



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**“Síntesis diastereoselectiva de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos bicíclicos”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

**Q.F.B. Fernando Torres Hernández**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. José Mario Ordóñez Palacios**

CUERNAVACA, MORELOS

JUNIO, 2019



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Coordinación de Programas Educativos

Posgrado en Ciencias



**DR. VICTOR BARBA LÓPEZ**  
**COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS**  
**PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada “**Síntesis diastereoselectiva de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfinicos bicíclicos**” que presenta el alumno **Fernando Torres Hernández (10009568)** para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. Luis Demetrio Miranda IQ-UNAM	Aprobado	
Dra. Irma Linzaga Elizalde CIQ-UAEM	Aprobada	
Dr. Joel Luis Terán Vázquez IC-BUAP	Aprobada	
Dr. Thomas Buhse CIQ-UAEM	Aprobado	
Dr. José Luis Viveros Ceballos CIQ-UAEM	Aprobado	



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Diseño Molecular y Síntesis de Compuestos de Interés Farmacológico del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-UAEM), bajo la dirección del Dr. José Mario Ordóñez Palacios y con el apoyo de la beca de maestría No. 626420 y del proyecto 248868, otorgados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta tesis de maestría se presentaron en los siguientes congresos nacionales:

**Fernando Torres Hernández**, Mario Ordóñez. Síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos derivados de L-Prolina. XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Unidad Mérida. Mérida, Yucatán, del 22 al 23 de marzo de 2018

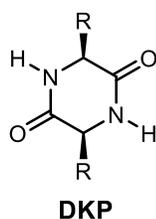
**Fernando Torres Hernández**, Mario Ordóñez. Síntesis diastereoselectiva de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos bicíclicos. XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Centro de Investigaciones Químicas - Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Morelos, del 11 al 12 de abril de 2019

Índice	
<b>Resumen</b> .....	i
<b>Índice de compuestos</b> .....	v
<b>Abreviaturas</b> .....	vii
<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>2. Antecedentes</b> .....	5
2.1. Síntesis de ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos acíclicos .....	5
2.2. Síntesis de ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos cíclicos .....	7
2.2.1. Ciclación de $\alpha$ -aminofosfonatos lineales a través de la formación de un enlace C-N .....	8
2.2.2. Metátesis intramolecular de cierre de anillo para la formación de un enlace C-C .....	9
2.2.3. Adición de fósforo a iminas o iones <i>N</i> -aciliminio para la formación de un enlace C-P .....	10
<b>3. Objetivos</b> .....	14
3.1. Objetivo general .....	14
3.2. Objetivos particulares .....	14
<b>4. Resultados y discusión</b> .....	15
4.1. Análisis retrosintético .....	15
4.2. Síntesis de la 2,5-dicetopiperazina (DKP) (S)-8 .....	15
4.3. Síntesis del ión <i>N</i> -aciliminio y fosfonilación diastereoselectiva .....	19
<b>5. Conclusiones</b> .....	34
<b>6. Parte experimental</b> .....	36
6.1. Generalidades .....	36
6.2. Síntesis de aminoácidos protegidos .....	37
6.2.1. Síntesis del prolinato de metilo (S)- <b>48</b> .....	37
6.2.2. Síntesis del glicinato de metilo <b>52</b> .....	37
6.2.3. Síntesis de <i>N</i> -( <i>t</i> -Butoxicarbonil)-glicina <b>49</b> .....	38

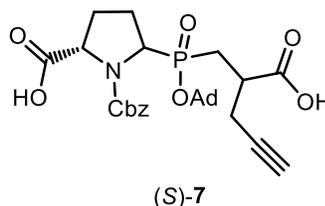
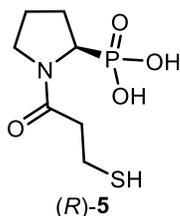
6.2.4. Síntesis de <i>N</i> -( <i>t</i> -Butoxicarbonil)-(S)-prolina (S)- <b>51</b> . .....	38
6.3. Síntesis de dipéptidos .....	39
6.3.1. <i>N</i> -( <i>t</i> -Butoxicarbonil)glicil-(S)-prolinato de metilo (S)- <b>50</b> .....	39
6.3.2. Síntesis del carboxilato de (S)- <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)prolil-glicinato de metilo (S)- <b>53</b> .....	40
6.4. Síntesis de (8aS)-hexahidropirrolo[1,2- <i>a</i> ]pirazina-1,4-diona (S)- <b>8</b> . .....	40
6.5. Síntesis del (8aS)- <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)-hexahidropirrolo[1,2- <i>a</i> ]pirazina-1,4-diona (S)- <b>56</b> .....	41
6.6. Síntesis de los ésteres fosfónicos y fosfínicos. ....	42
6.6.1. Síntesis del (1S,8aS)- <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)-hexahidropirrolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-4-ona fosfonato de dimetilo (S,S)- <b>59</b> .....	42
6.6.2. Síntesis del (1S,8aS)- <i>N</i> -( <i>t</i> -butoxicarbonil)-hexahidropirrolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-4-ona fosfonato de dietilo (S,S)- <b>65</b> .....	44
6.6.3. $\alpha$ -amino-C-fosfinatos (S,S,S)- <b>68</b> y (S,S,R)- <b>69</b> . .....	45
6.7. Síntesis de los ácidos $\alpha$ -aminofosfónico (S,S)- <b>43</b> y $\alpha$ -amino-C-fosfínico (S,S)- <b>45</b> . .....	46
6.7.1. Síntesis del ácido [(1S,8aS)-4-oxooctahidropirrolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1-il]-fosfónico (S,S)- <b>43</b> . .....	46
6.7.2. Síntesis del ácido [(1S,8aS)-4-oxooctahidropirrolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1-il](fenil)-fosfínico (S,S)- <b>45</b> .....	47
7. <b>Anexos</b> .....	49

## Resumen

Las 2,5-dicetopiperazinas (DKP) son péptidos cíclicos obtenidos a través de la condensación de dos  $\alpha$ -aminoácidos. Estas moléculas son consideradas como estructuras privilegiadas al ser relativamente pequeñas y poseer restricción conformacional, principalmente, las DKP's derivadas de L-prolina. Además, las DKP's se consideran como andamios clave en el desarrollo de nuevos fármacos, ya que son resistentes a la proteólisis enzimática. Específicamente, la DKP L-Pro-Gly es un núcleo muy importante al poseer diversas actividades biológicas y considerarse por sí sola como un neuropéptido al ser un potente agente nootrópico.

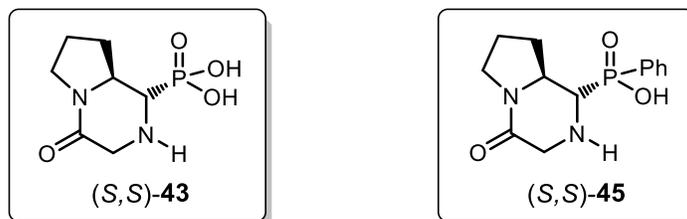


Por otra parte, los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos son los análogos más importantes de los  $\alpha$ -aminoácidos. La relación estructural que guardan con sus contrapartes carboxílicas les confiere una amplia gama de actividades biológicas. En este sentido, los análogos fosfónicos y fosfínicos cíclicos han cobrado mayor interés, ya que al presentar una estructura rígida les confiere mayor estabilidad y más selectividad en la unión en los receptores. Por ejemplo, el ácido  $\alpha$ -aminofosfónico (*R*)-**5** es un inhibidor de la angiotensina y un agente antihipertensivo; mientras que el  $\alpha$ -aminofosfínato (*S*)-**7** es un andamio para la construcción de péptidos fosfínicos que inhiben la actividad proteolítica de las metaloproteasas de Zn.

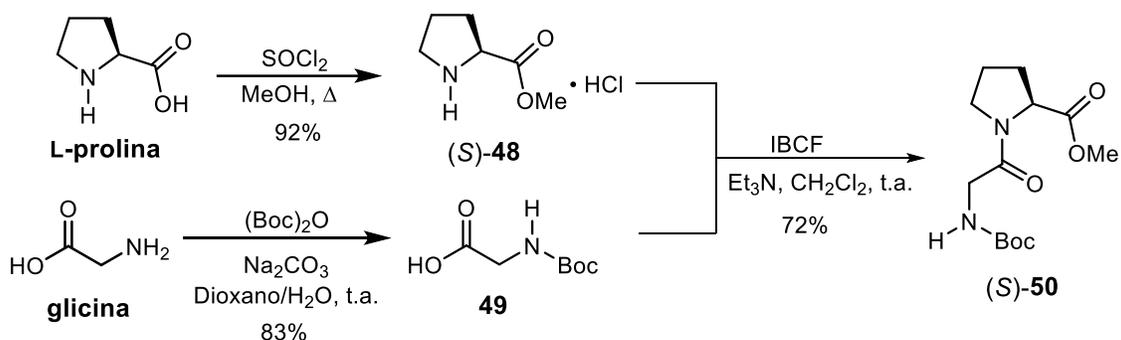


Con base en lo anterior, resulta de gran importancia la síntesis enantio y diastereoselectiva de nuevos derivados fosfónicos y fosfínicos que incorporan el núcleo

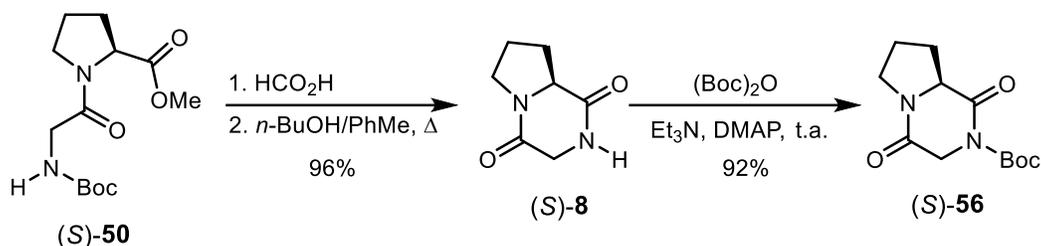
bicíclico de una DKP, es así como en este trabajo se describe por primera vez la síntesis diastereoselectiva del ácido  $\alpha$ -aminofosfónico (*S,S*)-**43** bicíclico y del ácido  $\alpha$ -aminofosfínico (*S,S*)-**45** bicíclico.



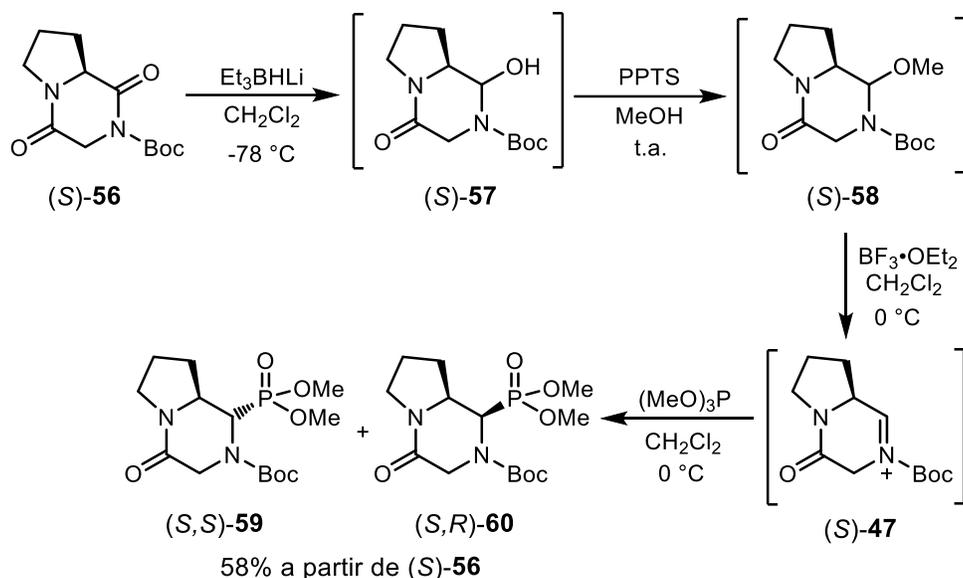
Para iniciar la síntesis de (*S,S*)-**43** y (*S,S*)-**45**, se utilizó como material de partida a la (*S*)-prolina, que al hacerse reaccionar con  $\text{SOCl}_2$  en MeOH proporcionó la Pro-OMe (*S*)-**48** con un rendimiento del 92%. Por otra parte, la glicina se hizo reaccionar con  $(\text{Boc})_2\text{O}$  y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en una mezcla dioxano/agua, obteniendo la glicina *N*-Boc protegida **49** con un rendimiento del 83%. Posteriormente, la condensación del clorhidrato del (*S*)-prolinato de metilo y la glicina-*N*-Boc protegida utilizando cloroformiato de isobutilo (IBCF) como agente de activación en presencia de trietilamina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente, proporcionó el dipéptido (*S*)-**50** con un rendimiento del 72%.



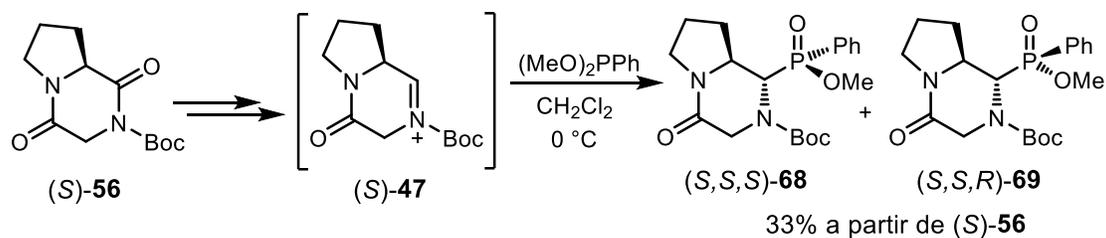
Con el péptido (*S*)-**50** en mano, este a través de una ciclación intramolecular utilizando ácido fórmico seguido del tratamiento con *n*-butanol en PhMe a reflujo, proporcionó la DKP (*S*)-**8** con un rendimiento del 96%, el cual se hizo reaccionar con  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  y DMAP, obteniendo la DKP *N*-Boc protegida (*S*)-**56** con un rendimiento del 92%.



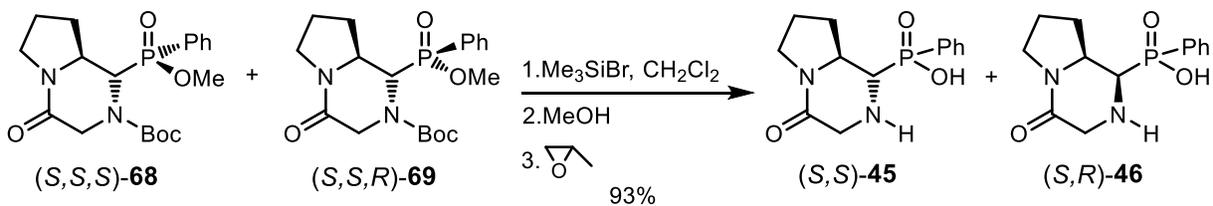
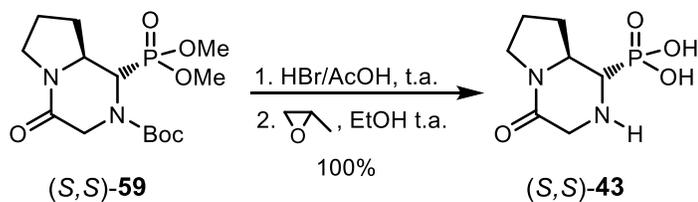
Una vez obtenida la DKP *N*-Boc (S)-56, esta se hizo reaccionar con  $\text{Et}_3\text{BHLi}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , obteniendo el hemiaminal (S)-57, que sin purificación adicional se trató con PPTS en MeOH, generándose el metoxiaminal (S)-58, el cual se hizo reaccionar con  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  para generar el ion *N*-aciliminio (S)-47, que al hacerse reaccionar con  $(\text{MeO})_3\text{P}$ , proporcionó los  $\alpha$ -aminofosfonatos (*S,S*)-59 y (*S,R*)-60 con un rendimiento del 58% a partir de la dicetopiperazina *N*-Boc protegida (S)-56, y con una relación diastereoisomérica de 97:3, en favor del diastereoisómero (*S,S*)-59



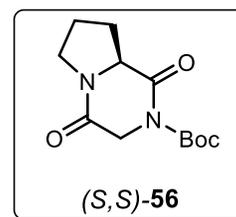
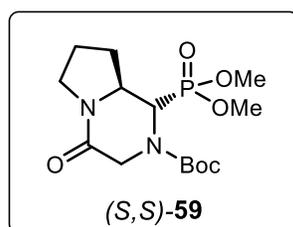
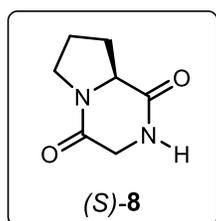
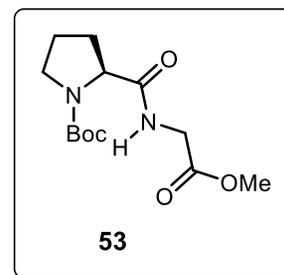
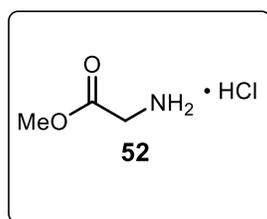
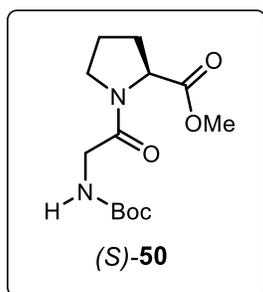
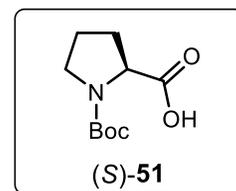
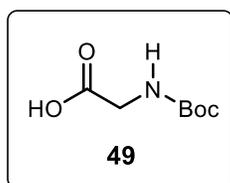
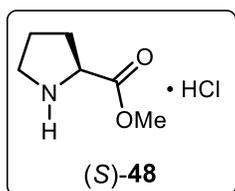
De manera similar, los  $\alpha$ -amino-*C*-fosfinatos (*S,S,S*)-68 y (*S,S,R*)-69 se obtuvieron también a partir de la DKP *N*-Boc (S)-56, que al someterse bajo la misma secuencia de reacciones descritas anteriormente, se logró obtener el ion *N*-aciliminio (S)-47, que al hacerse reaccionar con fenilfosfonita de dimetilo  $[(\text{MeO})_2\text{PPh}]$ , proporcionó los  $\alpha$ -amino-*C*-fosfinatos (*S,S,S*)-68 y (*S,S,R*)-69 con un rendimiento del 33% a partir del compuesto (S)-56.

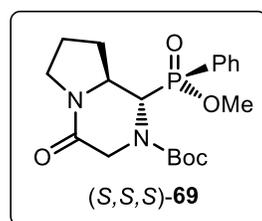
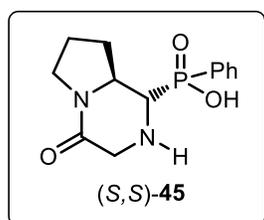
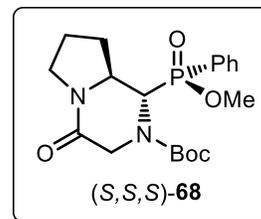
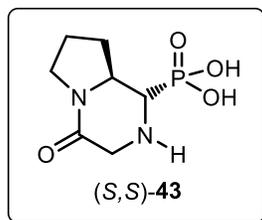
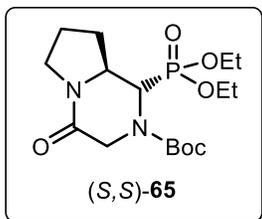


Finalmente, la hidrólisis del éster fosfónico  $(S,S)\text{-}59$  con una disolución de HBr en AcOH y la hidrólisis de los ésteres fosfónicos  $(S,S,S)\text{-}68$  y  $(S,S,R)\text{-}69$  con  $\text{Me}_3\text{SiBr}$ , generó los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónico bicíclico  $(S,S)\text{-}43$  y  $\alpha$ -amino-C-fosfónicos bicíclicos  $(S,S)\text{-}45$  y  $(S,R)\text{-}46$ , con un rendimiento del 100% y 93%, respectivamente.



# Índice de compuestos



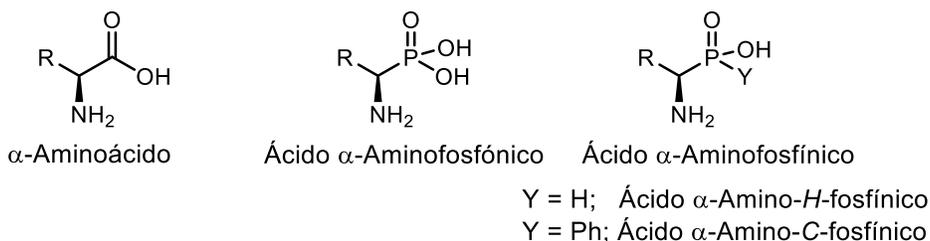


## Abreviaturas

[ $\alpha$ ]	Rotación específica	IBCF	Cloroformiato de <i>iso</i> -butilo
Ac	Acetilo	<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Ar	Aromático	Me	Metilo
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo	Mes	Mesitilo
CCF	Cromatografía en capa fina	MHz	Mega Hertz
CDI	1,1-Carbonildiimidazol	mL	Mililitros
Cp	Ciclopentadienil	mmol	Milimoles
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio	N	Normal
DKP	Dicetopiperazina	NMDA	<i>N</i> -Metil-D-aspartato
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina	NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	p.f.	Punto de fusión
DMSO	Dimetilsulfóxido	ppm	Partes por millón
DPP	Difenilfosfinoil	PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio
Eq	Equivalentes	Pro	Prolina
Et	Etilo	RMN	Resonancia magnética nuclear
g	Gramo	TBOx	Bis (8-quinolinato)
Gly	Glicina	TFA	Ácido trifluoroacético
h	Horas	THF	Tetrahidrofurano
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución	TMS	Trimetilsililo
Hz	Hertz	UV	Ultravioleta
		VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

# 1. Introducción

Recientemente, la síntesis de moléculas biológicamente activas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos ha tenido cada vez más importancia para la creación de nuevos compuestos con propiedades farmacológicas. El amplio potencial terapéutico de este grupo de compuestos ha motivado el desarrollo e implementación de múltiples métodos para la síntesis de nuevos aminoácidos,<sup>1</sup> péptidos<sup>2</sup> y sus análogos.<sup>3</sup> Una de las principales estrategias para la generación de análogos de  $\alpha$ -aminoácidos bioactivos es el remplazo isostérico, y dado que el grupo carboxílico en estos compuestos presenta complicaciones tales como la toxicidad idiosincrática que surge después de su metabolismo, el reemplazamiento de este grupo por un bioisótero resulta ser una alternativa viable y eficaz. En este contexto, los grupos fosfónico y fosfínico representan dos de los bioisóteros más importantes del grupo carboxílico en los  $\alpha$ -aminoácidos, generando los correspondientes ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -amino *C*- y *H*-fosfínicos.<sup>4</sup>



El uso de los grupos fosfónicos para llevar a cabo un reemplazo isostérico se ha investigado exitosamente, no sólo en  $\alpha$ -aminoácidos, sino también en  $\beta$ - y  $\gamma$ -aminoácidos, por ejemplo, en el diseño de análogos de los neurotransmisores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico

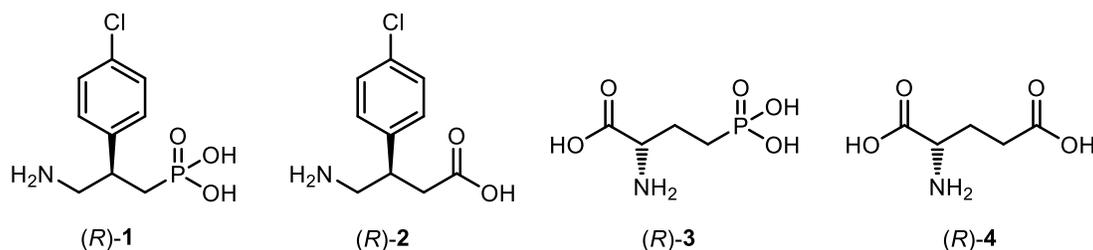
<sup>1</sup> (a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671; (b) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3018.

<sup>2</sup> So-Yeop, Han.; Young-Ah, K. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2447–2467.

<sup>3</sup> (a) Fosgerau, K.; Hoffmann, T. *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 122–128; (b) Craik, D. J.; Fairlie, D. P.; Liras, S.; Price, D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 136–147.

<sup>4</sup> (a) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballo, J. L.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Synthesis*. **2017**, *49*, 987–997; (b) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1–31; (c) Ballatore, C.; Huryn, D. M.; Smith, A. B. *Chem. Med. Chem* **2013**, *8*, 385–395; (d) Lejczak, B.; Kafarski, P. *Top Heterocycl. Chem.* **2009**, *20*, 31–63.

(GABA) y ácido L-glutámico, específicamente el fosfonobaclofén (*R*)-1 que en comparación con su análogo carboxílico (*R*)-2 muestra una actividad antagonista<sup>5</sup> y L-AP4 (*R*)-3, que en comparación con su contraparte carboxílica (*R*)-4, también muestra una actividad antagónica.<sup>6</sup>



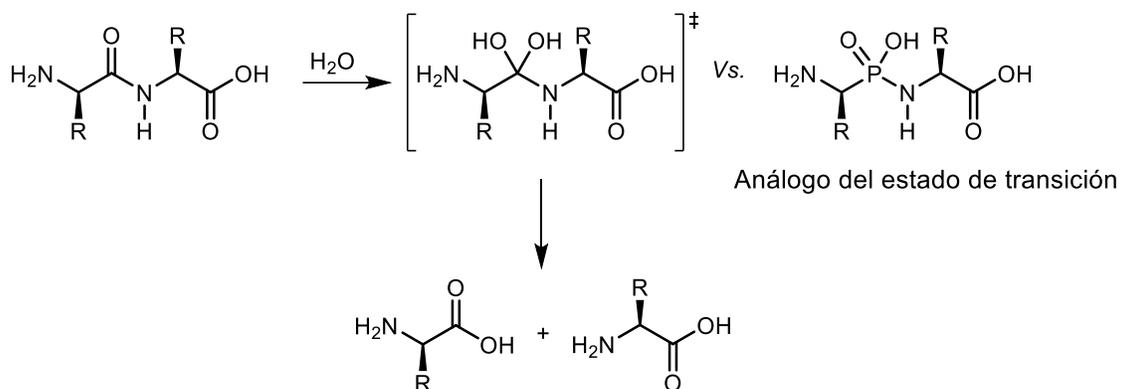
Además, los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos exhiben diversas actividades biológicas, las cuales se deben en gran parte a la relación estructural que guardan con sus análogos carboxílicos, los  $\alpha$ -aminoácidos.<sup>4,7</sup> En este sentido, está documentado que el grupo fosfónico mimetiza el intermediario tetraédrico formado durante la hidrólisis enzimática de péptidos (Esquema 1) y por ello, se sabe que los derivados de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos actúan como inhibidores enzimáticos involucrados en el metabolismo de péptidos endógenos.<sup>7,8</sup>

<sup>5</sup> Kerr, D. I. B.; Ong, J.; Prager, R. H.; Gynther, B. D.; Curtis, D. R. *Brain Res.* **1987**, *405*, 150–154.

