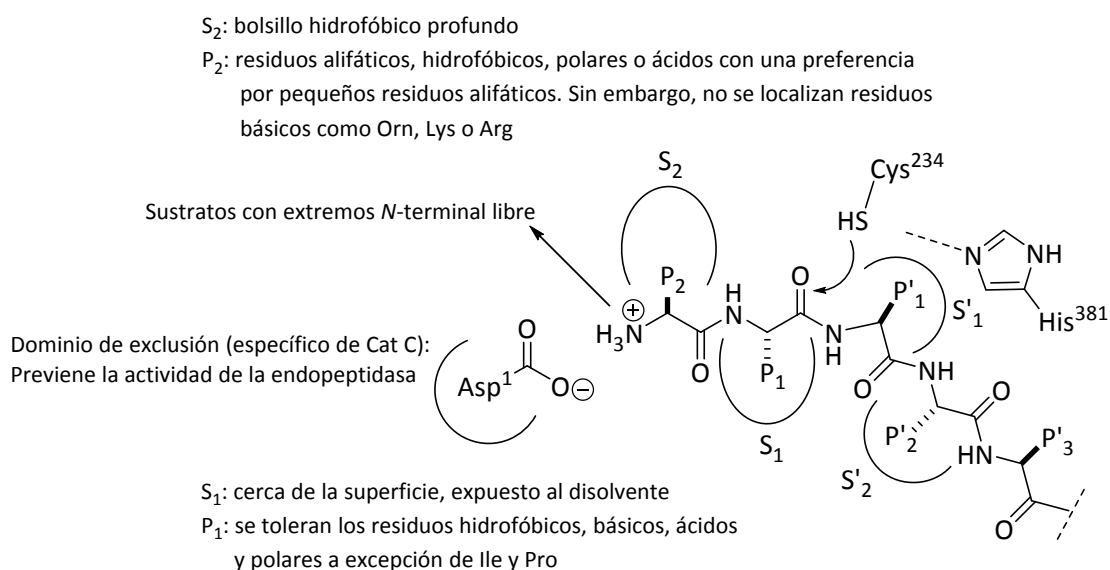
<sup>194</sup> D. Turk, V. Janjic, I. Stern, M. Podobnik, D. Lamba, S. W. Dahl, C. Lauritzen, J. Pedersen, V. Turk, B. Turk, *EMBO J.* **2001**, 20, 6570.

<sup>195</sup> (a) M. J. McGuire, P. E. Lipsky, D. L. Thiele, *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, 295, 280. (b) T. V. Tran, K. A. Ellis, C. -M. Kam, D. Hudig, J. C. Powers, *Arch. Biochem. Biophys.* **2002**, 403, 160.

<sup>196</sup> (a) K. J. McDonald, B. B. Zeitman, T. J. Reilly, S. Ellis, *J. Biol. Chem.* **1969**, 244, 2693. (b) J. K. McDonald, P. X. Callahan, S. Ellis, *Methods Enzymol.* **1972**, 25, 272.

<sup>197</sup> A. Moelgaard, J. Arnau, C. Lauritzen, S. Laresen, G. Petersen, J. Pedersen, *Biochem. J.* **2007**, 401, 645.

## Diseño y preparación de nuevos inhibidores de catepsina C



**Figura 2.2.** Preferencias del sustrato por Cat C.

cadena lateral de tipo hidrofóbico, básicas, ácidas o polares. Por otro lado, en el bolsillo S<sub>2</sub> se pueden acomodar residuos alifáticos, hidrofóbicos, polares o ácidos, con preferencia por residuos pequeños alifáticos. Es necesaria también la presencia de un grupo N-terminal para anclar con el sustrato en el sitio activo, *vía* interacciones iónicas con el residuo Asp1. La enzima rompe unidades de dos residuos del sustrato hasta que alcanza una secuencia de paro, que podría ser un residuo de Arg o Lys en P<sub>2</sub>, un residuo de Pro en P<sub>1</sub> o P'<sub>1</sub> o un residuo de Ile en P<sub>1</sub>.

**Tabla 2.1.** Principales características de catepsina C.

|  |  |
|--|--|
| Número EC                                | EC 3.4.14.1  |
| Ubicación del gen y estructura           | 11q14.1–q14.3  |
| Estructuras cristalográficas disponibles | - DPPI (código PDB: 1K3B)<br>- DPPI + GF-CHN <sub>2</sub> (código PD: 2DJF y 2DJG) |
| Activador endógeno                       | catepsina L y S  |
| Péptido                                  | Thr120-His206  |

**Tabla 2.1 (cont.).** Principales características de catepsina C.

| <b>Características estructurales</b> |   |
|--------------------------------------|---|
| Cadenas                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- cadena ligera</li> <li>- cadena pesada</li> <li>- dominio de exclusión</li> </ul>  |
| pI                                   | 6.0   |
| Nº de puntos de glicosidación        | 4 (3 en dominio de exclusión, 1 en cadena pesada)   |
| Nº de puentes disulfuro              | 5 (2 en dominio de exclusión, 3 en cadena pesada)   |
| pH óptimo para su actividad          | 6 (activa en el rango de pH 3.5–8)  |
| Masa molecular                       | 200 kDa (homotetrámero)   |
| Patología en humanos                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- mutación en el gen que codifica a catepsina C provoca el síndrome de Papillion-Lefèvre y el síndrome de Haim-Munk</li> <li>- papel importante en el desarrollo de enfermedades inflamatorias como el asma</li> </ul> |

## 2.2. Inhibidores de catepsina C

Cat C desempeña un papel importante en la activación de varias enzimas degradativas asociadas a la destrucción de tejidos y enfermedades inflamatorias. Por tanto, los inhibidores de Cat C pueden ser potencialmente interesantes en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y la fibrosis quística.<sup>198</sup> Los pacientes que sufren la enfermedad genética, síndrome de Papillion-Lefèvre,<sup>189,190</sup> presentan una mutación en el gen que codifica a Cat C. Esta enfermedad se caracteriza por una periodontitis e hiperqueratosis en manos y pies. Presumiblemente, debido a la rareza de este síndrome (aproximadamente unos 300 casos en el mundo), no existen estudios publicados de la posible prevención de las enfermedades inflamatorias mencionadas anteriormente, en pacientes que sufren el síndrome de Papillion-Lefèvre.

Se han puesto grandes esfuerzos en el descubrimiento de nuevos inhibidores<sup>199</sup> de Cat C y la utilidad terapéutica potencial de esta enzima ha sido muy estudiada.<sup>187</sup> La mayoría de los inhibidores conocidos de Cat C se cree que interactúan con el sitio activo de la enzima, la cisteína Cys234, a través de la formación de enlaces covalentes.<sup>192</sup> La naturaleza electrofílica y a veces peptídica de estas moléculas, se asocia con una estabilidad metabólica pobre y constituye también un posible problema de seguridad debido a su escasa selectividad y efectos fuera de los objetivos. Por lo tanto, la superación de estos problemas representa un gran obstáculo, y quizás, ésta es la razón principal por la cual ningún inhibidor de Cat C ha progresado en el desarrollo clínico hasta el momento.

Se ha caracterizado de forma amplia la especificidad del sustrato por Cat C a través de estudios de la relación estructura actividad (SAR), así como estudios cinéticos.<sup>195b,200</sup> Como se ha comentado previamente, la enzima es capaz de hidrolizar la mayoría de las unidades de dipéptidos con la excepción de aquéllos que contienen aminoácidos básicos, como Arg o Lys en la posición N-terminal, o Pro en cualquier enlace susceptible de ser hidrolizado. Estas propiedades de la enzima han tenido un profundo impacto en la estructura de los inhibidores a desarrollar, y la mayoría de ellos consiste en variaciones de la estructura dipeptídica que presenta grupos electrofílicos. La naturaleza de estos últimos

---

<sup>198</sup> S. Kim, J. A. Nadel, *Treat. Respir. Med.* **2004**, *3*, 147.

<sup>199</sup> D. I. Laine, J. Busch-Petersen, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2010**, *20*, 497.

<sup>200</sup> J. Li, H. M. Petrassi, C. Tumanut, B. T. Masick, C. Trussell, J. L. Harris, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1064.



determinará si los compuestos forman un enlace covalente con el sitio activo (Cys234) de forma reversible o irreversible.

### 2.2.1. Pequeñas moléculas inhibidoras de catepsina C

Las moléculas pequeñas que actúan como inhibidores de Cat C desarrolladas hasta el momento, presentan un extremo electrófilo el cual reacciona con el residuo Cys234 de la enzima favoreciendo una unión covalente. La mayoría de los potentes inhibidores selectivos de Cat C descritos, se basan en sustratos dipeptídicos que contienen tanto extremos electrófilos irreversibles (p. ej. diazometil cetonas, aciloximetil cetonas, ácidos *O*-acil hidroxámicos y vinil sulfonas), como reversibles, tales como nitrilos, cianamidas y semicarbazidas. Debido a que la unión sustrato de Cat C/inhibidor es relativamente superficial, con limitadas posibilidades de interacciones no covalentes, la unión covalente contribuye de forma más significativa a la energía total de enlace, que en el caso de otros inhibidores de la mayoría de las proteasas.

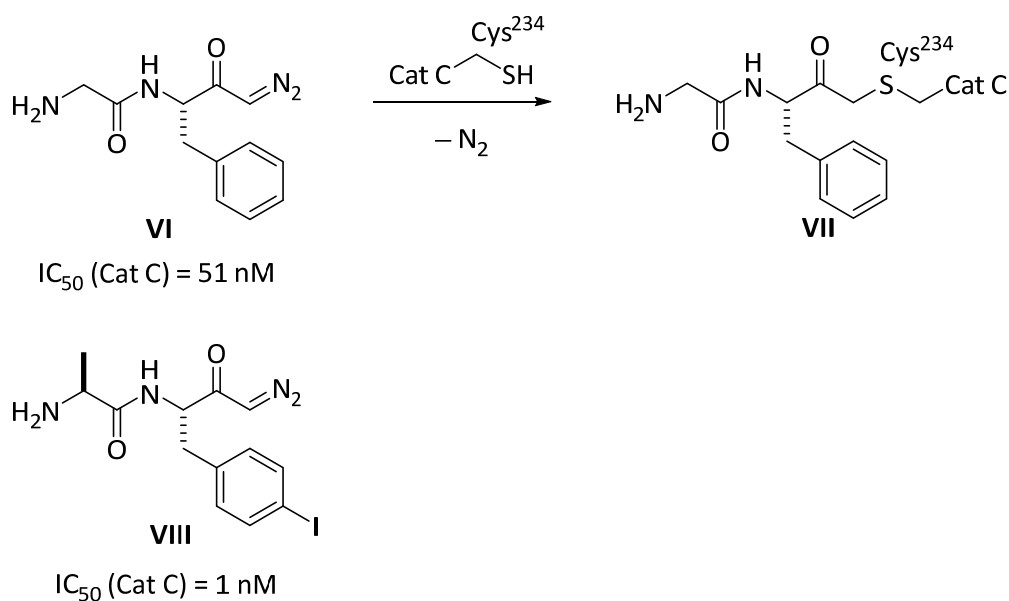
#### 2.2.1.1. Inhibidores irreversibles peptídicos

La primera solicitud de patente acerca de pequeñas moléculas como inhibidores de Cat C fue publicada por la Universidad de Texas en 1997<sup>201</sup> (Figura 2.3). Esta patente se basa principalmente en la síntesis de compuestos derivados de dipéptidos con grupos funcionales tipo diazometil cetona, tales como Gly-Phe-CHN<sub>2</sub> (**VI**, Figura 2.3), uno de los inhibidores selectivos de Cat C más potente con un IC<sub>50</sub> de 51 nM. Este inhibidor fue co-cristalizado con Cat C y su estructura fue resuelta con una resolución de 2 Å, confirmando el enlace covalente de Cys234 en el sitio activo de la enzima, como se indica en la Figura 2.3 (estructura **VII**), y la interacción entre el grupo amonio del inhibidor con el residuo Asp1.<sup>197</sup> Posteriormente se desarrolló el inhibidor **VIII**, siendo 50 veces más potente que **VI** con un IC<sub>50</sub> = 1 nM.<sup>202</sup> No obstante, la alta reactividad del grupo funcional diazometil cetona en medio ácido, y su reactividad frente a grupos amino u otros nucleófilos externos, condiciona en gran medida la estabilidad de estos inhibidores, y por tanto, su uso como fármacos se encuentra bastante limitado.

<sup>201</sup> Para la primera solicitud de patente sobre inhibidores de Cat C, ver: D. L. Thiele, P. E. Lipsky, M. J. McGuire, US 5602102 A, 1997; *Chem. Abstr.* **1997**, 120, 208592.

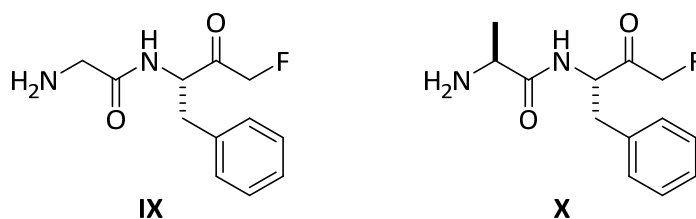
<sup>202</sup> N. Methot, J. Rubin, D. Guay, C. Beaulieu, D. Ethier, T. J. Reddy, D. Riendeau, M. D. Percival, *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 20836.

## Diseño y preparación de nuevos inhibidores de catepsina C



**Figura 2.3.** Derivados peptídicos con grupos diazometil cetona como inhibidores irreversibles de Cat C.

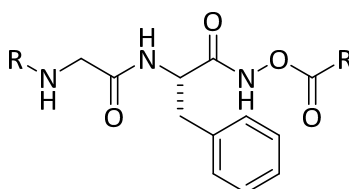
La mayoría de los inhibidores de Cat C publicados hasta la fecha, consisten en pequeñas variaciones en el compuesto **VI**, es decir, un compuesto dipeptídico en el cual el extremo C-terminal ha sido modificado para introducir un grupo electrófilo. De forma similar, las fluorometil cetonas son agentes alquilantes y algunos compuestos como Gly-Phe-CH<sub>2</sub>F (**IX**) y Ala-Phe-CH<sub>2</sub>F (**X**, Figura 2.4) han demostrado inhibir a Cat C con potencias de inhibición en el rango  $\mu$ M.<sup>203</sup> Sin embargo, en estos casos la enzima recupera la mayoría de su actividad.



**Figura 2.4.** Derivados peptídicos con grupos fluorometilo como inhibidores irreversibles de Cat C.

<sup>203</sup> C. -M. Kam, M. G. Gotz, G. Koot, M. McGuire, D. Thiele, D. Hudig, J. C. Powers, *Arch. Biochem. Biophys.* **2004**, 427, 123.

Se han descrito algunos ejemplos de ácidos *O*-acil hidroxámicos como inhibidores irreversibles de Cat C (Figura 2.5). El análogo **XI** resultó ser el inhibidor más potente con un  $IC_{50}$  de 2.6 nM.<sup>204</sup> En algunos ejemplos, la amina *N*-terminal fue metilada, pero al contrario de lo esperado, el compuesto **XIII** también fue reconocido por la proteasa, siendo tan solo 5 veces menos potente inhibiendo Cat C, comparado con su homólogo **XII** (Figura 2.5).



**XI** R = H, R<sup>1</sup> = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $IC_{50}$  (Cat C) = 2.6 nM

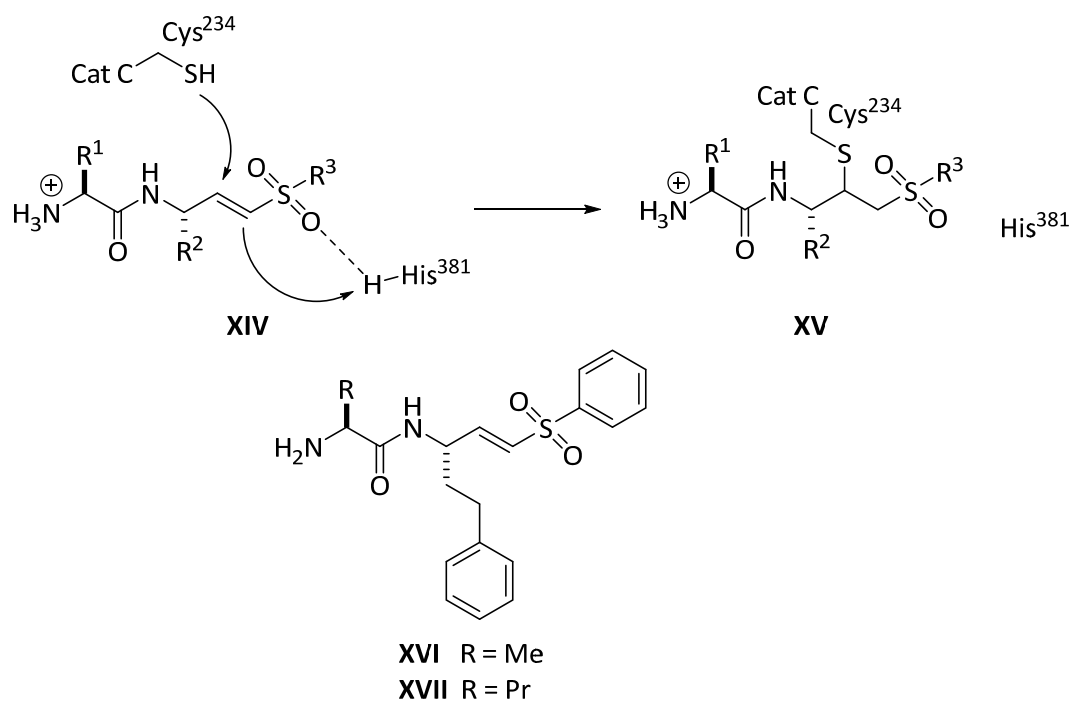
**XII** R = H, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  $IC_{50}$  (Cat C) = 34 nM

**XIII** R = Me, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  $IC_{50}$  (Cat C) = 157 nM

**Figura 2.5.** Derivados dipeptídicos con grupos ácido *O*-acil hidroxámico como inhibidores irreversibles de Cat C.

La introducción de aceptores de Michael en lugar del grupo carboxilo *C*-terminal ha demostrado ser una estrategia interesante para conducir a inhibidores irreversibles potentes de Cat C. Así por ejemplo, se han diseñado dipéptidos como sustratos con grupos vinil sulfonas, para unirse covalentemente con el sitio activo del enzima, el grupo tiol de la Cys234, a través de una adición 1,4 al grupo vinilo (Figura 2.6).<sup>203</sup> Como resultado, se forma un complejo estable enzima-inhibidor **XIV**, unidos covalentemente, con un enlace de hidrógeno entre el sitio activo de His381 y el oxígeno de la sulfona. De las vinil sulfonas ensayadas, los sustratos **XVI** y **XVII** (Figura 2.6) resultaron ser los inhibidores más potentes de su clase, con valores de  $IC_{50}$  en el rango bajo nM. Adicionalmente, estos inhibidores presentan una buena estabilidad en las condiciones ácidas óptimas para la actividad enzimática.

<sup>204</sup> H. -U. Demuth, U. Heiser, A. Niestroj, *PCT Int. Appl.* WO 2003022871 A2, 2003; *Chem. Abstr.* **2003**, 138, 238447.



**Figura 2.6.** Derivados dipeptídicos con grupos vinil sulfona como inhibidores irreversibles de Cat C.

### 2.2.1.2. Inhibidores reversibles

#### 2.2.1.2.1. Nitrilos peptídicos como inhibidores reversibles de catepsina C

El uso del grupo nitrilo como extremo electrófilo en la preparación de inhibidores de Cat C, es quizás, una de las estrategias más ampliamente estudiada. Con un extremo electrófilo no hidrolizable, estos compuestos son inhibidores competitivos de Cat C, aunque no actúan como sustratos. Combio fue la primera empresa especializada en biotecnología en desarrollar inhibidores peptídicos de Cat C derivados del nitrilo (Figura 2.7).<sup>205</sup> Esta patente contiene solo 8 ejemplos que cubre prácticamente varias sustituciones en P<sub>1</sub>. La elección del grupo nitrilo no fue sorprendente, ya que se había utilizado anteriormente en inhibidores de varias cisteína proteasas.<sup>206</sup> Tras extensivos estudios estructura-actividad (SAR), se llegó a la identificación del análogo **XVIII** con un grupo lipófilo, 4-bifenilalanina, en P<sub>1</sub> y un grupo aminobutiramida en P<sub>2</sub>, como uno de los inhibidores de Cat C más

<sup>205</sup> J. Bondebjerg, H. Fuglsang, L. Naerum, *PCT Int. Appl.* WO 2004110988 A1, 2004; *Chem. Abstr.* **2003**, 142, 56672.

<sup>206</sup> D. Guay, C. Beaulieu, T. Reddy, R. Zamboni, N. Methot, J. Rubin, D. Ethier, M. Percival, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5392.

potentes con un  $IC_{50}$  de 13 nM,<sup>207</sup> aunque también es bastante selectivo para Cat B, H y L ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ). Posteriores estudios de relación estructura-actividad, condujeron a una serie de inhibidores con un residuo 2-tienilalanina en  $P_2$ .<sup>208</sup> Así por ejemplo, los compuestos **XIX** y **XX** (Figura 2.7) fueron los candidatos más potentes frente al enzima recombinante humana, con unos valores de  $IC_{50}$  de 0.9 y 0.3 nM, respectivamente. En 2009, AstraZeneca describió la preparación de compuestos de este tipo, donde la principal diferencia con la solicitud de patente de Combio era el uso de residuos de aminoácidos cíclicos en la posición  $P_2$ ,<sup>209</sup> en concreto, ácido piperídico. Aunque se incluye datos de inhibición de 110 ejemplos con valores de  $pIC_{50}$  entre 5.5 y 8.7, el compuesto más potente fue el tiocarbamato cíclico **XXI** (Figura 2.7). Los datos demostraron, que se puede aceptar un gran rango de sustituyentes en el anillo de fenilo distal en  $P_1$ . Sin embargo, la sustitución en la posición *orto* o inserción de un grupo entre los anillos de fenilo de un grupo bifenilo, conducía a una disminución de la inhibición (p. ej. compuesto **XXII**).

Posteriores modificaciones en el residuo  $P_1$ , condujeron a ciclopropil aminonitrilos como potentes inhibidores de Cat C y con estabilidades hidrolíticas muy mejoradas.<sup>208</sup> Los nitrilos dipeptídicos **XXIII** y **XXIV** basados en ciclopropano (Figura 2.8), exhibieron valores  $IC_{50}$  de 14 nM y 11 nM, respectivamente.<sup>202,210</sup> Los inhibidores se usaron en ensayos basados en células *in vivo* para bloquear la actividad de Cat C y así determinar los efectos de la inhibición farmacológica de Cat C sobre la activación de la serina proteasa. El compuesto **XXIII** es selectivo para Cat C sobre las catepsinas B, H, L, G y S, y no presenta actividad frente a la elastasa de neutrófilos y proteinasa-3, aunque este compuesto bloquea las actividades de estas serina proteasas en células.

---

<sup>207</sup> J. Bondebjerg, H. Fuglsang, K. R. Valeur, J. Pedersen, L. Naerum, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3614.

<sup>208</sup> D. Guay, C. Beaulieu, T. J. Reddy, R. Zamboni, N. Methot, J. Rubin, D. Ethier, M. D. Percival, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4392.

<sup>209</sup> P. A. Cage, M. Furber, C. A. Luckhurst, H. J. Sanganee, L. A. Stein, *PCT Int. Appl. WO 2009074829 A1*, 2009; *Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 78435.

<sup>210</sup> N. Méthot, D. Guay, J. Rubin, D. Ethier, K. Ortega, S. Wong, D. Normandin, C. Beaulieu, T. J. Reddy, D. Riendeau, M. D. Percival, *Mol. Pharmacol.* **2008**, *73*, 1857.

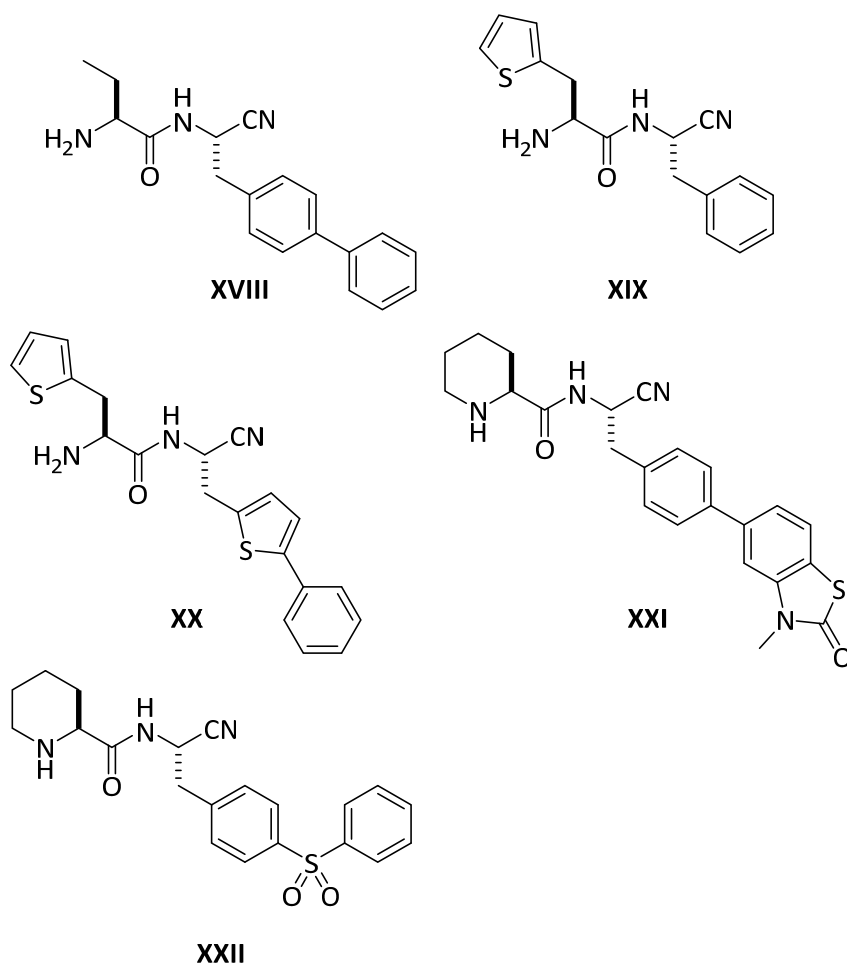


Figura 2.7. Inhibidores de Cat C derivados de nitrilo.

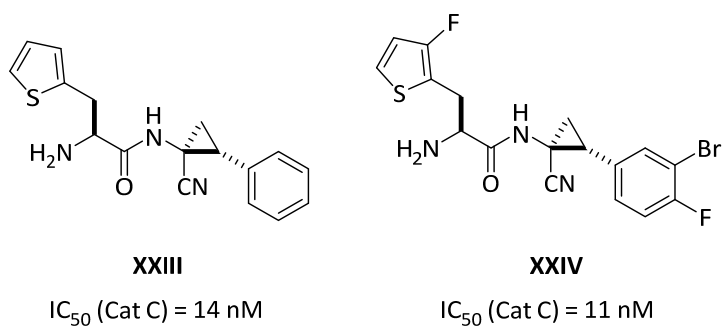
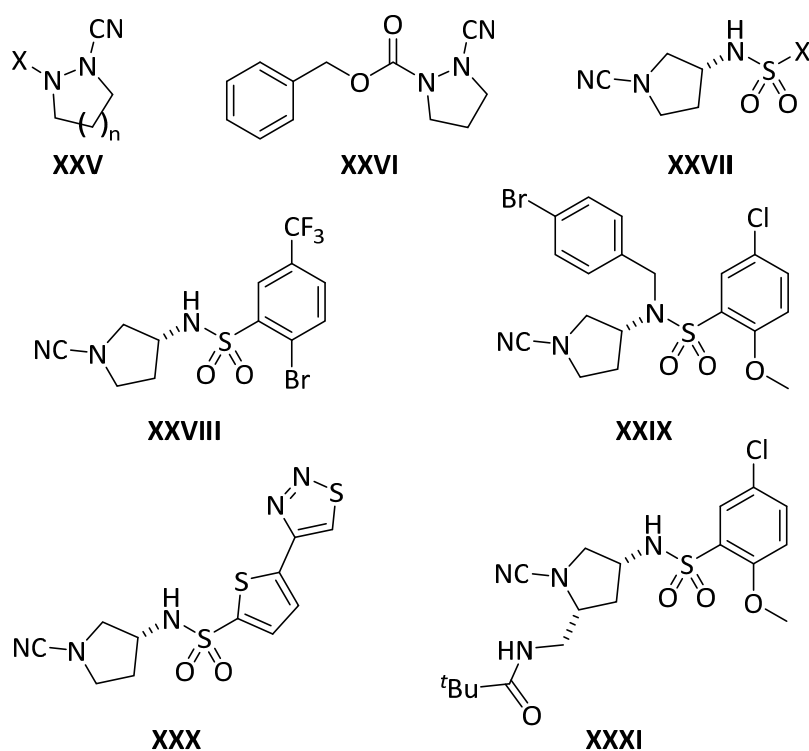


Figura 2.8. Inhibidores de Cat C derivados de ciclopropil aminonitrilos.

## 2.2.1.2.2. Cianamidas como inhibidores no peptídicos de catepsina C

Durante los últimos años, se han descrito inhibidores de Cat C para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos inhibidores consisten en cianamidas, en las cuales el grupo nitrilo está unido directamente al átomo de nitrógeno de un heterociclo saturado (Figura 2.9). Por lo tanto, estos inhibidores son sustancialmente diferentes de los quimiotipos peptídicos descritos anteriormente, aunque compuestos similares se han descrito previamente como inhibidores de Cat K, B, S y L.<sup>211</sup> Inicialmente se describió la preparación *N*-cianopirazolininas, *N*-cianohexahidropiridazinas y *N*-cianohexahidrodiazepinas de fórmula general **XXV** (Figura 2.9) como inhibidores de Cat C.<sup>212</sup> La mayoría de los compuestos implicados eran carbamatos de arilo, bencilo y biarilo de *N*-cianopirazolidinas. Un ejemplo típico lo constituye el compuesto **XXVI**. Aunque no se especifican datos biológicos, sin embargo, se concluye que los compuestos descritos son inhibidores activos de Cat C.



**Figura 2.9.** Inhibidores no peptídicos de Cat C derivados de cianamida.

<sup>211</sup> (a) J. P. Falgueyret, R. M. Oballa, O. Okamoto, G. Wesolowski, Y. Aubin, R. M. Rydzewski, P. Prasit, D. Riendeau, S. B. Rodan, M. D. Percival, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 94. (b) R. M. Rydzewski, C. Bryant, R. Oballa, G. Wesolowski, S. B. Rodan, K. E. Bass, D. H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3277.

<sup>212</sup> D. T. Fosbenner, R. Liu, M. L. Moore, *PCT Int. Appl. WO 2006094003 A1*, 2006; *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 314986.

Posteriormente se ha descrito la preparación de inhibidores derivados de *N*-(1-ciano-3-pirrolidinil)benzenosulfonamidas de fórmula general **XXVII**.<sup>213</sup> De los compuestos preparados, parece clara una preferencia por la 2,5-disustitución en el anillo de fenilo, además de una configuración (*R*) en el carbono C-3<sup>213a</sup> (p. ej. compuesto **XXVIII**, Figura 2.9) para una buena inhibición. Variaciones adicionales posteriores se realizaron mediante la alquilación del nitrógeno de la sulfonamida con sustituyentes alquilo, cicloalquilmetilo o bencilo<sup>213b</sup> (p. ej. compuesto **XXIX**, Figura 2.9), sustitución del anillo de fenilo por un anillo heteroaromático o donde un anillo adicional se ha fusionado con el anillo aromático (tiofeno, benzotiofeno o quinolina).<sup>213c</sup> Un ejemplo representativo lo constituye el compuesto **XXX** (Figura 2.9). Una última modificación en este tipo de inhibidores consiste en la introducción de grupos metileno funcionalizados en la posición C-5 del anillo de pirrolidina.<sup>213c</sup> La estructura del inhibidor se basó en uno de los 4 posibles diastereoisómeros, con el carbono C-3 con una configuración (*R*) y una relación *sin* con respecto al sustituyente en posición C-5. Al igual que en los casos anteriores se observa una preferencia por la 2,5-disustitución en el grupo fenil sulfonamida con grupos relativamente pequeños como bromuro, metoxilo o nitrilo. El grupo metileno de la posición C-5 de la pirrolidina admite grupos funcionales como amidas, aminas, ureas, éteres, ésteres o carbamatos (p. ej. compuesto **XXXI**, Figura 2.9).

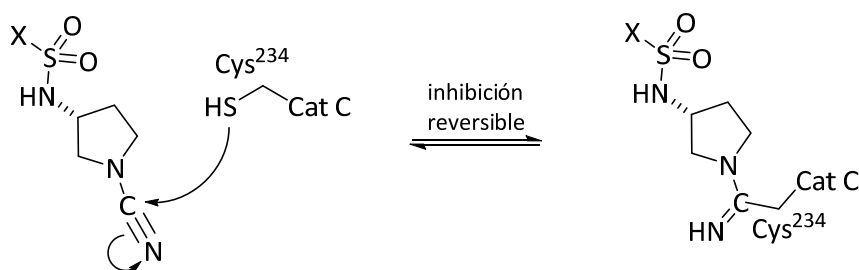
De los datos biológicos observados para estos inhibidores derivados de *N*-(1-ciano-3-pirrolidinil)benzenosulfonamidas se observan unos valores de IC<sub>50</sub> < 10μM, lo que demuestra que de estas series se han identificado análogos potentes que inhiben Cat C. Aunque no está claro el mecanismo de inhibición de estas cianamidas (Figura 2.9), uno podría asumir que el grupo nitrilo unido al átomo de nitrógeno, fuertemente electrófilo, presente en esta clase de inhibidores de Cat C, formaría un aducto tipo tioimidato con el sitio activo de Cys234 de la enzima<sup>211a,214</sup> (Figura 2.10).

---

<sup>213</sup> (a) J. Deng, D. I. Laine, B. W. McClelland, M. R. Palovich, E. V. Petitjean, *PCT Int. Appl.* WO 2009129371 A1, 2009; *Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 470033. (b) D. I. Laine, G. Lin, B. W. McClelland, M. R. Palovich, *PCT Int. Appl.* WO 2009129365 A1, 2009; *Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 470032. (c) J. Deng, D. I. Laine, B. W. McClelland, M. R. Palovich, E. V. Petitjean, *PCT Int. Appl.* WO 2009129370 A1, 2009; *Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 470030. (d) J. Deng, D. I. Laine, M. R. Palovich, H. Xie, *PCT Int. Appl.* WO 2009026197 A1, 2009; *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 282829.

<sup>214</sup> R. M. Oballa, J. F. Truchon, C. I. Bayly, N. Chauret, S. Day, S. Crane, C. A. Berthelette, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 998.





**Figura 2.10.** Plausible mecanismo de inhibición reversible de los inhibidores basados en cianamidas con la formación de un aducto tioimidato con la enzima.

### 2.2.1.2.3. Azapéptidos como inhibidores de catepsina C

Dentro del grupo de inhibidores reversibles de Cat C se incluyen los azapéptidos, también conocidos como semicarbazidas. La sustitución del átomo de carbono  $\alpha$  de un aminoácido (en  $P_1$ ) por un átomo de nitrógeno disminuye la electrofilia del grupo carbonilo y por otro lado, modifica la geometría de la posición  $\alpha$ , de tetrahédrica a una geometría casi trigonal. En 2004, se describió la preparación de azapéptidos y azatetrapéptidos como inhibidores de Cat C (Figura 2.11).<sup>215</sup> La reactividad del grupo saliente dictamina la velocidad y extensión de la etapa de acilación-deacilación del enzima, de tal manera que los azapéptidos con grupos reactivos, forman un complejo carbamoil-enzima relativamente estable; mientras que los inhibidores con grupos salientes pobres no dan lugar a la acilación del enzima y por tanto, muestran una inhibición competitiva. Comenzando por una matriz inactiva **XXXII** y mediante el uso de librerías combinatorias en fase sólida, se logró identificar uno de los azapéptidos inhibidores de Cat C más potente, con un  $IC_{50} = 31$  mM (**XXXIII**, Figura 2.11). Este compuesto presenta inhibición reversible competitiva y muestra una potencia intracelular moderada frente a Cat C. Por otro lado, **XXXIII** no afecta a la viabilidad celular y presenta una buena estabilidad metabólica *in vitro*.<sup>216</sup> Finalmente, el mejor de los azatripéptidos **XXXIV** presentó un  $IC_{50} = 19$  nM, mientras que el mejor de los azadipéptidos **XXXV** dio un valor de  $IC_{50}$  de 123 nM (Figura 2.11), donde ambos compuestos presentaban idénticos grupos en  $P_2$ .

<sup>215</sup> J. Bondebjerg, H. Fuglsang, L. Naerum, *PCT Int. Appl. WO 2004106289 A1*, 2004; *Chem. Abstr.* **2004**, 142, 23524.

<sup>216</sup> J. Bondebjerg, H. Fuglsang, K. R. Valeur, D. W. Kaznelson, J. A. Hansen, R. O. Pedersen, B. O. Krogh, B. S. Jensen, C. Lauritzen, G. Petersen, J. Pedersen, L. Naerum, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4408.

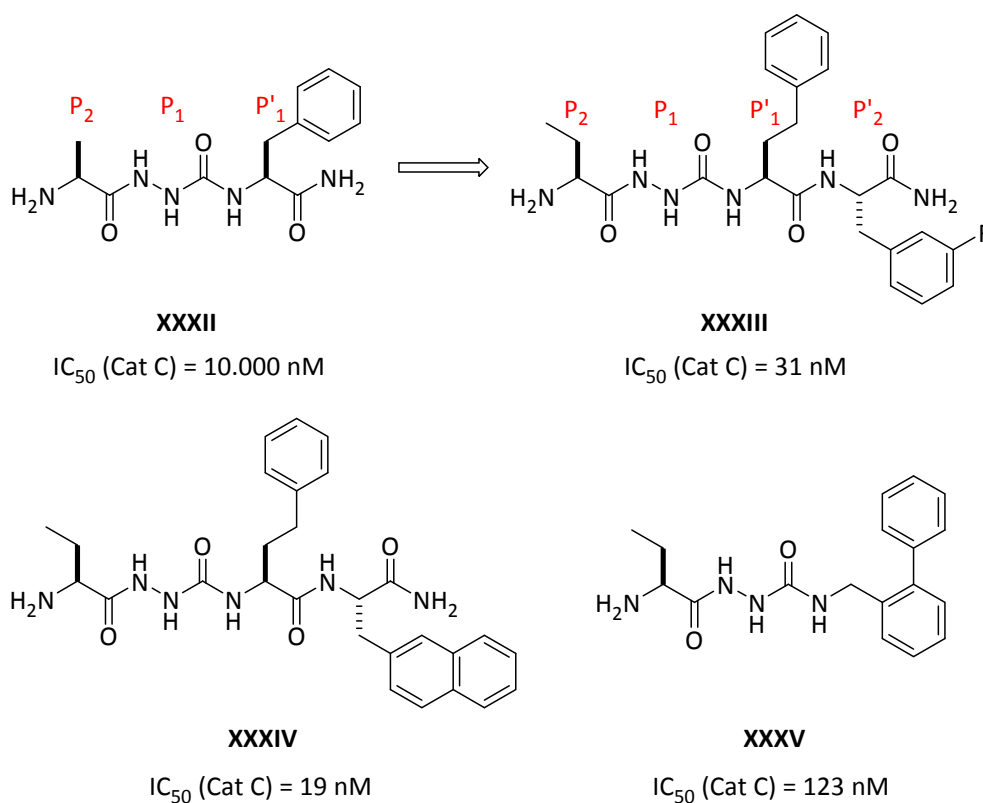


Figura 2.11. Inhibidores de Cat C derivados de azapeptidos.

## 2.2.2. Otros inhibidores de catepsina C

La introducción de residuos de dehidroaminoácidos en péptidos, influye de forma dramática, tanto en la cadena principal como en las cadenas laterales, debido a la presencia de un doble enlace C=C.<sup>217</sup> Por ejemplo, la presencia de un residuo de (Z)-dehidrofenilalanina provoca una conformación con giro  $\beta$  en péptidos cortos,<sup>218</sup> y conformaciones helicoidales  $3_{10}$  en el caso de péptidos con cadenas principales más largas.<sup>219</sup> Esto sugiere que los residuos de dehidroaminoácidos ejercen una gran influencia conformacional, independientemente de otras limitaciones. De hecho, la introducción de residuos de dehidroaminoácidos en secuencias peptídicas bioactivas, se ha convertido en una herramienta útil para el estudio de la relación estructura-actividad, con el objeto de conseguir nuevos análogos con actividad acentuada.

<sup>217</sup> O. Pieroni, A. Fissi, R. M. Jain, V. S. Chauhan, *Biopolymers* **1996**, *38*, 97.

<sup>218</sup> C. M. Venkatachalam, *Biopolymers* **1968**, *6*, 1425.

<sup>219</sup> (a) S. M. Patel, J. O. Currie Jr, R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 126. (b) K. R. Rajashankar, S. Ramakumar, V. S. Chauhan, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9225.

En este sentido, y puesto que se conoce que varios tioles nucleófilos se adicionan al doble enlace de un dehidroaminoácido,<sup>185,220</sup> Kafarski y *col.* desarrollaron la preparación de pequeños dehidropéptidos miméticos de sustratos artificiales de Cat C, los cuales podrían ser inhibidores alquilantes de esta enzima. Así por ejemplo, la síntesis de ésteres dehidrodipeptídicos conteniendo C-terminal  $\Delta$ Ala y  $\Delta^Z$ Phe parece conducir a inhibidores de Cat C de débiles a moderados.<sup>221</sup> Asimismo, y según se confirma mediante modelización molecular, estos inhibidores se unen en la superficie del enzima en lugar de en el interior de las cavidades del enzima. Sin embargo, tri y tetrapéptidos con residuos de  $\Delta$ Ala y  $\Delta^Z$ Phe actuaron solo como sustratos de Cat C con una actividad comparable con sus homólogos clásicos.<sup>222</sup> De la misma forma, en el caso de tetrapéptidos con un grupo *p*-nitrofenilánilida C-terminal y con un residuo de  $\Delta^E$ Phe, los péptidos *N*-desprotegidos parecen ser buenos sustratos de la enzima, mientras que los péptidos *N*-protegidos actúan como inhibidores muy débiles.<sup>223</sup>

Posteriormente, el mismo grupo ha investigado la síntesis, así como el estudio conformacional y ensayos biológicos de una serie de pentapéptidos que contienen 2 unidades de  $\Delta$ Phe en las posiciones 2 y 4 de la cadena peptídica (Esquema 2.1).<sup>224</sup> Con el fin de entender mejor la correlación entre estructura y actividad, se prepararon un grupo de pentapéptidos con residuos de  $\Delta^Z$ Phe y  $\Delta^E$ Phe. De esta forma, los pentapéptidos se sintetizaron en solución a través del método clásico (2+3) usando el procedimiento del anhídrido mixto<sup>223</sup> (Esquema 2.1).

---

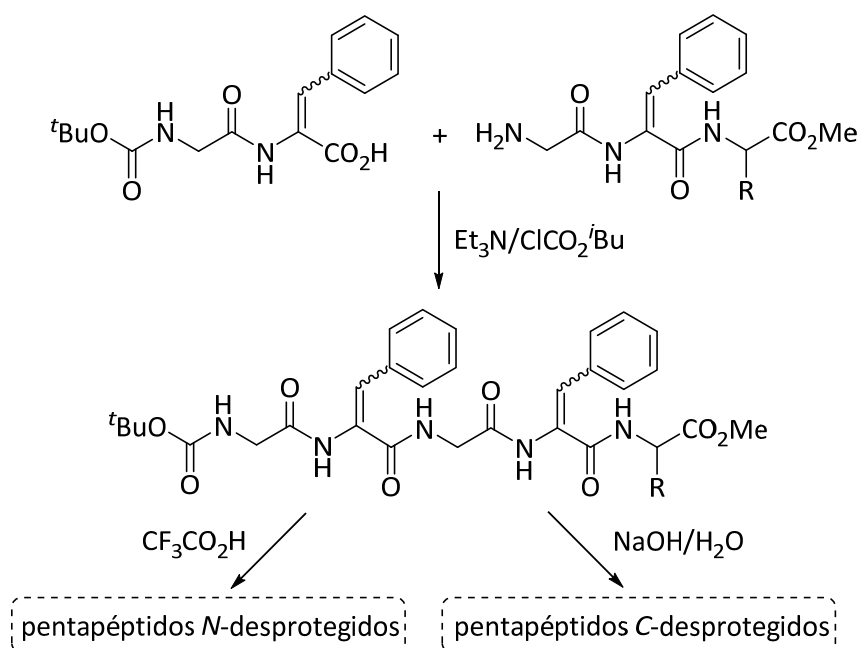
<sup>220</sup> A. O. Breitholle, C. H. Stammer, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *28*, 2381.

<sup>221</sup> M. Makowski, P. Lenartowicz, B. Oszywa, M. Jewginski, M. Pawelczak, P. Kafarski, *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 3157.

<sup>222</sup> M. Makowski, M. Pawelczak, R. Latajka, K. Nowak, P. Kafarski, *J. Pept. Sci.* **2001**, *7*, 141.

<sup>223</sup> R. Latajka, M. Makowski, M. Jewginski, M. Pawelczak, H. Koroniak, P. Kafarski, *N. J. Chem.* **2006**, *30*, 1009.

<sup>224</sup> R. Latajka, M. Jewginski, M. Makowski, M. Pawelczak, T. Huber, N. Sewald, P. Kafarski, *J. Pept. Sci.* **2008**, *14*, 1084.



**Esquema 2.1.** Síntesis de pentapéptidos derivados de dehidroaminoácidos inhibidores de Cat C.

Los dehidropentapéptidos con el grupo amino terminal libre actuaron como débiles inhibidores de Cat C. A pesar de esta baja inhibición, se observa un mecanismo de inhibición competitivo con una unión enzima-inhibidor lenta, donde los dehidropentapéptidos con el grupo carboxilo terminal libre se unen ligeramente mejor que los correspondientes metil ésteres. Los resultados del modelado molecular indicaron una diferencia significativa en cuanto a la unión del inhibidor con el enzima, dependiendo del tipo de residuo en la posición 5 de la cadena del péptido. Así, aquéllos que contenían un residuo de Gly en esa posición podían actuar como inhibidores competitivos con una unión enzima-inhibidor lenta y por tanto, presentar propiedades de inhibidores débiles.

Muy recientemente, se ha descrito la preparación de inhibidores de Cat C radiomarcados con tritio,  $^{14}\text{C}$ , así como con isótopos estables,<sup>183</sup> haciendo posible la identificación del radiocompuesto **XXXVII** como un inhibidor potente de Cat C (Figura 2.12).

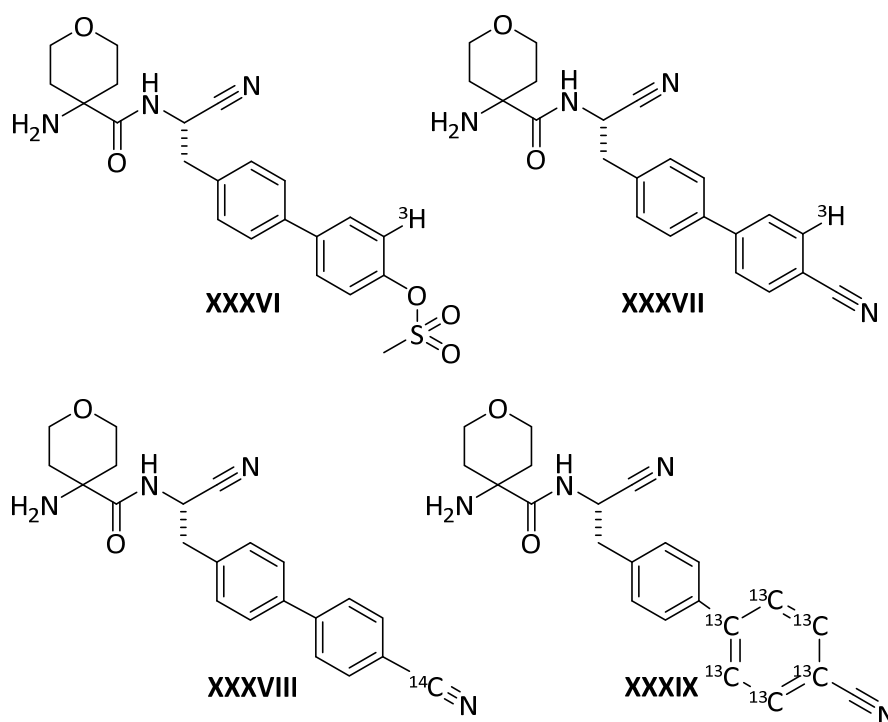
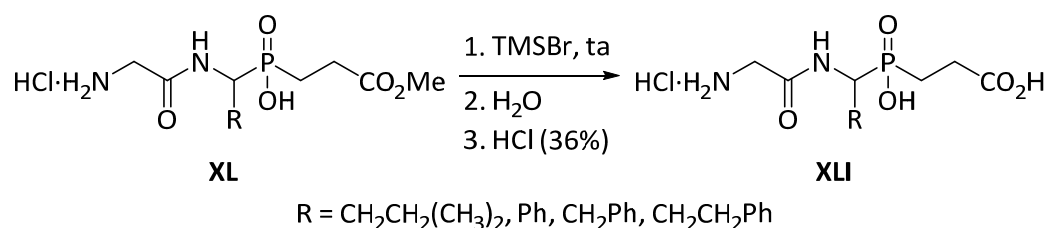


Figura 2.12. Inhibidores de Cat C radiomarcados.

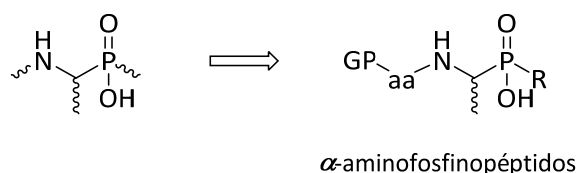
También se ha desarrollado una serie de análogos tripeptídicos fosfínicos **XL** y **XLI** como débiles inhibidores de Cat C.<sup>225</sup> Aunque fueron diseñados como análogos del estado de transición con un átomo de fósforo imitando de alguna forma el intermedio tetrahédrico de alta energía de la hidrólisis del enlace amida, compuestos como **XL** y **XLI** (Esquema 2.2) exhiben una inhibición de Cat C no competitiva. La inhibición de Cat C se ve favorecida de forma moderada por los ácidos **XLI** frente a los ésteres **XL**. Sin embargo, las diferencias en cuanto a la afinidad de unión del inhibidor al enzima son muy pequeñas, sugiriendo que esta parte de la molécula parece no jugar un papel importante en la inhibición.

<sup>225</sup> A. Mucha, M. Pawelczak, J. Hurek, P. Kafarski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3113.



**Esquema 2.2.** Fosfadesipéptidos como inhibidores de Cat C.

Como ya se ha mencionado en la introducción, teniendo en cuenta el papel importante que juega la Cat C en la activación de varias enzimas degradativas asociadas a la destrucción de tejidos y enfermedades inflamatorias, nos planteamos el diseño de nuevos inhibidores de Cat C, que pudieran ser potencialmente interesantes en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y la fibrosis quística.<sup>198</sup> Este trabajo se realizó en colaboración con el grupo de investigación del Dr. Latajka (Wroclaw University of Technology) quienes basándose en una evaluación del perfil de la especificidad sustrato-enzima, y mediante el uso de modelización molecular, han diseñado una serie de inhibidores derivados de  $\alpha$ -aminofosfinopéptidos. Hay que tener en cuenta, que los péptidos fosfínicos son una importante clase de inhibidores de proteasas y son isómeros de péptidos, que contienen un grupo fosfinato, químicamente estable, que imita la geometría tetrahédrica del estado de transición de la hidrólisis del enlace peptídico. Por tanto, nos propusimos la preparación de derivados de  $\alpha$ -aminofosfinopéptidos que pudieran actuar como inhibidores de Cat C, a partir de la unidad de  $\alpha$ -aminofosfinato (Figura 2.13). El fragmento molecular N-C-P en los  $\alpha$ -aminofosfinatos, así como su química, ofrecen varias posibilidades de modificaciones estructurales, las cuales han conducido a una amplia gama de actividades biológicas relevantes.



**Figura 2.13.** Fosfadesipéptidos con la unidad de ácido  $\alpha$ -aminofosfónico propuestos para el diseño y síntesis de nuevos inhibidores de Cat C.

### 2.3. Síntesis de aminosfosfinopéptidos derivados de leucina y homofenilalanina como inhibidores de catepsina C

Los fosfinopéptidos representan una clase importante de inhibidores de proteasas. Son isómeros peptídicos que contienen el grupo fosfínico  $-\text{PO}(\text{OH})\text{CH}_2-$  químicamente estable, que imita la geometría tetraédrica del estado de transición de la hidrólisis del enlace peptídico. En la última década, varios estudios han demostrado que la síntesis de fosfinopéptidos es un enfoque muy efectivo para el desarrollo de potentes inhibidores de varias proteasas,<sup>226</sup> incluyendo inhibidores de renina,<sup>227</sup> inhibidores de proteasas de zinc,<sup>228</sup> así como inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMPs)<sup>229</sup> entre otros.

La preparación de fosfinopéptidos, ha sido un área de investigación activa durante los últimos 30 años. La afinidad de inhibidores y proteínas se determina mediante interacciones moleculares en el sistema ligando-receptor. Entender la naturaleza física de estas interacciones es vital para comprender el montaje molecular del complejo enzima-inhibidor y el modo de acción inhibitorio. Basado en el análisis de la especificidad sustrato-Cat C, se han diseñado una nueva clase de fosfinopéptidos inhibidores de este enzima ( $\alpha$ -aminofosfinopéptidos, Figura 2.14). Las conformaciones óptimas de estos fosfinopéptidos inhibidores se obtuvieron usando Gaussian 03 en fase gas, realizando docking molecular en el sitio activo de la Cat C, disponible *vía* 'Protein Data Bank' EC 3.4.14.1,<sup>194</sup> usando el programa AutoDock.<sup>230,231</sup>

Esta estrategia evalúa principalmente los efectos que los siguientes parámetros provocan en la potencia y selectividad del inhibidor: (1) tamaño de los fosfinopéptidos, (2) posición del grupo fosfínico en la secuencia, y (3) el estado (libre o protegido) de los

<sup>226</sup> (a) P. A. Bartlett, J. E. Hanson, P. P. Giannousis, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6268. (b) C. Verbruggen, S. De Craecker, P. Rajan, X. -Y. Jiao, M. Borloo, K. Smith, A. H. Fairlamb, A. Haemers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 253. (c) I. Yiallourous, S. Vassiliou, A. Yiotakis, R. Zwilling, W. Stöcker, V. Dive, *Biochem. J.* **1998**, *331*, 375.

<sup>227</sup> M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652.

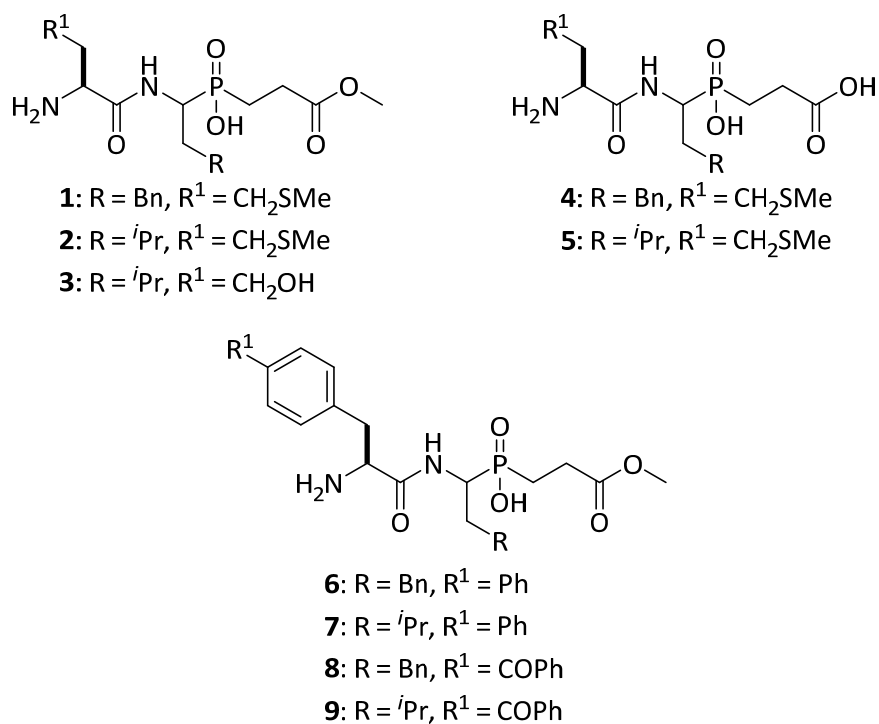
<sup>228</sup> (a) D. Georgiadis, G. Vazeaux, C. Llorens-Cortes, A. Yotakis, V. Dive, *Biochemistry* **2000**, *39*, 1152. (b) D. Georgiadis, V. Dive, *Top. Curr. Chem.* **2014**, *360*, 1.

<sup>229</sup> (a) M. Whittaker, C. D. Floyd, P. Brown, A. J. H. Gearing, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2735. (b) J. Buchardt, M. Ferreras, C. Krog-Jensen, J. -M. Delaissé, N. T. Foged, M. Meldal, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2877. (c) S. Vassiliou, A. Mucha, P. Cuniassé, D. Georgiadis, K. Lucet-Levannier, F. Beau, R. Kannan, G. Murphy, V. Knäuper, M. -C. Rio, P. Basset, A. Yiotakis, V. Dive, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2610.

<sup>230</sup> G. M. Morris, D. S. Goodsell, R. Huey, W. E. Hart, R. S. Halliday, R. K. Belew, A. J. Olson, AutoDock (version 3.05).

<sup>231</sup> G. M. Morris, D. S. Goodsell, R. S. Halliday, R. Huey, W. E. Hart, R. K. Belew, A. J. Olson, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1639.

extremos del péptido. Después de esta etapa de selección, se analiza la influencia de la secuencia del inhibidor con el fin de determinar la identidad de los residuos y optimizar tanto la potencia como la selectividad del inhibidor. Una vez diseñada esta nueva clase de fosfinopéptidos inhibidores de Cat C, se sintetizaron los análogos pseudotripéptidos fosfínicos **1–9** cuyas estructuras se muestran en la Figura 2.14.

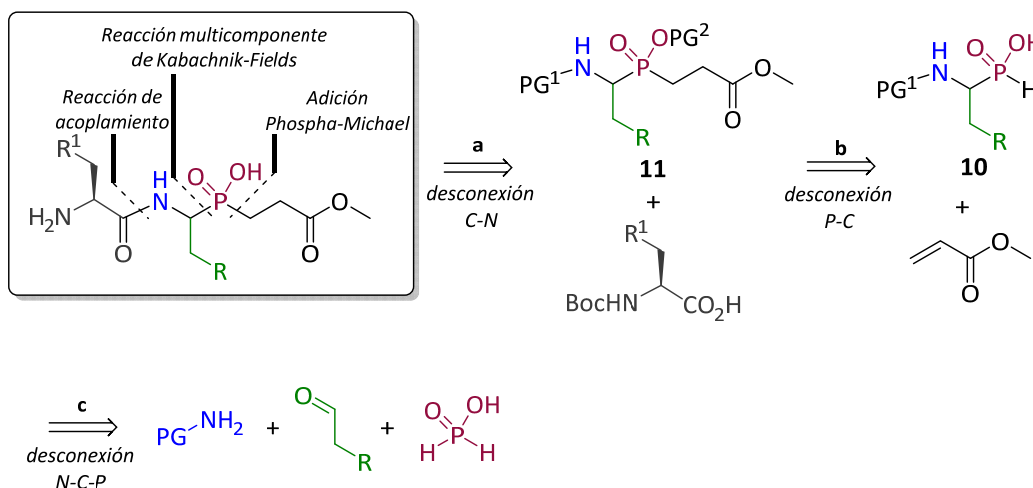


**Figura 2.14.** Pseudotripéptidos fosfínicos derivados de leucina y homofenilalanina que contienen sustituyentes modificados en P<sub>2</sub> como inhibidores de Cat C.

Los compuestos diseñados poseen varios grupos funcionales de distinto carácter, y por lo tanto, su síntesis no es trivial. Para la preparación de estos inhibidores, se ha realizado un análisis retrosintético de los fosfinopéptidos diseñados (Esquema 2.3). La formación del enlace N-C-P en los sustratos  $\alpha$ -amino-*H*-fosfínicos **10** puede llevarse a cabo mediante la condensación multicomponente, entre aminas, aldehídos y ácido hipofosforoso (Esquema 2.3, ruta c). Una vez preparados los análogos de aminoácidos fosfínicos protegidos **10**, la adición de Michael de estos nucleófilos fosforados a carbonos electrófilos adecuados (generalmente ésteres acrílicos) representa el método más común para la formación del enlace fosfínico P-C (Esquema 2.3, ruta b). La disponibilidad del correspondiente éster C-terminal **11** permitiría la diversificación multidireccional de la



posición P<sub>2</sub> en la etapa final de síntesis, a través de la reacción de acoplamiento en el extremo N-terminal con diferentes α-aminoácidos N-protegidos (formación del enlace C–N, Esquema 2.3, ruta a).



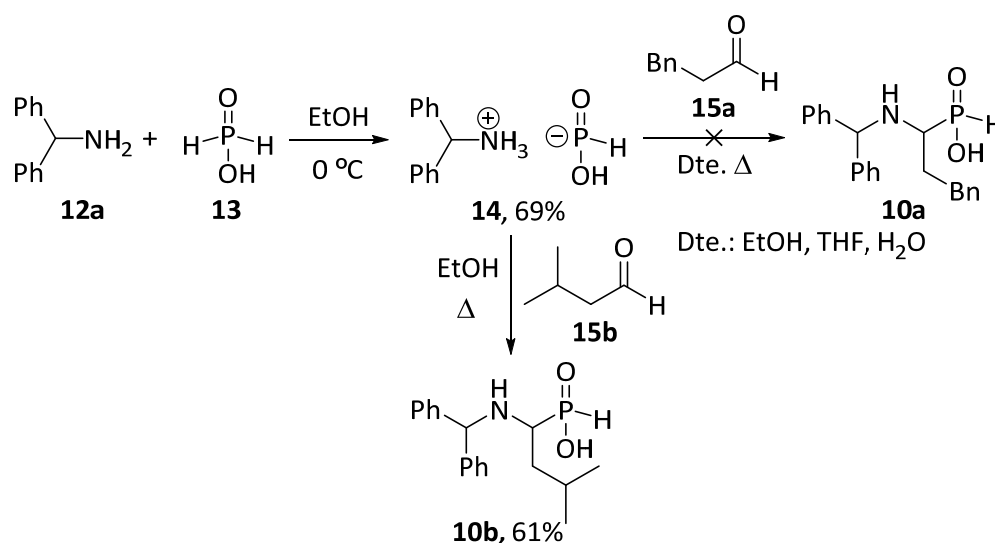
**Esquema 2.3.** Análisis retrosintético de pseudotripéptidos derivados de leucina y homofenilalanina.

### 2.3.1. Preparación de la unidad de α-aminofosfinato

#### 2.3.1.1. Construcción del enlace N-C-P en una reacción en dos pasos

La preparación de la unidad de α-aminofosfonato *vía* dos pasos de reacción, conlleva la síntesis inicial de la sal **14**, derivada de la reacción de difenilmetilamina (**12a**) con ácido hipofosforoso (**13**) en EtOH a 0 °C, de la misma forma a la descrita previamente.<sup>232</sup> A continuación se adicionó el 3-fenilpropanal (**15a**) a reflujo de EtOH, THF o agua, no observándose en ningún caso la formación del ácido α-aminofosfínico **10a**, y recuperándose en todos los casos la sal de partida **14** (Esquema 2.4). Sin embargo, la reacción de la sal **14** con isovaleraldehído (**15b**) a reflujo de EtOH durante 14h, dio lugar al correspondiente ácido α-aminofosfínico **10b** con un rendimiento del 61% (Esquema 2.4).

<sup>232</sup> (a) E. K. Baylis, C. D. Campbell, J. G. Dingwall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2845. (b) J. Picha, M. Budesinsky, P. Fiedler, M. Sanda, J. Jiracek, *Amino Acids* **2010**, 39, 1265.



**Esquema 2.4.** Formación del enlace N–C–P en una reacción en dos pasos.

### 2.3.1.2. Construcción del enlace N-C-P vía reacción multicomponente de Kabachnik-Fields

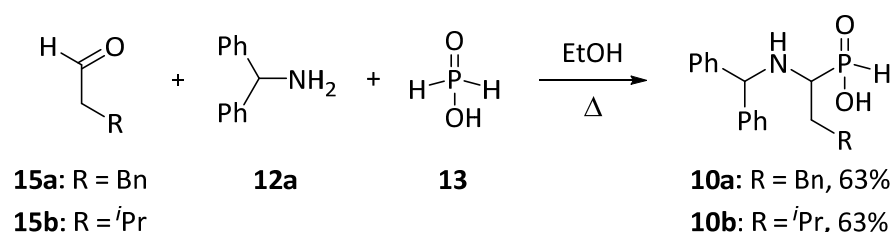
La reacción multicomponente (MCR), es una reacción convergente, en las que tres o más reactivos forman un producto, donde básicamente, todos o la mayoría de los átomos deben aparecer en el producto final a través de un único mecanismo.<sup>233</sup> En una MCR, el producto se obtiene de acuerdo a una serie de reacciones químicas elementales. Por lo tanto, existen equilibrios de los intermedios, que finalmente desembocan en una etapa irreversible del producto. El reto es llevar a cabo una MCR, de tal manera, que la red de reacciones pre-equilibrio proporcionen el producto principal y no generen productos secundarios. El resultado depende claramente de las condiciones de reacción: disolvente, temperatura, catalizador, concentración, tipo de materias primas y los grupos funcionales. Muchos grupos de investigación han utilizado esta metodología para la preparación de una gran variedad de moléculas. Los ejemplos más comunes son las reacciones multicomponente de Ugi,<sup>234</sup> Biginelli,<sup>235</sup> Bucherer-Bergs,<sup>236</sup> Gewald,<sup>237</sup> Hantzsch<sup>238</sup> y Kabachnik-Fields (fosfa-Mannich).<sup>33,34,239</sup>

<sup>233</sup> (a) A. Domling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083. (b) Eds. Z. Jieping, B. Hugues, en *"Multicomponent Reactions"*, WILEY-VCH: Weinheim, 2005. (c) B. H. Rotstein, S. Zaretsky, V. Rai, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323.

<sup>234</sup> (a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. (b) I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 8.

<sup>235</sup> H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5135.

Inicialmente, se investigó la reacción multicomponente de Kabachnik-Fields para la preparación de los correspondientes análogos del ácido aminofosfínico de partida **10**, derivados de homofenilalanina (R = Bn) y leucina (R = <sup>i</sup>Pr, Esquema 2.5). Así, la reacción entre la difenilmetilamina (**12a**) con 3-fenilpropanal (**15a**) y ácido hipofosforoso (**13**) a reflujo de agua, condujo a la formación de la sal **14**, previamente preparada mediante la reacción de la amina **12a** con el ácido hiposforoso (**13**). Sin embargo, el uso de un disolvente orgánico como EtOH a reflujo, condujo a la formación de los correspondientes ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos *N*-protegidos, derivados de homofenilalanina (**10a**, R = Bn) y leucina (**10b**, R = <sup>i</sup>Pr)<sup>240</sup> ambos con un 63% de rendimiento (Esquema 2.5). Aunque los rendimientos no son altos, las principales ventajas del proceso MCR residen en la simplicidad del método y el bajo coste de los materiales de partida.



**Esquema 2.5.** Reacción multicomponente de Kabachnik-Fields para la preparación de **10a–b**.

<sup>236</sup> (a) H. Bergs, DE 566094, 1929; *Chem. Abstr.* **1929**, 27, 10154. (b) H. T. Bucherer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 291. (c) H. T. Bucherer, V. A. Libe, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 141, 5.

<sup>237</sup> (a) K. Gewald, *Angew. Chem.* **1961**, 73, 114. (b) K. Gewald, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3571. (c) K. Gewald, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94. (d) K. Gewald, I. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1969**, 311, 402. (e) K. Gewald, M. Kleinert, B. Thiele, M. Hentschel, *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 303. (f) K. Gewald, M. Gruner, U. Hain, G. Sueptitz, *Monatsh. Chem.* **1988**, 119, 985.

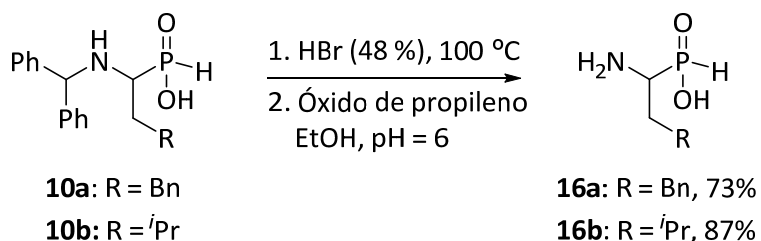
<sup>238</sup> A. Hantzsch, *Chem. Ber.* **1881**, 14, 1637.

<sup>239</sup> Para revisiones recientes de la reacción multicomponente de Kabachnik-Fields, ver: (a) G. Keglevich, E. Balint, *Molecules* **2012**, 17, 12821. (b) G. Keglevich, E. Balint, R. Kangyal, M. Balint, M. Milen, *Heteroatom Chem.* **2014**, 25, 282. (c) A. Tajti, R. E. Toth, D. Kalocsai, G. Keglevich, E. Balint, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 1541. (d) R. M. Abdel-Rahman, T. E. Ali, S. M. Abdel-Kariem, *Arkivoc* **2016**, 183.

<sup>240</sup> Descrito previamente por: (a) Ver referencia 232a. (b) I. Wilkening, G. del Signore, C. P. R. Hackenberger, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 349.

### 2.3.2. Desprotección del grupo amino terminal

Una vez obtenidos los aductos **10**, la siguiente etapa consistió en la hidrólisis del grupo difenilmetilo bajo condiciones ácidas. Esta etapa de hidrólisis, se hace necesaria en este estadio de la síntesis, para poder volver a proteger el grupo amino terminal en los  $\alpha$ -aminofosfinatos con un grupo que pueda desprotegerse en condiciones más suaves, ya que la hidrólisis ácida podría afectar a otros grupos protectores utilizados en etapas posteriores de la síntesis. De esta manera, el tratamiento de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos *N*-protegidos, derivados de homofenilalanina (**10a**, R = Bn) y leucina (**10b**, R = <sup>i</sup>Pr), fueron tratados con HBr (48%) a 100 °C durante 14hr (Esquema 2.6). Los ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos *N*-desprotegidos **16** se obtuvieron con buenos rendimientos, tras el tratamiento de los correspondientes hidrobromhidratos con óxido de propileno en etanol a pH = 6.<sup>240</sup>



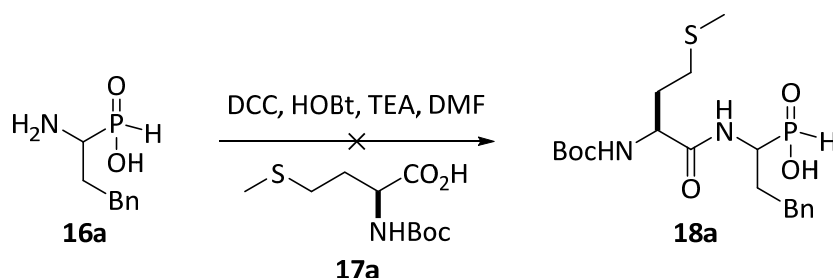
**Esquema 2.6.** Hidrólisis del grupo difenilmetilo en los ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos *N*-protegidos **10**.

Antes de volver a proteger el grupo amino terminal en los ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos libres **16**, y con el fin de comprobar si esta etapa de *N*-protección era necesaria para continuar la síntesis hacia los fosfinopéptidos objetivo **1–9**, se decidió realizar primeramente la reacción de acoplamiento con aminoácidos y posteriormente la adición fosfa-Michael (ver Esquema retrosintético 2.3).

Así, el compuesto **16b** fue sometido a reacción de acoplamiento con *N*-Boc-*L*-metionina **17a** en condiciones estándar,<sup>227</sup> es decir, mediante la activación del grupo carboxilo con diciclohexilcarbodiimida (DCC),<sup>241</sup> uso el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) para evitar la racemización del aminoácido y en presencia de una base como Et<sub>3</sub>N. Sin embargo, bajo estas condiciones estándar de acoplamiento no se observó la formación del fosfadipéptido **18a** (Esquema 2.7). Por lo tanto, se pensó primero en proteger el grupo

<sup>241</sup> J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1067.

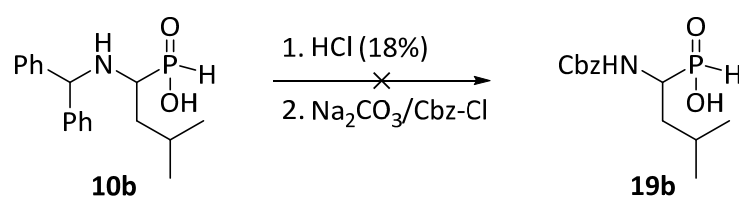
amino en los aductos **16**, para posteriormente acometer la adición fosfa-Michael seguido por la reacción de acoplamiento, según el diseño realizado inicialmente (Esquema 2.3).



**Esquema 2.7.** Reacción de acoplamiento del aducto **16a** con *N*-Boc-*L*-metionina.

### 2.3.3. Protección del grupo amino terminal

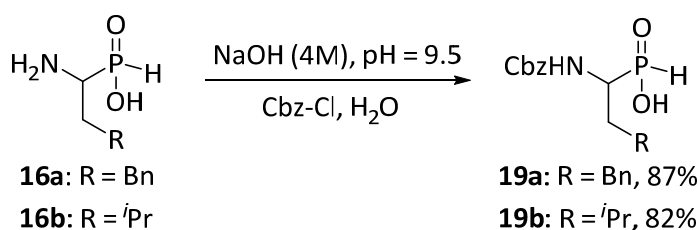
La protección del grupo amino terminal se hace imprescindible antes de la correspondiente adición fosfa-Michael. Para ello, la estrategia que se pensó podría ser más conveniente, fue la protección del grupo amino terminal por el grupo benciloxicarbonilo (Cbz), el cual podría desprotegerse en condiciones neutras. Para ello, inicialmente se intentó esta protección en una reacción en dos pasos. Así, el ácido  $\alpha$ -aminofosfínico *N*-protegido **10b** fue sometido a hidrólisis del grupo difenilmetilo en medio ácido, seguido del tratamiento del producto crudo con cloroformiato de bencilo (CbzCl) en medio básico (Esquema 2.8). No obstante, esta reacción one-pot no condujo al producto esperado **19b**.



**Esquema 2.8.** Reacción one-pot de *N*-desprotección/*N*-protección del grupo amino en el aducto **10b**.

Asimismo, se intentó acceder al ácido  $\alpha$ -aminofosfínico *N*-protegido **19b**, a través de una reacción multicomponente de Kabachnik-Fields, utilizando para ello carbamato de bencilo (CbzNH<sub>2</sub>), isovaleraldehído (**15b**) y ácido hipofosforoso (**13**). No obstante, bajo las condiciones óptimas para la formación de los correspondientes ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos *N*-protegidos **10** (ver Esquema 2.5), no se observó la formación del compuesto **19b**.

Dado que ninguna de las dos rutas nos permitió acceder a los ácido  $\alpha$ -aminofosfónicos *N*-Cbz protegidos **19**, decidimos trabajar directamente con los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos libres **16** y proceder a la *N*-protección con cloroformiato de bencilo (CbzCl). Inicialmente, aunque sin éxito, las condiciones utilizadas para la reacción de protección fueron mediante el empleo de CbzCl, utilizando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base en una mezcla de dioxano-H<sub>2</sub>O. Sin embargo, las condiciones óptimas de protección del grupo amino terminal en los compuestos **16**, fueron mediante el empleo de CbzCl, NaOH (4M) hasta pH = 9.5 y usando H<sub>2</sub>O como disolvente.<sup>242</sup> Bajo estas condiciones de reacción, los ácido  $\alpha$ -aminofosfónicos *N*-Cbz protegidos **19**, se obtuvieron con buenos rendimientos (Esquema 2.9).<sup>240</sup>



**Esquema 2.9.** Protección del grupo amino con cloroformiato de bencilo en medio básico.

#### 2.3.4. Adición fosfa-Michael

Los pseudodipéptidos fosfónicos **22a,b** que contienen derivados de homofenilalanina o leucina, respectivamente, fueron preparados de acuerdo con un procedimiento descrito previamente y basado en una adición fosfa-Michael<sup>243</sup> (Esquema 2.10). Generalmente se usan dos estrategias sintéticas típicas: (i) mediante adición de un acrilato a un ácido aminofosfónico preactivado en forma de silil éster trivalente,<sup>229c,244</sup> o (ii) mediante la adición del correspondiente acrilato al aminofosfinato en presencia de una base fuerte.<sup>227,245</sup>

Inicialmente, se estudió la activación del ácido aminofosfónico con TMS, ya que el uso de TMSCl/diisopropiletilamina hace posible la adición conjugada fosfa-Michael de los

<sup>242</sup> (a) H. E. Carter, R. L. Frank, H. W. Johnston, *Org. Synth.* **1943**, *23*, 13. (b) H. E. Carter, R. L. Frank, H. W. Johnston, *Org. Synth.* **1955**, *3*, 167.

