

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

---

---

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**“Preparación de oxazolinas fosfoniladas: aplicación en la síntesis de peptidomiméticos”**

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTORADO EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. en C. Víctor Manuel Pérez Piña

DIRECTOR: Dr. Ivan Omar Romero Estudillo

CUERNAVACA, MORELOS

Marzo, 2026

## **JURADO DE EXAMEN DE GRADO**

Presidente: Dr. José Mario Ordoñez Palacios

Secretario: Dr. Victor Barba López

Vocal: Dr. Eugenio Hernández Fernández

Vocal: Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama

Vocal: Dr. Rubén Oswaldo Argüello Velasco

Suplente: Dra. Mayra Yaneth Antúnez Mojica

Suplente: Dr. Iván Omar Romero Estudillo

Candidato al grado

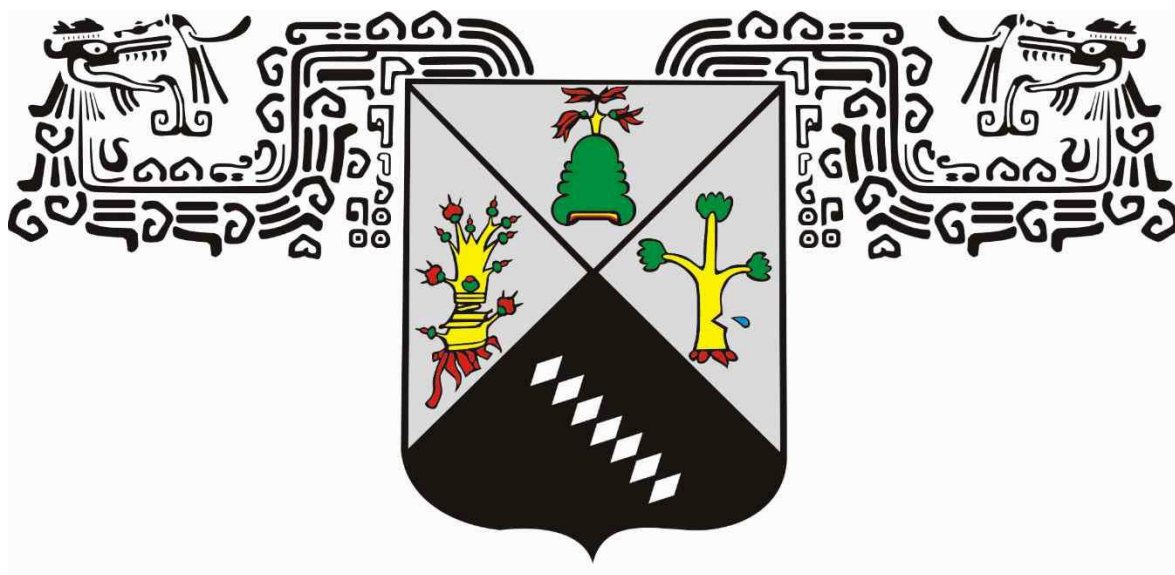
---

M. en C. Víctor Manuel Pérez Piña

Director de tesis

---

Dr. Ivan Omar Romero Estudillo



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 215 de Síntesis de Compuestos Orgánicos de Interés Farmacéutico del Centro de Investigaciones Químicas y del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (IICBA-CIQ-UAEM), bajo la dirección del Dr. Ivan Omar Romero Estudillo, con el apoyo de la beca de posgrado SECIHTI **812465** y a través del proyecto CBF-I-4061.

## **AGRADECIMIENTOS**

*Primeramente, a Dios, por permitirme vivir esta experiencia del doctorado y poder concluir esta etapa en mi vida.*

*A mí director de tesis el Dr. Ivan Omar Romero Estudillo por brindarme la oportunidad de formar parte de un gran grupo de investigación, por compartirme sus conocimientos, brindarme su apoyo y confianza a lo largo de este proyecto y por todos los consejos que me han ayudado a mi formación profesional y personal.*

*Al Dr. Mario Ordoñez, por su gran apoyo y permitirme realizar la estancia de investigación en su laboratorio.*

*A la Dra. Irma Linzaga Elizalde por brindarme la confianza de trabajar en su laboratorio.*

*A mi esposa la Ing. Industrial Stefany Jacquelin Rodríguez Jaramillo, por su paciencia y apoyo incondicional, por ser mi guía y pilar fundamental para poder lograr lo que me propongo. Gracias por estar siempre a mi lado, por creer en mí y por darme la fortaleza necesaria para enfrentar cada desafío. Sin su incondicional aliento, este logro no habría sido posible.*

*A mí familia, no tengo palabras suficientes para agradecer su apoyo y comprensión a lo largo de este camino.*

*A mi comité tutorial conformado por:*

- *Dr. José Mario Ordoñez Palacios*
- *Dra. María Yolanda Ríos Gómez*
- *Dr. Jaime Escalante García*
- *Dr. Oscar García Barradas*
- *Dr. Iván Omar Romero Estudillo*

*Por el tiempo dedicado, sus sugerencias y observaciones en cada examen tutorial que ayudaron a mejorar mi trabajo de tesis.*

*Al jurado revisor por sus sugerencias y observaciones que ayudaron a mejorar mi trabajo de tesis.*

*A mis compañeros de laboratorio quienes me acompañaron durante este proceso: Omar, Hugo, Itzel, Josué, Angie, Fani, Israel, Sindy, Alma, Alexis, cuyos consejos y apoyo me ayudaron a lo largo de este proceso y por su enorme amistad dentro y fuera de lo académico.*

*Al Dr. Fernando Cuevas Remigio por compartirme sus conocimientos y por el apoyo brindado durante mi estancia de investigación.*

*Al personal del área analítica del CIQ (LANEM) por los análisis realizados para mi proyecto de tesis, así como también al personal administrativo, académico, técnico y de seguridad por su atención durante el periodo de este proyecto.*

## PUBLICACIONES

**Perez-Pina, V. M.**, Argüello-Velasco, R. O., Ordoñez, M., Romero-Estudillo, I. "Synthesis of novel 2-alkyl and 2-aryl 4-phosphorylated oxazolines from dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate". *Tetrahedron*, 2025, 176, 134471.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2025.134471>

## PRESENTACIONES EN CONGRESOS

**Víctor Manuel Pérez Piña**, Iván Omar Romero Estudillo, José Mario Ordoñez Palacios, Irma Linzaga Elizalde. "Síntesis de oxazoles fosfonilados 2-sustituidos". XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Puebla, Puebla, agosto 2022.

**Víctor Manuel Pérez-Piña**, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco, Mario Ordoñez, Ivan Romero-Estudillo. "Síntesis de nuevas oxazolininas 2-alquil y 2-aril-4-fosfoniladas a partir del ( $\pm$ )-fosfoserinato de dimetilo". XX Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Xochimilco, CDMX, octubre 2025.

## ÍNDICE

### Contenido

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN .....                                                                                                      | 1  |
| ANTECEDENTES .....                                                                                                      | 5  |
| <b>Síntesis de 2-oxazolinas</b> .....                                                                                   | 5  |
| <b>Reacción de aminoalcoholes y nitrilos</b> .....                                                                      | 5  |
| <b>Reacción de aminoalcoholes e imidatos</b> .....                                                                      | 5  |
| <b>Reacción a partir de hidroxiamidas</b> .....                                                                         | 6  |
| <b>Reacción a partir de alilamidas</b> .....                                                                            | 6  |
| <b>Síntesis de 2-oxazolinas fosfoniladas</b> .....                                                                      | 7  |
| JUSTIFICACIÓN .....                                                                                                     | 10 |
| HIPÓTESIS .....                                                                                                         | 10 |
| CAPÍTULO I .....                                                                                                        | 11 |
| <b>Objetivo general</b> .....                                                                                           | 11 |
| <b>Objetivos específicos</b> .....                                                                                      | 11 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....                                                                                             | 12 |
| <b>Capítulo I</b> .....                                                                                                 | 12 |
| <b>Síntesis de oxazolinas 2-sustituidas con residuos de alquilo y arilo</b> .....                                       | 12 |
| CONCLUSIONES .....                                                                                                      | 21 |
| CAPÍTULO II .....                                                                                                       | 23 |
| <b>Objetivo general</b> .....                                                                                           | 23 |
| <b>Objetivos específicos</b> .....                                                                                      | 23 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....                                                                                             | 24 |
| <b>Capítulo II</b> .....                                                                                                | 24 |
| <b>Síntesis de oxazolinas 2-sustituidas con sustituyentes de aminoácidos</b> .....                                      | 24 |
| CONCLUSIONES .....                                                                                                      | 31 |
| PARTE EXPERIMENTAL .....                                                                                                | 33 |
| <b>Generalidades</b> .....                                                                                              | 33 |
| Métodos de síntesis ( <i>Capítulo I</i> ).....                                                                          | 34 |
| <b>Procedimiento general para la preparación de (1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)carbamato de bencilo (38)</b> ..... | 34 |

|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Procedimiento general para la preparación de (1-amino-2-hidroxietil)fosfonato de dimetilo (39).                                                              | 34 |
| Procedimiento general para la preparación de las oxazolinas fosfoniladas 2-alquilo y 2-arilo (41a).                                                          | 34 |
| Preparación de (2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41a).                                                                                  | 35 |
| Procedimiento general para la preparación de los clorhidratos de imidato (40c-f).                                                                            | 35 |
| Clorhidrato de propionimidato de etilo (40c).                                                                                                                | 35 |
| Clorhidrato de isobutirimidato de etilo (40d).                                                                                                               | 35 |
| Clorhidrato de ciclopropanocarbimidato de etilo (40e).                                                                                                       | 36 |
| Clorhidrato de 3-metilbutanimidato de metilo (40f).                                                                                                          | 36 |
| Procedimiento general para la preparación de 4-metoxibenzonitrilo (44).                                                                                      | 36 |
| Clorhidrato de 4-metoxibencimidato de etilo (40g).                                                                                                           | 36 |
| Procedimiento general para la preparación de las oxazolinas fosfoniladas 2-alquilo y 2-arilo (41b-g).                                                        | 37 |
| Preparación de (2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41b).                                                                                  | 37 |
| Preparación de (2-etil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41c).                                                                                   | 37 |
| Preparación de (2-isopropil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41d).                                                                              | 37 |
| Preparación de (2-ciclopropil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41e).                                                                            | 38 |
| Preparación de (2-isobutil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41f).                                                                               | 38 |
| Preparación de (2-(4-metoxifenil)-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41g).                                                                        | 38 |
| Procedimiento general para la preparación de (2-fenil-oxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (42a).                                                               | 38 |
| Métodos de síntesis ( <i>Capítulo II</i> ).                                                                                                                  | 39 |
| Procedimiento general para la preparación de péptidos <i>N</i> -Boc y <i>N</i> -Cbz protegidos (48a-f).                                                      | 39 |
| Preparación de 2-(( <i>S</i> )-2-(( <i>t</i> -butoxicarbonil)amino)-3 fenilpropanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48a).                         | 39 |
| Preparación de 2-(( <i>S</i> )-2-(( <i>t</i> -butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48b).                         | 40 |
| Preparación de 2-(( <i>S</i> )-5-(((benzoiloxi)carbonil)amino)-2-(( <i>t</i> -butoxicarbonil)amino)pentanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48c). | 40 |
| Preparación de 2-(( <i>S</i> )-3-(benciloxi)-2-(( <i>t</i> -butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48d).                   | 41 |
| Preparación de 2-(( <i>S</i> )-2-(((benzoiloxi)carbonil)amino)-3-fenilpropanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48e).                              | 41 |
| Preparación de 2-(( <i>S</i> )-2-(((benzoiloxi)carbonil)amino)-4-metilpentanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48f).                              | 42 |

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Procedimiento general para la preparación de peptidomiméticos <i>N</i> -Boc y <i>N</i> -Cbz protegidos (49a-f).....                         | 42 |
| Preparación de ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietyl)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de <i>t</i> -butilo (49a).....        | 43 |
| Preparación de ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietyl)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de <i>t</i> -butilo (49b).....        | 43 |
| Preparación de <i>t</i> -butil ((4S)-5-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietyl)amino)-5-oxopentano-1,4-diil)dicarbamato de bencilo (49c). .... | 44 |
| Preparación de ((2S)-3-(benciloxi)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietyl)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de <i>t</i> -butilo (49d).....  | 44 |
| Preparación de ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietyl)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo (49e). ....                | 45 |
| Preparación de ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietyl)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de bencilo (49f).....                 | 45 |
| Procedimiento general para la preparación de oxazolinas 2-sustituidas con residuos de aminoácidos (50a-g). ....                             | 46 |
| Preparación de ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-feniletil)carbamato de <i>t</i> -butilo (50a). ....                  | 46 |
| Preparación de ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-3-metilbutil)carbamato de <i>t</i> -butilo (50b).....                  | 46 |
| Preparación de <i>t</i> -butil ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)butano-1,4-diil)dicarbamato de bencilo (50c). ....      | 47 |
| Preparación de ((1S)-2-(benciloxi)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)carbamato de <i>t</i> -butilo (50d).....             | 47 |
| Preparación de ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-feniletil)carbamato de bencilo (50e). ....                           | 48 |
| Preparación de ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-3-metilbutil)carbamato de bencilo (50f).....                           | 48 |
| Preparación de (1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)vinil)carbamato de <i>t</i> -butilo (50g). ....                              | 49 |
| Anexos.....                                                                                                                                 | 50 |
| Índice de espectros de RMN.....                                                                                                             | 50 |
| Capítulo I.....                                                                                                                             | 52 |
| Anexos.....                                                                                                                                 | 96 |
| Índice de espectros de RMN.....                                                                                                             | 96 |
| Capítulo II.....                                                                                                                            | 98 |

## ABREVIATURAS

|                                   |                                                                                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| AcOEt                             | Acetato de etilo                                                                         |
| arom                              | Aromático                                                                                |
| Cbz                               | Benciloxycarbonil                                                                        |
| CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H | Ácido metanosulfónico                                                                    |
| DAST                              | Trifluoruro de dietilaminosulfuro                                                        |
| DCE                               | Dicloroetano                                                                             |
| DCM                               | Diclorometano                                                                            |
| DDQ                               | 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona                                                      |
| Deoxo-Fluor <sup>®</sup>          | Trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro                                             |
| DIB                               | (diacetoxiyodo)benceno                                                                   |
| DIPEA                             | Diisopropiletilamina                                                                     |
| DMSO                              | Dimetilsulfóxido                                                                         |
| equiv                             | Equivalentes                                                                             |
| Et <sub>3</sub> N                 | Trietilamina                                                                             |
| F <sup>-</sup>                    | Ion fluoruro                                                                             |
| g                                 | Gramos                                                                                   |
| h                                 | horas                                                                                    |
| H <sub>2</sub>                    | Hidrógeno                                                                                |
| HBF <sub>4</sub>                  | Ácido fluorobórico                                                                       |
| HBTU                              | Hexafluorofosfonato de <i>O</i> -(Benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
| HF                                | Ácido fluorhídrico                                                                       |
| HRMS*                             | Espectrometría de Masas de Alta Resolución                                               |
| HSQC*                             | Correlación Cuántica de Simple Heteronúcleo                                              |
| Hz                                | Hertz                                                                                    |
| IBCF                              | Cloroformiato de isobutilo                                                               |
| <i>J</i>                          | Constante de acoplamiento                                                                |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>    | Carbonato de potasio                                                                     |
| LiHDMS                            | Sal de litio de hexametildisilazano                                                      |
| MeCHO                             | Acetaldehído                                                                             |
| MeCN                              | Acetonitrilo                                                                             |
| MeOH                              | Metanol                                                                                  |
| mg                                | Miligramos                                                                               |
| MHz                               | Megahertz                                                                                |
| mL                                | Mililitros                                                                               |
| mmol                              | Milimoles                                                                                |
| NaN <sub>3</sub>                  | Azida de sodio                                                                           |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>   | Sulfato de sodio                                                                         |
| NaBH <sub>4</sub>                 | Borohidruro de sodio                                                                     |
| NaBr                              | Bromuro de sodio                                                                         |
| NaH                               | Hidruro de sodio                                                                         |
| NaOH                              | Hidróxido de sodio                                                                       |
| NBS                               | <i>N</i> -bromosuccinimida                                                               |
| <i>n</i> -BuLi                    | <i>n</i> -butilitio                                                                      |

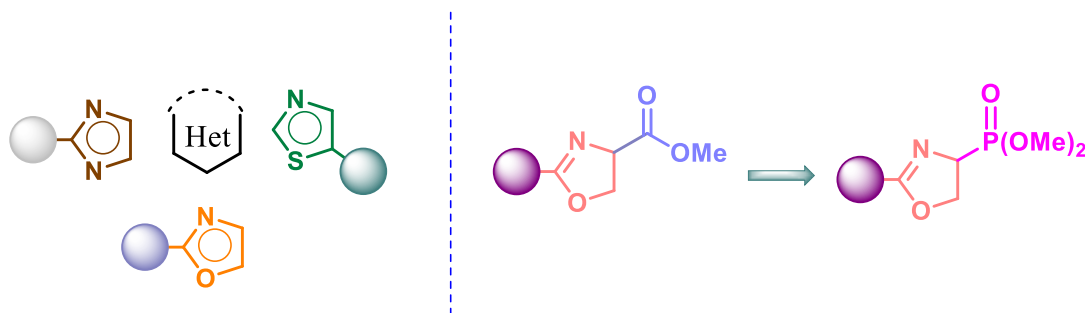
|                   |                                       |
|-------------------|---------------------------------------|
| NMM               | <i>N</i> -Metilmorfolina              |
| p.f.              | Punto de fusión                       |
| Pd/C              | Paladio sobre carbono                 |
| Ph                | Fenilo                                |
| PhCHO             | Benzaldehído                          |
| PhCOCl            | Cloruro de benzoilo                   |
| PhMe              | Tolueno                               |
| PPh <sub>3</sub>  | Trifenilfosfina                       |
| ppm               | Partes por millón                     |
| RMN               | Resonancia Magnética Nuclear          |
| SOCl <sub>2</sub> | Cloruro de tionilo                    |
| t. a.             | Temperatura ambiente                  |
| THF               | Tetrahidrofurano                      |
| TLC*              | Cromatografía en capa fina            |
| TMS               | Tetrametilsilano                      |
| TsCl              | Cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo |
| XtaFluor-E®       | Sal de (dietilamino)difluorosulfonio  |
| α                 | Alfa                                  |
| β                 | Beta                                  |
| δ                 | Desplazamiento químico                |

\*Por sus siglas en inglés

## RESUMEN

Entre los diversos heterociclos, los anillos de cinco miembros que contienen átomos de nitrógeno y oxígeno, como las oxazolinas, tienen una importancia significativa debido a su amplia gama de aplicaciones. Estas desempeñan un papel crucial en el descubrimiento de productos de interés químico y farmacológico, incluso sirven como andamios versátiles en síntesis orgánica.

Por otro lado, los  $\alpha$ -aminofosfonatos representan una clase importante de compuestos con múltiples aplicaciones en la química médica y orgánica. Los heterociclos con sustituyentes derivados de fósforo combinan las propiedades excepcionales de ambos fragmentos (oxazolina, fosfonatos), lo que los convierte en una clase importante de compuestos. Hasta la fecha, la bibliografía solo recoge unos pocos ejemplos que muestran la preparación de oxazolinas fosfoniladas. Es por ello que nuestra investigación presenta un enfoque flexible y sencillo para la síntesis de nuevas oxazolinas fosfoniladas 2-sustituidas.



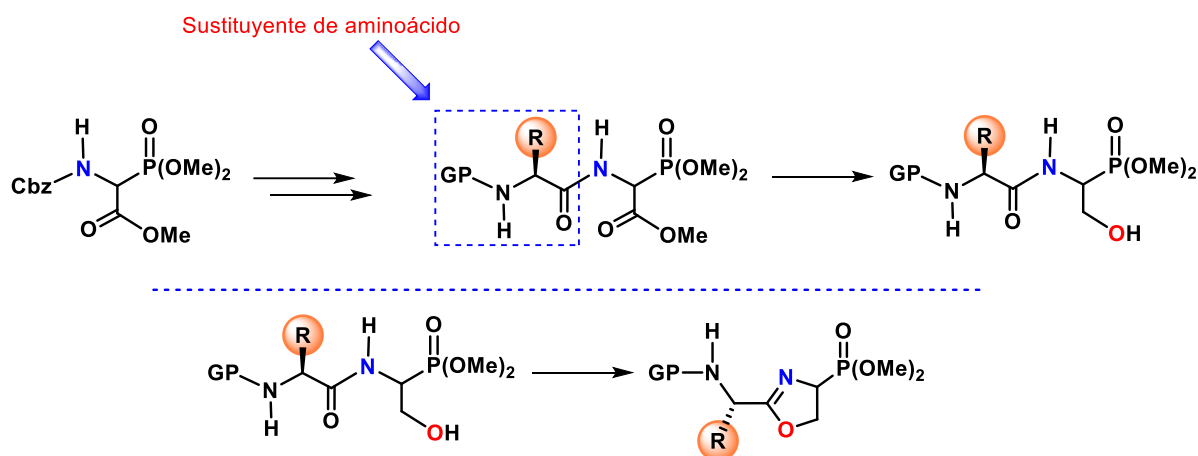
## Capítulo I

En este capítulo, informamos sobre la síntesis de nuevas oxazolinas 4-fosfoniladas sustituidas con 2-alkilo y 2-arilo. La síntesis implica una reacción de ciclación en un solo paso entre el ( $\pm$ )-fosfoserinato de dimetilo y varios derivados de imidato, preparados en condiciones de reacción de Pinner. Este enfoque produjo oxazolinas 2-fenil y 2-(*p*-metoxifenil) fosfoniladas y oxazolinas 2-alkil sustituidas, incluido un derivado de ciclopropilo. Las reacciones transcurrieron con buenos rendimientos químicos. Adicionalmente, la oxidación de la oxazolina 2-fenilfosfonilada con DDQ condujo a la formación del oxazol fosfonilado correspondiente. En general, este método puede extenderse fácilmente a una amplia variedad de imidatos con diferentes sustituyentes y también ofrece un enfoque práctico, en pocos pasos de reacción y sin el uso de metales de transición para la preparación de oxazolinas fosfoniladas.



## Capítulo II

Se describe la síntesis de nuevas oxazolinas fosfoniladas 2-sustituidas con residuos de aminoácidos en el anillo heterocíclico. Para lograr lo anterior, se llevó a cabo el acoplamiento de *N*-benciloxycarbonil 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de dimetilo con diferentes residuos de aminoácidos que, tras una reacción de reducción y la posterior ciclación intramolecular utilizando como reactivo activante el XtalFluor-E®, permitió la preparación de una gran variedad de oxazolinas con diferentes aminoácidos Boc o Cbz protegidos, que pueden ser fácilmente manipulados para dar lugar a una gran variedad de compuestos. La versatilidad del proceso permitió la preparación de una nueva clase de oxazolinas fosfoniladas sustituidas con residuos de aminoácidos de interés químico.



## ABSTRACT

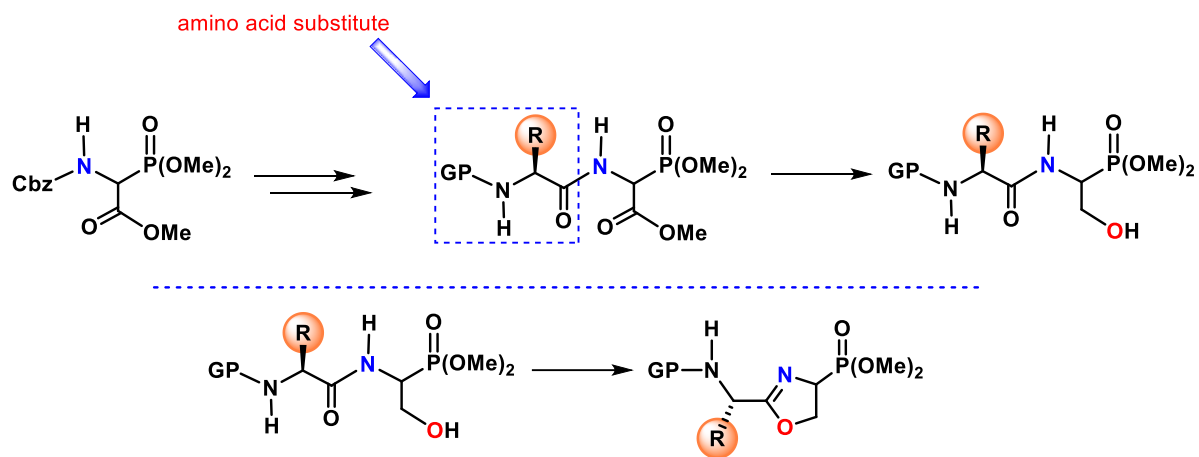
### Chapter I

In this chapter, we report on the synthesis of new 4-phosphorylated oxazolines substituted with 2-alkyl and 2-aryl groups. The synthesis involves a one-step cyclization reaction between dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate and various imidate derivatives, prepared under Pinner reaction conditions. This approach yielded 2-phenyl and 2-(p-methoxyphenyl) phosphorylated oxazolines and 2-alkyl substituted oxazolines, including a cyclopropyl derivative. The reactions proceeded with good yields. Additionally, oxidation of the 2-phenyl phosphorylated oxazoline with DDQ led to the formation of the corresponding phosphorylated oxazole. In general, this method can be easily extended to a wide variety of imidates with different substituents and also offers a practical approach, requiring few reaction steps and avoiding the use of transition metals, for the preparation of phosphorylated oxazolines.



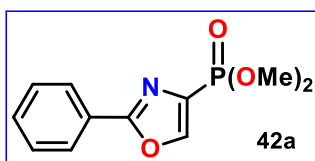
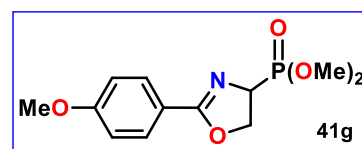
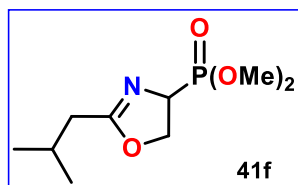
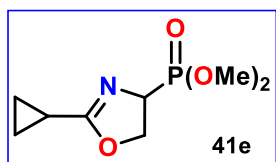
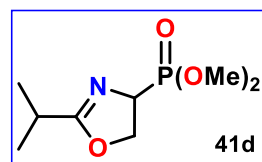
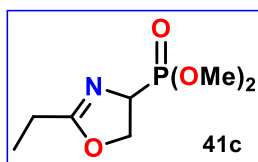
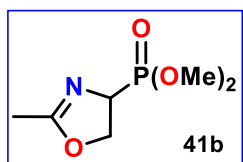
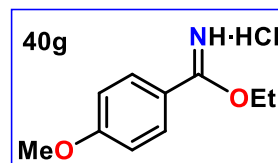
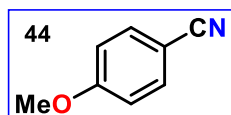
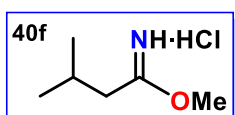
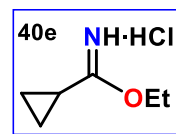
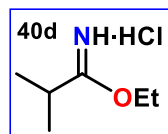
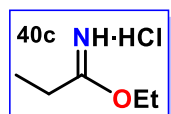
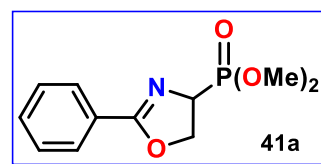
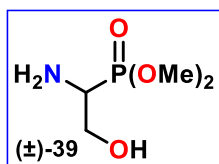
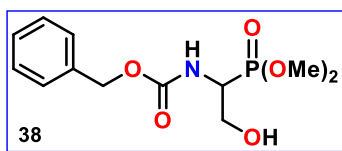
### Chapter II

The synthesis of new 2-substituted phosphorylated oxazolines with amino acid residues in the heterocyclic ring is described. To achieve this, dimethyl *N*-benzyloxycarbonyl-2-(dimethoxyphosphinoyl)glycinate was coupled with different amino acid residues, which, after reduction followed by intramolecular cyclization using XtalFluor-E<sup>®</sup> as an activating reagent, enabled the preparation of a wide variety of oxazolines with different Boc- or Cbz-protected amino acids that can be easily manipulated to yield a wide variety of compounds. The versatility of the process allowed the preparation of a new class of phosphorylated oxazolines substituted with amino acid residues of chemical interest.

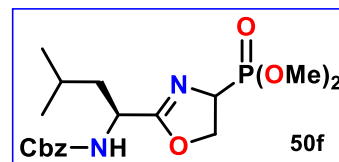
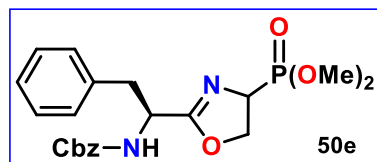
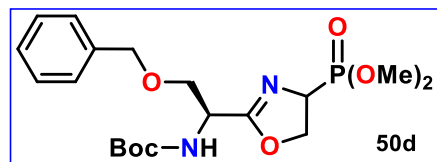
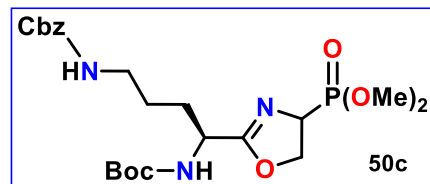
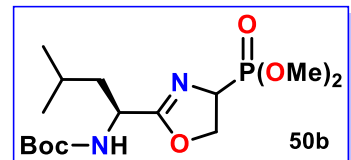
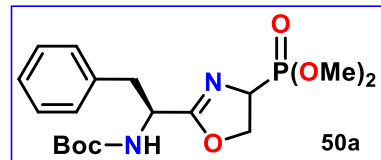
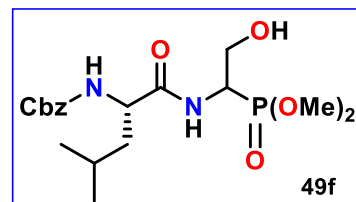
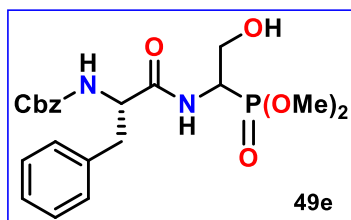
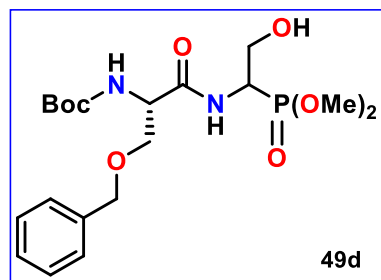
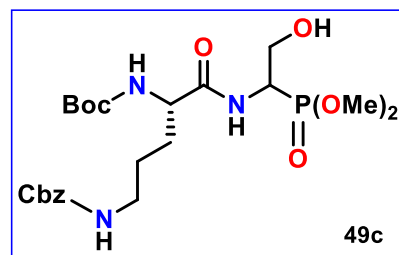
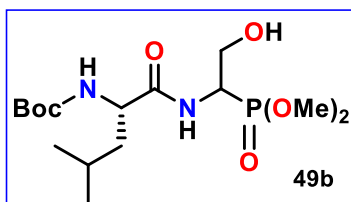
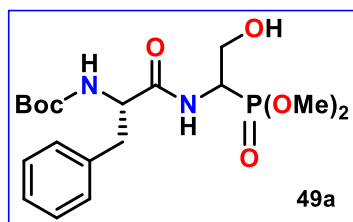
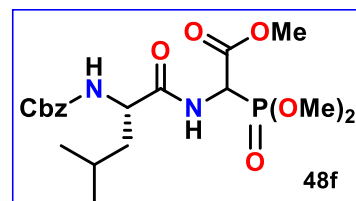
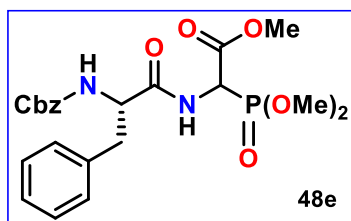
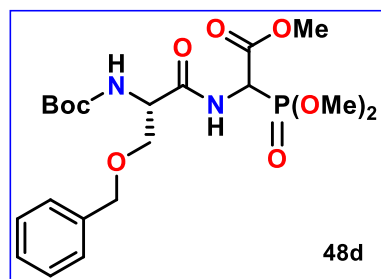
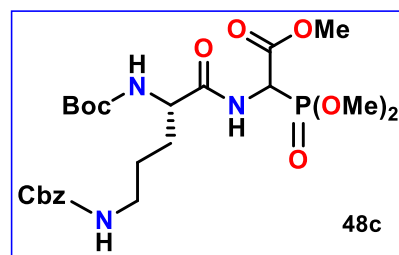
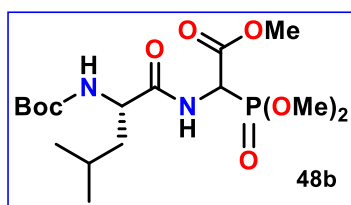
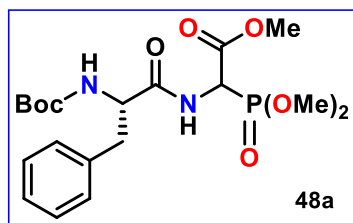


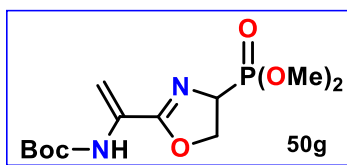
## ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

### Capítulo I



## Capítulo II

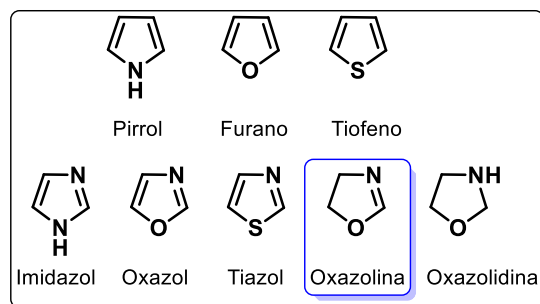




## INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos desempeñan un papel fundamental que van desde la química médica hasta la ciencia de los materiales. Esta clase de compuestos se clasifican principalmente de acuerdo con el número de átomos que componen su anillo.<sup>1</sup> En este sentido, los heterociclos de tres, cuatro, cinco, seis y siete miembros son algunos de los más comunes debido a que están presentes en un gran número de fármacos, colorantes y catalizadores.<sup>2</sup>

Entre los diversos heterociclos, los anillos de cinco miembros son especialmente interesantes debido a que han mostrado una gran variedad de aplicaciones y amplia gama de propiedades biológicas.<sup>3</sup> Entre los heterociclos de cinco miembros con heteroátomo se encuentran los derivados de pirrol,<sup>4</sup> furano,<sup>5</sup> y tiofeno.<sup>6</sup> Dentro de los heterociclos de cinco miembros también se encuentran aquellos que contienen dos heteroátomos en su estructura, por ejemplo, el imidazol,<sup>7</sup> oxazol,<sup>8</sup> tiazol,<sup>9</sup> oxazolina,<sup>10</sup> oxazolidina,<sup>11</sup> entre otros (**Figura 1**).



**Figura 1.** Ejemplos de estructuras de heterociclos de cinco miembros.

<sup>1</sup> Joule, J. A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2016**, 119-81.

<sup>2</sup> Eicher T, Hauptmann S, Speicher A (2003). In: Eicher T, Hauptmann S (eds) *The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications*, 2nd edn. Wiley, Weinheim, p 16.

<sup>3</sup> Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A.U.; Bindu, S.; Sreekanth, A.R.; Mathen, J.S.; Balagopal, L. *Acc Chem Res*, **2003**, 36-899.

<sup>4</sup> Michlik, S.; Kempe, R. *Nat. Chem.*, **2013**, 5, 140-144.

<sup>5</sup> Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4755-4757.

<sup>6</sup> Okamoto, T.; Kudoh, K.; Wakamiya, A.; Yamaguchi, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5301-5304.

<sup>7</sup> Chen, C. Y.; Hu, W. P.; Yan, P. C.; Senadi, G. C.; Wang, J. J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6116-6119.

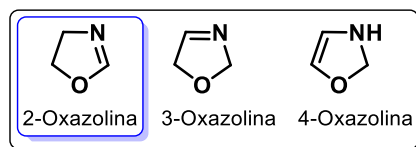
<sup>8</sup> Wipf, P.; Fletcher, J. M.; Scarone, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5463-5466.

<sup>9</sup> Khalil, A. M.; Berghot, M. A.; Gouda, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4434-4440.

<sup>10</sup> Frump, J. A. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 483-505.

<sup>11</sup> Gandhi, S.; Bisai, A.; Prasad, B. B.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6, 2133-2142.

Para nuestro estudio se puede destacar a la oxazolina, un heterociclo que tiene un átomo de nitrógeno y oxígeno en su estructura.<sup>10</sup> Esta clase de compuestos se encuentran en tres formas isoméricas estructurales de acuerdo a la posición del enlace doble: 2-oxazolina, 3-oxazolina y la 4-oxazolina. De estas estructuras, los derivados de 2-oxazolininas son los más comunes y utilizadas en síntesis orgánica y química médica (**Figura 2**).<sup>12</sup>



**Figura 2.** Estructuras isoméricas de las oxazolininas.

La importancia de las oxazolininas deriva a que presentan una amplia gama de aplicaciones en diversos campos tanto en la química medicinal como en la síntesis orgánica. Por ejemplo, se han sintetizado derivados de oxazolininas que han mostrado diferentes actividades biológicas entre las que están sus propiedades antivirales,<sup>13</sup> antibacterianas,<sup>14</sup> entre otras. Por ejemplo, en estudios se demostró que la oxazolina 2-aril sustituida **1**<sup>15</sup> es eficaz contra *Escherichia coli*. En otro ejemplo se encuentra la Bistratamida E **2** un ciclo aislado de la *Lissoclinum bistratum* que exhibió actividad citotóxica frente a la línea celular de cáncer de colon humano (HCT-116)<sup>16</sup>. Por otro lado, la oxazolina ND-005839 **3** un derivado cíclico de la serina, es un agente antituberculoso y forma parte de otras oxazolininas fosfoniladas como **4** y **5** que mostraron una actividad biológica similar.<sup>17</sup> Finalmente, Cozzi y colaboradores<sup>18</sup> demostraron que el complejo de iridio **6** es altamente efectivo en hidrogenaciones enantioselectivas de olefinas e iminas (**Figura 3**).

<sup>12</sup> Lorschbach, B. A.; Miller, R. B.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8716-8717.

<sup>13</sup> Ibrahim, K. T.; Neetha, M.; Anilkumar, G. *Monatsh. Chem.* **2022**, *153*, 837-871.

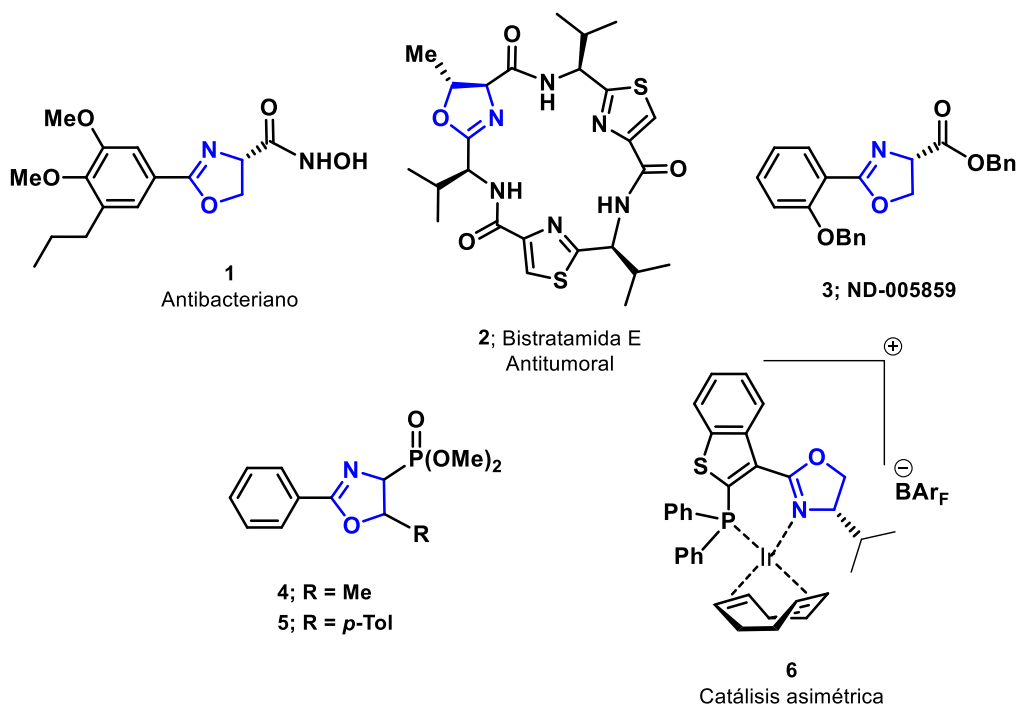
<sup>14</sup> Pirrung, M. C.; Tumey, L. N.; Raetz, C. R.; Jackman, J. E.; Snehalatha, K.; McClerren, A. L.; Rusche, K. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4359-4370.

<sup>15</sup> Onishi, H. R.; Pelak, B. A.; Gerckens, L. S.; Silver, L. L.; Kahan, F. M.; Chen, M.-H.; Patchett, A. A.; Galloway, S. M.; Hyland, S. A.; Anderson, M. S.; Raetz, C. R. *Science*, **1996**, *274*, 980-982.

<sup>16</sup> You, S.-L.; Kelly, J. W. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 71-75.

<sup>17</sup> Moraski, G. C.; Chang, M.; Villegas-Estrada, A.; Franzblau, S. G.; Möllmann, U.; Miller, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1703-1716.

<sup>18</sup> Cozzi, P. G.; Menges, F.; Kaiser, S. *Synlett* **2003**, *47*, 0833-0836.



**Figura 3.** Ejemplos de compuestos que contienen el anillo de oxazolina.

Por otro lado, los  $\alpha$ -aminofosfonatos representan una clase importante de compuestos con múltiples aplicaciones en química medicinal y orgánica. En este sentido, los heterociclos sustituidos por fósforo combinan las excepcionales propiedades de ambos fragmentos, lo que los convierte en una potencial clase de compuestos.<sup>19,20</sup> Por ejemplo, se examinó la citotoxicidad *in vitro* del  $\alpha$ -aminofosfonato **7** frente a cuatro líneas celulares tumorales humanas, para A549 (adenocarcinoma alveolar humano) no mostró inhibición; sin embargo, presenta actividad inhibitoria frente a las líneas celulares tumorales de MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama humano) con un  $IC_{50} = 1.9 \mu M$  (fármaco de referencia Doxorrubicina;  $IC_{50} = 0.501 \mu M$ ), una actividad contra MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano) con un  $IC_{50} = 4.2 \mu M$  (fármaco de referencia Doxorrubicina;  $IC_{50} = 1.05 \mu M$ ), y para HeLa (cáncer de cuello uterino humano) con un  $IC_{50} = 8.8 \mu M$  (fármaco de referencia Doxorrubicina;  $IC_{50} = 1.21 \mu M$ );<sup>21</sup> otro ejemplo, es el compuesto **8**, el cual mostró una actividad antitumoral frente a la línea de cáncer de pulmón (H460) con un  $IC_{50} = 12.55 \mu M$ .<sup>22</sup> Otro  $\alpha$ -aminofosfonato que mostró una actividad antiviral contra el virus del mosaico del tabaco es el derivado **9** (Figura 4).<sup>23</sup>

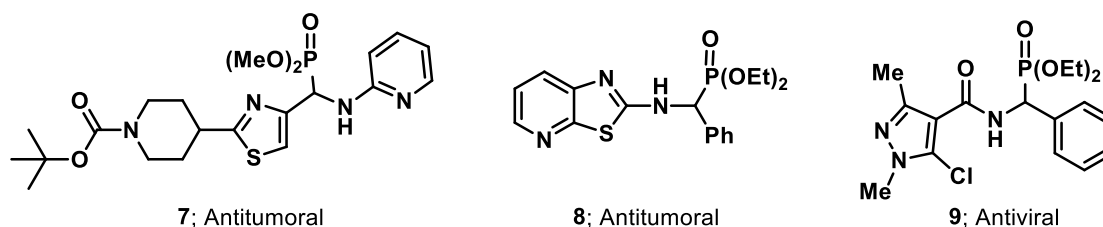
<sup>19</sup> M.C. Mayorquín-Torres; Simoens, A.; Bonneure, E.; Stevens, C.V. *Chem. Rev.* **2024**, *124*, 7907–7975.

<sup>20</sup> Chen, L.; Liu, X. Y.; Zou, Y. X. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1724–1818.

<sup>21</sup> Shitre, G. V.; Bhosale, R. S.; Karhale, D. S.; Sujitha, P.; Kumar, C. G.; Krishna, K. R.; Bhosale, S. V. *Chemistry & Biology*, **2014**, *4*, 48-57.

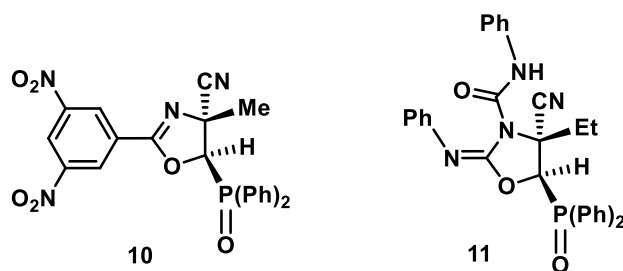
<sup>22</sup> Gu, L.; Jin, C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7098-7102.

<sup>23</sup> Wu, L.; Song, B.; Bhadury, P. S.; Yang, S.; Hu, D.; Jin, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 389-396.



**Figura 4.** Ejemplos de compuestos que contienen  $\alpha$ -aminofosfonatos en su estructura.

Así mismo, Carramiñana y colaboradores<sup>24</sup>, han reportado que la 2-oxazolina fosfonilada **10** presentó una actividad anticancerígena *in vitro* sobre las líneas celulares derivadas del adenocarcinoma pulmonar humano (A549) mostrando un valor de  $IC_{50} = 19.7 \pm 2.8 \mu M$ , esto en comparación con el fármaco de referencia Doxorrubicina. Este mismo grupo de investigación, ha reportado que el  $\alpha$ -aminofosfonato de la oxazolidina **11** mostró una actividad anticancerígena frente a la misma línea celular, mostrando un valor de  $IC_{50} = 16.4 \pm 1.5 \mu M$  debido a la presencia del grupo amida unido al anillo heterocíclico de oxazolidina (**Figura 5**).



**Figura 5.**  $\alpha$ -Aminofosfonatos con actividad anticancerígena.

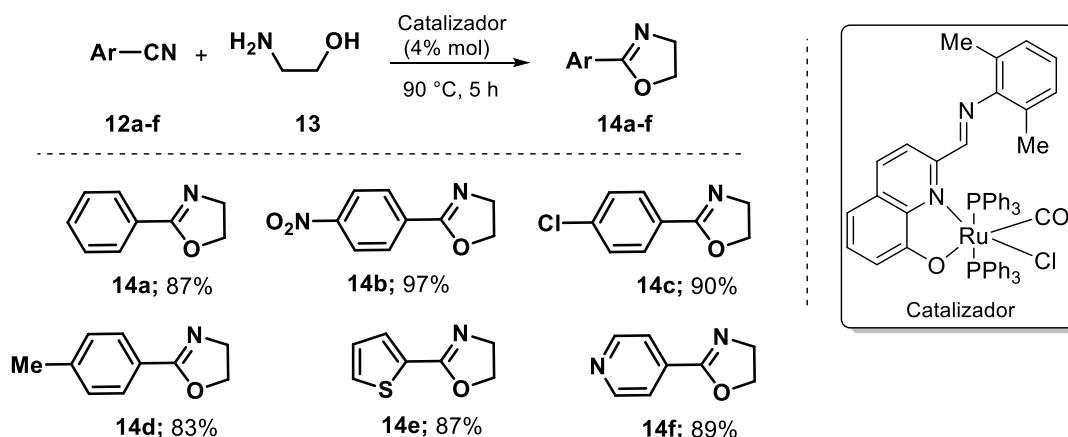
<sup>24</sup> Carramiñana, V.; Ochoa de Retana, A. M.; Palacios, F.; de Los Santos, J. M. *Molecules* **2021**, *26*, 4265.

## ANTECEDENTES

### Síntesis de 2-oxazolinas

#### Reacción de aminoalcoholes y nitrilos

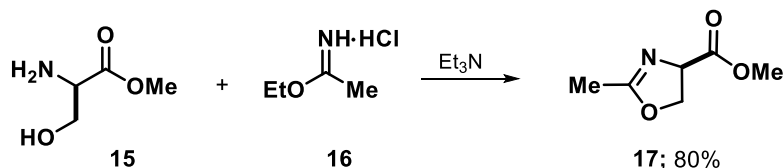
Una de las estrategias de síntesis clásicas para la obtención de oxazolinas, es la descrita por Anitha y colaboradores<sup>25</sup>, donde llevaron a cabo la síntesis de las 2-oxazolinas **14a-f**, al hacer reaccionar los aril nitrilos **12a-f** con etanolamina **13** en presencia de  $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\text{L})]$  como catalizador (4% mol), obteniendo las 2-oxazolinas **14a-f** con diferentes sustituyentes arilos. Las reacciones transcurrieron con buenos rendimientos globales que van del 83% al 97% (**Esquema 1**).



**Esquema 1.** Síntesis de las 2-oxazolin **14a-f** utilizando el catalizador  $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\text{L})]$ .

#### Reacción de aminoalcoholes e imidatos

Por otra parte, Lafontaine<sup>26</sup> y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de la oxazolina **17**, partiendo del éster metílico de la serina **15**, que al tratarlo con el imidato de metilo **16** en presencia de trietilamina generó la oxazolina **17** con un 80% de rendimiento químico (**Esquema 2**).



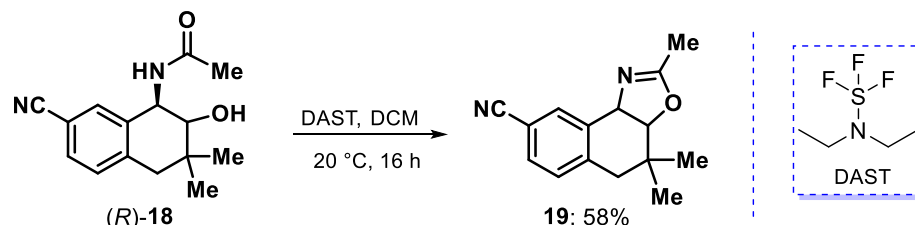
**Esquema 2.** Síntesis de la oxazolina **17**.

<sup>25</sup> Anitha, P.; Manikandan, R.; Prakash, G.; Pachiyappan, B.; Viswanathamurthi, P.; Malecki, J. G. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 791, 266-273.

<sup>26</sup> Lafontaine, J. A.; Provencal, D. P.; Gardelli, C.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4215-4234.

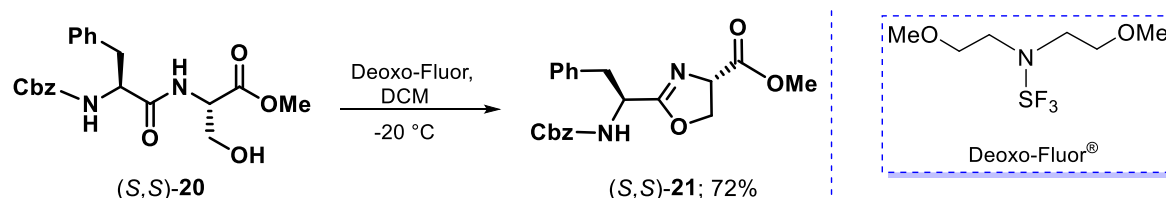
### Reacción a partir de hidroxiamidas.

Otro método eficiente y práctico para la síntesis de 2-oxazolinas es a partir de la ciclación intramolecular de hidroxiamidas, esto, mediante el uso de reactivos activantes como DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro), Deoxo-Fluor® (trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro) y XtaFluor-E® (sal de (dietilamino)difluorosulfonio). En este sentido, Burrell y colaboradores<sup>27</sup> hicieron reaccionar la amida quiral (*R*)-**18** con DAST en diclorometano, obteniendo la oxazolina **19** con 58% de rendimiento químico (**Esquema 3**).



**Esquema 3.** Síntesis de la oxazolina **19** utilizando DAST®.

Siguiendo este contexto, Singh y colaboradores,<sup>28</sup> llevaron a cabo una revisión del uso de Deoxo-Fluor para la síntesis de compuestos orgánicos. En este sentido, reportaron la síntesis de la oxazolina (*S,S*)-**21**. Donde hicieron reaccionar la amida (*S,S*)-**20** en las condiciones descritas por Phillips *et al.*<sup>29</sup>, utilizando como reactivo activante el Deoxo-Fluor® en presencia de diclorometano como disolvente a -20 °C. Esta reacción les permitió obtener la oxazolina (*S,S*)-**21** con un 72% de rendimiento químico (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Síntesis de la oxazolina (*S,S*)-**21** utilizando Deoxo-Fluor®.

### Reacción a partir de alilamidas.

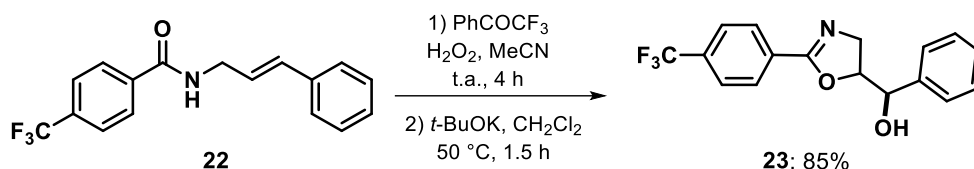
Otro ejemplo para la síntesis de 2-oxazolinas es el descrito por Theodorou y colaboradores<sup>30</sup>, donde llevaron a cabo la síntesis de la 2-oxazolina **23**, esto, haciendo reaccionar la alilamida **22** con trifluoroacetofenona en acetonitrilo y peróxido de hidrógeno como primer paso, durante 4 horas. En un segundo paso utilizaron *tert*-butóxido de potasio como base en diclorometano a 50 °C, que después de 1.5 horas de reacción proporcionó la 2-oxazolina **23** con 85% de rendimiento químico (**Esquema 5**).

<sup>27</sup> Burrell, G.; Evans, J. M.; Jones, G. E.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649-3652.

<sup>28</sup> Singh, R. P.; Jean'ne, M. S. *Synthesis* **2002**, *17*, 2561-2578.

<sup>29</sup> Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165-1168.

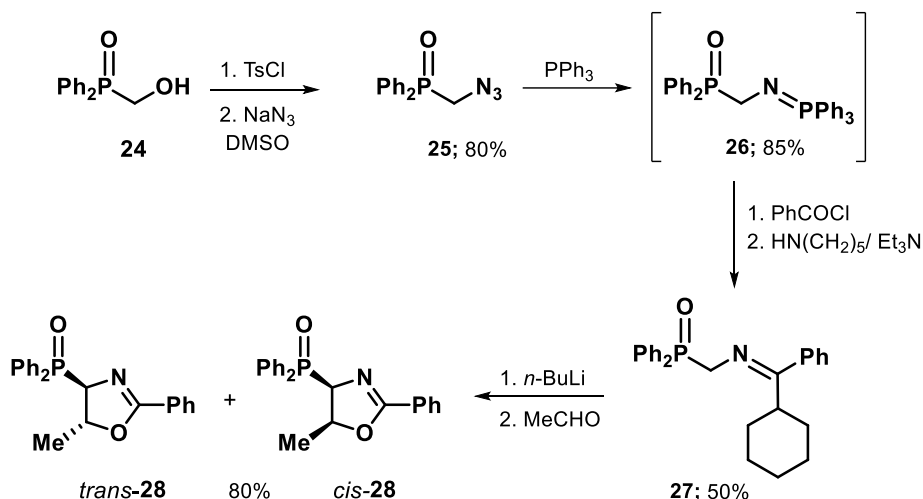
<sup>30</sup> Theodorou, A.; Triandafillidi, I.; Kokotos, C. G. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 951-957.



Esquema 5.- Síntesis de la oxazolina **23**.

### Síntesis de 2-oxazolinas fosfoniladas

Hasta la fecha, la bibliografía solo presenta pocos ejemplos que muestran la preparación de oxazolinas fosfoniladas.<sup>31,32</sup> En este sentido, Palacios y colaboradores<sup>33</sup>, llevaron a cabo la síntesis de las oxazolinas 2,5-disustituidas *trans*-**28** y *cis*-**28**. La reacción inicia entre el hidroximetil fosfonato de difenilo **24** con el cloruro de *p*-toluenosulfonilo y la posterior adición de azida de sodio en DMSO, proporcionando el azodimetil fosfonato de difenilo **25** con un rendimiento del 80%. En la segunda etapa, el compuesto **25** se sometió en condiciones de Staudinger, generando el derivado fosforilado **26** con un rendimiento del 85% que, al hacerse reaccionar con cloruro de benzoílo, piperidina en presencia de trietilamina, proporcionó la imina fosfonilada **27** con un rendimiento del 50%. Finalmente, el tratamiento del compuesto **27** con *n*-butilitio seguido de la adición de acetaldehído generó las oxazolinas *trans*-**28** y *cis*-**28** con un rendimiento del 80% (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de la oxazolina fosfonilada *trans*-**28** y *cis*-**28**.

Otro ejemplo en la preparación de oxazolinas que incorporen el grupo fosfonato en su estructura fue descrito por Ordóñez y Hernández<sup>34</sup> quienes llevaron a cabo la síntesis de la 2-oxazolina fosfonilada (*S*)-**30**. La reacción comienza al tratar la β-fosfonamida (*S*)-**29** con DAST en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DCM, proporcionando la oxazolina (*S*)-**30** con un rendimiento del 32%. Por otra parte, la reacción de (*S*)-**29** con cloruro de tionilo, bromuro de sodio y Et<sub>3</sub>N en acetonitrilo a

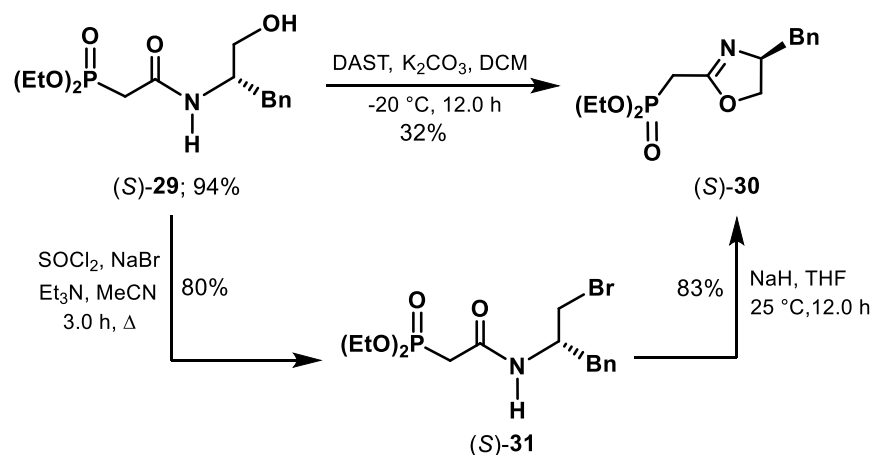
<sup>31</sup> Avalos-Alanís, F. G.; Hernández-Fernández, E.; Hernández-Romero, R.; López-Cortina, S.; Ordoñez, M.; García-Barradas, O.; Lagunas-Rivera, S. *Tetrahedron Asymmetry*. **2014**, 25, 156–162.

<sup>32</sup> Perez-Pina, V. M.; Argüello-Velasco, R. O.; Ordoñez, M.; Romero-Estudillo, I. *Tetrahedron*. **2025**, 176, 134471.

<sup>33</sup> Palacios, F.; Ochoa de Retana, A. M.; Pagalday, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 913–919.

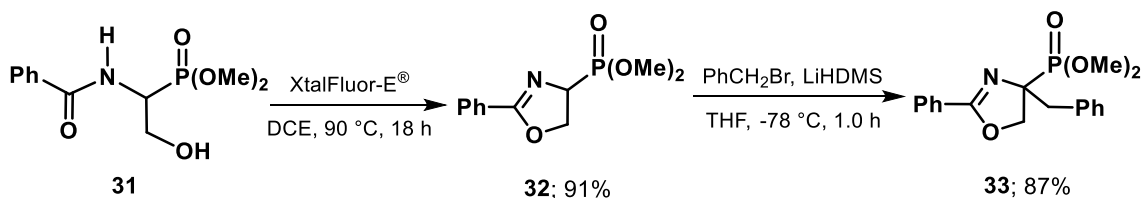
<sup>34</sup> Avalos-Alanís, F. G.; Hernández-Fernández, E.; Hernández-Romero, R.; López-Cortina, S.; Ordoñez, M.; García-Barradas, O.; Lagunas-Rivera, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 156–162.

reflujo generó la  $\beta$ -bromo amida (*S*)-**31** con un 80% de rendimiento que por tratamiento con NaH en THF, generó la  $\beta$ -fosfooxazolina (*S*)-**30** con un 83% de rendimiento (**Esquema 7**).



**Esquema 7.** Síntesis de la 2-oxazolina fosfonilada (*S*)-**30**.

Por otro lado, el *N*-benzoyl fosfoserinato de dimetilo **31** se trató en condiciones de ciclación utilizando XtalFluor-E<sup>®</sup> en DCE, a 90 °C durante 18 horas para proporcionar la 2-fenil-4-(dimetoxifosfinoil)-2-oxazolina **32** con un rendimiento del 91%. Seguida de la  $\alpha$ -alquilación de **32** utilizando bromuro de bencilo y LiHDMS produjo la oxazolina 4-bencilada **33** con un 87% de rendimiento (**Esquema 8**).<sup>35</sup>

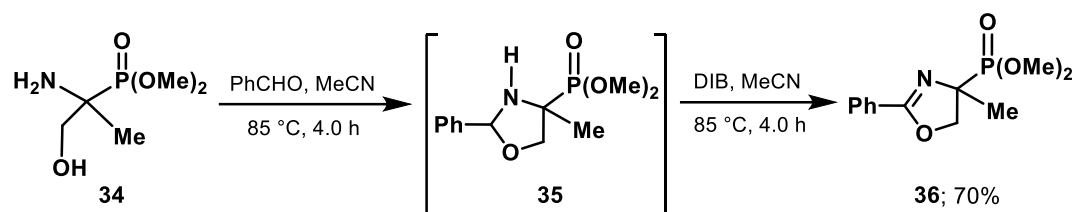


**Esquema 8.** Síntesis de la oxazolina 4-bencilada **33**.

Otro método para la síntesis de oxazolinas fosfoniladas inicia con la reacción del  $\alpha$ -aminofosfonato cuaternario **34** con benzaldehído en acetonitrilo proporcionando la oxazolidina intermediaria **35**, el subsecuente tratamiento con (diacetoxiyodo)benceno (DIB) y calentamiento proporcionó la oxazolina cuaternaria **36** con un 70% de rendimiento químico (**Esquema 9**).<sup>36</sup>

<sup>35</sup> Bello Vargas, E. Tesis de Maestría: "Alquilación de 2-fenil-4-dimetoxifosfinoil-2-oxazolinas y su potencial aplicación como agentes anti-inflamatorios" IICBA-UAEM, 2020.

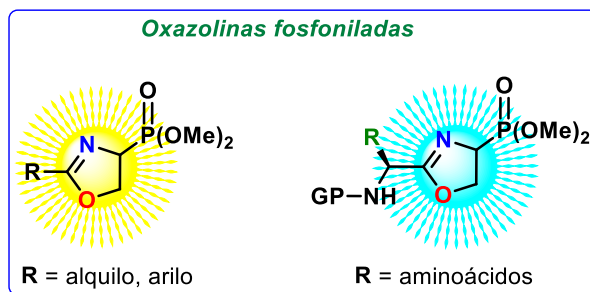
<sup>36</sup> Ortiz Gómez, E. Tesis de Maestría: "Síntesis de nuevas oxazolinas fosfoniladas 2-sustituidas y su análisis *in silico* como potenciales agentes antiinflamatorios" IICBA-UAEM, 2020.



**Esquema 9.** Síntesis de la oxazolina cuaternaria **36**.

## JUSTIFICACIÓN

La relevancia de este proyecto radica en la importancia biológica y química de las oxazolinas y de los fosfonatos. Esto debido a que actualmente, estas estructuras son poco exploradas, además, el desarrollo de una metodología que utilice reactivos accesibles y condiciones suaves es fundamental. Al eliminar el uso de catalizadores metálicos, se ofrece una alternativa más sustentable y económica, facilitando el acceso a nuevos compuestos con potencial sintético. Las nuevas oxazolinas propuestas aportarán al desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de un tipo de compuestos poco explorados (**Figura 6**).



**Figura 6.** Ejemplos de oxazolinas fosfoniladas.

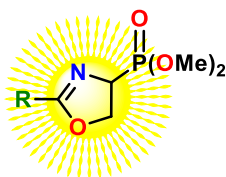
## HIPÓTESIS

El uso de reactivos accesibles y el empleo de condiciones de reacción suaves permitirá la síntesis eficiente de nuevas oxazolinas con el grupo fosfonato en su estructura, logrando una metodología de bajo impacto ambiental al prescindir de catalizadores metálicos.