<sup>6</sup> (a) Chen, Q.; Hao, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 297–301; (b) Schkeryantz, J. M.; Chen, Q.; Ho, J. D.; Atwell, S.; Shang, A.; Vargas, M. C.; Wang, J.; Monn, J. A.; Hao, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 612–617

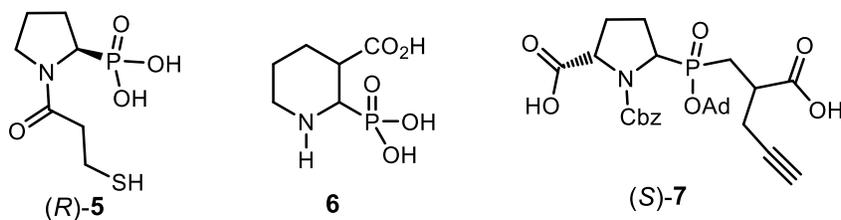
<sup>7</sup> (a) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *9*, 310–341; (b) Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955–5980; (c) Naydenova, E. D.; Todorov, P. T.; Troev, K. D. *Amino Acids* **2010**, *38*, 23–30; (d) Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264–289; (e) Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids. Chemistry and Biological Activity*. John Wiley & Sons Ltd.: England, **2000**.

<sup>8</sup> Azéma, L.; Baron, R.; Ladame, S.; Azema, L.; Baron, R.; Ladame, S. *Curr. Enzym. Inhib.* **2006**, *2*, 61–72.



Esquema 1.

Por lo anterior, el interés en la síntesis de estos derivados resultó en la exploración de la diversidad estructural que estos compuestos pueden poseer, y uno de los subgrupos con un gran potencial y aún inexplorado en su totalidad, son los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos cíclicos, que, a su vez, pueden ser análogos de los  $\alpha$ -aminoácidos cíclicos, como el ácido  $\alpha$ -aminofosfónico cíclico (*R*)-**5**, el cuál es un inhibidor en la angiotensina y un agente antihipertensivo,<sup>9</sup> el ácido  $\alpha$ -aminofosfónico cíclico **6**, que es un antagonista competitivo del receptor NMDA y análogo estructural del fármaco Sefotel,<sup>10</sup> y el  $\alpha$ -aminofosfínato (*S*)-**7** el cual es un andamio para la construcción de péptidos fosfínicos que inhiben la actividad proteolítica de las metaloproteasas de Zn.<sup>11</sup>



Adicionalmente, dentro de los  $\alpha$ -aminoácidos cíclicos, ha surgido el interés por la síntesis de los derivados bicíclicos de piperazina, tales como el de las 2,5-dicetopiperazinas<sup>12</sup> (DKP's) incorporando a la L-prolina, los cuales muestran una amplia gama de actividades

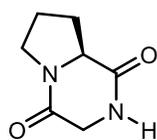
<sup>9</sup> Petrillo, E. W.; Spitzmiller, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *51*, 4929–4930.

<sup>10</sup> Dziuganowska, Z. A.; Slepokura, K.; Volle, J. N.; Virieux, D.; Pirat, J. L.; Kafarski, P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4947–4954.

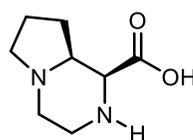
<sup>11</sup> Yiotakis, A.; Georgiadis, D.; Matziari, M.; Makaritis, A.; Dive, V. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1135–1158.

<sup>12</sup> Tullberg, M.; Grøtli, M.; Luthman, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7484–7491.

biológicas,<sup>13</sup> incluyendo las interacciones eficientes con receptores opioides,<sup>14</sup> actuando como potentes citotóxicos<sup>15</sup> y principalmente como neuromoduladores, incluyendo el agente nootrópico (S)-**8**.<sup>16</sup> Por otra parte, las piperazinas con este núcleo bicíclico se han utilizado como bloques de construcción en la síntesis de inhibidores de la proteasa del VIH<sup>17</sup> y se les atribuye también propiedades antihelmínticas.<sup>18</sup> Por lo tanto, la preparación de piperazinas bicíclicas como (S)-**9** considerado como un  $\alpha$ -aminoácido conformacionalmente restringido, se ha utilizado en la síntesis de peptidomiméticos.<sup>19</sup>



(S)-**8**



(S)-**9**

Dada la importancia que presentan las 2,5-dicetopiperazinas y el papel que desempeñan los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos, resulta de gran interés la síntesis diastereoselectiva de nuevos derivados fosfónicos y fosfínicos que incorporen el núcleo bicíclico de la DKP (S)-**8**, ya que este ofrece diversas aplicaciones y una amplia gama de actividades biológicas.<sup>20</sup> Por lo tanto, en este trabajo se propone llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de nuevos ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos que incorporen este núcleo.

<sup>13</sup> (a) Besada, P.; Mamedova, L.; Thomas, C. J.; Costanzi, S.; Jacobson, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2016–2025; (b) Prasad, C. *Peptides* **1995**, *16*, 151–164.

<sup>14</sup> Crescenzi, O.; Fraternali, F.; Picone, D.; Tancredi, T.; Balboni, G.; Guerrini, R.; Lazarus, L. H.; Salvadori, S.; Temussi, P. A. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *247*, 66–73.

<sup>15</sup> Caballero, E.; Avendan, C.; Mene, J. C.; Cheme, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6944–6951.

<sup>16</sup> Kolyaskinova, K. N.; Vichuszhnin, M. V.; Konstantinopols'kii, M. A.; Trofimov, S. S.; Gudasheva, T. A. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *46*, 96–102.

<sup>17</sup> (a) Dorsey, B. D.; Levin, R. B.; McDaniel, S. L.; Vacca, J. P.; Guare, J. P.; Drake, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3443–3451; (b) Rossen, K.; Weissman, S. A.; Sager, J.; Reamer, R. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6419–6422.

<sup>18</sup> Vardanyan, R.; Hruby, V. *Synthesis of Best-Seller Drugs* **2016**, 749–764.

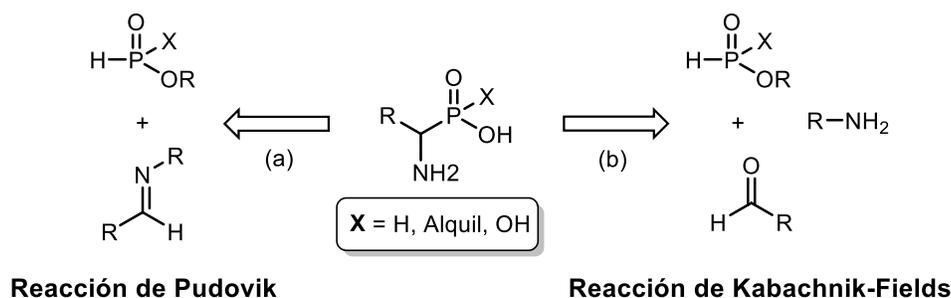
<sup>19</sup> Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244–1267.

<sup>20</sup> Borthwick, A. D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641–3716, y referencias ahí citadas.

## 2. Antecedentes

### 2.1. Síntesis de ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos acíclicos

Los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos han cobrado mucho interés en los últimos años, principalmente por sus aplicaciones químicas y biológicas,<sup>4,7,21</sup> por lo que se han desarrollado diversas metodologías para su obtención.<sup>22</sup> Dentro de las estrategias de síntesis más importantes para la obtención de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos, se encuentra la adición nucleofílica de fosfitos de dialquilo o diarilo a iminas, conocida como la reacción de Pudovik<sup>23</sup> (a), y la reacción tricomponente de aldehídos o cetonas, con aminas y fosfitos de alquilo, conocida como la reacción de Kabachnik-Fields (b) (Esquema 2).<sup>24,25</sup>



Esquema 2.

La reacción de Pudovik es uno de los métodos más convenientes para la preparación de  $\alpha$ -aminofosfonatos, intermediarios clave en la síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos. Un

<sup>21</sup> Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr. Med. Chem* **2001**, *1*, 302–312.

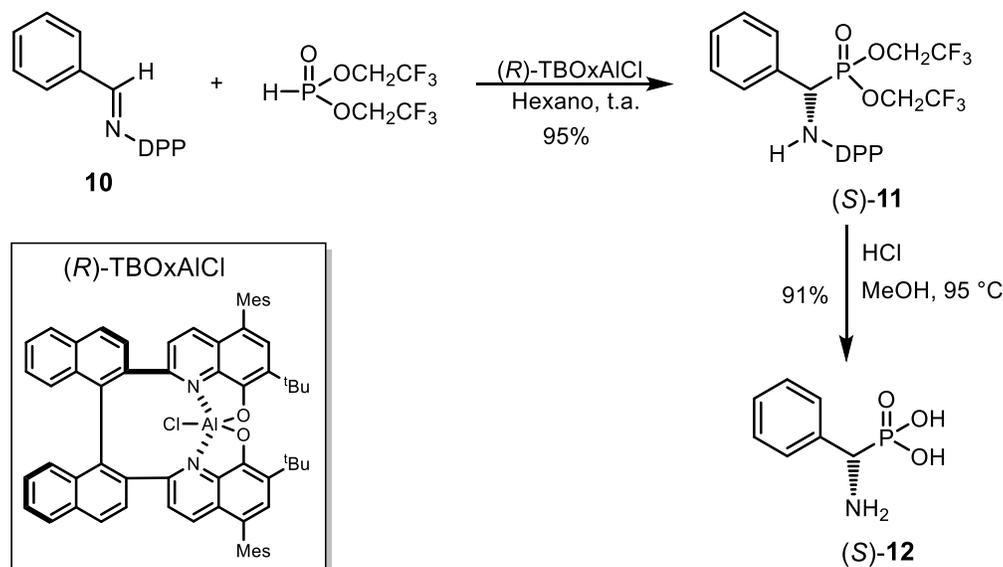
<sup>22</sup> (a) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 1745–1784; (b) Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6369–6412; (c) Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17–49.

<sup>23</sup> (a) Pudovik Reaction. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. **2010**, 515, 2280–2283; (b) Pudovik, A. N. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1950**, *73*, 499.

<sup>24</sup> (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1479–1484; (b) Zefirov, N.; Matveeva, E. D. *ARKIVOC*, **2008**, *2008*, 1–17; (c) Kabachnik, M. I.; Medved T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, *83*, 689; (d) Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528–1531.

<sup>25</sup> Smith, A. B. I.; Yager, K. M.; Taylor, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10879–10888.

ejemplo de esta reacción es el descrito por Abell y Yamamoto<sup>26</sup> quienes al hacer reaccionar la imina *N*-protegida **10** con el fosfito de bis-(2,2,2-trifluoroetilo) en presencia de cantidades catalíticas del complejo de aluminio unido al 8-(bisquinolinato) [(*R*)-TBoxAlCl], obtuvieron el  $\alpha$ -aminofosfonato (*S*)-**11** con un rendimiento del 95%, el cual por hidrólisis con HCl en MeOH, proporcionó la fosfofenilglicina (*S*)-**12** con un rendimiento del 91% y un exceso enantiomérico del 96% (Esquema 3).



Esquema 3.

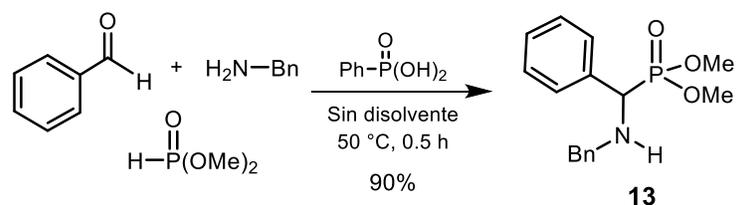
De manera similar, la reacción de Kabachnik-Fields también se ha utilizado ampliamente en la síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos. En comparación con otros métodos, la reacción *one-pot* es una estrategia sintética que ocupa la posición de liderazgo para la preparación de compuestos organofosforados.<sup>27</sup> Por ejemplo, Ordóñez y col.<sup>28</sup> llevaron a cabo la síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos a través de la reacción de benzaldehído con bencilamina y fosfito de dimetilo como fuente de fósforo, en presencia de ácido

<sup>26</sup> Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521–10523.

<sup>27</sup> (a) Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules* **2012**, *17*, 12821–12835; (b) Tibhe, G.; Lagunas-Rivera, S.; Vargas-Díaz, E.; García-Barradas, O.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6573–6581.

<sup>28</sup> Bedolla-Medrano, M.; Hernández-Fernández, E.; Ordóñez, M. *Synlett* **2014**, *25*, 1145–1149.

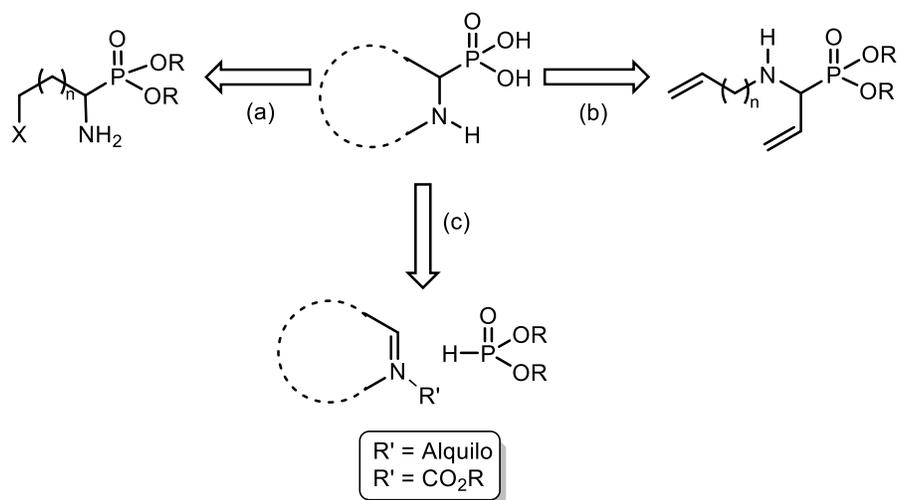
fenilfosfónico como catalizador, obteniendo el  $\alpha$ -aminofosfonato **13** con un rendimiento del 90% (Esquema 4).



Esquema 4.

## 2.2. Síntesis de ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos cíclicos

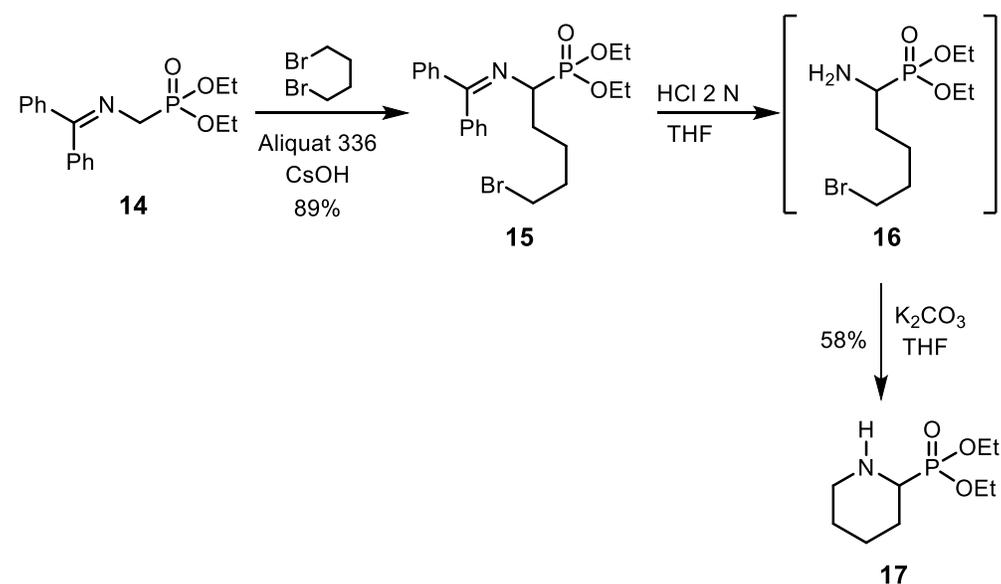
La síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos cíclicos también ha sido explorada, ya que estos compuestos pueden funcionar como herramientas útiles para la elucidación de los requerimientos conformacionales de un receptor. Dentro de los métodos de síntesis más utilizados para la obtención de estos compuestos, se encuentran tres métodos principales: (a) la ciclación del correspondiente  $\alpha$ -aminofosfonato lineal a través de la formación de un enlace C-N, (b) la metátesis intramolecular de cierre de anillo por la formación de un enlace C-C y (c) la adición de una fuente de fósforo a iminas o iones *N*-aciliminio mediante la formación de un enlace C-P (Esquema 5).



Esquema 5.

### 2.2.1. Ciclación de $\alpha$ -aminofosfonatos lineales a través de la formación de un enlace C-N

La ciclación de  $\alpha$ -aminofosfonatos lineales se puede ejemplificar con lo publicado por Ordóñez y col.,<sup>29</sup> quienes hicieron reaccionar el  $\alpha$ -iminofosfoglicinato de dietilo **14** con 1,4-dibromobutano en presencia de CsOH y Aliquat 336 como catalizador de transferencia de fase, obteniendo el  $\alpha$ -aminofosfonato **15** con un rendimiento de 89%, el cual por hidrólisis de la difenilamina con HCl, generó el  $\alpha$ -aminofosfonato **16**, que sin purificación adicional se trató con un exceso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, logrando así la ciclación intramolecular y la obtención del piperidín-2-fosfonato de dietilo **17** con un rendimiento del 58% (Esquema 6).



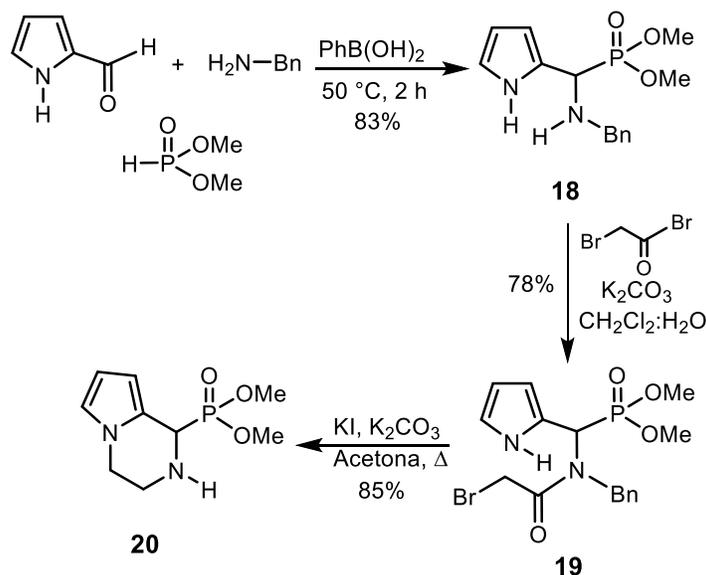
Esquema 6.

Otro ejemplo más reciente es el que describen también Ordóñez y col.,<sup>30</sup> quienes llevaron a cabo la síntesis del  $\alpha$ -aminofosfonato bicíclico **20** a partir del 2-formil-1*H*-pirrol, el cual al hacerse reaccionar con bencilamina y fosfito de dimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilborónico [PhB(OH)<sub>2</sub>] en ausencia de disolvente, proporcionó el  $\alpha$ -aminofosfonato **18** con un rendimiento del 83%. La reacción del compuesto **18** con

<sup>29</sup> Ramírez-Marroquín, O. A.; Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 308-3013.

<sup>30</sup> Cervera-Villanueva, J. M. J.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M. *Heteroat. Chem.* **2017**, 28, 21398.

bromuro de bromoacetilo y  $K_2CO_3$  en una mezcla  $CH_2Cl_2:H_2O$ , generó la correspondiente *N*-bromoacetamida **19** con un rendimiento del 78%, la cual al tratarse con yoduro de potasio (KI) y  $K_2CO_3$  en acetona a reflujo, favoreció la ciclación intramolecular, generando el  $\alpha$ -aminofosfonato bicíclico **20** con un rendimiento del 85% (Esquema 7).



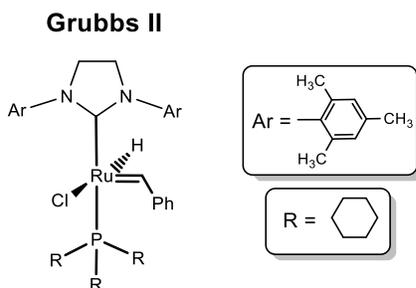
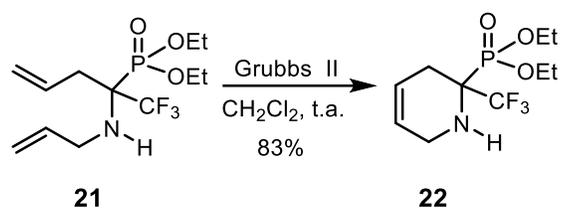
Esquema 7.

### 2.2.2. Metátesis intramolecular de cierre de anillo para la formación de un enlace C-C

La metátesis intramolecular es otro método muy efectivo para la síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos cíclicos. Por ejemplo, Osipov y col.,<sup>31</sup> lograron sintetizar el  $\alpha$ -aminfosfonato **22** cíclico a partir del fosfonato insaturado **21**, el cual se hizo reaccionar con 5% mol del catalizador de Grubbs (II) en  $CH_2Cl_2$ , obteniendo el correspondiente fosfonato cíclico **22** con un rendimiento del 83% (Esquema 8).<sup>32</sup>

<sup>31</sup> Vorobyeva, D. V.; Mailyan, A. K.; Peregudov, A. S.; Karimova, N. M.; Vasilyeva, T. P.; Bushmarinov, I. S.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Osipov, S. N. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 3524–3532.

<sup>32</sup> Grubbs, R. H.; O'Leary, D. J.; Warner, N. C.; Ogba, O. M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 4510–4544.



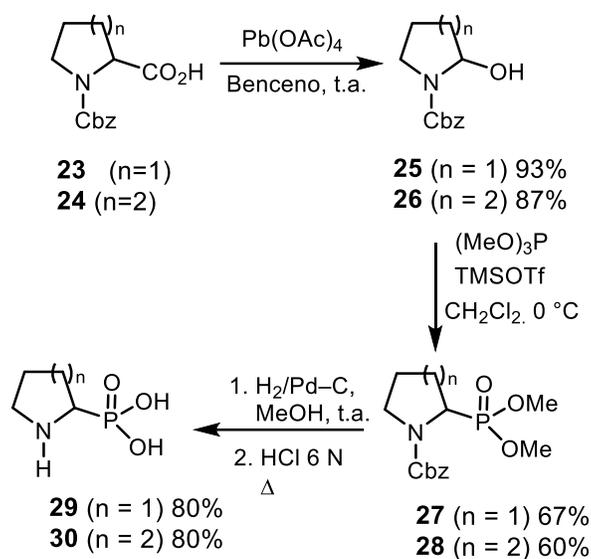
**Esquema 8.**

### 2.2.3. Adición de fósforo a iminas o iones *N*-aciliminio para la formación de un enlace C-P

La adición de fósforo a iminas o iones *N*-aciliminio es otra de las principales estrategias más utilizadas para la obtención de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos cíclicos.<sup>33</sup> Por ejemplo, Yoshifuji y col.,<sup>34</sup> llevaron a cabo la conversión de  $\alpha$ -aminoácidos cíclicos a sus correspondientes análogos fosfónicos. Así, la descarboxilación oxidativa de la L-prolina **23** y del ácido pipercolico **24** *N*-Cbz-protectados, con  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  en benceno a temperatura ambiente, proporcionó las 2-hidroxiaminas **25** y **26**, las cuales al hacerse reaccionar con TMSOTf y fosfito de trimetilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C, generó los  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos **27** y **28**, que por hidrólisis con HCl 6 N a reflujo, produjo los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos cíclicos **29** y **30** (Esquema 9).

<sup>33</sup> Revisar: (a) Ordóñez, M.; Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1–14; (b) Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3074–3081.

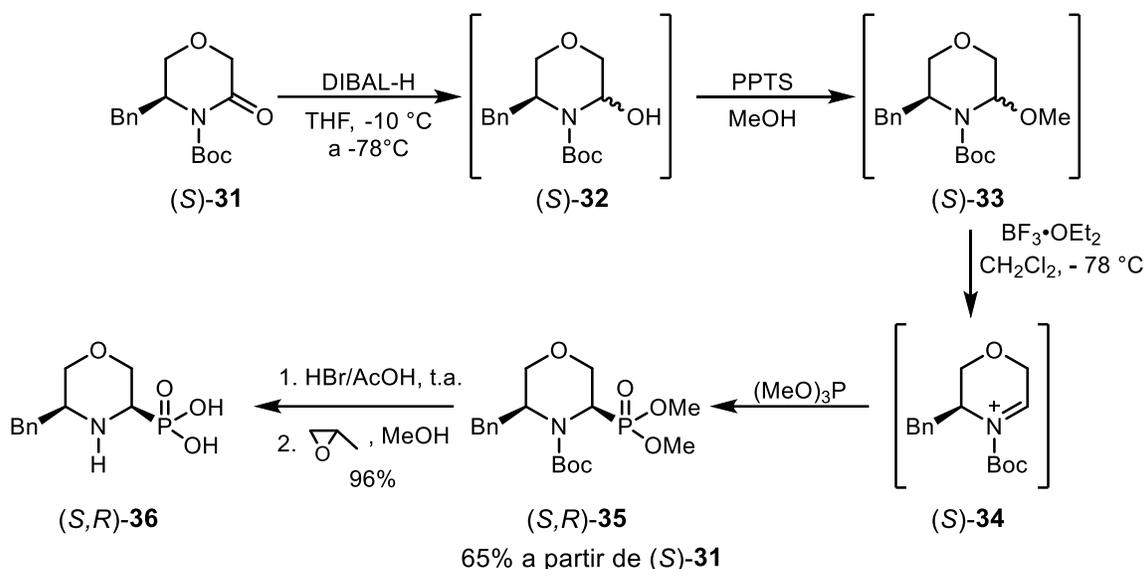
<sup>34</sup> Kaname, M.; Mashige, H.; Yoshifuji, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 531–536.



Esquema 9.

Otro ejemplo más reciente sobre la síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos cíclicos, es el descrito por Ordóñez y col.<sup>35</sup> La secuencia de reacciones inicia con la reducción de la morfolin-3-ona *N*-Boc protegida (*S*)-**31** con hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H) en THF a  $-78^\circ\text{C}$  para así obtener el hemiaminal (*S*)-**32**, que sin aislarse se hizo reaccionar con *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) en MeOH, obteniendo el metoxiaminal (*S*)-**33** que sin purificación adicional se hizo reaccionar con  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , generando el ión *N*-aciliminio (*S*)-**34**, el cual al hacerse reaccionar con fóstico de trimetilo en diclorometano, proporcionó el  $\alpha$ -aminofosfonato cíclico (*S,R*)-**35** con una relación diastereoisomérica de  $>98:2$  y un rendimiento del 65% a partir de la amida cíclica (*S*)-**31**. Finalmente, la hidrólisis del  $\alpha$ -aminofosfonato cíclico (*S,R*)-**35** con HBr en AcOH, seguido del tratamiento con óxido de propileno, condujo al ácido  $\alpha$ -aminofosfónico cíclico (*S,R*)-**36** diastereoisoméricamente puro (Esquema 10).

