

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

“Síntesis Estereoselectiva de 4-Hidroxifosfopipecolatos e
Hidroxifosfonatos Derivados de Cromona”

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. en C. JUAN CARLOS MORALES SOLÍS

Director: Dr. José Mario Ordoñez Palacios

Codirectora: Dra. María Eugenia Marqués López

Cuernavaca, Morelos

Abril, 2026



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

"Síntesis Estereoselectiva de 4-Hidroxifosfopipecolatos e Hidroxifosfonatos Derivados de Cromona"

Autor

M. en C. Juan Carlos Morales Solís

Directores

Dr. José Mario Ordoñez Palacios
Dra. María Eugenia Marqués López

Programa de Doctorado en Química Orgánica
Escuela de Doctorado

2026



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Universidad
Zaragoza

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

"Síntesis Estereoselectiva de 4-Hidroxifosfopipecolatos e Hidroxifosfonatos Derivados de Cromona"

Autor

M. en C. Juan Carlos Morales Solís

Directores

Dr. José Mario Ordoñez Palacios

Dra. María Eugenia Marqués López

2026



Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

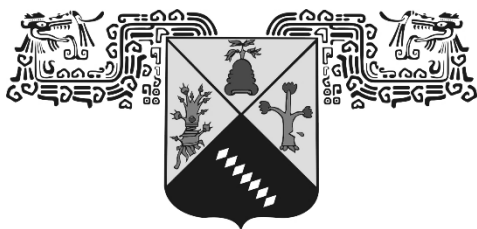


Departamento de
Química Orgánica
Universidad Zaragoza



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza





**Universidad
Zaragoza**

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Diseño Molecular y Síntesis de Compuestos de Interés Farmacológico del Centro de Investigaciones Químicas del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-IICBA-UAEM), bajo la dirección del Dr. José Mario Ordoñez Palacios, y en el Laboratorio de Organocatálisis Asimétrica del Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), Instituto de Investigación Mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad de Zaragoza, bajo la dirección de la Dra. María Eugenia Marqués López, con el apoyo de la beca con número de CVU 1004402 y de los proyectos 286614, 140607 y CBF-2025-I-1963 otorgados por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), y el proyecto PID2023-147471NB-I00 otorgado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, así como por la Agencia Estatal de Investigación (MICIU/AEI10.13039/501100011033), el Gobierno de Aragón y el Fondo Social Europeo (Grupo de Investigación E07_23R). Se trata de una tesis doctoral en régimen de cotutela al amparo de un convenio entre la Universidad Autónoma del Estado de Morelos y la Universidad de Zaragoza y su autor opta al título de doctor por ambas universidades.

Publicaciones científicas derivadas de la tesis

1. “Enantioselective Decarboxylative Phospha-Michael Addition to Chromones as a Route to High-Value Phosphonates”. Juan Carlos Morales-Solís, Mario Ordoñez, Eugenia Marqués-López, Raquel P. Herrera. *J. Org. Chem.* **2026**, *manuscrito enviado para su publicación*.
2. “Asymmetric Pudovik Reaction as a Tool for Functionalizing 3-Formylchromones”. Juan Carlos Morales-Solís, Mario Ordoñez, Eugenia Marqués-López, Raquel P. Herrera. *Synthesis* **2026**, *manuscrito publicado en línea*. <https://doi.org/10.1055/a-2815-1115>.
3. “Organocatalysed C-2 and C-3 functionalisation of chromones”. Juan Carlos Morales-Solís, Mario Ordoñez, Eugenia Marqués-López, Raquel P. Herrera. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 10420-10436. <https://doi.org/10.1039/D5OB01129A>.
4. “Phospha-Michael reaction on 4*H*-Chromen-4-one: A Useful Application for the Synthesis of Phosphorated 4-Oxochromanes, 4-Hydroxychromanes and 4-Oxo-4*H*-chromenes”. Mario Ordoñez, Saúl Esteban Eloisa-Pizaña, Juan Carlos Morales-Solís, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco. *Synthesis* **2025**, *57*, 3699-3705. <https://doi.org/10.1055/a-2685-9214>.
5. “Stereodivergent Synthesis of the Four Stereoisomers of Diethyl 4-Hydroxyphosphopiecolate from Ethyl (*R*)-4-Cyano-3-hydroxybutirate”. Juan Carlos Morales-Solís, Mario Ordoñez, José Luis Viveros-Ceballos. *Synthesis* **2024**, *56*, 2588-2594. <https://doi.org/10.1055/a-2329-4214>.
6. “Stereodivergent Synthesis of *rac-cis*- and *rac-trans*-4-Hydroxyphosphopiecolic Acids”. Juan Carlos Morales-Solís, Mario Ordoñez, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco, José Luis Viveros-Ceballos, Victoria Labastida-Galván. *Synthesis* **2024**, *56*, 871-877. <https://doi.org/10.1055/a-2211-2343>.

Presentaciones en Congresos Nacionales e Internacionales

1. **Presentación oral** “Enantioselective synthesis of new hydroxyphosphonates derived from 3-acyl chromones using organocatalytic phosphorylations”. Distinción **Cátedra Juvenil**. XX Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México el 24 de octubre del 2025.
2. **Presentación de póster** “Nueva adición fosfo-Michael descarboxilativa para la síntesis enantioselectiva y organocatalítica de fosfonatos heterocíclicos derivados de ácidos cromen-3-carboxílicos”. XX Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México el 24 de octubre del 2025.
3. **Presentación de póster** “Síntesis enantioselectiva de nuevos α -hidroxifosfonatos derivados de 3-formil cromonas vía organocatálisis asimétrica”. XX Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México el 23 de octubre del 2025.
4. **Presentación oral** “Síntesis de Nuevos Hidroxifosfonatos Heterocíclicos vía Organocatálisis Asimétrica”. Segunda Feria de Posgrados. Zacatepec, Morelos el 08 de septiembre del 2025.
5. **Presentación de póster** “New Decarboxylative Phospha-Michael Addition on Chromen-3-carboxylic Acids using Asymmetric Organocatalysis”. XL Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química. Bilbao, España del 30 de junio al 03 de julio del 2025.
6. **Presentación oral** “Enantioselective Synthesis of New Hydroxyphosphonates derived from 3-Carbonyl Chromones using Organocatalytic Phosphorylations”. IV Simposio en Química Molecular y Catálisis. Facultad de Ciencias, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea, Universidad de Zaragoza, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Zaragoza, España el 06 de junio del 2025.
7. **Presentación oral** “Enantioselective Synthesis of Phosphorylated Heterocycles with added value by Organocatalytic Phospha-Michael additions”. VI Jornada de Doctorado en Química Orgánica. Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, España el 30 de mayo del 2025.

8. **Presentación de póster** “Síntesis enantioselectiva de nuevos hidroxifosfonatos derivados de cromona bajo condiciones de organocatálisis”. XI Jornada de Jóvenes Investigadores (Química y Física) de Aragón. Zaragoza, España el 21 de noviembre del 2024.
9. **Presentación de póster** “Enantioselective Synthesis of New Hydroxyphosphonates using Organocatalysis”. V Encuentro Doctoral Transfronterizo, Universidad de Zaragoza-Université de Pau et des Pays de l’Adour. Jaca, España del 23 al 25 de octubre del 2024.
10. **Presentación oral** “Enantioselective Synthesis of New Hydroxyphosphonates using Organocatalysis”. X Jornadas Doctorales Campus Iberus. Jaca, España del 30 de septiembre al 02 de octubre del 2024.
11. **Presentación oral** “Enantioselective Synthesis of Phosphonylated Heterocycles with added value by Organocatalytic Phospha-Michael additions”. V Jornada de Doctorado en Química Orgánica. Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, España el 02 de julio del 2024.
12. **Presentación de póster** “Synthesis of cyclic α -amino- γ -oxophosphonates and phosphinates from phospha-Michael addition to cyclic enamines and their diastereoselective reduction”. Tetrahedron Symposium. Montpellier, Francia el 20 de junio del 2024.
13. **Presentación oral** “Síntesis enantioselectiva de nuevos hidroxifosfinatos heterocíclicos derivados de cromona vía fosfonilaciones organocatalíticas”. III Simposio en Química Molecular y Catálisis. Facultad de Ciencias, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea, Universidad de Zaragoza, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Zaragoza, España el 07 de junio del 2024.
14. **Presentación oral** “Síntesis estereoselectiva de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo”. Celebración del día del Químico. Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos el 01 de diciembre del 2023.
15. **Presentación oral** “Análisis conformacional en la síntesis estereodivergente de *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfopipecolatos utilizando RMN”. 4º Simposio “Tópicos selectos y aplicaciones de la química analítica”. Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz el 20 de octubre del 2023.

16. **Presentación de póster** “Síntesis de *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfonatos y 4-hidroxifosfinatos derivados de cromona”. XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León el 12 de octubre del 2023.

17. **Presentación oral** “Primera síntesis estereoselectiva de 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo”. Distinción **Cátedra Juvenil**. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León el 12 de octubre del 2023.

18. **Presentación de póster** “Síntesis estereoselectiva de los análogos fosfónicos del ácido 4-hidroxipípecólico”. XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León el 12 de octubre del 2023.

19. **Presentación de póster** “Síntesis estereodivergente de los análogos fosfónicos y fosfinicos del ácido *cis*- y *trans*-4-hidroxipípecólico”. Día del Químico. Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos el 01 de diciembre del 2022.

20. **Presentación de póster** “Síntesis estereodivergente de los análogos fosfónicos y fosfinicos del ácido *cis*- y *trans*-4-hidroxipípecólico”. XVII Reunión de la Academia de Química Orgánica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla del 25 al 26 de agosto del 2022.

Índice

Abreviaturas	10
Resumen	13
Capítulo 1	13
Capítulo 2	15
Abstract	17
Chapter 1	17
Chapter 2	19
Compuestos sintetizados en esta tesis	21
Introducción general	24
Capítulo 1	28
Síntesis Estereoselectiva de 4-Hidroxifosfopipecolatos	28
Introducción	29
Antecedentes	32
Objetivos	38
Objetivo general	38
Objetivos específicos	38
Resultados y discusión	40
1. Síntesis estereodivergente de los <i>rac-cis</i> - y <i>rac-trans</i> -4-hidroxifosfopipecolatos de etilo	40
2. Síntesis estereoselectiva de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo	48
Conclusiones	57
Capítulo 2	59
Síntesis Estereoselectiva de Hidroxifosfonatos Derivados de Cromona	59
Introducción	60

Antecedentes	65
Objetivos	71
Objetivo general	71
Objetivos específicos	71
Resultados y discusión	73
1. Fosfonilación (reacción Pudovik) de las 3-formilcromonas	74
2. Fosfonilación descarboxilativa de 3-carboxicromonas	91
Conclusiones	104
Conclusiones generales	106
Perspectivas	107
Anexos	109
Parte experimental. Capítulo 1	110
(4-Oxopiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo 45	111
<i>rac-cis</i> -(4-Hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo 43	111
Ácido <i>rac-cis</i> -(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfínico 49	112
<i>rac-trans</i> -(4-Hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinato 44	113
Ácido <i>rac-trans</i> -(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfínico 52	114
(<i>S</i>)-1-(<i>terc</i> -Butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de bencilo 55	115
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(<i>terc</i> -Butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxilato de bencilo 56	115
Ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-4-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-piperidin-2-carboxílico 58	116
(<i>R</i>)-(3- <i>terc</i> -Butildimetilsililoxi)-4-cianobutanoato de etilo 62	117
(<i>R</i>)-4-(<i>terc</i> -Butildimetilsililoxi)piperidin-2-ona 63	117
(<i>R</i>)-(1-Benciloxicarbonil)-(4-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)piperidin-2-ona 64	118
(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-(1-(Benciloxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 39	119
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-(1-(Benciloxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 67	120
Procedimiento general para la oxidación del (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 39 y (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 67	
(1-(benciloxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo	120
(<i>R</i>)-(1-(Benciloxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 38	121

(<i>S</i>)-(1-(Benciloxycarbonil)-4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 38 .	121
(<i>R</i>)-(4-Oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 41 .	122
(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 42 .	122
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(1-(Benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 39 .	123
Procedimiento general para la hidrogenólisis del (1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 39 , (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 67 y (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 39 .	123
(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 40 .	124
(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 42 .	124
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo 40 .	124
Parte experimental. Capítulo 2	125
Procedimiento general para la preparación del 4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carbaldehído 87d,e,f,h .	125
7-Metoxi-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carbaldehído 87d .	126
4-Oxo-4 <i>H</i> -bencen[<i>f</i>]cromen-3-carbaldehído 87e .	126
4-Oxo-4 <i>H</i> -bencen[<i>h</i>]cromen-3-carbaldehído 87f .	126
6-Cloro-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carbaldehído 87h .	127
Procedimiento general para la síntesis de los (hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonatos 88a , 115a-d y 116a .	127
(Hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de dibencilo 88a .	127
(Hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de dietilo 115a .	128
(Hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de diisopropilo 115b .	128
(Hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116a .	129
(Hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)difenilfosfinoilo 115d .	129
Procedimiento general para la preparación de los (hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonatos de difenilo 116b-j .	129
(Hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116a .	130
(Hidroxi(6-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116b .	130
(Hidroxi(6-metoxi-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116c .	130
(Hidroxi(7-metoxi-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116d .	131
(Hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -bencen[<i>f</i>]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116e .	131

(Hidroxi(4-oxo-4 <i>H</i> -bencen[<i>h</i>]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116f .	132
(Hidroxi(6,8-dicloro-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116g .	132
(Hidroxi(6-cloro-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116h .	133
(Hidroxi(6-bromo-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116i .	133
(Hidroxi(6-nitro-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo 116j .	134
Procedimiento general para la preparación del 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de (bis(benciloxi)fosforil)(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)metilo (<i>R,S</i>)- 117a y (<i>S,S</i>)- 117a .	134
(<i>S</i>)-2-(6-Metoxinaftalen-2-il)propanoato de (<i>S</i>)-(bis(benciloxi)fosforil)(4-oxo-4 <i>H</i> - cromen-3-il)metilo 117a (menos polar).	135
(<i>S</i>)-2-(6-Metoxinaftalen-2-il)propanoato de (<i>R</i>)-(bis(benciloxi)fosforil)(4-oxo-4 <i>H</i> - cromen-3-il)metilo 117a (más polar).	135
Procedimiento general para la preparación de los ácidos 4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carboxílicos 102a-j .	136
Ácido 4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carboxílico 102a .	136
Ácido 6-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carboxílico 102b .	136
Ácido 6-metoxi-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carboxílico 102c .	137
Ácido 4-oxo-4 <i>H</i> -bencen[<i>f</i>]cromen-3-carboxílico 102e .	137
Ácido 4-oxo-4 <i>H</i> -bencen[<i>h</i>]cromen-3-carboxílico 102f .	137
Ácido 6,8-dicloro-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carboxílico 102g .	137
Ácido 6-cloro-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carboxílico 102h .	138
Ácido 6-bromo-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carboxílico 102i .	138
Ácido 6-nitro-4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-carboxílico 102j .	138
Procedimiento general para la preparación de los (4-oxocroman-2-il)fosfonatos 101a , 118a-e .	138
(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo 101a .	139
(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de dietilo 118a .	139
(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de diisopropilo 118c .	140
(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de difenilo 118d .	140
(4-Oxocroman-2-il)difenilfosfinoilo 118e .	141
Procedimiento general para la preparación de los (4-oxocroman-2-il)fosfonatos de dibencilo 101b-j .	141

(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo 101a	141
(6-Metil-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo 101b-j	141
(6-Metoxi-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo 101c	142
(4-Oxo-bencen[<i>f</i>]croman-2-il)fosfonato de dibencilo 101e	142
<i>rac</i> -(6,8-Dicloro-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo 101g	143
(6-Cloro-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo 101h	143
(6-Bromo-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo 101i	144
(6-Nitro-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo 101j	144
<i>cis</i> -(4-Hidroxicroman-2-il)fosfonato de dibencilo 123	145
Espectros de Resonancia Magnética Nuclear	146
Cromatogramas de HPLC	223

Abreviaturas

Ac	Acetilo
AP4	Ácido 4-fosfoglutámico
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
Ar	Arilo
<i>ax</i>	Axial
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimetilsilil)acetamida
Bu	Butilo
Bz	Benzoilo
Cbz	Benciloxicarbonilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CPME	Ciclopentil metil éter
d	Doblete
Db	Debye
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DHQ	Dihidroquinina
(DHQ) ₂ ANQ	Bis-(dihidroquinin)antraquinona éter
(DHQ) ₂ PHAL	Bis-(dihidroquinin)ftalacin éter
(DHQ) ₂ Pyr	Bis-(dihidroquinin)pirimidinedil éter
DHQD	Dihidroquinidina
(DHQD) ₂ ANQ	Bis-(dihidroquinidin)antraquinona éter
(DHQD) ₂ PHAL	Bis-(dihidroquinidin)ftalacin éter
(DHQD) ₂ Pyr	Bis-(dihidroquinidin)pirimidinedil éter
DIAD	Azodicarboxilato de di- <i>iso</i> -propilo
DIB	Diacetoxiidobenceno
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	Dess-Martin periodinano
DPP IV	Dipeptidilpeptidasa IV
<i>ec</i>	Ecuatorial
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECC	Enzima convertidora de endotelina
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilpropil)carbodiimida
ee	Exceso enantiomérico
Et	Etilo

ESI*	Electrospray
FAB*	Bombardeo atómico rápido
g	Gramo
h	Hora
HPLC*	Cromatografía de líquidos de alta resolución
HRMS*	Espectrometría de masas de alta resolución
Hz	Hertz
IC ₅₀ *	Concentración inhibitoria media
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K _a	Constante de disociación ácida
KHMDS	Hexametildisilasuero de potasio
LED*	Diodo emisor de luz
LiHMDS	Hexametildisilasuero de litio
log <i>D</i>	Coefficiente de distribución
m	Multiplete
Me	Metilo
mg	Miligramo
mGluR III	Receptor metabotrópico de glutamato del grupo III
MHz	Megahertz
MMFF*	Campo de Fuerza Molecular de Merck
mmol	Milimol
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMDA	<i>N</i> -Metil-D-aspartato
<i>p</i> -NO ₂ Bz	Ácido <i>p</i> -nitrobenzóico
NOE*	Efecto Nuclear Overhauser
NOESY*	Espectroscopía de Mejoramiento Nuclear Overhauser
n.r.	No reaccionó
PCC*	Clorocromato de piridinio
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PM3*	Método Paramétrico 3
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>p</i> -Toluenosulfonato de piridinio
Pr	Propilo
q	Cuadruplete
<i>rac</i>	Racémico
rd	Relación diastereoisomérica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
Ser	Serina

t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TMSBr	Bromotrimetilsilano
TMSOTf	Triflato de trimetilsililo; trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
UV	Ultravioleta
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

**por sus siglas en inglés*

Resumen

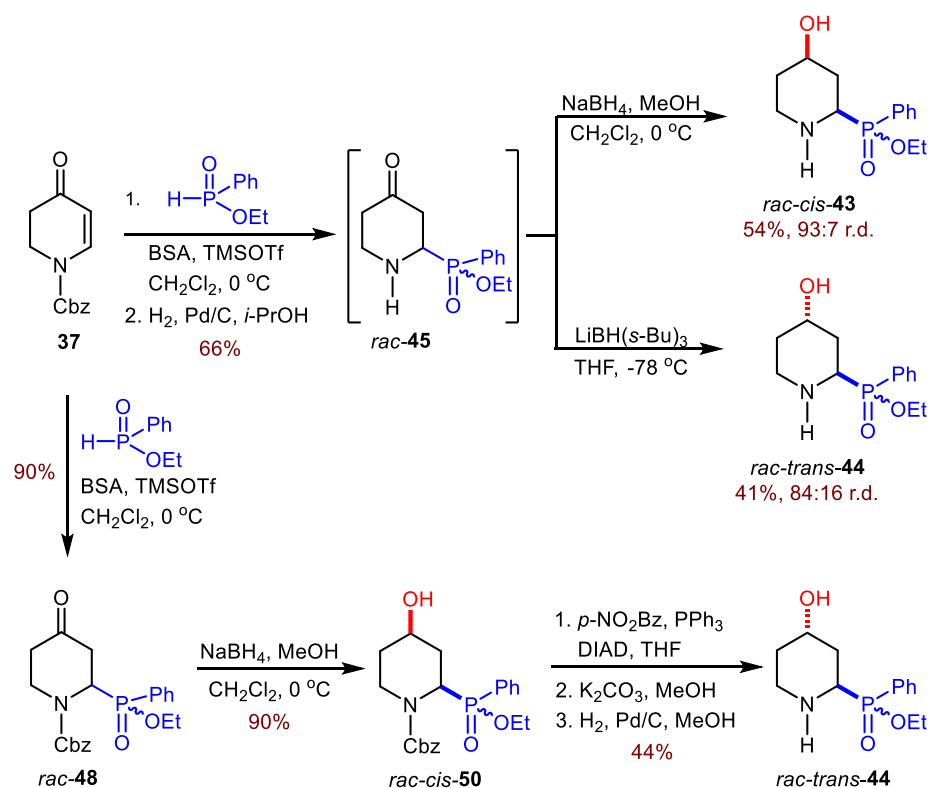
En esta tesis se describe la síntesis estereoselectiva de 4-hidroxifosfopipecolatos, a través de la fosfonilación de 2,3-dihidropiridin-4(1*H*)-ona, seguido de la reducción estereodivergente, y por fosfonilación de iones *N*-aciliminio derivados de (*R*)-4-hidroxipiperidin-2-ona. Se describe también la síntesis enantioselectiva de α -hidroxi- γ -oxofosfonatos y γ -oxofosfonatos (estos últimos dan acceso a γ -hidroxi-fosfonatos) incorporando el fragmento de cromona, *via* la fosfonilación de 3-formilcromonas y 3-carboxicromonas, respectivamente, utilizando organocatalizadores quirales.

Estos procesos, basados en estrategias diastereoselectivas y organocatalíticas, permitieron obtener con alta estereoselectividad moléculas de interés químico, farmacológico y en ciencia de materiales.

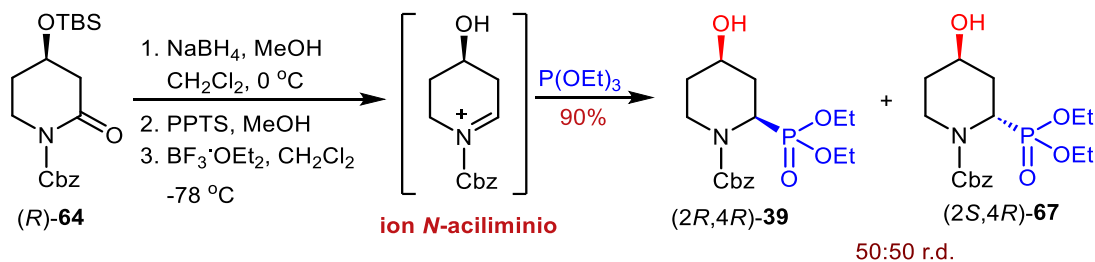
Para la discusión de los resultados de esta investigación, la tesis se divide en dos capítulos: en el primero se describe la síntesis racémica del 4-hidroxifosfinato *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44**, así como la síntesis estereoselectiva de todos los diastereoisómeros del 4-hidroxifosfopipecolato de dietilo, mientras que en el segundo capítulo se presenta la síntesis organocatalítica enantioselectiva de hidroxifosfonatos derivados de cromona.

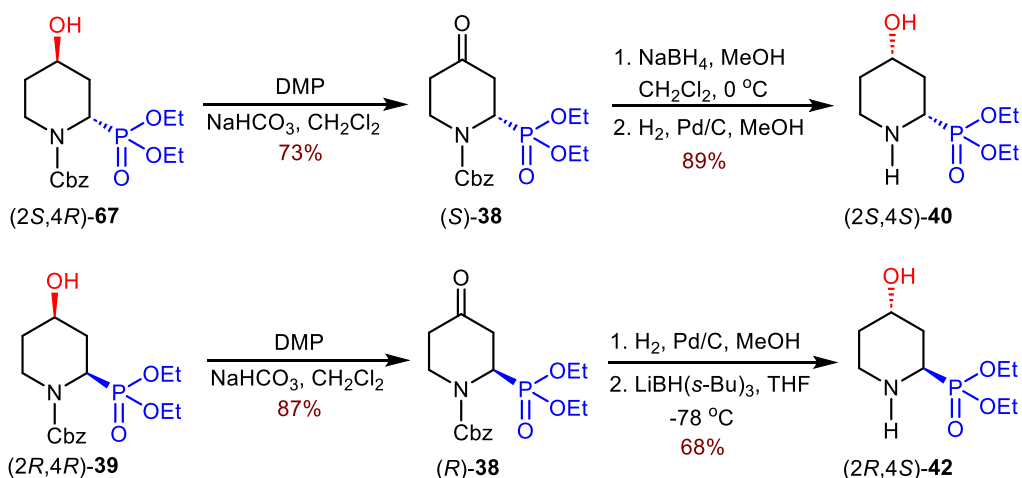
Capítulo 1

La síntesis racémica de los hidroxifosfinatos *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44**, inició con la fosfonilación de la 2,3-dihidropiridin-4(1*H*)-ona (**37**) con fenilfosfinato de etilo seguido de una hidrogenólisis, obteniendo el *rac*-4-oxofosfinato **45**, que a través de una reducción estereodivergente con NaBH₄ y LiBH(*s*-Bu)₃, se obtuvieron los 4-hidroxifosfinatos *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44**, respectivamente, con una alta diastereoselectividad. Por otra parte, la reducción del *rac*-4-oxofosfinato **45** con NaBH₄, generó el *rac-cis*-4-hidroxifosfinato **50**, que a través de una secuencia de tres etapas: (1) reacción de Mitsunobu, (2) saponificación, e (3) hidrogenólisis, proporcionó al *rac-trans*-4-hidroxifosfinato **44** como único diastereoisómero.



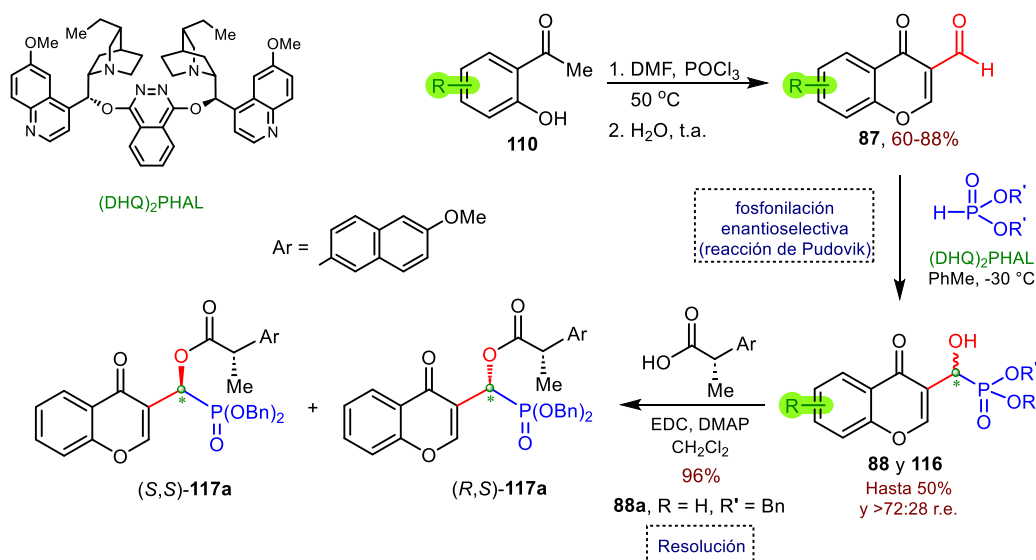
Por otra parte, la amida (*R*)-**64** obtenida fácilmente a partir del (*R*)-4-ciano-3-hidroxitubirato de etilo, se transformó en el ion *N*-aciliminio en un proceso de tres etapas, que al hacerse reaccionar con $\text{P}(\text{OEt})_3$, proporcionó a los 4-hidroxifosfopipecolatos (*2R,4R*)-**39** y (*2S,4R*)-**67** con una relación diastereoisomérica de 50:50. La oxidación de los 4-hidroxifosfopipecolatos (*2R,4R*)-**39** y (*2S,4R*)-**67** en forma individual con el periodinano de Dess-Martin, seguido de la reducción altamente diastereoselectiva del grupo carbonilo con NaBH_4 y $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$, proporcionó con buenos rendimientos los 4-hidroxifosfopipecolatos (*2S,4S*)-**40** y (*2R,4S*)-**42**, respectivamente.



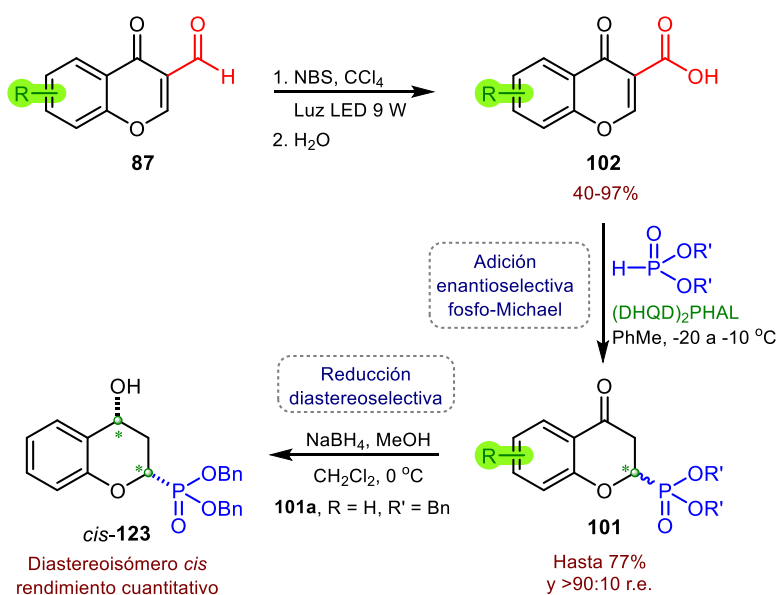


Capítulo 2

En este capítulo se describe por primera vez la fosfonilación organocatalítica y enantioselectiva de 3-formilcromonas **87** mediante la reacción de Pudovik. Los aldehídos **87** se obtuvieron con rendimientos del 60 al 88% a través de la formilación y ciclación intramolecular de 2'-hidroxiacetofenonas **110** bajo condiciones de Vilsmeier-Haack. Posteriormente, y después de un estudio detallado con diferentes organocatalizadores quirales y condiciones, se encontró que la reacción de fosfonilación de 3-formilcromonas **87** en presencia de cantidades catalíticas de (DHQ)₂PHAL en tolueno a -30 °C, proporcionó los α-hidroxifosfonatos **88** y **116** con relaciones enantioméricas >72:28. La esterificación de uno de los α-hidroxifosfonatos con (*S*)-naproxeno, la separación de sus diastereoisómeros y el análisis de estos por resonancia magnética nuclear (RMN), permitió determinar la configuración absoluta de los α-hidroxifosfonatos obtenidos.



Adicionalmente, la oxidación radicalaria de 3-formilcromonas **87** con *N*-bromosuccinimida bajo irradiación LED seguido del tratamiento con H₂O, proporcionó las 3-carboxicromonas **102**. Estos ácidos se utilizaron como sustratos adecuados en la reacción de fosfonilación descarboxilativa (reacción de adición fosfo-Michael) para la cual, después de un estudio detallado utilizando diferentes catalizadores y condiciones, se encontró que (DHQD)₂PHAL en tolueno de -20 a -10 °C, proporcionó los γ -oxofosfonatos **101** con rendimientos de hasta 77% y relaciones enantioméricas >90:10. Finalmente, la reducción del γ -oxofosfonato (**101a**) con NaBH₄, proporcionó el *cis*-hidroxifosfonato (**123**) con un rendimiento cuantitativo como único diastereoisómero.



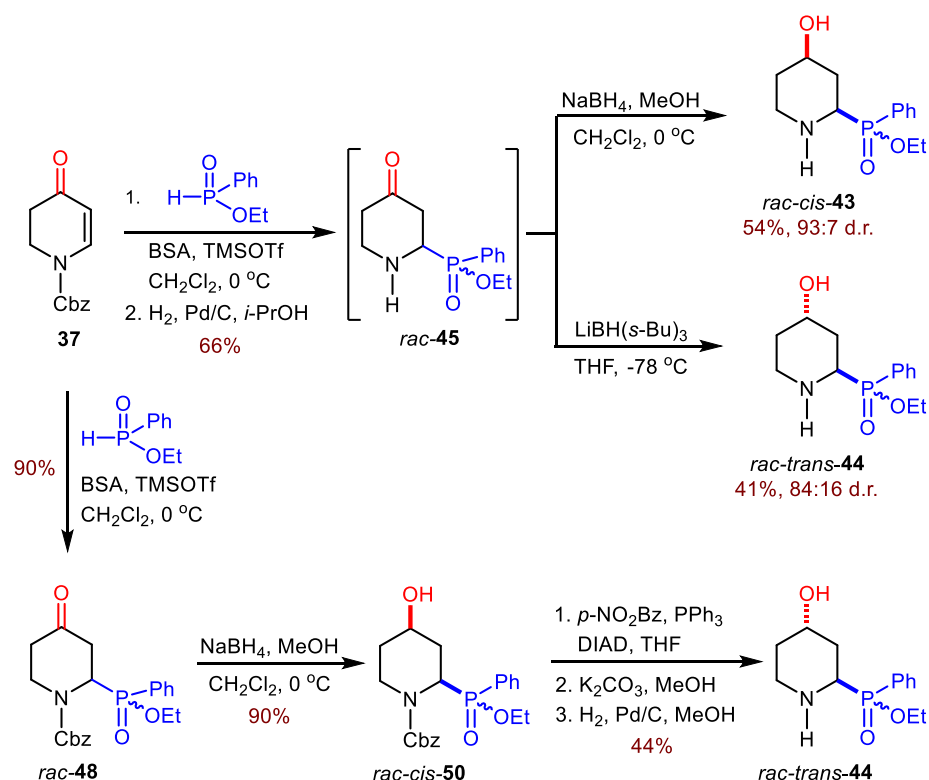
Abstract

In this thesis, the stereoselective synthesis of 4-hydroxyphosphopipecolates is described through phosphorylation of 2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-one, followed by stereodivergent reduction, and by phosphorylation of *N*-acyliminium ions derived from (*R*)-4-hydroxypiperidin-2-one. Additionally, the enantioselective synthesis of α -hydroxy- γ -oxophosphonates and γ -oxophosphonates (substrates that provide access to γ -hydroxyphosphonates) incorporating the chromone fragment is described, *via* the phosphorylation of 3-formylchromones and 3-carboxychromones, respectively, using chiral organocatalysts. These processes, based on diastereoselective and organocatalytic strategies, allowed the highly stereoselective preparation of molecules of chemical, pharmacological, and materials science interest.

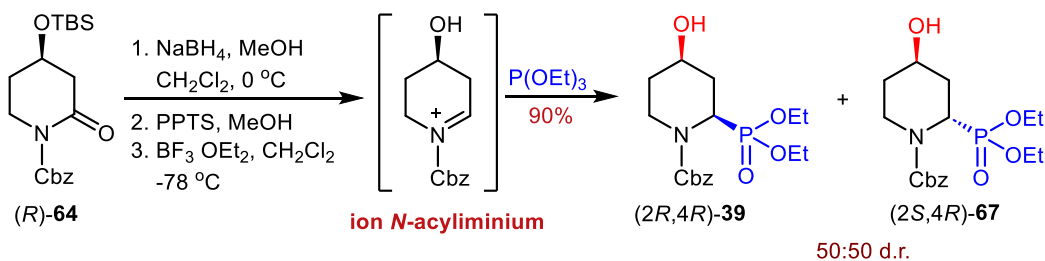
For the discussion of the results of this research, the is divided into two chapters: the first describes the racemic synthesis of 4-hydroxyphosphinate *rac-cis*-**43** and *rac-trans*-**44**, as well as the stereoselective synthesis of all diastereoisomers of diethyl 4-hydroxyphosphopipecolates, while the second chapter presents the enantioselective organocatalytic synthesis of chromone-derived hydroxyphosphonates.

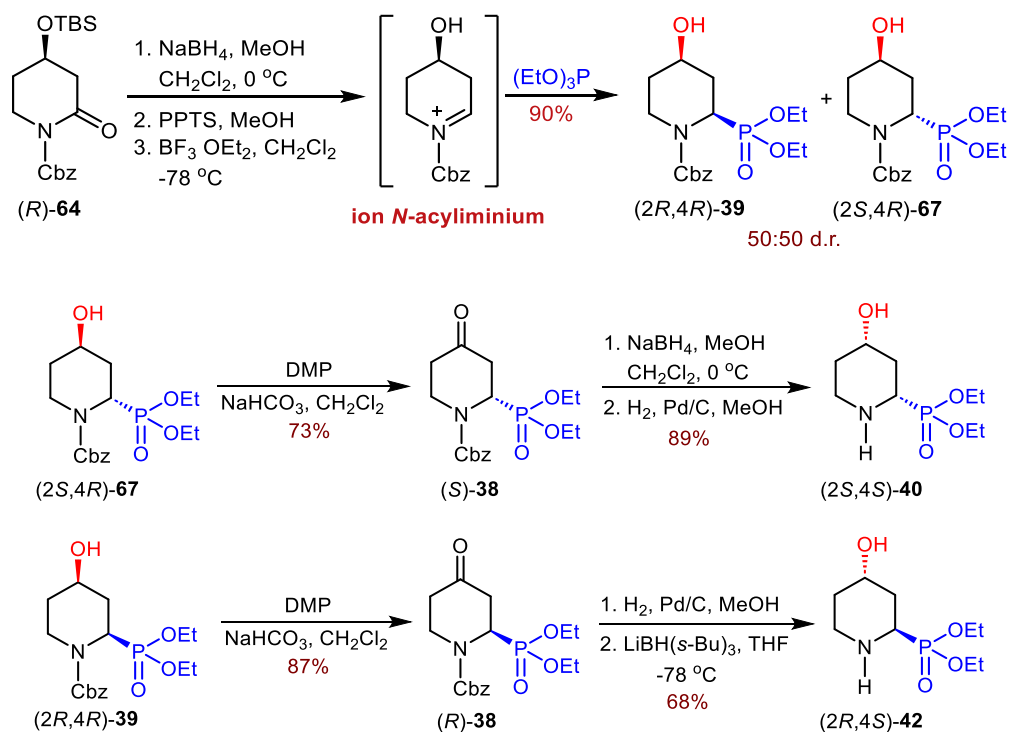
Chapter 1

The racemic synthesis of 4-hydroxyphosphinates *rac-cis*-**43** and *rac-trans*-**44** began with the phosphorylation of 2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-one (**37**) with ethyl phenylphosphinate followed by hydrogenolysis, affording *rac*-4-oxophosphinate **45**, which through stereodivergent reduction with NaBH₄ and LiBH(*s*-Bu)₃, yielded hydroxyphosphinates *rac-cis*-**43** and *rac-trans*-**44**, respectively, with high diastereoselectivity. On the other hand, reduction of *rac*-4-oxophosphinate **45** with NaBH₄, generated *rac-cis*-hydroxyphosphinate **50**, which through a three-step sequence: (1) Mitsunobu reaction, (2) saponification, and (3) hydrogenolysis, provided *rac-trans*-hydroxyphosphinate **44** as the only diastereoisomer.