## CAPÍTULO I

## Objetivo general

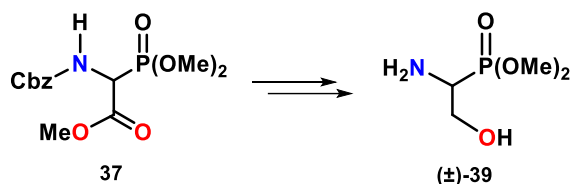
Desarrollar un método eficiente y práctico para la síntesis de una nueva serie de oxazolinas 2-sustituidas con alquilo y arilo.



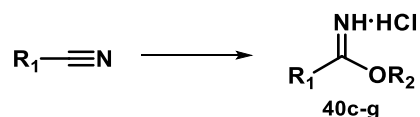
R = alquilo, arilo

## Objetivos específicos

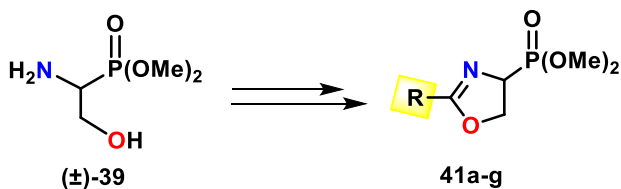
Establecer las condiciones óptimas para la preparación eficiente del (±)-fosfoserinato de dimetilo **39**, a partir del reactivo comercial *N*-benciloxycarbonil 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de dimetilo **37**.



Llevar a cabo la conversión de nitrilos a los clorhidratos de imidato **40c-g**, precursores clave para estudiar el proceso de ciclación-oxidación.



Preparar las oxazolinas de interés **41a-g**, a partir del (±)-fosfoserinato de dimetilo **39** mediante una reacción de ciclación.

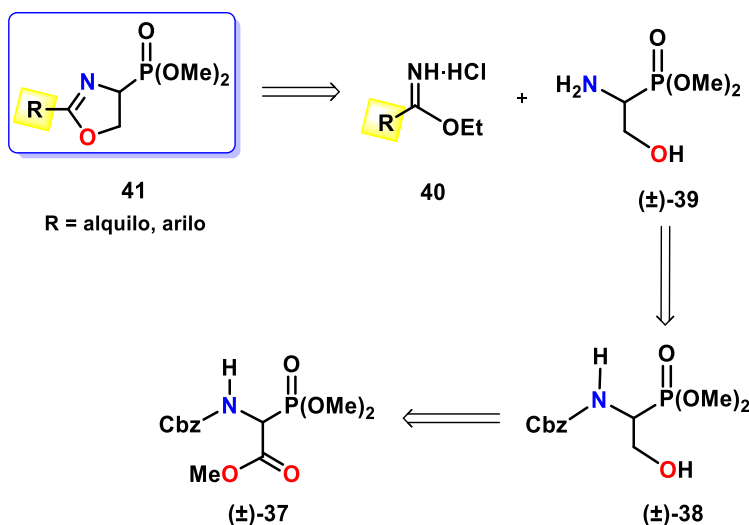


## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Capítulo I

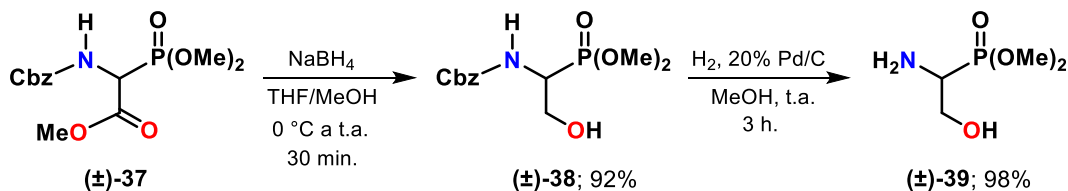
#### Síntesis de oxazolinas 2-sustituidas con residuos de alquilo y arilo.

Para llevar a cabo la síntesis de las nuevas oxazolinas 2-sustituidas con residuos de alquilo y arilo **41**, se planteó el análisis retrosintético mostrado en el **Esquema 10**. Donde las oxazolinas objetivo **41** podrían obtenerse a partir de la reacción de ciclación entre el (±)-fosfoserinato de dimetilo **39** y los correspondientes clorhidratos de imidato **40**. A su vez, el α-aminofosfonato **39** provendría de la desprotección del grupo amino del compuesto **38**. Finalmente, el alcohol **38** se obtendría de la reacción de reducción del éster metílico del reactivo comercial *N*-benciloxycarbonil 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de dimetilo **37**.



**Esquema 10.** Análisis retrosintético para la obtención de las nuevas oxazolinas 2-sustituidas con residuos de alquilo y arilo.

Con base en el análisis retrosintético mostrado en el esquema anterior, inicialmente se llevó a cabo la preparación del (±)-fosfoserinato de dimetilo **39**, como material de partida clave. Así, el reactivo *N*-Cbz-α-fosfonoglicina trimetil éster **37** se hizo reaccionar con borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>) en una mezcla de disolventes THF/MeOH de 0 a 25 °C, conduciendo a la formación de la (±)-*N*-Cbz-α-fosfoserina **38** con un 92% de rendimiento químico. La escisión del enlace *N*-Cbz en **38** en condiciones de hidrogenólisis catalítica utilizando Pd/C en MeOH a temperatura ambiente produjo el (±)-fosfoserinato de dimetilo **39** con un 98% de rendimiento químico (**Esquema 11**).



**Esquema 11.** Síntesis del (±)-fosfoserinato de dimetilo **39**.

Una vez obtenido el ( $\pm$ )-fosfoserinato de dimetilo **39**, se estudiaron las condiciones óptimas para su transformación en las oxazolinas fosfoniladas objetivo. Para conseguir lo anterior, se aplicaron estrategias de síntesis previamente descritas en la literatura para la síntesis de 2-oxazolinas derivadas de serina. En un primer ensayo, el ( $\pm$ )-fosfoserinato de dimetilo **39** se hizo reaccionar con *p*-anisaldehído, yodo molecular y carbonato de potasio a 70 °C<sup>37</sup>; sin embargo, en estas condiciones de reacción no se observó transformación y se recuperó el material de partida **39** (**entrada 1, Tabla 1**).

En un segundo experimento, basado en el método de Karade y colaboradores<sup>38</sup>, el ( $\pm$ )-fosfoserinato de dimetilo **39** se trató con *p*-anisaldehído, seguido del tratamiento con (diacetoxi-yodo)benceno (DIB) como agente oxidante en diclorometano a temperatura ambiente, obteniendo la oxazolina fosfonilada-2-fenilo **41a** con un 14% de rendimiento (**entrada 2**). Cuando se usó *N*-bromosuccinimida (NBS) como agente oxidante<sup>39</sup> se logró aislar la oxazolina fosfonilada **41a** con un 9% de rendimiento químico (**entrada 3**).

Por otro lado, considerando que los imidatos han sido utilizados como excelentes bloques de construcción para la síntesis de 2-oxazolinas,<sup>40,41</sup> se decidió aplicar esta estrategia en la síntesis de la oxazolina objetivo. Así, la reacción “en un solo paso” entre el ( $\pm$ )-fosfoserinato de dimetilo **39** con 1.0 equivalentes del clorhidrato de etilbencimidato **40a** en diclorometano a 45 °C<sup>42,43</sup> proporcionó la oxazolina 2-fenilfosfonilada **41a** con un 41% de rendimiento químico (**entrada 4**). En un experimento adicional, cuando se aumentaron los equivalentes del imidato **40a** a 1.3 equivalentes, se obtuvo la oxazolina **41a** fosfonilada en 2-fenilo con 66% de rendimiento químico (**entrada 5**). Se observaron resultados similares cuando se utilizaron 1.5 equivalentes de clorhidrato de etilbencimidato, por lo que se podría considerar que las mejores condiciones se describen en la entrada 5, Tabla 1.

<sup>37</sup> Ishihara, M.; Togo, H. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 1474–1480.

<sup>38</sup> Karade, N. N.; Tiwari, G. B.; Gampawar, S. V. *Synlett*. **2007**, *12*, 1921–1924.

<sup>39</sup> Schwekendiek, K.; Glorius, F. *Synthesis*. **2006**, *18*, 2996–3002.

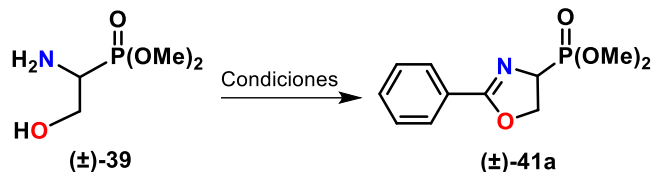
<sup>40</sup> Chaidali, A. G.; Lykakis, I. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202300497.

<sup>41</sup> Thakur, R.; Jaiswal, Y.; Kumar, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9829–9843.

<sup>42</sup> Benoit, G. E.; Carey, J. S.; Chapman, A. M.; Chima, R.; Hussain, N.; Popkin, M. E.; Whatrup, D. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 88–95.

<sup>43</sup> Lafontaine, J.A.; Provencal, D. P.; Gardelli, C.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215–4234.

**Tabla 1.** Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de la oxazolina fosfonilada **41a**.



| Entrada | Condiciones                                                                                                      | 41a (Rendimiento) |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1       | (1) 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO<br>(2) I <sub>2</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /t-BuOH, 70 °C | No obtenido       |
| 2       | (1) 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO<br>(2) DIB/DCM, t.a.                                                  | 14%               |
| 3       | (1) 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO<br>(2) NBS/DCM, t.a.                                                  | 9%                |
| 4       | PhC(=NH)OEt·HCl ( <b>40a</b> ) <sup>a</sup>                                                                      | 41%               |
| 5       | PhC(=NH)OEt·HCl ( <b>40a</b> ) <sup>b</sup>                                                                      | 66%               |

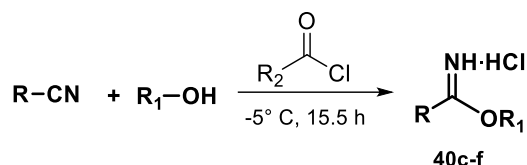
<sup>a</sup> (1.0 equiv), DCM, 45 °C; <sup>b</sup> (1.3 equiv), DCM, 45 °C

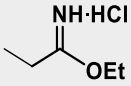
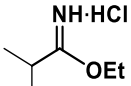
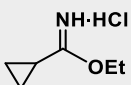
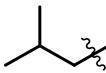
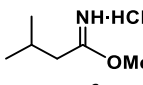
Una vez establecidas las mejores condiciones de reacción, centramos nuestra atención en investigar el alcance y la versatilidad de este método en la síntesis de oxazolinas fosfoniladas con diferentes sustituyentes en la posición dos. En primer lugar, se decidió llevar a cabo la síntesis de imidatos no comerciales, a partir de los derivados nitrílicos y el alcohol correspondiente utilizando el protocolo modificado de Pinner.<sup>44,45</sup> El estudio comenzó con una exploración de los imidatos que contienen grupos alquilo, incluido un derivado cíclico. Inicialmente, el propiononitrilo se hizo reaccionar con etanol y cloruro de acetilo a -5 °C (**Método A**), logrando aislar el clorhidrato de imidato **40c** con un 96% de rendimiento químico (**entrada 1, Tabla 2**). En un segundo experimento, el isobutironitrilo se hizo reaccionar con etanol y cloruro de benzoílo a -5 °C (**Método B**), conduciendo a la formación del imidato **40d** con un 54% de rendimiento (**entrada 2**). En la entrada 3 se decidió utilizar las condiciones del Método B partiendo del ciclopropanocarbonitrilo lo que permitió obtener el imidato cíclico **40e** con un 69% de rendimiento (**entrada 3**). Con el objetivo de conocer el efecto del disolvente en el rendimiento de la reacción, en la entrada 4, se reemplazó el etanol por metanol, utilizando el 3-metilbutanonitrilo a través del Método B obteniendo el imidato **40f** con un 41% de rendimiento. Estos resultados nos indican que la modificación del alcohol, no resultó favorable en el rendimiento de la reacción.

**Tabla 2.-** Condiciones de reacción para la obtención de clorhidratos de imidato **40c-f**.

<sup>44</sup> K. Hyodo, K. Miki, T. Yauchi, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 2959–2965.

<sup>45</sup> V.K. Yadav, K.G.A. Babu, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 452–456.

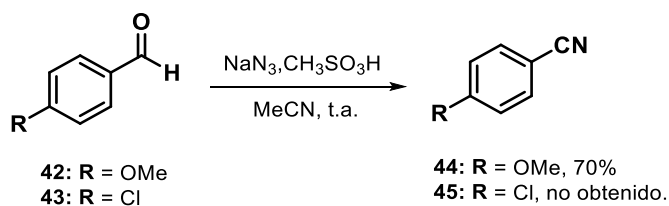


| Entrada        | R                                                                                 | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | Producto                                                                                 | p.f.       | Rendimiento % |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|
| 1 <sup>a</sup> |  | Et             | Me             | <br>40c | 170-173 °C | 96            |
| 2 <sup>b</sup> |  | Et             | Ph             | <br>40d | 185-187 °C | 54            |
| 3 <sup>b</sup> |  | Et             | Ph             | <br>40e | 138-142 °C | 69            |
| 4 <sup>b</sup> |  | Me             | Ph             | <br>40f | 156-159 °C | 41            |

<sup>a</sup>Método A: Cloruro de acetilo; <sup>b</sup>Método B: Cloruro de benzoilo.

**Nota:** Los imidatos **40a** y **40b**, se obtuvieron de manera comercial.

Con la finalidad de extender la metodología se decidió llevar a cabo la preparación de imidatos aromáticos. Para lograr lo anterior, inicialmente se estudió la síntesis de los nitrilos **44** y **45**, bajo condiciones descritas por Rokade y colaboradores<sup>46</sup>, los aldehídos **42** y **43** se trataron con azida de sodio (NaN<sub>3</sub>) y ácido metanosulfónico (CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) en acetonitrilo de 0 °C a temperatura ambiente, obteniendo el nitrilo **44** con un 70% de rendimiento químico. La obtención del nitrilo **45** no se logró, quizá esto se deba a que el sustituyente cloro hace un efecto desactivante al grupo carbonilo del aldehído dando lugar a una baja reactividad bajo estas condiciones de reacción (Esquema 12).

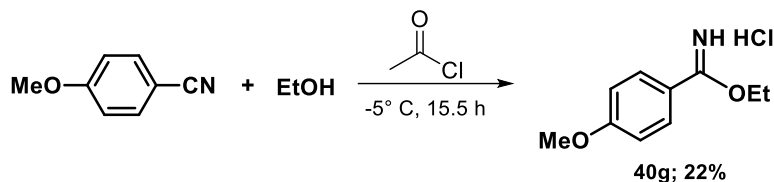


**Esquema 12.** Síntesis de nitrilos a partir de aldehídos.

Considerando que el mejor rendimiento obtenido es el que se describe en el Método A, una vez obtenido el 4-metoxibenzonitrilo **44**, este se trató bajo las mismas condiciones logrando aislar

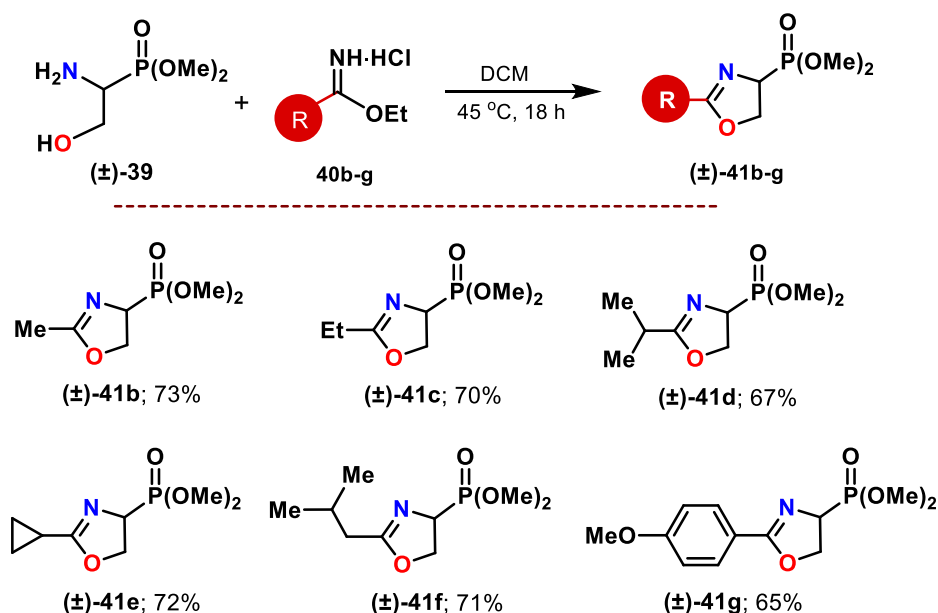
<sup>46</sup> Rokade, B. V.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 12, 5364–5370.

el imidato **40g** con un 22% de rendimiento químico (**Esquema 13**). Estos resultados nos permiten inferir que el método de síntesis puede extenderse a una amplia variedad de imidatos con diferentes sustituyentes, lo que abre la posibilidad de explorar su uso en futuras investigaciones dentro del campo de la síntesis orgánica.



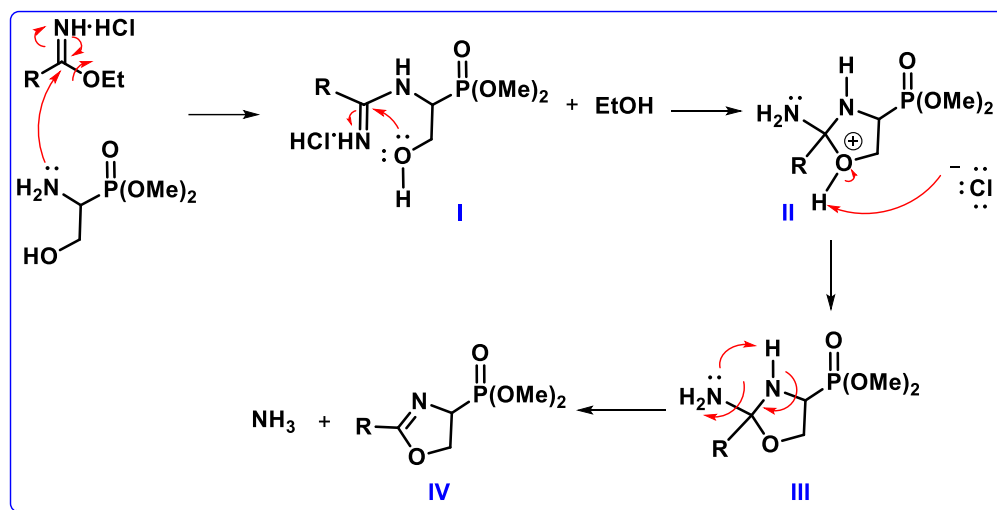
**Esquema 13.** Síntesis del imidato **40g**.

Una vez establecidas las mejores condiciones de reacción, centramos nuestra atención en investigar el alcance y la versatilidad de este método en la síntesis de nuevas oxazolinas fosfoniladas. De este modo, se exploró la reacción en un solo paso a través de la reacción del (±)-fosfoferinato de dimetilo **39** y los imidatos sintetizados previamente (**Tabla 2** y **Esquema 13**). Así, la reacción del (±)-fosfoferinato de dimetilo **39** con el clorhidrato de etil acetimidato **40b** a 45 °C dió lugar a la oxazolina fosfonilada-2-metilo **41b** con 73% de rendimiento. La oxazolina **41c** fosfonilada se obtuvo con un rendimiento del 70 % cuando se empleó el clorhidrato de etilpropionimidato **40c**. Además, se exploró el potencial de este método al hacer reaccionar el (±)-fosfoferinato de dimetilo **39** con los imidatos de alquilo **40d-f**, obteniéndose las oxazolinas 2-alquilfosfoniladas **41d-f** con rendimientos del 67, 72 y 71%, respectivamente. Por último, la reacción en un solo paso del (±)-fosfoferinato de dimetilo **39** con el clorhidrato de etil 4-metoxibenzimidato **40g** a 45 °C produjo la oxazolina 2-(*p*-metoxifenil)fosfonilada **41g** con un 65% de rendimiento químico (**Esquema 14**).



**Esquema 14.** Síntesis de oxazolinas **41b-g** con residuos de alquilo y arilo.

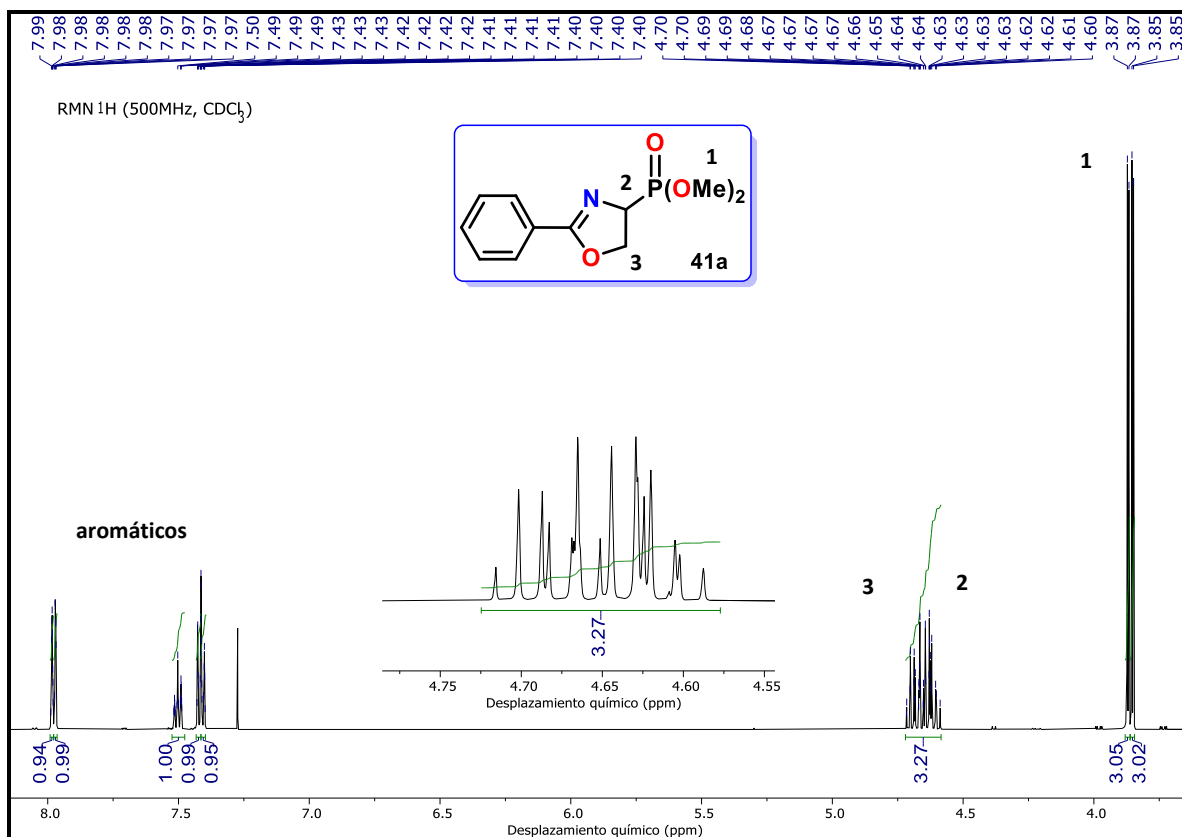
El mecanismo de la reacción propuesto para estas oxazolinas es el siguiente, en donde se propone que el átomo de nitrógeno del aminoalcohol, realiza un ataque nucleofílico al carbono electrófilo del imidato, que por deslocalización electrónica genera la salida del grupo etoxi ( $^-\text{OEt}$ ). Enseguida, el grupo hidroxilo realiza un ataque intramolecular a la imina formando el anillo de oxazolidina **II**, la subsecuente desprotonación del átomo de oxígeno por el ion cloruro genera la oxazolidina **III**. Finalmente, la deslocalización electrónica del par de electrones del nitrógeno seguida por la salida de amoníaco proporciona la oxazolina fosfonilada (**Esquema 15**).



**Esquema 15.** Propuesta del mecanismo de reacción para la obtención de las 2-oxazolinas fosfoniladas **41b-g**.

Con estos resultados podemos destacar que la metodología encontrada es eficaz ya que permitió llevar a cabo la obtención de las oxazolinas fosfoniladas objetivo que incluyen diferentes sustituyentes alquilo, arilo y un derivado cíclico de isopropilo. Así mismo, hemos demostrado que los clorhidratos de imidato tanto alifáticos como cíclicos son excelentes bloques de construcción dentro de la síntesis orgánica. Es bueno destacar que en la literatura existen pocos precedentes de la preparación de oxazolinas con sustituyentes alifáticos. En este contexto, nuestro proceso tiene un valor adicional, ya que permitió obtener oxazolinas con susituyentes alifáticos y aromáticos de manera eficiente, sin el uso de catalizadores metálicos, en condiciones suaves de reacción, en un sólo paso y con buenos rendimientos globales.

Para asignar inequívocamente las señales por Resonancia Magnética Nuclear (RMN), se llevó a cabo un análisis de  $^1\text{H}$  y correlación heteronuclear de las oxazolinas obtenidas. Por ejemplo, en la **Figura 7** que corresponde al espectro de  $^1\text{H}$  de la 2-oxazolina **41a** se observa alrededor de 3.85-3.87 ppm señales dobles que integran para 6 hidrógenos correspondientes a los hidrógenos de los metoxilos unidos al átomo de fósforo. Así mismo, entre 4.60-4.70 ppm se observa una señal múltiple que integra para tres hidrógenos que corresponden a los hidrógenos del anillo de la oxazolina ( $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ). Como se observa en la expansión, las señales se superponen entre sí, es decir, se encuentran en un rango similar de desplazamiento químico (ppm), lo que dificulta hacer una asignación adecuada de cada protón. Finalmente, en campo bajo se observan las señales características de los hidrógenos aromáticos en un rango de 7.40-7.99 ppm (**Figura 7**).



**Figura 7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41a**.

Con el objetivo de asignar de manera inequívoca las señales de protón y carbono se llevó a cabo un experimento de HSQC, donde podemos observar la correlación C-H a un enlace de la oxazolina **41a** (Figura 8). Los datos de desplazamiento químico de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la oxazolina **41a** se enumeran en la **Tabla 3**. En esta tabla podemos observar que para los **H2** (rojo) y **H3** (azul), correspondientes al anillo de la oxazolina, estos se superponen entre sí. Así, se logra apreciar claramente la correlación del metino (CH) y metileno ( $\text{CH}_2$ ) de la oxazolina **41a**, de esta manera se puede asignar los protones para cada carbono.

**Tabla 3.** Desplazamientos químicos de **41a** en HSQC (500 MHz).

| Protón                              | $^1\text{H}$ Desplazamiento químico<br>( $\delta$ ppm) | $^{13}\text{C}$ Desplazamiento químico<br>( $\delta$ ppm) |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| H1, OMe                             | 3.86                                                   | 53.6                                                      |
| H1, OMe                             | 3.87                                                   | 53.9                                                      |
| <b>H2, CH</b>                       | <b>4.60</b>                                            | <b>63.7</b>                                               |
| <b>H3, <math>\text{CH}_2</math></b> | <b>4.67</b>                                            | <b>68.5</b>                                               |
| H4, aromático                       | 7.41                                                   | 128.4                                                     |
| H5, aromático                       | 7.50                                                   | 128.6                                                     |
| H6, aromático                       | 7.97                                                   | 131.9                                                     |

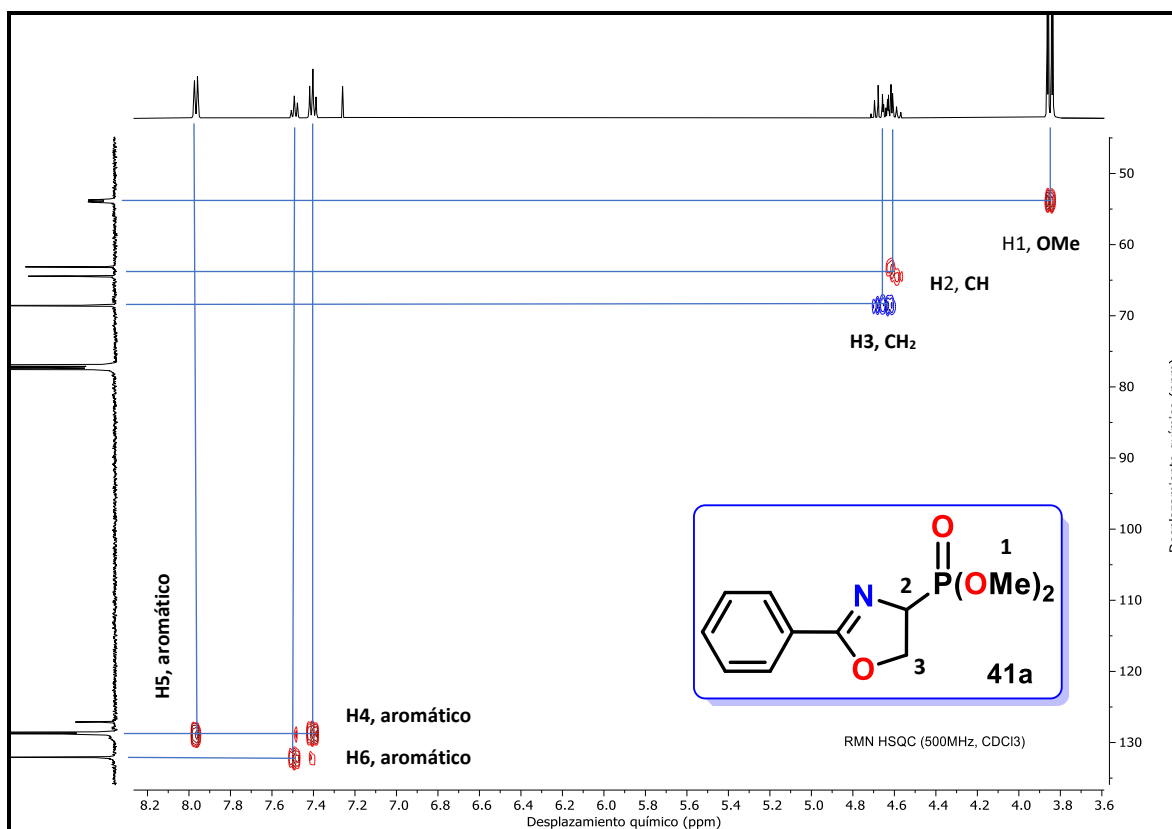
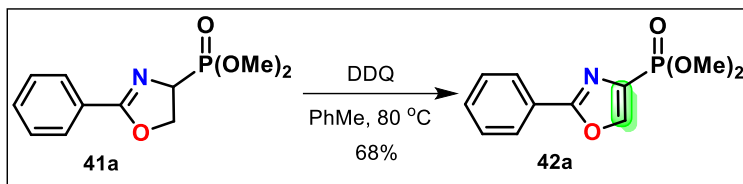


Figura 8. Espectro de HSQC (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la oxazolina **41a**.

Finalmente, el núcleo de oxazolina representa un intermediario sintético útil que puede funcionalizarse utilizando métodos convencionales para proporcionar una variedad de compuestos. Por ejemplo, la reacción de la oxazolina fosfonilada-2-fenilo **41a** con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ)<sup>47</sup> en tolueno a 80 °C, produjo el oxazol fosforilado-2-fenilo **42a** con un rendimiento químico del 68% (**Esquema 16**). Los oxazoles, como el compuesto **42a**, son componentes de agentes antivirales<sup>48</sup> y se han utilizado en la preparación de derivados de aminoácidos fosforilados.<sup>49,50,51</sup> Estos resultados muestran un método práctico y versátil con un amplio potencial para futuras aplicaciones, especialmente en el estudio de fosfonatos azaheterocíclicos.



**Esquema 16.** Síntesis del oxazol **42a**.

<sup>47</sup> Batchu, V. R.; Romero-Estudillo, I.; Boto, A.; Miguélez, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9547-9556.

<sup>48</sup> Abdurakhmanova, E. R.; Brusnakov, M. Y.; Golovchenko, O. V.; Pilyo, S. G.; Velychko, N. V.; Harden, E. A.; Prichard, M. N.; James, S. H.; Zhirnov, V. V.; Brovarets, V. S. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1669-1675.

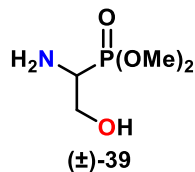
<sup>49</sup> Huk, O. I.; Kondratyuk, K. M.; Golovchenko, A. V.; Brovarets, V. S.; Kukhar, V. P. A. *Heteroat. Chem.* **2013**, *24*, 289-297.

<sup>50</sup> Kondratyuk, K. M.; Lukashuk, O. L.; Golovchenko, A. V.; Komarov, I. V.; Brovarets, V. S.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 6251-6261.

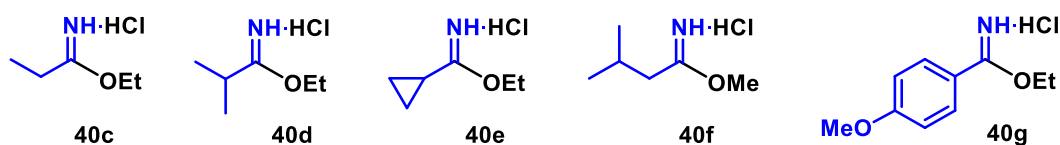
<sup>51</sup> Rohr, G.; Schnell, M.; Kockritz, A. *Synthesis*. **1992**, *10*, 1031-2034.

## CONCLUSIONES

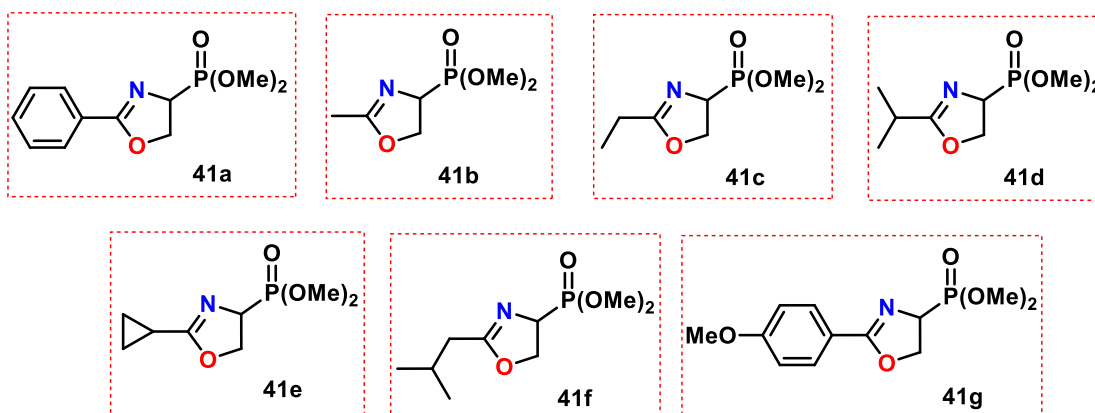
Se desarrolló una metodología que permite llevar a cabo la obtención del (±)-fosfoserinato de dimetilo **39**, con un 98% de rendimiento y en tres pasos de reacción.



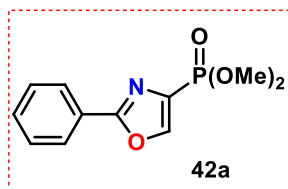
Se logró establecer las condiciones óptimas para la preparación de los clorhidratos de imidato **40c-g**, a través de la reacción modificada de Pinner.



Se desarrolló un método eficaz orientado a la diversidad, que permite la síntesis eficiente y práctica de oxazolinas 2-sustituidas con grupos alquilo y arilo **41a-g**, mediante una reacción clave de ciclación.



Se logró la preparación del oxazol **42a**, un intermediario sintético de gran interés y con un alto potencial en síntesis orgánica.

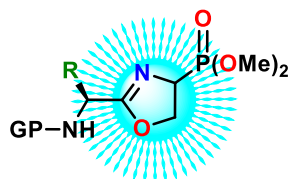


Se presenta un método «one-pot» altamente eficiente para la conversión directa del ( $\pm$ )-fosfoserinato de dimetilo en nuevas oxazolinas fosfoniladas sustituidas con 2-alquilo y 2-arilo. La clave del proceso consiste en la ciclación directa del ( $\pm$ )-fosfoserinato de dimetilo con una serie de derivados de imidato. Cabe destacar que los productos se obtienen con buenos rendimientos en condiciones de reacción suaves, con un procesamiento y una purificación sencillos, lo que lo convierte en un enfoque práctico y versátil. Este método puede extenderse fácilmente a una amplia variedad de imidatos con diferentes sustituyentes.

## CAPÍTULO II

## Objetivo general

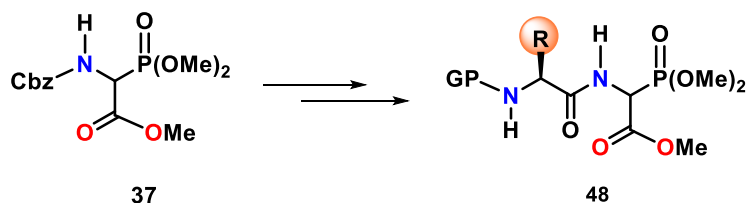
Desarrollar un método eficiente y práctico para la síntesis de una nueva serie de oxazolinas 2-sustituidas con aminoácidos.



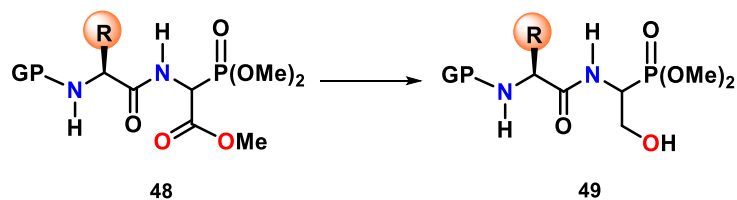
R = aminoácido

## Objetivos específicos

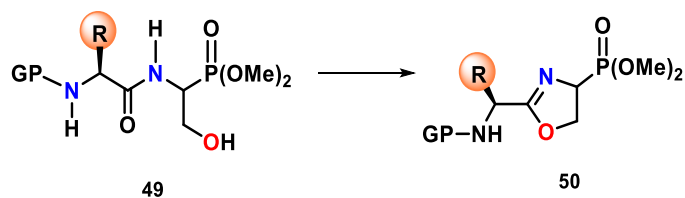
Estudiar las condiciones óptimas de reacción para la obtención de los fosfonopéptidos **48**, a partir del reactivo comercial *N*-benciloxycarbonil 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de dimetilo **37**.



Preparar los alcoholes **49** a partir de los fosfonopéptidos **48**, mediante una reacción de reducción.



Estudiar la reacción de ciclación para la preparación de peptidomiméticos **50** que contienen el anillo heterocíclico de la oxazolina, a partir de los fosfonopéptidos **49**.

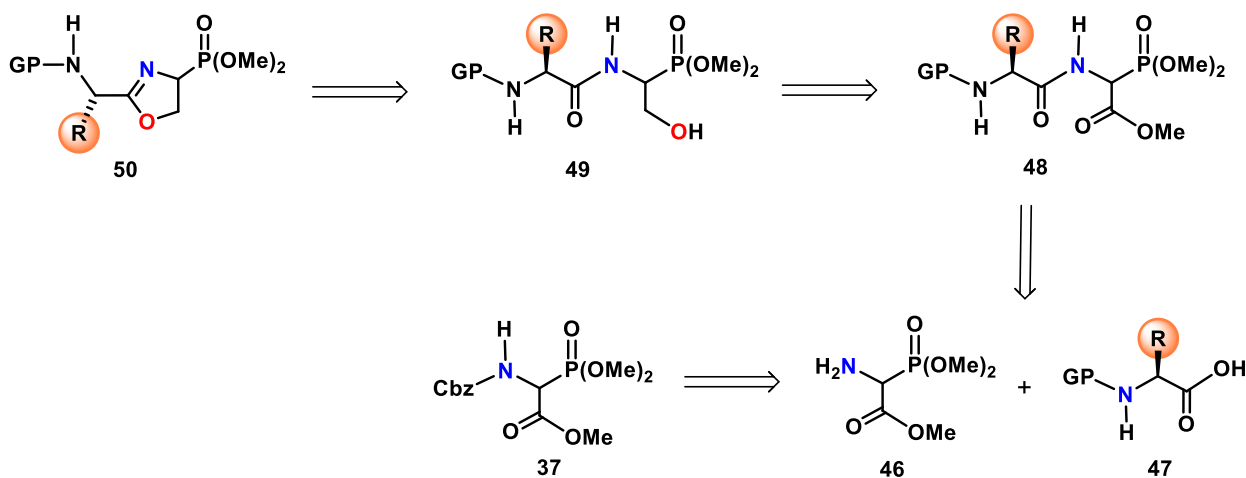


## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Capítulo II

#### Síntesis de oxazolinas 2-sustituidas con sustituyentes de aminoácidos.

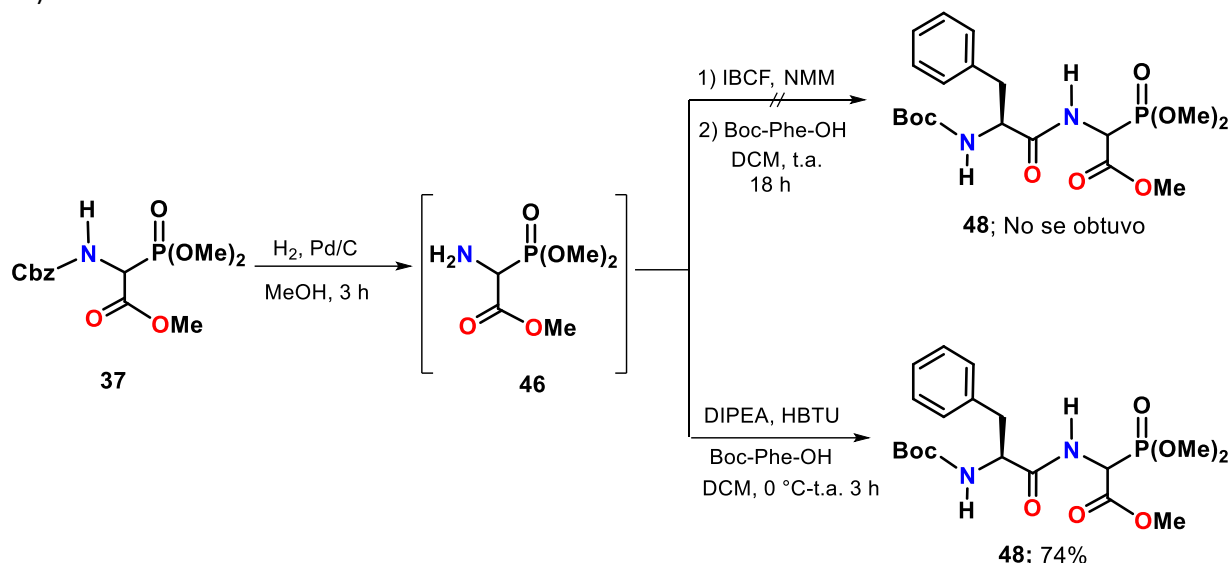
Para llevar a cabo la síntesis de las nuevas oxazolinas con sustituyentes derivados de aminoácidos **50**, se planteó el siguiente análisis retrosintético. Se propone que las oxazolinas 2-peptidil sustituidas **50**, se podrían obtener a partir de la ciclación de los alcoholes **49**, que se obtendrían de la reacción de reducción de los ésteres metílicos **48**. Estos últimos se lograrían obtener por medio del acoplamiento entre diferentes  $\alpha$ -aminoácidos **47** y el  $\alpha$ -aminofosfonato **46**. Así mismo, el  $\alpha$ -aminofosfonato **46** provendría del reactivo comercial *N*-benciloxycarbonyl 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de dimetilo **37** mediante una reacción de hidrogenólisis a este último (Esquema 17).



**Esquema 17.** Retrosíntesis para la obtención de las oxazolinas 2-sustituidas con residuos de aminoácidos.

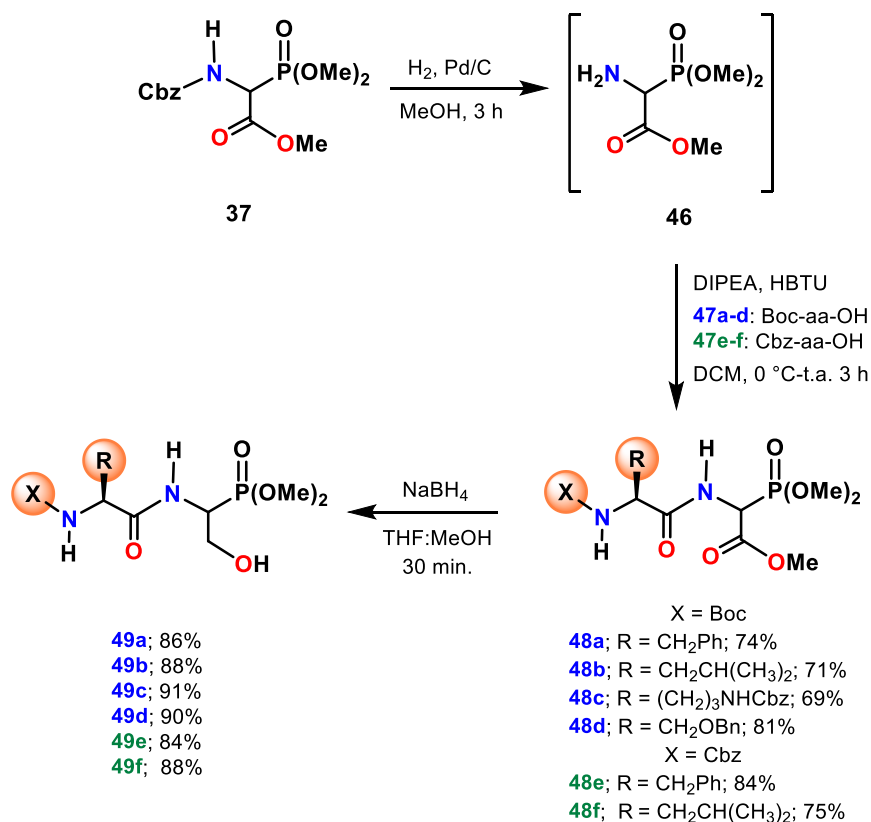
De acuerdo con el análisis retrosintético mostrado en el esquema anterior, la secuencia de síntesis inicia con la preparación del 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de metilo **46**. Para lograr lo anterior, se llevó a cabo la desprotección del compuesto comercialmente disponible, el *N*-benciloxycarbonyl 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de dimetilo **37**, mediante una reacción de hidrogenólisis, en donde, bajo atmósfera de hidrógeno y cantidades catalíticas de Pd/C en metanol, se logró obtener el 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de metilo **46**, que sin purificación adicional se hizo reaccionar bajo condiciones de acoplamiento (Método A) utilizando cloroformiato de isobutilo (IBCF) y *N*-Metilmorfolina (NMM), seguido de la adición de Boc-Phe-OH en diclorometano; sin embargo, después de 18 horas de reacción no fue posible la obtención del compuesto **48**. De acuerdo a lo observado en cromatografía en capa fina, la materia de partida no se transformó, y sólo se observó la formación de un subproducto muy polar. En un segundo ensayo, el 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de metilo **46**, se hizo reaccionar con hexafluorofosfonato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) como agente activante, diisopropiletilamina (DIPEA) como base y Boc-Phe-OH en diclorometano de 0 °C a temperatura ambiente (Método B), que después de 3 horas de

reacción permitió la obtención del compuesto **48** con un 74% de rendimiento químico (**Esquema 18**).



**Esquema 18.** Estudio de las condiciones de acoplamiento para la obtención de dipéptidos.

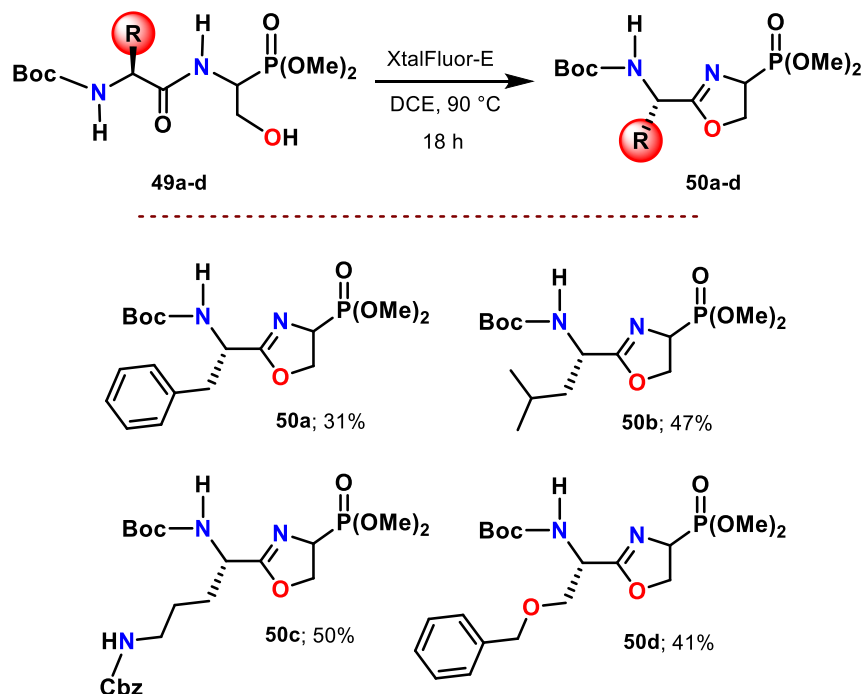
Una vez optimizadas las condiciones de acoplamiento, se procedió con la estrategia de síntesis para la obtención de los dipéptidos de interés. En este sentido, la síntesis comenzó con la desprotección del compuesto comercialmente disponible *N*-benciloxycarbonil 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de dimetilo **37**, mediante las condiciones de reacción antes mencionadas; una vez obtenido el 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de metilo **46**, este se hizo reaccionar bajo condiciones de acoplamiento utilizando HBTU, DIPEA y los aminoácidos Boc-Phe-OH **47a**, Boc-Leu-OH **47b**, Boc-Orn(Z)-OH **47c**, Boc-Ser (OBn)-OH **47d** así como los derivados Cbz protegidos como Cbz-Phe-OH **47e** y Cbz-Leu-OH **47f** proporcionando los dipéptidos **48a-f** con rendimientos del 74, 71, 69, 81, 84 y 75%, respectivamente. Continuando con la síntesis, se llevó a cabo la reducción de los ésteres metílicos en **48a-f** utilizando  $\text{NaBH}_4$  en THF anhidro y MeOH durante 30 minutos, generando los correspondientes alcoholes **49a-f** con rendimientos químicos que van del 84 al 91% (**Esquema 19**). Como se puede observar, el acoplamiento es compatible con grupos protectores Boc y Cbz, obteniendo los dipéptidos con buenos rendimientos químicos.



**Esquema 19.** Síntesis de los fosfonopéptidos **49a-f**.

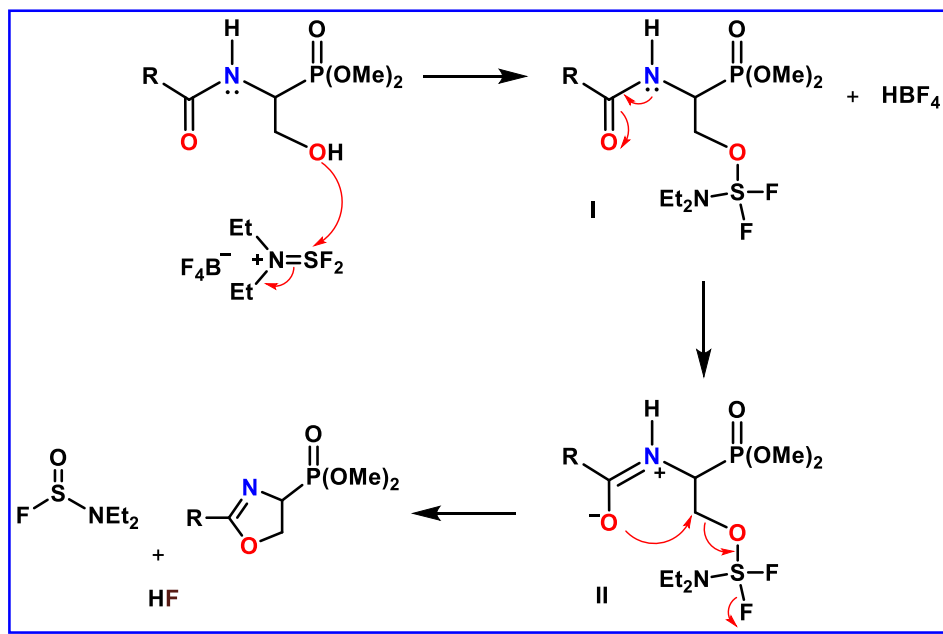
Inicialmente el estudio de ciclación se llevó a cabo con los fosfonopéptidos Boc-protegidos **49a-d**. Para lo anterior, los dipéptidos **49a-d** se hicieron reaccionar con el reactivo activante XtalFluor-E<sup>52</sup> en DCE a 90 °C durante 18 horas de reacción, generando las oxazolininas con diferentes sustituyentes de aminoácidos como Boc-fenilalanina **50a**, Boc-Leucina **50b**, Boc-Ornitina-(Z) **50c** y Boc-Ser-(OBn) **50d** con rendimientos que van del 31 al 50% (**Esquema 20**).

<sup>52</sup> Brandstätter, M.; Roth, F.; Luedtke, N. W. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1, 40–51.



**Esquema 20.** Síntesis de oxazolinas Boc-protegidas **50a-d**.

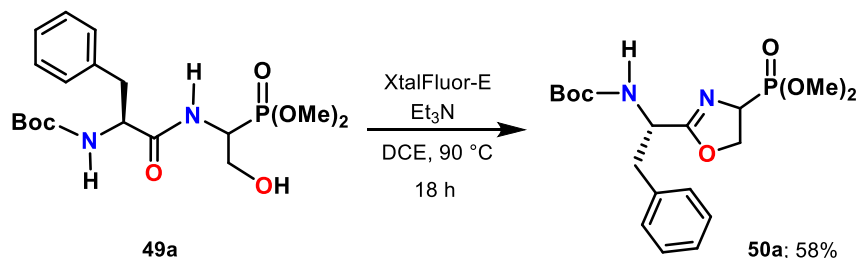
Como se observa en el **Esquema 20**, las oxazolinas fosfoniladas se lograron obtener con rendimientos de bajos a moderados, con el objetivo de mejorar el método y obtener en mayor cantidad las oxazolinas objetivo, se analizó a detalle el mecanismo de la reacción en donde se propone que la activación del grupo hidroxilo en presencia del reactivo XtalFluor-E®, dando lugar a la formación del intermediario de reacción **I** y al ácido fluorobórico ( $\text{HBF}_4$ ); a su vez, el compuesto **I** experimenta una deslocalización de electrones por parte del átomo de nitrógeno correspondiente al grupo de la amida, generando el intermediario **II**, el cual a través de una reacción de tipo  $\text{SN}_2$  intramolecular, favorece el ataque nucleofílico del átomo de oxígeno hacia el carbono  $\beta$  con respecto al grupo fosfonato llevándose a cabo la ciclación intramolecular, provocando la salida del buen grupo saliente (sal de azufre) y el ion fluoruro ( $\text{F}^-$ ), para finalmente dar lugar a la formación de las oxazolinas de interés y, como subproductos el ácido fluorhídrico ( $\text{HF}$ ) y el fluoruro de dietilsulfamida (**Esquema 21**).



**Esquema 21.** Mecanismo propuesto para la reacción de ciclación intramolecular.

Como se puede observar en el mecanismo propuesto, durante la reacción, se forma ácido fluorobórico y ácido fluorhídrico generando condiciones ácidas en el medio que podrían dar lugar a la desprotección del grupo amino (Boc) y dar lugar a la formación de subproductos no deseados o a la pérdida del producto de desprotección en el paso de la extracción y generar bajos rendimientos.

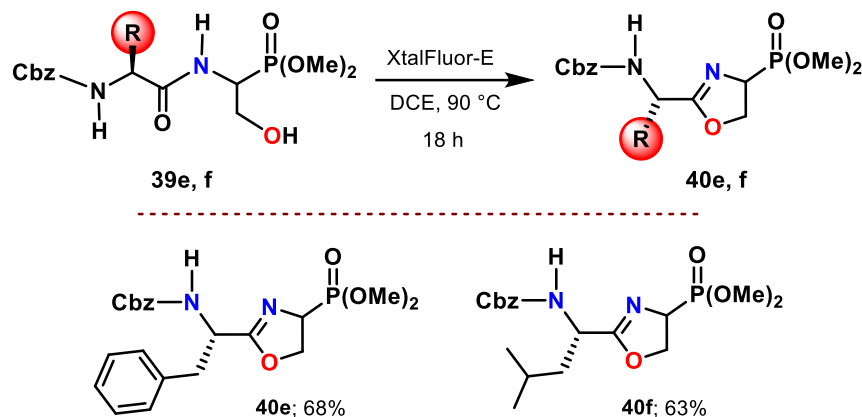
Con base en este análisis, se realizó un experimento adicional en donde para confirmar que el ácido fluorobórico y el fluorhídrico pudieran afectar al grupo protector Boc, se decidió utilizar las mismas condiciones de ciclación al tratar el dipéptido **49a** con XtalFluor-E, pero ahora añadiendo en este experimento 1.0 equivalentes de trietilamina (Et<sub>3</sub>N) en dicloroetano (DCE), esto con la finalidad de neutralizar los ácidos que se forman durante la reacción. En el **Esquema 22** se puede observar que en presencia de Et<sub>3</sub>N se logró obtener la oxazolina **50a** con un rendimiento del 58% (31% sin uso de Et<sub>3</sub>N). Concluyendo de esta manera, que al utilizar la base, se evita en cierta parte la desprotección del grupo Boc y de esta manera aumenta el rendimiento de reacción para la oxazolina objetivo.



**Esquema 22.** Experimento adicional utilizando Et<sub>3</sub>N.

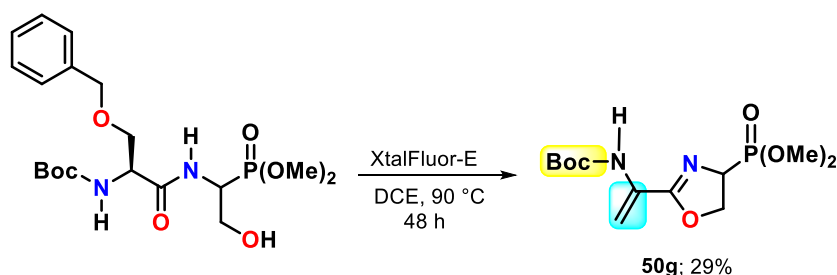
Con base en lo anterior, se decidió reemplazar el grupo protector Boc por otro que en condiciones ácidas difícilmente se desproteja. En este contexto, se probaron las mismas condiciones de ciclación, pero en esta ocasión, partiendo de los fosfonopéptidos Cbz-protegidos **49e-f** logrando aislar las oxazolinas fosfoniladas con sustituyentes de Cbz-fenilalanina **50e** y Cbz-leucina **50f** con mejores

rendimientos químicos del 68 y 63%, respectivamente (**Esquema 23**). Con estos resultados se puede decir que el grupo protector es clave en la obtención de las oxazolinas, obteniendo mejores resultados con el grupo Cbz.



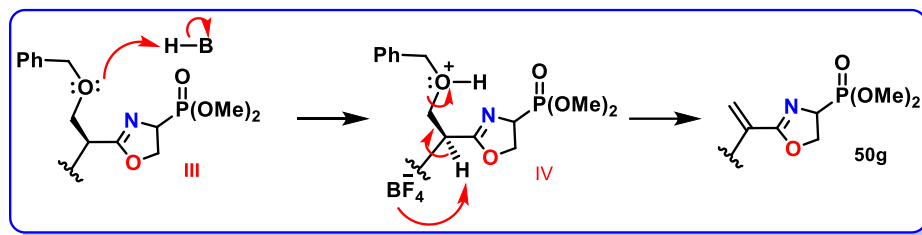
**Esquema 23.** Síntesis de oxazolinas Cbz-protegidas **50e-f**.

Por otra parte, cuando se hizo reaccionar el fosfonopéptido **49d** con las mismas condiciones de ciclación utilizando XtalFluor-E® en DCE durante 48 h, se logró observar a través de RMN la formación de la oxazolina **50g** con un 29% de rendimiento, producto de la ciclación y eliminación simultánea del grupo OBn. Cabe mencionar que este tipo de intermediario sintético puede tener un alto potencial en síntesis orgánica, ya que puede ser fácilmente transformado al tener grupos altamente reactivos como el amino o el alqueno terminal, donde se puede llevar a cabo adiciones electrofílicas, hidrogenación de alquenos, adición de halógenos, epoxidaciones, entre otro tipo de reacciones de gran interés; incluso, también se puede llevar a cabo la desprotección del grupo Boc y realizar acoplamientos con otros aminoácidos o reacciones de aminación reductiva, permitiendo la obtención de una gran variedad de derivados de interés químico y farmacológico (**Esquema 24**).



**Esquema 24.** Síntesis de la oxazolina **50g** con un grupo alqueno terminal.

Se propone que el mecanismo para la obtención de la oxazolina **50g**, iniciaría como se indica en el **Esquema 20** para generar la oxazolina de tipo III, en donde se llevaría a cabo la protonación en el átomo de oxígeno del grupo bencilo (III) con ácido del medio, posteriormente se propone que el ion  $\text{BF}_4^-$  extrae el protón al hidrógeno alfa (IV), lo que promueve la reacción de eliminación y la salida del alcohol bencilico, generando el compuesto **50g** (**Esquema 25**).

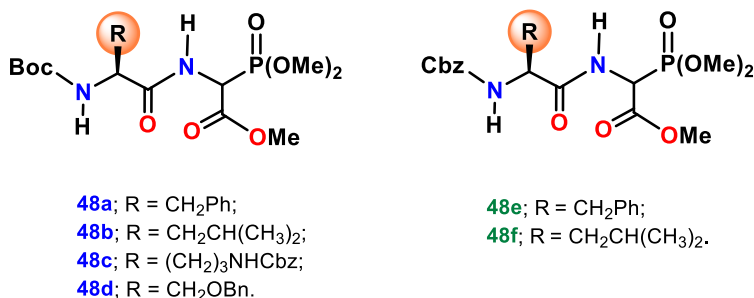


**Esquema 25.** Mecanismo propuesto para la oxazolina **50g** con un grupo alqueno terminal.

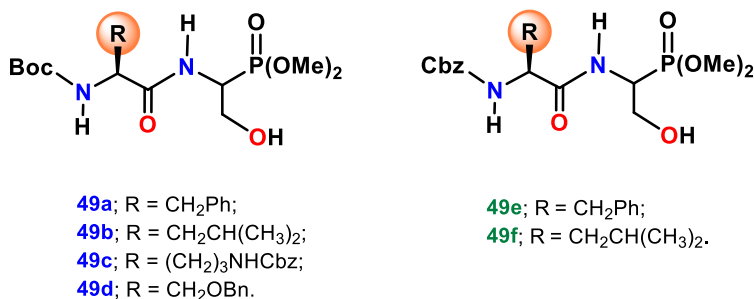
Estos resultados evidencian la versatilidad del método para obtener nuevas oxazolinas fosfoniladas que incorporan en la posición dos diversos sustituyentes derivados de aminoácidos como leucina, fenilalanina, ornitina y serina. Esta metodología sintética abre amplias posibilidades para continuar el desarrollo de oxazolinas que integran un grupo fosfonato en su estructura, tanto desde una perspectiva metodológica y química como en sus posibles aplicaciones en el diseño de agroquímicos, materiales, fármacos y otros compuestos de interés.

## CONCLUSIONES

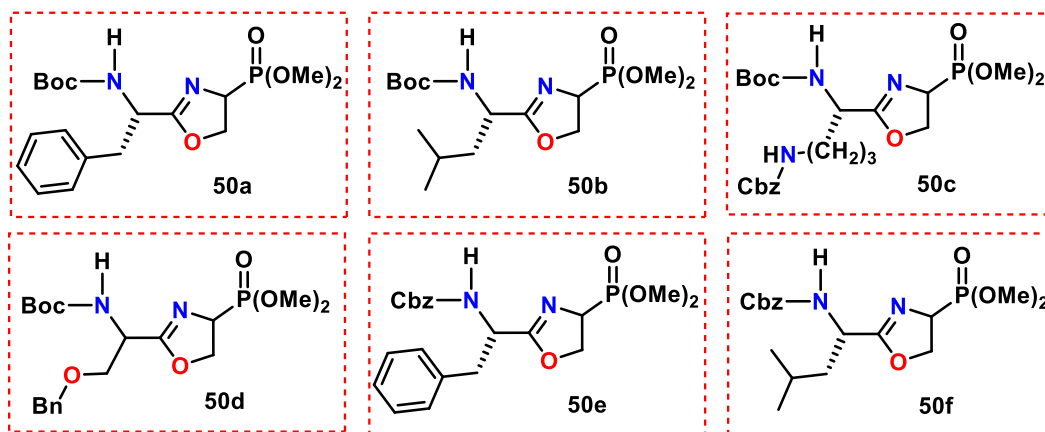
Se llevó a cabo la síntesis eficiente de los fosfonopéptidos que contienen diferentes residuos de aminoácido *N*-Boc protegidos **48a-d** y *N*-Cbz protegidos **48e-f**, mediante condiciones clásicas de acoplamiento de péptidos.