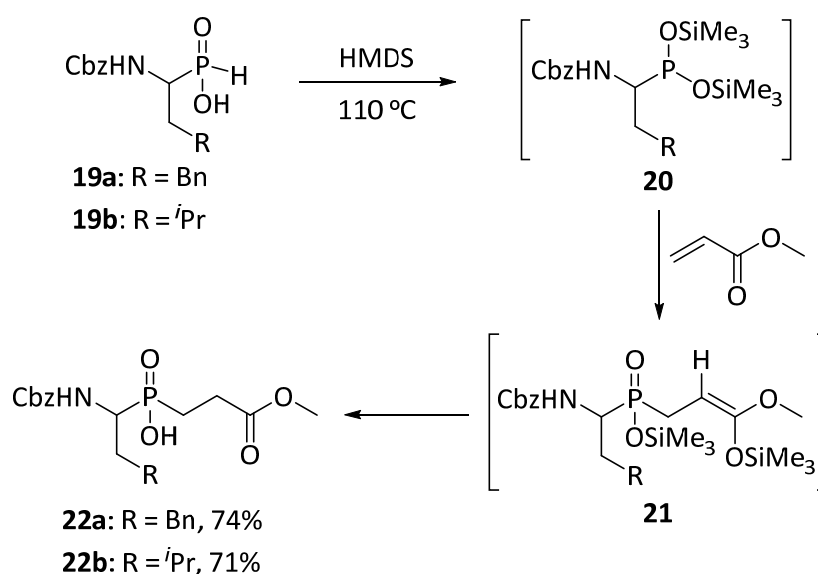
<sup>243</sup> (a) A. Yiotakis, S. Vassiliou, J. Jiracek, V. Dive, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6601. (b) M. Matziari, M. Nasopoulou, A. Yiotakis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2317.

<sup>244</sup> D. Grobelny, U. B. Goli, R. E. Galardy, *Biochemistry* **1989**, *28*, 4948.

<sup>245</sup> W. H. Parsons, A. A. Patchett, H. G. Bull, W. R. Schoen, D. Taub, J. Davidson, P. L. Combs, J. P. Springer, H. Gadebusch, B. Weissberger, M. E. Valiant, T. N. Mellin, R. D. Busch, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1772.

ácidos fosfónicos a varios electrófilos, bajo condiciones de reacción suaves.<sup>246</sup> No obstante, bajo estas condiciones de reacción, seguido de la adición de acrilato de metilo, el ácido  $\alpha$ -aminofosfónico *N*-Cbz protegido **19b** no se transformó en el correspondiente pseudodipéptido **22b**, recuperándose el compuesto de partida sin reaccionar. De igual forma, el uso de *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA)<sup>247</sup> como agente para preactivar el correspondiente ácido aminofosfónico **19b**, seguido de reacción con acrilato de metilo, tampoco condujo al pseudodipéptido esperado **22b**.

Sin embargo, hexametildisilazano (HMDS) a temperaturas elevadas (110 °C) ha sido muy utilizado para catalizar estas adiciones conjugadas. De esta forma, los ácidos *N*-benciloxicarbonilaminofosfónicos **19** se activaron en forma de silil ésteres trivalentes **20** mediante el calentamiento con HMDS. La adición de acrilato de metilo como el aceptor de Michael conduciría a los correspondientes intermedios **21**, cuya hidrólisis daría lugar a la formación de los pseudodipéptidos *N*-protegidos **22** con buenos rendimientos (Esquema 2.10).



**Esquema 2.10.** Adición fosfa-Michael para la formación de los correspondientes pseudodipéptidos **22**.

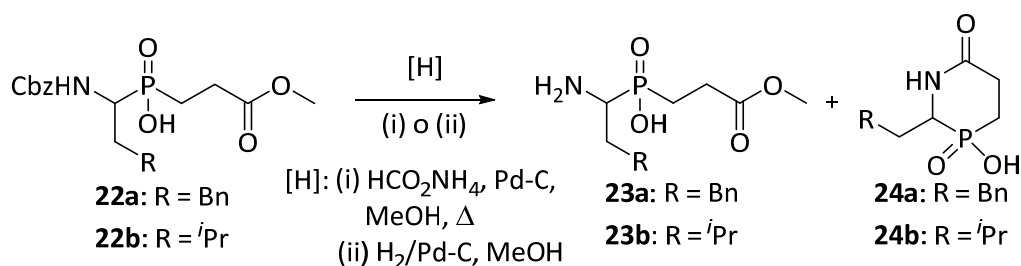
<sup>246</sup> E. A. Boyd, M. E. K. Boyd, V. M. Loh Jr., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1651.

<sup>247</sup> H. Chen, F. Noble, A. Mothe, H. Meudal, P. Coric, S. Danascimento, B. P. Roques, P. George, M. -C. Fournie-Zaluski, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1398.

### 2.3.5. Protección del grupo hidroxifosfinilo

Después de la preparación de los correspondientes pseudodipéptidos **22** y antes de proceder a la reacción de acoplamiento, supusimos la necesidad de proteger previamente el grupo hidroxifosfinilo en **22**. Tras una búsqueda bibliográfica, se han encontrado numerosos artículos contradictorios en cuanto a la protección de la función hidroxifosfinilo en los correspondientes pseudodipéptidos. Mientras algunos autores defienden la tesis de que la protección de dicho grupo no es necesaria durante la reacción de acoplamiento peptídica, tanto en fase sólida<sup>248</sup> como en disolución;<sup>225,249</sup> otros enfatizan en las serias limitaciones de los métodos de acoplamiento cuando los fosfinopéptidos no se encuentran adecuadamente protegidos en el átomo de fósforo.<sup>227,250</sup>

En nuestro caso, la protección del grupo hidroxifosfinilo en **22** se hizo necesaria, ya que todos los intentos de desprotección del grupo amino terminal en **22** en condiciones neutras, usando formiato amónico como agente de transferencia de hidrógeno<sup>251</sup> ( $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , Pd-C, MeOH) o hidrogenación convencional, usando  $\text{H}_2$  y Pd-C como catalizador, condujeron a la formación de las pseudodicetopiperazinas **24** como producto mayoritario de la reacción, junto con los pseudodipéptidos *N*-desprotegidos **23** como productos minoritarios (Esquema 2.11).



**Esquema 2.11.** Formación de pseudodicetopiperazinas **24** en la *N*-desprotección de los pseudodipéptidos **22**.

<sup>248</sup> J. -M. Campagne, J. Coste, L. Guillou, A. Heitz, P. Jouin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4181.

<sup>249</sup> (a) C. G. Caldwell, S. P. Sahoo, S. A. Polo, R. R. Eversole, T. J. Lanza, S. G. Mills, L. M. Niedzwiecki, M. Izquierdo-Martin, B. C. Chang, R. K. Harrison, D. W. Kuo, T. -Y. Lin, R. L. Stein, P. L. Durette, W. K. Hagmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 323. (b) H. Chen, B. P. Roques, M. -C. Fouenié-Zaluski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1511.

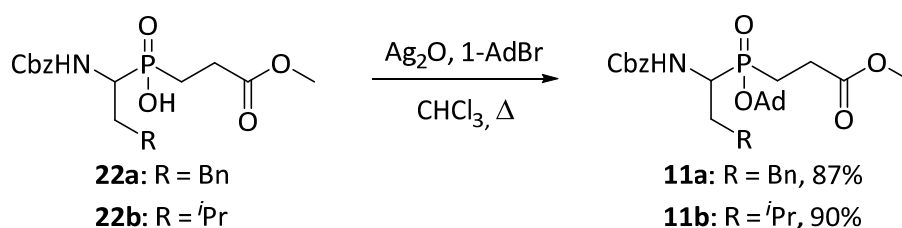
<sup>250</sup> (a) D. J. Miller, S. M. Hammond, D. Anderluzzi, T. D. H. Bugg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 131. (b) A. S. Kende, H. -Q. Dong, X. Liu, F. H. Ebetino, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4973.

<sup>251</sup> (a) M. K. Anwer, A. F. Spatola, *Synthesis* **1980**, 929. (b) S. Ram, L. D. Spicer, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 515. (c) B.-C. Chen, S. T. Chao, J. E. Sundee, J. Tellew, S. Ahmad, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1595. (d) F. Bellina, S. Cauteruccio, A. Di Fiore, C. Marchetti, R. Rossi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6060.



De esta manera, se eligió el grupo adamantilo<sup>229b,232b,243a,252</sup> como grupo protector de la función hidroxifosfinilo en **22**, ya que se puede desproteger fácilmente bajo las condiciones de desprotección clásicas requeridas para los aminoácidos *N*-Boc protegidos, que se introducirán en la última etapa de la síntesis.

La introducción del grupo adamantilo se llevó a cabo calentando a reflujo los ácidos fosfínicos **22a–b** con bromuro de adamantilo (1-AdBr) y óxido de plata en cloroformo. Así, se obtuvieron los pseudopeptídicos completamente protegidos derivados de homofenilalanina **11a** (R = Bn) y leucina **11b** (R = <sup>i</sup>Pr) con excelentes rendimientos (Esquema 2.12).



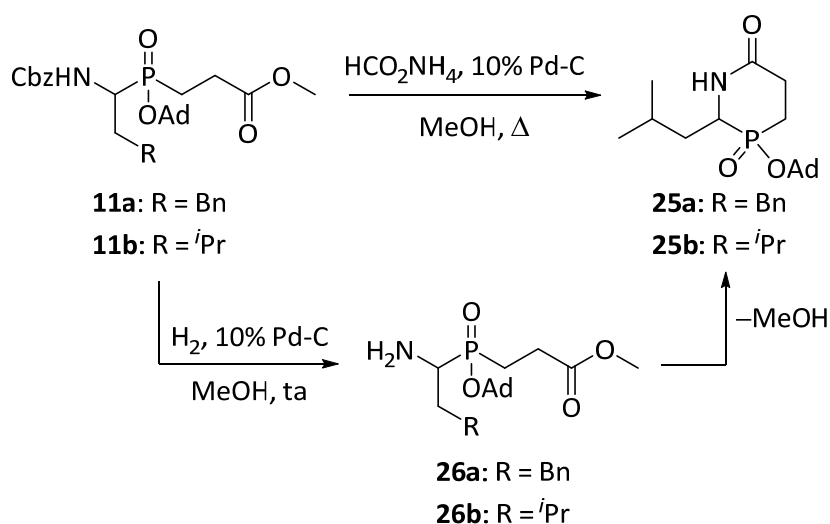
**Esquema 2.12.** Protección del grupo hidroxifosfinilo en los pseudodipéptidos **22**.

Estos pseudodipéptidos fosfínicos **11a–b** fueron utilizados como building blocks para su incorporación en péptidos. De esta manera, éstos fueron sometidos a una reacción de acoplamiento a través del extremo *N*-terminal, con diferentes *L*-aminoácidos *N*-protegidos, con el fin de diversificar la posición P<sub>2</sub> y así obtener varios tripéptidos fosfínicos. Sin embargo, antes de proceder a la reacción de acoplamiento peptídico, fue necesario la eliminación del grupo benciloxicarbonil (Cbz) con el fin de desbloquear el grupo amino terminal.

<sup>252</sup> (a) D. Georgiadis, M. Matziari, S. Vassiliou, V. Dive, A. Yiotakis, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14635. (b) S. Vassiliou, M. Xeilari, A. Yiotakis, J. Grembecka, M. Pawelczak, P. Kafarski, A. Mucha, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3187.

### 2.3.6. Desprotección del grupo amino terminal

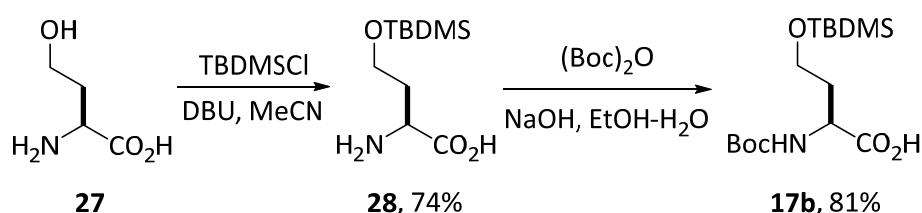
El grupo Cbz puede eliminarse por hidrogenación catalítica utilizando dos procedimientos distintos: (i) utilizando el método descrito por Anwer y Spatola,<sup>251a</sup> los cuales emplean formiato amónico como agente de transferencia de hidrógeno, en presencia del catalizador Pd-C, o (ii) H<sub>2</sub> en presencia del mismo catalizador. Teniendo en cuenta que algunos autores han encontrado cierto grado de eliminación del grupo adamantilo en el proceso de hidrogenación catalítica,<sup>243a</sup> inicialmente nos decantamos por el primer procedimiento. Bajo las condiciones descritas por Anwer y Spatola, nuestros pseudodipéptidos **11** no solo se *N*-desprotegen, sino que además se produce una ciclación intramolecular, previamente descrita en la literatura,<sup>243a</sup> para dar como producto mayoritario las pseudodicetopiperazinas **25** (Esquema 2.13). No obstante, la decarbobenciloxilación de los compuestos **11** se llevó a cabo satisfactoriamente, mediante hidrogenación catalítica utilizando H<sub>2</sub> en presencia de Pd/C como catalizador, dando lugar a los dipéptidos *N*-desprotegidos **26** con rendimientos casi cuantitativos (Esquema 2.13). Los compuestos **26** resultaron ser bastante inestables, ya que a temperatura ambiente se ciclan en pocas horas para dar los compuestos cíclicos **25**. Este es un factor a tener en cuenta a la hora del acoplamiento con los correspondientes aminoácidos, y por tanto, la hidrogenolisis, así como la reacción de acoplamiento con **26** debe de realizarse en una reacción one pot.



**Esquema 2.13.** Desprotección del grupo amino terminal en los pseudodipéptidos **11** mediante hidrogenolisis.

### 2.3.7. Preparación de los $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos

La etapa final en la síntesis de los pseudotripéptidos fosfínicos **1–9** (Figura 2.14), consiste en la diversificación de la posición P<sub>2</sub>, a través de una reacción de acoplamiento en el extremo *N*-terminal de los pseudodipéptidos fosfínicos **26**. Según el diseño original, con el fin de preparar estos fosfapéptidos como posibles inhibidores de Cat C, en la reacción de acoplamiento han de emplearse los aminoácidos *N*-Boc-metionina **17a** (Boc-*L*-Met-OH), disponible comercialmente, y *N*-Boc-*O*-TBDMS-homoserina **17b** (Boc-*L*-Hse(TBDMS)-OH), que fue protegido en dos etapas a partir de *L*-homoserina.<sup>253</sup> Así, según se observa en el Esquema 2.14, inicialmente el grupo hidroxilo de la *L*-homoserina (**27**) se protege como *tert*-butildimetilsililo (TBDMS) en medio básico.<sup>254</sup> A continuación, se protege el grupo amino del aminoácido *L*-*O*-TBDMS-homoserina (**28**) como *tert*-butoxicarbonilo (Boc), también en presencia de base,<sup>255</sup> para dar el aminoácido completamente protegido **17b**.



**Esquema 2.14.** Síntesis de *N*-Boc-*O*-TBDMS-homoserina **17b**.

Con el fin de encontrar las mejores condiciones en el proceso de elongación del extremo *N*-terminal de los aductos **26** (reacción de acoplamiento con los correspondientes aminoácidos), y así obtener los pseudotripéptidos fosfínicos finales **1–9**, inicialmente se utilizaron como agentes de acoplamiento peptídico una mezcla de DCC–HOBt–TEA en DMF,<sup>227</sup> así como también DCC–HOBt–*N*-metilmorfolina (NMM) en DMF.<sup>256</sup> Finalmente, se obtuvieron resultados satisfactorios cuando la reacción de acoplamiento se llevó a cabo con los pseudodipéptidos **26** y los aminoácidos *N*-Boc-*L*-Met-OH **17a** o *N*-Boc-*L*-Hse(TBDMS)-OH

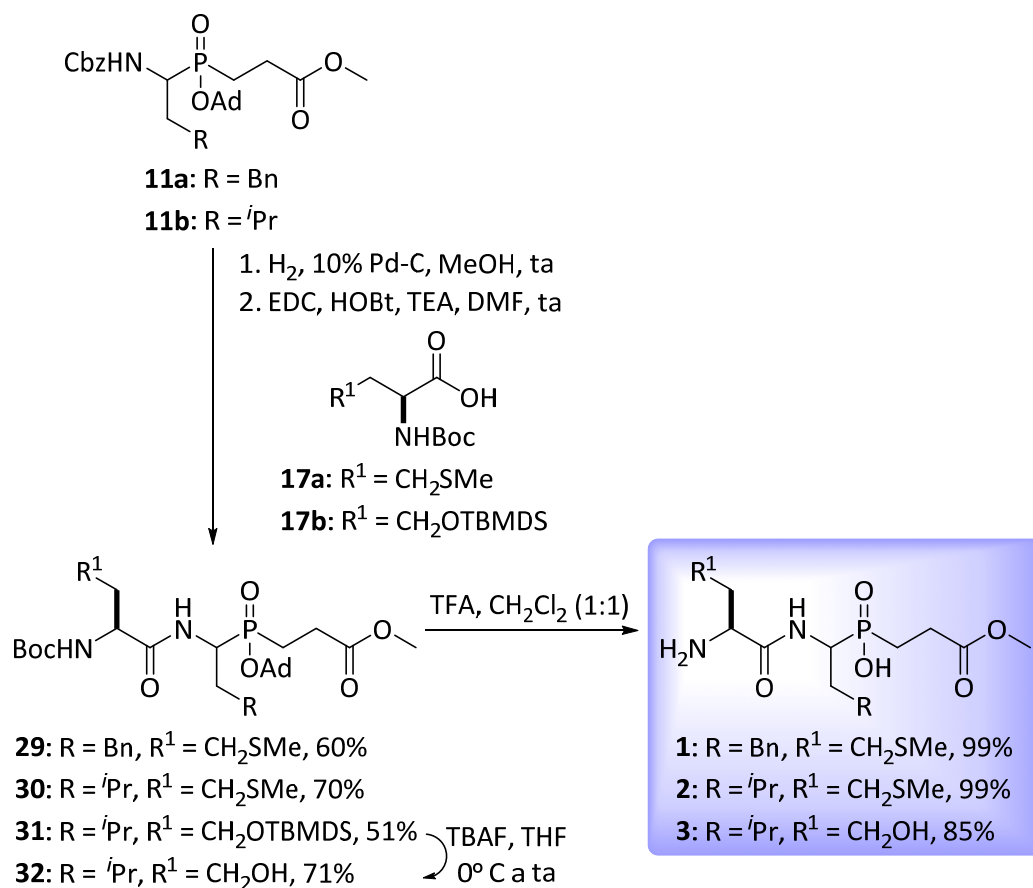
<sup>253</sup> F. A. Day, D. F. M. Launay, M. H. Charlton, D. F. C. Moffat, *PCT Int. Appl. WO* 2010043867 A1, 2010; *Chem. Abstr.* **2010**, 152, 477412.

<sup>254</sup> T. Kline, N. H. Andersen, E. A. Harwood, J. Bowman, A. Malanda, S. Endsley, A. L. Erwin, M. Doyle, S. Fong, A. L. Harris, B. Mendelsohn, K. Mdluli, C. R. H. Raetz, C. K. Stover, P. R. Witte, A. Yabannavar, S. Zhu, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3112.

<sup>255</sup> Y. Yuan, X. -M. Zou, Y. Niu, F. -R. Xu, K. Mou, B. Zhou, C. Wang, Y. -J. Li, G. -Y. Yang, P. Xu, *J. Chin. Pharm. Sci.* **2010**, 19, 423.

<sup>256</sup> R. Ramesh, K. D. Shipra Gupta, S. Chandrasekaran, *J. Chem. Sci.* **2008**, 120, 163.

**17b** utilizando como agente de acoplamiento peptídico EDC-HOBt-TEA en DMF.<sup>257</sup> Esta metodología parece ser un método simple y muy satisfactorio para la elongación del extremo *N*-terminal en cada uno de los dipéptidos fosfínicos en solución, ya que después de la etapa de hidrogenolisis y desprotección de *N*-Cbz, seguido de la etapa de acoplamiento peptídico, tras tratamiento del crudo y purificación cromatográfica, se obtuvieron los análogos tripeptídicos **29–31** con rendimientos satisfactorios (51–70%, Esquema 2.15).



**Esquema 2.15.** Reacción one-pot de acoplamiento peptídico para la elongación del extremo *N*-terminal en **11**. Desprotección del grupo amino terminal y la función hidroxifosfinilo en **29–30** y **32**.

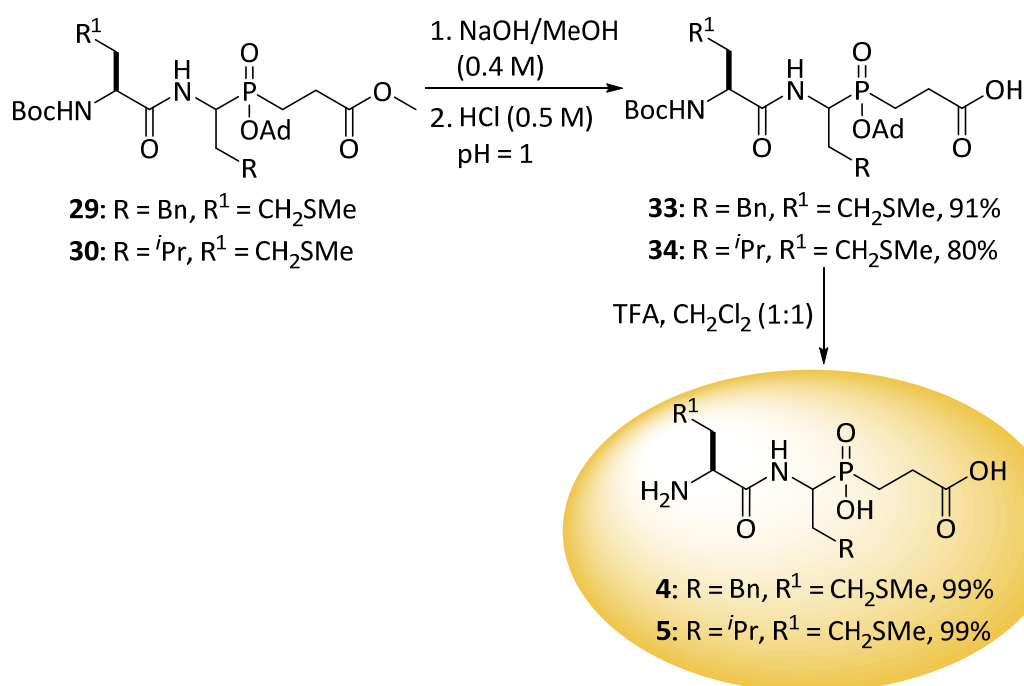
Finalmente, la desprotección tanto del grupo amino terminal, así como del grupo hidroxifosfinilo<sup>258</sup> en **29–30** permitiría obtener los correspondientes fosfotripeptidos **1–2** completamente desprotegidos. Teniendo en cuenta que ambos grupos protectores se

<sup>257</sup> (a) K. Strancar, D. Blanot, S. Gobec, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 343. (b) G. L. Hug, K. Bobrowski, D. Pogocki, G. Hörner, B. Marciniak, *Chem. Phys. Chem.* **2007**, *8*, 2202.

<sup>258</sup> D. Georgiadis, V. Dive, A. Yiotakis, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6604.

desprotegen en medio ácido, se eligió como condiciones óptimas aquellas que utilizaban medio ácido de TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Así, el tratamiento de **29–30** con una mezcla 1:1 de TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , condujo con excelentes rendimientos a los fosfotripéptidos **1–2** (Esquema 2.15, Tabla 2.2). La formación del compuesto **3** implicó la desprotección previa del grupo *O*-TBDMS en el pseudotripéptido **31** en condiciones estándar (TBAF, THF),<sup>259</sup> para dar **32**, seguido de eliminación de los grupos protectores *N*-Boc y *P*-OAd en las mismas condiciones empleadas anteriormente (Esquema 2.15, Tabla 2.2).

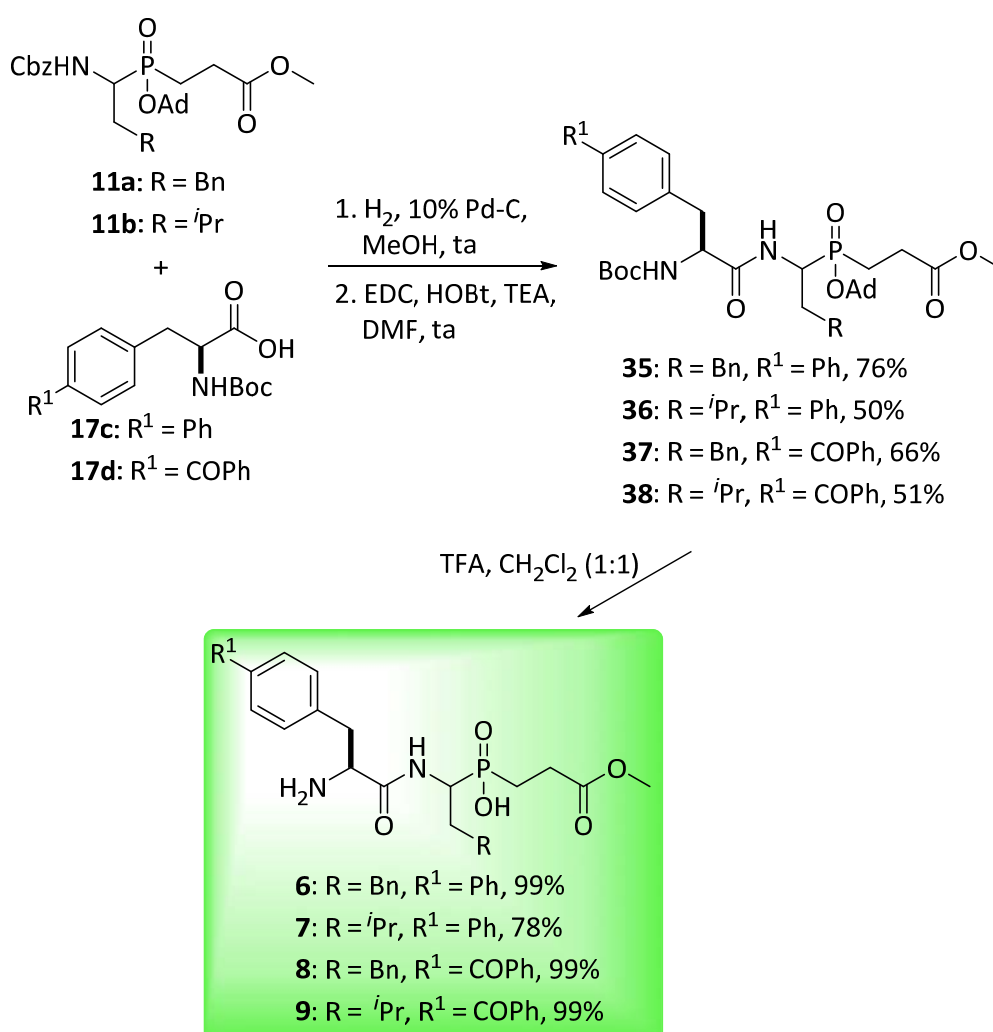
Los ésteres de metilo de los fosfotripéptidos **29** y **30** se sometieron a hidrólisis mediante el uso de NaOH en MeOH, seguido de un ajuste del pH con ácido clorhídrico diluido. A pesar de la presencia del éster de adamantilo, la saponificación de los ésteres metílicos en **29** y **30** fue totalmente selectiva, y permitió la preparación de los fosfotripéptidos **33** y **34**, respectivamente, con excelentes rendimientos (Esquema 2.16).<sup>243a</sup> La eliminación posterior de los grupos protectores *N*-Boc y *P*-OAd en las mismas condiciones ácidas descritas anteriormente, condujo a los productos objetivo como ácidos libres **4–5**. Ambas etapas se llevan a cabo con rendimientos prácticamente cuantitativos (superiores al 98%, Esquema 2.16, Tabla 2.2).



**Esquema 2.16.** Preparación de los ácidos carboxílicos libres **4** y **5**.

<sup>259</sup> A. Koubeissi, I. Raad, L. Ettouati, D. Guillet, C. Dumontet, J. Paris, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5700.

Una metodología similar se utilizó para la preparación de los análogos tripeptídicos **6–9** (Esquema 2.17, Tabla 2.2). La desprotección del grupo amino terminal en los pseudodipéptidos fosfínicos **11**, seguido por el acoplamiento con los correspondientes aminoácidos *N*-Boc protegidos, tales como, *N*-Boc-*L*-4,4'-bifenilalanina **17c** (*N*-Boc-*L*-Bip-OH) o *N*-Boc-*p*-benzoil-*L*-fenilalanina **17d** (*N*-Boc-*L*-Bpa-OH), utilizando como agente de acoplamiento EDC-HOBT-TEA en DMF,<sup>257</sup> proporcionó los derivados pseudotripeptídicos **35–38** con rendimientos moderados (50–76%, Esquema 2.17). La eliminación posterior de los grupos protectores *N*-Boc y *P*-OAd en las mismas condiciones ácidas descritas anteriormente, condujo a los fosfinotripeptidos objetivo **6–9** (Esquema 2.17, Tabla 2.2).



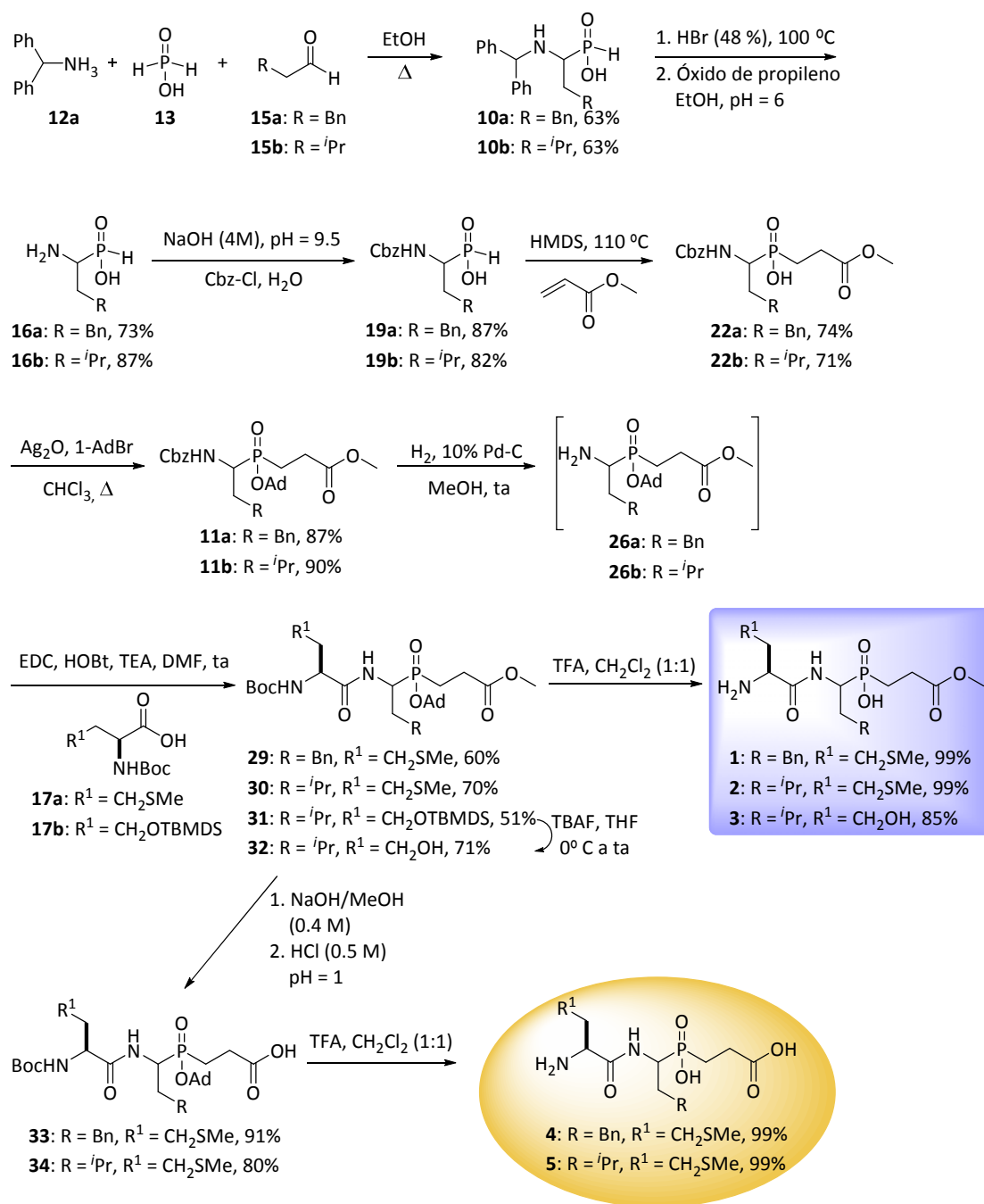
**Esquema 2.17.** Reacción one-pot de acoplamiento peptídico para la elongación del extremo *N*-terminal en **11**. Desprotección del grupo amino terminal y la función hidroxifosfinilo en **35–38**.

**Tabla 2.2.** Fosfinotripéptidos sintetizados para su evaluación como inhibidores de catepsina C.

| Compuesto | R               | R <sup>1</sup>      | Rto (%) |
|-----------|-----------------|---------------------|---------|
| <b>1</b>  | Bn              | CH <sub>2</sub> SMe | 99      |
| <b>2</b>  | <sup>i</sup> Pr | CH <sub>2</sub> SMe | 99      |
| <b>3</b>  | <sup>i</sup> Pr | CH <sub>2</sub> OH  | 85      |
| <b>4</b>  | Bn              | CH <sub>2</sub> SMe | 99      |
| <b>5</b>  | <sup>i</sup> Pr | CH <sub>2</sub> SMe | 99      |
| <b>6</b>  | Bn              | Ph                  | 99      |
| <b>7</b>  | <sup>i</sup> Pr | Ph                  | 78      |
| <b>8</b>  | Bn              | COPh                | 99      |
| <b>9</b>  | <sup>i</sup> Pr | COPh                | 99      |

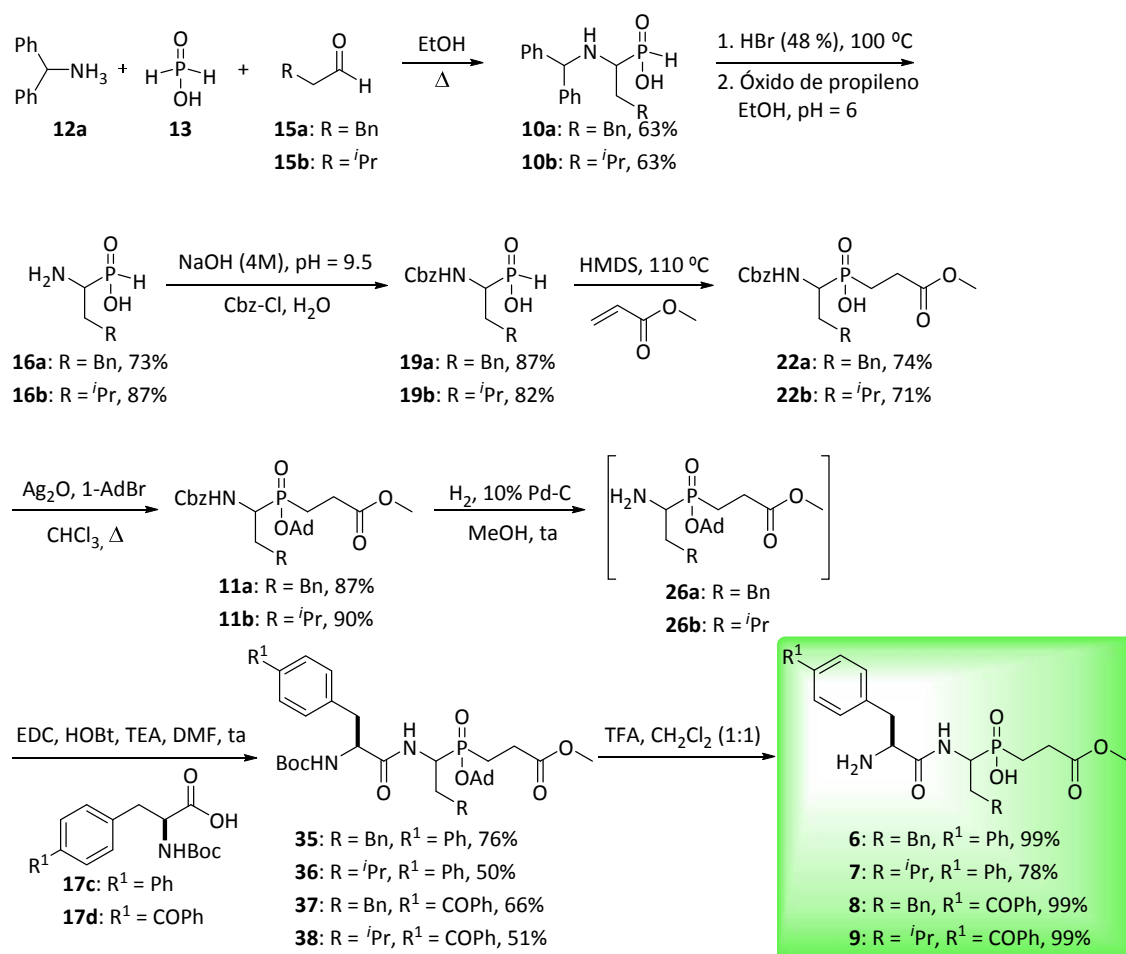
En los Esquema 2.18 y 2.19 se representa la ruta sintética global adoptada para la preparación de los fosfinotripéptidos **1–9**, preparados como inhibidores potenciales de Cat C.

*Diseño y preparación de nuevos inhibidores de catepsina C*



**Esquema 2.18.** Síntesis total de fosfotripéptidos 1–5.





Esquema 2.19. Síntesis total de fosfotripeptidos 6–9.

En conclusión, hemos desarrollado una ruta sintética para la preparación de fosfotripeptidos **1–9**, que van a ser objeto de estudio como inhibidores de Cat C. La estrategia utilizada consiste en la preparación del sintón  $\alpha$ -aminofosfinato a través de una reacción multicomponente de Kabachnik-Fields, con formación del enlace N–C–P. A continuación, la etapa clave consiste en una adición fosfa-Michael de estos nucleófilos fosforados a ésteres acrílicos y formación del pseudodipeptido. Finalmente, la elongación de la cadena peptídica mediante reacción de acoplamiento con aminoácidos en condiciones suaves, nos ha permitido preparar los pseudotripeptidos fosfónicos **1–9** objeto de estudio.

---

**Nota:**

*La numeración de las figuras, esquemas y tablas en los siguientes capítulos comenzará con el número 1.*

## **Capítulo 3: Síntesis y reactividad de nitrosoalquenos C-4 funcionalizados**

---

|  |     |
|--|-----|
| 3.1. Introducción.....   | 89  |
| 3.2. Estructura y propiedades físicas de nitrosoalquenos.....  | 91  |
| 3.3. Métodos de síntesis de nitrosoalquenos.....   | 93  |
| 3.3.1. Eliminación 1,4 a partir de $\alpha$ -halooximas.....   | 93  |
| 3.3.2. Eliminación 1,4 a partir de $\alpha$ -halotrialkilsililoximas promovida por fluoruro.....                                   | 94  |
| 3.3.3. Otros métodos de adición-eliminación.....   | 95  |
| 3.4. Reacciones de nitrosoalquenos.....  | 98  |
| 3.4.1. Adición conjugada.....  | 98  |
| 3.4.2. Cicloadiciones.....   | 105 |
| 3.4.2.1. Nitrosoalquenos como componentes $4\pi$ en cicloadiciones [4+2] (Esquema 3.16, ruta a).....                               | 106 |
| 3.4.2.2. Nitrosoalquenos como componentes $2\pi$ en cicloadiciones [4+2] a través del doble enlace C-C (Esquema 3.16, ruta b)..... | 111 |
| 3.4.2.3. Nitrosoalquenos como componentes $2\pi$ en cicloadiciones [4+2] a través del doble enlace N-O (Esquema 3.16, ruta c)..... | 112 |
| 3.4.2.4. Nitrosoalquenos en cicloadiciones [3+2].....  | 114 |

---

---

---

|   |     |
|---|-----|
| 3.5. Resultados y discusión.....  | 119 |
| 3.5.1. Síntesis de nitrosoalquenos funcionalizados en C-4.....  | 119 |
| 3.5.1.1. <i>Síntesis de precursores de nitrosoalquenos vía halogenación de oximas (Esquema 3.34, ruta a)</i> .....  | 120 |
| 3.5.1.1.1. Síntesis de oximas fosforadas <i>vía</i> alenos fosforados.....  | 120 |
| 3.5.1.1.2. Síntesis de oximas fosforadas <i>vía</i> $\beta$ -cetofosfonatos.....  | 120 |
| 3.5.1.1.3. Síntesis de oximas fosforadas <i>vía</i> enamina.....  | 121 |
| 3.5.1.1.4. Síntesis de oximas fosforadas <i>vía</i> cetofosfanóxidos.....   | 121 |
| 3.5.1.1.5. Síntesis de $\alpha$ -halooximas.....  | 122 |
| 3.5.1.2. <i>Síntesis de precursores de nitrosoalquenos vía condensación de <math>\alpha</math>-halocetonas con hidroxilamina (Esquema 3.34, ruta b)</i> ..... | 125 |
| 3.5.1.2.1. Preparación de $\alpha$ -halocetonas funcionalizadas.....  | 125 |
| 3.5.1.2.2. Preparación de $\alpha$ -halooximas funcionalizadas.....   | 126 |
| 3.5.1.3. <i>Preparación de nitrosoalquenos derivados de fosfanóxido, fosfonato y carboxilato</i> .....  | 127 |
| 3.5.2. Reactividad de nitrosoalquenos.....  | 129 |
| 3.5.2.1. <i>Reacciones de cicloadición de nitrosoalquenos con enol éteres</i> .....   | 129 |
| 3.5.2.2. <i>Reactividad de nitrosoalquenos frente a heterociclos ricos en electrones</i> .....  | 140 |
| 3.5.2.2.1. Reactividad de nitrosoalquenos frente a indol.....   | 140 |
| 3.5.2.2.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a pirrol.....  | 144 |
| 3.5.2.2.3. Reactividad de nitrosoalquenos frente a 2,5-dimetilpirrol.....   | 147 |
| 3.5.2.2.4. Estudio teórico.....   | 150 |
| 3.5.2.2.4.1. <u>Reactividad de nitrosoalquenos frente a indol</u> .....   | 152 |
| 3.5.2.2.4.2. <u>Reactividad de nitrosoalquenos frente a pirrol</u> .....  | 162 |
| 3.5.2.2.4.3. <u>Reactividad de nitrosoalquenos frente a 2,5-dimetilpirrol</u> .....   | 170 |
| 3.5.2.3. <i>Adición conjugada enantioselectiva organocatalizada de nitrometano a nitrosoalquenos</i> .....  | 177 |
| 3.5.2.3.1. Introducción.....  | 177 |
| 3.5.2.3.2. Estudio preliminar de la adición conjugada de nitrometano a nitrosoalquenos promovida por base.....  | 183 |
| 3.5.2.3.3. Evaluación de la base.....   | 184 |
| 3.5.2.3.4. Evaluación del catalizador.....  | 185 |

---

---

---

---

|   |     |
|---|-----|
| 3.5.2.3.4.1. <u>Alcaloides derivados de <i>cinchona</i></u> ..... | 185 |
| 3.5.2.3.4.2. <u>Catalizadores bifuncionales</u> .....             | 188 |
| 3.5.2.3.5. Evaluación del efecto del agua.....                    | 192 |
| 3.5.2.3.6. Evaluación del disolvente y de la temperatura.....     | 192 |

---

---



### 3.1. Introducción

Los nitrosoalquenos son nitroso derivados funcionalizados donde la presencia de un doble enlace en conjugación con el grupo nitroso introduce nuevos centros de reactividad en estos compuestos, lo que incrementa su valor sintético. Por tanto, la utilidad de los nitrosoalquenos<sup>167</sup> como aceptores en adiciones conjugadas,<sup>260</sup> asociado a la fácil conversión del grupo nitroso en otros grupos funcionales, como oximas o cetonas,<sup>166b</sup> o su capacidad para actuar como dienos en reacciones hetero-Diels–Alder para la preparación de derivados de 1,2-oxazinas,<sup>261</sup> ha sido ampliamente estudiada. El grupo nitroso es un potente sustituyente aceptor de electrones; esto implica un efecto crucial sobre las propiedades químicas de todos los sistemas conjugados que lo contienen. En particular, el grupo nitroso es conocido por promover eficientemente la sustitución nucleofílica en los derivados de benceno, y en algunos casos su influencia de activación es aún más pronunciada que la del grupo nitro.<sup>262,263</sup>

La existencia de nitrosoalquenos como intermedios altamente reactivos<sup>167,264</sup> en la reacción de  $\alpha$ -halooximas con bases nucleófilas fue postulado por primera vez por Mathaipoulos en 1898 (Figura 3.1).<sup>265</sup> Algunos nitrosoalquenos han sido identificados por resonancia magnética nuclear (RMN).<sup>266</sup> La síntesis del primer compuesto estable de este tipo, el trifluoronitroso etileno (Figura 3.2), no fue posible hasta 1960.<sup>267</sup> Desde entonces, sólo se han podido preparar unos pocos nitrosoalquenos estables. Nitrosoalquenos estabilizados en el carbono  $\beta$  con grupos alquilo terciarios,<sup>268</sup> por sustituyentes aceptores de electrones tales como los halógenos<sup>167,266,267,269</sup> o por conjugación con los anillos

<sup>260</sup> (a) A. A. Tishkov, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova, Y. A. Strelenko, I. D. Nesterov, M. Y. Antipin, S. L. Ioffe, S. E. Denmark, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9477. (b) G. Trewartha, J. N. Burrows, A. G. M. Barret, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3553.

<sup>261</sup> (a) R. Zimmer, H. -U. Reissig, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 339. (b) T. C. Wabnitz, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 828. (c) J. K. Gallos, V. C. Sarli, Z. S. Massen, A. C. Varvogli, C. Z. Papadoyanni, S. D. Papaspyrou, N. G. Argyropoulos, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 565. (d) L. R. Domingo, M. T. Picher, P. Arroyo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2570.

<sup>262</sup> J. Miller, J. Parker, *Aust. J. Chem.* **1958**, *11*, 302.

<sup>263</sup> Th. J. de Boer, I. P. Dirkx, en *"The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups"*, Ed. H. Feuer, John Wiley and Sons, Inc.: New York, 1970, Part 1, Cap. 8, p. 492.

<sup>264</sup> I. M. Lyapkalo, S. L. Ioffe, *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 467.

<sup>265</sup> G. Mathaipoulos, *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 2396.

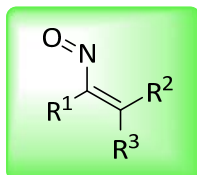
<sup>266</sup> E. Francotte, R. Merenyi, B. Vladenbulcke-Coyette, H. -G. Viehe, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1208.

<sup>267</sup> C. E. Griffin, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1398.

<sup>268</sup> K. Wieser, A. Berndt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 70.

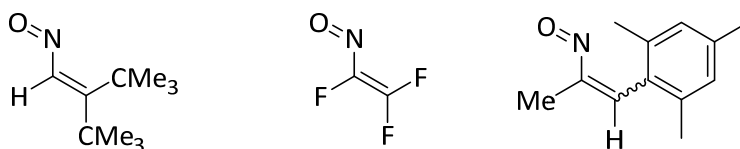
<sup>269</sup> (a) T. S. Cameron, C. K. Prout, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2285. (b) G. Gilli, V. Bertolasi, A. C. Veronese, *Acta Crystallogr.* **1983**, *B39*, 450. (c) Y. A. Jakson, J. P. Parakka, M. V. Lakshmikantham, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2616.

aromáticos<sup>270</sup> pueden ser aislados. Por lo tanto, la evidencia de la formación de nitrosoalquenos es generalmente indirecta, y proviene de experimentos *in situ*, que incluyen adiciones de Michael<sup>260</sup> o cicloadiciones [4+2].<sup>261</sup>



**Figura 3.1.** Estructura general de nitrosoalqueno.

Esta estabilización adicional puede deberse por un lado al bloqueo estérico en C-4, y a la estabilización de los electrones no enlazantes del heteroátomo en el sistema diénico, por otra. En este último caso, el consecuente descenso del carácter electrófilo puede reducir la tendencia que poseen estos compuestos a la polimerización. Particularmente inestables son aquellas especies en las que un átomo de hidrógeno ocupa la posición C-4.



**Figura 3.2.** Algunos nitrosoalquenos estables caracterizados.

<sup>270</sup> W. Höbold, U. Prietz, W. Pritzkow, *Prakt. Chem.* **1969**, 311, 260.



## 3.2. Estructura y propiedades físicas de nitrosoalquenos

Algunas propiedades espectroscópicas de nitrosoalquenos de vida larga fueron descritas por Francotte y col. en 1981.<sup>266</sup> El color azul se debe a una banda de absorción en el espectro visible entre 630 y 800 nm correspondiente a una transición  $n \rightarrow \pi^*$ . La banda de absorción del grupo nitroso en el espectro de IR ha sido descrita ente 1550–1620  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>271,272</sup> El espectro infrarrojo muestra normalmente dos bandas de absorción en la región 1420–1660  $\text{cm}^{-1}$ . Una banda en el rango 1420–1480  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a las vibraciones de estiramiento del enlace N=O.<sup>268</sup> La absorción a longitudes de onda más cortas (1500–1600  $\text{cm}^{-1}$ ) corresponde a las vibraciones del enlace C=C.<sup>266</sup>

La rica reactividad que poseen estos sistemas radica en el fuerte carácter electrófilo de C-4. Los nitrosoalquenos pueden considerarse como olefinas electrón deficientes o como sistemas 1,3-heterodiénicos. Por tanto, la mayor parte de los trabajos publicados hasta la fecha acerca de su reactividad, hace referencia a adiciones de tipo Michael (mediante el tratamiento con nucleófilos), o cicloadiciones hetero-Diels–Alder (mediante reacción con olefinas neutras o electrónicamente ricas). Por otro lado, las 1,2-oxazinas accesibles mediante el empleo de olefinas debidamente funcionalizadas, constituyen, una familia de compuestos muy importante en química médica. Así, las 1,2-oxazinas han sido usadas como intermedios sintéticos en la preparación de análogos de inhibidores de glicosidasa,<sup>273</sup> inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) tipo IV,<sup>274</sup> o inhibidores de la neuraminidasa,<sup>275</sup> y pirroles funcionalizados.<sup>276</sup> No sólo son importantes como constituyentes estructurales de metabolitos policétidos secundarios,<sup>277</sup> derivados de tricodermamidas marinas,<sup>278</sup> así como fungicidas y bactericidas de amplio espectro,<sup>279</sup> sino que también han encontrado numerosas aplicaciones en la síntesis total de compuestos

<sup>271</sup> (a) J. H. Boyer en *“The Chemistry of the Nitro and Nitroso groups”*, Ed. H. Feuer, Inters. Publ. New York, 1969, Cap. 5. (b) H. Metzger, H. Meier en *“Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie”*, Ed. E. Muller, G. Thieme Verlag: Stuttgart, 1971, Vol. 10/1, p. 893.

<sup>272</sup> B. G. Gowenlock, W. Lüttke, *Quart. Rev.* **1958**, *12*, 321.

<sup>273</sup> (a) R. Henning, U. Learch, H. Urbach, *Synthesis* **1989**, 265. (b) A. Defoin, H. Sarazin, C. Strehler, J. Streith, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5653. (c) P. Bach, M. Bols, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3461.

<sup>274</sup> A. Y. Sukhorukov, Y. D. Boyko, S. L. Ioffe, Y. A. Khomutova, Y. V. Nelyubina, V. A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7893.

<sup>275</sup> B. Bressel, H. -U. Reissig, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 527.

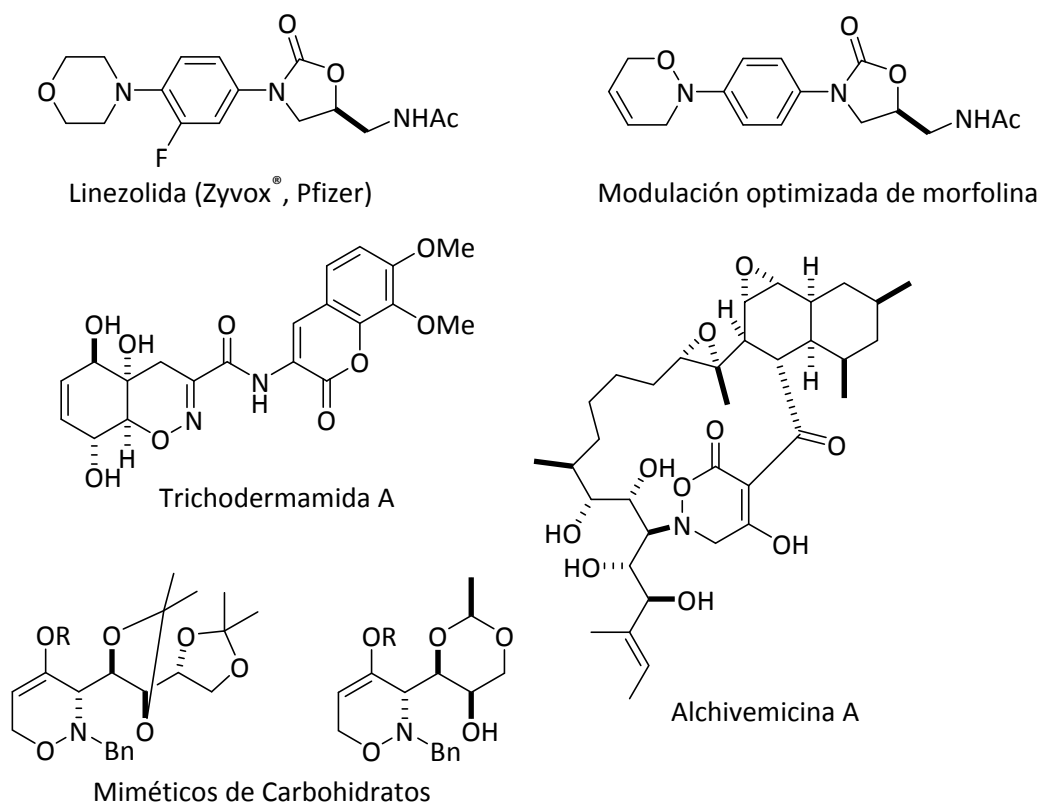
<sup>276</sup> (a) M. Miyashita, B. Z. E. Awen, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7569. (b) C. Hippeli, R. Zimmer, H. -U. Reissig, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 469.

<sup>277</sup> Y. Kim, Y. In, T. Ishida, H. Onaka, Y. Igarashi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3514.

<sup>278</sup> C. D. Lu, A. Zakarian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6829.

<sup>279</sup> M. K. Manjula, K. M. L. Rai, S. L. Gaonkar, K. A. Raveesha, S. Satish, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 280.

nitrogenados naturales y biológicamente activos, tales como alcaloides,<sup>280</sup> feromonas,<sup>281</sup> miméticos de carbohidratos<sup>282</sup> o  $\alpha$ -aminoácidos no naturales<sup>261c</sup> (Figura 3.3). Asimismo, se ha comprobado que algunas estructuras derivadas de linezolida (Zyvox®, Figura 3.3), en las que el grupo morfolino ha sido sustituido por un anillo de 1,2-oxazina, presentan una potente actividad antibacteriana *in vitro* frente a una amplia gama de bacterias Gram-positivas<sup>283</sup> similar a la de linezolida.



**Figura 3.3.** 1,2-Oxazinas con importantes actividades biológicas.

<sup>280</sup> (a) H. Suzuki, S. Aoyagi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6374. (b) C. Parmeggiani, F. Cardona, L. Giusti, H. -U. Reissig, A. Goti, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10595.

<sup>281</sup> R. Zimmer, M. Collas, M. Roth, H. -U. Reissig, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 709.

<sup>282</sup> L. Bouche, H. -U. Reissig, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 23.

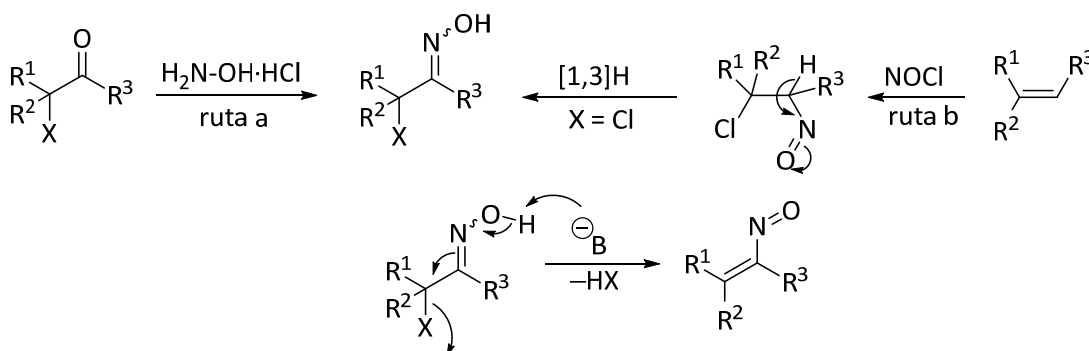
<sup>283</sup> S. D'Andrea, Z. B. Zheng, K. DenBleyker, J. C. Fung-Tomc, H. Yang, J. Clark, D. Taylor, J. Bronson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2834.

### 3.3. Métodos de síntesis de nitrosoalquenos

#### 3.3.1. Eliminación 1,4 a partir de $\alpha$ -halooximas

La eliminación 1,4 promovida por bases en oximas funcionalizadas en la posición  $\alpha$  por buenos grupos salientes, constituye el método más simple, importante y comúnmente utilizado para la generación de nitrosoalquenos. Aunque en la mayoría de los casos un halógeno (generalmente cloro) se emplea como grupo saliente, existen algunos ejemplos de otros grupos salientes como grupos nitrilo,<sup>268</sup> sulfonatos,<sup>284</sup> oxiranos,<sup>285</sup> sulfóxidos,<sup>286</sup> y fenilsulfonatos.<sup>287</sup>

La oxima  $\alpha$ -halogenada se puede sintetizar desde la correspondiente  $\alpha$ -haloacetona por condensación con hidroxilamina (Esquema 3.1, ruta a). Las  $\alpha$ -clorooximas pueden obtenerse además, por adición de cloruro de nitrosilo (NOCl) a olefinas (Esquema 3.1, ruta b).<sup>288</sup> Ésta constituye una ruta eficiente cuando en el carbono hidroxiiimínico existen grupos electrón atractores ( $R^1 = \text{CHO}, \text{COMe}, \text{COPh}, \text{CN}\dots$ ).<sup>289</sup>



**Esquema 3.1.** Síntesis de nitrosoalquenos mediante eliminación 1,4 desde  $\alpha$ -halooximas.

La elección de la base y el disolvente es muy importante, ya que como se ha mencionado anteriormente, los nitrosoalquenos son susceptibles de ataques nucleófilos. Además, la modificación de la base permite controlar la velocidad de generación de

<sup>284</sup> W. Kisan, W. Pritskow, *J. Prakt. Chem.* **1978**, 320, 59.

<sup>285</sup> (a) E. J. Corey, L. S. Melugin, M. F. Haslanger, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3117. (b) S. E. Denmark, M. S. Dappen, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 798.

<sup>286</sup> H. G. Corkins, L. Storace, E. R. Osgood, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2025.

<sup>287</sup> B. M. Trost, D. Barret, *Tetrahedron* **1996**, 52, 6903.

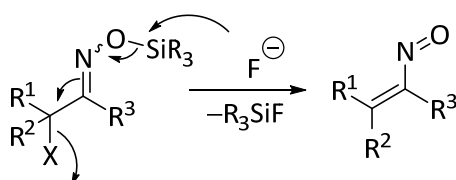
<sup>288</sup> W. A. Tilden, W. A. Shenstone, *J. Chem. Soc.* **1877**, 31, 554.

<sup>289</sup> K. A. Oglobin, V. P. Semenov, *J. Org. Chem. USSR* **1965**, 1, 1378.

nitrosoalquenos. En las cicloadiciones donde los nitrosoalquenos reaccionan lentamente, se emplean bases como los carbonatos alcalinos<sup>290</sup> o hidróxidos,<sup>291</sup> que al ser poco solubles en disolventes orgánicos, reducen la velocidad de la reacción generando de forma controlada los nitrosoalquenos, evitando así las reacciones secundarias no deseadas. Por otra parte, las bases orgánicas solubles como aminas<sup>268,270</sup> o alcóxidos<sup>292</sup> se emplean en las reacciones más rápidas de nitrosoalquenos, como las adiciones de Michael. En muchas ocasiones, en la adición nucleofílica a nitrosoalquenos, el propio nucleófilo suele actuar también como base.<sup>293</sup>

### 3.3.2. Eliminación 1,4 a partir de $\alpha$ -halotrialkilsililoximas promovida por fluoruro

Denmark demostró que los nitrosoalquenos pueden generarse también por desililación mediada por iones fluoruro en  $\alpha$ -halo-*O*-sililoximas (Esquema 3.2).<sup>285b,294</sup> Este método proporciona algunas ventajas sobre el método anterior. Una de las ventajas más notables de este protocolo es que el nitrosoalqueno puede generarse en la reacción en el mismo instante en que se añade una fuente de fluoruro, típicamente fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) o fluoruro de cesio. En el método mediado por base que implica reacciones tipo Michael, se utiliza generalmente un equivalente adicional del nucleófilo como base para generar los nitrosoalquenos. Por lo tanto, el protocolo de Denmark es preferible cuando el nucleófilo es caro o difícil de obtener.



**Esquema 3.2.** Síntesis de nitrosoalquenos mediante eliminación 1,4 desde  $\alpha$ -halotrialkilsililoximas.

<sup>290</sup> (a) A. Dornow, H. D. Jordan, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 76. (b) R. Faragher, T. L. Gilchrist. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1979**, 249.

<sup>291</sup> (a) P. Ciattoni, L. Rivolta, *Chim. Ind. (Milan)* **1967**, *49*, 1186. (b) A. Lemos, J. P. Lourenco, *Arkivoc* **2010**, 170.

<sup>292</sup> M. Ohno, N. Naruse, S. Torimitsu, M. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1119.

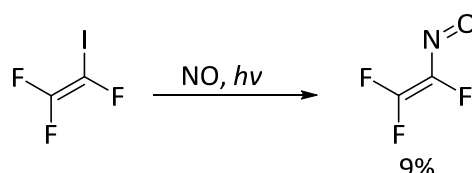
<sup>293</sup> M. Ohno, N. Naruse, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1129.

<sup>294</sup> (a) S. E. Denmark, M. S. Dappen, J. A. Sternberg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4741. (b) S. E. Denmark, M. S. Dappen, N. L. Sear, R. T. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3466.

Denmark observó también que, tanto en el método mediado por iones fluoruro como en el mediado por base, la geometría de la oxima y la orientación estereoquímica del grupo saliente no tienen ninguna influencia sobre la generación del nitrosoalqueno. Este hecho es significativo en cuanto que permite mayor flexibilidad en la preparación de precursores de nitrosoalquenos. Asimismo, este método permite generar el nitrosoalqueno de forma más rápida que el método mediado por base,<sup>285b</sup> estos productos intermedios tienen vidas medias entre 3–5 veces más cortas en el medio de reacción en comparación con los generados mediante las correspondientes  $\alpha$ -halooximas y trietilamina.

### 3.3.3. Otros métodos de adición-eliminación

Aunque la mayoría de los nitrosoalquenos usados en la literatura han sido generados *vía* eliminación de  $\alpha$ -clorooximas y  $\alpha$ -cloro-*O*-sililoximas, existen algunos métodos alternativos que están bastante limitados en su alcance sintético. La reacción de vinil radicales con óxido nítrico es una forma directa pero poco eficiente para la preparación de nitrosoalquenos.<sup>267,295</sup> Este método fue utilizado para la preparación del primer nitrosoalqueno aislable, trifluoronitrosoetileno, mediante irradiación de 1,1,2-trifluoroiodoetileno en presencia de óxido nítrico (Esquema 3.3).

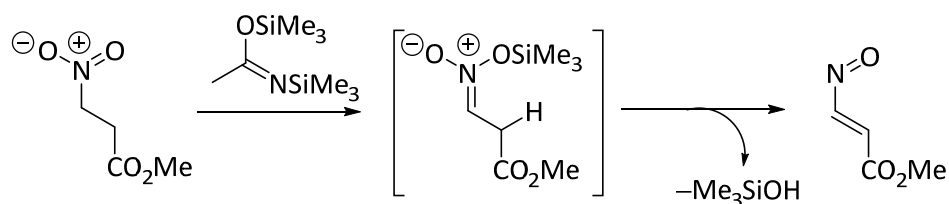


**Esquema 3.3.** Síntesis del trifluoronitrosoetileno, primer nitrosoalqueno aislable.

La *O*-sililación de nitroalcanos con el reactivo *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) ha resultado ser un reactivo eficiente para promover la generación de nitrosoalquenos (Esquema 3.4), mediante la eliminación espontánea en el correspondiente sililnitronato intermedio.<sup>296</sup>

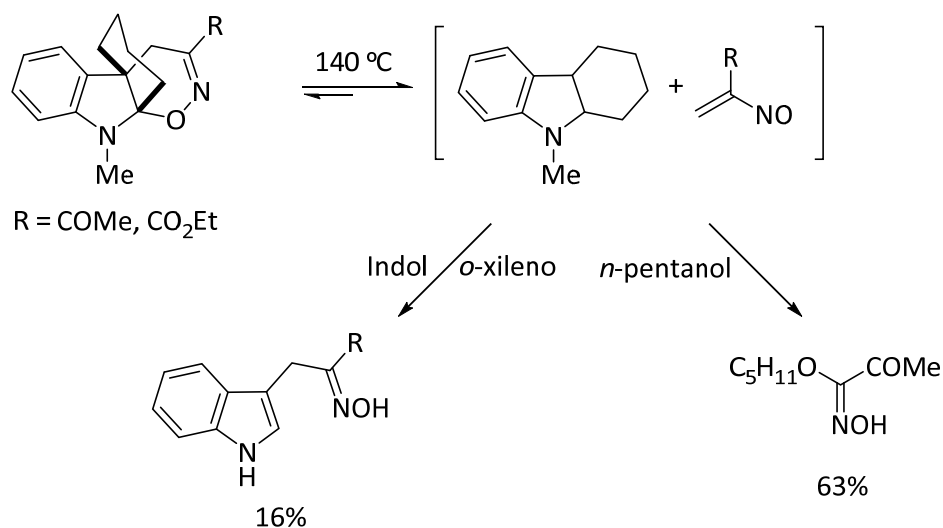
<sup>295</sup> (a) A. G. Sherwood, H. E. Gunning, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3506. (b) J. -M. Surzur, C. Dupuy, M. P. Bertrand, R. Nouguier, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2782.

<sup>296</sup> (a) S. L. Ioffe, I. M. Lyapkalo, A. A. Tishkov, V. M. Danilenko, Y. A. Strelenko, V. A. Tartakovsky, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13085. (b) A. V. Ustinov, A. D. Dilman, S. L. Ioffe, P. A. Belyakov, Y. U. Strelenko, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, *51*, 1457.



**Esquema 3.4.** Generación de nitrosoalquenos mediante O-sililación de nitroalcanos con BSA.

Existen algunos otros ejemplos de preparación de nitrosoalquenos a través de reacciones de fragmentación de anillos. Así por ejemplo, la apertura de  $\alpha$ -bromo-oxazinonas con un hidróxido<sup>297</sup> o la descomposición fotoquímica de 2-azidopiridina *N*-óxidos,<sup>298</sup> conduce a la formación de nitrosoalquenos intermedios. Asimismo, reacciones retro-Michael<sup>299</sup> y retro-Diels–Alder<sup>300</sup> proceden *vía* nitrosoalquenos, especialmente en aquellos casos en los que la apertura del anillo conduce a sistemas más estables como en el caso de los anillos aromáticos (Esquema 3.5).



**Esquema 3.5.** Generación de nitrosoalquenos por fragmentación térmica de la indolinooxazina.

<sup>297</sup> A. Silveira, S. K. Satra, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 873.

<sup>298</sup> (a) A. B. Abramovitch, B. W. Cue, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1478. (b) A. B. Abramovitch, I. Shinkai, B. W. Cue, A. Ragan, J. L. Atwood, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 415. (c) J. P. Dirlam, B. W. Cue, K. J. Gombatz, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 76.

<sup>299</sup> S. Ranganathan, B. B. Singh, C. S. Panda, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2415.

<sup>300</sup> D. E. Davies, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1479.

Más recientemente se ha descrito la preparación de nitrosoalquenos a través de la reducción de 2,2-bis(aryl)-1-nitroalquenos catalizados por paladio.<sup>301</sup>

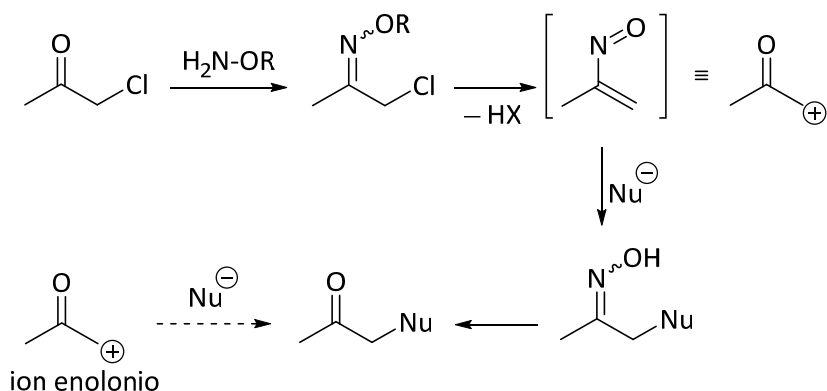
---

<sup>301</sup> T. H. H. Hsieh, V. M. Dong, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3062.

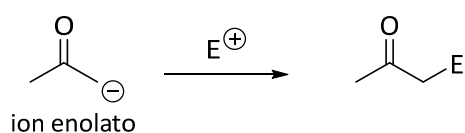
### 3.4. Reacciones de nitrosoalquenos

#### 3.4.1. Adición conjugada

La utilidad de nitrosoalquenos como aceptores en adiciones conjugadas proporciona una herramienta muy útil, aunque muy poco explorada, para la síntesis de carbonilos  $\alpha$ -funcionalizados (Esquema 3.6). Así, el nitrosoalqueno puede actuar como sustituto de un ion enolonio,<sup>302</sup> permitiendo la construcción de carbonilos  $\alpha$ -funcionalizados. Comparado con la química convencional de enolatos, donde se obtiene un carbonilo  $\alpha$ -funcionalizado mediante adición de electrófilos a enolatos (Esquema 3.7), esta metodología supone la construcción umpolung de carbonilos  $\alpha$ -funcionalizados mediante la adición de nucleófilos a nitrosoalquenos intermedios (Esquema 3.6). De este modo, la  $\alpha$ -haloacetona puede convertirse en  $\alpha$ -halooxima o  $\alpha$ -cloro-*O*-sililoxima, proporcionando el nitrosoalqueno tras una eliminación 1,4. La adición *in situ* de un nucleófilo al nitrosoalqueno, permite la obtención de una oxima  $\alpha$ -sustituída que puede desoximarse dando lugar a la cetona  $\alpha$ -sustituída buscada.



**Esquema 3.6.** Construcción umpolung de carbonilos  $\alpha$ -funcionalizados.



**Esquema 3.7.** Síntesis de carbonilos  $\alpha$ -funcionalizados mediante adición de electrófilos a enolatos.

<sup>302</sup> (a) P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2935. (b) P. A. Wender, J. M. Erhardt, L. J. Letendre, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2114.



Existen en la literatura algunos ejemplos de desplazamiento directo  $S_N2$  en  $\alpha$ -haloacetonas,<sup>303</sup> y en menor medida en  $\alpha$ -haloaldehídos.<sup>304</sup> Sin embargo, este método no es general ya que muchos nucleófilos se adicionan preferentemente en el carbono electrófilo del carbonilo. Además, el tratamiento de  $\alpha$ -haloacetonas con malonatos y otras bases nucleófilas puede conducir a un reordenamiento Favorskii no deseado.<sup>305</sup>

Una gran variedad de heteronucleófilos y nucleófilos carbonados dan lugar a adiciones de Michael a nitrosoalquenos. Algunos heteronucleófilos que participan en esta reacción incluyen alcoholes, acetatos, aminas, azidas, nitritos y tioles.<sup>167,264,293</sup> Los nucleófilos carbonados incluyen enolatos de éster y cetona,  $\beta$ -dicarbonilos, malononitrilo, acetiluros, iluros de sulfoxonio y reactivos de Grignard de alquilo o arilo.<sup>167,264,293</sup> Algunos nucleófilos carbonados tales como enaminas y éteres de enol, que producen cicloaductos formales [4+2], reaccionan probablemente a través de un mecanismo por pasos que implica una adición conjugada seguida de cicloadición.

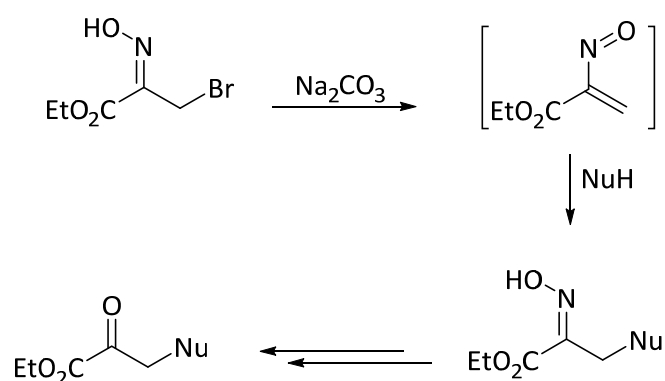
Gilchrist y *col.*<sup>306</sup> describieron en los años sesenta la adición conjugada de malonato, heterociclos nitrogenados y tioles al nitrosoalqueno derivado de la correspondiente  $\alpha$ -bromooxima (Esquema 3.8), obteniendo los compuestos de adición con rendimientos de moderados a buenos. Además de evolucionar bajo condiciones de reacción suaves, las adiciones transcurren con total regioselectividad. Este proceso se aplicó a la preparación de  $\alpha$ -aminoésteres mediante la reducción de los correspondientes  $\alpha$ -hidroxiiminoésteres. Esta reacción parece estar limitada al empleo de buenos nucleófilos, ya que el uso de sistemas aromáticos o sustratos con baja nucleofilia, como tiofeno o 1,3-dimetoxibenceno, no dan lugar al producto de adición conjugada.

<sup>303</sup> (a) F. E. Zeigler, I. Chliwner, K. W. Fowler, S. J. Kanfer, S. J. Kuo, N. D. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 790. (b) S. Tsuboi, K. Shinhama, A. Takeda, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 523. (c) T. Herman, R. Carlson, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3657. (d) D. Fortin, F. Gaudette, E. Marsault, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4167. (e) F. Caussanel, P. Deslongchamps, Y. L. Dory, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4799. (f) M. Ishizaki, H. Satoh, O. Hoshino, K. Nishitani, H. Hara, *Heterocycles* **2004**, *63*, 827.

<sup>304</sup> (a) A. Kirrmann, P. Chancel, M. Vignalow, P. Federlin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 707. (b) A. Takeda, T. Sadao, Y. Oota, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4148.

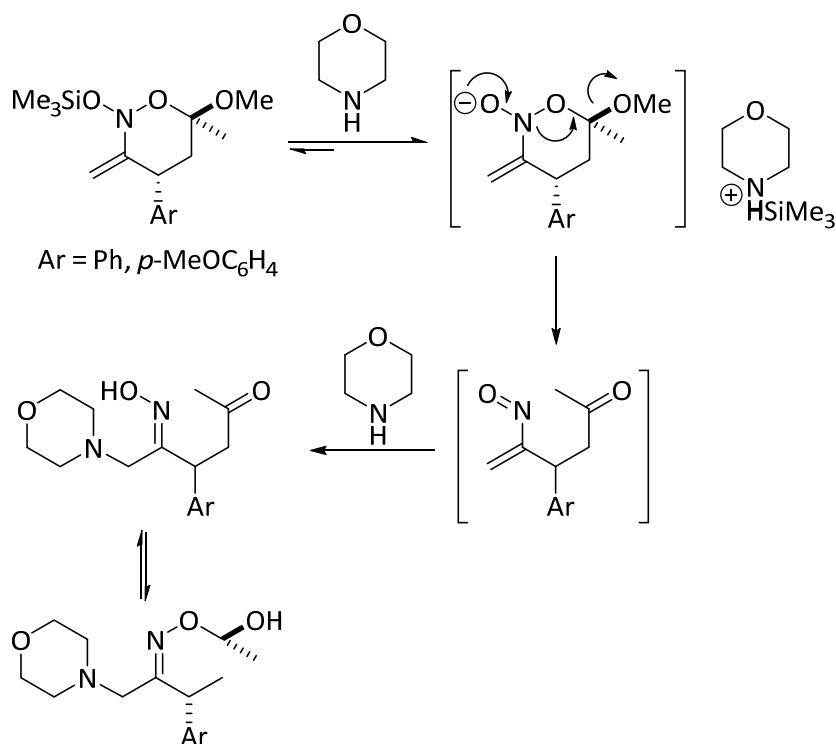
<sup>305</sup> T. Sakai, H. Tabata, A. Takeda, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4618.