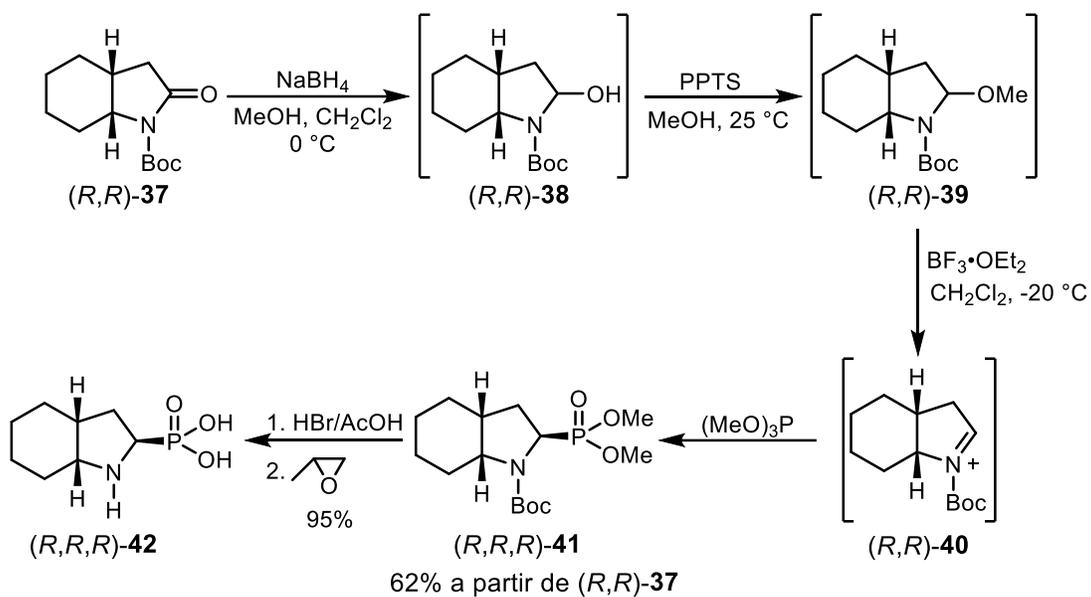
<sup>35</sup> Bonilla-Landa, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 485–487.



**Esquema 10.**

Adicionalmente, Ordóñez y col.,<sup>36</sup> llevaron a cabo la reacción de la lactama bicíclica *N*-Boc protegida (*R,R*)-**37**, con NaBH<sub>4</sub> en una disolución de MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniendo el hemiaminal (*R,R*)-**38**, el cual inmediatamente se hizo reaccionar con PPTS en MeOH, para generar el correspondiente metoxiaminal (*R,R*)-**39**, que al tratarse con BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> condujo al ión *N*-aciliminio (*R,R*)-**40**, que sin purificación adicional se hizo reaccionar con (MeO)<sub>3</sub>P generando el α-aminofosfonato (*R,R,R*)-**41** como único diastereoisómero y con un rendimiento del 62% a partir del compuesto (*R,R*)-**37**. Finalmente, la hidrólisis del éster fosfónico con una disolución de HBr al 33% en AcOH, seguido del tratamiento con óxido de propileno, proporcionó el ácido α-aminofosfónico (*R,R,R*)-**42** con un rendimiento del 95% (Esquema 11).

<sup>36</sup> Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 6781–6787



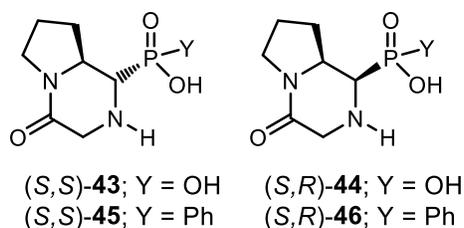
**Esquema 11.**

Con base en lo anterior, se han desarrollado distintas metodologías para la obtención de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos que poseen importancia biológica; sin embargo, la síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos bicíclicos es aún inexplorada en su totalidad, lo cual da pauta para la preparación de nuevos compuestos bioactivos con alto valor agregado, como son los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos derivados de las 2,5-dicetopiperazinas.

### 3. Objetivos

#### 3.1. Objetivo general

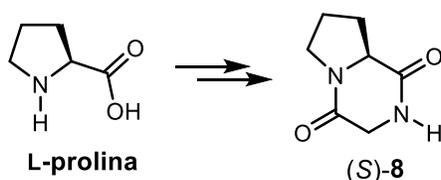
Desarrollar un método eficiente para la síntesis diastereoselectiva de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos bicíclicos (*S,S*)-**43**, (*S,R*)-**44**, y  $\alpha$ -aminofosfínicos bicíclicos (*S,S*)-**45** y (*S,R*)-**46**.



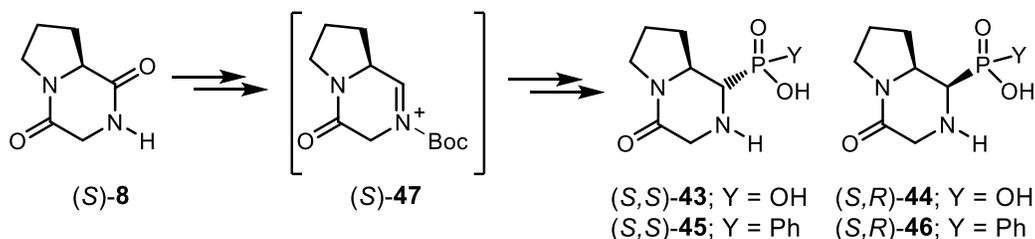
Para cumplir el objetivo general de esta tesis se proponen los siguientes objetivos particulares:

#### 3.2. Objetivos particulares

- Establecer las condiciones óptimas de reacción para la obtención de la dicetopiperazina (*S*)-**8** a partir de L-prolina.



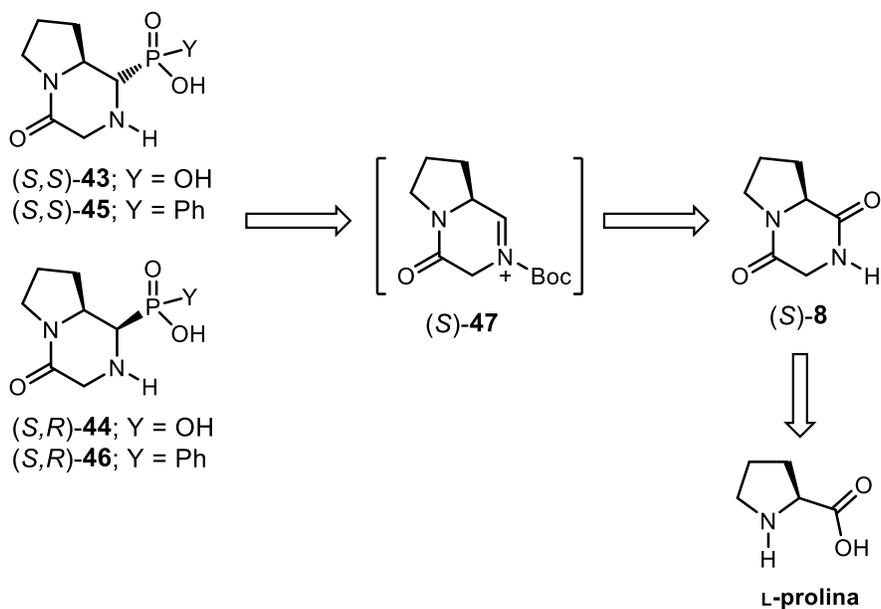
- Establecer un método eficiente para la obtención del ión *N*-aciliminio (*S*)-**47** a partir de la dicetopiperazina (*S*)-**8** y su fosfonilación diastereoselectiva para la obtención de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos (*S,S*)-**43**, (*S,R*)-**44**, y  $\alpha$ -amino-*C*-fosfínicos (*S,S*)-**45** y (*S,R*)-**46**,



## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Análisis retrosintético

Para llevar a cabo la síntesis diastereoselectiva de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos (*S,S*)-**43**, (*S,R*)-**44** y  $\alpha$ -aminofosfínicos (*S,S*)-**45** y (*S,R*)-**46**, se planteó el siguiente análisis retrosintético (Esquema **12**):



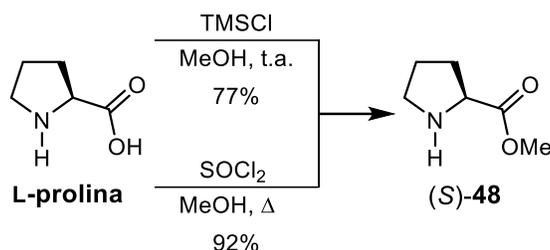
Esquema 12.

De acuerdo con el análisis retrosintético propuesto en el Esquema **12**, la síntesis de las moléculas objetivo se puede dividir en 3 etapas, la primera etapa será la preparación de la dicetopiperazina (*S*)-**8**, un intermediario clave. La siguiente etapa consistirá en la formación del ión *N*-aciliminio (*S*)-**47** y su fosfonilación diastereoselectiva y la última etapa será la hidrólisis de los ésteres fosfónicos y fosfínicos.

### 4.2. Síntesis de la 2,5-dicetopiperazina (DKP) (*S*)-**8**.

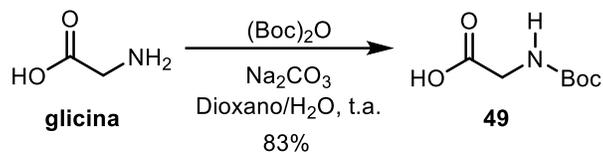
Para la síntesis de la DKP (*S*)-**8**, inicialmente se propuso realizar la condensación de la glicina y L-prolina para la obtención del dipéptido correspondiente que por medio de una ciclación intramolecular generaría la DKP deseada. Para lograr lo anterior, inicialmente se llevó a cabo la reacción de la L-prolina con cloruro de trimetilsilano (TMSCl) en MeOH

a temperatura ambiente,<sup>37</sup> generando el éster metílico (S)-**48** con un rendimiento del 77%. Con la finalidad de mejorar el rendimiento en un segundo ensayo la L-prolina se hizo reaccionar con cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>) en MeOH a reflujo, obteniendo el L-prolinato de metilo (S)-**48** con un rendimiento del 92% (Esquema 13).



**Esquema 13.**

Por otra parte, para evitar reacciones secundarias, también se realizó la protección de la funcionalidad amina en la glicina. Para lograr lo anterior, la glicina se hizo reaccionar con di-*t*-butildicarbonato [(Boc)<sub>2</sub>O] y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base en una mezcla dioxano:agua a temperatura ambiente, obteniéndose la glicina *N*-Boc protegida **49** con un rendimiento del 83% (Esquema 14).

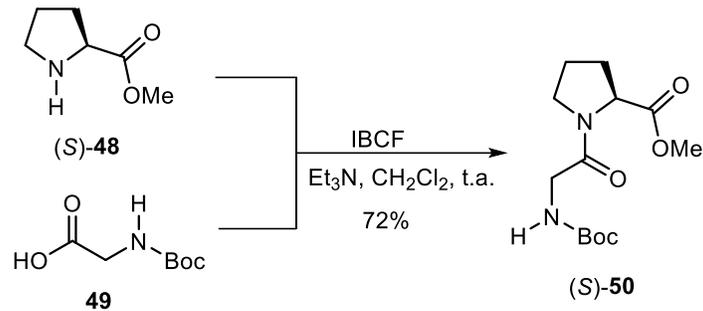


**Esquema 14**

Una vez obtenido el L-prolinato de metilo (S)-**48** y la glicina *N*-Boc protegida **49** y siguiendo el procedimiento descrito en la literatura,<sup>38</sup> se llevó a cabo el acoplamiento utilizando cloroformiato de *iso*-butilo (IBCF) como agente activante y trietilamina (Et<sub>3</sub>N) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente, obteniendo el dipéptido (S)-**50** con un rendimiento del 72% (Esquema 15).

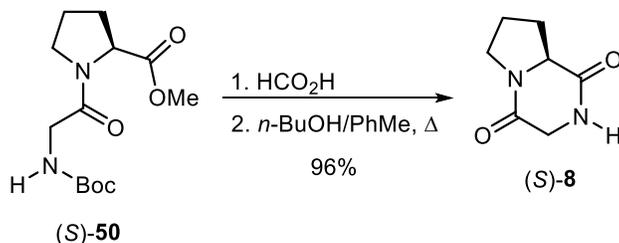
<sup>37</sup> Li, J.; Sha, Y. *Molecules* **2008**, *13*, 1111–1119.

<sup>38</sup> (a) Cervera-Villanueva, J. M. J.; Viveros-Ceballos, J. L.; Linzaga-Elizalde, I.; Ordóñez, M. *J. Pept. Sci.* **2016**, *22*, 70-75 (b) Selvakumar, S.; Sivasankaran, D.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3156-3162.



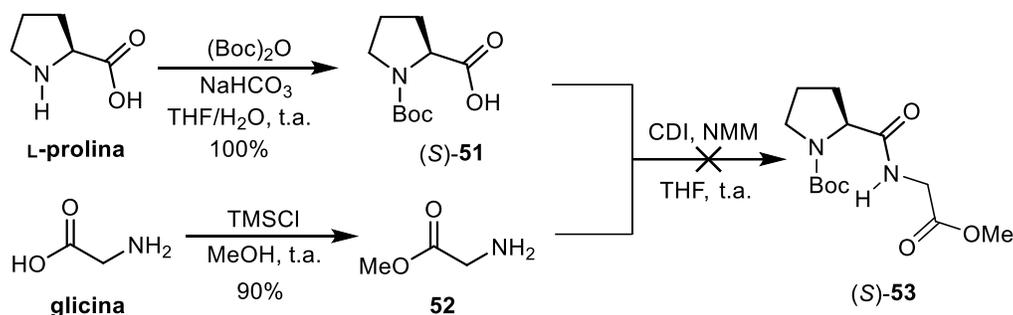
**Esquema 15.**

Por otra parte, la reacción del dipéptido (S)-50 con ácido fórmico para remover el grupo protector Boc, seguido por la ciclación intramolecular con *n*-butanol y tolueno a reflujo, proporcionó la dicetopiperazina (DKP) (S)-8 con un rendimiento del 96% (Esquema 16).



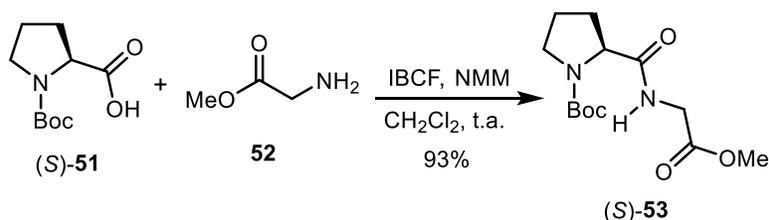
**Esquema 16.**

Con el fin de optimizar los rendimientos químicos para la obtención de la DKP (S)-8, se decidió utilizar otra ruta sintética alterna. Para ello, la L-prolina se hizo reaccionar con (Boc)<sub>2</sub>O en THF y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, generando la prolina-*N*-Boc protegida (S)-51 con un rendimiento cuantitativo. Por otra parte, la glicina se hizo reaccionar con TMSCl en MeOH para generar el glicinato de metilo 52 con un rendimiento del 90%. Posteriormente, se hicieron reaccionar los aminoácidos protegidos (S)-51 y 52 con carbonildiimidazol (CDI) como agente activante y *N*-metilmorfolina (NMM); sin embargo, bajo estas condiciones de reacción se obtuvo una mezcla compleja de productos de difícil purificación (Esquema 17).



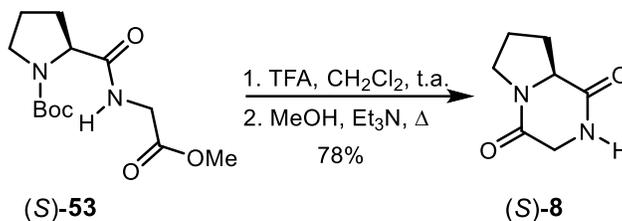
Esquema 17.

Debido a los resultados anteriores, en un segundo ensayo se hizo reaccionar la prolina *N*-Boc protegida (S)-51 y el glicinato de metilo 52 con IBCF como agente de acoplamiento, en presencia de NMM, lográndose obtener el dipéptido (S)-53 con un rendimiento del 93% (Esquema 18).



Esquema 18.

Con el dipéptido (S)-53 en mano, se llevó a cabo la ciclación intramolecular para obtener la DKP (S)-8. Para lograr lo anterior, el dipéptido (S)-53 se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (TFA) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente con la finalidad de remover el grupo Boc, seguido del tratamiento con  $\text{Et}_3\text{N}$  en MeOH a reflujo, obteniendo la dicetopiperazina (S)-8 con un rendimiento del 78% (Esquema 19).

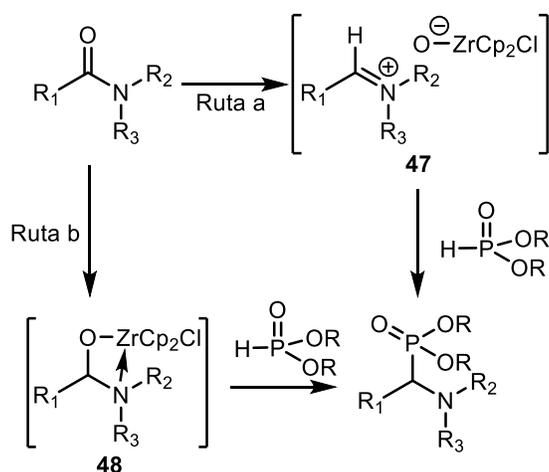


Esquema 19.

De acuerdo con los resultados anteriores, se logró optimizar la obtención de la DKP (S)-8 aumentando el rendimiento global de 53% a 65% con el segundo método.

### 4.3. Síntesis del ión *N*-aciliminio y fosfonilación diastereoselectiva

Existen diversos métodos para preparar iminas o iones iminio y su fosfonilación; En este sentido, es posible llevar a cabo la transformación química de una amida a una imina utilizando el reactivo de Schwartz,<sup>39</sup> que posteriormente puede tratarse con un reactivo nucleofílico de fósforo para generar el correspondiente  $\alpha$ -aminofosfonato o  $\alpha$ -aminofosfinato según sea el caso. De acuerdo con el mecanismo propuesto por Tang y col.<sup>40</sup> se puede llevar a cabo la adición de fósforo ya sea mediante la formación de un ion iminio **47** siguiendo la ruta “a” o por una coordinación del nitrógeno con el complejo de zirconio **48** como ocurre en la ruta “b” (Esquema 20).

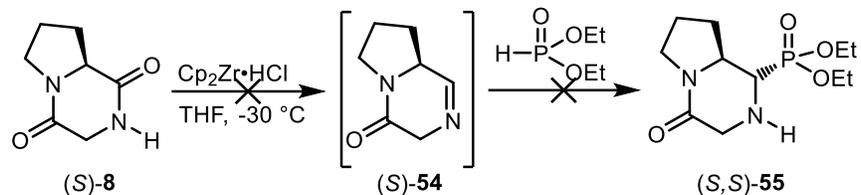


Esquema 20.

Bajo este principio, la DKP (*S*)-**8** se hizo reaccionar con el reactivo de Schwartz ( $Cp_2ZrHCl$ ) para generar la correspondiente imina (*S*)-**54** que sin purificación adicional se trató con fosfito de dietilo; sin embargo, bajo estas condiciones se obtuvo una mezcla compleja de productos que al tratar de purificar se observaban productos no deseados y el compuesto de partida (Esquema 21).

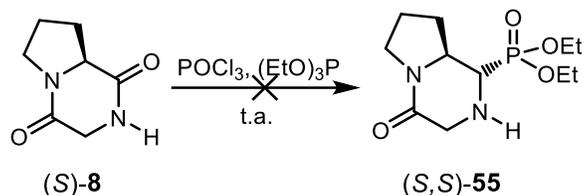
<sup>39</sup> (a) Deng, H.-Q.; Qian, X.-Y.; Li, Y.-X.; Zheng, J.-F.; Xie, L.; Huang, P.-Q. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 258; (b) Lanza, G.; Chiacchio, M. A.; Giofré, S. V.; Romeo, R.; Merino, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 95–104; (c) Shirokane, K.; Wada, T.; Yoritake, M.; Minamikawa, R.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 512–516.

<sup>40</sup> Gao, Y.; Huang, Z.; Zhuang, R.; Xu, J.; Zhang, P.; Tang, G.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4214–4217.



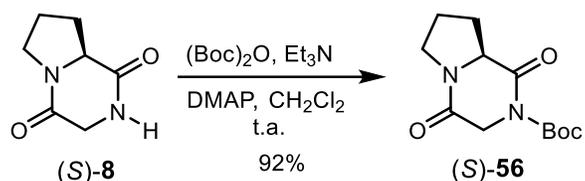
**Esquema 21.**

Debido a los resultados anteriores, se decidió utilizar otro método para la obtención del  $\alpha$ -aminofosfonato deseado de acuerdo con lo publicado por Tordo y col.<sup>41</sup> Para ello, la DKP (S)-8 se hizo reaccionar con  $\text{POCl}_3$  seguido del tratamiento con  $(\text{EtO})_3\text{P}$ ; sin embargo, bajo estas condiciones nuevamente no fue posible obtener el  $\alpha$ -aminofosfonato (S,S)-55 (Esquema 22).



**Esquema 22**

Con base en los resultados anteriores, se decidió llevar a cabo la adición diastereoselectiva de fósforo a través del protocolo descrito por Ordóñez y col.<sup>33,35,36</sup> a partir de iones *N*-aciliminio. Está bien documentado en la literatura que para formar un ión *N*-aciliminio sobre una amida es crucial la protección del nitrógeno con un grupo acilo.<sup>42</sup> Atendiendo a estos antecedentes, inicialmente, la DKP (S)-8 se hizo reaccionar con  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , DMAP y  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente, obteniendo la DKP *N*-Boc protegida (S)-56 con un rendimiento del 92% (Esquema 23)

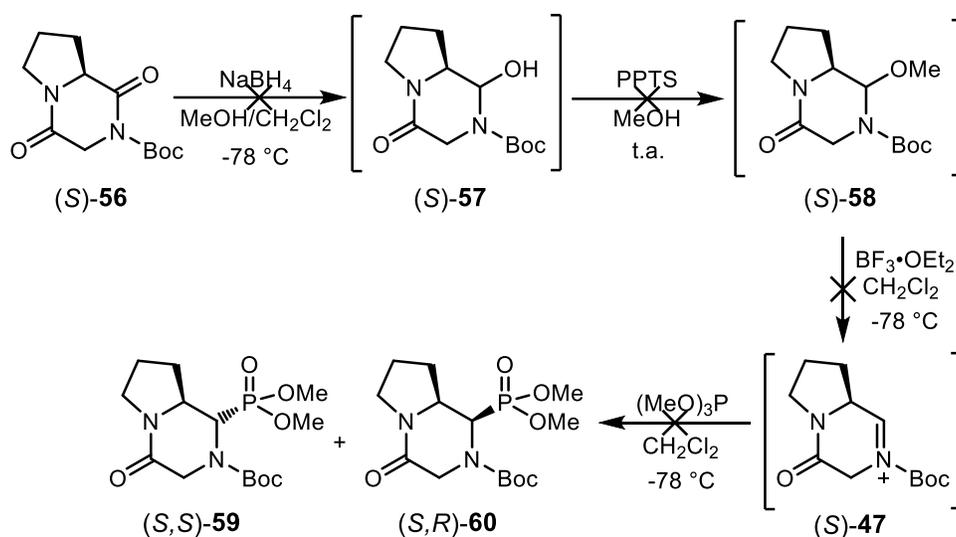


**Esquema 23**

<sup>41</sup> Olive, G.; Le Moigne, F.; Mercier, A.; Rockenbauer, A.; Tordo, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9095-9099.

<sup>42</sup> Wu, P.; Nielsen, T. E.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811-7856.

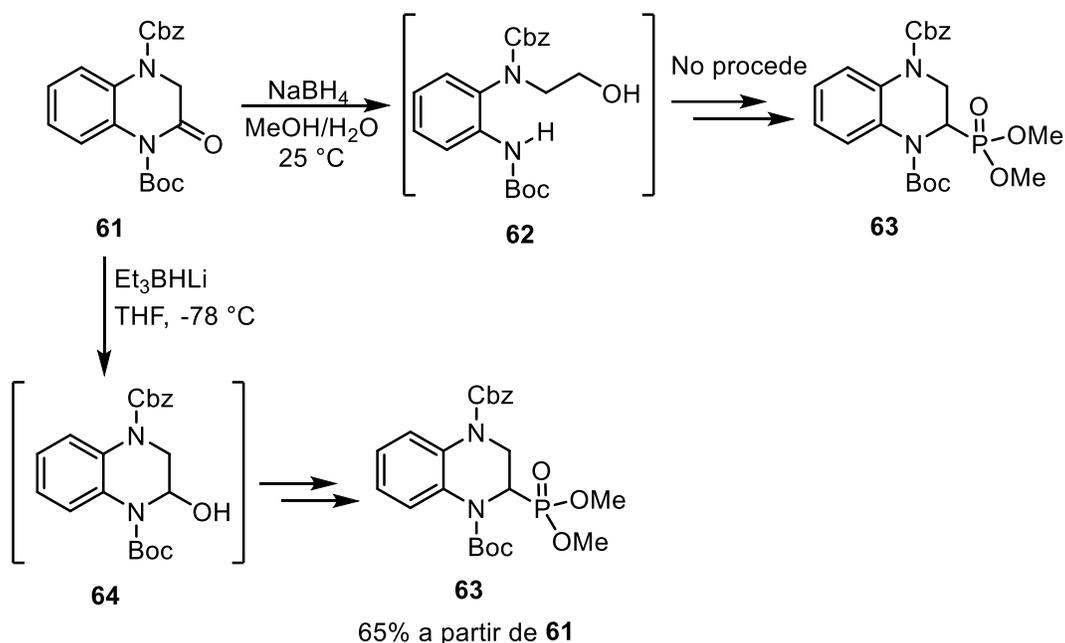
Una vez obtenido el compuesto (S)-**56**, este se hizo reaccionar con NaBH<sub>4</sub> en una mezcla MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) a -78 °C, para así obtener el correspondiente hemiaminal (S)-**57**; sin embargo, bajo estas condiciones se observó la formación de múltiples productos. A pesar de ello, se decidió hacer reaccionar el residuo resultante con *p*-toluenesulfonato de piridinio (PPTS) en MeOH y así generar el metoxiaminal (S)-**58**, el cual al hacerse reaccionar con BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> para obtener el ion *N*-aciliminio (S)-**47**, seguido de la adición de (MeO)<sub>3</sub>P generaría los α-aminofosfonatos (S,S)-**59** y (S,R)-**60**. En el análisis en RMN <sup>1</sup>H no se lograron observar los productos deseados y únicamente se pudo recuperar trazas de la DKP *N*-Boc protegida (S)-**56** (Esquema 24).



**Esquema 24.**

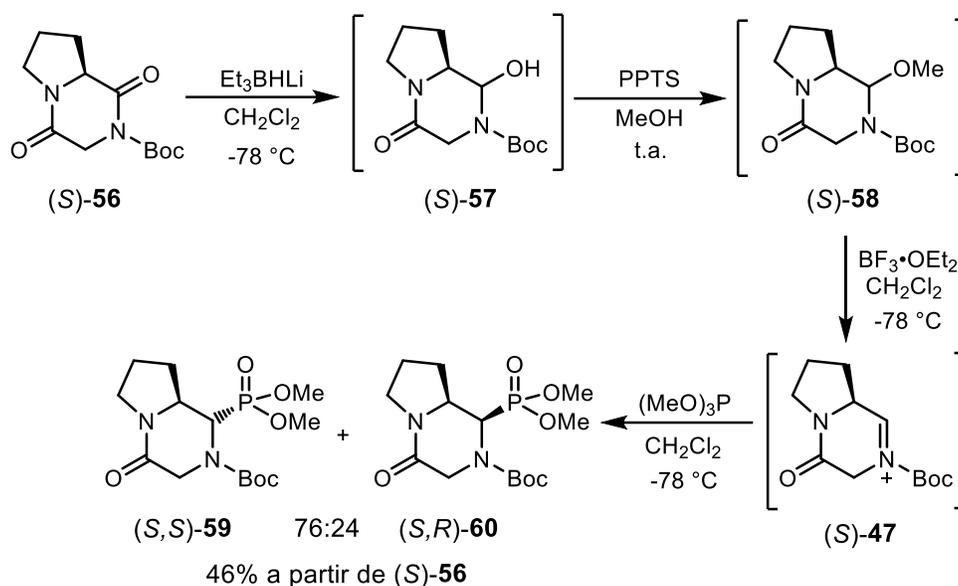
Por otra parte, el grupo de investigación de Ordóñez y col.<sup>43</sup> encontró que durante la reducción de la lactama *N*-Boc protegida **61** con NaBH<sub>4</sub> no se generaba el hemiaminal correspondiente **64**, aislando en su lugar el producto abierto **62**. Con base en lo anterior, se decidió cambiar de agente reductor utilizando ahora el Et<sub>3</sub>BHLi en THF a -78 °C, logrando obtener el hemiaminal **64**, el cual se transformó en el α-aminofosfonato **63** (Esquema 25).