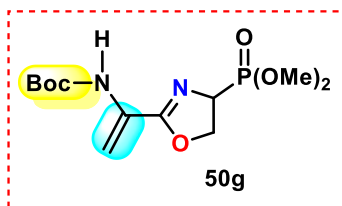
Se desarrolló una síntesis para la obtención de los fosfonopéptidos que contienen diferentes residuos de aminoácido *N*-Boc protegidos **49a-d** y *N*-Cbz protegidos **49e-f**.



Se logró la síntesis eficiente de una nueva serie de oxazolinas fosfoniladas que incorporan en su estructura residuos de aminoácidos en la posición dos del anillo **50a-f**. Esta estrategia utiliza al XtalFluor-E como reactivo activante de la ciclación.



Se sintetizó la oxazolina fosfonilada **50g**, un intermediario sintético de gran interés químico y con un alto potencial en síntesis orgánica.



En resumen, se ha desarrollado un método eficaz para la síntesis de oxazolinas fosfoniladas con sustituyentes de aminoácidos mediante la ciclación intramolecular mediada por XtalFluorE® de β-hidroxi-peptidomiméticos. Los estudios mecánicos revelaron que el HF generado *in situ* promueve la desprotección competitiva de Boc, lo que afecta negativamente a la eficiencia de la reacción. La supresión de esta vía mediante la adición de Et<sub>3</sub>N o el empleo de sustratos protegidos con *N*-Cbz estables al ácido mejoró significativamente los rendimientos. El protocolo tolera diversos residuos de aminoácidos en la posición C2 y proporciona acceso a oxazolinas fosfoniladas estructuralmente diferenciadas. En general, este estudio establece una estrategia práctica y basada en la mecánica para la preparación de oxazolinas 4-fosfoniladas en condiciones de activación suaves. Además, los métodos desarrollados pueden extenderse al empleo de otros aminoácidos o péptidos de relevancia química y biológica.

## PARTE EXPERIMENTAL

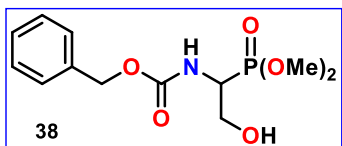
### Generalidades

El material de vidrio, barras de agitación magnética, cánulas, jeringas y agujas que se emplearon fueron secados en una estufa a 100 °C durante 24 horas, antes de ser utilizados. Todos los reactivos comerciales se adquirieron de Sigma-Aldrich. El tetrahidrofurano (THF) utilizado en las reacciones anhidras se destiló sobre sodio metálico y benzofenona bajo atmósfera inerte de N<sub>2</sub>.

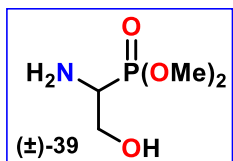
La purificación por cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando sílica gel 60<sup>®</sup> de malla 230-400. El seguimiento de las reacciones se realizó a través de cromatografía en capa fina sobre cromatofolios 60 F254 de Merck, y como agentes reveladores: luz ultravioleta, disoluciones de ninhidrina, vainillina y permanganato de potasio. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se determinaron en un equipo JEOL HMRStation JHRMS-700.

Los experimentos de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P de RMN se adquirieron en un equipo Bruker Avance IIIHD operado a 500.13 MHz (<sup>1</sup>H), 202.46 MHz (<sup>31</sup>P) y 125.75 MHz (<sup>13</sup>C) y en un Jeol JNM-ECZR Zeta Reasearch FT NMR Spectrometer (JEOL Ltd., Tokyo Japan) operando a 600.17 MHz (<sup>1</sup>H), 242.95 MHz (<sup>31</sup>P) y 150.91 MHz (<sup>13</sup>C). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm), tomando como referencia tetrametilsilano (TMS). Las asignaciones de protones o carbonos descritas en la parte experimental fueron apoyadas por experimento bidimensional de HSQC. La multiplicidad de las señales de RMN de <sup>1</sup>H se denotan con las siguientes abreviaturas: s (sencilla), d (doble), dd (doble de dobles), ddd (doble de doble de dobles), t (triple), ddt (doble de doble de triple), q (cuarteto), dc (doble de cuarteto), m (señal múltiple). Las constantes de acoplamiento se dan en Hz. Los disolventes deuterados utilizados fueron cloroformo (CDCl<sub>3</sub>), metanol (CD<sub>3</sub>OD) y agua deuterada (D<sub>2</sub>O).

## Métodos de síntesis (Capítulo I)

**Procedimiento general para la preparación de (1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)carbamato de bencilo (38).**

En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocó el *N*-Cbz- $\alpha$ -fosfonoglicina trimetil éster **37** (0.25 g, 0.75 mmol), el cual se disolvió en THF seco (7 mL) bajo atmósfera inerte de nitrógeno a 0 °C, enseguida se adiciono el NaBH<sub>4</sub> (0.11 g, 3.01 mmol). A continuación, se adiciono gota a gota el MeOH (3 mL). Una vez terminada la adición, se dejó agitar la solución hasta alcanzar temperatura ambiente durante 30 min. Después, a la mezcla de reacción se le adiciono una disolución de NH<sub>4</sub>Cl y se evaporó a presión reducida. La capa orgánica se extrajo con AcOEt (3  $\times$  20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash usando AcOEt/MeOH (95:05) como eluyente, obteniéndose el (1-(dimetoxifosforil)- 2-hidroxietil)carbamato de bencilo **38** (0.21 g, 92%) como sólido blanco. p.f. 108-110 °C. **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.70 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.83 (ddd, *J* = 27.0, 11.9, 3.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.91-3.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.22 (ddd, *J* = 17.3, 9.8, 3.7 Hz, 1H, CHP), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.10 (d, *J* = 9.66 Hz, 1H, NH), 7.27-7.36 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  49.8 (d, *J* = 155.3 Hz, CHP), 53.4 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.6 (d, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.0 (CH<sub>2</sub>OH), 67.5 (CH<sub>2</sub>O), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 136.2 (C<sub>ipso</sub>), 156.2 (d, *J* = 5.9 Hz, C=O) ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  26.1 ppm. HMRS [FAB<sup>+</sup>]: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>P [M+H]<sup>+</sup>, *m/z* 304.0950; encontrado: 304.0968.

**Procedimiento general para la preparación de (1-amino-2-hidroxietil)fosfonato de dimetilo (39).**

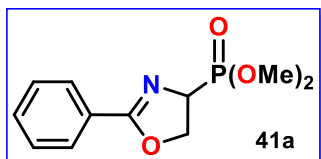
En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocó el (1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil) carbamato de bencilo **38** (0.25 g, 0.82 mmol), 50 mg de Pd/C al 20% (p/p) y se disolvieron en MeOH (4.5 mL), la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El producto se filtró sobre celita y se lavó con MeOH. El disolvente resultante se evaporó a presión reducida, obteniéndose el (1-amino-2-hidroxietil)fosfonato de dimetilo (±)-**39** como un aceite amarillo (0.14 g, 98%). **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.20 (ddd, *J* = 14.1, 6.8, 4.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.68 (ddd, *J* = 11.2, 8.1, 6.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.80 (ddd, *J* = 15.5, 11.1, 4.1 Hz, 1H, CHP), 3.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  51.6 (d, *J* = 149.8 Hz, CHP), 53.6 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.8 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 63.0 (d, *J* = 3.18 Hz, CH<sub>2</sub>OH) ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  26.1 ppm. HMRS [FAB<sup>+</sup>]: Calculado para C<sub>5</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>P [M+H]<sup>+</sup>, *m/z* 184.0739; encontrado:184.0744.

**Procedimiento general para la preparación de las oxazolinas fosfoniladas 2-alkilo y 2-arilo (41a).**

En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética se colocó el (1-amino-2-hidroxietil) fosfonato de dimetilo (±)-**39** (1.0 equiv) el cual se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a 0 °C, enseguida se adiciono el clorhidrato de etilbencimidato comercialmente disponible **40a** (1.3 equiv). La solución se calentó a 45 °C durante 18 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se realizaron extracciones utilizando DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna

utilizando una mezcla de disolventes AcOEt/MeOH (95:05) como eluyentes, obteniéndose la oxazolina fosfonilada **41a**.

#### Preparación de (2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (**41a**).



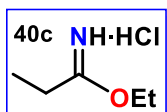
Según el procedimiento general. Se hicieron reaccionar el (1-amino-2-hidroxiethyl) fosfonato de dimetilo ( $\pm$ )-**39** (0.13 g, 0.76 mmol) y el clorhidrato de etil bencimidato **40a** (0.18 g, 0.98 mmol) para producir el (2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo **41a** (0.13 g, 66%) como un sólido blanco. p.f. 63-65 °C. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.86 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.87 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.58-4.63 (m, 1H,  $\text{CHP}$ ), 4.63-4.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 7.41 (sistema AB,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.5 (sistema AA'BB',  $J$  = 7.2, 1.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.97 (sistema AB,  $J$  = 1.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.98 (sistema AB,  $J$  = 1.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53.6 (d,  $J$  = 7.2 Hz, ( $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 53.9 (d,  $J$  = 7.2 Hz, ( $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 63.7 (d,  $J$  = 164.8 Hz, ( $\text{CHP}$ ), 68.5 ( $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 127.0 (d,  $J$  = 2.9 Hz,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 166.7 (d,  $J$  = 12.9 Hz, ( $\text{C}=\text{N}$ ) ppm. **RMN  $^{31}\text{P}$**  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.8 ppm. HMRS [FAB $^+$ ]: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{P}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $m/z$  256.0739; encontrado: 256.0742.

#### Procedimiento general para la preparación de los clorhidratos de imidato (**40c-f**).

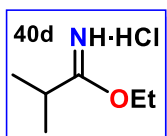
En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron los nitrilos correspondientes (1.0 eq.), los cuales se disolvieron en etanol o metanol (8.0 equiv) bajo atmósfera inerte de nitrógeno, la mezcla se enfrió a -5 °C y se añadió gota a gota cloruro de acetilo o cloruro de benzoilo, según corresponda (6.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La solución resultante se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se suspendió en  $\text{Et}_2\text{O}$  frío y se agitó a 0 °C durante 3 h. Transcurrido el tiempo de reacción, la suspensión se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se filtró y el sólido resultante se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  frío, dando lugar a la obtención de los clorhidratos de imidato correspondientes.

#### Clorhidrato de propionimidato de etilo (**40c**).



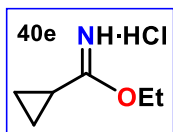
Según el procedimiento general. Se hizo reaccionar el propiononitrilo (0.5 g, 0.64 mL, 9.07 mmol), EtOH (3.34 g, 4.23 mL, 72.56 mmol) y cloruro de acetilo (4.27 g, 3.86 mL, 54.42 mmol) dando el clorhidrato de propionimidato de etilo **40c** como sólido blanco (1.19 g, 96%), p.f. 170-173 °C. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.27 (t,  $J$  = 7.55 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 1.48 (t,  $J$  = 7.04 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.70 (q,  $J$  = 7.46 Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 4.44 (q,  $J$  = 7.09 Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  12.5 ( $\text{CH}_3$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 (d,  $J$  = 19.73 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 69.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 175.4 ( $\text{C}=\text{N}$ ) ppm.

#### Clorhidrato de isobutirimidato de etilo (**40d**).



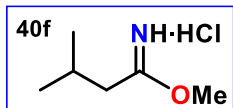
Según el procedimiento general. Se hizo reaccionar el isobutironitrilo (1.00 g, 1.29 mL, 14.46 mmol), EtOH (5.32 g, 6.74 mL, 115.68 mmol) y cloruro de acetilo (6.81 g, 6.19 mL, 86.76 mmol) dando el clorhidrato de isobutirimidato de etilo **40d** como sólido blanco (1.19 g, 54%), p.f. 185-187 °C. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.11 (d,  $J$  = 6.93 Hz, 6H, ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CH}$ ), 1.18 (t,  $J$  = 7.01 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.49 (septeto,  $J$  = 6.83 Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.61 (q,  $J$  = 7.05 Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  17.8 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 18.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 33.5 ( $\text{CH}$ ), 59.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 185.4 ( $\text{C}=\text{N}$ ) ppm.

**Clorhidrato de ciclopropanocarbimidato de etilo (40e).**



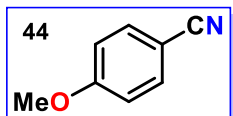
Según el procedimiento general. Se hizo reaccionar el ciclopropanocarbonitrilo (1.00 g, 1.1 mL, 14.90 mmol), EtOH (5.49 g, 6.9 mL, 119.20 mmol) y cloruro de acetilo (7.01 g, 6.3 mL, 89.40 mmol) dando el clorhidrato de ciclopropanocarbimidato de etilo **40e** como sólido blanco (1.53 g, 68%), p.f. 138-142 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 0.81-0.83 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.11 (t, *J* = 7.16 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.54 (quinteto, *J* = 6.38 Hz, 1H, CH), 4.00 (q, *J* = 7.10 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 10.5 (CH<sub>2</sub>CH), 12.6 (CH), 12.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 68.9 (CH<sub>2</sub>O), 178.3 (C=N) ppm.

**Clorhidrato de 3-metilbutanimidato de metilo (40f).**



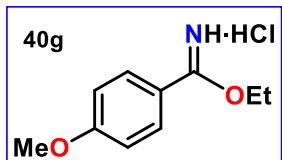
Según el procedimiento general. Se hizo reaccionar el isovaleronitrilo (1.00 g, 1.2 mL, 12.02 mmol), MeOH (3.08 g, 3.9 mL, 96.16 mmol) y cloruro de acetilo (5.62 g, 5.1 mL, 72.00 mmol) dando el clorhidrato de 3-metilbutanimidato de metilo **40f** como un sólido blanco (0.74 g, 41%), p.f. 156-159 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 0.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.76-1.82 (m, 1H, CH), 2.03 (d, *J* = 7.30 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 3.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 21.3 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 59.1 (CH<sub>3</sub>O), 177.4 (C=N) ppm.

**Procedimiento general para la preparación de 4-metoxibenzonitrilo (44).**



En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocó la NaN<sub>3</sub> (1.07 g, 16.51 mmol) y el 4-metoxibenzaldehído (1.50 g, 1.3 mL, 11.00 mmol) los cuales se disolvieron en MeCN (4 mL) a 0 °C, enseguida se adicionó el CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (3.17 g, 2.1 mL 33.00 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con AcOEt y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna usando Hexano:DCM (40:60) como eluyente, obteniéndose el 4-metoxibenzonitrilo **44** (1.03 g, 70%) como sólido blanco. p.f. 55-57 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6.88 (sistema AA'BB', *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.51 (sistema AA'BB', *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.7 (CH<sub>3</sub>O), 104.1 (CCN), 114.9 (C<sub>arom</sub>), 119.4 (CN), 134.2 (C<sub>arom</sub>), 163.0 (COCH<sub>3</sub>) ppm.

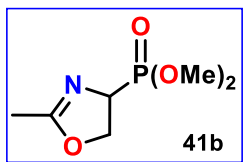
**Clorhidrato de 4-metoxibencimidato de etilo (40g).**



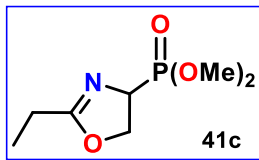
Según el procedimiento general. Se hizo reaccionar el 4-metoxibenzonitrilo **44** (0.50 g, 3.75 mmol), EtOH (1.38 g, 1.7 mL, 30.00 mmol) y cloruro de acetilo (1.76 g, 1.6 mL, 22.50 mmol) dando el clorhidrato de 4-metoxibenzimidato de etilo **40g** como sólido blanco (0.18 g, 22%), p.f. 120-123 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (t, *J* = 6.90 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.90 (q, *J* = 7.09 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 7.03 (d, *J* = 8.74 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.41 (d, *J* = 8.69 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>O), 70.9 (CH<sub>2</sub>), 114.8 (C<sub>arom</sub>), 114.9 (C<sub>arom</sub>), 130.1 (CC=N), 132.3 (C<sub>arom</sub>), 134.2 (C<sub>arom</sub>), 163.0 (COCH<sub>3</sub>), 165.7 (C=N) ppm.

**Procedimiento general para la preparación de las oxazolinas fosfoniladas 2-alkilo y 2-arilo (41b-g).**

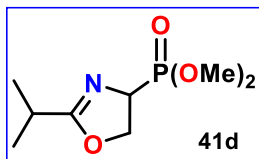
En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética se colocó el (1-amino-2-hidroxietil) fosfonato de dimetilo ( $\pm$ )-**39** (1.0 equiv) el cual se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco a  $0^\circ\text{C}$ , enseguida se adicionaron los correspondientes clorhidratos de imidato **40b-g** (1.3 equiv). La solución se calentó a  $45^\circ\text{C}$  durante 18 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se realizaron extracciones utilizando DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt/MeOH (95:05) como eluyentes, obteniéndose las oxazolinas fosfoniladas correspondientes.

**Preparación de (2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41b).**

Según el procedimiento general. Se hicieron reaccionar el (1-amino-2-hidroxietil) fosfonato de dimetilo ( $\pm$ )-**39** (0.13 g, 0.76 mmol) y el clorhidrato de acetimidato de etilo **40b** (0.12 g, 0.98 mmol) para producir el (2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo **41b** (0.10 g, 73%) como un aceite amarillo. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.03 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (d,  $J = 10.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.85 (d,  $J = 10.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.37 (dddd,  $J = 11.3, 9.8, 8.8, 1.4$  Hz, 1H, CHP), 4.41-4.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHP}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.96 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 (d,  $J = 6.9$  Hz, ( $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 53.8 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 63.0 (d,  $J = 165.95$  Hz, CHP), 68.1 ( $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 168.2 (d,  $J = 13.0$  Hz,  $\text{C}=\text{N}$ ) ppm. **RMN  $^{31}\text{P}$**  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.50 ppm. HMRS [FAB $^+$ ]: Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{P}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $m/z$  193.05; encontrado: 194.0575.

**Preparación de (2-etil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41c).**

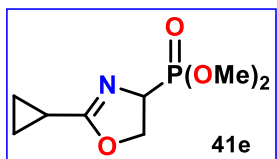
Según el procedimiento general. Se hicieron reaccionar el (1-amino-2-hidroxietil) fosfonato de dimetilo ( $\pm$ )-**39** (0.13 g, 0.76 mmol) y el clorhidrato de propionimidato de etilo **40c** (0.13 g, 0.98 mmol) para producir el (2-etil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo **41c** (0.10 g, 70%), como un aceite amarillo. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.2 (qdd,  $J = 7.6, 2.8, 1.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.76 (d,  $J = 10.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.77 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.30 (tdt,  $J = 10.4, 9.0, 1.3$  Hz, 1H, CHP), 4.34-4.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHP}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 53.3 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 53.7 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 62.8 (d,  $J = 164.9$  Hz, CHP), 67.9 ( $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 172.1 (d,  $J = 12.7$  Hz,  $\text{C}=\text{N}$ ) ppm. **RMN  $^{31}\text{P}$**  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.55 ppm.

**Preparación de (2-isopropil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41d).**

Según el procedimiento general. Se hicieron reaccionar el (1-amino-2-hidroxietil) fosfonato de dimetilo ( $\pm$ )-**39** (0.13 g, 0.76 mmol) y el clorhidrato de isobutirimidato de etilo **40d** (0.13 g, 0.98 mmol) para producir el (2-isopropil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo **41d** (0.10 g, 67%), como un aceite amarillo. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (d,  $J = 7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.64 (pdd,  $J = 6.9, 2.2, 0.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.83 (d,  $J = 10.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.84 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.37 (dddd,  $J = 13.4, 10.7, 2.5, 1$  Hz, 1H, CHP), 4.37-4.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHP}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 28.2 (CH), 53.4 (d,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 53.7 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 62.7 (d,  $J = 164.8$  Hz, CHP), 68.0 ( $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 175.2 (d,  $J$

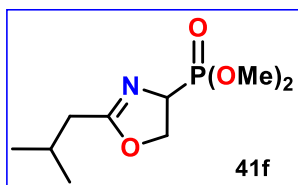
=12.2 Hz, C=N) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.31 ppm. HMRS [FAB<sup>+</sup>]: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>P [M+H]<sup>+</sup>, m/z 221.08; encontrado: 222.0893.

#### Preparación de (2-ciclopropil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41e).



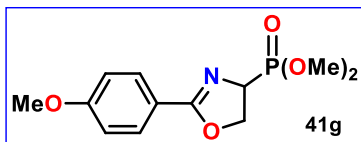
Según el procedimiento general. Se hicieron reaccionar el (1-amino-2-hidroxietil) fosfonato de dimetilo (±)-**39** (0.13 g, 0.79 mmol) y el clorhidrato de ciclopropanocarbimato de etilo **40e** (0.15 g, 1.02 mmol) para producir el (2-ciclopropil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo **41e** (93 mg, 72%), como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.76-0.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.87-0.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.63 (hept, *J* = 4.9 Hz, 1H, CHC=N), 3.75 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.23-4.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHP), 4.37 (dd, *J* = 9.6, 2.39 Hz, 1H, CHP) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8.4 (CHC=N), 53.1 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.4 (d, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.6 (d, *J* = 165.3 Hz, CHP), 67.7 (CH<sub>2</sub>CHP), 171.8 (d, *J* = 12.7 Hz, C=N) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.4 ppm.

#### Preparación de (2-isobutil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41f).



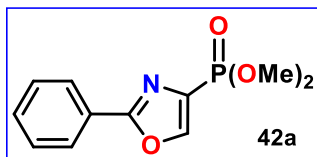
Según el procedimiento general. Se hicieron reaccionar el (1-amino-2-hidroxietil) fosfonato de dimetilo (±)-**39** (0.13 g, 0.79 mmol) y el clorhidrato de 3-metilbutanimidato de metilo **40f** (0.15 g, 1.02 mmol) para producir el (2-isobutil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo **41f** (0.13 g, 71%), como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.98 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.13 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C=N), 2.15 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C=N), 3.76 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.27-4.33 (m, 1H, CHP), 4.33-4.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHP) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 22.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 26.4 (CHCH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>C=N), 53.2 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.5 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.7 (d, *J* = 164.9 Hz, CHP), 67.7 (CH<sub>2</sub>CHP), 170.5 (d, *J* = 12.7 Hz, C=N) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.6 ppm.

#### Preparación de (2-(4-metoxifenil)-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (41g).



Según el procedimiento general. Se hicieron reaccionar el (1-amino-2-hidroxietil) fosfonato de dimetilo (±)-**39** (98 mg, 0.58 mmol) y el clorhidrato de 4-metoxibencimidato de etilo **40g** (0.16 g, 0.75 mmol) para producir el (2-(4-metoxifenil)-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo **41g** (0.11 g, 65%), como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>OP), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OPh), 3.86 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>OP), 3.86 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>OP), 4.54-4.59 (m, 1H, CHP), 4.62-4.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHP), 6.91 (sistema AA'BB', *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.91 (sistema AA'BB', *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.5 (d, *J* = 6.8 Hz, (CH<sub>3</sub>OP), 53.8 (d, *J* = 7.3 Hz, (CH<sub>3</sub>OP), 55.5 (CH<sub>3</sub>OPh), 63.5 (d, *J* = 164.9 Hz, CHP), 68.3 (CH<sub>2</sub>CHP), 113.8 (C<sub>arom</sub>), 119.4 (d, *J* = 2.7 Hz, C<sub>ipso</sub>), 130.4 (C<sub>arom</sub>), 162.6 (C<sub>ipso</sub>), 166.5 (d, *J* = 12.7 Hz, C=N) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.4 ppm.

#### Procedimiento general para la preparación de (2-fenil-oxazol-4-il)fosfonato de dimetilo (42a).



En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética se colocó la oxazolina (2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)fosfonato de dimetilo **41a** (49 mg, 0.19 mmol), la cual se disolvió en tolueno (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, enseguida se adiciona la

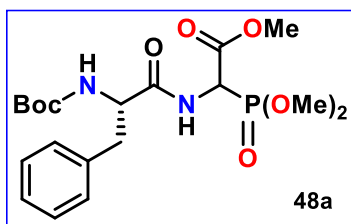
2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ) (56 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 48 h. Transcurrido el tiempo de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt/MeOH (95:05) como eluyentes, obteniéndose el (2-fenil-oxazol-4-il)fosfonato de dimetilo **42a** (33 mg, 68 %) como un aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP), 7.43-7.51 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 8.09 (sistema AB, *J* = 1.97 Hz, H<sub>arom</sub>), 8.10 (sistema AB, *J* = 2.0 Hz, H<sub>arom</sub>), 8.23 (s, 1H, CHCP) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.4 (d, *J* = 5.6 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP, 126.4, 127.0, 128.1 (d, *J* = 225.7 Hz, CP), 128.9, 131.3, 147.3 (d, *J* = 37.6 Hz, CHCP), 163.8 (d, *J* = 22.4 Hz, C=N) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.22 ppm.

## Métodos de síntesis (Capítulo II)

### Procedimiento general para la preparación de péptidos *N*-Boc y *N*-Cbz protegidos (**48a-f**).

En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocó 1.00 equivalente del *N*-benciloxycarbonil 2-(dimetoxifosfinoil) glicinato de dimetilo **37** y Pd/C (20%). El matraz se purgo con H<sub>2</sub> y se adiciono MeOH grado reactivo dejando la mezcla en agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se filtró sobre celita y se lavó con metanol. El disolvente restante se evaporó a presión reducida obteniendo el α-amino fosfonato **46**, el cual sin purificación adicional se disolvió en diclorometano grado reactivo, se enfrió a 0°C en baño de hielo, y enseguida se adicionó gota a gota 1.20 equivalentes de DIPEA, 1.00 equivalente de los aminoácidos Boc y Cbz-protectados y finalmente se adicionó 1.05 equivalentes del HBTU. La mezcla se agitó por 1 hora a 0 °C y se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla resultante se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL) y después un lavado con HCl al 10% (1 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

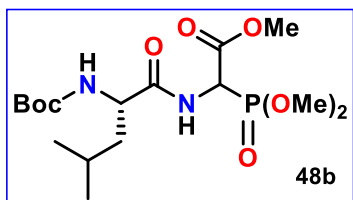
### Preparación de 2-((*S*)-2-((*t*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (**48a**).



Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 300 mg (0.90 mmol) del *N*-benciloxycarbonil 2-(dimetoxifosfinoil) glicinato de dimetilo **37**, 60 mg Pd/C (20%, p/p) en 5.4 mL de MeOH y una atmósfera de H<sub>2</sub>. Una vez obtenido el α-amino fosfonato **46** se disolvió en 5.0 mL de DCM, se adicionó 0.15 mL (0.90 mmol) de DIPEA, 198.97 mg (0.75 mmol) de Boc-Phe-OH **47a** y 295.80 (0.78 mmol) mg de HBTU. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente, obteniendo 242.8 mg (73%) y una mezcla diastereoisomérica de 56:44 del 2-((*S*)-2-((*t*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanamido)-2-(dimetoxifosforil) acetato de metilo **48a**, como un gel incoloro. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.03 (señal ancha, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.15 (td, *J* = 14.5, 6.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.74 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.78 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OCO), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OCO), 3.82 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.47 (m, 1H, CHP), 4.99 (m, 1H, CHN), 5.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 5.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 7.20-7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.4 (CH<sub>3</sub>), 38.1 (d, *J* = 26.9 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 50.3 (d, *J* = 147.7 Hz, CHP), 53.5 (OCH<sub>3</sub>), 54.2 (t, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 54.4 (t, *J* = 5.2 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 55.7 (d, *J* = 28.8 Hz, CHNH), 80.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.2 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 129.5 (C<sub>arom</sub>), 136.4

( $C_{ipso}$ ), 155.5 ( $CO_{Boc}$ ), 166.8 (d,  $J = 25.6$  Hz,  $CO_{éster}$ ), 171.4 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $CO_{amida}$ ).  $RMN^{31}P$  (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  \*17.8, 17.9 ppm.

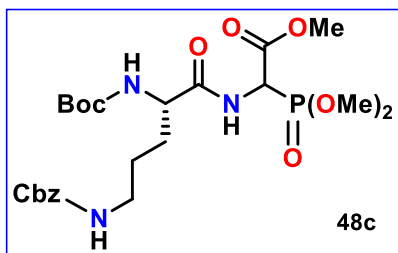
**Preparación de 2-((S)-2-((t-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48b).**



Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 300 mg (0.90 mmol) del *N*-benciloxycarbonil 2-(dimetoxifosfinoil) glicinato de dimetilo **37**, 60 mg Pd/C (20%, p/p) en 5.4 mL de MeOH y una atmósfera de  $H_2$ . Una vez obtenido el  $\alpha$ -amino fosfonato **46** se disolvió en 5.0 mL de DCM, se adicionó 0.15 mL (0.90 mmol) de DIPEA, 173.46 mg (0.75 mmol) de Boc-Leu-OH **47b** y 295.80 (0.78

mmol) mg de HBTU. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente, obteniendo 218.5 mg (71%) y una mezcla diastereoisomérica de 58:42 del 2-((S)-2-((t-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo **48b**, como un gel incoloro.  $RMN^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.95 (td,  $J = 6.4$ , 2.7 Hz, 6H,  $(CH_3)_2CH$ ), 1.45 (s, 9H,  $CH_3$ ), 1.46 (s, 9H,  $CH_3$ ), 1.47-1.52 (m, 1H,  $CH_2CH$ ), 1.64-1.72 (m, 1H,  $CHCH_3$ ), 1.64-1.72 (m, 1H,  $CH_2CH$ ), 3.80 (d,  $J = 10.9$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.80 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.83 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.83 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.83 (s, 3H,  $CH_3OCO$ ), 4.20 (señal ancha, 1H,  $CHP$ ), 4.87-4.92 (m, 1H,  $CHN$ ), 5.21 (dt,  $J = 22.1$ , 9.1 Hz, 1H,  $NH$ ) ppm.  $RMN^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  21.8 ( $(CH_3)_2CH$ ), 22.9 ( $(CH_3)_2CH$ ), 24.7 ( $CH(CH_3)_2$ ), 28.2 ( $CH_3Boc$ ), 40.8 (d,  $J = 19.2$  Hz,  $(CH_2CH(CH_3)_2)$ ), 50.0 (d,  $J = 147.3$  Hz,  $CHP$ ), 53.0 (d,  $J = 18.7$  Hz,  $CHNH$ ), 53.3 (d,  $J = 9.2$  Hz,  $OCH_3$ ), 54.0 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $CH_3OP$ ), 54.2 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $CH_3OP$ ), 80.2 ( $C(CH_3)_3$ ), 155.6 ( $CO_{Boc}$ ), 166.8 (d,  $J = 9.9$  Hz,  $CO_{éster}$ ), 172.3 (t,  $J = 4.7$  Hz,  $CO_{amida}$ ).  $RMN^{31}P$  (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  \*18.20, 18.24 ppm.

**Preparación de 2-((S)-5-(((benzoiloxi)carbonil)amino)-2-((t-butoxicarbonil)amino)pentanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48c).**

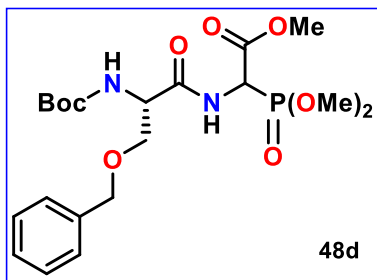


Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 300 mg (0.90 mmol) del *N*-benciloxycarbonil 2-(dimetoxifosfinoil) glicinato de dimetilo **37**, 60 mg Pd/C (20%, p/p) en 5.4 mL de MeOH y una atmósfera de  $H_2$ . Una vez obtenido el  $\alpha$ -amino fosfonato **46** se disolvió en 5.0 mL de DCM, se adicionó 0.15 mL (0.90 mmol) de DIPEA, 274.80 mg (0.75 mmol) de Boc-Orn(Z)-OH **47c** y 295.80 (0.78 mmol) mg de HBTU. El producto se

purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente, obteniendo 282.2 mg (69%) y una mezcla diastereoisomérica de 51:49 del 2-((S)-5-(((benzoiloxi)carbonil)amino)-2-((t-butoxicarbonil)amino)pentanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo **48c**, como un gel incoloro.  $RMN^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.44 (s, 9H,  $CH_3$ ), 1.61-1.67 (m, 2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 1.61-1.67 (m, 1H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 1.85-1.88 (m, 1H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 3.15-3.21 (m, 1H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 3.30-3.38 (m, 1H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 3.77 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.77 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.79 (s, 3H,  $CH_3OCO$ ), 3.81 (s, 3H,  $CH_3OCO$ ), 3.81 (d,  $J = 11.1$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.82 (d,  $J = 10.9$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 4.37 (d,  $J = 22.8$  Hz, 1H,  $CHP$ ), 5.06-5.15 (m, 2H,  $PhCH_2$ ), 5.19-5.30 (m, 1H,  $CHN$ ), 5.19-5.30 (m, 1H,  $NH$ ), 7.29-7.36 (m, 5H,  $H_{arom}$ ) ppm.  $RMN^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  25.9 (d,  $J = 24.2$  Hz,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 28.2 ( $CH_3$ ), 29.8 (d,  $J = 15.2$  Hz,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 39.9 (d,  $J = 44.6$  Hz,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 50.0 (d,  $J = 147.6$  Hz,  $CHP$ ), 53.1 ( $CHNH$ ), 53.3 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $OCH_3$ ), 54.0 (d,  $J = 6.2$  Hz,  $CH_3OP$ ), 54.2 (d,  $J = 6.1$  Hz,  $CH_3OP$ ), 66.7 (d,  $J = 9.0$  Hz,  $PhCH_2$ ), 80.1 ( $C(CH_3)_3$ ), 128.1 ( $C_{arom}$ ), 128.1 ( $C_{arom}$ ), 128.5 ( $C_{arom}$ ), 136.6 ( $C_{ipso}$ ), 155.6 ( $CO_{Boc}$ ),

156.9 (d,  $J = 28.0$  Hz,  $\text{CO}_{\text{Cbz}}$ ), 166.8 (d,  $J = 17.3$  Hz,  $\text{CO}_{\text{éster}}$ ), 172.1 (d,  $J = 41.2$  Hz,  $\text{CO}_{\text{amida}}$ ) ppm.  $\text{RMN}^{31\text{P}}$  (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  \*18.18, 18.33 ppm.

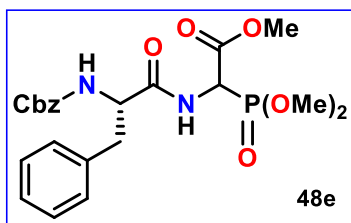
**Preparación de 2-((S)-3-(benciloxi)-2-((t-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48d).**



Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 300 mg (0.90 mmol) del *N*-benciloxicarbonil 2-(dimetoxifosfinoil) glicinato de dimetilo **37**, 60 mg Pd/C (20%, p/p) en 5.4 mL de MeOH y una atmósfera de  $\text{H}_2$ . Una vez obtenido el  $\alpha$ -amino fosfonato **46** se disolvió en 5.0 mL de DCM, se adicionó 0.15 mL (0.90 mmol) de DIPEA, 221.49 mg (0.75 mmol) de Boc-Ser(OBn)-OH **47d** y 295.80 (0.78 mmol) mg de HBTU. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente,

obteniendo 288.1 mg (81%) del 2-((S)-3-(benciloxi)-2-((t-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo **48d**, como un sólido blanco con p.f. 85-87 °C.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 (ddd,  $J = 15.7, 9.2, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3.70 (d,  $J = 10.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.75 (d,  $J = 10.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.78 (d,  $J = 11.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.80 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OCO}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OCO}$ ), 3.91-3.96 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 4.37 (señal ancha, 1H,  $\text{CHP}$ ), 4.53 (sistema AB,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.58 (sistema AB,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.20 (dd,  $J = 8.9, 4.3$ , Hz, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 5.25 (dd,  $J = 9.0, 4.4$ , Hz, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 5.41 (señal ancha, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.28-7.40 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm.  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 50.2 (d,  $J = 146.6$  Hz,  $\text{CHP}$ ), 50.3 (d,  $J = 147.2$  Hz,  $\text{CHP}$ ), 53.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.0 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CHNH}$ ), 54.1 (d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 54.2 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 69.5 (d,  $J = 25.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 73.5 (d,  $J = 12.4$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 80.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 137.2 (d,  $J = 11.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 155.4 ( $\text{CO}_{\text{Boc}}$ ), 166.7 (d,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{CO}_{\text{éster}}$ ), 170.2 (t,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{CO}_{\text{amida}}$ ).  $\text{RMN}^{31\text{P}}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.9 ppm.

**Preparación de 2-((S)-2-(((benzoiloxi)carbonil)amino)-3-fenilpropanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48e).**

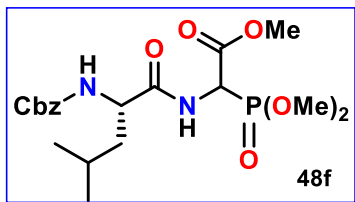


Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 300 mg (0.90 mmol) del *N*-benciloxicarbonil 2-(dimetoxifosfinoil) glicinato de dimetilo **37**, 60 mg Pd/C (20%, p/p) en 5.4 mL de MeOH y una atmósfera de  $\text{H}_2$ . Una vez obtenido el  $\alpha$ -amino fosfonato **46** se disolvió en 5.0 mL de DCM, se adicionó 0.15 mL (0.90 mmol) de DIPEA, 299.32 mg (0.75 mmol) de Cbz-Phe-OH **47e** y 295.80 (0.78

mmol) mg de HBTU. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente, obteniendo 301.3 mg (84%) y una mezcla diastereoisomérica de 51:49 del 2-((S)-2-(((benzoiloxi)carbonil)amino)-3-fenilpropanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo **48e**, como un gel incoloro.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.04 (td,  $J = 13.5, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.15 (ddd,  $J = 18.3, 11.8, 6.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.71 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.74 (d,  $J = 10.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.78 (d,  $J = 10.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OCO}$ ), 3.79 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.57-4.62 (m, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 5.06 (s, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.07 (s, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.19 (ddd,  $J = 22.0, 8.8, 2.0$  Hz, 1H,  $\text{CHP}$ ), 5.41 (dd,  $J = 33.2, 8.2$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.16-7.36 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm.  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  38.5 (d,  $J = 14.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 50.3 (d,  $J = 147.6$  Hz,  $\text{CHP}$ ), 53.5 (d,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 54.27 (dd,  $J = 18.1, 6.75$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 54.4 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 56.1 (d,  $J = 17.8$  Hz,  $\text{CHNH}$ ), 67.3 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ),

128.4 (d,  $J = 22.7$  Hz,  $C_{arom}$ ), 128.8 (d,  $J = 17.3$  Hz,  $C_{arom}$ ), 129.5 ( $C_{arom}$ ), 136.2 ( $C_{ipso}$ ), 156.1 ( $CO_{Cbz}$ ), 166.8 (d,  $J = 23.7$  Hz,  $CO_{éster}$ ), 171.1 (dd,  $J = 13.4, 4.9$  Hz,  $CO_{amida}$ ). **RMN**  $^{31}P$  (\*denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : \*17.82, 17.88. **HRMS** ( $Cl^+$ ) calculado para  $C_{22}H_{27}N_2O_8P$   $[M+1]^+$ ,  $m/z$  478.15; encontrado,  $m/z$  479.1567.

**Preparación de 2-((S)-2-(((benzoiloxi)carbonil)amino)-4-metilpentanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (48f).**

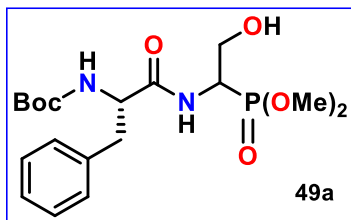


Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 300 mg (0.90 mmol) del *N*-benzoxicarbonil 2-(dimetoxifosfinoil) glicinato de dimetilo **37**, 60 mg Pd/C (20%, p/p) en 5.4 mL de MeOH y una atmósfera de  $H_2$ . Una vez obtenido el  $\alpha$ -amino fosfonato **46** se disolvió en 5.0 mL de DCM, se adicionó 0.15 mL (0.90 mmol) de DIPEA, 198.97 mg (0.75 mmol) de Cbz-Leu-OH **47f** y 295.80 (0.78 mmol) mg de HBTU. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente, obteniendo 249.9 mg (75%) y una mezcla diastereoisomérica de 54:46 del 2-((S)-2-(((benzoiloxi)carbonil)amino)-4-metilpentanamido)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo **48f**, como un gel incoloro. **RMN**  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 0.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.54 (ddd,  $J = 18.3, 9.5, 5.0$  Hz, 1H,  $CH_2CH$ ), 1.63-1.67 (m, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.68-1.73 (m, 1H,  $CH_2CH$ ), 3.75 (d,  $J = 11.1$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.76 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.80 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 3.80 (s, 3H,  $CH_3OCO$ ), 3.81 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H,  $CH_3OP$ ), 4.33-4.39 (m, 1H,  $CHNH$ ), 5.11 (s, 2H,  $PhCH_2$ ), 5.23 (ddd,  $J = 22.2, 9.0, 5.9$  Hz, 1H,  $CHP$ ), 5.42 (dd,  $J = 18.5, 8.2$  Hz, 1H,  $NH$ ), 7.25-7.36 (m, 5H,  $H_{arom}$ ) ppm. **RMN**  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  21.8 ( $CH_3$ ), 22.9 ( $CH_3$ ), 24.6 ( $CH(CH_3)_2$ ), 41.4 ( $CH_2CH(CH_3)_2$ ), 50.0 (d,  $J = 148.1$  Hz,  $CHP$ ), 53.3 (d,  $J = 5.3$  Hz,  $CH_3OP$ ), 53.5 (d,  $J = 6.5$  Hz,  $OCH_3$ ), 54.0 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $CHNH$ ), 54.2 (d,  $J = 6.4$  Hz,  $CH_3OP$ ), 67.0 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $PhCH_2$ ), 128.0 ( $C_{arom}$ ), 128.1 ( $C_{arom}$ ), 128.5 ( $C_{arom}$ ), 136.1 (d,  $J = 6.3$  Hz,  $C_{ipso}$ ), 156.1 (d,  $J = 6.2$  Hz,  $CO_{Cbz}$ ), 166.8 ( $CO_{éster}$ ), 172.2 ( $CO_{amida}$ ). **RMN**  $^{31}P$  (\*denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : \*18.0, 18.2. **HRMS** ( $Cl^+$ ) calculado para  $C_{19}H_{29}N_2O_8P$   $[M+1]^+$ ,  $m/z$  444.17; encontrado,  $m/z$  445.1728.

**Procedimiento general para la preparación de peptidomiméticos *N*-Boc y *N*-Cbz protegidos (49a-f).**

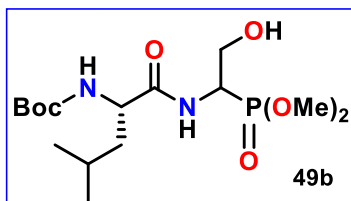
En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocó 1.0 equivalente de los fosfonopéptidos **48a-f**, los cuales se disolvieron en THF seco bajo atmósfera inerte de  $N_2$ . El matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C, y a esta temperatura se adicionaron 4.0 equivalentes de  $NaBH_4$ . Posteriormente, se adicionó gota a gota el MeOH (cuidado la reacción es exotérmica). Terminada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de una extracción con AcOEt (3x20mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

**Preparación de ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de *t*-butilo (49a).**



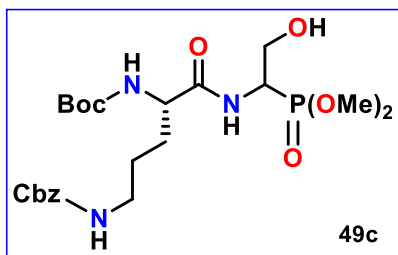
Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 299.7 mg (0.67 mmol) del compuesto **48a** en 9.0 mL de THF anhidro, posteriormente se agregaron 101.41 mg (2.68 mmol) de boro hidruro de sodio y a continuación se adicionaron 2.24 mL de MeOH gota a gota (cuidado la reacción es exotérmica). El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose 239.5 mg (86%) y una mezcla diastereoisomérica de 59:41 del ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de *t*-butilo **49a**, como un gel incoloro. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.02-3.10 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.15 (dd, *J* = 13.9, 6.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.59-3.85 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.69 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.77 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.78 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.93 (ddd, *J* = 16.4, 7.6, 4.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.45 (m, 1H, CHP), 4.53 (m, 1H, CHN), 5.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 7.21-7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28.2 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (d, *J* = 66.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 47.4 (d, *J* = 154.7 Hz, CHP), 53.1 (d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 55.6 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 55.8 (d, *J* = 25.7 Hz, CHNH), 61.3 (CH<sub>2</sub>OH), 80.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.9 (d, *J* = 14.9 Hz, C<sub>arom</sub>), 128.6 (d, *J* = 12.3 Hz, C<sub>arom</sub>), 129.3 (d, *J* = 8.3 Hz, C<sub>arom</sub>), 136.5 (C<sub>ipso</sub>), 155.5 (CO<sub>Boc</sub>), 171.6 (d, *J* = 31.6 Hz, CO<sub>amida</sub>) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ \*25.18, 25.32 ppm. **HRMS** (Cl<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P [M+1]<sup>+</sup>, *m/z* 416.17; encontrado, *m/z* 417.1786.

**Preparación de ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de *t*-butilo (49b).**



Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 262.4 mg (0.63 mmol) del compuesto **48b** en 7.87 mL de THF anhidro, posteriormente se agregaron 95.35 mg (2.52 mmol) de boro hidruro de sodio y a continuación se adicionaron 1.96 mL de MeOH gota a gota (cuidado la reacción es exotérmica). El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose 212.0 mg (88%) y una mezcla diastereoisomérica de 60:40 del ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de *t*-butilo **49b**, como un gel incoloro. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (td, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.43 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (ddd, *J* = 15.0, 9.6, 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 1.62-1.66 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.66-1.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3.77 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.78 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.80 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.80 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.85-3.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.97 (ddd, *J* = 16.1, 7.8, 4.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.18-4.21 (m, 1H, CHP), 4.52-4.59 (m, 1H, CHN), 5.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.1 (d, *J* = 13.8 Hz, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 23.1 (d, *J* = 10.7 Hz, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 24.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>Boc), 41.3 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.5 (d, *J* = 154.3 Hz, CHP), 53.2 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.6 (CHNH), 53.8 (d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 61.5 (d, *J* = 28.7 Hz, CH<sub>2</sub>O), 80.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 156.0 (CO<sub>Boc</sub>), 173.2 (d, *J* = 21.5 Hz, CO<sub>amida</sub>) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ \*25.37, 25.57 ppm.

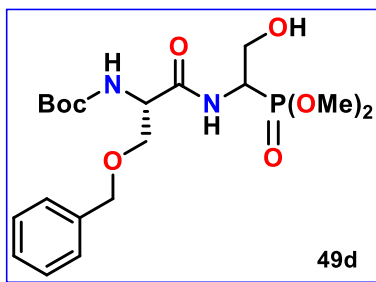
**Preparación de *t*-butil ((4*S*)-5-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-5-oxopentano-1,4-diil)dicarbamato de bencilo (49c).**



Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 281.7 mg (0.51 mmol) del compuesto **48c** en 8.45 mL de THF anhidro, posteriormente se agregaron 77.19 mg (2.04 mmol) de boro hidruro de sodio y a continuación se adicionaron 2.11 mL de MeOH gota a gota (cuidado la reacción es exotérmica). El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente,

obteniéndose 241.4 mg (91%) y una mezcla diastereoisomérica de 62:38 del *t*-butil ((4*S*)-5-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-5-oxopentano-1,4-diil)dicarbamato de bencilo **49c**, como un gel incoloro. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.61-1.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.78-1.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.12-3.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.69 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.72 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.75 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.82-3.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.26-4.32 (m, 1H, CHP), 4.55-4.62 (m, 1H, CHN), 5.06 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 5.66 (dt, *J* = 26.0, 6.1 Hz, 1H, NH), 5.75 (dd, *J* = 17.7, 8.3 Hz, 1H, NH), 7.27-7.34 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.9 (d, *J* = 36.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.4 (d, *J* = 4.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 30.2 (d, *J* = 28.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 40.7 (d, *J* = 64.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 47.7 (d, *J* = 154.2 Hz, CHP), 47.9 (d, *J* = 153.6 Hz, CHP), 53.3 (dd, *J* = 12.6, 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.5 (d, *J* = 8.6 Hz, CHNH), 54.0 (dd, *J* = 14.9, 8.1 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 61.1 (d, *J* = 28.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 66.7 (d, *J* = 5.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 136.8 (C<sub>ipso</sub>), 156.0 (CO<sub>Boc</sub>), 157.0 (CO<sub>Cbz</sub>), 173.1 (CO<sub>amida</sub>) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ \*25.02, 26.60 ppm.

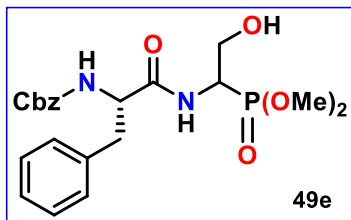
**Preparación de ((2*S*)-3-(benciloxi)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *t*-butilo (49d).**



Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 370.0 mg (0.77 mmol) del compuesto **48d** en 11.1 mL de THF anhidro, posteriormente se agregaron 116.54 mg (3.08 mmol) de boro hidruro de sodio y a continuación se adicionaron 2.77 mL de MeOH gota a gota (cuidado la reacción es exotérmica). El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose 309.3 mg (90%) y una mezcla diastereoisomérica de

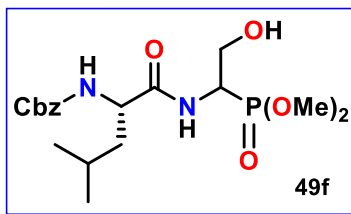
52:48 del ((2*S*)-3-(benciloxi)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *t*-butilo **49d**, como un gel incoloro. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.62 (ddd, *J* = 11.1, 9.3, 5.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.68 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.77 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.75-3.84 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.91-3.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.34 (m, 1H, CHP), 4.50-4.56 (m, 1H, CHN), 4.52 (sistema AB, *J* = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.55 (sistema AB, *J* = 11.8 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 5.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 7.28-7.36 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28.2 (CH<sub>3</sub>), 47.4 (d, *J* = 153.4 Hz, CHP), 53.0 (t, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.7 (d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 54.5 (CHNH), 61.3 (CH<sub>2</sub>OH), 69.7 (d, *J* = 16.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH), 73.5 (d, *J* = 5.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.8 (d, *J* = 13.5 Hz, C<sub>arom</sub>), 128.0 (d, *J* = 7.5 Hz, C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 137.2 (d, *J* = 13.2 Hz, C<sub>ipso</sub>), 155.6 (CO<sub>Boc</sub>), 170.5 (d, *J* = 17.3 Hz, CO<sub>amida</sub>) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.03, \*25.12 ppm.

**Preparación de ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo (49e).**



Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 376.0 mg (0.78 mmol) del compuesto **48e** en 11.28 mL de THF anhidro, posteriormente se agregaron 118.06 mg (3.12 mmol) de boro hidruro de sodio y a continuación se adicionaron 2.82 mL de MeOH gota a gota (cuidado la reacción es exotérmica). El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose 296.7 mg (84%) y una mezcla diastereoisomérica de 60:40 del ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo **49e**, como un gel incoloro. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.01 (dd, *J* = 13.9, 7.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.15 (dd, *J* = 13.9, 5.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.52-3.62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.68 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.78-3.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.44-4.49 (m, 1H, CHP), 4.52-4.59 (m, 1H, CHNH), 5.00 (sistema AB, *J* = 12.1 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 5.05 (sistema AB, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 5.58 (dd, *J* = 12.6, 7.4 Hz, 1H, NH), 7.15-7.41 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 38.7 (d, *J* = 50.8 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 47.6 (d, *J* = 154.5 Hz, CHP), 53.6 (t, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.8 (d, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 56.3 (d, *J* = 23.0 Hz, CHNH), 61.6 (CH<sub>2</sub>OH), 67.2 (PhCH<sub>2</sub>O), 127.2 (d, *J* = 13.7 Hz, C<sub>arom</sub>), 128.3 (d, *J* = 23.1 Hz, C<sub>arom</sub>), 128.7 (d, *J* = 6.4 Hz, C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 129.5 (d, *J* = 8.7 Hz, C<sub>arom</sub>), 136.3 (C<sub>ipso</sub>), 136.5 (C<sub>ipso</sub>), 156.2 (d, *J* = 10.9 Hz, CO<sub>Cbz</sub>), 171.5 (d, *J* = 44.8 Hz, CO<sub>amida</sub>) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: \*25.00, 25.23. **HRMS** (Cl<sup>+</sup>) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P [M+1]<sup>+</sup>, *m/z* 450.16; encontrado, *m/z* 451.1642.

**Preparación de ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de bencilo (49f).**

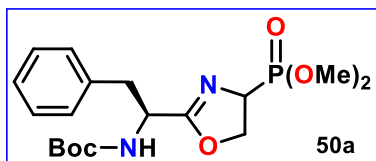


Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 399.2 mg (0.89 mmol) del compuesto **48f** en 11.97 mL de THF anhidro, posteriormente se agregaron 134.71 mg (3.56 mmol) de boro hidruro de sodio y a continuación se adicionaron 2.99 mL de MeOH gota a gota (cuidado la reacción es exotérmica). El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose 325.6 mg (88%) y una mezcla diastereoisomérica de 59:41 del ((2S)-1-((1-(dimetoxifosforil)-2-hidroxietil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de bencilo **49f**, como un gel incoloro. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56 (ddd, *J* = 14.8, 9.6, 5.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 1.61-1.65 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.66-1.71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3.60-3.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.69 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.72 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.92-3.96 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.32-4.37 (m, 1H, CHNH), 4.53-4.61 (m, 1H, CHP), 5.04 (sistema AB, *J* = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 5.10 (sistema AB, *J* = 12.1 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 5.67 (dd, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 1H, NH), 7.28-7.36 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 21.1 (d, *J* = 8.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 23.1 (d, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.8 (d, *J* = 15.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.6 (d, *J* = 154.3 Hz, CHP), 53.2 (t, *J* = 7.7 Hz, CHNH), 53.8 (d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 61.5 (d, *J* = 29.8 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 67.2 (PhCH<sub>2</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 136.4 (C<sub>ipso</sub>), 156.5 (CO<sub>Cbz</sub>), 173.1 (d, *J* = 20.3 Hz, CO<sub>amida</sub>) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: \*25.12, 25.45. **HRMS** (Cl<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P [M+1]<sup>+</sup>, *m/z* 416.17; encontrado, *m/z* 417.1786.

### Procedimiento general para la preparación de oxazolinas 2-sustituidas con residuos de aminoácidos (50a-g).

En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron los peptidomiméticos **49a-g**, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, los cuales se disolvieron en dicloroetano y Xtalfluor-E®. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante un tiempo de 15-18 horas bajo una atmósfera inerte de N<sub>2</sub>. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo de reacción se extrajo con diclorometano (3x20mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

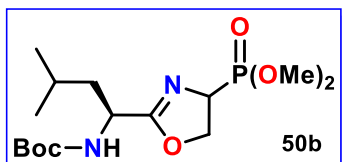
### Preparación de ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-feniletil)carbamato de *t*-butilo (50a).



Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 299.7 mg (0.67 mmol) del compuesto **49a** en 17.68 mL de dicloroetano, posteriormente se agregaron 168.77 mg (0.73 mmol) de XtalFluor-E®. El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH

(95:5) como eluyente, obteniéndose 81.7 mg (31%) y una mezcla diastereoisomérica de 56:44 del ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-feniletil)carbamato de *t*-butilo **50a** como un líquido amarillo. **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.03 (dd, *J* = 13.9, 5.8 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.15 (dd, *J* = 14.0, 5.9 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.75 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.79 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.79 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.29-4.40 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.44-4.53 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.45-4.57 (m, 1H, CHP), 4.68-4.72 (m, 1H, CHN), 7.14-7.31 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28.2 (CH<sub>3</sub>), 38.7 (d, *J* = 24.5 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 49.8 (d, *J* = 11.4 Hz, CHNH), 53.4 (d, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.5 (d, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.6 (d, *J* = 166.4 Hz, CHP), 62.6 (d, *J* = 165.3 Hz, CHP), 68.9 (OCH<sub>2</sub>), 79.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.8 (d, *J* = 15.9 Hz, C<sub>arom</sub>), 128.3 (d, *J* = 5.3 Hz, C<sub>arom</sub>), 129.5 (d, *J* = 27.2 Hz, C<sub>arom</sub>), 136.0 (d, *J* = 11.8 Hz, C<sub>ipso</sub>), 154.9 (CO<sub>Boc</sub>), 169.7 (t, *J* = 13.4 Hz, C=N). **RMN** <sup>31</sup>P (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ \*23.47, 23.68 ppm. **HRMS** (Cl<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P [M+1]<sup>+</sup>, *m/z* 398.16; encontrado, *m/z* 399.1676.

### Preparación de ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-3-metilbutil)carbamato de *t*-butilo (50b).

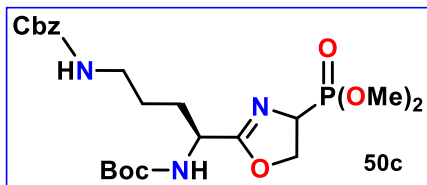


Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 212.0 mg (0.55 mmol) del compuesto **49b** en 12.51 mL de dicloroetano, posteriormente se agregaron 102.10 mg (0.60 mmol) de XtalFluor-E®. El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente,

obteniéndose 94.4 mg (47%) y una mezcla diastereoisomérica de 56:44 del ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-3-metilbutil)carbamato de *t*-butilo **50b** como un líquido amarillo. **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.43 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.49-1.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 1.58-1.61 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.68-1.77 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3.82 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.83 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.83 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.38-4.44 (m, 1H, CHP), 4.46-4.54 (m, 1H, CHN), 4.51-4.59 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, NH), 5.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 22.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 24.6 (d, *J* = 5.4 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>Boc), 42.6 (d, *J* = 53.5 Hz, (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.3 (d, *J* = 9.9 Hz, CHNH), 53.5 (d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.6 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.5 (d, *J* = 165.2 Hz, CHP), 62.6 (d, *J* = 164.7 Hz, CHP), 68.7 (d, *J* = 6.4 Hz, OCH<sub>2</sub>), 79.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.2

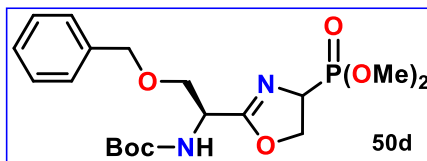
(CO<sub>Boc</sub>), 174.4 (C=N) ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ \*25.30, 25.38 ppm.

**Preparación de *t*-butil ((1*S*)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)butano-1,4-diil)dicarbamato de bencilo (50c).**



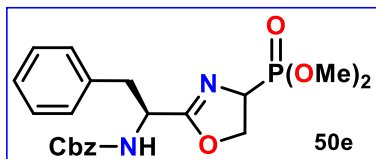
Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 198.5 mg (0.38 mmol) del compuesto **49c** en 11.71 mL de dicloroetano, posteriormente se agregaron 96.19 mg (0.57 mmol) de XtalFluor-E®. El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose 95.5 mg (50%) y una mezcla diastereoisomérica de 59.41 del *t*-butil ((1*S*)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)butano-1,4-diil)dicarbamato de bencilo **50c** como un líquido incoloro. **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.69 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.20 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.77 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.79 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.37-4.50 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.41-4.49 (m, 1H, CHP), 4.50-4.55 (m, 1H, CHN), 5.07 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.28-7.34 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.2 (d, *J* = 58.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 30.3 (d, *J* = 12.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 48.5 (d, *J* = 28.8 Hz, CHNH), 53.3 (d, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.7 (d, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.4 (d, *J* = 165.1 Hz, CHP), 62.5 (d, *J* = 164.6 Hz, CHP), 66.4 (PhCH<sub>2</sub>), 68.8 (OCH<sub>2</sub>), 79.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 136.7 (C<sub>ipso</sub>), 155.1 (d, *J* = 9.8 Hz, CO<sub>Boc</sub>), 156.5 (CO<sub>Cbz</sub>), 170.4 (d, *J* = 12.0 Hz, C=N) ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ \*23.68, 24.03 ppm.

**Preparación de ((1*S*)-2-(benciloxi)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)carbamato de *t*-butilo (50d).**



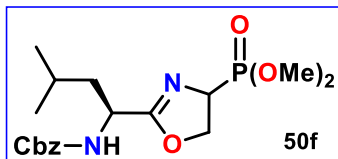
Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 276.6 mg (0.61 mmol) del compuesto **49d** en 16.32 mL de dicloroetano, posteriormente se agregaron 209.5 mg (0.91 mmol) de XtalFluor-E®. El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose 107.1 mg (41%) del ((1*S*)-2-(benciloxi)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)etil)carbamato de *t*-butilo **50d** como un líquido amarillo. **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.70-3.73 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.75 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.78 (d, *J* = 10.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.80 (d, *J* = 10.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.40-4.36 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.48-4.51 (m, 1H, CHP), 4.52-4.53 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.55-4.56 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.54-4.60 (m, 1H, CHNH), 7.26-7.35 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28.5 (d, *J* = 5.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 49.6 (CHNH), 53.6 (d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.8 (d, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 63.0 (d, *J* = 165.5 Hz, CHP), 69.3 (OCH<sub>2</sub>), 70.0 (d, *J* = 35.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH), 73.4 (d, *J* = 7.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.8 (d, *J* = 8.6 Hz, C<sub>arom</sub>), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 137.8 (C<sub>ipso</sub>), 155.4 (CO<sub>Boc</sub>), 168.9 (t, *J* = 13.1 Hz, C=N) ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.35 ppm.

**Preparación de ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-feniletil)carbamato de bencilo (50e).**

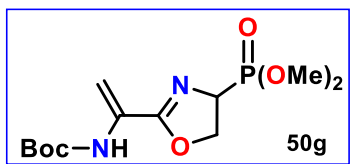


Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 275.0 mg (0.61 mmol) del compuesto **49e** en 16.22 mL de dicloroetano, posteriormente se agregaron 209.5 mg (0.91 mmol) de XtalFluor-E®. El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose 180.6 mg (68%) y una mezcla diastereoisomérica de 51:49 del ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-feniletil)carbamato de bencilo **50e** como un líquido amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.96-3.02 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.08-3.12 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.65 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.65 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.68 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.20-4.32 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.38-4.44 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.43-4.51 (m, 1H, CHP), 4.69-4.73 (m, 1H, CHNH), 4.99 (sistema AB, *J* = 12.4 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 5.03 (sistema AB, *J* = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 7.04-7.30 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 38.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 50.5 (CHNH), 53.6 (d, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.8 (d, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.8 (d, *J* = 166.3 Hz, CHP), 67.1 (d, *J* = 8.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 69.2 (d, *J* = 7.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>O), 127.1 (C<sub>arom</sub>), 127.2 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 129.6 (C<sub>arom</sub>), 129.8 (C<sub>arom</sub>), 135.8 (C<sub>ipso</sub>), 136.5 (C<sub>ipso</sub>), 155.7 (CO<sub>Cbz</sub>), 169.7 (C=N) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: \*23.42, 23.60 ppm. **HRMS** (Cl<sup>+</sup>) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P [M+1]<sup>+</sup>, *m/z* 432.15; encontrado, *m/z* 433.1550.

**Preparación de ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-3-metilbutil)carbamato de bencilo (50f).**



Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 325.6 mg (0.78 mmol) del compuesto **49f** en 19.0 mL de dicloroetano, posteriormente se agregaron 267.93 mg (1.17 mmol) de XtalFluor-E®. El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose 197.3 mg (63%) y una mezcla diastereoisomérica de 55:45 del ((1S)-1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-3-metilbutil)carbamato de bencilo **50f** como un líquido amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53-1.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 1.61-1.67 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.70-1.77 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.80 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.81 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.35-4.44 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.47-4.53 (m, 1H, CHNH), 4.46-4.58 (m, 1H, CHP), 5.08 (sistema AB, *J* = 12.1 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 5.11 (sistema AB, *J* = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 7.29-7.35 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.2 (d, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 22.9 (d, *J* = 20.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 24.7 (d, *J* = 8.0 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 42.7 (d, *J* = 37.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.1 (d, *J* = 10.1 Hz, CHNH), 53.6 (t, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.8 (d, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.7 (d, *J* = 164.8 Hz, CHP), 62.9 (d, *J* = 164.4 Hz, CHP), 67.1 (PhCH<sub>2</sub>), 69.0 (PhCH<sub>2</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 136.5 (C<sub>ipso</sub>), 155.9 (d, *J* = 5.9 Hz, CO<sub>Cbz</sub>), 170.8 (d, *J* = 11.8 Hz, C=N), 171.1 (d, *J* = 12.6 Hz, C=N) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (\* denota el diastereoisómero minoritario, 202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: \*23.61, 23.83 ppm. **HRMS** (Cl<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P [M+1]<sup>+</sup>, *m/z* 398.16; encontrado, *m/z* 399.1675.

**Preparación de (1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)vinil)carbamato de *t*-butilo (50g).**

Según el procedimiento general, se hicieron reaccionar 273 mg (0.61 mmol) del peptidomimético **49d** en 16.0 mL de dicloroetano, posteriormente se agregaron 208.3 mg (0.91 mmol) de XtalFluor-E®. El producto se purificó en cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente,

obteniéndose 58 mg (29%) de (1-(4-(dimetoxifosforil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)vinil)carbamato de *t*-butilo **50g** como un líquido amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.84 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.46-4.53 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.57-4.65 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.57-4.65 (m, 1H, CHP), 5.45 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 6.09 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=C) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28.2 (CH<sub>3</sub>), 53.5 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.7 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.8 (d, *J* = 165.3 Hz, CHP), 69.3 (OCH<sub>2</sub>), 80.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 103.3 (CH<sub>2</sub>=C), 128.8 (NHC), 152.5 (CO<sub>Boc</sub>), 164.1 (d, *J* = 13.1 Hz, C=N) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.21 ppm.