<sup>306</sup> T. L. Gilchrist, D. A. Lingham, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1089.



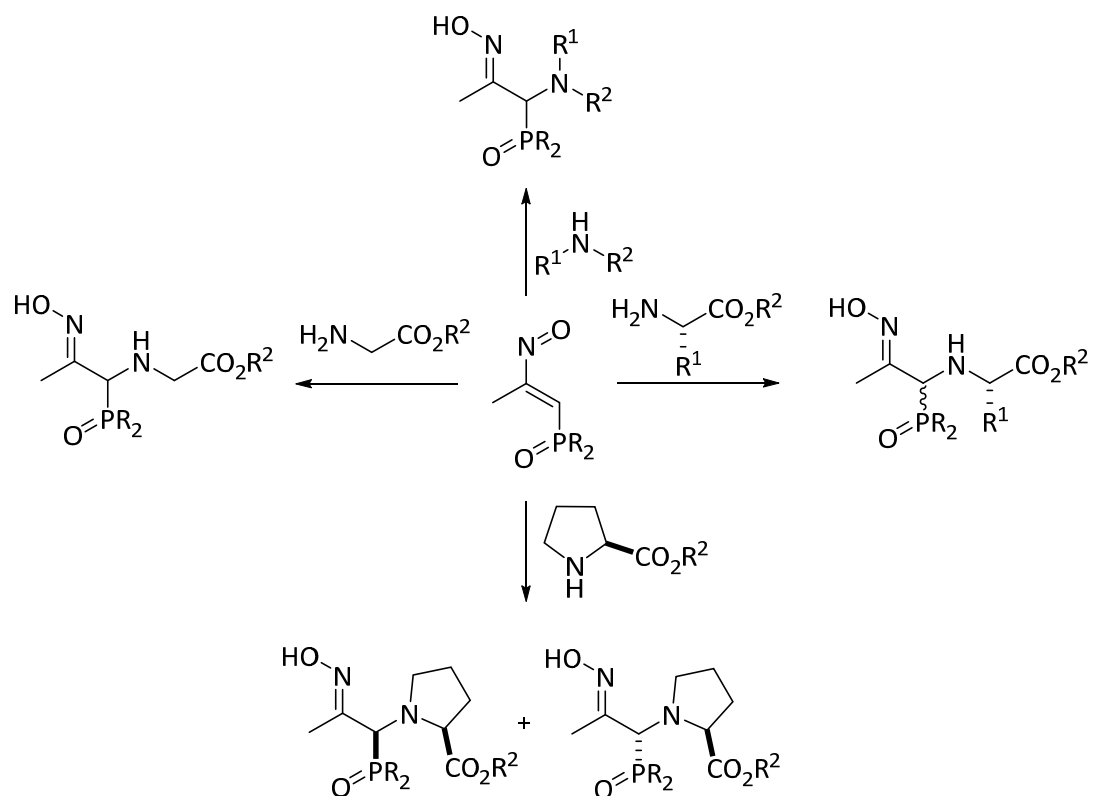
**Esquema 3.8.** Reactividad de nitrosoalquenos frente a nucleófilos.

Asimismo las aminas resultaron ser eficientes nucleófilos en la adición 1,4 a nitrosoalquenos (Esquema 3.9). Así, por ejemplo, el grupo de Denmark<sup>260a</sup> ha sintetizado  $\alpha$ -aminooximas mediante la adición de morfolina al heterodieno generado *in situ* a partir de nitrosales.



**Esquema 3.9.** Adición conjugada de aminas a nitrosoalquenos.

Nuestro grupo de investigación describió también la adición conjugada de aminas y aminoésteres ópticamente activos a nitrosoalquenos fosforados, para la preparación de compuestos  $\alpha$ -aminofosforados funcionalizados (Esquema 3.10).<sup>307</sup>

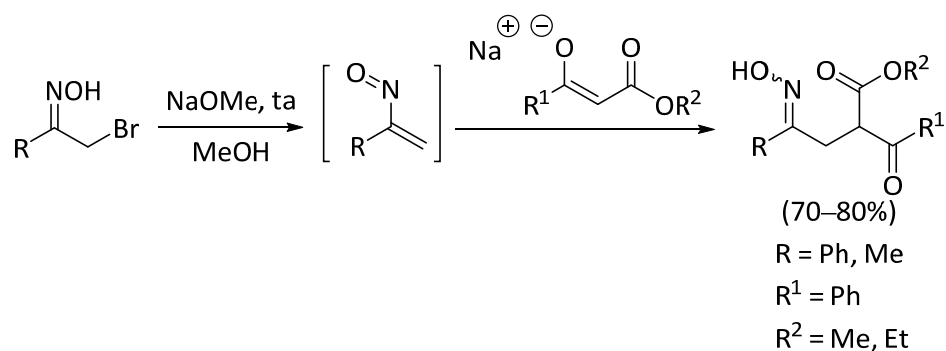


**Esquema 3.10.** Adición conjugada de aminas y aminoésteres a nitrosoalquenos fosforados.

Los nitrosoalquenos pueden también participar en reacciones de alquilación con nucleófilos carbonados bajo condiciones de reacción suaves. Los nucleófilos preparados a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos se pueden adicionar a nitrosoalquenos generados *in situ* a partir de  $\alpha$ -bromoximas, dando lugar a las correspondientes oximas  $\alpha$ -sustituidas (Esquema 3.11). Algunos de los ejemplos más antiguos de estas reacciones de adición conjugada se publicaron por Sprio y *col.*<sup>308</sup>

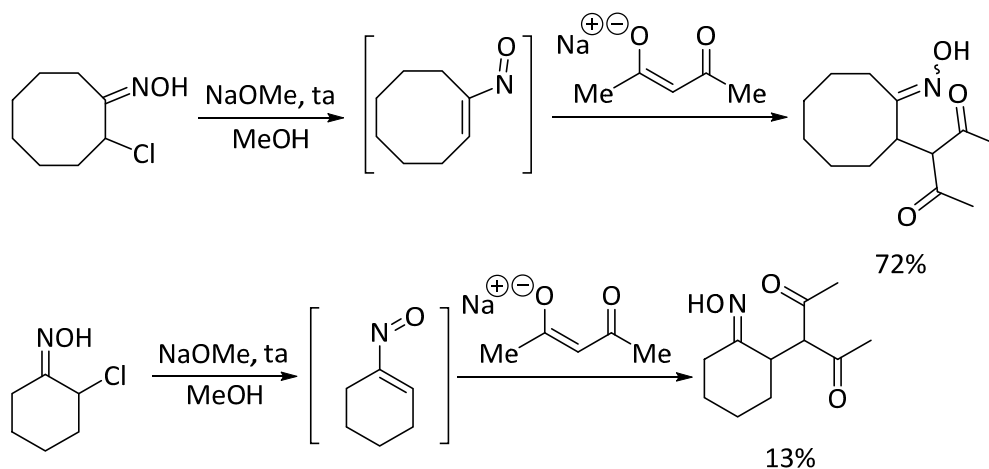
<sup>307</sup> J. M. de los Santos, R. Ignacio, D. Aparicio, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5202.

<sup>308</sup> V. Sprio, G. C. Vaccaro, *Ann. Chim. (Rome)* **1959**, 49, 2075.



**Esquema 3.11.** Adición de  $\beta$ -cetoésteres a nitrosoalquenos.

Otros ejemplos sobre la adición de enolatos a nitrosoalquenos cíclicos están recogidos en el Esquema 3.12. Ohno *et al.* observaron que la estabilidad del nitrosoalqueno cíclico depende del tamaño del anillo. Cuanto mayor sea el tamaño del anillo del nitrosoalqueno, mayor es el rendimiento.<sup>293</sup>

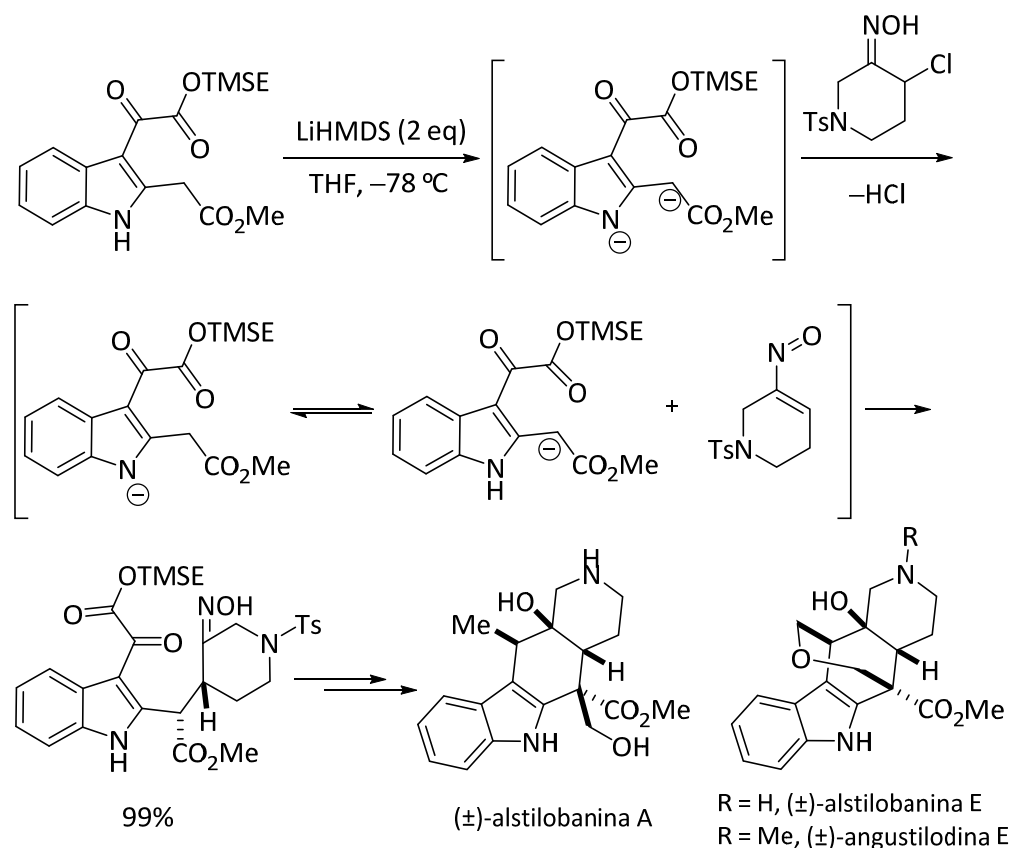


**Esquema 3.12.** Adición de enolatos a nitrosoalquenos cíclicos.

Weinreb *et al.*<sup>309</sup> exploraron la adición conjugada intermolecular de nitrosoalquenos en la síntesis total de los alcaloides ( $\pm$ )-alstilobanina A y E y ( $\pm$ )-angustilodina (Esquema 3.13). Así, el tratamiento básico del ceto diéster proporcionó el correspondiente dianión, que medió en la eliminación 1,4 de  $\alpha$ -clorooxima dando lugar al monoanión, el cual está

<sup>309</sup> (a) Y. Feng, M. M. Majireck, S. M. Weinreb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12846. (b) Y. Feng, M. M. Majireck, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7.

probablemente en equilibrio con el correspondiente anión.<sup>310</sup> Curiosamente, sólo el monoanión reacciona con el nitrosoalqueno para proporcionar una mezcla de diastereoisómeros, que sirvió como precursor común para la síntesis total de (±)-altilobanina A y E y (±)-angustilodina.

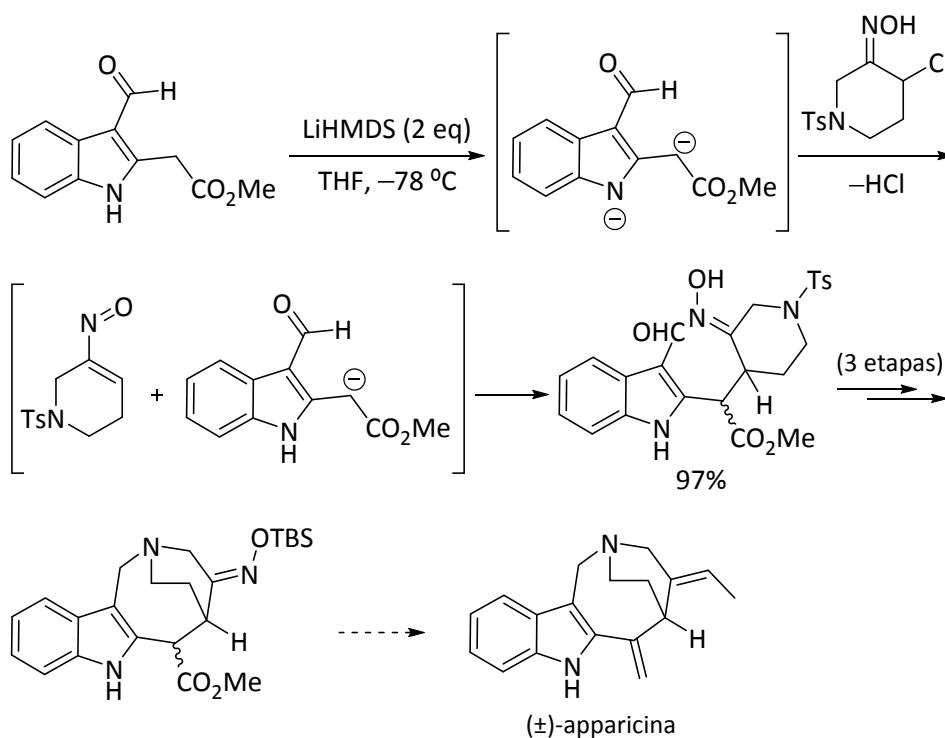


**Esquema 3.13.** Síntesis total de los alcaloides (±)-altilobanina A y E y (±)-angustilodina.

Utilizando una estrategia similar a la descrita anteriormente, Weinreb y *col.*<sup>311</sup> accedieron al núcleo tetracíclico de la aparicina, un alcaloide indólico monoterpénico, mediante tratamiento del indol-2-acetato de metilo con dos equivalentes de LiHMDS para generar el dianión. La adición de la  $\alpha$ -clorooxima a este dianión condujo a la formación del nitrosoalqueno que reaccionó con el nucleófilo carbonado dando lugar a la correspondiente oxima, la cual se transformó a continuación en el esqueleto tetracíclico de la aparicina (Esquema 3.14).

<sup>310</sup> K. Koyama, Y. Hirasawa, K. Zaima, T. C. Hoe, K. -L. Chan, H. Morita, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6483.

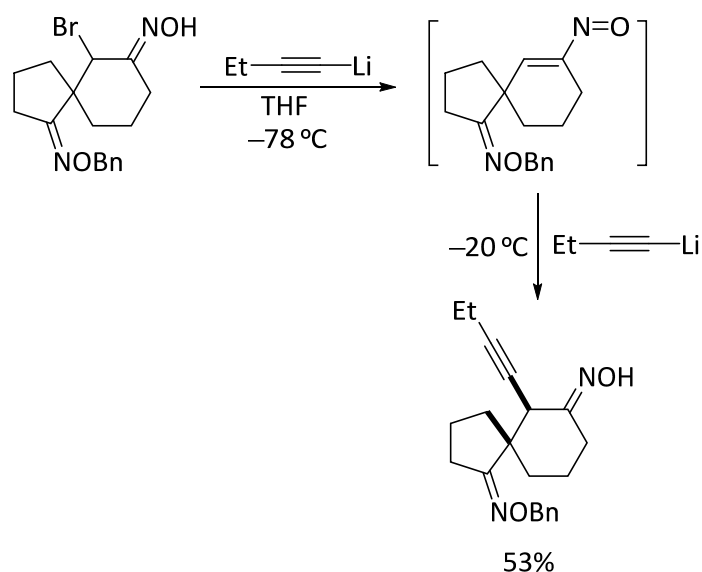
<sup>311</sup> P. S. Chauhan, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6389.



**Esquema 3.14.** Síntesis total de la (±)-apparicina.

También se ha descrito la generación de nitrosoalquenos seguido de adición nucleófila de compuestos organometálicos. Así, por ejemplo, los reactivos de Grignard alquílicos o arílicos se han adicionado a  $\alpha$ -halooximas cíclicas y acíclicas para proporcionar las correspondientes oximas  $\alpha$ -sustituidas.<sup>167,264,293</sup>

Existen también ejemplos de adición de reactivos organolíticos a nitrosoalquenos. Corey describió la adición de acetiluro de litio al nitrosoalqueno generado a partir de  $\alpha$ -bromoxima para proporcionar una oxima alquilada.<sup>161</sup> En este caso, es necesario utilizar al menos dos equivalentes de nucleófilo, el primer equivalente actúa como base para generar el nitrosoalqueno a partir de la  $\alpha$ -halooxima, mientras que el segundo se añade al nitrosoalqueno generando la oxima alquilada (Esquema 3.15).

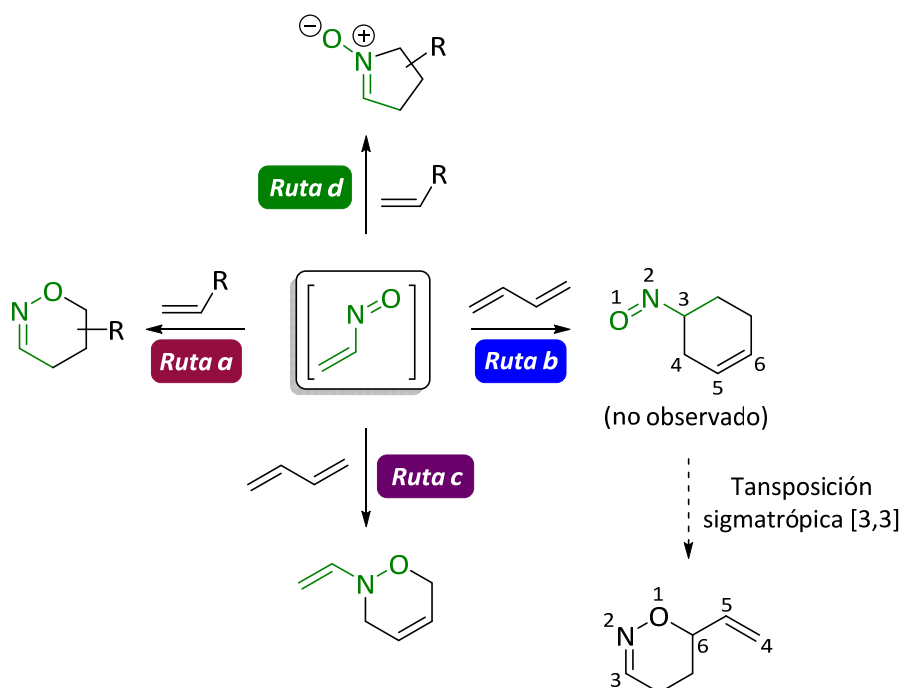


**Esquema 3.15.** Adición de reactivos organolíticos a nitrosoalquenos.

### 3.4.2. Cicloadiciones

Las reacciones de cicloadición que involucran a nitrosoalquenos, es uno de los métodos sintéticos más utilizados, y por tanto, grandes esfuerzos se han dirigido en este área existiendo un gran número de publicaciones al respecto.

En principio, un nitrosoalqueno puede participar de cuatro modos distintos en reacciones de cicloadición. El primero consiste en una reacción hetero-Diels–Alder con demanda electrónica inversa en la que el nitrosoalqueno, que participa como componente  $4\pi$ , reacciona con un dienófilo proporcionando un derivado de 1,2-oxazina (Esquema 3.16, ruta a). Un segundo tipo posible de cicloadición implica la participación del doble enlace  $C=C$  del nitrosoalqueno como componente  $2\pi$  en una cicloadición  $[4+2]$  dando lugar a un  $\gamma$ -nitrosoalqueno cíclico (Esquema 3.16, ruta b). Sin embargo, éste último no se puede aislar, y puede experimentar una reacción espontánea de transposición sigmatrópica  $[3,3]$  para generar una 1,2-oxazina. Otra posibilidad se basa en una reacción hetero-Diels–Alder, donde el grupo nitroso ( $N=O$ ) actúa como dienófilo para formar el correspondiente cicloaducto (Esquema 3.16, ruta c). Por último, aunque menos frecuente, existen algunas reacciones de cicloadición  $[3+2]$  de nitrosoalquenos para la preparación de nitronas intermedias (Esquema 3.16, ruta d).



**Esquema 3.16.** Modos de participación de nitrosoalquenos en reacciones de cicloadición.

### 3.4.2.1. Nitrosoalquenos como componentes $4\pi$ en cicloadiciones [4+2] (Esquema 3.16, ruta a)

La cicloadición [4+2] es, tal vez, la reacción más importante de nitrosoalquenos, determinando el desarrollo de la química de estos compuestos en las últimas décadas. En esta reacción, los nitrosoalquenos actúan como componentes  $4\pi$  (heterodienos conjugados) dando lugar a una gran variedad de 1,2 oxazinas altamente funcionalizadas.<sup>299</sup>

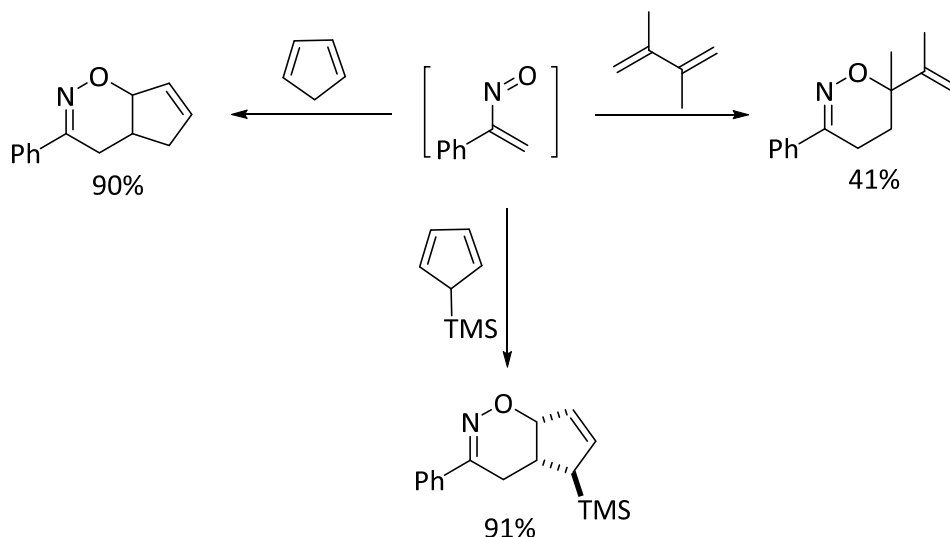
Se han utilizado una gran variedad de olefinas electrónicamente ricas en la reacción de cicloadición [4+2] con demanda electrónica inversa.<sup>291b</sup> Así por ejemplo, algunos dienófilos utilizados en esta reacción incluyen entre otros, enol éteres, enaminas, alilsilanos, alenos e incluso fullerenos.<sup>312</sup>

Este tipo de adición se observó por primera vez en la reacción del ciclopentadieno, 2,3-dimetilbutadieno y 5-trimetilsililciclopentadieno con  $\alpha$ -nitrosoestireno (Esquema 3.17).<sup>290b</sup> Más tarde, esta reacción se extendió a otros alquenos y nitrosoalquenos, donde

<sup>312</sup> H. -T. Yang, X. -J. Ruan, C. -B. Miao, H. -T. Xi, Y. Jiang, Q. Meng, X. -Q. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7337.



en general, estos últimos no presentan sustitución en el carbono  $\beta$ .<sup>266,313,314</sup> Aunque este tipo de cicloadiciones también es posible con nitrosoalquenos  $\beta$ -sustituídos.<sup>266,296a,314,315</sup>



**Esquema 3.17.** Reactividad de  $\alpha$ -nitrosoestireno frente a dienos conjugados cíclicos y acíclicos.

Como ejemplo representativo, Reissig y *col.*<sup>261a,316</sup> demostraron cómo el nitrosoalqueno electrófilo, 1-nitroso-1-trifluorometil etileno, da lugar a cicloadiciones hetero-Diels–Alder con 3,4-dihidro-2*H*-pirano, aliltrimetilsilano y metoxialeno, para conducir a los correspondientes cicloaductos con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 3.18).

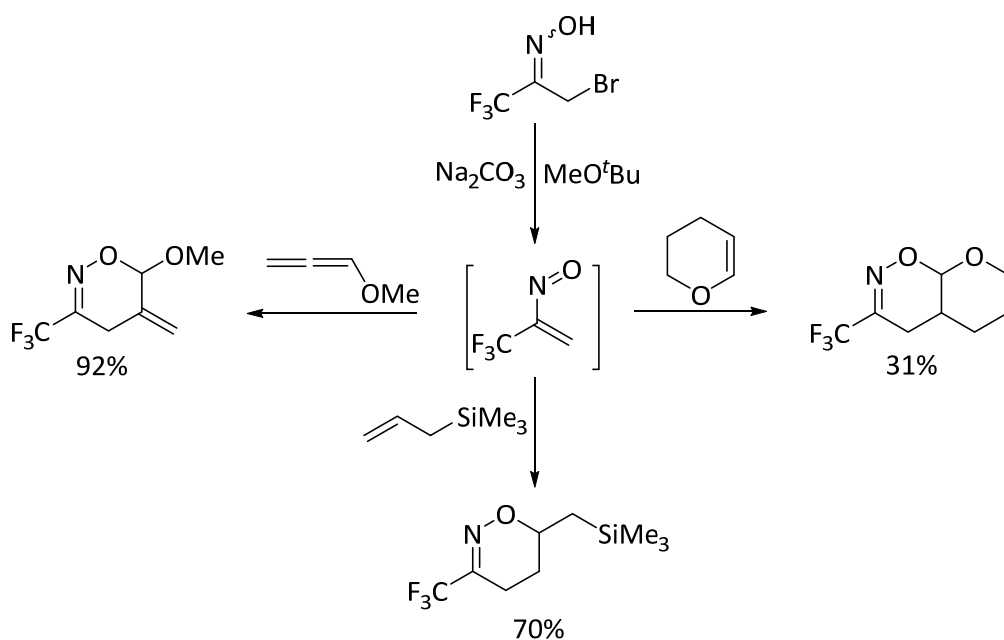
En algunos casos, los cicloaductos obtenidos de cicloadiciones [4+2] pueden formarse mediante un mecanismo por pasos. Por ejemplo, Gilchrist demostró que las enaminas se adicionan al  $\alpha$ -nitrosoestireno dando los productos de una cicloadición formal [4+2] (Esquema 3.19). Sin embargo, estas reacciones proceden, muy probablemente, a través de una adición inicial de Michael, para producir una especie de ion oximato-iminio, que luego sufre ciclación para producir el cicloaducto correspondiente (Esquema 3.19). Cálculos teóricos sobre este tipo de reacciones realizados por Domingo y *col.* refuerzan esta hipótesis.<sup>261d</sup>

<sup>313</sup> D. E. Davies, T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1275.

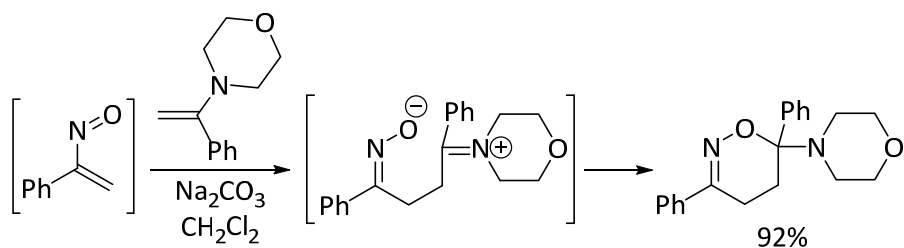
<sup>314</sup> T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1283.

<sup>315</sup> H. -U. Reissig, C. Hippeli, T. Arnold, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2403.

<sup>316</sup> R. Zimmer, H. -U. Reissig, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 553.

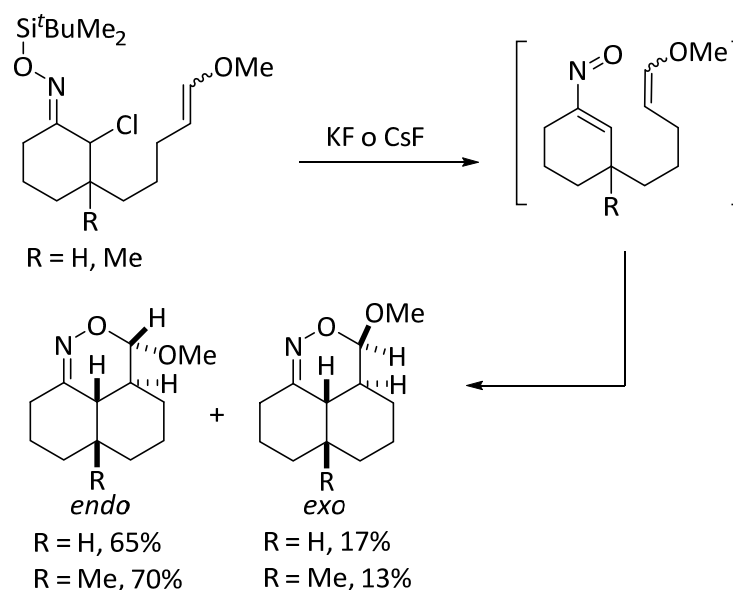


**Esquema 3.18.** Preparación de cicloaductos mediante reacciones hetero-Diels–Alder de nitrosoalqueno fluorado.



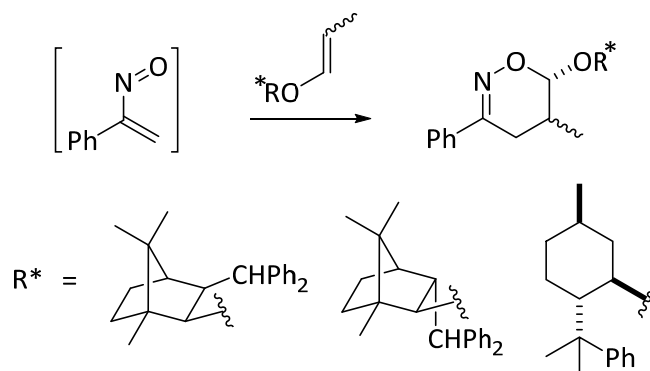
**Esquema 3.19.** Reactividad del  $\alpha$ -nitroso estireno frente a enaminas.

También se ha descrito la versión intramolecular de la cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos, por Denmark y col.,<sup>294a</sup> utilizando un enol éter como dienófilo, la cual muestra una preferencia del grupo metoxilo hacia una posición relativa *endo* en el aducto formado (Esquema 3.20). De esta manera, el nitrosoalqueno generado *in situ* al tratar una mezcla de oximas *E* y *Z* con  $\text{KF}$  o  $\text{CsF}$ , es atrapado con la función metilenoléter.



**Esquema 3.20.** Versión intramolecular de la cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos.

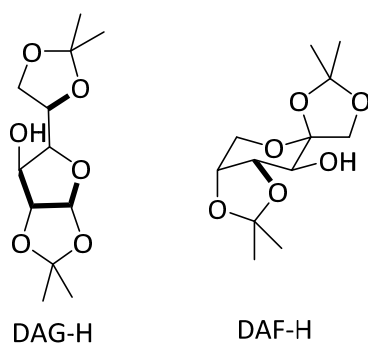
La versión quiral de la reacción hetero-Diels–Alder ha sido estudiada por Reissig y *col.* mediante el empleo de nitrosoalquenos enantioméricamente enriquecidos.<sup>317</sup> Los alcoholes quirales como el mentol proporcionan una diastereoselectividad muy baja. Sin embargo, cuando se utilizan derivados de bornano como auxiliar quiral, se obtienen excesos diastereoméricos cercanos al 90%.<sup>317a</sup> Un punto importante que cabe destacar en estos casos es que la olefina *E* no solo es más reactiva que su análogo de la serie *Z*, sino que también induce mejores diastereoselectividades (Esquema 3.21).



**Esquema 3.21.** Versión quiral de la reacción hetero-Diels–Alder.

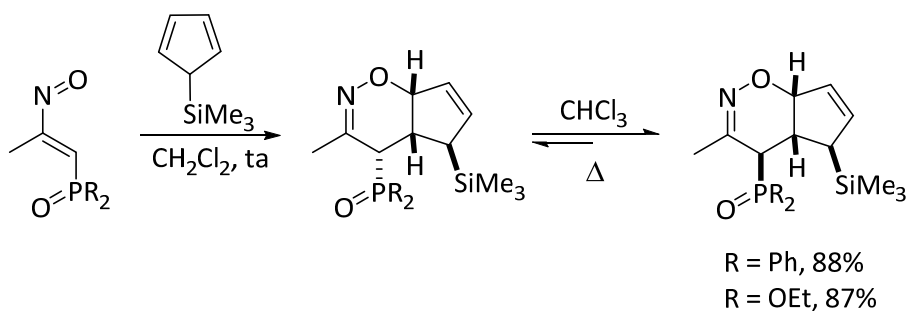
<sup>317</sup> (a) T. Arnold, H. -U. Reissig, *Synlett* **1990**, 514. (b) T. Arnold, B. Orschel, H. -U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1033. (c) B. Orschel, S. Scherer, H. -U. Reissig, *Synthesis* **2002**, 1553.

Otros auxiliares quirales como la diacetona glucosa (DAG-H)<sup>317b,c</sup> (Figura 3.4) y algunos azúcares modificados han dado también buenos resultados. La diacetona fructosa (DAF-H)<sup>317c</sup> a pesar de inducir un exceso menor que el anterior auxiliar, proporciona mayoritariamente el diastereoisómero con configuración contraria en el átomo de carbono C-6, pudiéndose llevar a cabo, por lo tanto, una síntesis enantiodivergente.



**Figura 3.4.** Azúcares modificados utilizados como auxiliares quirales.

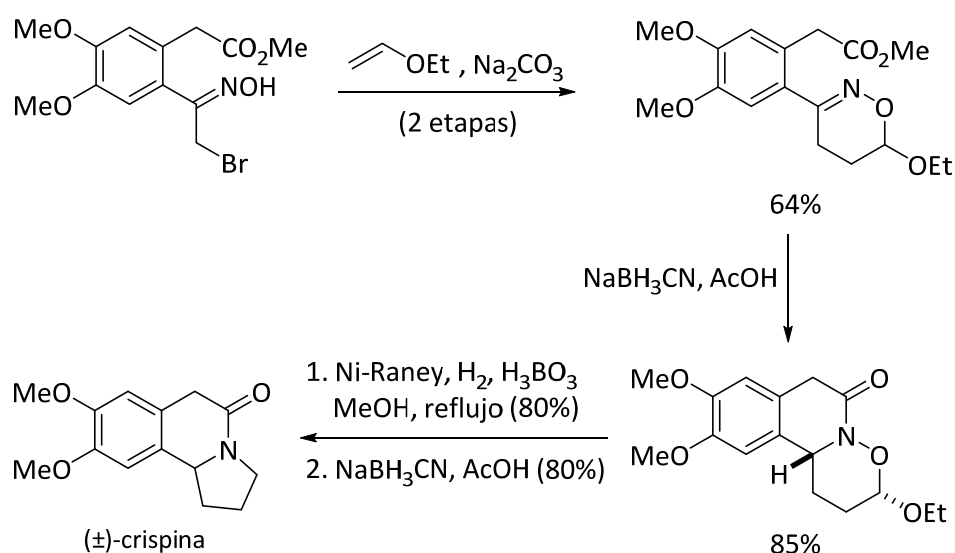
En nuestro grupo de investigación, se estudió la reacción de cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos fosforados actuando como componente 4 $\pi$  con el 5-(trimetilsilil) ciclopenta-1,3-dieno en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a temperatura ambiente, proporcionando una mezcla de 1,2-oxazinas de forma regio- y estereoselectiva y con buenos rendimientos (Esquema 3.22).<sup>318</sup>



**Esquema 3.22.** Reacción hetero-Diels–Alder entre nitrosoalquenos fosforados y 5-(trimetilsilil) ciclopenta-1,3-dieno.

<sup>318</sup> J. M. de los Santos, R. Ignacio, G. Rubiales, D. Aparicio, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6715.

A pesar del potencial sintético de las 1,2-oxazinas como intermedios en la síntesis de moléculas más complejas,<sup>261c,273–283</sup> existen escasos ejemplos de la reacción hetero-Diels–Alder de nitrosoalquenos como componentes  $4\pi$ , que han sido empleados en la preparación de productos naturales o moléculas más complejas. Gallos y *col.*<sup>319</sup> han descrito la preparación del alcaloide citotóxico ( $\pm$ )-crispina utilizando una cicloadición hetero-Diels–Alder como paso clave de la síntesis. Así, una mezcla de  $\alpha$ -bromoxima y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  reaccionó con etil vinil éter para proporcionar el correspondiente cicloaducto, que contiene todos los átomos necesarios para sintetizar el producto natural. A continuación, una ciclación reductora del doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  dio un producto tricíclico que se convirtió en el producto natural ( $\pm$ )-crispina tras dos transformaciones reductoras adicionales (Esquema 3.23).



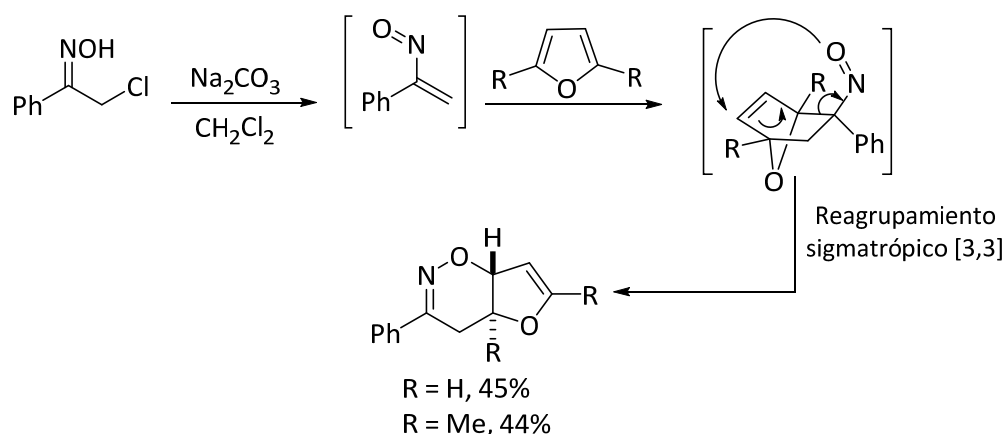
**Esquema 3.23.** Síntesis de ( $\pm$ )-crispina mediante una cicloadición hetero-Diels–Alder.

#### 3.4.2.2. Nitrosoalquenos como componentes $2\pi$ en cicloadiciones $[4+2]$ a través del doble enlace $\text{C}-\text{C}$ (Esquema 3.16, ruta b)

Las reacciones de cicloadición  $[4+2]$  donde el doble enlace  $\text{C}-\text{C}$  del nitrosoalqueno actúa como componente de  $2\pi$  son muy poco frecuentes. Así por ejemplo, Gilchrist demostró que los furanos se adicionan al  $\alpha$ -nitroso estireno para dar lugar a los productos

<sup>319</sup> E. G. Yioti, I. K. Mati, A. G. Arvanitidis, Z. S. Massen, E. S. Alexandraki, J. K. Gallos, *Synthesis* **2011**, 142.

formales de una de cicloadición [4+2]<sup>320</sup> (Esquema 3.24). Sin embargo, como otros dienófilos tales como ciclopenteno, antraceno, 1,3-difenilisobenzofurano y acetileno dicarboxilato de dimetilo no daban lugar a los correspondientes productos de cicloadición [4+2], se postuló que los productos de cicloadición provendrían de una reacción Diels–Alder con demanda electrónica normal seguida de un reagrupamiento sigmatrópico [3,3] de los aductos formados, proporcionando 1,2-oxazinas (Esquema 3.24). Curiosamente, estas 1,2-oxazinas se asemejan a los productos de cicloadición [4+2] entre los dienófilos y el nitrosoalqueno actuando como componente 4 $\pi$ .



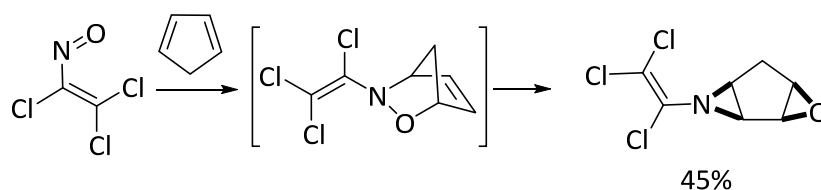
**Esquema 3.24.** Cicloadición [4+2] donde el nitrosoalqueno actúa como componente 2 $\pi$  a través del enlace C=C.

### 3.4.2.3. Nitrosoalquenos como componentes 2 $\pi$ en cicloadiciones [4+2] a través del doble enlace N=O (Esquema 3.16, ruta c)

Los ejemplos del grupo nitroso (N=O) actuando como sistema 2 $\pi$  en una reacción de cicloadición [4+2] son también muy escasos.<sup>321</sup> En la mayoría de los casos, este tipo de reacción se limita a nitrosoalquenos con al menos un sustituyente halógeno en posición  $\beta$ .<sup>266</sup> Por ejemplo, el tricloronitroso etileno reacciona con el ciclopentadieno, para dar el aducto de la nitroso-Diels–Alder. Estos aductos formados son térmicamente estables e isomerizan fácilmente a temperatura ambiente a las correspondientes epoxiaziridinas (Esquema 3.25).

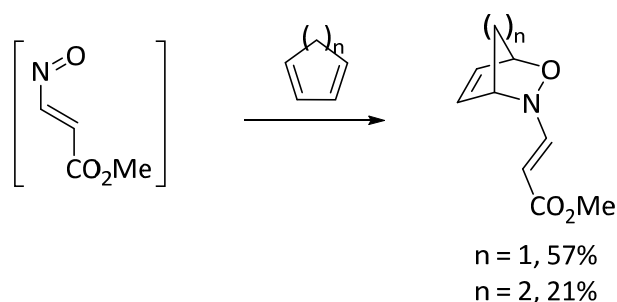
<sup>320</sup> R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 581.

<sup>321</sup> E. Francotte, V. Merenyi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 936.



**Esquema 3.25.** Reacción del tricloronitroso con ciclopentadieno.

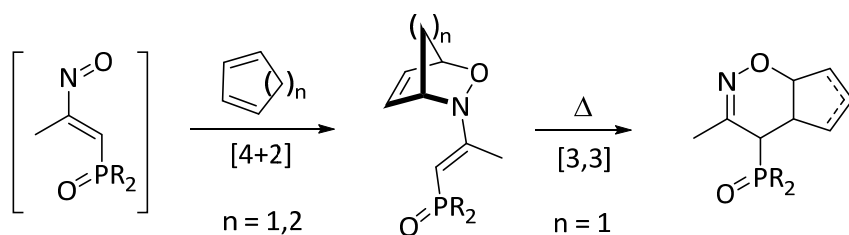
Se observó un comportamiento similar cuando la posición C-4 del nitroso compuesto se encuentra sustituida por un grupo electroattractor, como el carboxilato de metilo. En este caso, la función nitroso parece comportarse de nuevo como el diénofilo del proceso concertado. De esta forma, se ha descrito la síntesis de 1,2-oxazinas bicíclicas utilizando  $\beta$ -nitrosoacrilato de metilo con ciclopentadieno y 1,3-ciclohexadieno (Esquema 3.26).<sup>322</sup>



**Esquema 3.26.** Síntesis de 1,2-oxazinas bicíclicas mediante la reacción de nitrosoalqueno con dienos cíclicos.

Otro ejemplo de reacción de nitrosoalquenos fosforados actuando como sistemas  $2\pi$  en cicloadiciones [4+2] a través del doble enlace N=O, fue descrito por nuestro grupo de investigación. En este caso, los nitrosoalquenos fosforados reaccionaron con dienos cíclicos tales como ciclopentadieno o ciclohexadieno para proporcionar los cicloaductos provenientes de la reacción nitroso-Diels–Alder entre el nitrosoalqueno actuando como dienófilo a través del doble enlace N=O, y el ciclopentadieno actuando como dieno. El posterior reagrupamiento sigmatrópico [3,3] proporcionó 5,6-dihidro-4H-1,2-oxazinas altamente funcionalizadas (Esquema 3.27).<sup>318</sup>

<sup>322</sup> A. A. Tishkov, I. M. Lyapkalo, S. L. Ioffe, Y. A. Strelenko, V. A. Tartakovsky, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1323.

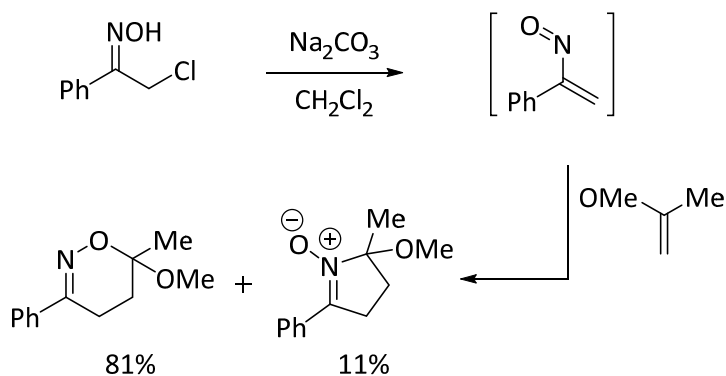


**Esquema 3.27.** Síntesis de 1,2-oxazinas bicíclicas fosforadas a través de una cicloadición nitroso-Diels–Alder.

Como vemos, la sustitución en el nitrosoalqueno es un aspecto crucial para predecir la periselectividad del proceso concertado, pudiendo participar como heterodieno o como heterodienófilo a través de la función nitroso en reacciones de cicloadición [4+2].

#### 3.4.2.4. Nitrosoalquenos en cicloadiciones [3+2]

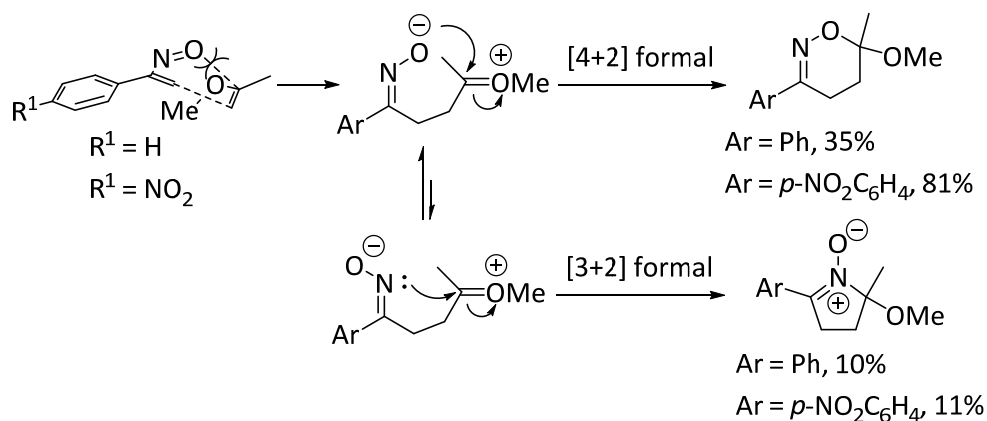
Las reacciones de cicloadición [3+2] de nitrosoalquenos se observaron ocasionalmente como reacciones secundarias que acompañan a las reacciones hetero-Diels–Alder (Esquema 3.28).<sup>300</sup>



**Esquema 3.28.** Reacciones de cicloadición [3+2] de nitrosoalquenos.

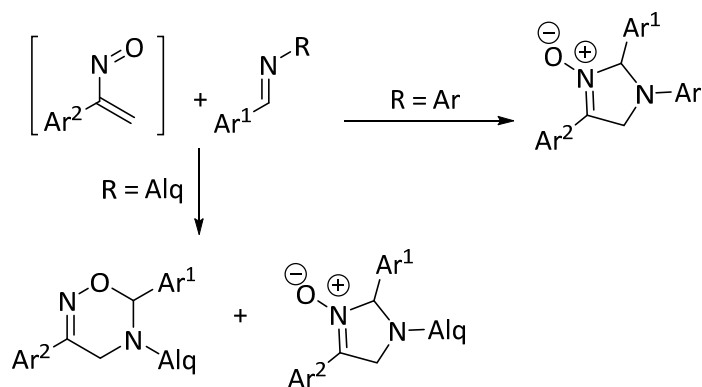


Gilchrist<sup>313</sup> describió la formación de nitronas como producto minoritario del tratamiento de nitrosoalqueno con 2-metoxipropeno, si bien, el producto mayoritario fueron las 1,2-oxazinas (Esquema 3.29).



**Esquema 3.29.** Formación de nitronas mediante procesos de cicloadición formal [3+2].

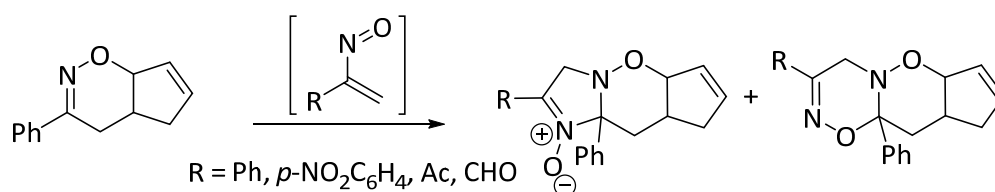
Mahajan y *col.*<sup>323</sup> estudiaron el comportamiento de *N*-aril y *N*-alquilaldiminas como portadores del sistema 2 $\pi$  frente a 3-arilnitrosoalquenos. Los resultados revelan que las *N*-alquilaldiminas proporcionan una mezcla de la correspondiente oxadiazina e imidazol procedentes del proceso [4+2] y [3+2] formal, respectivamente. Por otro lado, las *N*-arilimidinas sólo originan la formación del dihidroimidazol (Esquema 3.30).



**Esquema 3.30.** Reactividad de *N*-aril y *N*-alquilaldiminas frente a 3-arilnitrosoalquenos.

<sup>323</sup> (a) A. Marwaha, P. V. Bharatam, M. P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8253. (b) A. Marwaha, P. Singh, M. P. Mahajan, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5474.

Mackay y *col.*<sup>324</sup> demostraron que el mecanismo de reacción no depende únicamente de la sustitución de la imina sino también de la sustitución del nitrosoalqueno. Así, observaron que el enlace imínico de la oxazina, es también capaz de actuar como dienófilo y reaccionar con un segundo equivalente de  $\alpha$ -nitrosoestireno. A la vista de este resultado, se amplió la gama de sustitución en el carbono C-3 del heterodieno introduciendo sustituyentes más electroattractores. El resultado que arrojó este estudio, reveló que a medida que se introduce un mejor grupo atractor de electrones la proporción de la oxadiazina aumentaba con respecto a la nitrona tricíclica (Esquema 3.31).

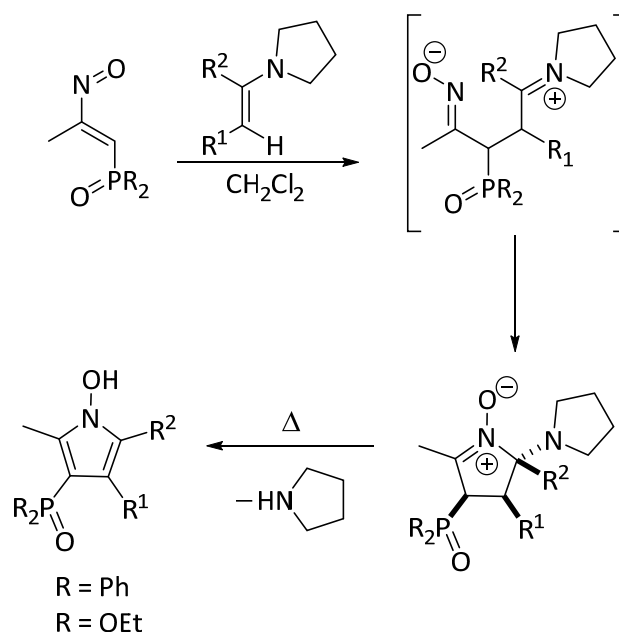


**Esquema 3.31.** Reactividad de 1,2-oxazina frente a nitrosoalquenos.

Asimismo, se han utilizado procesos de cicloadición [3+2] de nitrosoalquenos fosforados para la preparación regioselectiva de *N*-hidroxipirroles<sup>325</sup> altamente funcionalizados. Se llevó a cabo la adición conjugada inicial de enaminas a nitrosoalquenos fosforados, generados *in situ* a partir de las  $\alpha$ -halooximas correspondientes, para dar un aducto intermedio cuyo cierre del anillo (cicloadición [3+2] formal) conduciría a las correspondientes nitronas. La eliminación de pirrolidina en las nitronas condujo a los *N*-hidroxipirroles sustituidos de forma regioselectiva y con buenos rendimientos (Esquema 3.32).

<sup>324</sup> E. C. K. Lai, D. Mackay, N. J. Taylor, K. N. Watson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1497.

<sup>325</sup> J. M. de los Santos, R. Ignacio, D. Aparicio, F. Palacios, J. M. Ezpeleta, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3444.



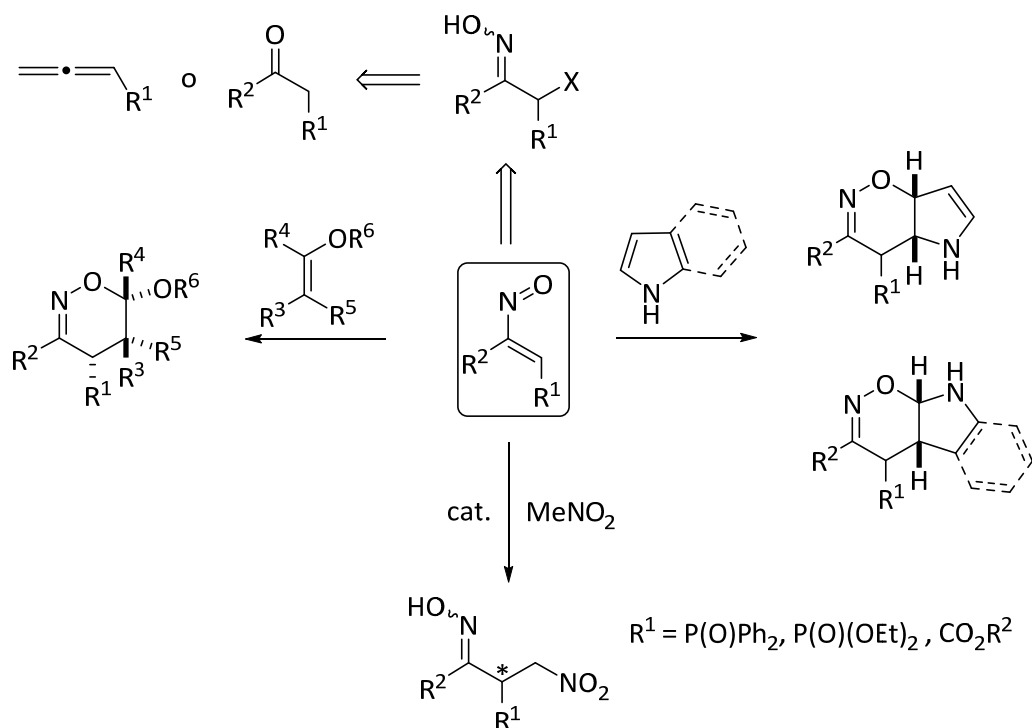
**Esquema 3.32.** Preparación de *N*-hidroxipirroles mediante cicloadición [3+2] de nitrosoalquenos fosforados con enaminas.

Con estos antecedentes en mente y teniendo en cuenta la utilidad de los nitrosoalquenos como intermediarios sintéticos en química orgánica para la preparación, tanto de compuestos acíclicos como heterocíclicos, en este capítulo se pretende abordar la preparación de nitrosoalquenos (1,2-oxazadienos) sustituidos en C-4 con un grupo oxido de fosfina (P(O)R<sub>2</sub>), fosfonato (P(O)(OR)<sub>2</sub>) o carboxilato (CO<sub>2</sub>R). La preparación de estos nitrosoalquenos implicaría la creación del doble enlace C-C conjugado al grupo nitroso N=O mediante una reacción de eliminación 1,4 en las correspondientes α-halooximas (Esquema 3.33).

Teniendo en cuenta el potencial sintético de la reacción de cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos para la preparación de 1,2-oxazinas, en este capítulo también se estudia la reactividad de estos heterodienos frente a olefinas electrónicamente ricas, tales como enol éteres y heterociclos tales como el pirrol e indol (Esquema 3.33). Asimismo, se abordará la adición conjugada enantioselectiva organocatalizada de nitrometano a nitrosoalquenos, para la preparación de compuestos funcionalizados ópticamente activos.

Mediante esta estrategia sintética, se trata de abrir nuevas vías de acceso a heterociclos nitrogenados altamente funcionalizados. De la misma manera, se pretende

desarrollar rutas eficientes encaminadas a la preparación de compuestos acíclicos de forma estereoselectiva.

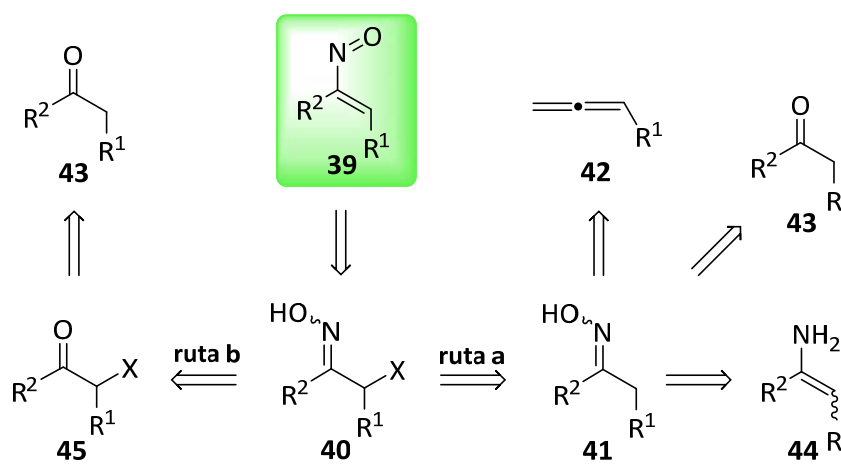


**Esquema 3.33.** Síntesis y reactividad de nitrosoalquenos C-4 funcionalizados.

## 3.5. Resultados y discusión

### 3.5.1. Síntesis de nitrosoalquenos funcionalizados en C-4

La preparación de los nitrosoalquenos **39** se llevó a cabo mediante la reacción de deshidrohalogenación de las correspondientes  $\alpha$ -halooximas **40**. Estas últimas se pueden preparar mediante distintas rutas sintéticas dependiendo de los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$ , tal y como se indica en el Esquema 3.34.



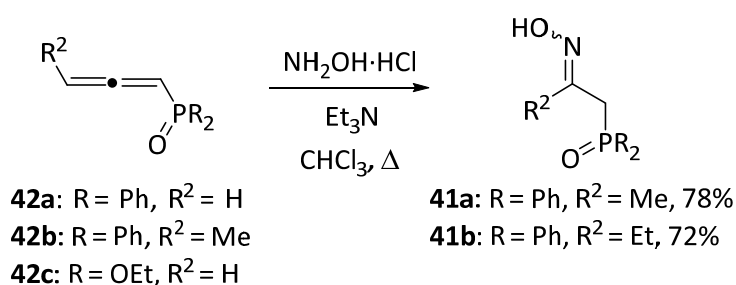
**Esquema 3.34.** Rutas sintéticas para la preparación de nitrosoalquenos funcionalizados en C-4.

Las oximas  $\alpha$ -halogenadas **40** derivaron de dos rutas sintéticas distintas. Así la **ruta a** implicó una reacción de halogenación de las correspondientes oximas **41**, las cuales provinieron, bien de una adición de hidroxilamina sobre alenos funcionalizados **42**, una condensación de las cetonas **43** con hidroxilamina o de una reacción de transaminación desde las correspondientes enaminas primarias **44**. La **ruta b** consistió en una reacción de condensación de  $\alpha$ -halocetonas **45** con hidroxilamina. Las  $\alpha$ -halocetonas **45** fueron sintetizadas, a su vez, por bromación directa desde las cetonas **43** en presencia de base.

3.5.1.1. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos vía halogenación de oximas (Esquema 3.34, ruta a)

3.5.1.1.1. Síntesis de oximas fosforadas vía alenos fosforados

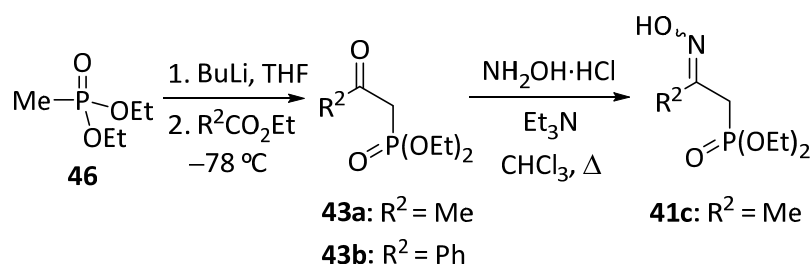
Inicialmente, se sintetizaron las oximas derivadas de óxidos de fosfinas **41** vía aleno **42** según se describe en el Esquema 3.35. De esta forma, se adicionó hidrocloreto de hidroxilamina y trietilamina (TEA) sobre una disolución del correspondiente aleno **42** ( $R^2 = H, Me$ ) en cloroformo a reflujo durante 12h. La oxima **41** resultante se obtuvo con excelentes rendimientos como mezclas de isómeros *Z* y *E* (Esquema 3.35).



**Esquema 3.35.** Síntesis de oximas fosforados a partir de alenos fosforados.

3.5.1.1.2. Síntesis de oximas fosforadas vía  $\beta$ -cetofosfonatos

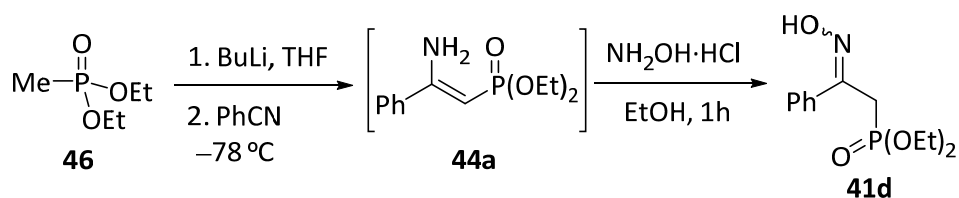
Debido a la inestabilidad del aleno derivado de fosfonato **42c** ( $R^2 = H, R = OEt$ ), la oxima correspondiente derivada de fosfonato no pudo ser sintetizada a través de la adición de Michael de hidroxilamina al correspondiente aleno **42c** (Esquema 3.35). Por tanto, una ruta alternativa implicaría la formación de la oxima a través de la condensación del  $\beta$ -cetofosfonato **43** con hidroxilamina. Así, la litiación del metilfosfonato de dietilo **46** seguido de la condensación de Claisen con acetato de etilo o benzoato de etilo conduce al correspondiente  $\beta$ -cetofosfonato de dietilo **43a** o **43b** (Esquema 3.36). La condensación de **43a** con hidroxilamina conduce a la oxima esperada **41c**, sin embargo, la oxima **41d** ( $R^2 = Ph$ ) no pudo obtenerse vía condensación de **43b** con hidroxilamina.



**Esquema 3.36.** Síntesis de oximas fosforadas a través de la condensación de β-cetofosfonatos con hidroxilamina.

### 3.5.1.1.3. Síntesis de oximas fosforadas vía enamina

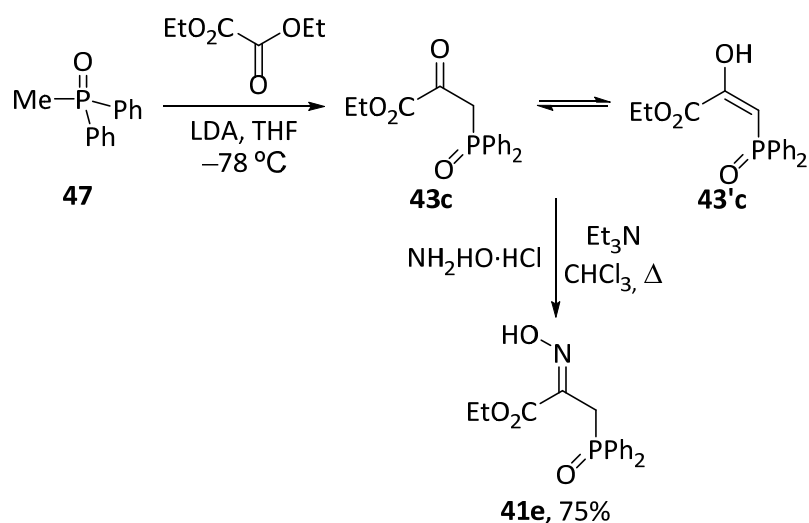
Con el fin de preparar la oxima **41d** (R<sup>2</sup> = Ph), se pensó en una reacción de transaminación de la enamina correspondiente con hidroxilamina. De este modo, la condensación de metil fosfonato de dietilo **46** con benzonitrilo, condujo a la enamina intermedia **44a** que, a través de una reacción de transaminación con hidroxilamina generó la oxima esperada **41d** (Esquema 3.37).



**Esquema 3.37.** Síntesis de la oxima fosforada **41d** mediante la transaminación de enamina **44a** con hidroxilamina.

### 3.5.1.1.4. Síntesis de oximas fosforadas vía cetofosfanóxidos

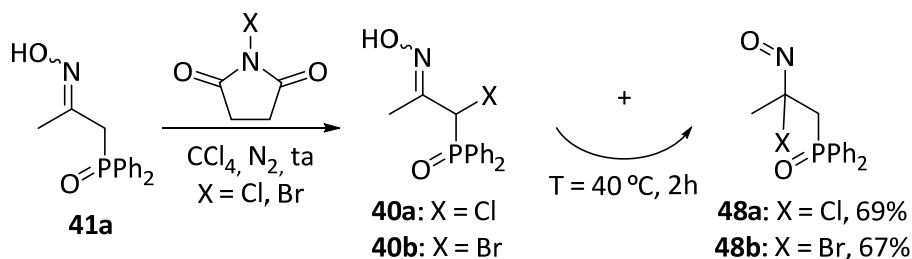
La misma metodología sintética se empleó para la preparación de la oxima **41e** con un grupo electroattractor (CO<sub>2</sub>Et) en el carbono hidroxiiimínico (Esquema 3.38). En este caso, la litiación del metil difenil fosfanóxido **47** seguido de la condensación con oxalato de dietilo, condujo a una mezcla ceto-enol **43c/43c'** (60:40). La condensación de esta mezcla con hidroxilamina dio lugar a la formación de la oxima **41e**.



**Esquema 3.38.** Síntesis de la oxima fosforada **3e** mediante la condensación de ceto fosfanóxido con hidroxilamina.

#### 3.5.1.1.5. Síntesis de $\alpha$ -halooximas

Una vez obtenidas las correspondientes oximas, se procedió a la halogenación de las mismas. Así, cuando se trató la oxima **41a** con una cantidad equimolar de *N*-clorosuccinimida (NCS) en tetracloruro de carbono a temperatura ambiente, se apreció la formación de una intensa coloración azul. Experimentos de resonancia magnética nuclear del crudo de reacción mostraban la existencia de una mezcla de dos compuestos: la oxima  $\alpha$ -clorada **40a**, y el *gem*-cloronitroso compuesto **48a** en proporción 1:2. Al llevar a cabo experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$  manteniendo la muestra a  $40^\circ\text{C}$ , se pudo observar el aumento de la intensidad de las señales correspondientes al compuesto **48a** en detrimento de **40a**. Al cabo de 2h, la resonancia solo mostraba señales correspondientes al cloronitroso compuesto y a la succinimida (Esquema 3.39).

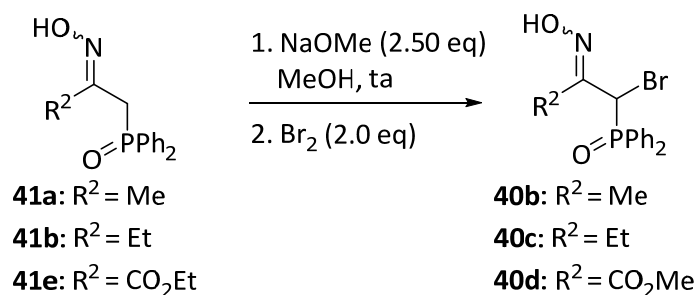


**Esquema 3.39.** Síntesis de  $\alpha$ -halooximas fosforadas mediante halogenación de oximas utilizando *N*-halosuccinimida.



Lo mismo ocurrió cuando se empleó *N*-bromosuccinimida (NBS), donde el *gem*-cloronitroso compuesto **48b** se aísla de forma mayoritaria. Las estructuras de los compuestos **48** fueron confirmadas por la presencia de una banda intensa de absorción en IR hacia  $1568\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al grupo nitroso. El espectro de masas de **48a**, en condiciones de ionización química, proporcionó un pico base correspondiente a la fragmentación  $M^+ - \text{NO} = 277$ , sin embargo, el compuesto **48b**, en las mismas condiciones, proporcionó el pico del ion molecular  $M^+ + 1 = 352$ . Estos resultados se encuentran apoyados por otros trabajos presentes en la bibliografía, donde se describe de forma eficiente la síntesis de *gem*-halonitroso compuestos desde las correspondientes oximas utilizando como agentes halogenantes NBS, NCS y otros reactivos de estructura relacionada.<sup>326</sup>

Como alternativa para la preparación de las  $\alpha$ -halooximas **40**, se decidió utilizar bromo molecular. Así, las condiciones óptimas que encontramos para bromar en la posición  $\alpha$  de las oximas sintetizadas son las que se muestran en el Esquema 3.40. Las oximas **41a** y **41b** disueltas en metanol fueron tratadas con un exceso de metóxido sódico y agitadas a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se adicionó bromo lentamente para evitar el calentamiento de la mezcla, obteniéndose las correspondientes bromooximas **40b** y **40c**, respectivamente. Sin embargo, la bromación de la oxima **41e** ( $R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$ ) bajo estas mismas condiciones de reacción, condujo a la bromooxima **40d** ( $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ), debido a una reacción secundaria de transesterificación en la que interviene el NaOMe utilizada en exceso.

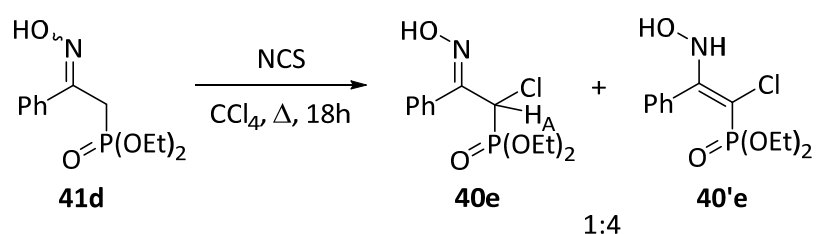


**Esquema 3.40.** Síntesis de  $\alpha$ -halooximas fosforadas mediante halogenación de oximas utilizando bromo molecular.

<sup>326</sup> (a) D. C. Iffland, G. X. Criner, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4047. (b) J. R. Bull, E. R. H. Jones, G. D. Meakins, *J. Chem. Soc.* **1965**, 2601. (c) M. Curini, F. Epifano, M. C. Marcotullio, O. Rosati, M. Rossi, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6211. (d) S. V. Filip, N. Sewald, *Synthesis* **2005**, 3565. (e) A. K. Gupta, J. Acharya, D. Pardasani, D. K. Dubey, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 767.

El compuesto **40b** se detectó en el medio de reacción por la aparición de un singlete a 5.31 ppm en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN. Es conocido que átomos de elevada electronegatividad producen una disminución de la constante de acoplamiento entre núcleos en posición geminal, de modo que, en ocasiones, el protón situado a dos enlaces del átomo de fósforo se detecta como singlete.

Por el contrario, la halogenación de la oxima **41d** se llevó a cabo utilizando NCS. Se observó una mezcla de tautómeros oxima **40e** y enehidroxilamina **40'e** en relación 1:4, tras 18h a reflujo de  $\text{CCl}_4$  y un equivalente del agente halogenante, tal y como se observa en el Esquema 3.41.



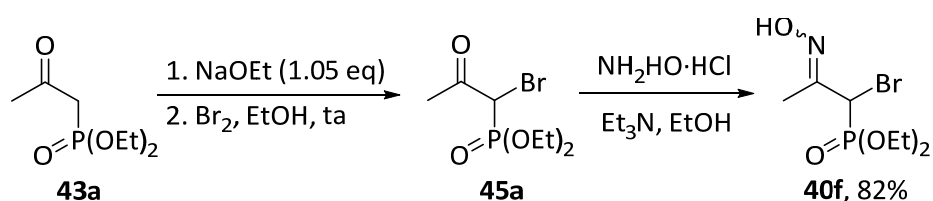
**Esquema 3.41.** Formación de una mezcla de formas oxima **40e** y enehidroxilamina **40'e**.

En este caso, el grupo fenilo parece impedir la formación del cloronitroso compuesto (Esquema 3.41). La forma imínica **40e** se caracteriza por la presencia de la señal del protón  $\text{H}_A$  a 4.85 ppm ( $^2J_{\text{PH}} = 14.1$  Hz) en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN y por un carbono terciario (DEPT 135) que aparece como doblete a 52.4 ppm ( $^1J_{\text{PC}} = 160.8$  Hz). La estructura de **40'e** presenta un patrón típico de enamina en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, encontrando dos carbonos cuaternarios, el primero de ellos a 153.1 ppm ( $^2J_{\text{PC}} = 1.5$  Hz) y el segundo muy apantallado a 80.4 ppm ( $^1J_{\text{PC}} = 177.3$  Hz). El espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN muestra picos a 16.4 ppm correspondientes a **40e** y a 10.3 ppm para **40'e**, por lo que, cada una de las formas tautómeras debe presentar una única geometría.

3.5.1.2. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos vía condensación de  $\alpha$ -halocetonas con hidroxilamina (Esquema 3.34, ruta b)

3.5.1.2.1. Preparación de  $\alpha$ -halocetonas funcionalizadas

Para la preparación de la  $\alpha$ -halooxima derivada de fosfonato **40f**, se procedió a utilizar una secuencia de síntesis que implicaba la bromación-oximación partiendo del  $\beta$ -cetofosfonato **43a** (Esquema 3.42), ya que esta secuencia proporciona mejores rendimientos de la oxima bromada **40f** que en el orden inverso (secuencia oximación-bromación).

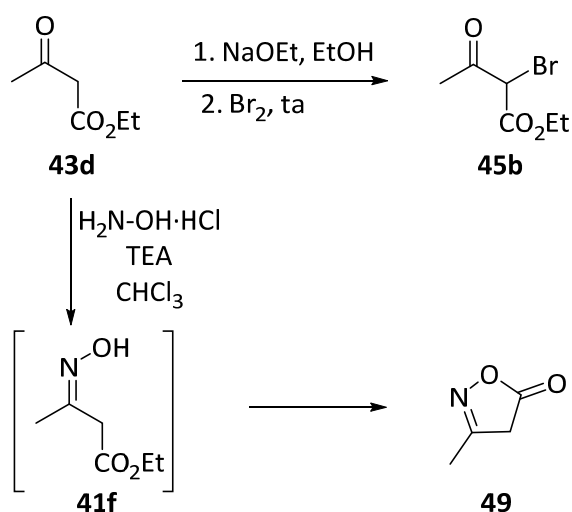


**Esquema 3.42.** Preparación de  $\alpha$ -bromocetona **45a** partiendo del  $\beta$ -cetofosfonato **43a**, seguido de condensación con hidroxilamina.

La  $\alpha$ -halocetona derivada de carboxilato **45b** se preparó fácilmente mediante bromación del acetilacetato de etilo **43d** (Esquema 3.43). En este caso concreto, es más fácil introducir primeramente el halógeno que formar la oxima, ya que el  $\beta$ -hidroxiiminoéster **41f** formado es bastante inestable y a temperatura ambiente conduce a la isoxazolona **49** tras una ciclación intramolecular.<sup>327</sup>

La bromación se llevó a cabo mediante el tratamiento de los sustratos **43a** y **43d** con bromo molecular en medio básico (Esquema 3.42 y 3.43). En este caso, a diferencia de los derivados de óxido de fosfina, la velocidad de adición de  $\text{Br}_2$  resultó ser un factor muy importante para minimizar la formación del compuesto  $\alpha,\alpha$ -dibromado. Utilizando una bomba de jeringa para adicionar lentamente el  $\text{Br}_2$  (2 ml/h), podemos evitar prácticamente la formación de subproductos de reacción.

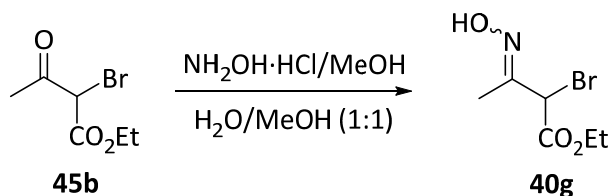
<sup>327</sup> A. R. Katritzky, P. Barczynski, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4037.



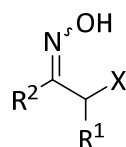
**Esquema 3.43.** Formación de isoxazolona **49** tras la ciclación intramolecular del β-hidroxiiminoéster **41f**.

#### 3.5.1.2.2. Preparación de α-halooximas funcionalizadas

La formación de las α-bromooximas **40** a partir de α-bromocetonas **45** tuvo lugar por dos métodos diferentes. En el caso del compuesto **45a**, el tratamiento con hidrocloreto de hidroxilamina y trietilamina en etanol durante 12h, proporcionó el compuesto **40f** (Esquema 3.42). Por otro lado, la α-bromooxima derivada del compuesto carbonílico **45b** al ser inestable, se procedió a la condensación con hidroxilamina en medio hidroalcohólico a 0 °C. Tras 30 minutos se evaporó el metanol, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se almacenó la α-bromooxima **40g** inmediatamente en disolución a -20 °C bajo atmósfera de nitrógeno (Esquema 3.44).