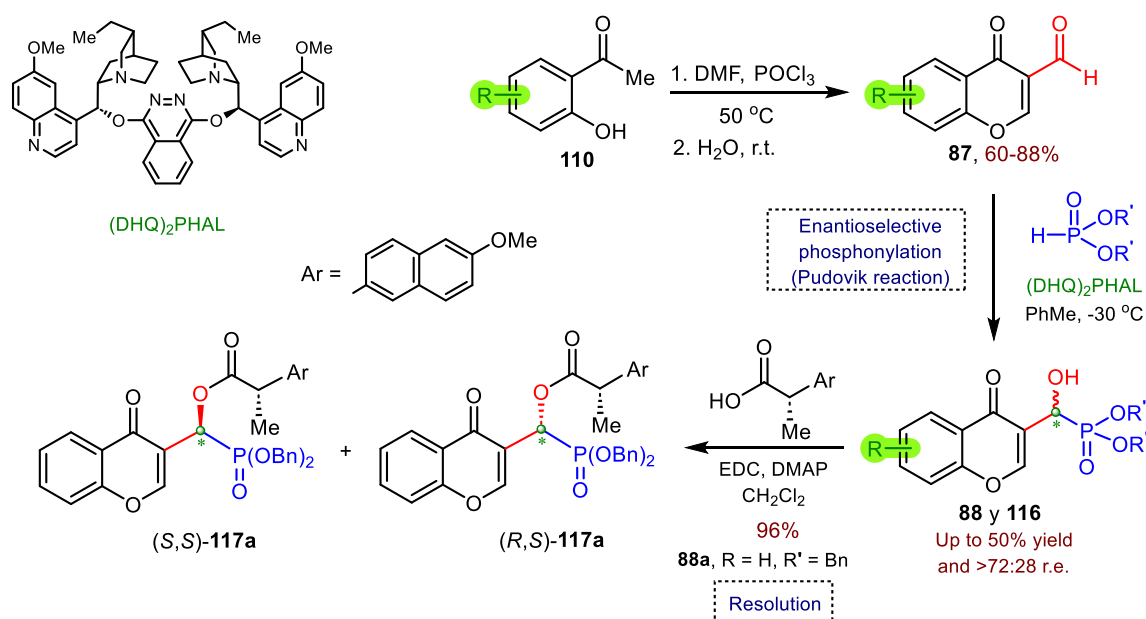
On the other hand, the amide (*R*)-**64**, readily obtained from ethyl (*R*)-4-cyano-4-hydroxybutyrate, was converted in a three-step process into the *N*-acyliminium ion, which by reaction with P(OEt)_3 , afforded the 4-hydroxyphosphopipecolates (*2R,4R*)-**39** and (*2S,4R*)-**67** in 50:50 diastereoisomeric ratio. Separate oxidation of 4-hydroxyphosphopipecolates (*2R,4R*)-**39** and (*2S,4R*)-**67** with Dess-Martin periodinane, followed by highly diastereoselective reduction of the carbonyl group with NaBH_4 and LiBH(s-Bu)_3 , provided the 4-hydroxyphosphopipecolates (*2S,4S*)-**40** and (*2R,4S*)-**42**, respectively, in good yields.



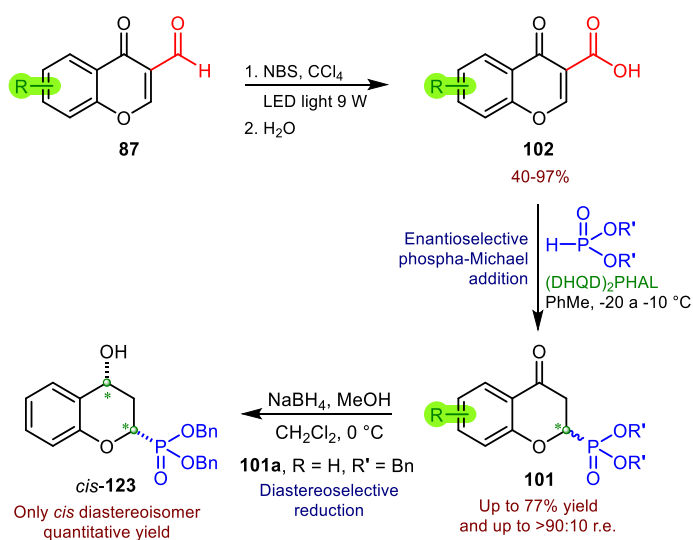


Chapter 2

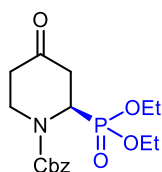
In this chapter, the first organocatalytic and enantioselective phosphonylation of 3-formylchromones **87** *via* the Pudovik reaction is described. The aldehydes **87** were obtained in 60-88% yields by formylation and intramolecular cyclization of 2'-hydroxyacetophenones **110** under Vilsmeier-Haack conditions. Subsequently, after a detailed study with different chiral organocatalysts and conditions, it was found that the phosphonylation of 3-formylchromones **87** in the presence of catalytic amounts of (DHQ)₂PHAL in PhMe at -30 °C, generated the α -hydroxyphosphonates **88** and **116** with enantiomeric ratios >72:28. Esterification of α -hydroxyphosphonate **88a** with (*S*)-naproxen, separation of its diastereoisomers, and analysis by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) allowed the determination of the absolute configuration of the obtained α -hydroxyphosphonates.



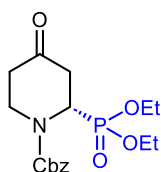
Additionally, the radical oxidation of 3-formylchromones **87** with *N*-bromosuccinimide (NBS) in CCl₄ under 9 W LED irradiation followed by treatment with H₂O, afforded the 3-carboxychromones **102**. These carboxylic acids were employed as suitable substrates in the decarboxylative phosphonylation reaction (phospha-Michael addition), for which, after a detailed study of different catalysts and conditions, it was found that (DHQD)₂PHAL in toluene at -20 to -10 °C, provided the (4-oxochroman-2-yl)phosphonates **101** with yields of up to 77% and enantiomeric ratios >90:10. Finally, reduction of γ -oxophosphonate (**101a**) with NaBH₄ afforded the *cis*-hydroxyphosphonate (**123**) in quantitative yield as the only diastereoisomer.



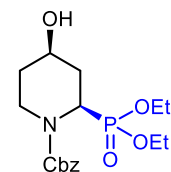
Compuestos sintetizados en esta tesis



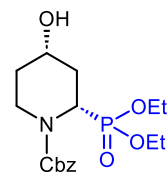
(R)-38



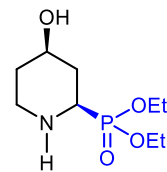
(S)-38



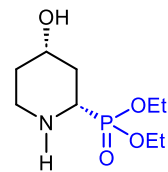
(2R,4R)-39



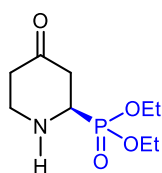
(2S,4S)-39



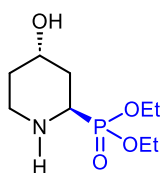
(2R,4R)-40



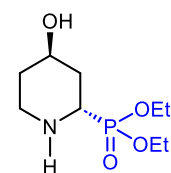
(2S,4S)-40



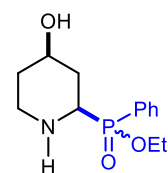
(R)-41



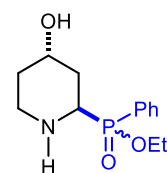
(2R,4S)-42



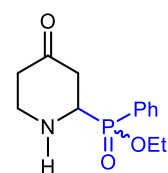
(2S,4R)-42



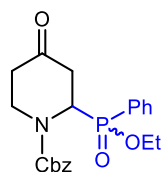
rac-cis-43



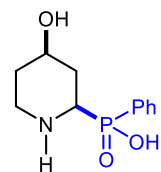
rac-trans-44



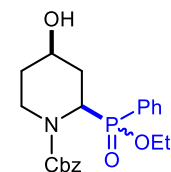
rac-45



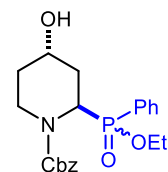
rac-48



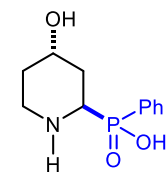
rac-cis-49



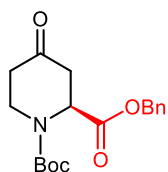
rac-cis-50



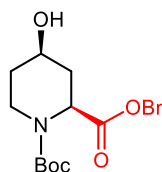
rac-trans-51



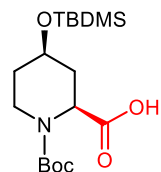
rac-trans-52



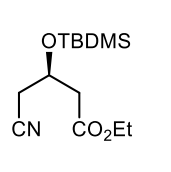
(S)-54



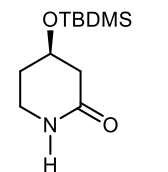
(2S,4R)-56



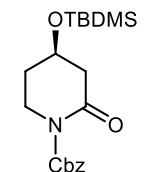
(2S,4R)-58



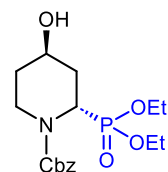
(R)-62



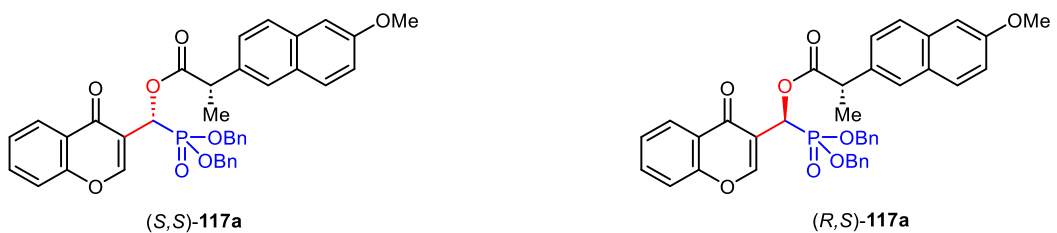
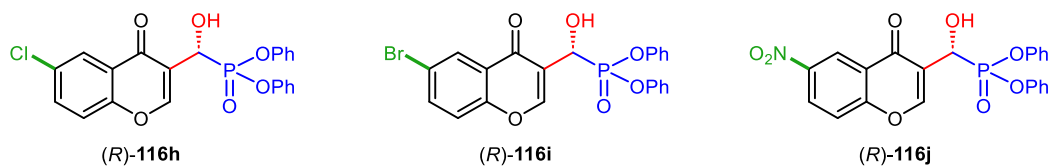
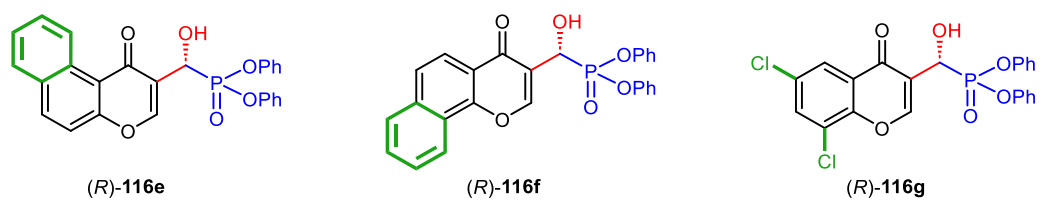
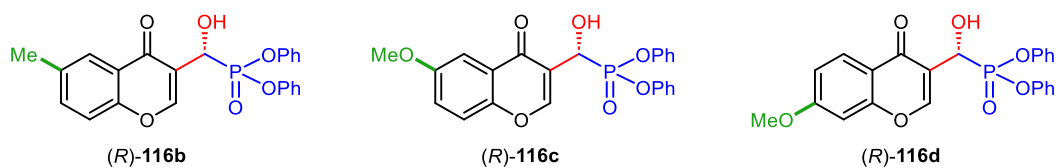
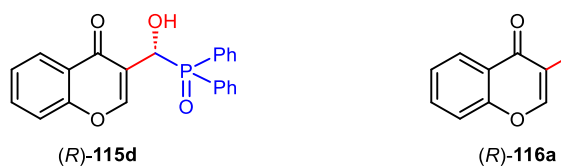
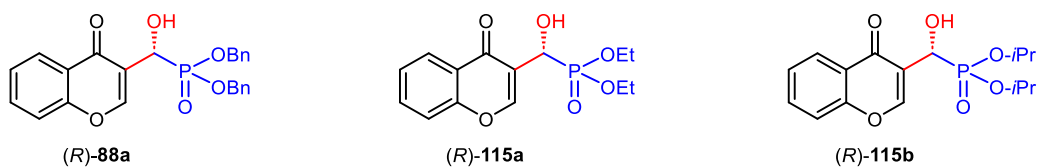
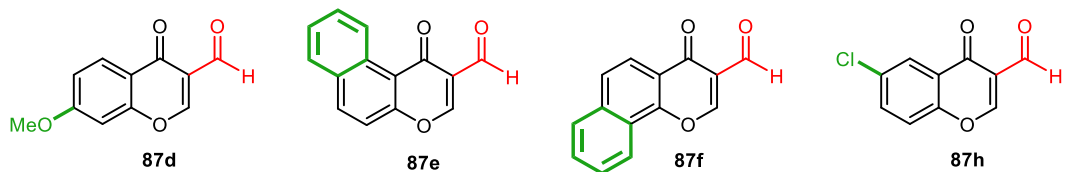
(R)-63

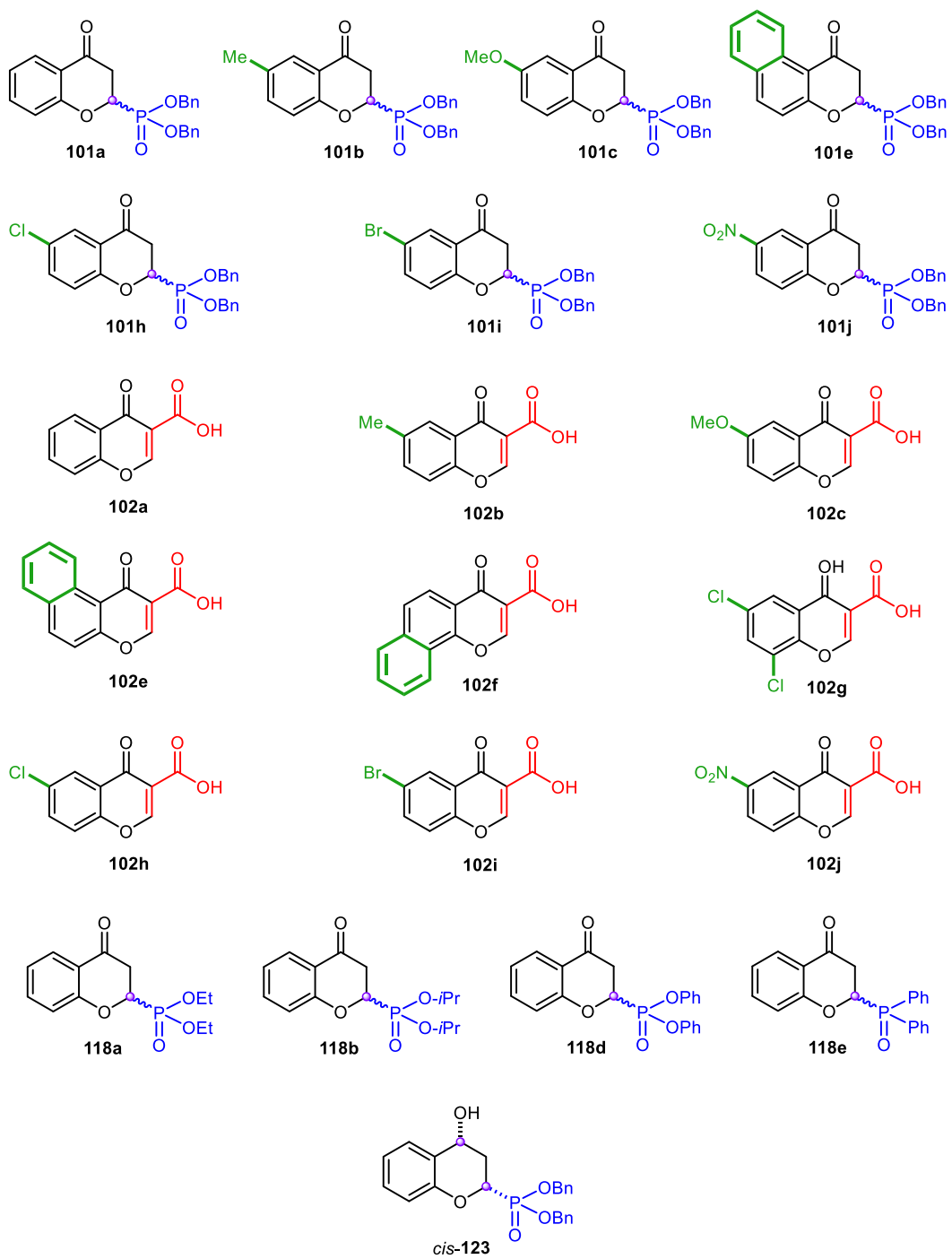


(R)-64



(2S,4R)-67





Introducción general

En los últimos años, el desarrollo de nuevos compuestos con aplicación química y farmacológica ha cobrado gran importancia. El interés se ha enfocado principalmente en disminuir los efectos secundarios que presentan algunos fármacos ya comercializados, así como explorar nuevas rutas sintéticas que faciliten su preparación.¹ Por ejemplo, algunos compuestos presentes en fuentes naturales, como el ácido 4-hidroxipecólico y los derivados de cromona, son clave en el diseño de derivados estructuralmente relacionados que pueden mejorar su aplicación farmacológica así como la exploración de su utilidad sintética como intermediarios clave en el desarrollo de nuevos compuestos.

Una de las estrategias utilizadas en química farmacéutica para el desarrollo de nuevas moléculas potencialmente bioactivas, es el intercambio isostérico, que ha presentado grandes ventajas. Este método se basa en el intercambio de átomos, grupos funcionales y fragmentos por otros que presenten valencias, disposición espacial, tamaño o propiedades fisicoquímicas similares. Además, cuando el intercambio isostérico permite conservar o aumentar la actividad biológica o es antagonista, se conoce como bioisosterismo.² Algunas equivalencias para el intercambio bioisostérico son, por ejemplo, grupos monovalentes como -NH₂, -OH, -SH; bivalentes como el -NH-, -O-, -S-, -CH₂-,^{2b} o en el caso más específico de los ácidos carboxílicos^{2a} con fosfonatos, ácidos fosfónicos y fosfínicos (Figura 1).³

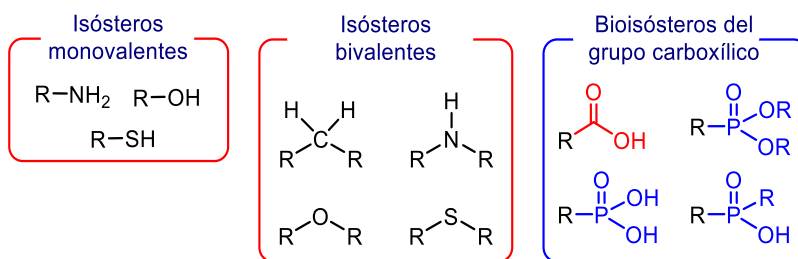


Figura 1. Equivalentes isostéricos y bioisostéricos.

¹ Hajduk, P. J.; Greer, J. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007**, 6, 211-219.

² (a) Lassalas, P.; Gay, B.; Lasfargeas, C.; James, M. J.; Tran, V.; Vijayendran, K. G.; Brunden, K. R.; Kozlowski, M. C.; Thomas, C. J.; Smith, A. B.; Huryn, D. M.; Ballatore, C. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 3183-3203; (b) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529-2591; (c) Thornber, C. W. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 563-580.

³ Ballatore, C.; Huryn, D. M.; Smith, A. B. *Chem. Med. Chem.* **2013**, 8, 385-395.

Particularmente, los ácidos fosfónicos y fosfínicos presentan una mayor acidez relativa ($pK_a \sim 1-3$) comparada con la de los ácidos carboxílicos ($pK_a \sim 2-3$), así como una mayor polaridad, que por consiguiente les confiere un menor coeficiente de distribución ($\log D \sim -2.13$ para el ácido fosfónico y $\log D \sim -1.65$ para el carboxílico).³ Esto, ha permitido el desarrollo de compuestos biológica y químicamente interesantes, tales como el bialafos **1** (antifúngico y herbicida), la fosfomicina **2** (antibiótico), y la fosmidomicina **3** (antimalárico) (Figura 2).⁴

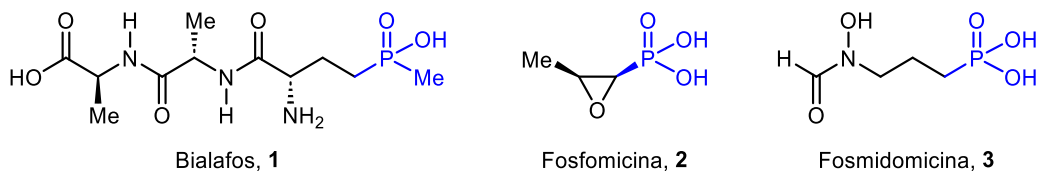


Figura 2. Ácidos fosfónicos de interés químico y biológico.

Adicionalmente, el reemplazo bioisostérico del grupo carboxílico en los α -aminoácidos por un fosfónico, genera los correspondientes ácidos α -aminofosfónicos,⁵ los cuales presentan diversas aplicaciones químicas y farmacológicas interesantes, enfocadas principalmente en solucionar efectos adversos y de inestabilidad metabólica del fragmento del ácido carboxílico,⁶ así como en la obtención de análogos más selectivos en su unión a receptores biológicos, por ejemplo, el ácido L-glutámico **4**, donde el reemplazo bioisostérico del grupo carboxílico en la posición γ por un fosfónico, proporcionó al ácido L-fosfoglutámico (L-AP4) **5**, su análogo fosfónico selectivo por los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo III (mGluR III).⁷ De igual manera, la mejora en la actividad biológica debido a la incorporación de un ácido α -aminofosfónico en lugar de un α -aminoácido, se puede observar en el tripéptido fosfónico K26 (**7**) que, a diferencia del péptido natural **6**, posee un residuo terminal de (*R*)-fosfotirosina en lugar de L-tirosina, el cual es 1,500 veces más potente en la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Sin embargo, es necesario resaltar la importancia de la configuración absoluta en la actividad biológica mostrada, ya que como se observa en el epímero

⁴ Seto, H.; Kuzuyama, T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 589-596.

⁵ (a) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 987-997; (b) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordoñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1141; (c) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310-314; (d) Ordoñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369-6412; (e) Ordoñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17-49; (f) Cativiela, C.; Ordoñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1-63.

⁶ Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955-5980.

⁷ Watkins, J. C.; Krosgaard-Larsen, P.; Honoré, T. *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 25-33.

de K-26 *epi*-7, en lugar de incorporar (*R*)-fosfotirosina, posee (*S*)-fosfotirosina, lo cual le permite ser más potente que el tripéptido natural **6**, pero menos que K-26 (**7**).⁸ El incremento en la actividad biológica de ambos análogos fosfónicos, puede explicarse debido al carácter dianiónico del ácido fosfónico que le permite unirse más fuerte a la proteína que el ácido carboxílico (Figura 3).⁶

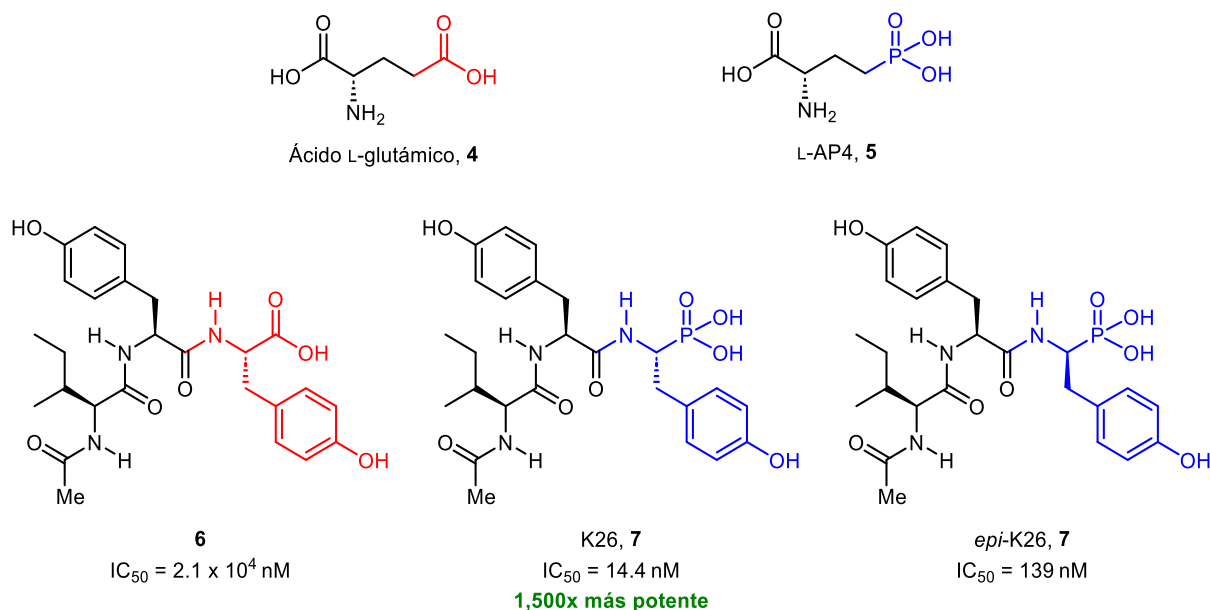


Figura 3. Comparación de la actividad biológica de compuestos que contienen el grupo carboxílico y fosfónico.

Por otra parte, se ha encontrado que diaril fosfonatos son capaces de unirse irreversiblemente a las proteasas a través de un mecanismo de transesterificación/fosfonilación con los residuos de serina en el sitio catalítico, lo cual produce la inhibición del proceso enzimático (Figura 4).⁶

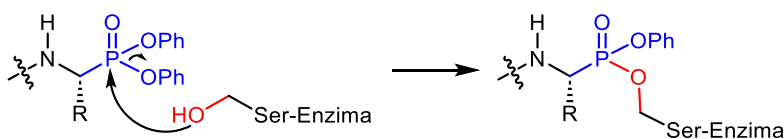


Figura 4. Mecanismo de inhibición enzimática del grupo difenilfosfonato.

Lo anterior ha llamado la atención en incorporar ácidos α -aminofosfónicos y α -aminofosfinicos en compuestos de mayor complejidad, preparados a partir de fragmentos unidos directamente al átomo de fósforo. Un ejemplo es el caso de los derivados de ácidos fosfónicos (cuando la unión

⁸ Ntai, I.; Bachmann, B. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3068-3071.

se da por un enlace P-O), ácidos fosfínicos (cuando es P-C), o fosfonoamidas (cuando es P-N), proporcionando compuestos que, debido a su similitud estructural y electrónica con el estado de transición de la hidrólisis peptídica, son capaces de mimetizar y llevar a cabo la inhibición de las proteasas (Figura 5).⁶

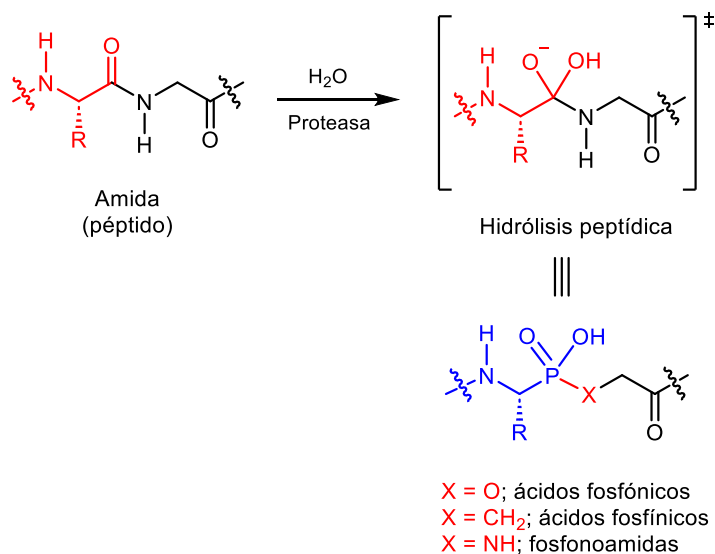


Figura 5. Similitud del estado de transición en la hidrólisis peptídica con ácidos α -aminofosfónicos y derivados.

Con base en lo anterior, es importante desarrollar nuevos métodos sintéticos que permitan la obtención de este tipo de compuestos. Además, cuando las moléculas objetivo presentan centros estereogénicos, es importante considerar su preparación a partir de una síntesis racémica y estereoselectiva.

Capítulo 1

Síntesis Estereoselectiva de 4-Hidroxifosfopipecolatos

Introducción

El ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipecólico **8**, es un α -aminoácido heterocíclico no proteinogénico,⁹ que tanto en su forma *cis* como *trans* son valiosos intermediarios sintéticos,¹⁰ y ha llamado el interés convirtiéndolos en compuestos con alto potencial farmacológico; por ejemplo, el ácido *cis*-4-hidroxipecólico **8** forma parte de la estructura de compuestos inhibidores de la proteasa de serina NS3/4a del virus de la Hepatitis C,¹¹ del antagonista del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) **9**,¹² y de fármacos conocidos como el Palinavir **10**, un potente inhibidor de la proteasa del VIH (Figura 6).¹³ Mientras que el ácido *trans*-4-hidroxipecólico **11**, se encuentra como constituyente de la damipicolina **12**, un antagonista del receptor de serotonina,¹⁴ así como de su derivado sulfatado natural **13** con propiedades agonistas sobre el receptor de NMDA,¹⁵ y del antibiótico ciclopeptídico Virginiamicina S₂ **14** (Figura 7).¹⁶

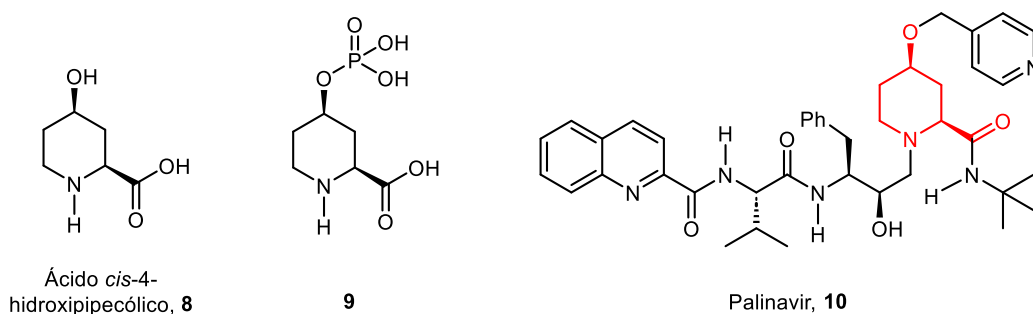


Figura 6. Compuestos de interés farmacológico incorporando el ácido *cis*-4-hidroxipecólico.

⁹ Romeo, J. T.; Swain, L. A.; Bleecker, A. B. *Phytochemistry* **1983**, 22, 1615-1618.

¹⁰ (a) Szatmári, I.; Kiss, L.; Fülöp, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 1387-1389; (b) Skiles, J. W.; Giannousis, P. P.; Fales, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 963-966.

¹¹ Parsy, C. C.; Alexandre, F. R.; Bidau, V.; Bonnaterre, F.; Brandt, G.; Caillet, C.; Cappelle, S.; Chaves, D.; Convard, T.; Derock, M.; Gloux, D.; Griffon, Y.; Lallo, L. B.; Leroy, F.; Liuzzi, M.; Loi, A. G.; Moulat, L.; Chiara, M.; Roques, V.; Rosinovsky, E.; Savin, S.; Seifer, M.; Standring, D.; Surleraux, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 5427-5436.

¹² (a) Ornstein, P. L.; Lodge, D.; Schoepp, D. D.; Arnold, M. B.; Leander, J. D.; Paschal, J. W.; Elzey, T. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 90-97; (b) Hays, S. J.; Malone, T. C.; Johnson, G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4084-4086.

¹³ (a) Lamarre, D.; Croteau, G.; Wardrop, E.; Bourgon, L.; Thibeault, D.; Clouette, C.; Vaillancourt, M.; Cohen, E.; Pargellis, C.; Yoakim, C.; Anderson, P. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 965-971; (b) Beaulieu, P. L.; Lavallée, P.; Abraham, A.; Anderson, P. C.; Boucher, C.; Bousquet, Y.; Duceppe, J. S.; Gillard, J.; Gorys, V.; Grand-Maitre, C.; Greiner, L.; Guindon, Y.; Guse, I.; Plamondon, L.; Soucy, F.; Valois, S.; Wernic, D.; Yoakim, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3440-3448.

¹⁴ Aiello, A.; Fattorusso, E.; Giordano, A.; Menna, M.; Müller, W. E. G.; Perovic-Ottstadt, S.; Schröder, H. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5877-5887.

¹⁵ Evans, S. V.; Shing, T. K.; Aplin, R. T.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J. *Phytochemistry* **1985**, 24, 2593-2596.

¹⁶ Vanderhaeghe, H.; Jansen, G.; Compennolle, F. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 2687-2688.

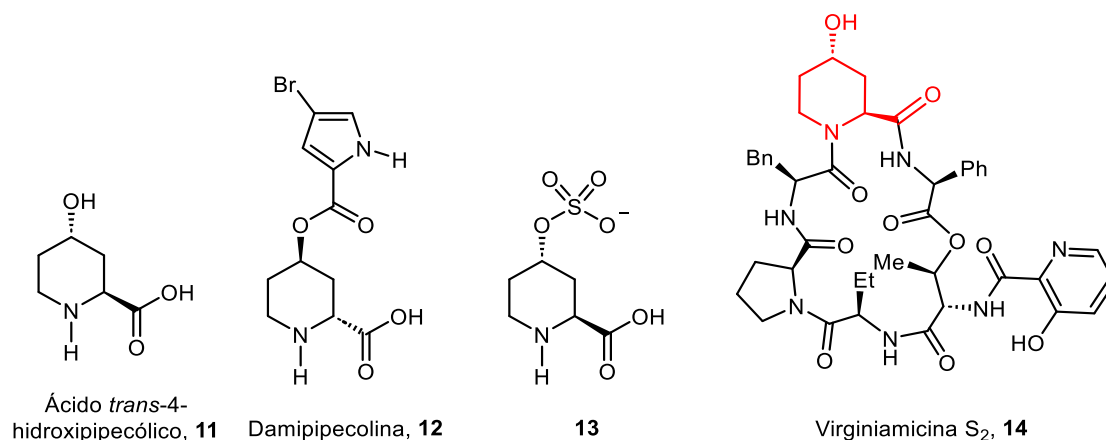


Figura 7. Compuestos de interés farmacológico incorporando el ácido *trans*-4-hidroxipipicolico.

Sin embargo, a pesar de la importancia química y biológica que presenta el ácido *cis*- y *trans*-4-hidroxipipicolico, sus análogos fosfónicos no se han explorado. No obstante, el ácido fosfopipicolico **15**, se ha utilizado en la síntesis del dipéptido **16**, un potente inhibidor irreversible de la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV)¹⁷ y como sustituto de prolina en la preparación de nuevos compuestos con propiedades farmacológicas; como el péptido **17** que mostró un 98% de inhibición de la enzima convertidora de endotelina (ECE),¹⁸ la cual está relacionada con trastornos graves como la hipertensión,¹⁹ insuficiencia cardíaca²⁰ y renal (Figura 8).²¹

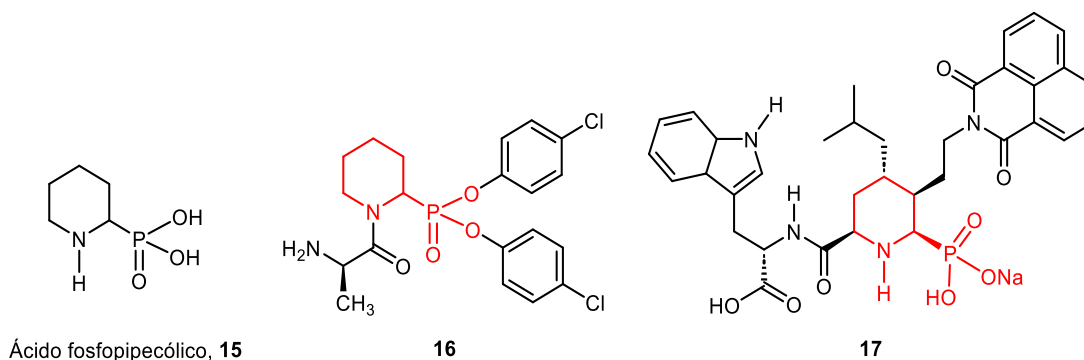


Figura 8. Compuestos de interés farmacológico incorporando el ácido fosfopipicolico **15**.

¹⁷ Boduszek, B.; Oleksyszyn, J.; Kam, C. M.; Selzler, J.; Smith, R. E.; Powers, J. C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3969-3976.

¹⁸ Hanessian, S.; Gauchet, C.; Charron, G.; Marin, J.; Nakache, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2760-2778.

¹⁹ Dasgupta, F.; Mukherjee, A. K.; Gangadhar, N. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 549-575.

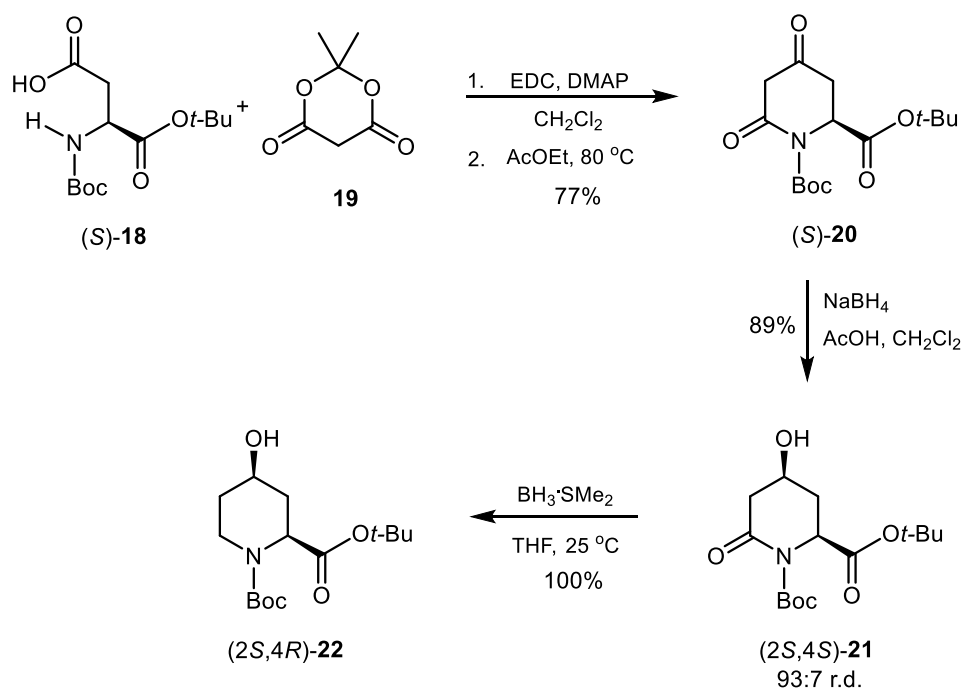
²⁰ Wada, A.; Tsutamoto, T.; Ohnishi, M.; Sawaki, M.; Fukai, D.; Maeda, Y.; Kinoshita, M. *Circulation* **1999**, *99*, 570-575.

²¹ Vemulapalli, S.; Chiu, P. J. S.; Chintala, M.; Bernardino, V. *Pharmacology* **1993**, *47*, 188-193.

Aunque se ha observado que el ácido 4-hidroxipecólico es una estructura con alto potencial químico en el desarrollo de nuevas moléculas bioactivas, sus análogos 4-hidroxifosfopécólicos han sido pocos estudiados. Por lo tanto, en este capítulo de la tesis se describe la primera síntesis estereoselectiva de los cuatro estereoisómeros del ácido 4-hidroxifosfopécólico.

Antecedentes

Debido al alto potencial sintético y farmacológico del ácido *cis*-4-hidroxipecólico, a la fecha se han desarrollado diversos métodos para su preparación;²² por ejemplo, Guichard y colaboradores²³ publicaron la síntesis diastereoselectiva del *N*-Boc *cis*-4-hidroxipecolato de *tert*-butilo **22**. Inicialmente, hicieron reaccionar el ácido aspártico diprotegido (*S*)-**18** con el ácido de Meldrum **19** y 1-etil-3-(3-dimetilpropil)carbodiimida (EDC) en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano, seguido de la ciclación en AcOEt a 80 °C, obteniendo el *N*-Boc 4,6-dioxipecolato de *tert*-butilo (*S*)-**20** con un rendimiento del 77%, que al hacerse reaccionar con NaBH₄ en una mezcla de CH₂Cl₂/AcOH (90:10) a temperatura ambiente, generó el alcohol (*2S,4S*)-**21** con un rendimiento del 89% y una relación diastereoisomérica de 93:7. Finalmente, la reducción de la amida en (*2S,4S*)-**21** con BH₃·SMe₂ en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente, proporcionó el *N*-Boc *cis*-4-hidroxipecolato de *tert*-butilo (*2S,4R*)-**22** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 1.).