## Anexos

### Índice de espectros de RMN

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **38**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **38**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **38**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **39**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **39**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **39**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41a**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41a**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41a**.  
Espectro de HSQC del compuesto **41a**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **40c**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **40c**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **40d**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **40d**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del compuesto **40e**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del compuesto **40e**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del compuesto **40f**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del compuesto **40f**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **44**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **44**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **40g**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **40g**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41b**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41b**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41b**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41c**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41c**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41c**.

Espectro de HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41c**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41d**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41d**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41d**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41e**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41e**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41e**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41f**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41f**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41f**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41g**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41g**.

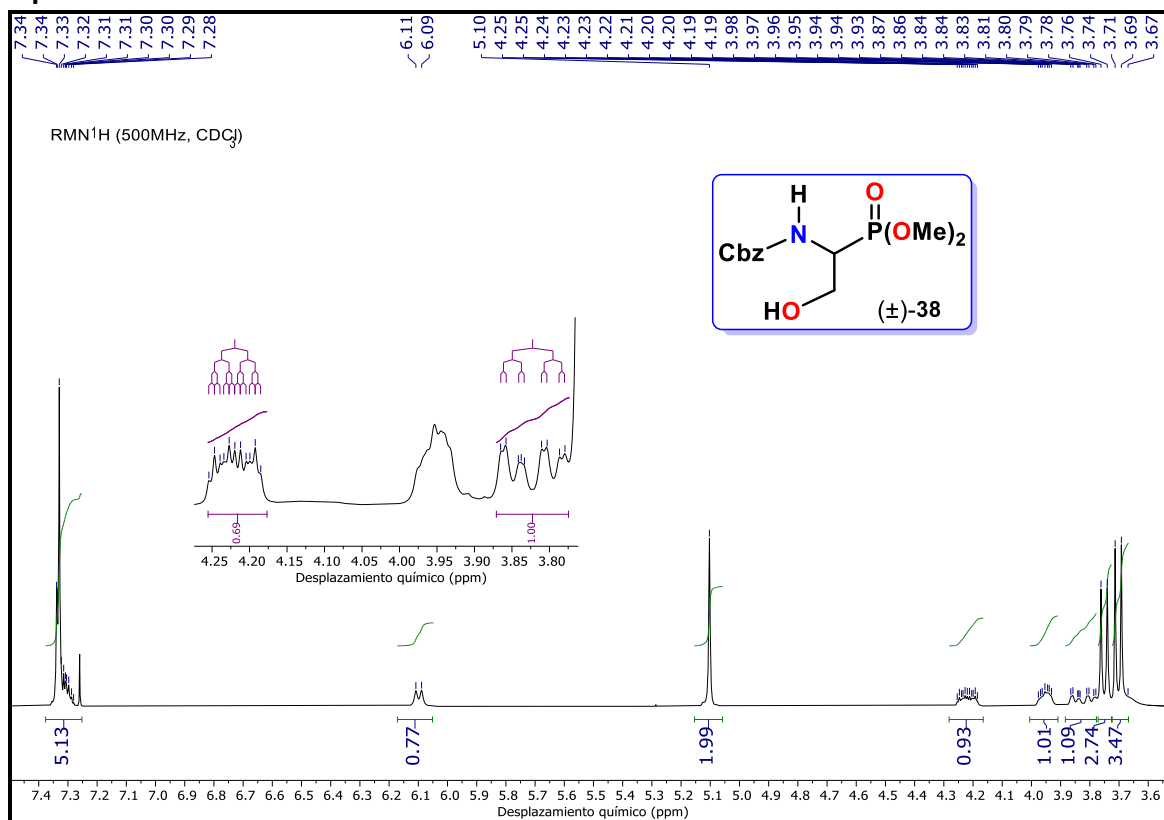
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41g**.

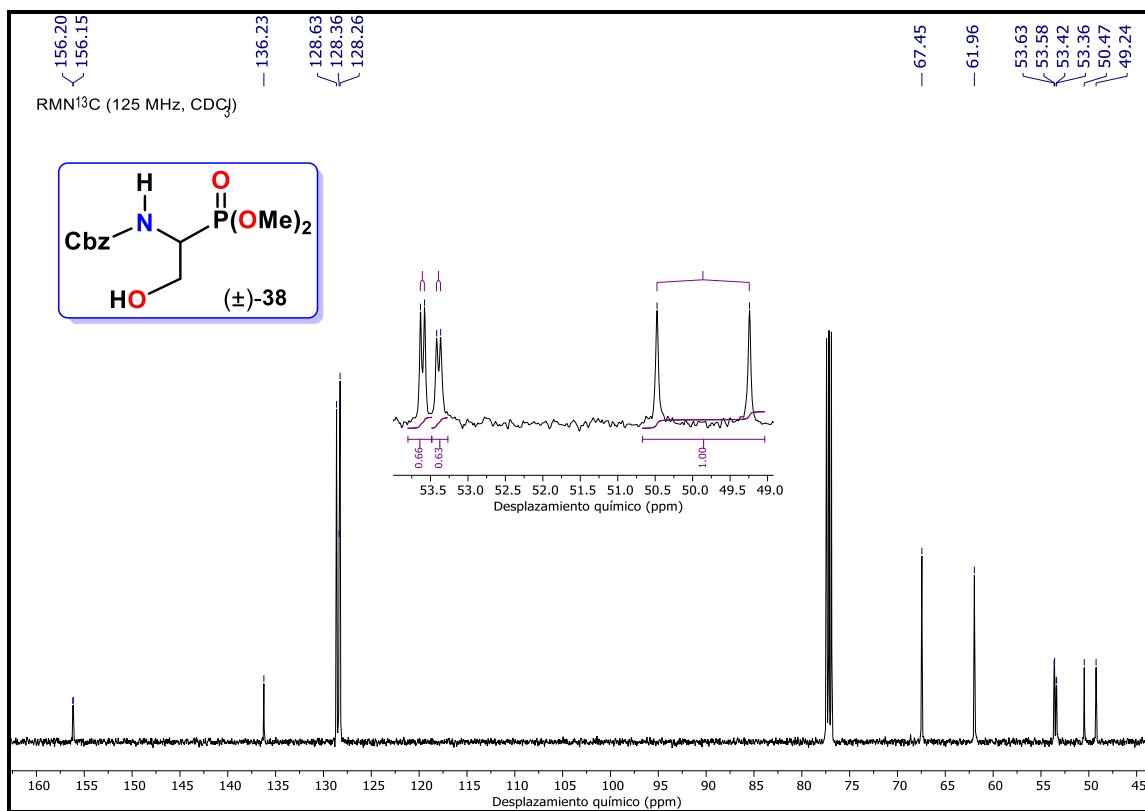
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **42a**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **42a**.

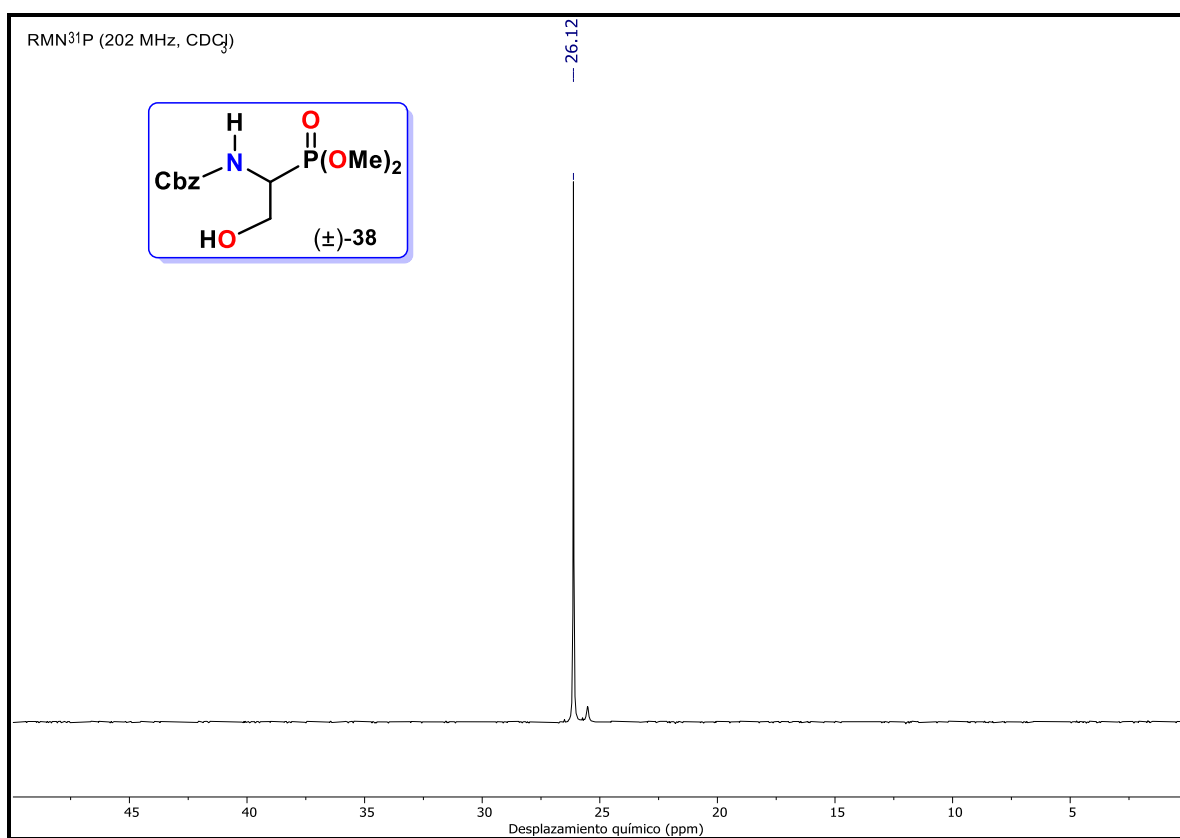
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **42a**.

## Capítulo I

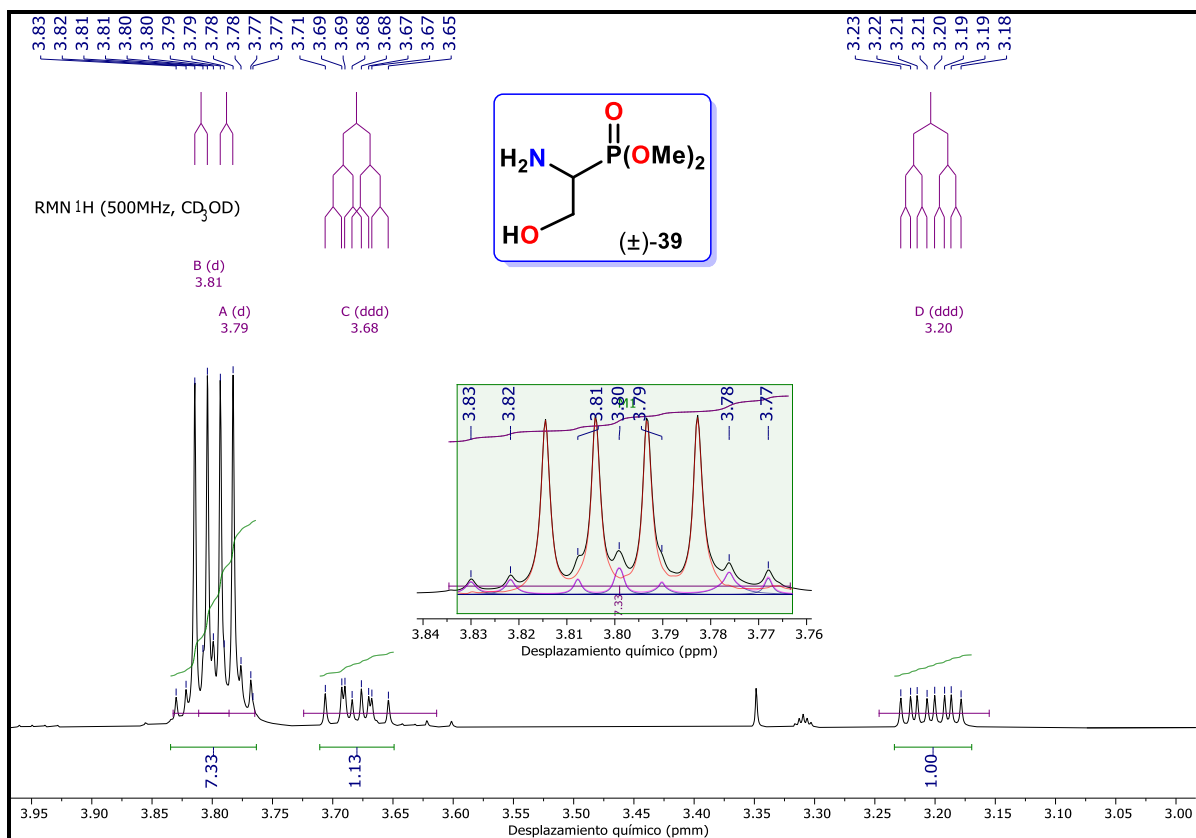
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **38**.

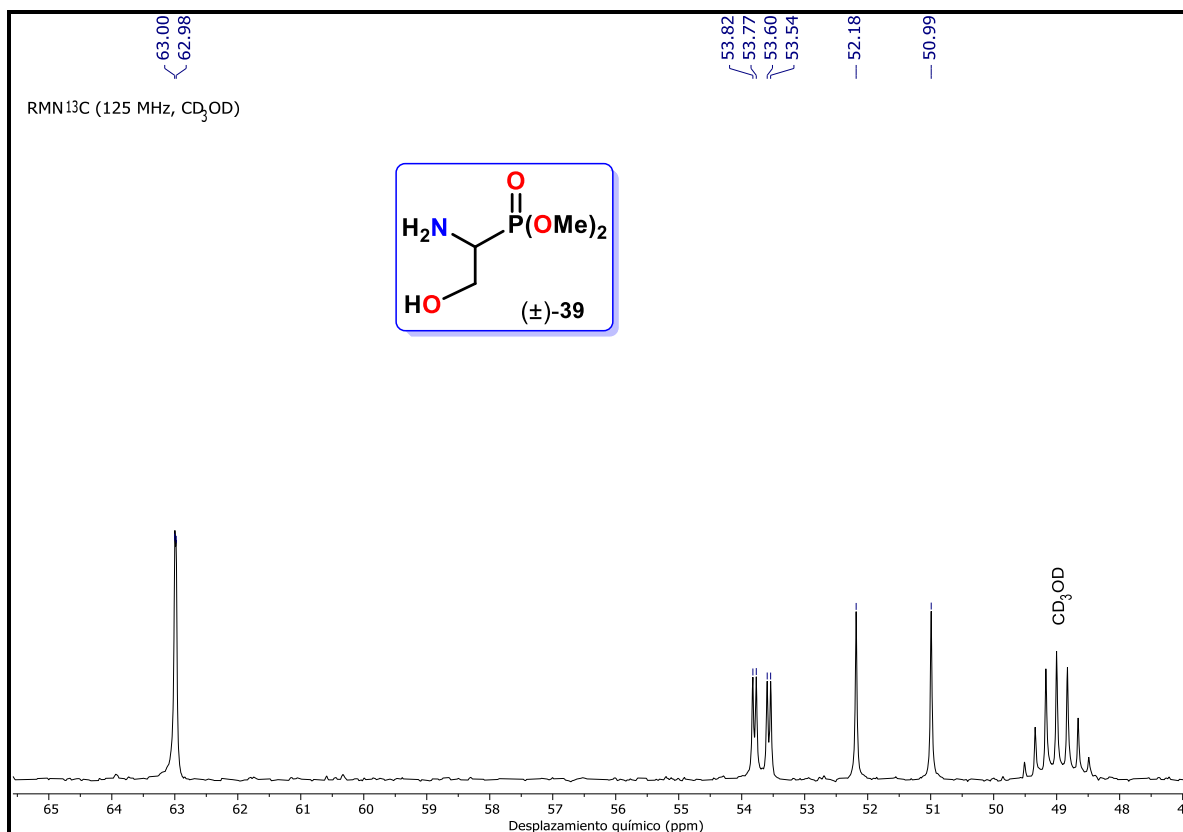


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **38**.

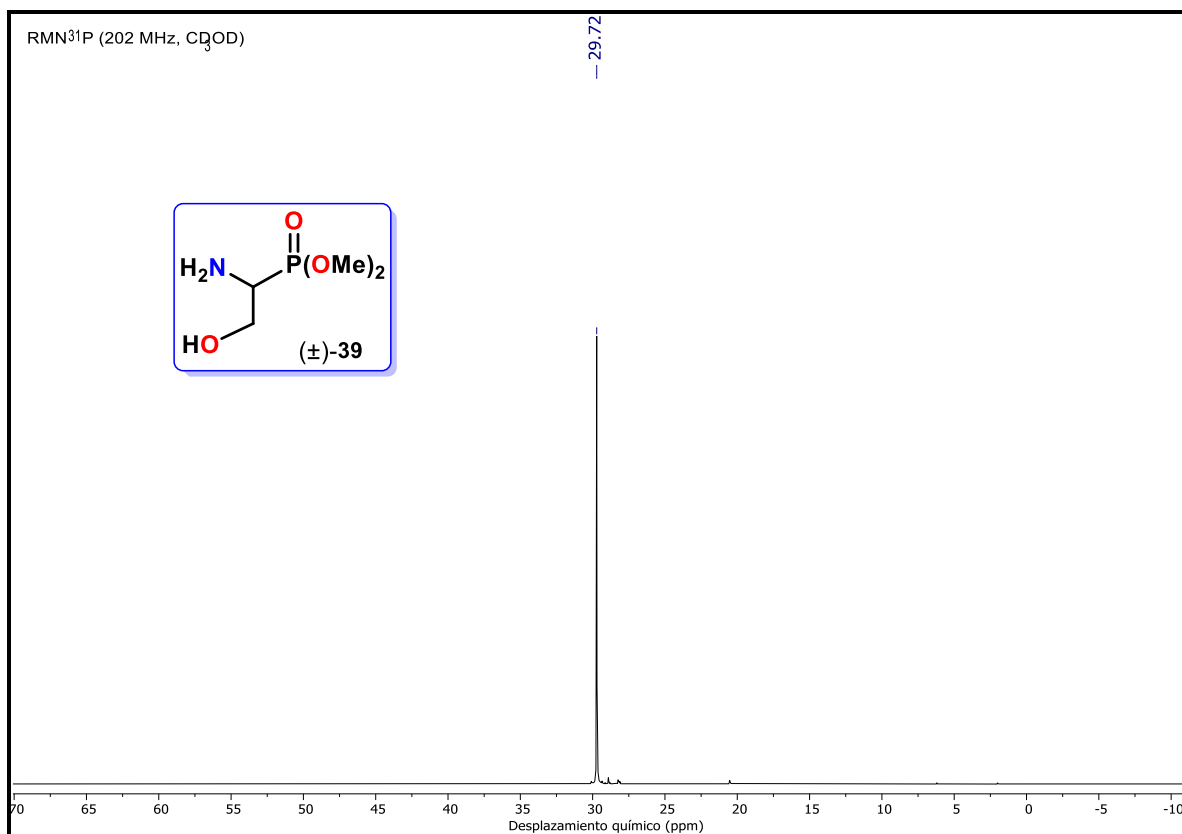


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **38**.

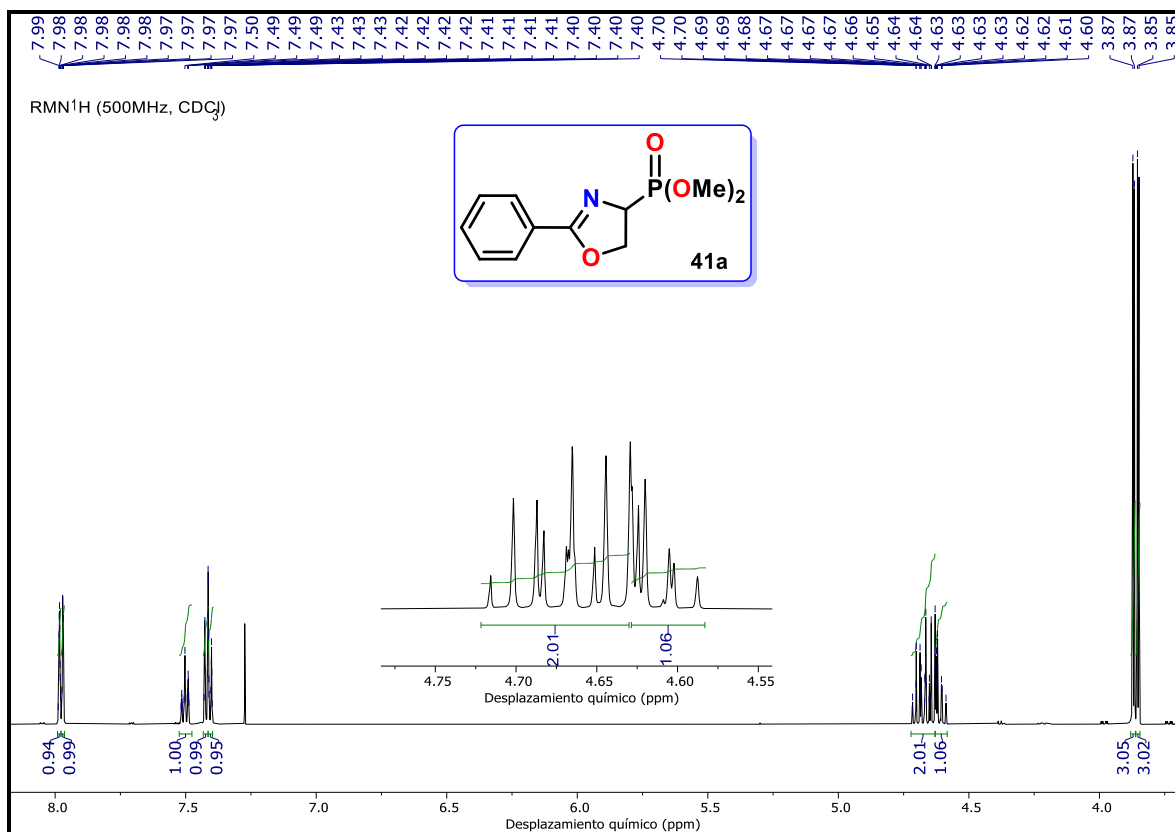
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **39**.



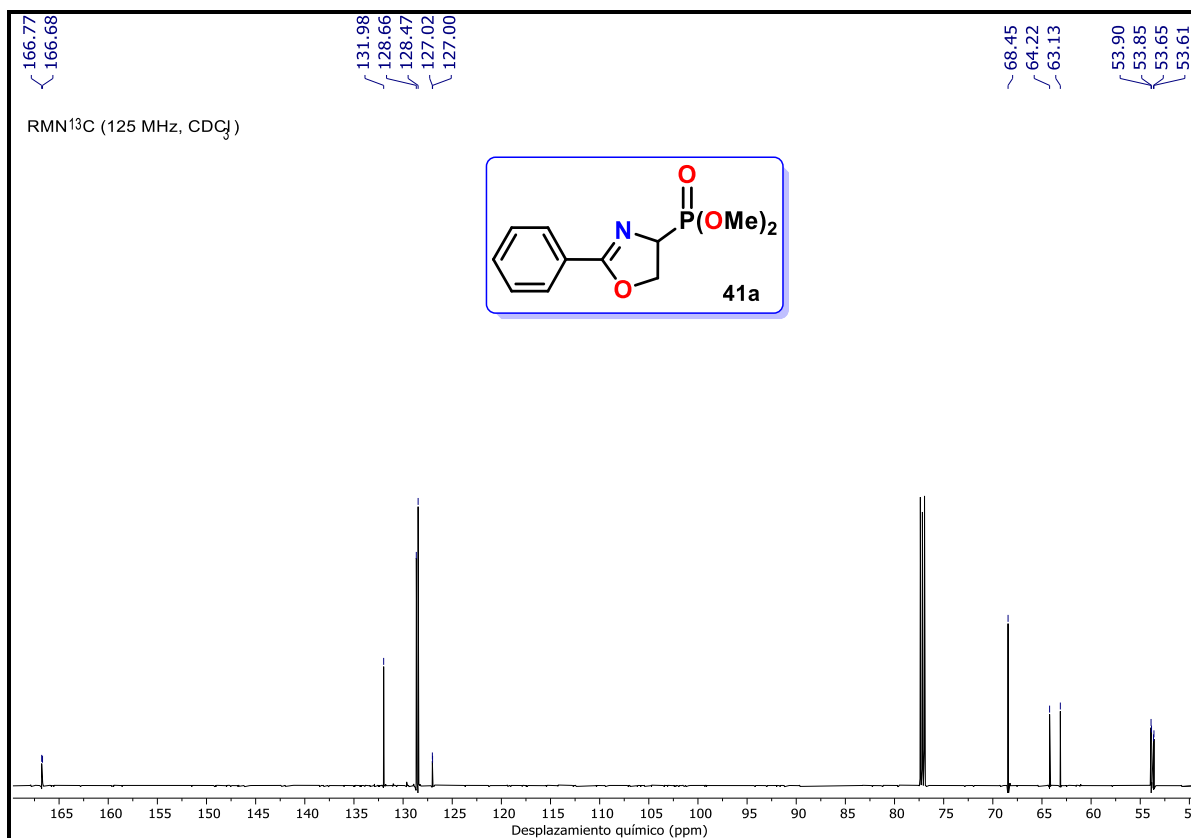
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) del compuesto **39**.



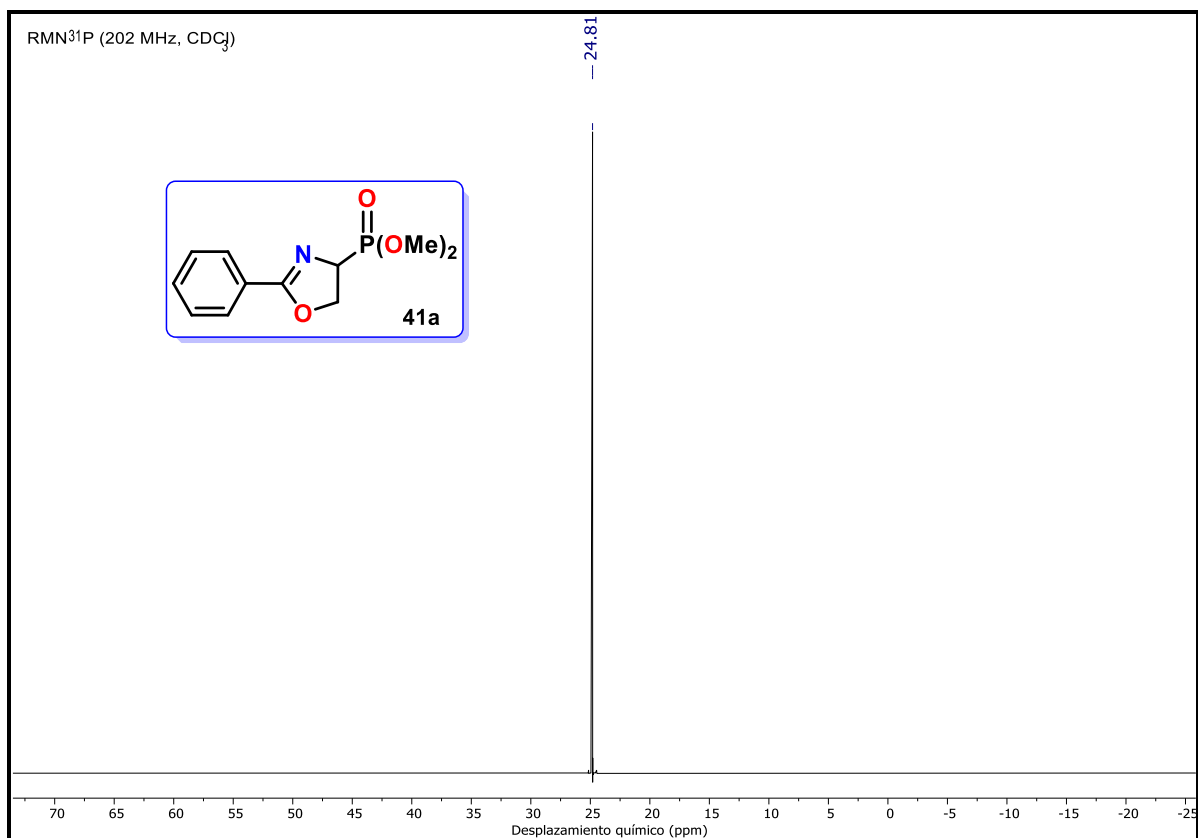
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CD<sub>3</sub>OD) del compuesto **39**.



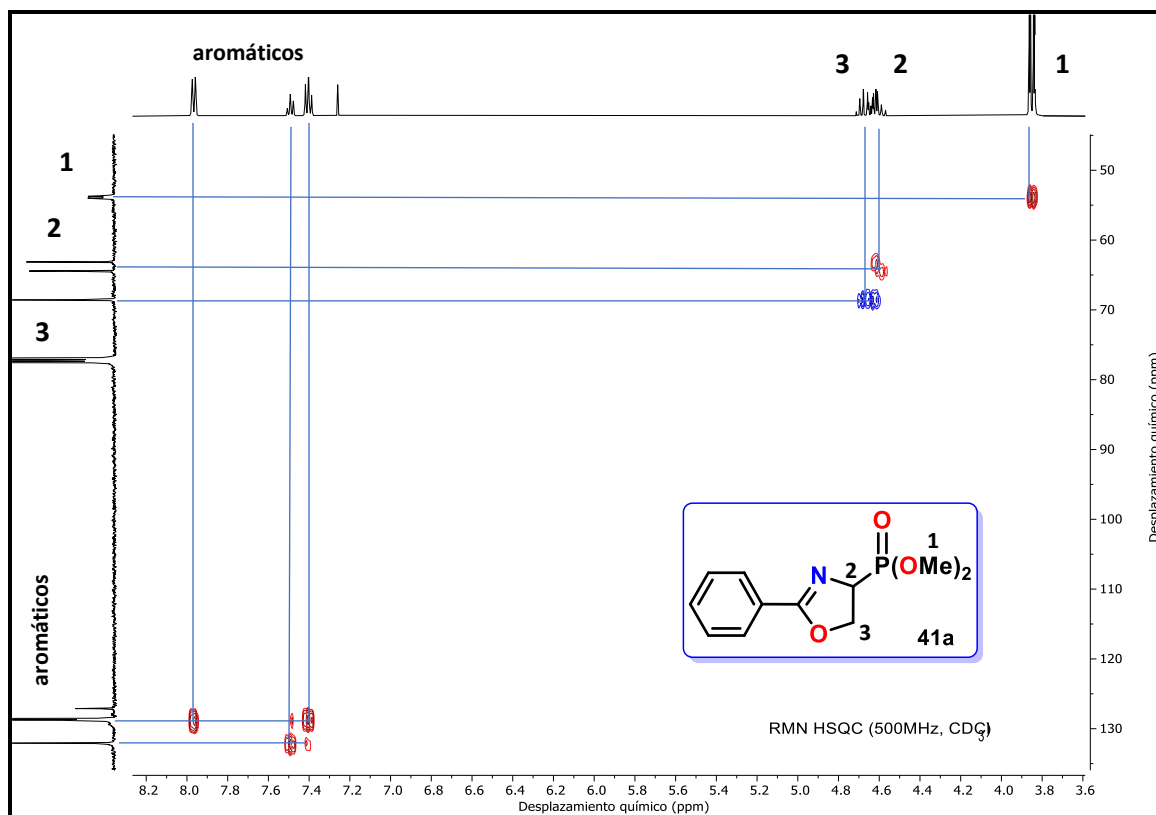
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41a**.

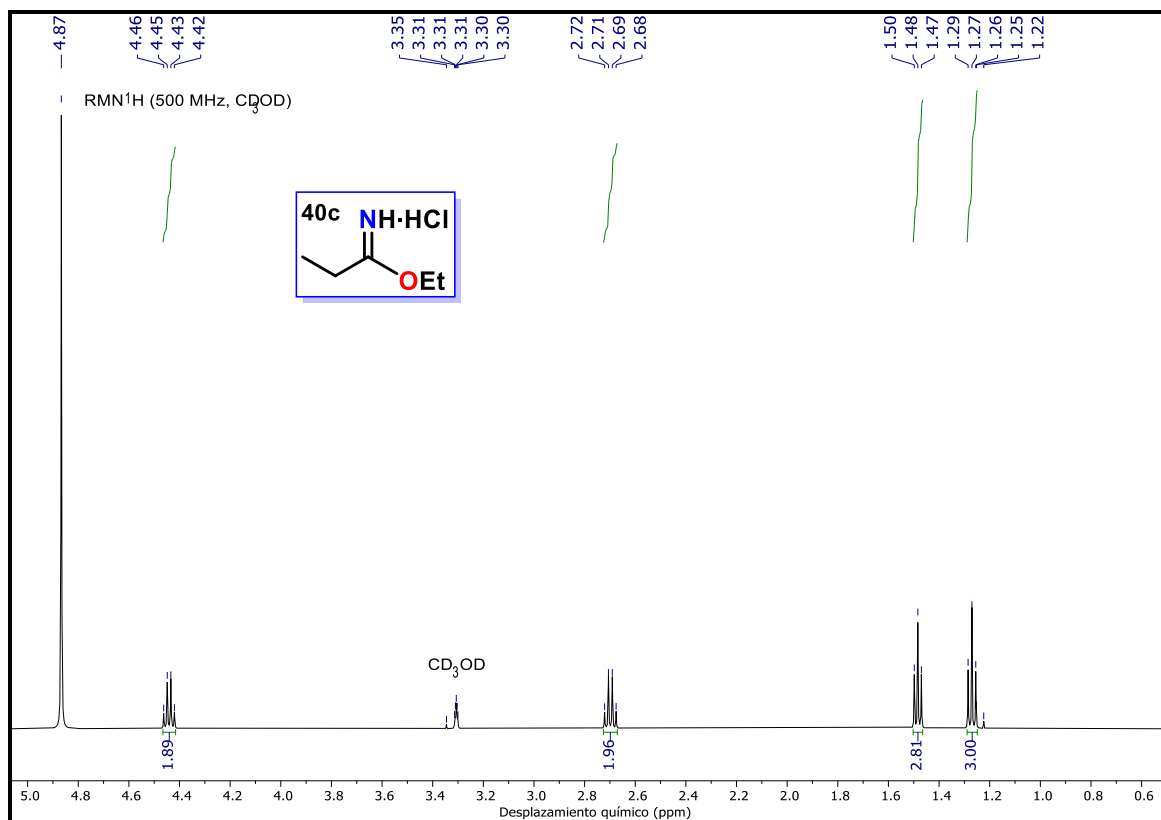


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41a**.

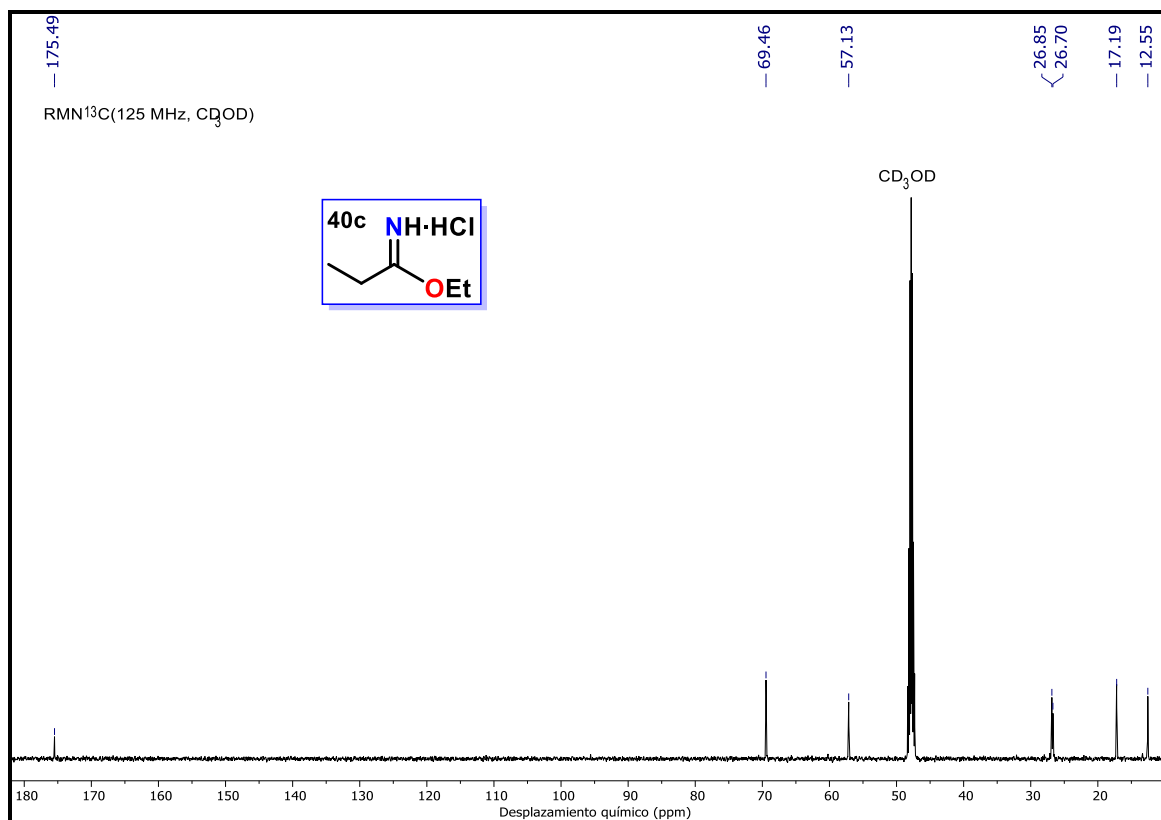


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41a**.

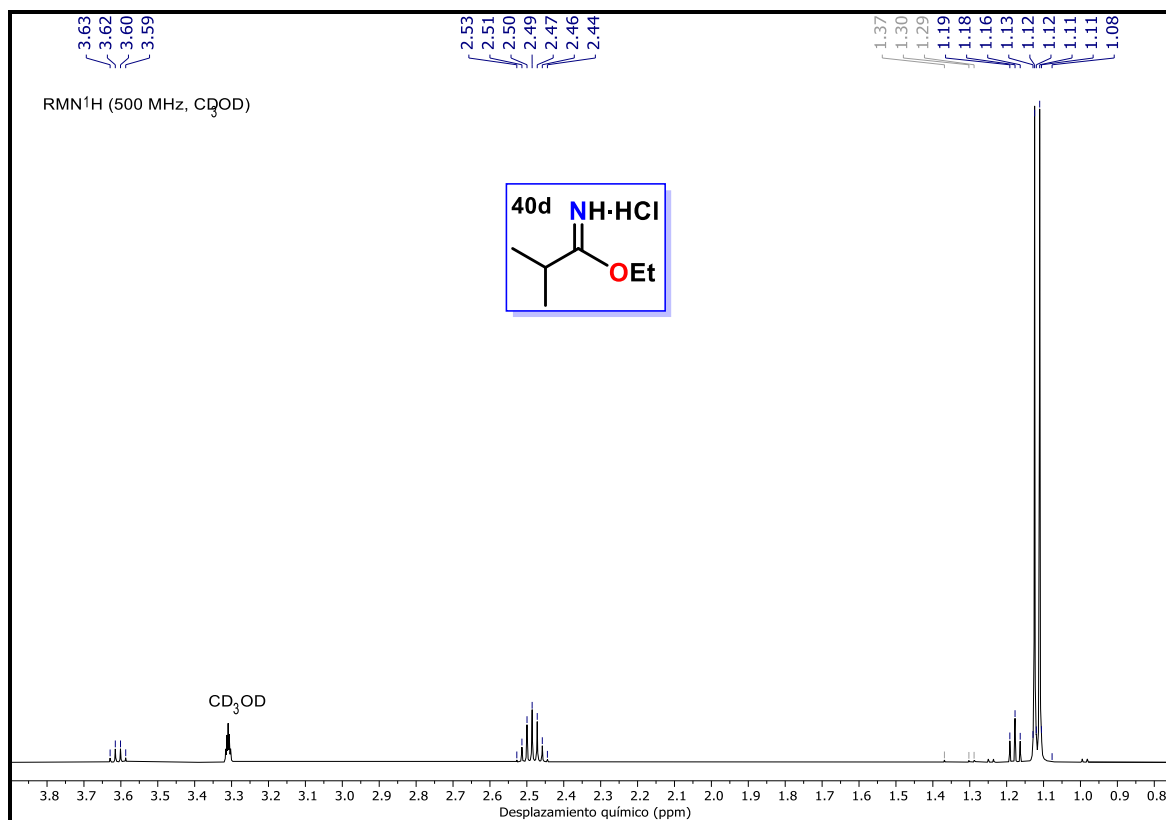
Espectro de HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41a**.

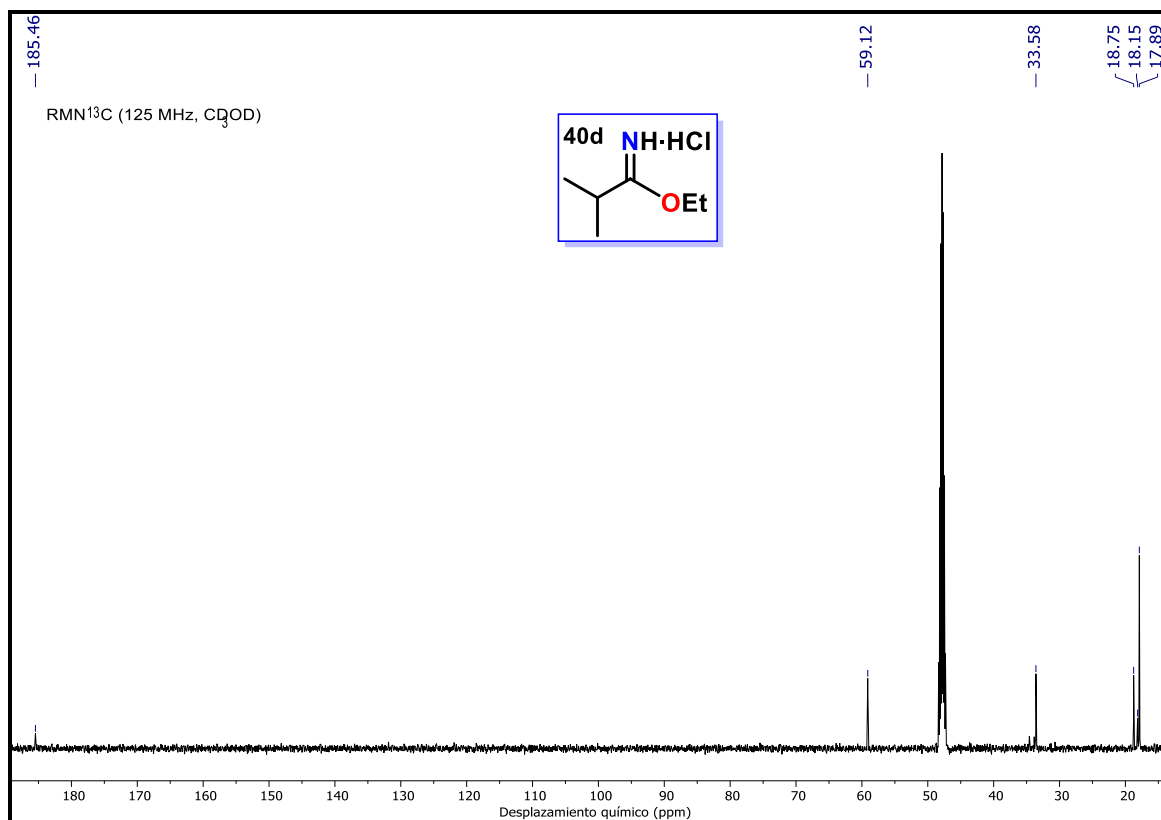


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) del compuesto **40c**.

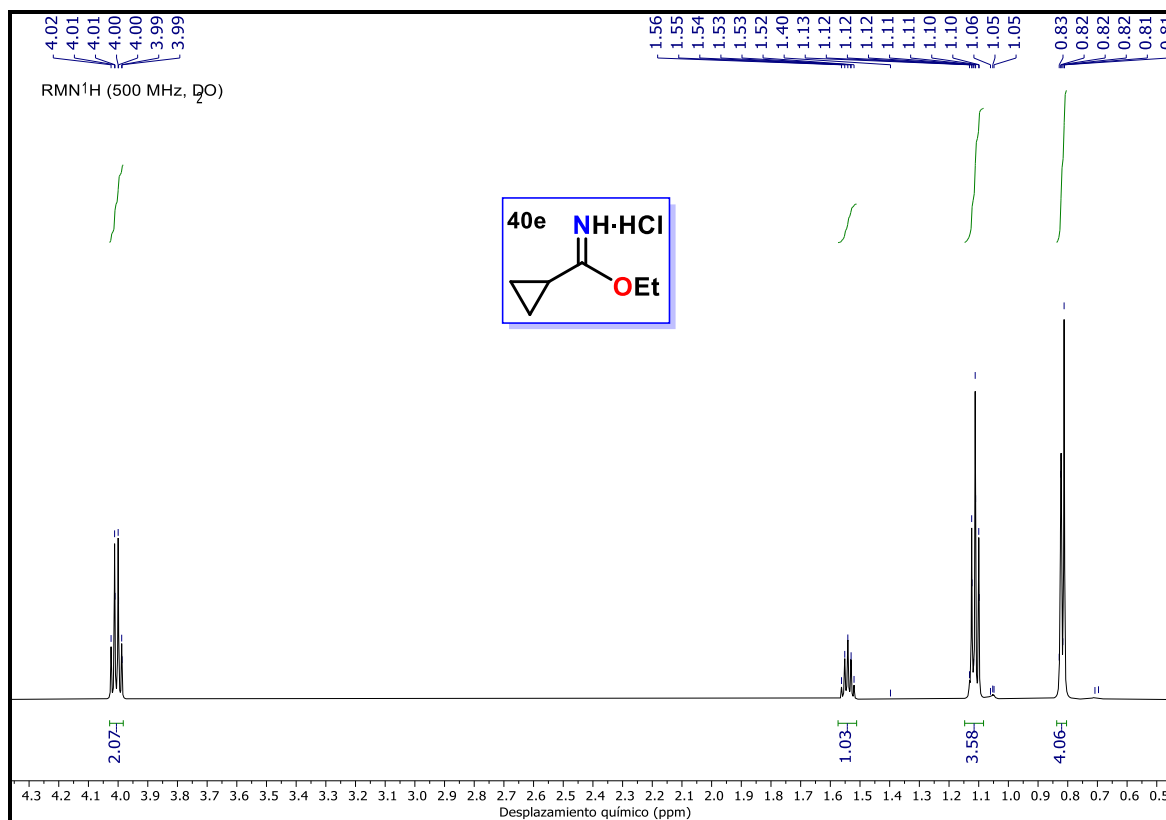


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) del compuesto **40c**.

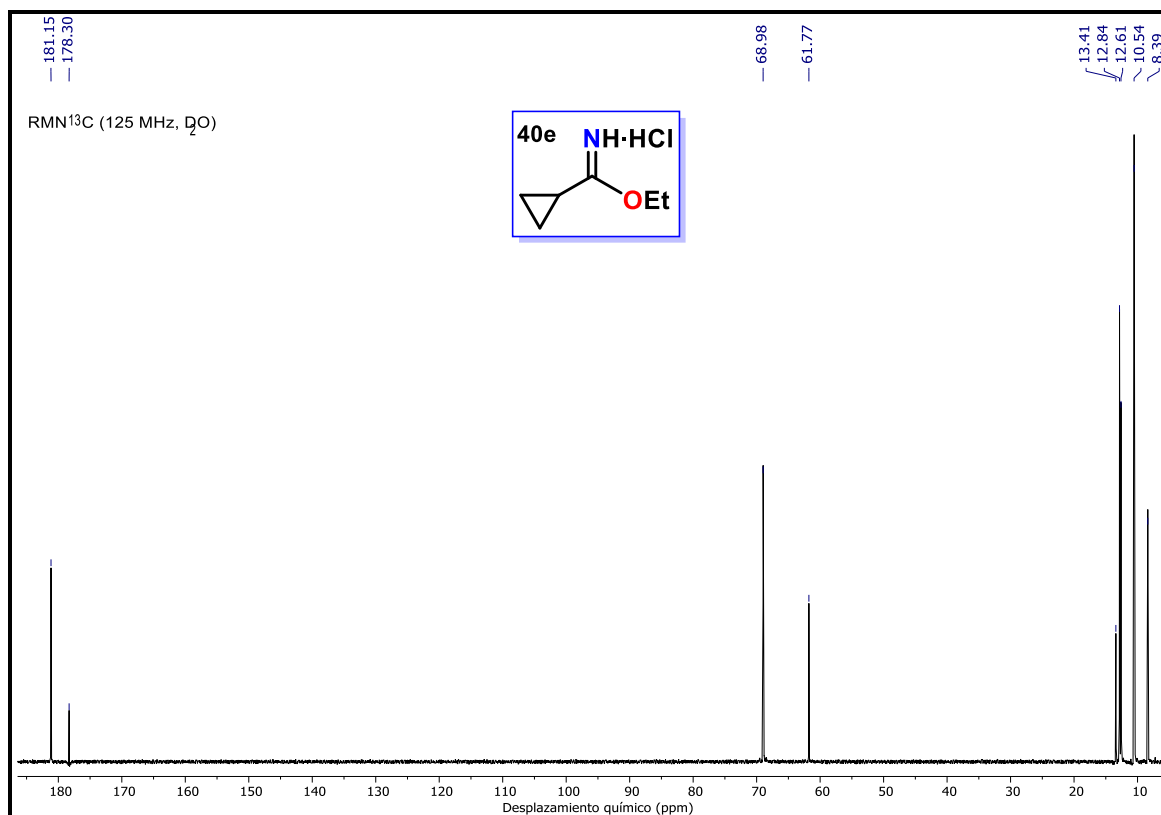
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) del compuesto **40d**.



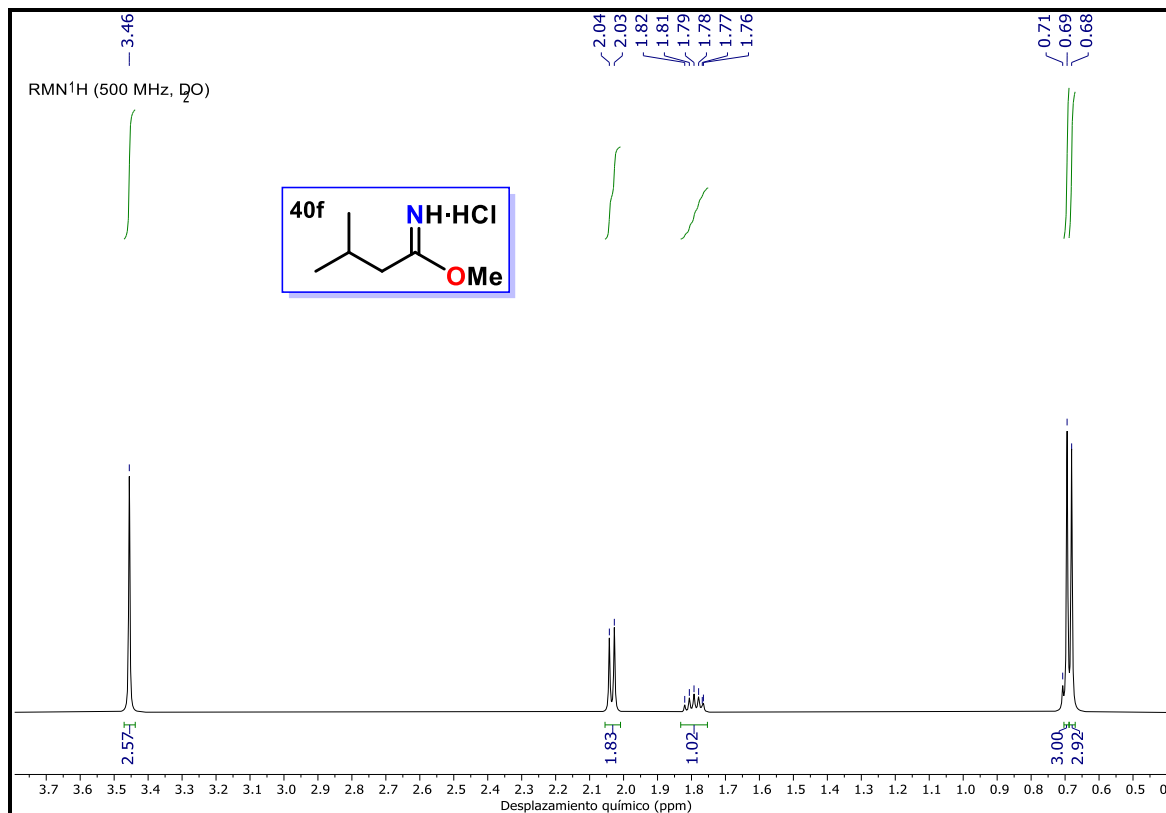
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) del compuesto **40d**.

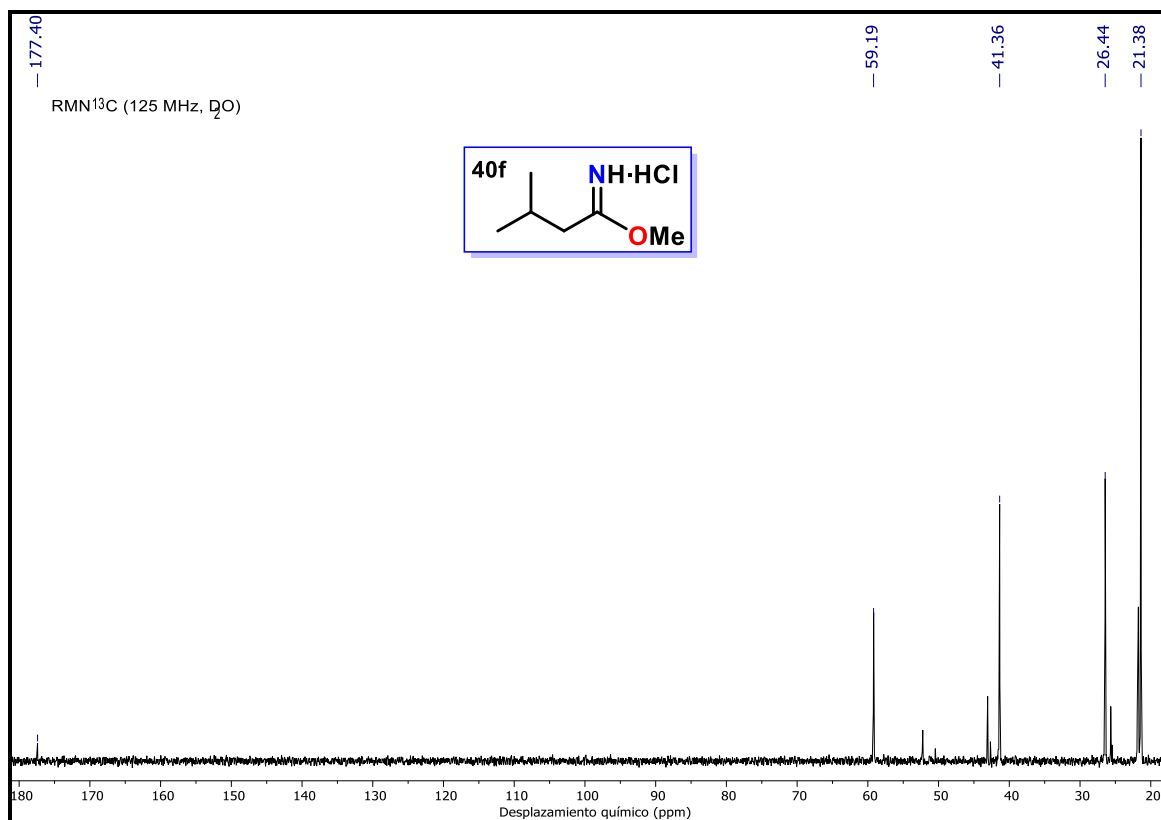


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) del compuesto **40e**.

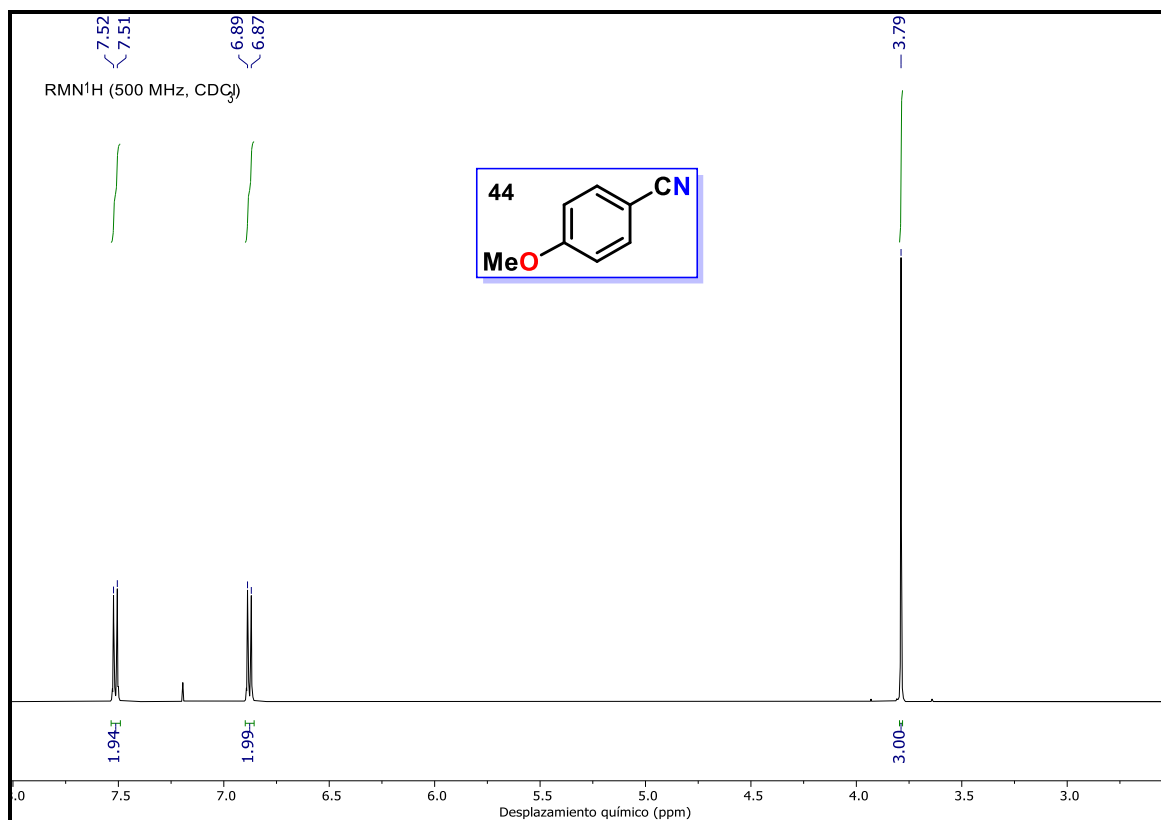


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) del compuesto **40e**.

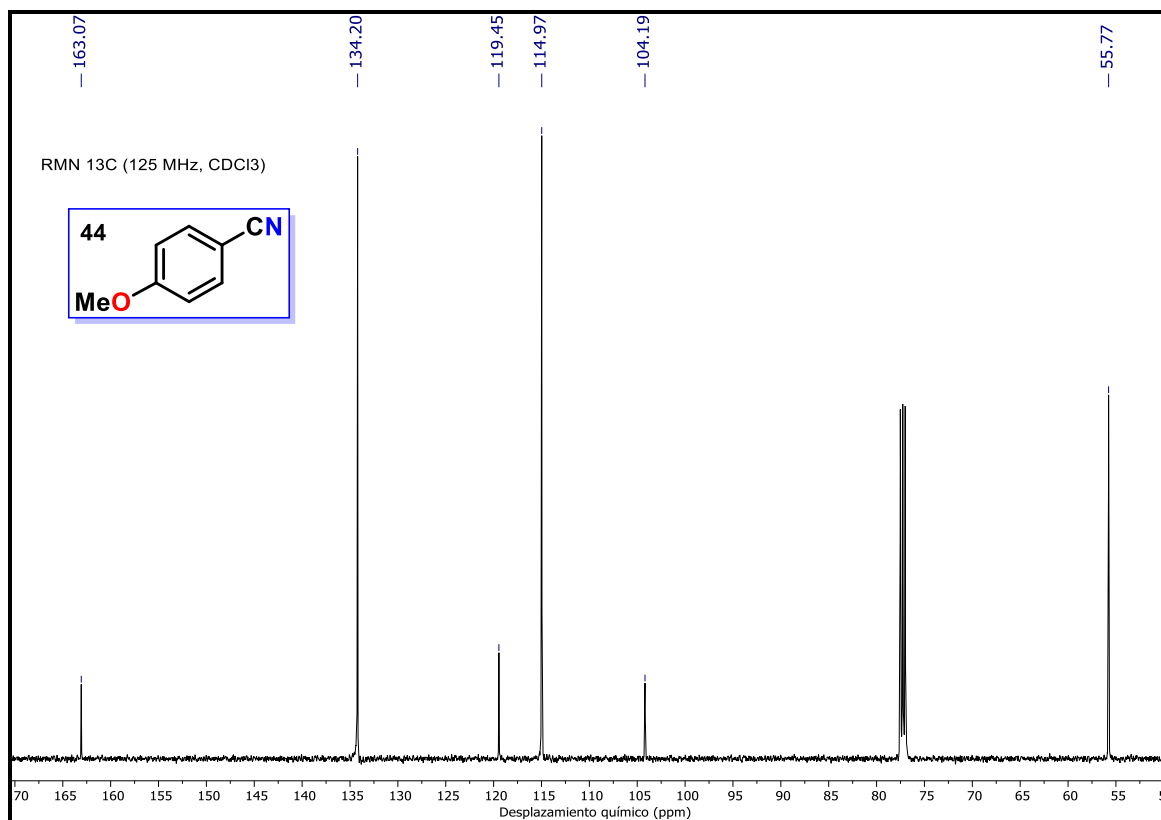
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) del compuesto **40f**.



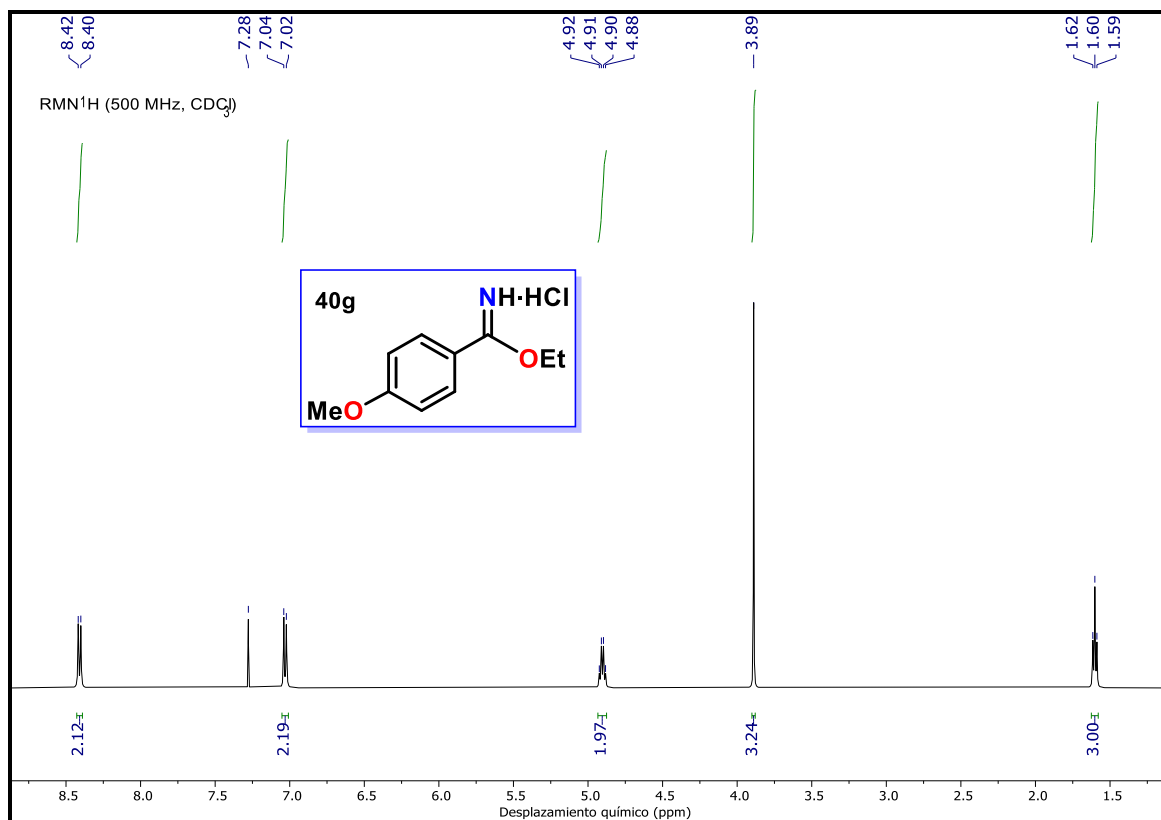
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) del compuesto **40f**.