**Esquema 3.44.** Preparación de la α-bromooxima **40g** a partir de la α-bromocetona **45b**.

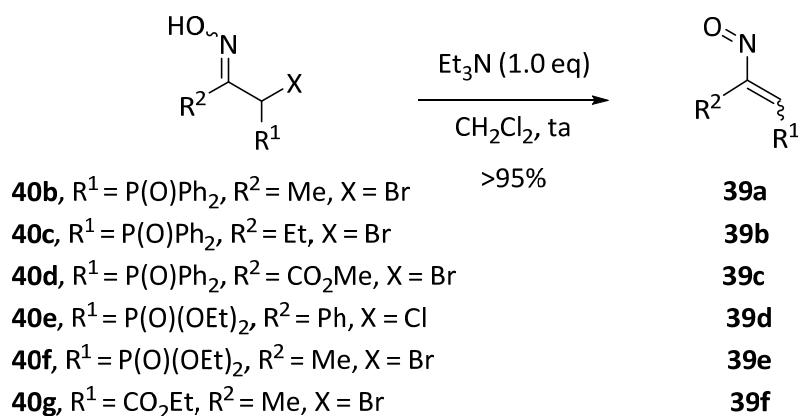
Tabla 3.1.  $\alpha$ -Halooximas **40** obtenidas.

| Entrada | Compuesto              | R <sup>1</sup>         | R <sup>2</sup>     | X  | E:Z <sup>a</sup>  | Rto(%) <sup>b</sup> |
|---------|------------------------|------------------------|--------------------|----|-------------------|---------------------|
| 1       | <b>40b</b>             | P(O)Ph <sub>2</sub>    | Me                 | Br | 1:1               | 96                  |
| 2       | <b>40c</b>             | P(O)Ph <sub>2</sub>    | Et                 | Br | 2:1               | 73                  |
| 3       | <b>40d</b>             | P(O)Ph <sub>2</sub>    | CO <sub>2</sub> Me | Br | n.r. <sup>c</sup> | 82                  |
| 4       | <b>40e<sup>d</sup></b> | P(O)(OEt) <sub>2</sub> | Ph                 | Cl | 100:0             | 70                  |
| 5       | <b>40f</b>             | P(O)(OEt) <sub>2</sub> | Me                 | Br | 3:1               | 82                  |
| 6       | <b>40g</b>             | CO <sub>2</sub> Et     | Me                 | Br | <sup>c</sup>      | 88 <sup>e</sup>     |

<sup>a</sup> Relación E/Z determinada mediante <sup>31</sup>P RMN cuantitativo en el crudo de reacción. <sup>b</sup> Rto. de los compuestos obtenidos tras purificación. <sup>c</sup> Relación E/Z no determinada. <sup>d</sup> El compuesto se obtuvo como una mezcla de  $\alpha$ -clorooxima **40e** y  $\alpha$ -cloroenhidroxilamina **40'e**. <sup>e</sup> Rto. aproximado calculado en base a la pesada del crudo de reacción.

### 3.5.1.3. Preparación de nitrosoalquenos derivados de fosfanóxido, fosfonato y carboxilato

Una vez obtenidas las  $\alpha$ -halooximas **40**, se procedió a la generación de los nitrosoalquenos mediante la adición de trietilamina a una disolución de la oxima halogenada en diclorometano y a temperatura ambiente. En estas condiciones, la deshidrohalogenación de las  $\alpha$ -halooximas **40** se produce de forma inmediata para dar los nitrosoalquenos **39** con rendimientos casi cuantitativos (Esquema 3.45).

Esquema 3.45. Preparación de nitrosoalquenos a través de  $\alpha$ -halooximas.

La formación de estos compuestos se pone de manifiesto por la aparición de una coloración verdosa muy característica. Por otro lado, y debido a la inestabilidad de estos heterodienos, se utilizaron *in situ* sin proceder a su aislamiento. Sin embargo, al haber funcionalidad en el carbono terminal C-4 del sistema heterodiénico, se intentó estudiar la geometría del doble enlace olefínico mediante experimentos de resonancia magnética nuclear a baja temperatura. Así, el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del nitrosoalqueno **39a** a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , mostró un doblete a 9.15 ppm ( $^2J_{\text{PH}} = 20.1\text{ Hz}$ ) correspondiente al patrón vinílico. El desplazamiento químico del grupo metilo se localiza a 1.66 ppm y aparece como singlete. Por otro lado, el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN para este compuesto presenta una única absorción a 23.0 ppm. Estos resultados indican que solamente la forma *E* o la forma *Z* de la olefina está presente en el medio. Los experimentos de n.O.e. irradiando tanto el próton vinílico como el metilo, no proporcionaron ningún resultado determinante, sin embargo, la señal en el espectro de carbono correspondiente al metilo se resolvió como doblete  $^3J_{\text{PC}} = 2.8\text{ Hz}$ . Este valor tan bajo sugiere una disposición *cis* entre el grupo metilo y el grupo fosforado, es decir, una geometría *E* para el doble enlace C-C (Figura 3.5).

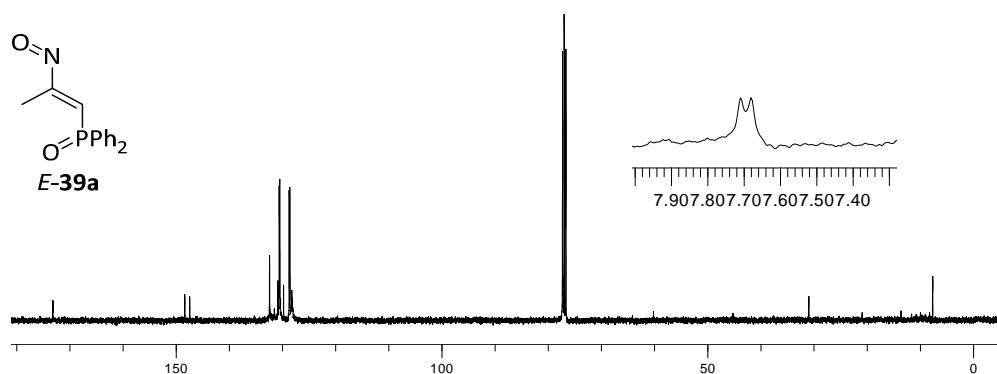


Figura 3.5. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de **39a** realizado a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ .

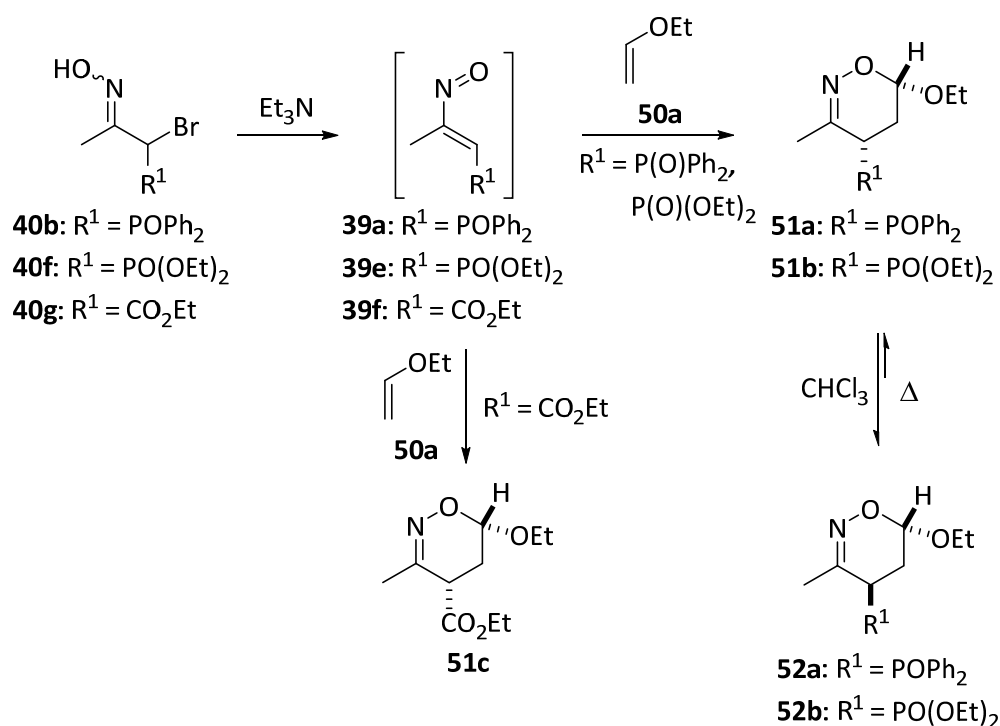
### 3.5.2. Reactividad de nitrosoalquenos

Las  $\alpha$ -halooximas **40** preparadas (Tabla 3.1), se van a emplear como precursores para la generación *in situ* de los correspondientes nitrosoalquenos **39**. Éstos, a su vez, se emplearán para evaluar su reactividad en procesos de cicloadición frente a enol éteres y heterociclos ricos en electrones; así como aceptores de Michael en adiciones enantioselectivas.

#### 3.5.2.1. Reacciones de cicloadición de nitrosoalquenos con enol éteres

Con el fin de estudiar el comportamiento de los nitrosoalquenos en procesos de cicloadición [4+2], inicialmente se investigó la reactividad de los nitrosoalquenos **39a–f** frente a diferentes enol éteres **50a–f**. Para ello, se usaron distintas combinaciones de  $\alpha$ -halooximas **40**, enol éteres **50** y bases. Como se muestra en el Esquema 3.46 la reacción entre el etil vinil éter (**50a**) y los nitrosoalquenos fosforados **39a** y **39e**, generados *in situ* a partir del tratamiento de las correspondientes bromooximas con TEA (método A) en ausencia de disolvente, dio lugar a la formación de las 1,2-oxazinas **52a–b**, de forma regioselectiva (Esquema 3.46, Tabla 3.2, entradas 1–2). Inicialmente, en la reacción se observa la desaparición rápida del color típico de los 1,2-oxabuta-1,3-dienos **39**, y en el crudo de reacción se observa la aparición de una mezcla epimérica de diastereoisómeros en C–4 (1:1 para **51a/52a** y 3:1 para **51b/52b**).

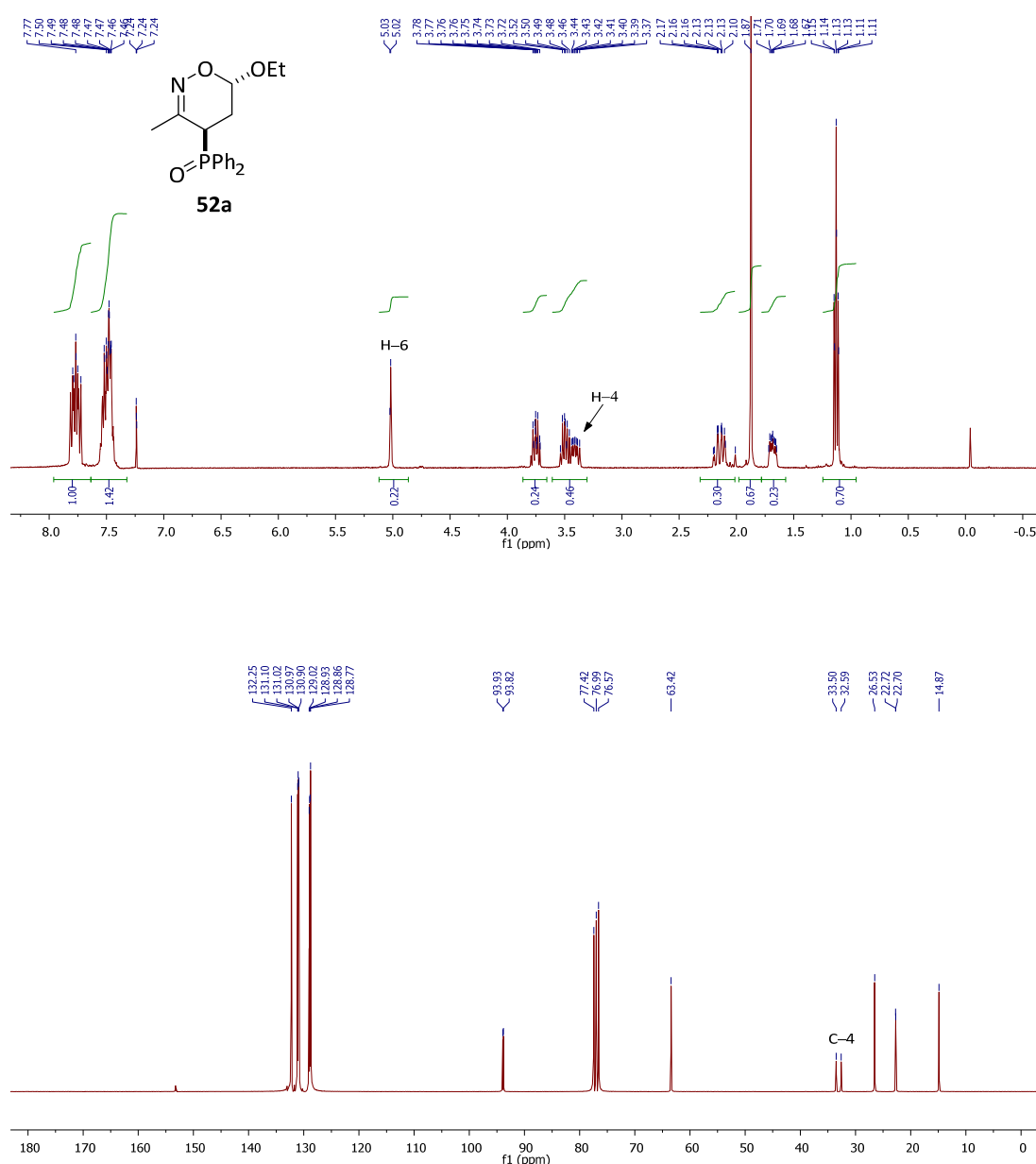
Sin embargo, las oxazinas **51** a reflujo de cloroformo sufrieron un proceso tautomérico imina-enamina para proporcionar las 1,2 oxazinas **52** termodinámicamente más estables, con el sustituyente fosforado voluminoso en posición *sin* con respecto a H–5 y H–6, según se confirma mediante experimentos n.O.e. El aislamiento de las oxazinas **52**, termodinámicamente más estables, está de acuerdo con las diferencias de energía libre calculadas, las cuales muestran que las oxazinas **52** son entre 1.2 y 5.5 kcal/mol más estables que las correspondientes oxazinas **51**.



**Esquema 3.46.** Preparación de 1,2-oxazinas mediante cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos y etil vinil éter.

El espectro de <sup>1</sup>H RMN de la 1,2-oxazina **52a** (Figura 3.6) muestra un triplete aparente para el protón de la posición C-6 a 5.06 ppm con una constante de acoplamiento  $J = 2.7$  Hz. La señal en C-4, que aparecería acoplada con el átomo de fósforo y a su vez con los protones del metileno en C-5, resuena como un multiplete entre 3.39–3.59 ppm. Como señal más característica en el espectro de <sup>13</sup>C RMN podemos destacar el carbono directamente unido al átomo de fósforo a 33.0 ppm ( $^1J_{PC} = 67.6$  Hz, Figura 3.6).

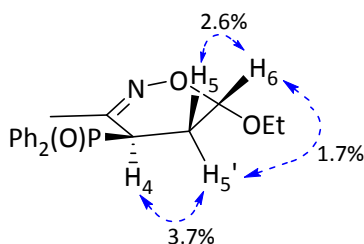




**Figura 3.6.** Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN de la 1,2-oxazina **52a**.

La regio y estereoquímica de las nuevas 1,2-oxazinas **52** se basó en los experimentos n.O.e., así como los datos espectroscópicos monodimensionales ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) y bidimensionales (COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ). De hecho, la regioquímica parece estar gobernada por la función éter, dando solo los productos con este grupo en la posición 6 según se observa por espectroscopía de  $^1\text{H}$  RMN. Por consiguiente, la regio y estereoquímica de **52a** se asignó en base a experimentos n.O.e. La relación 4,5-*cis* de H-4 y H-5' en el anillo de la 1,2-oxazina **52a** es evidente, ya que se observa n.O.e. entre H-4 y H-5' (3.7%) tras la saturación del protón H-

4 (Figura 3.7). Por el contrario, después de la saturación del protón H-6, se observó n.O.e. muy pequeño entre H-6 y H-5' (1.7%), lo que sugiere una relación *trans* entre ambos protones, así como n.O.e. (2.6%) entre H-6 y H-5 (estereoquímica relativa *cis*). Estos resultados sugieren claramente una estereoquímica relativa *trans* para el grupo éter y el sustituyente fosforado voluminoso (Figura 3.7). Se observaron valores comparables cuando se realizaron irradiaciones selectivas en la oxazina **52b**.

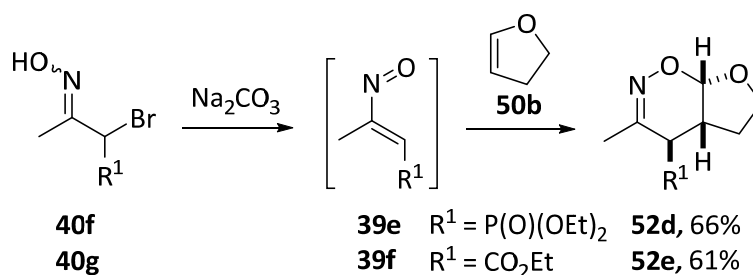


**Figura 3.7.** n.O.e. observado para la 4-fosfinil-5,6-dihidro-4H-1,2-oxazina **52a**.

El proceso se extendió a la reacción de cicloadición [4+2] del derivado nitrosoalqueno **39f** con un grupo carboxilato en C-4, con el etil vinil éter **50a** en ausencia de disolvente. De igual forma, la bromooxima **40g** ( $R^1 = CO_2Et$ ) se trató con el enol éter **50a** en presencia de TEA obteniéndose con buenos rendimientos el cicloaducto **51c** (Esquema 3.46, Tabla 3.2, entrada 3). Hay que resaltar que parece haber una preferencia diferente en la posición del sustituyente electroattractor en posición C-4 para el caso de las 1,2-oxazinas con un grupo fosforado con respecto a las 1,2-oxazinas con un grupo carboxilato (Esquema 3.46). El diastereoisómero *sin* **51c** fue confirmado por experimentos n.O.e. Como regla general,<sup>296a</sup> la localización *pseudo-ecuatorial* de H-4 predetermina las constantes de acoplamiento más pequeñas  $J_{4-5}$  y  $J_{4-5'}$  ( $J \approx 7.5, 1.8$  Hz para la oxazina **51c**) comparadas con los valores correspondientes cuando tiene lugar la orientación *pseudo-axial* de H-4 ( $J \approx 10.2, 8.4$  Hz para la oxazina **52b**). Por lo tanto, el grupo  $CO_2Et$  se encuentra en *pseudo-axial* en el estereoisómero obtenido para **51c**.

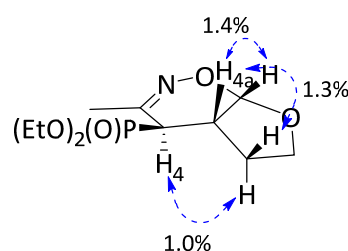
Este proceso se amplió a la reactividad de nitrosoalquenos con otros enol éteres. En este sentido, los enol éteres cíclicos tales como 2,3-dihidrofurano (**50b**,  $R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5R^6 = -(CH_2)_2-$ ), reaccionó con los nitrosoalquenos sustituidos **39** para dar las 1,2-oxazinas correspondientes **52**. Sin embargo en este caso, la reacción del 2,3-dihidrofurano con los nitrosoalquenos **39** generados *in situ* a través de la deshidrohalogenación de las correspondientes  $\alpha$ -halooximas **40**, condujo a la formación de productos de polimerización

provenientes del nitrosoalqueno **39**. El cambio de base de TEA a  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro, proporcionó mejores resultados, quizás debido a la baja velocidad de deshidrobromación y por tanto a la baja concentración de nitrosoalqueno en la reacción. De esta forma, el uso de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro como base sin disolvente (método B) condujo a la formación de las 1,2-oxazinas funcionalizadas **52d** y **52e**, aunque en este caso los rendimientos fueron claramente inferiores que en los casos anteriores (Esquema 3.47, Tabla 3.2, entradas 4–5).



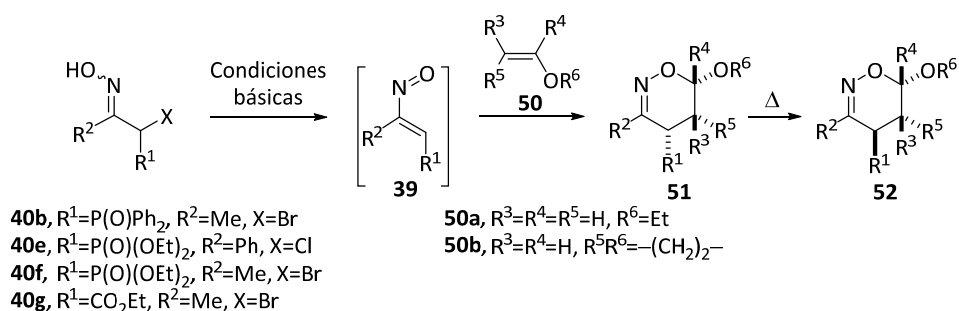
**Esquema 3.47.** Preparación de 1,2-oxazinas bicíclicas **52d–e** derivadas del 2,3-dihidrofurano.

De nuevo el fosfonato **52d** se obtuvo como un único isómero, y los experimentos n.O.e. apuntan a una estructura con el sustituyente en C–4 en *pseudo-ecuatorial* (Figura 3.8), aunque en el caso de **52e** se obtuvo una mezcla inseparable de diastereoisómeros en relación 9:1, siendo el mayoritario el del Esquema anterior. Los experimentos n.O.e. del compuesto **52e** no son concluyentes para establecer la estereoquímica de este compuesto. Sin embargo, una pequeña constante de acoplamiento ( $^3J_{\text{HH}}$ ) de 3 Hz entre H–4 y H–4a en **52e** sugiere un ángulo diedro cercano a  $90^\circ$ , y esto es consistente con una estereoquímica relativa *trans* entre ambos protones.



**Figura 3.8.** n.O.e. observado para la 1,2-oxazina **52d**.

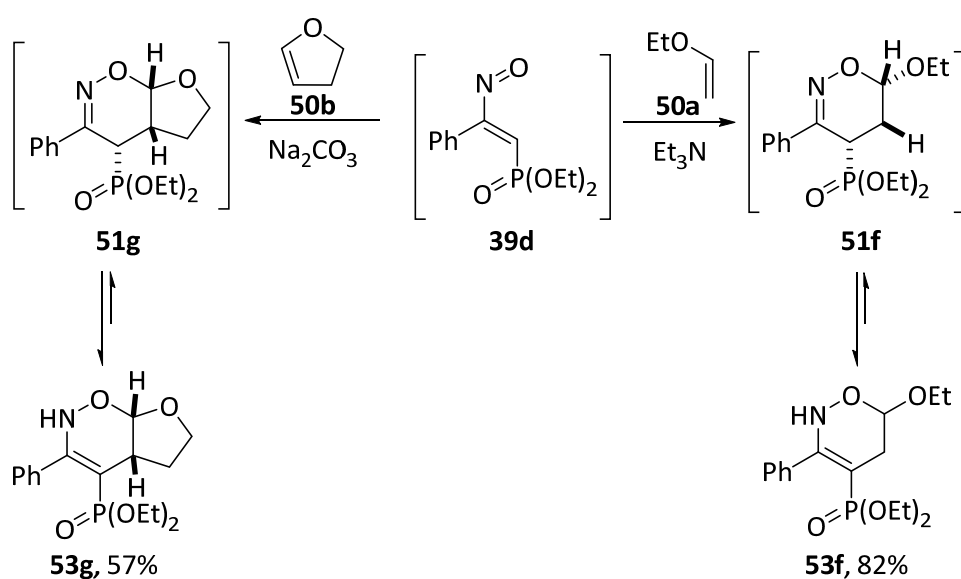
Tabla 3.2. 1,2-Oxazinas vía reacción de cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos con enol éteres.<sup>a</sup>



| Entrada | 40         | 50         | Método <sup>b</sup> | t (h) | Rto. (%) <sup>c</sup> | 51:52 <sup>d</sup> | Compuesto <sup>e</sup> |
|---------|------------|------------|---------------------|-------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| 1       | <b>40b</b> | <b>50a</b> | A                   | 0.5   | 94                    | 50:50              |                        |
| 2       | <b>40f</b> | <b>50a</b> | A                   | 0.5   | 92                    | 75:25              |                        |
| 3       | <b>40g</b> | <b>50a</b> | A                   | 0.5   | 79                    | 100:0              |                        |
| 4       | <b>40f</b> | <b>50b</b> | B                   | 12    | 66                    | 0:100              |                        |
| 5       | <b>40g</b> | <b>50b</b> | B                   | 12    | 61                    | 10:90              |                        |
| 6       | <b>40e</b> | <b>50a</b> | A                   | 0.5   | 82                    | -                  |                        |
| 7       | <b>40e</b> | <b>50b</b> | B                   | 12    | 57                    | -                  |                        |

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: reacción one-pot a partir de  $\alpha$ -halooxima **39** en presencia de una base bajo diferentes condiciones de reacción. <sup>b</sup> Método A: Et<sub>3</sub>N sin disolvente; Método B: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sin disolvente. <sup>c</sup> Rendimiento aislado. <sup>d</sup> Relación **51:52** determinada por <sup>1</sup>H RMN en el crudo de reacción. <sup>e</sup> Compuesto directamente obtenido u obtenido después de calentar una mezcla de oxazinas **51** y **52**. <sup>f</sup> No se observó la conversión a la oxazina termodinámicamente más estable **52e** después de calentar la mezcla de diastereoisómeros **51e/52e** a reflujo de cloroformo.

Finalmente, se estudió la reactividad del nitrosoalqueno **39d**, que presenta un grupo fenilo en la posición C-3, proveniente de la deshidrohalogenación de la  $\alpha$ -clorooxima **40e** con  $\text{Et}_3\text{N}$  (método A) o  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (método B), frente a enol éteres. Así, el nitrosoalqueno **39d** reaccionó con etil vinil éter (**50a**) y 2,3-dihidrofurano (**50b**), proporcionando las 1,2 oxazinas en su forma enamínica **53f** y **53g**, respectivamente (Esquema 3.48). En estos casos la presencia del grupo arilo parece estabilizar la enamina frente a la forma imínica en los heterociclos de oxazina. En ambos casos, parece probable la formación inicial de los cicloadductos **51f** y **51g**, seguido de una tautomería prototrópica para conducir a las 1,2-oxazinas **53f** y **53g**, respectivamente.



Esquema 3.48. Preparación de 1,2-oxazinas **53** en su forma enamínica.

El doble enlace C=C de la enamina se puso de manifiesto por los valores de desplazamiento químico del carbono directamente unido al átomo de fósforo. Así, para el compuesto **53f** nos encontramos con un desplazamiento a  $\delta_{\text{C}} = 51.7$  ppm ( $^1J_{\text{PC}} = 162.2$  Hz) y para **53g** a  $\delta_{\text{C}} = 61.9$  ppm ( $^1J_{\text{PC}} = 155.8$  Hz), valores que son coherentes para carbonos  $\text{sp}^2$  en estructuras de ese tipo.

Las reacciones orgánicas se llevan a cabo generalmente en disolventes orgánicos. Sin embargo, a pesar de que el agua es respetuosa con el medio ambiente, benigna, segura y barata en comparación con los disolventes orgánicos, el uso de agua como medio de reacción es muy poco frecuente. Esto contrasta con los muchos procesos enzimáticos que por necesidad deben ocurrir en un medio acuoso. Desde el trabajo pionero de Breslow y

col.<sup>328</sup> de cómo el agua incrementa la velocidad y la selectividad de la reacción de Diels–Alder, cada vez son más los químicos sintéticos que consideran que las reacciones en agua ofrecen ventajas frente a aquellas que ocurren en disolventes orgánicos.<sup>329</sup> Sharpless y col. describieron las condiciones "on water" bajo las cuales se observó una aceleración sustancial de la velocidad cuando los reactivos orgánicos eran insolubles en la fase acuosa.<sup>330</sup> Por lo tanto, el desarrollo de nuevos procesos "on water" es un objetivo importante de la química orgánica preparativa sostenible.

La reacción de Diels–Alder es una alternativa para construir enlaces C–C<sup>331</sup> y generar moléculas complejas con aplicaciones industriales<sup>332</sup> para la preparación de anillos de seis miembros muy complejos.<sup>333</sup> Tal vez, es el ejemplo más relevante de una reacción que beneficia del uso de un sistema acuoso.<sup>328a,b</sup> Se han descrito algunos ejemplos de reacciones de Diels–Alder en agua,<sup>334</sup> incluyendo la reacción hetero-Diels–Alder con demanda electrónica inversa de azo alquenos<sup>335</sup> o nitro alquenos.<sup>336</sup> Sin embargo, hasta ahora no se han descrito ejemplos de reacciones de nitrosoalquenos como heterodienos en reacciones hetero-Diels–Alder usando agua como disolvente. De hecho, sólo se conoce un ejemplo de un nitroso derivado (acilnitroso), que se generó *in situ* utilizando agua, y en este

<sup>328</sup> (a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816. (b) R. Breslow, U. Maitra, D. C. Rideout, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901. (c) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159. (d) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 471.

<sup>329</sup> Para revisiones sobre reacciones orgánicas en agua, ver: (a) C. -J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023. (b) J. B. F. N. Engberts, M. J. Blandamer, *Chem. Commun.* **2001**, 1701. (c) U. M. Lindstroem, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751. (d) C. -J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095. (e) C. -J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68. (f) Ed. U. M. Lindstroem, en "Organic Reactions in Water", Wiley-Blackwell: Oxford, 2007. (g) R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302. (h) Ed. S. Kobayashi, en "Water in Organic Synthesis (Science of Synthesis)", Thieme: Stuttgart, 2012. (i) S. Kobayashi, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1089.

<sup>330</sup> S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275.

<sup>331</sup> K. M. Shea, en "Name Reactions for Carbocyclic Ring Formations", Ed. J. J. Li, Wiley: Hoboken, New Jersey, 2010, p. 275.

<sup>332</sup> J. -A. Funel, S. Abele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3822.

<sup>333</sup> (a) F. Fringuelli, A. Taticchi, en "The Diels–Alder Reaction: Selected Practical Methods", Wiley: Chichester, UK, 2002. (b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. (c) D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2337.

<sup>334</sup> (a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *490*, 243. (b) R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1161. (c) P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137. (d) K. Yoshida, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5257. (e) A. G. Griesbeck, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *28*, 3477. (f) S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1365. (g) F. Trentin, A. Scarso, G. Strukul, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6978. (h) S. Park, K. Ikehata, H. Sugiyama, *Biomater. Sci.* **2013**, *1*, 1034.

<sup>335</sup> O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Fringuelli, F. Mantellini, M. Matteucci, O. Piermatti, F. Pizzo, *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 513.

<sup>336</sup> F. Fringuelli, M. Matteucci, O. Piermatti, F. Pizzo, M. C. Burla, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4661.

caso el grupo nitroso actúa como heterodienófilo en una reacción hetero-Diels–Alder intramolecular para la preparación de (–)-pumiliotoxina C.<sup>337</sup>

Con estos antecedentes, a continuación se estudió la capacidad de los enol éteres **50** de atrapar nitrosoalquenos **39** a través de una cicloadición hetero-Diels–Alder con demanda electrónica inversa, comparando el uso de disolventes orgánicos con respecto al uso de un medio acuoso. En este caso, la deshidrohalogenación mediada por base se examinó utilizando una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Comenzamos nuestros estudios con la reacción entre las bromoximas **40c** y **40d**, etil vinil éter **50a** y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> como base en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Método C, Tabla 3.3). En ambos casos, se obtuvieron los cicloductos **52h** y **52i** con buenos rendimientos y selectividades (Tabla 3.3, entradas 1 y 2).

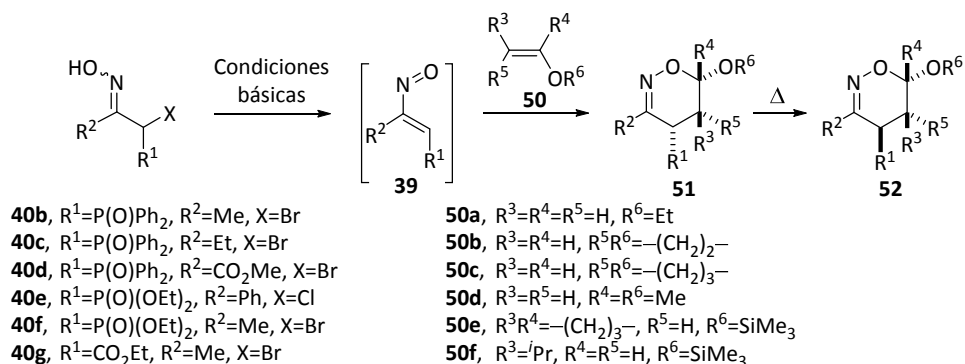
Si comparamos la reactividad de los nitrosoalquenos con enol éteres en medio acuoso, las reacciones realizadas en agua (Método D, Tabla 3.3) se producen en la fase heterogénea y son más rápidas que las realizadas en solución homogénea utilizando un disolvente orgánico. Asimismo, se obtienen altos rendimientos de reacción en condiciones acuosas (Tabla 3.3, comparar las entradas 1 vs 3 y 2 vs 4). Todas las reacciones son totalmente regioselectivas y altamente diastereoselectivas. Por ejemplo, se ha observado una alta selectividad en condiciones acuosas en comparación con las condiciones libres de disolvente (comparar la entrada 1 en la Tabla 3.2 con la entrada 5 en la Tabla 3.3, y la entrada 2 en la Tabla 3.2 con la 6 en la Tabla 3.3). Como se puede observar en la Tabla 3.3 la reacción hetero-Diels–Alder de los nitrosoalquenos con enol éteres en agua se extendió a otros enol éteres disustituídos como el 2-metoxipropeno (**50d**, R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>4</sup> = R<sup>6</sup> = Me) o el silil-enol éter 1,2-disustituído **50f** (R<sup>3</sup> = *i*Pr, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = SiMe<sub>3</sub>). En ambos casos se observó la formación de los correspondientes cicloductos con muy buenos rendimientos (Tabla 3.3, entradas 8–10). Cuando se utilizó el silil enol éter **50f**, el enlace lábil O–SiMe<sub>3</sub> se escindió obteniéndose el cicloducto **52i** (Tabla 3.3, entrada 10).

El uso de otros silil enol éteres cíclicos tales como **50c** y **50e** utilizando una variedad de condiciones de reacción produjo mezclas complejas (debido posiblemente a la polimerización del nitrosoalqueno) en las que las 1,2-oxazinas **52** no fueron detectadas (Tabla 3.3, entradas 7 y 11). Además, todos los intentos de sintetizar 1,2-oxazinas con un grupo carboxilato en C–4, utilizando la correspondiente bromoxima **40g** en agua no tuvieron éxito, dando lugar a mezclas complejas de productos.

---

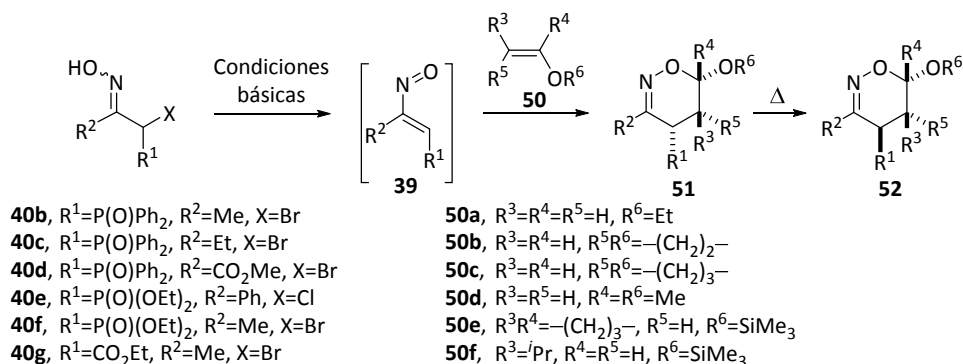
<sup>337</sup> M. Naruse, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9213.

Tabla 3.3. 1,2-Oxazinas vía reacción de cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos con enol éteres.<sup>a</sup>



| Entrada | 40  | 50  | Método <sup>b</sup> | t (h) | Rto. (%) <sup>c</sup> | 51:52 <sup>d</sup> | Compuesto <sup>e</sup> |
|---------|-----|-----|---------------------|-------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| 1       | 40c | 50a | C                   | 18    | 76                    | 13:87              |                        |
| 2       | 40d | 50a | C                   | 18    | 85                    | 0:100              |                        |
| 3       | 40c | 50a | D                   | 15    | 95                    | 33:67              |                        |
| 4       | 40d | 50a | D                   | 15    | 90                    | 0:100              |                        |
| 5       | 40b | 50a | D                   | 18    | 94                    | 0:100              |                        |
| 6       | 40f | 50a | D                   | 6     | 62                    | 0:100              |                        |
| 7       | 40b | 50c | D                   | 18    | -                     | -                  | -                      |
| 8       | 40c | 50d | D                   | 16    | 99                    | n.r. <sup>f</sup>  |                        |
| 9       | 40d | 50d | D                   | 17    | 78                    | n.r. <sup>f</sup>  |                        |



**Tabla 3.3 (cont.). 1,2-Oxazinas vía reacción de cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos y enol éteres.<sup>a</sup>**


| Entrada | 40         | 50         | Método <sup>b</sup> | t (h) | Rto. (%) <sup>c</sup> | 51:52 <sup>d</sup> | Compuesto <sup>e</sup> |
|---------|------------|------------|---------------------|-------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| 10      | <b>40d</b> | <b>50f</b> | D                   | 18    | 98                    | —                  | <sup>g</sup>           |
| 11      | <b>40c</b> | <b>50e</b> | D                   | 24    | —                     | —                  | —                      |

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: reacción one-pot a partir de  $\alpha$ -halooxima **39** en presencia de una base bajo diferentes condiciones de reacción. <sup>b</sup> Método C: NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Método D: NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso sin disolvente orgánico. <sup>c</sup> Rendimiento aislado. <sup>d</sup> Relación **51:52** determinada por <sup>1</sup>H RMN en el crudo de reacción. <sup>e</sup> Compuesto directamente obtenido u obtenido después de calentar una mezcla de oxazinas **51** y **52**. <sup>f</sup> No reportado. <sup>g</sup> La 1,2-oxazina **52i** se obtuvo después de la escisión del enlace O–Si en el aducto inicial tras el aislamiento por cromatografía en columna.

A través de esta ruta sintética eficiente se describe la preparación de heterociclos de 6 miembros conteniendo oxígeno y nitrógeno en su estructura (1,2-oxazinas) mediante una cicloadición hetero-Diels–Alder con demanda electrónica inversa de los nitrosoalquenos con enol éteres en agua y a temperatura ambiente.

Si comparamos la cicloadición [4+2] en agua, sin disolvente y empleando disolventes orgánicos, se establece el papel superior del agua en términos de eficacia química, selectividad y aplicabilidad. Además, esta reacción se puede realizar en un proceso one-pot desde la correspondiente  $\alpha$ -halooxima, lo cual supone un proceso químico eficiente y sostenible en la construcción de enlaces C–C y C–heteroátomo.

### 3.5.2.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a heterociclos ricos en electrones

El elevado carácter electrófilo de los nitrosoalquenos, y más aún en nuestro caso con un grupo electroattractor en la posición C-4, unido a la elevada densidad electrónica en los heterociclos aromáticos a estudiar, nos hizo pensar en los nitrosoalquenos **39** como agentes alquilantes para sistemas nucleófilos tales como indol, pirrol y 2,5-dimetilpirrol.

De hecho, el uso de nitrosoalquenos como agentes alquilantes para sistemas aromáticos nucleófilos tales como los derivados de indol y pirrol fue explorado por primera vez por Gilchrist y *col.*<sup>306,314,338</sup> Recientemente, se ha descrito el primer ejemplo de una anelación asimétrica [4+2] de nitrosoalquenos con indoles 3-sustituídos catalizada por cobre, produciendo hasta tres nuevos centros quirales en el anillo de 1,2-oxazina en una única etapa.<sup>339</sup> Más recientemente, Pinho e Melo y *col.* han descrito la síntesis de bis(indolil) metanos con propiedades anticancerígenas basadas en dos reacciones de cicloadición hetero-Diels–Alder consecutivas de nitrosoalquenos con indoles.<sup>340</sup> El mismo procedimiento se ha aplicado para la síntesis de dipirrometanos, interesantes para la preparación de porfirinas y análogos, mediante la reacción bis-hetero-Diels–Alder de nitrosoalquenos con pirroles.<sup>341</sup>

#### 3.5.2.2.1. Reactividad de nitrosoalquenos frente a indol

Inicialmente estudiamos la reacción hetero-Diels–Alder con demanda electrónica inversa de los nitrosoalquenos **39** con indol (**54**). Para ello, se ensayó la reacción de deshidrobromación promovida por base de las correspondientes bromooximas **40** seguida del tratamiento con indol, con el objeto de preparar, bien las 1,2-oxazinas policíclicas **55** o los correspondientes oximoalquilindoles funcionalizados **56** (Esquema 3.49).

Como se indica en el Esquema 3.49, se llevó a cabo la adición de indol (**54**) al 4-fosfinil nitrosoalqueno **39a** ( $R^2 = \text{Me}$ ), recién preparado mediante tratamiento de la  $\alpha$ -bromoxima **40b** con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro a temperatura ambiente y utilizando diclorometano como disolvente. La poca solubilidad de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro en diclorometano asegura una

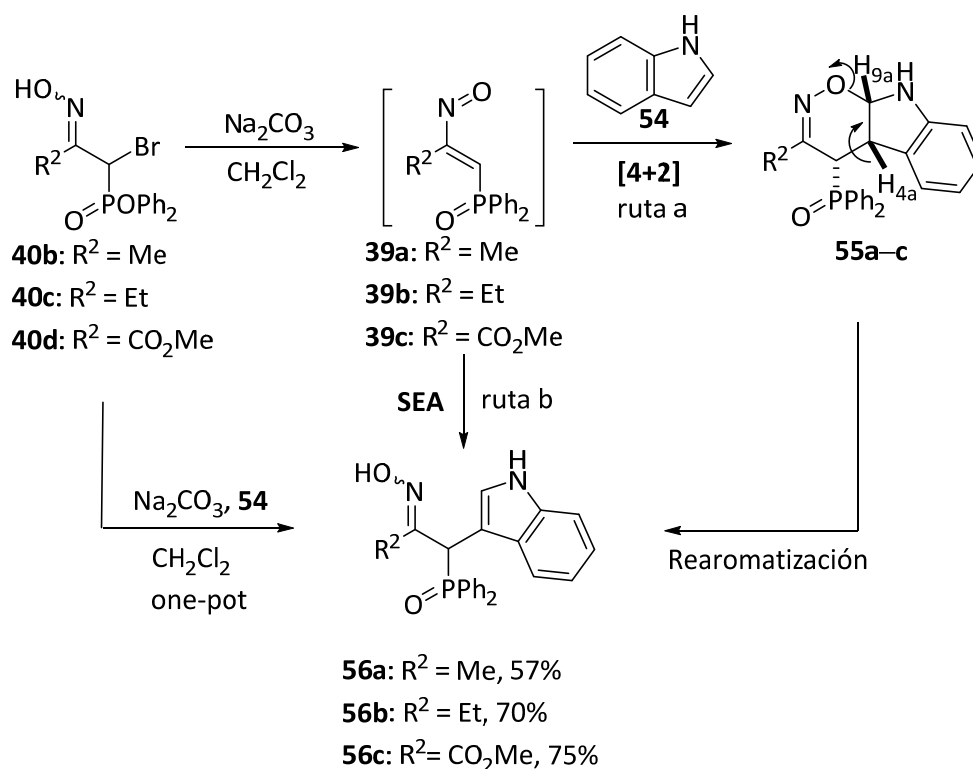
<sup>338</sup> T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 847.

<sup>339</sup> Y. Zhang, D. Stephens, G. Hernandez, R. Mendoza, O. V. Larionov, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16612.

<sup>340</sup> C. Grosso, A. L. Cardoso, A. Lemos, J. Varela, M. J. Rodrigues, L. Cutodio, L. Barreira, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 9.

<sup>341</sup> (a) N. A. M. Pereira, A. Lemos, A. C. Serra, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1553. (b) N. A. M. Pereira, S. M. M. Lopes, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Synlett* **2014**, *25*, 423.

lenta deshidrobromación y, por lo tanto, una baja concentración del nitrosoalqueno. Se utilizó un gran exceso de indol (**54**, 10 eq) con el fin de asegurar una conversión completa e impedir la polimerización del nitrosoalqueno de partida. Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo el indol 3-sustituido **56a** de cadena abierta ( $R^2 = \text{Me}$ ) con el 57% de rendimiento como único aducto, y en ningún momento se observó trazas del correspondiente cicloaducto **55a** (Esquema 3.49).



**Esquema 3.49.** Reactividad de nitrosoalquenos fosforados **39** frente a indol (**54**).

Como se puede observar en el Esquema 3.49, partiendo de la  $\alpha$ -bromoxima **40c**, se aisló el indol **56b** sustituido en posición 3 ( $R^2 = \text{Et}$ ) con un rendimiento del 70%, mientras que la reacción de la  $\alpha$ -bromoxima funcionalizada **40d** con indol (**54**) da lugar al compuesto **56c** ( $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) con un 75% de rendimiento. En términos de eficiencia química e economía atómica, como uno de los principios de la química sostenible, esta reacción se llevo a cabo desde la correspondiente  $\alpha$ -bromoxima **40** en un proceso one-pot, lo cual supone una alternativa eficiente para la construcción del enlace C-C. La elección entre las estructuras **55a** o **56a** se basó en la espectroscopia de RMN mono y bidimensional. Básicamente, en correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY), la estructura del cicloaducto **55a**

pudo ser descartada, ya que no se observó pico de cruce entre los protones H-4 y H-4a (Figura 3.9b). Además, el espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostró dos señales diferentes a  $\delta_{\text{H}} = 11.00$  y 10.57 ppm correspondientes a los protones de los grupos NH-indólico e hidroxiimino, respectivamente, indicando la formación de un aducto de cadena abierta **56** (Figura 3.9a). Por el contrario, en COSY se observó una señal de cruce entre el grupo NH del anillo del indol y otra señal acoplada a éste ( $\text{CH}=\text{C}$ ). Esta correlación sugiere claramente la formación de un indol 3-sustituido de cadena abierta **56a**, confirmando así la regioquímica de este aducto, ya que no debería aparecer ninguna señal de cruce en un caso hipotético de la formación del indol 2-sustituido de cadena abierta **56'a** (Figura 3.10). En COSY se observó valores comparables para los compuestos **56b** y **56c**. La estereoquímica del doble enlace carbono-nitrógeno en el compuesto **56a** se asignó en base a los experimentos n.O.e. La estereoquímica *E* del doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  de la oxima **56a** era evidente ya que se observó un n.O.e. entre el grupo metilo y el protón correspondiente al grupo hidroxiimino de **56a**. Sin embargo, no fue posible confirmar la estereoquímica del doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  de las oximas **56b** y **56c** por experimentos n.O.e.

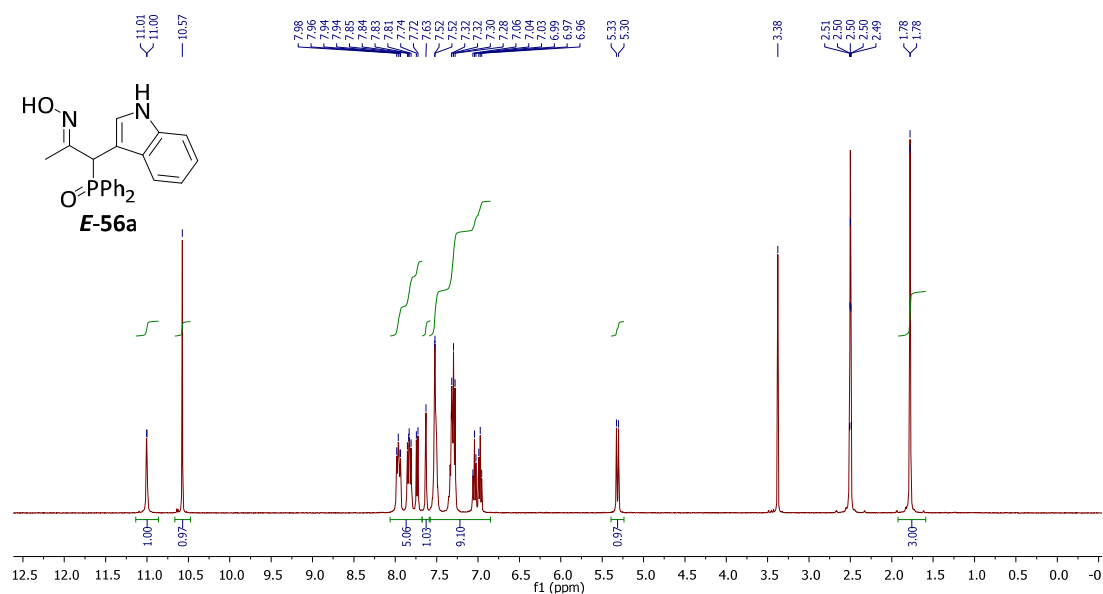


Figura 3.9a. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **56a** en  $\text{DMSO-d}_6$ .

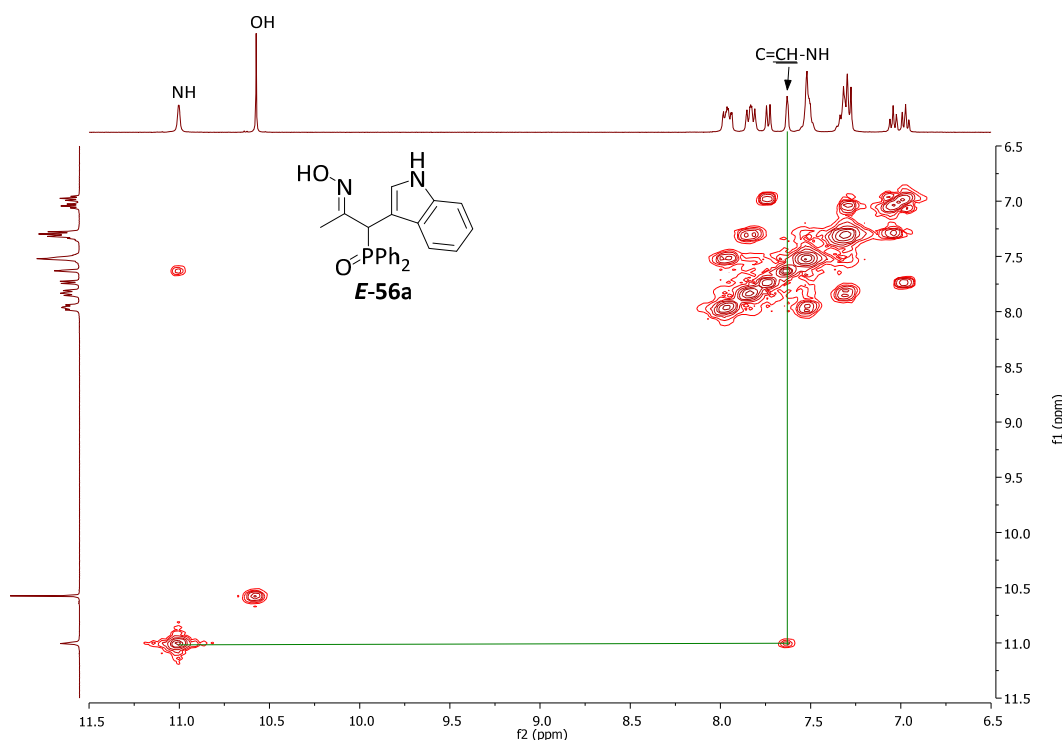


Figura 3.9b. Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del compuesto **56a** en  $\text{DMSO-d}_6$ .

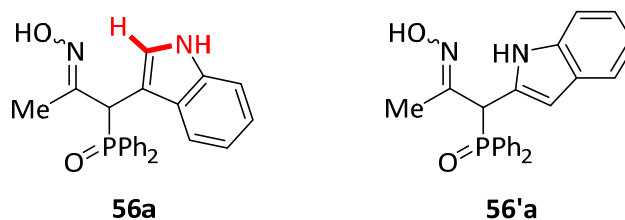


Figura 3.10. Indol 3-sustituido **56a** versus indol 2-sustituido **56'a**.

Los índoles 3-sustituídos **56** así obtenidos, parecen ser el resultado de una cicloadición hetero-Diels–Alder inicial donde se obtendrían los correspondientes 1,2-oxazinas policíclicas **55**. Estos cicloaductos **55** podrían conducir a la formación de las oximas de cadena abierta **56** a través de un proceso de rearomatización (Esquema 3.49, ruta a). No obstante, dado que la electrofilia de los nitrosoalquenos **39** es mayor que la del indol (**54**, ver Tabla 3.5 en estudio teórico), una reacción de sustitución electrófila aromática (SEA) en la que la posición más reactiva del anillo de indol (C–3) es alquilada por el nitrosoalqueno

fosforado electrófilo **39**, puede ser perfectamente compatible con el resultado de esta conversión (Esquema 3.49, ruta b). Este comportamiento dual sigue siendo objeto de controversia. Ya desde 1978 Gilchrist y *col.*<sup>306,314,338</sup> mencionaban una SEA en la reacción de nitrosoalquenos con indol o pirrol. Sin embargo, existen pruebas que indican que una cicloadición hetero-Diels–Alder puede encontrarse involucrada en el proceso.<sup>261c,342</sup> En este contexto, recientemente se ha publicado un estudio mecanístico detallado de la reactividad de nitrosoalquenos con derivados de pirrol.<sup>343</sup> En este estudio, y dependiendo de la sustitución del nitrosoalqueno en posición C–3, el mecanismo de la reacción podría incluir bien una adición conjugada o una cicloadición hetero-Diels–Alder seguido de rearomatización.

Hay que destacar la importancia del núcleo indólico no solo en ciencia de los materiales<sup>344</sup> sino también es un heterociclo muy extendido en investigación farmacéutica y en sistemas biológicos.<sup>345</sup> De hecho, hasta la fecha se han establecido más de diez mil derivados de indol biológicamente activos,<sup>346</sup> de los cuales más de doscientos compuestos están actualmente en el mercado farmacéutico o en fase de ensayos clínicos. Por tanto, el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para la preparación de indoles sustituidos, incluidas nuevas estrategias para la funcionalización asimétrica de derivados del indol,<sup>347</sup> ha sido un área de crecimiento importante durante los últimos cinco años.

#### 3.5.2.2.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a pirrol

Este procedimiento se amplió a la reactividad de los 4-fosfinil nitrosoalquenos **39** con pirrol (**57a**). Así, cuando la bromooxima **40b** ( $R^2 = \text{Me}$ ) reacciona con pirrol (**57a**) en presencia de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro en diclorometano y a temperatura ambiente (método A), no se observa la formación del cicloadducto **58a** procedente de la reacción de cicloadición [4+2], y sólo se observó la formación del pirrol **59a** de cadena abierta con un buen rendimiento (Esquema 3.50, Tabla 3.4, entrada 1).

<sup>342</sup> (a) T. L. Gilchrist, A. J. Lemos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1391. (b) S. M. M. Lopes, F. Palacios, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8902.

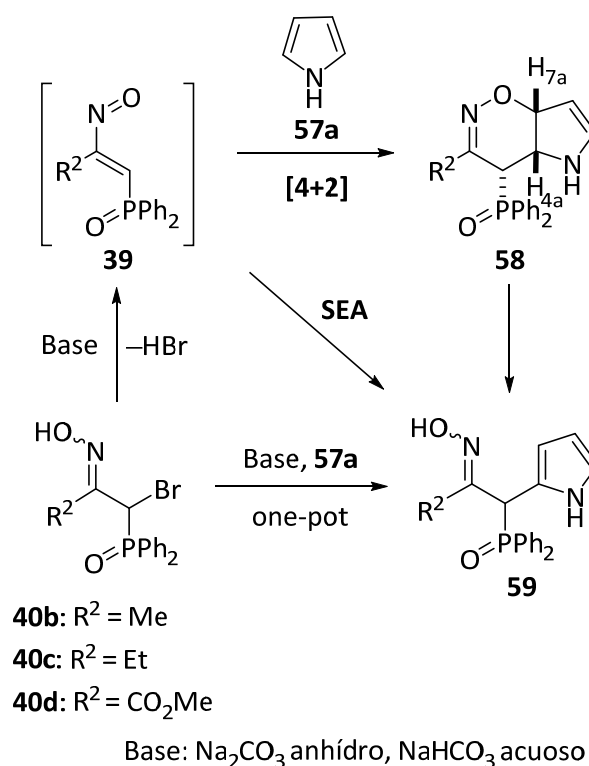
<sup>343</sup> S. C. C. Nunes, S. M. M. Lopes, C. S. B. Gomes, A. Lemos, A. A. C. C. Pais, T. M. V. D. Pinho e Melo, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10456.

<sup>344</sup> Z. R. Owczarczyk, W. A. Braunecker, A. Garcia, R. Larsen, A. M. Nardes, N. Kopidakis, D. S. Ginley, D. C. Olson, *Macromolecules* **2013**, *46*, 1350.

<sup>345</sup> A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H. -J. Knoelker, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193.

<sup>346</sup> S. M. Bronner, G. Y. J. Im, N. K. Garg, en *"Heterocycles in Natural Product Synthesis"*, Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011, p. 221.

<sup>347</sup> R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 742.



**Esquema 3.50.** Reactividad de fosfinil nitrosoalquenos **39** frente a pirrol (**57a**).

Un examen adicional del proceso reveló que esta reacción también funciona muy bien cuando se utilizan otras bases, tales como  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso (método B). En este caso, se utilizó el pirrol (**57a**) en exceso, sin disolvente, para proporcionar el aducto **59a** con un rendimiento del 90% (Esquema 3.50, Tabla 3.4, entrada 2). Como se muestra en la Tabla 3.4, este método es flexible con otros nitrosoalquenos **39** con diversa sustitución en C-3. Por ejemplo, las bromoximas **40c** ( $R^2 = \text{Et}$ ) y **40d** ( $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) reaccionaron con pirrol (**57a**) en presencia de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso produciendo los aductos **59b** y **59c** (Tabla 3.4, entradas 3 y 4).

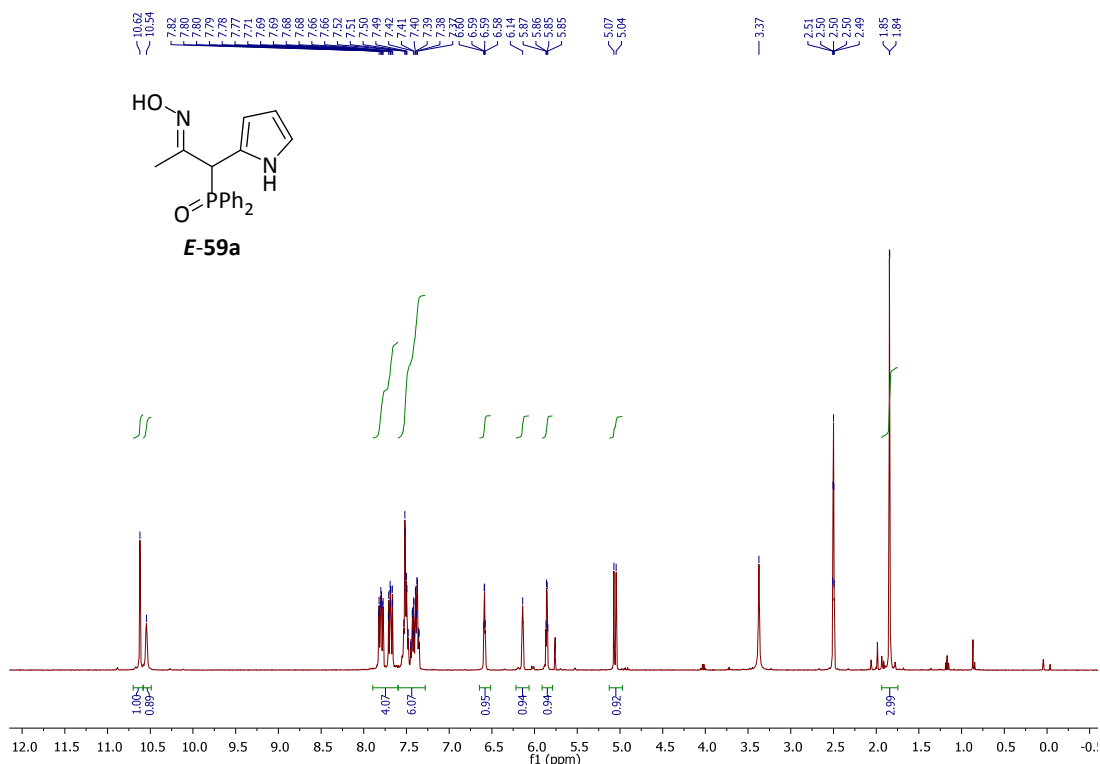
La elección entre las estructuras **58a** o **59a** se basó en la espectroscopia de RMN mono y bidimensional. Básicamente, la estructura del cicloaducto **58a** pudo ser descartada, ya que el espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostró dos señales diferentes a  $\delta_{\text{H}} = 10.62$  y  $10.54$  ppm correspondientes a los protones de los grupos NH-pirrólico e hidroxiiimínico,

**Tabla 3.4.** Pirroles 2-sustituidos **59** procedentes de la reacción de fosfinil nitrosoalquenos **39** con pirrol (**57a**)<sup>a</sup>

| Entrada | Compuesto  | R <sup>2</sup>     | Base <sup>b</sup>               | Tiempo (h) | Rto. (%) <sup>c</sup> |
|---------|------------|--------------------|---------------------------------|------------|-----------------------|
| 1       | <b>59a</b> | Me                 | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 19         | 80                    |
| 2       | <b>59a</b> | Me                 | NaHCO <sub>3</sub>              | 19         | 90                    |
| 3       | <b>59b</b> | Et                 | NaHCO <sub>3</sub>              | 17         | 56                    |
| 4       | <b>59c</b> | CO <sub>2</sub> Me | NaHCO <sub>3</sub>              | 24         | 80                    |

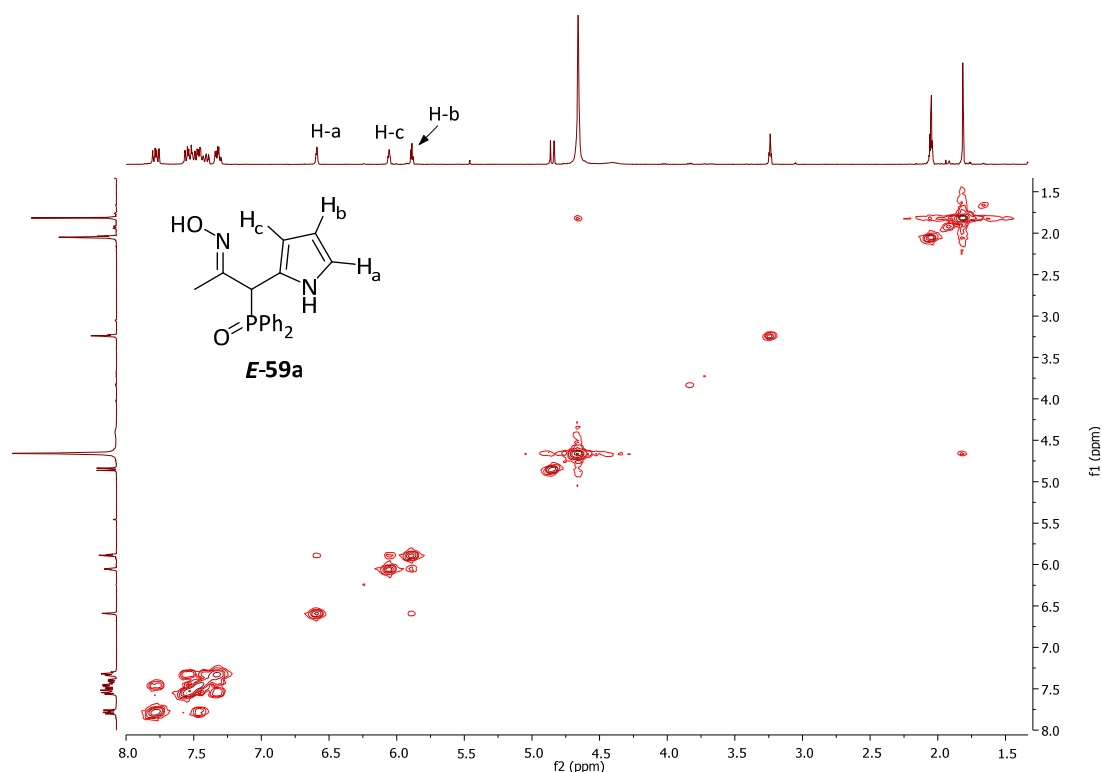
<sup>a</sup> Condiciones de la reacción: reacción one-pot de  $\alpha$ -bromoxima **40** (1 mmol) en presencia de una base a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Método A: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (5 eq), pirrol (**57a**, 10 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Método B: NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml), pirrol (**57a**, 10 ml). <sup>c</sup> Rendimiento de los compuestos **59** aislados tras purificación.

respectivamente, indicando la formación de un aducto de cadena abierta **59** (Figura 3.11a). La regioquímica del aducto **59a** fue confirmada con los datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY que muestra una correlación entre los protones H<sub>b</sub> y H<sub>a</sub>, y entre los protones H<sub>b</sub> y H<sub>c</sub> (Figura 3.11b), indicando la formación de un pirrol 2-sustituido **59a**. La estereoquímica *E* del aducto **59a**, fue confirmada mediante n.o.e. observado entre el grupo metilo y el grupo hidroxilo de la función oxima.



**Figura 3.11a.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN del compuesto **59a** en DMSO-d<sub>6</sub>.





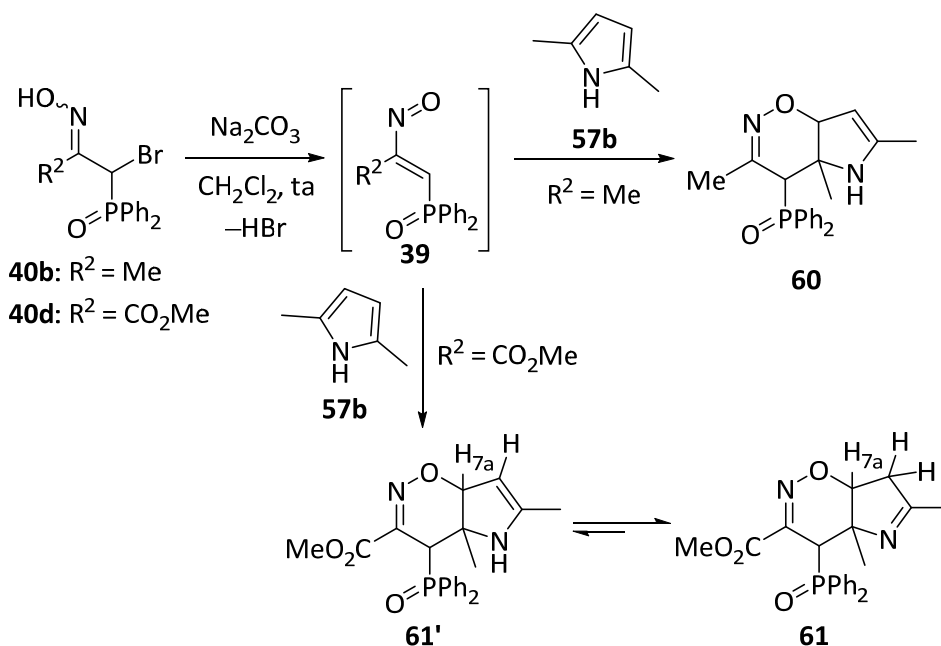
**Figura 3.11b.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del compuesto **59a** en una mezcla de MeOD/acetona- $d_6$ .

El mecanismo de reacción de 4-fosfinil nitrosoalquenos **39** con el pirrol (**57a**) podría consistir en un proceso que implicaría una reacción hetero-Diels–Alder con demanda electrónica inversa. Los cicloaductos **58** así formados, podrían sufrir una rearomatización del anillo de pirrol para dar lugar a pirroles 2-sustituídos de cadena abierta **59** (Esquema 3.50). Sin embargo, no se puede descartar una adición de Michael (adición conjugada 1,4) sobre el nitrosoalqueno **39** que implicaría una sustitución electrófila aromática en la posición C-2 del pirrol (**57a**).

### 3.5.2.2.3. Reactividad de nitrosoalquenos frente a 2,5-dimetilpirrol

Con el fin de determinar el alcance y las limitaciones de este proceso, se extendió al estudio de la reactividad de los nitrosoalquenos **39** con 2,5-dimetilpirrol (**57b**). Así, la reacción del nitrosoalqueno **39a**, generado *in situ* desde la bromooxima **40b** ( $\text{R}^2 = \text{Me}$ ), con 2,5-dimetilpirrol (**57b**) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y a temperatura ambiente, mostró un patrón de reactividad diferente al del pirrol (**57a**), proporcionando la 1,2-oxazina **60** con un

rendimiento del 58% y de forma regioselectiva (Esquema 3.51). De forma similar, el fosfinil nitrosoalqueno **39c**, generado *in situ* a partir de la bromooxima **40d** ( $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) reacciona con 2,5-dimetilpirrol (**57b**), bajo las mismas condiciones de reacción, dando lugar a la formación de un tautómero distinto **61** con un rendimiento del 61% (Esquema 3.51). En ninguno de los casos se detectó la formación de los correspondientes pirroles 2-sustituídos de cadena abierta.



Esquema 3.51. Reactividad de fosfinil nitrosoalquenos **39** con 2,5-dimetilpirrol (**57b**).

Las estructuras de las 1,2-oxazinas **60** y **61**, así como su regioquímica fueron apoyados por la espectroscopia de RMN mono y bidimensional. En este sentido, cabe destacar la ausencia de la señal correspondiente al protón del grupo hidroxiiimínico en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto **61**, indicando por tanto, la formación de un cicloaducto. Además, la presencia de un grupo metileno en dept135, así como un pico de cruce detectado entre los protones del grupo metileno en C-7 y H-7a, en  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, confirmaría la formación del compuesto **61** frente al compuesto **61'** (Figura 3.12).

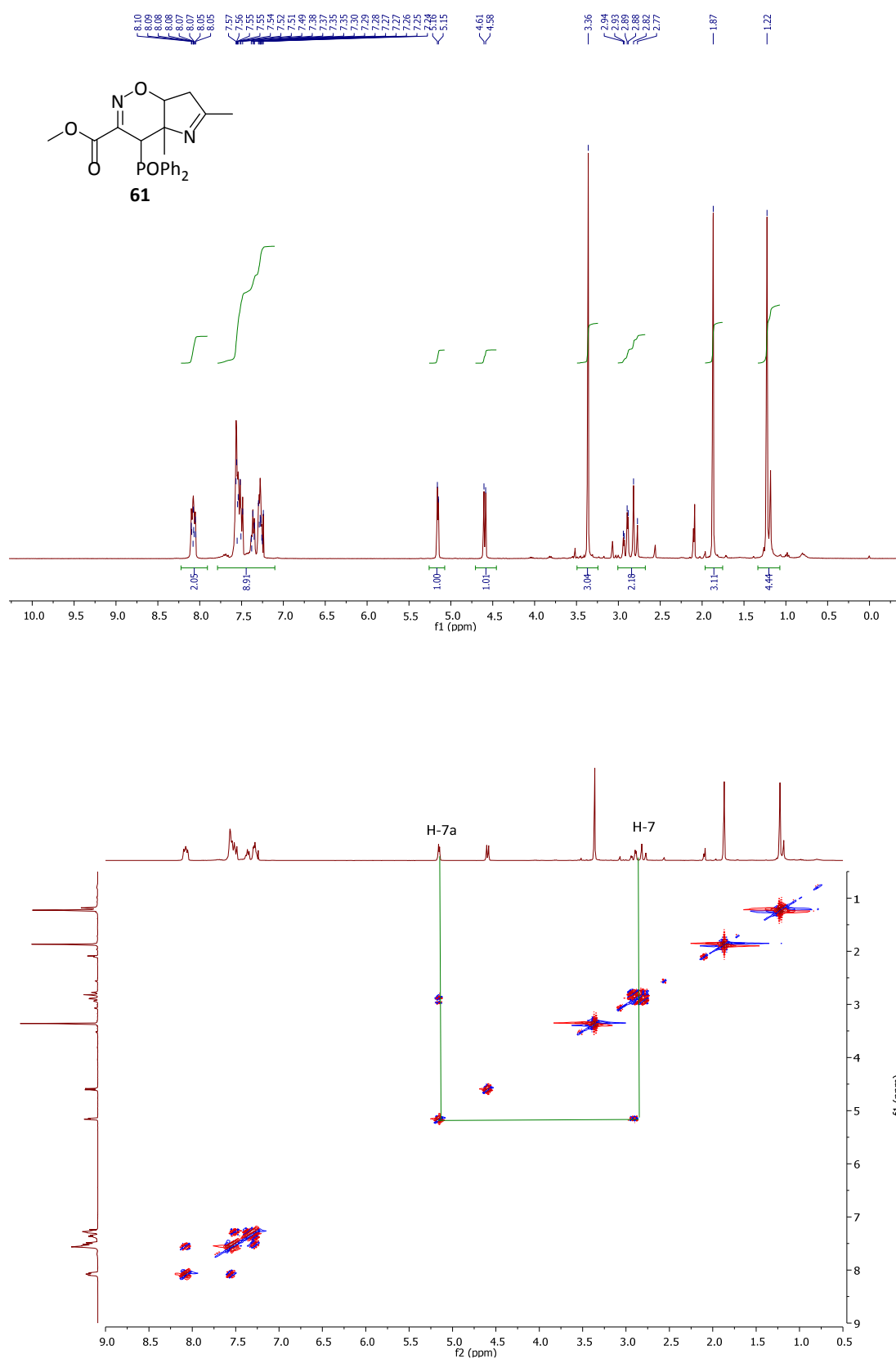


Figura 3.12. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY del compuesto **61** en  $\text{CDCl}_3$ .

Al igual que en la reacción de nitrosoalquenos con el pirrol (**57a**), el mecanismo de reacción para la adición de fosfinil nitrosoalquenos **39** al 2,5-dimetilpirrol (**57b**) parece implicar una cicloadición hetero-Diels–Alder para proporcionar los cicloadductos **60** ó **61** (Esquema 3.51). En este caso, una sustitución electrófila aromática y la posterior ciclación a través de una adición *O*-nucleófila intramolecular es menos probable puesto que es bien conocido que los pirroles 2,5-disustituídos son alquilados en las posiciones 3 y/o 4.<sup>348</sup>

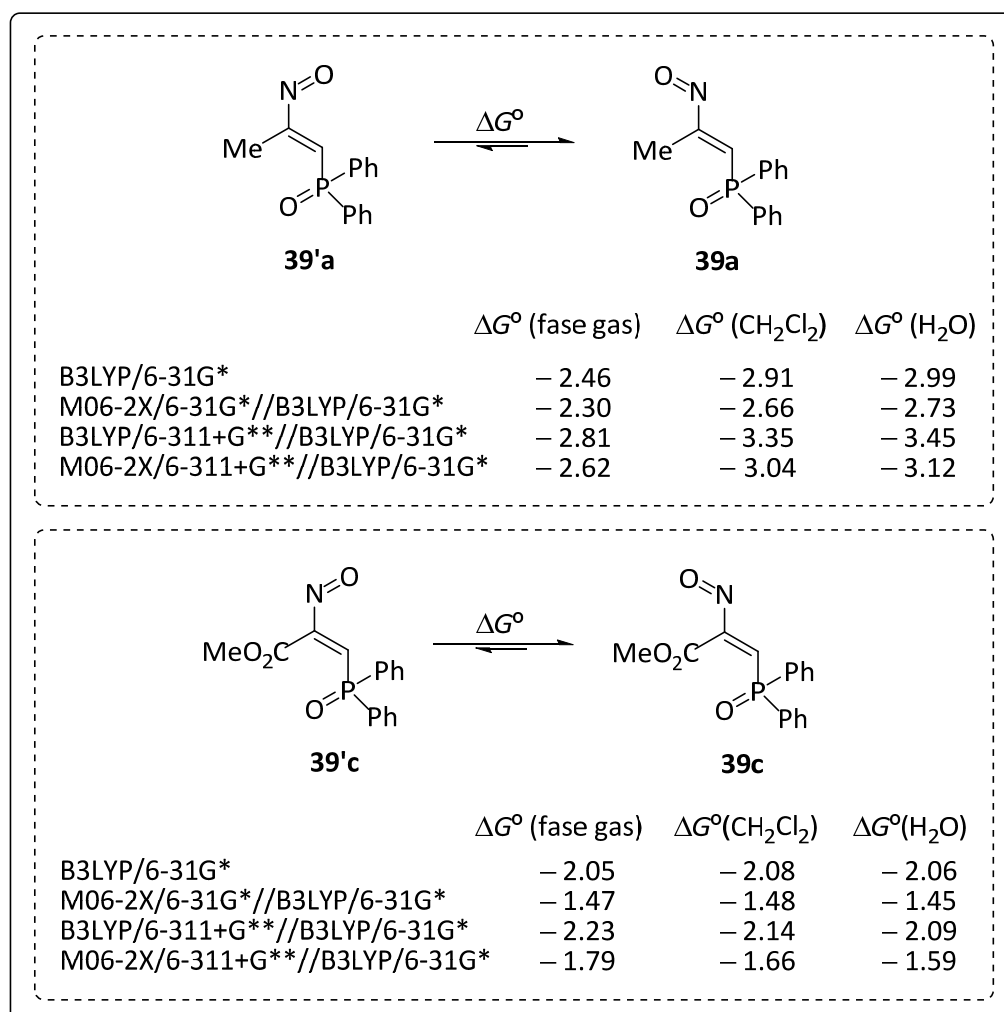
#### 3.5.2.2.4. Estudio teórico<sup>#</sup>

Los resultados experimentales indican que los nitrosoalquenos **39** se obtienen principalmente como estereoisómeros *E* para el doble enlace carbono–carbono. Se ha examinado teóricamente cuál de las dos conformaciones *s-cis* o *s-trans* es la más estable. Los resultados teóricos indican que para los nitrosoalquenos **39a** ( $R^2 = \text{Me}$ ) o **39c** ( $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ), tanto en fase gas como en diclorometano o en agua, la conformación *s-trans* está favorecida alrededor de 2 kcal/mol frente a la *s-cis*. A distintos niveles de teoría, B3LYP/6-31G\*, M06-2X(PCM)/6-31G\*, B3LYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* y M06-2X(PCM)//6-311+G\*\* se predicen resultados similares (Figura 3.13).