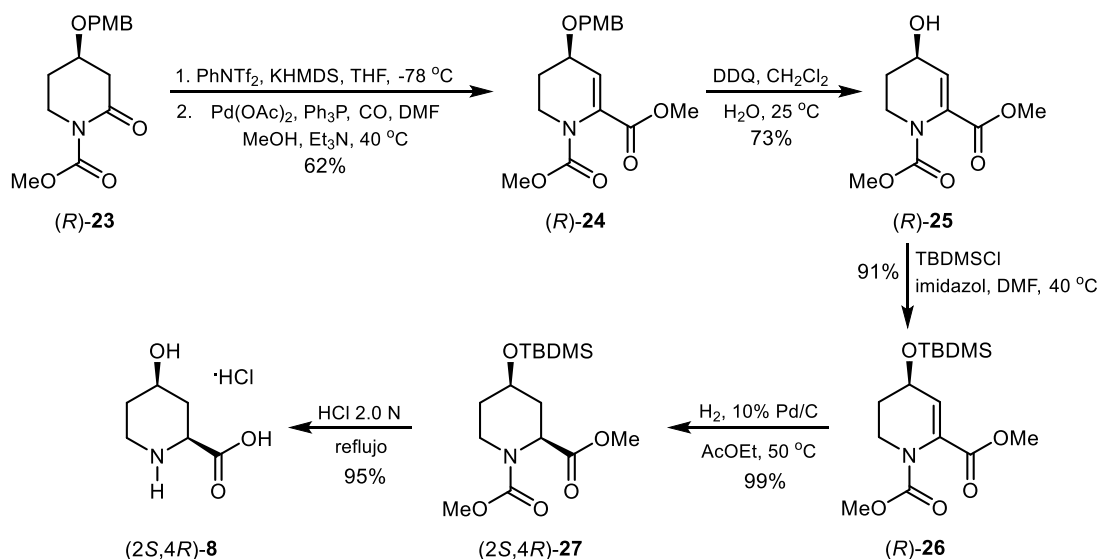


Esquema 1. Síntesis del *N*-Boc *cis*-4-hidroxipecolato de *tert*-butilo **22**.

²² (a) Couty, F. *Amino Acids* **1999**, *16*, 297-320; (b) Kadouri-Puchot, C.; Comesse, S. *Amino Acids* **2005**, *29*, 101-130; (c) Cant, A. A.; Sutherland, A. *Synthesis* **2012**, *44*, 1935-1950; (d) Vranova, V.; Lojkova, L.; Rejsek, K.; Formanek, P. *Chirality* **2013**, *25*, 823-831.

²³ Marin, J.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Casimir, J. R.; Briand, J. P.; Guichard, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 130-141.

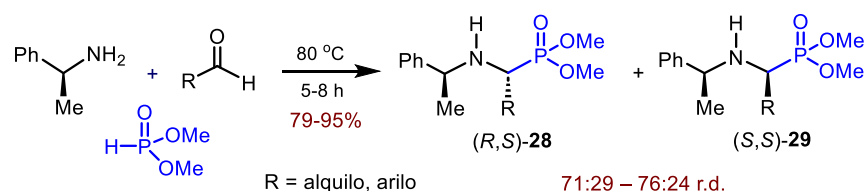
Por otra parte, Occhiato y colaboradores,²⁴ llevaron a cabo la síntesis estereoselectiva del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipecólico **8** a partir de la hidrogenación diastereoselectiva del deshidrocarboxilato de *tert*-butilo (*R*)-**26**. Inicialmente, la (*R*)-4-(*p*-metoxibenciloxi)piperidin-2-ona **23** se hizo reaccionar con bis(trifluorometansulfonil)anilina (PhNTf₂) y hexametildisiluro de potasio (KHMDs) en THF a -78 °C, obteniendo el correspondiente triflato, que bajo condiciones de metoxycarbonilación utilizando Pd(OAc)₂ y Ph₃P en *N,N*-dimetilformamida (DMF) bajo atmósfera de monóxido de carbono a 40 °C, seguido del tratamiento simultáneo de MeOH y Et₃N, proporcionó el deshidrocarboxilato de metilo (*R*)-**24** con un rendimiento del 62%, que al hacerse reaccionar con la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en CH₂Cl₂ y agua a 25 °C, generó el (*R*)-4-hidroxi-deshidrocarboxilato de metilo **25** con un rendimiento del 73%. El posterior tratamiento del (*R*)-4-hidroxi-deshidrocarboxilato de metilo **25** con cloruro de *tert*-butildimetilsilano (TBDMSCl) e imidazol en DMF a 40 °C, generó su derivado *O*-TBDMS protegido (*R*)-**26** con un rendimiento del 91%, el cual, al hacerse reaccionar con H₂ y Pd/C en AcOEt a 50 °C, proporcionó el (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)pipecolato de metilo **27** con un rendimiento del 99% como único diastereoisómero. Finalmente, la hidrólisis del éster metílico y la ruptura simultánea del carbamato en **27** con HCl 2.0 N a reflujo, proporcionó el ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipecólico **8** con un rendimiento del 95% (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipecólico **8**.

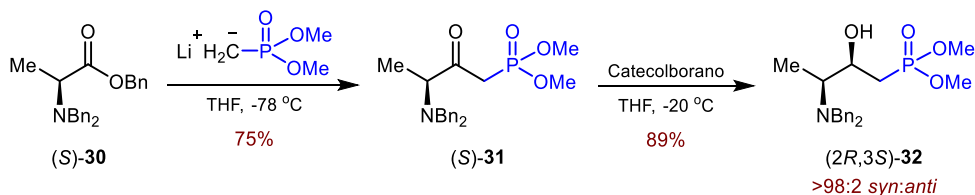
²⁴ Occhiato, E. G.; Scarpi, D.; Guarna, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 524-531.

Por otra parte, los ácidos α -aminofosfónicos presentan una alternativa prometedora para la obtención de nuevos compuestos con aplicaciones de interés en diferentes áreas del conocimiento.^{6,25} Por lo que en los últimos años se han desarrollado diferentes métodos para su preparación y excelentes artículos de revisión se han publicado.⁵ Bajo este contexto, uno de los métodos para la preparación de α -aminofosfonatos acíclicos es la reacción de tres componentes (reacción Kabachnik-Fields).²⁶ Por ejemplo, Ordoñez y colaboradores²⁷ llevaron a cabo la reacción de (*S*)-metilbencilamina, aldehídos alifáticos o aromáticos y fosfito de dimetilo a 80 °C en ausencia de disolvente, obteniendo los α -aminofosfonatos (*R,S*)-**28** y (*S,S*)-**29** con rendimientos del 75 al 95% y relaciones diastereoisoméricas de 71:29 a 76:24 (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis diastereoselectiva de los α -aminofosfonatos (*R,S*)-**28** y (*S,S*)-**29** a través de la reacción de Kabachnik-Fields.

De igual manera, la síntesis diastereoselectiva de γ -aminofosfonatos se ha llevado a cabo a través de estrategias de inducción asimétrica. Por ejemplo, Ordoñez y colaboradores²⁸ llevaron a cabo la preparación del (2*R*,3*S*)- β -hidroxi- γ -amino fosfonato **32**, para lo cual hicieron reaccionar al éster bencílico de la (*S*)-alanina *N,N*-dibencilada **30** con dimetoxifosforilmetanidato de litio en THF a -78 °C, obteniendo el (*S*)- β -oxo- γ -amino fosfonato **31** con un rendimiento del 75%, el cual al hacerse reaccionar con catecolborano en THF a -20 °C, generó el (2*R*,3*S*)- β -hidroxi- γ -aminofosfonato **32** con un rendimiento del 89% y una relación diastereoisomérica *syn:anti* de >98:2 (Esquema 4).



Esquema 4. Reducción diastereoselectiva del (*S*)- β -oxo- γ -amino fosfonato **31**.

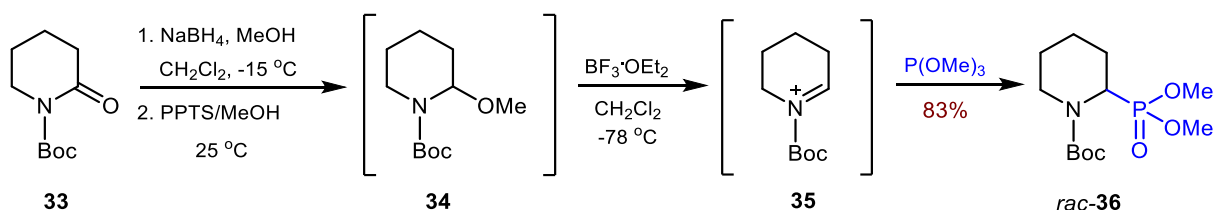
²⁵ Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264-289.

²⁶ Kabachnik, M. I.; Medved', T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, *83*, 689-691.

²⁷ Tibhe, G. D.; Lagunas-Rivera, S.; Vargas-Díaz, E.; García-Barradas, O.; Ordoñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6573-6581.

²⁸ Ordoñez, M.; de la Cruz, R.; Fernández-Zertuche, M.; Muñoz-Hernández, M.-A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 559-562.

Por otra parte, uno de los métodos para la preparación de α -aminofosfonatos heterocíclicos de seis miembros, es la fosfonilación de iones *N*-aciliminio o carbenio obtenidos a partir de lactamas. Por ejemplo, Ordoñez y colaboradores²⁹ llevaron a cabo la reacción de reducción de la 2-oxopiperidina *N*-Boc protegida **33** con NaBH₄ en una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ (3:1) a -15 °C, seguido del tratamiento con *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) en MeOH, obteniendo el éter metílico **34**, que al hacerse reaccionar con fosfito de trimetilo y BF₃·OEt₂ en CH₂Cl₂ a -20 °C, generó el *rac*-fosfopipecolato de metilo **36** con un rendimiento del 83% *via* el ion *N*-aciliminio **35** (Esquema 5).



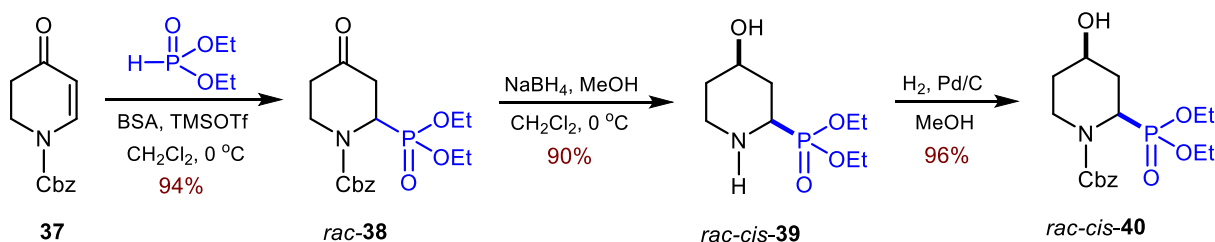
Esquema 5. Síntesis del *rac*-fosfopipecolato de dietilo **36** *via* iones *N*-aciliminio.

Sin embargo, aunque se han hecho esfuerzos para la síntesis del 4-hidroxipipecolato **40**, así como del fosfopipecolato de dimetilo **36**, Ordoñez, Morales-Solís y colaboradores,³⁰ publicaron la primera síntesis del 4-hidroxifosfopipecolato a través de la adición fosfo-Michael de fosfito de dietilo a la dihidropiridin-4-ona **37**, utilizando *N,O*-bis-trimetilsililacetamida (BSA) como base y triflato de trimetilsililo (TMSOTf) como agente activante en CH₂Cl₂ a 0 °C, obteniendo el *rac*-4-oxofosfopipecolato de dietilo **38** con un rendimiento del 94%, que al hacerse reaccionar con NaBH₄ en MeOH:CH₂Cl₂ a 0 °C, proporcionó el *rac*-*cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **39** con un rendimiento del 90% y como único diastereoisómero. Finalmente, la hidrogenólisis del *rac*-*cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **39** utilizando H₂ y Pd/C en MeOH, proporcionó el *rac*-*cis*-4-hidroxifosfopipecolato **40** con un rendimiento del 96% (Esquema 6). Estos resultados formaron parte de mi tesis de Maestría.³¹

²⁹ Argüello-Velasco, R. O.; Sánchez-Muñoz, G. K.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordoñez, M.; Kafarski, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 2068-2073.

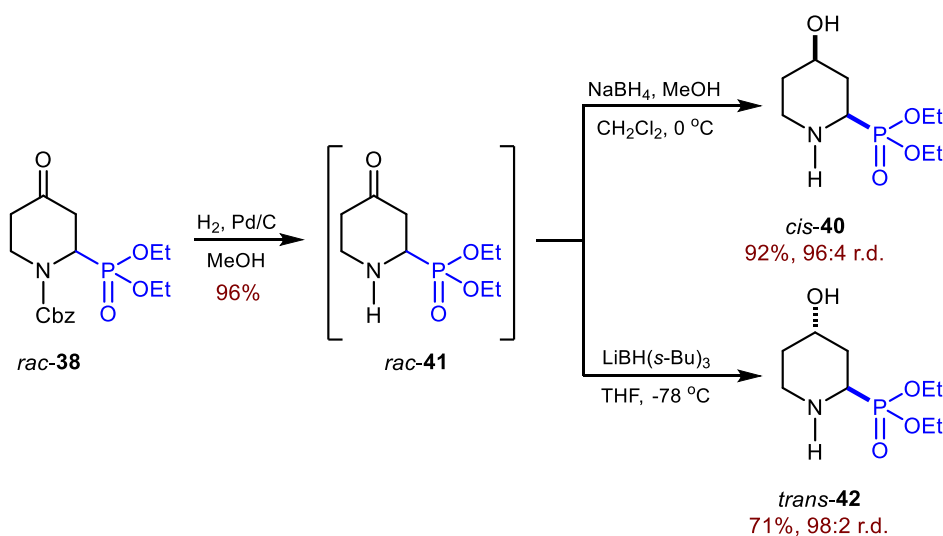
³⁰ Argüello-Velasco, R. O.; Morales-Solís, J. C.; Muñoz-Vidales, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Romero-Estudillo, I.; Ordoñez, M. *Amino Acids* **2022**, *54*, 299-310.

³¹ Morales-Solís, J. C. Tesis de Maestría “*Síntesis estereodivergente y análisis conformacional de los ácidos *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfopipcólicos*”. Posgrado de Ciencias, UAEM, **2021**.



Esquema 6. Síntesis diastereoselectiva del *rac-cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **40**.

Adicionalmente, en mi tesis de maestría³¹ se llevó a cabo la síntesis estereodivergente de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo *rac-cis*-**40** y *rac-trans*-**42** a partir del *rac*-4-oxofosfopipecolato de dietilo **41**.³² Para lograr lo anterior, la hidrogenólisis del *rac*-4-oxofosfopipecolato de dietilo **38** utilizando H₂ y Pd/C 10% (m/m) en MeOH, generó el *rac*-4-oxofosfopipecolato de dietilo **41** con un rendimiento del 96%, el cual al reducirse con NaBH₄ en MeOH:CH₂Cl₂ a 0 °C, generó el *rac-cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **40** con un rendimiento del 92% y una relación diastereoisomérica *cis:trans* de 96:4. Por otra parte, cuando la reducción del *rac*-4-oxofosfopipecolato de dietilo **41** se llevó a cabo con LiBH(s-Bu)₃ en THF a -78 °C, proporcionó el *rac-trans*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **42** con un rendimiento del 71% y una relación diastereoisomérica *trans:cis* de 98:2 (Esquema 7). Cabe mencionar que este proceso es altamente diastereoselectivo, pero no enantioselectivo.



Esquema 7. Síntesis estereodivergente de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo *rac-cis*-**40** y *rac-trans*-**42**.

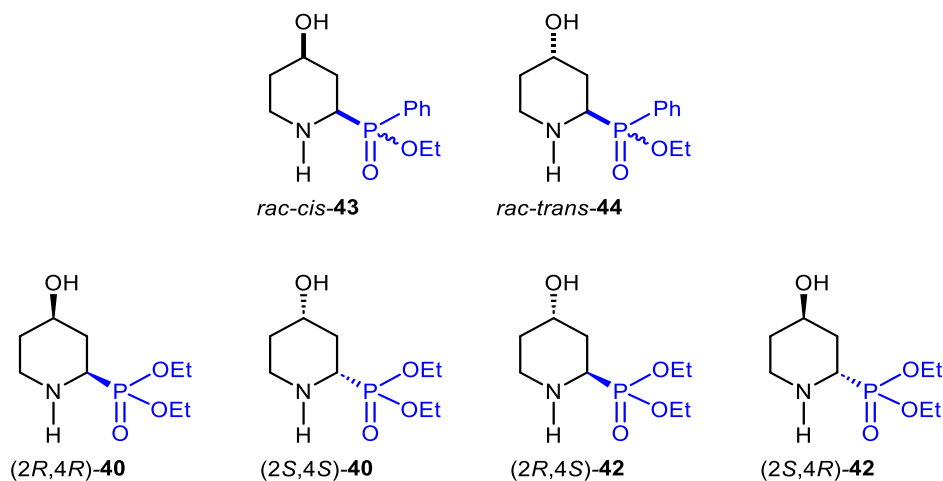
³² Morales-Solís, J. C.; Ordoñez, M.; Argüello-Velasco, R. O.; Viveros-Ceballos, J. L.; Labastida-Galván, V. *Synthesis* **2024**, *56*, 871-877.

Con los resultados mostrados en el Esquema 7 queda demostrado que se había logrado la síntesis estereodivergente de los *rac-cis*- y *rac-trans*-4-hidroxifosfopiecolatos de dietilo; sin embargo, es bien conocido que para evaluaciones biológicas se deben utilizar compuestos enantio- o diastereoisoméricamente puros, por lo que es de gran importancia la síntesis estereoselectiva de estos compuestos.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar un método eficiente y práctico para la síntesis estereodivergente de los 4-hidroxifosfipecolatos *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44**, así como la síntesis estereoselectiva de los 4-hidroxifosfipecolatos de dietilo (*2R,4R*)-**40**, (*2S,4S*)-**40**, (*2R,4S*)-**42** y (*2S,4R*)-**42**.

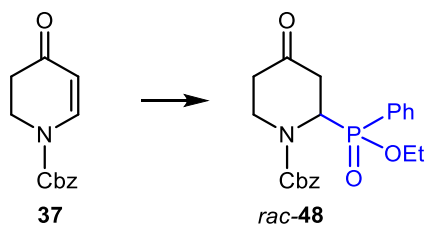


Para el cumplimiento del objetivo general de esta tesis, se proponen los siguientes objetivos específicos.

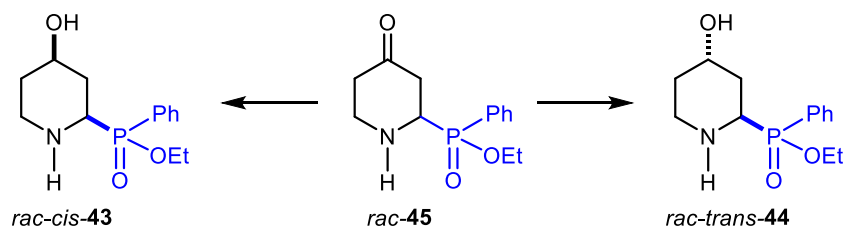
Objetivos específicos

1. Realizar la síntesis estereodivergente de los 4-hidroxifosfipecolatos *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44**.

1.1 Encontrar las condiciones óptimas para la fosfonilación de la 2,3-dihidropiridin-4-ona **37** via una adición fosfo-Michael y obtener el *rac*-4-hidroxifosfipecolato **48**.

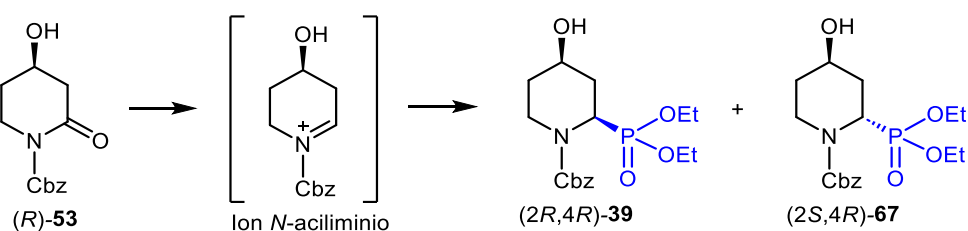


1.2. Llevar a cabo la síntesis del *rac*-4-oxofosfipecolato **45** y un estudio detallado sobre su reducción diastereoselectiva y estereodivergente, para obtener los 4-hidroxifosfipecolatos *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44**.

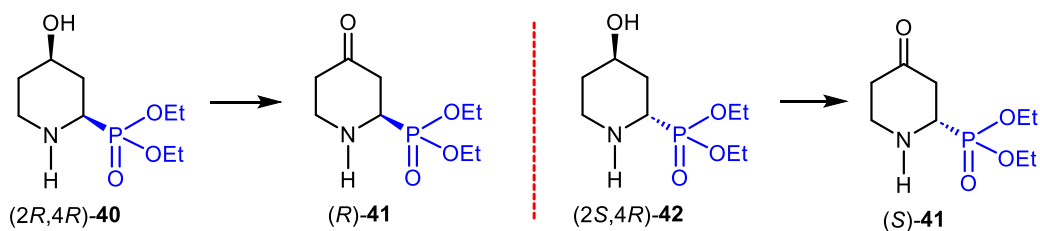


2. Desarrollar un método eficiente para la síntesis estereoselectiva de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo ($2R,4R$)-**40**, ($2S,4S$)-**40**, ($2R,4S$)-**42** y ($2S,4R$)-**42**.

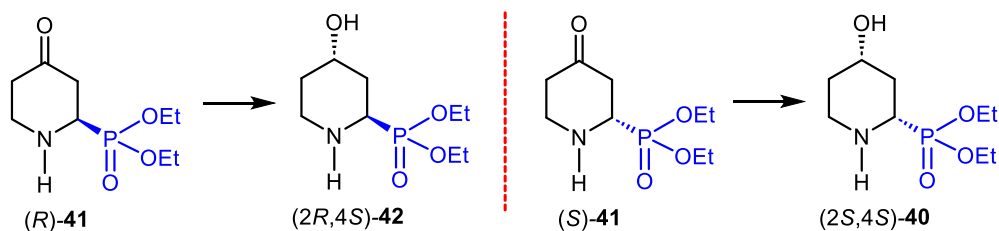
2.1. Encontrar las condiciones óptimas para la fosfonilación de la 4-hidroxipiperidin-2-ona **53** *via* iones *N*-aciliminio y obtener los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo ($2R,4R$)-**39** y ($2S,4R$)-**67**.



2.2. Establecer las condiciones óptimas para la oxidación de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo ($2R,4R$)-**40** y ($2S,4R$)-**42** y obtener el (*R*)- y (*S*)-4-oxofosfopipecolato **41**.



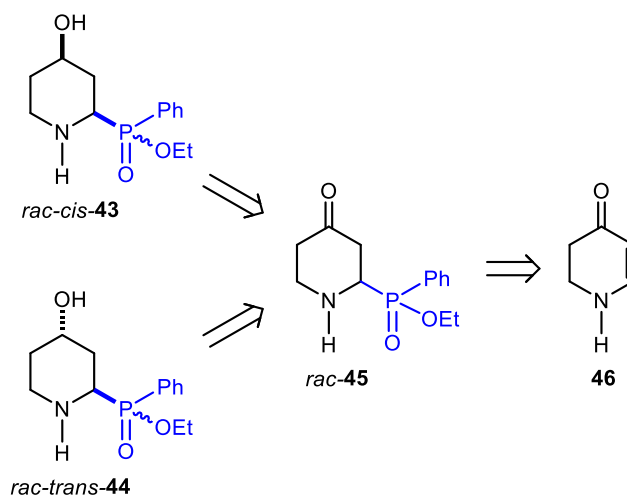
2.3. Llevar a cabo un estudio detallado sobre la reducción diastereoselectiva de los (*R*)- y (*S*)-4-oxofosfopipecolatos de dietilo, y obtener los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo ($2R,4S$)-**42** y ($2S,4S$)-**40**, respectivamente.



Resultados y discusión

1. Síntesis estereodivergente de los *rac-cis*- y *rac-trans*-4-hidroxifosfopípecolatos de etilo

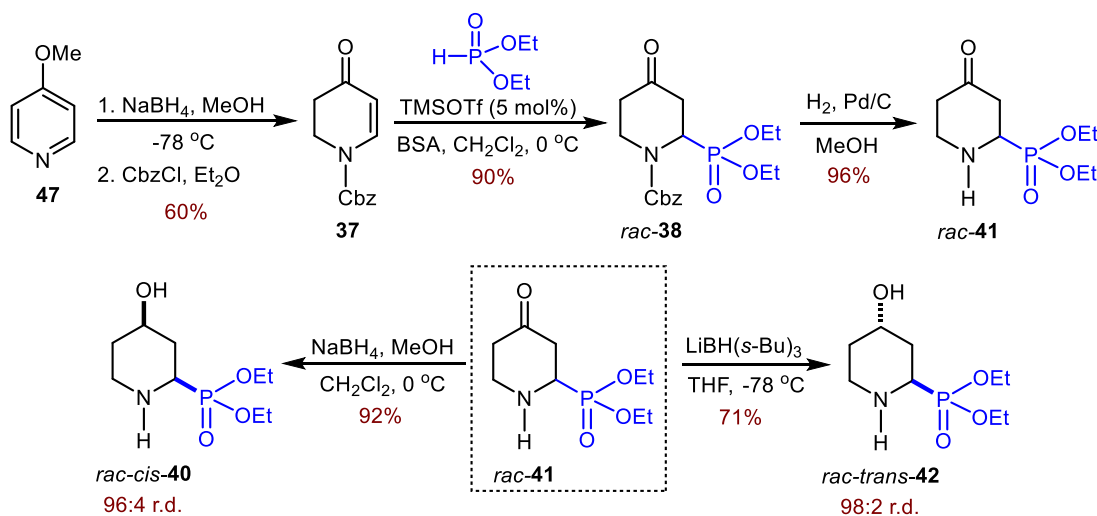
Para cumplir con los objetivos de esta tesis, se propone que la síntesis estereodivergente de los 4-hidroxifosfopípecolatos *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44** puede lograrse de acuerdo con el análisis retrosintético descrito en el Esquema 8, en donde las moléculas objetivo *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44** podrán obtenerse a partir de la reducción diastereoselectiva del 4-oxofosfopípecolato **45**, el cual podrá generarse por fosfonilación de la 2,3-dihidropiridin-4-ona **46**, a través de una adición tipo fosfo-Michael.



Esquema 8. Análisis retrosintético para la obtención estereodivergente de los 4-hidroxifosfopípecolatos *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44**.

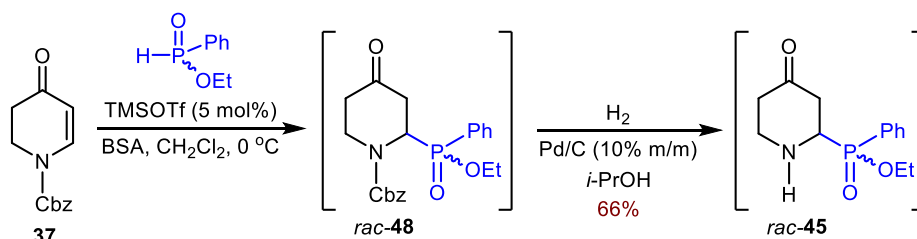
Con base en el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 8, se puede observar que para la obtención de los 4-hidroxifosfopípecolatos *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44**, es posible utilizar la 2,3-dihidropiridin-4-ona **46** como reactivo de partida clave. Así, para la obtención de la 2,3-dihidropiridin-4-ona **37** se siguió el procedimiento descrito en mi tesis de maestría para la síntesis de los 4-hidroxifosfopípecolatos *rac-cis*-**40** y *rac-trans*-**42**,³¹ haciendo reaccionar la 4-metoxipiridina **47** con NaBH₄ en MeOH a -78 °C, seguido de la adición de cloroformiato de bencilo (CbzCl) en Et₂O, obteniendo **37** con un rendimiento del 60%. En la siguiente etapa, la 2,3-dihidropiridin-4-ona **37** se hizo reaccionar con fosfito de dietilo y *N,O*-(bistrimetilsilil)acetamida (BSA) en presencia de 5 mol% del triflato de trimetilsililo (TMSOTf) en diclorometano a 0 °C, proporcionando el *rac*-4-oxofosfopípecolato **38** con un rendimiento del 90%, que al hacerse reaccionar bajo condiciones de hidrogenólisis con H₂ y

Pd/C (10% m/m) en MeOH, generó al *rac*-4-oxofosfopipecolato de dietilo **41** con un rendimiento del 96%. Posteriormente, la reacción de *rac*-**41** con NaBH₄ en MeOH:CH₂Cl₂ a 0 °C, proporcionó el *rac*-*cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **40** con un rendimiento del 92% y una relación diastereoisomérica *cis:trans* de 96:4. Adicionalmente, la reacción del *rac*-4-oxofosfopipecolato **41** con LiBH(s-Bu)₃ en THF a -78 °C, generó el *rac*-*trans*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **42** con un rendimiento del 71% y una relación diastereoisomérica *trans:cis* de 98:2 (Esquema 9).



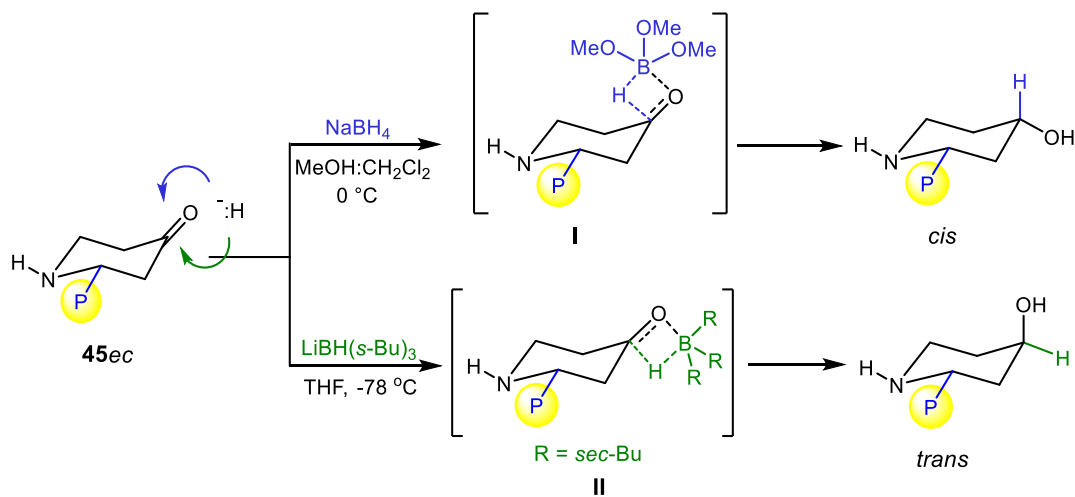
Esquema 9. Síntesis estereodivergente de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo *rac*-*cis*-**40** y *rac*-*trans*-**42**.

Con base en los resultados anteriores, para evaluar el potencial de esta metodología, se llevó a cabo la síntesis estereodivergente de los *rac*-*cis*- y *rac*-*trans*-4-hidroxifosfopipecolatos **43** y **44**. Para lograr lo anterior; inicialmente, la 2,3-dihidropiridin-4-ona **37** se hizo reaccionar con fenilfosfinato de etilo, BSA y 5 mol% de TMSOTf en diclorometano a 0 °C, obteniendo el *rac*-4-oxofosfopipecolato **48**, que sin purificación adicional se hizo reaccionar bajo condiciones de hidrogenólisis con H₂ y Pd/C (10% m/m) en *i*-PrOH, generando el *rac*-4-oxofosfopipecolato **45** con un rendimiento del 66% (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis del *rac*-4-oxofosfopipecolato **45**.

Posteriormente, como se observa en el análisis conformacional del Esquema 11 y de acuerdo con los resultados descritos en la literatura,^{33,34} la selectividad diastereofacial en la reducción del grupo carbonílico en el 4-oxofosfipecolato **45** deberá estar significativamente influenciada por el tamaño del agente reductor. En este contexto, se propone que el 4-oxofosfipecolato **45** puede adoptar una conformación silla, en donde el grupo fosfinato se oriente con una disposición ecuatorial (**45_{ec}**), por lo que en la reducción con NaBH₄ (hidruro pequeño), el hidruro se aproximará por la cara pseudoaxial, y generará preferentemente el *rac-cis*-4-hidroxifosfinato. Lo anterior está de acuerdo con el modelo de Felkin-Anh³³ que considera menor tensión torsional para el estado de transición **I**, así como el modelo de Cieplak que explica la preferencia del ataque axial en términos de estabilización debido al traslape entre el orbital σ antiperiplanar y la formación del orbital antienlazante σ^* .³⁴ Por otra parte, en el estado de transición **II** se observa que la reducción con LiBH(*s*-Bu)₃ (hidruro voluminoso) producirá preferentemente el *rac-trans*-4-hidroxifosfinato, ya que ahora la adición nucleofílica del hidruro al carbonilo sería desde el lado pseudoecuatorial para evitar las interacciones 1,3-*syn* diaxiales (Esquema 11).

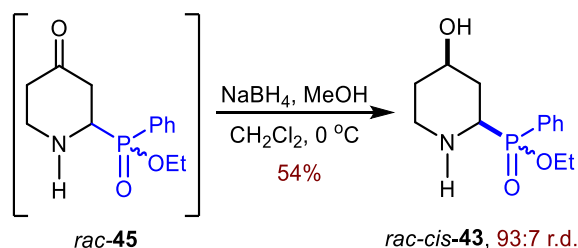


Esquema 11. Análisis conformacional en la reducción del 4-oxofosfipecolato **45**.

Así, tal como se propuso en el Esquema 11, la reducción del *rac*-4-oxofosfipecolato **45** con NaBH₄ en MeOH:CH₂Cl₂ a 0 °C, generó el *rac-cis*-4-hidroxifosfipecolato **43** con un rendimiento del 54% y una relación diastereoisomérica *cis:trans* de 93:7 (Esquema 12).

³³ (a) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Tran Huu Dau, M.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146-6147; (b) Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 383-386.

³⁴ (a) Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447-8462; (b) Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552.



Esquema 12. Reducción diastereoselectiva del *rac*-4-oxofosfipecolato **45**.

Para la determinación de la configuración relativa del *rac-cis*-4-hidroxifosfinato **43** obtenido, se llevó a cabo un experimento bidimensional NOESY, en donde se observa un efecto NOE de correlación entre H-2 y H-4, característicos para el diastereoisómero *cis*-**43** (Figura 9).

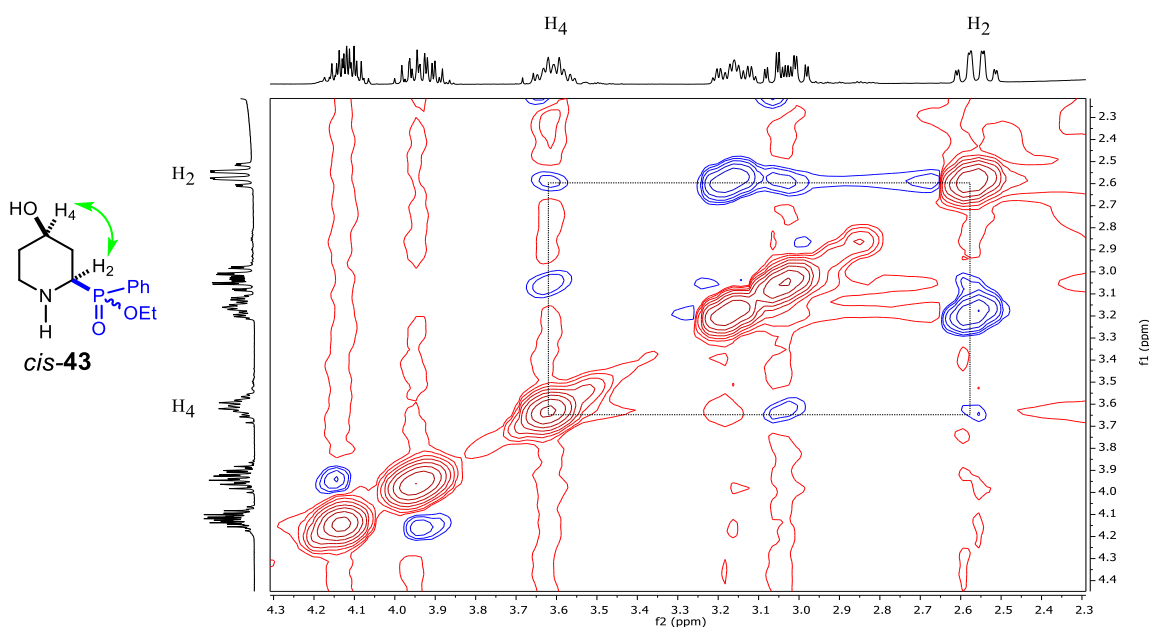
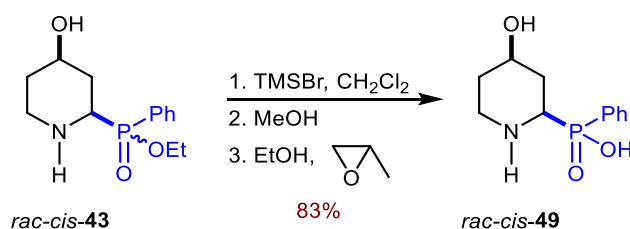


Figura 9. Espectro bidimensional NOESY para el *rac-cis*-4-hidroxifosfipecolato **43**.

Adicionalmente, para realizar un análisis conformacional más detallado en la determinación de la configuración relativa del *rac-cis*-4-hidroxifosfinato **43**, se llevó a cabo la hidrólisis del grupo fosfinato para la simplificación del espectro de RMN de ^1H y evitar la presencia de los diastereoisómeros por el átomo de fósforo. Para lo cual, el *rac-cis*-4-hidroxifosfinato **43** se hizo reaccionar con bromotrimetilsilano (TMSBr) en CH_2Cl_2 , seguido de la adición de metanol y el posterior tratamiento con óxido de propileno en EtOH, obteniendo el ácido *rac-cis*-4-hidroxifosfínico **49** con un rendimiento del 83% (Esquema 13.).



Esquema 13. Hidrólisis del *rac-cis*-4-hidroxifosfopípecolato **43**.

Así, a través del análisis de las constantes de acoplamiento en RMN de ^1H para H-2 y H-4 del ácido *rac-cis*-4-hidroxifosfínico **49**, se comprobó la disposición axial de H-2 con un desplazamiento químico en 3.24 ppm como un ddd ($J = 13.0, 9.9, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), correspondiente a los acoplamientos $J_{\text{H2/P}}, J_{\text{H2/3a}} = J_{\text{anti}}, J_{\text{H2/3e}} = J_{\text{gauche}}$. Así como la señal en 3.72 ppm dddd ($J = 11.0, 11.0, 4.5, 4.5 \text{ Hz}$, 1H) para H-4 axial, que corresponde a los acoplamientos $J_{\text{H4/H3a}} = J_{\text{H4/5a}} = J_{\text{anti}}, J_{\text{H4/3e}} = J_{\text{H4/5e}} = J_{\text{gauche}}$ (Figura 10).