<sup>43</sup> Argüello-Velasco, R. O. "Síntesis de nuevos ácidos α-aminofosfónicos derivados de piperazina y 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina". Tesis de Maestría, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 2016.



**Esquema 25.**

Con estos antecedentes, la DKP *N*-Boc protegida (*S*)-**56** se hizo reaccionar con trietilborohidruro de litio ( $\text{Et}_3\text{BHLi}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , obteniendo el hemiaminal (*S*)-**57**, que sin purificación adicional se trató con PPTS en MeOH a temperatura ambiente, generándose el metoxiaminal (*S*)-**58**, el cual se hizo reaccionar con  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  para generar el ión *N*-aciliminio (*S*)-**47**, que se hizo reaccionar con  $(\text{MeO})_3\text{P}$ , lográndose obtener así los  $\alpha$ -aminofosfonatos (*S,S*)-**59** y (*S,R*)-**60** con una relación diastereoisomérica de 76:24 y un rendimiento del 46% a partir de la DKP *N*-Boc protegida (*S*)-**56** (Esquema 26).

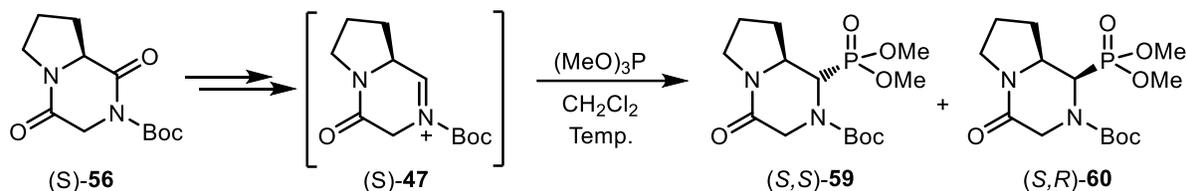


**Esquema 26.**

La diastereoselectividad de la adición de fósforo se evaluó por resonancia magnética nuclear de fósforo 31 (RMN <sup>31</sup>P); y de acuerdo con las señales observadas en 22.9 y 23.5 ppm, se pudo inferir la existencia de 2 diastereoisómeros en una relación 76:24, lo cual indicaría una modesta diastereoselectividad en la reacción de fosfonilación.

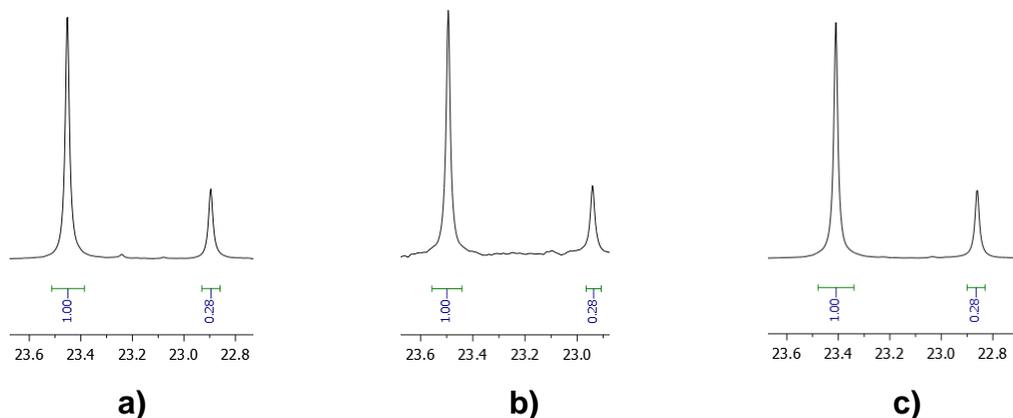
Con estos resultados, se intentó optimizar las condiciones de reacción para evaluar la diastereoselectividad en la adición de fósforo al ión *N*-aciliminio **(S)-47** y así obtener el α-aminofosfonato **(S,S)-59** con una mejor relación diastereoisomérica. En este contexto, el ión *N*-aciliminio **(S)-47** se hizo reaccionar con (MeO)<sub>3</sub>P a -78 °C, obteniendo los α-aminofosfonatos cíclicos **(S,S)-59** y **(S,R)-60** con una relación diastereoisomérica de 76:24 y un rendimiento del 46%. En un segundo ensayo se decidió incrementar la temperatura a -20 °C, obteniéndose los α-aminofosfonatos **(S,S)-59** y **(S,R)-60** con un rendimiento de 45% y una relación diastereoisomérica de 76:24. Observando que se mantenían constantes tanto el rendimiento como la relación diastereoisomérica, se decidió utilizar una temperatura más alta. Así, en un tercer ensayo se llevó a cabo la reacción de fosfonilación a 0 °C, obteniendo los α-aminofosfonatos cíclicos **(S,S)-59** y **(S,R)-60** con una relación diastereoisomérica de 76:24 y un rendimiento del 58% (Tabla 1).

**Tabla 1.** Síntesis de los  $\alpha$ -aminofosfonatos (*S,S*)-**59** y (*S,R*)-**60**.



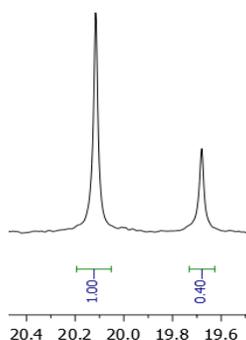
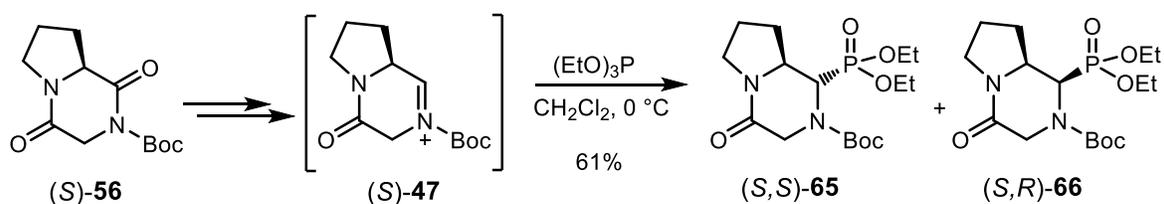
Ensayo	Temperatura (°C)	Relación diastereoisomérica ( <i>S,S</i> : <i>S,R</i> )	Rendimiento a partir de ( <i>S</i> )- <b>56</b> (%)
1	-78 °C	76:24	46%
2	-20 °C	76:24	45%
3	0 °C	76:24	58%

Las dos señales simples que se pudieron identificar en RMN de <sup>31</sup>P podrían pertenecer a (*S,S*)-**59** y su diastereoisómero minoritario (*S,R*)-**60**. Además, se lograron identificar estas mismas señales sin cambio significativo en los tres ensayos realizados a distintas temperaturas (Figura 1).



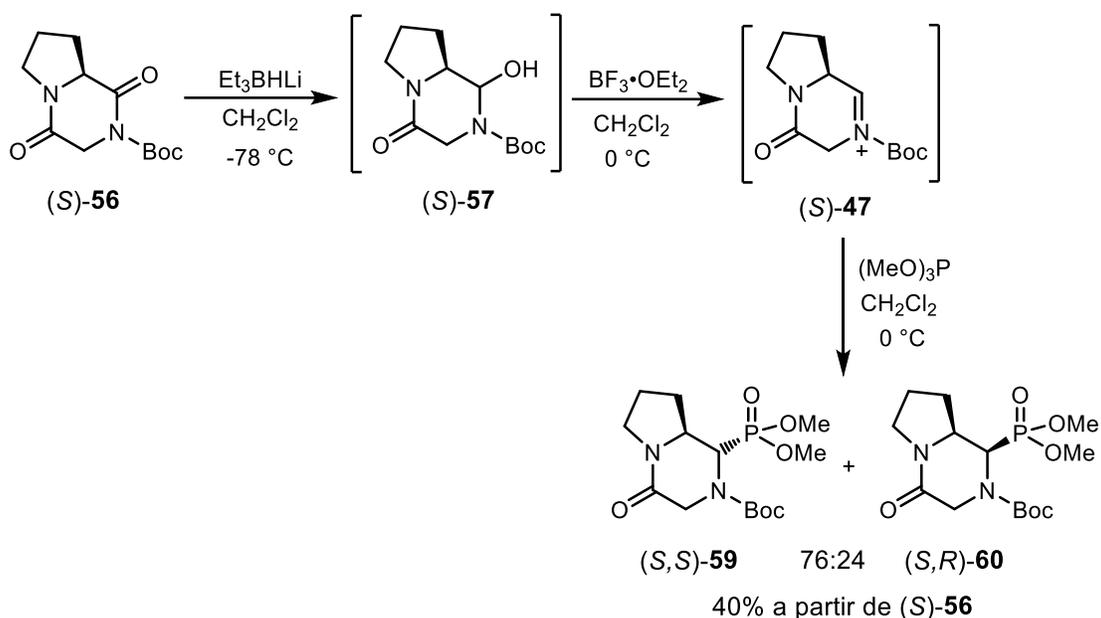
**Figura 1.** RMN de <sup>31</sup>P para la mezcla de los  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos (*S,S*)-**59** y (*S,R*)-**60**. (a) -78 °C, (b) -20 °C y (c) 0 °C.

Al no observar un cambio en la diastereoselectividad, se decidió cambiar el tamaño del nucleófilo para llevar a cabo la adición de fósforo, lo cual en principio debería producir una mayor diastereoselectividad debido al impedimento estérico que genera el nucleófilo de mayor volumen. Para ello, el ion *N*-aciliminio (*S*)-**47** se hizo reaccionar con fosfito de dietilo [(EtO)<sub>3</sub>P] a 0 °C, obteniendo los fosfonatos de dietilo (*S,S*)-**65** y (*S,R*)-**66** con una relación diastereoisomérica de 72:28 y un rendimiento del 61% (Esquema 27).



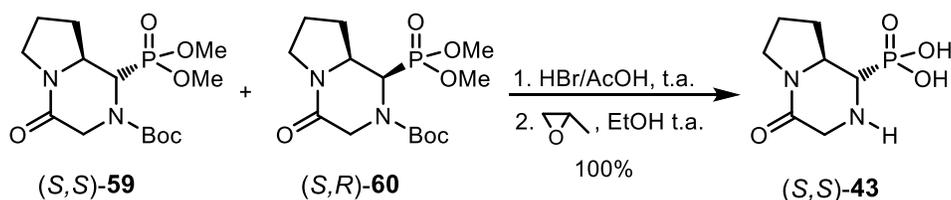
**Esquema 27.**

Por otra parte, se intentó optimizar la síntesis de los  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos (*S,S*)-**59** y (*S,R*)-**60**, donde se decidió prescindir de la formación del metoxiaminal (*S*)-**58**, pasando de este modo directamente del hemiaminal (*S*)-**57** al ión *N*-aciliminio (*S*)-**47**. Para lograr lo anterior, la DKP *N*-Boc protegida (*S*)-**56** se hizo reaccionar con  $\text{Et}_3\text{BHLi}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$  para así obtener el hemiaminal (*S*)-**57**, que sin purificación adicional se hizo reaccionar con  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  para generar directamente el ion *N*-aciliminio (*S*)-**47**, el cual se trató con  $(\text{MeO})_3\text{P}$  a  $0^\circ\text{C}$ , lográndose obtener los  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos (*S,S*)-**59** y (*S,R*)-**60** con una relación diastereoisomérica de 76:24 y un rendimiento del 40% a partir de la DKP *N*-Boc protegida (*S*)-**56** (Esquema **28**).



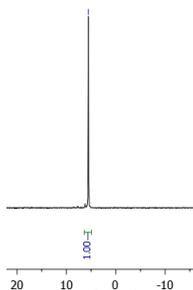
Esquema 28

Con los resultados anteriores en mano y al no observar un cambio significativo en la adición diastereoselectiva de fósforo, se procedió a la hidrólisis del éster fosfónico y la remoción del grupo protector Boc en los  $\alpha$ -aminofosfonatos (S,S)-59 y (S,R)-60. Así, la mezcla de los  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos (S,S)-54 y (S,R)-60 se hizo reaccionar con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol, obteniendo únicamente el ácido  $\alpha$ -aminofosfónico bicíclico (S,S)-43 como un sólido ligeramente café con un rendimiento cuantitativo (Esquema 29).



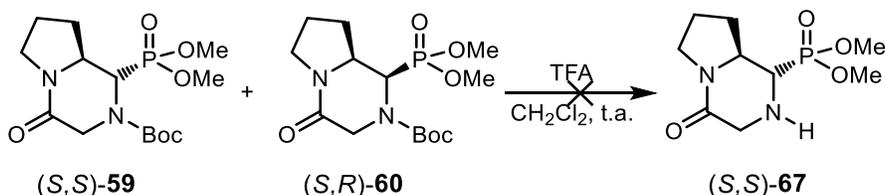
Esquema 29.

De acuerdo con los resultados anteriores se esperaba la aparición de 2 señales por ambos diastereoisómeros, tanto el (S,S)-43 como su diastereoisómero (S,R)-44 en RMN  $^{31}\text{P}$  con una proporción igual a los fosfonatos predecesores; sin embargo, únicamente se pudo distinguir uno de ellos de acuerdo con el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  (Figura 2). Lo anterior sugiere que las dos señales observadas en RMN de  $^{31}\text{P}$  en los  $\alpha$ -aminofosfonatos se debe a la presencia de rotámeros, posiblemente causada por el grupo protector Boc.



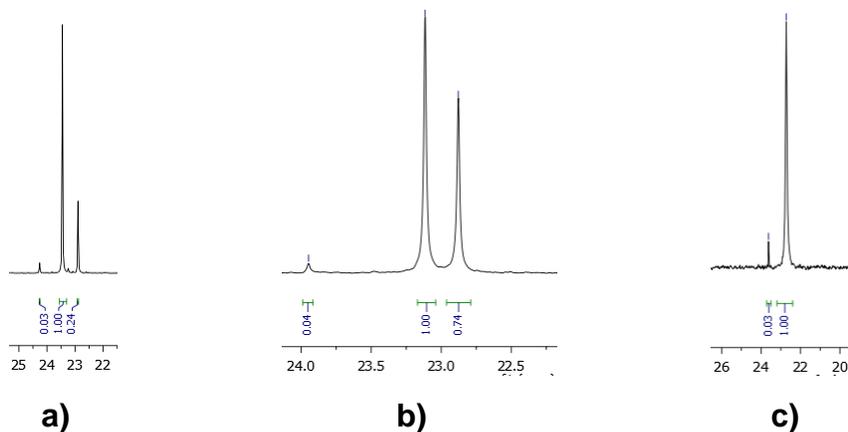
**Figura 2.** RMN de  $^{31}\text{P}$  para el ácido  $\alpha$ -aminofosónico (*S,S*)-**43**.

Para corroborar la existencia de rotámeros provocada por el grupo Boc, se intentó llevar a cabo la desprotección de este sin hidrolizar el éster fosfónico. Para ello, la mezcla de los  $\alpha$ -aminofosfonatos (*S,S*)-**59** y (*S,R*)-**60** se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (TFA) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente, pero bajo estas condiciones no fue posible obtener el fosfonato desprotegido (*S,S*)-**67** y únicamente se recuperaron los  $\alpha$ -aminofosfonatos de partida (Esquema **30**).



**Esquema 30.**

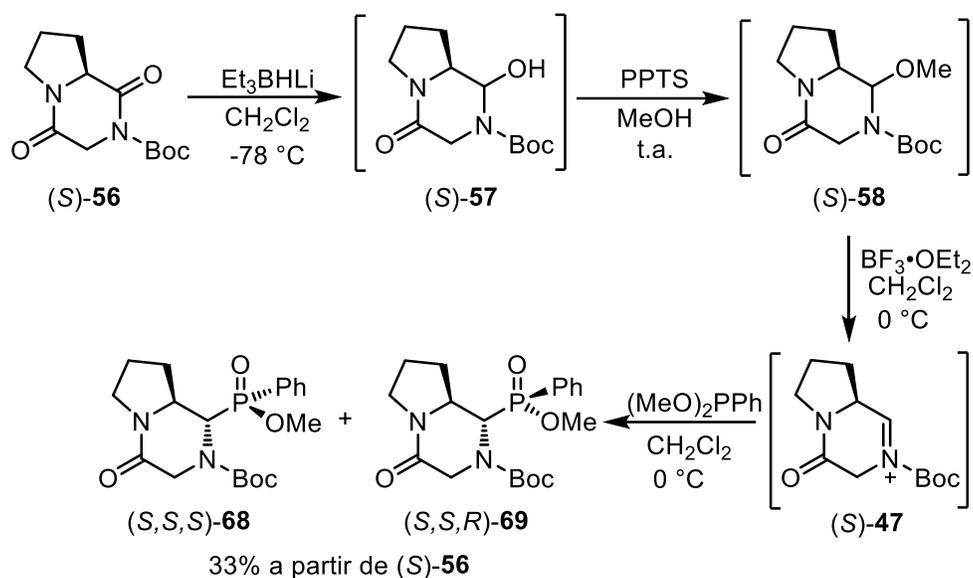
Debido a que no se logró comprobar la existencia de rotámeros al llevar a cabo la remoción de Boc, se decidió realizar un experimento adicional en RMN. Para ello, se propuso incrementar la temperatura en la muestra de los  $\alpha$ -aminofosfonatos (*S,S*)-**59** y (*S,R*)-**60** al obtener su RMN de  $^{31}\text{P}$ . Con lo anterior la dinámica de la molécula aumentaría hasta alcanzar la temperatura de coalescencia, y se esperaría observar una sola señal. Bajo este contexto, la mezcla de los  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos (*S,S*)-**59** y (*S,R*)-**60** se disolvió en  $\text{DMSO-d}_6$  para alcanzar una temperatura más alta en la muestra. En el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  a 25 °C se observó una variación en las señales anteriormente identificados como los posibles diastereoisómeros, observando una relación de 60:40; sin embargo, al calentar la muestra a 80 °C en  $\text{DMSO-d}_6$  se observa la fusión de ambas señales en una sola centrada en 22.72 ppm (Figura **3**).



**Figura 3.** RMN de  $^{31}\text{P}$  para los  $\alpha$ -aminofosfonatos (*S,S*)-**59** y (*S,R*)-**60**. **(a)**  $\text{CDCl}_3$  a 25 °C; **(b)**  $\text{DMSO-d}_6$  a 25 °C; **(c)**  $\text{DMSO-d}_6$  a 50 °C

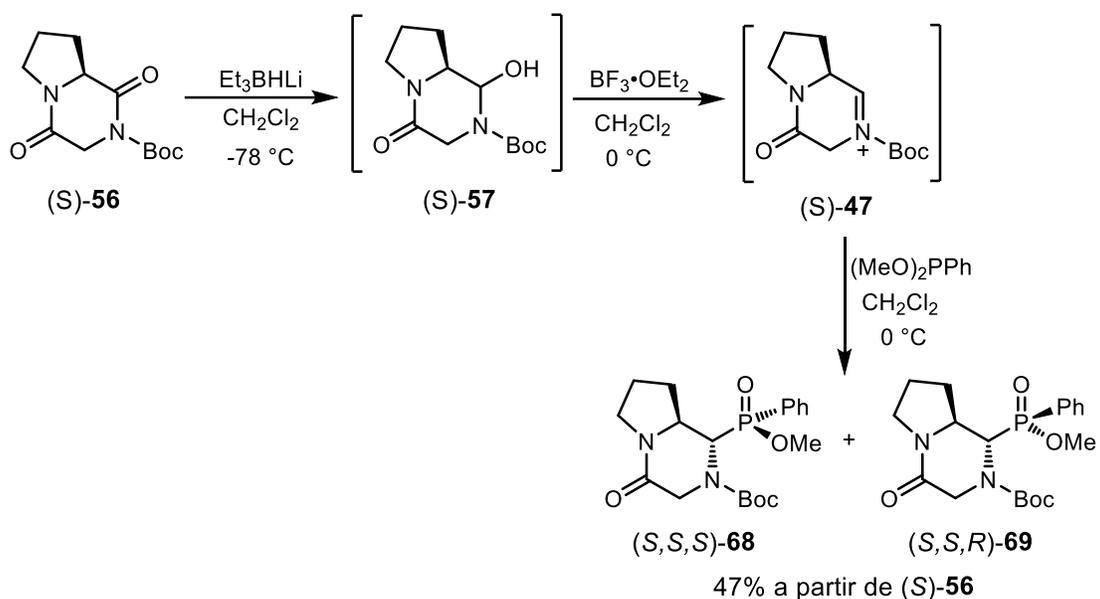
Con estos resultados, fue posible confirmar la presencia de rotámeros en el  $\alpha$ -aminofosfonato (*S,S*)-**59**, lo cual es definitivo al observar la fusión de las 2 señales más prominentes en la RMN de  $^{31}\text{P}$  al incrementar la temperatura. Además, estos resultados evidencian la ausencia de cambios en la diastereoselectividad al variar las condiciones de reacción. Por lo tanto, la presencia del diastereoisómero (*S,R*)-**60** podría ser nula o muy escasa considerando la señal minoritaria restante en RMN de  $^{31}\text{P}$ , lo cual resultaría en una relación diastereoisomérica de 97:3, lo cual resalta la alta diastereoselectividad observada en la adición de fósforo al ión *N*-aciliminio (*S*)-**47**.

Una vez obtenida la primera molécula objetivo y concluido el análisis de la diastereoselectividad en la adición de fósforo, se inició la síntesis de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos (*S,S*)-**45** y (*S,R*)-**46**. Para ello, se tomó como materia prima la DKP *N*-Boc (*S*)-**56**, la cual se hizo reaccionar con trietilborohidruro de litio ( $\text{Et}_3\text{BHLi}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a -78 °C, obteniendo el hemiaminal (*S*)-**57** que sin purificación adicional se trató con PPTS en MeOH, generándose el metoxiaminal (*S*)-**58**, el cual se hizo reaccionar con  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C para generar el ión *N*-aciliminio (*S*)-**47**, que al hacerse reaccionar con fenilfosfonita de dimetilo  $[(\text{MeO})_2\text{PPh}]$ , proporcionó una mezcla inseparable de los diastereoisómeros (*S,S,S*)-**68** y (*S,S,R*)-**69**, con una relación 60:40 y un rendimiento del 33% a partir de la DKP (*S*)-**56** (Esquema 31).



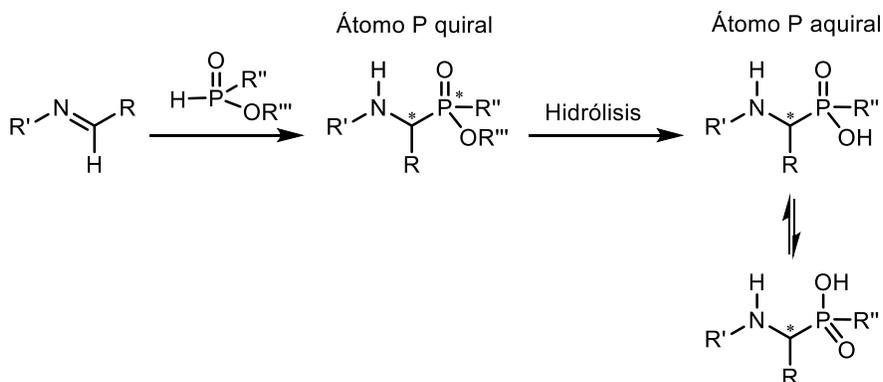
**Esquema 31.**

Con la finalidad de optimizar la obtención de los  $\alpha$ -amino-C-fosfinatos (S,S,S)-**68** y (S,S,S)-**69** se decidió prescindir de la formación del metoxiaminal (S)-**58**, pasando de este modo directamente del hemiaminal (S)-**57** al ión *N*-aciliminio (S)-**47**. Para lograr lo anterior, la DKP *N*-Boc protegida (S)-**56** se hizo reaccionar con  $\text{Et}_3\text{BHLi}$  para así obtener el hemiaminal (S)-**57**, que sin purificación adicional se hizo reaccionar con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para generar directamente el ion *N*-aciliminio (S)-**47**, el cual se trató con  $(\text{MeO})_2\text{PPh}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , lográndose obtener una mezcla de los  $\alpha$ -amino-C-fosfinatos (S,S,S)-**68** y (S,S,S)-**69**, con una relación 60:40 y un rendimiento del 47% a partir de la DKP (S)-**56** (Esquema 32).



Esquema 32

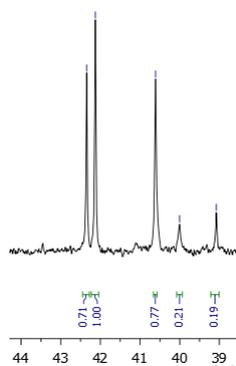
La formación de dos nuevos diastereoisómeros puede explicarse debido a que la adición de *H*-fosfinatos o trialquilfosfonitas a iminas o iones *N*-aciliminio resulta en la generación de dos nuevos centros estereogénicos, debido al ataque del reactivo de fósforo al ión *N*-aciliminio proquiral;<sup>44</sup> sin embargo, la quiralidad del fósforo se pierde durante la hidrólisis del correspondiente éster fosfínico a través de la deslocalización del enlace  $\text{O}=\text{P}-\text{OH}$  (Esquema 33).<sup>15</sup>



Esquema 33.

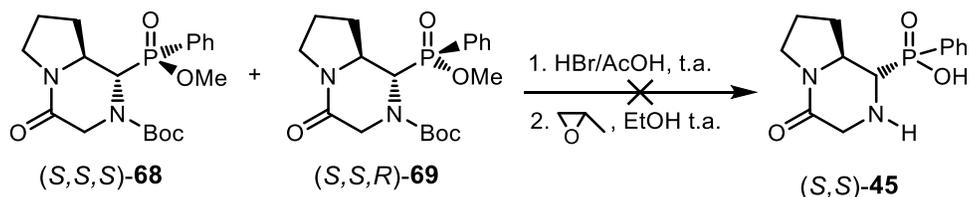
<sup>44</sup> Afarinkia, K.; Cadogan, J. I. G.; Rees, C. W. *Synlett*, **1992**, 124-125.

Al analizar el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  fue posible observar 4 señales principales que corresponden a los dos diastereoisómeros generados por el átomo de fósforo quiral y sus correspondientes rotámeros, de acuerdo con lo observado en el análisis del  $\alpha$ -aminofosfonato (*S,S*)-**59**. Además, fue posible observar una quinta señal minoritaria que correspondería al diastereoisómero minoritario que se genera por la adición de la fosfonita al ion *N*-aciliminio (Figura 4).



**Figura 4.** RMN de  $^{31}\text{P}$  para los  $\alpha$ -amino-*C*-fosfinatos (*S,S,S*)-**68** y (*S,S,R*)-**69**

Con la finalidad de simplificar el espectro en RMN de  $^{31}\text{P}$ , se llevó a cabo la hidrólisis de los ésteres fosfínicos (*S,S,S*)-**68** y (*S,S,R*)-**69**. Para ello, la mezcla de diastereoisómeros (*S,S,S*)-**68** y (*S,S,R*)-**69** se hizo reaccionar con una disolución de HBr al 33% en AcOH, seguido del tratamiento con óxido de propileno en EtOH; sin embargo, de esta forma sólo se observó la descomposición de los fosfinatos de partida (Esquema 34).