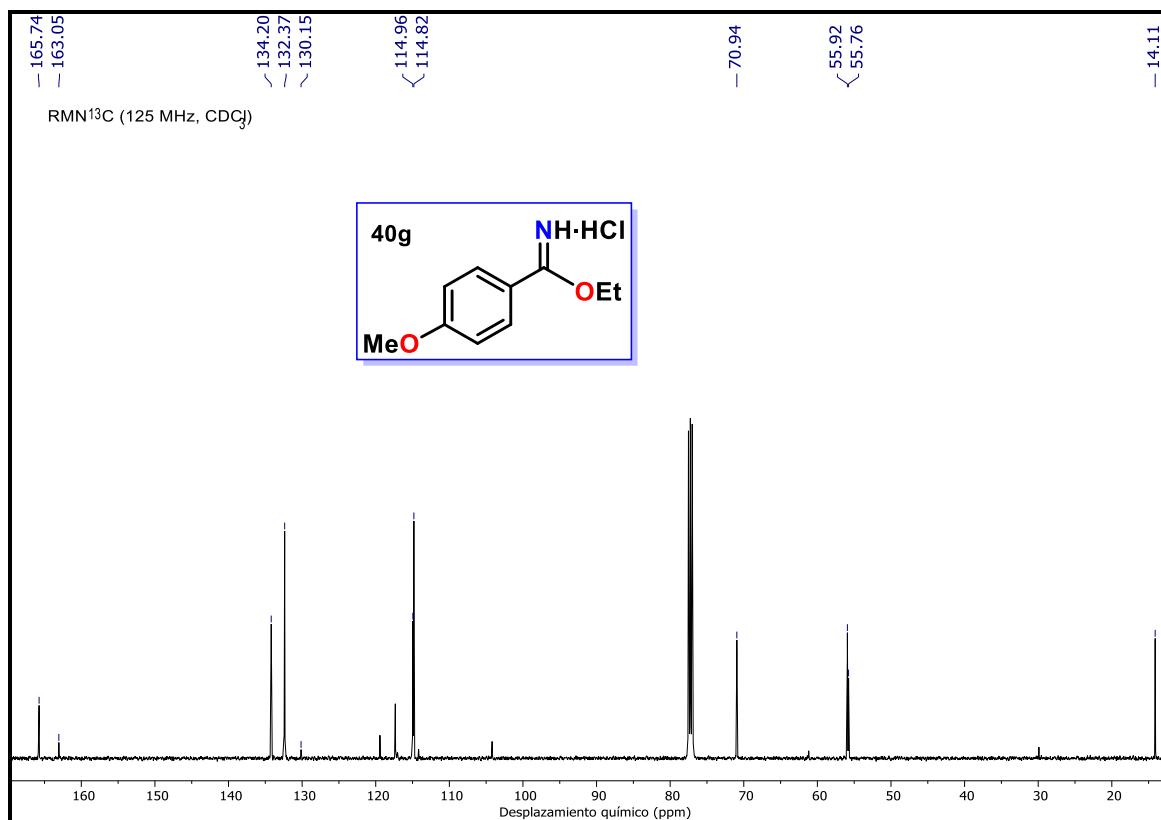
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **44**.



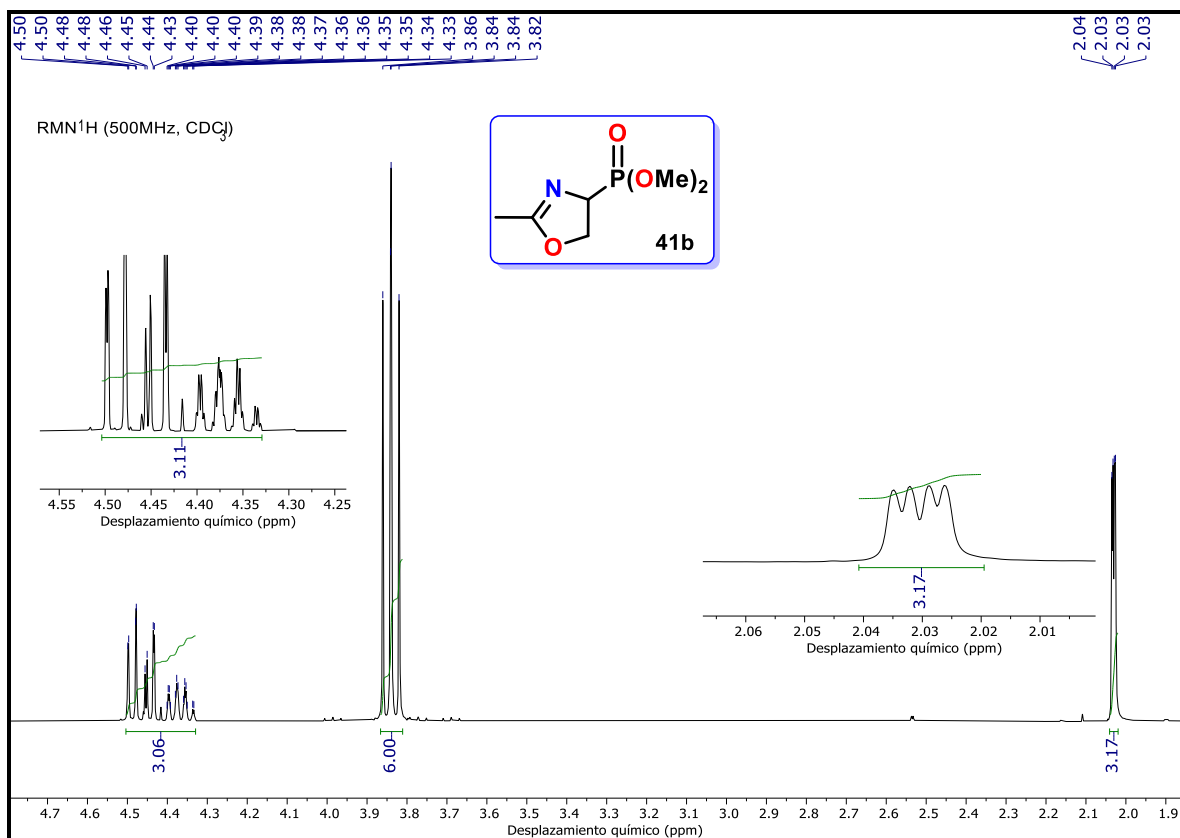
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **44**.

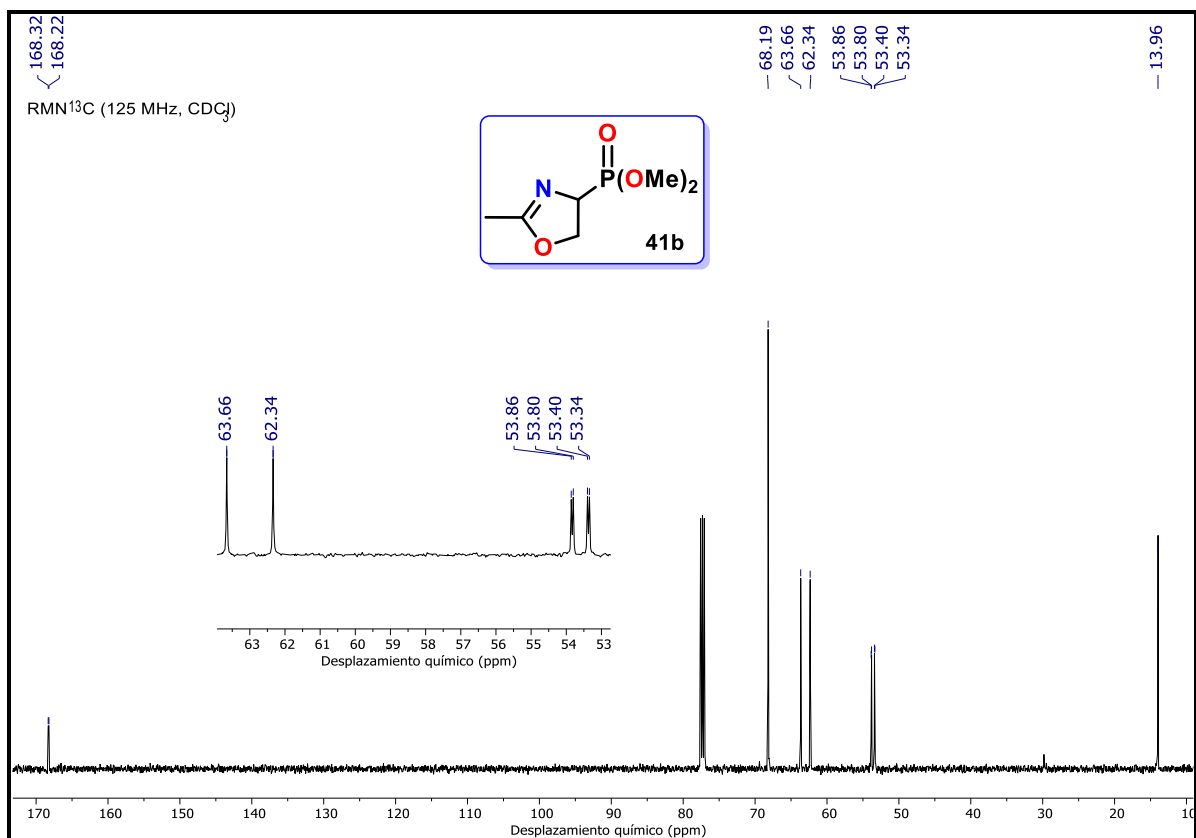


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **40g**.

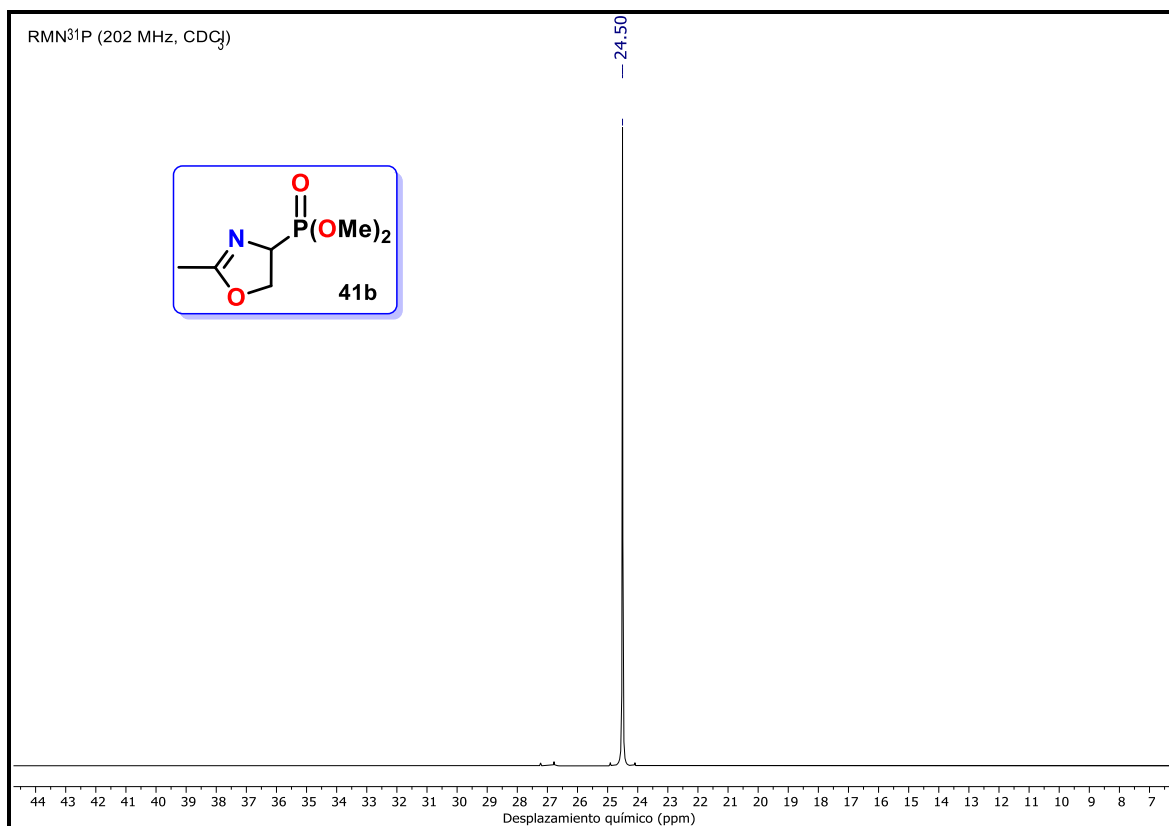


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **40g**.

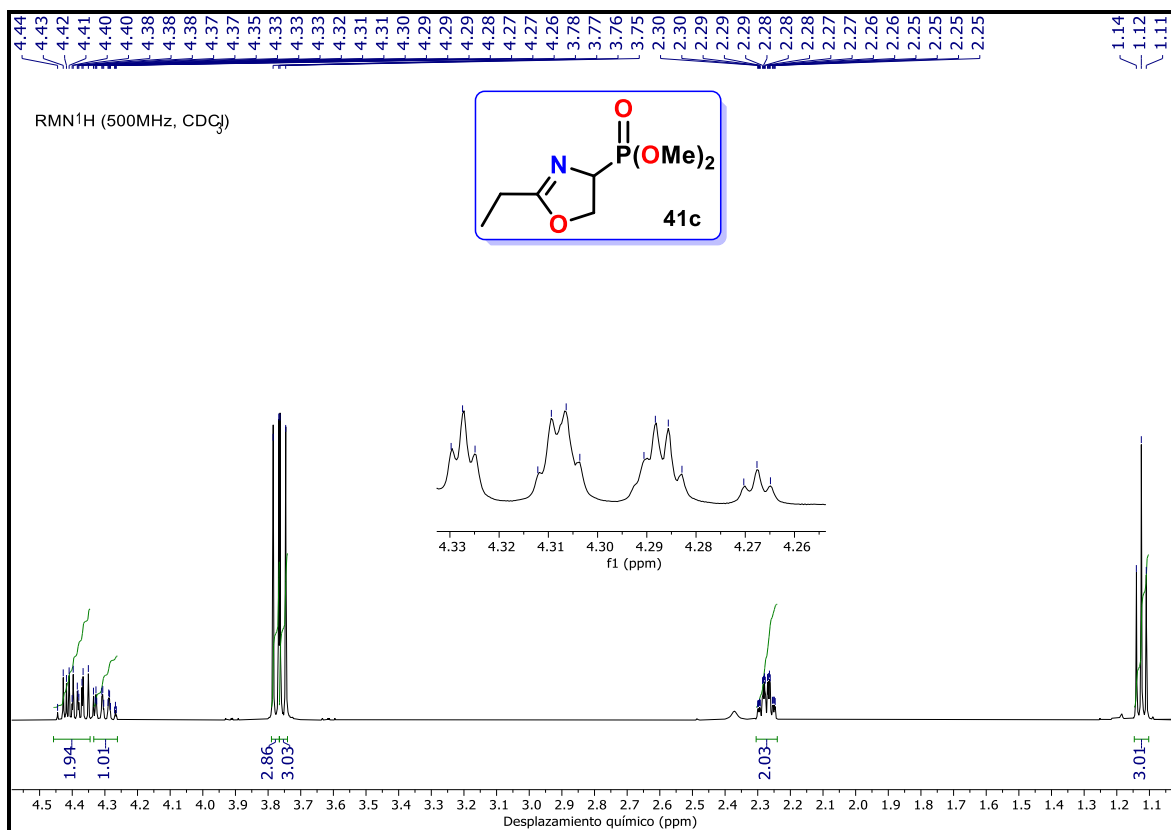
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41b**.



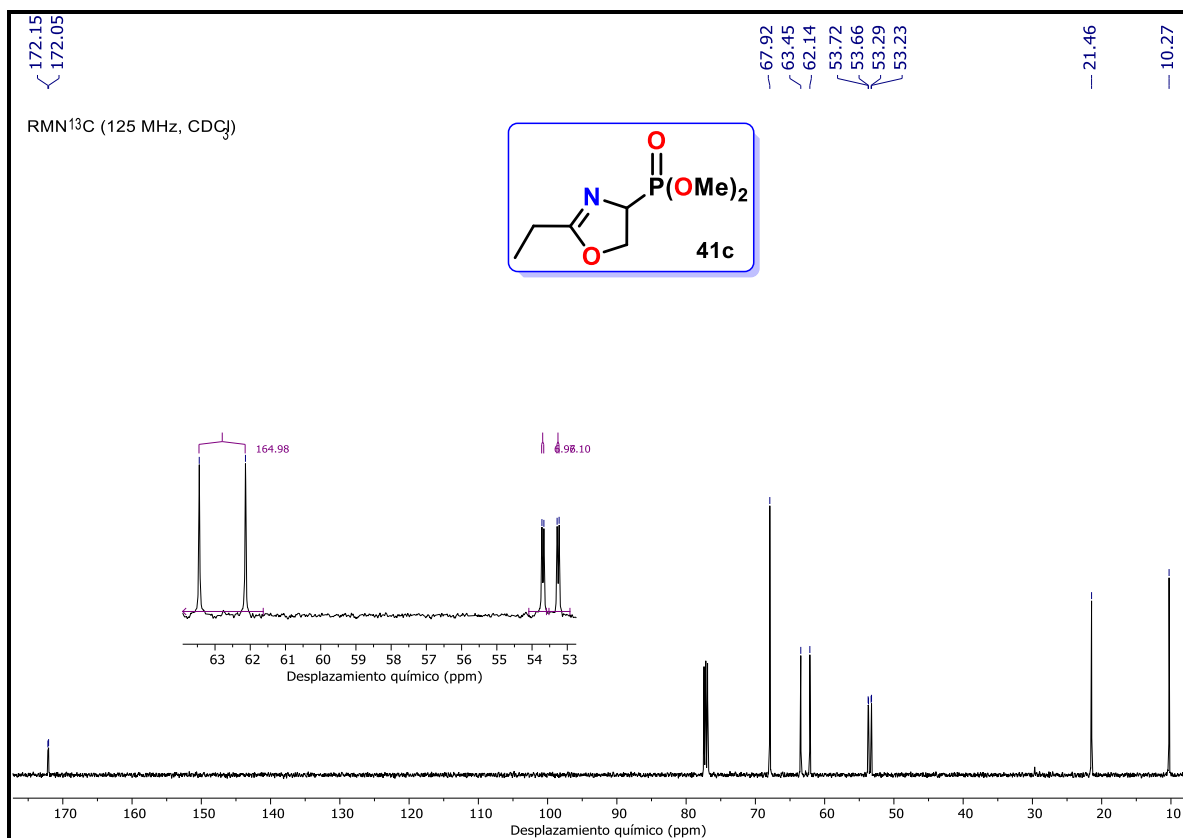
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41b**.



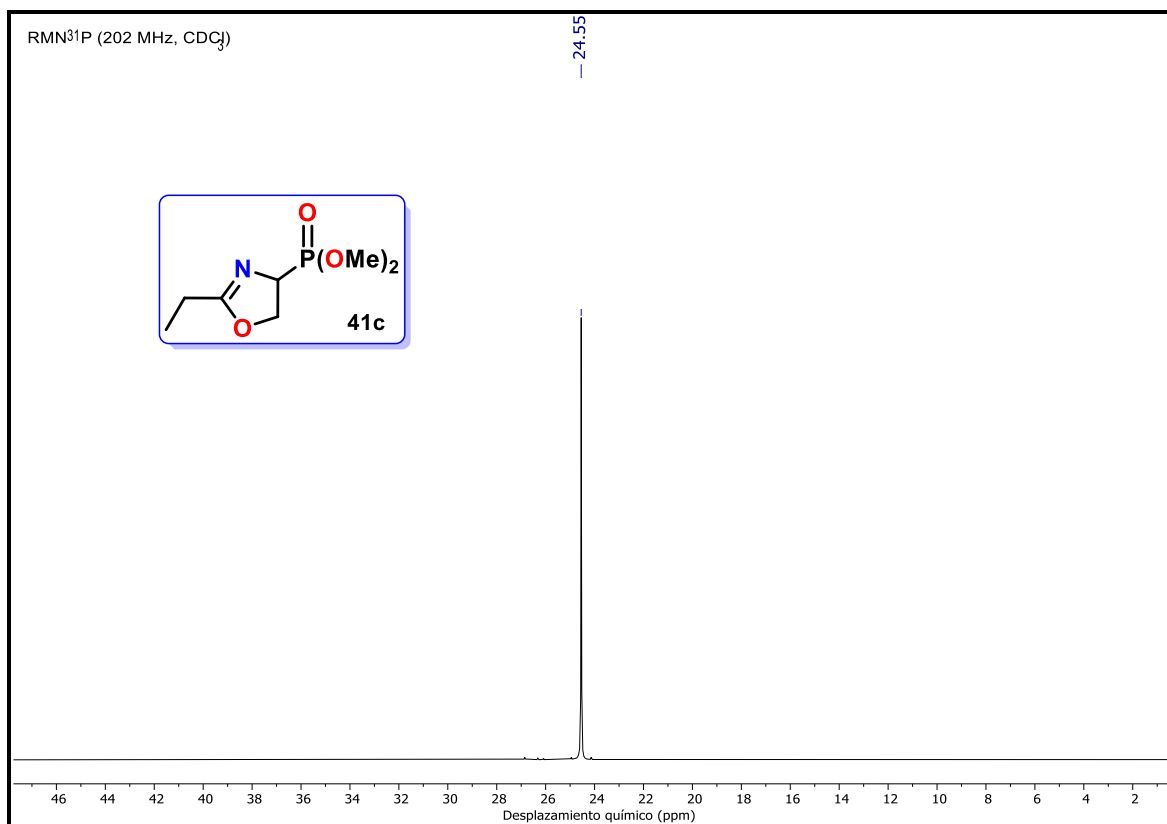
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41b**.



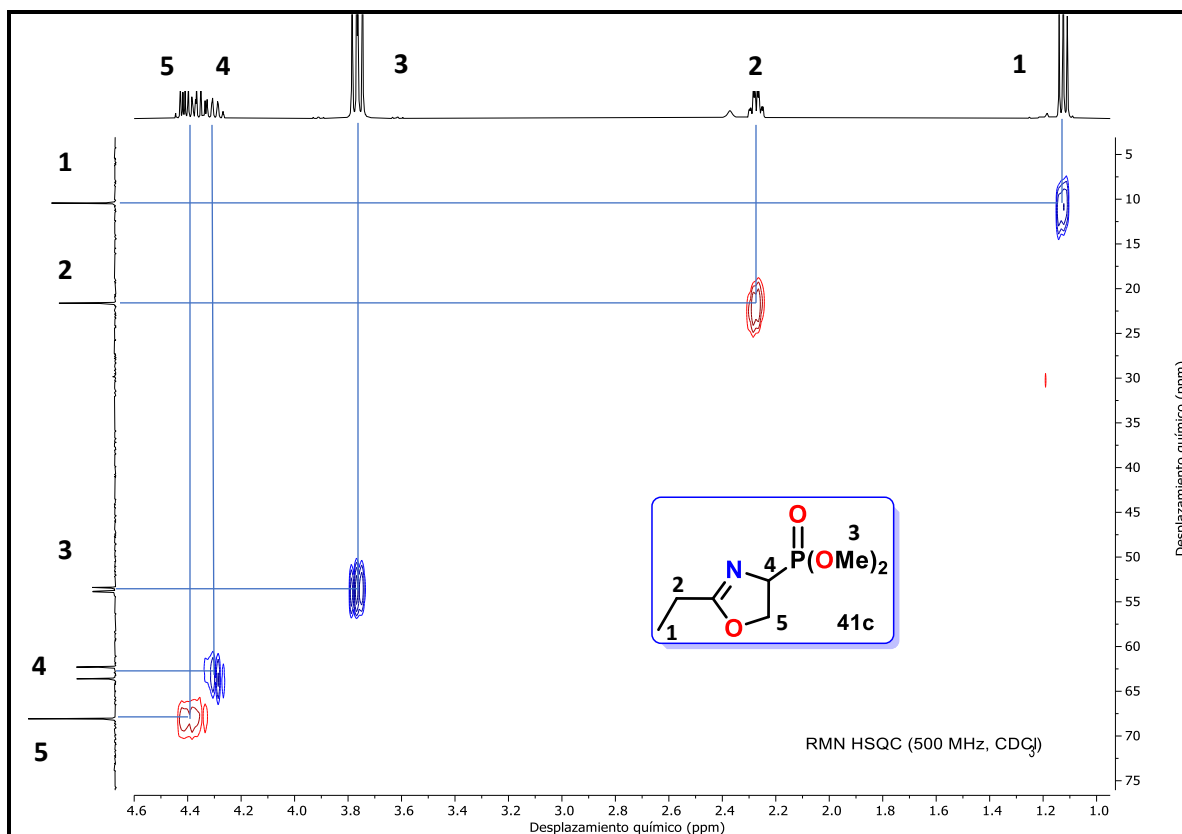
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41c**.

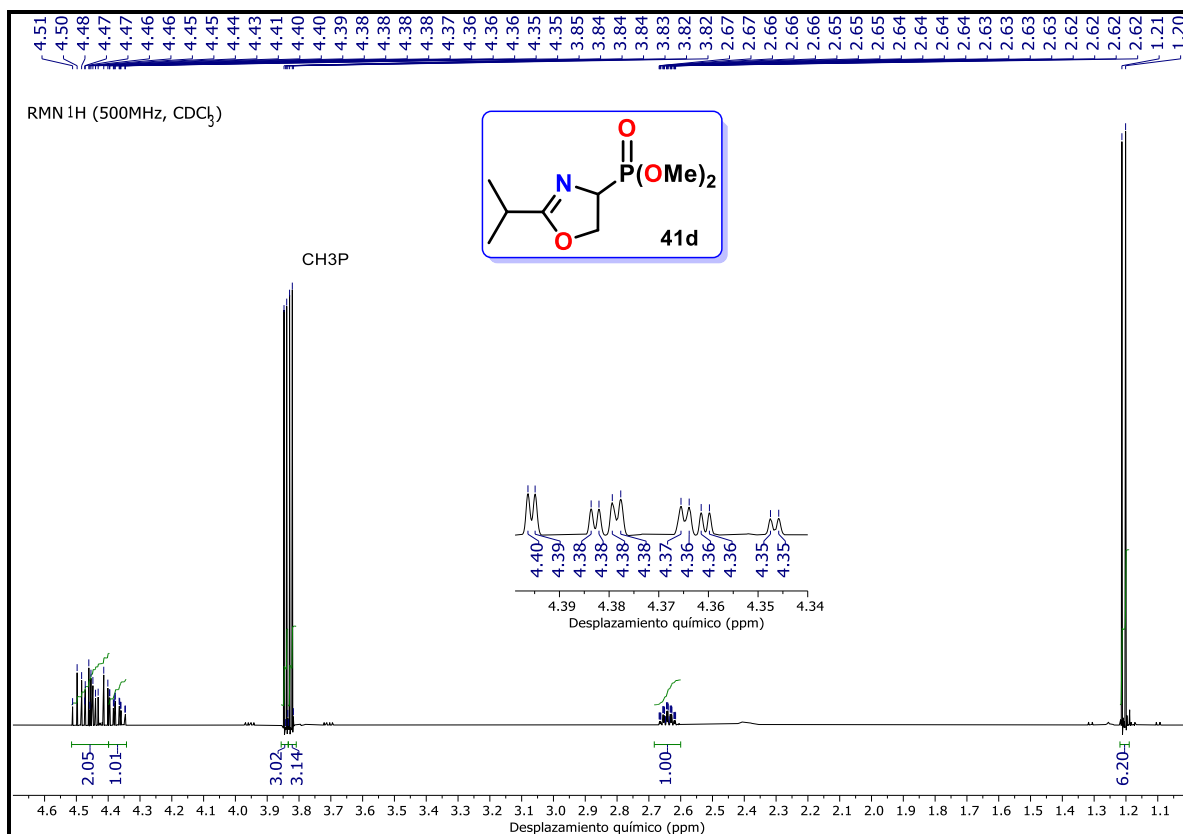


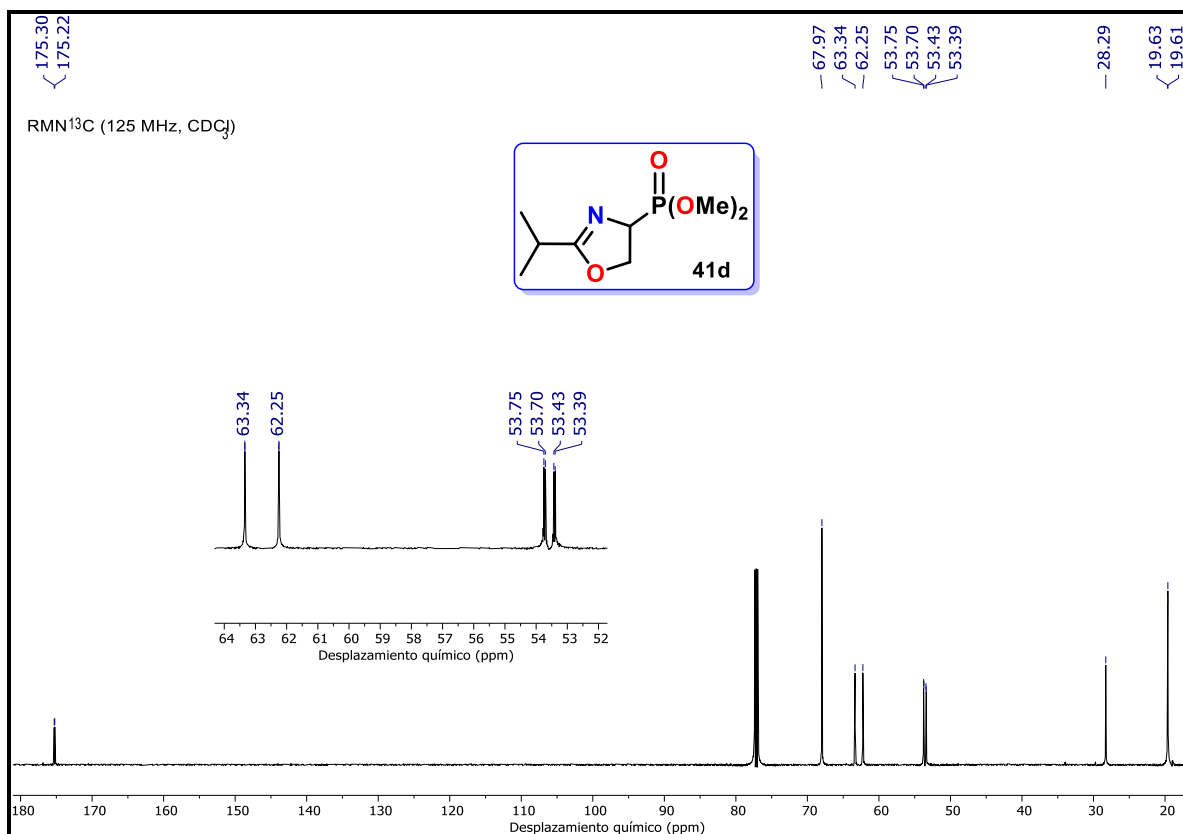
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41c**.



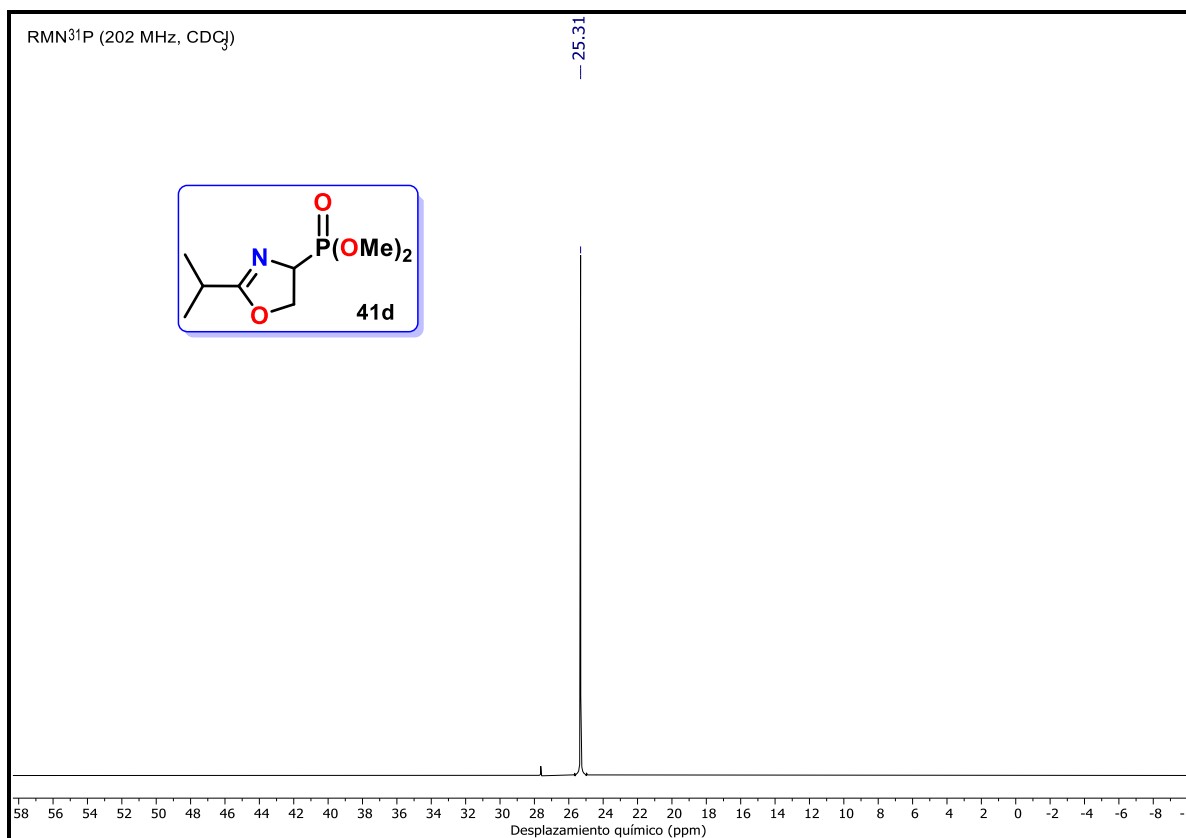
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41c**.

Espectro de HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41c**.

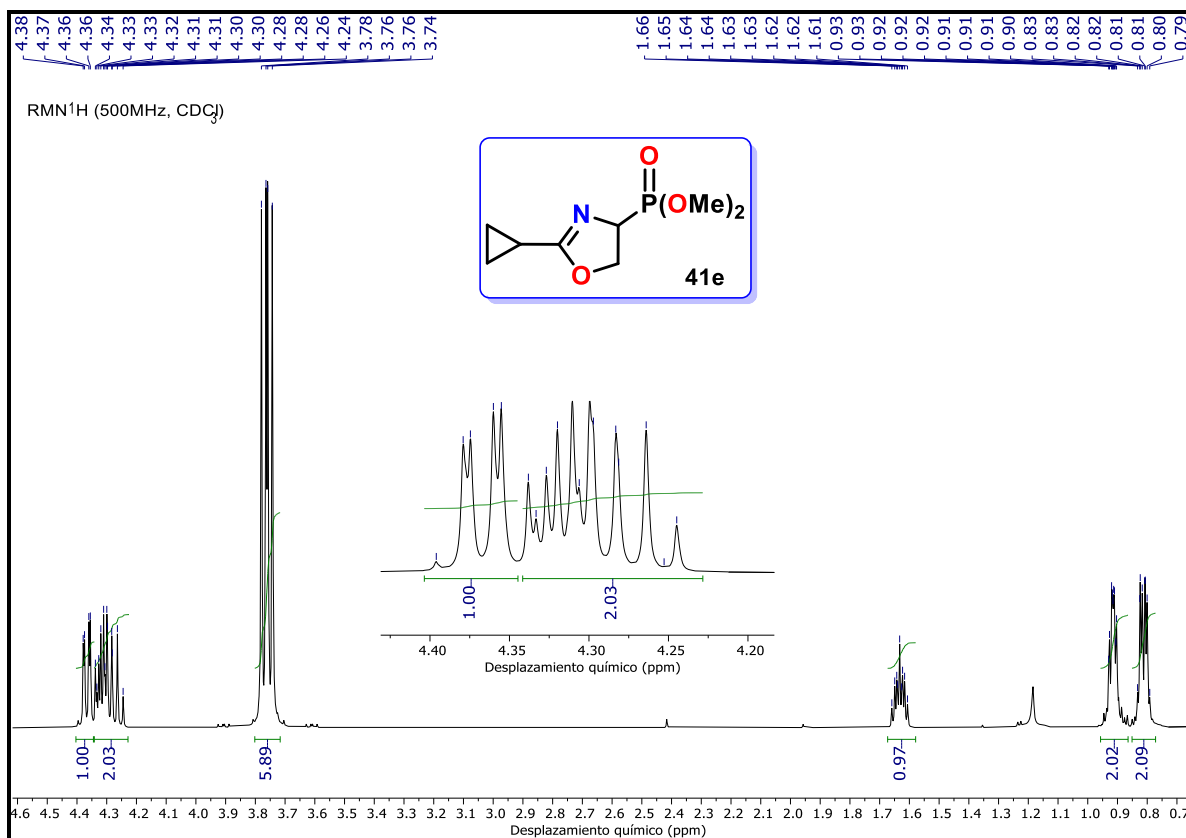
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **41d**.



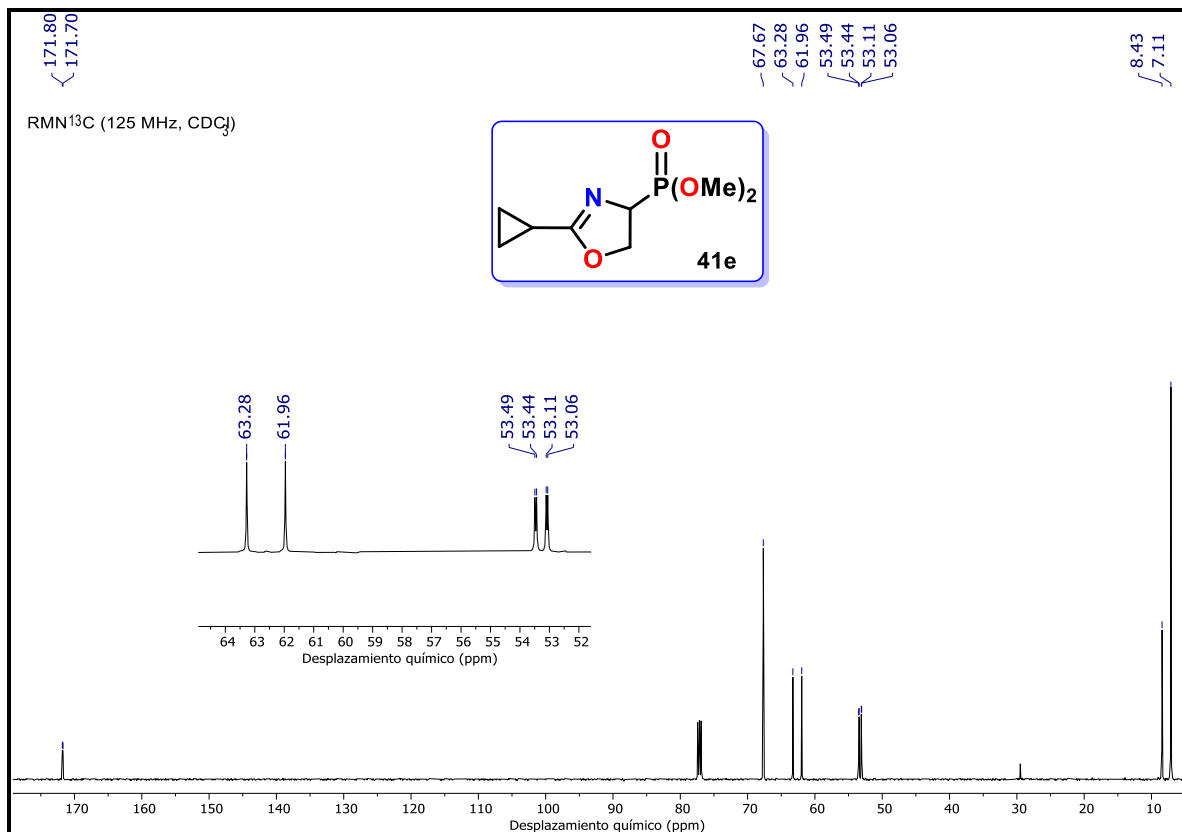
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41d**.



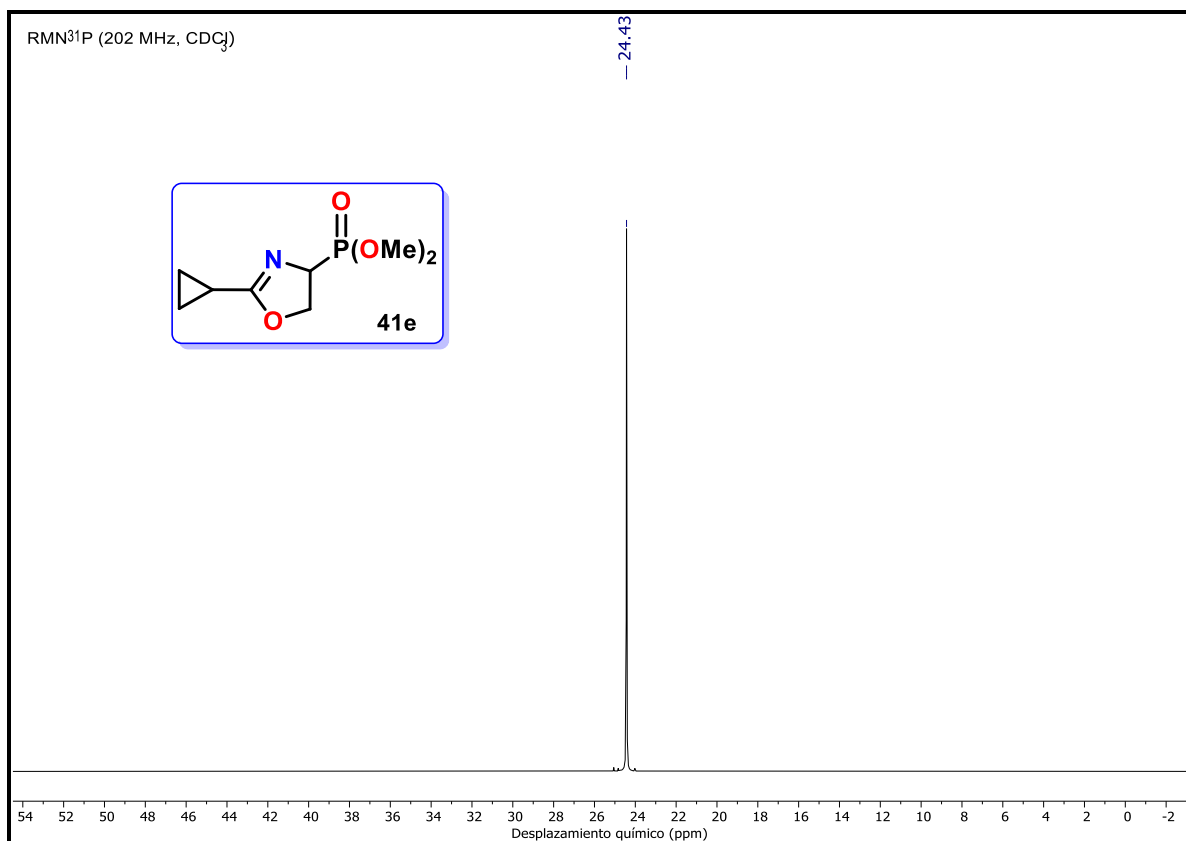
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41d**.



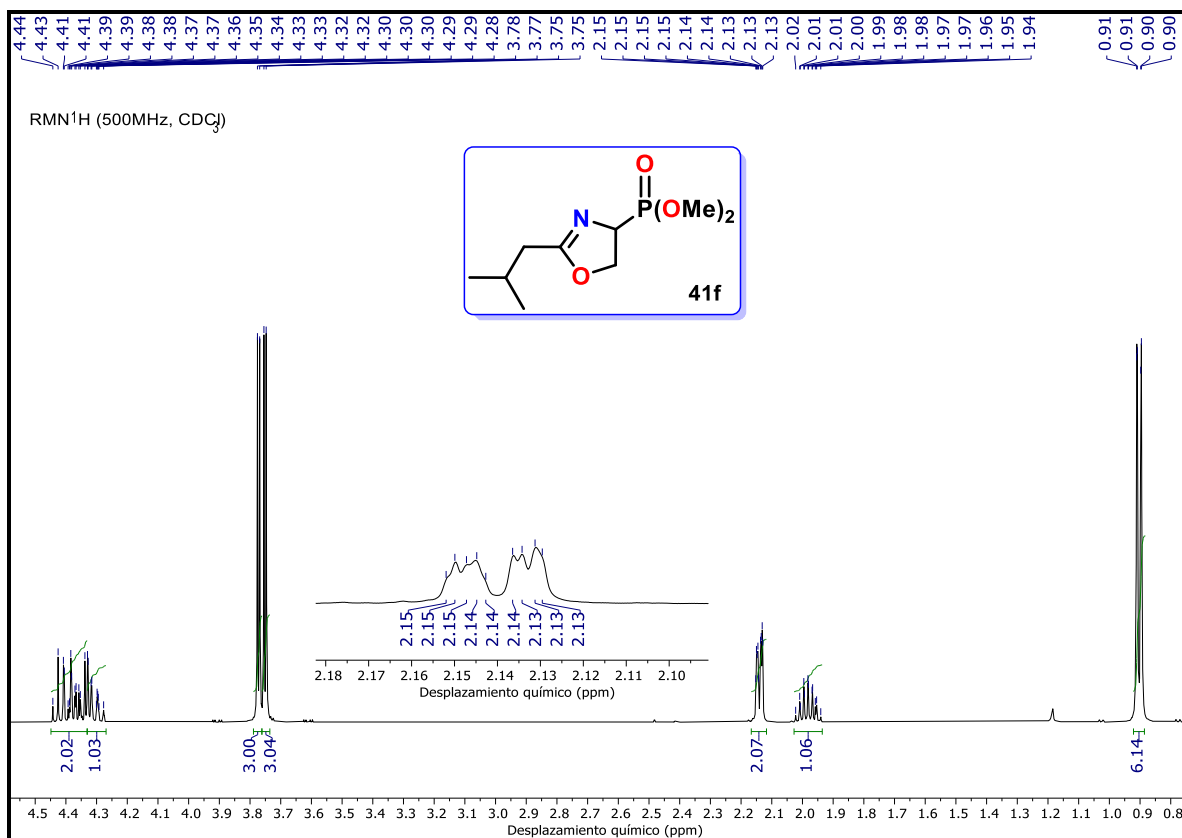
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41e**.

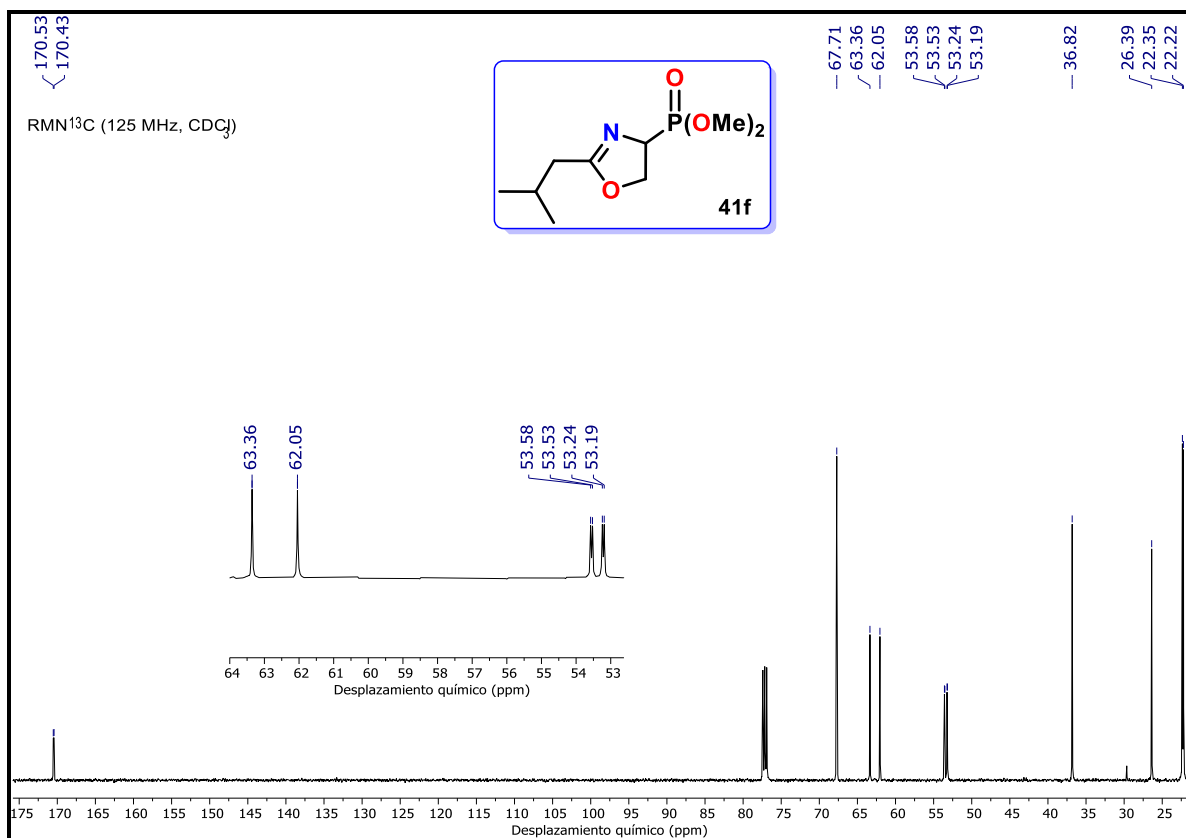


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41e**.

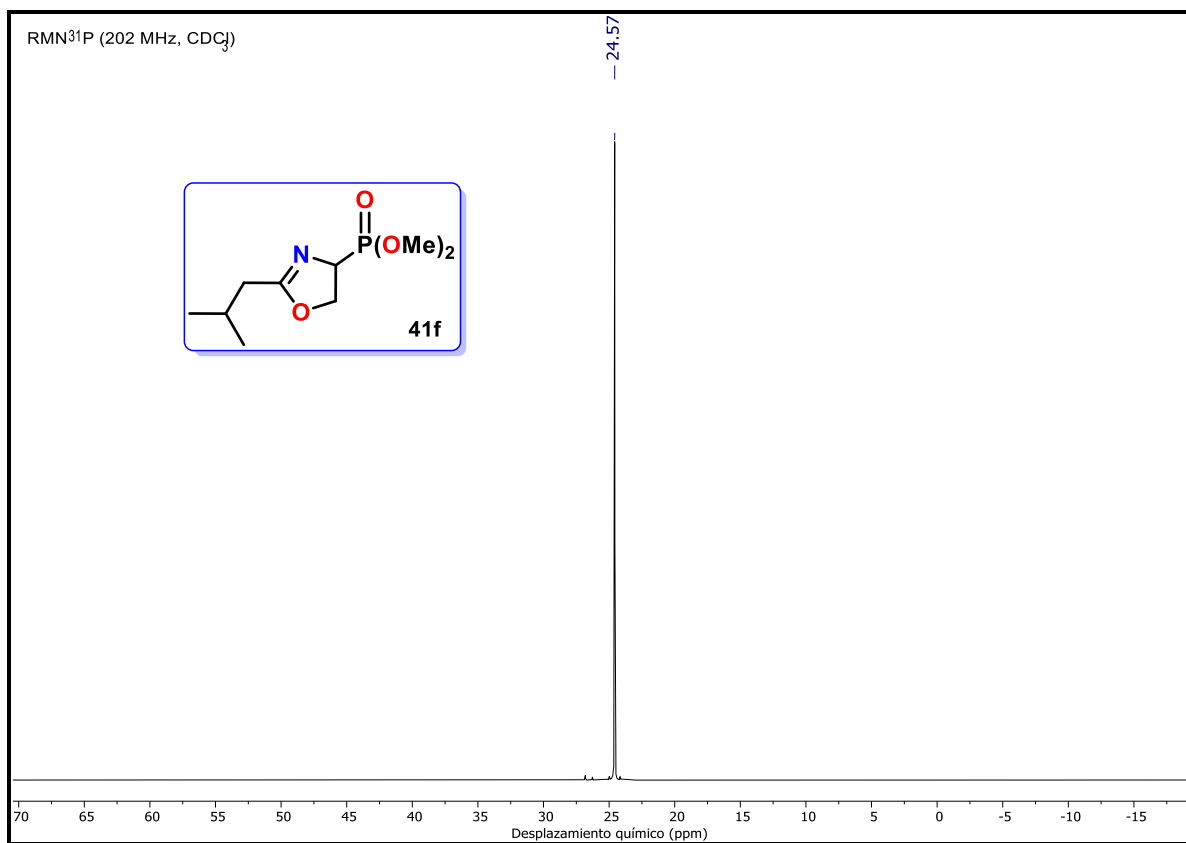


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41e**.

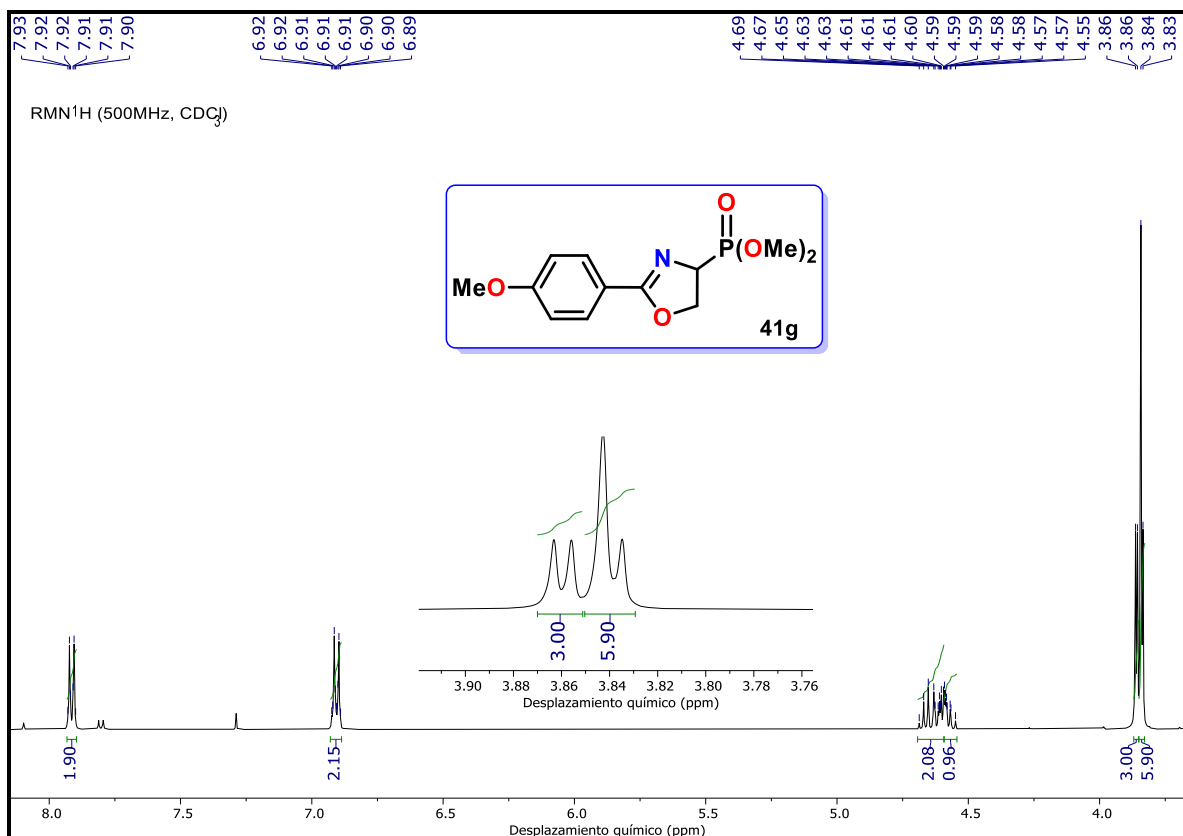
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41f**.



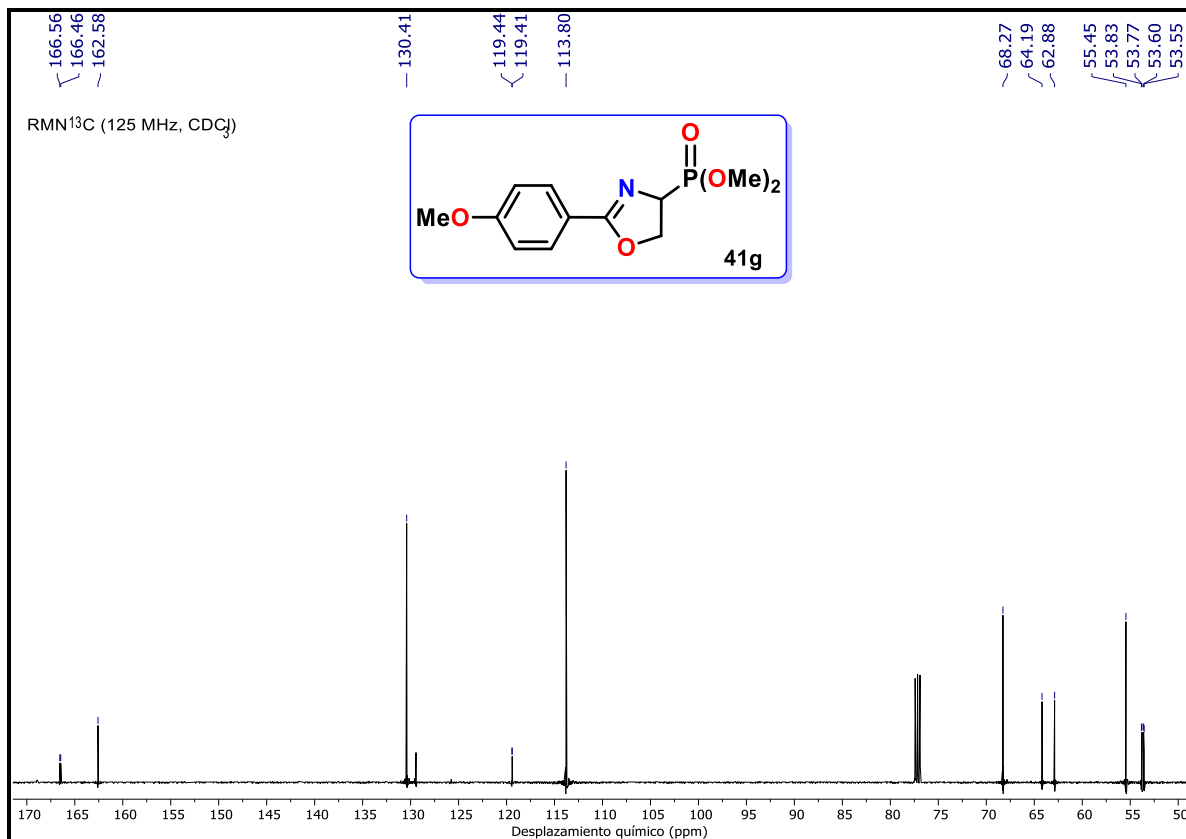
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41f**.



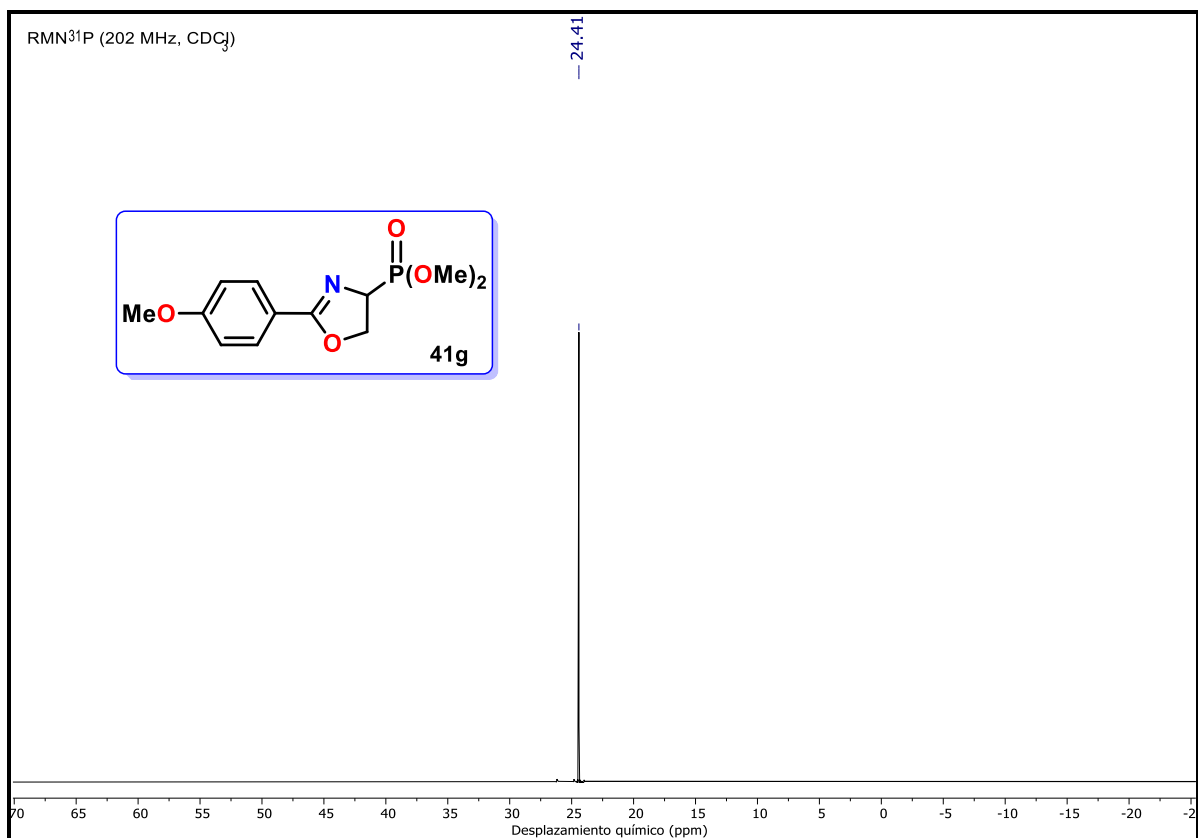
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41f**.



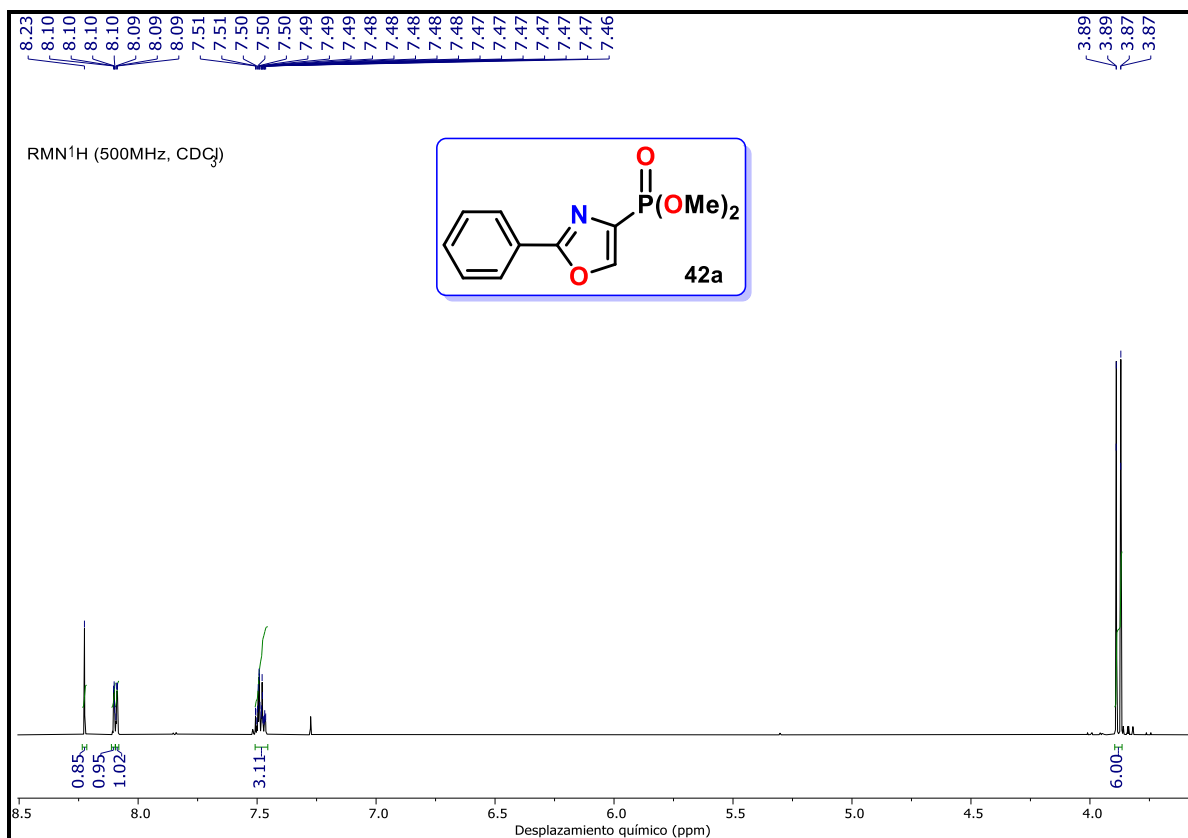
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41g**.