Los parámetros basados en cálculos DFT, tales como potencial químico ( $\mu$ ), dureza ( $\eta$ ), electrofilia global ( $\omega$ ) y número máximo de electrones aceptados ( $\Delta N_{\text{max}}$ ) para los nitrosoalquenos **39a,c**, e indol (**54**), pirrol (**57a**) y 2,5-dimetilpirrol (**57b**) se recogen en la Tabla 3.5. Estos parámetros indican que los nitrosoalquenos (entradas 1–4) son más electrofílicos que los compuestos heterocíclicos (entradas 5–7). Sin embargo, los heterociclos **54**, **57a** y **57b** son más duros que los nitrosoalquenos **39a,c**, los cuales tienen potenciales químicos inferiores que los observados para los heterociclos **54**, **57a** y **57b** y valores de  $\Delta N_{\text{max}}$  para **39'a,c**, mayores. Las conformaciones *s-trans* (**39a** y **39c**) exhiben mayor dureza ( $\eta$ ) y un potencial químico más alto ( $\mu$ ), pero menor electrofilia global ( $\omega$ ) que las conformaciones *s-cis* (**39'a** y **39'b**). El número máximo de electrones aceptados ( $\Delta N_{\text{max}}$ ) para **39'a** y **39'c** son mayores. Además, como es de esperar, la presencia de un grupo carboxilato en la posición C–3 en los nitrosoalquenos (**39c** y **39'c**) disminuye la dureza y el potencial químico, mientras que aumenta la electrofilia y el número máximo de

<sup>348</sup> (a) K. Wu, P. Wu, J. Chen, C. Sun, Z. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3353. (b) M. -H. Zhuo, G. -F. Liu, S. -L. Song, D. An, J. Gao, L. Zheng, S. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 808.

<sup>#</sup> Deseo expresar mi agradecimiento a la Dra. Gloria Rubiales por la realización de los cálculos computacionales.



**Figura 3.13.** Diferencias de energía libre calculada a diferentes niveles de teoría.

electrones aceptados, en comparación con los dienos (**39a** y **39'a**), respectivamente. Por otra parte, el pirrol (**57a**) presenta mayor dureza que el 2,5-dimetilpirrol (**57b**) y que el indol (**54**). Pero la presencia de dos grupos metilo en el 2,5-dimetilpirrol (**57b**) aumenta el potencial químico y disminuye la electrofilia y el  $\Delta N_{\max}$  en comparación con **54** y **57a**.

**Tabla 3.5.** Dureza<sup>a</sup> ( $\eta$ , en a.u.), potenciales químicos<sup>a</sup> ( $\mu$ , en a.u.), electrofilia global<sup>a</sup> ( $\omega$ , en eV) y número máximo de electrones aceptados<sup>a</sup> ( $\Delta N_{\max}$ , en a.u.) para los compuestos **39a,c** y heterociclos **54**, **57a** y **57b**.

| Entrada | Compuesto   | $\eta$ | $\mu$   | $\omega$ | $\Delta N_{\max}$ |
|---------|-------------|--------|---------|----------|-------------------|
| 1       | <b>39'a</b> | 0.1153 | -0.1702 | 0.1257   | 1.4768            |
| 2       | <b>39a</b>  | 0.1187 | -0.1627 | 0.1115   | 1.3706            |
| 3       | <b>39'c</b> | 0.1132 | -0.1808 | 0.1445   | 1.5970            |
| 4       | <b>39c</b>  | 0.1185 | -0.1731 | 0.1265   | 1.4613            |
| 5       | <b>54</b>   | 0.1960 | -0.1004 | 0.0257   | 0.5123            |
| 6       | <b>57a</b>  | 0.2525 | -0.0753 | 0.0112   | 0.2982            |
| 7       | <b>57b</b>  | 0.2337 | -0.0675 | 0.0097   | 0.2887            |

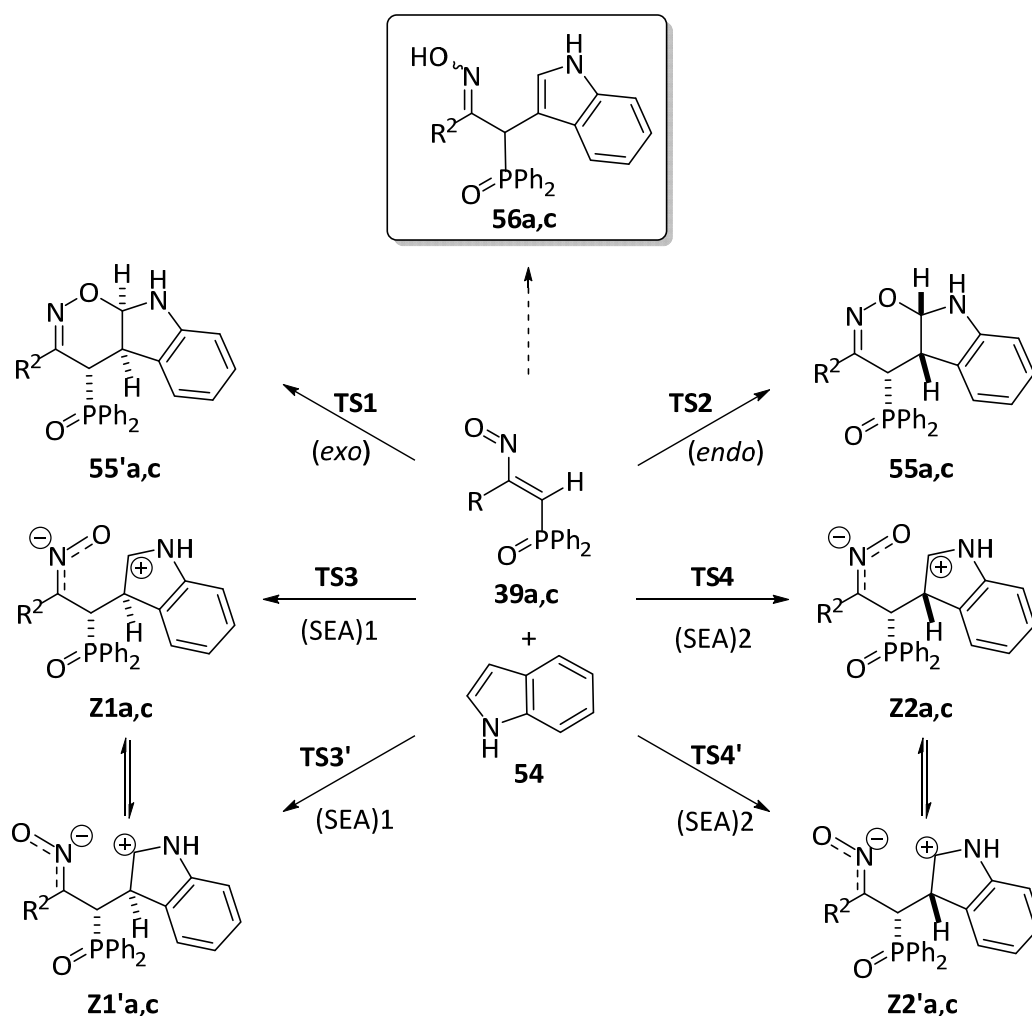
<sup>a</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* según el enfoque y las ecuaciones descritas previamente.<sup>349</sup>

#### 3.5.2.2.4.1. Reactividad de nitrosoalquenos frente a indol

Experimentalmente, la reacción de **39a** ( $R^2 = \text{Me}$ ) o **39c** ( $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) con indol (**54**) en diclorometano y a temperatura ambiente, dio las correspondientes oximas **56a** o **56c**, respectivamente, con buenos rendimientos. La formación de estas oximas se puede explicar a través de seis rutas distintas (Esquema 3.52). El proceso podría iniciarse mediante una sustitución electrofílica aromática de los nitrosoalquenos **39a,c** al C-3 del indol (**54**), a través de estructuras de transición **TS3**, **TS3'**, **TS4** o **TS4'**, proporcionando intermedios zwitteriónicos **Z1**, **Z1'**, **Z2** o **Z2'**, respectivamente. El reagrupamiento sigmatrópico [1,5]-*H* posterior conduciría a las oximas funcionalizadas **56**. Sin embargo, otras rutas que implican una reacción de cicloadición [4+2] concertada a través de las estructuras de transición **TS1** o **TS2** entre los nitrosoalquenos **39a,c** e indol (**54**) también podría explicar la formación de las oxazinas **55'a,c** o **55a,c** respectivamente. La rearomatización posterior de estos cicloaductos daría las oximas **56** en un proceso similar al descrito anteriormente.<sup>314,350</sup>

<sup>349</sup> B. Lecea, M. Ayerbe, A. Arrieta, F. P. Cossio, V. Branchadell, R. M. Ortuño, A. Baceiredo, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 357.

<sup>350</sup> S. M. M. Lopes, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6756.



Esquema 3.52. Posibles rutas para la formación de las oximas **56a,c**.

Para explicar los resultados experimentales, calculamos computacionalmente la energía de las estructuras de transición **TS** a diferentes niveles de teoría. Así, en el caso del nitrosoalqueno **39a** ( $R^2 = \text{Me}$ ), los resultados teóricos indican que las barreras de activación asociadas con un proceso concertado para formar **55a**, a través de una estructura de transición *endo* **TS2a**, son menores que las barreras de activación asociadas con la formación de **55'a** a través de una estructura de transición *exo* **TS1a** (Tablas 3.6a y 3.6b, entradas 1–2). Además, estas barreras de activación son inferiores a las asociadas con un proceso de sustitución electrófila aromática, *vía* estructuras de transición **TS3a**, **TS3'a**, **TS4a** y **TS4'a**, los cuales conducirían a intermedios zwitteriónicos **Z1a**, **Z1'a**, **Z2a** y **Z2'a**, respectivamente (Tablas 3.6a y 3.6b, entradas 3–6). Se han obtenido resultados similares cuando se han utilizado los niveles de teoría M06-2X//6-31G\*, B3LYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-

31G\* y M06-2X/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\*, en fase gas y en presencia de diclorometano como disolvente (Tablas 3.6a, 3.6b y Figura 3.14). Estos resultados indican que la formación de la oxima **56a** tiene lugar a través de un proceso concertado [4+2] asíncrono, cinéticamente favorecido para dar la oxazina **55a**, cuya apertura y posterior rearomatización conduciría a la oxima **56a**.



**Tabla 3.6a.** Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de **55a,c**, **55'a,c** y los intermedios zwitteriónicos **Z1-2a,c** y **Z1'-2'a,c** para la reacción de nitrosoalquenos **39a,c** con indol (**54**) usando la corrección  $\Delta ZPVE$ . Sincronicidades asociadas con la formación de **55** y **55'**.

| Entrada | Reacción                                  | TS           | $\Delta E_a^a$ | $\Delta E_a^b$ | $\Delta E_a^c$ | $\Delta E_a^d$ | $\Delta E_a^e$ | $\Delta E_a^f$ | $\Delta E_a^g$ | $\Delta E_a^h$ | $Sy^i$ |
|---------|---|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| 1       | <b>39a+54</b> → <b>55'a</b>               | <b>TS1a</b>  | 20.21          | 20.51          | 13.30          | 13.70          | 23.43          | 23.69          | 14.08          | 14.45          | 0.910  |
| 2       | <b>39a+54</b> → <b>55a</b>                | <b>TS2a</b>  | 16.98          | 17.61          | 11.60          | 12.31          | 20.55          | 21.22          | 12.61          | 11.07          | 0.910  |
| 3       | <b>39a+54</b> → <b>Z1a</b>                | <b>TS3a</b>  | 26.31          | 21.07          | 20.48          | 14.28          | 28.31          | 22.25          | 20.10          | 12.97          | –      |
| 4       | <b>39a+54</b> → <b>Z1'a</b>               | <b>TS3'a</b> | 30.20          | 23.81          | 24.80          | 16.21          | 31.22          | 23.39          | 23.25          | 13.22          | –      |
| 5       | <b>39a+54</b> → <b>Z2a</b>                | <b>TS4a</b>  | 24.06          | 20.86          | 16.34          | 12.78          | 26.68          | 22.90          | 16.33          | 12.17          | –      |
| 6       | <b>39a+54</b> → <b>Z2'a</b>               | <b>TS4'a</b> | 29.03          | 24.48          | 23.46          | 17.15          | 29.01          | 24.08          | 21.58          | 14.23          | –      |
| 7       | <b>39c+54</b> →( <b>C1</b> )→ <b>55'c</b> | <b>TS1c</b>  | 22.58          | 18.36          | 16.91          | 12.73          | 24.19          | 19.09          | 17.27          | 12.35          | 0.860  |
| 8       | <b>39c+54</b> →( <b>C1</b> )→ <b>55c</b>  | <b>TS2c</b>  | 13.88          | 10.39          | 6.64           | 2.93           | 15.21          | 11.07          | 6.58           | 2.45           | 0.796  |
| 9       | <b>39c+54</b> →( <b>C1</b> )→ <b>Z1c</b>  | <b>TS3c</b>  | 13.68          | 9.85           | 6.59           | 2.75           | 14.79          | 10.40          | 6.54           | 2.15           | –      |
| 10      | <b>39c+54</b> →( <b>C1</b> )→ <b>Z1'c</b> | <b>TS3'c</b> | 17.97          | 12.67          | 10.73          | 5.20           | 18.36          | 12.36          | 10.06          | 3.85           | –      |
| 11      | <b>39c+54</b> →( <b>C1</b> )→ <b>Z2c</b>  | <b>TS4c</b>  | 14.92          | 12.00          | 9.22           | 6.28           | 16.27          | 12.78          | 9.23           | 5.72           | –      |
| 12      | <b>39c+54</b> →( <b>C1</b> )→ <b>Z2'c</b> | <b>TS4'c</b> | 19.17          | 14.58          | 13.93          | 9.13           | 20.19          | 14.97          | 13.81          | 8.40           | –      |

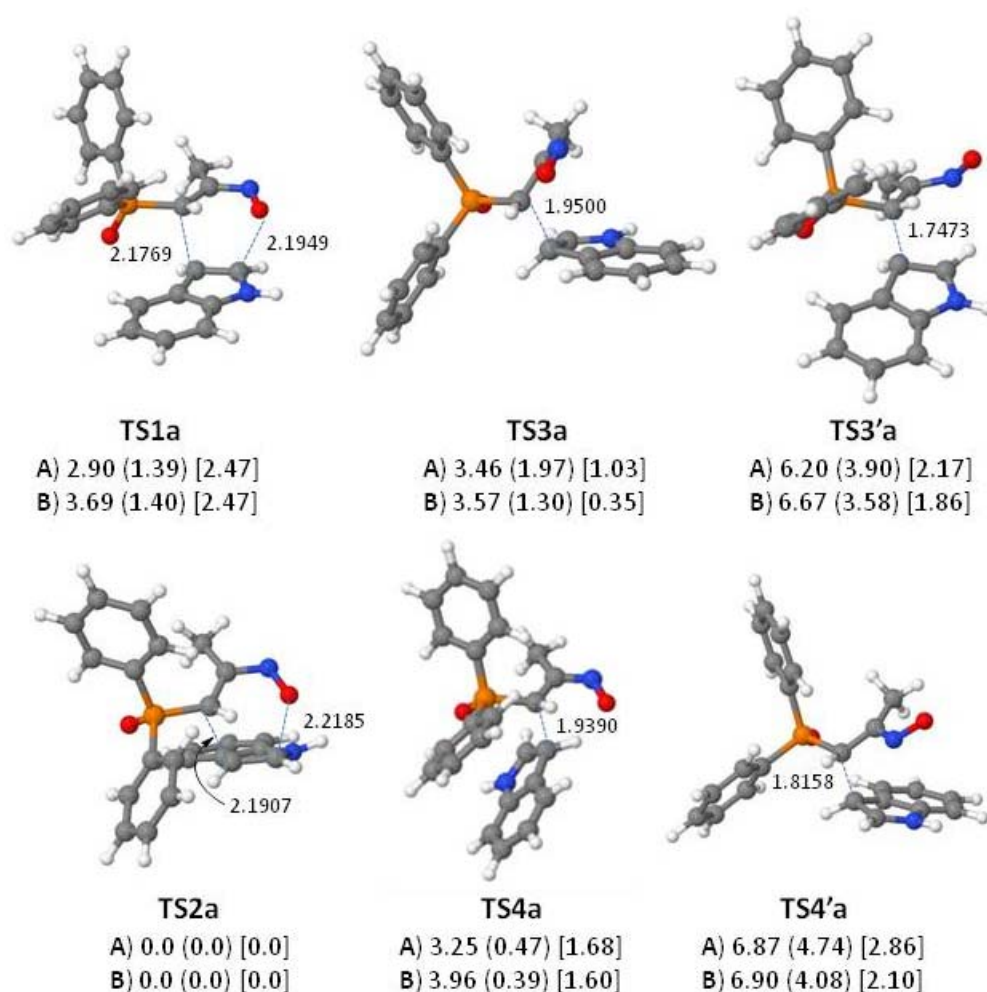
<sup>a</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>b</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>c</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>d</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>e</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>f</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>g</sup> Calculado al nivel M06-2X/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>h</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X (PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>i</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* de acuerdo con el enfoque y las ecuaciones descritas previamente.<sup>351</sup>

<sup>351</sup> F. P. Cossío, C. Alonso, B. Lecea, M. Ayerbe, G. Rubiales, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2839.

**Tabla 3.6b.** Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de **55a,c**, **55'a,c** y los intermedios zwitteriónicos **Z1-2a,c** y **Z1'-2'a,c** para la reacción de nitrosoalquenos **39a,c** con indol (**54**) usando la corrección  $\Delta G$ .

| Entrada | Reacción                    | TS           | $\Delta E_a^a$ | $\Delta E_a^b$ | $\Delta E_a^c$ | $\Delta E_a^d$ | $\Delta E_a^e$ | $\Delta E_a^f$ | $\Delta E_a^g$ | $\Delta E_a^h$ |
|---------|-----------------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1       | <b>39a+54</b> → <b>55'a</b> | <b>TS1a</b>  | 35.14          | 35.44          | 28.23          | 28.64          | 38.36          | 38.62          | 29.02          | 29.39          |
| 2       | <b>39a+54</b> → <b>55a</b>  | <b>TS2a</b>  | 31.12          | 31.75          | 26.54          | 27.24          | 35.48          | 36.15          | 27.54          | 26.01          |
| 3       | <b>39a+54</b> → <b>Z1a</b>  | <b>TS3a</b>  | 43.21          | 35.32          | 34.74          | 28.54          | 42.57          | 36.50          | 37.87          | 27.23          |
| 4       | <b>39a+54</b> → <b>Z1'a</b> | <b>TS3'a</b> | 44.81          | 38.42          | 39.41          | 30.83          | 45.83          | 38.01          | 34.35          | 27.84          |
| 5       | <b>39a+54</b> → <b>Z2a</b>  | <b>TS4a</b>  | 38.91          | 35.71          | 31.20          | 27.63          | 41.53          | 37.76          | 31.18          | 27.02          |
| 6       | <b>39a+54</b> → <b>Z2'a</b> | <b>TS4'a</b> | 43.21          | 38.65          | 37.63          | 31.32          | 43.18          | 38.25          | 35.76          | 28.40          |
| 7       | <b>39c+54</b> → <b>55'c</b> | <b>TS1c</b>  | 33.88          | 31.46          | 25.65          | 23.46          | 37.09          | 34.17          | 26.66          | 24.08          |
| 8       | <b>39c+54</b> → <b>55c</b>  | <b>TS2c</b>  | 24.42          | 22.74          | 14.42          | 12.90          | 27.35          | 25.39          | 15.21          | 13.43          |
| 9       | <b>39c+54</b> → <b>Z1c</b>  | <b>TS3c</b>  | 24.13          | 22.10          | 14.47          | 12.63          | 26.83          | 24.62          | 15.08          | 13.03          |
| 10      | <b>39c+54</b> → <b>Z1'c</b> | <b>TS3'c</b> | 28.54          | 25.04          | 18.74          | 15.20          | 30.53          | 26.71          | 18.74          | 14.85          |
| 11      | <b>39c+54</b> → <b>Z2c</b>  | <b>TS4c</b>  | 25.33          | 24.21          | 17.07          | 16.13          | 28.28          | 26.97          | 17.74          | 16.57          |
| 12      | <b>39c+54</b> → <b>Z2'c</b> | <b>TS4'c</b> | 29.90          | 27.12          | 22.10          | 19.30          | 32.52          | 29.48          | 22.64          | 19.57          |

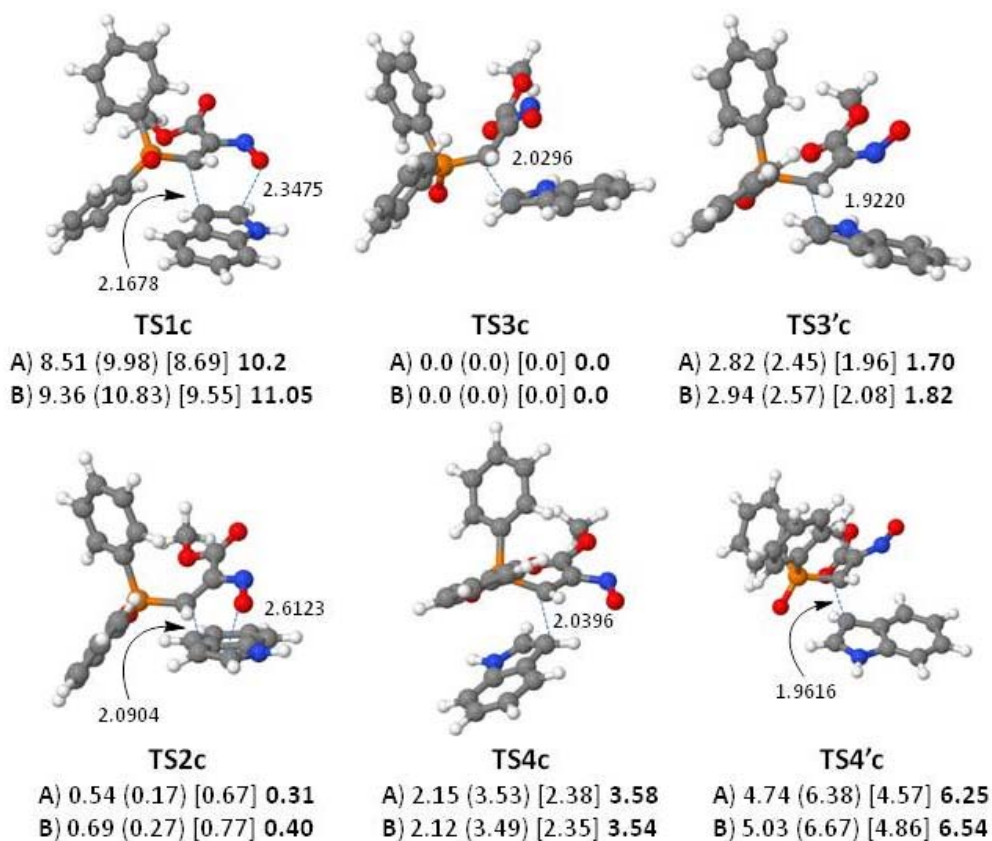
<sup>a</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>b</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>c</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>d</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>e</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>f</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>g</sup> Calculado al nivel M06-2X/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>h</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X (PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente.



**Figura 3.14.** Estructuras de transición **TS** para la reacción de nitrosoalqueno **39a** e indol (**54**). Las longitudes de enlace se indican en Å. Los números corresponden a las diferencias de energía relativa (en kcal/mol) **A**) usando la corrección  $\Delta ZPVE$  y **B**) usando la corrección  $\Delta G$ , con respecto a **TS2a**; calculada al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números entre paréntesis corresponden a las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*/B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números entre corchetes representan las diferencias de energías relativas calculadas al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente.

En el caso del nitrosoalqueno **39c** ( $R^2 = CO_2Me$ ) los resultados teóricos indican que las barreras de activación asociadas con un proceso de sustitución electrófila aromática para proporcionar **Z1c**, a través de una estructura de transición **TS3c**, son muy similares a las correspondientes a un proceso concertado a través de una estructura de transición **TS2c**

para dar **55c**, y por tanto, ambos mecanismos pueden ser competitivos (Tablas 3.6a y 3.6b, entradas 8 y 9). Se han obtenido resultados análogos cuando se ha utilizado el nivel de teoría M06-2X/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\*, tanto en fase gas como en presencia de diclorometano como disolvente (Tablas 3.6a y 3.6b, entradas 7–12). Como es de esperar, para todos los niveles de teoría ensayados, los valores de energía de activación



**Figura 3.15.** Estructuras de transición **TS** para la reacción de nitrosoalqueno **39c** e indol (**54**). Las longitudes de enlace se indican en Å. Los números corresponden a las diferencias de energía relativa (en kcal/mol) **A**) usando la corrección  $\Delta ZPVE$  y **B**) usando la corrección  $\Delta G$ , con respecto a **TS3c**; calculada al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números entre paréntesis corresponden a las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números entre corchetes representan las diferencias de energía relativa calculada al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números en negrita corresponden a las diferencias de energía relativa calculada al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311G\*\*//B3LYP/6-311G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente.

correspondientes a la aproximación del nitrosoalqueno **39c** al indol (**54**), a través de las estructuras de transición **TS2c** o **TS3c** y en presencia de diclorometano como disolvente, disminuyen con respecto a los observados en fase gas (Tablas 3.6a y 3.6b y Figura 3.15). Estos resultados sugieren que la formación de la oxima **56c** comenzaría con un ataque electrofílico del nitrosoalqueno **39c** al carbono C-3 del indol (**54**), para proporcionar el intermedio zwitteriónico **Z1c**, a través de **TS3c**, seguido de reagrupamiento sigmatrópico [1,5]-H, o bien *vía* un proceso concertado [4+2], a través de **TS2c** para conducir a la oxazina **55c** seguido de rearomatización.

Con el fin de conocer cuál de los procesos está termodinámicamente más favorecido, se calcularon las energías de reacción asociadas con la formación del intermedio zwitteriónico **Z1c** y oxazina **55c**. Ambos procesos son exotérmicos o ligeramente endotérmicos (Tabla 3.7a y 3.7b, y Figura 3.16). Sin embargo, para todos los niveles de teoría probados, en presencia de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente o en fase gas, la formación de la oxazina **55c** está favorecida termodinámicamente, sugiriendo que en condiciones termodinámicas la formación de oxazina **55c**, a través de un proceso de cicloadición [4+2] está favorecido.

**Tabla 3.7a.** Energías de reacción ( $\Delta E_{rxn}$ , kcal/mol) asociadas con la formación de **55c**, y el intermedio zwitteriónico **Z1c** usando la corrección  $\Delta ZPVE$ .

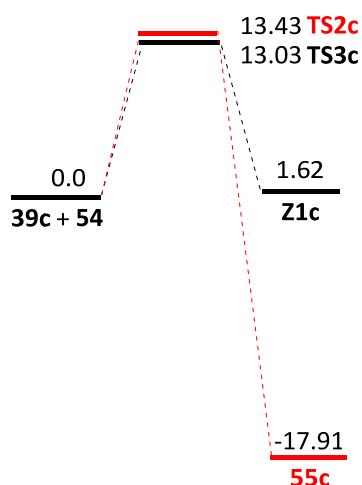
| Entrada | Reacción                        | TS          | $\Delta E_{rxn}^a$ | $\Delta E_{rxn}^b$ | $\Delta E_{rxn}^c$ | $\Delta E_{rxn}^d$ | $\Delta E_{rxn}^e$ | $\Delta E_{rxn}^f$ | $\Delta E_{rxn}^g$ | $\Delta E_{rxn}^h$ |
|---------|---------------------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1       | <b>39c+54</b> →(C1)→ <b>55c</b> | <b>TS2c</b> | -18.05             | -18.73             | -32.00             | -32.75             | -130.9             | -14.09             | -28.90             | -30.04             |
| 2       | <b>39c+54</b> →(C1)→ <b>Z1c</b> | <b>TS3c</b> | 12.56              | 0.81               | 4.37               | -8.10              | 12.91              | 0.21               | 3.48               | -9.71              |

<sup>a</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>b</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>c</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>d</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X (PCM)/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>e</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311 + G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>f</sup> Calculado con al nivel de teoría B3LYP (PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>g</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>h</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente.

**Tabla 3.7b.** Energías de reacción ( $\Delta E_{rxn}$ , kcal/mol) asociadas con la formación de **55c**, y el intermedio zwitteriónico **Z1c** usando la corrección  $\Delta G$ .

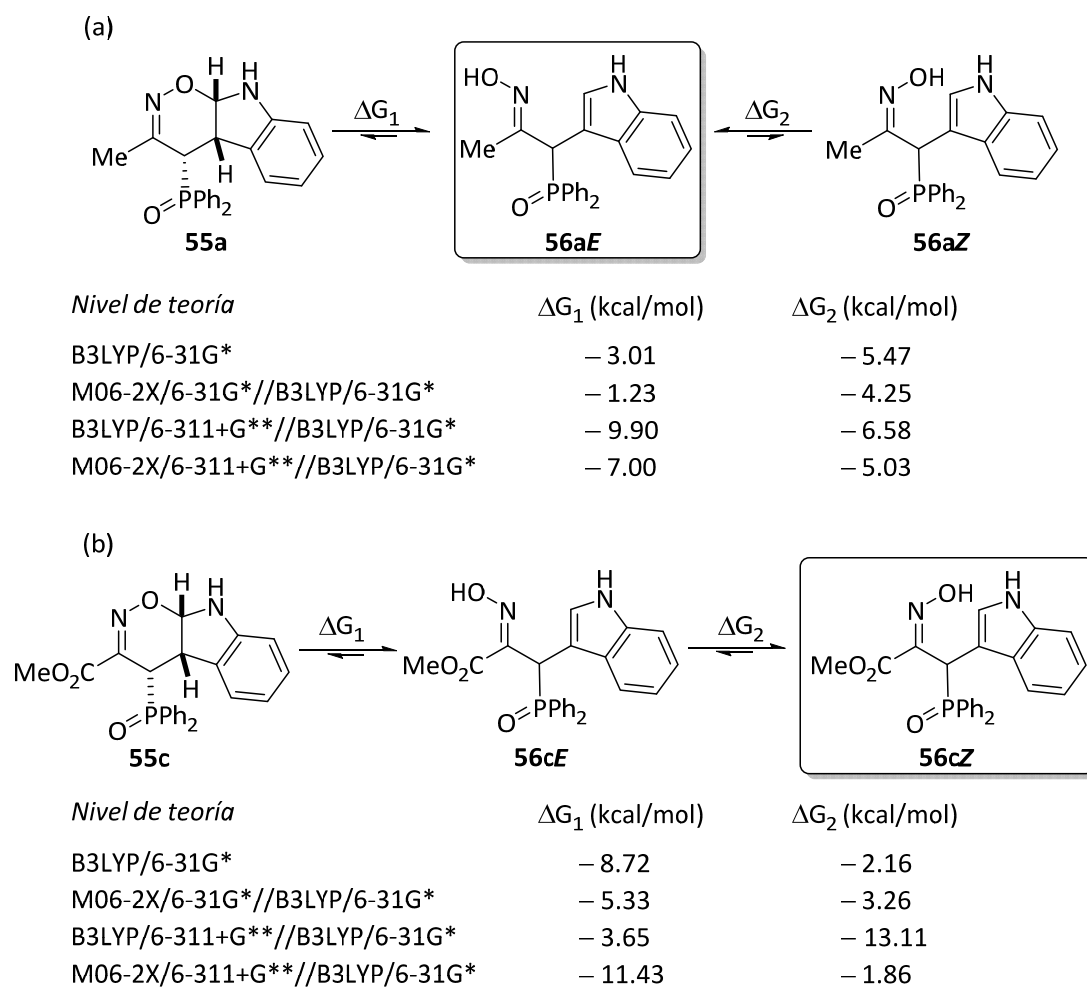
| Entrada | Reacción                   | TS          | $\Delta E_{rxn}^a$ | $\Delta E_{rxn}^b$ | $\Delta E_{rxn}^c$ | $\Delta E_{rxn}^d$ | $\Delta E_{rxn}^e$ | $\Delta E_{rxn}^f$ | $\Delta E_{rxn}^g$ | $\Delta E_{rxn}^h$ |
|---------|----------------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1       | <b>39c+54</b> → <b>55c</b> | <b>TS2c</b> | -6.39              | -5.24              | -22.88             | -21.62             | 0.20               | 1.38               | -19.12             | -17.91             |
| 2       | <b>39c+54</b> → <b>Z1c</b> | <b>TS3c</b> | 23.45              | 13.51              | 12.69              | 2.22               | 25.40              | 14.88              | 12.47              | 1.62               |

<sup>a</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>b</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>c</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>d</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X (PCM)/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>e</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311 + G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>f</sup> Calculado con al nivel de teoría B3LYP (PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>g</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>h</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente.



**Figura 3.16.** Perfil energético para la transformación desde los reactivos **39c** y **54** hasta la oxazina **55c** e intermedio zwitteriónico **Z1c**, calculada al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  (unidades: kcal/mol) utilizando diclorometano como disolvente.

Para conocer la estabilidad de ambos tautómeros, las oxazinas **55** y la oxima **56**, estudiamos computacionalmente el equilibrio tautomérico entre ambos compuestos.<sup>260a</sup> Las diferencias de energía libre ( $\Delta G$ ) calculadas a diferentes niveles de teoría (Figura 3.17), utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente, indican que las oximas **56a,c** son más estables que las oxazinas **55a,c**. Además, para la oxima **56a**, la configuración *E*, donde el grupo hidroxilo está en el lado opuesto del anillo heterocíclico, es ligeramente más estable que la configuración *Z*, donde el grupo hidroxilo se sitúa hacia el sustituyente heterocíclico (Figura 3.17.a), confirmando así los resultados experimentales. Por el contrario, en el caso de la oxima **56c**, el isómero *Z* es más estable que el isómero *E* (Figura 3.17.b). Por consiguiente, estos resultados indicaron que la formación de las oximas tautoméricas **56a,c** de cadena abierta está favorecida sobre las oxazinas tautoméricas cíclicas **55a,c** y confirma la estereoquímica *E* para el doble enlace C–N en la oxima **56a**.



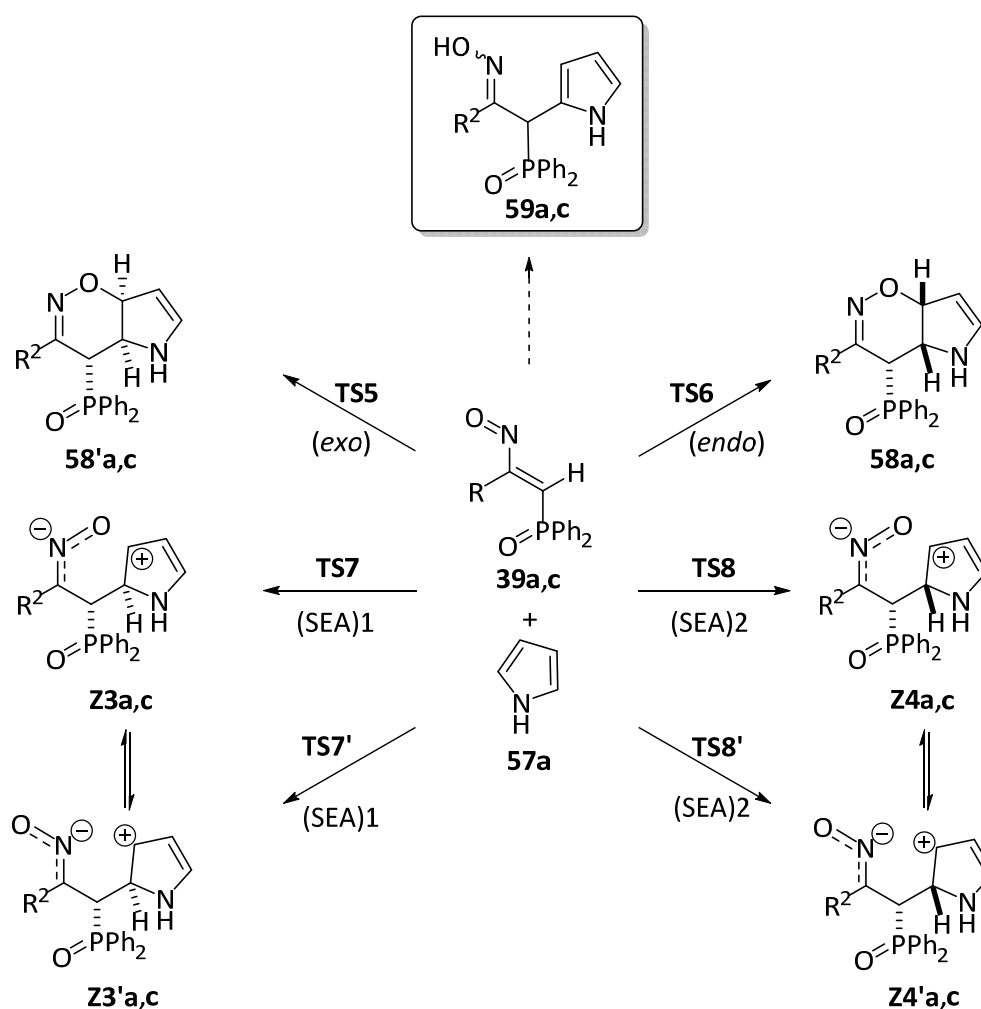
**Figura 3.17.** (a) Equilibrio tautomérico entre la oxazina **55a** y la oxima **56a**. Equilibrio tautomérico entre las oximas **56aE** y **56aZ**. (b) Equilibrio tautomérico entre la oxazina **55c** y la oxima **56c**. Equilibrio tautomérico entre las oximas **56cE** y **56cZ**.

#### 3.5.2.2.4.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a pirrol

Experimentalmente, la reacción de **39a,c** con pirrol (**57a**) en presencia de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y a temperatura ambiente, dio lugar a la formación de las correspondientes oximas **59a,c** con buenos rendimientos. Como en el caso del indol (**54**), estos compuestos podrían formarse a través de seis rutas distintas (Esquema 3.53). El proceso puede comenzar a través de una sustitución electrófila aromática de nitrosoalquenos **39a,c** en el carbono C-2 del pirrol (**57a**), mediante estructuras de transición **TS7**, **TS7'**, **TS8** o **TS8'**, para dar los intermedios zwitteriónicos **Z3**, **Z3'**, **Z4** o **Z4'**, respectivamente. El reagrupamiento



sigmatrópico [1,5]-*H* posterior conduciría los derivados de oxima **59a,c**. Sin embargo, otras rutas que implican una reacción de cicloadición [4+2] concertada a través de estructuras de transición **TS5** o **TS6** (Esquema 3.53) entre los nitrosoalquenos **39a,c** y el pirrol (**57a**) también podrían explicar la formación de las oximas **58'a,c** o **58a,c**, respectivamente. Una posterior rearomatización de estos cicloaductos proporcionaría las oximas **59a,c**.



Esquema 3.53. Posibles rutas para la formación de las oximas **59a,c**.

Con el fin de explicar los resultados experimentales, se calculó, a diferentes niveles de teoría, la energía de las estructuras de transición **TS** implicadas en los diferentes procesos. En este caso, los resultados computacionales indican que cuando se utilizan los nitrosoalquenos **39a,c**, las barreras de activación asociadas con un proceso concertado para

formar **58a** o **58c**, a través de una estructura de transición *endo* **TS6a** o **TS6c**, respectivamente, son inferiores a las barreras de activación asociadas con la formación de **58'a** o **58'c**, a través de una estructura de transición *exo* **TS5a** o **TS5c**, respectivamente (Tablas 3.8a y 3.8b, comparar la entrada 1 con 2 y la entrada 7 con 8). Además, estas barreras de activación son inferiores a las asociadas con un proceso de sustitución electrófila aromática, a través de las estructuras de transición **TS7a,c**, **TS7'a,c**, **TS8a,c** y **TS8'a,c** (Tablas 3.8a y 3.8b, entradas 1–6 y 7–12, Figura 3.18 y 3.19) que podrían conducir a intermedios zwitteriónicos **Z3a,c**, **Z3'a,c**, **Z4a,c** y **Z4'a,c**, respectivamente. Resultados similares se obtuvieron cuando se utilizaron los niveles de teoría M06-2X/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\*, B3LYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* y M06-2X/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\*, tanto en fase gas como en presencia de agua como disolvente (Tablas 3.8a y 3.8b, Figura 3.18 y 3.19). El proceso es muy asíncrono, especialmente en el caso del nitrosoalqueno **39c**, lo que indica que la formación de las oximas **59a,c** tiene lugar a través de un proceso de cicloadición [4+2] asíncrono concertado, favorecido cinéticamente, para dar las oxazinas **58a,c** cuya apertura y posterior rearomatización proporcionarían las oximas **59a,c**.

**Tabla 3.8a.** Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de **58**, **58'** y los intermedios zwitteriónicos **Z3-4a,c** y **Z'3-4a,c** de la reacción entre nitrosoalquenos **39a,c** y pirrol (**57a**) usando la corrección  $\Delta ZPVE$ . Sincronicidades asociadas con la formación de **58** y **58'**.

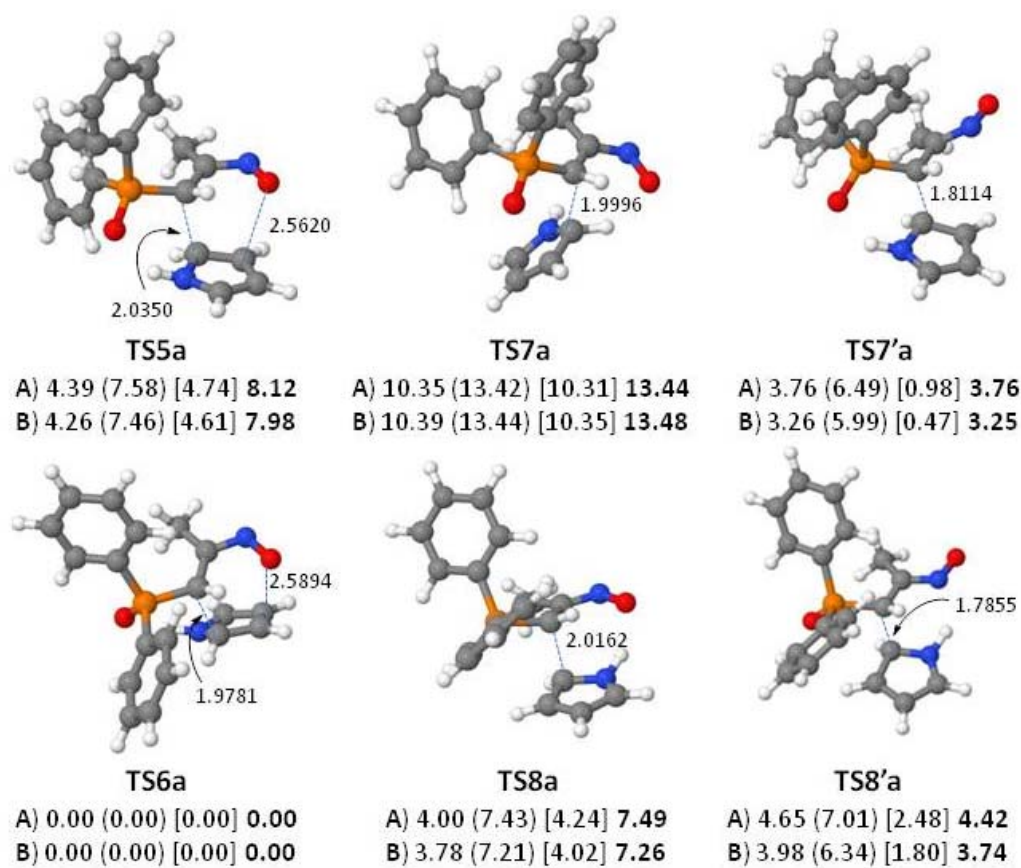
| Entrada | Reacción                                   | TS           | $\Delta E_a^a$ | $\Delta E_a^b$ | $\Delta E_a^c$ | $\Delta E_a^d$ | $\Delta E_a^e$ | $\Delta E_a^f$ | $\Delta E_a^g$ | $\Delta E_a^h$ | $S_y^i$ |
|---------|--|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| 1       | <b>39a+57a</b> → <b>58'a</b>               | <b>TS5a</b>  | 16.32          | 14.34          | 9.72           | 10.50          | 17.93          | 18.01          | 11.70          | 12.07          | 0.814   |
| 2       | <b>39a+57a</b> → <b>58a</b>                | <b>TS6a</b>  | 12.22          | 9.95           | 2.61           | 2.92           | 13.52          | 13.27          | 4.15           | 3.95           | 0.808   |
| 3       | <b>39a+57a</b> → <b>Z3a</b>                | <b>TS7a</b>  | 25.30          | 20.30          | 18.72          | 16.34          | 26.77          | 23.58          | 20.42          | 17.39          | –       |
| 4       | <b>39a+57a</b> → <b>Z3'a</b>               | <b>TS7'a</b> | 19.62          | 13.71          | 13.92          | 9.41           | 19.14          | 14.25          | 13.82          | 7.71           | –       |
| 5       | <b>39a+57a</b> → <b>Z4a</b>                | <b>TS8a</b>  | 16.53          | 13.95          | 10.49          | 10.35          | 18.25          | 17.51          | 12.28          | 11.44          | –       |
| 6       | <b>39a+57a</b> → <b>Z4'a</b>               | <b>TS8'a</b> | 20.56          | 14.60          | 15.05          | 9.93           | 20.74          | 15.75          | 15.16          | 8.37           | –       |
| 7       | <b>39c+57a</b> →( <b>C2</b> )→ <b>58'c</b> | <b>TS5c</b>  | 9.12           | 7.43           | 12.58          | 11.30          | 9.81           | 7.76           | 13.06          | 11.54          | 0.708   |
| 8       | <b>39c+57a</b> →( <b>C2</b> )→ <b>58c</b>  | <b>TS6c</b>  | 5.47           | 2.85           | 4.39           | 1.96           | 6.45           | 3.34           | 5.03           | 2.16           | 0.695   |
| 9       | <b>39c+57a</b> →( <b>C2</b> )→ <b>Z3c</b>  | <b>TS7c</b>  | 18.24          | 15.63          | 21.93          | 19.73          | 19.34          | 16.16          | 22.42          | 11.73          | –       |
| 10      | <b>39c+57a</b> →( <b>C2</b> )→ <b>Z3'c</b> | <b>TS7'c</b> | 13.15          | 10.69          | 15.28          | 13.07          | 14.53          | 11.47          | 16.65          | 13.94          | –       |
| 11      | <b>39c+57a</b> →( <b>C2</b> )→ <b>Z4c</b>  | <b>TS8c</b>  | 13.24          | 10.04          | 16.97          | 13.95          | 14.47          | 10.75          | 17.78          | 14.33          | –       |
| 12      | <b>39c+57a</b> →( <b>C2</b> )→ <b>Z4'c</b> | <b>TS8'c</b> | 12.45          | 7.56           | 9.76           | 4.69           | 14.00          | 8.25           | 11.22          | 5.31           | –       |

<sup>a</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>b</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando agua como disolvente. <sup>c</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-31G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>d</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando agua como disolvente. <sup>e</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>f</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando agua como disolvente. <sup>g</sup> Calculado al nivel M06-2X/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>h</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando agua como disolvente. <sup>i</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* de acuerdo con el enfoque y las ecuaciones descritas previamente.<sup>351</sup>

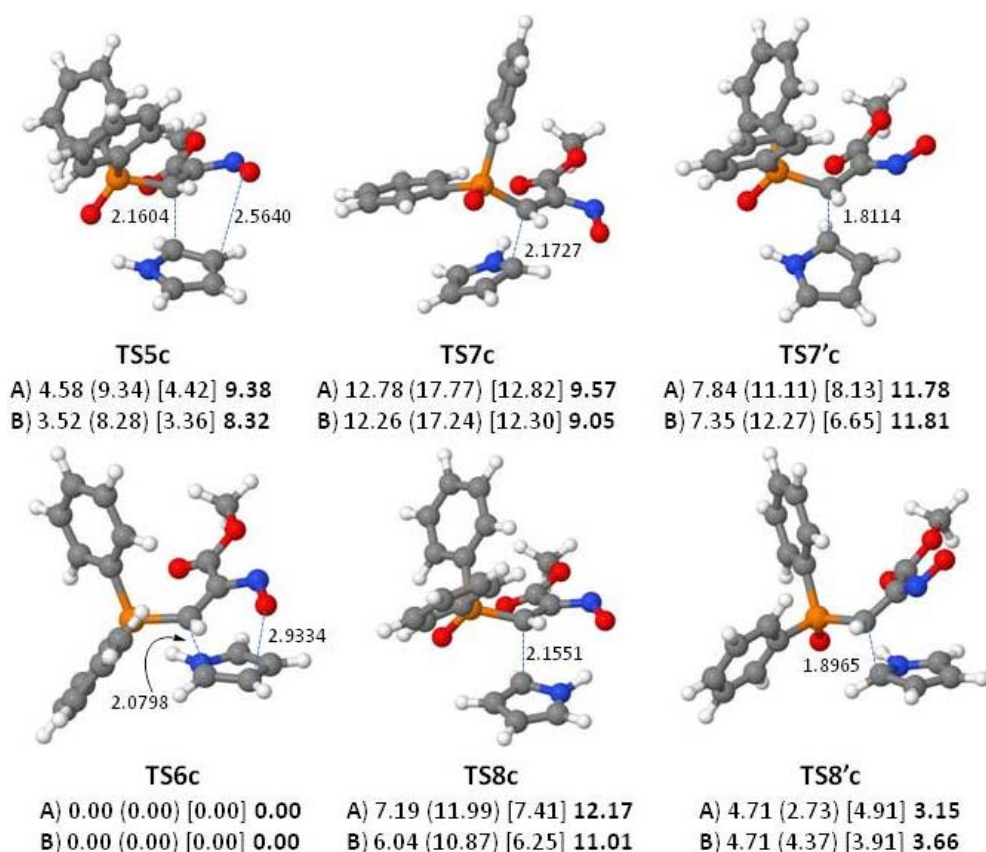
**Tabla 3.8b.** Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de **58**, **58'** y los intermedios zwitteriónicos **Z3-4a,c** y **Z'3-4a,c** de la reacción entre nitrosoalquenos **39a,c** y pirrol (**57a**) usando la corrección  $\Delta G$ .

| Entrada | Reacción                     | TS           | $\Delta E_a^a$ | $\Delta E_a^b$ | $\Delta E_a^c$ | $\Delta E_a^d$ | $\Delta E_a^e$ | $\Delta E_a^f$ | $\Delta E_a^g$ | $\Delta E_a^h$ |
|---------|------------------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1       | <b>39a+57a</b> → <b>58'a</b> | <b>TS5a</b>  | 30.62          | 31.15          | 26.54          | 27.32          | 34.74          | 34.82          | 28.51          | 28.88          |
| 2       | <b>39a+57a</b> → <b>58a</b>  | <b>TS6a</b>  | 26.66          | 26.89          | 19.56          | 19.86          | 30.47          | 30.21          | 21.09          | 20.90          |
| 3       | <b>39a+57a</b> → <b>Z3a</b>  | <b>TS7a</b>  | 39.77          | 37.29          | 35.71          | 33.30          | 43.76          | 40.57          | 37.41          | 34.38          |
| 4       | <b>39a+57a</b> → <b>Z3'a</b> | <b>TS7'a</b> | 33.55          | 30.15          | 30.37          | 25.85          | 35.58          | 30.69          | 30.26          | 24.15          |
| 5       | <b>39a+57a</b> → <b>Z4a</b>  | <b>TS8a</b>  | 30.74          | 30.67          | 27.21          | 27.07          | 34.97          | 34.23          | 29.00          | 28.16          |
| 6       | <b>39a+57a</b> → <b>Z4'a</b> | <b>TS8'a</b> | 34.32          | 30.87          | 31.32          | 26.20          | 37.01          | 32.02          | 31.43          | 24.64          |
| 7       | <b>39c+57a</b> → <b>58'c</b> | <b>TS5c</b>  | 17.27          | 18.62          | 12.24          | 14.10          | 21.42          | 22.63          | 14.48          | 16.28          |
| 8       | <b>39c+57a</b> → <b>58c</b>  | <b>TS6c</b>  | 14.67          | 15.10          | 5.11           | 5.82           | 19.11          | 19.27          | 7.51           | 7.96           |
| 9       | <b>39c+57a</b> → <b>Z3c</b>  | <b>TS7c</b>  | 26.92          | 27.36          | 22.13          | 23.06          | 31.48          | 31.57          | 24.37          | 17.01          |
| 10      | <b>39c+57a</b> → <b>Z3'c</b> | <b>TS7'c</b> | 21.93          | 22.46          | 17.23          | 18.09          | 25.64          | 25.92          | 19.10          | 19.77          |
| 11      | <b>39c+57a</b> → <b>Z4c</b>  | <b>TS8c</b>  | 21.29          | 21.14          | 16.53          | 16.65          | 25.98          | 25.52          | 19.11          | 18.98          |
| 12      | <b>39c+57a</b> → <b>Z4'c</b> | <b>TS8'c</b> | 21.71          | 19.81          | 12.20          | 10.19          | 25.59          | 23.18          | 14.15          | 11.63          |

<sup>a</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>b</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando agua como disolvente. <sup>c</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-31G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>d</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando agua como disolvente. <sup>e</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>f</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando agua como disolvente. <sup>g</sup> Calculado al nivel M06-2X/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>h</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando agua como disolvente.



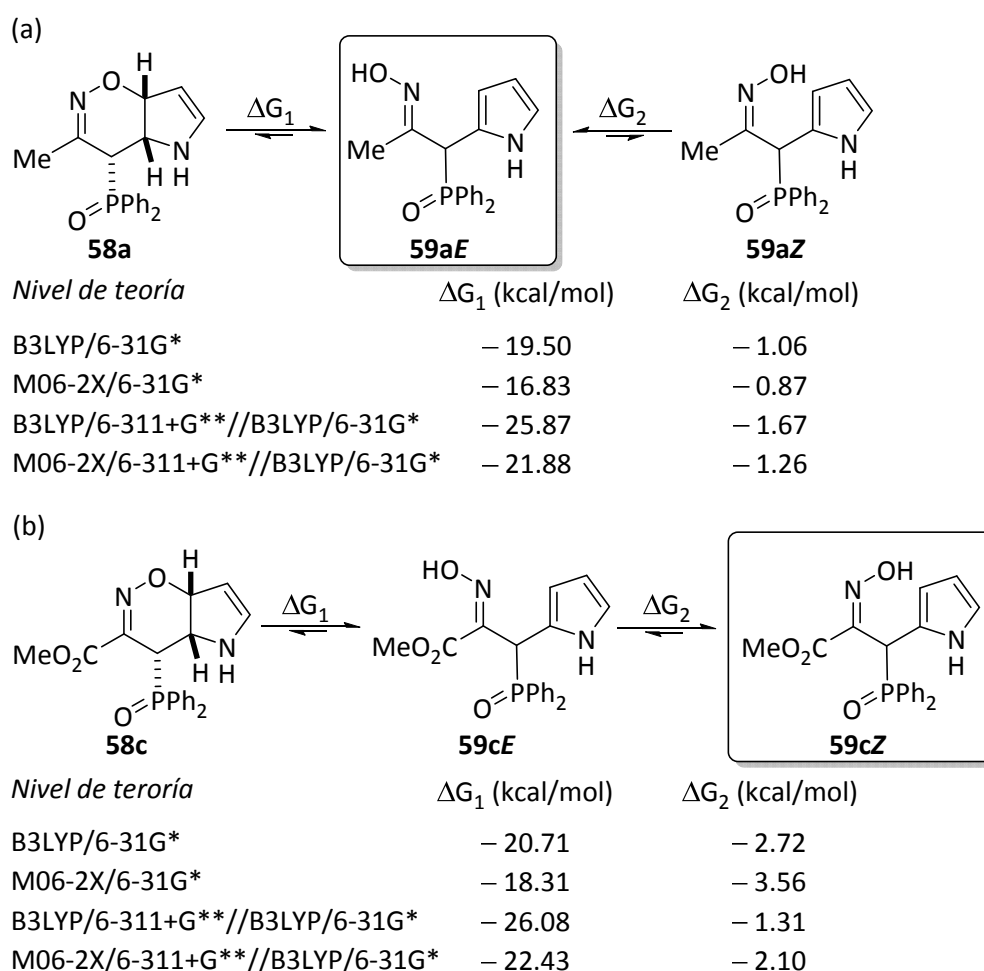
**Figura 3.18.** Estructuras de transición **TS** para la reacción de nitrosoalqueno **39a** y pirrol (**57a**). Las longitudes de enlace se indican en Å. Los números corresponden a las diferencias de energía relativa (en kcal/mol) **A**) usando la corrección  $\Delta ZPVE$  y **B**) usando la corrección  $\Delta G$ , con respecto a **TS6a**; calculada al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* utilizando agua como disolvente. Los números entre paréntesis corresponden a las diferencia de energía relativa calculada al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando agua como disolvente. Los números entre corchetes representan la diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando agua como disolvente. Los números en negrita corresponden a las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando agua como disolvente.



**Figura 3.19.** Estructuras de transición **TS** para la reacción de nitrosoalqueno **39c** y pirrol (**57a**). Las longitudes de enlace se indican en Å. Los números corresponden a las diferencias de energía relativa (en kcal/mol) **A**) usando la corrección  $\Delta ZPVE$  y **B**) usando la corrección  $\Delta G$ , con respecto a **TS6c**; calculada al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* utilizando agua como disolvente. Los números entre paréntesis corresponden a las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*//B3LYP/6-31G\* utilizando agua como disolvente. Los números entre corchetes representan las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando agua como disolvente. Los números en negrita corresponden a las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando agua como disolvente.

También se estudió el equilibrio tautomérico entre las oxazinas **58** y las correspondientes oximas **59**<sup>260a</sup> con el fin de conocer la estabilidad de ambos isómeros. Las diferencias de energía libre ( $\Delta G$ ) calculadas a diferentes niveles de la teoría (Figura 3.20), utilizando agua como disolvente, indican que las oximas **59a,c** son más estables que las oxazinas **58a,c** (la diferencia de estabilidad está en el rango de 20 kcal/mol). Estos resultados indicaron que la formación de las oximas tautoméricas de cadena abierta **59a,c** esta favorecida sobre las

oxazinas tautoméricas cíclicas **58a,c** y confirma los resultados experimentales. Además, en el caso de la oxima **59a**, la configuración *E* es más estable que la configuración *Z* (Figura 3.20.a), mientras que para la oxima **59c** la configuración *Z* es más estable que la configuración *E* (Figura 3.20.b), probablemente para evitar repulsiones estéricas entre ambos átomos de oxígeno en el grupo éster y el grupo hidroxiiimino. Para la oxima **59b**, las diferencias de energía libre calculadas a diferentes niveles de teoría, utilizando agua como disolvente, indican una estabilidad similar para la configuración *Z* y *E* (Figura 3.20.c), lo que confirma los resultados experimentales donde se observó la formación de una mezcla de oximas **59bE** y *Z*.



**Figura 3.20.** (a) Equilibrio tautomérico entre oxazina **58a** y oxima **59a**, y oximas **59aE** y **59aZ**.  
 (b) Equilibrios tautoméricos entre la oxazina **58c** y la oxima **59c**, y las oximas **59cE** y **59cZ**.

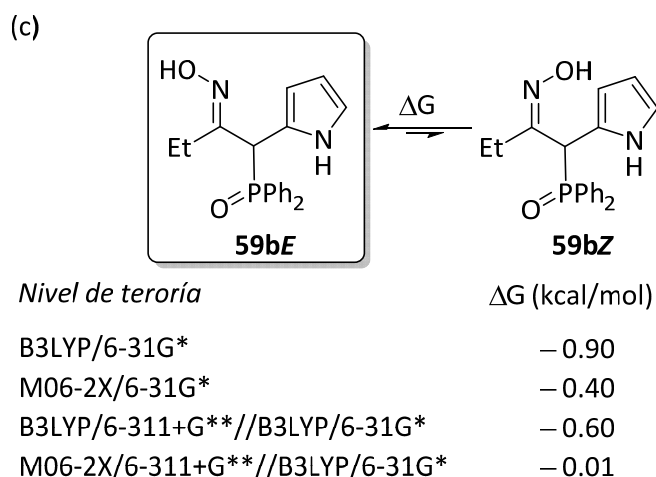


Figura 3.20 (cont.). (c) Equilibrio tautomérico entre las oximas **59bE** y **59bZ**.

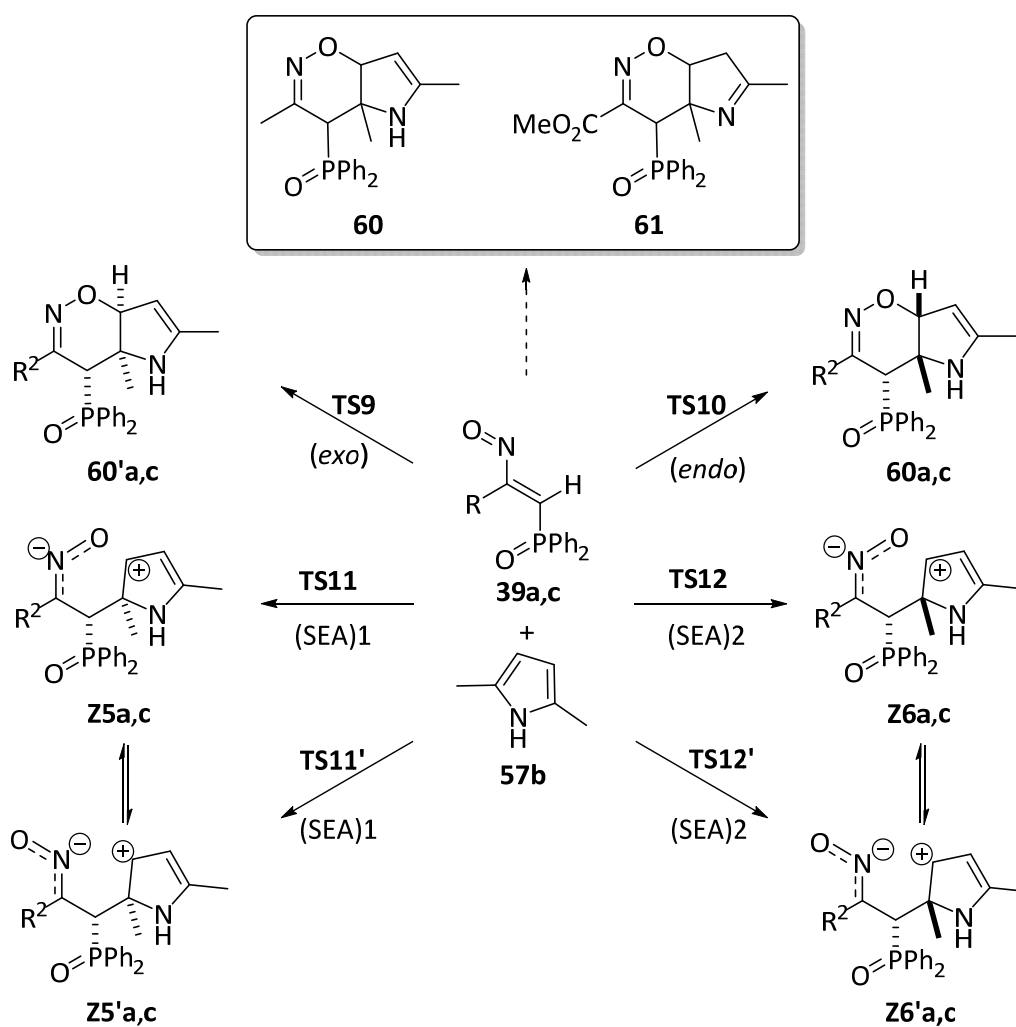
#### 3.5.2.2.2.3. Reactividad de nitrosoalquenos frente a 2,5-dimetilpirrol

Finalmente se estudió la reacción de los nitrosoalquenos **39a,c** con el 2,5-dimetilpirrol (**57b**). Experimentalmente, la reacción de **39a,c** con **57b** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y a temperatura ambiente, dio las correspondientes oxazinas **60** ó **61** con buenos rendimientos. De forma similar a las reacciones anteriores con indol (**54**) y pirrol (**57a**), las oxazinas **60** y **61** pueden formarse a través de seis rutas (Esquema 3.54). El proceso puede iniciarse por una sustitución electrófila aromática de los nitrosoalquenos **39a,c** en el carbono C-2 de **57b**, a través de estructuras de transición **TS11**, **TS11'**, **TS12** o **TS12'**, para dar los intermedios zwitteriónicos **Z5**, **Z5'**, **Z6** o **Z6'**, respectivamente, seguido por una reacción de ciclación para dar las oxazinas **60'a,c** o **60a,c**. No obstante, otras rutas que implican una reacción de cicloadición [4+2] concertada a través de las estructuras de transición **TS9** o **TS10** entre los nitrosoalquenos **39a,c** y 2,5-dimetilpirrol (**57b**), también podrían explicar la formación de las oxazinas **60'** y **60** (Esquema 3.54).

En este caso, los cálculos computacionales, a diferentes niveles de la teoría, indicaron que cuando se utilizan los nitrosoalquenos **39a** o **39c**, las barreras de activación asociadas con un proceso concertado para formar **60 a,c**, a través de estructuras de transición *endo* **TS10a** o **TS10c**, son inferiores a las barreras de activación asociadas con la formación de **60'a,c** a través de las estructuras de transición *exo* **TS9a** o **TS9c** (Tablas 3.9a y 3.9b, comparar la entrada 1 con 2 y la entrada 7 con 8). Además, estas barreras de activación son inferiores a las asociadas con un proceso de sustitución electrofílica aromática mediante las



estructuras de transición **TS11a,c**, **TS11'a,c**, **TS12a,c** o **TS12'a,c** (Tablas 3.9a y 3.9b, entradas 1–6 y 7–12, y Figuras 3.21 y 3.22), lo que podría conducir a la formación de intermedios zwitteriónicos **Z5a,c**, **Z5'a,c**, **Z6a,c** y **Z6'a,c**, respectivamente. Resultados comparables se obtuvieron cuando se utilizaron los niveles de teoría M06-2X/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\*, B3LYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* y M06-2X/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\*, tanto en fase gas como en presencia de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (Tablas 3.9a y 3.9b, entradas 1–12 y Figuras 3.21 y 3.22). Además, los procesos concertados son asíncronos, especialmente en el caso del nitrosoalqueno **39c**. Bajo estas premisas, se puede concluir que la formación de las oxazinas **60** tiene lugar a través de un proceso de cicloadición [4+2] concertado asíncrono cinéticamente favorecido.



**Esquema 3.54.** Posibles rutas para la formación de las oxazinas **60** y **61**.

**Tabla 3.9a.** Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de **60**, **60'** y de los intermedios zwitteriónicos **Z5,6a,c** y **Z5',6'a,c**, de la reacción entre los nitrosoalquenos **39a,c** y 2,5-dimetilpirrol (**57b**) usando la corrección  $\Delta ZPVE$ . Sincronicidades asociadas con la formación de **60** y **60'**.

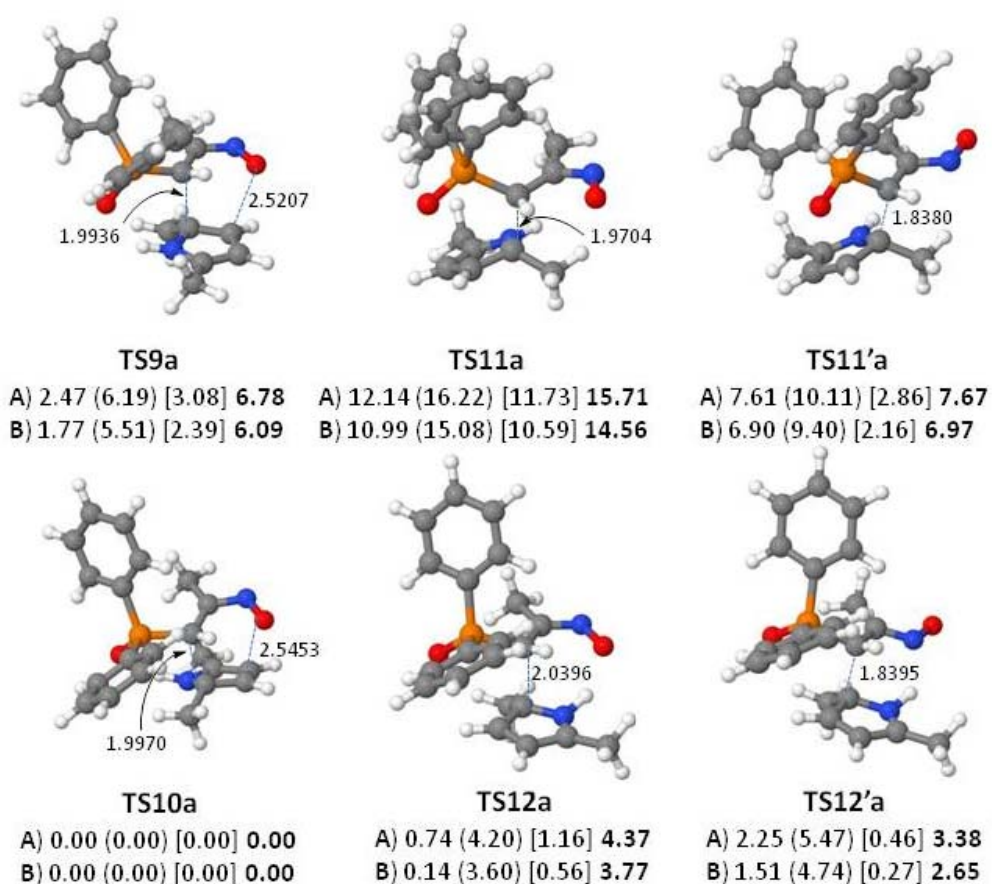
| Entrada | Reacción                                   | TS            | $\Delta E_a^a$ | $\Delta E_a^b$ | $\Delta E_a^c$ | $\Delta E_a^d$ | $\Delta E_a^e$ | $\Delta E_a^f$ | $\Delta E_a^g$ | $\Delta E_a^h$ | $Sy^i$ |
|---------|--|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| 1       | <b>39a+57b</b> → <b>60'a</b>               | <b>TS9a</b>   | 18.32          | 18.35          | 10.75          | 10.81          | 21.46          | 21.10          | 11.46          | 11.14          | 0.829  |
| 2       | <b>39a+57b</b> → <b>60a</b>                | <b>TS10a</b>  | 15.98          | 15.88          | 4.70           | 4.62           | 18.52          | 18.02          | 4.87           | 4.36           | 0.811  |
| 3       | <b>39a+57b</b> → <b>Z5a</b>                | <b>TS11a</b>  | 31.66          | 28.02          | 24.64          | 20.84          | 34.25          | 29.75          | 24.70          | 20.07          | –      |
| 4       | <b>39a+57b</b> → <b>Z5'a</b>               | <b>TS11'a</b> | 28.71          | 23.49          | 20.68          | 14.73          | 29.83          | 20.88          | 19.21          | 12.03          | –      |
| 5       | <b>39a+57b</b> → <b>Z6a</b>                | <b>TS12a</b>  | 16.77          | 16.62          | 9.01           | 8.82           | 19.76          | 19.18          | 9.38           | 8.73           | –      |
| 6       | <b>39a+57b</b> → <b>Z6'a</b>               | <b>TS12'a</b> | 20.79          | 18.13          | 13.80          | 10.09          | 22.23          | 18.48          | 12.63          | 7.74           | –      |
| 7       | <b>39c+57b</b> →( <b>C3</b> )→ <b>60'c</b> | <b>TS9c</b>   | 10.36          | 7.39           | 11.01          | 8.26           | 10.70          | 7.15           | 11.07          | 7.82           | 0.726  |
| 8       | <b>39c+57b</b> →( <b>C3</b> )→ <b>60c</b>  | <b>TS10c</b>  | 6.22           | 4.20           | 3.23           | 1.39           | 6.75           | 4.24           | 3.56           | 1.26           | 0.705  |
| 9       | <b>39c+57b</b> →( <b>C3</b> )→ <b>Z5c</b>  | <b>TS11c</b>  | 12.52          | 11.48          | 15.48          | 14.77          | 12.47          | 11.13          | 15.37          | 14.41          | –      |
| 10      | <b>39c+57b</b> →( <b>C3</b> )→ <b>Z5'c</b> | <b>TS11'c</b> | 15.69          | 13.41          | 17.90          | 15.73          | 14.84          | 12.06          | 17.06          | 14.40          | –      |
| 11      | <b>39c+57b</b> →( <b>C3</b> )→ <b>Z6c</b>  | <b>TS12c</b>  | 13.05          | 9.30           | 12.72          | 9.21           | 13.43          | 8.82           | 12.79          | 8.54           | –      |
| 12      | <b>39c+57b</b> →( <b>C3</b> )→ <b>Z6'c</b> | <b>TS12'c</b> | 24.21          | 20.06          | 28.19          | 23.73          | 23.29          | 18.09          | 26.87          | 21.46          | –      |

<sup>a</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>b</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>c</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-31G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>d</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>e</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>f</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>g</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$ . <sup>h</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X (PCM)/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* +  $\Delta ZPVE$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>i</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* de acuerdo con el enfoque y las ecuaciones descritas previamente.<sup>351</sup>

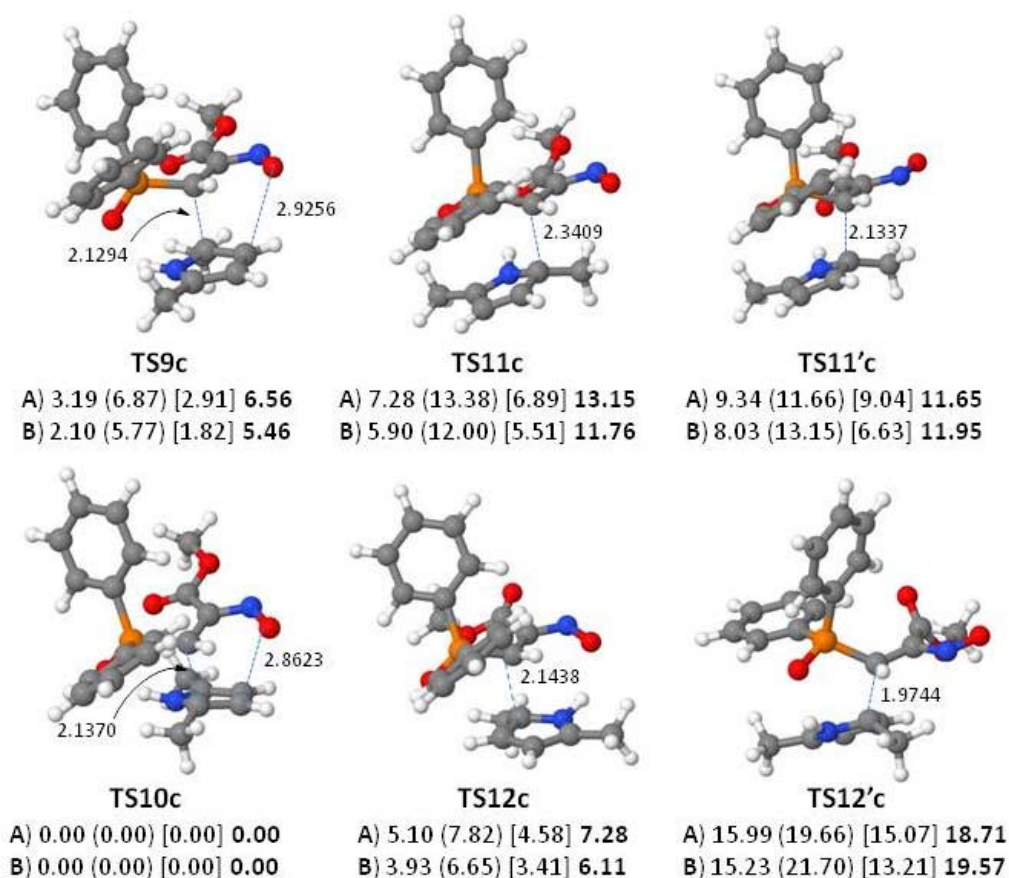
**Tabla 3.9b.** Energías de activación ( $\Delta E_a$ , kcal/mol) asociadas con la formación de **60**, **60'** y de los intermedios zwitteriónicos **Z5,6a,c** y **Z5',6'a,c**, de la reacción entre los nitrosoalquenos **39a,c** y 2,5-dimetilpirrol (**57b**) usando la corrección  $\Delta G$ .

| Entrada | Reacción                     | TS            | $\Delta E_a^a$ | $\Delta E_a^b$ | $\Delta E_a^c$ | $\Delta E_a^d$ | $\Delta E_a^e$ | $\Delta E_a^f$ | $\Delta E_a^g$ | $\Delta E_a^h$ |
|---------|------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1       | <b>39a+57b</b> → <b>60'a</b> | <b>TS9a</b>   | 33.52          | 33.54          | 25.94          | 26.01          | 36.65          | 36.29          | 26.66          | 26.34          |
| 2       | <b>39a+57b</b> → <b>60a</b>  | <b>TS10a</b>  | 31.87          | 31.77          | 20.59          | 20.50          | 34.41          | 33.90          | 20.75          | 20.25          |
| 3       | <b>39a+57b</b> → <b>Z5a</b>  | <b>TS11a</b>  | 46.40          | 42.76          | 39.38          | 35.59          | 48.99          | 44.49          | 39.44          | 34.81          |
| 4       | <b>39a+57b</b> → <b>Z5'a</b> | <b>TS11'a</b> | 43.89          | 38.67          | 35.86          | 29.91          | 45.01          | 36.06          | 34.39          | 27.21          |
| 5       | <b>39a+57b</b> → <b>Z6a</b>  | <b>TS12a</b>  | 32.05          | 31.91          | 24.30          | 24.10          | 35.04          | 34.46          | 24.66          | 24.02          |
| 6       | <b>39a+57b</b> → <b>Z6'a</b> | <b>TS12'a</b> | 35.95          | 33.28          | 28.96          | 25.25          | 37.38          | 33.64          | 27.79          | 22.89          |
| 7       | <b>39c+57b</b> → <b>60'c</b> | <b>TS9c</b>   | 20.38          | 22.30          | 11.21          | 13.66          | 23.90          | 25.85          | 12.37          | 14.86          |
| 8       | <b>39c+57b</b> → <b>60c</b>  | <b>TS10c</b>  | 17.33          | 20.19          | 4.53           | 7.89           | 21.04          | 24.03          | 5.96           | 9.39           |
| 9       | <b>39c+57b</b> → <b>Z5c</b>  | <b>TS11c</b>  | 22.25          | 26.10          | 15.39          | 19.89          | 25.38          | 29.53          | 16.38          | 21.16          |
| 10      | <b>39c+57b</b> → <b>Z5'c</b> | <b>TS11'c</b> | 25.62          | 28.22          | 18.01          | 21.04          | 27.94          | 30.66          | 18.26          | 21.35          |
| 11      | <b>39c+57b</b> → <b>Z6c</b>  | <b>TS12c</b>  | 22.99          | 24.13          | 12.85          | 14.54          | 26.55          | 27.44          | 14.01          | 15.51          |
| 12      | <b>39c+57b</b> → <b>Z6'c</b> | <b>TS12'c</b> | 34.70          | 35.43          | 28.85          | 29.59          | 36.90          | 37.24          | 28.64          | 28.96          |

<sup>a</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>b</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>c</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>d</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>e</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>f</sup> Calculado al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente. <sup>g</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$ . <sup>h</sup> Calculado al nivel de teoría M06-2X (PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* +  $\Delta G$  utilizando diclorometano como disolvente.