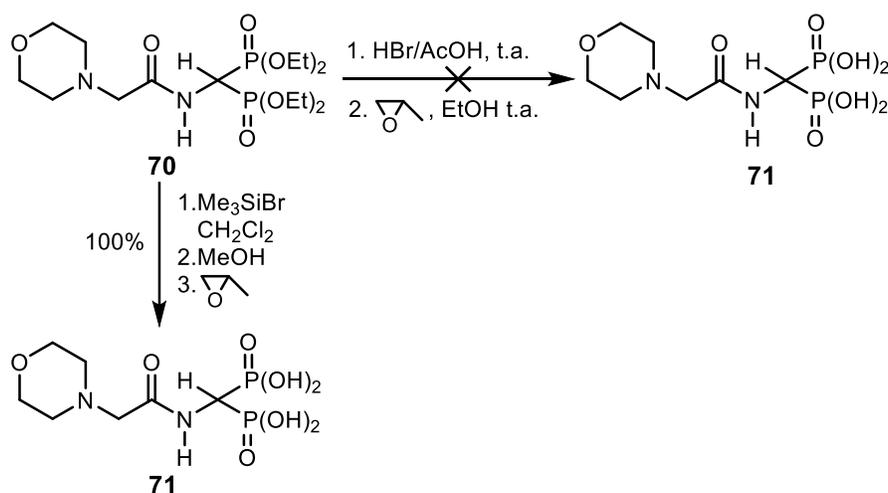


**Esquema 34.**

De acuerdo con el trabajo descrito por Marbán-Gonzalez, A.,<sup>45</sup> del grupo de investigación del Dr. Ordóñez, donde llevaron a cabo la hidrólisis del bis-fosfonato **70** utilizando una

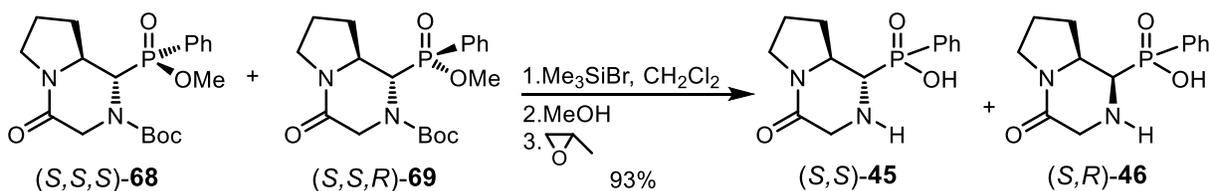
<sup>45</sup> Marbán-González, A. "Diseño y síntesis de  $\alpha$ -aminobisfosfonatos *N*-sustituidos como posibles inhibidores de la enzima farnesil pirofosfato sintasa". Tesis de Maestría, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 2018.

disolución de HBr en AcOH, pero, bajo estas condiciones no fue posible obtener el producto deseado, encontrando descomposición de la materia de partida. Por lo tanto, utilizaron condiciones más suaves para efectuar la hidrólisis. Así, la hidrólisis del  $\alpha$ -amino-bis-fosfonato **70** la llevaron a cabo utilizando bromuro de trimetilsilano ( $\text{Me}_3\text{SiBr}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 48 horas, seguido del tratamiento con MeOH y óxido de propileno, y de esta forma lograron obtener el ácido  $\alpha$ -amino-bis-fosfónico **71** con un rendimiento cuantitativo (Esquema **35**).



Esquema 35.

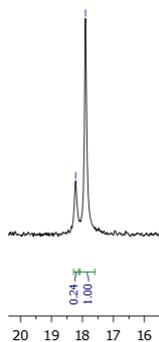
Con estos antecedentes en mano, la hidrólisis de los  $\alpha$ -amino-C-fosfinatos (*S,S,S*)-**68** y (*S,S,R*)-**69** se llevó a cabo utilizando  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 24 horas, seguido del tratamiento con óxido de propileno en MeOH, lográndose obtener los ácidos  $\alpha$ -amino-C-fosfónicos (*S,S*)-**45** y (*S,R*)-**46** con un rendimiento de 93% (Esquema **36**).



Esquema 36.

El espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  se confirma la pérdida de quiralidad del fósforo ya que únicamente se pueden observar dos señales correspondientes al ácido  $\alpha$ -amino-C-

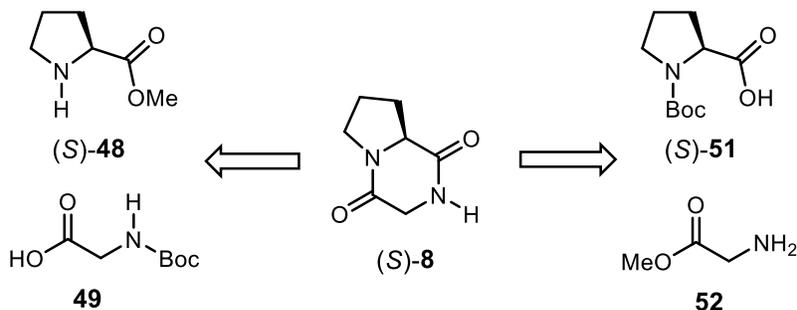
fosfínico (*S,S*)-**45** y a su diastereoisómero minoritario (*S,R*)-**46**, resultado de la adición de fósforo con una relación diastereoisomérica de 81:19 (Figura 5).



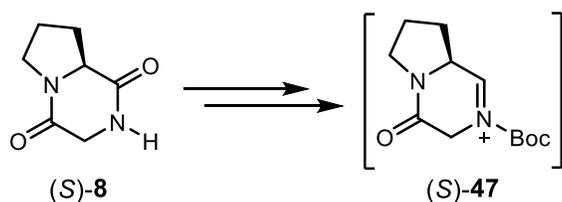
**Figura 5.** RMN de <sup>31</sup>P para los ácidos α-amino-C-fosfínicos (*S,S*)-**45** y (*S,R*)-**46**

## 5. Conclusiones

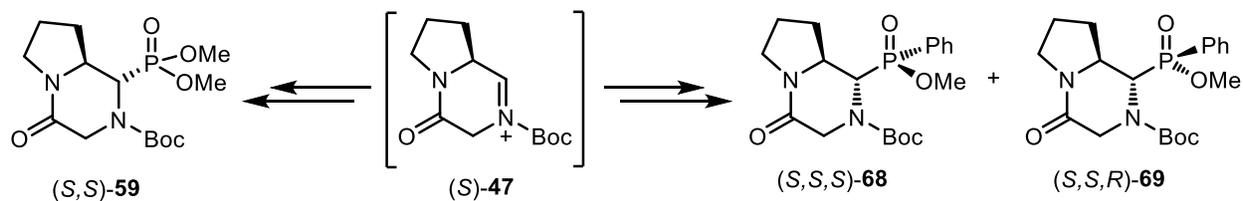
5.1. Se logró la síntesis de la DKP (S)-8 a través de dos rutas de síntesis a partir de L-prolina y glicina con buenos rendimientos químicos



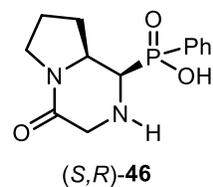
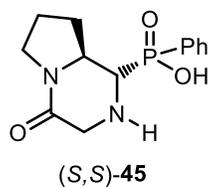
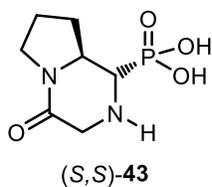
5.2. Se logró la transformación química de la DKP (S)-8 al ión *N*-aciliminio (S)-47.



5.3. Se logró la adición diastereoselectiva de fósforo al ión *N*-aciliminio (S)-47 y la obtención del  $\alpha$ -aminofosfonato (S,S)-59 y los  $\alpha$ -amino-C-fosfinatos cíclicos (S,S,S)-68 y (S,S,R)-69.



5.4. Se logró la síntesis de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos bicíclicos (S,S)-43 y  $\alpha$ -aminofosfínicos bicíclicos (S,S)-45 y (S,R)-46.



- 5.5. Se logró el análisis de los diastereoisómeros y rotámeros del  $\alpha$ -aminofosfonato (S,S)-59 y su correspondiente ácido fosfónico por medio de resonancia magnética nuclear de  $^{31}\text{P}$
- 5.6. Se logró demostrar la versatilidad y eficacia de los iones *N*-aciliminio como intermediarios clave para la preparación diastereoselectiva de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos cíclicos con buenos rendimientos químicos

## 6. Parte experimental

### 6.1. Generalidades

Los reactivos comerciales fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación adicional. El material de vidrio, cánulas y jeringas empleados en las reacciones que requieren condiciones anhidras se secaron en una estufa. Los disolventes como acetato de etilo, acetona, hexano y éter etílico que se utilizaron en la limpieza del material de vidrio, fueron purificados por destilación simple. El tetrahidrofurano (THF), metanol y diclorometano que se utilizaron en las reacciones son grado reactivo; el THF y el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  que se utilizaron estaban completamente libre de humedad.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatofolios de gel de sílice sobre aluminio, utilizando luz ultravioleta (UV), vapores de yodo, una disolución de ninhidrina en etanol, y una disolución de  $\text{KMnO}_4$  como agentes reveladores. La proporción de los disolventes de la fase móvil fueron determinados de acuerdo con la polaridad de las moléculas en estudio. La purificación de los productos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna empleando sílica gel como fase estacionaria. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron determinados en un espectrómetro de la marca Bruker Avance III HD a 500 MHz para  $^1\text{H}$ , a 125 MHz para  $^{13}\text{C}$  y a 202 MHz para  $^{31}\text{P}$ . Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) a frecuencia alta con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en Hertz (Hz). Para indicar la multiplicidad de las señales se utilizan las abreviaturas: s, para una señal simple; d, para una señal doble; t, para una señal triple; q, para señales cuádruples; m, para señales múltiples; y a, para señales anchas o para señales complejas. Los disolventes empleados en las determinaciones fueron: cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), dimetil sulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) y agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ).

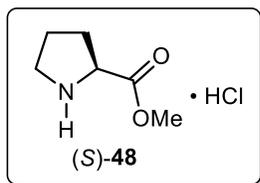
## 6.2. Síntesis de aminoácidos protegidos.

### Procedimiento general para la preparación de ésteres metílicos.

**Método A.** En un matraz redondo provisto de una barra de agitación magnética se colocó el  $\alpha$ -aminoácido (1 eq) en 10 mL de MeOH. El matraz se sumergió en un baño de hielo hasta llegar a una temperatura de 0 °C. Alcanzada esta temperatura, se adicionó lentamente cloruro de trimetilsilano (TMSCl) (2 eq). Terminada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se evaporó el disolvente en rotavapor y el producto se secó en una bomba de alto vacío.

**Método B.** En un matraz redondo provisto de una barra de agitación magnética se colocó el  $\alpha$ -aminoácido (1 eq) disuelto en 10 mL de MeOH. El matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C. Posteriormente, se adicionó gota a gota cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>) (1.1 eq). Terminada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción el disolvente se evaporó en el rotavapor y el producto se secó en bomba de alto vacío.

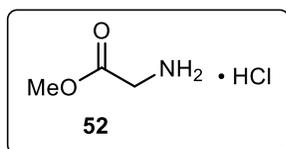
### 6.2.1. Síntesis del prolinato de metilo (S)-48.



Siguiendo el **Método B**, se hizo reaccionar 1.0 g (8.68 mmol) de L-prolina con 1.13 g, 0.69 mL de (9.54 mmol) SOCl<sub>2</sub> en 9 mL de MeOH, obteniéndose 1.32 g (92%) de un aceite amarillo. Utilizando el **Método A**, el éster (S)-48 se obtuvo con un rendimiento del 77%.

$[\alpha]_D^{20} = -33.12$  (c 1.0, H<sub>2</sub>O) Lit.<sup>46</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -31.6$  (c 1.6, H<sub>2</sub>O) **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  2.12 (a, 3H, CH<sub>2</sub>CH); 2.46 (m, 1H, CH); 3.31-3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 4.41-4.48 (m, 1H, CHN). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 23.2 (CH<sub>2</sub>); 27.9 (CH<sub>2</sub>); 45.8 (CH<sub>2</sub>); 52.6 (CH); 59.3 (CH<sub>3</sub>O); 169.1 (C=O); 170.0\* (C=O).

### 6.2.2. Síntesis del glicinato de metilo 52.

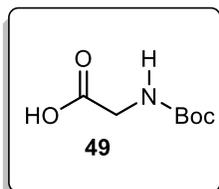


Siguiendo el **Método A**, se hizo reaccionar 1.0 g (13.33 mmol) de glicina con 2.89 g, 3.38 mL (26.66 mmol) de TMSCl en 13 mL de MeOH, obteniéndose 1.50 g (90%) del compuesto **46b** como un

<sup>46</sup> Vatele, J. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4251-4260.

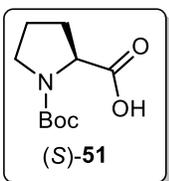
sólido blanco. p.f. = 174 °C. Lit.<sup>47</sup> 174-175 °C **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 8.64 (a, 2H, NH<sub>2</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 39.5 (CH<sub>2</sub>); 52.6 (CH<sub>3</sub>); 168.1 (C=O).

### 6.2.3. Síntesis de *N*-(*t*-Butoxicarbonil)-glicina **49**.



En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética se colocaron 79 mg (1.99 mmol) de NaOH y 2.62 mL de agua. Después, se adicionaron 100 mg (1.33 mmol) de glicina seguido de 0.34 g (1.59 mmol) de di-*t*-butil dicarbonato. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Transcurrido este tiempo, el pH se ajustó a 3 con una disolución de HCl 1N y se extrajo con AcOEt (3x5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida, obteniéndose 0.19 g (83%) del compuesto **49** como un sólido blanco. p.f. = 87-89 °C. Lit.<sup>47</sup> 88-89 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.47 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 3.77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4.94 (a, 1H, NH); **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 29.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 43.5 (CH<sub>2</sub>); 81.3 (C); 159.2 (C=O); 174.6 (C=O).

### 6.2.4. Síntesis de *N*-(*t*-Butoxicarbonil)-(*S*)-prolina (*S*)-**51**.



En un matraz redondo de 50 mL provisto con una barra de agitación magnética se colocaron 0.60 g (5.21 mmol) de L-prolina y 6.74 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>). Posteriormente, el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se agregaron lentamente 1.36 g (6.25 mmol) de di-*t*-butil dicarbonato disueltos en 3 mL de THF. Terminada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. transcurrido este tiempo, se evaporó el THF y el residuo resultante se acidificó con HCl 1 N hasta un pH de 3. Una vez alcanzado este pH se extrajo con AcOEt (3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 1.10 g (98%) del compuesto (*S*)-**51** como un sólido blanco. p.f. = 134-136. Lit.<sup>48</sup> 133-136.  $[\alpha]_D^{20} = -60.76$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Lit.<sup>49</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -61.1$  (c 1.0, AcOH). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43\* [s,

<sup>47</sup> Gros, L.; Lorente, S. O.; Jiménez-Jiménez, C.; Yardley, V.; Rattray, L.; Wharton, H.; Little, S.; Croft, S. L.; Ruiz-Pérez, L. M.; González-Pocanowska, D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6094-6103.

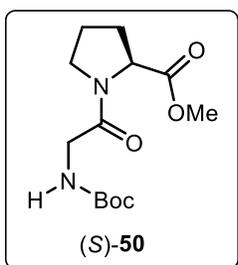
<sup>48</sup> Kelleher, F.; Kelly, S.; Watts, J.; Mckee, V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3525-3526.

<sup>49</sup> Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2715-2717.

9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 1.46 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 1.85-2.15 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH); 2.27 (m, 1H, CH); 3.36-3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4.25 (dd, *J* = 8.7, 4.4 Hz 1H, CHN); 4.36\* (m, 1H, CHN) **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.6\* (CH<sub>2</sub>); 24.3 (CH<sub>2</sub>); 28.7 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 30.8\* [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 46.3\* (CH<sub>2</sub>); 46.9 (CH<sub>2</sub>); 59.7 (CH); 80.3\* (C); 81.2 (C); 153.9\* (C=O); 156.2 (C=O); 175.5\* (CO); 178.7 (C=O).

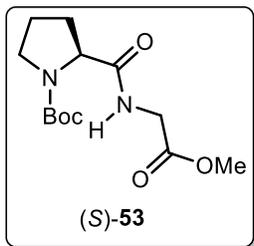
### 6.3. Síntesis de dipéptidos

#### 6.3.1. *N*-(*t*-Butoxicarbonil)glicil-(*S*)-prolinato de metilo (*S*)-50.



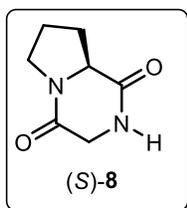
En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron 0.50 g (3.02 mmol) del compuesto *N*-(*t*-butoxicarbonil)-glicina **49**, y 0.29 g, 0.40 mL (3.02 mmol) de Et<sub>3</sub>N. El matraz se colocó en un baño de hielo y acetona a -10 °C y se agregaron 0.42 g, 0.41 mL (3.02 mmol) de IBCF, agitándose a -10 °C durante 3 min. Posteriormente, se adicionaron gota a gota una solución de 1.0 g (3.02 mmol) de Pro-OMe (*S*)-**48** en 6 mL de una mezcla AcOEt/DMF 1:1. Terminada la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a -10 °C y 1 h más a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se filtró al vacío y se lavó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex 60:40, obteniéndose 0.63 g (72%) del dipéptido (*S*)-**47a** como un aceite incoloro transparente.  $[\alpha]_D^{20} = -68.92$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 1.99-2.12 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 2.17-2.23 (m, 1H, CH); 3.44-3.49 (m, 1H, CH<sub>a</sub>); 3.57-3.67 (m, 1H, CH<sub>b</sub>); 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4.52 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H, CH<sub>α</sub>); 5.42 (a, 1H NH) **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.8 (CH<sub>2</sub>); 28.5 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 31.6 (CH<sub>2</sub>); 43.2 (CH<sub>2</sub>); 46.0 (CH<sub>2</sub>); 52.5 (CH<sub>3</sub>); 59.0 (CH); 79.8 (C); 156.1 (C=O); 167.6 (C=O); 172.5 (C=O). **HRMS** [ESI]: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 287.1529; encontrado 287.1599 *m/z*.

### 6.3.2. Síntesis del carboxilato de (S)-N-(t-butoxicarbonil)prolil-glicinato de metilo (S)-53.



En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocó 1.0 g (4.6 mmol) de *N*-(*t*-butoxicarbonil)-(S)-prolina (S)-51 disuelto en 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. EL matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron lentamente 0.63 g, 0.6 mL (4.6 mmol) de IBCF y 0.55 g, 0.6 mL (4.6 mmol) de NMM. La reacción se agitó a -10 °C durante 10 min. Después, se agregaron 0.64 g (4.6 mmol) de Gly-OMe y 0.50 mL (4.6 mmol) de NMM y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con soluciones saturadas de NH<sub>4</sub>Cl, NaHCO<sub>3</sub> y NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex 60:40, obteniendo 1.23 g (94%) del dipéptido (S)-53 como un sólido blanco. p.f.= 71 °C, Lit.<sup>50</sup> 79 °C  $[\alpha]_D^{20} = -71.66$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.87-1.92 (a, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 2.25 (a, 1H, CH); 3.42 (m, 2H, CH<sub>a</sub>); 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4.31 (a, 1H, CH<sub>α</sub>); 6.59 (a, 1H NH) **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.5 (CH<sub>2</sub>); 28.5 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 30.8 (CH<sub>2</sub>); 40.9 (CH<sub>2</sub>); 47.2 (CH<sub>2</sub>); 52.2 (CH<sub>3</sub>); 59.8 (CH); 80.5 (C); 155.9 (CO); 170.2 (CO); 172.4 (CO). **HRMS** [FAB+]: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 287.1529; encontrado 287.1596 *m/z*.

### 6.4. Síntesis de (8aS)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (S)-8.

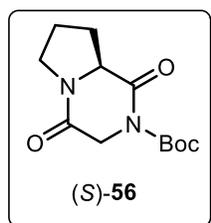


**Método A:** En un matraz redondo de 25 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron 0.1 g (0.34 mmol) del dipéptido (S)-50 y una disolución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/HCO<sub>2</sub>H. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se resuspendió en una disolución de 7 mL de *n*-BuOH y 3.5 mL de PhMe. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con trampa Dean-Stark durante 2 h. Pasado este tiempo, el disolvente se evaporó y se agregaron 5 mL de EtOH. El producto puro se cristalizó de EtOH, obteniéndose 0.51 g (96%) de la DKP (S)-

<sup>50</sup> Dahiya, R.; Kaur, K. *Arch. Pharmacol. Res.* **2007**, *30*, 1380-1386.

**8** como cristales incoloros. **Método B:** En un matraz redondo de 25 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron 0.5 g (1.74 mmol) del dipéptido (S)-**53** disueltos y 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después, se agregaron 1.9 mL de TFA a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se redisolvió en 10 mL de MeOH y se agregaron 0.68 g, 0.94 mL (6.9 mmol) de Et<sub>3</sub>N. La mezcla de reacción se calentó a reflujo agitándose durante 17 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó a sequedad y el producto puro se cristalizó del residuo resultante con *i*-PrOH, obteniéndose 0.20 g (77%) de la DKP (S)-**8** como cristales incoloros. p.f. = 211-213 °C. Lit.<sup>51</sup> 213-215 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -187.16 (c 1.0, MeOH) Lit.<sup>51</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -171 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.93-2.07 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 2.32-2.36 (m, 1H, CH); 3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.76 (d, 16.8 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>); 4.12 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH<sub>b</sub>); 4.25 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, CH <sub>$\alpha$</sub> ); 4.59 (a, 1H NH). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  21.9 (CH<sub>2</sub>); 27.9 (CH<sub>2</sub>); 44.9 (CH<sub>2</sub>); 45.5 (CH<sub>2</sub>); 58.4 (CH); 166.1 (C=O); 170.6 (C=O). **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 155.0742; encontrado 155.0804 *m/z*.

### 6.5. Síntesis del (8a*S*)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (S)-**56**



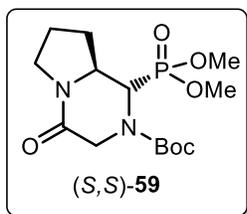
En un matraz redondo de 25 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron 0.1 g (0.64 mmol) de la DKP (S)-**8** y 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Posteriormente, se adicionaron 0.06 g, 0.09 mL (0.64 mmol) de Et<sub>3</sub>N, 0.15 g (1.29 mmol) de DMAP disueltos en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y 0.28 g (1.29 mmol) de (Boc)<sub>2</sub>O disueltos en 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt 100%, obteniéndose 0.153 g (93%) de la DKP-*N*-Boc (S)-**56** como un sólido blanco. p.f. = 199-200 °C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -89.30 (c 1.0, MeOH). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.45 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 1.83-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.16-2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.12 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N); 4.25 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, CH <sub>$\alpha$</sub> ); 4.57 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N). **RMN <sup>13</sup>C**

<sup>51</sup> Hendea, D.; Laschat, S.; Baro, A.; Frey, W. *Helv. Chim. Acta*, **2006**, 89, 1894-1909.

(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.9 (CH<sub>2</sub>); 27.9 (CH<sub>2</sub>); 44.9 (CH<sub>2</sub>); 45.5 (CH<sub>2</sub>); 58.4 (CH); 166.0 (C=O); 170.6 (C=O). **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 255.1267; encontrado 255.1340 *m/z*.

## 6.6. Síntesis de los ésteres fosfónicos y fosfínicos.

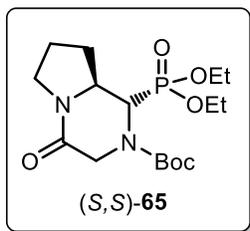
### 6.6.1. Síntesis del (1*S*,8*aS*)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-4-ona fosfonato de dimetilo (*S,S*)-59



**Método A:** En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno 50 mg (0.19 mmol) de la DKP *N*-Boc (*S*)-56 disueltos en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. El matraz se sumergió en un baño de acetona a -78 °C y se adicionaron lentamente 0.3 mL (0.29 mmol) de una disolución 1 M de Et<sub>3</sub>BHLi en THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a dicha temperatura. Transcurrido este tiempo, se adicionó 1 mL de agua y 1 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Posteriormente, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en un rotavapor, obteniendo el hemiaminal (*S*)-57, el cual, se disolvió en 2 mL de MeOH y se agregaron 5 mg (0.019 mmol) de PPTS. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 0.021 g, 0.03 mL (0.13 mmol) de Et<sub>3</sub>N, se evaporó el disolvente con un rotavapor y se obtuvo el metoxiaminal (*S*)-58. Posteriormente, el metoxiaminal (*S*)-58 se disolvió en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 52 mg, 0.05 mL (0.38 mmol) de (MeO)<sub>3</sub>P seguido de la adición gota a gota de 57 mg, 0.05 mL (0.38 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se terminó adicionando 1 mL de H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/MeOH 95:5, obteniéndose 40 mg (59%) del α-aminofosfonato cíclico (*S,S*)-59 como un sólido blanco. **Método B:** En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno 50 mg (0.19 mmol) de

la DKP *N*-Boc (S)-**56** y 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. El matraz se sumergió en un baño de acetona a -78 °C y se adicionaron lentamente 0.3 mL (0.29 mmol) de una solución 1 M de Et<sub>3</sub>BHLi en THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a dicha temperatura. Transcurrido este tiempo, se adicionó 1 mL de agua y 1 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Posteriormente, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), se separó la fase orgánica y esta se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor obteniendo el hemiaminal (S)-**57**. Posteriormente, el hemiaminal (S)-**57** se disolvió en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron bajo atmósfera de nitrógeno 52 mg, 0.05 mL (0.38 mmol) de (MeO)<sub>3</sub>P seguido de la adición gota a gota de 57 mg, 0.05 mL (0.38 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se terminó adicionando 1 mL de H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/MeOH 95:5, obteniendo 27 mg (40%) del α-aminofosfonato cíclico (S,S)-**59** como un sólido blanco. p.f.= 116-119 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -21.06$  (c 1.0, MeOH). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> Un asterisco indica una señal duplicada correspondiente al rotámero minoritario): δ 1.43\* [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 1.46 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 1.69-1.79 (m, 1H, CH<sub>ε-1</sub>); 1.91-1.98 (m, 1H, CH<sub>ε-1</sub>); 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.35-3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.59 (a, 1H, CH<sub>β</sub>); 3.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H CH<sub>3</sub>O); 3.67 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H CH<sub>3</sub>O); 3.72\* (d, *J* = 10.8 Hz, 3H CH<sub>3</sub>O); 3.74\* (d, *J* = 10.8 Hz, 3H CH<sub>3</sub>O); 3.95 (m, 1H, CH<sub>α</sub>); 4.10 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N); **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> Un asterisco indica una señal duplicada correspondiente al rotámero minoritario): δ 22.3 (CH<sub>2</sub>); 22.4\* (CH<sub>2</sub>); 28.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 28.4 (CH<sub>2</sub>); 45.3\* (CH<sub>2</sub>); 45.4 (CH<sub>2</sub>); 46.1\* (CH<sub>2</sub>); 46.5 (CH<sub>2</sub>); 48.4 (d, *J* = 150 Hz, CHP); 50.0\* (d, *J* = 149.4 Hz, CHP); 53.1 (CH); 57.2 (OCH<sub>3</sub>); 57.5\* (CH<sub>3</sub>O); 81.0\* (C); 81.1 (C); 153.0\* (C=O); 153.5 (C=O); 163.1 (C=O); 163.2\* (C=O). **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> Un asterisco indica una señal duplicada correspondiente al rotámero minoritario): δ 22.72, 23.72\*. **HRMS [FAB+]**: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 349.15; encontrado 349.149 *m/z*.