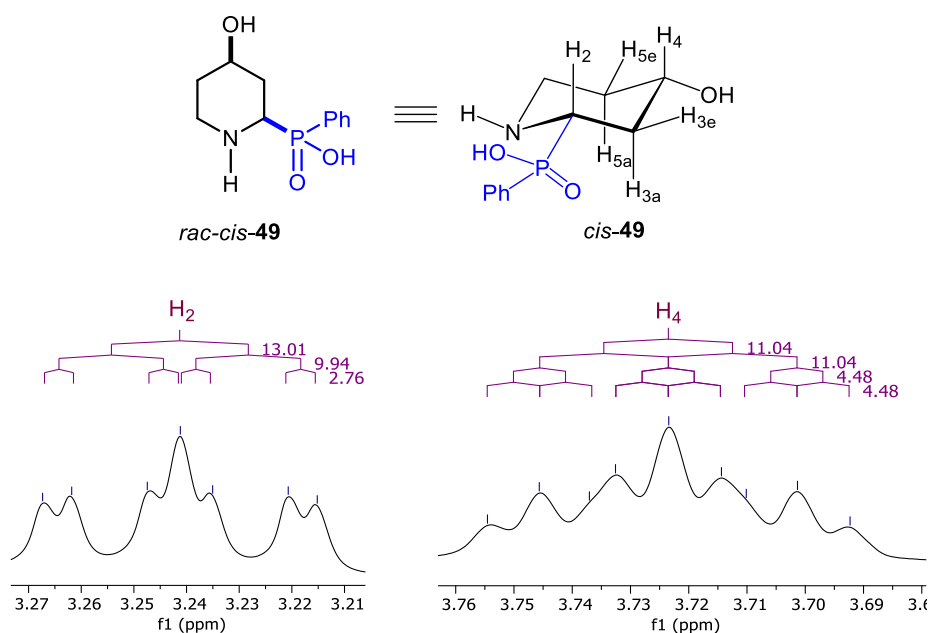
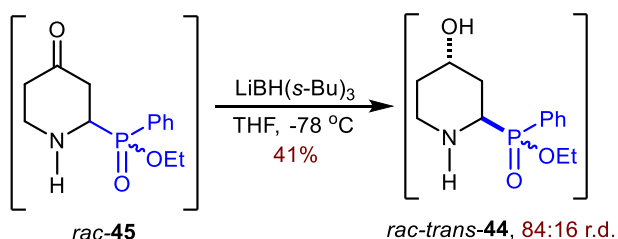


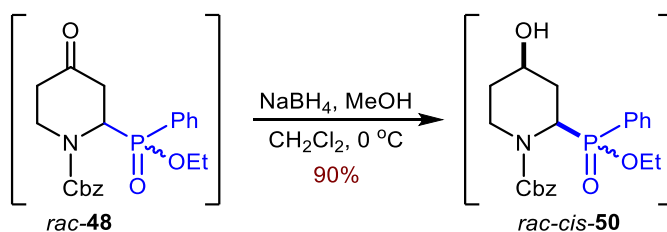
Figura 10. Ampliación del espectro de RMN de ^1H para H-2 y H-4 del ácido *rac-cis*-4-hidroxifosfopípecólico **49**.

Posteriormente, la reacción del *rac*-4-oxofosfinato **45** con $\text{LiBH}(s\text{-Bu})_3$ en THF a -78°C , proporcionó el 4-hidroxifosfopípecolato **44** con un rendimiento del 41% y una relación diastereoisomérica *trans*:*cis* de 84:16 (Esquema 14). Sin embargo, debido a que la separación del diastereoisómero *trans* no fue fácil, no permitió su correcto análisis conformacional y determinación de la configuración relativa.



Esquema 14. Reducción diastereoselectiva del *rac*-4-oxofosfipecolato **45**.

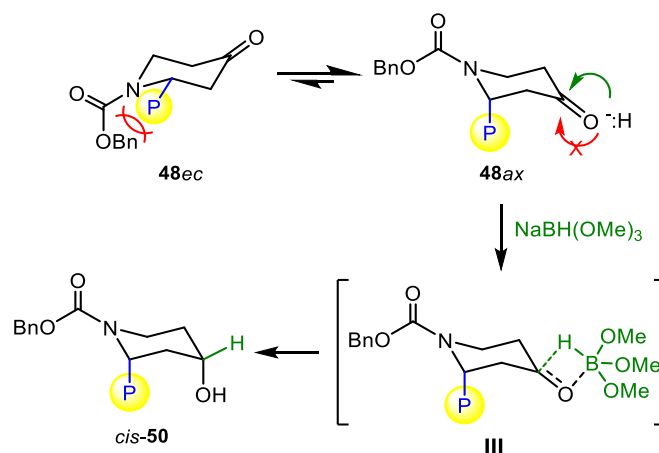
A continuación, para la correcta determinación estructural del *trans*-4-hidroxifosfinato **44** y considerando nuestros resultados previos en la preparación de los *rac-cis*-4-hidroxifosfipecolatos de dietilo,³⁰ se llevó a cabo la reducción del *N*-Cbz *rac*-4-oxofosfinato **48** con NaBH₄ en MeOH:CH₂Cl₂ a 0 °C, obteniendo el *N*-Cbz *rac-cis*-4-hidroxifosfinato **50** con un rendimiento del 90% y como único diastereoisómero (Esquema 15).



Esquema 15. Reducción diastereoselectiva del *rac*-4-oxofosfipecolato **48**.

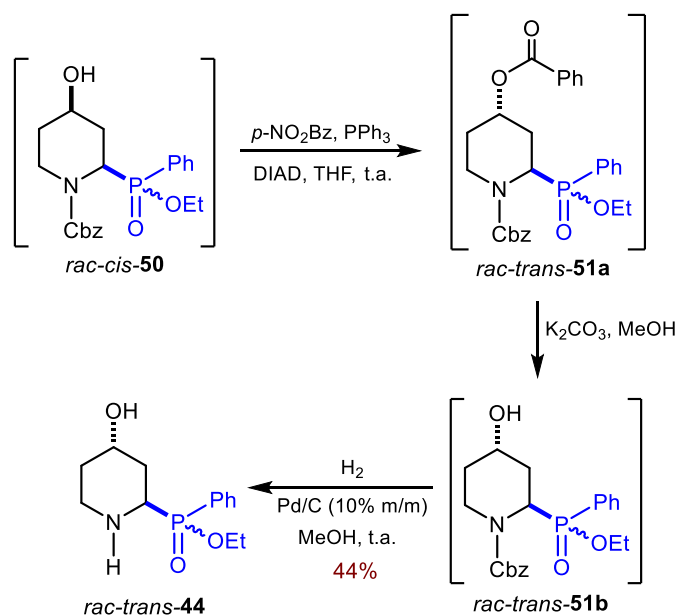
Cabe mencionar, que los derivados *N*-Cbz protegidos presentan un equilibrio conformacional preferente hacia la conformación donde el grupo fosfonato está orientado axialmente **48_{ax}**, para disminuir la tensión pseudoalílica entre el grupo benciloxicarbonilo y el grupo fosfinato presente en la conformación ecuatorial (**48_{ec}**).³⁵ Por lo tanto, la adición del hidruro al grupo carbonilo se lleva a cabo exclusivamente por la cara pseudoecuatorial como se observa en el estado de transición **III**, debido al impedimento estérico ocasionado por el grupo fosfinato en la cara axial, generando el diastereoisómero *cis*-**50** como producto principal de la reducción (Esquema 16).

³⁵ Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, 68, 375-413.



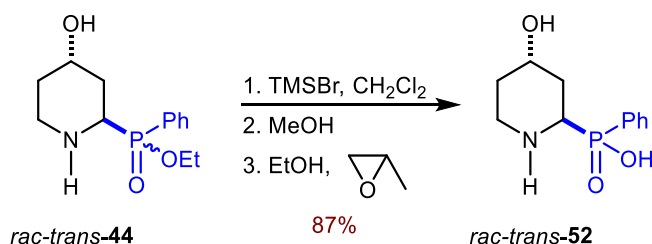
Esquema 16. Estado de transición en la reducción del 4-oxofosfipecolato *N*-Cbz protegido **48**.

Posteriormente, con el *rac*-*cis*-4-hidroxifosfinato **50** en mano, este se hizo reaccionar bajo las condiciones de Mitsunobu con ácido *p*-nitrobenzónico (*p*- NO_2Bz), PPh_3 y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en THF a temperatura ambiente, generando el correspondiente benzoato *rac*-*trans*-**51a**, que por transesterificación del benzoato con K_2CO_3 en MeOH, proporcionó el *rac*-*trans*-4-hidroxifosfinato **51b**, el cual se hizo reaccionar bajo condiciones de hidrogenólisis con H_2 y Pd/C (10% m/m) en MeOH a temperatura ambiente, generando el *rac*-*trans*-4-hidroxifosfipecolato **44** con un rendimiento del 44% (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis del *rac*-*trans*-4-hidroxifosfipecolato **44** a través de la reacción de Mitsunobu.

Con la nueva estrategia implementada para la obtención del *rac-trans*-4-hidroxifosfinato **44**, se realizó la hidrólisis del grupo fosfinato con TMSBr en CH₂Cl₂, seguido de la metanolisis y el posterior tratamiento con óxido de propileno en EtOH, obteniendo el ácido *rac-trans*-4-hidroxifosfinico **52** con un rendimiento del 87% (Esquema 18).



Esquema 18. Hidrólisis del *rac-trans*-4-hidroxifosfinato **44**.

Con el ácido *rac-trans*-4-hidroxifosfinico **52** en mano, se llevó a cabo el análisis por RMN de ¹H para determinar la configuración relativa (Figura 11a). El análisis de las constantes de acoplamiento para H-2 deberían corresponder a un H axial con acoplamientos $J_{\text{H2/P}}, J_{\text{H2/3a}} = J_{\text{anti}}$, $J_{\text{H2/3e}} = J_{\text{gauche}}$ y efectivamente, se observa una señal en 3.60 ppm como un ddd ($J = 12.9, 9.4, 2.8$ Hz para 1H). Por otra parte, para H-4 se espera observar un H ecuatorial con acoplamientos $J_{\text{H4/3a}} = J_{\text{H4/5a}} = J_{\text{H4/3e}} = J_{\text{H4/5e}} = J_{\text{anti}}$, confirmándose con una señal a 4.24 ppm como un dddd ($J = 5.0, 2.8, 2.8, 2.8, 2.8$ Hz para 1H). Finalmente, para la determinación inequívoca de la configuración relativa del ácido *rac-trans*-4-hidroxifosfinico **52**, el experimento bidimensional NOESY mostró la ausencia de correlación entre H-2 y H-4 (Figura 11b).

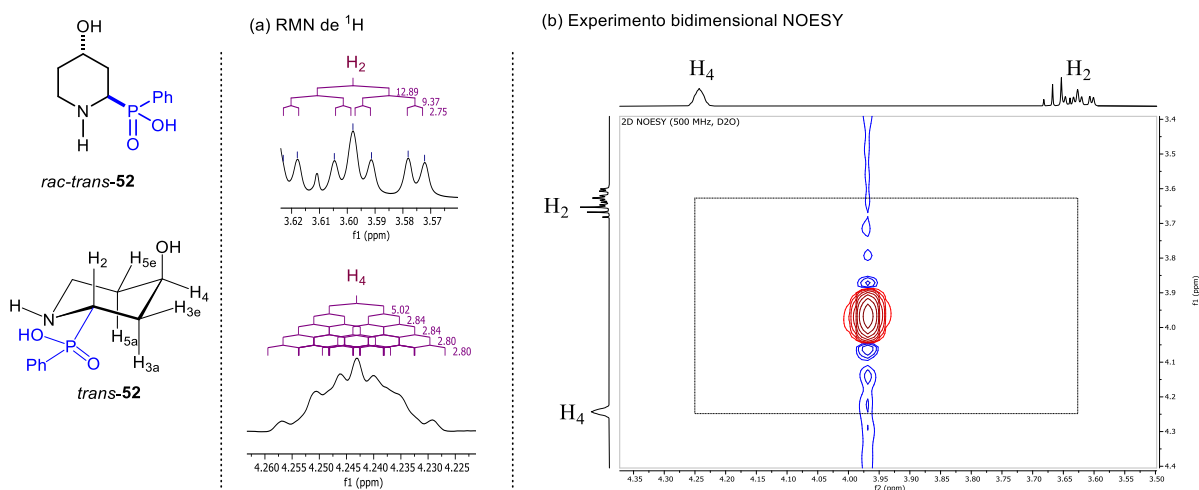
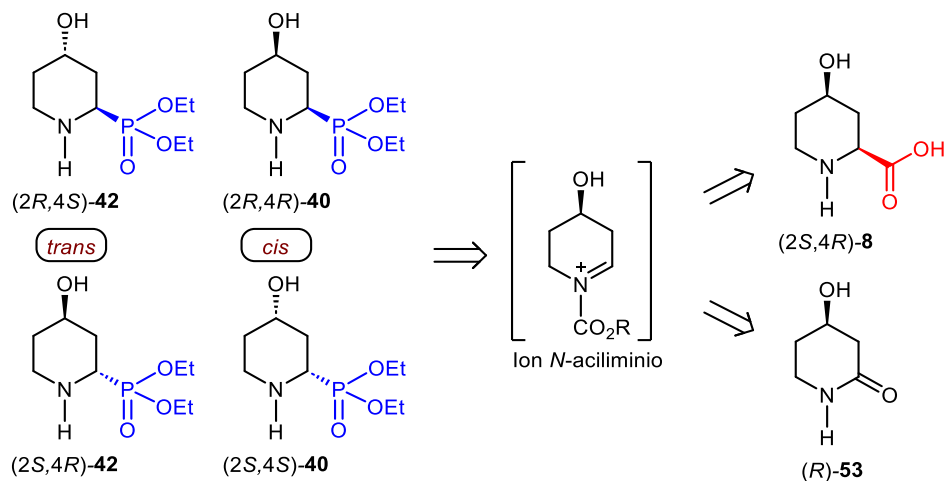


Figura 11. RMN de ¹H y experimento bidimensional NOESY para H-2 y H-4 del ácido *rac-trans*-4-hidroxifosfopípecólico **52**.

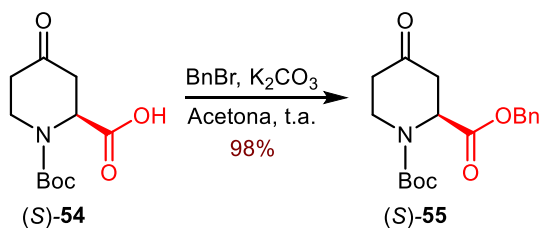
2. Síntesis estereoselectiva de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo

Con base en los resultados obtenidos en la síntesis estereodivergente de los 4-hidroxifosfinatos *rac-cis*-**43** y *rac-trans*-**44**, se puede observar que la formación diastereoselectiva del grupo hidroxilo en la posición C-4 es posible a través de la inducción asimétrica proporcionada por el grupo fosfinato. Por lo tanto, para lograr la síntesis estereoselectiva de los 4 diastereoisómeros del 4-hidroxifosfopipecolato de dietilo (*2R,4R*)-**40**, (*2S,4S*)-**40**, (*2R,4S*)-**42** y (*2S,4R*)-**42**, se propone que estos pueden obtenerse de acuerdo con el análisis retrosintético descrito en el Esquema 19, en donde las moléculas objetivo podrían obtenerse por fosfonilación del ion *N*-aciliminio intermediario clave, de configuración absoluta conocida, el cual se conseguirá a través de la descarboxilación del ácido (*2S,4R*)-4-hidroxipecólico **8** o a través de la (*R*)-4-hidroxipiperidin-2-ona **53**.



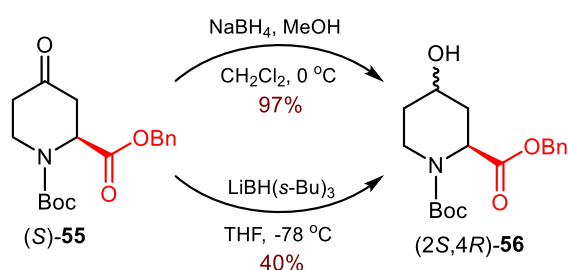
Esquema 19. Análisis retrosintético para la obtención estereoselectiva de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo.

De acuerdo con el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 19, la síntesis estereoselectiva de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo **40** y **42** inició con la reacción del ácido (*S*)-4-oxopipecólico **54** con bromuro de bencilo y K_2CO_3 en acetona a temperatura ambiente, obteniéndose el (*S*)-4-oxopipecolato de bencilo **55** con un rendimiento del 98% (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis del (*S*)-4-oxopipecolato de bencilo **55**.

A continuación, se llevó a cabo la reducción del (*S*)-4-oxopípecolato de bencilo **55** con NaBH₄ en una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ a 0 °C, en donde al igual que para los 4-oxofosfopípecolatos *N*-protegidos, se esperaba que la tensión pseudoalílica entre el grupo carbamato y carboxilato condujera a la formación del *cis*-4-hidroxipípecolato de bencilo **56** (Esquema 21). Sin embargo, aunque el 4-hidroxipípecolato de bencilo **56** se obtuvo con un rendimiento del 97%, este resultó como una mezcla compleja de ambos diastereoisómeros que no permitió su separación. Por otra parte, la reducción con LiBH(s-Bu)₃ en THF a -78 °C, permitió obtener el (2*S*,4*R*)-4-hidroxipípecolato de bencilo **56** con un rendimiento del 40%,³⁶ también como mezcla de ambos diastereoisómeros que no se logró separar (Esquema 21).



Esquema 21. Reducción del (*S*)-4-oxopípecolato de bencilo **55**.

Como un intento para confirmar la configuración relativa del nuevo 4-hidroxipípecolato mayoritario obtenido, se llevó a cabo el análisis de la señal de RMN de ¹H para H-4. Considerando nuevamente que debido a la tensión pseudoalílica entre los grupos carbamato y carboxilato, H-4 debería tener una orientación ecuatorial, esperando los acoplamiento $J_{H4/H3a} = J_{H4/H3e} = J_{H4/H5a} = J_{H4/H5e} = J_{gauche}$, lo cual se observó en una señal en 4.12 ppm como un dddd ($J = 3.0, 3.0, 3.0, 3.0$ Hz para 1H). Sin embargo, debido al efecto dinámico del sistema en disolución, no fue posible analizar la señal correspondiente a H-2. Por otra parte, Occhiato y colaboradores,³⁷ reportaron una rotación de $[\alpha]_D^{20} = -38.0$ ($c = 1.04$, CHCl₃) para el (2*S*,4*R*)-4-hidroxipípecolato de bencilo **56**, que es similar a la obtenida experimentalmente de $[\alpha]_D^{20} = -36.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃) para el compuesto **56**, indicando que el producto mayoritario tiene una configuración (2*S*,4*R*), (Figura 12).

³⁶ Brooks, C. A.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3551-3553.

³⁷ Dordoni, F.; Scarpi, D.; Bianchini, F.; Contini, A.; Occhiato, E. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4371-4383.

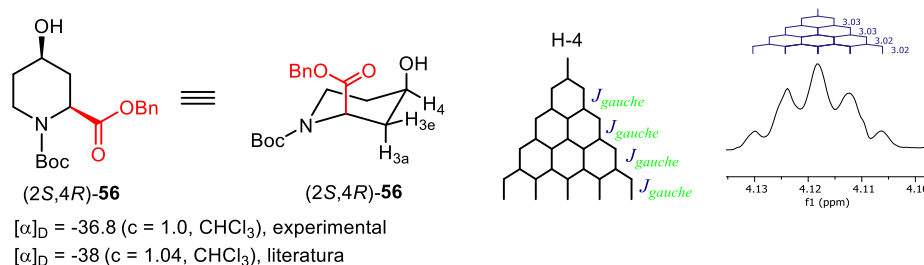
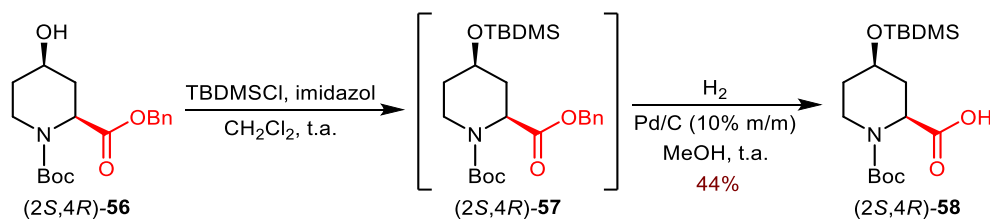


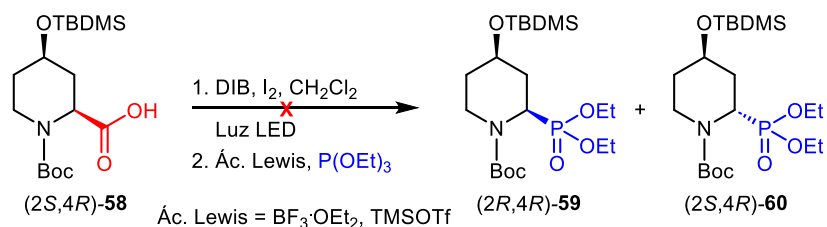
Figura 12. RMN de ^1H para H-4 del (2*S*,4*R*)-4-hidroxipípecolato de bencilo **56**.

Una vez obtenido el (2*S*,4*R*)-4-hidroxipípecolato de bencilo **56** diastereoisoméricamente enriquecido, este se hizo reaccionar con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSCl) e imidazol en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, generando el compuesto **57**, que sin purificación adicional, se sometió a una reacción de hidrogenólisis del éster bencilico con H_2 y Pd/C (10% m/m) en MeOH a temperatura ambiente, obteniendo el ácido (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililo)pipecólico **58** con un rendimiento del 44% (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis del ácido (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililo)pipecólico **58**.

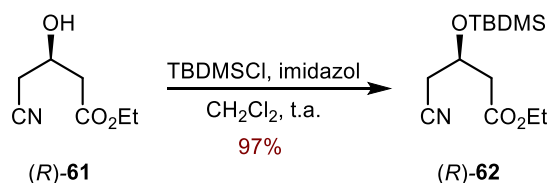
Posteriormente, con base en los resultados descritos por Boto y colaboradores³⁸ para la formación de iones *N*-aciliminio *via* descarboxilación radicalaria oxidativa del ácido pipecólico. El ácido pipecólico (2*S*,4*R*)-**58** se hizo reaccionar con (diacetoxiyodo)benceno (DIB) e I_2 en CH_2Cl_2 bajo luz LED, seguido del tratamiento con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ o TMSOTf y fosfito de trietilo a temperatura ambiente. Sin embargo, en estos dos casos no fue posible la obtención de los productos deseados (Esquema 23).



Esquema 23. Formación de iones *N*-aciliminio *via* descarboxilación radicalaria oxidativa.

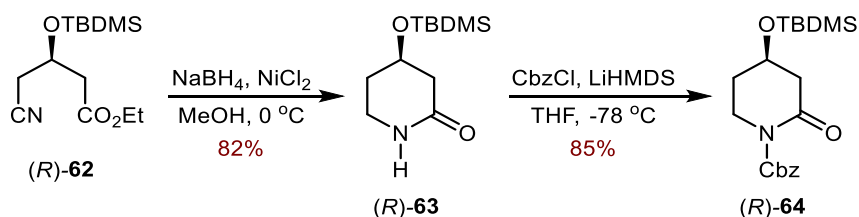
³⁸ (a) Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernández, R.; Saavedra, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7807-7811; (b) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2899-2902.

Debido a la dificultad para confirmar la configuración absoluta de los ácidos 4-hidroxipecólicos y la formación de los 4-hidroxi-fosfopiecolatos de dietilo por el método descrito en el Esquema 23, se decidió continuar con la estrategia de formación del ion *N*-aciliminio a partir de lactamas como se ha realizado previamente en el grupo de trabajo.^{29,39} Para iniciar con esta secuencia sintética, inicialmente, el (*R*)-4-ciano-3-hidroxi-butarato de etilo **61** comercialmente disponible, se hizo reaccionar con TBDMSCl e imidazol en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, obteniendo el derivado (*R*)-*O*-TBDMS protegido **62** con un rendimiento del 97% (Esquema 24).



Esquema 24. Preparación del (*R*)-4-ciano-3-hidroxi-butarato *O*-TBDMS protegido **62**.

La siguiente etapa de la síntesis, consistió en la reducción del grupo nitrilo (*R*)-*O*-TBDMS (*R*)-4-ciano-3-hidroxi-butarato de etilo **62** con NaBH₄ y NiCl₂ en MeOH a 0 °C seguido del proceso de lactamización *in situ* que condujo a la δ -lactama (*R*)-**63** con un rendimiento del 82%, la cual al hacerse reaccionar con cloroformiato de bencilo (CbzCl) y hexametildisiluro de litio (LiHMDS) en THF a -78 °C, proporcionó la lactama *N*-Cbz protegida (*R*)-**64** con un rendimiento del 85% (Esquema 25).

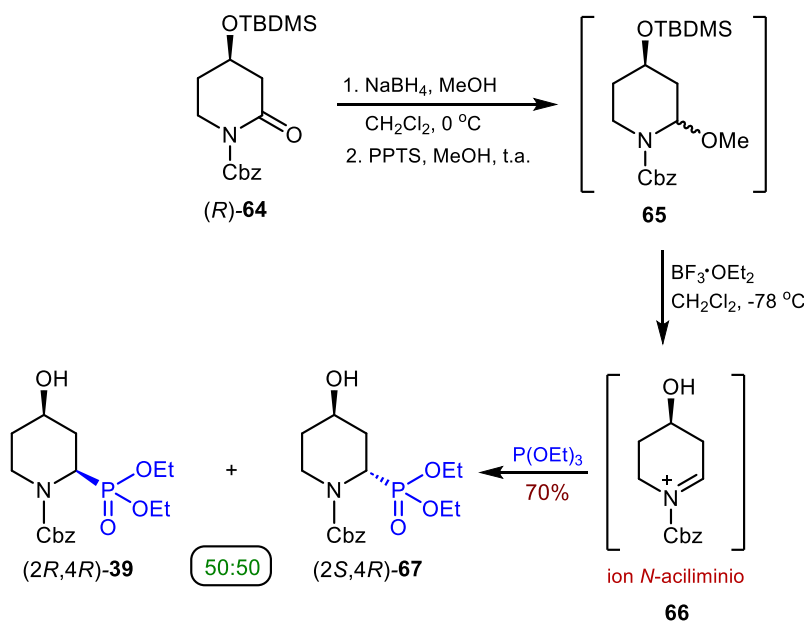


Esquema 25. Síntesis de la δ -lactama *N*-Cbz protegida (*R*)-**64**.

Una vez obtenida la δ -lactama *N,O*-diprottegida (*R*)-**64**, se procedió a evaluar su utilidad sintética como intermediario clave en la obtención de los 4-hidroxi-fosfopiecolatos de dietilo (*2R,4R*)-**39**

³⁹ (a) Ruiz-Ponce, H. G.; Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L. *Synthesis* **2025**, 57, 2515-2520; (b) Maravilla-Moreno, G.; Hernández-Benítez, R. I.; Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L. *J. Org. Chem.* **2025**, 90, 1628-1635; (c) Viveros-Ceballos, J. L.; Matías-Valdez, L. A.; Sayago, F. J.; Cativiela, C.; Ordoñez, M. *Amino Acids* **2021**, 53, 451-459; (d) Ordoñez, M.; Torres-Hernández, F.; Viveros-Ceballos, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7378-7383; (e) Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordoñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6781-6787.

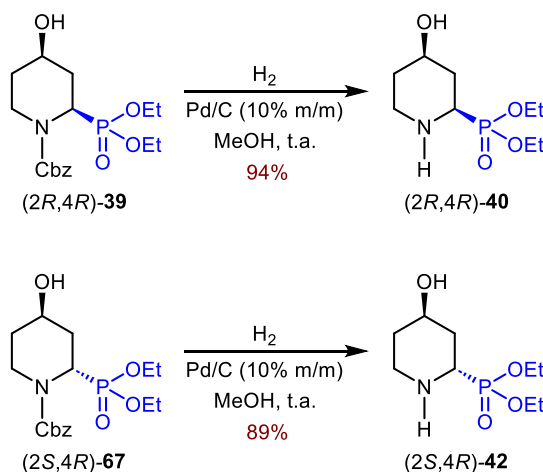
y (2*S*,4*R*)-**67** a través de una secuencia de tres pasos de reacción. Inicialmente, se llevó a cabo la reducción de la δ -lactama (*R*)-**64** con NaBH₄ en MeOH:CH₂Cl₂ a 0 °C, generando la mezcla diastereoisomérica de los correspondiente hemiaminales, que sin purificación adicional se hicieron reaccionar con *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) en MeOH a temperatura ambiente, obteniendo los metoxiaminales **65**, los cuales dentro de la experiencia del grupo son catalogados como intermediarios clave en la formación de iones *N*-aciliminio para la síntesis de una amplia variedad de α -aminofosfonatos heterocíclicos.^{29,39} A continuación, el tratamiento de los metoxiaminales **65** con BF₃·OEt₂ en CH₂Cl₂ a -78 °C seguido de la adición de fosfito de trietilo P(OEt)₃, proporcionó los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo (2*R*,4*R*)-**39** y (2*S*,4*R*)-**67** con un rendimiento del 70% y una relación diastereoisomérica de 50:50, los cuales pudieron separarse fácilmente por cromatografía en columna, demostrando su amplio potencial sintético en la obtención de las moléculas objetivo. Cabe hacer mención que durante las condiciones de reacción se rompió el enlace *O*-TBS y posiblemente esto fue lo que causó la baja diastereoselectividad (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo (2*R*,4*R*)-**39** y (2*S*,4*R*)-**67** a través de la fosfonilación del ion *N*-aciliminio.

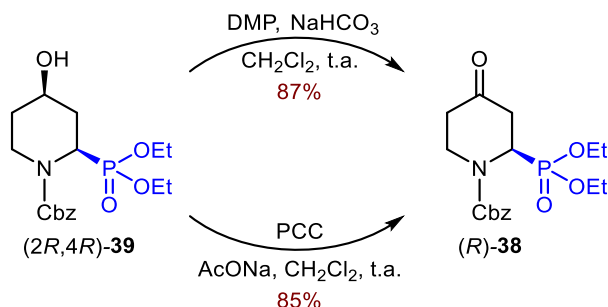
Posteriormente, la hidrogenólisis del enlace *N*-Cbz en los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo (2*R*,4*R*)-**39** y (2*S*,4*R*)-**67** por separado utilizando H₂ y Pd/C (10% m/m) en MeOH a temperatura ambiente, generó los dos primeros diastereoisómeros, el (2*R*,4*R*)-4-hidroxifosfopipecolato **40**

con un rendimiento del 94%, y el (2*S*,4*R*)-4-hidroxifosfopipecolato **42** con un rendimiento del 89% (Esquema 27). Es importante mencionar que la configuración absoluta se estableció de manera inequívoca con base en la información espectroscópica obtenida previamente³¹ para los *rac-cis* y *rac-trans*-4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo, ahora considerando la configuración absoluta conocida del hidroxilo en la posición C-4 del anillo de piperidina proveniente del (*R*)-4-ciano-3-hidroxiбутирato de etilo **64**.



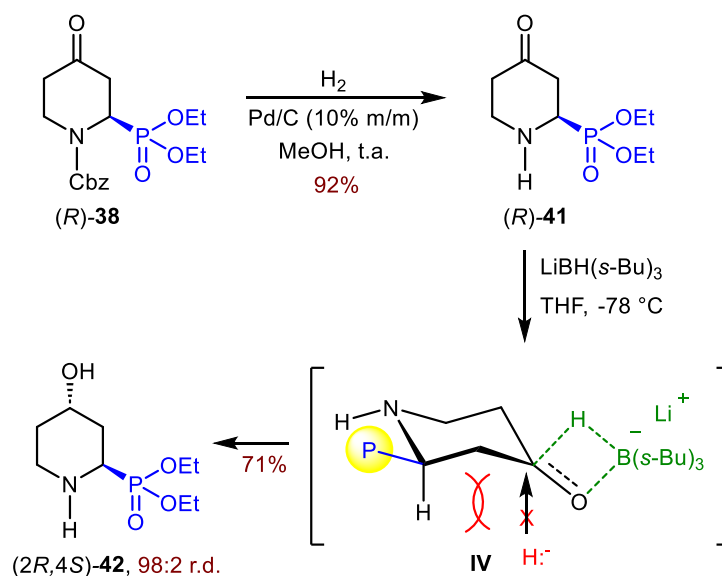
Esquema 27. Obtención de los 4-hidroxifosfopipecolatos (2*R*,4*R*)-**40** y (2*S*,4*R*)-**42**.

Posteriormente, se evaluó la viabilidad de la oxidación del grupo hidroxilo en la posición 4 para obtener los 4-oxofosfopipecolatos de dietilo. Así, bajo condiciones suaves de oxidación, el (2*R*,4*R*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **39** se hizo reaccionar con el reactivo de Dess-Martin periodinano (DMP) y NaHCO₃ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, obteniendo el (*R*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **38** con un rendimiento del 87% (Esquema 28). Adicionalmente, la oxidación del (2*R*,4*R*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **39** con clorocromato de piridinio (PCC) en presencia de AcONa y en CH₂Cl₂, proporcionó el (*R*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **38** con un rendimiento del 85% (Esquema 28).



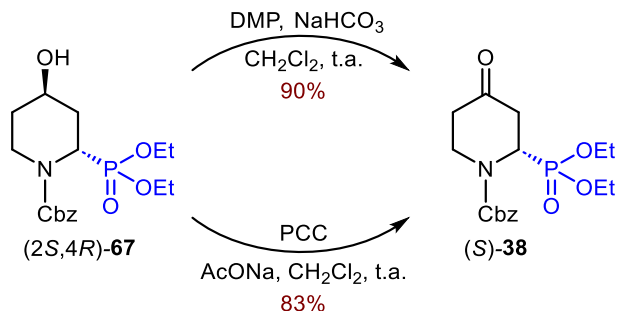
Esquema 28. Oxidación del (2*R*,4*R*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **39**.

Para la obtención del (2*R*,4*S*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **42**, y con base en los resultados para la preparación de los *trans*-4-hidroxifosfonatos (Esquema 9), la ruptura del enlace *N*-Cbz en el (*R*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **38** se llevó a cabo por hidrogenólisis con H₂ y Pd/C (10% m/m) en MeOH a temperatura ambiente, obteniendo el (*R*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **41** con un rendimiento del 92%, el cual se hizo reaccionar con LiBH(*s*-Bu)₃ en THF a -78 °C, generando el (2*R*,4*S*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **42** (tercer diastereoisómero) con un rendimiento del 71% y una relación diastereoisomérica *trans*:*cis* de 98:2, a través del estado de transición **IV** donde la adición del hidruro se lleva cabo de forma ecuatorial (Esquema 29).



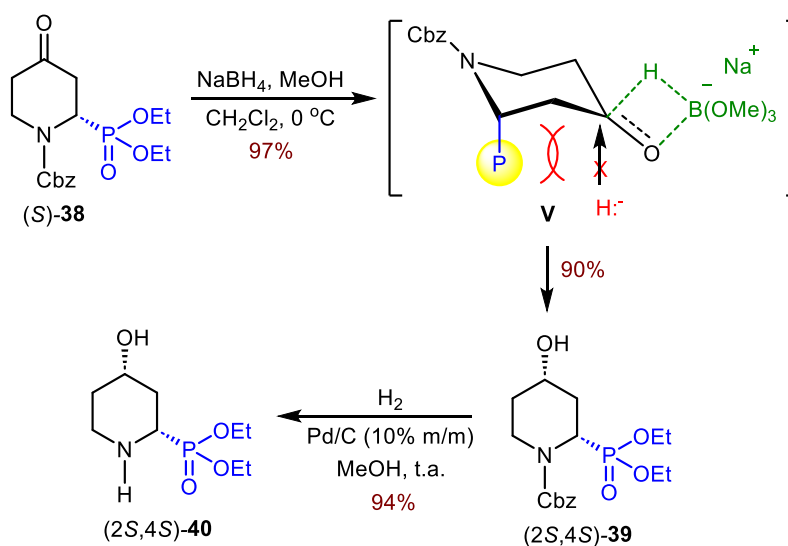
Esquema 29. Síntesis diastereoselectiva del (2*R*,4*S*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **42**.

Posteriormente, bajo las mismas condiciones de reacción que su epímero, se llevó a cabo la preparación del epímero (*S*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **38** (Esquema 30). Así, la reacción del (2*S*,4*R*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **67** con el reactivo de Dess-Martin periodinano (DMP) y NaHCO₃ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, proporcionó el (*S*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **38** con un rendimiento del 90%. Adicionalmente, la oxidación del (2*S*,4*R*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **67** con clorocromato de piridinio (PCC) y AcONa en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, generó el (*S*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **38** con un rendimiento del 83% (Esquema 30).



Esquema 30. Oxidación del (2*S*,4*R*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **67**.

Una vez obtenido el (*S*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **38**, este se hizo reaccionar con NaBH₄ en una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ (3:1) a 0 °C, obteniendo el (2*S*,4*S*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **39** con un rendimiento del 90% y como único diastereoisómero a través del estado de transición V. Finalmente, la ruptura del enlace *N*-Cbz utilizando H₂ y Pd/C (10% m/m) en MeOH a temperatura ambiente, proporcionó el (2*S*,4*S*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **40** (cuarta molécula objetivo) (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis diastereoselectiva del (2*S*,4*S*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **40**.

El éxito de esta metodología radica en la alta diastereoselectividad observada en la obtención de los diastereoisómeros *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfopipecolatos a partir de la reducción de los correspondientes 4-oxofosfopipecolatos, desprotegidos o *N*-Cbz protegidos, donde el estado de transición está determinado por la tensión pseudoalílica entre el grupo fosfonato y el sustituyente del nitrógeno en el anillo de piperidina, así como por el tamaño del agente reductor. Finalmente,

como se puede observar en la Figura 13, las rotaciones ópticas para cada uno de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo, corresponden en magnitud y signo opuesto entre los pares enantioméricos.

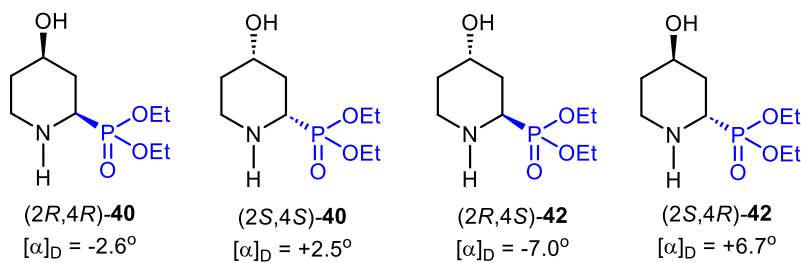
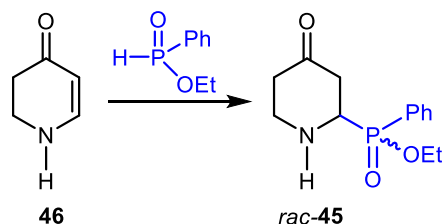


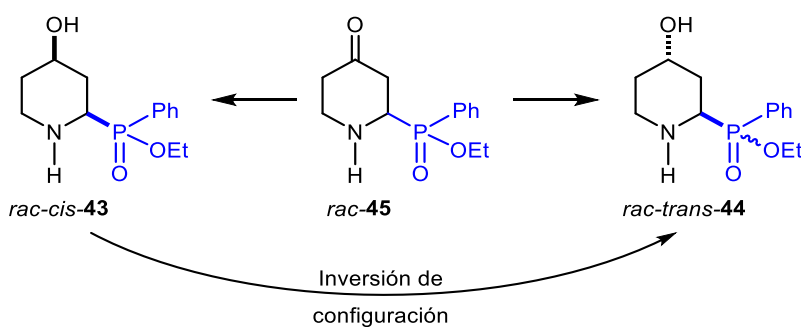
Figura 13. Rotaciones ópticas para cada uno de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo obtenidos.

Conclusiones

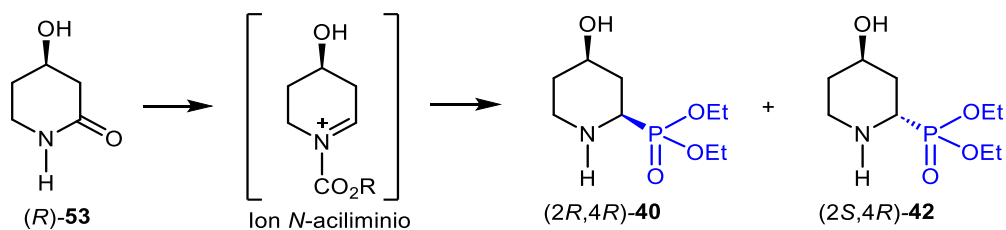
1. Se logró la fosfonilación de la 2,3-dihidropiridin-4-ona **46** con fenilfosfinato de etilo a través de la adición fosfo-Michael, obteniendo el *rac*-4-oxofosfopípecolato **45** con buen rendimiento.