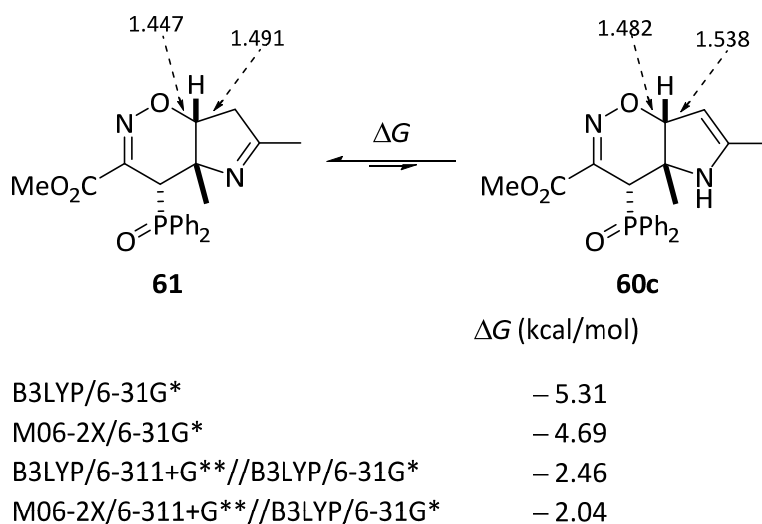
**Figura 3.21.** Estructuras de transición **TS** para la reacción de nitrosoalqueno **39a** y 2,5-dimetilpirrol (**57b**). Las longitudes de enlace se indican en Å. Los números corresponden a las diferencias de energía relativa (en kcal/mol) **A**) usando la corrección  $\Delta ZPVE$  y **B**) usando la corrección  $\Delta G$ , con respecto a **TS10a**; calculada al nivel B3LYP(PCM)/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números entre paréntesis corresponden a las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*/B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números entre corchetes representan las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*/B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números en negrita corresponden a las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311G\*\*/B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente.



**Figura 3.22.** Estructuras de transición *TS* para la reacción de nitrosoalqueno **39c** y 2,5-dimetilpirrol (**57b**). Las longitudes de enlace se indican en Å. Los números corresponden a las diferencias de energía relativa (en kcal/mol) **A**) usando la corrección  $\Delta ZPVE$  y **B**) usando la corrección  $\Delta G$ , con respecto a **TS10c**; calculada al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números entre paréntesis corresponden a las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números entre corchetes representan las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría B3LYP(PCM)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente. Los números en negrita corresponden a las diferencias de energía relativa calculadas al nivel de teoría M06-2X(PCM)/6-311G\*\*//B3LYP/6-31G\* utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente.

Dado que experimentalmente se obtuvo la oxazina como tautómero imínico **61**, se investigó el equilibrio tautomérico entre la forma imínica **61** y enamínica **60c**. Las diferencias de energía libre ( $\Delta G$ ) calculadas a diferentes niveles de teoría utilizando  $CH_2Cl_2$  como disolvente, indican que la oxazina imínica **61** es más estable que la oxazina enamínica **60c** (Figura 3.23). Además, las distancias de los enlaces O–C y C–C en el compuestos **60c** son

mayores que en el compuesto **61**. Estas diferencias estructurales podrían explicar que se forma preferentemente la oxazina tautomérica imínica **61** con el fin de aumentar la estabilidad.



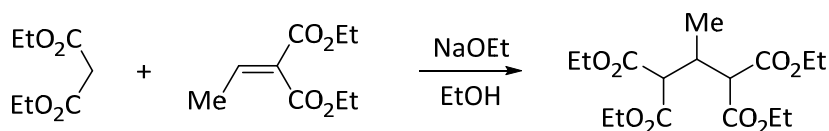
**Figura 3.23.** Equilibrio tautomérico para los compuestos **60c** y **61** (las distancias se dan en Å).

En conclusión, se ha realizado un estudio combinado experimental y teórico con respecto a la reacción de heterodienos electrofílicos conjugados tales como fosfinil nitrosoalquenos **39** con indol (**54**), pirrol (**57a**) y 2,5-dimetilpirrol (**57b**). La reacción del 3-metil nitrosoalqueno **39a** ( $R^2 = \text{Me}$ ) con el indol (**54**) da lugar a la formación de los indoles **56** mediante un proceso de cicloadición concertado [4+2]. La presencia de un grupo electroattractor (3-metoxicarbonilo) en la posición 3 del nitrosoalqueno **39c** ( $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) aumenta la electrofilia del nitrosoalqueno que reacciona con indol (**54**) proporcionando los indoles 3-sustituídos **56**, donde ambos mecanismos, una sustitución electrófila aromática o un proceso de cicloadición [4+2] pueden ser competitivos; aunque termodinámicamente la cicloadición está más favorecida. Sin embargo, los fosfinil nitrosoalquenos **39** reaccionan con pirrol (**57a**) y 2,5-dimetilpirrol (**57b**) para dar los pirroles 2-sustituídos **59** y las 1,2-oxazinas bicíclicas **60** y **61**, respectivamente. El mecanismo de la reacción de fosfinil nitrosoalquenos **39** con el pirrol (**57a**) y el 2,5-dimetilpirrol (**57b**) parece implicar una cicloadición hetero-Diels–Alder inicial en ambos casos, pero sólo se observó la posterior rearomatización en el caso de los cicloaductos **58** procedentes de la adición del pirrol (**57a**) a los nitrosoalquenos **39**. Los estudios teóricos confirman los resultados experimentales y los mecanismos propuestos.

### 3.5.2.3. Adición conjugada enantioselectiva organocatalizada de nitrometano a nitrosoalquenos

#### 3.5.2.3.1. Introducción

El término “adición conjugada” fue empleado por primera vez a finales del siglo XIX por Komnenos al describir la reacción entre la sal sódica del malonato de dietilo y el etilidenmalonato de dietilo (Esquema 3.55).<sup>352</sup> En 1887, Arthur Michael, de quien toma el nombre esta reacción,<sup>353</sup> describió la adición de las sales sódicas del malonato de dietilo y el acetoacetato de etilo al cinamato de etilo.<sup>354</sup> Posteriormente comprobó que los ésteres alquínicos también podían actuar como componente electrófilo de estos procesos.<sup>355</sup>



**Esquema 3.55.** Primer ejemplo de adición conjugada.

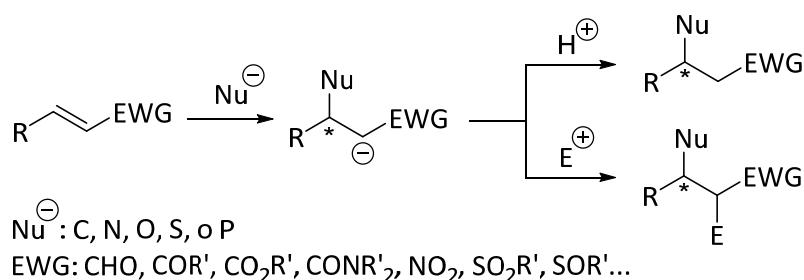
La reacción de Michael implica una adición conjugada donde el nucleófilo (o dador), formado por abstracción de un protón mediante el uso de una base, aporta un par de electrones al carbono beta de la olefina electro-deficiente (o aceptor de Michael), generando así un carbanión intermedio estabilizado por el grupo atractor de electrones de la olefina. Este intermedio podría protonarse o reaccionar con otro electrófilo para dar el producto de adición final con uno o varios centros estereogénicos (Esquema 3.56). Debido a que el producto de adición es un ácido más débil que el reactivo de partida, se requieren cantidades subestequiométricas de base para generar el nucleófilo en la reacción.

<sup>352</sup> T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145.

<sup>353</sup> T. Torokoyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009.

<sup>354</sup> (a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349. (b) A. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **1887**, 9, 115.

<sup>355</sup> A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1894**, 49, 20.



**Esquema 3.56.** Esquema general de la reacción de Michael.

La adición de Michael está considerada como una de las herramientas sintéticas más útiles para alargar y/o funcionalizar cadenas carbonadas mediante formación de enlaces carbono-carbono. Con el tiempo, se han introducido nuevas variantes donde, no solo se utilizan nucleófilos carbonados, sino también heteronucleófilos (nitrogenados, oxigenados, sulfurados, fosforados...) permitiendo la formación de enlaces carbono-heteroátomo. Además, no solo los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados se emplean como aceptores de Michael, ya que otras olefinas con grupos activantes tales como  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{Ph}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ , o combinaciones de ellos, pueden actuar también como aceptores (Figura 3.24).

En los últimos años, se han dedicado grandes esfuerzos en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan el control de la estereoselectividad en la adición conjugada. Algunas de las estrategias más utilizadas implican el empleo de pronucleófilos quirales, aceptores de Michael quirales, una combinación de ambos y/o el empleo de un catalizador quiral.<sup>356</sup> Sin duda, esta última alternativa es la aproximación más atractiva ya que permite el uso de reactivos aquirales baratos, y cantidades subestequiométricas del catalizador quiral.

A pesar de los progresos iniciales realizados en el ámbito de la catálisis metálica,<sup>357</sup> los sistemas promovidos por catalizadores puramente orgánicos han protagonizado los avances más significativos en este campo durante la última década.<sup>358</sup> Se han descrito

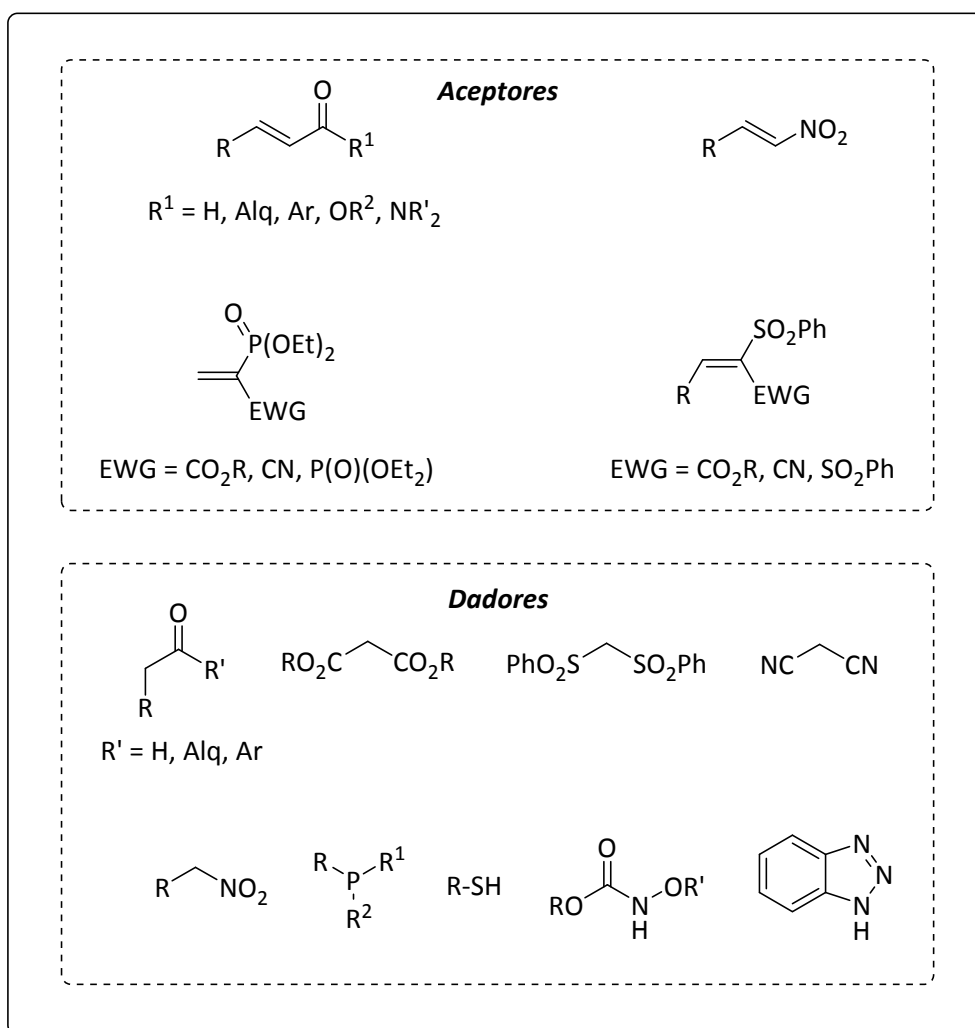
<sup>356</sup> Primera reacción de Michael catalítica y enantioselectiva: W. Langenbeck, R. Sauerbier, *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 1540.

<sup>357</sup> (a) A. Córdoba en *"Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions"*, Wiley-VCH, 2010. (b) M. Thirumalaikumar, *Org. Prep. Proc. Int.* **2011**, *43*, 67.

<sup>358</sup> Para revisiones sobre adiciones conjugadas organocatalíticas y asimétricas, ver: (a) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065. (b) D. Almasi, D. Alonso, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. (c) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes en *"Organocatalytic*



transformaciones muy eficaces empleando diversos organocatalizadores quirales (aminas secundarias, bases de Brønsted, ácidos de Brønsted, sales de amonio quirales en condiciones de transferencia de fase o catalizadores bifuncionales como p. ej. aminas terciarias quirales portadoras de grupos tiourea).



**Figura 3.24.** Algunos aceptores y dadores empleados en la reacción de Michael.

En este sentido, la primera reacción de Michael eficaz entre malonatos y nitroalquenos, empleando una tiourea bifuncional **XLII** como organocatalizador (Figura

3.25), fue descrita por Takemoto y *col.*<sup>359</sup> Tras este trabajo pionero en la organocatálisis bifuncional, y debido a la facilidad con que puede modificarse la estructura de los alcaloides de tipo *cinchona*, ha permitido el desarrollo de nuevos organocatalizadores bifuncionales que contienen una tiourea electrodeficiente (**XLIII**, **XLIV** y **XLV**)<sup>360</sup> (Figura 3.25).

Por otro lado, en los últimos años se ha reconocido el gran valor sintético de los nitrocompuestos alifáticos como reactivos en química orgánica. El interés de estos compuestos radica principalmente en su fácil accesibilidad y la versatilidad que presentan como intermedios sintéticos, ya que el grupo nitro puede convertirse fácilmente en otras funcionalidades.<sup>361,362,363,364,365,366</sup>

La química de los nitroalcanos viene determinada por el potente efecto electro-atractor del grupo nitro; así, pueden ser desprotonados de forma fácil gracias a la capacidad del grupo nitro a estabilizar el carbanión generado a través de sus formas resonantes. Esta capacidad, además, los convierte en pronucleófilos idóneos para ser empleados en procesos organocatalíticos en los que existe una limitación en lo que respecta a la acidez del componente pronucleófilo de la reacción (Figura 3.26).<sup>367</sup> Sin embargo, en la mayoría de las transformaciones, su empleo se limita a nitroalcanos lineales de cadena corta.

<sup>359</sup> (a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. (b) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

<sup>360</sup> (a) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481. (b) S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.

<sup>361</sup> Para la conversión de grupos nitro en carbonilo (reacción de Nef), ver: (a) H. W. Pinnick, *Org. React.* **1990**, *38*, 655. (b) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017.

<sup>362</sup> Para la deshidratación de nitrocompuestos en óxidos de nitrilo, ver: T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339.

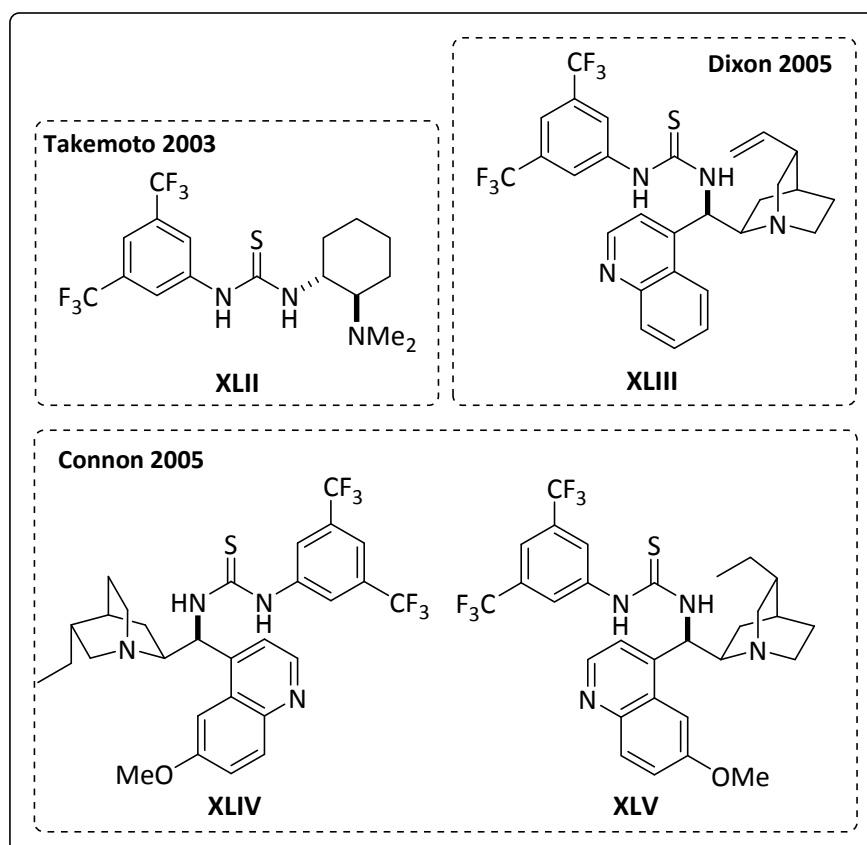
<sup>363</sup> Para la oxidación de grupos nitro en ácidos carboxílicos, ver: (a) N. Kornblum, R. K. Blackwood, D. D. Moonberry, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1501. (b) C. Matt, A. Wagner, C. Mioslowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234.

<sup>364</sup> Para la preparación de aminas por reducción de grupos nitro, ver: (a) S. R. Sandler, W. Caro en *"Organic Functional Group Preparation"*, Academic Press: New York, 1968, p. 339. (b) R. C. Larock en *"Comprehensive Organic Transformations"*, VCH: New York, 1989, p. 411. (c) G. W. Kabalka, R. S. Varma en *"Reduction of Nitro and Nitroso Compounds"*, en *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 8, p. 363. (d) M. Hudlicky en *"Reductions in Organic Chemistry"* 2<sup>nd</sup> ed., ACS: Washington DC, 1996.

<sup>365</sup> Para reacciones de sustitución nucleófila de compuestos nitro, ver: (a) N. Kornblum, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 734. (b) N. Kornblum, *Aldrichim. Acta* **1990**, *28*, 71. (c) N. Ono en *"Nitro Compounds; Recent Advances in Synthesis and Chemistry"*. VCH: New York, 1990, p. 46.

<sup>366</sup> Para reacciones de eliminación de ácido nitroso y formación de alquenos, ver: N. Ono en *"Nitro Group in Organic Synthesis"*, Willey-VCH: New York, 2001, p. 214.

<sup>367</sup> Bordwell pK<sub>a</sub> table (Acidity in DMSO) [ref. de 23 de noviembre de 2013]. Disponible en Word Wide Web: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>.



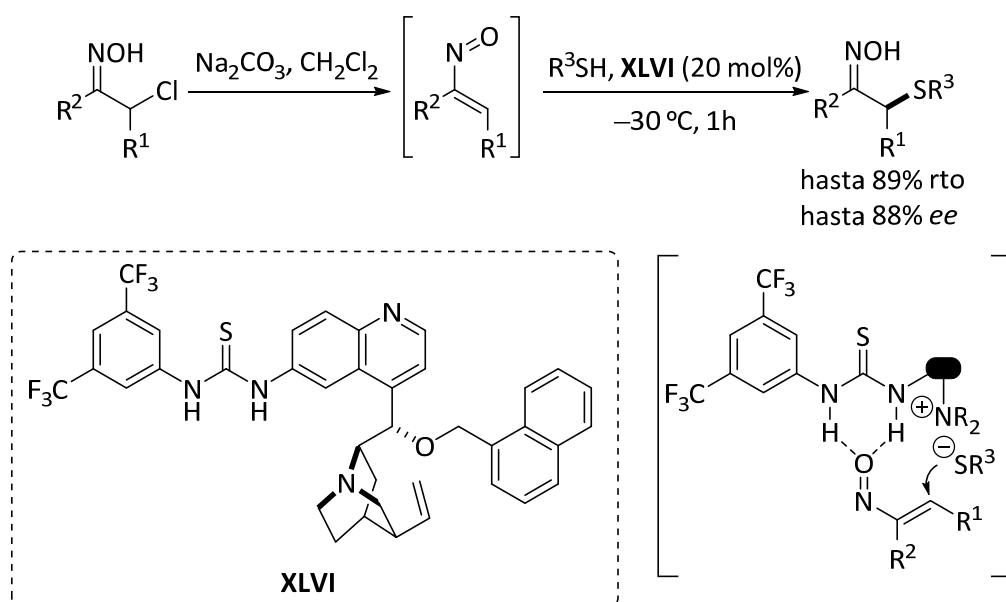
**Figura 3.25.** Selección de algunos organocatalizadores bifuncionales empleados en la reacción de Michael.

|               |                    |                               |                        |                      |                             |
|---------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------|
|               | <chem>CH3CN</chem> | <chem>CC(=O)S(=O)(=O)C</chem> | <chem>CC(=O)OCC</chem> | <chem>CC(=O)C</chem> | <chem>CC(=O)[O-][N+]</chem> |
| $pK_a$ (DMSO) | 31.3               | 31.1                          | 29.5                   | 26.5                 | 17.2                        |

**Figura 3.26.** Valores de  $pK_a$  de hidrógenos en posición  $\alpha$  a un grupo electro-atractor.

Desde que se postuló la existencia de nitrosoalquenos como intermedios altamente reactivos en 1898, se han realizado grandes esfuerzos sintéticos en la adición de Michael de nucleófilos carbonados o heteronucleófilos a estos sistemas heterodiénicos. Este proceso sintético supone una eficiente metodología para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Sin embargo, la adición conjugada enantioselectiva a nitrosoalquenos ha sido muy poco explorada. De hecho, solo un ejemplo de sulfenilación

asimétrica organocatalizada a nitrosoalquenos ha sido descrito recientemente por Coltart y *col.*<sup>368</sup> La  $\alpha$ -funcionalización de cetonas a través de una reacción umpolung, donde una especie nucleófila se adiciona al carbono  $\alpha$  electrofílico, es una alternativa a los métodos basados en la química de enolatos/azaenolatos, y es un método muy adecuado para su uso en catálisis. De esta forma, el grupo de Coltart estudió la adición conjugada de tioles a nitrosoalquenos catalizada por el organocatalizador bifuncional **XLVI**, conduciendo a la formación de las oximas  $\alpha$ -sulfeniladas con excesos enantioméricos de hasta 88%. Como potencial catalizador para esta transformación, se eligió las amino tioureas quirales, las cuales proporcionan mayor organización estructural que simples aminas quirales durante el paso clave de la formación del enlace carbono-azufre, como resultado de la formación de enlaces de hidrógeno (Esquema 3.57).



**Esquema 3.57.** Reacción de Michael enantioselectiva de tioles a nitrosoalquenos catalizada por **XLVI**.

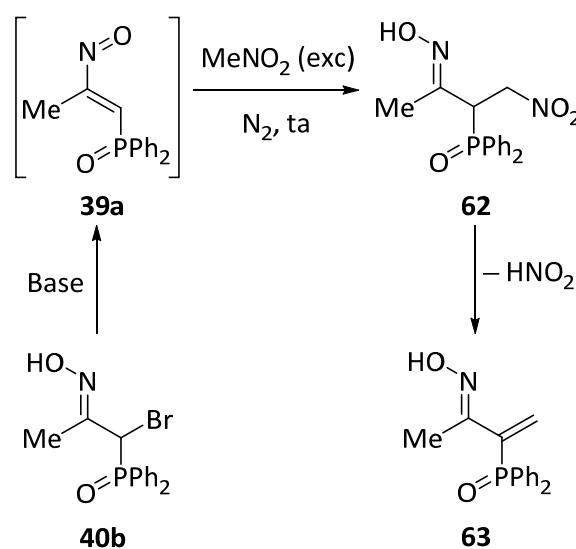
Con estos escasos antecedentes, en este apartado se trata de estudiar la adición conjugada asimétrica catalizada de nitrometano a nitrosoalquenos fosforados. Hay que destacar que este proceso representa una nueva estrategia umpolung, donde el nucleófilo carbonado ataca al nitrosoalqueno electrófilo dando lugar a la formación de oximas  $\alpha$ -funcionalizadas enantioméricamente enriquecidas.

<sup>368</sup> J. M. Hatcher, M.C. Kohler, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3810.

### 3.5.2.3.2. Estudio preliminar de la adición conjugada de nitrometano a nitrosoalquenos promovida por base

El carácter electrófilo del C-4 en estos heterodienos **39** los convierten en sustratos adecuados para las reacciones de adición nucleofílica. Por tanto, esperábamos que la deshidrobromación de la bromooxima **40**, promovida por base, para conducir al nitrosoalqueno **39**, seguido de la adición nucleofílica de nitrometano, representara una excelente ruta para la preparación de oximas funcionalizadas **62**.

Para conocer el comportamiento de esta reacción, inicialmente se estudió la adición de nitrometano al fosfinil nitrosoalqueno **39a** en presencia de base. Al tratar la bromooxima **40b** con un exceso de TEA en presencia de nitrometano, se observó la formación del producto de adición conjugada **62**. Uno de los inconvenientes a solventar es la tendencia que presentan este tipo de compuestos a eliminar ácido nitroso, ya que en las condiciones previamente descritas, también se observó la formación del producto **63** proveniente de la eliminación de ácido nitroso en el correspondiente producto de adición **62** (Esquema 3.58, Tabla 3.10, entrada 1). Un aumento del tiempo de reacción hasta 30h, conduce a la formación exclusiva del producto de eliminación **63** (Esquema 3.58, Tabla 3.10, entrada 2). Sin embargo, el uso de una base inorgánica como NaHCO<sub>3</sub> en agua da lugar a la formación del producto procedente de la adición conjugada **62**, y en ningún caso, se observó la formación del producto de eliminación de HNO<sub>2</sub> **63**.



**Esquema 3.58.** Reacción de adición de nitrometano al fosfinil nitrosoalqueno **39a**.

**Tabla 3.10.** Condiciones de la reacción de adición de nitrometano al fosfinil nitrosoalqueno **39a**.<sup>a</sup>

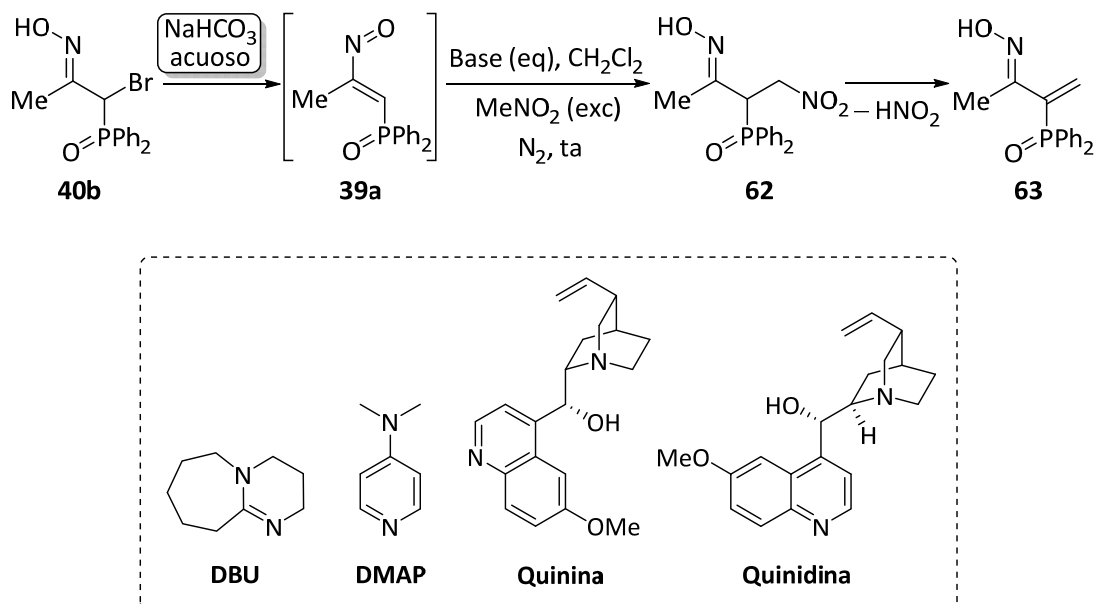
| Entrada | Base               | eq     | Tiempo (h) | Conversión (%) <sup>b</sup> | Relación 62:63 (%) <sup>c</sup> |
|---------|--------------------|--------|------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 1       | TEA                | 2      | 4          | > 90                        | 44:56                           |
| 2       | TEA                | 2      | 30         | > 90                        | 0:100                           |
| 3       | NaHCO <sub>3</sub> | exceso | 22         | > 90                        | 99:trazas                       |

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: reacción one-pot partiendo de la bromoxima **40b** en presencia de un exceso de base usando MeNO<sub>2</sub> como disolvente. <sup>b</sup> La conversión se determinó mediante <sup>31</sup>P RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> La relación **62:63** se determinó por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

#### 3.5.2.3.3. Evaluación de la base

Ante estos resultados, a continuación se decidió estudiar la adición conjugada de nitrometano al nitrosoalqueno **39a**, así como la etapa de eliminación de HNO<sub>2</sub>. Para ello, la reacción de adición se llevo a cabo empleando cantidades subestequiométricas de bases de Brønsted como DBU y dimetilaminopiridina (DMAP, Tabla 3.11, entradas 1–2), obteniéndose en el caso de DMAP una conversión superior al 90% y la obtención exclusiva del producto de adición **62**, mientras que al utilizar DBU como base, la reacción de adición de nitrometano al nitrosoalqueno **39a** no tuvo lugar. El estudio se amplió ensayando alguno de los alcaloides derivados de cinchona, así el uso de una mezcla de quinina/quinidina como base, permitió una conversión superior al 90%, donde solamente se observa la formación del producto de adición **62** (Tabla 3.11, entrada 3).

**Tabla 3.11.** Efecto de la base en la adición conjugada asimétrica de nitrometano a nitrosoalquenos fosforados.<sup>a</sup>



| Entrada | Base              | eq  | Tiempo (h) | Conv. (%) <sup>b</sup> | Relación 62:63 |
|---------|-------------------|-----|------------|------------------------|----------------|
| 1       | DMAP              | 0.1 | 18         | > 90                   | 100:0          |
| 2       | DBU               | 0.1 | 21         | 0                      | 0:0            |
| 3       | quinina/quinidina | 0.1 | 19         | > 90                   | 100:0          |

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: el nitrosoalqueno **39a** preparado previamente por deshidrohalogenación de la bromoxima **40b** en presencia de un exceso de NaHCO<sub>3</sub>, reacciona con un exceso de MeNO<sub>2</sub>. <sup>b</sup>La conversión se determinó mediante <sup>31</sup>P RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>La relación **62:63** se determinó por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

#### 3.5.2.3.4. Evaluación del catalizador

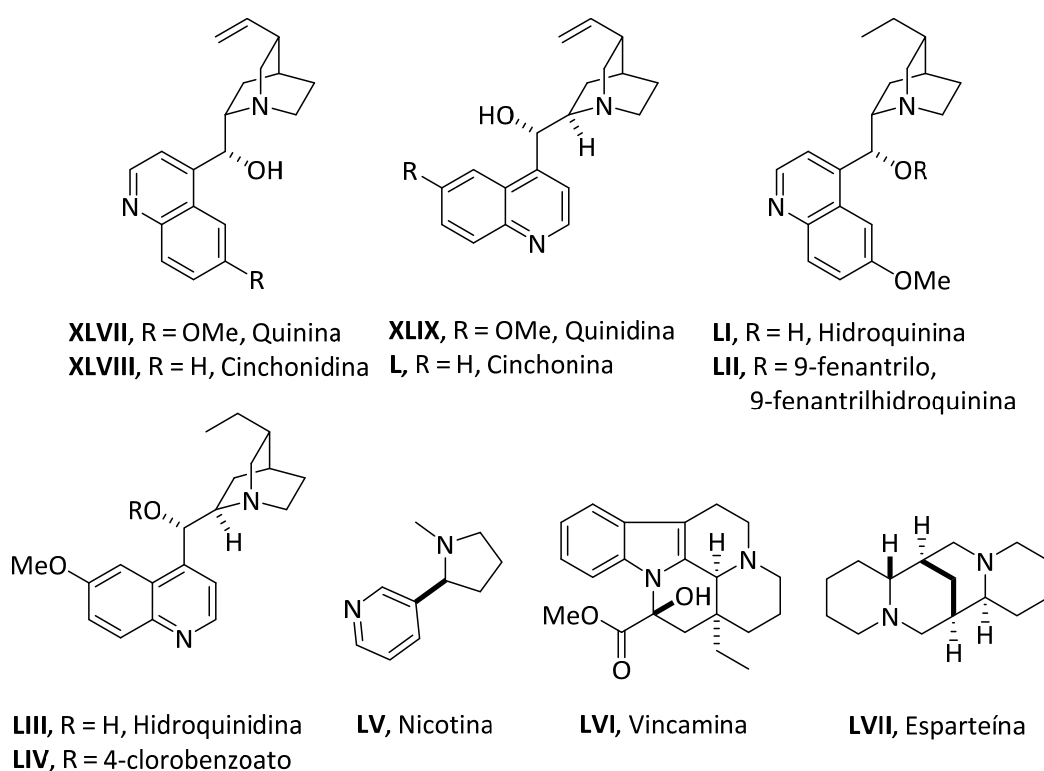
##### 3.5.2.3.4.1. Alcaloides derivados de *cinchona*

A continuación se evaluó el efecto del catalizador en esta reacción utilizando alcaloides derivados de cinchona mono y diméricos, así como algunas sales derivadas de ellos (Figura 3.27). Los alcaloides derivados de cinchona como la quinina, la quinidina, la cinchonina y la cinchonidina son los principales componentes del extracto de corteza y presentan una amplia gama de actividades biológicas.<sup>369</sup> Aparte de su uso como agentes

<sup>369</sup> T. S. Kaufman, E. A. Ruveda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 854.

terapéuticos y aditivos alimentarios, los alcaloides de cinchona desempeñan un papel predominante en todos los campos de la química que se ocupan de la quiralidad.<sup>370</sup>

Además de sus aplicaciones como selectores cromatográficos, modificadores de superficie para reacciones heterogéneas asimétricas y ligandos para complejos de metales de transición, los alcaloides derivados de cinchona se emplean extensamente como organocatalizadores asimétricos.<sup>371</sup> Su modo de acción se interpreta a menudo en términos de basicidad de Lewis o de Brønsted del nitrógeno de quinuclidina<sup>372</sup> junto con las capacidades de unión del hidrógeno del grupo C<sub>9</sub>-OH.<sup>373</sup>



**Figura 3.27.** Alcaloides utilizados en la adición asimétrica de nitrometano al nitrosoalqueno **39a**.

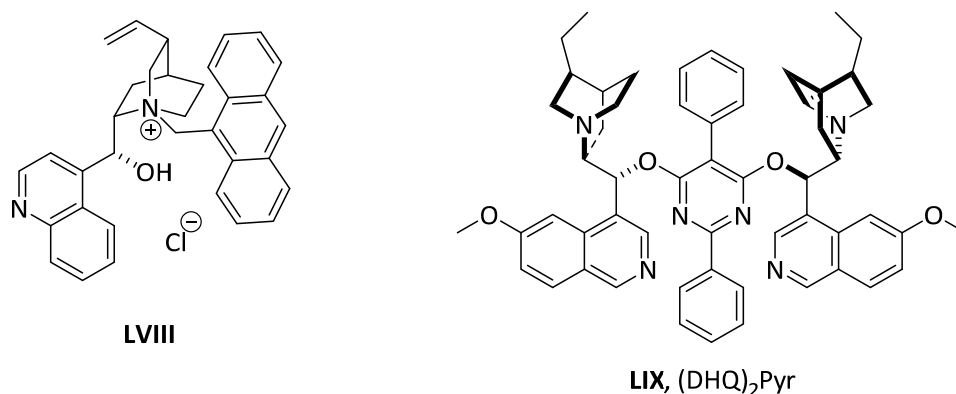
<sup>370</sup> C. E. Song. en "Cinchona alkaloids in synthesis and catalysis: ligands, immobilization, and organocatalysis", John Wiley & Sons-VCH: Weinheim, Germany, 2009.

<sup>371</sup> T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229.

<sup>372</sup> S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560.

<sup>373</sup> A. G Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.



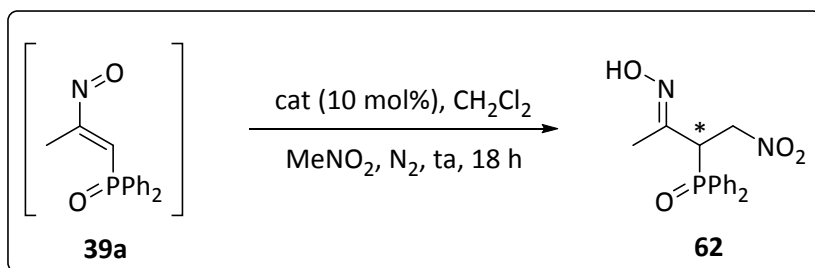


**Figura 3.27 (cont.).** Alcaloides utilizados en la adición asimétrica de nitrometano al nitrosoalqueno **39a**.

El uso de estos compuestos como catalizadores en la reacción de adición de nitrometano al nitrosoalqueno fosforado **39a**, permitió en todos los casos unas conversiones superiores al 90%. Los mejores excesos enantioméricos se observaron para la quinidina (**XLIX**,  $ee = -40\%$ , Tabla 3.12, entrada 3), cinchonidina (**XLVIII**,  $ee = 41\%$ , Tabla 3.12, entrada 2), e hidroquinidina (**LIII**,  $ee = -54\%$ , Tabla 3.12, entrada 6). Cuando se disminuye el tiempo de reacción, se observa una pérdida en la enantioselectividad del proceso (Tabla 3.12, comparar entradas 6 y 7). El uso de cantidades catalíticas de otros alcaloides no derivados de cinchona, tales como la nicotina (**LV**), vincamina (**LVI**) y esparteína (**LVII**), catalizan la reacción dando lugar al producto de adición conjugada **62** aunque de forma racémica (Tabla 3.12, entradas 9–11). Asimismo, la cuaternización del alcaloide con un grupo 9-antracenyloxy para dar el catalizador de transferencia de fase **LVIII**, dio el producto deseado pero no se observó ningún exceso enantiomérico (Tabla 3.12, entrada 12). Del mismo modo, el uso del alcaloide de bis-cinchona, como el catalizador (DHQ)<sub>2</sub>Pyr (**LIX**), frecuentemente utilizado en catálisis asimétrica,<sup>374</sup> condujo al producto de adición **62**, pero también, de forma racémica (Tabla 3.12, entrada 13).

<sup>374</sup> (a) A. Claraz, J. Leroy, S. Oudeyer, V. Levacher, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6457. (b) Z. -M. Chen, B. -M. Yang, Z. -H. Chen, Q. -W. Zhang, M. Wang, Y. -Q. Tu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12950. (c) T. -Y. Yuen, M. A. Brimble, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5154. (d) S. Pramanik, P. Ghorai, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3832.

**Tabla 3.12.** Evaluación de alcaloides derivados de cinchona en la adición conjugada de nitrometano a nitrosoalquenos.<sup>a</sup>



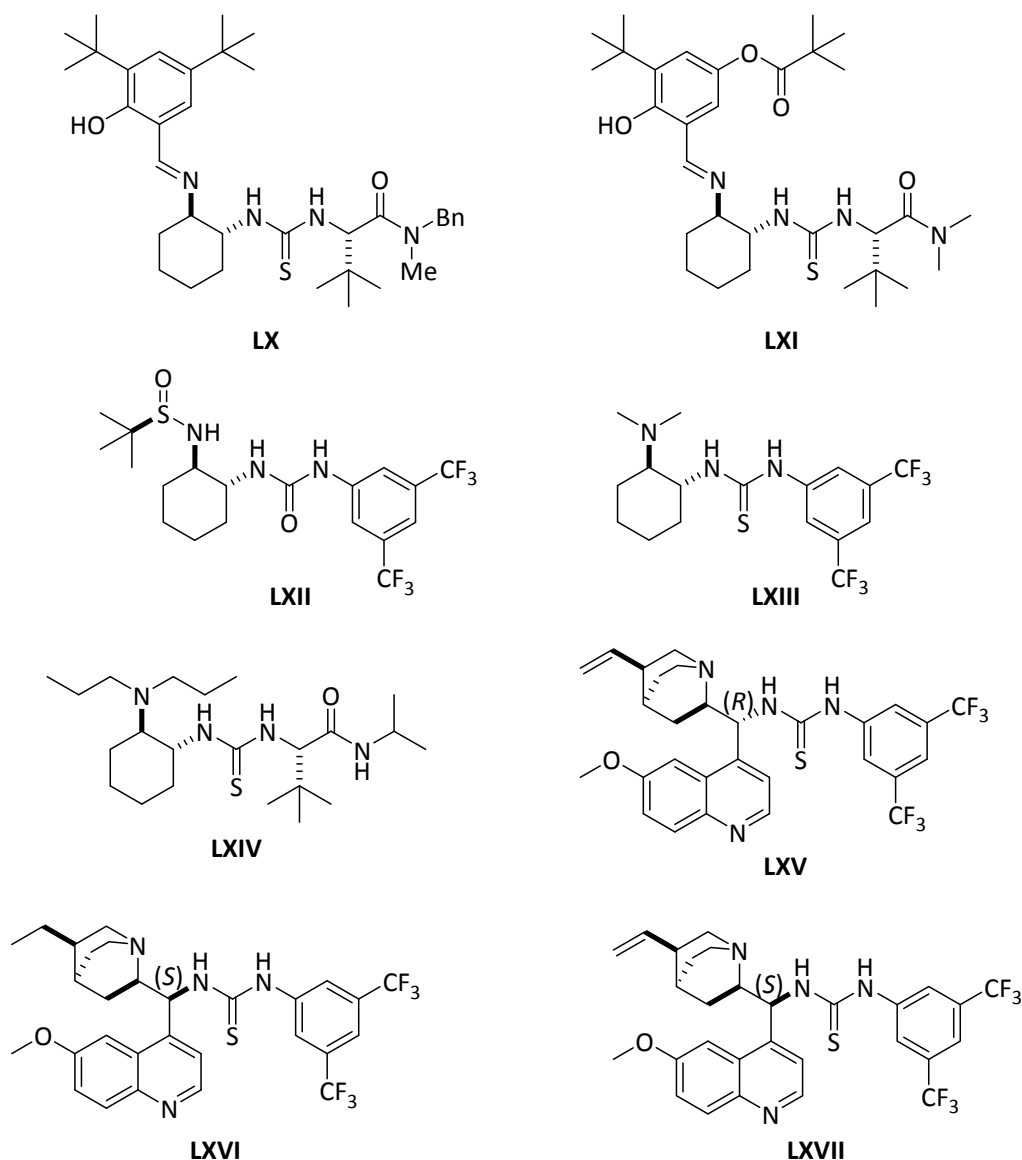
| Entrada | Catalizador                         | Conv. (%) <sup>b</sup> | ee (%) <sup>c</sup> |
|---------|-------------------------------------|------------------------|---------------------|
| 1       | Quinina (XLVII)                     | >90                    | 32                  |
| 2       | Cinchonidina (XLVIII)               | >90                    | 41                  |
| 3       | Quinidina (XLIX)                    | >90                    | -40                 |
| 4       | Cinchonina (L)                      | >90                    | -22                 |
| 5       | Hidroquinina (LI)                   | >90                    | 35                  |
| 6       | Hidroquinidina (LIII)               | >90                    | -54                 |
| 7       | Hidroquinidina (LIII)               | >90                    | -30 <sup>d</sup>    |
| 8       | 4-clorobenzoatohidroquinidina (LIV) | >90                    | -34                 |
| 9       | Nicotina (LV)                       | >90                    | ~0                  |
| 10      | Vincamina (LVI)                     | >90                    | ~0                  |
| 11      | Esparteína (LVII)                   | >90                    | ~0                  |
| 12      | LVIII                               | >90                    | ~0                  |
| 13      | (DHQ) <sub>2</sub> Pyr (LIX)        | >90                    | ~0                  |

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo a una escala de 0.28 mmol. A una solución del catalizador correspondiente en 0.5 ml de MeNO<sub>2</sub>, se le adiciona el nitrosoalqueno generado *in situ* y disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se deja reaccionando 18h. <sup>b</sup> Determinada en base al <sup>31</sup>P RMN de los compuestos. <sup>c</sup> Determinado por HPLC. <sup>d</sup> Tiempo de reacción 1h 15min.

#### 3.5.2.3.4.2. Catalizadores bifuncionales

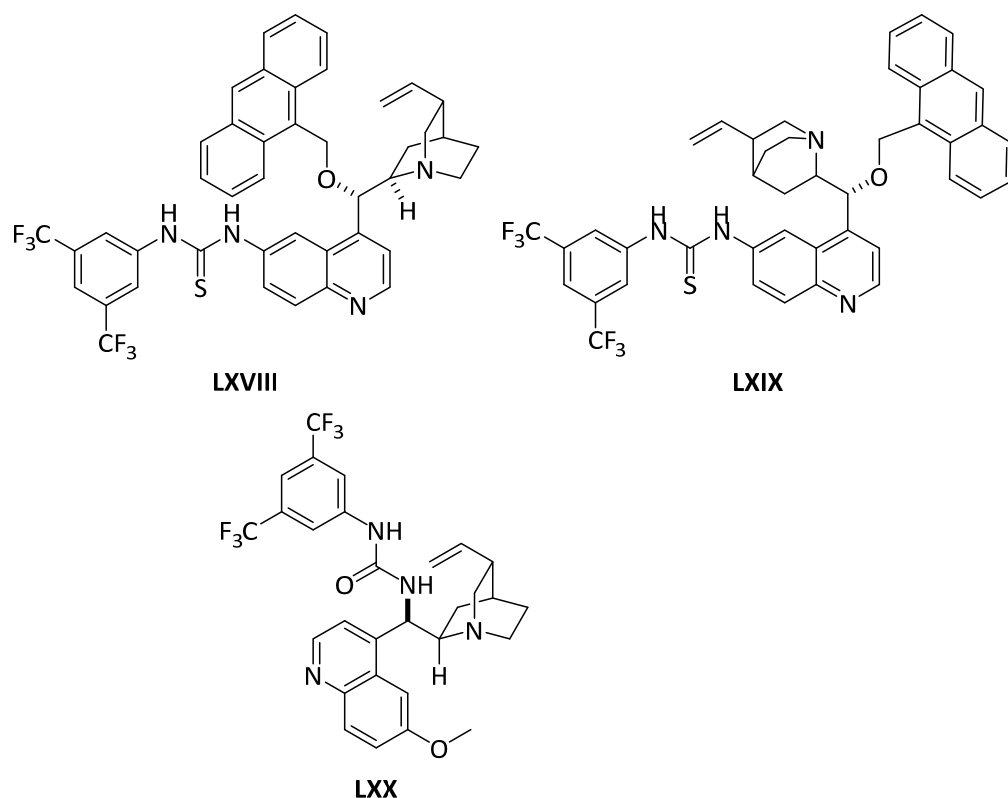
Siguiendo con el efecto del catalizador, a continuación se estudiaron algunos catalizadores bifuncionales derivados de ureas y tioureas, tanto comerciales como sintéticos (Figura 3.28). Los organocatalizadores bifuncionales han contribuido

significativamente al campo de la síntesis asimétrica.<sup>359a,b,375</sup> En estos catalizadores, los grupos funcionales (tio)urea y amina terciaria realizan cooperativamente la activación simultánea de un nucleófilo y un electrófilo en una configuración espacial adecuada. Estas especies dadoras de puentes de hidrógeno podrían activar y coordinar los nitrosoalquenos, de la misma forma a la descrita previamente para la adición conjugada de tioles a nitrosoalquenos catalizada por organocatalizadores bifuncionales.<sup>368</sup>



**Figura 3.28.** Catalizadores bifuncionales utilizados en la adición conjugada de nitrometano al nitrosoalqueno **39a**.

<sup>375</sup> (a) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967. (b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. (c) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151. (d) J. -L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A.-M. Zheng, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9813.



**Figura 3.28 (cont.).** Catalizadores bifuncionales utilizados en la adición conjugada de nitrometano al nitrosoalqueno **39a**.

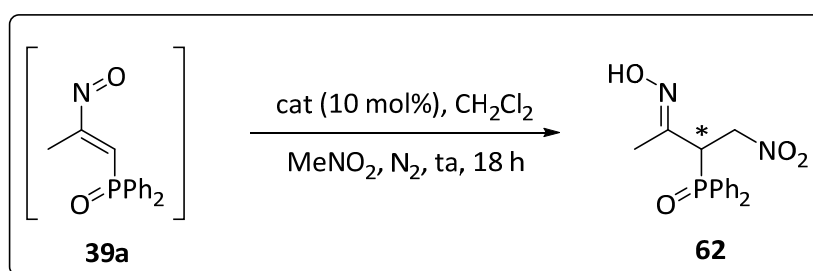
Aunque las tioureas **LX** y **LXI** no catalizaron la reacción de adición de nitrometano al nitrosoalqueno **39a**, en la mayoría de los casos se observó unas conversiones de moderadas a excelentes en unos tiempos de reacción no muy largos (Tabla 3.13). Sin embargo, en la mayoría de los casos, se obtuvieron unos excesos enantioméricos pobres, siendo la urea **LXII**, y las tioureas **LXIII** y **LXVII**, aquéllas en las que el exceso enantiomérico fue el más elevado (54, 33 y 36% *ee*, respectivamente, Tabla 3.13, entradas 3, 4 y 8).

La gran diferencia de reactividad entre las (tio)ureas se puede explicar debido al diferente carácter básico del nitrógeno no (tio)ureico. Por ejemplo, este nitrógeno forma parte de una imina en el caso de las tioureas **LX** y **LXI**. Por el contrario, en las demás (tio)ureas, este nitrógeno es lo suficientemente básico como para actuar como tal y desprotonar al nitrometano.

Con el propósito de mejorar los *ee* obtenidos y teniendo en cuenta que los mejores resultados se han obtenido con la urea **LXII** y la tiourea **LXVII** (Figura 3.28, Tabla 3.13,

entradas 3 y 8), se procedió a la síntesis de los catalizadores bifuncionales **LXIX**<sup>376</sup> y **LXX**<sup>377</sup> (Figura 3.28). No obstante, su uso en nuestra reacción modelo indica que, aunque catalizan la reacción de adición conjugada formándose el producto buscado **62**, éste se obtiene de forma racémica (Tabla 3.13, entradas 10 y 11).

**Tabla 3.13.** Evaluación de catalizadores bifuncionales en la adición conjugada de nitrometano al nitrosoalqueno **39a**.<sup>a</sup>



| Entrada | Catalizador   | Conv. (%) <sup>b</sup> | ee (%) <sup>c</sup> |
|---------|---------------|------------------------|---------------------|
| 1       | <b>LX</b>     | 0                      | –                   |
| 2       | <b>LXI</b>    | 0                      | –                   |
| 3       | <b>LXII</b>   | >90                    | 54                  |
| 4       | <b>LXIII</b>  | 50                     | 33                  |
| 5       | <b>LXIV</b>   | >90                    | 25                  |
| 6       | <b>LXV</b>    | >90                    | 19                  |
| 7       | <b>LXVI</b>   | >90                    | 0                   |
| 8       | <b>LXVII</b>  | >90                    | 36                  |
| 9       | <b>LXVIII</b> | >90                    | 2                   |
| 10      | <b>LXIX</b>   | >90                    | 0                   |
| 11      | <b>LXX</b>    | >90                    | 0                   |

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo a una escala de 0.28 mmol. A una solución del catalizador correspondiente en 0.5 ml de MeNO<sub>2</sub>, se le adiciona el nitrosoalqueno generado *in situ* y disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se deja reaccionando durante 18h. <sup>b</sup> Determinada en base al <sup>31</sup>P RMN de los compuestos. <sup>c</sup> Determinado por HPLC.

<sup>376</sup> Procedimiento adaptado de: Y. Liu, B. Sun, B. Wang, M. Wakem, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 418.

<sup>377</sup> Procedimiento adaptado de: R. Miyaji, K. Asano, S. Matsubara, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 119.

#### 3.5.2.3.5. Evaluación del efecto del agua

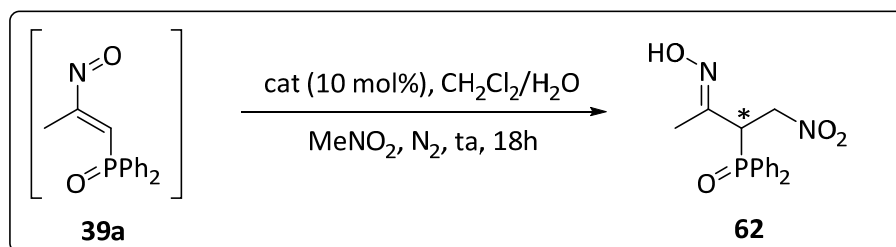
Al igual que en las reacciones de cicloadición [4+2] de nitrosoalquenos con enol éteres, donde se observa mejores selectividades, reacciones más rápidas e incluso mejores rendimientos de reacción que los correspondientes a la misma reacción mediante el uso de disolventes orgánicos (ver sección 3.5.2.1), se decidió estudiar el efecto del agua en la enantioselectividad de la reacción de adición conjugada asimétrica de nitrometano al nitrosoalqueno **39a**.

Así, con los mejores resultados observados, se decidió evaluar la reacción modelo, donde una solución del catalizador correspondiente en 0.5 ml de MeNO<sub>2</sub>, se adiciona el nitrosoalqueno **39a**, generado *in situ*, y disuelto en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O. Como se puede observar en la Tabla 3.14, la presencia de agua en el medio de la reacción no mejora la enantioselectividad del proceso, observando tanto conversiones como *ees* ligeramente menores en comparación con los resultados obtenidos previamente (Tabla 3.14, entadas 1–3). Por otro lado, la urea **LXII** que había dado el mejor resultado en cuanto a enantioselectividad en presencia de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (ver Tabla 3.13, entada 3), bajo condiciones acuosas no catalizó la reacción de adición conjugada de nitrometano al nitrosoalqueno fosforado **39a** (Tabla 3.14, entrada 4).

#### 3.5.2.3.6. Evaluación del disolvente y de la temperatura

A continuación se estudió la adición de nitrometano al nitrosoalqueno **39a** en presencia de un 10 mol% del correspondiente catalizador, variando el disolvente y la temperatura, con el fin de observar su efecto en la enantioselectividad del proceso. La reacción de adición catalizada por algunos alcaloides derivados de cinchona, así como por la urea **LXII**, resultó ser bastante eficaz ya que independientemente del disolvente utilizado, se observa una conversión casi completa, en la mayoría de los casos, tras aproximadamente 18h de reacción. De manera general, mediante el uso de disolventes no polares como cloroformo y tolueno, así como disolventes polares apróticos como el acetato de etilo, no se apreció una mejoría en la enantioselectividad del proceso (Tabla 3.15). Solo en el caso de la quinina (**XLVII**) se observó una ligera mejoría en el exceso enantiomérico al pasar de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a tolueno (Tabla 3.15, comparar las entradas 1 y 14, de 32 a 42% *ee*). En los demás casos, los cambios a penas fueron significativos.

**Tabla 3.14.** Evaluación del catalizador en la adición conjugada asimétrica de nitrometano al nitrosoalqueno **39a** en agua.<sup>a</sup>

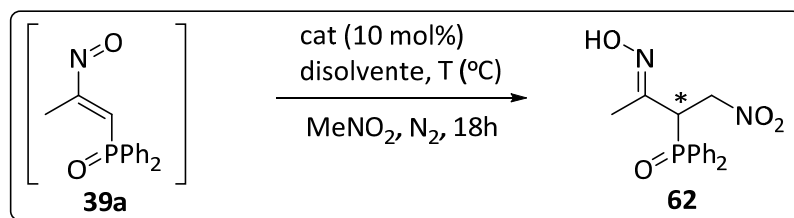


| Entrada | Catalizador                    | Conv. (%) <sup>b</sup> | ee (%) <sup>c</sup> |
|---------|--------------------------------|------------------------|---------------------|
| 1       | Cinchonidina ( <b>XLVIII</b> ) | >80                    | 36                  |
| 2       | Quinidina ( <b>XLIX</b> )      | >80                    | -29                 |
| 3       | Hidroquinidina ( <b>LIII</b> ) | >80                    | -27                 |
| 4       | <b>LXII</b>                    | 0                      | -                   |

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo a una escala de 0.28 mmol. A una solución del catalizador correspondiente en 0.5 ml de MeNO<sub>2</sub>, se le adiciona el nitrosoalqueno generado *in situ* y disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 0.5 ml de H<sub>2</sub>O y se deja reaccionando durante 18h. <sup>b</sup> Determinada en base al <sup>31</sup>P RMN de los compuestos. <sup>c</sup> Determinado por HPLC.

Es bien sabido que la modificación de la temperatura del proceso a menudo tiene una influencia en la enantioselectividad. Normalmente, una disminución de la temperatura de reacción produce un incremento en el exceso enantiomérico. Sin embargo, en nuestro caso, al realizar la reacción de adición de nitrometano al nitrosoalqueno fosforado **39a** a -30 °C utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, sólo se observó una leve mejoría en el exceso enantiomérico cuando se utilizó la quinina (**XLVII**) como catalizador (Tabla 3.15, comparar las entradas 1 y 6, de 32 a 51% ee). En los demás casos, los resultados no fueron consistentes, por lo que no se pueden sacar conclusiones claras. Incluso cuando se usó la urea **LXII** a -30 °C utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, no se observa la formación del producto de adición **62** (Tabla 3.15, entrada 9). Dichos efectos podrían estar relacionados con la baja solubilidad del sustrato a baja temperatura.<sup>65</sup>

**Tabla 3.15.** Evaluación del disolvente y la temperatura en la adición conjugada asimétrica de nitrometano al nitrosoalqueno **39a**.<sup>a</sup>



| Entrada | Catalizador           | Disolvente                      | T (°C) | Conv. (%) <sup>b</sup> | ee (%) <sup>c</sup> |
|---------|-----------------------|---------------------------------|--------|------------------------|---------------------|
| 1       | Quinina (XLVII)       | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | rt     | >90                    | 32                  |
| 2       | Cinchonidina (XLVIII) |                                 | rt     | >90                    | 41                  |
| 3       | Quinidina (XLIX)      |                                 | rt     | >90                    | -40                 |
| 4       | Hidroquinidina (LIII) |                                 | rt     | >90                    | -54                 |
| 5       | LXII                  |                                 | rt     | >90                    | 54                  |
| 6       | Quinina (XLVII)       |                                 | -30    | >90                    | 51                  |
| 7       | Cinchonidina (XLVIII) |                                 | -30    | >90                    | 39                  |
| 8       | Hidroquinidina (LIII) |                                 | -30    | >90                    | -26                 |
| 9       | LXII                  |                                 | -30    | 0                      | -                   |
| 10      | Quinina (XLVII)       | CHCl <sub>3</sub>               | rt     | >90                    | 33                  |
| 11      | Cinchonidina (XLVIII) |                                 | rt     | >90                    | 39                  |
| 12      | Hidroquinidina (LIII) |                                 | rt     | >90                    | -21                 |
| 13      | LXII                  |                                 | rt     | 0                      | -                   |
| 14      | Quinina (XLVII)       | Tolueno                         | rt     | >90                    | 42                  |
| 15      | Cinchonidina (XLVIII) |                                 | rt     | >90                    | 35                  |
| 16      | Hidroquinidina (LIII) |                                 | rt     | >90                    | -30                 |
| 17      | Hidroquinidina (LIII) |                                 | -20    | >90                    | -23                 |
| 18      | LXII                  |                                 | rt     | 0                      | -                   |
| 19      | Quinina (XLVII)       | AcOEt                           | rt     | >90                    | 27                  |
| 20      | Cinchonidina (XLVIII) |                                 | rt     | >90                    | 44                  |
| 21      | Quinidina (XLIX)      |                                 | rt     | >90                    | -24                 |
| 22      | Hidroquinidina (LIII) |                                 | rt     | >90                    | -28                 |
| 23      | LXII                  |                                 | rt     | >90                    | 7                   |

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo a una escala de 0.28 mmol. A una solución del catalizador correspondiente en 0.5 ml de MeNO<sub>2</sub>, se le adiciona el nitrosoalqueno generado *in situ* disuelto en el disolvente correspondiente y se deja reaccionando durante 18h. <sup>b</sup> Determinada en base al <sup>31</sup>P RMN de los compuestos. <sup>c</sup> Determinado por HPLC.



Como conclusión, se ha descrito una ruta práctica, corta y eficiente para la adición conjugada de nitrometano a nitrosoalquenos fosforados. La clave de este método es la capacidad de los alcaloides de cinchona y las tioureas bifuncionales de promover enantioselectivamente la formación del enlace C–C. No se requieren materiales quirales, excepto los catalizadores que se emplean en cantidades subestequiométricas. A pesar de haber alcanzado una eficiencia química muy alta, los valores de enantioselectividad no son satisfactorios. La evaluación del disolvente y de la temperatura en esta transformación no mejoró la enantioselectividad del proceso.







## ***Capítulo 4: Conclusiones***



Se ha desarrollado una nueva metodología sintética para la preparación de fosfotripéptidos derivados de leucina y homofenilalanina, como potenciales inhibidores de catepsina C. La estrategia utilizada consiste en la preparación de la unidad  $\alpha$ -aminofosfinato a través de una reacción multicomponente de Kabachnik-Fields, con formación del enlace N–C–P. A continuación, la etapa clave consiste en una adición fosfa-Michael de estos nucleófilos fosforados a ésteres acrílicos, con formación del pseudodipéptido. Finalmente, la elongación de la cadena peptídica mediante reacción de acoplamiento con aminoácidos en condiciones suaves, nos ha permitido preparar los pseudotripéptidos fosfínicos objeto de estudio.

Se han preparado una serie de nitrosoalquenos C–4 funcionalizados altamente reactivos a partir de  $\alpha$ -halooximas, que a su vez, se han sintetizado utilizando dos rutas distintas: (i) mediante halogenación de oximas, y (ii) condensación de  $\alpha$ -halocetonas con hidrocloreuro de hidroxilamina.

Se ha descrito una ruta sintética eficiente para la preparación de 1,2-oxazinas a través de una cicloadición hetero-Diels–Alder con demanda electrónica inversa, de nitrosoalquenos C–4 funcionalizados con enol éteres, en agua y a temperatura ambiente. La comparación de la cicloadición [4+2] en agua, sin disolvente y utilizando disolventes orgánicos, pone de manifiesto el papel superior del agua en términos de eficacia química, selectividad y aplicabilidad. Además esta reacción se puede realizar en un proceso one-pot desde la correspondiente  $\alpha$ -halooxima, lo cual supone un proceso químico eficiente y sostenible en la construcción de enlaces C–C y C–heteroátomo.

Se ha realizado un estudio combinado experimental y teórico con respecto a la reacción de fosfinil nitrosoalquenos con heterociclos ricos en electrones, tales como indol, pirrol y 2,5-dimetilpirrol. El mecanismo de reacción de nitrosoalquenos con indol, una sustitución electrófila aromática (SEA) *versus* un proceso de cicloadición [4+2], parece estar condicionado por la sustitución del nitrosoalqueno en la posición C–3. Sin embargo, el mecanismo de la reacción de fosfinil nitrosoalquenos con pirrol y 2,5-dimetilpirrol, parece implicar una cicloadición hetero-Diels–Alder inicial en ambos casos, pero sólo se observó la posterior rearomatización en el caso del pirrol. Los estudios teóricos confirman los resultados experimentales y los mecanismos propuestos.

Se ha estudiado una nueva estrategia umpolung para la formación de oximas  $\alpha$ -funcionalizadas enantioméricamente enriquecidas, mediante la adición conjugada asimétrica organocatalizada de nitrometano a nitrosoalquenos fosforados, utilizando

alcaloides de la cinchona y tioureas bifuncionales en cantidades subestequiométricas. A pesar de haber alcanzado una eficiencia química muy alta, los valores de enantioselectividad no son satisfactorios. La evaluación del disolvente y de la temperatura en esta transformación no mejoró la enantioselectividad del proceso.



## Capítulo 5: Sección experimental

---

|  |     |
|--|-----|
| 5.1. Técnicas y materiales.....  | 203 |
| 5.1.1. Técnicas analíticas.....  | 203 |
| 5.1.2. Cromatografía.....  | 204 |
| 5.1.3. Disolventes y reactivos.....  | 205 |
| 5.1.4. Cálculos teóricos.....  | 206 |
| 5.2. Síntesis de aminofosfinotripéptidos.....  | 207 |
| 5.2.1. Síntesis de ácidos aminofosfínicos <b>10</b> .....                                    | 207 |
| 5.2.2. Síntesis de ácidos $\alpha$ -aminofosfínicos <i>N</i> -desprotegidos <b>16</b> .....  | 208 |
| 5.2.3. Síntesis de ácidos $\alpha$ -aminofosfínicos <i>N</i> -Cbz protegidos <b>19</b> ..... | 210 |
| 5.2.4. Síntesis de pseudodipéptidos fosfínicos <b>22</b> .....                               | 211 |
| 5.2.5. Síntesis de los ácidos aminofosfínicos <b>11</b> .....                                | 212 |
| 5.2.6. Síntesis de ácidos aminofosfínicos <b>26</b> .....                                    | 215 |
| 5.2.7. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos <b>29–31</b> .....                      | 215 |
| 5.2.8. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos <b>1–3</b> .....                        | 219 |
| 5.2.9. Síntesis de ácidos aminofosfínicos <b>33 y 34</b> .....                               | 221 |
| 5.2.10. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos <b>4–5</b> .....                       | 222 |
| 5.2.11. Síntesis de los derivados pseudotripeptídicos <b>35–38</b> .....                     | 224 |
| 5.2.12. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos <b>6–9</b> .....                       | 228 |
| 5.3. Síntesis de nitrosoalquenos C-4 funcionalizados <b>39</b> .....                         | 232 |
| 5.3.1. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos <i>vía</i> halogenación de oximas.....     | 232 |

---

---

---

|  |     |
|--|-----|
| 5.3.1.1. Preparación de alenos <b>42</b> derivados de óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo.....  | 232 |
| 5.3.1.2. Síntesis de metilfosfonato de dietilo <b>46</b> y óxido de difenilmetilfosfanóxido <b>47</b> .....                                      | 233 |
| 5.3.1.3. Preparación de cetofosfanóxidos y cetofosfonatos <b>43</b> .....  | 233 |
| 5.3.1.4. Preparación de la enamina <b>44a</b> .....  | 234 |
| 5.3.1.5. Síntesis de oximas fosforadas <b>41</b> .....   | 235 |
| 5.3.1.6. Preparación de gem-halonitroso compuestos fosforados <b>48</b> .....  | 238 |
| 5.3.1.7. Preparación de $\alpha$ -halooximas funcionalizadas <b>40</b> .....   | 239 |
| 5.3.2. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos vía condensación de $\alpha$ -halocetonas con hidroxilamina.....                               | 241 |
| 5.3.2.1. Preparación de $\alpha$ -halocetonas funcionalizadas <b>45</b> .....  | 241 |
| 5.3.2.2. Preparación de $\alpha$ -halooximas funcionalizadas <b>40</b> .....   | 242 |
| 5.4. Reactividad de nitrosoalquenos C-4 funcionalizados <b>39</b> .....  | 243 |
| 5.4.1. Reactividad de nitrosoalquenos frente a enol éteres. Síntesis de 1,2-oxazinas funcionalizadas <b>51–53</b> .....                          | 243 |
| 5.4.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a indol ( <b>54</b> ). Síntesis de índoles 3-sustituídos <b>56</b> .....                            | 250 |
| 5.4.3. Reactividad de nitrosoalquenos frente a pirrol ( <b>57a</b> ). Síntesis de pirroles funcionalizados <b>59</b> .....                       | 252 |
| 5.4.4. Reactividad de nitrosoalquenos frente a 2,5-dimetilpirrol ( <b>57b</b> ). Síntesis de 1,2-oxazinas bicíclicas <b>60</b> y <b>61</b> ..... | 255 |
| 5.4.5. Adición de Michael enantioselectiva organocatalizada de nitrometano a nitrosoalquenos fosforados .....                                    | 256 |

---

---

## 5.1. Técnicas y materiales

### 5.1.1. Técnicas analíticas

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (300, 400 MHz),  $^{13}\text{C}$  (75, 100 MHz) y  $^{31}\text{P}$  RMN (120, 160 MHz) se realizaron bien en un espectrómetro Varian Unity Plus (300 MHz) o en un espectrómetro Bruker Avance 400 (400 MHz), mientras que los experimentos NOESY, HMQC, HMBC y COSY se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance 400 (400 MHz). La temperatura de realización de los experimentos fue de 30 °C si no se especifica lo contrario. Los disolventes empleados fueron cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ), metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\text{NaOD} + \text{D}_2\text{O}$  (0.4M) y agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS,  $\delta = 0.00$  ppm) como patrón interno para los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Se utilizaron capilares con una disolución acuosa al 85% de ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) para calibrar los espectros de  $^{31}\text{P}$  RMN ( $\delta_p = 0.00$  ppm). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hz y la multiplicidad de las señales se representa como s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), dd (doble doblete), ddd (doble doblete de dobletes), dt (doblete de triplete), dq (doblete de cuadrupletes), t (triplete), ta (triplete aparente), td (triplete de dobletes), q (cuadruplete) y m (multiplete).

Los espectros de masas (MS) de baja resolución obtenidos por impacto electrónico (EI) se realizaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5973 (Mass Selective Detector) a 50–70 V utilizando una columna TRB-1 (100% metilpolisiloxano, 30 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu\text{m}$ ). Los espectros de masas obtenidos por ionización química (APCI) se realizaron en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 1100 MSD utilizando un voltaje en el fragmentador que osciló entre los 40 y los 120 V. Los datos que se proporcionan están expresados en unidades de masa/carga ( $m/z$ ) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%).

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se realizaron, en algunos casos, en un espectrómetro Finnigan modelo MAT95S de sector magnético para la medida de masas exactas. La introducción de muestra fue realizada, según los casos, por sonda de inserción directa DIP a la fuente de iones o bien a través de un cromatógrafo de gases modelo HP6890. La ionización se llevó a cabo mediante EI. En otros casos la medida de la masa exacta se realizó en un espectrómetro Micromass AutoSpec. La introducción de la muestra fue a través de columna y la ionización tuvo lugar también mediante EI. Sin embargo, en la

mayoría de las ocasiones la medida de la masa exacta se realizó en un espectrómetro LC/Q-TOF (ESI) a 70 eV con fuente de ionización electrospray Agilent Jet Stream.

Los espectros de IR se registraron bien en un espectrofotómetro Nicolet FTIR Magna 550, empleando pastillas de KBr para las muestras sólidas o ventanas de NaCl para los aceites; o bien en un espectrofotómetro IRTF Nicolet iS10 de Thermo Scientific, empleando el accesorio Smart iTR y expresando los valores de cada pico de absorbancia en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de puntos de fusión digital electrotérmico BÜCHI MPB-450 empleando tubos capilares abiertos. Los valores vienen dados en grados Celsius y no están corregidos.

### 5.1.2. Cromatografía

El seguimiento de algunas reacciones y de las eluciones mediante columnas cromatográficas se llevó a cabo por cromatografía en capa fina (TLC) utilizando gel de sílice soportado sobre placas de aluminio (Alugram, SIL G/UV<sub>254</sub>) o alúmina neutra (Alugram, ALOX N/UV<sub>254</sub>). La visualización se llevó a cabo mediante luz ultravioleta empleando una lámpara de UV VL-6C ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) y/o revelado tras contacto con una disolución de  $\text{KMnO}_4$  (3.0 g)/ $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20.0 g)/disolución acuosa de NaOH al 5% (5 ml) en agua (300 ml).

La purificación de los compuestos se realizó mediante cromatografía *flash* en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria (Merck, Kieselgel 100, 70–230 mesh de partícula con 60 Å). Como fase móvil se emplearon mezclas de disolventes en las proporciones adecuadas que se especifican en cada caso.

La determinación de los excesos enantioméricos (*ee*) se efectuó empleando cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC) empleando un cromatógrafo Agilent 1260 Infinity Series, equipado con un detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. Como fase estacionaria se utilizó una columna quiral Chiralpak-IC de 25 cm de longitud y como fase móvil se utilizó una mezcla de *n*-heptano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOH en proporción 50:48:2 a un flujo de 1 ml/min. La medida se realizó a una longitud de onda de  $\lambda = 230 \text{ nm}$ .

### 5.1.3. Disolventes y reactivos

Los disolventes empleados como eluyentes en cromatografía y para la recristalización de compuestos fueron comerciales de alta pureza, mientras que aquéllos empleados en el tratamiento de las reacciones fueron de calidad industrial de menor riqueza.

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones fueron secados sobre tamiz molecular de 70 Å, secado previamente utilizando un microondas doméstico. También se dispuso de un purificador de disolventes Innovate Technology PS-400-5-MD para tolueno, tetrahidrofurano y etanol. Los disolventes de grado HPLC, fueron utilizados sin tratamiento previo.

Los reactivos químicos se adquirieron de diferentes casas comerciales (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Acros, etc.), se almacenaron siguiendo las pautas del proveedor y no fueron purificados previamente, a no ser que se especifique lo contrario. Así por ejemplo, la trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) se destiló y se secó sobre tamiz molecular de 70 Å. El carbonato sódico anhidro ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) se secó utilizando un microdestilador de bolas Kügelrohr Büchi B-585 a 150 °C y conectado a una bomba de vacío. A continuación se almacenó en un desecador de vidrio conectado a un sistema de vacío.

Las destilaciones se llevaron a cabo en sistemas de destilación ordinarios a presión atmosférica o reducida con trompa de agua (10–15 mmHg) o mediante el uso de bombas de vacío (0.5 mmHg). Las microdestilaciones se efectuaron en un microdestilador de bolas Kügelrohr Büchi B-585. La eliminación de los disolventes de reacción, o aquéllos provenientes de columnas cromatográficas o extracciones, se llevó a cabo a presión reducida en rotavapores Heidolph Laborata 4001 y Büchi R-3000.