### 6.6.2. Síntesis del (1*S*,8*aS*)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-4-ona fosfonato de dietilo (*S,S*)-65

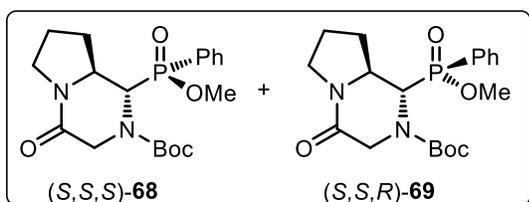


**Método B:** En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno 0.050 g (0.19 mmol) de la DKP *N*-Boc (*S*)-**56** disueltos en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. El matraz se sumergió en un baño de acetona a -78 °C y se adicionaron lentamente 0.3 mL (0.29 mmol) de una solución 1 M de

Et<sub>3</sub>BHLi en THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a dicha temperatura. Transcurrido este tiempo, se adicionó 1 mL de agua y 1 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Posteriormente, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), se separó la fase orgánica y esta se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó en rotavapor obteniendo el hemiaminal (*S*)-**57**. Posteriormente, el hemiaminal (*S*)-**57** se disolvió en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 48 mg, 0.05 mL (0.38 mmol) de (EtO)<sub>3</sub>P seguido de la adición gota a gota de 57 mg, 0.05 mL (0.38 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se terminó adicionando 1 mL de H<sub>2</sub>O y se realizaron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo 43 mg (61%) del α-aminofosfonato (*S,S*)-**65** como un aceite incoloro.  $[\alpha]_D^{20} = -22.64$  (c 1.0, MeOH). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> Un asterisco indica una señal duplicada correspondiente al rotámero minoritario): δ 1.30 [t, *J* = 7 Hz, 6H (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 1.34\* [t, *J* = 7.4 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 1.47\* [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 1.48 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 1.77-1.82 (m, 1H, CH<sub>ε-1</sub>); 2.03-2.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.33-2.40 (m, 1H, CH<sub>ε-2</sub>); 3.44-3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.76\* (d, *J* = 18.2 Hz, 1H CH<sub>2</sub>N); 3.83\* (d, *J* = 18.0 Hz, 1H CH<sub>2</sub>N); 3.90-4.01 (m, 1H, CH<sub>β</sub>); 4.13 [m, 4H (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]; 4.28 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H CH<sub>2</sub>N); 4.39\* (d, *J* = 18.2 Hz, 1H CH<sub>2</sub>N); 4.70\* (dd, *J* = 16.1, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>α</sub>); 4.90 (dd, *J* = 15.6, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>α</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> Un asterisco indica una señal duplicada correspondiente al rotámero minoritario): δ 16.5 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 22.7 (CH<sub>2</sub>); 23.2\* (CH<sub>2</sub>); 28.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 28.8\* [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 45.5\* (CH<sub>2</sub>); 45.5 (CH<sub>2</sub>); 45.9\* (CH<sub>2</sub>); 46.6 (CH<sub>2</sub>); 48.7

(d,  $J = 150.8$ , CHP); 50.7\* (d,  $J = 151.4$  Hz, CHP); 57.7 (CH<sub>2</sub>); 58.0\* (CH<sub>2</sub>); 62.1 (OCH<sub>2</sub>); 62.2 (OCH<sub>2</sub>); 81.6 (C); 153.9 (C=O); 164.4 (C=O). **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> Un asterisco indica una señal duplicada correspondiente al rotámero minoritario):  $\delta$  20.51\*, 20.81, 21.98.

### 6.6.3. $\alpha$ -amino-C-fosfinatos (**(S,S,S)-68** y (**(S,S,R)-69**).



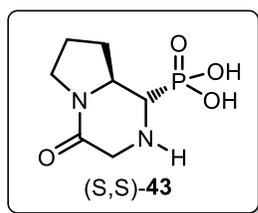
**Método A:** En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno 0.040 g (0.19 mmol) de la DKP *N*-Boc (**(S)-56**) disueltos en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. El matraz se colocó en

un baño de acetona a -78 °C y se adicionaron lentamente 0.23 mL (0.29 mmol) de una solución 1 M de Et<sub>3</sub>BHLi en THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Transcurrido este tiempo, se adicionó 1 mL de agua y 1 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Posteriormente, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), se separó la fase orgánica y esta se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en rotavapor obteniendo el hemiaminal (**(S)-57**). El compuesto resultante se disolvió en 2 mL de MeOH y se agregaron 5 mg (0.019 mmol) de PPTS. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se agregaron 21 mg, 0.03 mL (0.13 mmol) de Et<sub>3</sub>N, se evaporó el disolvente con rotavapor y se obtuvo el metoxiaminal (**(S)-58**). Posteriormente, el metoxiaminal (**(S)-58**) se disolvió en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno 52 mg, 0.05 mL (0.31 mmol) de (MeO)<sub>2</sub>PPh seguido de la adición gota a gota de 46 mg, 0.04 mL (0.31 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se terminó adicionando 1 mL de H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo 20 mg (33%) de una mezcla de los  $\alpha$ -aminofosfinatos (**(S,S,S)-68**) y (**(S,S,R)-69**) como un sólido blanco. **Método B:** En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno 0.10 g (0.39 mmol) de la DKP-*N*-

Boc (S)-**56** disueltos en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. El matraz se colocó en un baño de acetona a -78 °C y se adicionaron lentamente 0.6 mL (0.58 mmol) de una solución 1 M de Et<sub>3</sub>BHLi en THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Transcurrido este tiempo, se adicionó 1.5 mL de agua y 1.5 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Posteriormente, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), se separó la fase orgánica y esta se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en rotavapor obteniendo el hemiaminal (S)-**57**. Posteriormente, el hemiaminal (S)-**57** se disolvió en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 0.12 g, 0.12 mL (0.78 mmol) de (MeO)<sub>2</sub>PPh seguido de la adición gota a gota de 0.11 g, 0.1 mL (0.78 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se terminó adicionando 1 mL de H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente, obteniendo 70 mg (47%) una mezcla de los α-aminofosfinatos (S,S,S)-**68** y (S,S,R)-**69** como un sólido blanco. **RMN** <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub> Un asterisco indica una señal duplicada correspondiente al rotámero minoritario): δ 39.08\*, 40.01, 40.61, 42.13, 42.35\*. **HRMS** [ESI]: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 395.1658; encontrado 395.1727 *m/z*.

## 6.7. Síntesis de los ácidos α-aminofosfónico (S,S)-**43** y α-amino-C-fosfínico (S,S)-**45**.

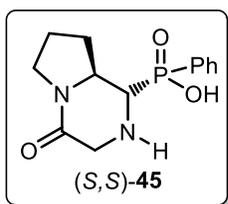
### 6.7.1. Síntesis del ácido [(1S,8aS)-4-oxooctahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-il]-fosfónico (S,S)-**43**.



En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron 60 mg (0.17 mmol) del α-aminofosfonato (S,S)-**59** y 3 mL de una disolución de HBr al 33% en ácido acético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo resultante se suspendió en 2 mL de EtOH seguido de la adición de 3 mL de óxido de propileno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y

AcOEt, obteniendo 36 mg (>98%) del ácido  $\alpha$ -aminofosfónico (*S,S*)-**43** como un sólido blanco. p.d. = 245-248 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -21.1$  (c 1.0, H<sub>2</sub>O). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  1.76-1.83 (m, 1H, CH <sub>$\gamma$ -1</sub>); 2.02-2.16 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH <sub>$\gamma$ -1</sub>); 3.40 (m, 1H, CH <sub>$\epsilon$ -1</sub>); 3.51 (m, 1H, CH <sub>$\epsilon$ -2</sub>); 3.80 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N); 3.85 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N); 3.95 (dd,  $J = 14.0, 4.2$  Hz, 1H CH <sub>$\alpha$</sub> P); 4.03 (ddd,  $J = 26.9, 10.3, 4.5$  Hz, 1H CH <sub>$\beta$</sub> ). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  21.7 (CH<sub>2</sub>); 28.6 (CH<sub>2</sub>); 42.2 (CH<sub>2</sub>); 46.0 (CH<sub>2</sub>); 50.7 (d,  $J = 139.2$  Hz, CHP); 55.9 (CH); 162.7 (C=O). **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  5.55. **HRMS [ESI]**: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  221.0613; encontrado 221.0686  $m/z$ .

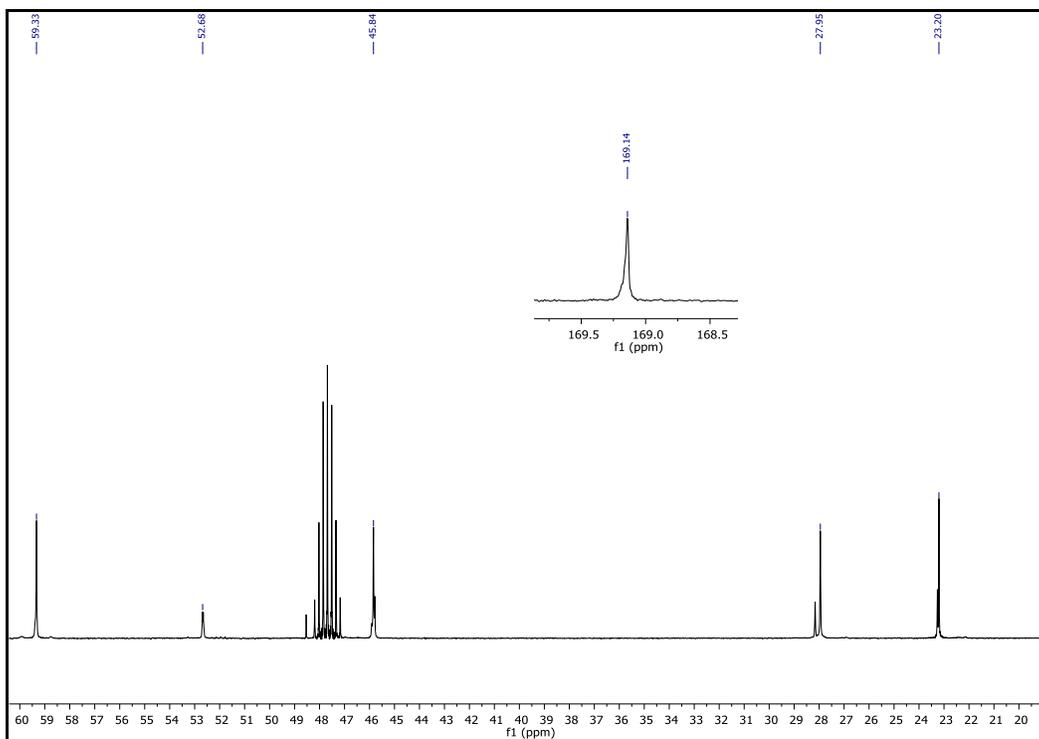
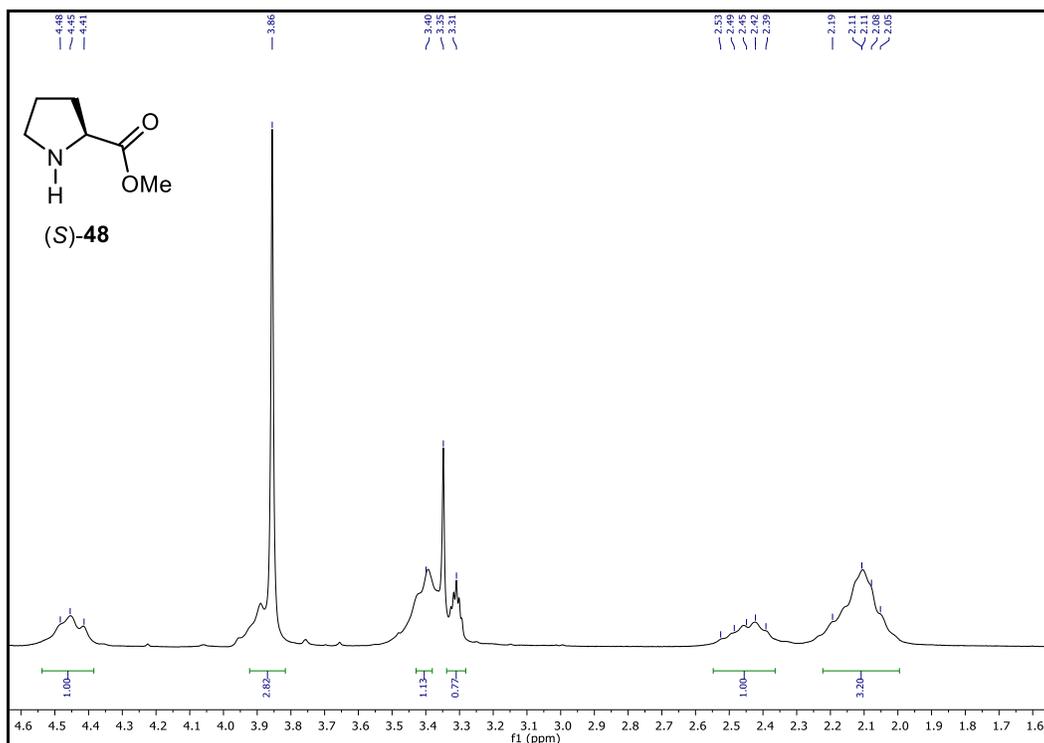
### 6.7.2. Síntesis del ácido [(1*S,8aS*)-4-oxooctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il](fenil)-fosfínico (*S,S*)-**45**



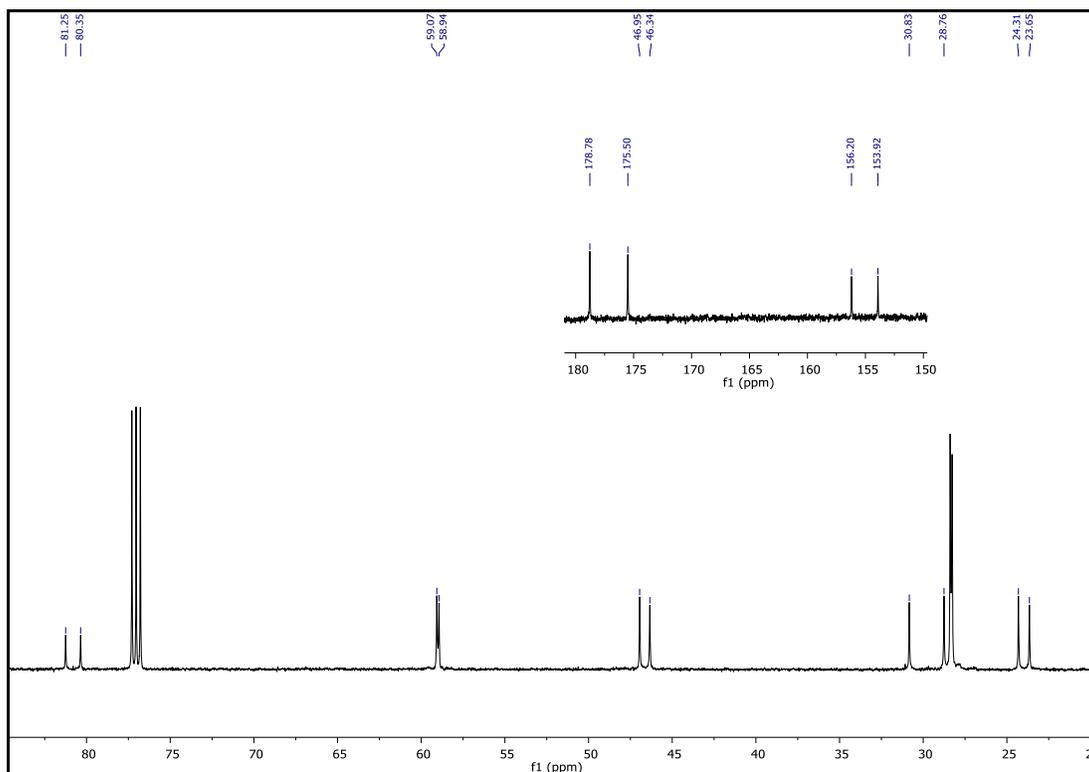
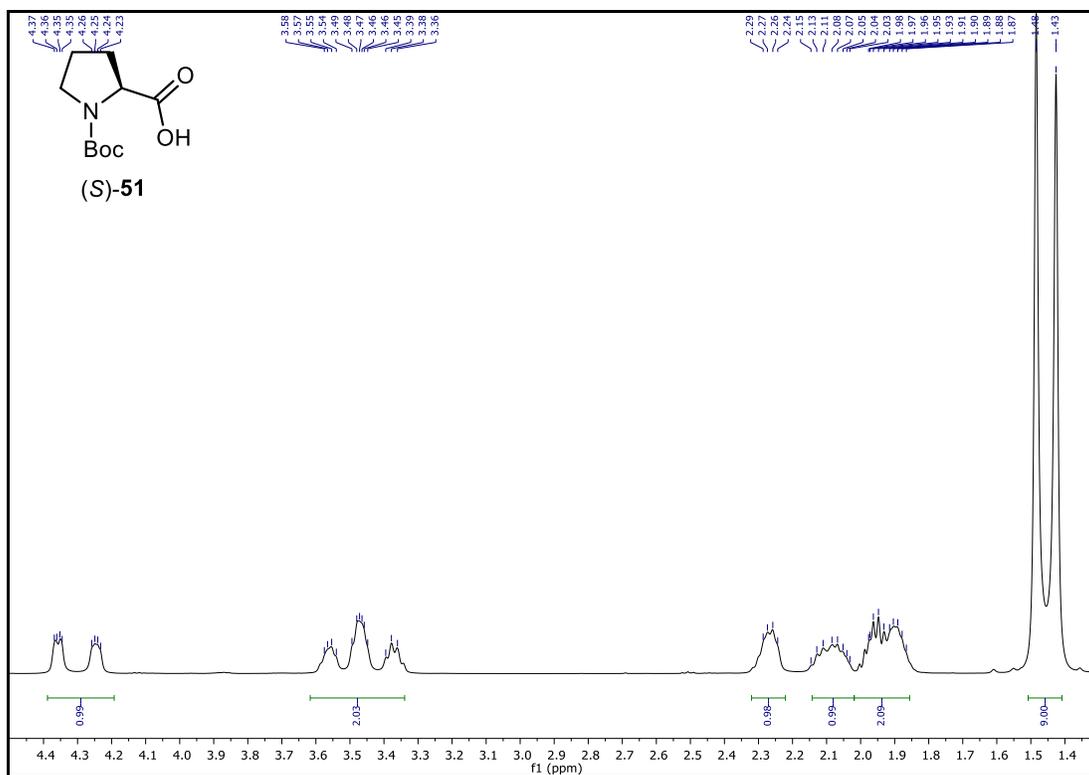
En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron 0.10 g (0.25 mmol) de la mezcla de los  $\alpha$ -aminofosfinatos (*S,S,S*)-**68** y (*S,S,R*)-**69** disueltos en 7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Posteriormente, se agregaron 0.4 mL (3.04 mmol) de Me<sub>3</sub>SiBr y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a sequedad y al residuo resultante se le adicionaron 5 mL de MeOH, los cuales se evaporaron nuevamente, repitiendo este procedimiento 5 veces. Al residuo resultante, se le agregaron 5 mL de óxido de propileno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, el exceso de óxido de propileno se evaporó a presión reducida y el producto resultante se redisolvió en 2 mL de MeOH y se precipitó con la adición de 3 mL de éter etílico. El sólido resultante se lavó con éter etílico y AcOEt, obteniéndose 65 mg (93%) del ácido  $\alpha$ -amino-C-fosfínico (*S,S*)-**45** como un sólido café claro. p.f. = 162-165 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -23.6$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  1.48-1.58 (m, 1H, CH <sub>$\gamma$ -1</sub>); 1.76-1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.92-2.01 (m, 1H CH <sub>$\gamma$ -2</sub>); 2.82 (m, 1H, CH <sub>$\epsilon$ -1</sub>N); 3.17-3.27 (m, 1H, CH <sub>$\epsilon$ -2</sub>N); 3.61 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N); 3.69 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N); 3.84 (m, 1H, CH <sub>$\beta$</sub> ); 3.96 (dd,  $J = 10.5, 4.6$  Hz, 1H, CH <sub>$\alpha$</sub> ); 7.28-7.42 (m, 3H H<sub>arom</sub>); 7.50-7.56 (m, 2H H<sub>arom</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  21.9 (CH<sub>2</sub>); 28.49 (CH<sub>2</sub>); 42.8 (CH<sub>2</sub>); 46.0 (CH<sub>2</sub>); 46.1 (CH<sub>2</sub>); 53.8 (d,  $J = 91.7$  Hz, CHP); 55.2 (CH); 129.1 (C<sub>arom</sub>); 131.9 (C<sub>arom</sub>); 132.1 (C<sub>arom</sub>); 132.7 (C<sub>arom</sub>); 162.3 (C=O). **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, D<sub>2</sub>O). Un asterisco indica una señal duplicada correspondiente al diastereoisómero minoritario):  $\delta$  17.90,

18.22\*. **HRMS** [ESI]: Calculado para  $C_{19}H_{27}N_2O_5P$   $[M+H]^+$   $m/z$  281.0977; encontrado 281.1049  $m/z$ .

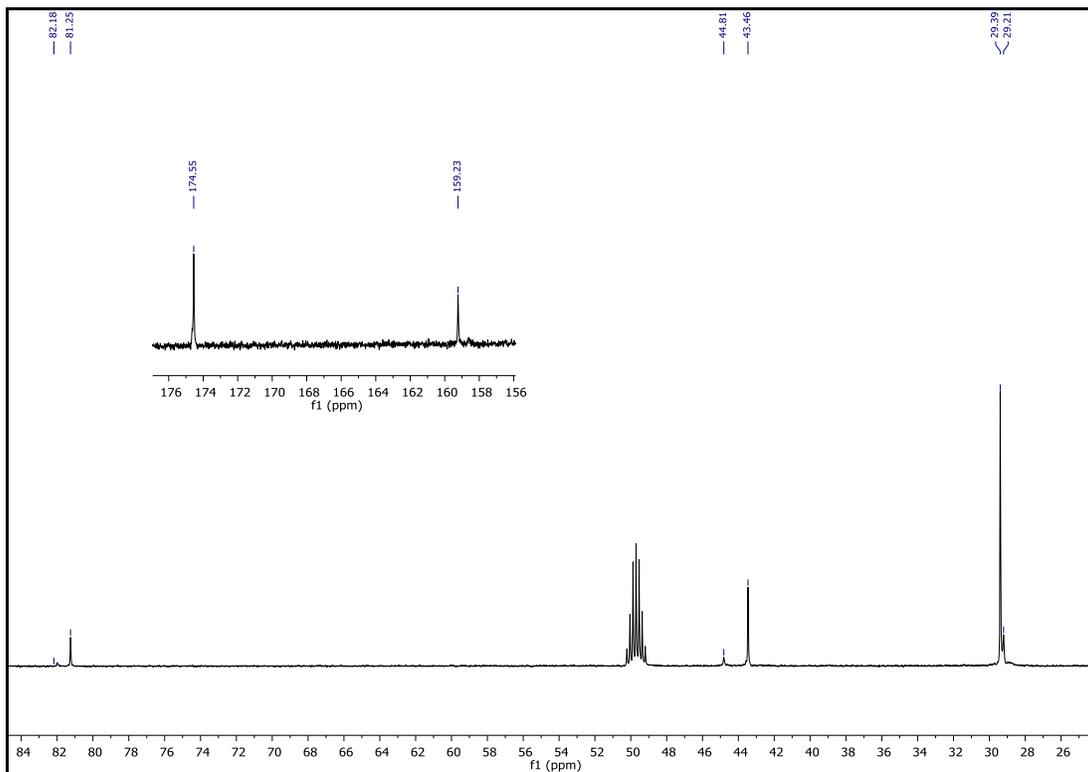
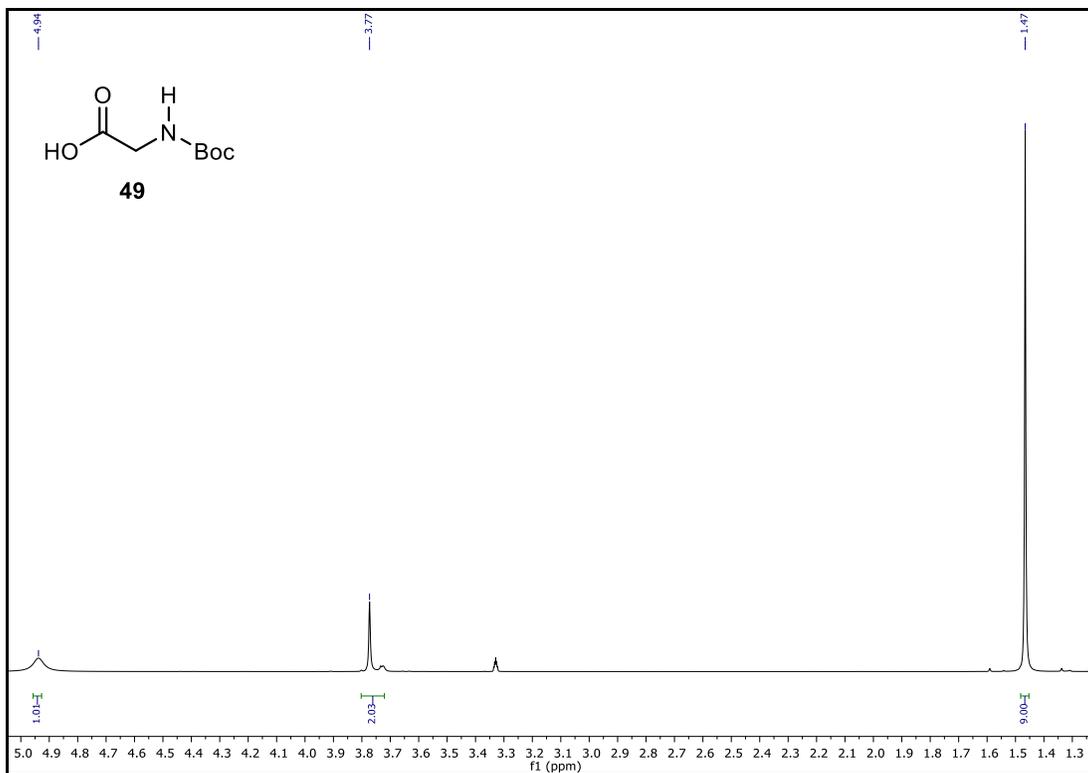
## 7. Anexos