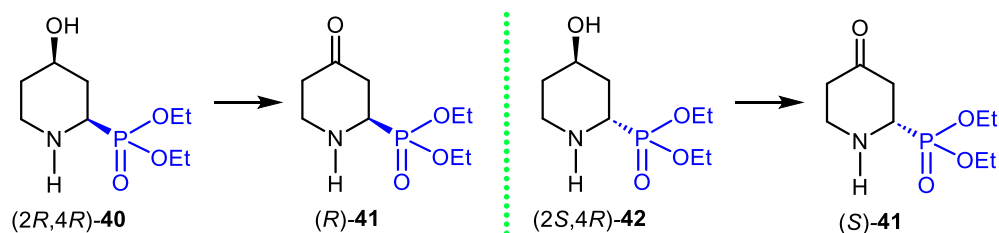
2. Se logró la reducción estereodivergente del *rac*-4-oxofosfopípecolato **45**, obteniendo los 4-hidroxifosfopípecolatos *rac*-*cis*-**43** y *rac*-*trans*-**44**. Adicionalmente, se logró la síntesis del *rac*-*trans*-4-hidroxifosfopípecolato **44** a través de la inversión de la configuración del *rac*-*cis*-4-hidroxifosfopípecolato **43** bajo condiciones de la reacción de Mitsunobu.



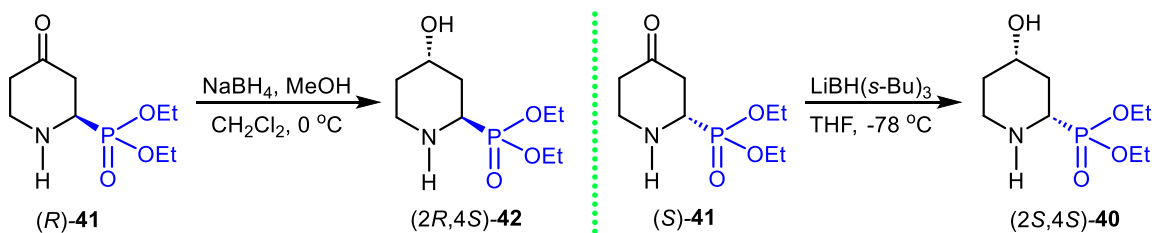
3. Se logró la fosfonilación de la 4-hidroxipiperidin-2-ona **53** enantioméricamente pura *via* iones *N*-aciliminio, obteniendo los 4-hidroxifosfopípecolatos (2*R*,4*R*)-**40** y (2*S*,4*R*)-**42** con buenos rendimientos.



4. Se establecieron las condiciones óptimas para la oxidación del grupo hidroxilo en los 4-hidroxifosfopípecolatos (2*R*,4*R*)-**40** y (2*S*,4*R*)-**42**, obteniendo eficientemente los 4-oxofosfopípecolatos (*R*)-**41** y (*S*)-**41** enantioméricamente puros.



5. Se logró la reducción diastereoselectiva de los (*R*)- y (*S*)-4-oxopípecolatos **41**, logrando obtener los 4-hidroxifosfopípecolatos (*2R,4S*)-**42** y (*2S,4S*)-**40**. Se propone que la estereoselectividad de la reducción está influenciada por la temperatura y el tamaño del agente reductor, utilizando NaBH_4 a $0\text{ }^\circ\text{C}$ (hidruro pequeño) y $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$ a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (hidruro voluminoso).



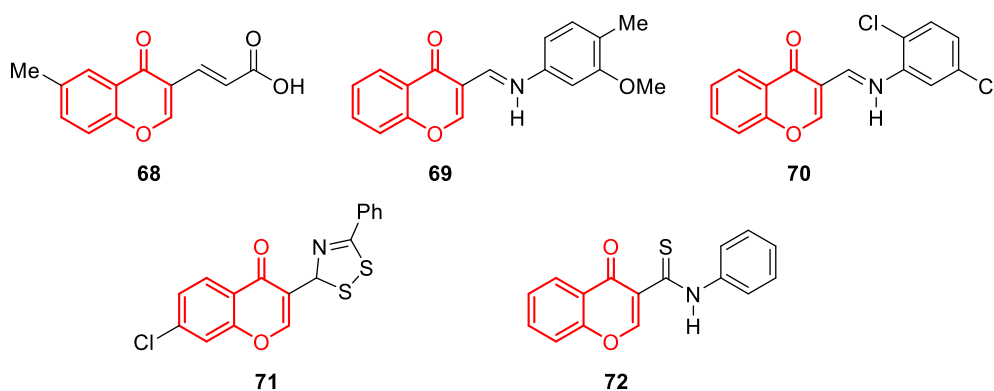
Capítulo 2

Síntesis Estereoselectiva de Hidroxifosfonatos *Derivados de Cromona*

Introducción

El fragmento de la 4*H*-benzopirán-4-ona, conocido comúnmente como cromona, es una estructura heterocíclica que en los últimos años ha atraído la atención de los químicos debido a su presencia en una amplia variedad de compuestos naturales y sintéticos con interesantes propiedades químicas y farmacológicas; por ejemplo, se ha demostrado que este tipo de compuestos actúan como agentes anticancerígenos, anti-VIH, antibacterianos, antiinflamatorios y antiasmáticos, entre otros, los cuales comparten la interesante característica de ser derivados cromen-3-sustituídos (Figura 14a) y croman-2-sustituídos (Figura 14b).⁴⁰

(a) Derivados de cromona C-3 sustituidos



(b) Derivados de cromona C-2 sustituidos

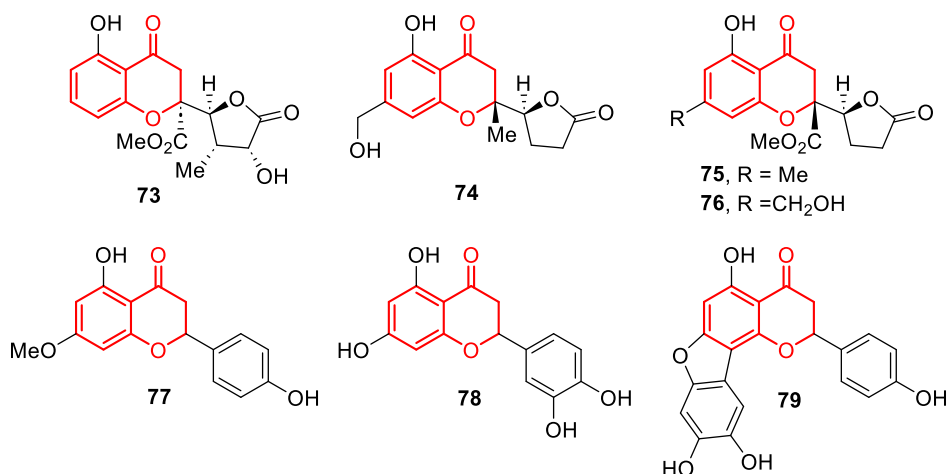


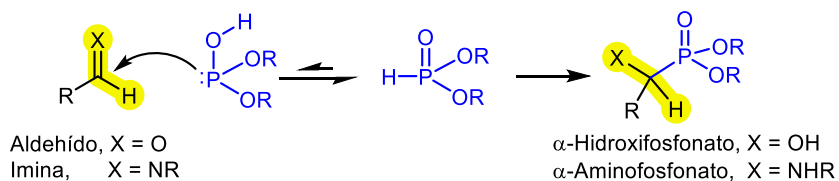
Figura 14. Derivados de cromona C-3 y C-2 sustituidos de interés farmacológico.

⁴⁰ (a) Kamboj, S.; Singh, R. *Arab. J. Sci. Eng.* **2022**, 47, 75-111; (b) Emami, S.; Ghanbarimasir, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 93, 539-563; (c) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4960-4992; (d) Middleton, E.; Kandaswami, C.; Theoharides, T. C. *Pharmacol. Rev.* **2000**, 52, 673-751.

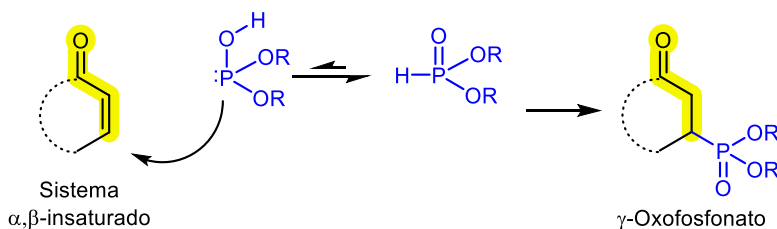
Por lo tanto, la preparación de esta clase de compuestos es un área de intensa investigación en síntesis orgánica, y se han publicado excelentes artículos de revisión relacionados con su síntesis.⁴¹ No obstante, en los últimos años el uso de métodos organocatalíticos reserva especial mención en la funcionalización en los carbonos C-2 y C-3 de cromonas, particularmente aquellos que representan estrategias enantioselectivas,⁴² debido a que la configuración absoluta de los compuestos juega un papel importante en su actividad biológica.

Por otra parte, la incorporación de grupos fosfonato a iminas y aldehídos se ha consolidado como una estrategia atractiva en la síntesis de nuevos compuestos con alto valor agregado, especialmente α -amino- y α -hidroxifosfonatos, respectivamente. Se ha demostrado que estos derivados presentan diferentes aplicaciones químicas y biológicas relevantes, atribuibles a sus notables propiedades de interacción con receptores biológicos.^{43,8} En este contexto, la reacción de Pudovik (Esquema 32a) y fosfo-Michael (Esquema 32b) constituyen dos de los métodos clásicos para la obtención de este tipo de compuestos. En sistemas α,β -insaturados, ambas reacciones de adición ofrecen estrategias interesantes para explorar la regioselectividad en la funcionalización de cromonas.

(a) Reacción de Pudovik



(b) Reacción de fosfo-Michael



Esquema 32. (a) Reacción de Pudovik; (b) Reacción de fosfo-Michael.

⁴¹ (a) Langer, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 1256-1269; (b) Benny, A. T.; Radhakrishnan, E. K. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 3343-3358; (c) Zhang, M.; Gong, Y.; Zhou, W.; Zhou, Y.; Liu, X.-L. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3968-3989.

⁴² Morales-Solís, J. C.; Ordoñez, M.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 10420-10436.

⁴³ Olszewski, T. K. *Synthesis* **2014**, *46*, 403-429.

Reacción de Pudovik

La reacción de Pudovik consiste en una estrategia fundamental en síntesis orgánica para la preparación de compuestos organofosforados, caracterizada por la formación de un enlace C-P, procedente usualmente de la reacción de un fosfito de dialquilo o diarilo con un aldehído (Pudovik) o con una imina (aza-Pudovik),^{44,5} dando lugar a α -hidroxifosfonatos y α -aminofosfonatos, respectivamente. Desde su implementación por A. N. Pudovik,⁴⁵ esta reacción ha experimentado un notable desarrollo tanto en su entendimiento mecanístico, así como en su aplicación sintética, consolidándose como uno de los métodos sintéticos más versátiles para la obtención de los análogos fosfónicos de los α -aminoácidos.^{46,5c} Por otra parte, los α -hidroxifosfonatos también representan una interesante alternativa química, biológica, agrícola y en ciencia de materiales.⁴⁷ La presencia de grupos hidroxilo y fosfonato en un compuesto, permite su uso como intermediarios clave en la derivatización a moléculas más complejas con potenciales aplicaciones farmacéuticas, ya que pueden actuar como inhibidores enzimáticos, herbicidas, agentes anticancerígenos, antibacterianos o antifúngicos (Figura 15).⁴⁸ Sin embargo, aunque ambas metodologías se han explorado de manera racémica o haciendo uso de catalizadores quirales metálicos,⁴⁹ solo algunos interesantes avances se han publicado en el campo de la organocatálisis asimétrica.⁵⁰

⁴⁴ Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745-1784.

⁴⁵ Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. *Synthesis* **1979**, 81-96.

⁴⁶ Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Romero-Estudillo, I. Chapter 6 Stereoselective synthesis of α -aminophosphonic acids through Pudovik and Kabachnik Fields-reaction. In *Amino acid-new insights and roles in plant and animal*, Asao, T.; Asaduzzaman, M. D., Eds.; InTech: Rijeka, **2017**; p 127.

⁴⁷ (a) Kumar, A.; Mukhopadhyay, J.; Bhagat, S. *Chem. Select.* **2024**, *9*, e202404258; (b) Zhang, S.; Zhang, M.-H.; Feng, S.; Zhang, W.-J.; Zhu, Y.-Y.; Li, Z.-W.; Bai, S. *Chem. Pap.* **2024**, *78*, 4045-4056.

⁴⁸ (a) Plouard, P.; de Zordo-Banliat, A.; Clarion, L.; Loiseau, S.; Virieux, D.; Ayad, T. *ChemCatChem* **2024**, *16*, e202400824; (b) Rádai, Z. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 425-437; (c) Rádai, Z.; Keglevich, G. *Molecules* **2018**, *23*, 1493.

⁴⁹ (a) Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521-10523; (b) Yokomatsu, T.; Yamagishi, T.; Shibuya, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1527-1534.

⁵⁰ (a) Ardevines, S.; Horn, D.; Alegre-Requena, J. V.; González-Jiménez, M.; Gimeno, M. C.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 2152-2158; (b) Herrera, R. P. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 833-840; (c) Alegre-Requena, J. V.; Marqués-López, E.; Sanz Miguel, P. J.; Herrera, R. P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1258-1264; (d) Merino, P.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1195-1208.

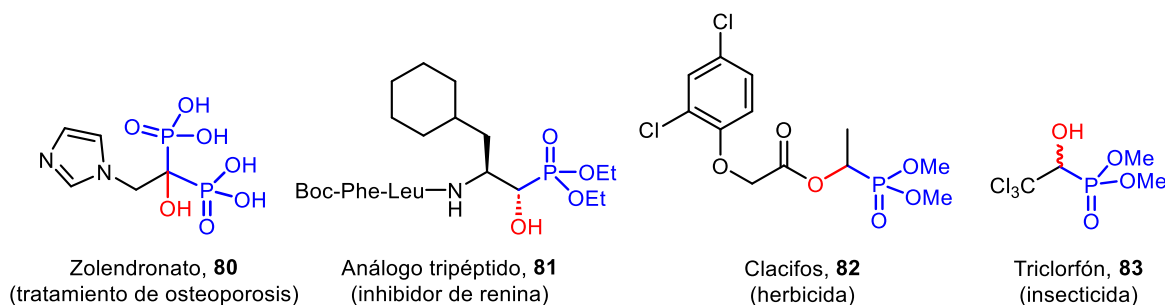


Figura 15. α -Hidroxifosfonatos con propiedades biológicas.

Reacción fosfo-Michael

Por otra parte, la reacción de adición fosfo-Michael constituye una herramienta útil para la formación regioselectiva de enlaces C-P a través de la adición nucleofílica de fosfitos de dialquilo o diarilo a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.⁵¹ Esta transformación, considerada como una extensión de la clásica reacción de adición Michael,⁵² permite la obtención eficiente de compuestos carbonílicos β -fosfonilados con alto valor en el área química, farmacéutica y de materiales (Figura 16).⁵³ Su utilidad radica no solo en la diversidad estructural de los productos obtenidos, sino también en la posibilidad de modular la regio- y estereoselectividad a través del ajuste de las condiciones de reacción, incluyendo la naturaleza del nucleófilo y del sistema electrofílico. Interesantes ejemplos se han desarrollado de manera racémica y enantioselectiva.^{54,30,32}

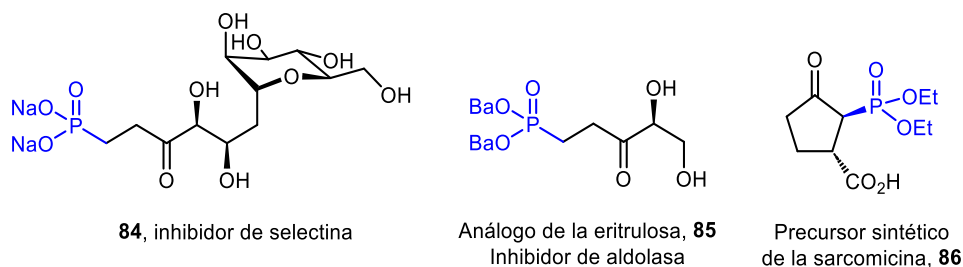


Figura 16. Productos β -fosfonilados de interés químico y biológico.

⁵¹ Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M.-I.; Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29-49.

⁵² (a) Tokoroyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009-2016; (b) Michael, A. *Am. Chem. J.* **1987**, 9, 274-289.

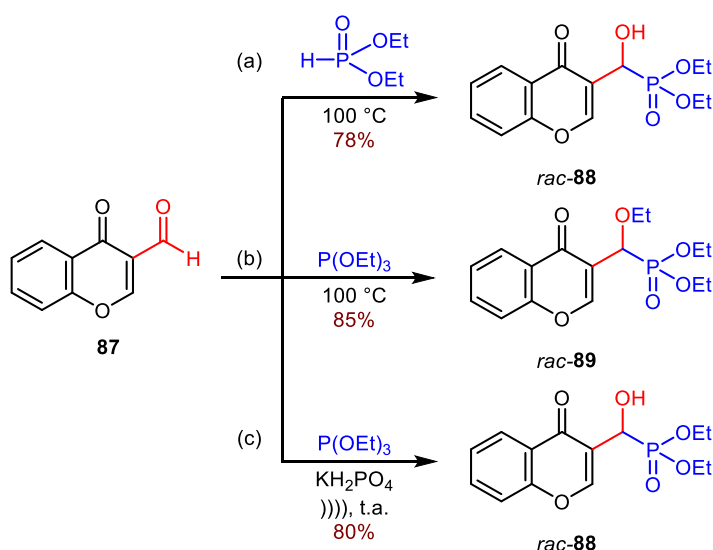
⁵³ (a) Mikołajczyk, M. *Pure Appl. Chem.* **2019**, 91, 811-838; (b) Lin, C.-C.; Morís-Varas, F.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 425-433; (c) Page, P.; Blonski, C.; Périé, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2853-2857; (d) Cox, J. M.; Hawkes, T. R.; Bellini, P.; Ellis, R. M.; Barrett, R.; Swanborough, J. J.; Russell, S. E.; Walker, P. A.; Barnes, N. J.; Knee, A. J.; Lewis, T.; Davies, P. R. *Pestic. Sci.* **1997**, 50, 297-311.

⁵⁴ (a) Auria-Luna, F.; Marqués-López, E.; Gimeno, M. C.; Alegre-Requena, J. V.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2025**, 367, e202401458; (b) Marqués-López, E.; Sonsona, I. G.; Garcés-Marín, M.; Gimeno, M. C.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 3234-3240; (c) Ordoñez, M.; Argüello-Velasco, R. O.; Miranda-Blancas, T.; Romero-Estudillo, I.; Labastida-Galván, V. *Synthesis* **2023**, 55, 4181-4190.

Con base en lo anterior, en este capítulo se exploran las reacciones de Pudovik y fosfo-Michael enantioselectivas sobre derivados dicarbonílicos de cromona, haciendo uso de organocatálisis asimétrica, para desarrollar una nueva estrategia regio- y estereoselectiva en la fosfonilación de sistemas heterocíclicos α,β -insaturados.

Antecedentes

A pesar de la importancia en la preparación de derivados fosfonilados de cromona, escasos intentos se han descrito sobre la fosfonilación de 3-formilcromonas (Esquema 33).⁵⁵ Los resultados hasta el momento han sido de manera racémica, sin importar el alto potencial que representa la fosfonilación enantioselectiva de esta clase de sustratos. Por ejemplo, la reacción de la 3-formilcromona **87** con fosfito de dietilo a 100 °C, genera el *rac*- α -hidroxifosfonato de dietilo **88** con un rendimiento del 78% a través de la adición de Pudovik (Esquema 33a). Por otra parte, cuando la adición se lleva a cabo bajo las mismas condiciones de reacción, pero utilizando P(OEt)₃, conduce al *rac*- α -etoxifosfonato de dietilo **89** con un rendimiento del 85% (Esquema 33b). Esta diferencia en la obtención del producto se hace relevante al evidenciar la importancia en la elección del nucleófilo. Por otra parte, la reacción de la 3-formilcromona **87** con P(OEt)₃ en presencia de KH₂PO₄ y ultrasonido a temperatura ambiente, permite la obtención del *rac*- α -hidroxifosfonato de dietilo **88** con un rendimiento del 80% (Esquema 33c).

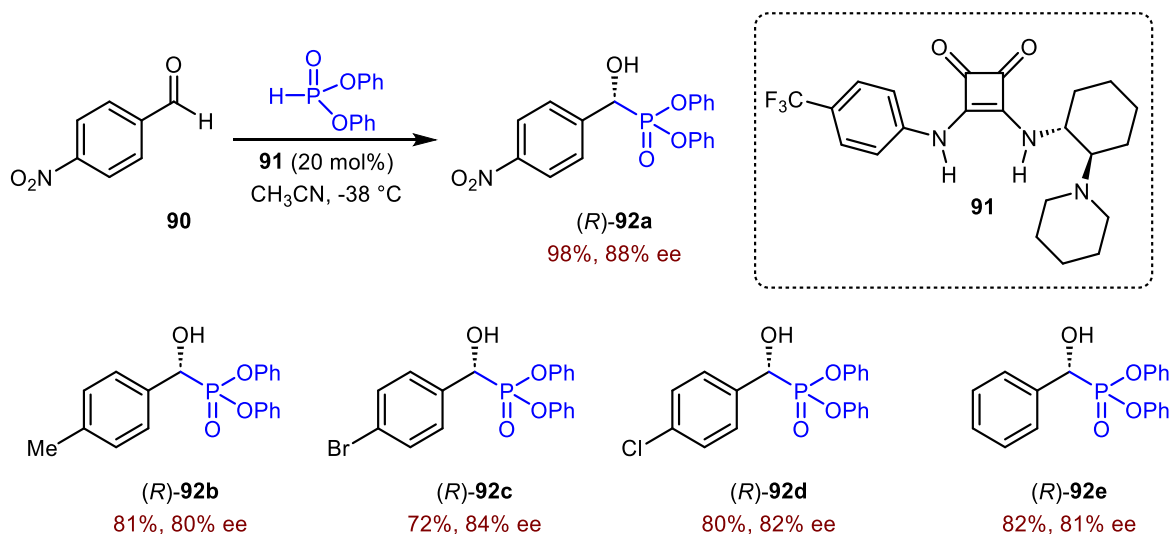


Esquema 33. Fosfonilación de la 3-formilcromona **87**.

Por otra parte, Herrera y colaboradores,^{50c} llevaron a cabo adiciones Pudovik organocatalíticas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos. La reacción modelo consistió en la adición de fosfito de difenilo a *p*-nitrobenzaldehído **90** en presencia de 20 mol% de la escuaramida quiral **91** en CH₃CN a -38 °C, obteniendo el (*R*)- α -hidroxifosfonato **92a** con un

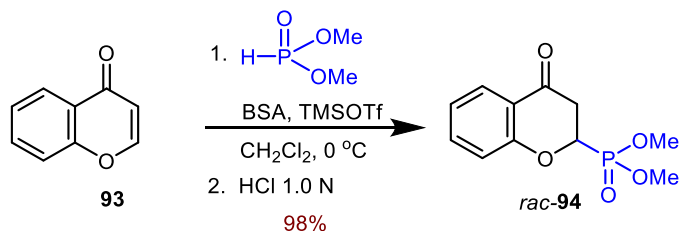
⁵⁵ (a) Mandhane, P. G.; Joshi, R. S.; Nagargoje, D. R.; Gill, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1490-1492; (b) Abdou, W. M.; Khidre, M. D.; Mahran, M. R. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *61*, 83-90.

rendimiento del 98% y un exceso enantiomérico del 88%. Es importante mencionar que esta reacción se extrapoló a diversos aldehídos aromáticos, obteniendo α -hidroxifosfonatos incorporando *p*-metilfenilo (*R*)-**92b** (81%, 80% ee), *p*-bromofenilo (*R*)-**92c** (72%, 84% ee), *p*-clorofenilo (*R*)-**92d** (80%, 82% ee), así como fenilo (*R*)-**92e** (82%, 81% ee) (Esquema 34).



Esquema 34. Fosfonilación organocatalítica y enantioselectiva tipo Pudovik de benzaldehídos.

Por otra parte, Ordoñez y colaboradores,⁵⁶ llevaron a cabo la adición fosfo-Michael de fosfito de dimetilo a la cromona **93** en presencia de *N,O*-bis-trimetilsililacetamida (BSA) y triflato de trimetilsililo (TMSOTf) en CH_2Cl_2 a 0 °C, seguido del tratamiento con HCl 1.0 N, obteniendo el *rac*-(4-oxocroman-2-il)fosfonato de dimetilo **94** con un rendimiento del 98% (Esquema 35). Sin embargo, aunque la adición fosfo-Michael procede de manera racémica, junto con el trabajo de Mori y colaboradores,⁵⁷ se consideran las dos únicas publicaciones sobre la adición fosfo-Michael a cromona en ausencia de metales.

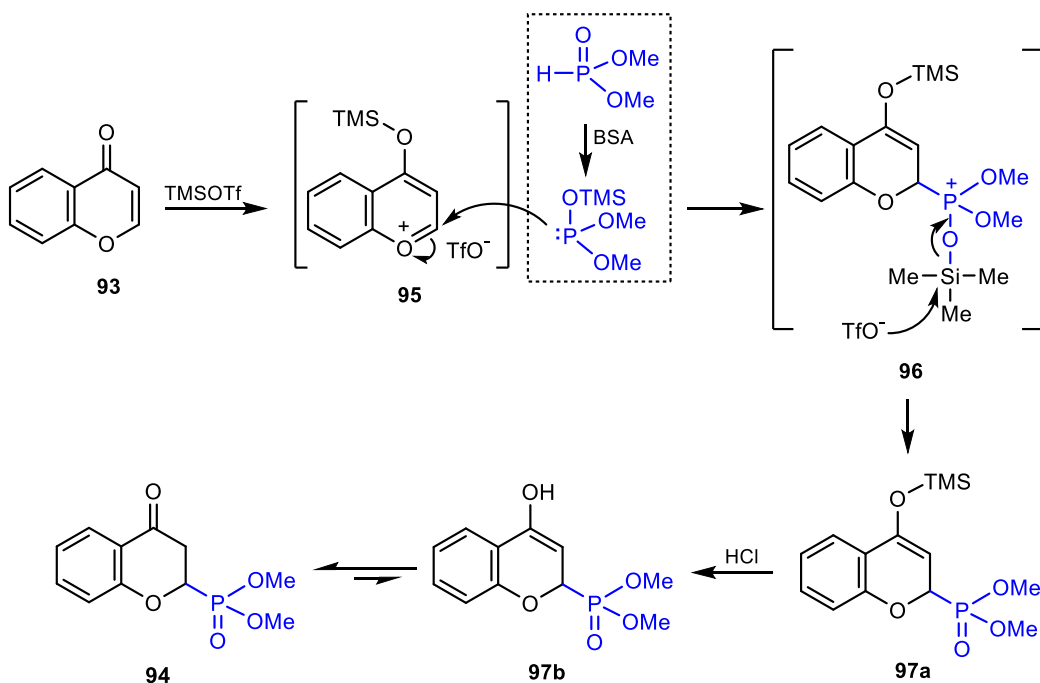


Esquema 35. Síntesis del *rac*-(4-oxocroman-2-il)fosfonato de dietilo **94**.

⁵⁶ Ordoñez, M.; Eloisa-Pizaña, S. E.; Morales-Solís, J. C.; Argüello-Velasco, R. O. *Synthesis* **2025**, 57, 3699-3705.

⁵⁷ Mori, I.; Kimura, Y.; Nakano, T.; Matsunaga, S.-i.; Iwasaki, G.; Ogawa, A.; Hayakawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3543-3546.

El mecanismo de la adición de fosfito de dimetilo a cromona se explica de la siguiente manera. Inicialmente, la cromona **93** se activa a través del ataque nucleofílico del oxígeno del carbonilo al TMSOTf electrofílico, formando el triflato de benzopirilo **95** como intermediario, que al reaccionar con el (trimetilsilil)fosfito de dimetilo, generado *in situ* a través de la reacción del fosfito de dimetilo con BSA, genera la correspondiente sal de fosfonio silil éter **96**. Posteriormente, el ataque nucleofílico del ion triflato sobre el silicio en **96**, produce el fosfonato silil éter **97a**, que al tratarse con HCl 1.0 N, proporciona el *rac*-(4-oxocroman-2-il)fosfonato de dimetilo **94** *via* el enol **97b** (Esquema 36).

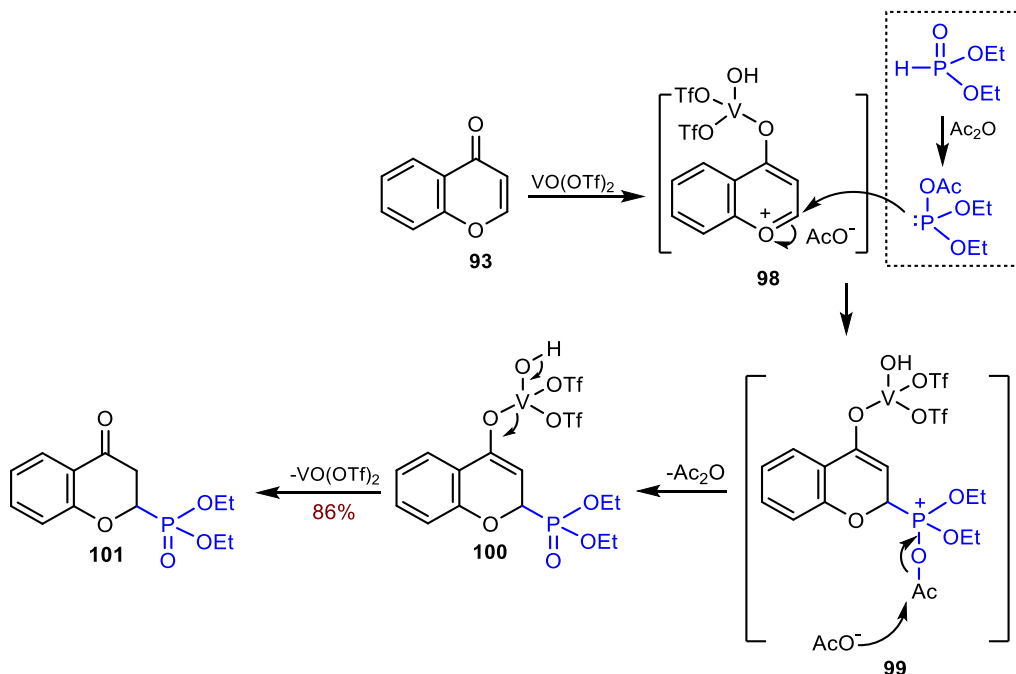


Esquema 36. Mecanismo de reacción en la fosfonilación de la cromona **93**.

Adicionalmente, Chen y colaboradores,⁵⁸ llevaron a cabo la adición fosfo-Michael de fosfito de dietilo a la cromona **93** en presencia de VO(OTf)₂ como ácido de Lewis, obteniendo el *rac*-(4-oxocroman-2-il)fosfonato de dietilo **101** con un rendimiento del 86%. El mecanismo de la adición fosfo-Michael se explica de la siguiente manera. Inicialmente, ocurre la activación del sistema α,β -insaturado **93** por el VO(OTf)₂. Posteriormente, el (acetil)fosfito de dietilo, generado *in situ* por reacción del fosfito de dietilo y Ac₂O, lleva a cabo la adición sobre el vanadil enol éter **98**, generando la sal de fosfonio **99**, que al reaccionar con el ion acetato

⁵⁸ Lin, Y.-D.; Kao, J.-Q.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5195-5198.

formado durante la activación del fosfito de dietilo, genera al vanadil enol éter **100**. Finalmente, el catalizador VO(OTf)₂ se libera mediante la transferencia de un protón al enolato de vanadilo, formando el *rac*-(4-oxocroman-2-il)fosfonato de dietilo **101** (Esquema 37).

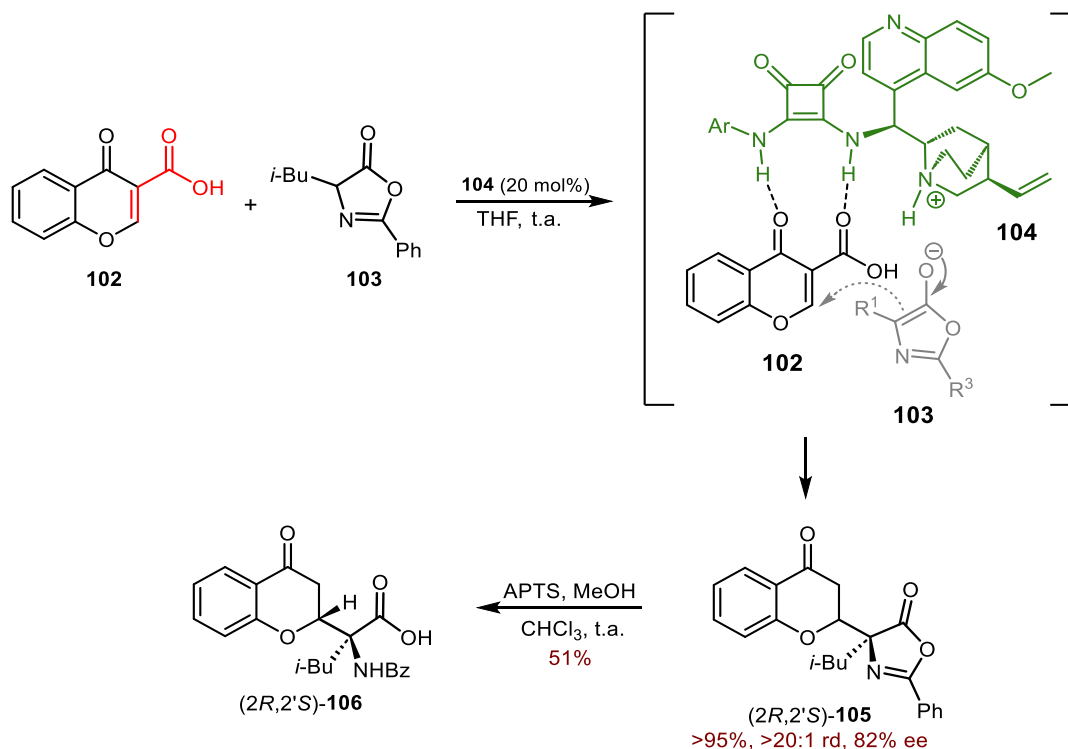


Esquema 37. Mecanismo de reacción en la fosfonilación de la cromona **93** a través de la activación con VO(OTf)₂.

Por otra parte, recientemente se ha explorado una alternativa para la funcionalización en la posición C-2 de cromonas. Por ejemplo, Albrecht y colaboradores⁵⁹ describieron la primera síntesis enantioselectiva y organocatalítica de croman-2-sustituidas *via* una adición Michael descarboxilativa sobre la 3-carboxicromona **102** (Esquema 38). Inicialmente, la reacción de la carboxicromona **102** con la azlactona **103** en THF a temperatura ambiente en presencia de 20 mol% de la escuaramida **104** como organocatalizador, generó la cromanona **105** con un rendimiento superior al 95% y una relación diastereoisomérica (r.d.) >20:1 con 82% ee. La alta estereoselectividad de la reacción se explicó a través de un estado de transición en donde se sugiere que la 3-carboxicromona **102** interactúa con el organocatalizador **104** a través de enlaces de hidrógeno formados con los grupos NH del fragmento de la escuaramida. Al mismo tiempo, la amina terciaria en el anillo de la quinuclidina del organocatalizador **104** promueve la desprotonación de la azlactona **103**. De esta manera, la interacción simultánea entre el

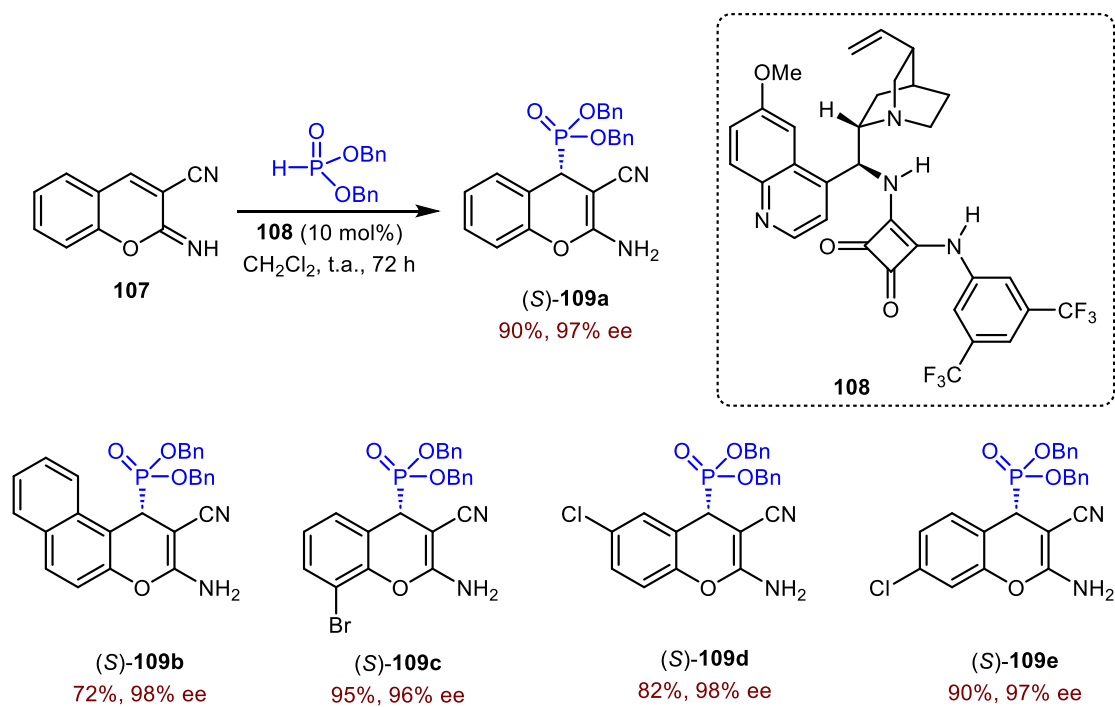
⁵⁹ Bojanowski, J.; Sieroń, L.; Albrecht, A. *Molecules* **2019**, *24*, 2565.

organocatalizador protonado y el enolato resultante, forman un par iónico reactivo, permitiendo la adición Michael enantioselectiva. Finalmente, la reacción de la cromanona **105** con ácido *p*-toluenosulfónico (APTS) en MeOH y CHCl₃ a temperatura ambiente, proporciona el α -aminoácido-cromanona **106** con un rendimiento del 51% (Esquema 38).



Esquema 38. Adición Michael descarboxilativa a la 3-carboxicromona **102**.

Adicionalmente, Marqués-López, Herrera y colaboradores^{54b} llevaron a cabo adiciones fosfo-Michael de fosfito de dibencilo a iminocromenos, obteniendo γ -aminofosfonatos con buenos rendimientos químicos y excelentes excesos enantioméricos. La reacción modelo consistió en la adición de fosfito de dibencilo al iminocromeno **107** en presencia de 10 mol% de la escuaramida derivada de quinina **108** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, generando el (*S*)-(2-amino-3-ciano-4*H*-cromen-4-il)fosfonato de dibencilo **109a** con un rendimiento del 90% y un 97% ee. El método desarrollado se extrapoló a diversos iminocromenos funcionalizados en el anillo aromático, obteniendo γ -aminofosfonatos, incluyendo los derivados bencen[*f*]fusionado (*S*)-**109b** (72%, 98% ee), el (*S*)-8-bromo-cromeno **109c** (95%, 96% ee), el (*S*)-6-cloro-cromeno **109d** (82%, 98% ee) y el (*S*)-7-cloro derivado **109e** con un 90% de rendimiento y 98% ee (Esquema 39).