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno seco. El nitrógeno necesario fue conducido desde un generador, y se secó previamente haciéndolo pasar a través de una columna de  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{SiO}_2$  blue 2–5 mm. Todo el material de vidrio empleado fue secado previamente antes de su uso en estufa o bien fue flameado a vacío y enfriado en atmósfera inerte. La transferencia de los disolventes se realizó mediante jeringa o *vía* cánula.<sup>378</sup>

---

<sup>378</sup> G. W. Kramer, A. B. Levy, M. M. Midland en *“Organic Synthesis via Boranes”*, Ed. John Wiley & Sons: New York, 1975.

## 5.1.4. Cálculos teóricos

Todos los cálculos teóricos se llevaron a cabo con el programa Gaussian 09<sup>379</sup> dentro del marco de la teoría del funcional de la densidad (DFT).<sup>380</sup> Se utilizaron los funcionales híbridos B3LYP<sup>381</sup> y M06-2X,<sup>382</sup> junto con la base de funciones 6-31G\*, y en algunos casos con la función 6-311G\*\*.<sup>383</sup> La exactitud de ambos métodos ha sido ampliamente probada para moléculas estables y reacciones pericíclicas.<sup>384</sup> Las energías de activación ( $\Delta E_a$ ) se calcularon incluyendo las correcciones de la energía vibracional en el punto cero (ZPVE, Zero Point Vibrational Energy) y las correcciones de  $\Delta G$ . Todas las estructuras de transición y mínimos fueron caracterizados por el análisis de frecuencia armónica.<sup>385</sup> Para cada estructura de transición localizada, sólo se obtuvo una frecuencia imaginaria en la matriz de Hessian diagonalizada. Se evaluó el efecto del disolvente en los cálculos DFT a través del modelo de polarización del continuo (PCM)<sup>386</sup> usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y/o agua como disolvente.

<sup>379</sup> Gaussian 09, Revision **D.01**, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT*. 2013.

<sup>380</sup> (a) R. G. Parr, W. Yang en *"Density-Functional Theory of Atoms and Molecules"*, Oxford University Press: Oxford, 1989. (b) T. Ziegler, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651.

<sup>381</sup> (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) W. Kohn, A. D. Becke and R. G. Parr, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974. (c) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1998**, *38*, 3098.

<sup>382</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

<sup>383</sup> W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. People, en *"Ab Initio Molecular Orbital Theory"*, Wiley: New York, 1986, 76.

<sup>384</sup> (a) V. Guner, K. S. Khoun, A. G. Leach, P. S. Lee, M. D. Bartberger, K. N. Houk, *J. Phys. Chem. A.* **2003**, *107*, 11445. (b) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157. (c) J. -L. Chen, J. -T. Hong, K. -J. Wu, W. -P. Hu, *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *468*, 307. (d) S. N. Pieniazek, F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7746. (e) R. S. Paton, J. L. Mackey, W. -H. Kim, J. -H. Lee, S. J. Danishefsky, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9335.

<sup>385</sup> J. W. McIver Jr, A. J. Komornicki, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625.

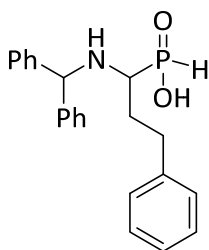
<sup>386</sup> (a) S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117. (b) B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5151. (c) R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Phys. Chem. A.* **2000**, *104*, 5631. (d) J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.

## 5.2. Síntesis de aminofosfotripéptidos

### 5.2.1. Síntesis de ácidos aminofosfónicos 10

Procedimiento general: – **Método A:** a una disolución de la sal difenilmetilamina del ácido hipofosforoso **14** en EtOH, se adicionó el correspondiente aldehído **15a** o **15b** a reflujo de etanol. La mezcla se agitó durante 4 horas. Seguidamente la reacción se enfrió en un baño de agua/hielo. El precipitado blanco obtenido se filtró mediante una placa filtrante. La purificación del producto se llevó a cabo mediante recristalización en Et<sub>2</sub>O. – **Método B:** se puso a reflujo de etanol una disolución del correspondiente aldehído **15a** o **15b** con difenilmetilamina (**12a**) y ácido hipofosforoso (**13**). La mezcla se agitó durante 20 horas. Seguidamente la reacción se enfrió en un baño de agua/hielo. El precipitado blanco obtenido se filtró mediante una placa filtrante. La purificación del producto se llevó a cabo mediante recristalización en Et<sub>2</sub>O.

#### Ácido (1-(benzhidrilamino)-3-fenilpropil)fosfónico (10a)



**10a**

Se obtuvo como sólido blanco a partir del 2-fenilacetaldehído **15a** (5 mmol, 0.66 ml), difenilmetilamina (**12a**) (5 mmol, 0.86 ml) y ácido hipofosforoso (5 mmol, 0.5 ml) como se describe en el método B: (229.95 mg, 63%).

**Punto de fusión:** 229–230 °C.

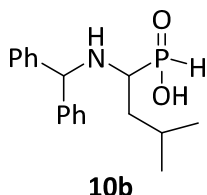
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  1.55–1.95 (m, 2H, CH–CH<sub>2</sub>), 2.35–2.60 (m, 2H, Ph–CH<sub>2</sub>), 4.79 (d, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub> = 39.2 Hz, 1H, CH–P), 6.81 (d, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub> = 503.6 Hz, 1H, P–H), 6.85–7.09 (m, 5H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  30.7 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 55.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 100.8 Hz, CH–P), 65.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz, CH–N), 126.9 (HC<sub>arom</sub>), 128.2 (HC<sub>arom</sub>), 128.3 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 129.5 (HC<sub>arom</sub>), 129.6 (HC<sub>arom</sub>), 143.1 (C<sub>arom</sub>), 143.9 (C<sub>arom</sub>), 144.4 (C<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (160 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  29.6 ppm.

**IR**  $\nu_{\max}$  3401, 2502, 1593, 1175, 1052, 697 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (CI)  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NNaO<sub>2</sub>P ([M+Na]<sup>+</sup>) 388.1442, encontrado 388.1453.

**Ácido (1-(benzhidrilamino)-3-metilbutil)fosfínico (10b)**

Obtenido como sólido blanco a partir de la sal difenilmetilamina del ácido hipofosforoso (**14**) y isovaleraldehído (**15b**) (5 mmol, 0.54 ml), difenilmetilamina (**12a**) (5 mmol, 0.86 ml) y ácido hipofosforoso (**13**) (5 mmol, 0.5 ml) como se describe en el método A: (199.71 mg, 63%).

Obtenido como sólido blanco a partir del isovaleraldehído (**15b**) (5 mmol, 0.54 ml), difenilmetilamina (**12a**) (5 mmol, 0.86 ml) y ácido hipofosforoso (**13**) (5 mmol, 0.5 ml) como se describe en el método B: (199.71 mg, 63%).

Obtenido como sólido blanco a partir del isovaleraldehído (**15b**) (5 mmol, 0.54 ml), difenilmetilamina (**12a**) (5 mmol, 0.86 ml) y ácido hipofosforoso (**13**) (5 mmol, 0.5 ml) como se describe en el método B: (199.71 mg, 63%).

**Punto de fusión:** 223–224 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  0.57 (d, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.68 (d, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.28–1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.59–1.64 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.44 (q,  $^2J_{\text{PH}} = 7.3$  Hz, 1H, CH–P), 5.07 (s, 1H, CH–Ph<sub>2</sub>), 6.80 (d,  $^1J_{\text{PH}} = 503.2$  Hz, 1H, P–H), 7.01–7.43 (m, 5H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  21.6 (d,  $^4J_{\text{PC}} = 1.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 22.5 (d,  $^4J_{\text{PC}} = 1.6$  Hz, CH<sub>3</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 53.0 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 101.6.0$  Hz, CH–P), 64.5 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 9.2$  Hz, CH–N), 127.3 (HC<sub>arom</sub>), 127.5 (HC<sub>arom</sub>), 128.7 (HC<sub>arom</sub>), 142.9 (C<sub>arom</sub>), 143.0 (C<sub>arom</sub>) ppm.

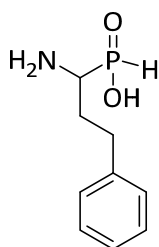
**<sup>31</sup>P RMN** (160 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  31.4 ppm.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  2967, 2502, 1596, 1175, 1052, 694 cm<sup>-1</sup>.

**5.2.2. Síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos N-desprotegidos 16**

Procedimiento general: calentar el correspondiente ácido aminofosfínico **10** en ácido bromhídrico (HBr 48 %, 5 veces en peso) a 100 °C. La mezcla se agitó durante 22 horas. A continuación los volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó en agua, se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O y la fase acuosa se evaporó, observándose la formación de un sólido blanco. La purificación del producto se llevó a cabo por recristalización en EtOH.



**Ácido (1-amino-3-fenilpropil)fosfínico (16a)****16a**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **10a** (5 mmol, 1.83 g) y ácido bromhídrico (9.15 g), como se describe en el procedimiento general (0.73 g, 73%).

**Punto de fusión:** 229–230 °C.

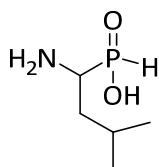
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  1.60–1.71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.92–2.03 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.82–2.89 (m, 1H, CH–P), 6.66 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 469.3 Hz, 1H, P–H), 7.27–7.37 (m, 5H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  30.7 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 55.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 100.8 Hz, CH–P), 65.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz, CH–N), 126.9 (HC<sub>arom</sub>), 128.2 (HC<sub>arom</sub>), 128.3 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 129.5 (HC<sub>arom</sub>), 129.6 (HC<sub>arom</sub>), 143.1 (C<sub>arom</sub>), 143.9 (C<sub>arom</sub>), 144.4 (C<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (160 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  32.4 ppm.

**IR**  $\nu_{\max}$  3401, 2502, 1593, 1175, 1052, 697 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (CI) *m/z* calculado para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NNaO<sub>2</sub>P ([M+Na]<sup>+</sup>) 222.0660, encontrado 222.0662.

**Ácido (1-amino-3-metilbutil)fosfínico (16b)****16b**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **10b** (5 mmol, 1.58 g) y ácido bromhídrico (7.92 g), como se describe en el procedimiento general (0.66 g, 87%).

**Punto de fusión** 220–221 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  0.84 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.90 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.13–1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.69–1.80 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.63–2.69 (m, 1H, CH–P), 6.65 (d, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub> = 503.2 Hz, 1H, P–H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  21.6 (CH<sub>3</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 12.2 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 49.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 99.8 Hz, CH–P) ppm.

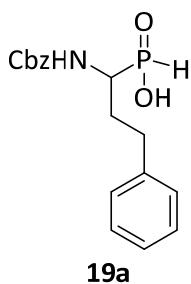
**<sup>31</sup>P RMN** (160 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOD)  $\delta$  34.0 ppm.

**IR**  $\nu_{\max}$  2955, 2350, 1536, 1163, 1026 cm<sup>-1</sup>.

### 5.2.3. Síntesis de ácidos $\alpha$ -aminofosfínicos *N*-Cbz protegidos **19**

Procedimiento general: a una disolución del correspondiente ácido  $\alpha$ -aminofosfínico **16** en H<sub>2</sub>O, se añadió hidróxido sódico NaOH (4M) hasta alcanzar un PH = 9.5. A continuación se adicionó cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó durante 6 horas a la misma temperatura, añadiendo de vez en cuando NaOH para mantener el PH a 9.5. Luego La reacción se lavó tres veces con Et<sub>2</sub>O, la fase acuosa se acidificó con HCl (1M) a 0 °C hasta PH = 1, observándose la formación de un precipitado blanco que se filtró mediante una placa filtrante y se lavó con agua fría. La purificación del producto se llevó a cabo por recristalización en Et<sub>2</sub>O.

#### Ácido (1-(benciloxycarbonil)amino)-3-fenilpropil)fosfínico (**19a**)



Se obtuvo como sólido blanco a partir de **16a** (5 mmol, 1.0 g) y cloroformiato de bencilo (5 mmol, 0.72 g), como se describe en el procedimiento general (1.45 g, 87%).

**Punto de fusión:** 137–141 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1.76–1.92 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph), 2.52–2.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51–2.56 (m, 1H, CH-P), 6.77 (d, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub> = 531.6 Hz, 1H, P-H), 7.15–7.43 (m, 10H<sub>arom</sub>), 7.73 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 8.8 Hz, 1H, OH) ppm.

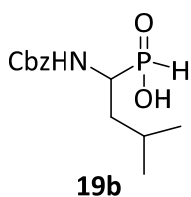
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, DMSO)  $\delta$  28.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.9 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 31.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.4 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 49.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 105.1 Hz, CH-P), 65.7 (OCH<sub>2</sub>), 125.9 (HC<sub>arom</sub>), 127.7 (HC<sub>arom</sub>), 127.9 (HC<sub>arom</sub>), 128.3 (HC<sub>arom</sub>), 128.4 (HC<sub>arom</sub>), 137.0 (C<sub>arom</sub>), 141.1 (C<sub>arom</sub>), 156.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.2 Hz, C=O) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (160 MHz, DMSO)  $\delta$  28.4 ppm.

**IR**  $\nu_{\max}$  3293, 2423, 1720, 1242, 694 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (Cl) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>4</sub>P ([M+Na]<sup>+</sup>) 356.1028, encontrado 356.1030.

#### Ácido (1-(benciloxycarbonil)amino)-3-metilbutil)fosfínico (**19b**)



Se obtuvo como sólido blanco a partir de **16b** (5 mmol, 0.76 g) y cloroformiato de bencilo (5 mmol, 0.72 g), como se describe en el procedimiento general (1.17 g, 82%).

**Punto de fusión:** 149–150 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  0.84 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.90 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.13–1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.69–1.80 (m, 1H,

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 2.63-2.69 (m, 1H, CH-P), 6.65 (d,  $^1J_{\text{PH}} = 503.2$  Hz, 1H, P-H), 7.01-7.43 (m,  $5\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta$  20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 12.2$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 48.7 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 105.4$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 65.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 127.5 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.6 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.8 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 137.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 156.2 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 3.4$  Hz, C=O) ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (160 MHz, DMSO)  $\delta$  29.1 ppm.

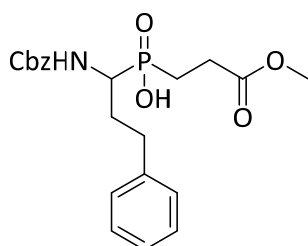
IR  $\nu_{\text{max}}$  3281, 2961, 1713, 1254, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS (CI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NNaO}_4\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 308.1028, encontrado 308.1025.

#### 5.2.4. Síntesis de pseudodipéptidos fosfínicos 22

Procedimiento general: se agitó una disolución del correspondiente ácido  $\alpha$ -aminofosfínico *N*-Cbz protegido **19** en hexametildisilazano (HMDS) a 100-110 °C durante 2h. A continuación, la temperatura se bajó a 60 °C y se adicionó lentamente el acrilato de metilo. La mezcla se agitó a 85-90 °C durante 3 horas. Seguidamente la reacción se bajo de nuevo a 60 °C y se añadió metanol. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en AcOEt, se lavó 2 veces con HCl (5%) y dos veces con NaCl saturado. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, observándose la formación de un sólido blanco. La purificación del producto se llevó a cabo por recristalización en  $\text{Et}_2\text{O}$ .

#### Ácido ((1-(benciloxicarbonil)amino)-3-fenilpropil) (3-metoxi-3-oxopropil)fosfínico (22a)



**22a**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **19a** (5 mmol, 1.67 g), hexametildisilazano (25 mmol, 5.21 ml) y acrilato de metilo (7.5 mmol, 0.67 g), como se describe en el procedimiento general (1.55 g, 74%).

**Punto de fusión:** 163-166 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1.60-1.83 (m, 1H + 2H,  $\text{CH}_2 + \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{P}$ ), 2.67-2.01 (m, 1H + 2H,  $\text{CH}_2 + \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Ph}$ ), 3.53-3.73 (m, 1H, CH-P), 3.59 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.1 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2 -$

$\text{O} - \text{Ph}$ ), 7.14-7.58 (m,  $10\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.66 (d,  $^2J_{\text{PH}} = 9.4$  Hz, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta$  21.7 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 89.5$  Hz,  $\text{P} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{P} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{Ph} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ), 31.6 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 11.8$  Hz,  $\text{Ph} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ), 49.4 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 106.2$  Hz, CH-P), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 125.9 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.6 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.8 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.4

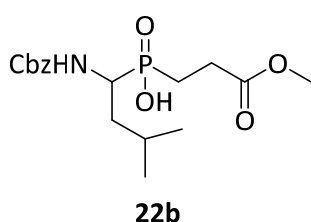
(HC<sub>arom</sub>), 128.4 (HC<sub>arom</sub>), 137.2 (C<sub>arom</sub>), 141.2 (C<sub>arom</sub>), 156.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.6 Hz, NH-C=O), 172.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 15.7 Hz, CH<sub>3</sub>O-C=O) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, DMSO) δ46.2 ppm.

IR ν<sub>max</sub> 3265, 2362, 1593, 1731, 1232, 693 cm<sup>-1</sup>.

ESI-HRMS (CI) m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 420.1576, encontrado 420.1579.

### Ácido ((1-(benciloxycarbonil)amino)-3-metilbutil) (3-metoxi-3-oxopropil)fosfínico (22b)



Se obtuvo como sólido blanco a partir de **19b** (5 mmol, 1.43 g), hexametildisilazano (25 mmol, 5.21 ml) y acrilato de metilo (7.5 mmol, 0.67 g), como se describe en el procedimiento general (1.32 g, 71%).

**Punto de fusión:** 150–155 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0.81 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.38–1.63 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.77–1.85 (m, 2H, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.40–2.56 (m, 2H, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.59 (OCH<sub>3</sub>), 3.69–3.77 (m, CH-P), 5.05 (d, J = 12.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.29–7.37 (m, 5H<sub>arom</sub>), 7.54 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 12.7 Hz, 1H, OH) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO) δ 20.8 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 89.5 Hz, P-CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 11.3 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 2.3 Hz, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 106.9 Hz, CH-P), 51.6 (OCH<sub>3</sub>), 65.5 (OCH<sub>2</sub>), 127.5 (HC<sub>arom</sub>), 127.6 (HC<sub>arom</sub>), 127.7 (HC<sub>arom</sub>), 128.3 (HC<sub>arom</sub>), 137.2 (C<sub>arom</sub>), 156.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.8 Hz, NH-C=O), 172.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 15.7 Hz, CH<sub>3</sub>O-C=O) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, DMSO) δ46.6 ppm.

IR ν<sub>max</sub> 3281, 2995, 1708, 1235, 694 cm<sup>-1</sup>.

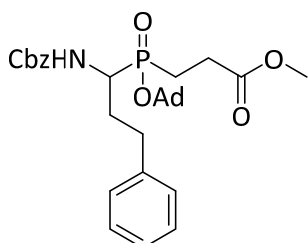
ESI-HRMS (CI) m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 372.1576, encontrado 372.1585.

#### 5.2.5. Síntesis de los ácidos aminofosfínicos 11

Procedimiento general: a una disolución del correspondiente pseudodipéptido fosfínico **22** y bromuro de adamantilo (1-AdBr) a reflujo de CHCl<sub>3</sub>, se añadió óxido de plata (Ag<sub>2</sub>O) en cinco porciones durante una hora. La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. Seguidamente, se filtró el exceso de 1-AdBr y Ag<sub>2</sub>O y el disolvente se eliminó a presión

reducida. El residuo obtenido se disolvió en dietiléter, se filtró a través de celita y el Et<sub>2</sub>O se evaporó a vacío. La purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en columna.

**3-[[[1-N-(Benciloxycarbonil)amino]-3-fenilpropil]adamantiloxifosfinil]propanoato de metilo (11a)**



**11a**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **22a** (5 mmol, 2.1 g), bromuro de adamantilo (7.5 mmol, 1.62 g) y óxido de plata (6 mmol, 1.39 g), como se describe en el procedimiento general (2.41 g, 87%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/AcOEt 50:50).

**Punto de fusión:** 114–116 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57 (s, 6H, 3 X CH–CH<sub>2</sub>–CH (Ad)), 1.88–2.18 (m, 13H, 3 x CH + 3 x CH<sub>2</sub> (Ad) + CH<sub>2</sub>–Ph + P–CH<sub>2</sub>),

2.45–2.83 (m, 4H, CH<sub>2</sub>–C=O + CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–Ph), 3.64 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.90–3.95 (m, 1H, CH–P), 5.08 (d, *J* = 12.3 Hz, CH<sub>2</sub>–Ph), 7.07–7.36 (m, 10H<sub>arom</sub>) ppm.

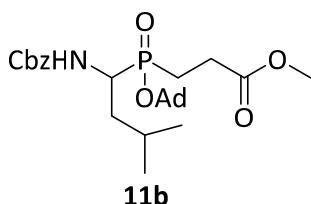
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.3 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 90.0 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–C=O), 27.2 (P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–C=O), 29.8 (Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH–CH<sub>2</sub>–CH (Ad)), 32.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 11.2 Hz, Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH–CH<sub>2</sub>–CH (Ad)), 44.2 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 3.3 Hz, O–C–CH<sub>2</sub>(Ad)), 44.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 3.3 Hz, O–C–CH<sub>2</sub>(Ad)), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 67.0 (O–CH<sub>2</sub>–Ph), 67.2 (O–CH<sub>2</sub>–Ph), 83.0 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 10.0 Hz, P–O–C), 83.3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 9.9 Hz, P–O–C), 125.9 (HC<sub>arom</sub>), 126.0 (HC<sub>arom</sub>), 126.1 (HC<sub>arom</sub>), 127.8 (HC<sub>arom</sub>), 128.0 (HC<sub>arom</sub>), 128.2 (HC<sub>arom</sub>), 128.2 (HC<sub>arom</sub>), 128.3 (HC<sub>arom</sub>), 128.4 (HC<sub>arom</sub>), 128.4 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 128.7 (HC<sub>arom</sub>), 128.8 (HC<sub>arom</sub>), 129.3 (HC<sub>arom</sub>), 129.4 (HC<sub>arom</sub>), 136.1 (C<sub>arom</sub>), 136.4 (C<sub>arom</sub>), 140.9 (C<sub>arom</sub>), 141.1 (C<sub>arom</sub>), 156.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 4.8 Hz, NH–C=O), 156.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 5.6 Hz, NH–C=O), 172.7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 17.7 Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O), 172.8 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 16.9 Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.2 ppm.

**IR** *v*<sub>max</sub> 3205, 2910, 2353, 1261, 795 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (CI) *m/z* calculado para C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>NNaO<sub>6</sub>P ([M+Na]<sup>+</sup>) 576.2491, encontrado 576.2496.

**3-[[[(1-N-(Benciloxycarbonil)amino)-3-metilbutil]adamantiloxifosfinil]propanoato de metilo (11b)**



Se obtuvo como sólido blanco a partir de **22b** (5 mmol, 18.6), bromuro de adamantilo (7.5 mmol, 1.62 g) y óxido de plata (6 mmol, 1.39 g), como se describe en el procedimiento general (2.27 g, 90 %). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/AcOEt 50:50).

**Punto de fusión:** 111–115 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.37–1.73 (m, 11H, CH<sub>2</sub>–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + 3 x CH–CH<sub>2</sub>–CH + P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.92–2.14 (m, 9H, 3 x CH + 3 x CH<sub>2</sub>), 2.43–2.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–C=O), 3.63 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.90–3.99 (m, CH–P), 4.84 (bs, 1H, NH), 5.02 (d, J = 12.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.11 (d, J = 12.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.25–7.35 (m, 5H<sub>arom</sub>) ppm.

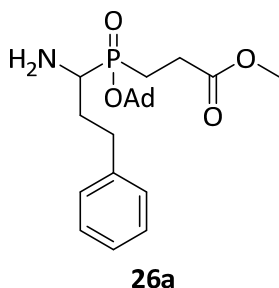
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.1 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 89.9 Hz, Ph–CH<sub>2</sub>), 23.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 89.6 Hz), 24.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 10.9 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 11.7 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 1.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH–CH<sub>2</sub>–CH (Ad)), 36.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.2 Hz, O–C–CH<sub>2</sub>(Ad)), 37.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.3 Hz, O–C–CH<sub>2</sub>(Ad)) 44.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.2 Hz, O–C–CH<sub>2</sub>(Ad)), 44.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.3 Hz, O–C–CH<sub>2</sub>(Ad)), 48.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 105.6 Hz, CH–P), 48.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 110.9 Hz, CH–P), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 67.0 (O–CH<sub>2</sub>–Ph), 67.1 (O–CH<sub>2</sub>–Ph), 82.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.0 Hz, P–O–C), 83.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.0 Hz, P–O–C), 127.9 (HC<sub>arom</sub>), 128.0 (HC<sub>arom</sub>), 128.1 (HC<sub>arom</sub>), 128.2 (HC<sub>arom</sub>), 128.4 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 128.7 (HC<sub>arom</sub>), 128.8 (HC<sub>arom</sub>), 136.2 (C<sub>arom</sub>), 136.4 (C<sub>arom</sub>), 155.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 4.5 Hz, NH–C=O), 156.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.1 Hz, NH–C=O), 172.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 17.8 Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O), 172.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 16.8 Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 48.8 ppm.

**ESI-HRMS** (Cl) m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NNaO<sub>6</sub>P ([M+Na]<sup>+</sup>) 528.2491, encontrado 528.2497.

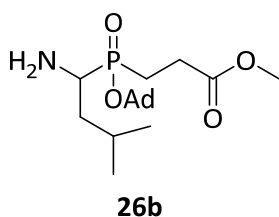
### 5.2.6. Síntesis de ácidos aminofosfínicos **26**

#### 3-[(1-Amino-3-fenilpropil)adamantiloxifosfinil]propanoato de metilo (**26a**)



A una disolución del correspondiente ácido aminofosfínico **11a** (5 mmol, 2.77 g) en MeOH (100 ml), se añadió Pd/C (0.5 g). La mezcla se agitó en el hidrogenador (H<sub>2</sub>, 20 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, el Pd/C se filtró a través de celita y el metanol se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se utilizó en el siguiente paso sin purificar, debido a su inestabilidad.

#### 3-[(1-Amino-3-metilbutil)adamantiloxifosfinil]propanoato de metilo (**26b**)

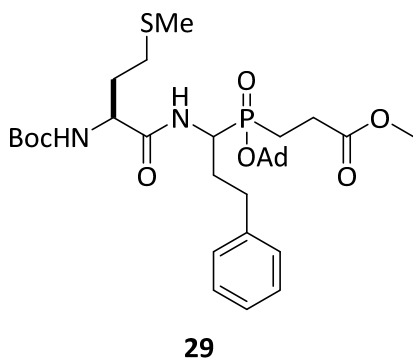


A una disolución del correspondiente ácido aminofosfínico **11b** (5 mmol, 2.53 g) en MeOH (100 ml), se añadió Pd/C (0.5 g). La mezcla se agitó en el hidrogenador (H<sub>2</sub>, 20 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, el Pd/C se filtró a través de celita y el metanol se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se utilizó en el siguiente paso sin purificar, debido a su inestabilidad.

### 5.2.7. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos **29–31**

Procedimiento general: Se agitó una disolución del correspondiente ácido aminofosfínico **26** (5 mmol), HOBt (5.5 mmol, 0.75 g), EDC (5.5 mmol, 1.0 ml) y Boc-L-metionina (5 mmol, 1.25 g) en DMF (20 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó TEA (7.5 mmol, 1.05 ml) y la mezcla se agitó durante 19 horas. Seguidamente se añadió a la reacción una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (300 ml) y se extrajo tres veces con AcOEt (3 x 120 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 10 % (2 x 120 ml), dos veces con NaHCO<sub>3</sub> (0.5M) (2 x 120 ml) y una vez con una disolución saturada de NaCl (1 x 120 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en columna.

**3-[(Adamantan-1-iloxi)-(1-((S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-3-fenilpropil)fosfinil]propanoato de metilo (29)**



Se obtuvo como aceite blanco a partir de **26a** (5 mmol, 2.77 g), HOBT (5.5 mmol, 0.75 g), EDC (5.5 mmol, 0.97 ml) y Boc-L-Metionina (5 mmol, 1.25 g) y TEA (7.5 mmol, 1.05 ml) como se describe en el procedimiento general (1.95 g, 60%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/AcOEt 34:66).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.37 (s, 6H, <sup>t</sup>Bu), 1.80–2.12 (m, 18H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–S + S–CH<sub>3</sub> + P–

CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–Ph + 3 x C–CH<sub>2</sub> (Ad) + 3 x CH (Ad)), 2.32–2.77 (m, 6H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–Ph + CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–S–CH<sub>3</sub> + P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 3.63 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 4.19–4.30 (m, 2H, CH–P + CH–C=O), 5.40 (bs, 1H, NH), 5.73 (bs, 1H, NH), 7.07–7.24 (m, 5H<sub>arom</sub>), 7.44–7.49 (m, 1H, NH) ppm.

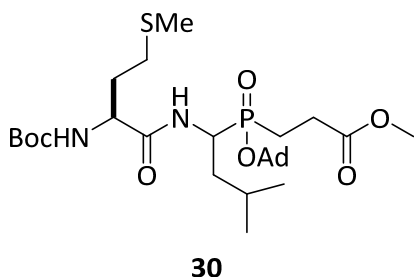
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.2 (SCH<sub>3</sub>), 15.3 (SCH<sub>3</sub>), 23.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 90.4 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 27.3 (P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 28.2 (3 x CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu), 29.4 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–Ph), 30.1 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–SCH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–SCH<sub>3</sub>), 31.1 (CH–CH<sub>2</sub> (Ad)), 32.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 11.0 Hz, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–Ph) 32.2 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–SCH<sub>3</sub>), 35.5 (CH–CH<sub>2</sub> (Ad)), 44.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.5 Hz, C–CH<sub>2</sub> (Ad)), 47.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 111.2 Hz, CH–P), 47.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 111.1 Hz, CH–P), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 54.0 (NH–CH–C=O), 54.4 (NH–CH–C=O), 79.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu), 83.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.3 Hz, P–O–C (Ad)), 83.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.2 Hz, P–O–C (Ad)), 125.9 (HC<sub>arom</sub>), 126.0 (HC<sub>arom</sub>), 128.3 (HC<sub>arom</sub>), 128.4 (HC<sub>arom</sub>), 128.4 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 140.8 (C<sub>arom</sub>), 141.0 (C<sub>arom</sub>), 155.3 (CO<sub>2</sub>, <sup>t</sup>Bu), 155.4 (CO<sub>2</sub>, <sup>t</sup>Bu), 172.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 11.7 Hz, NH–C=O), 172.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 17.3 Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O), 172.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 16.5 Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 48.4<sub>minor</sub>, 48.5<sub>mayor</sub> ppm.

ESI-HRMS (CI) *m/z* calculado para C<sub>33</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>PS ([M+Na]<sup>+</sup>) 673.3052, encontrado 673.3045.



**3-[(Adamantan-1-iloxi)(1-((S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-3-metilbutil)fosfinil]propanoato de metilo (30)**



Se obtuvo como aceite blanco a partir de **26b** (5 mmol, 2.52 g), HOBt (5.5 mmol, 0.75 g), EDC (5.5 mmol, 0.97 ml) y Boc-L-Metionina (5 mmol, 1.25 g) y TEA (7.5 mmol, 1.05 ml) como se describe en el procedimiento general (1.95 g, 70%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/AcOEt 34:66).

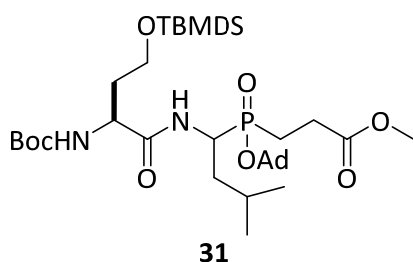
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, CH<sub>3</sub>(<sup>t</sup>Bu)), 1.40–1.60 (m, 9H, 3 x CH–CH<sub>2</sub>–CH (Ad) + CH + CH<sub>2</sub>(<sup>t</sup>Bu)), 1.84–1.87 (m, 2H, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.97–2.14 (m, 14H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–S, 3 x CH + 3 x CCH<sub>2</sub> (Ad) + SCH<sub>3</sub>), 2.46–2.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>–C=O + CH<sub>2</sub>–S), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.24–4.30 (m, 2H, CH–P + CH–C=O) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.3 (SCH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>, (<sup>t</sup>Bu)), 23.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 90.5 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 24.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 10.9 Hz, CH (<sup>t</sup>Bu)), 27.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 4.1 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 28.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, (<sup>t</sup>Bu)), 30.1 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–SCH<sub>3</sub>), 31.1 (CH (Ad)), 32.2 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–S), 35.6 (CH<sub>2</sub>–CH, (Ad)), 36.3 (CH<sub>2</sub> (<sup>t</sup>Bu)), 44.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.6 Hz, CCH<sub>2</sub> (Ad)), 45.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 111.5 Hz, CH–P), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 53.9 (NH–CH–C=O), 77.2 (CH), 79.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu), 83.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.3 Hz, P–O–C (Ad)), 155.3 (CO<sub>2</sub>, <sup>t</sup>Bu), 171.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 11.7 Hz, NH–C=O), 172.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 17.4 Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 49.0 ppm.

ESI-HRMS (CI) *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>PS ([M+Na]<sup>+</sup>) 625.3052, encontrado 625.3045.

**3-[(Adamantan-1-iloxi)(1-((S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butanamido)-3-metilbutil)fosfinil]propanoato de metilo (31)**



Se obtuvo como aceite incoloro a partir de **26b** (5 mmol, 2.52 g), HOBt (5.5 mmol, 0.75 g), EDC (5.5 mmol, 0.97 ml) y N-Boc-L-Hse(TBDMS)-OH (5 mmol, 1.05 ml) y TEA (7.5 mmol, 1.05 ml) como se describe en el procedimiento general (1.75 g, 51%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/AcOEt 66:34).

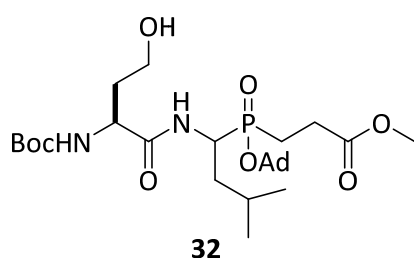
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.01 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ )<sub>minor</sub>, 0.02 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ )<sub>mayor</sub>, 0.82–0.92 (m, 15H, 2 x  $\text{CH}_3$  +  $\text{CH}_3$ , ( $^t\text{Bu}$ )), 1.20–1.62 (m, 18H, 3 x  $\text{CH}_3$  (Boc) +  $\text{CH}-\text{CH}_2$ , ( $^t\text{Bu}$ ) + 3 x  $\text{CH}-\text{CH}_2$  (Ad)), 1.90–2.19 (m, 13H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$  +  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}$  + 3 x CH (Ad) + 3 x C- $\text{CH}_2$  (Ad)), 2.48–2.72 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}$  +  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )<sub>minor</sub>, 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )<sub>mayor</sub>, 3.68–3.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$ ), 4.17–4.42 (m, 2H, CH-P + CH-C=O) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.7 (2 x  $\text{CH}_3$ , ( $^t\text{Bu}$ )), -5.6 (2 x  $\text{CH}_3$ , ( $^t\text{Bu}$ )), 20.9 ( $\text{CH}_3$ , ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>minor</sub>, 21.0 ( $\text{CH}_3$ , ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>mayor</sub>, 23.3 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 90.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 24.0 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 10.9$  Hz,  $\text{CH}$  ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>minor</sub>, 27.4 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 10.9$  Hz,  $\text{CH}$  ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>mayor</sub>, 25.7 ( $^t\text{Bu}-\text{Si}$ )<sub>mayor</sub>, 25.8 ( $^t\text{Bu}-\text{Si}$ )<sub>minor</sub>, 27.1 (P- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ )<sub>mayor</sub>, 27.1 (P- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ )<sub>minor</sub>, 28.1 (( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>, ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>minor</sub>, 28.2 (( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>, ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>minor</sub>, 30.8 (Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , ( $^t\text{Bu}$ )), 31.1 ( $\text{CH}$ , (Ad)), 35.6 ( $\text{CH}-\text{CH}_2$ , (Ad)), 36.1 ( $\text{CH}_2$ , ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>minor</sub>, 36.2 ( $\text{CH}_2$ , ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>mayor</sub>, 41.4 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$ )<sub>mayor</sub>, 41.5 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$ )<sub>minor</sub>, 44.2 (C- $\text{CH}_2$ , (Ad))<sub>minor</sub>, 44.3 (C- $\text{CH}_2$ , (Ad))<sub>mayor</sub>, 45.6 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 109.9$  Hz,  $\text{CH}-\text{P}$ ), 50.1 ( $\text{OCH}_3$ )<sub>minor</sub>, 51.8 ( $\text{OCH}_3$ )<sub>mayor</sub>, 54.8 (NH- $\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ )<sub>mayor</sub>, 55.2 (NH- $\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ )<sub>minor</sub>, 65.7 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$ ), 79.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>mayor</sub>, 80.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>mayor</sub>, 82.9 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 9.6$  Hz, P-O-C, (Ad)), 155.4 ( $\text{CO}_2$ , ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>minor</sub>, 155.8 ( $\text{CO}_2$ , ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>mayor</sub>, 171.9 (NH-C=O)<sub>mayor</sub>, 172.2 (NH-C=O)<sub>minor</sub>, 172.9 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

$^{31}\text{P RMN}$  (160 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  48.6<sub>minor</sub>, 48.9<sub>mayor</sub> ppm.

ESI-HRMS (CI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_8\text{PSi}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 687.4170, encontrado 687.4164.

**3-[(Adamantan-1-iloxi)(1-((S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(hydroxybutanamido)-3-metilbutil)fosfinil]propanoato de metilo(32)**



Se obtuvo como aceite incoloro a partir de **31** (5 mmol, 3.42 g), TBAF (10 mmol, 10 ml). (2.03 g, 71%). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación previa.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.82–0.92 (m, 6H), 1.32–1.67 (m, 18H), 1.92–2.14 (m, 13H), 2.43–2.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H)<sub>mayor</sub>, 3.66 (s, 3H)<sub>minor</sub>, 3.63–3.72 (m,

2H), 4.18–4.43 (m, 2H).

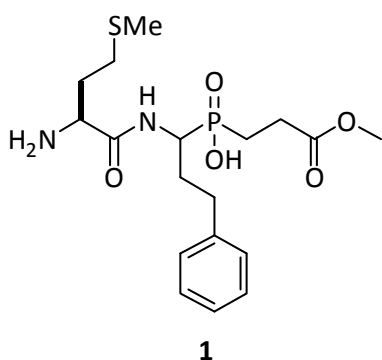
$^{31}\text{P RMN}$  (160 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  49.9, 50.0.

ESI-HRMS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 573.3305, encontrado 573.3297.

### 5.2.8. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfinotripéptidos 1–3

Procedimiento general: Se agitó una disolución del correspondiente ácido aminofosfínico **29-31** (5 mmol), en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 + 10 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida. Seguidamente, el residuo obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el disolvente se evaporó (se hizo tres veces). La purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en columna o mediante recristalización según el caso.

#### 3-[[1-((S)-2-Amino-4-(metiltio)butanamido)-3-fenilpropil]fosfinil]propanoato de metilo (**1**)



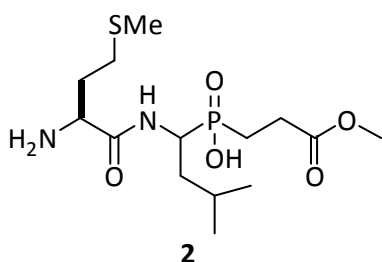
Se obtuvo como sólido blanco a partir de **29** (5 mmol, 3.25g) como se describe en el procedimiento general (2.08 g, 100%). La purificación se llevó a cabo por recristalización en Et<sub>2</sub>O.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1.59–2.12 (m, 9H, SCH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub> + P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 2.36–2.85 (m, 6H, PCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.56 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.89–3.99 (m, 2H, CH-P + CH-C=O) 7.08–7.29 (m, 5H<sub>arom</sub>), 8.37 (bs, NH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta$  14.4 (SCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 14.5 (SCH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 22.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 91.0 Hz, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>menor</sub>, 22.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 91.0 Hz, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 28.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph)<sub>mayor</sub>, 28.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph)<sub>menor</sub>, 29.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SCH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph)<sub>mayor</sub>, 31.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph)<sub>menor</sub>, 31.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S)<sub>mayor</sub>, 31.9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S)<sub>menor</sub>, 47.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 103.5 Hz, CH-P)<sub>mayor</sub>, 47.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 103.0 Hz, CH-P)<sub>menor</sub>, 51.5 (OCH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 51.6 (OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 51.7 (NH-CH-C=O)<sub>mayor</sub>, 51.9 (NH-CH-C=O)<sub>menor</sub>, 125.8 (HC<sub>arom</sub>), 125.9 (HC<sub>arom</sub>), 128.2 (HC<sub>arom</sub>), 128.3 (HC<sub>arom</sub>), 128.4 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 141.3 (C<sub>arom</sub>)<sub>menor</sub>, 141.5 (C<sub>arom</sub>)<sub>mayor</sub>, 172.7 (NH-C=O)<sub>menor</sub>, 172.9 (NH-C=O)<sub>mayor</sub>, 173.0 (CH<sub>3</sub>O-C=O) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, DMSO)  $\delta$  40.4 ppm.

ESI-HRMS (CI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PS ([M+H]<sup>+</sup>) 417.1613, encontrado 417.1609.

**3-[(1-((S)-2-Amino-4-(metiltio)butanamido)-3-metilbutil)fosfinil]propanoato de metilo (2)**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **30** (5 mmol, 3.0 g) como se describe en el procedimiento general (1.84 g, 100%). La purificación se llevó a cabo por recristalización en Et<sub>2</sub>O.

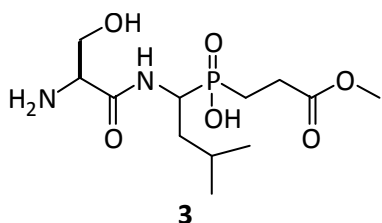
**Punto de fusión:** 183–185 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  0.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46–1.68 (m, 3H, CH<sub>2</sub> + CH (iBu)), 1.76–2.06 (m, 2H, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 2.09 (s, 3H, S–CH<sub>3</sub>), 2.14–2.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–S), 2.49–2.63 (m, 4H, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–S), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09–4.20 (m, 2H, CH–P + CH–C=O) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  15.1 (SCH<sub>3</sub>), 21.0 (CH–CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH–CH<sub>3</sub>), 22.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 90.3 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 22.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 91.1 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>menor</sub>, 23.7 (CH–CH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 23.8 (CH–CH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 27.5 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–P)<sub>mayor</sub>, 27.6 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–P)<sub>menor</sub>, 29.3 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–SCH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–S)<sub>menor</sub>, 31.5 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–S)<sub>mayor</sub>, 36.8 (CH<sub>2</sub>–CH–CH<sub>3</sub>), 48.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 103.4 Hz, CH–P)<sub>mayor</sub>, 48.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 102.5 Hz, CH–P)<sub>menor</sub>, 53.5 (OCH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 53.6 (OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 53.8 (NH–CH–C=O), 169.8 (NH–C=O)<sub>menor</sub>, 169.9 (NH–C=O)<sub>mayor</sub>, 176.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 15.3 Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O), 176.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 15.7 Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (160 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  44.2<sub>menor</sub> ppm, 45.6<sub>mayor</sub> ppm.

**ESI-HRMS** (CI) *m/z* calculado para C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PS ([M+H]<sup>+</sup>) 369.1608, encontrado 369.1618.

**3-[(1-((S)-2-Amino-4-(hidroxibutanamido)-3-metilbutil)fosfinil]propanoato de metilo (3)**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **32** (5 mmol, 2.86 g), como se describe en el procedimiento general (1.43 g, 85%). La purificación se llevó a cabo por recristalización en Et<sub>2</sub>O.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  0.81–1.33 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.51–1.65 (m, 3H, CH<sub>2</sub>–CH–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>–CH–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80–2.21 (m, 4H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–P + CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–P), 2.53–2.62 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 3.71–3.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–OH), 4.08–4.16 (m, 2H, CH–P + CH–C=O) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  20.1 (CH<sub>3</sub>, (iBu)), 22.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 90.1 Hz, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–P)<sub>mayor</sub>, 22.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 95.1 Hz, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–P)<sub>menor</sub>, 22.5 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>–CH–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.5 (P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>menor</sub>, 26.7 (P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 35.4 (CH<sub>2</sub>–CH–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 35.5 (CH<sub>2</sub>–CH–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>menor</sub>, 36.1 (CH<sub>2</sub>–OH)<sub>mayor</sub>,

47.2 (d,  $^1J_{PC} = 103.3$  Hz,  $\underline{CH-P}$ )<sub>mayor</sub>, 47.3 (d,  $^1J_{PC} = 102.4$  Hz,  $\underline{CH-P}$ )<sub>menor</sub>, 47.9 (NH- $\underline{CH-C=O}$ ), 48.4 (OCH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 48.8 (OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 67.3 (CH<sub>2</sub>- $\underline{CH_2-OH}$ ), 168.9 (NH-C=O)<sub>mayor</sub>, 168.9 (NH-C=O)<sub>menor</sub>, 177.0 (d,  $^3J_{PC} = 15.4$  Hz, CH<sub>3</sub>O- $\underline{C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 177.0 (d,  $^3J_{PC} = 15.4$  Hz, CH<sub>3</sub>O- $\underline{C=O}$ )<sub>menor</sub> ppm.

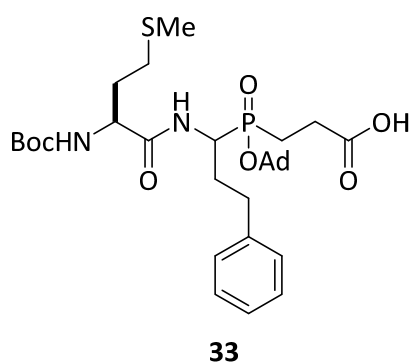
$^{31}P$  RMN (160 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  42.7<sub>menor</sub>, 43.3<sub>mayor</sub> ppm.

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 339.1685, encontrado 339.1680.

### 5.2.9. Síntesis de ácidos aminofosfínicos 33 y 34

Procedimiento general: A una disolución del correspondiente ácido aminofosfínico 29–30 (5 mmol), en MeOH, se adicionó lentamente NaOH (4M). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, el metanol se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó en H<sub>2</sub>O y se acidificó con HCl (0.5 M) hasta pH = 1. Seguidamente, se extrajo 4 veces con AcOEt y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y una solución acuosa saturada de NaCl. El producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación previa.

#### Ácido **3-[(adamantan-1-iloxi)(1-((S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-3-fenilpropil)fosfinil]propanoico (33)**



Se obtuvo como sólido blanco a partir de 29 (5 mmol, 3.25 g) como se describe en el procedimiento general (1.89 g, 91%).

**Punto de fusión:** 171–172 °C.

$^1H$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  1.44 (s, 9H, tBu), 1.65 (s, 6H, 3x CH- $\underline{CH_2}$ , (Ad)), 1.89–2.19 (m, 18H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S + S-CH<sub>3</sub> + P- $\underline{CH_2-CH_2}$  + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph + 3 x C- $\underline{CH_2}$  (Ad) + 3 x CH (Ad)), 2.47–2.80 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub> + P- $\underline{CH_2-CH_2}$ ), 4.19–4.24 (m, 2H, CH-P + CH-

C=O), 7.16–7.29 (m, 5H<sub>arom</sub>) ppm.

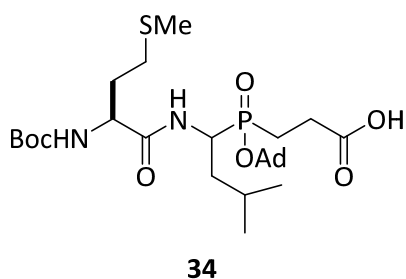
$^{13}C$  RMN (100 MHz, MeOD)  $\delta$  15.4 (SCH<sub>3</sub>), 23.6 (d,  $^1J_{PC} = 93.1$  Hz, P- $\underline{CH_2-CH_2}$ )<sub>mayor</sub>, 23.8 (d,  $^1J_{PC} = 93.1$  Hz, P- $\underline{CH_2-CH_2}$ )<sub>menor</sub>, 27.7 (P- $\underline{CH_2-CH_2}$ )<sub>mayor</sub>, 27.9 (P- $\underline{CH_2-CH_2}$ )<sub>menor</sub>, 28.9 (3 x CH<sub>3</sub>, tBu), 31.4 (CH<sub>2</sub>- $\underline{CH_2-Ph}$ ), 31.4 (CH<sub>2</sub>- $\underline{CH_2-SCH_3}$ ), 32.8 (CH- $\underline{CH_2}$ , (Ad)), 33.2 (CH<sub>2</sub>- $\underline{CH_2-SCH_3}$ ) (d,  $^2J_{PC} = 11.0$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph) 32.2 (CH<sub>2</sub>- $\underline{CH_2-SCH_3}$ ), 36.8 (CH- $\underline{CH_2}$ , (Ad))<sub>menor</sub>, 36.9 (CH- $\underline{CH_2}$ , (Ad))<sub>mayor</sub>, 45.4 (d,  $^3J_{PC} = 5.9$  Hz, C- $\underline{CH_2}$ , (Ad))<sub>mayor</sub>, 45.6 (d,  $^3J_{PC} = 5.2$  Hz, C- $\underline{CH_2}$ , (Ad))<sub>menor</sub>, 49.1 (d,  $^1J_{PC} = 108.1$  Hz, CH-P), 55.4 (NH- $\underline{CH-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 55.8 (NH- $\underline{CH-C=O}$ )<sub>menor</sub>, 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

<sup>t</sup>Bu), 85.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.0 Hz, P–O–C (Ad)), 127.3 (HC<sub>arom</sub>), 127.4 (HC<sub>arom</sub>), 129.5 (HC<sub>arom</sub>), 129.6 (HC<sub>arom</sub>), 129.7 (HC<sub>arom</sub>), 129.8 (HC<sub>arom</sub>), 130.0 (HC<sub>arom</sub>), 142.1 (C<sub>arom</sub>), 142.2 (C<sub>arom</sub>), 158.0 (CO<sub>2</sub>, <sup>t</sup>Bu), 155.4, 175.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 21.8 Hz, NH–C=O), 175.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 13.5 Hz, NH–C=O) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, MeOD) δ 51.6 ppm.

ESI-HRMS (Cl) *m/z* calculado para C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PS ([M+H]<sup>+</sup>) 637.3071, encontrado 637.3071.

**Ácido** **3-[(adamantan-1-iloxi)(1-((S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-3-metilbutil)fosfinil]propanoico (34)**



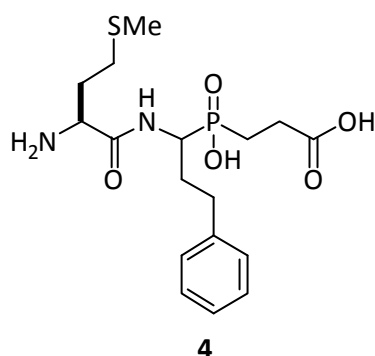
Se obtuvo como sólido blanco a partir de **30** (5 mmol, 3 g) como se describe en el procedimiento general (2.35 g, 80%). Se utilizó para el siguiente paso sin purificación previa.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.84 (sa, 3H), 0.92 (sa, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.56–1.76 (m, 9H), 1.76–2.20 (m, 16H), 2.41–2.66 (m, 4H), 4.07–4.35 (m, 2H) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 51.9, 52.1.

### 5.2.10. Síntesis de α-aminofosfinotripéptidos 4–5

Procedimiento general: se agitó una disolución del correspondiente ácido aminofosfínico **33–34** (5 mmol), en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 + 10 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el disolvente se evaporó (se hizo tres veces). La purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en columna o mediante recristalización según el caso.

**Ácido 3-[(1-((S)-2-amino)-4-(metiltio)butanamido)-3-fenilpropil]-fosfinil]propanoico (4).**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **33** (5 mmol, 3.18 g) como se describe en el procedimiento general (1.99 g, 99%). La purificación se llevó a cabo por recristalización en una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O (50:50).

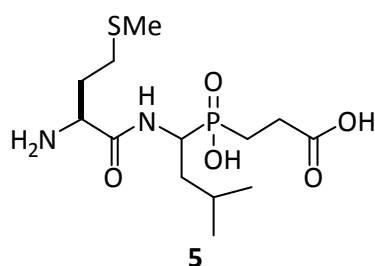
**Punto de fusión:** 180–181 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.55–2.37 (m, 9H, SCH<sub>3</sub> + P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 2.53–2.87 (m, 6H, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.90 (t, 1H, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 9.6 Hz, CH-P), 7.24–7.32 (m, 5H<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 14.0 (SCH<sub>3</sub>), 24.6 (P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 28.9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 33.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S), 39.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 84.4 Hz, CH-P), 53.8 (NH-CH-C=O), 126.0 (HC<sub>arom</sub>), 126.1 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 141.4 (HC<sub>arom</sub>), 141.5 (C<sub>arom</sub>), 174.6 (NH-C=O) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, DMSO) δ 40.4 ppm.

ESI-HRMS (CI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PS ([M+H]<sup>+</sup>) 417.1613, encontrado 417.1609.

**Ácido 3-[(1-((S)-2-amino)-4-(metilbutil)fosfinil]propanoico (5)**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **34** (5 mmol, 2.94 g) como se describe en el procedimiento general (1.75 g, 99%).

**Punto de fusión:** 218–222 °C. La purificación se llevó a cabo por recristalización en una mezcla Hexano/Et<sub>2</sub>O (1:1).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 0.82 (m, CH<sub>3</sub>), 0.90 (m, CH<sub>3</sub>), 1.47–1.65 (m, 3H, CH<sub>2</sub> + CH, (<sup>t</sup>Bu)), 1.80–1.95 (m, 2H, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.08–2.58 (m, 5H, S-CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S), 2.55–2.65 (m, 4H, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S), 4.05–4.20 (m, 2H, CH-P + CH-C=O) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 15.1 (SCH<sub>3</sub>), 21.0 (CH-CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH-CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH-CH<sub>3</sub>), 27.8 (P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S)<sub>minor</sub>, 31.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S)<sub>mayor</sub>, 36.5 (CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 36.6 (CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>)<sub>minor</sub>, 47.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 21.7 Hz, CH-P), 53.5 (NH-CH-C=O)<sub>mayor</sub>, 53.8 (NH-CH-C=O)<sub>minor</sub>, 169.8 (NH-C=O), 177.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 16.3 Hz, CO<sub>2</sub>H)<sub>mayor</sub>, 178.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 14.8 Hz, CO<sub>2</sub>H)<sub>minor</sub> ppm.

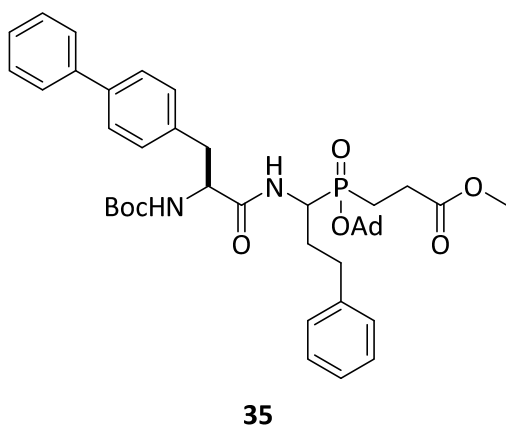
$^{31}\text{P}$  RMN (160 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  42.8<sub>menor</sub> ppm, 43.9<sub>mayor</sub> ppm.

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 369.1608, encontrado 369.1618.

### 5.2.11. Síntesis de los derivados pseudotripeptídicos 35–38

Procedimiento general: Se agitó una disolución del correspondiente ácido aminofosfínico **11** (5 mmol), HOBT (5.5 mmol, 0.75 g), EDC (5.5 mmol, 0.97 ml) y *N*-Boc-L-4,4'-bifenilalanina **17c** (5 mmol, 1.76 g) en DMF (20 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó TEA (7.5 mmol, 1.05 ml) y la mezcla se agitó durante 19 horas. Seguidamente se añadió a la reacción una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (300 ml) y se extrajo tres veces con AcOEt (3 x 120 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 10 % (2 x 120 ml), dos veces con  $\text{NaHCO}_3$  (0.5M) (2 x 120 ml) y una vez con una disolución saturada de NaCl (1 x 120 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en columna.

#### 3-[(Adamantan-1-iloxi)-((1-((S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propanamido)-3-fenilpropil)fosfinil]propanoato de metilo (35)



Se obtuvo como aceite blanco a partir de **16a** (5 mmol, 2.77 g), HOBT (5.5 mmol, 0.75 g), EDC (5.5 mmol, 0.97 ml), *N*-Boc-L-4,4'-bifenilalanina **17c** (5 mmol, 1.76 g) y TEA (7.5 mmol, 1.05 ml) como se describe en el procedimiento general (2.82 g, 76%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexano/AcOEt 20:80).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ )<sub>mayor</sub>, 1.39 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ )<sub>menor</sub>, 1.45–1.62 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}-\text{CH}_2$ , (Ad)), 1.73–2.11 (m, 13H, P-

$\text{CH}_2-\text{CH}_2$  + Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$  + 3 x C- $\text{CH}_2$  (Ad) + 3 x CH (Ad)), 2.40–2.70 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$  + P- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.98–3.21 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 3.60 (s, 3H, OMe)<sub>menor</sub>, 3.65 (s, 3H, OMe)<sub>mayor</sub>, 4.20–4.51 (m, 2H, CH-P +  $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 7.25–7.55 (m, 14H<sub>arom</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.4 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 90.0$  Hz, P- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ )<sub>mayor</sub>, 23.6 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 90.7$  Hz, P- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ )<sub>menor</sub>, 26.9 (P- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ )<sub>menor</sub>, 27.2 (P- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ )<sub>mayor</sub>, 28.1 (3 x  $\text{CH}_3$ ,  $^t\text{Bu}$ )<sub>mayor</sub>, 28.2 (3 x  $\text{CH}_3$ ,  $^t\text{Bu}$ )<sub>menor</sub>, 29.4 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ), 31.0 ( $\text{CH}-\text{CH}_2$  (Ad))<sub>menor</sub>, 31.1 ( $\text{CH}-\text{CH}_2$  (Ad))<sub>mayor</sub>, 31.9 (d,

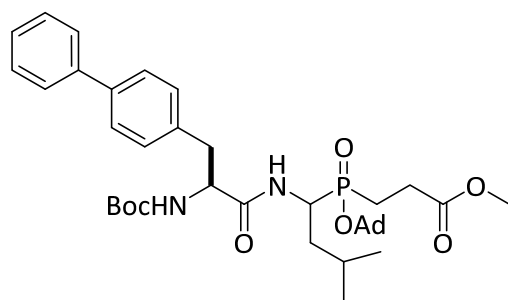


$^2J_{PC} = 11.5$  Hz,  $\underline{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ )<sub>minor</sub>, 32.1 (d,  $^2J_{PC} = 11.6$  Hz,  $\underline{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ )<sub>mayor</sub>, 35.4 ( $\underline{CH}\text{-CH}_2$  (Ad))<sub>minor</sub>, 35.5 ( $\underline{CH}\text{-CH}_2$  (Ad))<sub>mayor</sub>, 37.3 ( $\underline{CH}_2\text{-CH-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 37.6 ( $\underline{CH}_2\text{-CH-C=O}$ )<sub>minor</sub>, 44.2 (d,  $^3J_{PC} = 3.2$  Hz,  $\underline{C}\text{-CH}_2$  (Ad))<sub>mayor</sub>, 44.4 (d,  $^3J_{PC} = 4.1$  Hz,  $\underline{C}\text{-CH}_2$  (Ad))<sub>minor</sub>, 47.2 (d,  $^1J_{PC} = 110.0$  Hz,  $\underline{CH}\text{-P}$ ), 47.3 (d,  $^1J_{PC} = 110.0$  Hz,  $\underline{CH}\text{-P}$ ), 51.9 ( $\text{OCH}_3$ )<sub>mayor</sub>, 52.0 ( $\text{OCH}_3$ )<sub>minor</sub>, 55.7 ( $\text{NH}\text{-CH-C=O}$ )<sub>minor</sub>, 55.9 ( $\text{NH}\text{-CH-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 80.2 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ , <sup>t</sup>Bu)<sub>mayor</sub>, 80.5 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ , <sup>t</sup>Bu)<sub>minor</sub>, 83.0 (d,  $^2J_{PC} = 10.1$  Hz,  $\text{P-O-C}$  (Ad))<sub>minor</sub>, 83.4 (d,  $^2J_{PC} = 10.1$  Hz,  $\text{P-O-C}$  (Ad))<sub>mayor</sub>, 125.9 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 126.8 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 126.9 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.1 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.2 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.3 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.4 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.5 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.7 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 129.3 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 129.7 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 135.4 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 135.5 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 135.6 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 139.8 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 139.8 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 140.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 141.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 155.3 ( $\text{CO}_2$ , <sup>t</sup>Bu)<sub>mayor</sub>, 155.5 ( $\text{CO}_2$ , <sup>t</sup>Bu)<sub>minor</sub>, 170.9 (d,  $^3J_{PC} = 11.4$  Hz,  $\text{NH-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 171.0 (d,  $^3J_{PC} = 11.4$  Hz,  $\text{NH-C=O}$ )<sub>minor</sub>, 172.7 (d,  $^3J_{PC} = 16.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 172.8 (d,  $^3J_{PC} = 18.3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O-C=O}$ ) ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (160 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 47.9 ppm.

ESI-HRMS (CI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 743.3825, encontrado 743.3824.

**3-[(Adamantan-1-iloxi)-((1-((S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propanamido)-3-metilbutil)fosfinil]propanoato de metilo (36)**



**36**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **11b** (5 mmol, 2.52 g), HOBt (5.5 mmol, 0.75 g), EDC (5.5 mmol, 0.97 ml), *N*-Boc-L-4,4'-bifenilalanina **17c** (5 mmol, 1.76 g) y TEA (7.5 mmol, 1.05 ml) como se describe en el procedimiento general (1.74 g, 50%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexano/ $\text{AcOEt}$  50:50).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  (<sup>t</sup>Bu))<sub>minor</sub>, 1.40 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 1.42–1.63 (m, 9H, 3 x  $\underline{CH}\text{-CH}_2\text{-CH}$  (Ad) +  $\underline{CH}$  +  $\text{CH}_2$  (<sup>t</sup>Bu)), 1.90–2.13 (m, 11H,  $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$  + 3 x  $\underline{CH}$  + 3 x  $\underline{C}\text{-CH}_2$  (Ad)), 2.43–2.66 (m, 4H,  $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$  +  $\underline{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.00–3.18 (m, 2H,  $\underline{CH}_2\text{-CH-C=O}$ ), 3.61 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )<sub>minor</sub>, 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )<sub>mayor</sub>, 4.21–4.45 (m, 2H,  $\underline{CH}\text{-P}$  +  $\underline{CH}\text{-C=O}$ ), 7.24–7.57 (m, 9H<sub>arom</sub>) ppm.

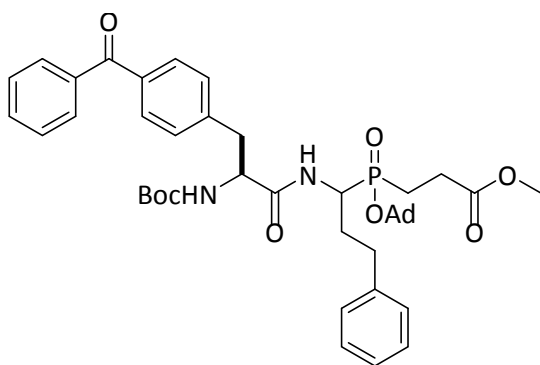
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0 ( $\text{CH}_3$ , (<sup>t</sup>Bu))<sub>minor</sub>, 23.4 ( $\text{CH}_3$ , (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 23.2 (d,  $^1J_{PC} = 89.1$  Hz,  $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$ )<sub>minor</sub>, 23.4 (d,  $^1J_{PC} = 89.1$  Hz,  $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$ )<sub>mayor</sub>, 24.1 ( $\underline{CH}$ , (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 24.3 ( $\underline{CH}$ , (<sup>t</sup>Bu))<sub>minor</sub>, 27.0 (d,  $^2J_{PC} = 28.2$  Hz,  $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$ )<sub>minor</sub>, 27.1 (d,  $^2J_{PC} = 30.7$  Hz,  $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$ )<sub>mayor</sub>,

28.1 ( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>, (<sup>t</sup>Bu)<sub>minor</sub>, 28.2 ( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>, (<sup>t</sup>Bu)<sub>mayor</sub>, 31.0 ( $\text{CH}$  (Ad))<sub>minor</sub>, 31.1 ( $\text{CH}$  (Ad))<sub>mayor</sub>, 35.6 ( $\text{CH}_2\text{-CH}$ , (Ad))<sub>mayor</sub>, 35.9 ( $\text{CH}_2$ , (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 36.2 ( $\text{CH}_2$ , (<sup>t</sup>Bu))<sub>minor</sub>, 37.3 ( $\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 37.6 ( $\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$ )<sub>minor</sub>, 44.3 ( $\text{C-CH}_2$  (Ad))<sub>mayor</sub>, 44.4 ( $\text{C-CH}_2$  (Ad))<sub>minor</sub>, 45.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 110.7 Hz,  $\text{CH-P}$ )<sub>mayor</sub>, 45.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 110.7 Hz,  $\text{CH-P}$ )<sub>minor</sub>, 51.8 ( $\text{OCH}_3$ )<sub>minor</sub>, 51.9 ( $\text{OCH}_3$ )<sub>mayor</sub>, 56.6 ( $\text{NH-CH-C=O}$ )<sub>minor</sub>, 56.8 ( $\text{NH-CH-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 79.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , <sup>t</sup>Bu)<sub>minor</sub>, 80.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , <sup>t</sup>Bu)<sub>mayor</sub>, 82.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.1 Hz,  $\text{P-O-C}$  (Ad))<sub>minor</sub>, 83.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.2 Hz,  $\text{P-O-C}$  (Ad))<sub>mayor</sub>, 126.8 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 126.9 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.1 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.2 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.3 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.7 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 129.6 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 129.7 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 135.5 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 135.6 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 135.6 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 139.6 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 139.7 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 140.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 140.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 155.2 ( $\text{CO}_2$ , <sup>t</sup>Bu)<sub>mayor</sub>, 155.5 ( $\text{CO}_2$ , <sup>t</sup>Bu)<sub>minor</sub>, 170.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.5 Hz,  $\text{NH-C=O}$ )<sub>minor</sub>, 170.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.6 Hz,  $\text{NH-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 172.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 17.0 Hz,  $\text{CH}_3\text{O-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 172.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 17.0 Hz,  $\text{CH}_3\text{O-C=O}$ )<sub>minor</sub> ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 48.6 ppm.

ESI-HRMS (CI) *m/z* calculado para C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 695.3825, encontrado 695.3809.

**3-[(Adamantan-1-iloxi)-((1-((S)-3-(4-benzoilfenil)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propanamido)-3-fenilpropil)fosfinil)propanoato de metilo (37)**



**37**

Se obtuvo como aceite blanco a partir de **11a** (5 mmol, 2.77 g), HOBT (5.5 mmol, 0.75 g), EDC (5.5 mmol, 0.97 ml), *N*-Boc-*p*-benzoil-L-fenilalanina **17d** (5 mmol, 1.84 g) y TEA (7.5 mmol, 1.05 ml) como se describe en el procedimiento general (2.54 g, 66%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/AcOEt 50:50).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu)<sub>mayor</sub>, 1.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu)<sub>minor</sub>, 1.56–1.61 (m, 6H, 3x CH–CH<sub>2</sub>, (Ad)), 1.85–2.11 (m, 13H, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub> + Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub> + 3 x C–CH<sub>2</sub> (Ad) + 3 x CH (Ad)), 2.12–2.64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–Ph + P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 3.08–3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH–C=O), 3.62 (s, 3H, OMe)<sub>minor</sub>, 3.65 (s, 3H, OMe)<sub>mayor</sub>, 4.22–4.44 (m, 2H, CH–P + CH<sub>2</sub>–CH–C=O), 7.07–7.75 (m, 14H<sub>arom</sub>) ppm.

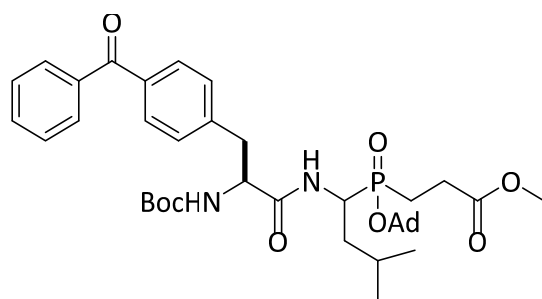
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 16.6 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>minor</sub>, 23.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 18.0 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 26.8 (P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>minor</sub>, 27.1 (P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 28.1 (3 x CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu)<sub>minor</sub>, 28.2 (3 x CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu)<sub>mayor</sub>, 29.5 (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–Ph), 31.0 (CH–CH<sub>2</sub> (Ad))<sub>mayor</sub>, 31.1 (CH–CH<sub>2</sub>, (Ad))<sub>minor</sub>, 31.9 (d,

$^2J_{PC} = 11.4$  Hz,  $\underline{C}H_2-CH_2-Ph$ ), 35.5 ( $CH-\underline{C}H_2$ , (Ad)), 37.8 ( $\underline{C}H_2-CH-C=O$ ), 44.3 (d,  $^3J_{PC} = 3.2$  Hz,  $C-\underline{C}H_2$ , (Ad))<sub>mayor</sub>, 44.4 (d,  $^3J_{PC} = 3.1$  Hz,  $C-\underline{C}H_2$  (Ad))<sub>minor</sub>, 47.4 (d,  $^1J_{PC} = 110.0$  Hz,  $\underline{C}H-P$ )<sub>mayor</sub>, 47.5 (d,  $^1J_{PC} = 104.9$  Hz,  $\underline{C}H-P$ )<sub>minor</sub>, 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (NH- $\underline{C}H-C=O$ ), 80.2 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $^t\text{Bu}$ )<sub>minor</sub>, 80.3 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $^t\text{Bu}$ )<sub>mayor</sub>, 83.5 (P-O-C, (Ad)), 126.1 (HC<sub>arom</sub>), 128.4 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 129.2 (HC<sub>arom</sub>), 129.3 (HC<sub>arom</sub>), 129.8 (HC<sub>arom</sub>), 129.9 (HC<sub>arom</sub>), 130.4 (HC<sub>arom</sub>), 130.5 (HC<sub>arom</sub>), 132.2 (HC<sub>arom</sub>), 132.4 (HC<sub>arom</sub>), 136.1 (HC<sub>arom</sub>), 136.2 (HC<sub>arom</sub>), 137.5 (HC<sub>arom</sub>), 140.7 (C<sub>arom</sub>), 140.9 (C<sub>arom</sub>), 141.7 (C<sub>arom</sub>), 141.8 (C<sub>arom</sub>), 155.3 (CO<sub>2</sub>,  $^t\text{Bu}$ )<sub>mayor</sub>, 155.4 (CO<sub>2</sub>,  $^t\text{Bu}$ )<sub>minor</sub>, 171.4 (NH-C=O)<sub>mayor</sub>, 172.7(d,  $^3J_{PC} = 16.8$  Hz, CH<sub>3</sub>O- $\underline{C}=\text{O}$ )<sub>mayor</sub>, 173.0 (d,  $^3J_{PC} = 14.2$  Hz, CH<sub>3</sub>O- $\underline{C}=\text{O}$ )<sub>minor</sub>, 196.8 (Ph<sub>2</sub>- $\underline{C}=\text{O}$ ) ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  47.7 ppm.

ESI-HRMS (CI)  $m/z$  calculado para C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 771.3774, encontrado 771.3786.

**3-[(Adamantan-1-iloxi)-((1-((S)-3-(4-benzoilfenil)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propanamido)-3-metilbutil)fosfinil)propanoato de metilo (38)**



**38**

Se obtuvo como sólido blanco a partir de **11b** (5 mmol, 2.52 g), HOBT (5.5 mmol, 0.75 g), EDC (5.5 mmol, 0.97 ml), *N*-Boc-*p*-benzoil-L-fenilalanina **17d** (5 mmol, 1.84 g) y TEA (7.5 mmol, 1.05 ml) como se describe en el procedimiento general (1.85 g, 51%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/AcOEt 50:50).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.80–0.90 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.41–1.62 (m, 9H, 3 x CH-CH<sub>2</sub>-CH (Ad) + CH + CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ( $^t\text{Bu}$ )), 1.88–2.14 (m, 11H, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + 3 x CH + 3 x CCH<sub>2</sub> (Ad)), 2.50–2.64 (m, 2H, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.01–3.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH-C=O), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)<sub>minor</sub>, 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 4.25–4.43 (m, 2H, CH-P + CH-C=O), 7.30–7.77 (m, 9H<sub>arom</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.0 (CH<sub>3</sub>, ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>mayor</sub>, 21.1 (CH<sub>3</sub>, ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>minor</sub>, 23.4 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (d,  $^1J_{PC} = 89.7$  Hz, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>minor</sub>, 23.6 (d,  $^1J_{PC} = 90.0$  Hz, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 24.3 (CH, ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>mayor</sub>, 24.4 (CH, ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>minor</sub>, 27.2 (d,  $^2J_{PC} = 27.2$  Hz, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 28.1 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 28.2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, ( $^t\text{Bu}$ )), 31.1 (CH-CH<sub>2</sub>, (Ad)), 35.6 (CH<sub>2</sub>-CH, (Ad)), 36.0 (CH<sub>2</sub>, ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>mayor</sub>, 36.5 (CH<sub>2</sub>, ( $^t\text{Bu}$ ))<sub>minor</sub>, 37.6 (CH<sub>2</sub>-CH-C=O)<sub>minor</sub>, 38.0 (CH<sub>2</sub>-CH-C=O)<sub>mayor</sub>, 44.4 (C-CH<sub>2</sub> (Ad))<sub>minor</sub>, 44.5 (C-CH<sub>2</sub> (Ad))<sub>mayor</sub>, 45.4 (d,  $^1J_{PC} = 105.8$  Hz, CH-P), 51.9 (OCH<sub>3</sub>)<sub>minor</sub>, 52.0 (OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 55.5 (NH-CH-C=O)<sub>minor</sub>, 56.6 (NH-CH-C=O)<sub>mayor</sub>, 80.3 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $^t\text{Bu}$ )<sub>minor</sub>, 80.4 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $^t\text{Bu}$ )<sub>mayor</sub>, 82.7 (P-O-C

(Ad)<sub>minor</sub>, 83.4 (P–O–C (Ad))<sub>mayor</sub>, 128.2 (HC<sub>arom</sub>), 128.3 (HC<sub>arom</sub>), 129.2 (HC<sub>arom</sub>), 129.2 (HC<sub>arom</sub>), 129.3 (HC<sub>arom</sub>), 129.3 (HC<sub>arom</sub>), 129.3 (HC<sub>arom</sub>), 129.8 (HC<sub>arom</sub>), 129.9 (HC<sub>arom</sub>), 129.9 (HC<sub>arom</sub>), 130.3 (HC<sub>arom</sub>), 130.4 (HC<sub>arom</sub>), 130.5 (HC<sub>arom</sub>), 132.3 (HC<sub>arom</sub>), 132.4 (HC<sub>arom</sub>), 132.4 (HC<sub>arom</sub>), 136.1 (HC<sub>arom</sub>), 136.2 (HC<sub>arom</sub>), 136.3 (HC<sub>arom</sub>), 137.4 (HC<sub>arom</sub>), 137.5 (HC<sub>arom</sub>), 137.5 (HC<sub>arom</sub>), 137.6 (HC<sub>arom</sub>), 141.5 (C<sub>arom</sub>), 141.6 (C<sub>arom</sub>), 141.7 (C<sub>arom</sub>), 141.8 (C<sub>arom</sub>), 155.3 (CO<sub>2</sub>, <sup>t</sup>Bu)<sub>mayor</sub>, 155.5 (CO<sub>2</sub>, <sup>t</sup>Bu)<sub>minor</sub>, 170.5 (NH–C=O)<sub>mayor</sub>, 170.6 (NH–C=O)<sub>minor</sub>, 172.7 (CH<sub>3</sub>O–C=O)<sub>mayor</sub>, 172.8 (CH<sub>3</sub>O–C=O)<sub>minor</sub>, 196.1 (C=O), 196.2 (C=O) ppm.

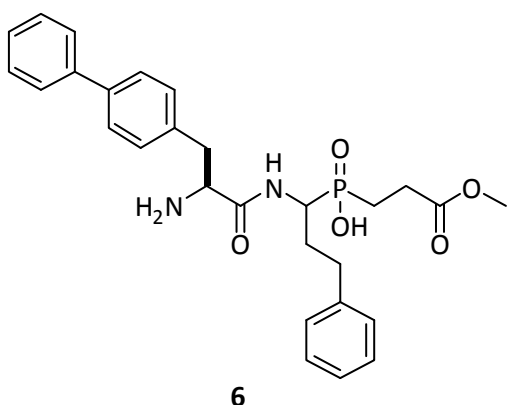
<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 48.5 ppm.

ESI-HRMS (Cl) *m/z* calculado para C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 723.3774, encontrado 723.3783.

### 5.2.12. Síntesis de α-aminofosfotripéptidos 6–9

Procedimiento general: se agitó una disolución del correspondiente ácido aminofosfínico **35–38** (5 mmol) en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 + 10 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el disolvente se evaporó (se hizo tres veces). La purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en columna o mediante recristalización según el caso.