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{MeOD}_3$ ) para (S)-48

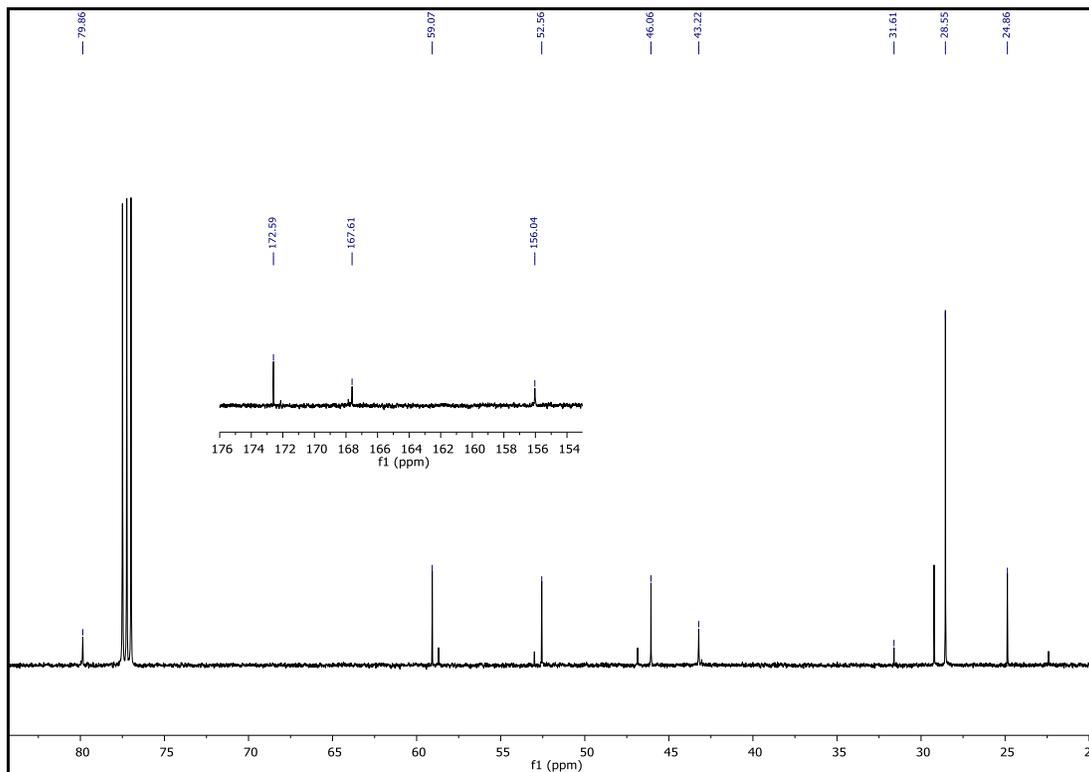
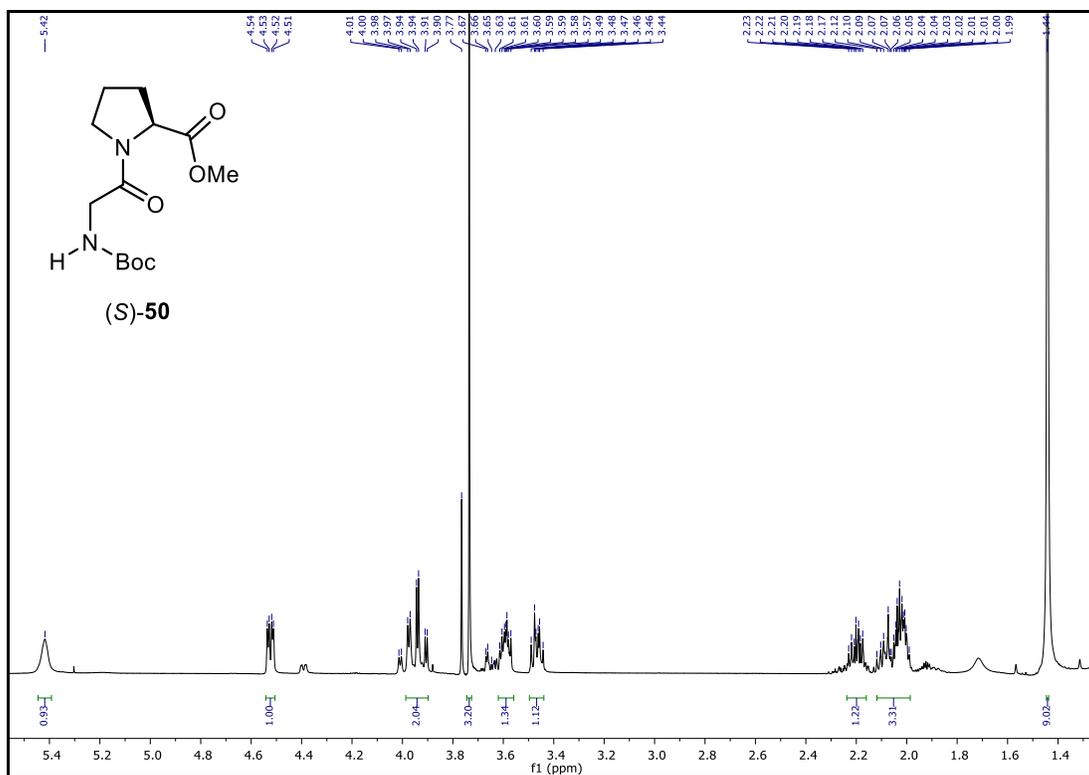


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para (S)-51

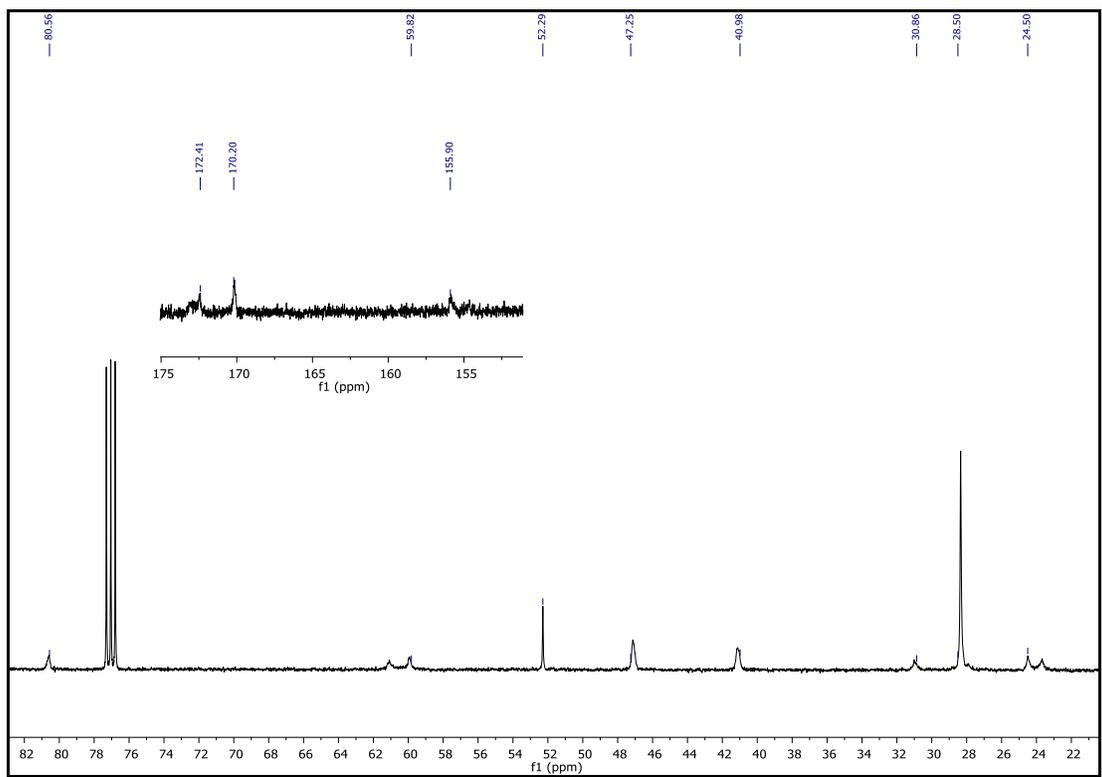
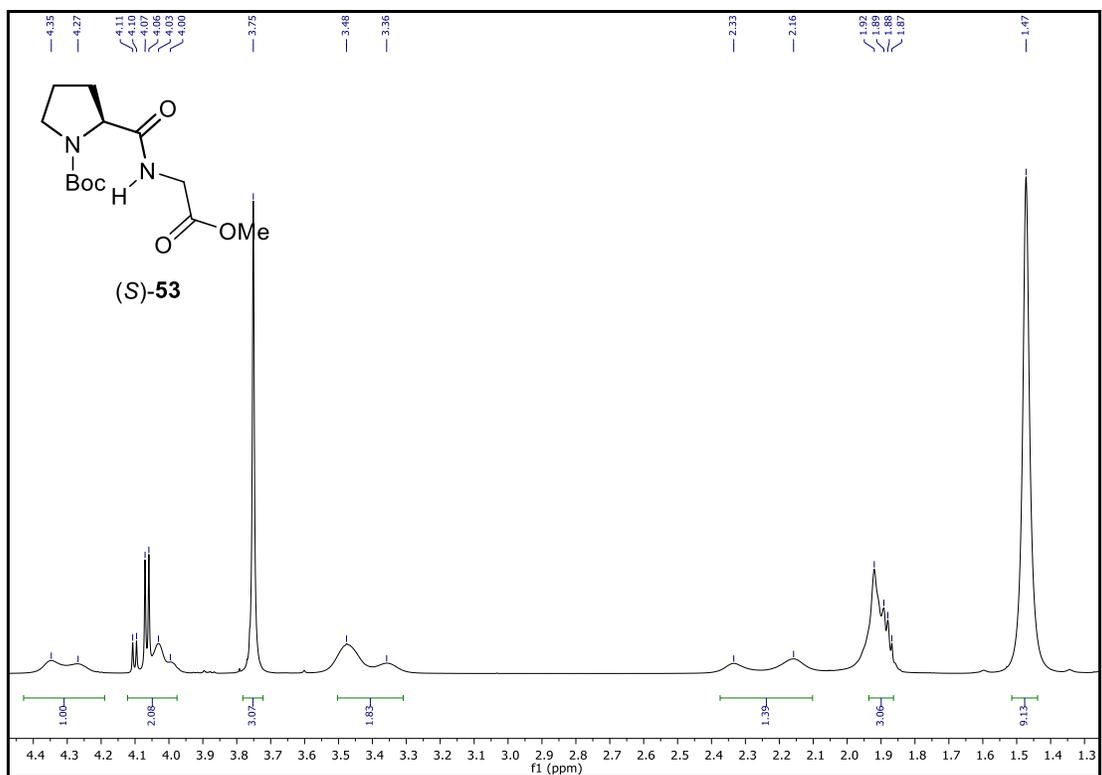


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) y  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) para **49**



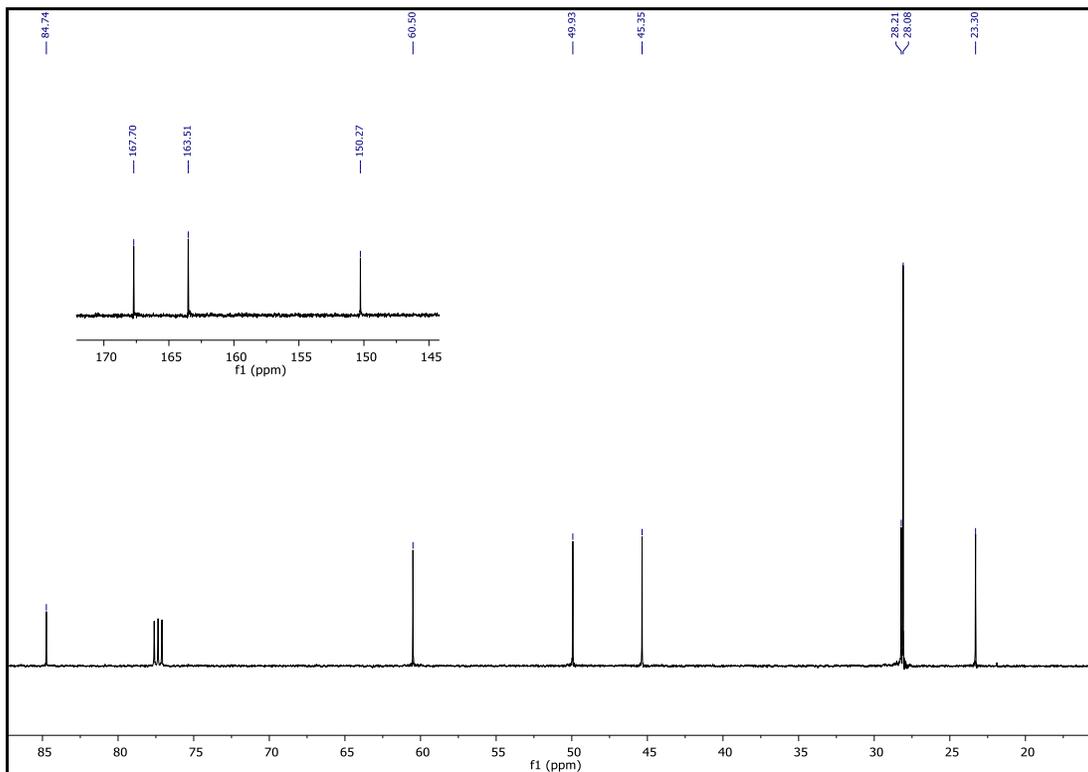
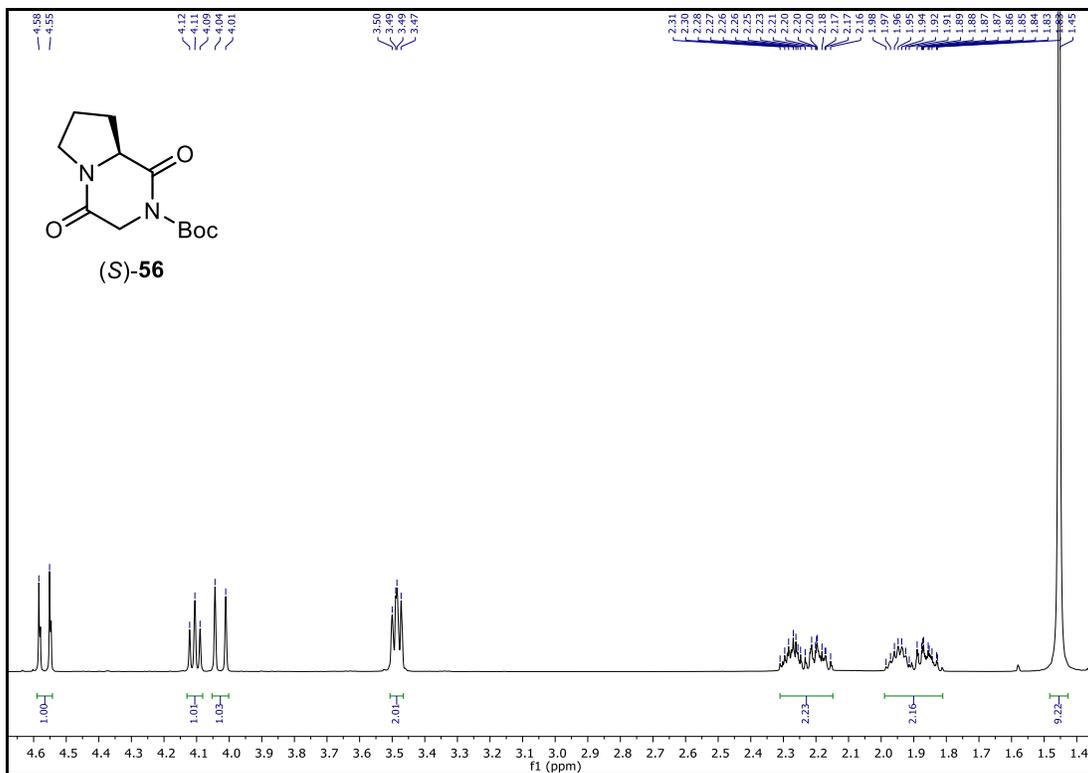


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para (S)-50

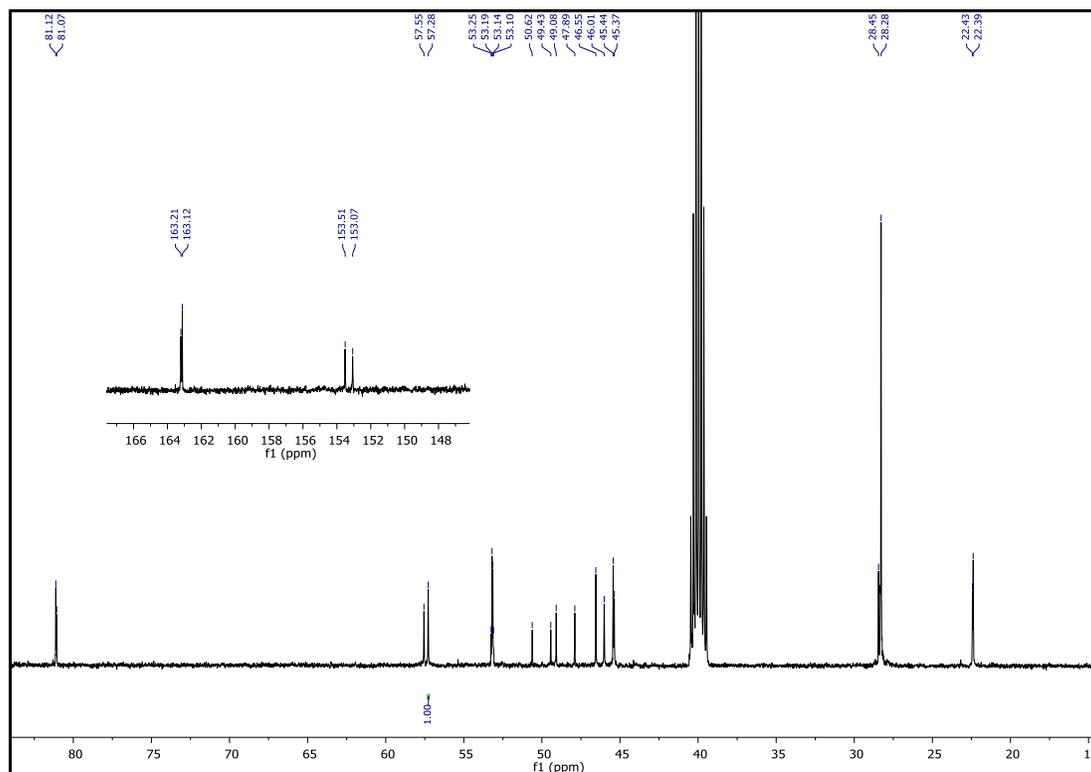
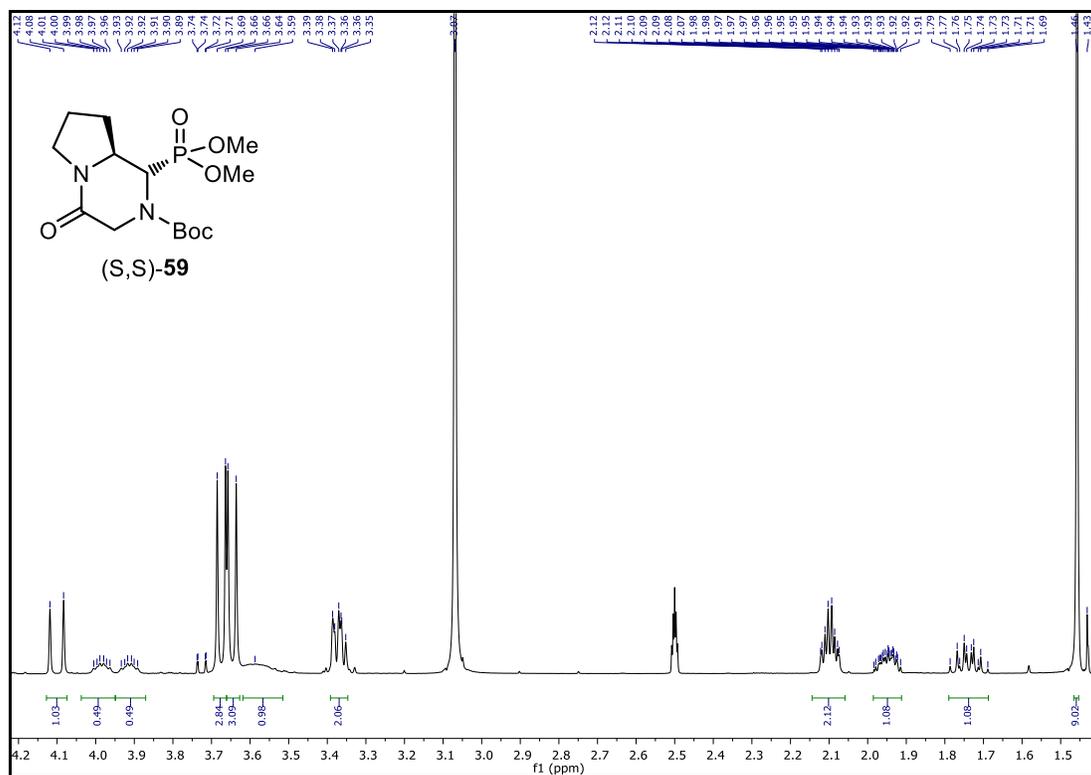


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para (S)-53

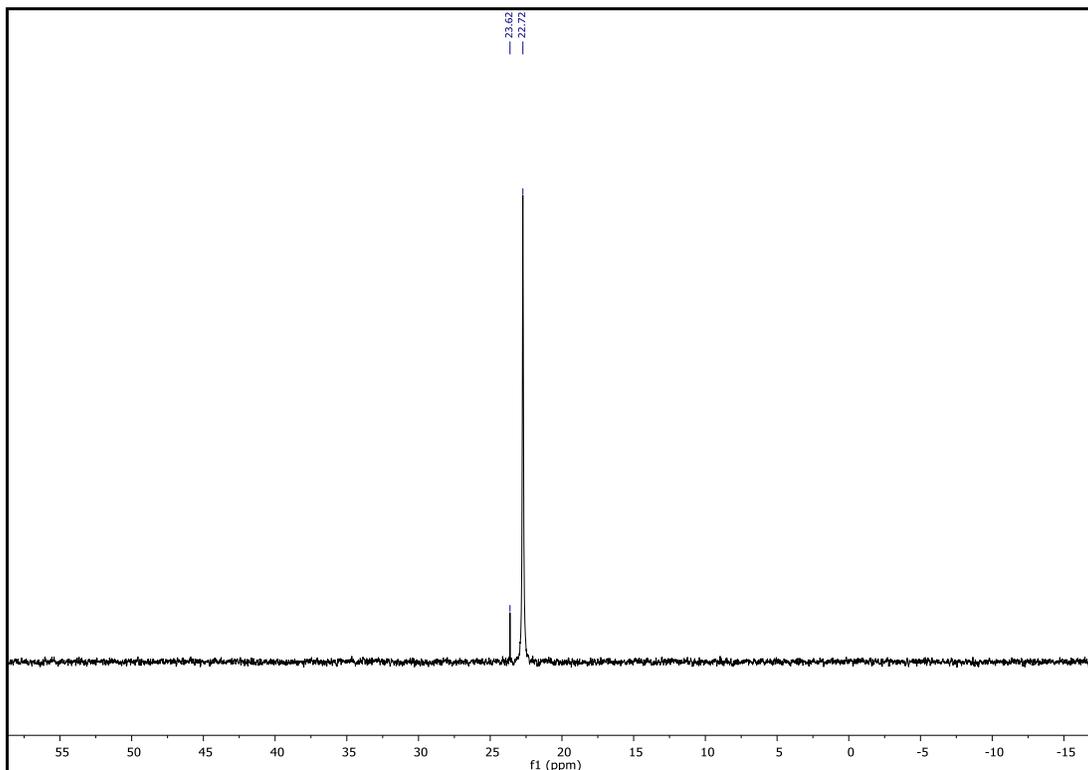
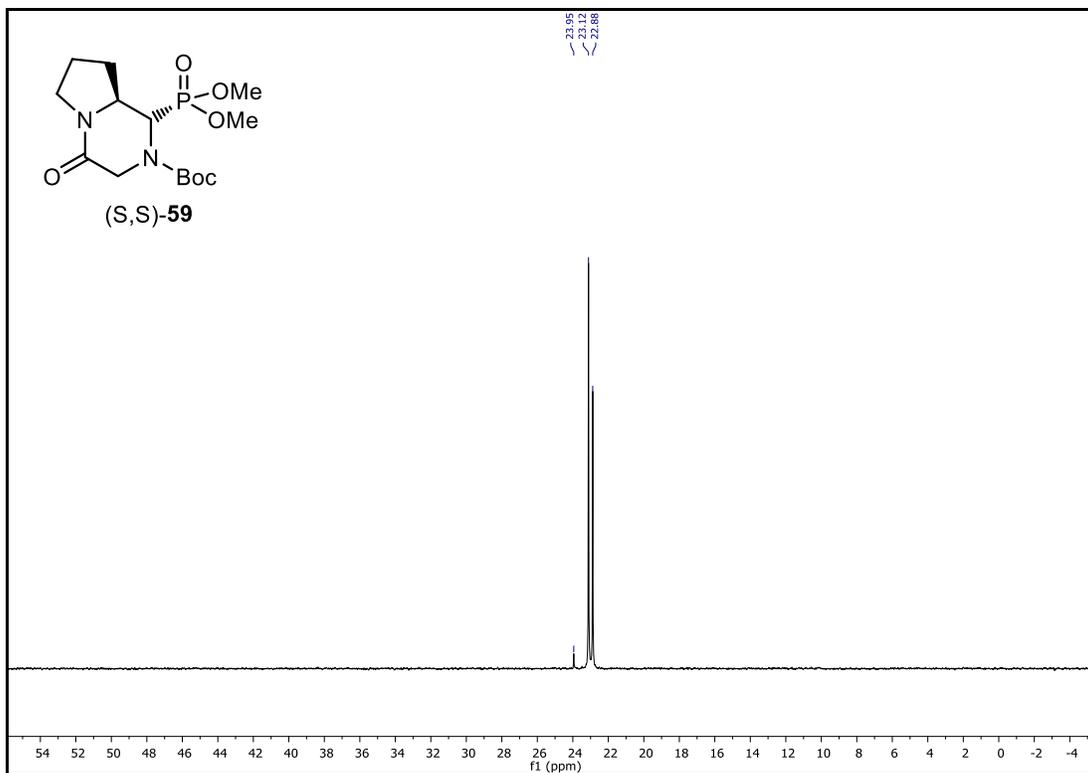