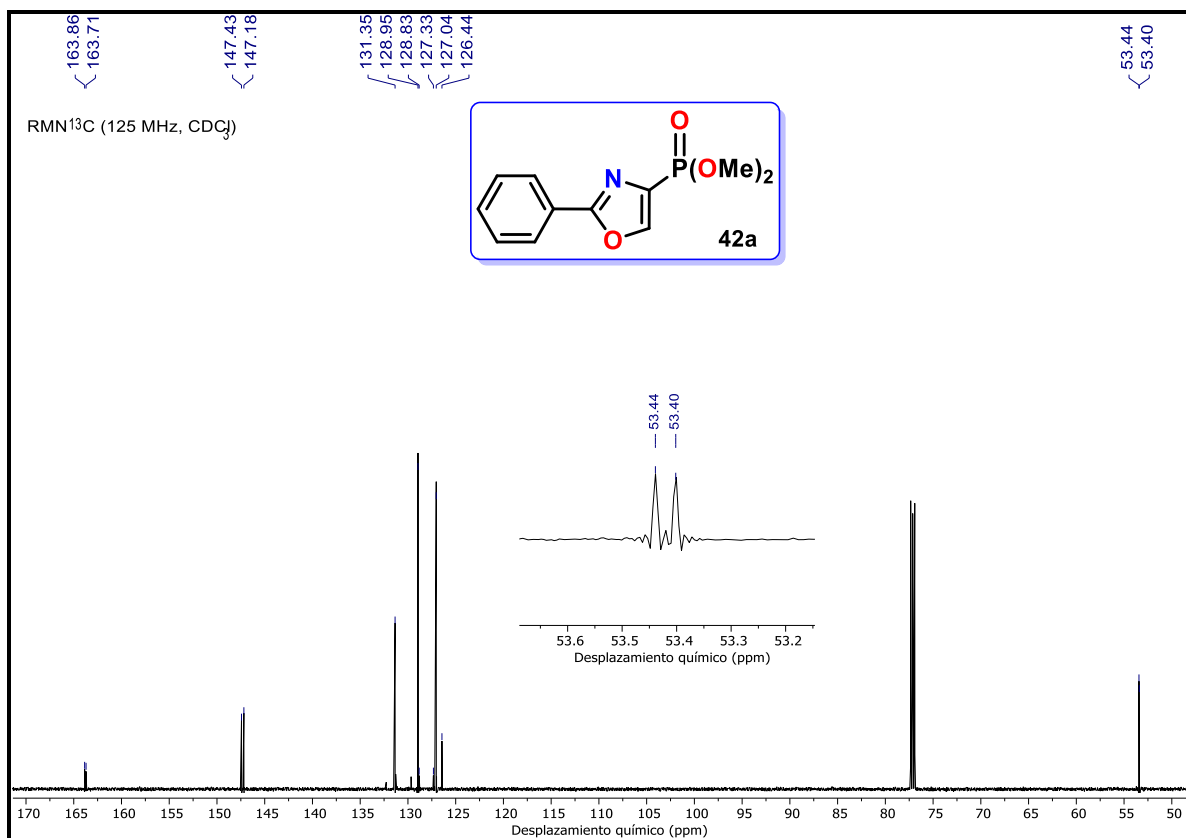


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41g**.

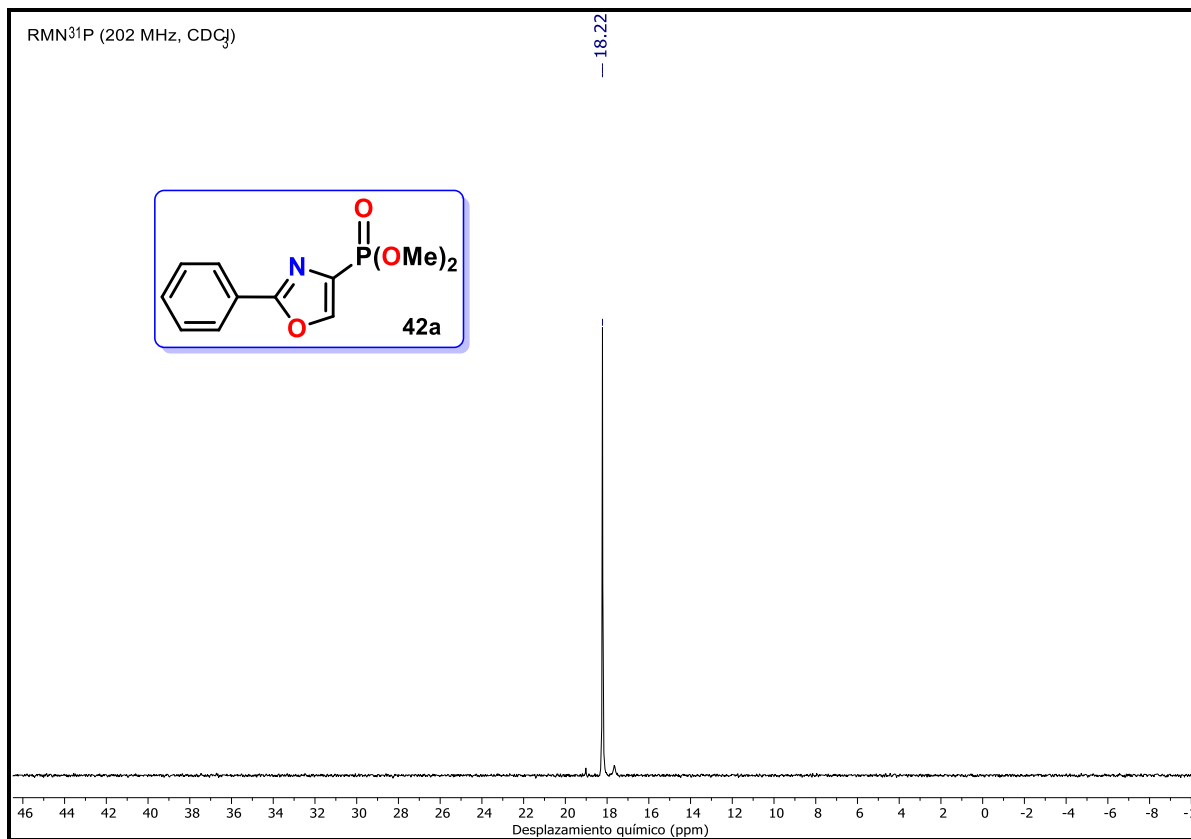


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **41g**.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **42a**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **42a**.



Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **42a**.

## Anexos

### Índice de espectros de RMN

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48a**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48a**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48a**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48b**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48b**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48b**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48c**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48c**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48c**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48d**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48d**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48d**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48e**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48e**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48e**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48f**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48f**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48f**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49a**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49a**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49a**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49b**.

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49b**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49b**.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49c**.

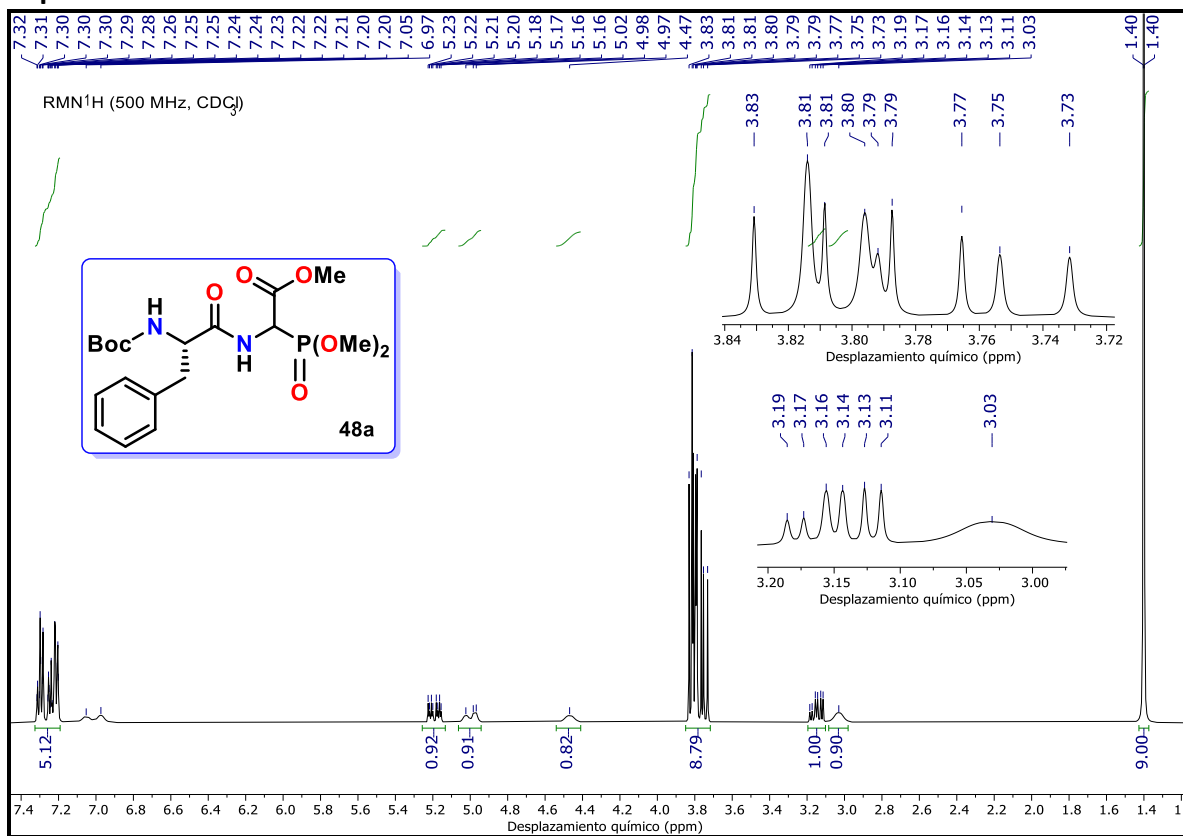
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49c**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49c**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49d**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49d**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49d**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49e**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49e**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49e**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49f**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49f**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49f**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50a**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50a**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50a**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50b**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50b**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50b**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50c**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50c**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50c**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50d**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50d**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50d**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50e**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50e**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50e**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50f**.  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50f**.  
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50f**.  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50g**.

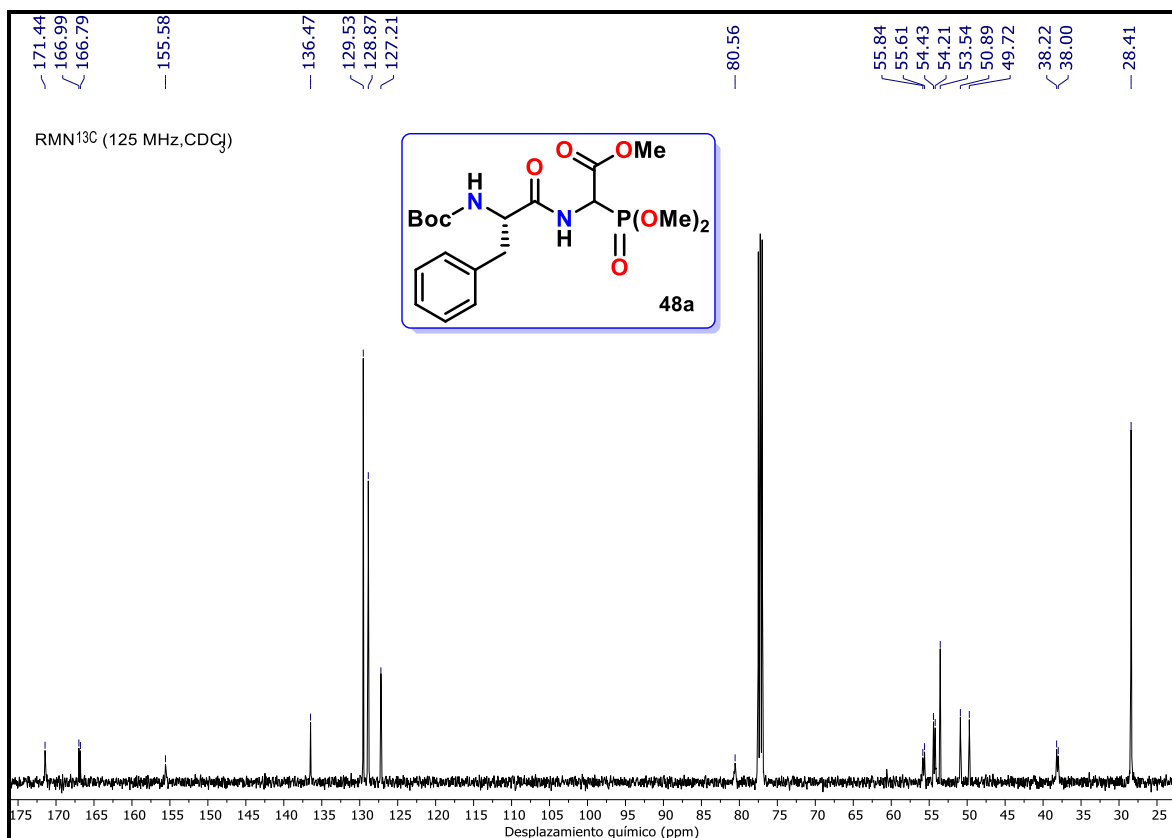
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50g**.

Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50g**.

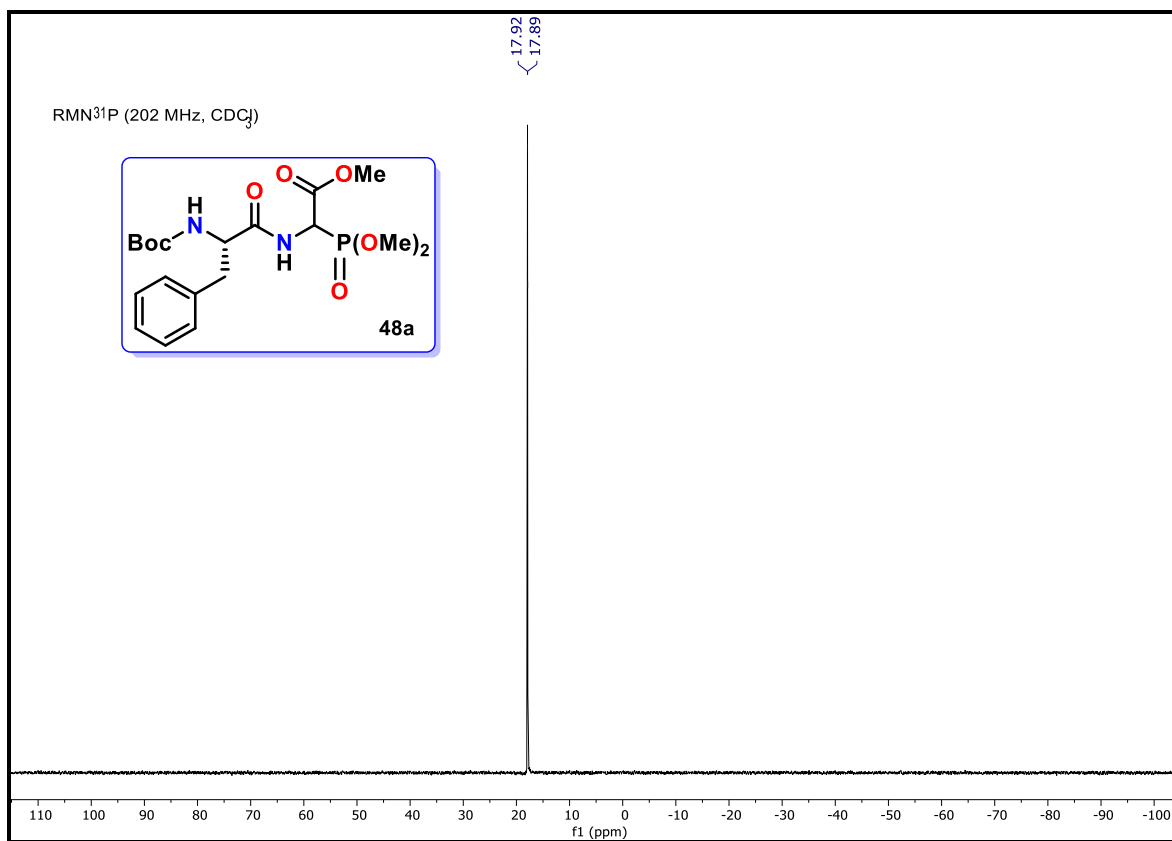
## Capítulo II



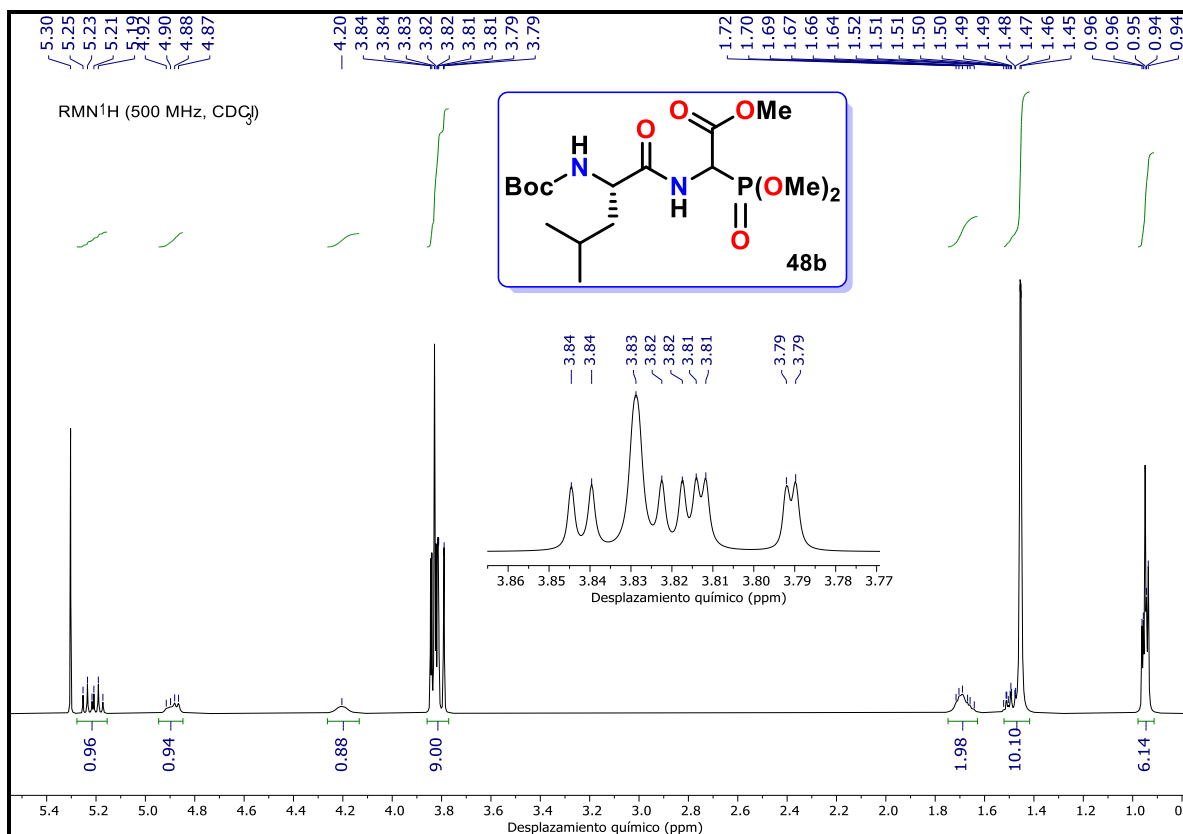
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48a**.

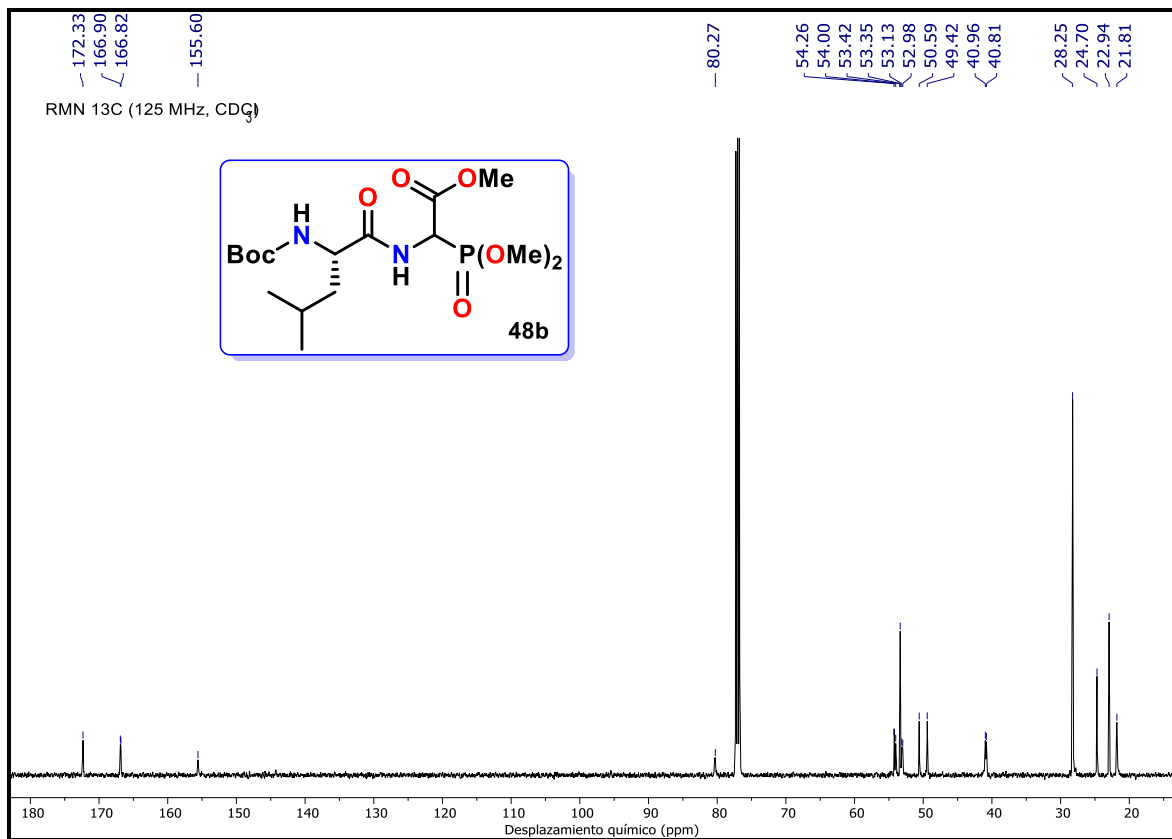


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48a**.

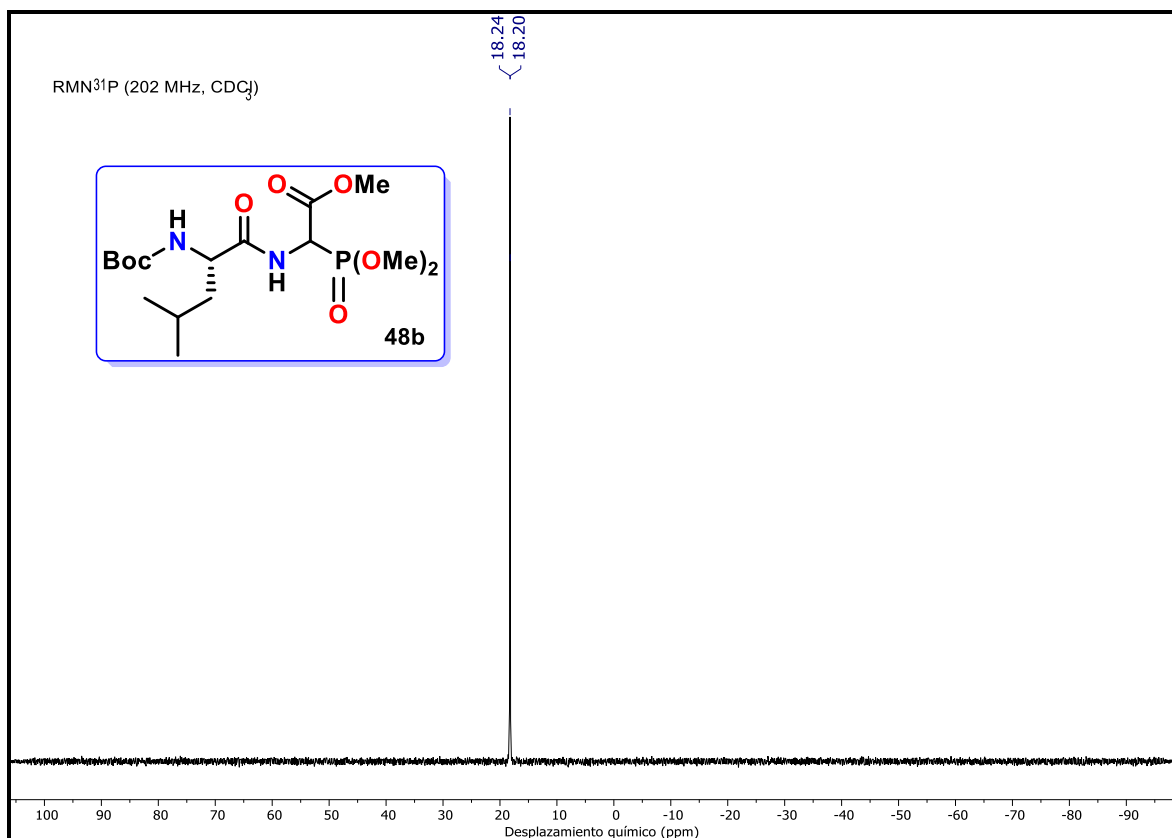


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48a**.

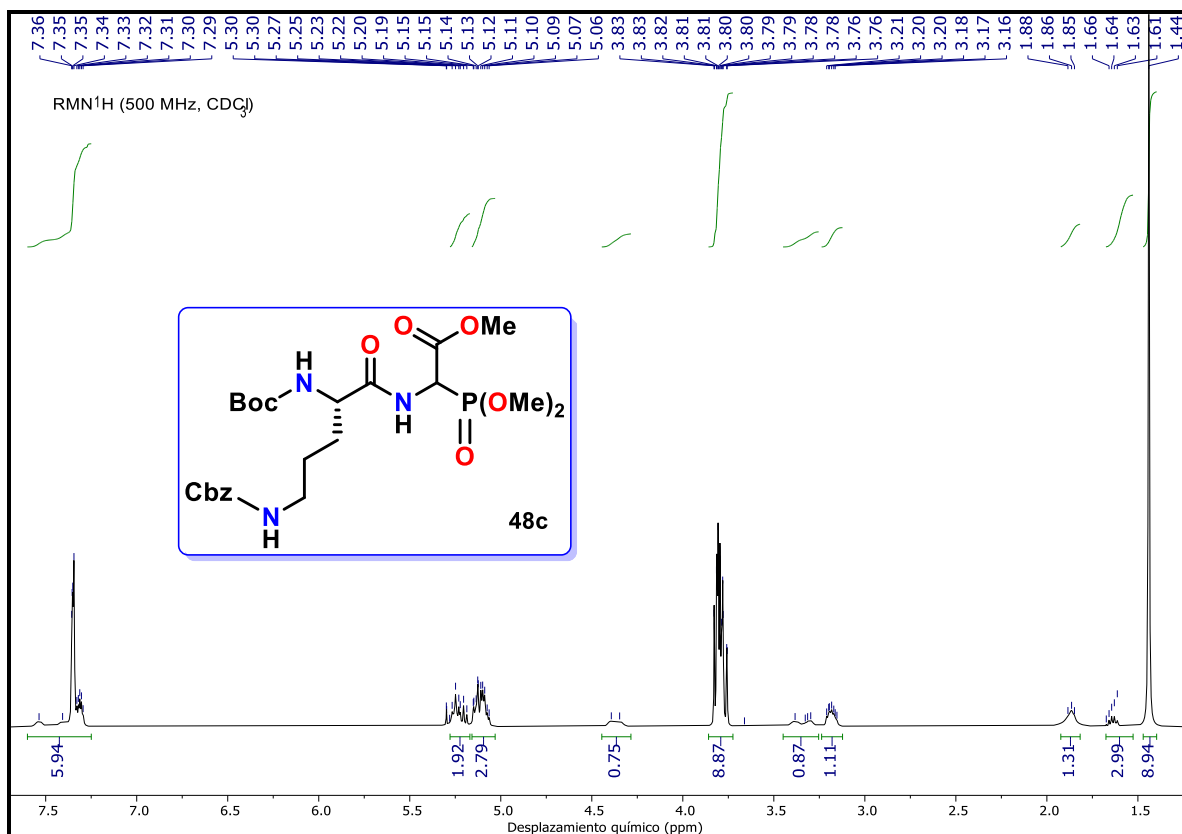
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48b**.

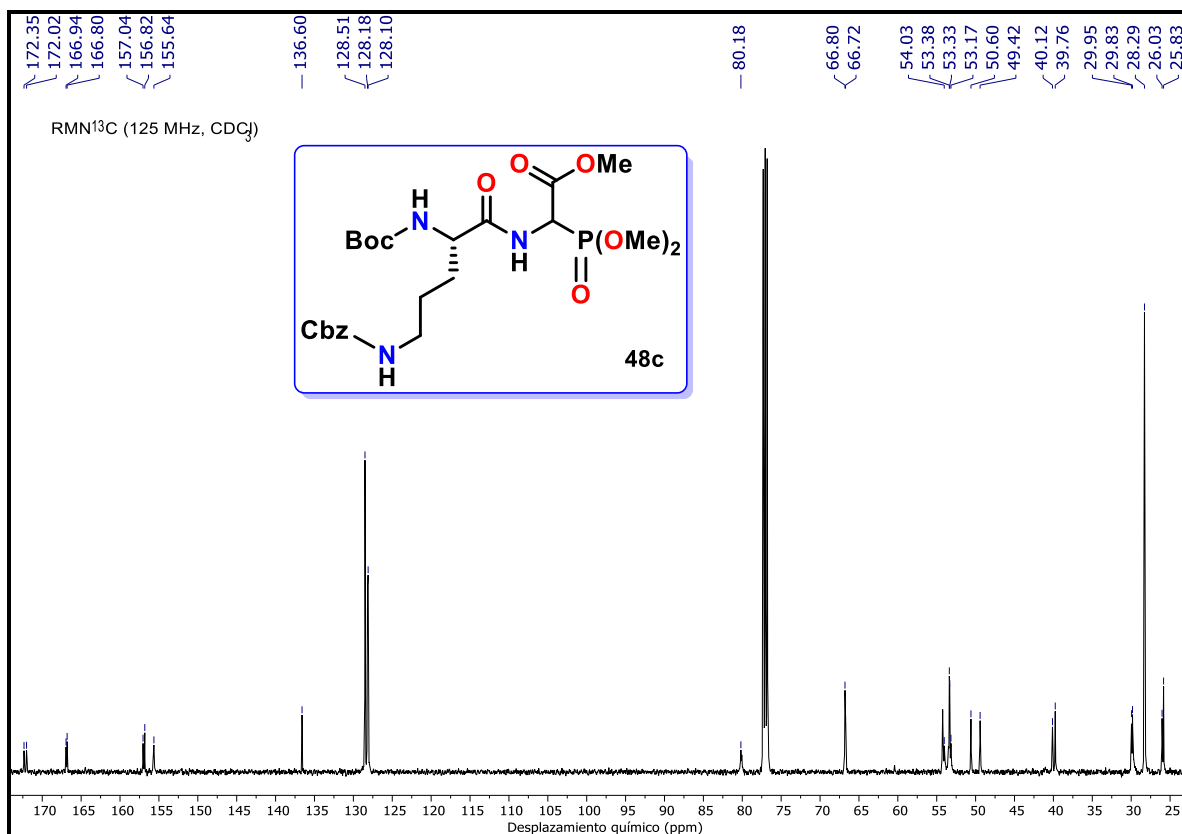


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **48b**.

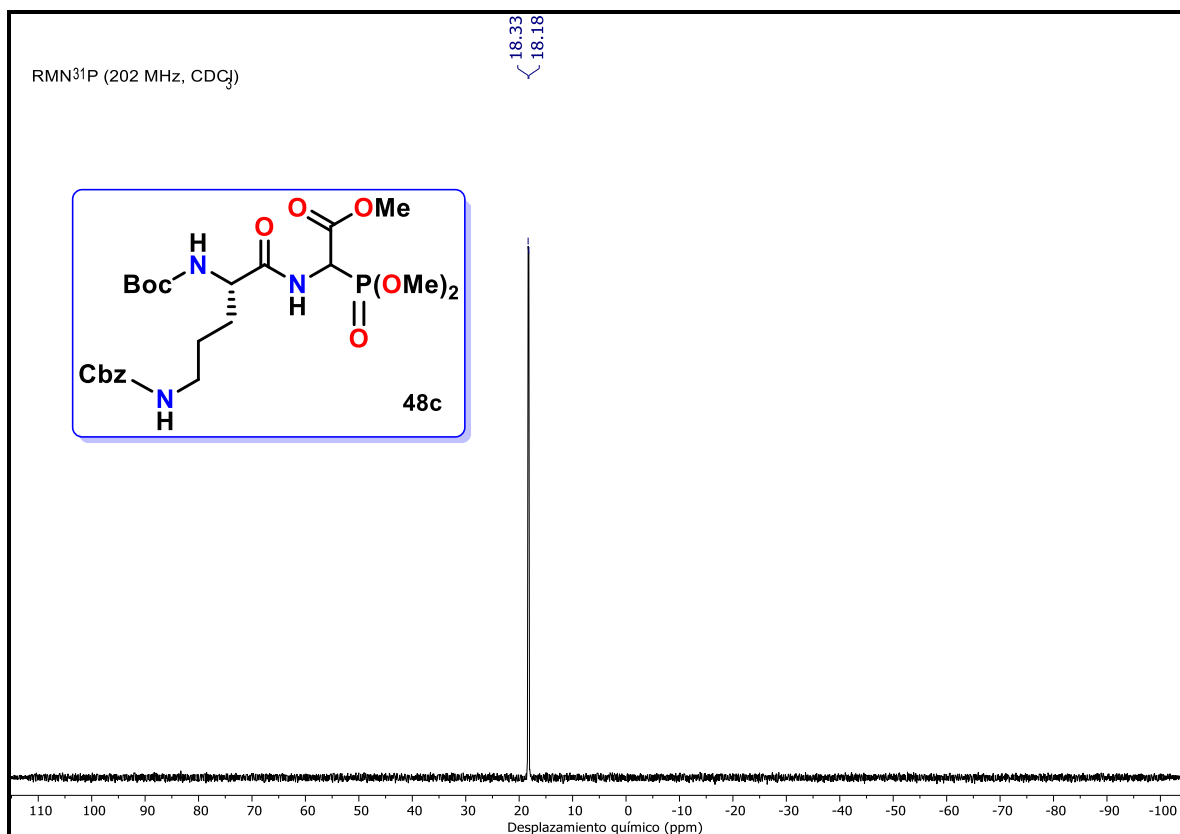


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48b**.

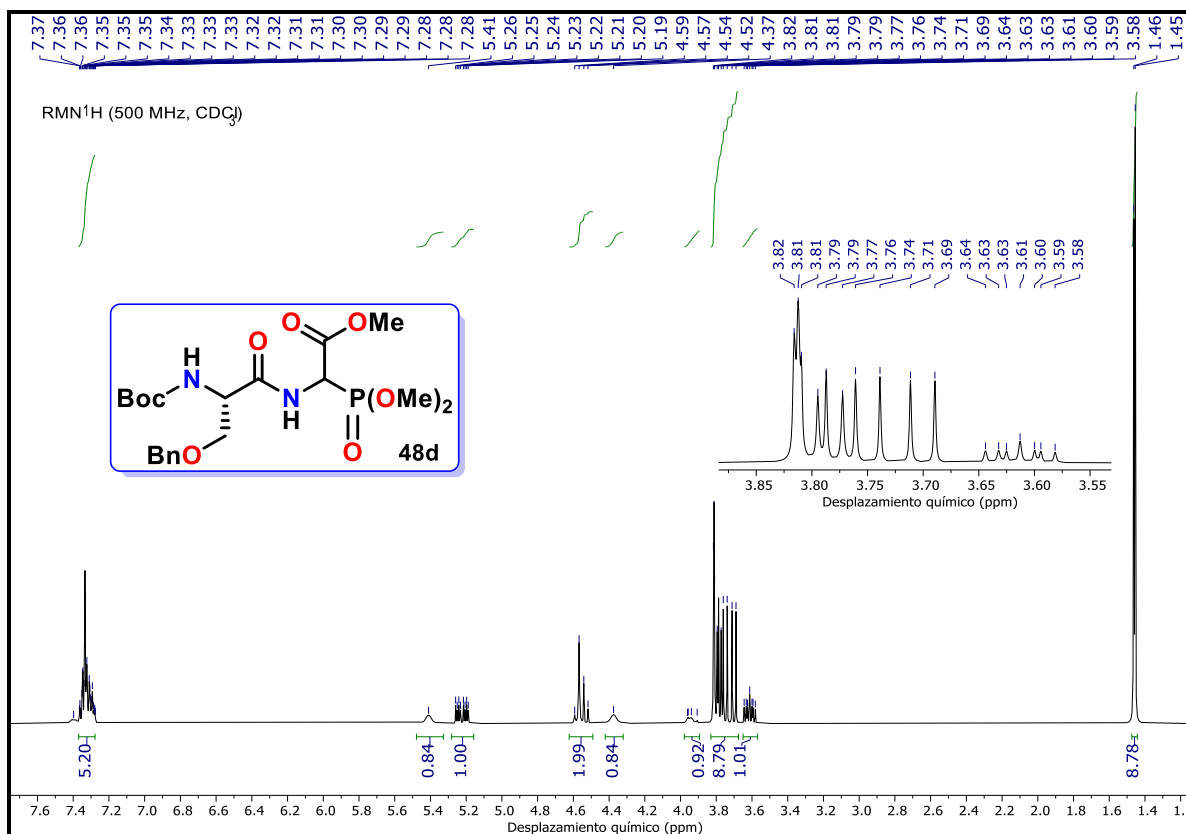
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48c**.

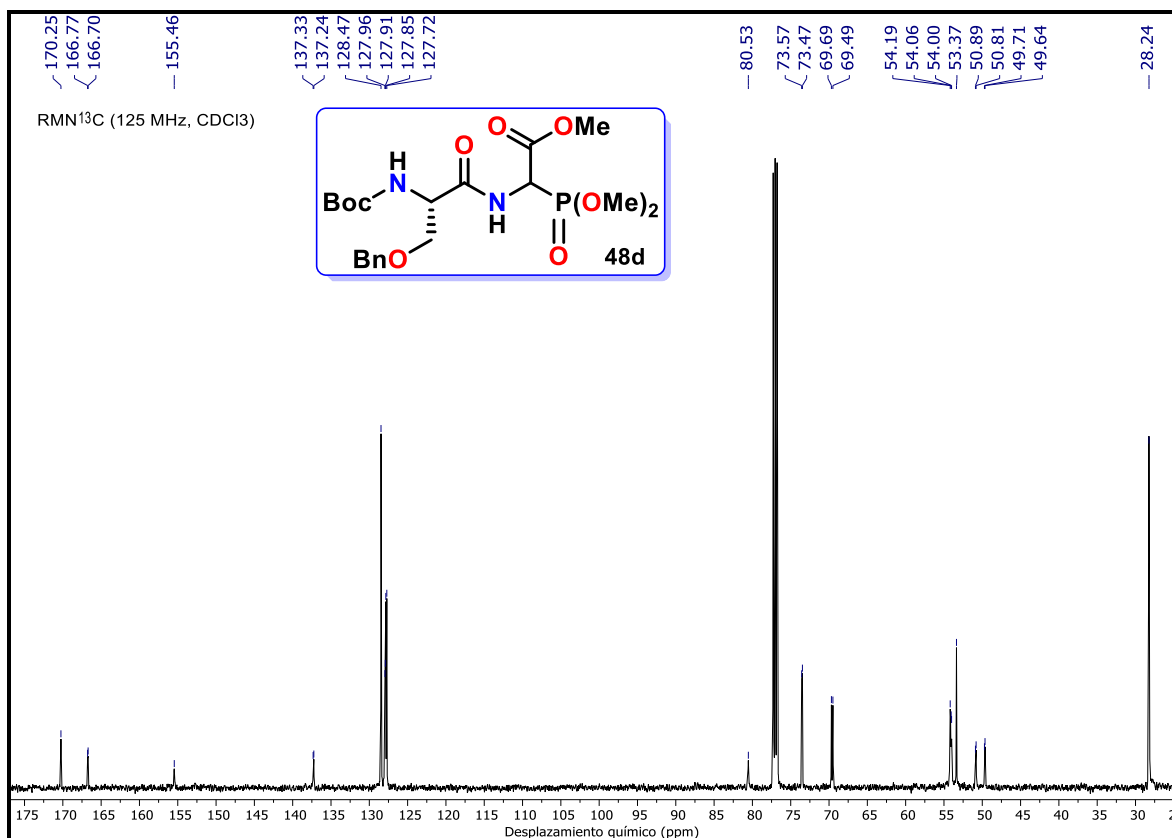


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48c**.

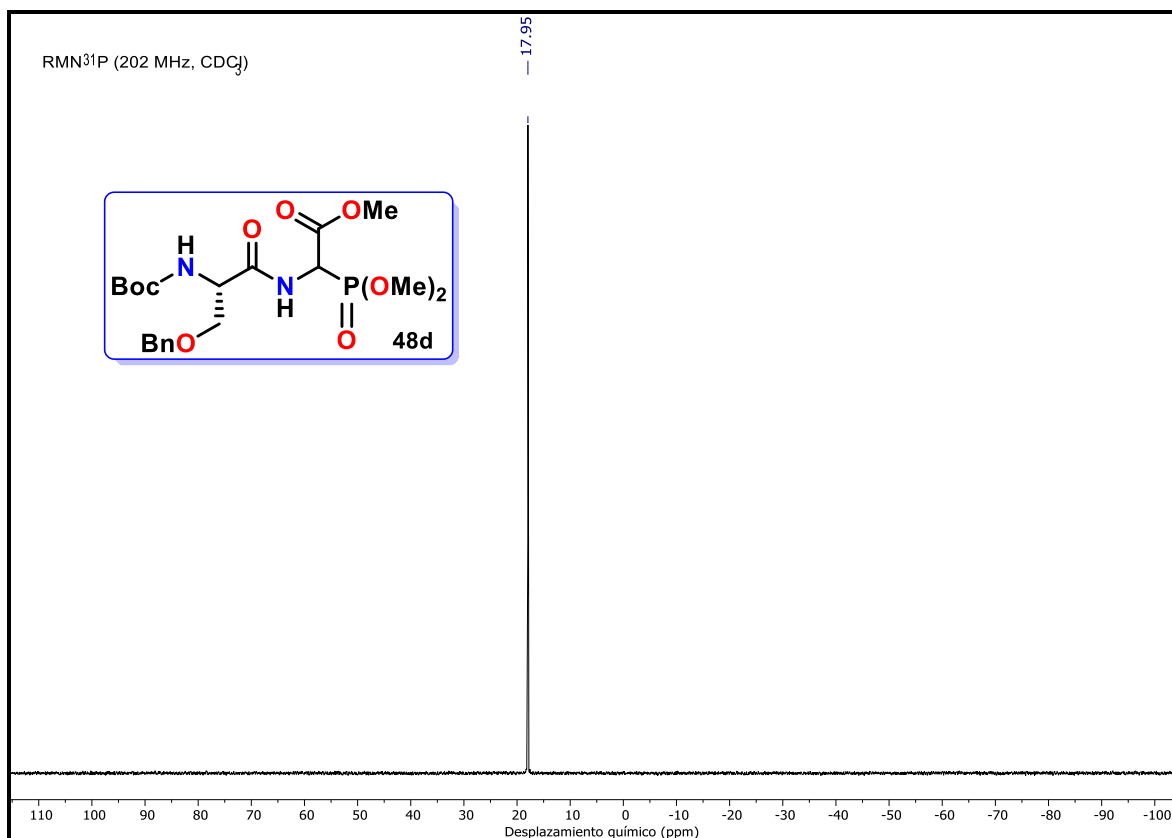


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48c**.

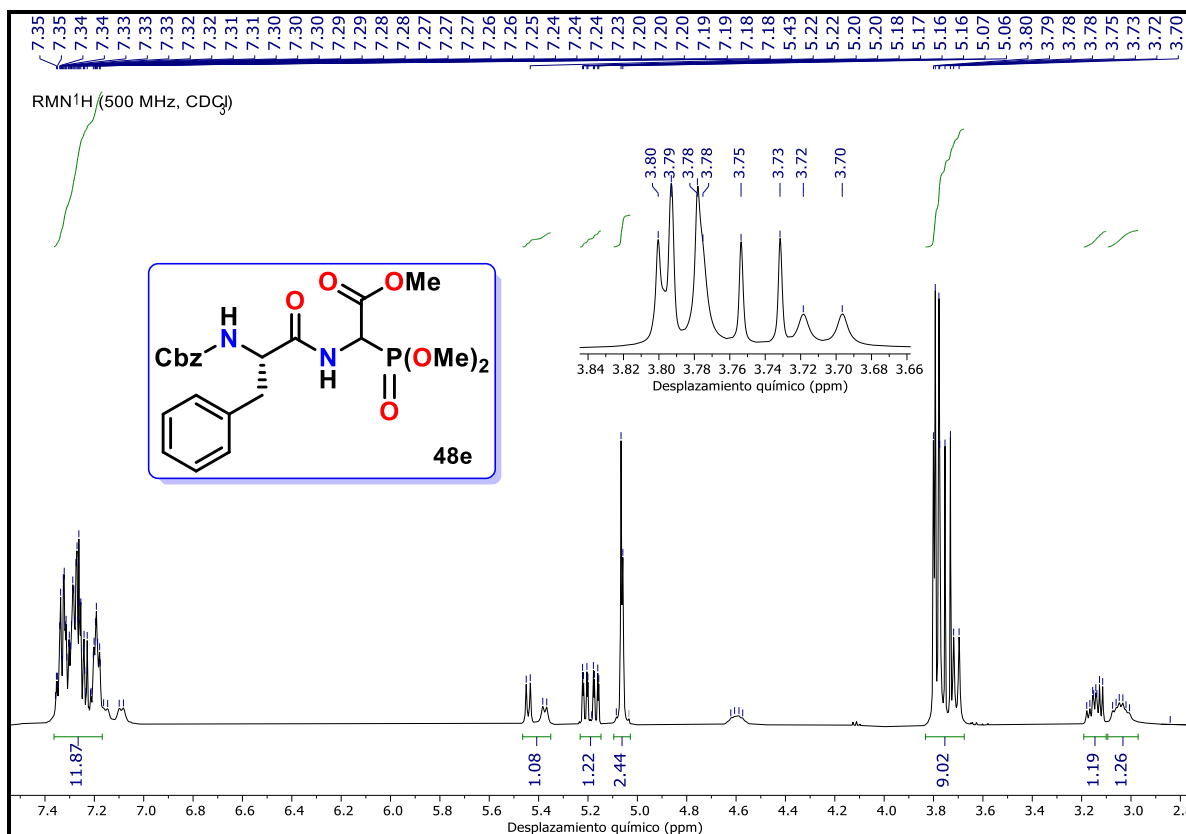
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48d**.

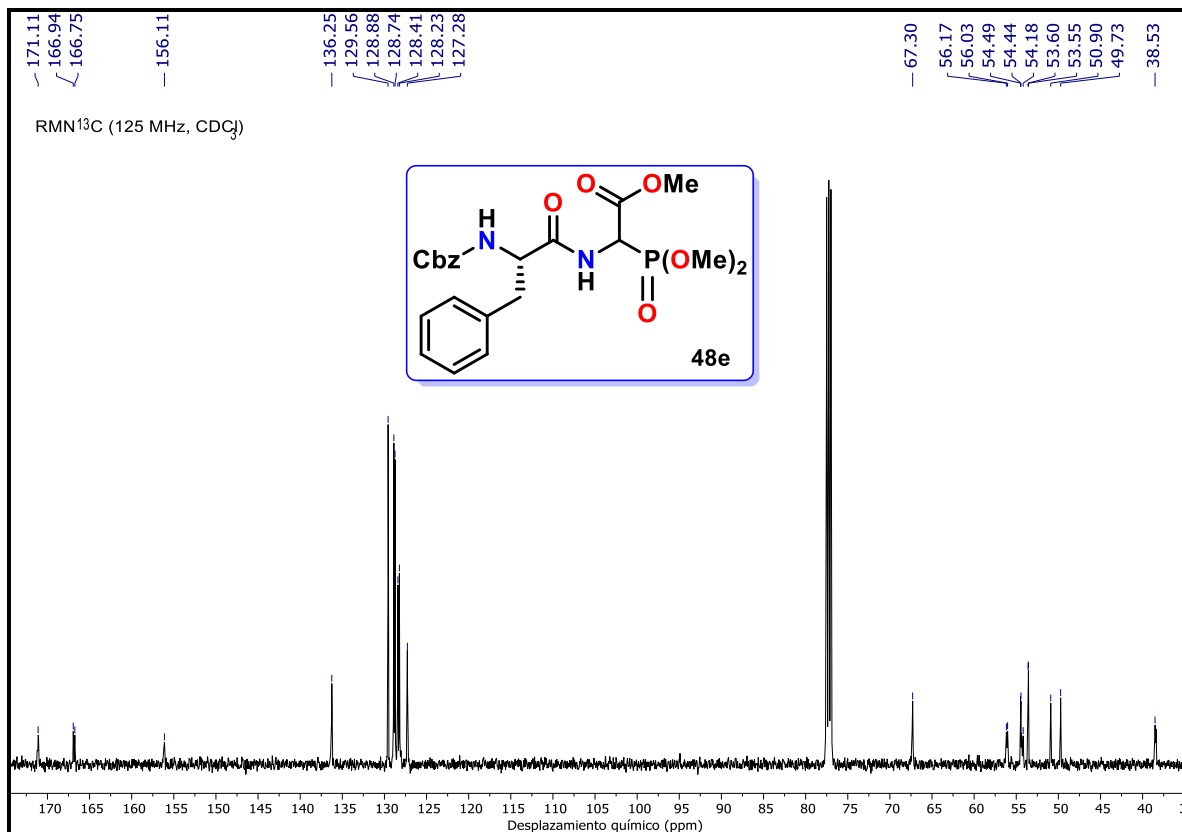


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48d**.

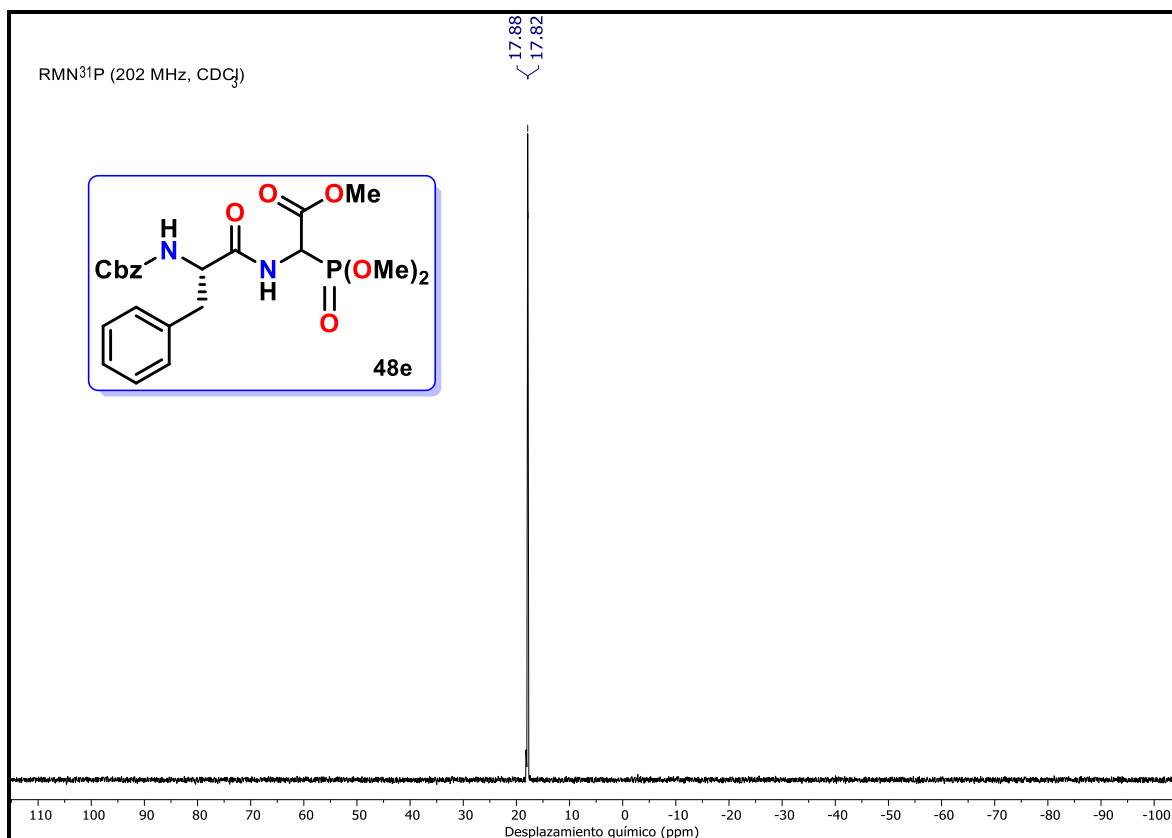


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48d**.

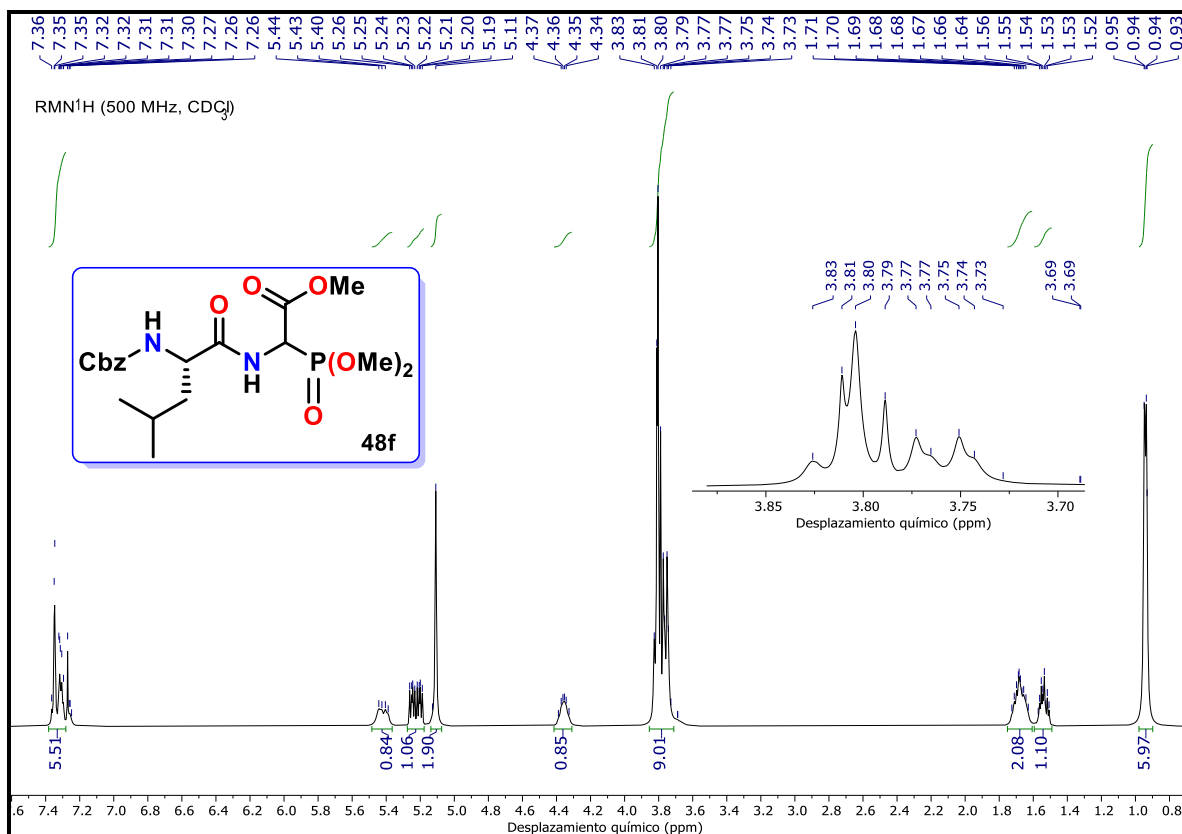
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48e**.

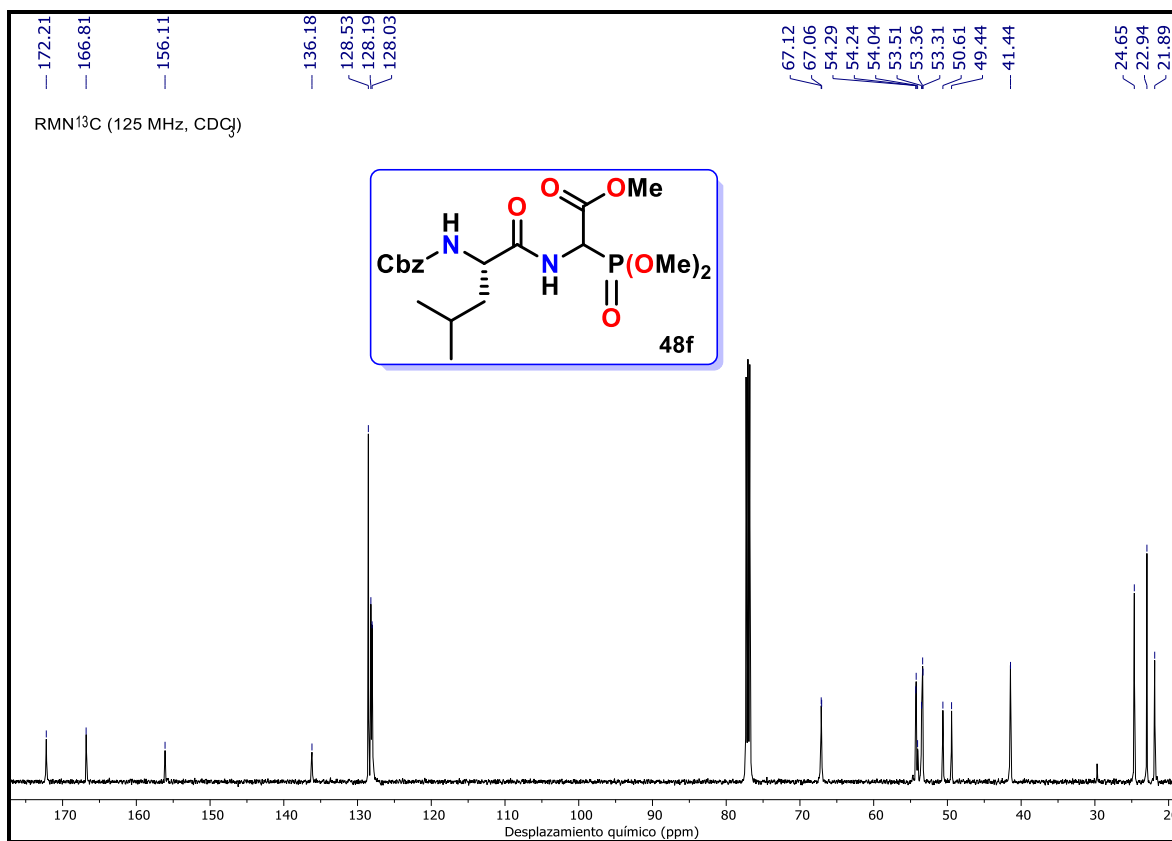


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48e**.

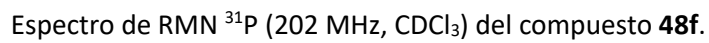


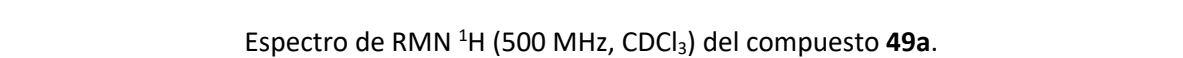
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48e**.

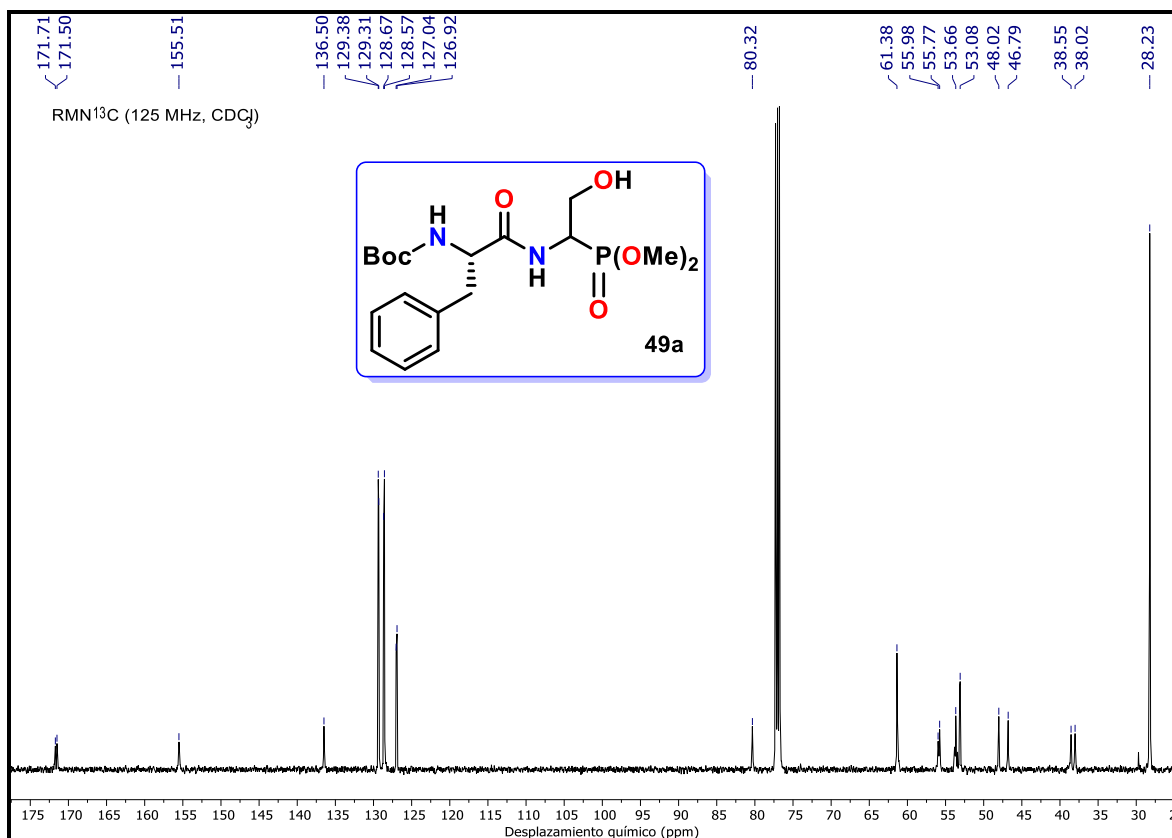
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48f**.



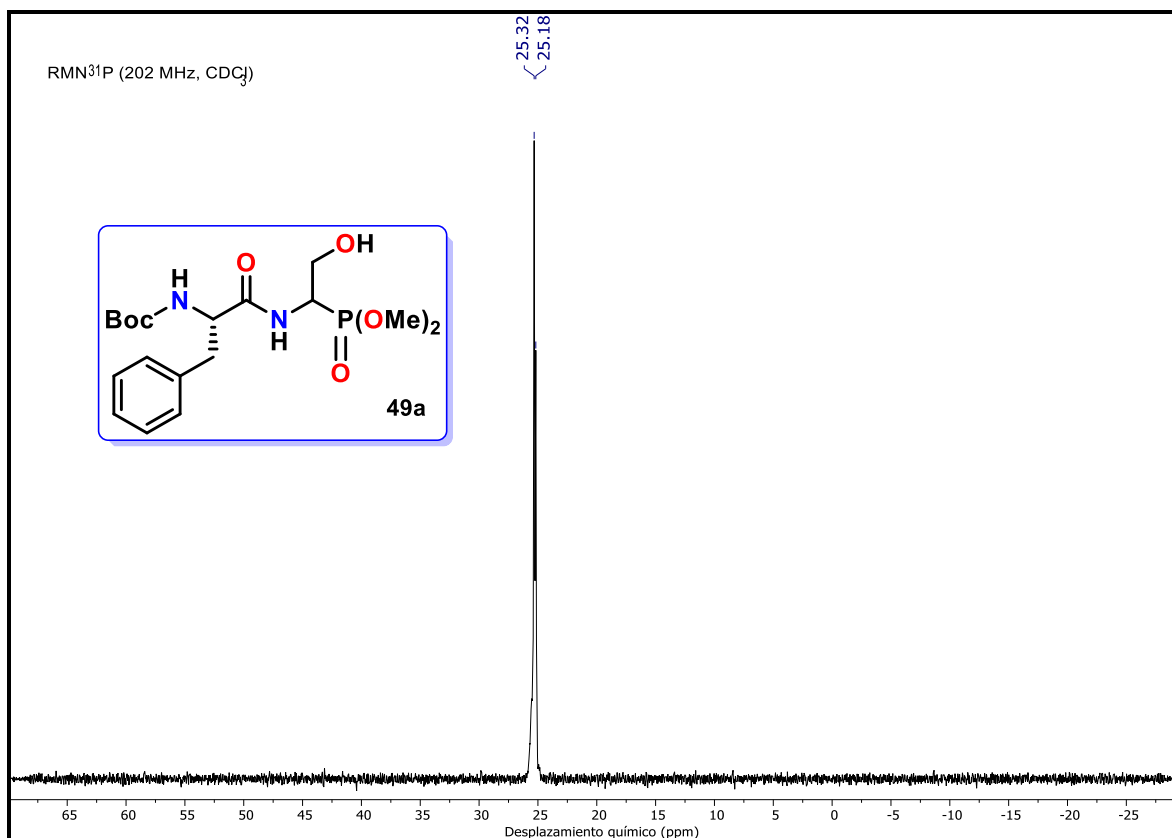
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48f**.