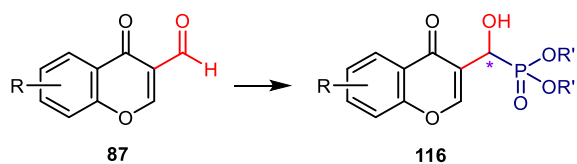
Esquema 39. Adición fosfo-Michael enantioselectiva y organocatalítica a iminocromenos **107**.

Objetivos

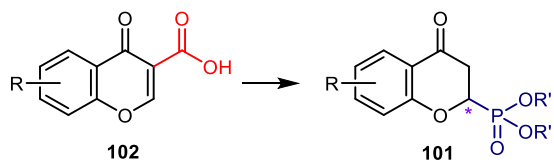
Objetivo general

Desarrollar un método eficiente y práctico para la síntesis enantioselectiva organocatalítica de una biblioteca de nuevos α -hidroxi- γ -oxo-fosfonatos **116** y γ -oxo-fosfonatos **101** enantioméricamente enriquecidos a través de la fosfonilación de 3-formilcromonas **87** y 3-carboxicromonas **102**, respectivamente.

(a) Reacción de Pudovik



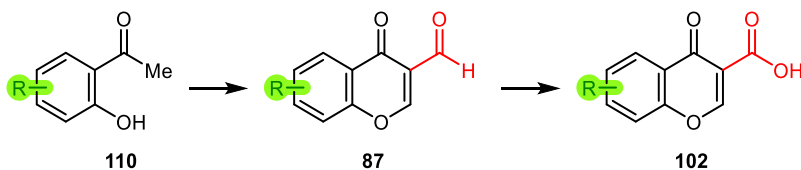
(b) Reacción de fosfo-Michael descarboxilativa



Para el cumplimiento del objetivo general, se proponen los siguientes objetivos específicos.

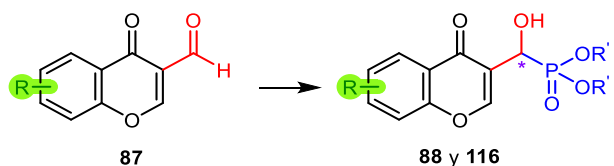
Objetivos específicos

1. Llevar a cabo la síntesis de 3-formilcromonas **87** a partir de 2'-hidroxiacetofenonas **110**, seguido de la oxidación a las correspondientes 3-carboxicromonas **102**.

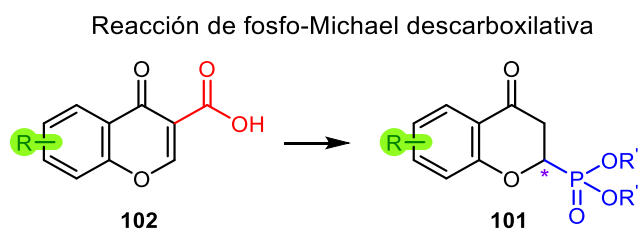


2. Establecer las condiciones óptimas para la reacción de fosfonilación (reacción Pudovik) de las 3-formilcromonas **87** haciendo uso de organocatálisis asimétrica y obtener los α -hidroxi- γ -oxo-fosfonatos **88** y **116**.

Reacción de Pudovik

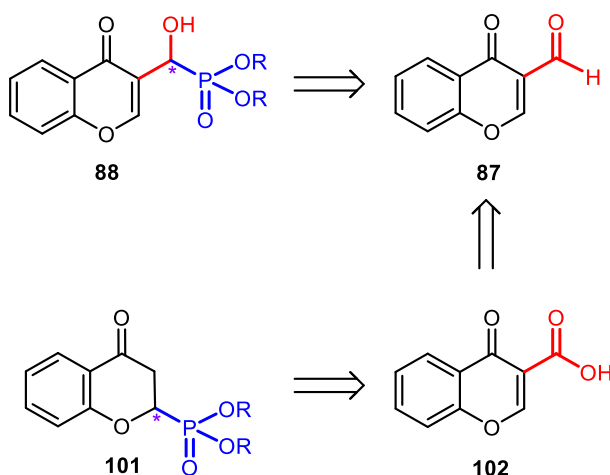


3. Establecer las condiciones óptimas de la reacción de fosfonilación (fosfo-Michael) descarboxilativa de las 3-carboxicromonas **102** haciendo uso de organocatálisis asimétrica y obtener los γ -oxo-fosfonatos **101** enantioméricamente enriquecidos, los cuales permiten el acceso a γ -hidroxi-fosfonatos.



Resultados y discusión

Con base en los resultados obtenidos en el grupo de investigación,^{50,54} se hace evidente la necesidad de desarrollar nuevas estrategias organocatalíticas para la fosfonilación enantioselectiva de cromonas. Así, para cumplir con los objetivos propuestos en este capítulo, se propone el siguiente análisis retrosintético (Esquema 40). Inicialmente, para la preparación de los α -hidroxifosfonatos incorporando el fragmento de cromona **88**, se puede lograr a través de la adición enantioselectiva de fosfitos de dialquilo (reacción de Pudovik) a la 3-formilcromona **87**. Por otra parte, los (4-oxocroman-2-il)fosfonatos **101** podrán obtenerse a partir de la adición organocatalítica quiral de fosfitos de dialquilo (reacción fosfo-Michael descarboxilativa) sobre la 3-carboxicromona **102**, el cual puede obtenerse por oxidación de la 3-formilcromona **87**.

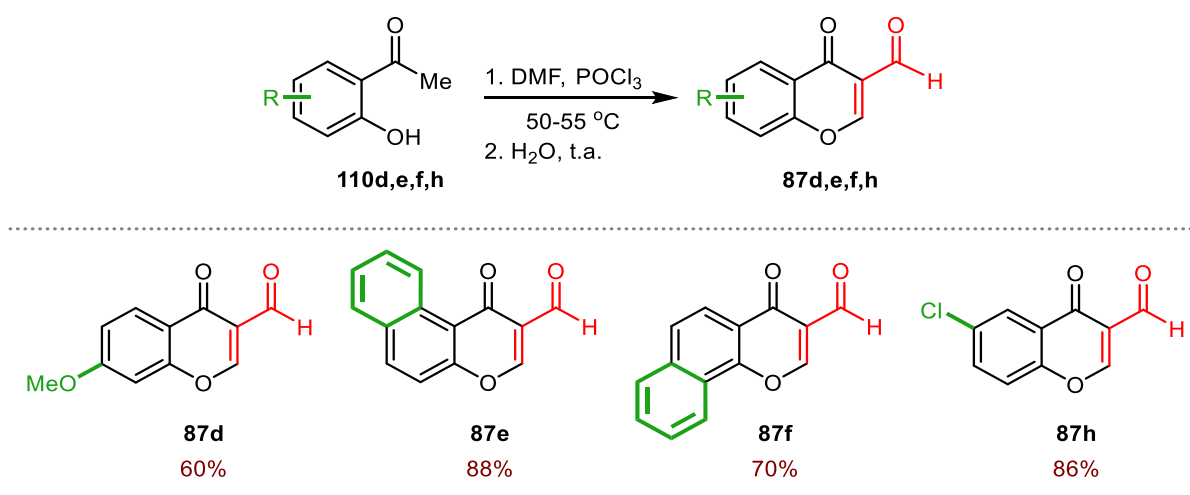


Esquema 40. Análisis retrosintético para la obtención de los α -hidroxi- γ -oxo-fosfonatos **88** y γ -oxo-fosfonatos **101**.

Es importante resaltar que la enantioselectividad será optimizada a partir de una reacción modelo, en la cual se evaluarán los efectos de las distintas variables incluyendo: la naturaleza del nucleófilo, el disolvente, el catalizador y la temperatura. Por otra parte, el alcance de la reacción permitirá demostrar la importancia del método, así como los productos que se obtengan.

1. Fosfonilación (reacción Pudovik) de las 3-formilcromonas

Con base en el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 40, para la síntesis de los α -hidroxi- γ -oxo-fosfonatos **88** derivados de cromona,⁶⁰ inicialmente se llevó a cabo la preparación de las 3-formilcromonas **87d,e,f,h**, las cuales se complementaron con otras comercialmente disponibles. Para lograr lo anterior, las 2'-hidroxiacetofenonas **110d,e,f,h** se hicieron reaccionar bajo condiciones de Vilsmeier-Haack⁶¹ con *N,N*-dimetilformamida (DMF) y POCl₃ a 50-55 °C (reacción de formilación y ciclación intramolecular), seguido del tratamiento con agua a temperatura ambiente, proporcionó las 3-formilcromonas **87d,e,f,h** con rendimientos del 60 al 88% (Esquema 41).



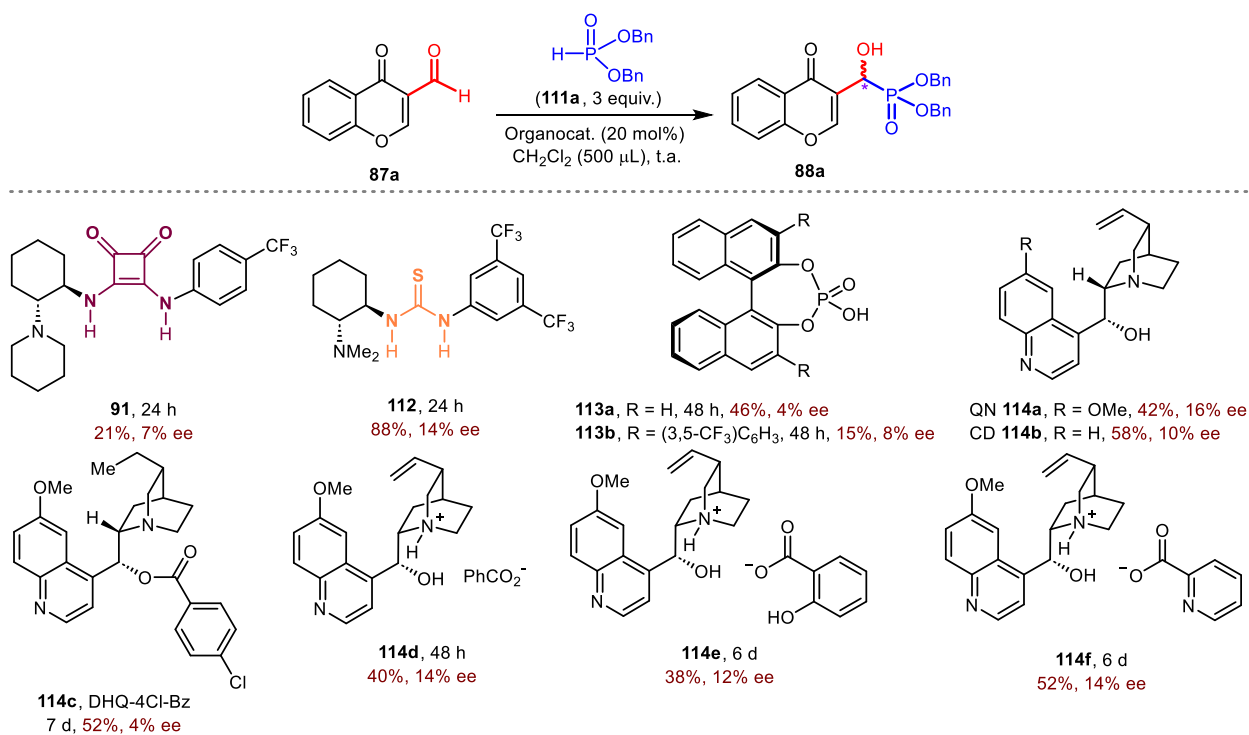
Esquema 41. Síntesis de las 3-formilcromonas **87d,e,f,h**.

Una vez obtenidos las 3-formilcromonas **87d,e,f,h**, el siguiente paso consistió en establecer las mejores condiciones para su fosfonilación enantioselectiva en presencia de cantidades catalíticas de diferentes organocatalizadores quirales como escuaramidas, tioureas, ácidos fosfóricos y alcaloides derivados de quinina. Inicialmente, la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar con 3 equivalentes de fosfito de dibencilo **111a** en presencia de 20 mol% de la escuaramida quiral **91** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, obteniendo el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 21% y un exceso enantiomérico (ee) del 7%, el cual se determinó por

⁶⁰ Morales-Solís, J. C.; Ordoñez, M.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Synthesis* **2026**, doi: 10.1055/a-2815-1115.

⁶¹ (a) Kumar, L.; Verma, N.; Kumar, N.; Sehrawat, H.; Kumar, R.; Chandra, R. *New J. Chem.* **2022**, 46, 20580-20591; (b) Khan, K. M.; Ambreen, N.; Hussain, S.; Perveen, S.; Choudhary, M. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2983-2988; (c) Machida, Y.; Nomoto, S.; Negi, S.; Ikuta, H.; Saito, I. *Synth. Commun.* **1980**, 10, 889-895; (d) Nohara, A.; Umetani, T.; Sanno, Y. *Tetrahedron* **1974**, 30, 3553-3561.

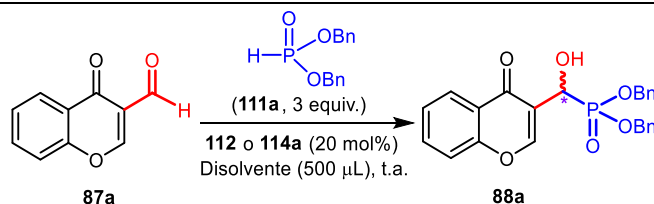
HPLC (columna Daicel Chiralpak IF). En un segundo ensayo, la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar en presencia de 20 mol% de la tiourea **112** como organocatalizador, generando el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 88% y un 14% ee. Bajo las mismas condiciones de reacción, en un tercer experimento, se utilizaron los ácidos fosfóricos **113a** o **113b** como organocatalizadores, obteniéndose el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 46% y 15% y un exceso enantiomérico del 4% y 8%, respectivamente. Por otra parte, la reacción de fosfonilación en presencia de 20 mol% de quinina **114a** o cinchonidina **114b**, proporcionó el α -hidroxifosfonato **88a** con rendimientos y excesos enantioméricos de (42%, 16% ee) y (58%, 10% ee), respectivamente; mientras que al utilizar el *p*-clorobenzoato de dihidroquinidina **114c** como organocatalizador, produjo el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 52% y un 4% ee. Finalmente, la reacción de la 3-formilcromona **87a** con 3 equivalentes de fosfito de dibencilo en presencia de benzoato de quinina **114d**, salicilato de quinina **114e** o picolinato de quinina **114f** como organocatalizadores, generó el α -hidroxifosfonato **88a** con los siguientes rendimientos y excesos enantioméricos, (40%, 14% ee), (38%, 12% ee) y (52%, 14% ee), respectivamente (Esquema 42).



Esquema 42. Evaluación de catalizadores en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87**.

Con base en estos resultados, en donde el α -hidroxifosfonato **88a** se logró obtener con una enantioselectividad baja, en una segunda etapa de este capítulo de la tesis se decidió llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción evaluando la influencia del disolvente (Tabla 1) empleando la tiourea de Takemoto **112** y la quinina **114a** como organocatalizadores, ya que habían proporcionado los mejores resultados en el estudio previo (Esquema 42). En este contexto, se decidió llevar a cabo la reacción de adición de fosfito de dibencilo a la 3-formilcromona **87a** en presencia de 20 mol% de la tiourea **112**, en disolventes como: tolueno, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, L-lactato de etilo y ciclopentil metil éter (CPME), a temperatura ambiente, obteniendo el α -hidroxifosfonato **88a** con rendimientos del 8 al 32% de forma racémica (Tabla 1, ensayos 1-5). Adicionalmente, la reacción de fosfonilación de la 3-formilcromona **87a** con 3 equivalentes de fosfito de dibencilo en presencia de 20 mol% de quinina **114a** en los mismos disolventes, proporcionó el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 26% de forma racémica cuando se utilizó tolueno (Tabla 1, ensayo 6), y con rendimientos del 27 al 51% y con excesos enantioméricos del 6 al 10% cuando se utilizaron los otros disolventes (Tabla 1, ensayos 7-10).

Tabla 1. Efecto del disolvente en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.

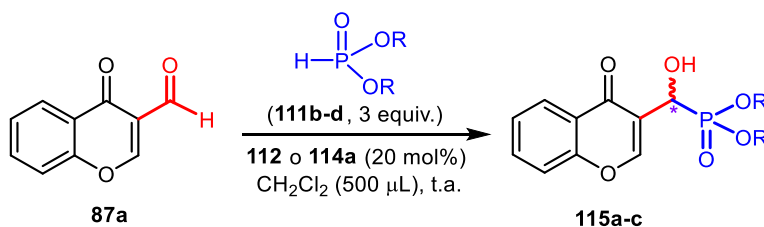


Ensayo	Organocatalizador	Disolvente	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	Tiourea 112	Tolueno	24	<i>rac</i>
2	Tiourea 112	THF	20	<i>rac</i>
3	Tiourea 112	2-Me-THF	23	<i>rac</i>
4	Tiourea 112	L-Lactato de etilo	8	<i>rac</i>
5	Tiourea 112	CPME	32	<i>rac</i>
6	Quinina, 114a	Tolueno	26	<i>rac</i>
7	Quinina, 114a	THF	41	9
8	Quinina, 114a	2-Me-THF	51	10
9	Quinina, 114a	L-Lactato de etilo	49	9
10	Quinina, 114a	CPME	27	6

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IF.

Con la finalidad de evaluar la influencia del tamaño del sustituyente en el fosfito sobre la enantioselectividad, la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar con 3 equivalentes de fosfito de dietilo **111b** en presencia de 20 mol% de la tiourea **112**, obteniendo el α -hidroxifosfonato de dietilo **115a** con un rendimiento del 76% como mezcla racémica (Tabla 2, ensayo 1). En un segundo ensayo, se utilizó fosfito de diisopropilo **111c** y el mismo catalizador, obteniendo el α -hidroxifosfonato de diisopropilo **115b** con un rendimiento del 43% de forma racémica (Tabla 2, ensayo 2). Por otra parte, la reacción de fosfonilación de la 3-formilcromona **87a** con fosfito de di-*tert*-butilo **111d** no tuvo lugar (Tabla 2, ensayo 3). Adicionalmente, la reacción de fosfonilación de la 3-formilcromona **87a** con fosfito de dietilo **111b** catalizada con 20 mol% de quinina **114a**, proporcionó el α -hidroxifosfonato de dietilo **115a** con un rendimiento del 25% y un 18% ee (Tabla 2, ensayo 4), mientras que al utilizar como agente fosfonilante al fosfito de diisopropilo **111c**, se obtuvo el α -hidroxifosfonato de diisopropilo **115b** con un rendimiento del 15% y un 14% ee (Tabla 2, ensayo 5). Finalmente, la reacción de fosfonilación de la 3-formilcromona **87a** con fosfito de di-*tert*-butilo **111d** en presencia de 20 mol% de quinina **114a** no condujo al α -hidroxifosfonato esperado (Tabla 2, ensayo 6).

Tabla 2. Efecto del nucleófilo en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.



Ensayo	Organocatalizador	HP(O)(OR) ₂	Producto	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	Tiourea 112	111b , R = Et	115a	76	<i>rac</i>
2	Tiourea 112	111c , R = <i>i</i> -Pr	115b	43	<i>rac</i>
3	Tiourea 112	111d , R = <i>t</i> -Bu	115c	n.r. ^(c)	n.r. ^(c)
4	Quinina, 114a	111b , R = Et	115a	25	18
5	Quinina, 114a	111c , R = <i>i</i> -Pr	115b	15	14
6	Quinina, 114a	111d , R = <i>t</i> -Bu	115c	n.r. ^(c)	n.r. ^(c)

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IC e IF.

^(c) n.r. = no reaccionó.

Considerando el 88% de rendimiento y 14% ee (Tabla 3, ensayo 1) obtenido en la adición de fosfito de dibencilo a la 3-formilcromona **87a** con 20 mol% de la tiourea **112** en CH_2Cl_2 a 25 °C,

se decidió evaluar la influencia de la temperatura sobre el rendimiento y el exceso enantiomérico. En este contexto, la reacción a 0 °C proporcionó el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 60% y un 16% ee (Tabla 3, ensayo 2), mientras que a -20 °C generó el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento de tan solo 5% en forma racémica (Tabla 3, ensayo 3).

Tabla 3. Efecto de la temperatura en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.

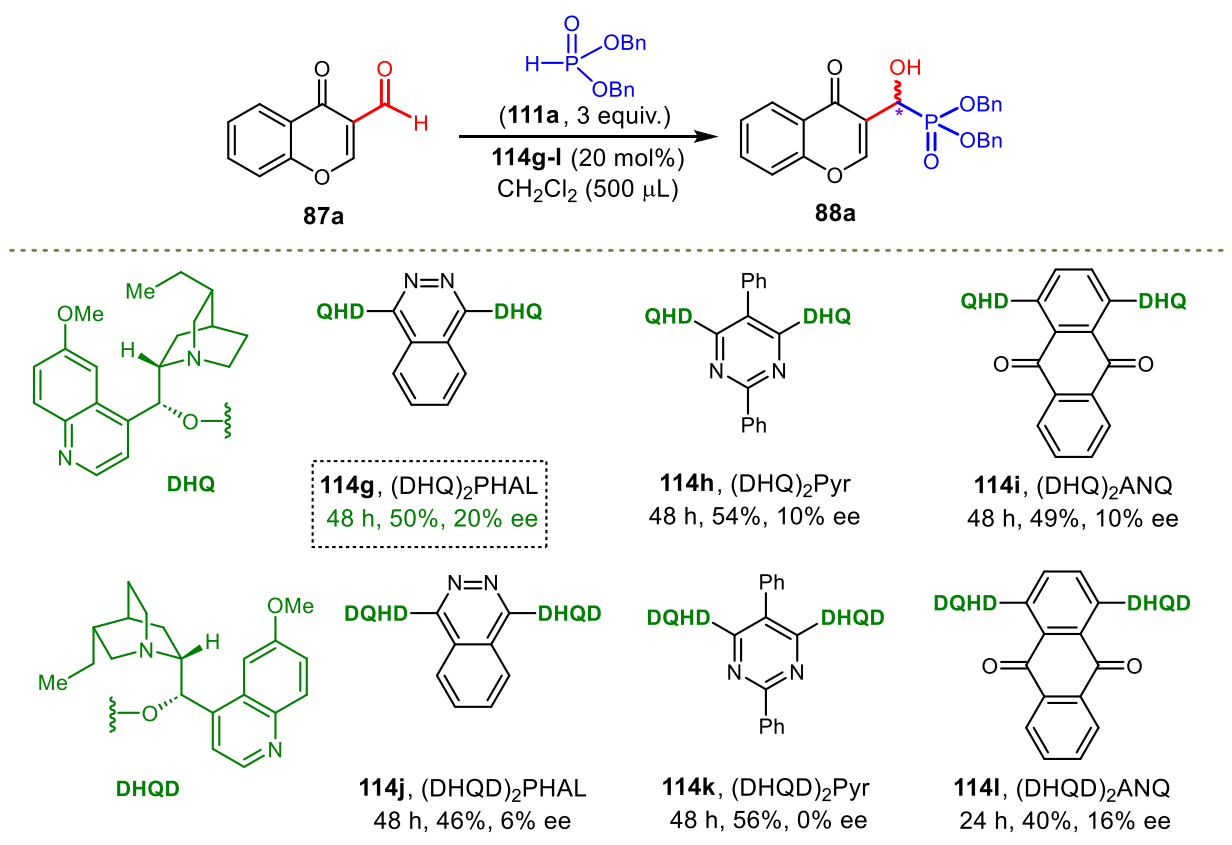
O=Cc1cc2ccccc2oc1=O
 $\xrightarrow[\text{112 (20 mol\%), CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (500 } \mu\text{L)}]{\text{(111a, 3 equiv.)}}$
O=C(O)P(=O)(OBn)OBn

87a **88a**

Ensayo	Temp. (°C)	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	25	88	14
2	0	60	16
3	-20	5	<i>rac</i>

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IF.

En un experimento adicional, se decidió evaluar un grupo adicional de organocatalizadores del tipo bis-quinina bajo las condiciones iniciales de reacción mostradas en el Esquema 43. Así, la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar con 3 equivalentes de fosfito de dibencilo **111a** y 20 mol% de (DHQ)₂PHAL **114g** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, obteniendo el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 50% y un exceso enantiomérico del 20%. El uso de los organocatalizadores (DHQ)₂Pyr **114h** y (DHQ)₂ANQ **114i** proporcionaron el α -hidroxifosfonato **88a** con rendimientos del 54 y 49%, respectivamente, y un exceso enantiomérico del 10%. Adicionalmente, la reacción de la 3-formilcromona **87a** con fosfito de dibencilo **111a** y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL **114j** a temperatura ambiente, generó el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 46% y un 6% ee; sin embargo, el uso de (DHQD)₂Pyr **114k** produjo el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 56% de forma racémica. Finalmente, el uso de organocatalizador (DHQD)₂ANQ **114l** proporcionó el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 40% y un 16% ee (Esquema 43).



Esquema 43. Evaluación de organocatalizadores del tipo bis-cinchona en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.

Como se puede observar en el esquema anterior, el mejor organocatalizador fue (DHQ)₂PHAL **114g**, por lo que se decidió evaluar el efecto de la temperatura en la reacción de fosfonilación (Tabla 4). Así, la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar con 3 equivalentes de fosfito de dibencilo **111a** y 20 mol% de (DHQ)₂PHAL **114g** a 0 °C, obteniendo el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 38% y un exceso enantiomérico del 26% (Tabla 4, ensayo 1). Resultados similares se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo a -20 °C (Tabla 4, ensayo 2). Finalmente, cuando la reacción de fosfonilación de la 3-formilcromona se llevó a cabo a -40 °C, se obtuvo el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 13% y un exceso enantiomérico del 20% (Tabla 4, ensayo 3).

Tabla 4. Efecto de la temperatura en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.

O=Cc1cc2ccccc2oc1=O
 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (500 } \mu\text{L)}]{\text{(111a, 3 equiv.) (DHQ)}_2\text{PHAL (20 mol\%)}}$
OC(=O)P(=O)(OBn)OBn

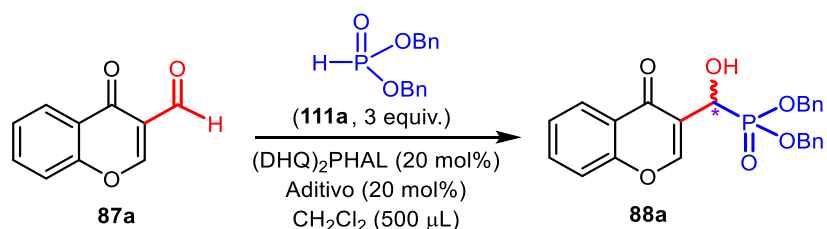
87a **88a**

Ensayo	Temp. (°C)	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	0	38	26
2	-20	33	26
3	-40	13	20

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IF.

Considerando los resultados obtenidos al modificar la temperatura de reacción en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**, se decidió evaluar el efecto de aditivos a temperatura ambiente. En un primer experimento, la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar a temperatura ambiente con 3 equivalentes de fosfito de dibencilo **111a** y 20 mol% de (DHQ)₂PHAL en presencia de 20 mol% de la [3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea como activador por enlaces de hidrógeno, obteniendo el α-hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 58% y un exceso enantiomérico del 16% (Tabla 5, ensayo 1). En un segundo experimento se utilizó la [3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea como aditivo, generando el α-hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 60% y un exceso enantiomérico del 13% (Tabla 5, ensayo 2). Por último, el uso de ZnI₂ produjo el α-hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 49% y un exceso enantiomérico del 8% (Tabla 5, ensayo 3). Por otra parte, el uso de estos aditivos y bajando la temperatura de la reacción hasta -20 °C, condujo a rendimientos y excesos enantioméricos más bajos que cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (Tabla 5, ensayos 4-6).

Tabla 5. Efecto de aditivos en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.



Ensayo	Aditivo	Temp. (°C)	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	[3,5-(F ₃ C) ₂ PhNH] ₂ CO	25	58	16
2	[3,5-(F ₃ C) ₂ PhNH] ₂ SO	25	60	13
3	ZnI ₂	25	49	8
4	[3,5-(F ₃ C) ₂ PhNH] ₂ CO	-20	23	20
5	[3,5-(F ₃ C) ₂ PhNH] ₂ SO	-20	25	18
6	ZnI ₂	-20	n.r. ^(c)	n.r. ^(c)

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IF. ^(c) n.r. = no reaccionó.

A partir del rendimiento del 50% y 20% de exceso enantiomérico obtenidos en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a** con 3 equivalentes de fosfito de dibencilo y 20 mol% de (DHQ)₂PHAL (Esquema 43, Tabla 6, ensayo 1), se evaluó la influencia de los equivalentes de fosfito de dibencilo. Así, al utilizar 2 equivalentes de fosfito de dibencilo se obtuvo el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 38% y 20% ee (Tabla 6, ensayo 2), mientras que al utilizar 1 equivalente del fosfito, el rendimiento disminuyó al 30% con un 22% ee (Tabla 6, ensayo 3). Estos resultados indican que la reducción de los equivalentes del fosfito afecta significativamente el rendimiento de la reacción, sin modificar significativamente el exceso enantiomérico.

Tabla 6. Efecto de los equivalentes del fosfito de dibencilo en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.

O=Cc1cc2ccccc2oc1=O
 $\xrightarrow[\text{(DHQ)}_2\text{PHAL (20 mol\%)}]{\text{HP(O)(OBn)}_2 \text{ (111a, equiv.)}, \text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (500 } \mu\text{L), t.a.}}$
O=C(O)P(=O)(OBn)OBn

87a **88a**

Ensayo	HP(O)(OBn) ₂ (equiv.)	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	3.0	50	20
2	2.0	38	20
3	1.0	30	22

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IF.

A continuación, se decidió evaluar la influencia de los sustituyentes en el anillo aromático de la 3-formilcromona. En un primer experimento, la 6-nitro-3-formilcromona **87j** se hizo reaccionar con 3 equivalentes de fosfito de dibencilo **111a** y 20 mol% de (DHQ)₂PHAL, obteniendo el α-hidroxifosfonato **88j** con un rendimiento del 18% y un exceso enantiomérico del 30% (Tabla 7, ensayo 1). Al disminuir la cantidad de fosfito de dibencilo **111a** a 1 equivalente se mantuvo el rendimiento del 18% y aumentó el exceso enantiomérico a un 43% (Tabla 7, ensayo 2).

Tabla 7. Efecto de los sustituyentes en el anillo aromático de la 3-formilcromona **87j** en la reacción de fosfonilación tipo Pudovik.

O=Cc1cc2cc(N=O)ccc2oc1=O
 $\xrightarrow[\text{(DHQ)}_2\text{PHAL (20 mol\%)}]{\text{HP(O)(OBn)}_2 \text{ (111a, equiv.)}, \text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (500 } \mu\text{L), t.a.}}$
O=C(O)P(=O)(OBn)OBn

87j **88j**

Ensayo	HP(O)(OBn) ₂ (equiv.)	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	3.0	18	30
2	1.0	18	43

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna.

^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna quiral.

Con estos resultados, se decidió evaluar el efecto del disolvente en la reacción de fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**, manteniendo 1 equivalente de fosfito de dibencilo (Tabla 8). En el

primer ensayo, la reacción en presencia de 20 mol% de (DHQ)₂PHAL en tolueno a temperatura ambiente, generó el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 36% y un 32% ee (Tabla 8, ensayo 1). En un segundo ensayo la reacción se llevó a cabo en THF, obteniéndose el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 18% y un 20% ee (Tabla 8, ensayo 2). Posteriormente, la reacción en 2-metiltetrahidrofurano y L-lactato de etilo como disolventes, proporcionó el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 27% y excesos enantioméricos del 28 y 12%, respectivamente (Tabla 8, ensayos 3 y 4). Finalmente, cuando la reacción de fosfonilación de la 3-formilcromona **87a** se llevó a cabo en ciclopentil metil éter (CPME), generó el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 24% y un exceso enantiomérico del 28% (Tabla 8, ensayo 5). Observando de esta manera que el tolueno fue la mejor opción para continuar con la optimización de las condiciones de reacción.

Tabla 8. Efecto del disolvente en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.

O=Cc1cc2ccccc2oc1=O
 $\xrightarrow[\text{Disolvente (500 } \mu\text{L), t.a.}]{\text{(111a, 1 equiv.) (DHQ)}_2\text{PHAL (20 mol\%)}}$
O=P(Oc1ccccc1)(Oc2ccccc2)C(O)c1cc2ccccc2oc1=O

87a **88a**

Ensayo	Disolvente	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	Tolueno	36	32
2	THF	18	20
3	2-Me-THF	27	28
4	L-Lactato de etilo	27	12
5	CPME	24	28

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IF.

Con base en el rendimiento del 36% y 32% ee obtenidos en la adición de fosfito de dibencilo **111a** a la 3-formilcromona **87a** en presencia de 20 mol% de (DHQ)₂PHAL y 500 μ L de tolueno a temperatura ambiente (Tabla 9, ensayo 1), a continuación se decidió evaluar la influencia de la carga catalítica y el efecto de la dilución en la reacción. Inicialmente, la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar con fosfito de dibencilo **111a** y 30 mol% de (DHQ)₂PHAL, obteniendo el α -hidroxifosfonato **88a** con un rendimiento del 24% y un exceso enantiomérico del 27% (Tabla 9, ensayo 2), mientras que al utilizar 10 mol% de (DHQ)₂PHAL, el α -hidroxifosfonato **88a** se obtuvo con el mismo rendimiento (24%) y un exceso enantiomérico ligeramente mayor (34%) (Tabla 9, ensayo 3). Posteriormente, manteniendo la cantidad de

catalizador en un 20 mol%, se procedió a variar la cantidad de disolvente. Observándose que al disminuir la concentración a 750 μL de tolueno se mantuvo tanto el rendimiento, como el exceso enantiomérico (Tabla 9, ensayo 4), mientras que, al aumentar la concentración utilizando únicamente 250 μL de tolueno, el rendimiento aumentó ligeramente a 41%, pero disminuyendo la enantioselectividad a 28% (Tabla 9, ensayo 5).

Tabla 9. Efecto de la carga catalítica y la dilución en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.

87a $\xrightarrow[\text{(DHQD)}_2\text{PHAL, PhMe, t.a.}]{\text{(111a, 1 equiv.)}}$ **88a**

Ensayo	(DHQD) ₂ PHAL	PhMe (μL)	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	20 mol%	500	36	32
2	30 mol%	500	24	27
3	10 mol%	500	24	34
4	20 mol%	750	36	32
5	20 mol%	250	41	28

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IF.

Con la finalidad de evaluar la influencia del tamaño del sustituyente en el fosfito (Tabla 10), la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar con fosfito de dietilo **111b** en presencia de 20 mol% de (DHQ)₂PHAL y 500 μL de tolueno a temperatura ambiente, obteniendo el α -hidroxifosfonato de dietilo **115a** con un rendimiento del 38% y un exceso enantiomérico del 35% (Tabla 10, ensayo 1). En un segundo ensayo, la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar con fosfito de diisopropilo **111c**, obteniéndose el α -hidroxifosfonato de diisopropilo **115b** con un rendimiento del 11% y un 26% ee (Tabla 10, ensayo 2). Sin embargo, en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a** con fosfito de di-*tert*-butilo **111d**, la reacción no procedió (Tabla 10, ensayo 3). Adicionalmente, cuando se llevó a cabo la reacción con fosfito de difenilo **111e**, generó el α -hidroxifosfonato de difenilo **116a** con un rendimiento del 23% y un exceso enantiomérico del 43% (Tabla 10, ensayo 4). Finalmente, la reacción con el óxido de difenilfosfina **111f**, generó el α -hidroxiderivado de difenilfosfinoilo **115d** con un rendimiento del 69% y un exceso enantiomérico del 8% (Tabla 10, ensayo 5). Cabe mencionar, que el exceso enantiomérico de 43%, obtenido en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a** con el fosfito de

difenilo **111e** (Tabla 10, ensayo 4), representó la mejor opción para continuar optimizando la reacción de fosfonilación.

Tabla 10. Efecto del tamaño del nucleófilo en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.

87a (111b-f, 1 equiv.) **115a-d y 116a**

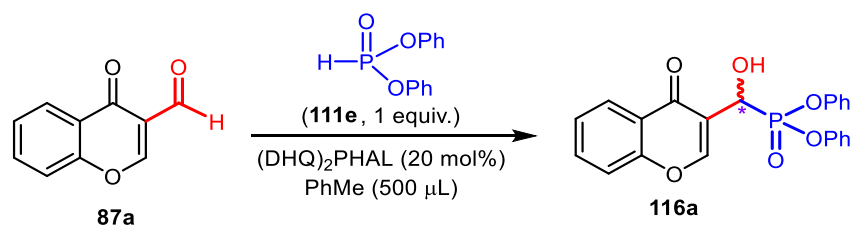
(DHQ)₂PHAL (20 mol%)
PhMe (500 µL), t.a.

Ensayo	HP(O)(R) ₂	Producto	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	111b , R = OEt	115a	38	35
2	111c , R = <i>Oi</i> -Pr	115b	11	26
3	111d , R = <i>Ot</i> -Bu	115c	n.r. ^(c)	n.r. ^(c)
4	111e , R = OPh	116a	23	43
5	111f , R = Ph	115d	69	8

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna quiral. ^(c) n.r. = no reaccionó.

A continuación, se evaluó el efecto de la temperatura (Tabla 11). Para lo anterior, la 3-formilcromona **87a** se hizo reaccionar con 1 equivalente de fosfito de difenilo **111e** manteniendo el resto de las condiciones de reacción (Tabla 10, ensayo 4). Observándose que al disminuir la temperatura aumentó el rendimiento, el cual se mantuvo constante en torno al 50% a todas las temperaturas ensayadas (0 °C, -10 °C, -20 °C y -30 °C; Tabla 11, ensayos 1-4, respectivamente). En contraste, la enantioselectividad experimentó el efecto contrario, disminuyendo hasta valores de 28 y 35% ee, excepto cuando la reacción se realizó a -30 °C, donde el exceso enantiomérico fue del 43% ee (Tabla 11, ensayo 4) idéntico al observado a temperatura ambiente (Tabla 10, ensayo 4). En conjunto, este último ensayo resultó ser la mejor opción en cuanto a rendimiento y enantioselectividad.

Tabla 11. Efecto de la temperatura en la fosfonilación de la 3-formilcromona **87a**.