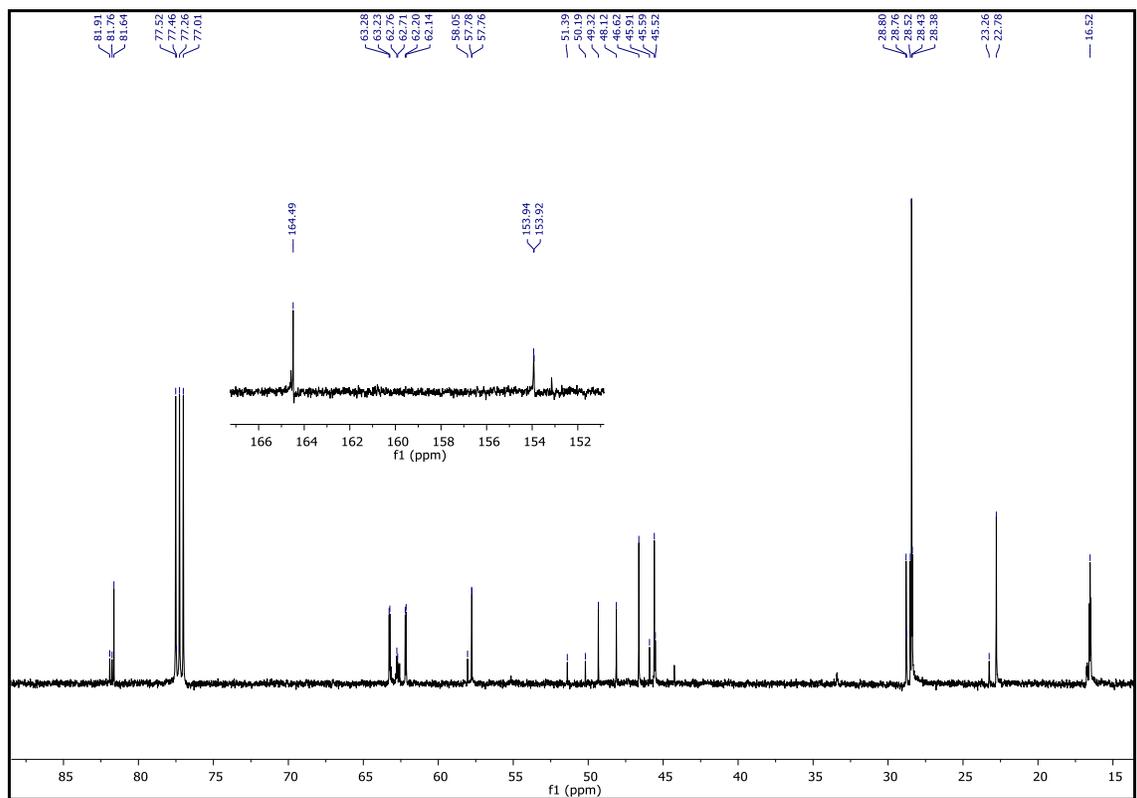
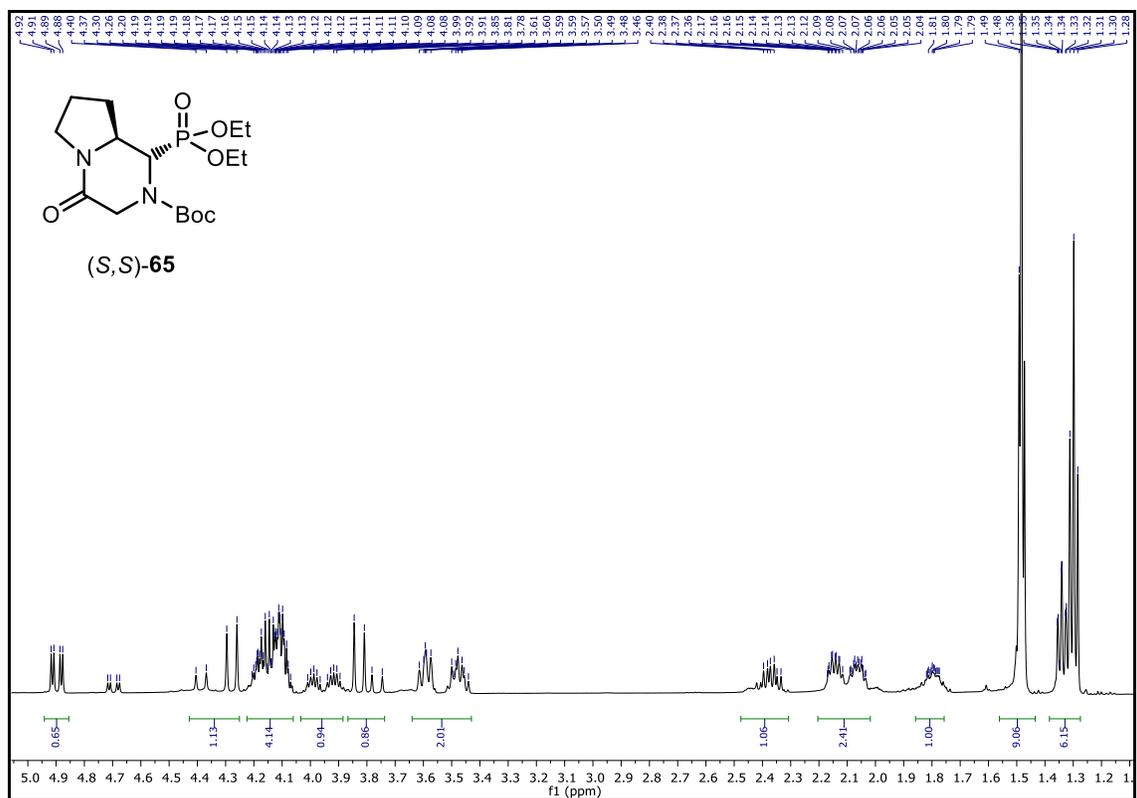
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para (S)-56



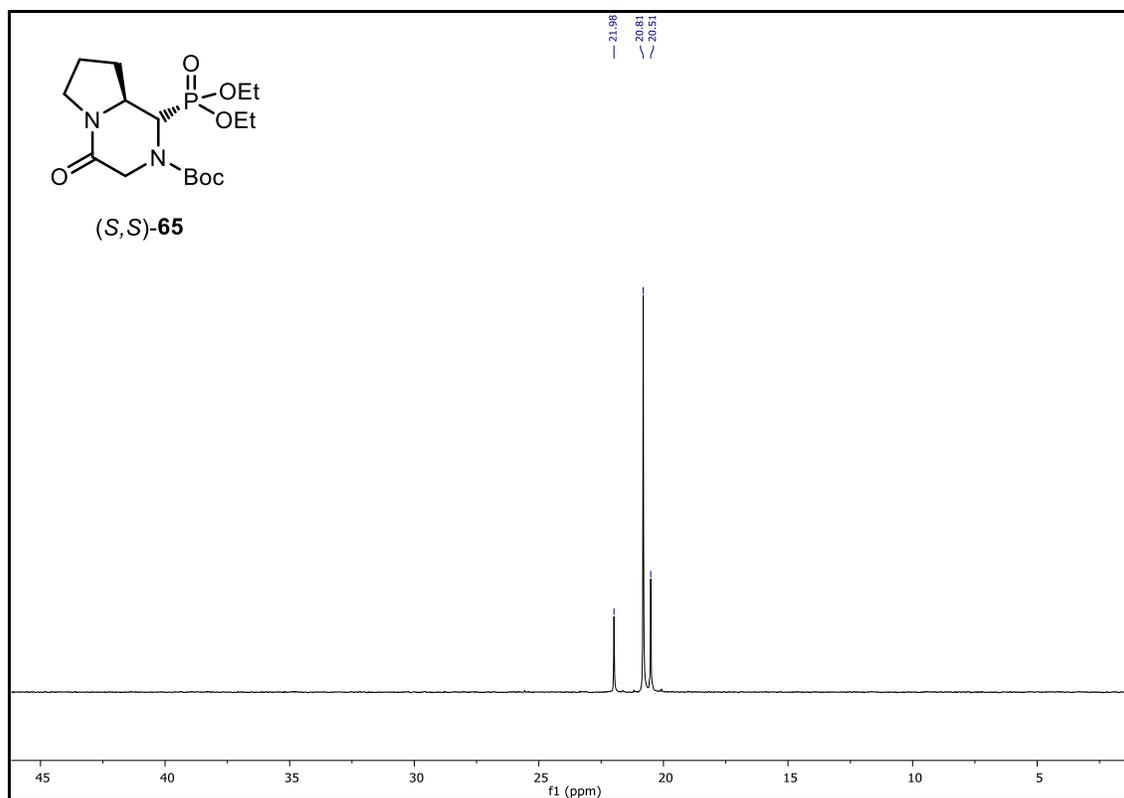
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) y  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) para (S,S)-59



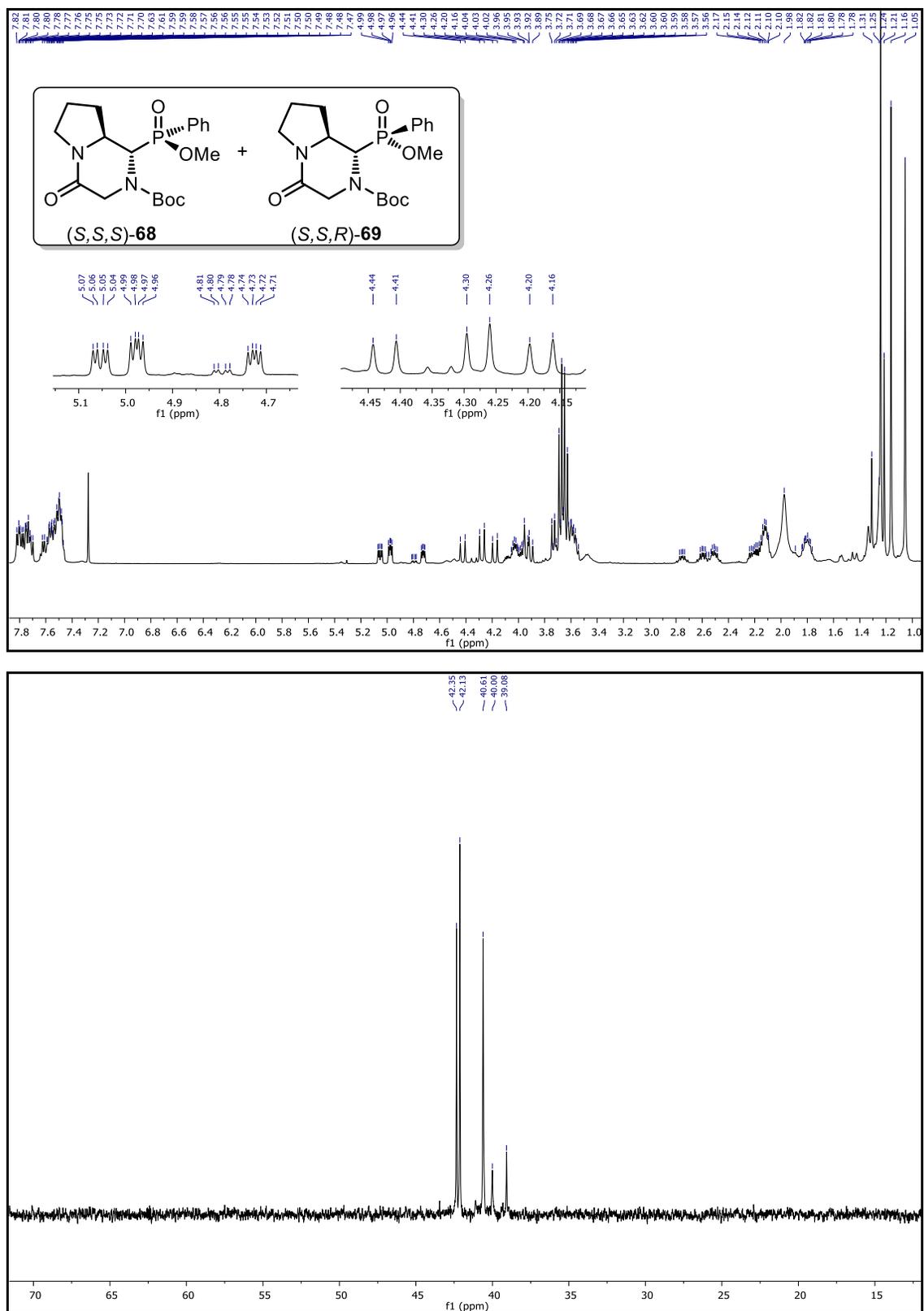
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz, DMSO- $d_6$ ) a 25 °C y 80 °C para (S,S)-59



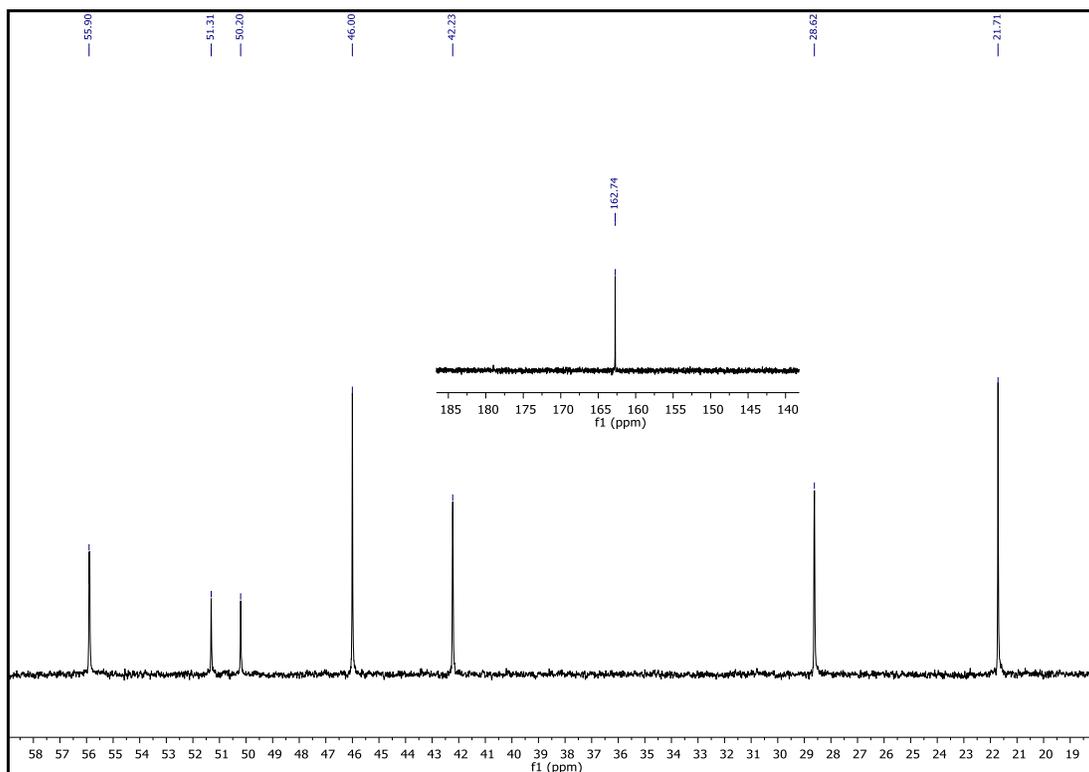
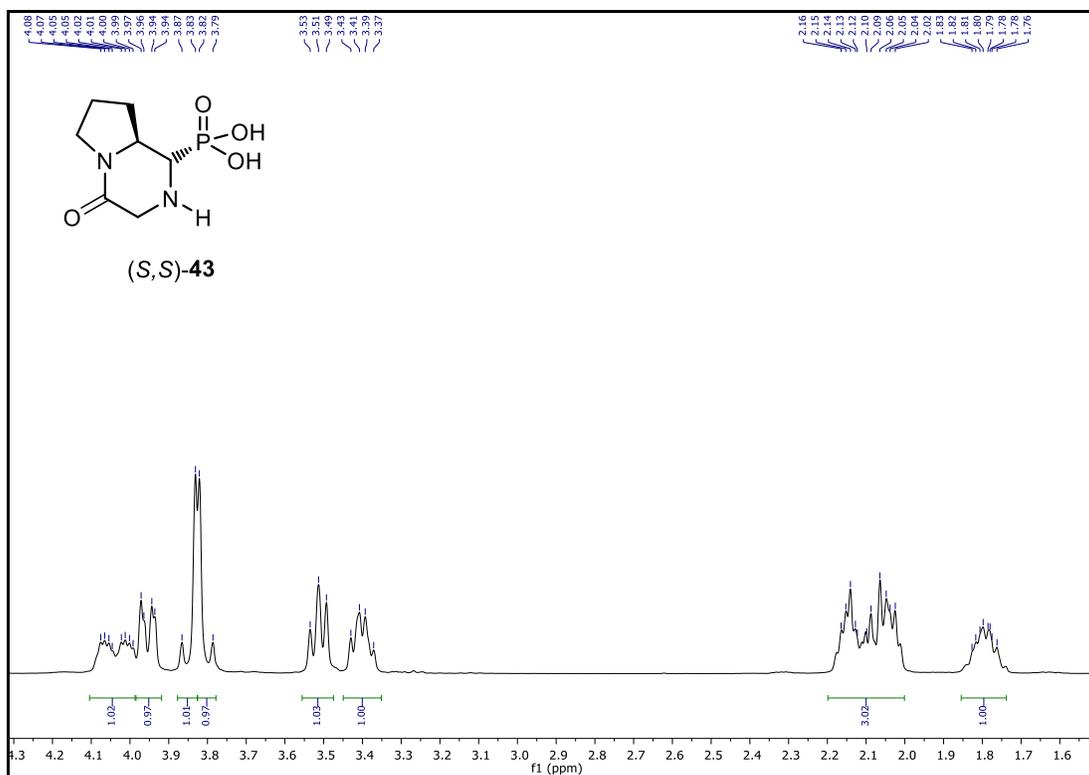
Espectro de RMN <sup>31</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) y <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) para (S,S)-65



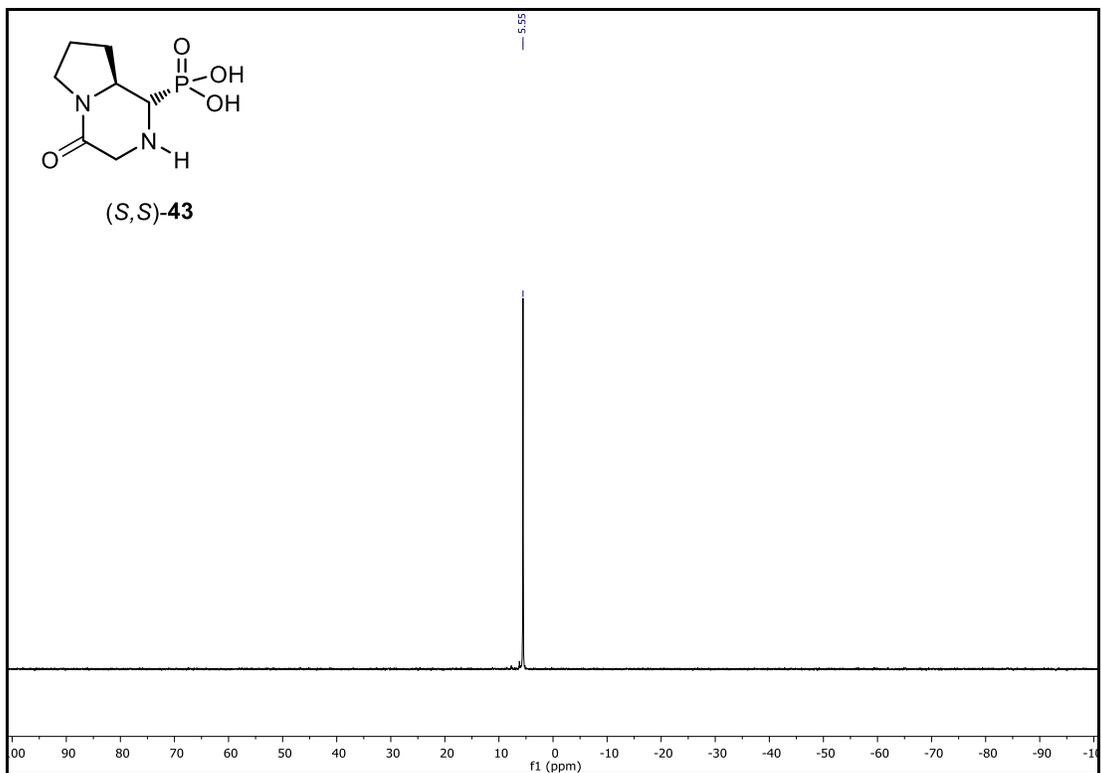
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C) para (S,S)-65



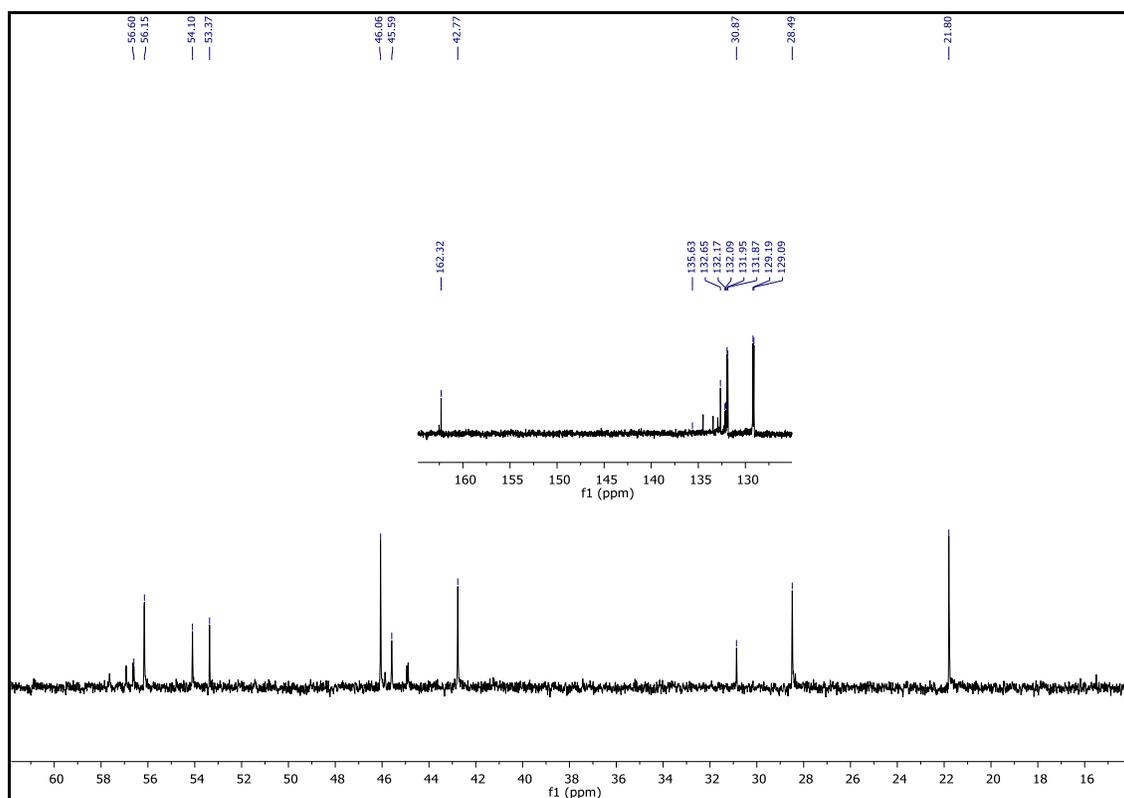
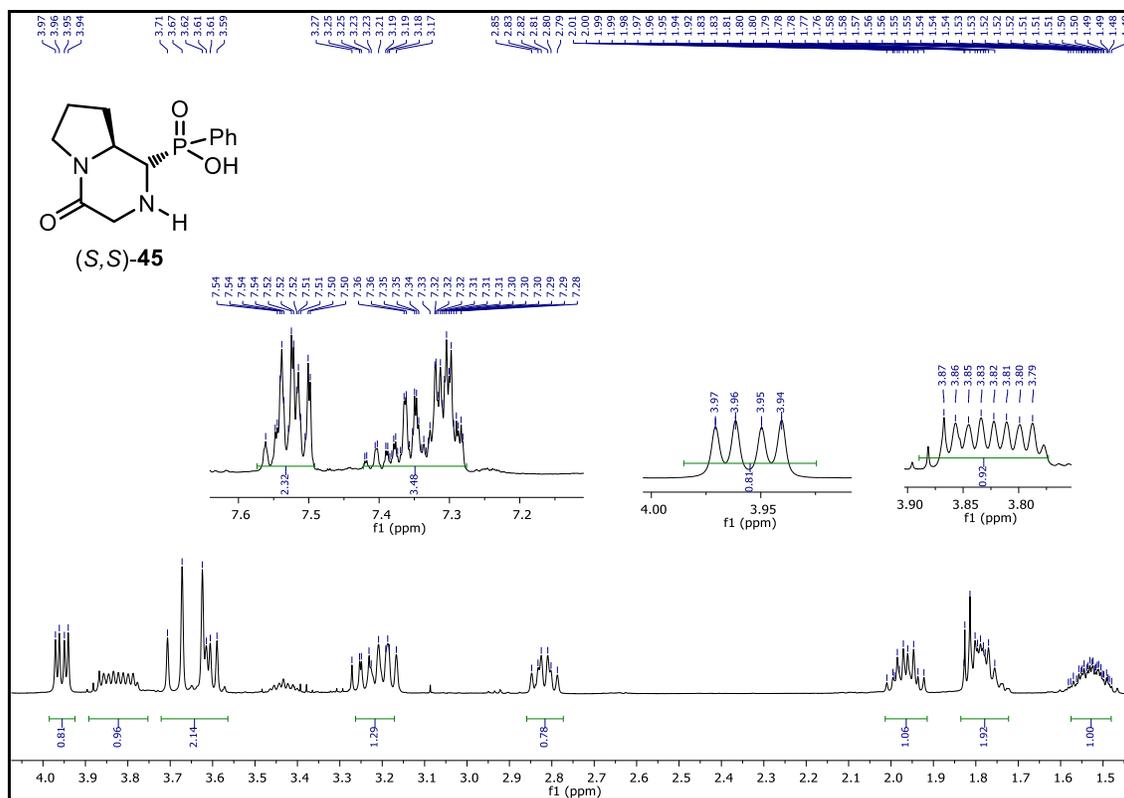
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para (S,S,S)-68 y (S,S,R)-69



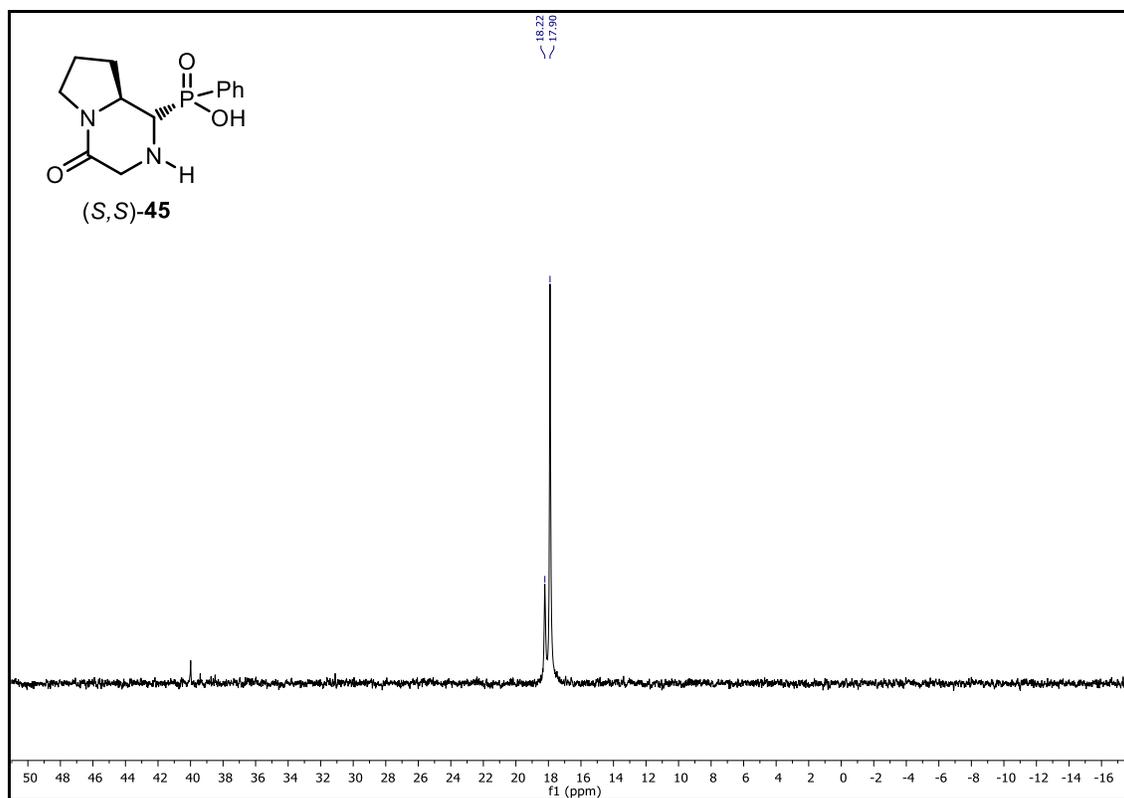
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) y <sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) para (S,S)-43



Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, D<sub>2</sub>O) para (S,S)-43



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y <sup>13</sup>P (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para (S,S)-45



Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para (S,S)-45