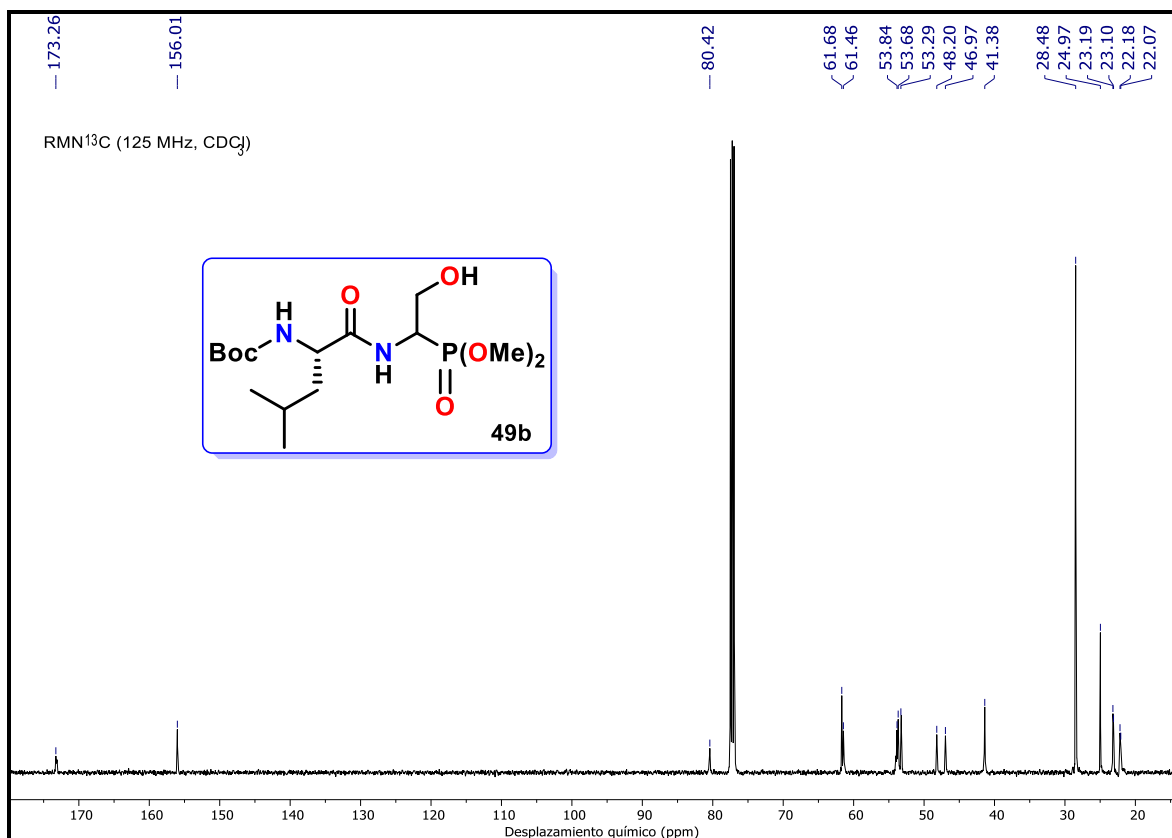


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49a**.

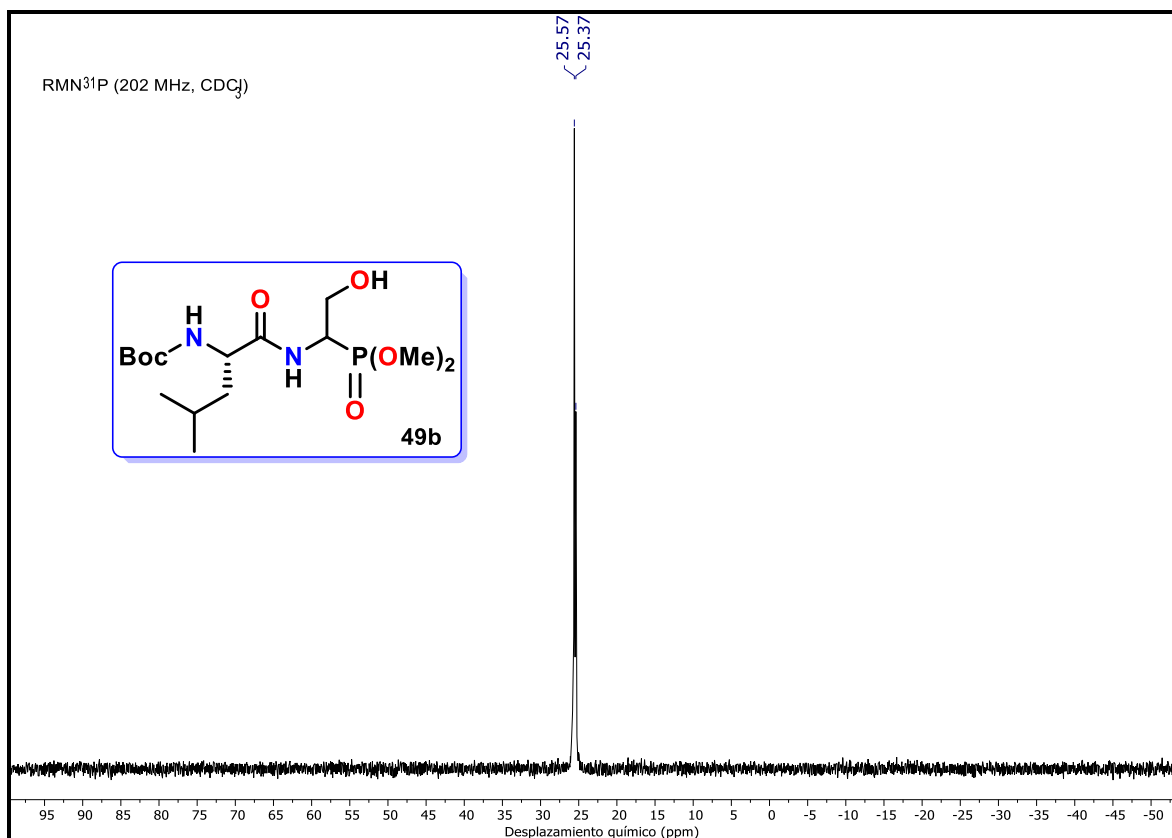


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49a**.

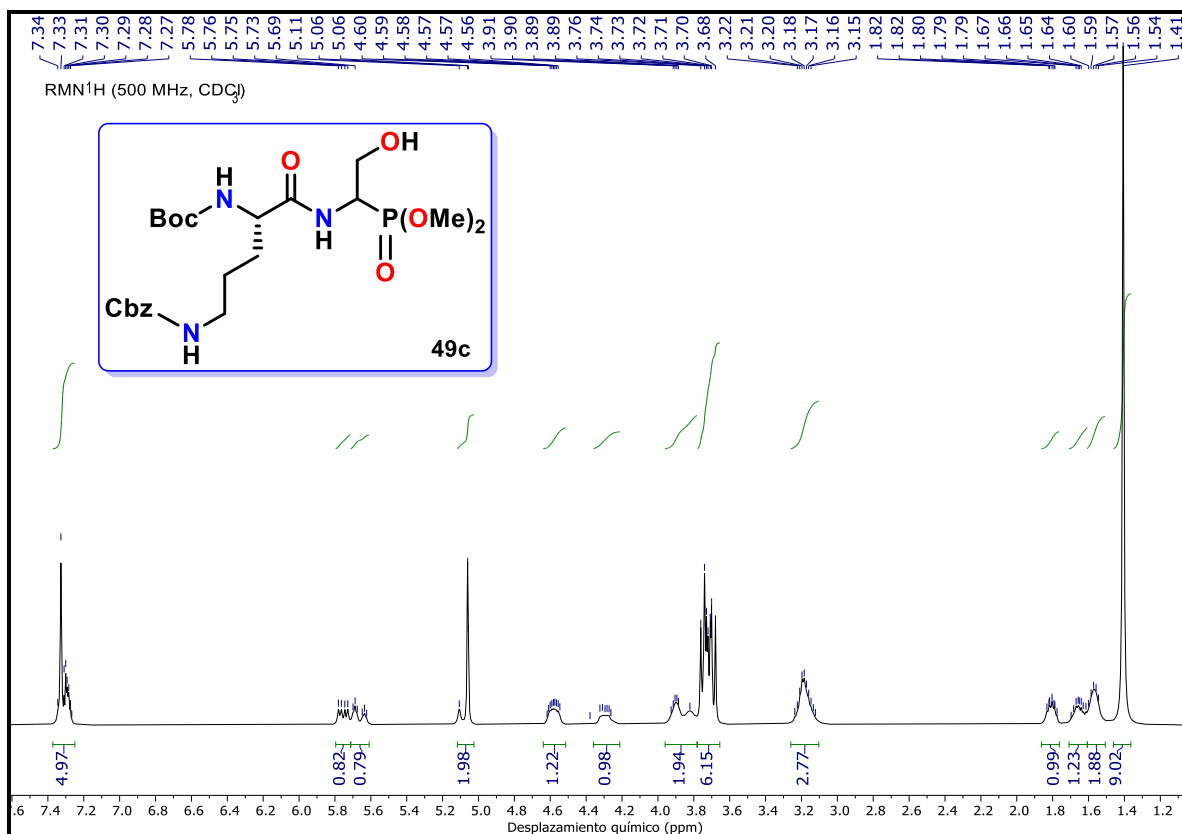


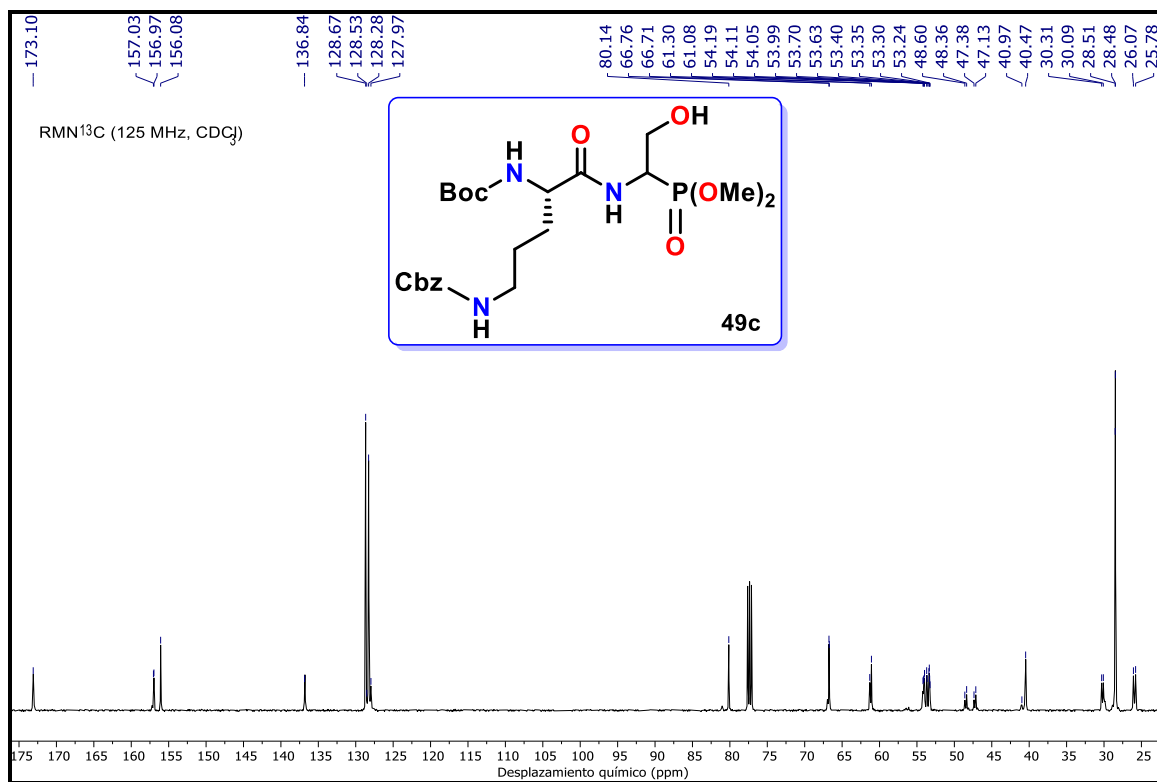


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49b**.



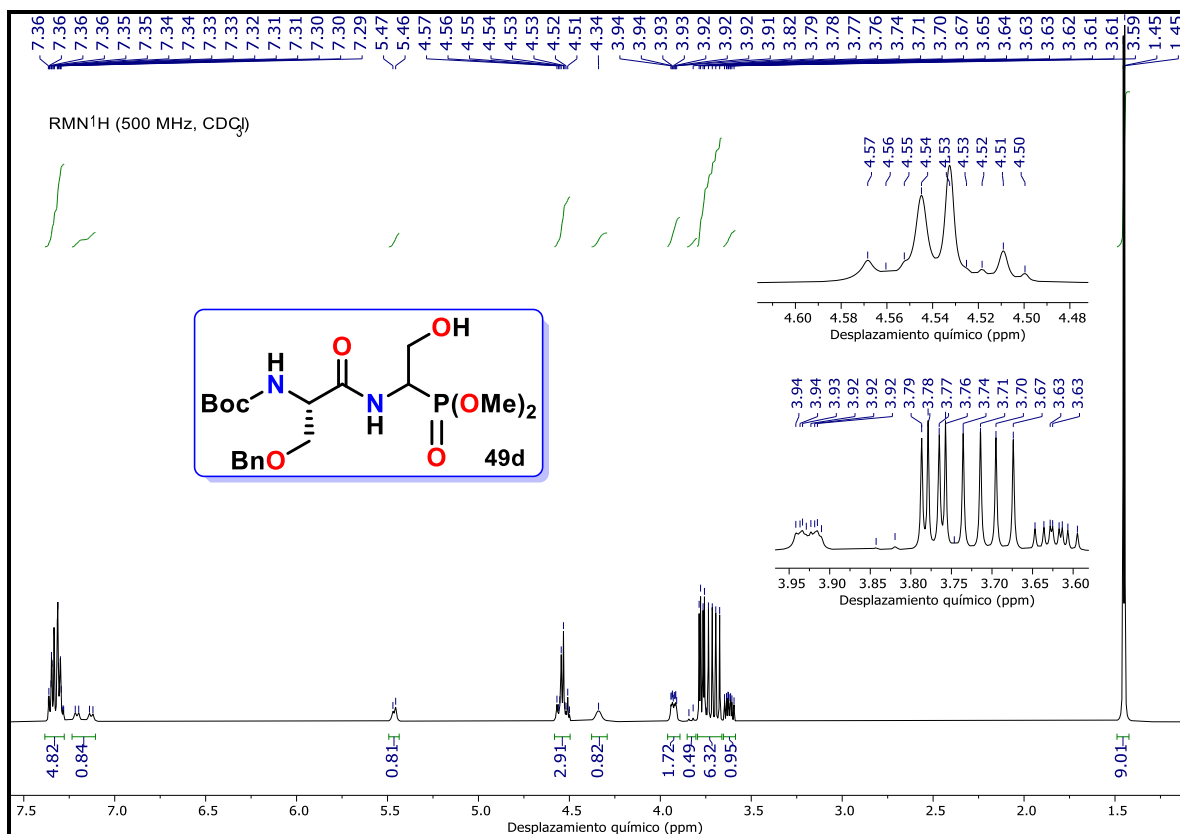
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49b**.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49c**.

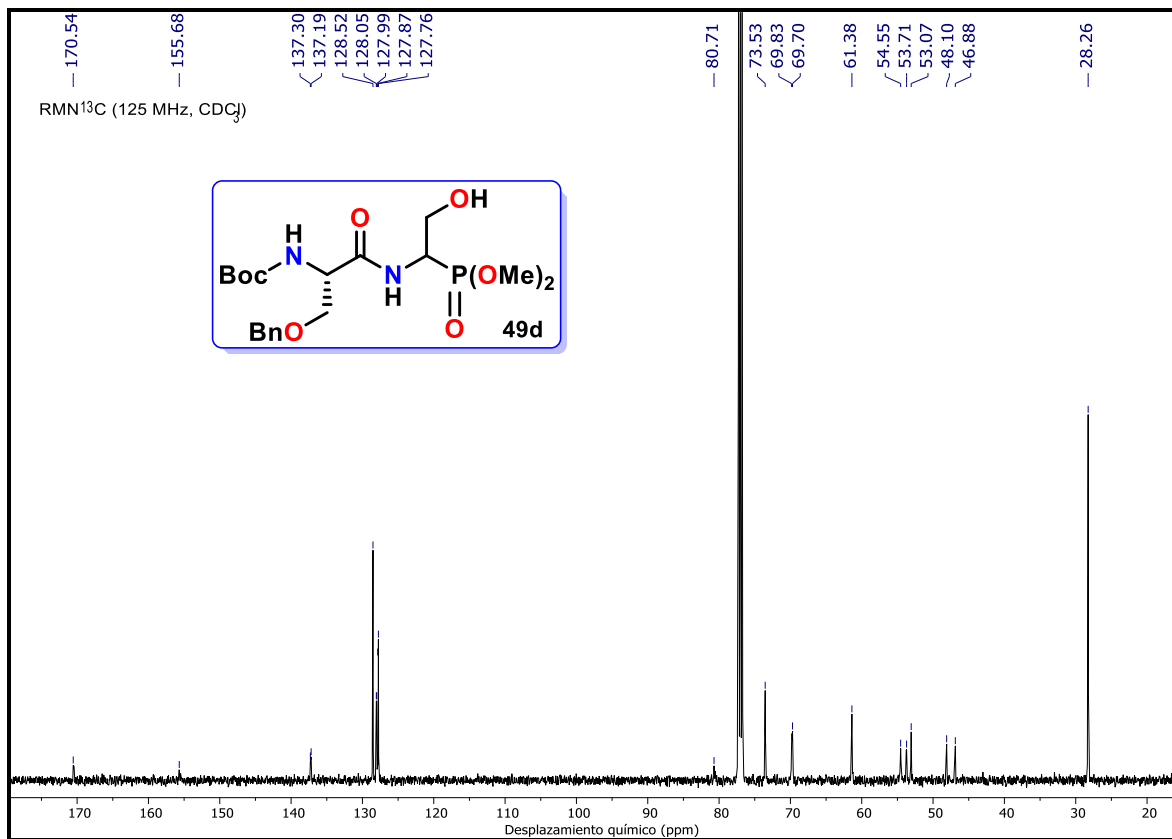


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49c**.

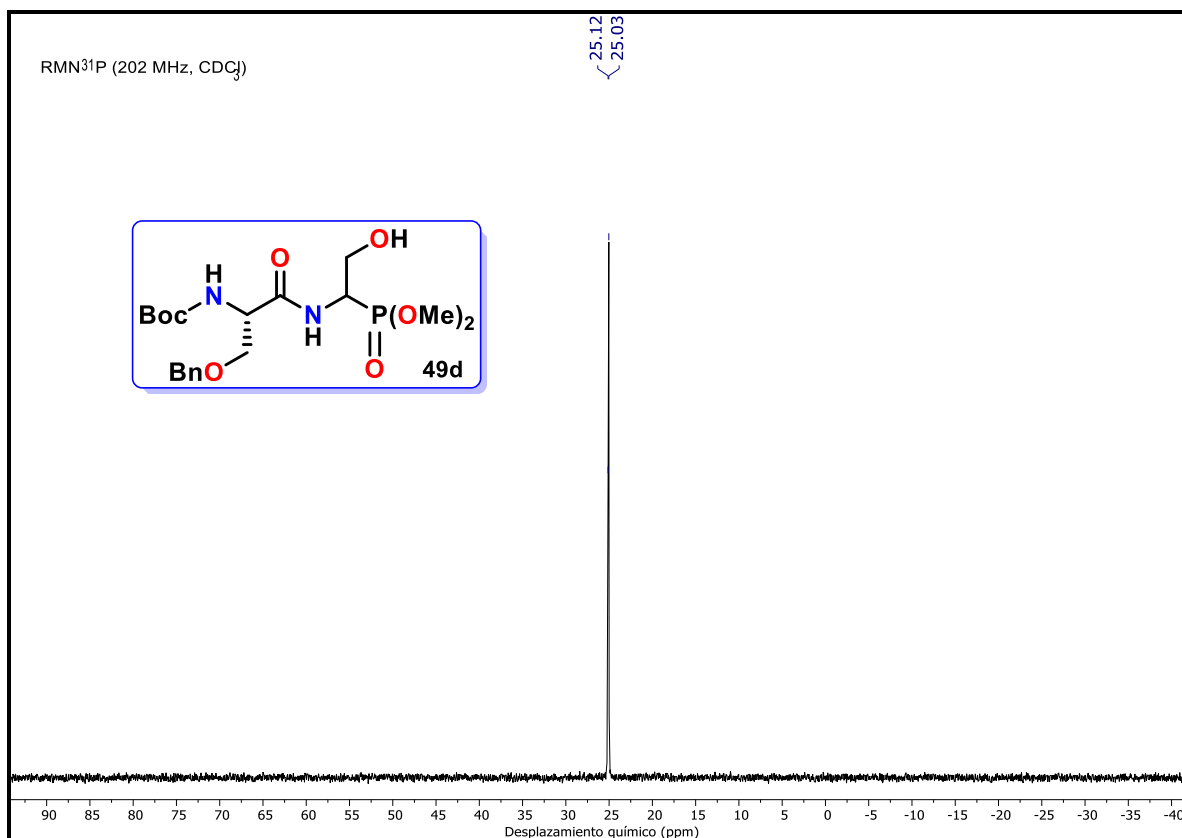




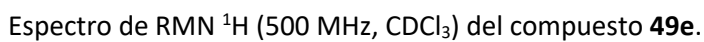
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49d**.

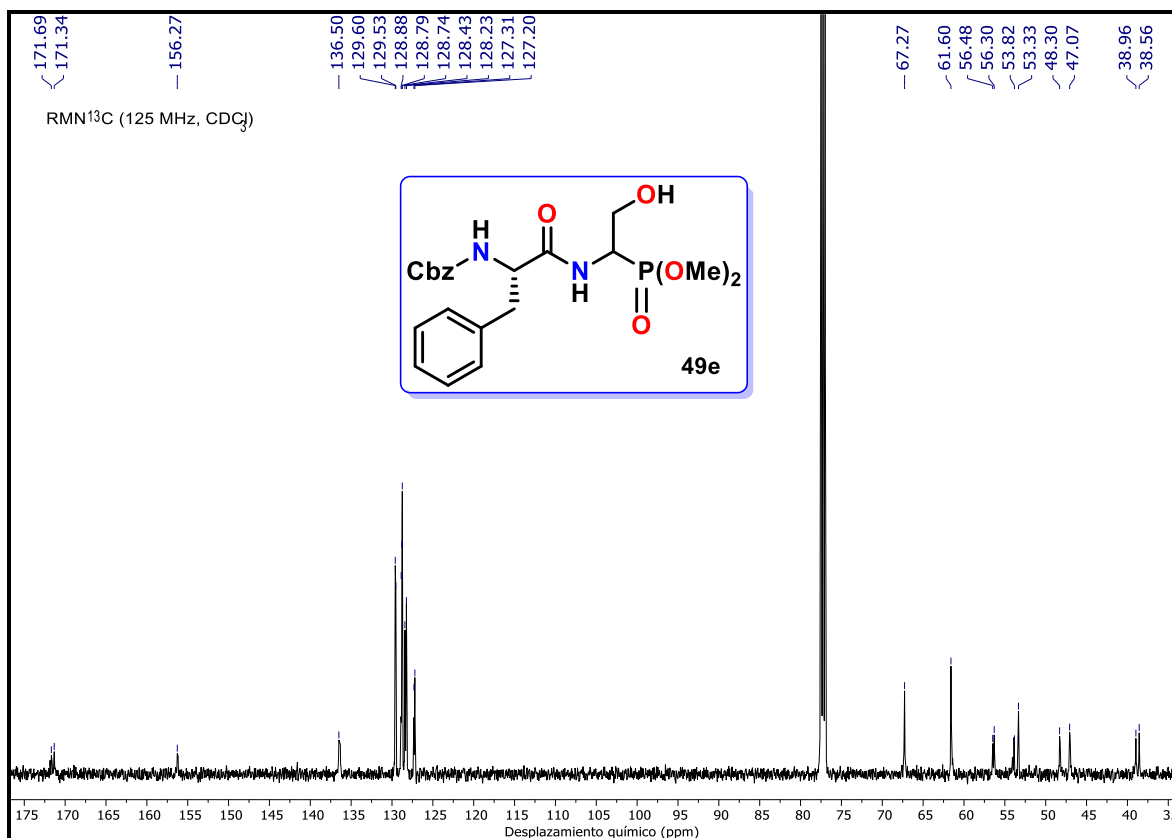


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49d**.

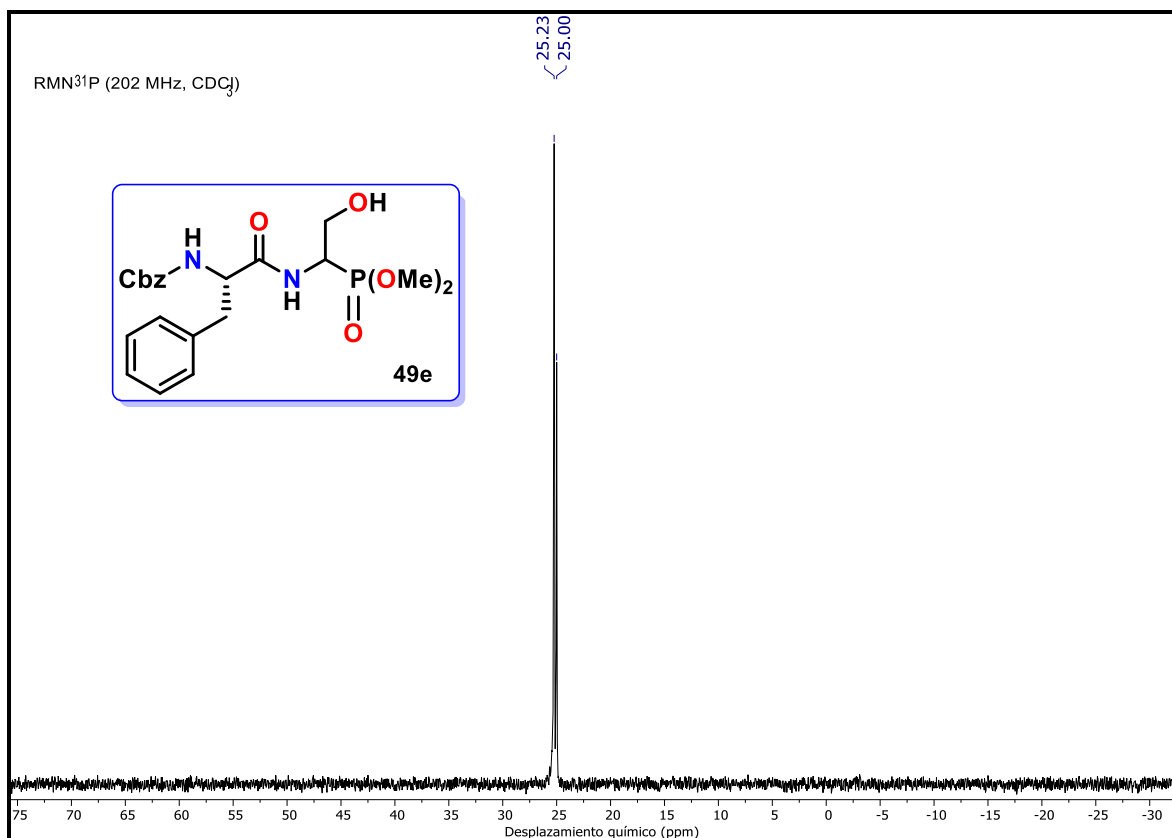


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49d**.

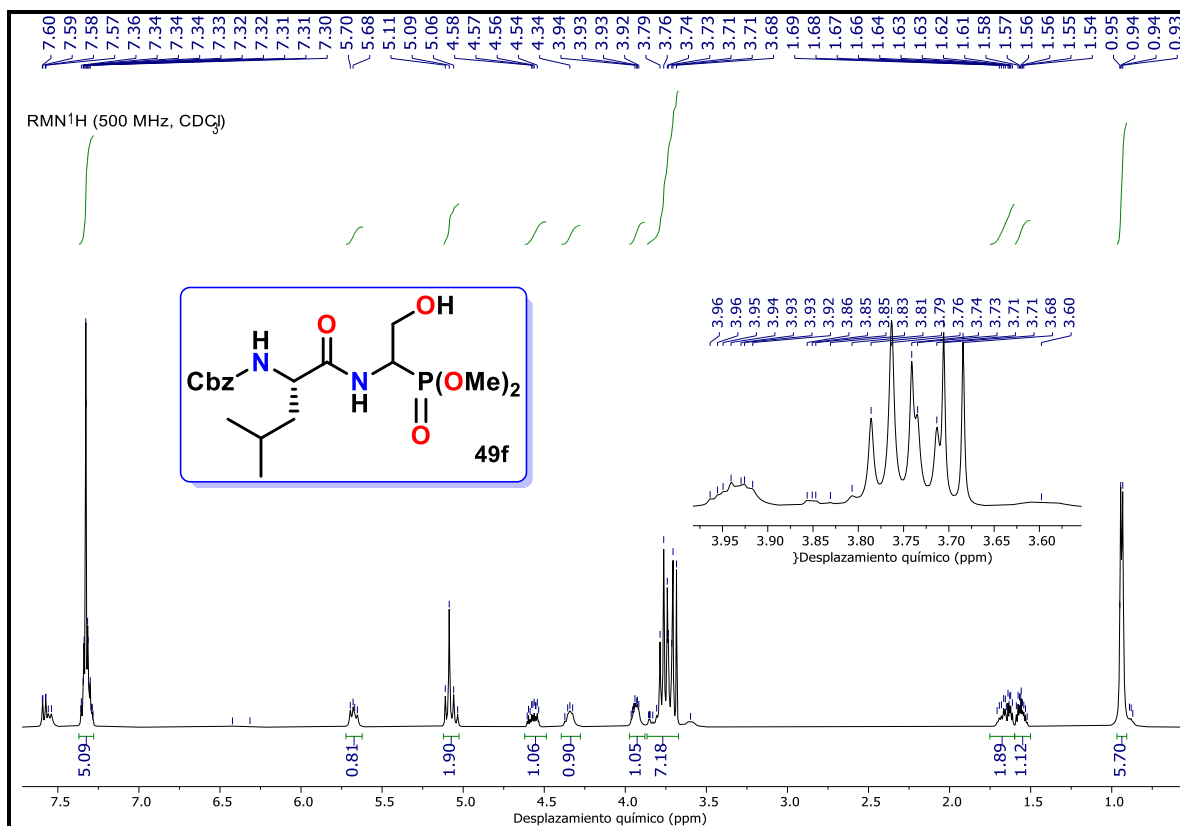




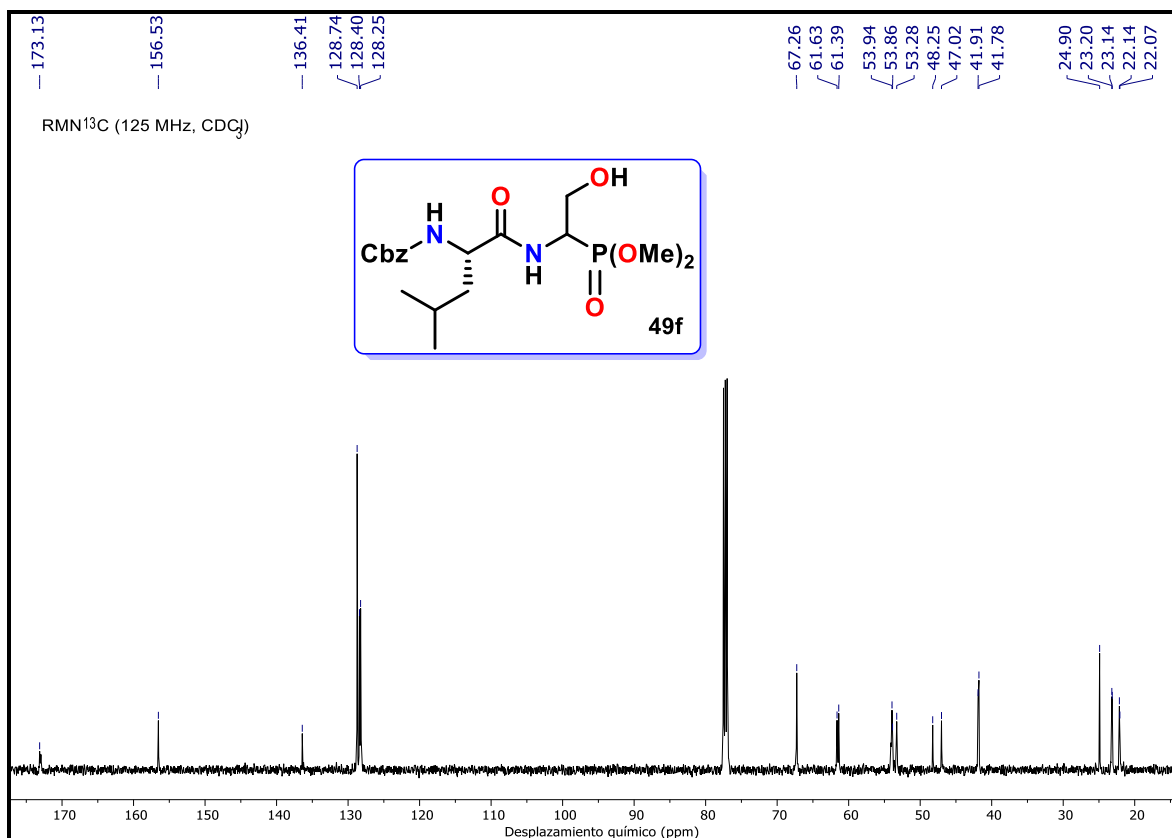
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49e**.



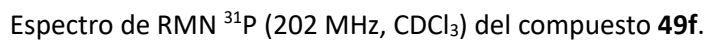
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49e**.



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49f**.

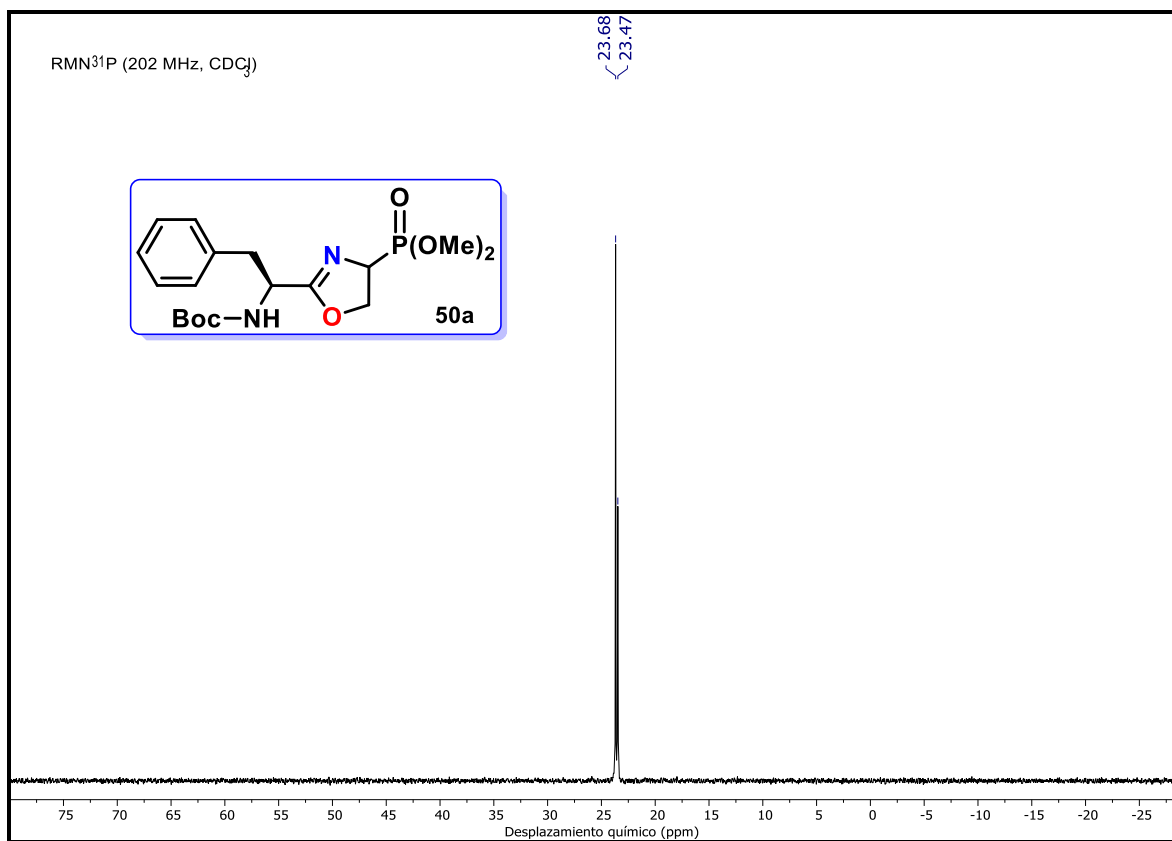


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **49f**.

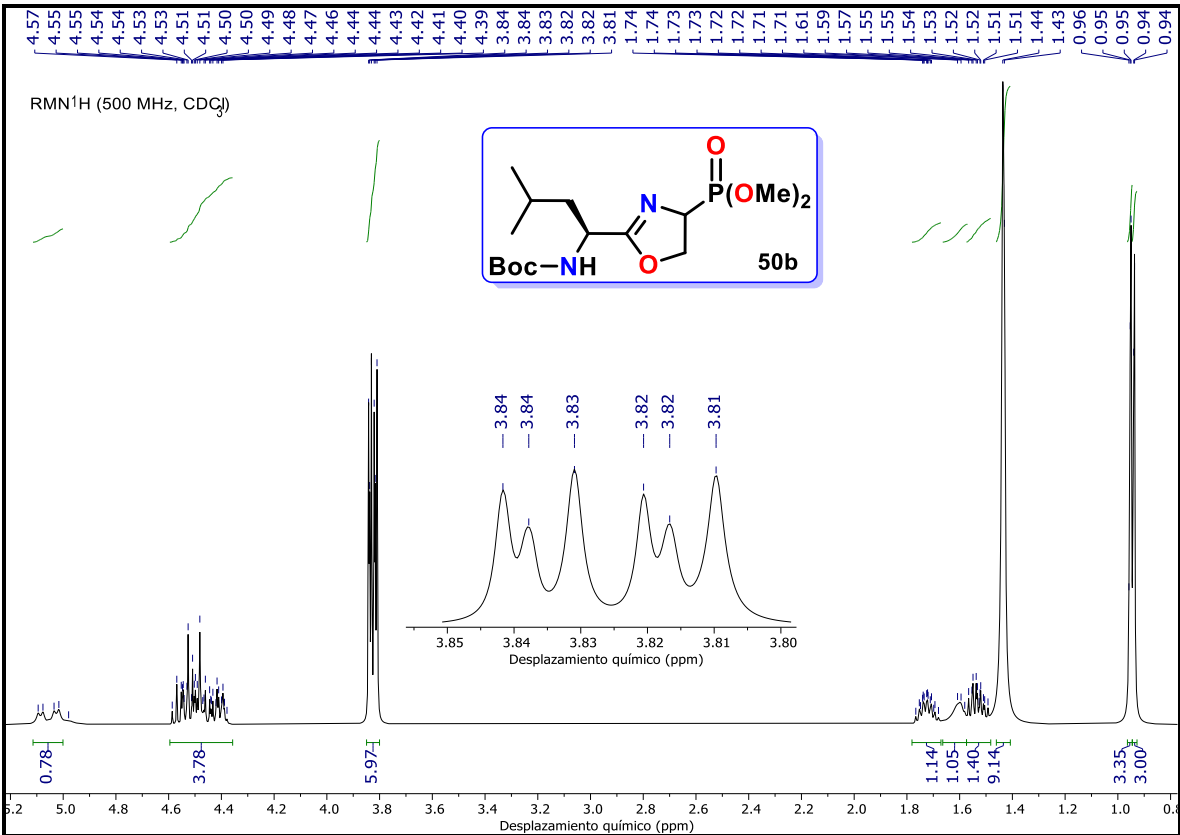




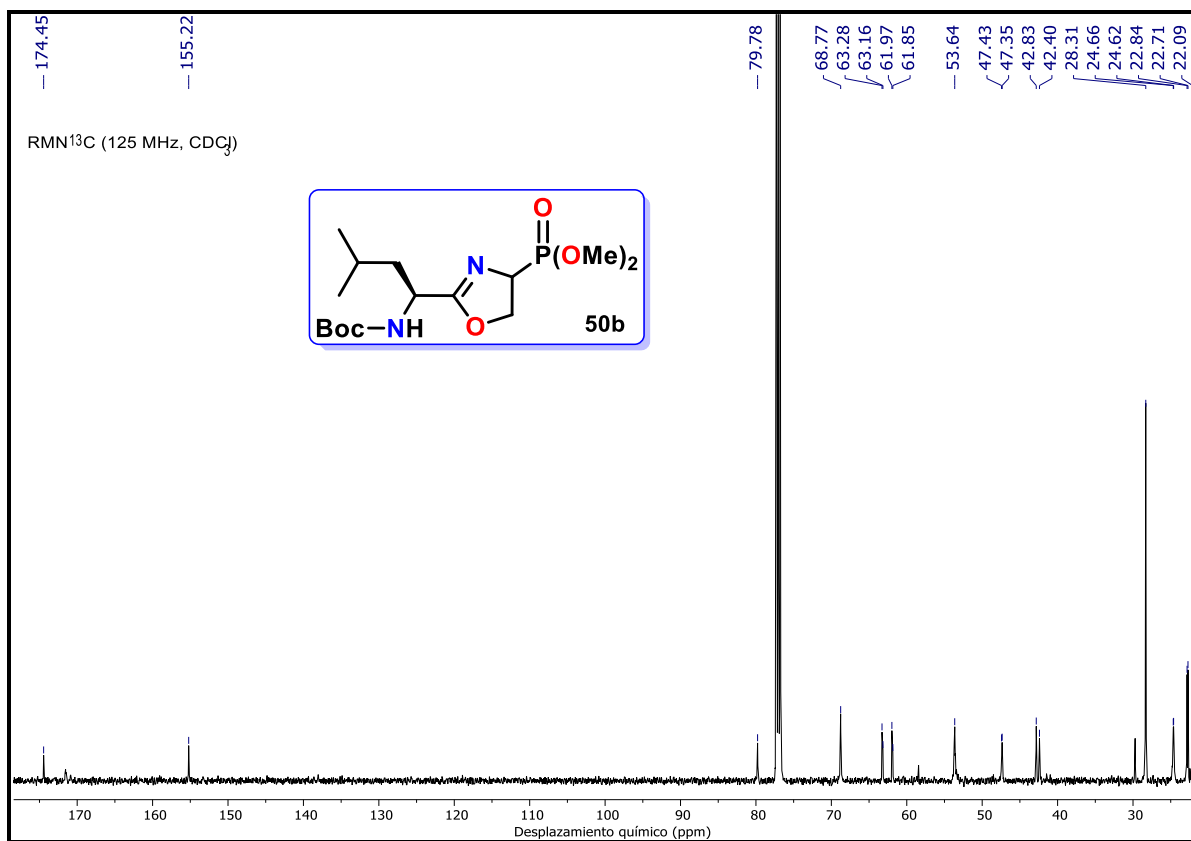




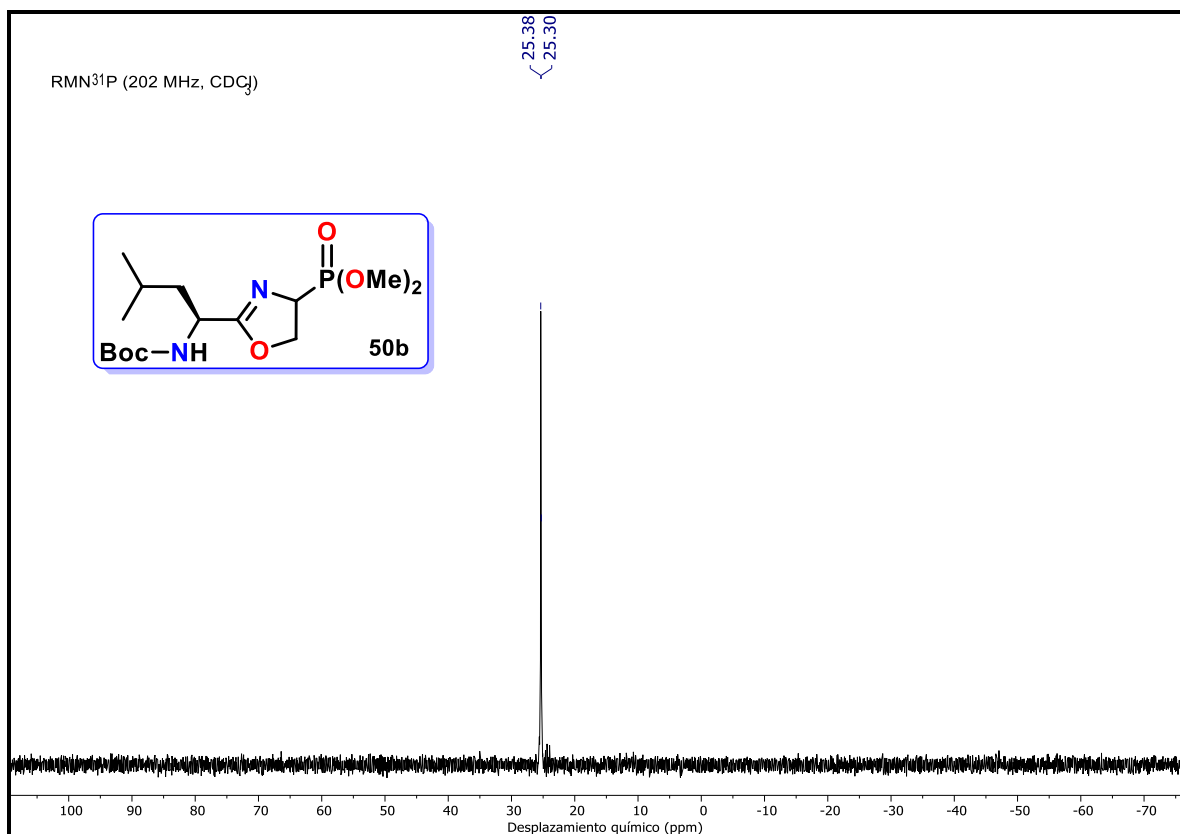
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50a**.



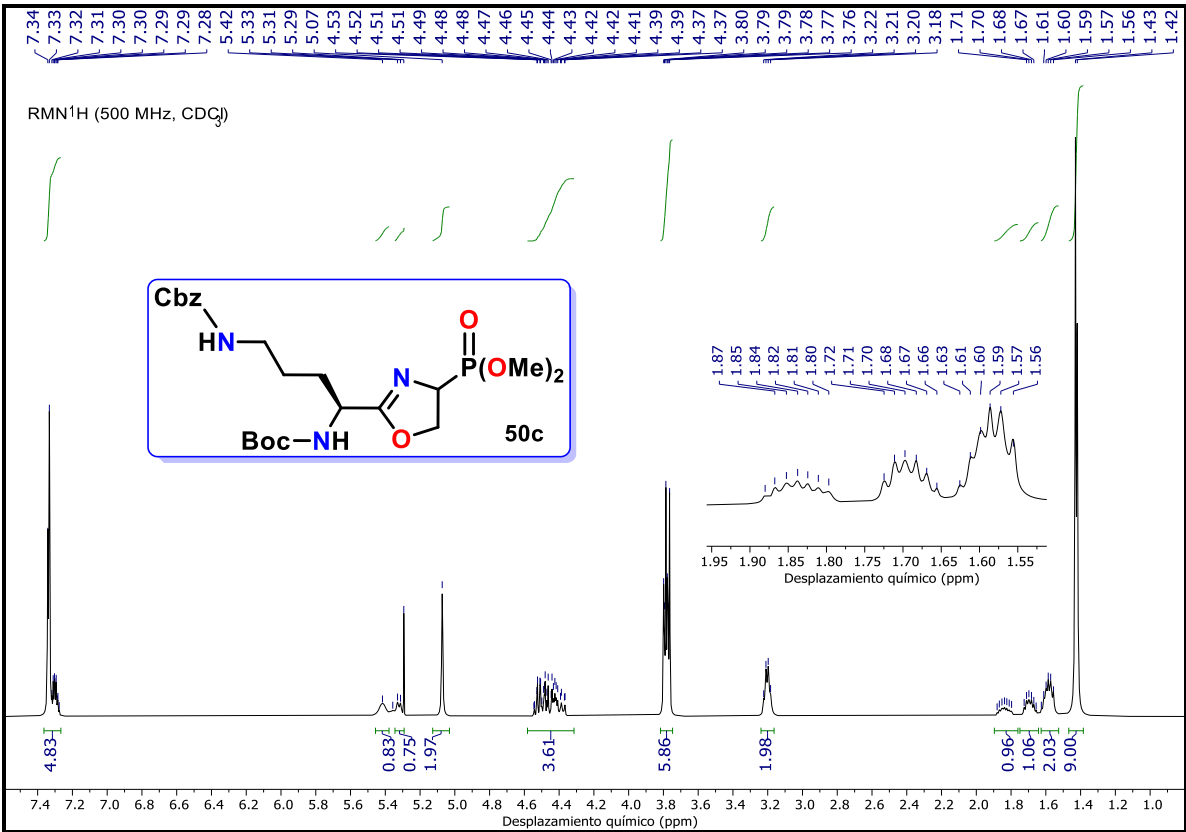
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50b**.



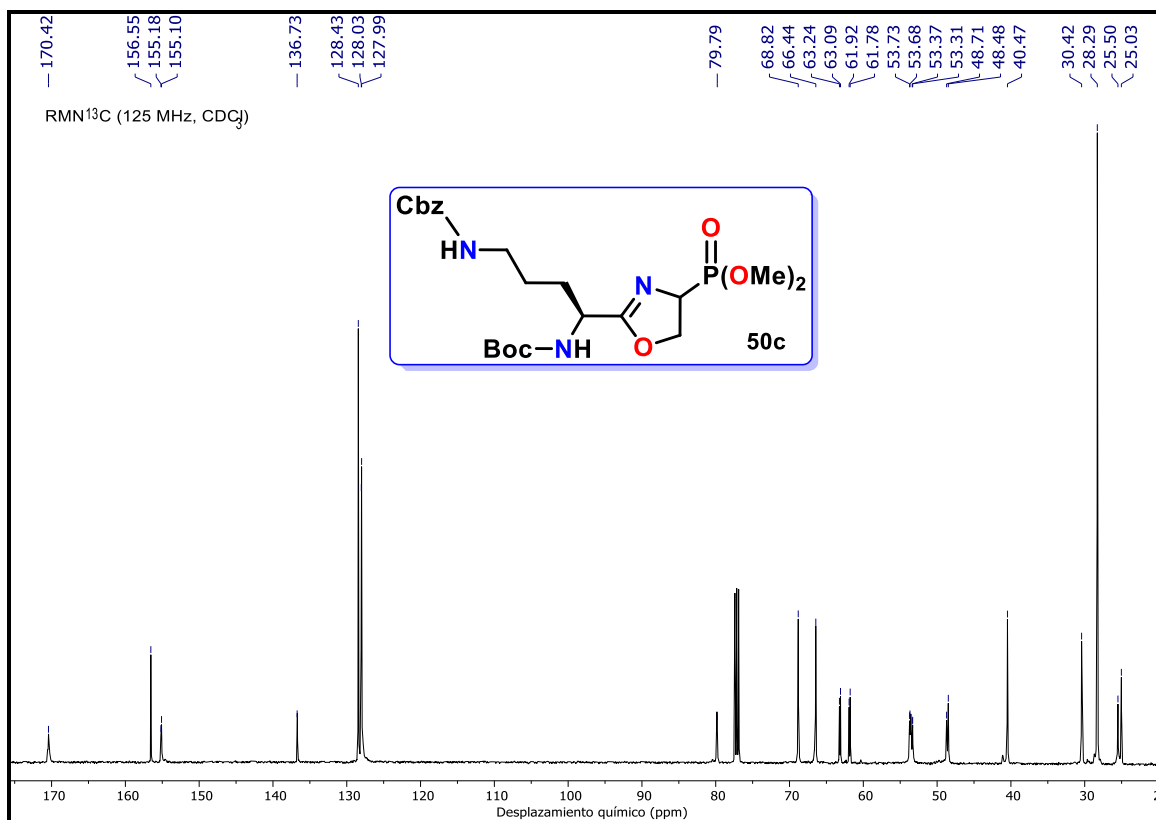
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50b**.



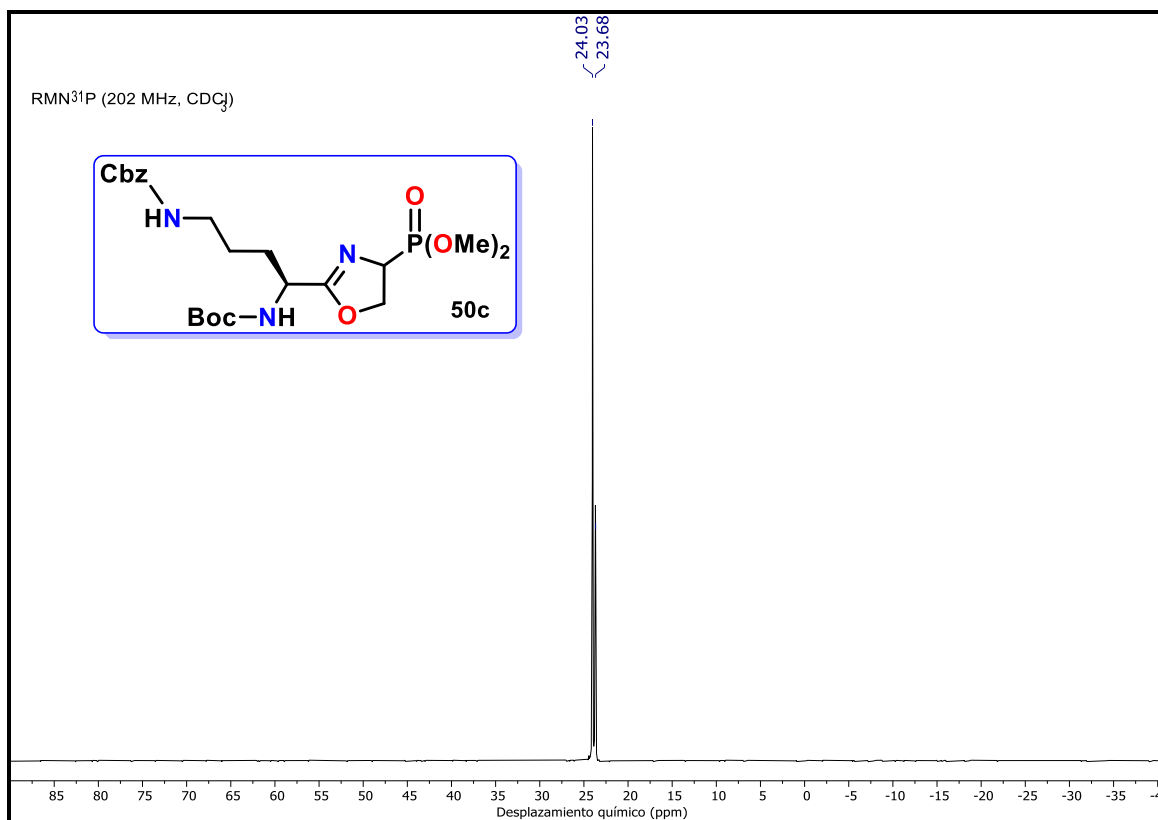
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50b**.



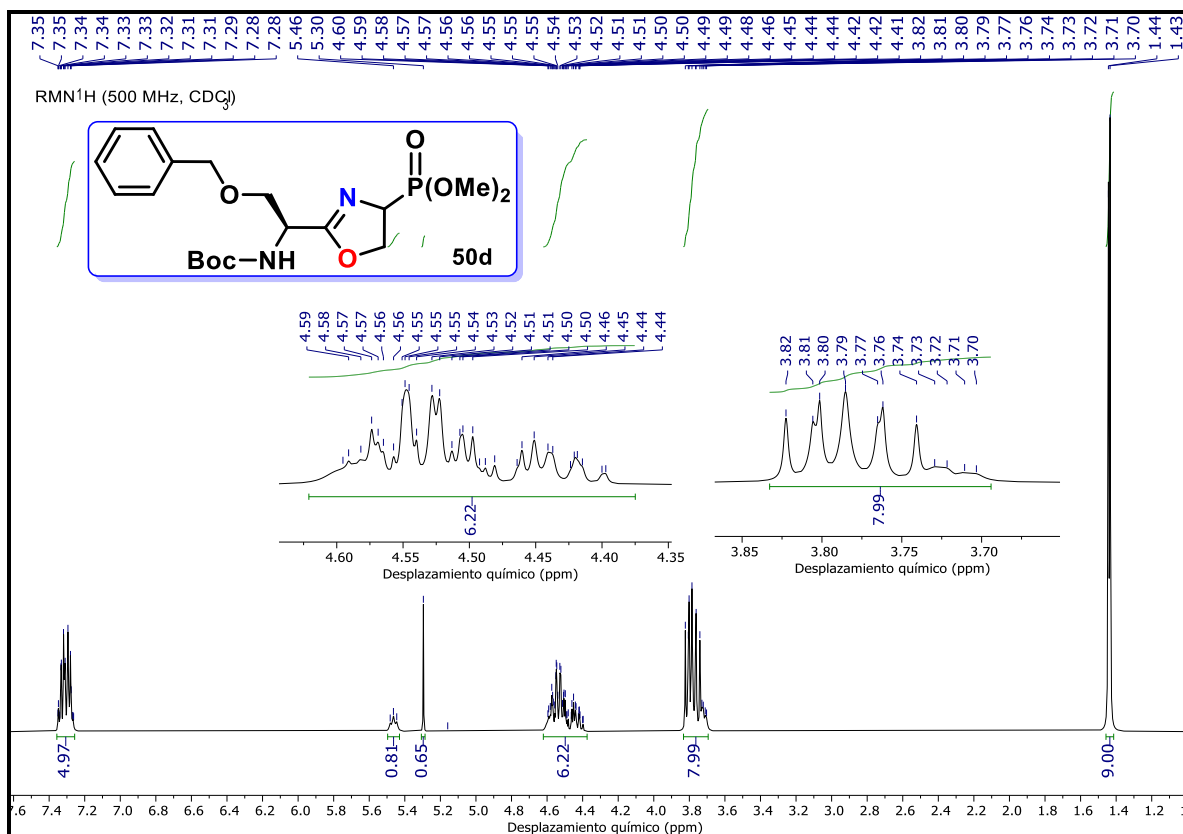
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50c**.

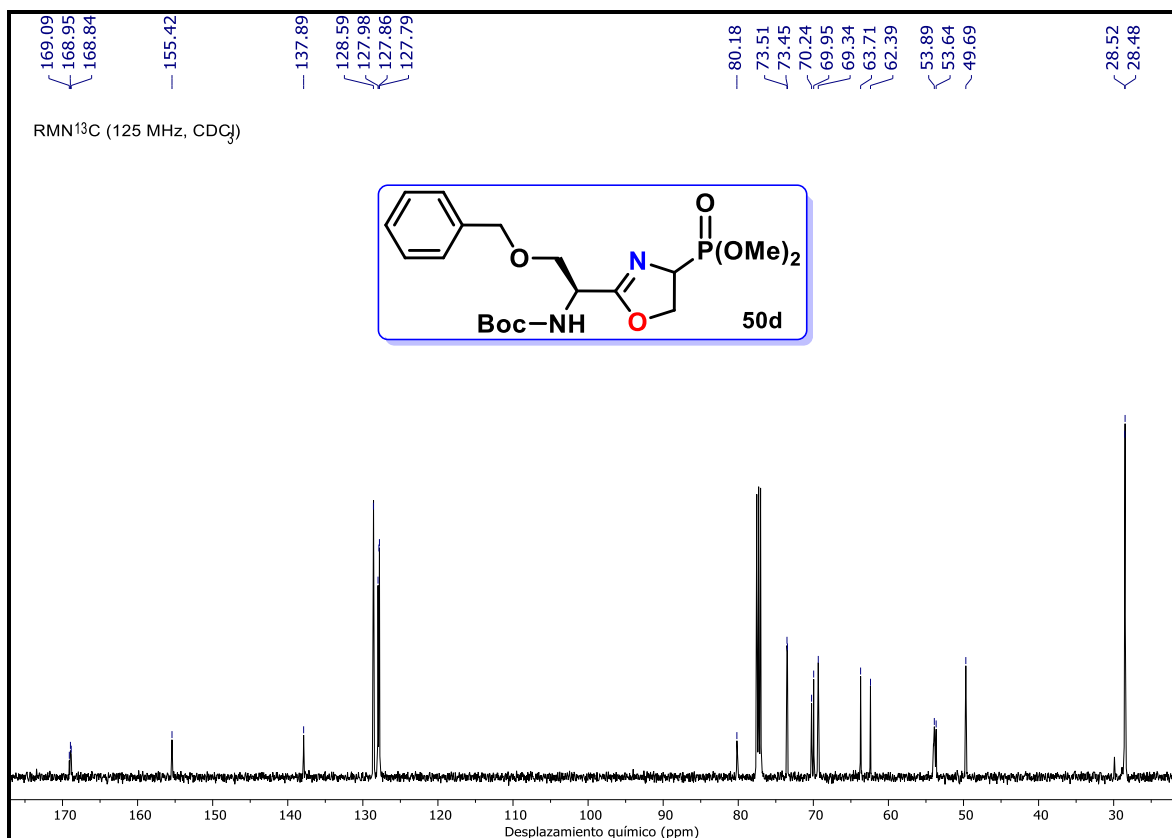


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50c**.

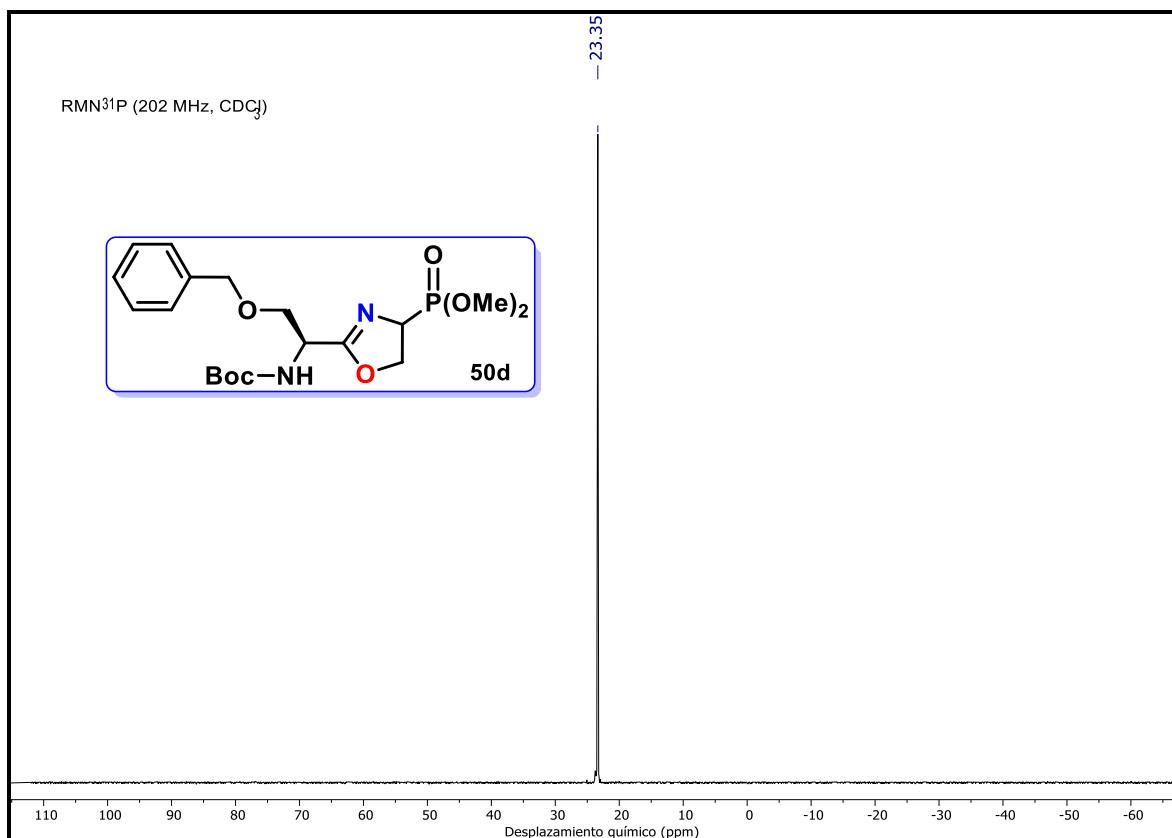


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50c**.