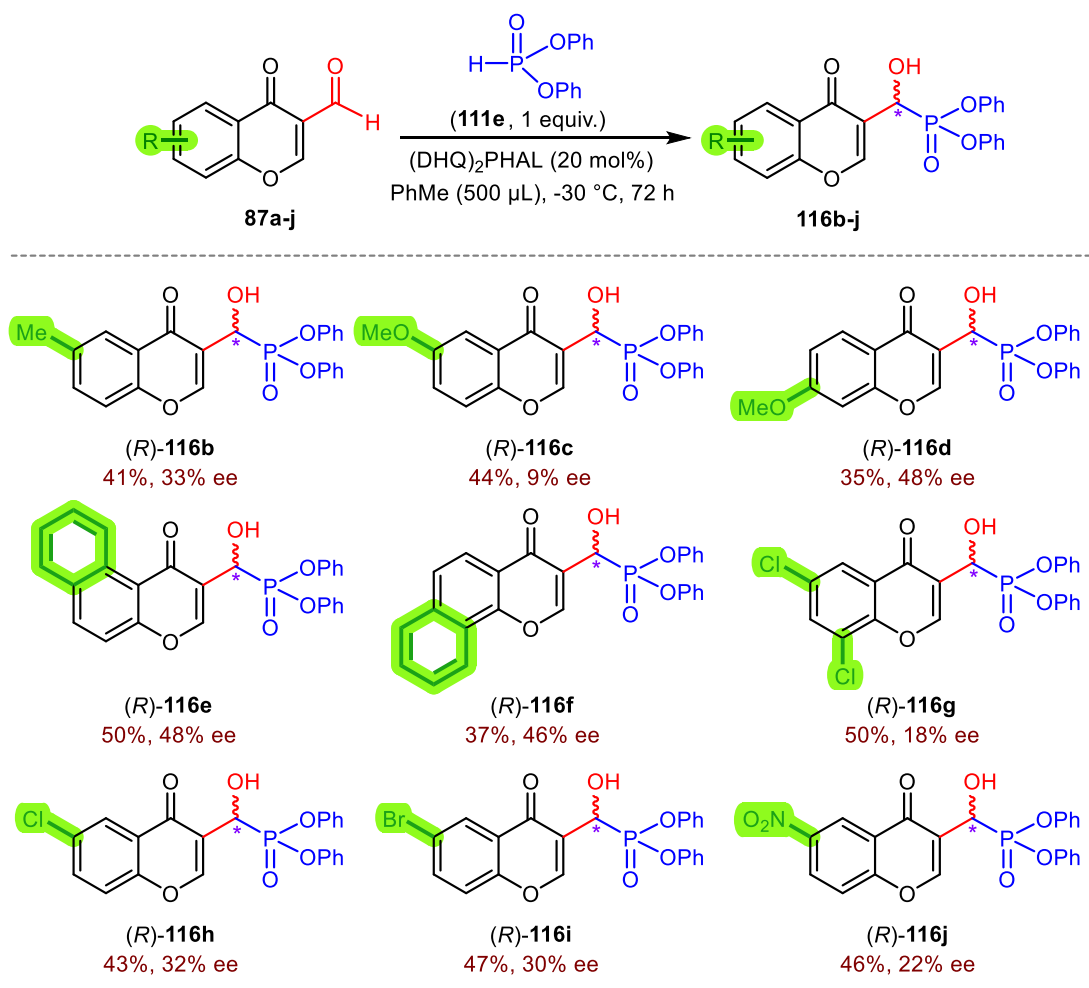


Ensayo	Temp. (°C)	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	0	50	28
2	-10	50	35
3	-20	52	35
4	-30	50	43

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IC.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas de reacción, atendiendo a los parámetros estudiados, se procedió a estudiar el alcance y limitaciones de la reacción de fosfonilación organocatalítica objeto del presente proyecto. Con esta finalidad, se utilizaron diversas 3-formilcromonas **87b-j** sustituidas en el anillo aromático para evaluar la influencia de grupos electroattractores o electrodonadores sobre la reactividad y enantioselectividad de la reacción. Así, la reacción de la 6-metil-3-formilcromona con 1 equivalente de fosfito de difenilo **111e**, 20 mol% de (DHQ)₂PHAL en tolueno a -30 °C, proporcionó el α-hidroxifosfonato de difenilo **116b** con un rendimiento del 41% y un exceso enantiomérico del 33%. Un rendimiento similar se obtuvo en la fosfonilación de la 6-metoxi-3-formilcromona **87c**, pero con un exceso enantiomérico del 9%, mientras que la fosfonilación de la 7-metoxi-3-formilcromona **87c**, generó el α-hidroxifosfonato de difenilo **116d** con un rendimiento del 35% y un exceso enantiomérico del 48%. Adicionalmente, la reacción de la 3-formilbencen[f]cromona **87e** condujo al α-hidroxifosfonato de difenilo **116e** con un rendimiento del 50% y un exceso enantiomérico del 48%, mientras que la reacción de la 3-formilbencen[h]cromona **87f** condujo al α-hidroxifosfonato de difenilo **116f** con un rendimiento del 37% y un exceso enantiomérico del 46%. Por otra parte, la reacción de la 6,8-dicloro-3-formilcromona **87g** condujo al α-hidroxifosfonato **116g** con un rendimiento del 50% y un exceso enantiomérico del 18%, mientras que la reacción de la 6-cloro-3-formilcromona **87h** y 6-bromo-3-formilcromona **87i**, proporcionaron los α-hidroxifosfonatos **116h** y **116i** con rendimientos y excesos enantioméricos de; (43%, 32% ee) y (47%, 30% ee), respectivamente. Finalmente, la reacción de la 6-nitro-3-formilcromona **87j**

condujo al α -hidroxifosfonato **116j** con un rendimiento del 46% y un exceso enantiomérico del 22% (Esquema 44). A la vista de los resultados no parece seguirse un patrón en cuanto a la influencia electrónica de los sustituyentes, pudiendo observarse una mejor enantioselectividad para el derivado con un grupo metoxilo en C-7, y para aquellos que contienen un segundo anillo de benceno fusionado (3-formilbenzo[*f*]cromona y 3-formilbenzo[*h*]cromona), lo cual implica un mayor efecto estérico.

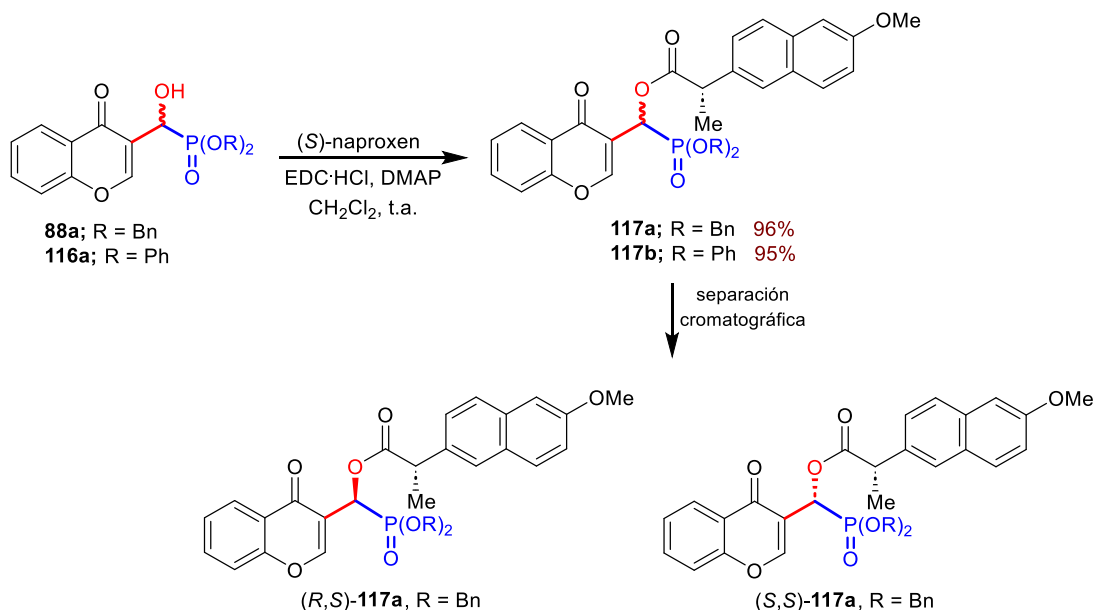


Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna.
El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IC.

Esquema 44. Evaluación del efecto de los sustituyentes en las 3-formilcromonas **87**.

Con la finalidad de establecer la configuración absoluta de los α -hidroxifosfonatos **116a-j** obtenidos, se llevó a cabo la esterificación del grupo hidroxilo con un ácido carboxílico quiral para el análisis espectroscópico de sus diastereoisómeros, de acuerdo con el método descrito por

Ordoñez y colaboradores.⁶² Así, los α -hidroxifosfonatos de dibencilo **88a** y de difenilo **116a** se hicieron reaccionar con (*S*)-naproxeno, el clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, obteniendo los correspondientes ésteres **117a** y **117b** con un rendimiento del 96% y 95%, respectivamente, como mezcla de ambos diastereoisómeros (*R,S*)-**117** y (*S,S*)-**117**. Sólo en el caso del derivado **117a** se lograron separar por cromatografía en columna, identificándose inicialmente como el diastereoisómero menos y más polar (Esquema 45).



Esquema 45. Síntesis y resolución diastereoisomérica de los α -naproxen fosfonatos **117a**.

A continuación, se llevó a cabo la determinación teórica de las conformaciones de mínima energía y el momento dipolar de los ésteres (*S,S*)-**117a** y (*R,S*)-**117a** utilizando el método semi-empírico PM3, seguido de la optimización geométrica con el método Hartree-Fock utilizando las bases de cálculo 3-21G y 6-31G* (Figura 17).⁶³ El análisis de estos resultados, permitió establecer una primera correlación entre el valor teórico del momento dipolar y la polaridad experimental de cada uno de los diastereoisómeros. Específicamente, el

⁶² (a) Rojas-Cabrera, H.; Fernández-Zertuche, M.; García-Barradas, O.; Muñoz-Muñiz, O.; Ordoñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 142-148; (b) Ordoñez, M.; González-Morales, A.; Ruíz, C.; de la Cruz-Crodero, R.; Fernández-Zertuche, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1775-1779.

⁶³ (a) Zapata, J. C.; McKemmish, L. K. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124*, 7538-7548; (b) Matta, C. F. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 1297-1311; (c) [Software] Spartan, Wavefunction'08 Version 1.1.1, Wavefunction, Inc., **2008**; (d) Hoyer, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451-2458; (e) Hammerschmidt, F.; Li, Y.-F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10253-10264.

diastereoisómero (*S,S*)-**117a** mostró un momento dipolar teórico de 4.93 D, lo cual correspondería al de menor polaridad, en comparación con el diastereoisómero (*R,S*)-**117a** con un momento dipolar teórico de 6.15 D, más polar (Figura 17).

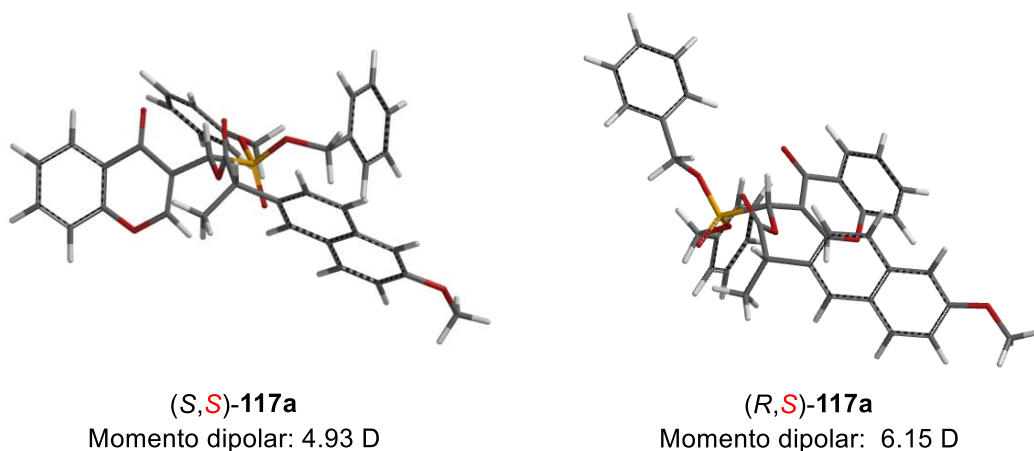


Figura 17. Conformación de mínima energía para los diastereoisómeros (*S,S*)-**117a** y (*R,S*)-**117a**.

Con base en las conformaciones obtenidas computacionalmente, a continuación, se propusieron las proyecciones de Newman extendidas para cada diastereoisómero (Figura 18), en donde se puede observar principalmente, el eclipsamiento de los hidrógenos presentes en el C α al grupo fosfonato y el C estereogénico del fragmento del (*S*)-naproxeno. Así, este arreglo conformacional da lugar a dos posibles efectos anisotrópicos del grupo naftilo presente en el naproxen. Para el diastereoisómero (*S,S*)-**117a**, el efecto anisotrópico del grupo naftilo debería observarse en el apantallamiento del grupo fosfonato, lo cual se hace evidente por la diferencia de desplazamiento químico en RMN de ^{31}P con un valor de 18.1 ppm (Figura S97) para el diastereoisómero menos polar y 18.6 ppm (Figura S100) para el diastereoisómero más polar.

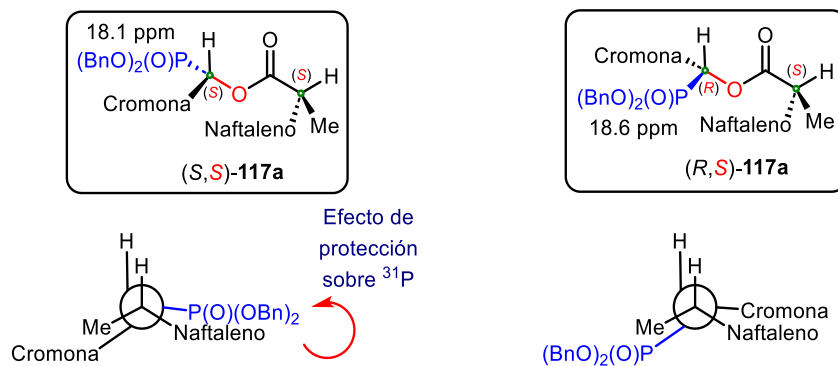


Figura 18. Proyecciones de Newman extendidas para los diastereoisómeros (*S,S*)-**117a** y (*R,S*)-**117a**.

De manera similar, en el espectro de RMN de ^1H se observó el efecto anisotrópico sobre los metilenos del grupo fosfonato en el diastereoisómero menos polar, observándose señales dobles en 4.85 ppm (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.77 ppm (dd, $J = 11.8, 9.0$ Hz, 1H) y 4.45 ppm (dd, $J = 11.8, 9.0$ Hz, 1H), mientras que para el diastereoisómero más polar, los metilenos bencílicos se observan como dos señales en 5.14 ppm (d, $J = 9.0$ Hz, 2H) y 5.06 ppm (d, $J = 9.0$ Hz, 2H) (Figura 19). Adicionalmente, para el diastereoisómero menos polar, el protón vinílico de la cromona se observa en 8.10 ppm (d, $J = 3.1$ Hz), lo cual es un indicativo del efecto anisotrópico del grupo naftilo sobre el diastereoisómero (*R,S*)-**117a**, observándose a menor desplazamiento químico. Finalmente, para el diastereoisómero menos polar, el efecto anisotrópico del grupo bencílico del fosfonato desplaza la señal del grupo metoxilo a menor desplazamiento químico, observándose una señal en 3.89 ppm (s, 3H), mientras que para el diastereoisómero más polar se observa en 4.01 ppm (s, 3H) (Figura 19).

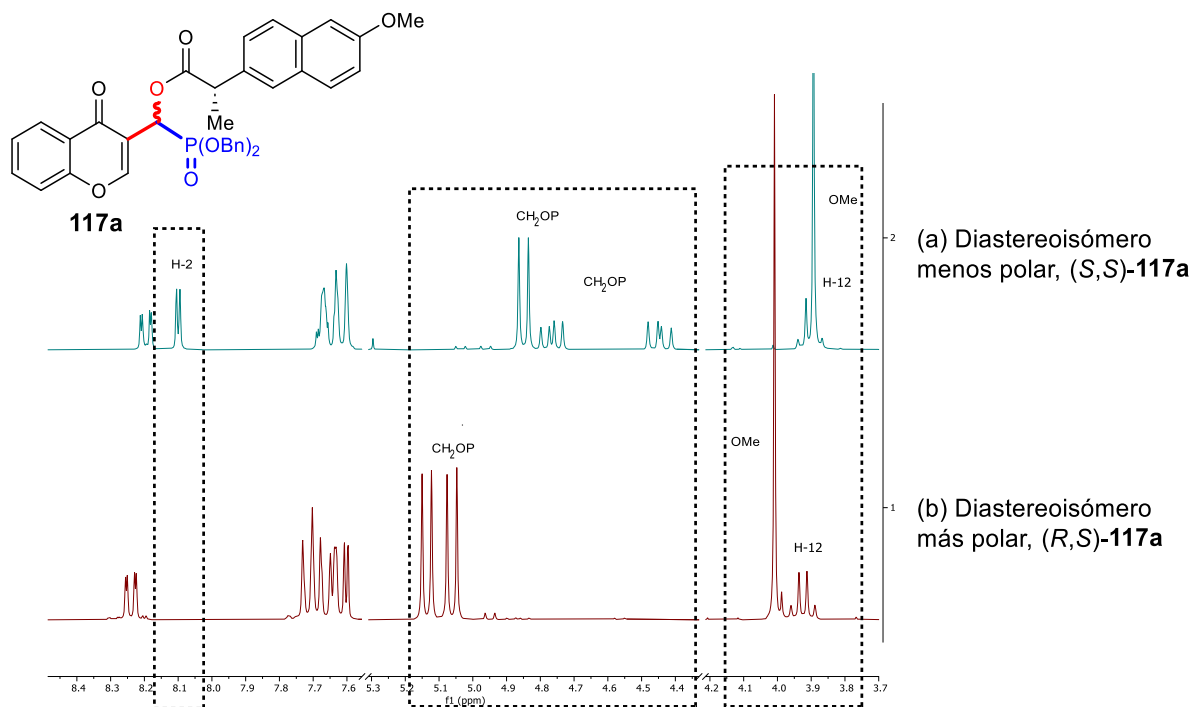
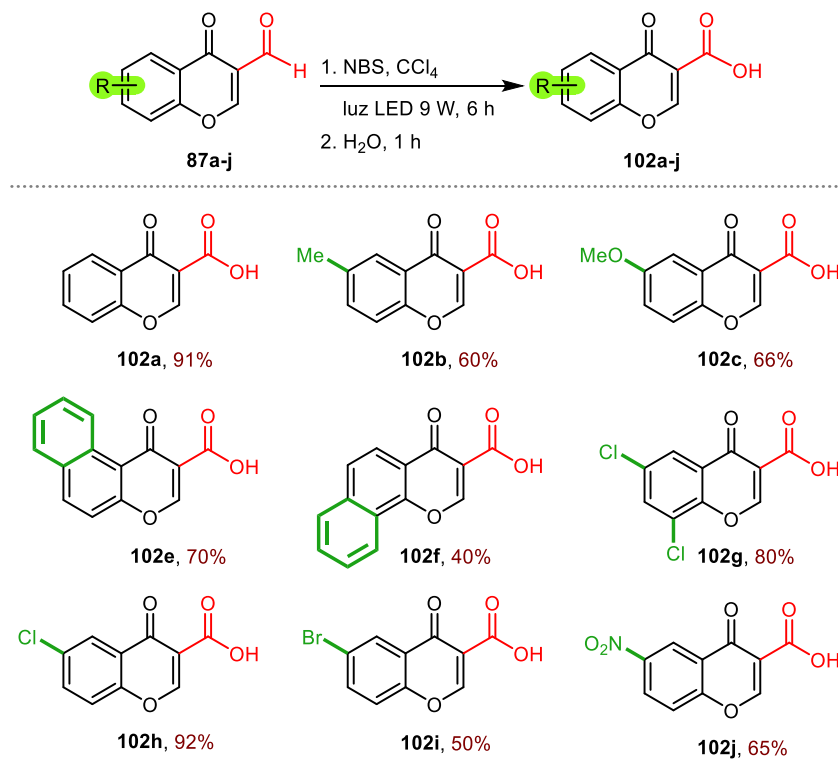


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de los diastereoisómeros (*S,S*)-**117a** y (*R,S*)-**117a**.

Con base en estos resultados, se propone que el diastereoisómero menos polar es el de configuración (*S,S*)-**117a** y el diastereoisómero más polar el (*R,S*)-**117a**. Adicionalmente, la RMN de ^1H de la mezcla de los ésteres **117a** enantioméricamente enriquecidos, mostró al diastereoisómero (*R,S*)-**117a** como producto mayoritario. Por lo tanto, se puede concluir que la fosfonilación de 3-formilcromonas genera al enantiómero (*R*) como producto principal.

2. Fosfonilación descarboxilativa de 3-carboxicromonas

Para cumplir con el objetivo de la fosfonilación descarboxilativa de las 3-carboxicromonas,⁶⁴ inicialmente las 3-formilcromonas **87a-j** se hicieron reaccionar con *N*-bromosuccinimida (NBS) en CCl₄ bajo irradiación de luz LED de 9 W, seguido del tratamiento con agua, obteniendo las 3-carboxicromonas **102a-j** con rendimientos del 40 al 92% (Esquema 46).

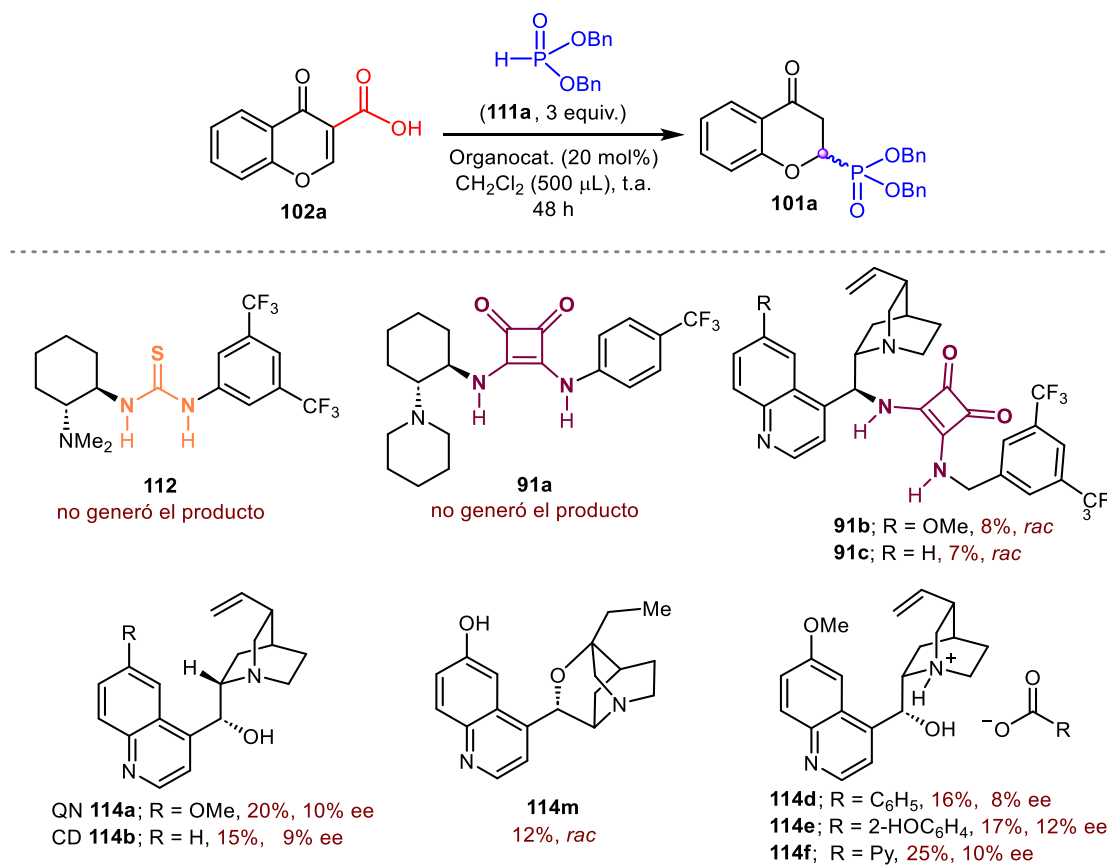


Esquema 46. Síntesis de las 3-carboxicromonas **102a-j**.

Posteriormente, se evaluó la adición de fosfito de dibencilo **111a** (fosfonilación descarboxilativa) a la 3-carboxicromona **102a** en presencia de un 20 mol% de los organocatalizadores quirales como escuaramidas, tioureas y alcaloides derivados de quinina (Esquema 47 y 48). Inicialmente, se llevó a cabo la reacción de la 3-carboxicromona **102a** con 3 equivalentes de fosfito de dibencilo **111a** en presencia de 20 mol% de la tiourea **112** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente; sin embargo, bajo estas condiciones no fue posible obtener el γ -oxofosfonato **101a**. Los mismos resultados se observaron cuando la reacción se llevó a cabo utilizando como catalizador la escuaramida quiral **91a**. Por otra parte, el uso de las escuaramidas que incorporan un residuo de quinina **91b** o cinchonidina **91c** como bases de Brønsted quirales,

⁶⁴ Morales-Solís, J. C.; Ordoñez, M.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. 2026, *manuscrito enviado para su publicación*.

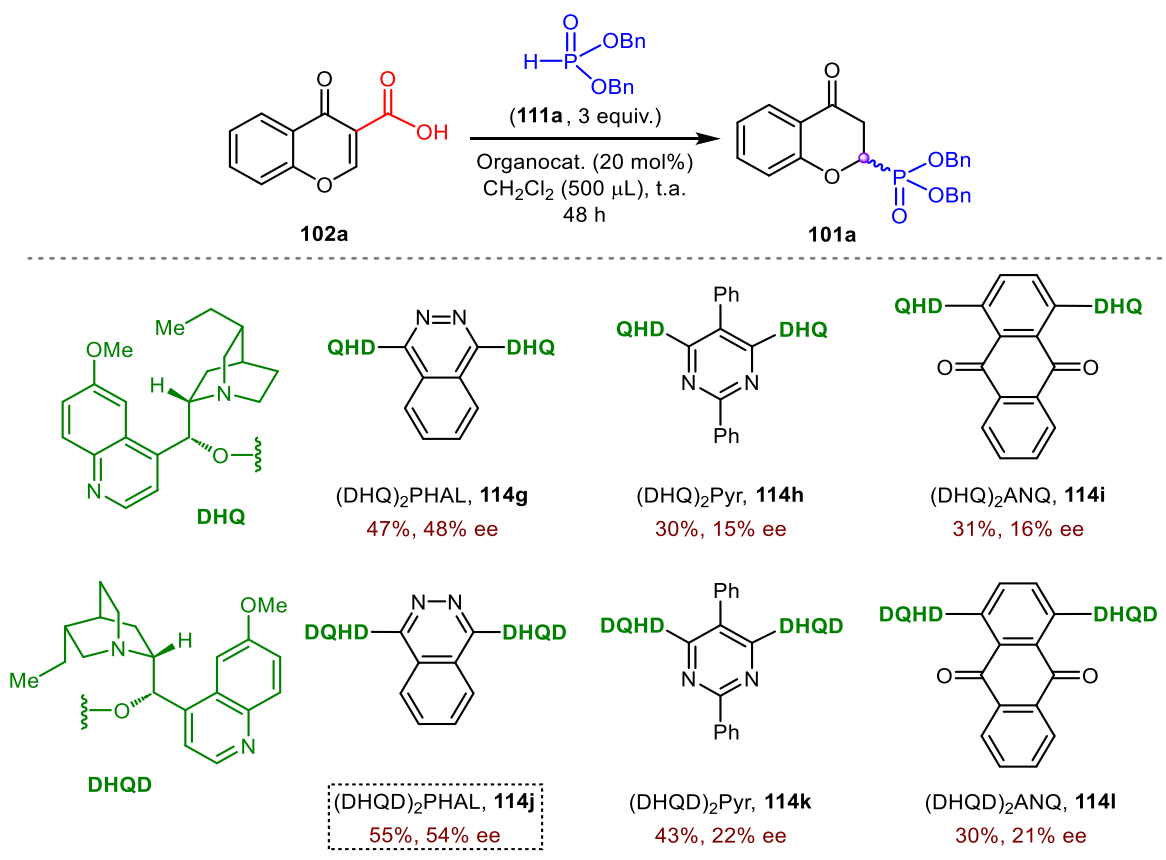
proporcionó el γ -oxofosfonato **101a** con un rendimiento del 8% y 7%, respectivamente, como mezcla racémica. En un siguiente ensayo, la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar utilizando 20 mol% de quinina **114a**, obteniéndose el γ -oxofosfonato de dibencilo **101a** con un rendimiento del 20% y un exceso enantiomérico del 10%, determinado por HPLC (columna quiral Daicel Chiralpak IA). De manera similar, cuando la reacción de fosfonilación descarboxilativa se llevó a cabo utilizando cinchonidina **114b** como organocatalizador, generó el γ -oxofosfonato de dibencilo **101a** con un rendimiento del 15% y un exceso enantiomérico del 9%, mientras que al utilizar la β -isocupreidina **114m** se obtuvo con un rendimiento del 12% como mezcla racémica. Finalmente, en presencia de 20 mol% de benzoato de quinina **114d**, proporcionó el γ -oxofosfonato de dibencilo **101a** con un rendimiento del 16% y un 8% ee, y al utilizar el salicilato de quinina **114e** como catalizador, se obtuvo con un rendimiento del 17% y un 12% ee, mientras que con el picolinato de quinina **114f**, el γ -oxofosfonato **101a** se generó con un rendimiento del 25% y 10% ee (Esquema 47).



Esquema 47. Evaluación de organocatalizadores en la fosfonilación de la 3-carboxicromona **102a**.

Con estos resultados, se evaluó un segundo grupo de organocatalizadores tipo bis-cinchona bajo las mismas condiciones de reacción. Así, la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar con

3 equivalentes de fosfito de dibencilo **111a** y 20 mol% de (DHQ)₂PHAL **114g** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, obteniendo el γ -oxofosfonato de dibencilo **101a** con un rendimiento del 47% y un exceso enantiomérico del 48%. El uso de (DHQ)₂Pyr **114h** y (DHQ)₂ANQ **114i** como organocatalizadores proporcionó el γ -oxofosfonato **101a** con rendimientos y excesos enantioméricos de (30%, 15% ee) y (31%, 16% ee), respectivamente. Por otra parte, cuando la reacción se catalizó con (DHQD)₂PHAL **114j** permitió obtener el γ -oxofosfonato **101a** con un rendimiento del 55% y un 54% ee, mientras que (DHQD)₂Pyr **114k** y (DHQD)₂ANQ **114l**, generaron el γ -oxofosfonato **101a** con rendimientos y excesos enantioméricos de (43%, 22% ee) y (30%, 21% ee), respectivamente (Esquema 48).

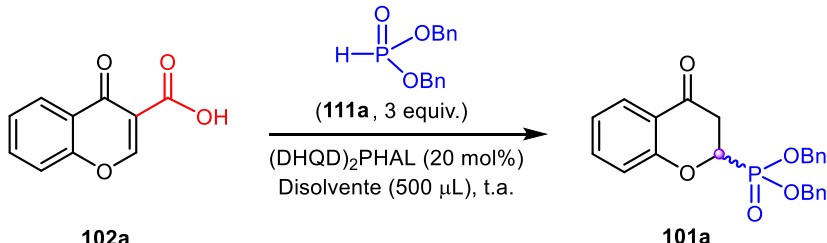


Esquema 48. Evaluación de organocatalizadores del tipo bis-cinchona.

Con base en estos resultados, en donde el γ -oxofosfonato de dibencilo **101a** se logró obtener con una buena enantioselectividad haciendo uso del organocatalizador (DHQD)₂PHAL **114j**; en una segunda etapa de este apartado se decidió llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción evaluando la influencia del disolvente. Para lograr lo anterior, en un primer experimento la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar con 3 equivalentes de fosfito de

dibencilo y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL **114j** en acetonitrilo a temperatura ambiente, obteniendo el γ -oxofosfonato **101a** con un rendimiento del 57% y un exceso enantiomérico del 44% (Tabla 12, ensayo 1). Cuando la reacción se llevó a cabo en tetrahidrofurano (THF) y 2-metiltetrahidrofurano, se obtuvo el γ -oxofosfonato **101a** con rendimientos inferiores (40% y 46%, respectivamente, *versus* 57%) y mejores excesos enantioméricos (54% y 52%, respectivamente, *versus* 44%) (Tabla 12, ensayos 2 y 3). El uso de L-lactato de etilo, generó resultados muy similares a los obtenidos en acetonitrilo (Tabla 12, ensayo 4). Posteriormente, los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando ciclopentil metil éter (CPME) y tolueno, siendo estos del orden de 65% (Tabla 12, ensayos 5 y 6), proporcionando este último el mayor valor de exceso enantiomérico observado hasta el momento (60% ee). Finalmente, el uso de disolventes perfluorados tales como hexafluorobenceno y (trifluorometil)perfluorociclohexano, no mejoró los resultados obtenidos con tolueno. El primero mostró una eficacia comparable en la inducción de enantioselectividad, mientras que el segundo fue el menos efectivo en este aspecto. En términos de rendimiento, ambos disolventes resultaron comparables al acetonitrilo y el L-lactato de etilo (Tabla 12, ensayos 7 y 8).

Tabla 12. Efecto del disolvente en la fosfonilación descarboxilativa de la 3-carboxicromona **102a**.

			
Ensayo	Disolvente	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	MeCN	57	44
2	THF	40	54
3	2-Me-THF	46	52
4	L-Lactato de etilo	55	42
5	CPME	62	48
6	Tolueno	67	60
7	C ₆ F ₆	55	57
8	(F ₃ C)CyHexF ₁₁	56	32

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IA.

Como experimento adicional para evaluar la influencia del tamaño del sustituyente del fosfito en las nuevas condiciones de reacción descritas; en un primer experimento la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar con 3 equivalentes de fosfito de dietilo **111b** y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL en 500 μ L de tolueno a temperatura ambiente, obteniendo el γ -oxofosfonato de dietilo **118a** con un rendimiento del 40% y un exceso enantiomérico del 33% (Tabla 13, ensayo 1). En un segundo experimento, la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar con 3 equivalentes de fosfito de diisopropilo **111c**, generando el γ -oxofosfonato de diisopropilo **118b** con un rendimiento del 77% y un 44% ee (Tabla 13, ensayo 2). Sin embargo, al utilizar fosfito de di-*tert*-butilo **111d** como reactivo fosfonilante, la reacción no procedió (Tabla 13, ensayo 3). Adicionalmente, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando fosfito de difenilo **111e**, se obtuvo el γ -oxofosfonato de difenilo **118d** con un rendimiento del 71% y un exceso enantiomérico del 42% (Tabla 13, ensayo 4). Posteriormente, la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar con óxido de difenilfosfina **111f** y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL en 500 μ L de tolueno a temperatura ambiente, proporcionando el γ -oxofosfonato de difenilfosfinoilo **118e** con un rendimiento del 86% de forma racémica (Tabla 13, ensayo 5).

Tabla 13. Efecto del tamaño del sustituyente en el fosfito en la reacción de fosfonilación descarboxilativa de la 3-carboxicromona **102a**.

102a + **111a-f** $\xrightarrow[\text{PhMe (500 } \mu\text{L), t.a.}]{\text{(DHQD)}_2\text{PHAL (20 mol\%)}}$ **101a y 118a-e**

Ensayo	HP(O)(R) ₂	Producto	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	111b ; R = OEt (3 equiv.)	118a	40	33
2	111c ; R = Oi-Pr (3 equiv.)	118b	77	44
3	111d ; R = Ot-Bu (3 equiv.)	118c	n.r. ^(c)	n.r. ^(c)
4	111e ; R = OPh (3 equiv.)	118d	71	42
5	111f ; R = Ph (3 equiv.)	118e	86	<i>rac</i>
6	111a ; R = OBn (2 equiv.)	101a	76	62
7	111a ; R = OBn (1 equiv.)	101a	65	66

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna.

^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IA. ^(c) n.r. = no reaccionó.

En un experimento adicional, y teniendo en cuenta que el mejor rendimiento y exceso enantiomérico fue obtenido cuando se utilizó fosfito de dibencilo como el reactivo fosfonilante, se decidió evaluar la reducción de la cantidad empleada de este reactivo. Así, se observaron resultados comparables al uso de 3 equivalentes cuando se emplearon 2 y 1 equivalentes del fosfito (Tabla 13, ensayos 6 y 7, respectivamente). Éste último mejoraba ligeramente el valor de la enantioselectividad (66% ee), por lo que se continuó la exploración de las condiciones de reacción con esta cantidad, contribuyendo así a una mayor sostenibilidad del proceso.

Con los resultados anteriores, se decidió evaluar la influencia de la cantidad del organocatalizador (DHQD)₂PHAL en la fosfonilación descarboxilativa de **102a**. El aumento a un 30 mol% proporcionó resultados muy similares, bajando ligeramente tanto rendimiento como enantioselectividad (Tabla 14, ensayo 1). Por el contrario, la disminución hasta un 10 mol%, aunque mantuvo el ee%, tuvo una repercusión negativa en el rendimiento que bajó a un 52% (Tabla 14, ensayo 2). En conclusión, se decidió mantener la cantidad originalmente utilizada del organocatalizador, es decir, un 20 mol%.

Tabla 14. Efecto de la cantidad de (DHQD)₂PHAL **114j** en la reacción de fosfonilación descarboxilativa de la 3-carboxicromona **102a**.

O=C1C(=O)C(=O)C2=CC=CC=C2O1
 $\xrightarrow[\text{(DHQD)}_2\text{PHAL, PhMe (500 }\mu\text{L), t.a.}]{\text{H-P(=O)(OBn)}_2 \text{ (111a, 1 equiv.)}}$
O=C1C(=O)C(COP(=O)(OBn)OBn)C2=CC=CC=C2O1

102a **101a**

Ensayo	(DHQD) ₂ PHAL	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	30 mol%	64	64
2	10 mol%	52	66

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna.
^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IA.

Para completar la evaluación de la enantioselectividad en la reacción de fosfonilación descarboxilativa se decidió evaluar el efecto de la temperatura. Inicialmente, la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar con 1 equivalente de fosfito de dibencilo y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL en tolueno a 0 °C, obteniendo el γ-oxofosfonato **101a** con mejor rendimiento (71%) y mejor exceso enantiomérico (74%) que a temperatura ambiente (Tabla 15, ensayo 1).

En un segundo experimento la temperatura se bajó a -10 °C, generando el γ -oxofosfonato **101a** con menor rendimiento (61%) y aumentando aún más el exceso enantiomérico (76%) (Tabla 15, ensayo 2). Finalmente, la disminución de la temperatura a -20 °C, condujo al mejor valor de exceso enantiomérico alcanzado hasta el momento (82%), pero a costa de una drástica bajada del rendimiento (36%) (Tabla 15, ensayo 3).

Tabla 15. Efecto de la temperatura en la reacción de fosfonilación descarboxilativa de la 3-carboxicromona **102a**.

O=C1OC(=O)C(=O)c2ccccc12 (102a) + O=P(OBn)OBn (111a, 1 equiv.)
 (DHQD)₂PHAL (20 mol%), PhMe (500 µL) → O=C1OC(C(=O)OP(OBn)OBn)c2ccccc12 (101a)

Ensayo	Temp. (°C)	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	0	71	74
2	-10	61	76
3	-20	36	82

^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IA.

En un experimento adicional se decidió evaluar el efecto de la dilución o cantidad de disolvente en la fosfonilación descarboxilativa de la 3-carboxicromona **102a** (Tabla 16). Inicialmente, la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar con fosfito de dibencilo y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL en 750 µL de tolueno a -20 °C durante 72 h, obteniendo el γ -oxofosfonato **101a** con un rendimiento del 32% y un exceso enantiomérico del 80% (Tabla 16, ensayo 1). En un segundo experimento, la reacción de fosfonilación descarboxilativa de **102a** se llevó a cabo en 500 µL de tolueno, generando el γ -oxofosfonato **101a** con un rendimiento del 36% y un 82% ee (Tabla 16, ensayo 2). Posteriormente, la reacción se llevó a cabo en 250 µL de tolueno, obteniendo el γ -oxofosfonato **101a** con un rendimiento del 31% y un 76% ee (Tabla 16, ensayo 3). En conclusión, este parámetro de la concentración no parece afectar mucho a los resultados, obteniéndose valores ligeramente mayores con 500 µL de tolueno. Por lo tanto, se decidió conservar esta cantidad para continuar con la evaluación de cómo afecta el tiempo que se mantiene a la mezcla de reacción en agitación. En este contexto, la reacción de fosfonilación

descarboxilativa de **102a** con fosfito de dibencilo y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL en 500 μ L de tolueno a -20 °C durante 48 h, generó el γ -oxofosfonato de dibencilo **101a** con un rendimiento del 35% y un exceso enantiomérico del 83% (Tabla 16, ensayo 4), mientras que la reacción de fosfonilación durante 24 h, proporcionó el γ -oxofosfonato **101a** con un rendimiento de tan solo el 12% y un exceso enantiomérico del 84% (Tabla 16, ensayo 5). Se aprecia por tanto que, en términos de reactividad, 24 h no son suficientes y que más de 48 h, no contribuye a una mejoría.