#### 3-[[1-((S)-3-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-aminopropanamido)-3-fenilpropil]fosfinil]propanoato de metilo (**6**)



Se obtuvo como sólido blanco a partir de **35** (5 mmol, 3.71 g) como se describe en el procedimiento general (2.51 g, 99%). La purificación se llevó a cabo por recristalización en una mezcla Hexano/Et<sub>2</sub>O.

**Punto de fusión:** 126–128 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 0.86–2.22 (m, 4H, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub> + Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 2.49–2.82 (m, 4H, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub> + Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 3.06–3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH–C=O), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)<sub>minor</sub>, 3.65

(s, 3H, OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 4.02–4.28 (m, 2H, CH–P + CH–C=O), 6.94–7.64 (m, 9H<sub>arom</sub>) ppm.

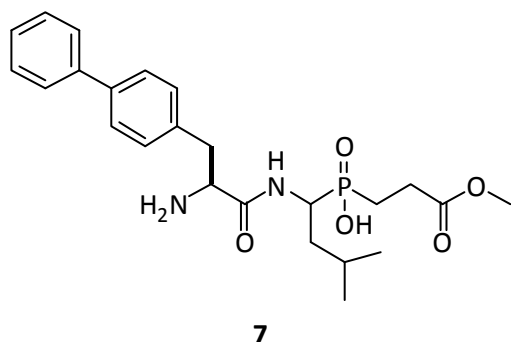
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, MeOD) δ 23.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 91.4 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>minor</sub>, 23.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 91.6 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 27.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 28.2 Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>minor</sub>, 27.8 (P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 30.9 (Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>minor</sub>, 31.6 (Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 33.7 (Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>minor</sub>, 33.8 (Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 38.2 (CH<sub>2</sub>–

CH-C=O)<sub>minor</sub>, 38.4 (CH<sub>2</sub>-CH-C=O)<sub>mayor</sub>, 49.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 85.5 Hz, CH-P), 51.8 (OCH<sub>3</sub>)<sub>minor</sub>, 52.4 (OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 55.8 (NH-CH-C=O)<sub>mayor</sub>, 56.3 (NH-CH-C=O)<sub>minor</sub>, 127.0 (HC<sub>arom</sub>), 127.2 (HC<sub>arom</sub>), 128.0 (HC<sub>arom</sub>), 128.1 (HC<sub>arom</sub>), 128.5 (HC<sub>arom</sub>), 128.7 (HC<sub>arom</sub>), 128.8 (HC<sub>arom</sub>), 128.9 (HC<sub>arom</sub>), 129.4 (HC<sub>arom</sub>), 129.6 (HC<sub>arom</sub>), 129.7 (HC<sub>arom</sub>), 129.7 (HC<sub>arom</sub>), 129.9 (HC<sub>arom</sub>), 130.1 (HC<sub>arom</sub>), 131.1 (HC<sub>arom</sub>), 131.2 (HC<sub>arom</sub>), 134.9 (HC<sub>arom</sub>), 141.7 (C<sub>arom</sub>), 141.9 (C<sub>arom</sub>), 142.2 (C<sub>arom</sub>), 142.5 (C<sub>arom</sub>), 142.8 (C<sub>arom</sub>), 169.3 (NH-C=O)<sub>minor</sub>, 169.7 (NH-C=O)<sub>mayor</sub>, 175.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 17.1 Hz, CH<sub>3</sub>O-C=O)<sub>mayor</sub>, 175.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 16.1 Hz, CH<sub>3</sub>O-C=O)<sub>minor</sub> ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, MeOD) δ 40.7<sub>minor</sub>, 42.9<sub>mayor</sub> ppm.

ESI-HRMS (CI) *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 509.2205, encontrado 509.2210.

### 3-[[1-((S)-3-[[1,1'-Bifenil]-4-il]-2-aminopropanamido)-3-metilbutil]fosfinil]propanoato de metilo (7)



Se obtuvo como sólido blanco a partir de **36** (5 mmol, 3.47 g) como se describe en el procedimiento general (1.79 g, 78%). La purificación se llevó a cabo por recristalización en una mezcla Hexano/Et<sub>2</sub>O.

**Punto de fusión:** 150–152 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>minor</sub>, 0.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>minor</sub>, 0.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>,

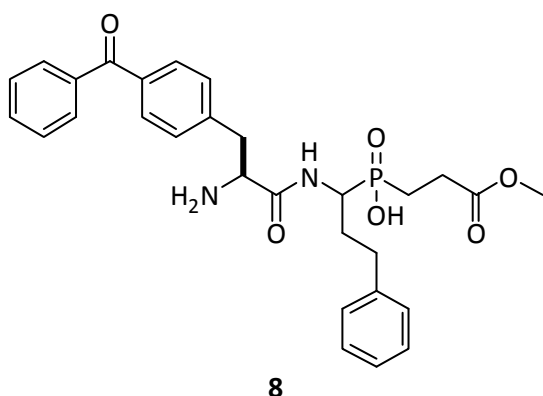
0.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 1.21–1.92 (m, 5H, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.56–2.75 (m, 1H, P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.05–3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH-C=O), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)<sub>minor</sub>, 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 4.13–4.64 (m, 2H, CH-P + CH-C=O), 7.31–7.81 (m, 9H<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.4 (CH<sub>3</sub>, (<sup>t</sup>Bu))<sub>minor</sub>, 21.6 (CH<sub>3</sub>, (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 23.1 (P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>minor</sub>, 23.3 (P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 24.1 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 10.7 Hz, CH, (<sup>t</sup>Bu))<sub>minor</sub>, 25.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 10.8 Hz, CH, (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 27.8 (P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>minor</sub>, 27.9 (P-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 37.3 (CH<sub>2</sub>, (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 37.8 (CH<sub>2</sub>, (<sup>t</sup>Bu))<sub>minor</sub>, 37.3 (CH<sub>2</sub>-CH-C=O)<sub>mayor</sub>, 37.6 (CH<sub>2</sub>-CH-C=O)<sub>minor</sub>, 49.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 128.5 Hz, CH-P), 52.5 (OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 52.6 (OCH<sub>3</sub>)<sub>minor</sub>, 55.7 (NH-CH-C=O)<sub>mayor</sub>, 56.8 (NH-CH-C=O)<sub>minor</sub>, 128.0 (HC<sub>arom</sub>), 128.1 (HC<sub>arom</sub>), 128.6 (HC<sub>arom</sub>), 128.7 (HC<sub>arom</sub>), 128.9 (HC<sub>arom</sub>), 130.1 (HC<sub>arom</sub>), 131.2 (HC<sub>arom</sub>), 134.8 (HC<sub>arom</sub>), 134.9 (HC<sub>arom</sub>), 141.8 (C<sub>arom</sub>), 141.9 (C<sub>arom</sub>), 142.2 (C<sub>arom</sub>), 169.1 (NH-C=O)<sub>minor</sub>, 169.5 (NH-C=O)<sub>mayor</sub>, 175.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 17.1 Hz, CH<sub>3</sub>O-C=O)<sub>mayor</sub>, 172.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 16.3 Hz, CH<sub>3</sub>O-C=O)<sub>minor</sub> ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (160 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  41.6<sub>menor</sub>, 43.8<sub>mayor</sub> ppm.

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 461.2205, encontrado 461.2215.

**3-[(1-((S)-2-Amino-3-(4-benzoilfenil)propanamido)-3-fenilpropil)fosfinil]propanoato de metilo (8)**



Se obtuvo como sólido blanco a partir de **37** (5 mmol, 3.85 g) como se describe en el procedimiento general (2.65 g, 99%). La purificación se llevó a cabo por recristalización en una mezcla Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1).

**Punto de fusión:** 134–140 °C (dec).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  1.72–2.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$  +  $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.53–2.82 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$  +  $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3.15–

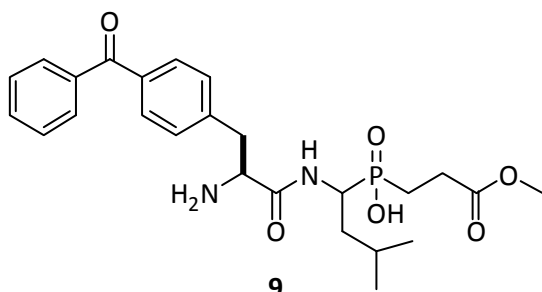
3.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$ ), 3.61 (s, 3H, OMe)<sub>mayor</sub>, 3.64 (s, 3H, OMe)<sub>menor</sub>, 4.01–4.32 (m, 2H,  $\text{CH-P}$  +  $\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$ ), 6.91–7.78 (m, 14H<sub>arom</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, MeOD)  $\delta$  27.7 ( $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$ )<sub>mayor</sub>, 27.8 ( $\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$ )<sub>menor</sub>, 31.0 ( $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2$ )<sub>menor</sub>, 31.5 ( $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2$ )<sub>mayor</sub>, 29.5 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2$ , (bifenilo))<sub>mayor</sub>, 38.6 ( $\text{CH}_2$ , (bifenilo))<sub>menor</sub>, 49.1 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 128.6$  Hz,  $\text{CH-P}$ ), 52.5 ( $\text{OCH}_3$ )<sub>menor</sub>, 52.6 ( $\text{OCH}_3$ )<sub>mayor</sub>, 55.4 ( $\text{NH-CH-C=O}$ )<sub>menor</sub>, 55.8 ( $\text{NH-CH-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 127.1 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.2 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 129.5 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 129.6 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 129.7 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 130.9 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 131.0 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 131.2 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 132.0 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 132.1 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 132.3 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 132.8 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 133.8 ( $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 138.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 141.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 141.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 142.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 142.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 169.1 ( $\text{NH-C=O}$ )<sub>menor</sub>, 169.6 ( $\text{NH-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 175.1 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 14.7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O-C=O}$ )<sub>menor</sub>, 175.0 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 16.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O-C=O}$ )<sub>mayor</sub>, 197.9 ( $\text{Ph}_2\text{-C=O}$ )<sub>menor</sub>, 198.2 ( $\text{Ph}_2\text{-C=O}$ )<sub>mayor</sub> ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (160 MHz, MeOD)  $\delta$  38.9<sub>menor</sub>, 40.6<sub>mayor</sub> ppm.

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 537.2154, encontrado 537.2166.

**3-[[1-((S)-2-Amino-3-(4-benzoilfenil)propanamido)-3-metilbutil]fosfinil]propanoato de metilo (9)**



Se obtuvo como sólido blanco a partir de **38** (5 mmol, 3.61 g) como se describe en el procedimiento general (2.41 g, 99%). La purificación se llevó a cabo por recristalización en una mezcla Hexano/Et<sub>2</sub>O (1:1).

**Punto de fusión:** 124–126 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, MeOD)  $\delta$  0.74 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 0.77 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 0.93 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 0.99 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 1.28–1.95 (m, 5H, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>–CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.57–2.63 (m, 1H, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 3.12–3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH–C=O), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 4.12–4.26 (m, 2H, CH–P + CH–C=O), 7.45–7.81 (m, 9H<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, MeOD)  $\delta$  21.3 (CH<sub>3</sub>, (<sup>t</sup>Bu))<sub>menor</sub>, 21.5 (CH<sub>3</sub>, (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 23.8 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 92.1$  Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 24.0 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 91.1$  Hz, P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>menor</sub>, 25.4 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 11.1$  Hz, CH, (<sup>t</sup>Bu))<sub>menor</sub>, 25.7 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 11.0$  Hz, CH, (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 27.7 (P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>menor</sub>, 27.8 (P–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>)<sub>mayor</sub>, 36.9 (CH<sub>2</sub>, (<sup>t</sup>Bu))<sub>menor</sub>, 37.2 (CH<sub>2</sub>, (<sup>t</sup>Bu))<sub>mayor</sub>, 38.3 (CH<sub>2</sub>–CH–C=O)<sub>menor</sub>, 38.7 (CH<sub>2</sub>–CH–C=O)<sub>menor</sub>, 49.1 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 128.5$  Hz, CH–P), 52.5 (OCH<sub>3</sub>)<sub>mayor</sub>, 52.6 (OCH<sub>3</sub>)<sub>menor</sub>, 55.4 (NH–CH–C=O)<sub>mayor</sub>, 55.9 (NH–CH–C=O)<sub>menor</sub>, 129.7 (HC<sub>arom</sub>), 130.8 (HC<sub>arom</sub>), 130.8 (HC<sub>arom</sub>), 131.0 (HC<sub>arom</sub>), 131.2 (HC<sub>arom</sub>), 131.9 (HC<sub>arom</sub>), 132.0 (HC<sub>arom</sub>), 134.0 (HC<sub>arom</sub>), 134.1 (HC<sub>arom</sub>), 138.2 (HC<sub>arom</sub>), 138.5 (HC<sub>arom</sub>), 138.8 (HC<sub>arom</sub>), 138.8 (HC<sub>arom</sub>), 140.9 (C<sub>arom</sub>), 141.0 (C<sub>arom</sub>), 141.1 (C<sub>arom</sub>), 168.7 (NH–C=O)<sub>menor</sub>, 169.3 (NH–C=O)<sub>mayor</sub>, 175.1 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 16.5$  Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O)<sub>mayor</sub>, 175.6 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 16.2$  Hz, CH<sub>3</sub>O–C=O)<sub>menor</sub>, 197.9 (Ph<sub>2</sub>–C=O), 197.9 (Ph<sub>2</sub>–C=O) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (160 MHz, MeOD)  $\delta$  43.1<sub>menor</sub>, 45.3<sub>mayor</sub> ppm.

**ESI-HRMS** (CI) *m/z* calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 489.2154, encontrado 489.2170.

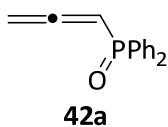
## 5.3. Síntesis de nitrosoalquenos C-4 funcionalizados 39

### 5.3.1. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos *vía* halogenación de oximas

#### 5.3.1.1. Preparación de alenos **42** derivados de óxido de difenilfosfina y fosfonato de dietilo

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,<sup>387</sup> introduciendo las siguientes modificaciones: el tratamiento de la reacción 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 los productos sólidos **42a** y **42b** o por destilación a presión reducida del producto **42c**.

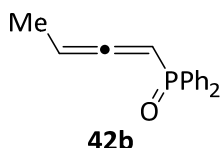
#### Óxido de difenil-1,2-propadienilfosfina (**42a**)



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

**Punto de fusión:** 100–101 °C (Literatura 98–100 °C).

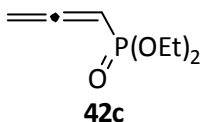
#### Óxido de 1,2-butadienildifenilfosfina (**42b**)



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

**Punto de fusión:** 87–88 °C (Literatura 88–89 °C).

#### 1,2-Propadienilfosfonato de dietilo (**42c**)



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

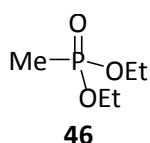
**Punto de ebullición:** 61 °C (10<sup>-4</sup> torr).

<sup>387</sup> L. Bradsmá, H. D. Verkruisje en "Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes. A Laboratory Manual", Elsevier: Amsterdam, 1981, 199.



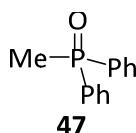
5.3.1.2. Síntesis de metilfosfonato de dietilo **46** y óxido de difenilmetilfosfanóxido **47**

Estos compuestos fueron preparados siguiendo el método descrito en la literatura.<sup>388</sup>

**Metilfosfonato de dietilo (46)**

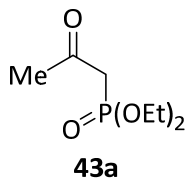
**Rendimiento:** 0.74 g (97%) a partir de yoduro de metilo (0.47 ml, 7.5 mmol) y de trietilfosfito (5 mmol, 0.89 ml).

**Punto de ebullición:** 191–193 °C (Literatura 90–92 °C a 10 Torr).

**Óxido de difenilmetilfosfina (47)**

**Rendimiento:** 94%.

**Punto de fusión:** 100–101 °C (Hexano). (Literatura 98–100 °C).

5.3.1.3. Preparación de cetofosfanóxidos y cetofosfonatos **43****2-Oxopropilfosfonato de dietilo (43a)**

Este compuesto fue preparado a través del método descrito en la literatura,<sup>389</sup> a partir de metilfosfonato de dietilo **46** (5 mmol, 0.76 g) y acetato de etilo (5 mmol, 0.40 g).

**Rendimiento:** 0.80 g (82%).

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz), 2.27 (s, 3H), 3.02 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 21.7 Hz, 2H), 4.08 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.6, 30.6, 42.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 117.4 Hz), 61.7, 199.0 ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  20.3 ppm.

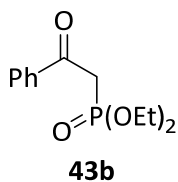
**IR** (NaCl)  $\nu_{\max}$  2988, 2949, 1719, 1248 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI)  $m/z$  194 (M<sup>+</sup>, 20).

<sup>388</sup> N. J. Lawrence, "The Wittig reaction and related methods" en "Preparation of Alkenes. A Practical Approach", Ed. J. M. J. Williams, Oxford, 1996, p. 35.

<sup>389</sup> G. Buechi, J. E. Powell Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3126.

**2-Fenil-2-oxoetilfosfonato de dietilo (43b)**



Este compuesto fue preparado a través del método descrito en la literatura,<sup>390</sup> a partir de metilfosfonato de etilo **46** (5 mmol, 0.76 g) y benzoato de etilo (5 mmol, 0.76 g).

**Rendimiento:** 1.24 g (97%).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H), 3.57 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 22.8 Hz, 2H), 4.07 (m, 4H), 7.38–7.96 (m, 5H) ppm.

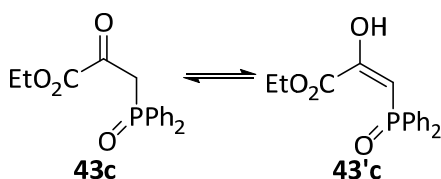
**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1, 38.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 129.9 Hz), 62.5, 128.1–136, 191.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.5 Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.3 ppm.

**IR** (NaCl) ν<sub>max</sub> 1692, 1234 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI) *m/z* 256 (M<sup>+</sup>, 100).

**3-Dietoxifosforil-2-oxopropanoato de metilo (43c)**



Este compuesto se preparó partiendo de óxido de difenilmetilfosfina (**47**) y oxalato de dietilo mediante procedimientos ya descritos en la literatura.<sup>391</sup> La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/*n*-hexano 50:50), proporcionando **43c** (75%) como un aceite

amarillo y como una mezcla de tautómeros ceto/enol, cuyos datos espectroscópicos coinciden con aquéllos descritos en la literatura.

**5.3.1.4. Preparación de la enamina 44a**

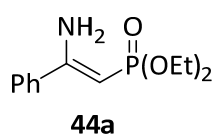
Este compuesto fue preparado a través del procedimiento siguiente: a una disolución de diisopropilamido de litio (LDA) (6 mmol) en THF (25 ml) se le adicionó una disolución de metil fosfonato de dietilo **46** (5 mmol, 0.76 g, 5 mmol) en THF (15 ml), a -78 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1h. A continuación se añadió una disolución del benzonitrilo (5 mmol, 0.51 g) en THF (10 ml). Seguidamente, la

<sup>390</sup> F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Oyarzábal, *Heterocycles* **1998**, *47*, 517.

<sup>391</sup> F. Palacios, J. Vicario, D. Aparicio, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7690.

reacción se llevó a temperatura ambiente durante 15h. La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 20 ml) y la fase orgánica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo por cromatografía de alumina neutra utilizando hexano/AcOEt (1/3) como eluyente, obteniéndose la enamina fosforada **44a** como un aceite amarillo.

**(Z)-(2-Amino-2-fenilvinil)fosfonato de dietilo (44a)**



Este compuesto fue preparado a través del método descrito en la literatura,<sup>153</sup> a partir de metilfosfonato de etilo (**46**) y benzonitrilo.

**Rendimiento:** 88%.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H), 3.82 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz), 3.98 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 12.5 Hz, 2H), 6.42 (s, 2H), 7.22–7.49 (m, 5H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.0, 59.4, 71.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 197.2 Hz), 124.9–128.5, 137.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 20.6 Hz), 161.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.1 Hz) ppm.

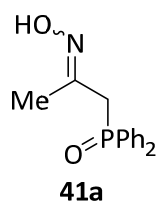
**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.1 ppm.

**IR** (NaCl) ν<sub>max</sub> 3489, 3401, 3327, 3230, 1203 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI) *m/z* 255 (M<sup>+</sup>, 31).

5.3.1.5. Síntesis de oximas fosforadas **41**

**(Z) y (E)-Óxido de difenil-2-N-hidroxiiminopropilfosfina (41a)**



La síntesis de la oxima fosforada **41a** ha sido descrita previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>176</sup>

**Rendimiento:** 78%.

**Punto de fusión** 190–191 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ **Isómero Z:** 1.96 (s, 3H), 3.59 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 14.8 Hz, 2H), 7.26–7.48 (m, 10H), 9.34 (s, 1H) ppm. **Isómero E:** 1.94 (s, 3H), 3.29 (d,

<sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 14.0 Hz, 2H), 7.26–7.48 (m, 10H), 9.09 (s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ **Isómero Z:** 19.5, 28.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 64.5 Hz), 126.8–132.8, 145.6 ppm.

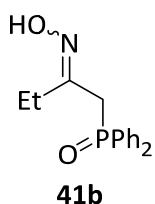
**Isómero E:** 13.6, 35.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 66.4 Hz), 126.8–132.8, 147.4 ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ **Isómero Z:** 28.4 ppm. **Isómero E:** 28.7 ppm.

**IR** (KBr) ν<sub>max</sub> 3163, 3061, 2856, 1439, 1177 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI) *m/z* 273 (M<sup>+</sup>, 30).

**(Z) y (E)-Óxido de difenil-2-N-hidroxiiminobutilfosfina (41b)**



La síntesis de la oxima fosforada **41b** ha sido descrita previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>176</sup>

**Rendimiento:** 72%.

**Punto de fusión:** 150–151 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  **Isómero Z:** 1.00 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 3H), 2.37 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H), 3.59 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 15.4 Hz, 1H), 7.26–7.85 (m, 10H), 8.20 (sa, 1H) ppm. **Isómero E:** 1.00 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 3H), 2.37 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H), 3.20 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 14.2 Hz, 1H), 7.26–7.85 (m, 10H), 8.20 (sa, 1H) ppm.

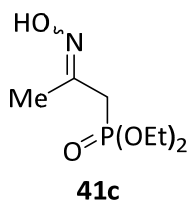
**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  **Isómero Z:** 10.4, 28.3, 30.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 65.5 Hz), 127.7–133.1, 153.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.6 Hz) ppm. **Isómero E:** 9.7, 21.9, 35.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 67.5 Hz), 127.7–133.1, 155.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 8.1 Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  **Isómero Z:** 28.6 ppm. **Isómero E:** 29.0 ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\max}$  3187, 3066, 2874, 1440, 1175 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI)  $m/z$  287 (M<sup>+</sup>, 8).

**(Z) y (E)-2-N-Hidroxiiminopropilfosfonato de dietilo (41c)**



La síntesis de la oxima fosforada **41c** ha sido descrita previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>155a</sup>

**Rendimiento:** 75%.

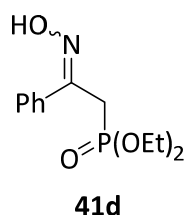
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  **Isómero Z:** 1.30 (m, 6H), 2.00 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 1.8 Hz, 3H), 3.04 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 23.4 Hz, 2H), 4.10 (m, 4H), 9.34 (s, 1H) ppm. **Isómero E:** 1.30 (m, 6H), 2.00 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 1.8 Hz, 3H), 2.75 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 21.6 Hz, 2H), 4.10 (m, 4H), 9.09 (s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  **Isómeros Z:** 16.0, 20.5, 26.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 135.9 Hz), 62.0, 148.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.3 Hz) ppm. **Isómero E:** 14.3, 16.0, 33.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 139.0 Hz), 62.0, 147.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.3 Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  **Isómero Z:** 23.2 ppm. **Isómero E:** 24.6 ppm.

**IR** (NaCl)  $\nu_{\max}$  3270, 2998, 1659, 1454, 1248 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI)  $m/z$  210 (M<sup>+</sup> + H, 15).

**(Z) y (E)-(2-Hidroxiimino-2-feniletil)fosfonato de dietilo (41d)**

La síntesis de la oxima fosforada **41d** ha sido descrita previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>155b</sup>

**Rendimiento:** 83%.

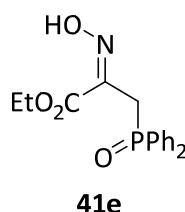
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  **Isómero Z:** 1.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H), 3.42 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 23.5 Hz, 2H), 4.01 (m, 4H), 7.26–7.32 (m, 3H), 7.64–7.67 (m, 2H) 8.26 (s, 1H) ppm. **Isómero E:** 1.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H), 3.46 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 23.6 Hz, 2H), 4.01 (m, 4H), 7.26–7.32 (m, 3H), 7.64–7.67 (m, 2H) 8.26 (s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  **Isómero Z:** 15.8, 25.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 138.0 Hz), 62.1, 126.2–135.1, 150.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.5 Hz) ppm. **Isómero E:** 15.8, 24.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 137.0 Hz), 62.1, 126.2–135.1, 148.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 11.1 Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  **Isómero Z:** 26.5 ppm. **Isómero E:** 23.0 ppm.

**IR** (NaCl)  $\nu_{\max}$  3276, 3065, 2985, 1660, 1443, 1205 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI)  $m/z$  272 (M<sup>+</sup> + H, 28).

**(E)-3-(Difenilfosforil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (41e)**

A una disolución de 3-(difenilfosforil)-2-oxopropanoato de etilo (**43c**) (3.16 mmol, 1 g) en CHCl<sub>3</sub> (40 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (3.8 mmol, 264 mg.) y trietilamina (3.5 mmol, 0.5 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 23h. A continuación la reacción se enfrió, se lavó con H<sub>2</sub>O, se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación se consiguió por cristalización en Et<sub>2</sub>O proporcionando el producto **41e** como sólido blanco (0.785 g, 75%).

**Punto de fusión:** 152–153 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7 Hz, 3H), 3.95 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 15.0 Hz, 2H) 4.09 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7 Hz, 2H), 7.43–7.89 (m, 10H), 12.83 (sa, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.0, 28.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 64.5 Hz), 61.6, 128.4, 128.5, 131.1, 131.2, 131.3, 131.9, 132.0, 132.6, 142.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.1 Hz), 163.8 ppm.

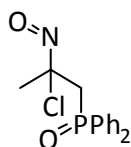
**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  29.1 ppm.

**IR** (NaCl)  $\nu_{\max}$  2990, 2765, 1705, 1476, 1435, 1163, 1100, 1011 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (CI)  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 332.1052, encontrado 332.1040.

5.3.1.6. Preparación de gem-halonitroso compuestos fosforados **48**

Procedimiento general: a una disolución de la oxima fosforada **41a** (1.0 mmol) en tetracloruro de carbono (5 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (1.0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Tras filtrar la succinimida generada, el disolvente se eliminó a presión reducida.

**Óxido de difenil 2-cloro-2-nitroso propilfosfina (48a)****48a**

Se siguió el procedimiento general empleando la oxima **41a** (1.0 mmol, 273 mg) y *N*-clorosuccinimida (1.0 mmol, 133 mg). La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , pentano/AcOEt 75:25) proporcionó el cloronitroso compuesto **48a** como un aceite azul (212 mg, 69%).

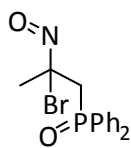
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02 (s, 3H), 3.11 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 9.8$  Hz 1H), 3.36 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 12.0$  Hz, 1H), 7.45–7.87 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.1, 46.2 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 64.1$  Hz), 85.2 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 3.2$  Hz), 128.4, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.8, 128.9, 129.0, 130.4, 130.5, 130.7, 130.8, 130.8, 130.9, 131.2, 131.3, 132.1, 132.2, 132.2, 132.7 ppm.

$^{31}\text{P RMN}$  (120 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.1 ppm.

IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  3054, 2898, 1727, 1708, 1439, 1188, 1113, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (Cl)  $m/z$  277 ( $\text{M}^+ - \text{NO}$ , 100).

**Óxido de difenil 2-bromo-2-nitroso propilfosfina (48b)****48b**

Se siguió el procedimiento general empleando la oxima **41a** (1.0 mmol, 273 mg) y *N*-bromosuccinimida (1.0 mmol, 177 mg). La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , pentano/AcOEt 75:25) proporcionó el bromonitroso compuesto **48b** como un aceite azul (235 mg, 67%).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.48 (s, 3H), 3.51 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.4$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 10.0$  Hz 1H), 3.84 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.4$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 10.5$  Hz, 1H), 7.46–7.86 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.2, 43.3 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 62.6$  Hz), 87.4 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 3.0$  Hz), 128.4, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.8, 128.9, 129.0, 130.4, 130.5, 130.7, 130.8, 130.8, 130.9, 131.1, 131.3, 132.3, 132.3, 132.4, 132.6 ppm.

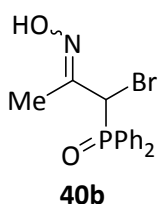
$^{31}\text{P RMN}$  (120 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.7 ppm.

IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  3058, 1568, 1436, 1191, 1122  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (Cl)  $m/z$  352 ( $M^+ + 1$ , 10), 322 ( $M^+ - \text{NO}$ , 100).

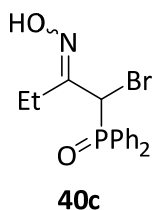
### 5.3.1.7. Preparación de $\alpha$ -halooximas funcionalizadas **40**

#### (*E*)-Óxido de (1-bromo-2-(hidroxiimino)propil) difenilfosfina (**40b**)



Este compuesto se preparó partiendo de *Z* y *E*-óxido de difenil-2-*N*-hidroxiiminopropilfosfina (**41a**) mediante procedimientos ya descritos en la literatura.<sup>307</sup> La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/*n*-hexano 50:50), proporcionando **40b** (96%) como un sólido blanco cuyos datos espectroscópicos coinciden con aquéllos descritos en la literatura.

#### (*Z*) y (*E*)-Óxido de (1-bromo-2-(hidroxiimino)butil)difenilfosfina (**40c**)



A una disolución de metóxido sódico (11.5 mmol, 0.65 g) en metanol (50 ml), se añadió (*E*)-óxido de 2-(hidroxiimino)-butil)difenilfosfina (**41b**) (5.0 mmol, 1.44 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1h y luego se bajó la temperatura hasta alcanzar 0 °C utilizando un baño de agua-hielo. A continuación se adicionó bromo (10.0 mmol, 524  $\mu\text{l}$ ) con una bomba de jeringas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19h. El producto crudo se lavó con agua y se extrajo dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/*n*-hexano 50:50) para dar lugar al producto **40c** como sólido blanco (1.37 g, 73%).

**Punto de fusión:** 69–73 °C.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89–0.94 (t, 3H)<sub>minor</sub>, 1.02–1.07 (t, 3H)<sub>mayor</sub>, 2.35–2.56 (q, 2H)<sub>mayor</sub>, 2.64–2.79 (q, 2H)<sub>minor</sub>, 5.17 (s, 1H)<sub>mayor</sub>, 6.26 (s, 1H)<sub>minor</sub>, 7.29–7.88 (m, 10H), 9.93 (sa, 1H)<sub>mayor</sub>, 10.53 (sa, 1H)<sub>minor</sub> ppm.

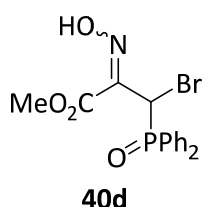
**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.4<sub>minor</sub>, 10.5<sub>mayor</sub>, 21.0<sub>mayor</sub>, 24.8<sub>minor</sub>, 34.5 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 67.0$  Hz)<sub>minor</sub>, 46.0 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 68.5$  Hz)<sub>mayor</sub>, 128.5, 128.6, 129.0, 129.6, 130.3, 131.0, 131.1, 131.3, 131.4, 131.5, 131.6, 132.3, 132.5, 132.5, 153.2<sub>minor</sub>, 156.3 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 2.0$  Hz)<sub>mayor</sub> ppm.

**$^{31}\text{P}$  RMN** (120 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.1<sub>minor</sub>, 27.6<sub>mayor</sub> ppm.

**IR (NaCl)**  $\nu_{\text{max}}$  3173, 3059, 1435, 1182, 1115, 995, 729, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para  $C_{16}H_{18}BrNO_2P$  ( $[M+H]^+$ ) 366.0259, encontrado 366.0230.

**(Z) y (E)-3-Bromo-3-(difenilfosforil)-2-(hidroxiimino)propanoato de metilo (40d)**



A una disolución de metóxido sódico (3.1 mmol, 176 mg) en MeOH (25 ml) se añadió (*E*)-3-(difenilfosforil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (**41e**) (1.24 mmol, 0.41 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1h y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. A continuación se adicionó bromo (2.48 mmol, 127  $\mu$ l) mediante una bomba de jeringas a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24h a la misma temperatura. Seguidamente el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , AcOEt) para proporcionar **40d** como un sólido amarillo (0.4 g, 82%).

**Punto de fusión:** 154–155 °C.

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.57 (s, 3H)<sub>minor</sub>, 3.76 (s, 3H)<sub>mayor</sub>, 5.81 (d,  $^2J_{PH} = 2.4$  Hz, 1H), 7.39–8.11 (m, 10H) ppm.

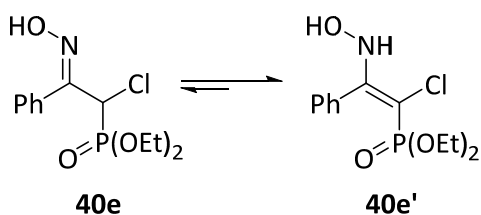
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  28.2 (d,  $^1J_{PC} = 64.8$  Hz)<sub>minor</sub>, 31.9 (d,  $^1J_{PC} = 67.0$  Hz)<sub>mayor</sub>, 52.7<sub>minor</sub>, 53.0<sub>mayor</sub>, 128.3, 128.4, 128.9, 128.1, 128.6, 129.1, 129.2, 129.6, 130.6, 130.7, 130.8, 131.0, 131.3, 131.4, 132.3, 132.4, 142.1 (d,  $^2J_{PC} = 9.9$  Hz)<sub>minor</sub>, 142.7 (d,  $^2J_{PC} = 3.6$  Hz)<sub>mayor</sub>, 163.3 (d,  $^3J_{PC} = 5.8$  Hz)<sub>mayor</sub>, 163.7 (d,  $^3J_{PC} = 2.1$  Hz)<sub>minor</sub> ppm.

**$^{31}P$  RMN** (120 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  27.1<sub>mayor</sub>, 32.0<sub>minor</sub> ppm.

**IR (NaCl)**  $\nu_{max}$  2923, 1742, 1439, 1195  $cm^{-1}$ .

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para  $C_{16}H_{16}BrNO_4P$  ( $[M+H]^+$ ) 396.0000, encontrado 395.9998.

**(E)-(1-Cloro-2-hidroxiimino-2-feniletil)fosfonato de dietilo (40e) y (1-cloro-2-hidroxiamino-2-fenilvinil)fosfonato de dietilo (40'e)**



A una disolución de (*Z*) y (*E*)-(2-hidroxiimino-2-feniletil)fosfonato de dietilo (**41d**) (2 mmol, 542 mg) en  $CCl_4$  seco (10 ml), se añadió *N*-clorosuccinimida (NCS) (2 mmol, 267 mg). La reacción se calentó a reflujo de  $CCl_4$  durante



18h. El crudo se lavó con agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt) para proporcionar el producto en forma de una mezcla de tautómeros oxima/enehidroxilamina en una relación de 1:4, respectivamente, como un aceite incoloro (427 mg, 70%).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24–1.29 (m, 6H)<sub>minor</sub>, 1.36–1.39 (m, 6H)<sub>mayor</sub>, 4.07–4.25 (m, 4H)<sub>minor</sub>, 4.34–4.49 (m, 4H)<sub>mayor</sub>, 4.85 (d,  $^2J_{\text{PH}}$ , 14.1 Hz, 1H)<sub>minor</sub>, 7.32–7.67 (m, 5H), 10.46 (sa, 1H)<sub>minor</sub>, 11.14 (sa, 1H)<sub>mayor</sub> ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.2 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 6.0$  Hz)<sub>minor</sub>, 16.4 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 5.4$  Hz)<sub>mayor</sub>, 52.4 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 160.8$  Hz)<sub>minor</sub>, 64.4 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 6.5$  Hz)<sub>minor</sub>, 66.3 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 7.0$  Hz)<sub>mayor</sub>, 80.4 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 177.3$  Hz)<sub>mayor</sub>, 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 129.8, 131.0, 131.1, 150.6 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 3.0$  Hz)<sub>minor</sub>, 153.1 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 1.5$  Hz)<sub>mayor</sub> ppm.

$^{31}\text{P RMN}$  (120 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.4<sub>mayor</sub>, 16.4<sub>minor</sub> ppm.

IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  3195, 3058, 2978, 1442, 1237, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .

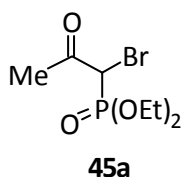
ESI-HRMS (EI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4\text{P}$  ( $[\text{M}]^+$ ) 305.0584, encontrado 305.0552.

### 5.3.2. Síntesis de precursores de nitrosoalquenos vía condensación de $\alpha$ -haloacetonas con hidroxilamina

#### 5.3.2.1. Preparación de $\alpha$ -haloacetonas funcionalizadas **45**

Procedimiento general: a una disolución del correspondiente compuesto carbonílico **43** (1.0 mmol) en EtOH (5 ml) se adicionó NaOEt (1.0 mmol). Seguidamente se adicionó  $\text{Br}_2$  (1.0 mmol) utilizando una bomba de jeringa (2 ml/h). Posteriormente la reacción se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 1h. La reacción se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 ml). El conjunto de las fracciones orgánicas se secaron con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

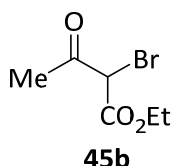
#### 1-Bromo-2-oxopropilfosfonato de etilo (**45a**)



Se siguió el procedimiento general partiendo de 2-oxopropilfosfonato de dietilo (**43a**) (194 mg, 1.0 mmol). La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , pentano/AcOEt 70:30) proporcionó **45a** (207 mg, 76%) como un aceite incoloro cuyos datos espectroscópicos coinciden con

aquéllos descritos en la bibliografía.<sup>392</sup>

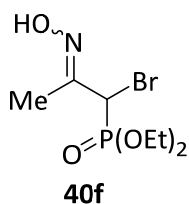
### 2-Bromo-3-oxobutanoato de etilo (**45b**)



Se siguió el procedimiento general partiendo de acetilacetato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, pentano/AcOEt 90:10) proporcionó **45b** (242 mg, 89%) como un aceite incoloro cuyos datos espectroscópicos coinciden con aquéllos descritos en la bibliografía.<sup>393</sup>

#### 5.3.2.2. Preparación de $\alpha$ -halooximas funcionalizadas **40**

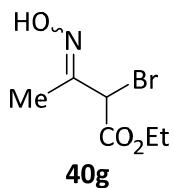
### (E) y (Z)-1-(Bromo-2-hidroxiiminopropil)fosfonato de dietilo (**40f**)



Este compuesto se preparó partiendo de 1-bromo-2-oxopropilfosfonato de etilo (**45a**) mediante procedimientos ya descritos en la literatura.<sup>307</sup>

La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt), proporcionando 82% de **40f** como un aceite incoloro, cuyos datos espectroscópicos coinciden con aquéllos descritos en la literatura.

### (E) y (Z)-2-bromo-3-(hidroxiimino)butanoato de etilo (**40g**)



A una disolución de 2-bromo-3-oxobutanoato de etilo (**45b**) (2 mmol, 416 mg) en MeOH/H<sub>2</sub>O (50:50) (10 ml), se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (2 mmol, 139 mg) y NaOH (2 mmol, 80 mg) a 0 °C. La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El MeOH se eliminó a presión reducida (el baño de agua se mantuvo por debajo de 20 °C) y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se almacenó en atmósfera de nitrógeno a -20 °C. Este compuesto era muy inestable y se usó sin purificación previa.

<sup>392</sup> J. P. Haelters, B. Corbel, G. Sturtz, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1988**, *37*, 65.

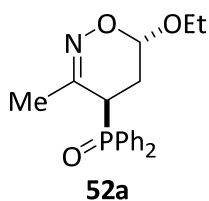
<sup>393</sup> H. Y. Choi, D. Y. Chi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 411.

## 5.4. Reactividad de nitrosoalquenos C-4 funcionalizados 39

### 5.4.1. Reactividad de nitrosoalquenos frente a enol éteres. Síntesis de 1,2-oxazinas funcionalizadas 51–53.

Procedimiento general para la reacción de nitrosoalquenos funcionalizados **39** con enol éteres **50**: – **Método A**: a una disolución de  $\alpha$ -halooxima funcionalizada **40** (1 mmol) en el correspondiente enol éter **50** (10 ml), se añadió trietilamina (1.2 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El exceso de enol éter se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se agitó en Et<sub>2</sub>O. La sal de bromhidrato de trietilamina se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna. – **Método B**: a una disolución de  $\alpha$ -halooxima funcionalizada **40** (1 mmol) en el correspondiente enol éter **50** (10 ml) y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12h. El exceso de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se filtró a través de celita. El filtrado se concentró a vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna. – **Método C**: a una disolución de  $\alpha$ -halooxima funcionalizada **40** (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió el correspondiente enol éter **50** (10 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 18h. El disolvente y el exceso de enol éter se eliminaron a presión reducida, y el residuo se lavó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La purificación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna. – **Método D**: a una suspensión de  $\alpha$ -halooxima funcionalizada **40** (1 mmol) en el correspondiente enol éter **50** (10 ml), se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a esa temperatura durante 6–18h (ver Tabla 3.3). El exceso de enol éter se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el crudo se purificó por cromatografía en columna.

#### (4*R*\*,6*S*\*)-4-(Difenilfosforil)-6-etoxi-3-metil-5,6-dihidro-4*H*[1,2]oxazina (52a)



Obtenido como aceite incoloro a partir de la bromoxima **40b** (1 mmol, 351 mg), Et<sub>3</sub>N (1.2 mmol, 168  $\mu$ l) y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método A** (323 mg, 94%). Obtenido a partir de la bromoxima **40b** (1 mmol, 351 mg), una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método D** (323 mg, 94%). El

producto fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/pentano 50:50).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H), 1.68–1.77 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 2.12–2.26 (m, 1H), 3.39–3.59 (m, 2H), 3.79 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H), 5.06 (ta, J = 2.7 Hz, 1H), 7.46–7.86 (m, 10H) ppm.

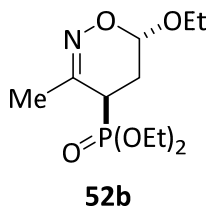
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.9, 22.7, 26.5, 33.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 67.6 Hz), 63.4, 93.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 7.6 Hz), 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 131.9, 130.9, 131.0, 131.1, 131.7, 132.2, 132.2, 153.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 4.5 Hz) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30.7 ppm.

IR (NaCl) ν<sub>max</sub> 3058, 2972, 1436, 1197, 1111, 1048 cm<sup>-1</sup>.

ESI-HRMS (EI) m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>P ([M]<sup>+</sup>) 343.1337, encontrado 343.1339.

**((4R\*,6S\*)-6-Etoxi-3-metil-5,6-dihidro-4H[1,2]oxazin-4-il)fosfonato de dietilo (52b)**



Obtenido como aceite incoloro a partir de la bromoxima **40f** (1 mmol, 287 mg), Et<sub>3</sub>N (1.2 mmol, 168 μl) y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método A** (257 mg, 92%). Obtenido a partir de la bromoxima **40f** (1 mmol, 287 mg), una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método D** (173 mg, 62%). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>,

AcOEt/pentano 40:60).

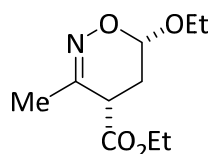
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H), 1.32–1.37 (m, 6H), 2.14–2.20 (m, 5H), 2.87 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 27.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H), 3.57 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H), 4.09–4.23 (m, 4H), 5.10 (ta, J = 3.0 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.9, 16.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.5 Hz), 21.7, 26.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 3.5 Hz), 30.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 143.7 Hz), 62.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.5 Hz), 62.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.5 Hz), 63.4, 93.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.5 Hz), 152.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 5.0 Hz), ppm.

<sup>31</sup>P RMN (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.1 ppm.

IR (NaCl) ν<sub>max</sub> 2978, 2928, 1436, 1248, 1048, 963 cm<sup>-1</sup>.

ESI-HRMS (EI) m/z calculado para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>P ([M]<sup>+</sup>) 279.1236, encontrado 279.1238.

**(4*S*\*,6*S*\*)-6-Etoxi-3-metil-5,6-dihidro-4*H*[1,2]oxazin-4-carboxilato de etilo (51c)****51c**

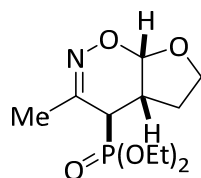
Obtenido en forma de aceite amarillo a partir de la bromoxima **40g** (0.25 mmol, 50 ml de una disolución 5 mM de **40g** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Et<sub>3</sub>N (0.3 mmol, 43 μl) y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método A** (42 mg, 79%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/pentano 10:90).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H), 2.02 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.57 (dt, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H), 3.52 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H), 4.09–4.26 (m, 2H), 5.08 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0, 14.8, 22.5, 26.3, 36.1, 61.2, 63.0, 93.7, 152.9, 170.0 ppm.

IR (NaCl) ν<sub>max</sub> 2951, 1730, 1697, 1099 cm<sup>-1</sup>.

ESI-HRMS (EI) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> ([M]<sup>+</sup>) 215.1158, encontrado 215.1159.

**((4*R*\*,4*as*\*,7*aS*\*)-3-Metil-4*a*,5,6,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,2-*e*][1,2]oxazin-4-*il*)]fosfonato de dietilo (52d)****52d**

Obtenido como un aceite marrón a partir de la bromoxima **40f** (1 mmol, 287 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (2 mmol, 212 mg,) y 2,3-dihidrofurano **50b** según se describe en el **método B** (183 mg, 66%). El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/pentano 70:30).

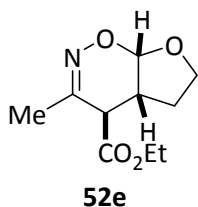
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26–1.43 (m, 6H), 1.56–1.69 (m, 1H), 1.95–2.04 (m, 1H), 2.18 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 2.7 Hz, 3H), 2.75 (dd, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 25.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H), 3.06–3.19 (m, 1H), 3.80–3.88 (m, 1H), 3.98–4.05 (m, 1H), 4.11–4.23 (m, 4H), 5.69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), 16.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), 22.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 1.5 Hz), 30.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 14.6 Hz), 36.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 4.5 Hz), 39.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 136.7 Hz), 62.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.0 Hz), 63.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.5 Hz), 67.5, 99.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 1.5 Hz), 156.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.0 Hz) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.8 ppm.

IR (NaCl) ν<sub>max</sub> 2984, 1722, 1448, 1237, 1020, 974 cm<sup>-1</sup>.

ESI-HRMS (EI) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>P ([M]<sup>+</sup>) 277.1079, encontrado 277.1099.

**(4R\*,4aR,7aS\*)-3-Metil-4a,5,6,7a-tetrahidro-4H-furo[3,2-e][1,2]oxazin-4-carboxilato de etilo (52e)**

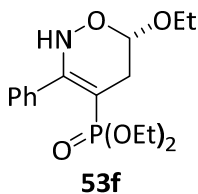
Obtenido como un aceite incoloro a partir de bromoxima **40g** (0.25 mmol, 50 ml de una disolución 5 mM de **40g** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0.5 mmol, 53 mg) y 2,3 dihidrofurano **50b** según se describe en el **método B** (33 mg, 61%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/pentano 20:80).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H) 1.61–1.68 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3 Hz, 1H), 3.21–3.29 (m, 1H), 3.84–3.89 (m, 1H), 3.98–4.02 (m, 1H), 4.21 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H), 5.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0, 21.9, 29.1, 39.1, 44.7, 61.9, 67.7, 100.9, 162.8, 168.5 ppm.

IR (NaCl) ν<sub>max</sub> 2947, 1727, 1695, 1088 cm<sup>-1</sup>.

ESI-HRMS (CI) m/z calculado para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 214.1079, encontrado 214.1091.

**(6-Etoxi-3-metil-5,6-dihidro-2H[1,2]oxazin-4-il)fosfonato de dietilo (53f)**

Obtenido en forma de un aceite incoloro a partir de la cloroxima **40e** (1 mmol, 305 mg), Et<sub>3</sub>N (1.2 mmol, 168 μl) y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método A** (280 mg, 82%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/pentano 35:65).

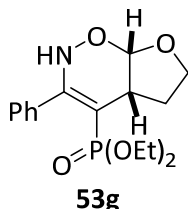
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H), 1.21–1.28 (m, 6H), 2.70 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1H), 2.95 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1H), 3.64 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H), 3.85–4.16 (m, 5H), 5.37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1H), 7.34–7.40 (m, 3H), 7.69–7.72 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.9, 16.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 16.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.6 Hz), 36.8, 51.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 162.2 Hz), 64.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.5 Hz), 64.3, 65.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.0 Hz), 94.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 6.4 Hz), 127.5, 129.2, 130.0, 134.8, 154.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 1.4 Hz) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.8 ppm.

IR (NaCl) ν<sub>max</sub> 3492, 2978, 2926, 1442, 1259, 1039, 894 cm<sup>-1</sup>.

ESI-HRMS (EI) m/z calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>P ([M-OEt]<sup>+</sup>) 296.1052, encontrado 296.1079.

**(4aS\*,7aS\*)-3-Fenil-4a,5,6,7a-tetrahidro-2H-furo[3,2-e][1,2]oxazin-4-il)fosfonato de dietilo (53g)**

Obtenido como aceite incoloro a partir de la cloroxima **40e** (1 mmol, 305 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (2 mmol, 212 mg) y 2,3-dihidrofurano **50b** según se describe en el **método B** (193 mg, 57%). La purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/pentano 33:64).

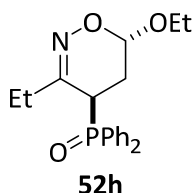
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 0.6 Hz, 3H), 1.41 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 0.6 Hz, 3H), 1.94–2.08 (m, 1H), 2.30–2.41 (m, 1H), 3.40 (dtd, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 1H), 4.02 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 1H), 4.14–4.38 (m, 5H), 5.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 1H), 7.37–7.42 (m, 3H), 7.77–7.80 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.5 Hz), 16.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 28.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.1 Hz), 45.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 2.0 Hz), 61.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 155.8 Hz), 64.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.5 Hz), 65.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.0 Hz), 67.0, 102.0, 127.8, 129.3, 129.4, 133.7, 153.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 2.0 Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.9 ppm.

**IR** (NaCl) ν<sub>max</sub> 3429, 2978, 1722, 1442, 1254, 1020 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (EI) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>P ([M]<sup>+</sup>) 339.1236, encontrado 339.1207.

**(4R\*,6S\*)-4-(Difenilfosforil)-6-etoxi-3-etil-5,6-dihidro-4H[1,2]oxazina (52h)**

Obtenido como aceite incoloro a partir de la bromoxima **40c** (1 mmol, 365 mg), una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método C** (271 mg, 76%). Obtenido a partir de la bromoxima **40c** (1 mmol, 365 mg), una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método D** (339 mg, 95%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/*n*-hexano 34:66).

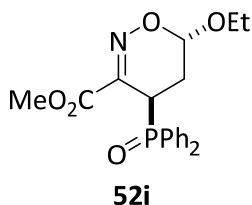
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 3H), 1.11 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H), 1.66–1.76 (m, 1H), 2.09–2.36 (m, 2H + 1H), 3.39–3.53 (m, 2H), 3.68–3.78 (m, 1H), 5.00 (ta, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.43–7.78 (m, 10H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.9, 14.8, 27.4, 29.2, 32.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 67.5 Hz), 63.2, 93.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 7.1 Hz), 128.7, 128.8, 129.0, 130.9, 131.0, 131.1, 131.1, 132.2, 158.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 3.8 Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.2 ppm.

**IR** (NaCl) ν<sub>max</sub> 3430, 2977, 1438, 1191, 1115 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (CI) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 358.1572, encontrado 358.1554.

**(4R\*,6S\*)-4-(Difenilfosforil)-6-etoxi-5,6-dihidro-4H[1,2]oxazin-3-carboxilato de metilo (52i)**

Obtenido como aceite incoloro a partir de la bromoxima **40d** (1 mmol, 395 mg), una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método C** (329 mg, 85%). Obtenido a partir de la bromoxima **40d** (1 mmol, 395 mg), una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y etil vinil éter **50a** según se describe en el **método D** (348 mg, 90%). La

purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/*n*-hexano 50:50).

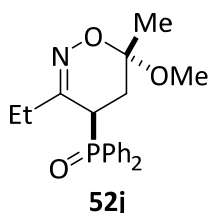
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H), 1.86 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.9 Hz, 1H), 2.37 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.67 (dq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, 1H), 3.96 (dq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, 1H), 4.05 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 12.9 Hz, 1H), 5.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H), 7.35–7.96 (m, 10H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.4, 24.9, 33.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 63.0 Hz), 52.8, 65.6, 98.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 1.6 Hz), 128.3, 128.9, 129.6, 131.0, 131.5, 131.6, 132.2, 132.6, 145.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 5.0 Hz), 163.4 ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.1 ppm.

**IR** (NaCl) ν<sub>max</sub> 3452, 2930, 1733, 1438, 1191, 1118, 1023 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (Cl) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 388.1314, encontrado 388.1320.

**(4R\*6S\*)-4-(Difenilfosforil)-3-etil-6-metoxi-6-metil-5,6-dihidro-4H[1,2]oxazina (52j)**

Obtenido como aceite marrón a partir de la bromoxima **40c** (1 mmol, 365 mg), una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y 2-metoxipropeno **50d** según se describe en el **método D** (367 mg, 99%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/*n*-hexano 75:25).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.66–1.73 (m, 1H), 2.15–2.43 (m, 2H), 2.59–2.66 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.47–3.57 (m, 1H), 7.39–7.78 (m, 10H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.0, 21.3, 29.0, 32.7, 34.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 67.5 Hz), 49.2, 95.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.6 Hz), 128.7, 128.8, 130.3, 130.8, 130.9, 131.0, 132.2, 133.0, 157.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 4.1 Hz) ppm.

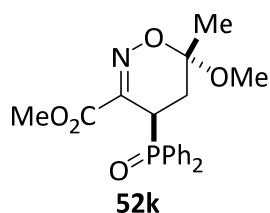
**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.2 ppm.

**IR** (NaCl) ν<sub>max</sub> 3414, 2984, 1711, 1438, 1201, 906 cm<sup>-1</sup>.



ESI-HRMS (CI)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{25}NO_3P$  ( $[M+H]^+$ ) 358.1572, encontrado 358.1567.

**(4*R*\*,6*S*\*)-4-(Difenilfosforil)-6-metoxi-6-metil-5,6-dihidro-4*H*[1,2]oxazin-3-carboxilato de metilo (52k)**



Obtenido como sólido blanco a partir de bromoxima **40d** (1 mmol, 395 mg), una disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (10 ml) y 2-metoxipropeno **50d** según se describe en el **método D** (302 mg, 78%). El producto se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , AcOEt/*n*-hexano (75:25)).

**Punto de fusión:** 158–159 °C.

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.43 (s, 3H), 2.09–2.16 (m, 1H), 2.31–2.42 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.96–4.06 (m, 1H), 7.43–7.85 (m, 10H) ppm.

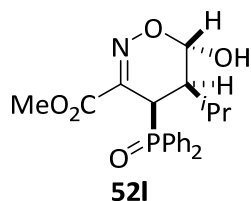
$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  20.8, 29.6, 32.7 (d,  $^1J_{PC} = 63.5$  Hz), 49.6, 52.5, 97.9 (d,  $^3J_{PC} = 6.5$  Hz), 128.6, 128.7, 129.9, 130.0, 131.5, 131.6, 132.2, 132.4, 151.3 (d,  $^2J_{PC} = 4.5$  Hz), 163.3 ppm.

$^{31}P$  RMN (120 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  32.0 ppm.

IR (NaCl)  $\nu_{max}$  2926, 1733, 1439, 1192.1128  $cm^{-1}$ .

ESI-HRMS (CI)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{23}NO_5P$  ( $[M+H]^+$ ) 388.1314, encontrado 388.1313.

**(4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-4-(Difenilfosforil)-6-hidroxi-5-isopropil-5,6-dihidro-4*H*[1,2]oxazin-3-carboxilato de metilo (52l)**



Obtenido como un aceite amarillo a partir de la bromoxima **40d** (1 mmol, 395 mg), una disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (10 ml) y (*E*)-trimetil((3 metilbut-1-en-1-il)oxi) silano **50f**<sup>394</sup> según se describe en el **método D** (393 mg, 98%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , AcOEt/*n*-hexano 34:66).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.74 (d,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $^3J_{HH} = 6.7$  Hz, 3H), 1.59–1.70 (m, 1H), 2.35 (dd,  $^3J_{HH} = 6.4$  Hz,  $^3J_{HH} = 9.0$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.88 (d,  $^2J_{PH} = 15.0$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $^3J_{HH} = 9.1$  Hz, 1H), 7.39–8.11 (m, 10H), 8.87 (d,  $^3J_{HH} = 9.2$  Hz, 1H,) ppm.

<sup>394</sup> Procedimiento de síntesis adaptado de: P. Cazeau, F. Duboudin, F. Moulines, O. Babot, J. Dunogues, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075.

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.3, 20.3, 30.5 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 10.1$  Hz), 33.7 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 62.9$  Hz), 39.7 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 2.6$  Hz), 52.7, 92.5, 126.3, 128.0, 128.7, 129.3, 131.9, 132.0, 132.7, 133.3, 143.7 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 5.5$  Hz), 164.3 ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (120 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37.5 ppm.

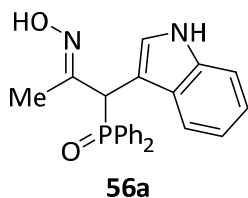
IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  3062, 2927, 1726, 1438, 1191, 1116  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 402.1470, encontrado 402.1474.

#### 5.4.2. Reactividad de nitrosoalquenos frente a indol (**54**). Síntesis de índoles 3-sustituídos **56**

Procedimiento general para la reacción de nitrosoalquenos funcionalizados **39** con indol (**54**): a una disolución de la correspondiente  $\alpha$ -halooxima funcionalizada **40** (1 mmol) e indol (**54**, 10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro (5 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 17–23 h. El exceso de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  se filtró a través de celita y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

##### (*E*)-(Óxido de 2-(hidroxiimino)-1-(1H-indol-3-il) propil)difenilfosfina (**56a**)



Obtenido como un sólido blanco a partir de la bromoxima **40b** (1 mmol, 351 mg), indol **16** (10 mmol, 1.18 g) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 mmol, 0.53 g), tras 18 h a temperatura ambiente según se describe en el procedimiento general (221 mg, 57%). El producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt).

**Punto de fusión:** 225–226 °C.

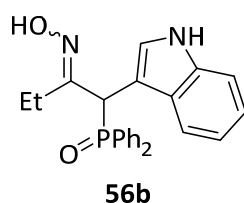
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1.78 (d,  $^4J_{\text{PH}} = 1.2$  Hz, 3H), 5.31 (d,  $^2J_{\text{PH}} = 9.9$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.95–7.98 (m, 14H), 10.57 (s, 1H), 11.00 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta$  12.7, 42.1 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 68.9$  Hz), 106.1 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 4.9$  Hz), 111.4, 118.7, 121.2, 125.2 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 5.1$  Hz), 127.3 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 8.6$  Hz), 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 130.4 (d,  $J = 8.7$  Hz), 131.0 (d,  $J = 8.9$  Hz), 131.3 (d,  $J = 22.6$  Hz), 133.0 (d,  $J = 24.8$  Hz), 134.0 (d,  $J = 26.5$  Hz), 135.4, 152.6 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 3.3$  Hz) ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (120 MHz, DMSO)  $\delta$  30.4 ppm.

IR  $\nu_{\text{max}}$  3246, 1435, 1157, 1103, 951, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 389.1419, encontrado 389.141.

**(Óxido de 2-(hidroxiimino)-1-(1H-indol-3-il)butil)difenilfosfina (56b)**

Obtenido como aceite amarillo a partir de la bromoxima **40c** (365 mg, 1 mmol), indol (**54**) (10 mmol, 1.18 g) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mmol, 0.53 g), después de 17h a temperatura ambiente según se describe en el procedimiento general (281 mg, 70%). El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/*n*-hexano 75:25).

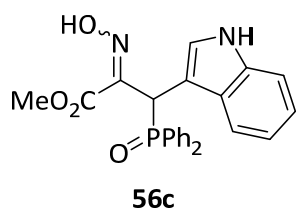
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0.61 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 3H), 2.25 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 5.27 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 10.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.94–7.98 (m, 15H), 10.52 (s, 1H), 10.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO) δ 10.1, 20.7, 41.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 69.1 Hz), 106.0 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> = 4.8 Hz), 111.4, 118.8, 121.2, 125.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.4 Hz), 127.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 8.6 Hz), 128.2, 128.3, 128.4, 128.4, 130.5 (d, *J* = 8.7 Hz), 131.1 (d, *J* = 9.0 Hz), 133.3 (d, *J* = 36.7 Hz), 134.3 (d, *J* = 38.5 Hz), 135.3, 135.4, 156.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 4.3 Hz) ppm.

<sup>31</sup>P RMN (160 MHz, DMSO) δ 28.7 ppm.

IR ν<sub>max</sub> 3224, 1435, 1150, 1119, 691 cm<sup>-1</sup>.

ESI-HRMS (CI) *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 403.1575, encontrado 403.1575.

**(Z) y (E)-3-(Difenilfosforil)-2-(hidroxiimino)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (56c)**

Obtenido como un sólido marrón a partir de la bromoxima **40d** (1 mmol, 395 mg), indol (**54**, 10 mmol, 1.18 g) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mmol, 0.53 g) tras 23h a temperatura ambiente, como se describe en el procedimiento general (324 mg, 75%). El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt).

**Punto de fusión:** 155–156 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.52 (s, 3H)<sub>minor</sub>, 3.65 (s, 3H)<sub>mayor</sub>, 3.92 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 14.7 Hz, 1H)<sub>minor</sub>, 5.96 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 10.7 Hz, 1H)<sub>mayor</sub>, 6.88–7.87 (m, 14H), 7.95 (s, 1H), 9.57 (sa, 1H), 13.45 (sa, 1H)<sub>minor</sub>, 13.93 (sa, 1H)<sub>mayor</sub> ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 64.0 Hz)<sub>minor</sub>, 37.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 69.4 Hz)<sub>mayor</sub>, 52.4<sub>minor</sub>, 52.7<sub>mayor</sub>, 103.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz), 111.6, 117.5, 119.1, 121.1, 127.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz), 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 130.4, 130.5, 130.7, 130.8, 130.9, 130.9, 131.0, 131.3, 131.4, 131.7, 131.9, 132.0, 132.3, 133.3, 135.1, 142.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.7 Hz), 146.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.7 Hz), 164.1, 165.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.8 Hz) ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (160 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.5<sub>minor</sub>, 30.7<sub>mayor</sub> ppm.

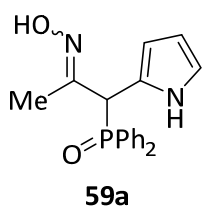
IR  $\nu_{\text{max}}$  2920, 1714, 1435, 1163, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 433.1317, encontrado 433.1305.

#### 5.4.3. Reactividad de nitrosoalquenos frente a pirrol (57a). Síntesis de pirroles funcionalizados 59

Procedimiento general para la reacción de nitrosoalquenos funcionalizados **39** con pirrol (**57a**): – **Método A**: a una disolución de la correspondiente  $\alpha$ -halooxima funcionalizada **40** (1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y pirrol (**57a**, 10 ml), se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro (5 mmol) a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 19h. El exceso de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  se filtró a través de celita y el exceso de pirrol (**57a**) se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), se lavó dos veces con agua y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna. – **Método B**: a una disolución de la correspondiente  $\alpha$ -halooxima funcionalizada **40** (1 mmol) y pirrol (**57a**, 10 ml), se añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 17–24h. La mezcla de reacción se lavó varias veces con agua, la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el producto se purificó por cromatografía en columna.

#### (E)-Óxido de (2-(hidroxiimino)-1-(1H-pirrol-2-il)propil)difenilfosfina (59a)



Obtenido como un sólido blanco a partir de bromoxima **40b** (1 mmol, 351 mg), pirrol (**57a**, 10 ml) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 mmol, 0.53 g) tras 19h a temperatura ambiente, según se describe en el **método A** (270 mg, 80%). Obtenido a partir de la bromoxima **40b** (1 mmol, 351 mg), pirrol (**57a**, 10 ml) y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) tras 19h a temperatura ambiente, según se describe en el **método B** (304 mg, 90%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/*n*-hexano 50:50).

**Punto de fusión** 205–206 °C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1.84 (d,  $^4J_{\text{PH}} = 1.8$  Hz, 3H), 5.06 (d,  $^2J_{\text{PH}} = 10.6$  Hz, 1H), 5.86 (q,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.14 (sa, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.35–7.82 (m, 10H), 10.54 (sa, 1H), 10.62 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta$  13.06 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 1.1$  Hz), 45.0 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 68.6$  Hz), 107.7, 108.6 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 4.6$  Hz), 117.8, 122.4 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 4.2$  Hz), 128.2, 128.4, 128.4, 128.5, 130.5 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 8.8$  Hz), 130.9 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 8.8$  Hz), 131.3 (d,  $^4J_{\text{PC}} = 2.2$  Hz), 131.5 (d,  $^4J_{\text{PC}} = 2.3$  Hz), 132.4 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 29.3$  Hz), 133.4 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 31.7$  Hz), 152.0 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 3.9$  Hz) ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (160 MHz, DMSO)  $\delta$  33.6 ppm.

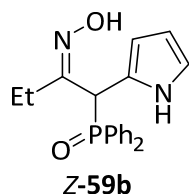
IR  $\nu_{\text{max}}$  3167, 2360, 1439, 1176, 976, 716  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS (CI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 339.1262, encontrado 339.1254.

### (Z) y (E)-Óxido de 2-(hidroxiimino)-1-(1H-pirrol-2-il)butil)difenilfosfina (59b)

Obtenido como sólido negro a partir de la bromoxima **40c** (1 mmol, 365 mg.), pirrol (**57a**, 10 ml) y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) tras 17h a temperatura ambiente, según se describe en el **método B** (197 mg, 56%). La purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{AcOEt}/n$ -hexano 50:50), dando lugar, en orden de elución, el compuesto **Z-59b** seguido de **E-59b**.

### (Z) Óxido de 2-(hidroxiimino)-1-(1H-pirrol-2-il)butil)difenilfosfina (59b)



Punto de fusión: 80–81  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  0.76 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 3H), 2.32–2.42 (m, 1H), 2.52–2.59 (m, 1H), 5.87 (q,  $J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1H), 6.04 (d,  $^2J_{\text{PH}} = 10.5$  Hz, 1H), 6.19 (sa, 1H), 6.57 (q,  $J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz, 1H), 7.38–7.85 (m, 10H), 10.64 (sa, 1H), 10.98 (s, 1H) ppm.

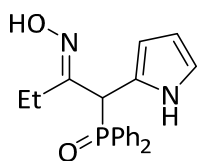
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta$  10.4, 25.3, 37.1 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 68.0$  Hz), 107.7, 109.1 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 5.0$  Hz), 117.8, 121.4 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 5.5$  Hz), 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 12.8$  Hz), 130.4, 130.5, 130.6, 130.7, 131.3 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 10.1$  Hz), 131.6 (d,  $^4J_{\text{PC}} = 2.2$  Hz), 131.9 (d,  $^4J_{\text{PC}} = 2.3$  Hz), 132.8, 133.4, 152.8 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 2.3$  Hz) ppm.

$^{31}\text{P}$  RMN (160 MHz, DMSO)  $\delta$  28.0 ppm.

IR  $\nu_{\text{max}}$  3205, 2923, 1435, 1188, 935, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS (CI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 353.1419, encontrado 353.1421.

**(E)-Óxido de (2-(hidroxiimino)-1-(1H-pirrol-2-il)butil)difenilfosfina (59b)**



**59b**

**Punto de fusión:** 74–75 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 3H), 2.18–2.35 (m, 2H), 4.52 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 8.8 Hz, 1H), 5.79 (sa, 1H) 5.97 (q, J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H), 6.64–6.66 (m, 1H), 7.26–7.93 (m, 10H), 9.96 (sa, 1H), 10.13 (sa, 1H) ppm.

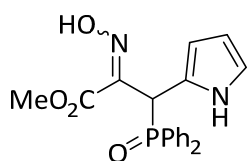
**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.7, 21.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 4.5 Hz), 44.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 66.5 Hz), 107.8, 109.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 7.1 Hz), 119.0, 122.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 8.1 Hz), 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 130.9, 131.0, 131.2, 131.3, 131.4, 131.7, 131.8, 131.9, 132.2, 157.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 3.6 Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.1 ppm.

**IR**  $\nu_{\max}$  3237, 2927, 1439, 1179, 992, 717 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (CI) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 353.1419, encontrado 353.1419.

**3-(Difenilfosforil)-2-(hidroxiimino)-3-(1H-pirrol-2-il)propanoato de metilo (59c)**



**59c**

Se obtuvo como un sólido de color marrón claro a partir de la bromoxima **40d** (1 mmol, 395 mg), pirrol (**57a**, 10 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) tras 24h a temperatura ambiente, según se describe en el **método B** (306 mg, 80%). El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt).

**Punto de fusión:** 102–104 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.82 (s, 3H), 5.80 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 13.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.06 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.29–7.88 (m, 10H), 9.80 (sa, 1H), 14.20 (sa, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 41.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 66.7 Hz), 53.0, 107.6, 110.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 6.9 Hz), 119.7, 119.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.8 Hz), 128.1 (d, J = 12.0 Hz), 128.6 (d, J = 12.0 Hz), 130.7 (d, J = 9.0 Hz), 131.2 (d, J = 9.0 Hz), 131.6, 131.9, 132.2, 132.3, 145.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), 164.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 7.3 Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30.0 ppm.

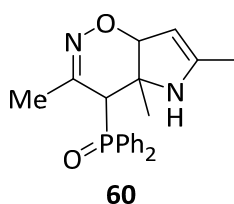
**IR**  $\nu_{\max}$  2923, 1708, 1439, 1027, 691 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (CI) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P ([M+H]<sup>+</sup>) 383.1161, encontrado 383.1147.

#### 5.4.4. Reactividad de nitrosoalquenos frente a 2,5-dimetilpirrol (**57b**). Síntesis de 1,2-oxazinas bicíclicas **60** y **61**

Procedimiento general para la reacción de nitrosoalquenos funcionalizados **39** con 2,5-dimetilpirrol (**57b**): a una disolución de la correspondiente  $\alpha$ -halooxima funcionalizada **40** (1 mmol) y 2,5-dimetilpirrol (**57b**) (1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro (2 mmol) a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 39h. El exceso de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  se filtró a través de celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

#### Óxido de (3,4a,6-trimetil-4,4a,5,7a-tetrahidropirrololo[2,3-e][1,2]oxazin-4-il)difenilfosfina (**60**)



Se obtuvo como sólido de color marrón claro a partir de la bromoxima **40b** (1 mmol, 351 mg), 2,5-dimetilpirrol (**57b**) (1 mmol, 95 mg) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 mmol, 212 mg) según se describe en el procedimiento general (212 mg, 58%). El producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/*n*-hexano 50:50).

**Punto de fusión:** 115–116 °C.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.30 (d,  $^2J_{\text{PH}} = 9.6$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.25–7.84 (m, 11 H) ppm.

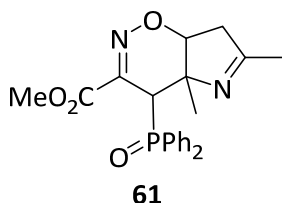
$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.6, 13.0, 13.5, 31.3 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 68.8$  Hz), 45.1 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 70.1$  Hz), 108.1, 109.2, 124.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.7$  Hz), 125.3, 128.0 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.5$  Hz), 128.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.4$  Hz), 128.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 12.3$  Hz), 131.0, 131.1, 131.2, 131.4, 131.5, 131.5, 131.6, 131.7, 131.8, 132.2, 132.5, 132.7, 133.5, 156.0 ppm.

$^{31}\text{P RMN}$  (120 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.7 ppm.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3227, 2927, 1439, 1185, 907, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-HRMS** (CI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 367.1575, encontrado 367.1572.

**4-(Difenilfosforil)-4a,6-dimetil-4,4a,7,7a-tetrahidropirrol[2,3-e][1,2]oxazin-3-carboxilato de metilo (61)**



Se obtuvo como aceite marrón a partir de la bromoxima **40d** (1 mmol, 395 mg), 2,5-dimetilpirrol (**57b**) (1 mmol, 95 mg) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 mmol, 1.06 g) según se describe en el procedimiento general (250 mg, 61%). El crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{AcOEt}/n$ -hexano 50:50).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.77–2.94 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 4.59 (d,  $^2J_{\text{PH}} = 8.7$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.26–8.10 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.7, 23.0 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 2.4$  Hz), 41.0 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 63.8$  Hz), 47.5, 52.5, 76.0, 84.1, 128.0 (d,  $J_{\text{PC}} = 12.3$  Hz), 128.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.9$  Hz), 130.4, 131.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.0$  Hz), 131.4, 131.6 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.7$  Hz), 131.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.7$  Hz), 132.3, 132.3, 151.4 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 4.6$  Hz), 162.6, 174.1 ppm.

$^{31}\text{P RMN}$  (160 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.3 ppm.

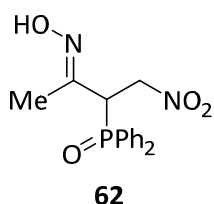
IR  $\nu_{\text{max}}$  3440, 2961, 1727, 1195, 992, 736  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS (Cl)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ) 411.1474, encontrado 411.1472.

**5.4.5. Adición de Michael enantioselectiva organocatalizada de nitrometano a nitrosoalquenos fosforados**

Procedimiento general para la adición de nitrometano al nitrosoalqueno fosforado **39a**: – **Método A**: a una disolución de la bromooxima **40b** (1 mmol, 351 mg) en nitrometano ( $\text{MeNO}_2$ ) (5ml), se añadió una disolución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (5ml). La mezcla se agitó durante 21h a temperatura ambiente. El exceso de nitrometano se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó varias veces con agua, la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el producto se purificó mediante recristalización en  $\text{Et}_2\text{O}$  para dar el producto de adición **62** como un sólido amarillo (140 mg, 74%).



**(E)-Óxido de 3-hidroxiimino-1-nitrobutan-2-il) difenilfosfina (62)**

**Punto de fusión:** 81–82 °C.

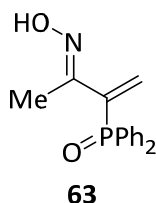
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.13 (td, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, 1H, CH–P), 4.50 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>–NO<sub>2</sub>), 5.15 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>–NO<sub>2</sub>) 7.32–7.90 (m, 10H<sub>arom</sub>), 9.60 (bs, 1H, OH) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.7 (CH<sub>3</sub>), 46.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 63.3 Hz, C–P), 72.7 (CH<sub>2</sub>–NO<sub>2</sub>), 128.8 (HC<sub>arom</sub>), 128.9 (HC<sub>arom</sub>), 129.2 (HC<sub>arom</sub>), 129.4 (HC<sub>arom</sub>), 130.8 (HC<sub>arom</sub>), 130.9 (HC<sub>arom</sub>), 131.0 (HC<sub>arom</sub>), 131.3 (HC<sub>arom</sub>), 131.6 (C<sub>arom</sub>), 131.7 (C<sub>arom</sub>), 132.7 (HC<sub>arom</sub>), 132.98 (HC<sub>arom</sub>), 150.3 (C=N) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.4 ppm.

**IR:** ν = 3189, 2356, 1552, 1178, 688 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (CI): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P ([M + H]<sup>+</sup>) 332.0926; encontrado 332.0952.

**(E)-Óxido de 3-(hidroxiimino)but-1-en-2-il)difenilfosfina (63)**

Se obtuvo como aceite amarillo (110 mg, 68%) mediante el protocolo

siguiente:

A una disolución de la bromooxima **2b** (1 mmol, 351 mg) en nitrometano (MeNO<sub>2</sub>) (5ml), se añadió NEt<sub>3</sub> (3 mmol, 0.35 ml). La mezcla se agitó durante 18h a temperatura ambiente. El exceso de nitrometano se evaporó a vacío y el residuo obtenido se lavó varias veces con agua, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el producto se purificó mediante

cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01 (s, 3H), 5.80 (d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 20.1 Hz, 1H), 6.25 (d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 40.0 Hz, 1H), 7.29–7.64 (m, 10H), 10.1 (sa, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.4, 60.6, 128.2 (d, J<sub>PC</sub> = 9.6 Hz), 128.5, 129.0 (d, J<sub>PC</sub> = 12.2 Hz), 129.3, 129.5, 131.2 (d, J<sub>PC</sub> = 7.3 Hz), 131.5 (d, J<sub>PC</sub> = 8.5 Hz), 132.0, 132.6, 133.1, 133.5 (d, J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), 133.8 (d, J<sub>PC</sub> = 9.2 Hz), 141.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 95.5 Hz), 171.4 ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.6 ppm.

**IR** ν<sub>max</sub> 2923, 1713, 1438, 1134, 691 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-HRMS** (CI) m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>P ([M + H]<sup>+</sup>) 285.0919, encontrado 285.0907.