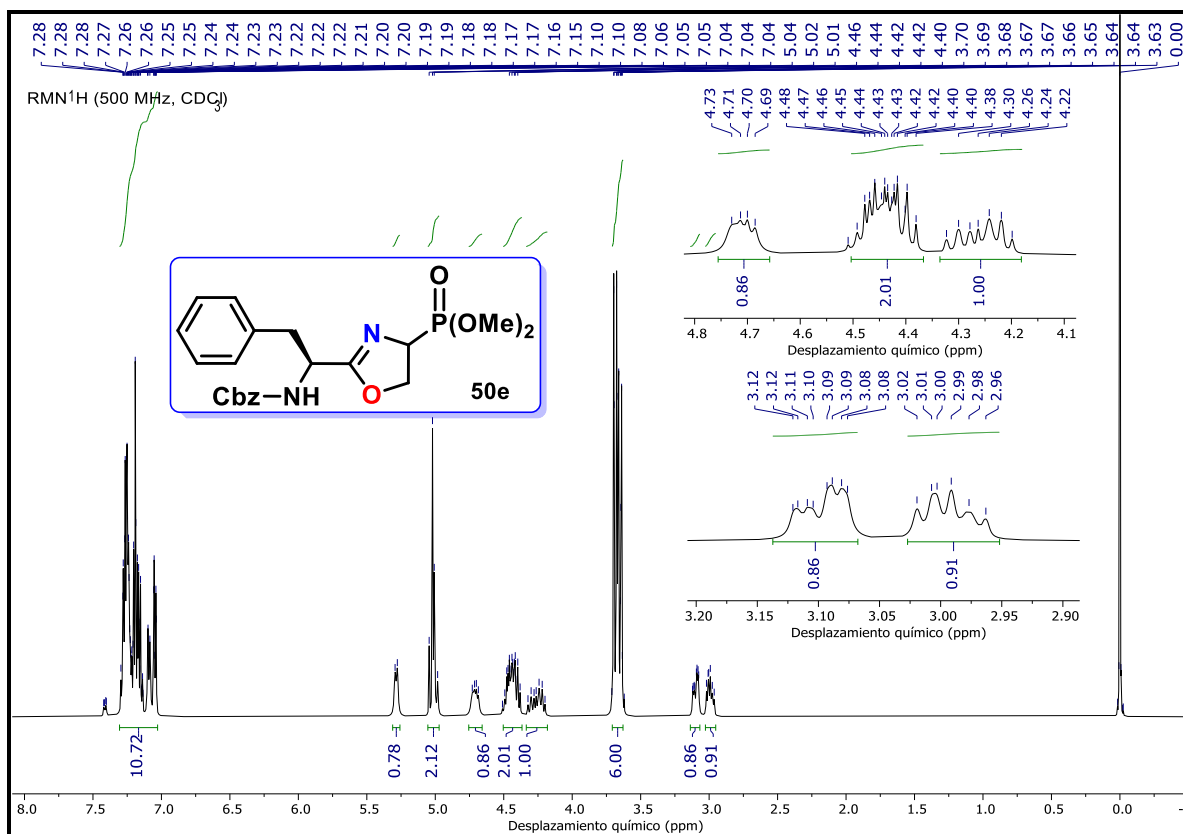
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50d**.

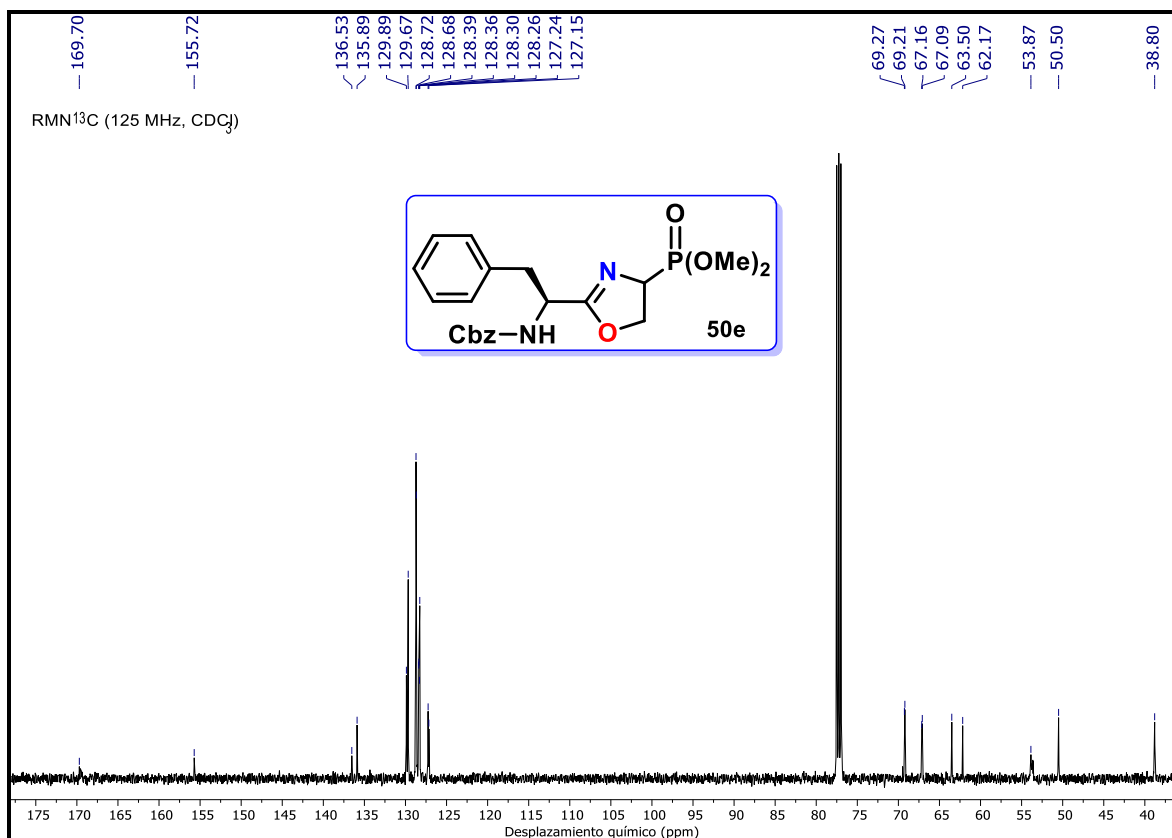


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50d**.

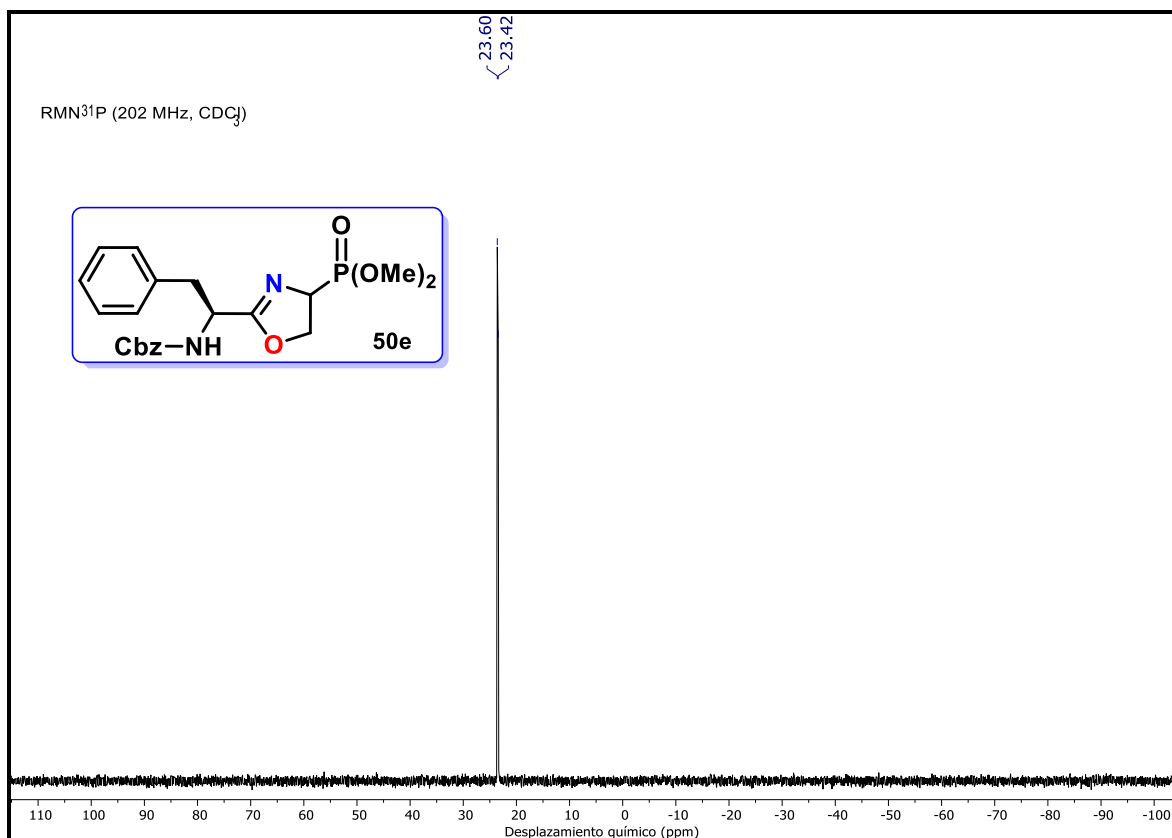


Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50d**.

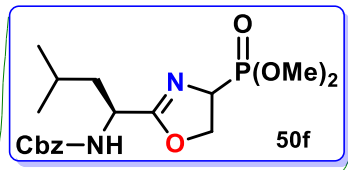
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50e**.



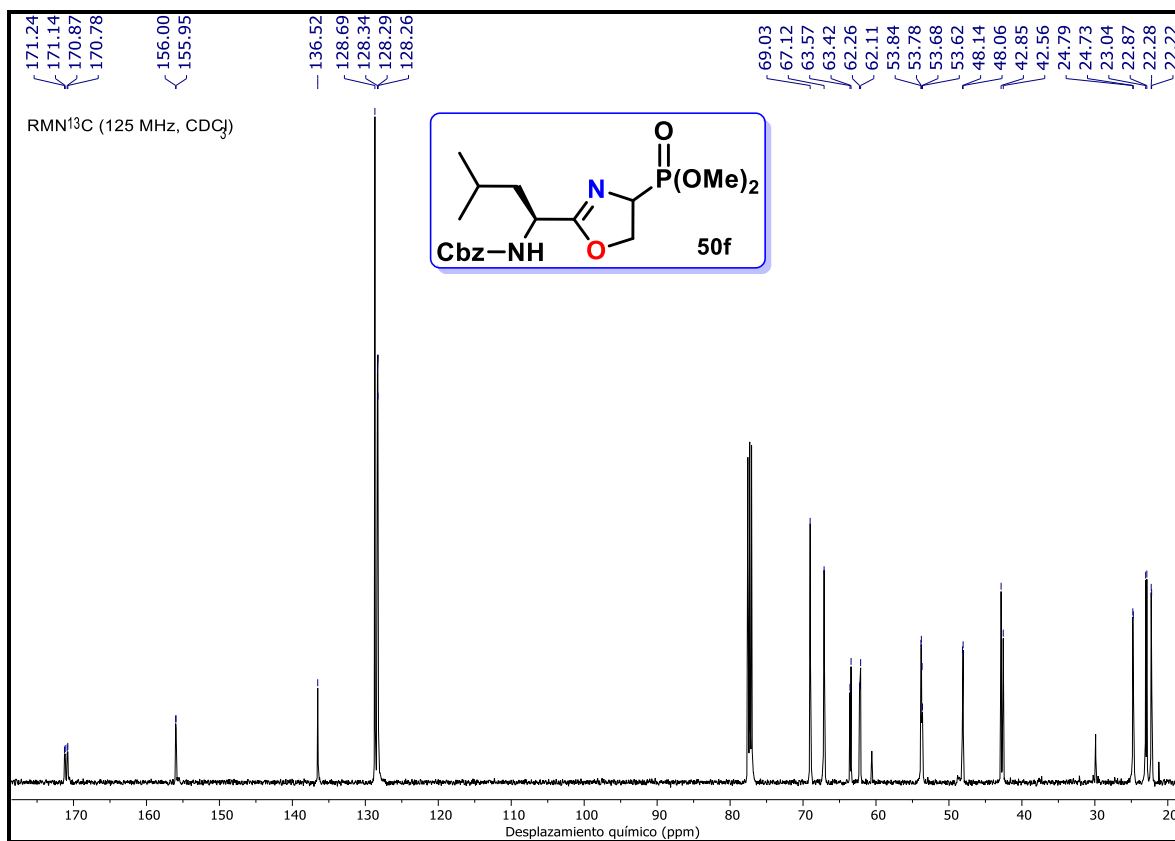
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50e**.



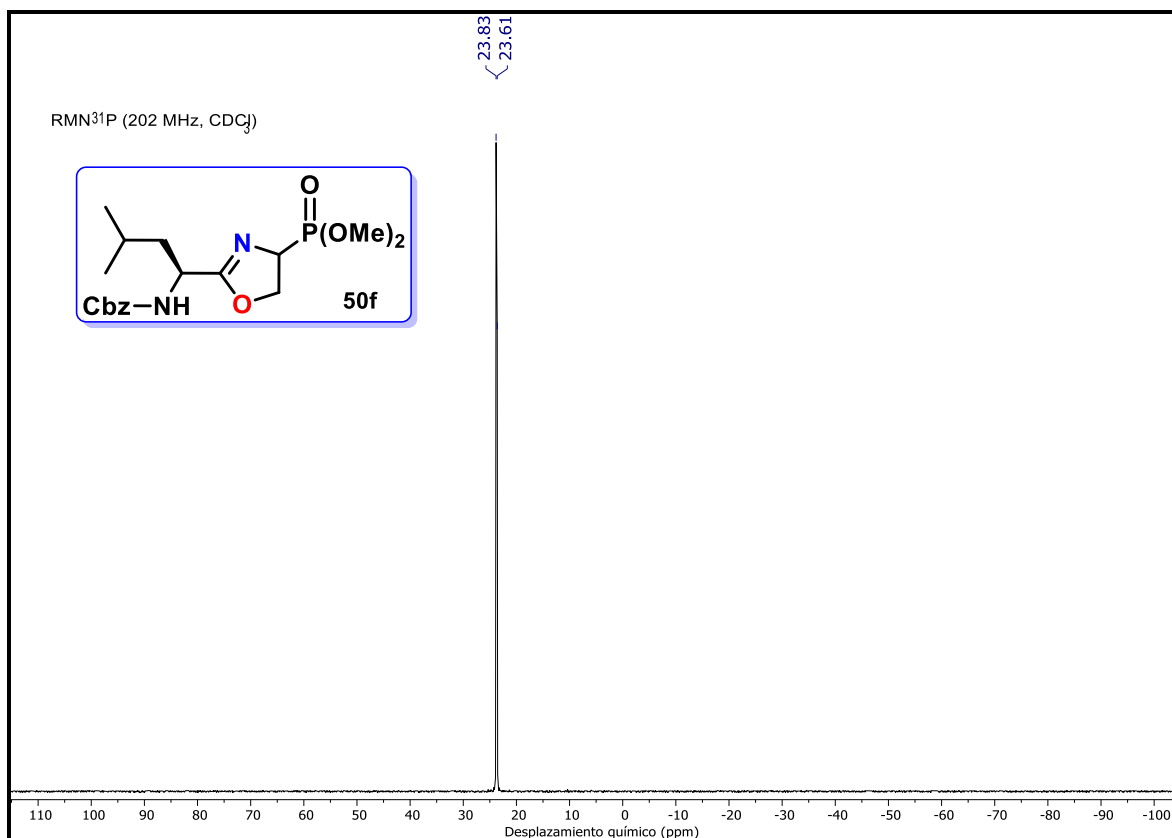
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50e**.



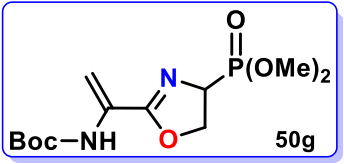
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50f**.



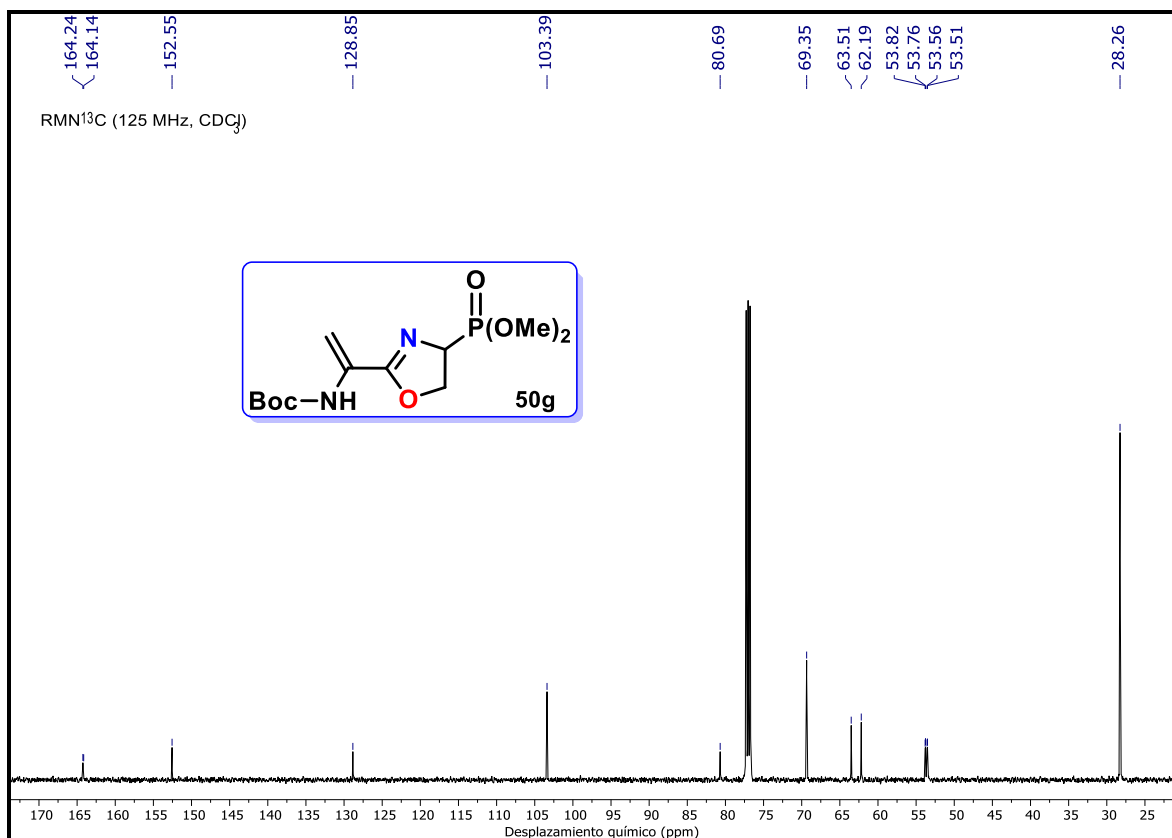
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50f**.



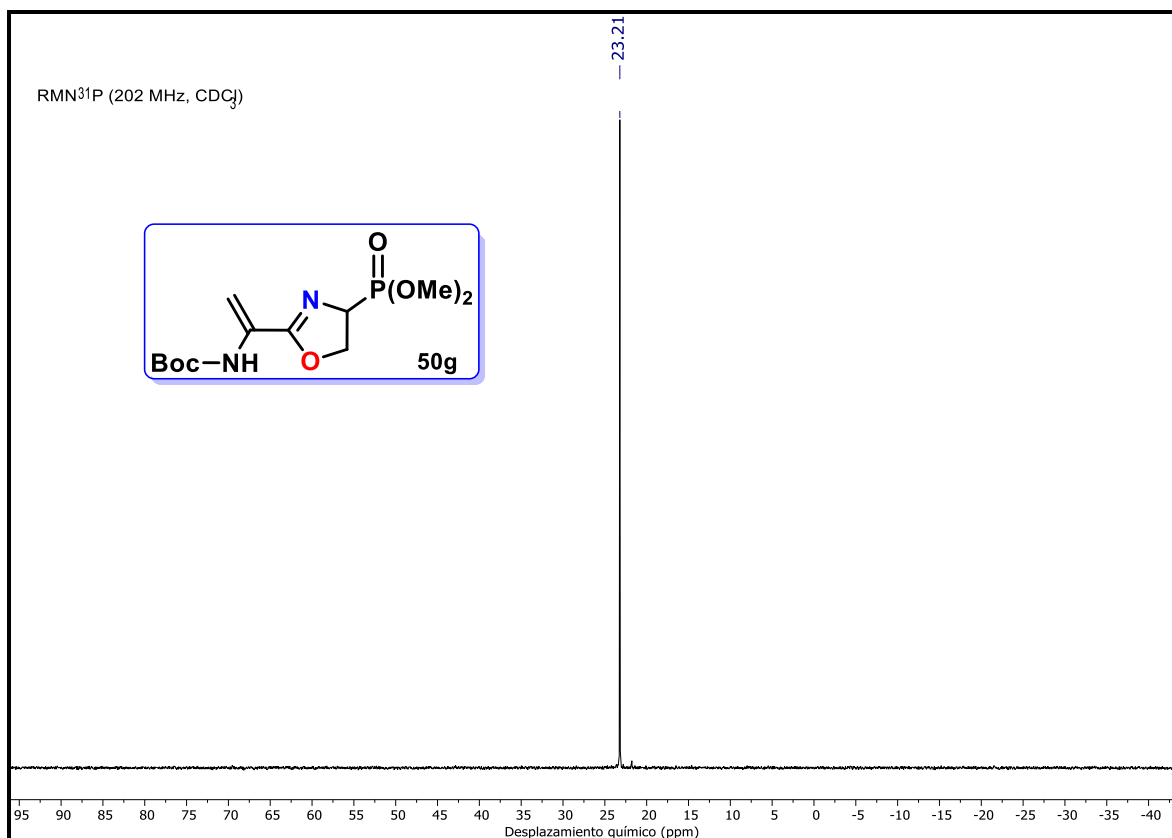
Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50f**.



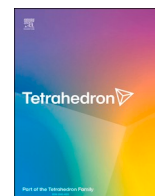
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **50g**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50g**.



Espectro de RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **50g**.



# Synthesis of novel 2-alkyl and 2-aryl 4-phosphorylated oxazolines from dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate

Víctor Manuel Pérez-Piña<sup>a</sup>, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco<sup>b</sup>, Mario Ordoñez<sup>a,\*\*</sup>,  
Ivan Romero-Estudillo<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, Morelos, 62209, México

<sup>b</sup> Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, Morelos, 62209, México

<sup>c</sup> Secihti-Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, Morelos, 62209, México

## ARTICLE INFO

### Keywords:

Heterocyclic  $\alpha$ -aminophosphonates  
Oxazolines  
Oxazoles  
Imidates  
Phosphoserine  
One-pot reaction

## ABSTRACT

Herein, we report the synthesis of novel 2-alkyl and 2-aryl substituted 4-phosphorylated oxazolines. The synthesis involves a one-pot cyclization reaction between dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate and several imidate derivatives, prepared under Pinner reaction conditions. This approach produced 2-phenyl and 2-(*p*-methoxyphenyl) phosphorylated oxazolines and 2-alkyl substituted oxazolines, including a cyclopropyl derivative in good yields. Oxidation of the 2-phenyl phosphorylated oxazoline using DDQ led to the formation of the corresponding phosphorylated oxazole. This method can be easily extended to a wide variety of imidates with different substituents and also offers a practical and versatile approach for advancing research in azaheterocyclic phosphonates.

## 1. Introduction

Heterocycles are an important class of compounds, renowned for their prevalence in nature as well as their chemical, biological and industrial applications [1–7]. Their impact extends beyond simple scientific interest; the study of these organic compounds is essential for driving innovation and enhancing the quality of life. Among the various heterocycles, five-membered rings containing nitrogen and oxygen atoms, such as oxazolines, hold significant importance due to their wide range of applications. For example, the oxazoline ND-005859, derived from serine is an antituberculosis agent and is a component of other more complex compounds with the similar biological activity [8,9] (Fig. 1).

Oxazolines also play a crucial role in the discovery of biologically active products, agrochemicals and advanced materials, serving as versatile scaffolds in organic synthesis [10–16]. On the other hand, the  $\alpha$ -aminophosphonate analogues of the corresponding  $\alpha$ -amino esters, represent an important class of compounds with multiple applications in medicinal and organic chemistry [17–22]. Phosphorus-substituted

heterocycles combine the exceptional properties of both fragments, establishing them as an important class of compounds [23,24]. To date, the literature reveals only a few examples showcasing the preparation of phosphorylated oxazolines [25–29]. In light of the significant importance of this class of compounds, our research presents a flexible and simple “one-pot” approach for the synthesis of 2-alkyl and 2-aryl substituted phosphorylated oxazolines, achieved through a straightforward transformation of dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate via imidate cyclization strategy.

## 2. Results and discussion

To begin with the synthesis of our target phosphorylated oxazolines, we concentrated the attention on the preparation of the common precursor, the dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** as a key starting material. Thus, the *N*-Cbz- $\alpha$ -phosphonoglycine trimethyl ester **1** was reacted with NaBH<sub>4</sub> in THF/MeOH mixture at 0–25 °C, affording the ( $\pm$ )-*N*-Cbz- $\alpha$ -phosphoserine **2** in 92 % yield. Cleavage of *N*-Cbz bond in **2** under catalytic hydrolysis conditions using Pd/C in MeOH at room

This article is part of a special issue entitled: Mexico published in Tetrahedron.

\* Corresponding author. Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, Morelos, 62209, México.

\*\* Corresponding author.

E-mail addresses: [palacios@uaem.mx](mailto:palacios@uaem.mx) (M. Ordoñez), [ivan.romeroest@uaem.mx](mailto:ivan.romeroest@uaem.mx) (I. Romero-Estudillo).

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2025.134471>

Received 3 December 2024; Received in revised form 8 January 2025; Accepted 11 January 2025

Available online 11 February 2025

0040-4020/© 2025 Elsevier Ltd. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

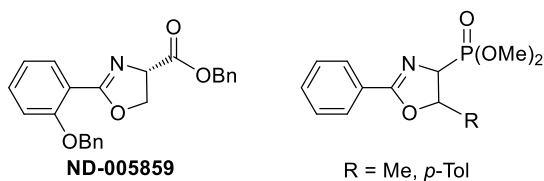


Fig. 1. ND-005859 and derivatives as antituberculosis agents.

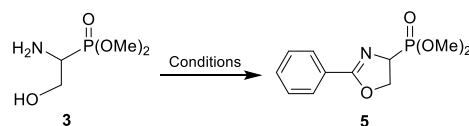
temperature, produced the dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** in 98 % yield (Scheme 1).

With dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** in hand, the next step was to establish the optimal conditions for its transformation into the desired phosphorylated oxazolines. For this purpose, we explored the application of some reaction conditions already described in the literature for the synthesis of 2-oxazolines derived from serine. Initially, dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** was reacted with *p*-anisaldehyde, molecular iodine and potassium carbonate at 70 °C [30]; however, under this reaction conditions the starting material **3** was recovered (Table 1, entry 1). In a second experiment, based on Karade et al. [31] method, dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** was reacted with *p*-anisaldehyde followed by the treatment with (diacetoxyiodo)benzene (DIB) as an oxidant agent in dichloromethane at room temperature, obtaining the 2-phenyl phosphorylated oxazoline **5** in 14 % yield (Table 1, entry 2); whereas, the use of *N*-bromosuccinimide (NBS) as an oxidizing agent [32], produced the 2-phenyl phosphorylated oxazoline **5** in only 9 % yield (Table 1, entry 3). On the other hand, the imidates have been used as excellent building blocks for the synthesis of 2-oxazolines [33,34]. In this context, the “one-pot” reaction of the dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** with ethyl benzimidate hydrochloride **4a** (1.0 eq) in dichloromethane at 45 °C [35,36], afforded the 2-phenyl phosphorylated oxazoline **5** in 41 % yield (Table 1, entry 4). Finally, when ethyl benzimidate hydrochloride (1.3 eq) was used, the 2-phenyl phosphorylated oxazoline **5** was obtained in 66 % yield (Table 1, entry 5). Similar results were observed when 1.5 equivalents of ethyl benzimidate hydrochloride were used.

With the best reaction conditions established above, we then turned our attention to investigate the scope and versatility of this method in the synthesis of several phosphorylated oxazoline. Thus, the scope of the “one-pot” reaction was tested with dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** and the imidates **4b-g**, which were synthesized from the corresponding nitrile derivatives and alcohols using the Pinner protocol [37,38] (see: Supplementary, Table 1). The study starts with an exploration of imidates containing alkyl groups, including cyclic derivatives. Thus, the reaction of dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** with ethyl acetimidate hydrochloride **4b** at 45 °C, afforded the 2-methyl phosphorylated oxazoline **6** in 73 % yield (Table 2, entry 1). The phosphorylated oxazoline **7** was obtained in 70 % yield when the ethyl propionimidate

Table 1

Optimization reaction conditions for the preparation of 2-phenyl phosphorylated oxazoline **5**.



| Entry | Conditions                                                                                                                | 5 (Yield %) |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 1     | (1) 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO<br>(2) I <sub>2</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / <i>t</i> -BuOH, 70 °C | –           |
| 2     | (1) 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO<br>(2) DIB/DCM, r.t.                                                           | 14          |
| 3     | (1) 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO<br>(2) NBS/DCM, r.t.                                                           | 9           |
| 4     | PhC(=NH)OEt·HCl ( <b>4a</b> ) <sup>a</sup>                                                                                | 41          |
| 5     | PhC(=NH)OEt·HCl ( <b>4a</b> ) <sup>b</sup>                                                                                | 66          |

<sup>a</sup> (1.0 equiv), DCM, 45 °C.

<sup>b</sup> (1.3 equiv), DCM, 45 °C.

hydrochloride **4c** was employed (Table 2, entry 2). Additionally, the potential of this protocol was explored in the reaction of dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** with the alkyl imidates **4d-f**, obtaining the 2-alkyl phosphorylated oxazolines **8–10** in 67, 72 and 71 % yields, respectively (Table 2, entries 3–5). Finally, the one-pot reaction of dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate **3** with ethyl 4-methoxybenzimidate hydrochloride **4g** at 45 °C, produced the 2-(*p*-methoxyphenyl) phosphorylated oxazoline **11** in 65 % yield (Table 2, entry 6).

The oxazolines core represents a useful synthetic intermediate that can be functionalized using conventional methods to provide a variety of compounds. For example, the reaction of the 2-phenyl phosphorylated oxazoline **5** with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) in toluene at 80 °C, afforded the 2-phenyl phosphorylated oxazole **12** in 68 % yield (Scheme 2). Oxazoles, such as the compound **12**, are components of antiviral agents [39] and have been used in the preparation of phosphorylated amino acid derivatives [40–42].

These results show a practical and versatile method with broad potential for further applications, particularly in the study of azaheterocyclic phosphonates.

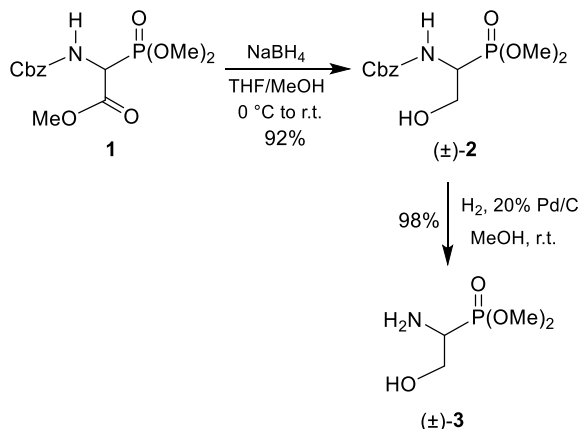
### 3. Conclusion and outlook

A high efficient “one-pot” method for the direct conversion of dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate into novel 2-alkyl and 2-aryl substituted phosphorylated oxazolines is presented. The key to the process involves the direct cyclization of dimethyl ( $\pm$ )-phosphoserinate with a range of imide derivatives. It is noteworthy that the products are obtained in good yields under mild reaction conditions, with a straightforward work-up and purification, making it a practical and versatile approach. This method can be easily extended to a wide variety of imidates with different substituents.

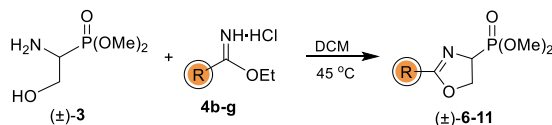
### 4. Experimental section

#### 4.1. General

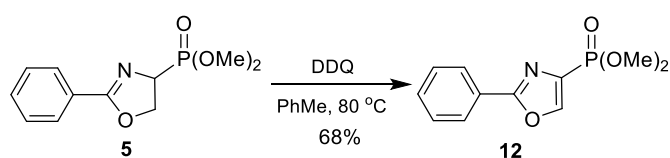
All commercial materials were used as received unless otherwise noted. Flash chromatography was performed with 230–400 mesh Silica Flash 60®. Thin layer chromatography was performed with pre-coated TLC sheets of silica gel (60 F<sub>254</sub>, Merck) and the plates were visualized with UV-light and ninhydrin. Melting points were determined with a Fisher-Johns apparatus and are uncorrected. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> on a Bruker AVANCE III HD (500.13 MHz) using TMS as internal reference and P(O)Ph<sub>3</sub> for <sup>31</sup>P. Chemical shifts ( $\delta$ ) are expressed in parts per million (ppm) and coupling constants



Scheme 1. Synthesis of the dimethyl  $\alpha$ -phosphoserinate ( $\pm$ )-3.

**Table 2**Synthesis of the 2-substituent phosphorylated oxazolines **6–11**.

| Entry | Imidates <b>4b–g</b> | Oxazolines <b>6–11</b> | Yield (%) |
|-------|----------------------|------------------------|-----------|
| 1     | <br><b>4b</b>        | <br><b>6</b>           | 73        |
| 2     | <br><b>4c</b>        | <br><b>7</b>           | 70        |
| 3     | <br><b>4d</b>        | <br><b>8</b>           | 67        |
| 4     | <br><b>4e</b>        | <br><b>9</b>           | 72        |
| 5     | <br><b>4f</b>        | <br><b>10</b>          | 71        |
| 6     | <br><b>4g</b>        | <br><b>11</b>          | 65        |

**Scheme 2.** Synthesis of phosphorylated oxazole.

(J) in Hertz. High resolution FAB<sup>+</sup> and Cl<sup>+</sup> mass spectra (HRMS) were obtained on a JEOL MStation MS-700. The ethyl benzimidate **4a**, ethyl acetimidate **4b**, ethyl propionimidate **4c** and ethyl isobutyrimidate **4d** hydrochlorides were acquired commercially. The spectroscopic data, including <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR for imidates **4e**, **4f**, **4g** and for the nitrile **13** are similar to those reported previously.

#### 4.2. General procedure for the preparation of the imidate hydrochlorides (**4e–g**)

A solution of the nitrile (1.0 equiv) in ethanol or methanol (8.0 equiv) under a nitrogen atmosphere was cooled to −5 °C and acetyl chloride (6.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 16.0 h. The resulting solution was evaporated under reduced pressure and the resulting solid was suspended in Et<sub>2</sub>O and stirred at 0 °C for 3.0 h. The suspension was allowed to reach room temperature, filtered, washed with Et<sub>2</sub>O, the residue was evaporated under reduced pressure yielding the corresponding imidate.

#### 4.3. Ethyl cyclopropanecarboximidate hydrochloride (**4e**) [43]

According to the general procedure. Cyclopropanecarbonitrile (1.00 g, 1.1 mL, 14.90 mmol), EtOH (5.49 g, 6.9 mL, 119.20 mmol) and acetyl chloride (7.01 g, 6.3 mL, 89.40 mmol) were reacted yielding the ethyl cyclopropanecarboximidate hydrochloride **4e** as a white solid (1.53 g, 68 %), m.p. 138–142 °C.

#### 4.4. Methyl 3-methylbutanimidate hydrochloride (**4f**) [43]

According to the general procedure. Isovaleronitrile (1.00 g, 1.2 mL, 12.02 mmol), MeOH (3.08 g, 3.9 mL, 96.16 mmol) and acetyl chloride (5.62 g, 5.1 mL, 72.00 mmol) were reacted yielding the methyl 3-methylbutanimidate hydrochloride **4f** as a white solid (0.74 g, 41 %), m.p. 156–159 °C.

#### 4.5. 4-Methoxybenzonitrile (**13**) [44]

A solution of NaN<sub>3</sub> (1.07 g, 16.51 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde (1.50 g, 1.3 mL, 11.00 mmol) in MeCN (4 mL) at 0 °C was treated with CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (3.17 g, 2.1 mL 33.00 mmol). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and was stirred for 24.0 h. Upon completion, the reaction was evaporated under reduced pressure and the residue was extracted with EtOAc and water. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography using hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40:60) as eluent, yielding the 4-methoxybenzonitrile **13** (1.03 g, 70 %) as a white solid. m.p. 55–57 °C.

#### 4.6. Ethyl 4-methoxybenzimidate hydrochloride (**4g**) [45]

According to the general procedure. 4-methoxybenzonitrile **13** (0.50 g, 3.75 mmol), EtOH (1.38 g, 1.7 mL, 30.00 mmol) and acetyl chloride (1.76 g, 1.6 mL, 22.50 mmol) were reacted yielding the ethyl 4-methoxybenzimidate hydrochloride **4g** as a white solid (0.18 g, 22 %), m.p. 120–123 °C.

#### 4.7. Benzyl (1-(dimethoxyphosphoryl)-2-hydroxyethyl)carbamate (**2**)

To a solution of *N*-Cbz- $\alpha$ -phosphonoglycine trimethyl ester **1** (0.25 g, 0.75 mmol) in dry THF (7 mL) under nitrogen atmosphere at 0 °C was treated with NaBH<sub>4</sub> (0.11 g, 3.01 mmol). Then, MeOH (3 mL) was added dropwise. Subsequently, the solution was allowed to reach room temperature for 30 min. Then, the reaction mixture was quenched with a NH<sub>4</sub>Cl solution and evaporated under reduced pressure. The organic layer was extracted with EtOAc (3  $\times$  20 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography using EtOAc/MeOH (95:05) as eluent, yielding the benzyl (1-(dimethoxyphosphoryl)-2-hydroxyethyl)carbamate **2** (0.21 g, 92 %) as a white solid. m.p. 108–110 °C. NMR <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.70 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.83 (ddd, *J* = 27.0, 11.9, 3.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.91–3.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.22 (ddd, *J* = 17.3, 9.8, 3.7 Hz, 1H, CHP), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.10 (d, *J* = 9.66 Hz, 1H, NH), 7.27–7.36 (m, 5H, H<sub>arom</sub>). NMR <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  49.8 (d, *J* = 155.3 Hz, CHP), 53.4 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.6 (d, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.0 (CH<sub>2</sub>OH), 67.5 (CH<sub>2</sub>O), 128.3, 128.4, 128.6, 136.2, 156.2 (d, *J* = 5.9 Hz, C=O). NMR <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  26.1. HMRS [FAB<sup>+</sup>]: Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>P [M+H]<sup>+</sup>, *m/z* 304.0950; found: 304.0968.

#### 4.8. Dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate (**3**)

A mixture of benzyl (1-(dimethoxyphosphoryl)-2-hydroxyethyl)carbamate **2** (0.25 g, 0.82 mmol) and 20 % Pd/C (w/w) in MeOH (5 mL) was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 3.0 h. The crude product was filtered over celite and washed with MeOH. The resulting solution was evaporated under reduced pressure, obtaining the dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate **3** as a yellow oil (0.14 g, 98 %). NMR <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.20 (ddd, *J* = 14.1, 6.8, 4.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.68 (ddd, *J* = 11.2, 8.1, 6.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.80 (ddd, *J* = 15.5, 11.1, 4.1 Hz, 1H, CHP), 3.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP) ppm. NMR <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  51.6 (d, *J* = 149.8 Hz, CHP), 53.6 (d, *J* = 6.8 Hz,

CH<sub>3</sub>OP), 53.8 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 63.0 (d, *J* = 3.18 Hz, CH<sub>2</sub>OH) ppm. NMR <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  26.1 ppm. HMRS [FAB<sup>+</sup>]: Calculated for C<sub>5</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>P [M+H]<sup>+</sup>, *m/z* 184.0739; found: 184.0744.

#### 4.9. General procedure for the preparation of the 2-alkyl and 2-aryl phosphorylated oxazolines (**5–11**)

A solution of the dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate **3** (1.0 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0 °C was treated with the corresponding imidate hydrochloride (1.3 equiv). The solution was heated at 45 °C for 18.0 h. After this time, the reaction mixture was dissolved in EtOAc and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using an EtOAc/MeOH (95:05) solvent mixture, yielding the corresponding phosphorylated oxazolines.

#### 4.10. Dimethyl (2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate (**5**)

According to the general procedure. Dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate **3** (0.13 g, 0.76 mmol) and ethyl benzimidate hydrochloride **4a** (0.18 g, 0.98 mmol) were reacted to produce the dimethyl (2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate **5** (0.13 g, 66 %) as a yellow oil. NMR <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.86 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.58–4.63 (m, 1H, CHP), 4.63–4.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHP), 7.41 (AB system, *J* = 7.3, Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.5 (AA'BB' system, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.97 (AB system, *J* = 1.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.98 (AB system, *J* = 1.2 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. NMR <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  53.6 (d, *J* = 7.2 Hz, (CH<sub>3</sub>OP), 53.9 (d, *J* = 7.2 Hz, (CH<sub>3</sub>OP), 63.7 (d, *J* = 164.8 Hz, (CHP), 68.5 (CH<sub>2</sub>CHP), 127.0 (d, *J* = 2.9 Hz, C<sub>ipso</sub>), 128.5, 128.7, 131.9, 166.7 (d, *J* = 12.9 Hz, (C=N) ppm. NMR <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  24.8 ppm. HMRS [FAB<sup>+</sup>]: Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>P [M+H]<sup>+</sup>, *m/z* 256.0739; found: 256.0742.

#### 4.11. Dimethyl (2-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate (**6**)

According to the general procedure. Dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate **3** (0.13 g, 0.76 mmol) and ethyl acetimidate hydrochloride **4b** (0.12 g, 0.98 mmol) were reacted to produce the dimethyl (2-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate **6** (0.10 g, 73 %) as a yellow oil. NMR <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.03 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.85 (d, *J* = 10.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.37 (dddd, *J* = 11.3, 9.8, 8.8, 1.4 Hz, 1H, CHP), 4.41–4.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHP) ppm. NMR <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.96 (CH<sub>3</sub>), 53.3 (d, *J* = 6.9 Hz, (CH<sub>3</sub>OP), 53.8 (d, *J* = 6.9 Hz, (CH<sub>3</sub>OP), 63.0 (d, *J* = 165.95 Hz, CHP), 68.1 (CH<sub>2</sub>CHP), 168.2 (d, *J* = 13.0 Hz, C=N) ppm. NMR <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  24.50 ppm. HMRS [FAB<sup>+</sup>]: Calculated for C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>P [M+H]<sup>+</sup>, *m/z* 193.05; found: 194.0575.

#### 4.12. Dimethyl (2-ethyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate (**7**)

According to the general procedure. Dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate **3** (0.13 g, 0.76 mmol) and ethyl propionimidate hydrochloride **4c** (0.13 g, 0.98 mmol) were reacted to produce the dimethyl (2-ethyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate **7** (0.10 g, 70 %), as a yellow oil. NMR <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.2 (qdd, *J* = 7.6, 2.8, 1.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 3.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>OP), 4.30 (tdt, *J* = 10.4, 9.0, 1.3 Hz, 1H, CHP), 4.34–4.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHP) ppm. NMR <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.3 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.3 (d, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 53.7 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>OP), 62.8 (d, *J* = 164.9 Hz, CHP), 67.9 (CH<sub>2</sub>CHP), 172.1 (d, *J* = 12.7 Hz, (C=N) ppm. NMR <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  24.55 ppm.

#### 4.13. Dimethyl (2-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate (8)

According to the general procedure. Dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate **3** (0.13 g, 0.76 mmol) and ethyl isobutyrimidate hydrochloride **4d** (0.13 g, 0.98 mmol) were reacted to produce the dimethyl (2-ethyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate **8** (0.10 g, 67 %), as a yellow oil. NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (d,  $J = 7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.64 (pdd,  $J = 6.9, 2.2, 0.9$  Hz, 1H, CH  $(\text{CH}_3)_2$ ), 3.83 (d,  $J = 10.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.84 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.37 (dddd,  $J = 13.4, 10.7, 2.5, 1$  Hz, 1H CHP), 4.37–4.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHP}$ ) ppm. NMR  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 28.2 (CH), 53.4 (d,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 53.7 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 62.7 (d,  $J = 164.8$  Hz, CHP), 68.0 ( $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 175.2 (d,  $J = 12.2$  Hz, C=N) ppm. NMR  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.31 ppm. HMRS  $[\text{FAB}^+]$ : Calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$  221.08; found: 222.0893.

#### 4.14. Dimethyl (2-cyclopropyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate (9)

According to the general procedure. Dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate **3** (0.13 g, 0.79 mmol) and ethyl cyclopropanecarboximidate hydrochloride **4e** (0.15 g, 1.02 mmol) were reacted to produce the dimethyl (2-cyclopropyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate **9** (93 mg, 72 %), as a yellow oil. NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.76–0.85 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 0.87–0.96 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.63 (hept,  $J = 4.9$  Hz, 1H,  $\text{CHC}=\text{N}$ ), 3.75 (d,  $J = 10.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.77 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.23–4.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 4.37 (dd,  $J = 9.6, 2.39$  Hz, 1H, CHP) ppm. NMR  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 8.4 ( $\text{CHC}=\text{N}$ ), 53.1 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 53.4 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 62.6 (d,  $J = 165.3$  Hz, CHP), 67.7 ( $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 171.8 (d,  $J = 12.7$  Hz, C=N) ppm. NMR  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.4 ppm.

#### 4.15. Dimethyl (2-isobutyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate (10)

According to the general procedure. Dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate **3** (0.13 g, 0.79 mmol) and methyl 3-methylbutanimidate hydrochloride **4f** (0.15 g, 1.02 mmol) were reacted to produce the dimethyl (2-isobutyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate **10** (0.13 g, 71 %), as a yellow oil. NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.98 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.13 (dd,  $J = 2.5, 1.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 2.15 (dd,  $J = 2.4, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 3.76 (d,  $J = 10.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 3.77 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 4.27–4.33 (m, 1H, CHP), 4.33–4.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ) ppm. NMR  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.2 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 22.3 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 26.4 ( $\text{CHCH}_2$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 53.2 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 53.5 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OP}$ ), 62.7 (d,  $J = 164.9$  Hz, CHP), 67.7 ( $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 170.5 (d,  $J = 12.7$  Hz, C=N). NMR  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.6 ppm.

#### 4.16. Dimethyl (2-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate (11)

According to the general procedure. Dimethyl (1-amino-2-hydroxyethyl)phosphonate **3** (98 mg, 0.58 mmol) and methyl ethyl 4-methoxybenzimidate hydrochloride **4g** (0.16 g, 0.75 mmol) were reacted to produce the dimethyl dimethyl (2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate **10** (0.11 g, 65 %), as a yellow oil. NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3\text{OP})$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OPh}$ ), 3.86 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3\text{OP})$ ), 3.86 (d,  $J = 3.7$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3\text{OP})$ ), 4.54–4.59 (m, 1H, CHP), 4.62–4.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHP}$ ), 6.91 (AA'BB' system,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.91 (AA'BB' system,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. NMR  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53.5 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $(\text{CH}_3\text{OP})$ ), 53.8 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $(\text{CH}_3\text{OP})$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3\text{OPh}$ ), 63.5 (d,  $J = 164.9$  Hz, CHP), 68.3 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 113.8, 119.4 (d,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 130.41, 162.6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 166.5 (d,  $J = 12.7$  Hz, C=N) ppm. NMR  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.4 ppm.

#### 4.17. Dimethyl (2-phenyl-oxazol-4-yl)phosphonate (12)

To a solution of dimethyl (2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)phosphonate **5** (49 mg, 0.19 mmol) in toluene (5 mL) under a nitrogen atmosphere was treated with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) (56 mg, 0.24 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 90 °C for 48.0 h. After this time, the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography using EtOAc/MeOH (95:05) mixture as eluent, obtaining the dimethyl (2-phenyl-oxazol-4-yl)phosphonate **12** (33 mg, 68 %) as a yellow oil. NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.88 (d,  $J = 11.3$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{OP}$ ), 7.43–7.51 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.09 (AB system,  $J = 1.97$  Hz  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.10 (AB system,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.23 (s, 1H, CHCP) ppm. NMR  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53.4 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{OP}$ ), 126.4, 127.0, 128.1 (d,  $J = 225.7$  Hz, CP), 128.9, 131.3, 147.3 (d,  $J = 37.6$  Hz, CHCP), 163.8 (d,  $J = 22.4$  Hz, C=N) ppm. NMR  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.22 ppm.

#### CCRediT authorship contribution statement

**Víctor Manuel Pérez-Piña**: Methodology, Investigation. **Rubén Oswaldo Argüello-Velasco**: Investigation, Data curation. **Mario Ordóñez**: Writing – review & editing, Funding acquisition. **Ivan Romero-Estudillo**: Writing – original draft, Supervision, Funding acquisition, Conceptualization.

#### Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Acknowledgements

This work is part of the PhD thesis dissertation of Víctor Manuel Pérez-Piña. The authors thank the Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (Secihti) of Mexico for financial support through projects 286614, 140607 and 807. I. R.-E. and V. M. P.-P. also wish to thank Secihti for the Investigadores por Mexico contract (942) and for Graduate Scholarships (812465), respectively. The authors thank Victoria Labastida for her valuable technical support in obtaining MS spectra and the Laboratorio Nacional de Estructura de Macromoléculas (LANEM) of CIQ-UAEM (Secihti 315896) for the spectroscopic analyses.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.tet.2025.134471>.

#### Data availability

No data was used for the research described in the article.

#### References

- [1] S. Tandale, Y. Gaikwad, A. Gharat, K. Patil, A. Mhatre, P. Satpute, A. Singh, 4 (2024) 238–245.
- [2] L. I. Belen'kii, G. A. Gazieva, Y. B. Evdokimenkova, N. O. Soboleva, 142 (2024) 139–226.
- [3] C. M. Marshall, J. G. Federice, C. N. Bell, P. B. Cox, J. T. Njardarson, 67 (2024) 11622–11655.
- [4] C.A. Smith, M.R. Narouz, P.A. Lummis, I. Singh, A. Nazemi, C.-H. Li, C.M. Crudden, Chem. Rev. 119 (2019) 4986–5056.
- [5] A.P. Taylor, R.P. Robinson, Y.M. Fobian, D.C. Blakemore, L.H. Jones, O. Fadeyi, Org. Biomol. Chem. 14 (2016) 6611–6637.
- [6] A. Al-Mulla, Pharma Chem. 13 (2017) 141–147.
- [7] P. Arora, V. Arora, H.S. Lamba, D. Wadhwa, Int. J. Pharma Sci. Res. 9 (2012) 2947–2954.

- [8] G.C. Moraski, M. Chang, A. Villegas-Estrada, S.G. Franzblau, U. Möllmann, M. J. Miller, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 1703–1716.
- [9] S.A. Aguirre-Rentería, J.J.J. Carrizales-Castillo, M.R. Camacho-Corona, E. Hernández-Fernández, E. Garza-González, V.M. Rivas-Galindo, E. Arredondo-Espinoza, F.G. Avalos-Alanís, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 30 (2020) 127074.
- [10] K.T. Ibrahim, M. Neetha, G. Anilkumar, G. Monatsh, *Chem.* 153 (2022) 837–871.
- [11] R. Connon, B. Roche, B.V. Rokade, P.J. Guiry, *Chem. Rev.* 121 (2021) 6373–6521.
- [12] M. Glassner, M. Vergaelen, R. Hoogenboom, *Polym. Int.* 67 (2018) 32–45.
- [13] X. Yu, Y. Liu, Y. Li, *J. Agric. Food Chem.* 63 (2015) 9690–9695.
- [14] S. Bansal, A.K. Halve, *Int. J. Pharma Sci. Res.* 5 (2014) 4601–4616.
- [15] E. Rossegger, V. Schenk, F. Wiesbrock, *Polymers* 3 (2013) 956–1011.
- [16] J.A. Frump, *Chem. Rev.* 71 (1971) 483–505.
- [17] M. Ordoñez, J.L. Viveros-Ceballos, I. Romero-Estudillo, Stereoselective synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonic acids through pudovik and kabachnik-fields reaction, in: T. Asao, Md Asaduzzaman (Eds.), *Amino Acid – New Insights and Roles in Plant and Animal*, vol. 3, InTech, Rijeka (Croatia), 2017, p. 127.
- [18] M. Ordoñez, J.L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela, A. Arizpe, *Curr. Org. Chem.* 9 (2012) 310–341.
- [19] Z.H. Kudzin, M.H. Kudzin, J. Dabrowicz, C.V. Stevens, *Curr. Org. Chem.* 15 (2011) 2015–2071.
- [20] E.D. Naydenova, P.T. Todorov, K.D. Troev, *Amino Acids* 38 (2010) 23–30.
- [21] F. Orsini, G. Sello, M. Sisti, *Curr. Med. Chem.* 17 (2010) 264–289.
- [22] M. Ordoñez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativiela, *C. Tetrahedron* 65 (2009) 17–49.
- [23] M.C. Mayorquín-Torres, A. Simoens, E. Bonneure, C.V. Stevens, *Chem. Rev.* 124 (2024) 7907–7975.
- [24] L. Chen, X.-Y. Liu, Y.-X. Zou, *Adv. Synth. Catal.* 362 (2020) 1724–1818.
- [25] J. Allende, I. Olazola, A.M. Ochoa de Retana, F. Palacios, J.M. de los Santos, *Molecules* 29 (2024) 1023.
- [26] F.G. Avalos-Alanís, E. Hernández-Fernández, R. Hernández-Romero, S. López-Cortina, M. Ordoñez, O. García-Barradas, S. Lagunas-Rivera, *Tetrahedron Asymmetry* 25 (2014) 156–162.
- [27] F. Palacios, A.M. Ochoa de Retana, J. Pagalday, *Eur. J. Org. Chem.* 2003 (2003) 913–919.
- [28] A. Togni, S.D. Pastor, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 1071–2072.
- [29] M. Sawamura, Y. Ito, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2247–2250.
- [30] M. Ishihara, H. Togo, *Tetrahedron* 63 (2007) 1474–1480.
- [31] N.N. Karade, G.B. Tiwari, S.V. Gampawar, *Synlett* 12 (2007) 1921–1924.
- [32] K. Schwekendiek, F. Glorius, *Synthesis* 18 (2006) 2996–3002.
- [33] A.G. Chaidali, I.N. Lykakis, *Eur. J. Org. Chem.* 26 (2023) e202300497.
- [34] R. Thakur, Y. Jaiswal, A. Kumar, *Org. Biomol. Chem.* 17 (2019) 9829–9843.
- [35] G.-E. Benoit, J.S. Carey, A.M. Chapman, R. Chima, N. Hussain, M.E. Popkin, G. Roux, B. Tavassoli, C. Vaxelaire, M.R. Webb, D. Whatrup, *Org. Process Res. Dev.* 12 (2008) 88–95.
- [36] J.A. Lafontaine, D.P. Provencal, C. Gardelli, J.W. Leahy, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 4215–4234.
- [37] K. Hyodo, K. Miki, T. Yauchi, *J. Org. Chem.* 87 (2022) 2959–2965.
- [38] V.K. Yadav, K.G.A. Babu, *Eur. J. Org. Chem.* 2005 (2005) 452–456.
- [39] E.R. Abdurakhmanova, M.Y. Brusnakov, O.V. Golovchenko, S.G. Pilyo, N. V. Velychko, E.A. Harden, M.N. Prichard, S.H. James, V.V. Zhirnov, V.S. Brovarets, *Med. Chem. Res.* 29 (2020) 1669–1675.
- [40] O.I. Huk, K.M. Kondratyuk, A.V. Golovchenko, V.S. Brovarets, V.P.A. Kukhar, *Heteroat. Chem.* 24 (2013) 289–297.
- [41] K.M. Kondratyuk, O.L. Lukashuk, A.V. Golovchenko, I.V. Komarov, V.S. Brovarets, V.P. Kukhar, *Tetrahedron* 69 (2013) 6251–6261.
- [42] G. Röhr, M. Schnell, A. Köckritz, *Synthesis* 10 (1992) 1031–2034.
- [43] H. Yoon, I. Shin, Y. Nam, N.D. Kim, K.B. Lee, T. Sim, *Eur. J. Med. Chem.* 125 (2017) 1145–1155.
- [44] B. Movassagh, S. Shokri, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 6923–6925.
- [45] V.K. Yadav, K.G. Babu, *Eur. J. Org. Chem.* 2 (2005) 452–456.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



Instituto de  
Investigación en  
Ciencias  
Básicas y  
Aplicadas



## INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

POSGRADO EN CIENCIAS

Cuernavaca, Mor., a 24 de febrero de 2026

**DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO**  
**COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS**  
**PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada: "Preparación de oxazolin fosfoniladas: aplicación en la síntesis de peptidomiméticos" que presenta el M. en C. Víctor Manuel Pérez Piña (10033419) para obtener el título de Doctor en Ciencias.

Director de tesis: Dr. Ivan Omar Romero Estudillo.

Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

| NOMBRE                                                               | DICTAMEN | FIRMA |
|----------------------------------------------------------------------|----------|-------|
| Dr. José Mario Ordoñez Palacios<br>CIQ - UAEM                        | APROBADO |       |
| Dr. Victor Barba López<br>CIQ - UAEM                                 | APROBADO |       |
| Dr. Eugenio Hernández Fernández<br>UANL                              | APROBADO |       |
| Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama<br>CIQ - UAEM              | APROBADO |       |
| Dr. Rubén Oswaldo Argüello Velasco<br>FCQel - UAEM                   | APROBADO |       |
| Dra. Mayra Yaneth Antúnez Mojica<br>Investigadora por México-SECIHTI | APROBADO |       |
| Dr. Ivan Omar Romero Estudillo<br>CIQ - UAEM                         | APROBADO |       |





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

### Sello electrónico

**IVAN OMAR ROMERO ESTUDILLO | Fecha:2026-02-24 14:22:13 | FIRMANTE**

gHfD5kQLJRmT8QaggmrmEMVCocRYRoVk0dA7s+fi7yFBgbAT4lkbpFu5W4DfTcOYVubuONqw5Oh1LCyWoi/t9DBc2Sed/y7Wks/9AzwXDg1d5WW3jKgXA8FxebZP22luITMca  
Dv7h9AwCJ0sRxTcQvrureuzJX9HU/nljTPE1pXk61n31EpNURj9BkGdcBWV/Cx7NAIsPEdtsq6t1IRNYPQeoJfns8BUdSOq7UT//9yEFNpBrrxyKliQjyKXVu3+DqvgDATvIQIUU7nrJ  
zUNKGhRYBsx046VjZTgn/zkHBv5vKr5ruFULsA684PkKni3VwFZK8hID57XGleWdeOg==

**MAYRA YANETH ANTUNEZ MOJICA | Fecha:2026-02-24 15:01:10 | FIRMANTE**

f1Mlr3LobQjKztPr1My2wmaS6TP911W/ljg6neaP7pA6CS91IWp/MCIB5Dsf9/whVig2yb3Z/cP8pTaF60LAL65wcFv0iJwxKijaPNmfaw+v/Tg3rTopV1k9swhCT+PDgYjYwqfgWwKm  
M3kEziz8GrQ4dB26FymfzZFSdjn60A9nns41NYtDODUfMqfTh4NIALgEkiopd8n171JM7QIT+VaRZKq17NMDJee3C3GL9DHNHGZ3/18trmTlodqR0NofEKJkZeelihqAd7E7/Su6I  
E7UL1bRsd2G/25kAmcapltUm5sFWfYPMZWtSasRbaicryc/gSeiO+QXgdHaNtQ5w==

**ANGELICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA | Fecha:2026-02-24 17:43:13 | FIRMANTE**

VZtrGLkdKbjc4pLEZGg1VwnxTWVqJlxEAIsqX31NBn4qOsPtQBvBZlrWPNNo20dp68HXkaWdHj6dq5NWICcbhAgVqoHzXBeAENXZEG2xvISzfnXN6s5EsDIJ7hPeALtcqZ99aD  
mKv/NZ/GsaVKYX0AaXNsqaSG16O797+1q+wpr+3SQV0tJHXPAD/3bzhttpsPRVSAF9HANwHaGwVUMCZRY7ylYsYB25tXh1PME6MLsLqsLASvxhEW4DnHwM/5ldlqb08x5HD  
6peuwC9P7UuDCt5QcFe/nXUHa5L+O1AVuCHGTE18P/HHqhlh88pbnDVI3lhVER4okgRF8Lqb06Hw==

**RUBEN OSWALDO ARGUELLO VELASCO | Fecha:2026-02-25 12:01:49 | FIRMANTE**

YgjqM66GYTnyhtfwWrQ5pNYD6hP9aw+QyT8wEJBbJ2csB0RN3EYORciYEBWKGAMxKhAEIRWrJlkaevw0E97roV7ApqG5Vny9IENA0VJ4J1XwcjY3u7f+YX6HiZ4ob0uZV9Lq  
MrwMFds2DS0sgtb831clxUspn1d6M1G1Xk2pB2JO1HMjt/skqYndczxs4FFImEwbNvPHLPB+W7WrwZaZQ3kyPFE+/jGY2G2awYIHBsG6UaU3s1JVBNAVvuOQ8JCvtikBHed85  
E6GHtt6ewdkrZk8p6N11fwx545/7NwfQjYfy0iaqMnUgi2iC9a6RCes6SE92T3hV9P+Xeht8RTQ==

**EUGENIO HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ | Fecha:2026-02-25 15:46:21 | FIRMANTE**

mNOjQYyDKGD4hzbPDjgRC0vPZ8Tjre/w1+wvybj7szloGuiPJV1PE48yju2MWwAmA0+QnvNxxgaOfMtFss8ovXxzlaDh5hqaW7GJY2OTfONORIJdcB0u9xau2PiULAFv9k6f4DCXf  
9/PH2M7GTEC5VTHwv1yLE0jn+4CnYJjps8el5hwOZRC8ky1jJelsuvkhCl+JQpS25nq/BTUpsh/yssjYlaO4x0HdUhs8jUZLO4KUcT2I2GUxqz+jAM9foXiVpAg5voatrSzJHwfHViPIJ  
Zop5Q5GJK8CrN8U6DiR704WoxVinty8tTLr6uPK4z60pT7b5ILMQMwL8Jr7CcA==

**VICTOR BARBA LOPEZ | Fecha:2026-02-25 19:48:27 | FIRMANTE**

MAC6BDMdKRRVSICPni7gKFQiqqoL+nyWGuuuuE4m26pQuhidS2JXIQUP25OT/NRbPmMF2VpKTFcwyOcL0soTyzxw6JD1ulJL0FjB2g4TcRyYfDYepzIXBvaEK0H+WsGVcBb  
OHOPBp6RpTGVn4YLi6JZyDe5/jPvhFUTLUya8DtqAQd+4QGNrRL5kb5RxCm/MgC6nIq1rFPxBjx6/+CGCadXDS4IqnqtuW+vFOkdH7urcOjLv8sSGNnJFvWnF9WFhcZHcyV  
QqJ3iCzTl9v9O8nOyrkQ+WLwJIRqzR6BjiYnm8rGO5RdMdgfX68yAdaTO3KwmRO7G09bjr7D6elg==

**JOSE MARIO ORDOÑEZ PALACIOS | Fecha:2026-02-26 10:23:33 | FIRMANTE**

3h51tJkpbk5KJZa8OZJhFs/9Lfw8EJV/tb5RilzOYDzk5ic5XDAHyth2Dbho950DGBXVek1MiVfNA+uRgVewFMRvQz3lFPDglOujX/MQ1IJzE6UAbtRejrVDdWoUWypTM3wHD8m  
XXobpLvPngw/nWo1p26Yqqu7QyyOdeFfCE/8mCfVgRjVbaPJsnoK2LG6VR53rthWQI5c86k7JzGcevaWiQTrptZQh8TXrm0uRFFz1O8qQFtdPtj+PbZ3tBFgqiPahLIOzROeSVIF4  
awlucJ4UX8DNI7sEj6ozj/d/OVVLb9kVl6p86ldrkKidsXa6pfPeZxzcDNJrpM57Kg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



pcdlI2OCe

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/JfYZhcZVGHWc89kNjYvCbpfAFTcaXze6>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029