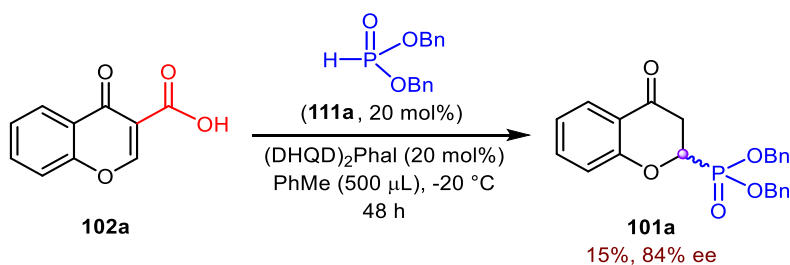
Tabla 16. Efecto de la dilución y tiempo de reacción en la fosfonilación descarboxilativa de la 3-carboxicromona **102a**.

O=C1OC(=O)C(=O)c2ccccc12 (102a) + O=P(OBn)OBn (111a, 1 equiv.)
 (DHQD)₂PHAL (20 mol%), PhMe, -20 °C → O=C1OC(COP(=O)(OBn)OBn)C(=O)c2ccccc12 (101a)

Ensayo	Disolvente (μ L)	Tiempo (h)	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	750	72	32	80
2	500	72	36	82
3	250	72	31	76
4	500	48	35	83
5	500	24	12	84

^(a) Rendimiento aislado después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IA.

Considerando que el ciclo catalítico en la reacción de fosfonilación descarboxilativa alcanza su límite en 48 h, se decidió evaluar la máxima enantioselectividad posible bajo condiciones equimolares entre el agente fosfonilante y el organocatalizador. Con esto en mente, la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar con 20 mol% del fosfito de dibencilo **111a** y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL en 500 μ L de tolueno a -20 °C durante 48 h, obteniéndose el γ -oxofosfonato de dibencilo **101a** con un rendimiento del 15% y un exceso enantiomérico del 84% (Esquema 49). Este resultado pone en evidencia que las condiciones de reacción establecidas hasta el momento han permitido alcanzar la mayor enantioselectividad posible (84% ee), ya que el 15% de rendimiento corresponde a la reacción equimolar entre el fosfito de dibencilo y (DHQD)₂PHAL (Esquema 49).



Esquema 49. Fosfonilación de la 3-carboxicromona **102a** con 20 mol% de fosfito de dibencilo y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL.

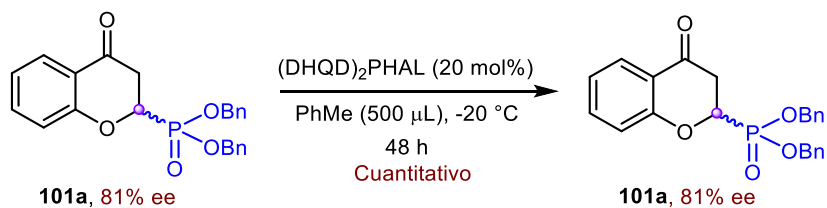
Con base en lo anterior, se puede observar que la máxima enantioselectividad (84% ee) se obtiene a las 24 h de reacción, mientras que el ciclo catalítico se completa a las 48 h, momento en el que se obtiene el mayor rendimiento (35%) con una muy ligera disminución en el exceso enantiomérico (83% ee). Por lo tanto, se decidió llevar a cabo una rampa de temperatura durante el tiempo de la reacción. Inicialmente, la 3-carboxicromona **102a** se hizo reaccionar con 1 equivalente de fosfito de dibencilo y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL en 500 µL de tolueno a -20 °C durante 48 h, seguido por 48 h a 0 °C, obteniendo el γ-oxofosfonato **101a** con un rendimiento del 80% y un 76% ee (Tabla 17, ensayo 1). En un segundo experimento, **102a** se hizo reaccionar a -20 °C durante 48 h, seguido por 48 h a -10 °C, obteniéndose el γ-oxofosfonato **101a** con un rendimiento del 70% y un 81% ee (Tabla 17, ensayo 2). Con base en estos resultados, la reacción de la 3-carboxicromona **102a** con 1 equivalente de fosfito de dibencilo y 20 mol% de (DHQD)₂PHAL en 500 µL de tolueno a -20 °C durante 48 h, seguido por 48 h a -10 °C, se establecieron como las condiciones óptimas de fosfonilación.

Tabla 17. Modificación de la temperatura durante la fosfonilación descarboxilativa de la 3-carboxicromona **102a**.

Ensayo	Temperatura	Rend. (%) ^(a)	ee (%) ^(b)
1	-20 °C (48 h) a 0 °C (48 h)	80	76
2	-20 °C (48 h) a -10 °C (48 h)	70	81

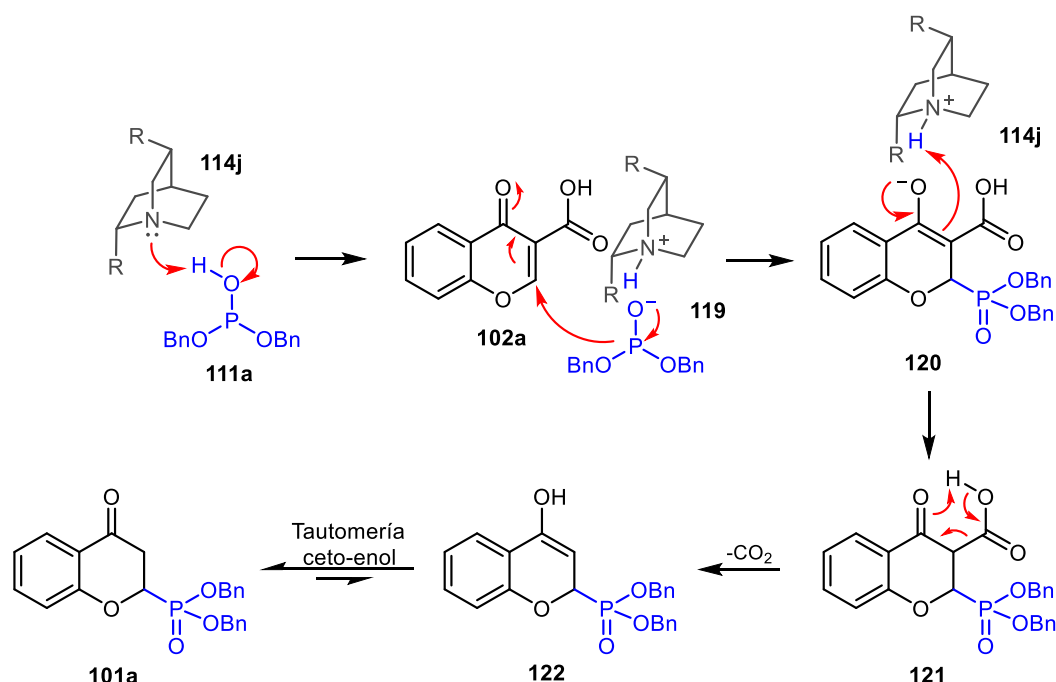
^(a) Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna. ^(b) El exceso enantiomérico (ee) se determinó por HPLC utilizando una columna Daicel Chiralpak IA.

A continuación, como un experimento adicional, se decidió evaluar si durante la reacción de fosfonilación descarboxilativa, pudiera ocurrir alguna reacción de tipo retro-Michael. Para corroborar lo anterior, el γ -oxofosfonato de dibencilo **101a** se hizo reaccionar con 20 mol% de (DHQD)₂PHAL en 500 μ L de tolueno a -20 °C durante 48 h, recuperándose **101a** sin pérdida del exceso enantiomérico ni rendimiento, lo cual descarta algún proceso de epimerización del producto durante la reacción de fosfonilación descarboxilativa (Esquema 50).



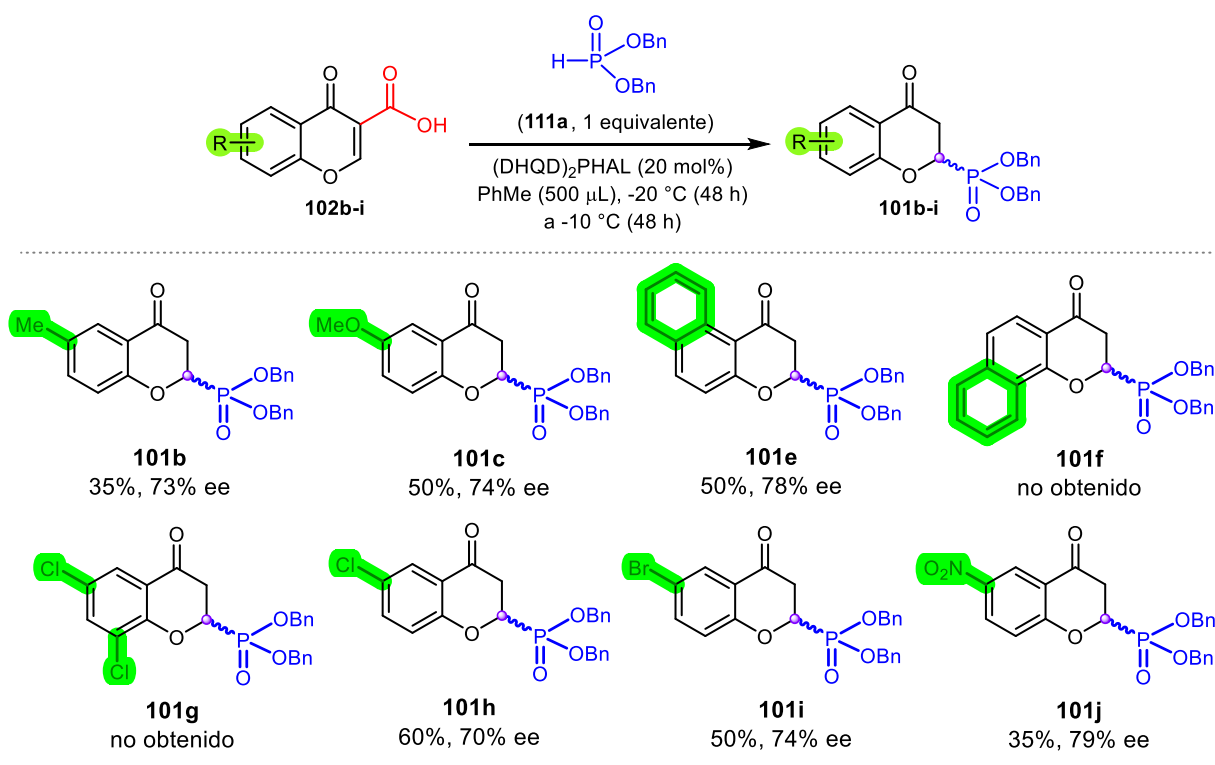
Esquema 50. Evaluación de la presencia de reacciones tipo retro-Michael.

Con base en lo anterior, se propone el siguiente mecanismo de reacción. Inicialmente, uno de los fragmentos de quinuclidina presentes en la (DHQD)₂PHAL **114j** lleva a cabo la desprotonación del fosfito de dibencilo **111a**, generando el aducto quiral **119** que a través de una adición 1,4 sobre la 3-carboxicromona **102a**, provoca una deslocalización electrónica hacia el grupo carbonílico, favoreciéndose la formación del intermediario enólico **120**, el cual actúa como base desprotonando nuevamente a la quinuclidina **114j** y dando lugar a la 3-carboxicromona **121**, que a través de una β -descarboxilación conduce al enol **122**, que por tautomería ceto-enólica permite la formación del γ -oxofosfonato **101a** (Esquema 51). Es importante mencionar que la reacción ácido-base entre la 3-carboxicromona **102a** y la quinuclidina **114j**, propuesta como etapa inicial del mecanismo de reacción, resulta viable. Sin embargo, durante las 72 h de reacción, el monitoreo mediante cromatografía en capa fina (CCF) evidenció la transformación progresiva del fosfito de dibencilo **111a**, mientras que el ácido carboxílico permaneció detectable a lo largo del proceso, lo que sugiere la viabilidad de este mecanismo.



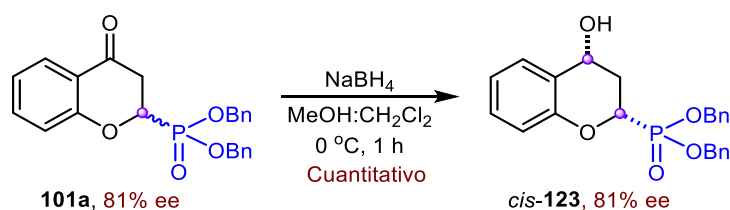
Esquema 51. Propuesta de mecanismo de reacción en la fosfonilación descarboxilativa.

Una vez optimizadas las condiciones de fosfonilación descarboxilativa de la 3-carboxicromona **102a**, se procedió a evaluar el potencial de esta reacción sobre diferentes 3-carboxicromonas para evaluar el efecto de diversos sustituyentes en el anillo aromático sobre la reactividad del sistema α,β -insaturado y la enantioselectividad de la reacción. De manera notable, la presencia de grupos electrodonadores en la posición C-6 como: metil, metoxi o el sistema benzo[*f*]-fusionado (**102b**,**102c**,**102e**), y grupos electroattractores como: cloro, bromo y nitro (**102h**,**102i**,**102j**), no repercutieron en la enantioselectividad de la reacción de fosfonilación descarboxilativa, obteniéndose los γ -oxofosfonatos de dibencilo **101** con rendimientos del 35 al 60% y excesos enantioméricos de 70 al 79%. El γ -oxofosfonato benzo[*h*]fusionado **101f** no pudo obtenerse, posiblemente debido a la nula solubilidad de su ácido carboxílico precursor **102f**. De manera similar el 6,8-dicloro- γ -oxofosfonato **101g** tampoco pudo obtenerse debido a la descomposición de la 6,8-dicloro-3-carboxicromona **102g** antes de la formación del producto. Finalmente, los ácidos carboxílicos sustituidos en la posición C-6 con metilo y nitro (**102b**,**102j**) mostraron rendimientos más bajos, 35% en la formación del 6-metil- γ -oxofosfonato **101b** y 6-nitro- γ -oxofosfonato **101j** (Esquema 52).



Esquema 52. Evaluación del efecto del sustituyente en la reacción de fosfonilación descarboxilativa de las 3-carboxicromonas **102b-i**.

Finalmente, la reducción del grupo carbonilo en la posición C-4 del γ -oxofosfonato **101a** con NaBH_4 en una mezcla de $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$, produjo el *cis*- γ -hidroxifosfonato **123** con un rendimiento cuantitativo y como único diastereoisómero, sin afectar el 81% de exceso enantiomérico del γ -oxofosfonato **101a** de partida, determinado por RMN de ^{31}P y HPLC con una columna Phenomenex i-Amilosa-1 (Esquema 53).



Esquema 53. Reducción diastereoselectiva del γ -oxofosfonato de dibencilo **101a**.

Para la determinación de la configuración relativa del γ -hidroxifosfonato **123** obtenido, se llevó a cabo un experimento bidimensional NOESY, en donde se observa un efecto NOE de correlación entre H-2 y H-4, característicos para el diastereoisómero *cis*-**123** (Figura 20).

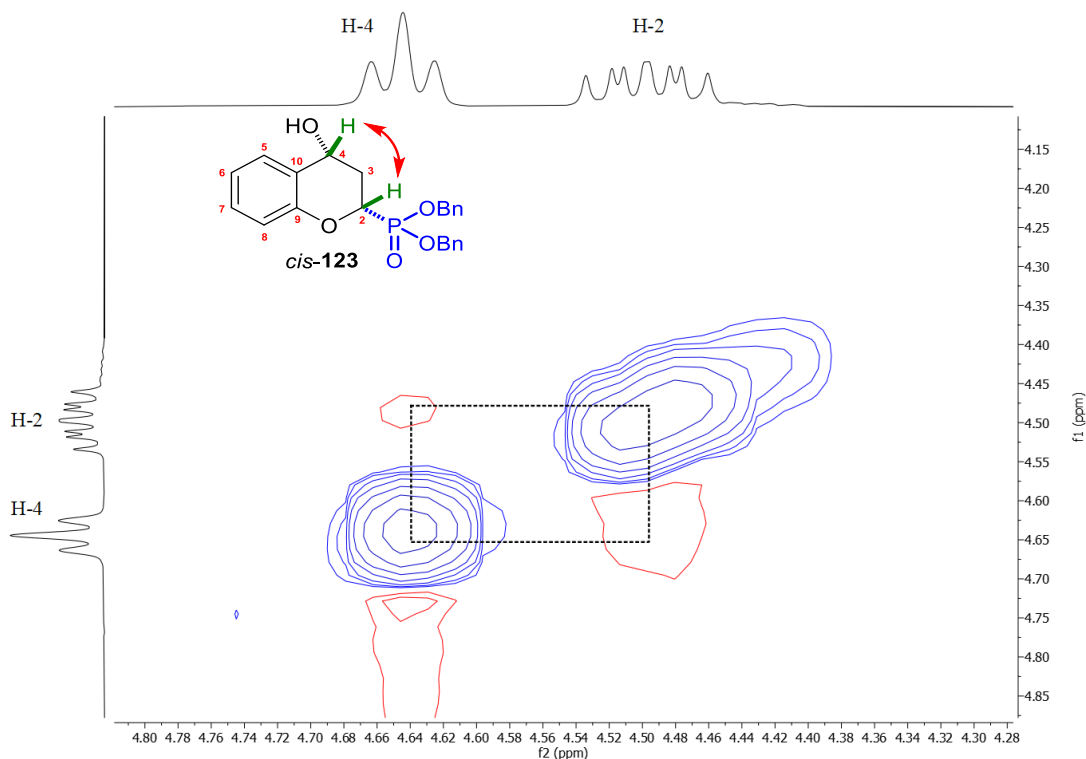
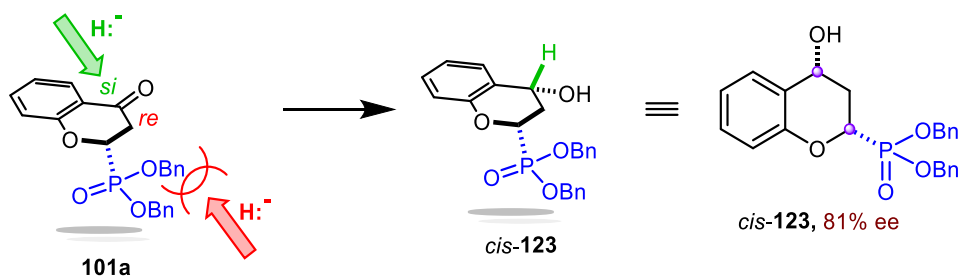


Figura 20. Experimento bidimensional NOESY para H-2 y H-4 del *cis*- γ -hidroxifosfonato **123**.

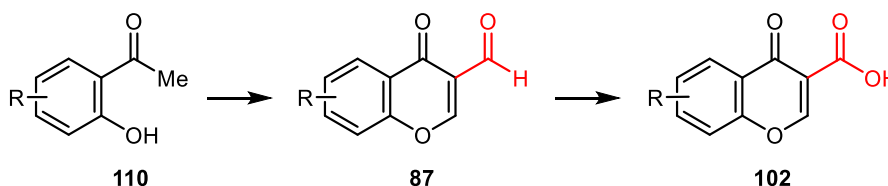
La alta diastereoselectividad observada en la reducción del γ -oxofosfonato **101a**, puede explicarse debido a la planaridad de la conformación, en donde la adición del hidruro por la cara *re* del carbonilo se encuentra impedida debido a la presencia del grupo fosfonato, mientras que la adición del hidruro por la cara *si* del grupo carbonilo se ve favorecida, lo que conduce exclusivamente a la formación del *cis*-hidroxifosfonato **123** como único producto de reducción (Esquema 54).



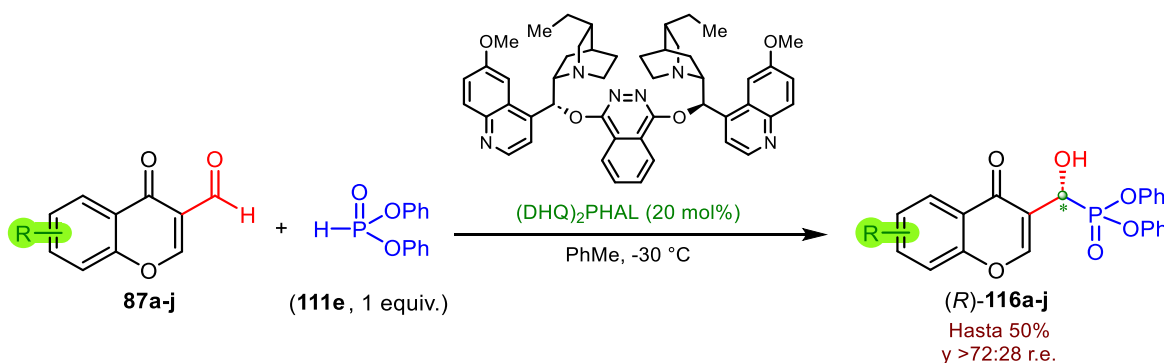
Esquema 54. Análisis conformacional en la reducción del γ -oxofosfonato **101a**.

Conclusiones

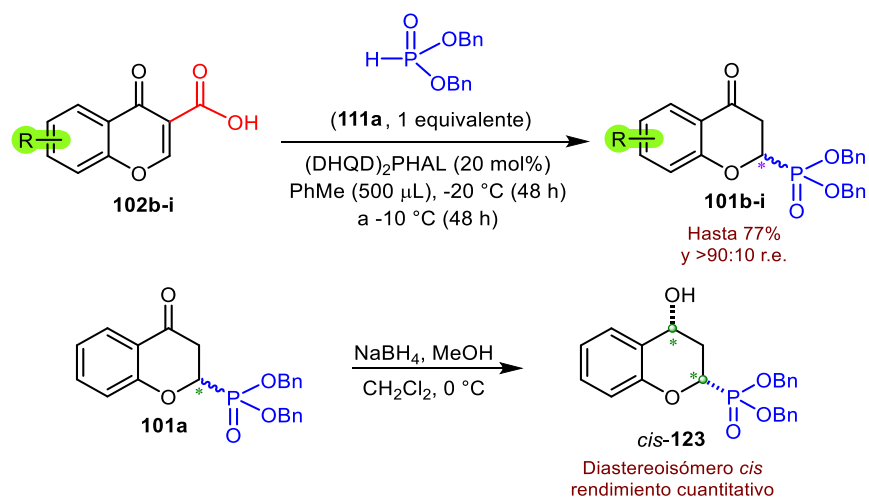
1. Se logró la síntesis eficiente de 3-formilcromonas **87** a partir de 2'-hidroxiacetofenonas **110** a través de una reacción de formilación y ciclación intramolecular. Así, como la oxidación quimiosselectiva del grupo aldehído en **87**, obteniendo las correspondientes 3-carboxicromonas **102**.



2. Se establecieron las condiciones óptimas para la reacción de fosfonilación enantioselectiva de 3-formilcromonas **87** a través del uso de diferentes organocatalizadores quirales, resultando el (DHQ)₂PHAL como el más efectivo en este proceso para la obtención de los α -hidroxi- γ -oxo-fosfonatos **116** de configuración absoluta (*R*).



3. Se establecieron las condiciones óptimas de la fosfonilación descarboxilativa enantioselectiva de las 3-carboxicromonas **102**, utilizando diferentes organocatalizadores quirales, resultando el (DHQD)₂PHAL como el más efectivo en este proceso. Así como la reducción diastereoselectiva del γ -oxofosfonato de dibencilo, obteniendo el *cis*-hidroxifosfonato **123** como único diastereoisómero.



4. Se logró el desarrollo de métodos eficientes y prácticos para la síntesis enantioselectiva de una amplia librería de nuevos α -hidroxi- γ -oxo-fosfonatos **88** y γ -oxo-fosfonatos **101** (estos últimos dan acceso a γ -hidroxi-fosfonatos **123**) enantioméricamente enriquecidos a través del uso de organocatalizadores quirales. Ambos procesos representan una contribución significativa en el campo de la síntesis asimétrica de compuestos organofosforados con potencial aplicación en química farmacológica y diseño molecular.

Conclusiones generales

La presente tesis doctoral constituye una aportación significativa al campo de la síntesis estereoselectiva de derivados fosfonilados, al establecer métodos prácticos, reproducibles y con un alto control en la formación de los centros estereogénicos formados. Los resultados fueron estructurados en dos capítulos complementarios, cada uno enfocado en sistemas moleculares distintos, pero unidos por un objetivo común: demostrar que es posible diseñar estrategias sintéticas que permitan acceder de manera controlada y eficiente a compuestos quirales con alto valor sintético y farmacológico.

En el capítulo 1, se desarrolló la síntesis estereodivergente para la obtención de los *rac-cis*- y *rac-trans*-4-hidroxfosfopípecolatos, así como la primera síntesis estereoselectiva de los cuatro diastereoisómeros del 4-hidroxfosfopípecolato de dietilo. Las estrategias implementadas, basadas en secuencias de fosfonilación, oxidación y reducciones diastereoselectivas y estereodivergentes, permitió asignar y controlar con precisión la configuración en los centros estereogénicos en los carbonos C-2 y C-4 del anillo de piperidina. Estos resultados no solo representan un avance metodológico, sino que también abren nuevas posibilidades en el diseño de ácidos α -aminofosfónicos heterocíclicos, moléculas con un amplio potencial como sustratos peptidomiméticos y como inhibidores enzimáticos. La capacidad de acceder a cada uno de los diastereoisómeros constituye una herramienta valiosa para su posterior evaluación biológica y para el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos.

Por otra parte, el capítulo 2 se enfocó en el desarrollo de métodos organocatalíticos enantioselectivos para la síntesis de α -hidroxi- γ -oxofosfonatos y γ -oxofosfonatos derivados de cromona. A través de transformaciones clave, como la reacción de fosfonilación tipo Pudovik y fosfo-Michael descarboxilativa, se logró acceder a una librería de compuestos enantioméricamente enriquecidos, con altos niveles de enantioselectividad y rendimientos de moderados a buenos. La versatilidad de estas metodologías, junto con la reproducibilidad y los excesos enantioméricos obtenidos, consolidan la organocatálisis asimétrica como una herramienta poderosa en la construcción de compuestos fosfonilados. Además, los γ -oxofosfonatos derivados de cromona, demostraron ser sustratos clave para la obtención de γ -hidroxfosfonatos a partir de la reducción del grupo carbonilo en la posición 4. De esta manera, la obtención de los derivados de cromona enantioméricamente enriquecidos abre nuevas

perspectivas para su funcionalización y potencial aplicación en química farmacéutica y diseño molecular.

Finalmente, el conjunto de los resultados obtenidos en esta tesis resulta especialmente significativa, ya que permite demostrar de manera coherente y complementaria cómo distintas aproximaciones sintéticas, la primera centrada en derivados de piperidina y la segunda en derivados de cromona, pueden converger en un objetivo común: el desarrollo de metodologías regio-, diastereo-, y enantioselectivas para la obtención de compuestos fosfonilados con alto valor sintético y farmacológico. Mientras que el primer capítulo aporta herramientas para la síntesis estereodivergente y diastereoselectiva de ácidos α -aminofosfónicos heterocíclicos, particularmente del ácido 4-hidroxipecólico, el segundo capítulo amplía el alcance hacia metodologías organocatalíticas enantioselectivas aplicadas a derivados hidroxifosfónicos de cromona. De esta manera, la coexistencia de ambos enfoques dentro de la tesis no solo pone en evidencia la amplitud y profundidad de la investigación realizada, sino que también refuerza la idea del progreso en la obtención estereoselectiva de interesantes derivados fosfonilados. Así, el vínculo entre la síntesis orgánica y la innovación en ciencias biomédicas y de materiales, ofrece un marco sólido para el diseño racional de moléculas con propiedades específicas, por ejemplo, como inhibidores enzimáticos o componentes funcionales en materiales avanzados.

Perspectivas

El trabajo realizado en esta tesis permitió el desarrollo de metodologías eficientes para la síntesis diastereo- y enantioselectiva de compuestos organofosforados estructuralmente diversos, incluyendo hidroxifosfopipecolatos y derivados de cromona funcionalizados. Así, a partir de los resultados alcanzados, se abren diversas líneas de investigación que pueden ser exploradas en trabajos posteriores, tanto desde un punto de vista metodológico como aplicado.

En el primer capítulo se logró la síntesis estereodivergente de los *rac-cis*- y *rac-trans*-4-hidroxifosfopipecolatos. En este sentido, resulta particularmente atractiva la posibilidad de desarrollar adiciones 1,4 de tipo fosfo-Michael utilizando organocatálisis asimétrica, lo que permitiría transformar los procesos actualmente racémicos en versiones enantioselectivas. La aplicación de catalizadores quirales, como derivados de alcaloides de

cinchona o sistemas bifuncionales, podría ofrecer un control simultáneo de la regio- y estereoselectividad en la formación del enlace *C-P*.

Por otra parte, la síntesis estereoselectiva de los cuatro diastereoisómeros del 4-hidroxifosfopiecolato de dietilo *via* iones *N*-aciliminio ofrece un marco versátil que puede ser optimizado aún más. Futuros estudios podrían enfocarse en modular la naturaleza del grupo acilo, el contraión o las condiciones de generación del ion *N*-aciliminio, con el objetivo de favorecer selectivamente la formación de un único diastereoisómero del 4-hidroxifosfopiecolato. Finalmente, la metodología desarrollada podría extenderse al uso de otros fosfonilantes o piperidinas funcionalizadas, lo que ampliaría el alcance sintético del método y permitiría el acceso a análogos estructuralmente más complejos con potencial interés biológico.

En el segundo capítulo se desarrollaron metodologías organocatalíticas enantioselectivas para la obtención de α -hidroxi- γ -oxo-fosfonatos y γ -oxo-fosfonatos derivados de cromona, empleando reacciones de tipo Pudovik y fosfo-Michael descarboxilativa. A partir de estos resultados, una perspectiva inmediata consiste en explorar otros sistemas catalíticos quirales o el desarrollo de nuevos organocatalizadores que permitan incrementar los excesos enantioméricos, particularmente en la adición tipo Pudovik a 3-formilcromonas. Así, estudios mecanísticos detallados y la modelación de los estados de transición involucrados en ambas reacciones permitirían comprender de manera más profunda el origen de la inducción quiral observada, contribuyendo al diseño racional de procesos organocatalíticos más eficientes.

De igual manera, dado el interés farmacológico y bioactivo de los derivados de cromona y de los fosfonatos en general, la estrategia enantioselectiva desarrollada abre la posibilidad de funcionalizar selectivamente los α -hidroxi- y γ -hidroxi-fosfonatos obtenidos, con el fin de generar derivados más complejos que puedan ser evaluados como posibles fármacos o precursores de moléculas bioactivas.

De manera global, las metodologías desarrolladas en esta tesis no solo amplían el repertorio sintético disponible para la química de compuestos heterocíclicos fosfonilados, sino que también abren nuevas oportunidades en el diseño molecular y la síntesis de compuestos con potencial aplicación en química medicinal y de materiales.

Anexos

Parte Experimental

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

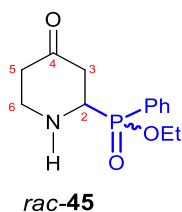
Cromatogramas de HPLC

Parte experimental. Capítulo 1

Todos los reactivos y disolvente fueron adquiridos con distribuidores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique algún proceso de purificación o tratamiento. El material de vidrio, cánulas y jeringas utilizados en las reacciones que requieren condiciones anhidras se secaron en una estufa a 100 °C. Los disolventes como acetato de etilo, acetona, hexano y éter etílico que se utilizaron en la limpieza del material de vidrio, fueron purificados por destilación simple. El tetrahidrofurano (THF), metanol y diclorometano que se utilizaron en las reacciones son grado reactivo; el THF y el CH₂Cl₂ que se utilizaron estaban completamente libres de humedad.

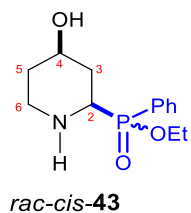
El curso de las reacciones fue monitoreado por cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatofolios de gel de sílice sobre aluminio, utilizando luz ultravioleta (UV), vapores de yodo, una disolución de ninhidrina en etanol, ácido fosfomolibdico y una disolución de KMnO₄ como agentes reveladores. La proporción de los disolventes de la fase móvil fueron determinados de acuerdo con la polaridad de las moléculas en estudio. La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C{¹H} fueron determinados en un espectrómetro de la marca JEOL a 600 MHz para ¹H, a 150 MHz para ¹³C{¹H}, y Bruker Avance III HD a 500 MHz para ¹H, a 125 MHz para ¹³C{¹H} y a 202 MHz para ³¹P{¹H}. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) a frecuencia alta con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento (*J*) se reportan en Hertz (Hz). Para indicar la multiplicidad de las señales se utilizan las abreviaturas: **s**, para una señal simple; **d**, para una señal doble; **t**, para una señal triple; **q**, para señales cuádruples; **m**, para señales múltiples; y **a**, para señales anchas o para señales complejas y combinaciones de las anteriores. Los disolventes utilizados en las determinaciones fueron: cloroformo deuterado (CDCl₃), metanol deuterado (CD₃OD), dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) y agua deuterada (D₂O).

(4-Oxopiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **45**.



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.75 g, 0.66 mL (4.4 mmol) de fenilfosfinato de etilo y 0.89 g, 1.07 mL (4.4 mmol) de *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida en 2 mL de CH₂Cl₂. El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y a esta temperatura se agregaron 40 mg, 0.03 mL (0.2 mmol) de triflato de trimetilsililo. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación, se agregaron 0.85 g (3.7 mmol) de la 1-(benciloxycarbonil)dihidropiridin-4-ona **37** y agitó por 1.0 h a 0 °C. El intermediario enolsilano se trató con HCl (1.0 N, 3 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 3.0 h a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo de reacción, se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (10 mL), secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en 40 mL de *i*-PrOH, se adicionaron 0.26 g de Pd/C (10% m/m) y agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24.0 h a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita, se lavó con metanol, y la disolución resultante se evaporó a presión reducida. El residuo resultante del (4-oxopiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **45** se utilizó en las siguientes reacciones sin purificación adicional.

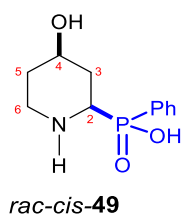
rac-cis-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **43**.



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 80 mg (0.3 mmol) del (4-oxopiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **45** y 4 mL de una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ (3:1). El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y agregaron lentamente 30 mg (0.9 mmol) de NaBH₄. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1.0 h a 0 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se agregaron 10 mL de salmuera y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂:MeOH (90:10) como eluyente, obteniendo el *rac-cis*-**43** (44 mg, 54%) como un aceite incoloro. El asterisco denota al diastereoisómero minoritario de fósforo. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.18-1.29 (m, 2H, H-5), 1.32* (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.84 (dtd, *J* = 13.1, 4.3, 2.0 Hz, 1H, H-3), 1.91* (dtd, *J* = 12.6, 4.4, 2.2 Hz, 1H, H-3), 2.11

(dt, $J = 12.5, 4.4, 2.3$ Hz, 1H, H-3), 2.16* (ddq, $J = 12.5, 4.3, 2.1$ Hz, H-3), 2.56 (dddd, $J = 12.6, 12.6, 12.6, 2.5$ Hz, 1H, H-2), 2.76* (td, $J = 12.4, 2.4$, 1H, H-2), 3.03-3.17 (m, 2H, H-6), 3.61 (dddd, $J = 16.8, 10.9, 5.1, 5.1$ Hz, 1H, H-4), 3.65* (dddd, $J = 16.8, 10.9, 5.1, 5.1$ Hz, 1H, H-4), 3.92-4.03* (m, 2H, CH₂OP), 4.05-4.19 (m, 2H, CH₂OP), 7.54-7.60 (m, 2H, H_{arom}), 7.64-7.69 (m, 1H, H_{arom}), 7.78-7.86 (m, 2H, H_{arom}) ppm. ¹³C{¹H} RMN (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 15.4$ (d, $J = 6.56$ Hz, CH₃), 15.5* (d, $J = 6.51$ Hz, CH₃), 34.1* (C-3), 34.5 (C-3), 34.8 (C-5), 45.1* (d, $J = 4.5$ Hz, C-6), 45.3 (d, $J = 5.2$ Hz, C-6), 54.5 (d, $J = 117.6$ Hz, C-2), 54.6* (d, $J = 116.4$ Hz, C-2), 61.6 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂OP), 61.7* (d, $J = 6.4$ Hz, CH₂OP), 68.0 (d, $J = 18.4$ Hz, C-4), 68.1* (d, $J = 18.0$ Hz, C-4), 128.6, 128.6*, 128.7, 128.7*, 128.8, 128.8*, 132.5, 132.5* ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, CDCl₃): $\delta = 40.5^*, 40.7$ ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₃H₂₁NO₃P: 270.1259; observado 270.1273.

Ácido *rac-cis*-(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfínico **49**.



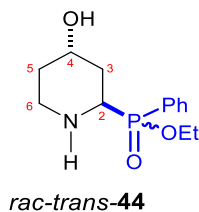
En un matraz redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.30 g (1.1 mmol) del *rac-cis*-(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **43** y 7.40 mL de CH₂Cl₂ anhidro.

El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y en un período de 5 min se agregaron gota a gota 0.6 g, 0.5 mL (3.85 mmol) de bromotrimetilsilano. La

mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y agitó durante 24.0 h. Transcurrido el tiempo de reacción, los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en MeOH (5 mL) y agitó durante 1.5 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se disolvió en una mínima cantidad de EtOH. A la disolución resultante se le adicionaron 5 mL de óxido de propileno y se agitó durante 2.0 h a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y lavó sucesivamente con CH₂Cl₂, acetona, y EtOH, obteniendo el compuesto *rac-cis*-**49** (0.22 g, 83%) como un sólido blanco. p.f. 238-240 °C. ¹H RMN (500 MHz, D₂O): $\delta = 1.29$ -1.43 (m, 2H, H-5), 1.91-1.98 (m, 1H, H-6), 2.09-2.16 (m, 1H, H-6), 2.82 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 3.1$ Hz, 1H, H-2), 3.19 (ddd, $J = 13.0, 10.0, 2.7$ Hz, 1H, H-3), 3.25 (dddd, $J = 13.1, 2.4, 4.2, 4.1$, Hz, 1H, H-3), 3.69 (dddd, $J = 11.0, 11.0, 4.43, 4.43$ Hz, 1H, H-4), 7.37-7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.45-7.49 (m, 1H, H_{arom}), 7.56-7.62 (m, 2H, H_{arom}) ppm. ¹³C{¹H} RMN (125 MHz, D₂O): $\delta = 30.4$ (C-5), 31.9 (C-3), 44.7 (d, $J = 7.7$ Hz,

C-6), 55.4 (d, $J = 96.7$ Hz, C-2), 65.7 (d, $J = 13.2$ Hz, C-4), 128.8 (d, $J = 12.1$ Hz), 131.6, 132.0 (d, $J = 9.6$ Hz), 132.5 ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, D_2O): $\delta = 21.1$ ppm.

rac-trans-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinato **44**.

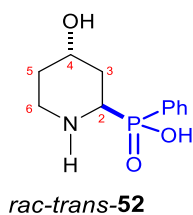


Método A: En un matraz redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.32 g (1.2 mmol) del (4-oxopiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **45** y 2 mL de THF anhidro. El matraz se colocó en un baño a -78 °C y se agregaron lentamente 1.3 mL (1.3 mmol) de una disolución de $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$ 1.0 N en THF. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2.0 h a -78 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron 2 mL de salmuera y realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando CH_2Cl_2 :MeOH (96:04) como eluyente, obteniendo el *rac-trans*-**44** (0.13 g, 41%, *trans:cis* 84:16 r.d.) como un aceite incoloro.

Método B: En un matraz redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.45 g (1.1 mmol) del *rac-cis*-(1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **50**, 0.46 g (1.7 mmol) de trietilfosfina, 0.28 g (1.7 mmol) de ácido *p*-nitrobenzónico y 13.5 mL de THF anhidro. Posteriormente, se agregaron 0.34 g, 0.33 mL (1.7 mmol) del azodicarboxilato de diisopropilo y agitó durante 24.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se percoló por una columna cromatográfica utilizando Hex:AcOEt (50:50) como eluyente. El compuesto obtenido se disolvió en 6 mL de MeOH, se agregaron 0.15 g (1.1 mmol) de K_2CO_3 y agitó durante 5.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 6 mL de MeOH, agregaron 10% Pd/C (m/m) y agitó durante 4.0 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se filtró a través de Celita, se lavó con MeOH y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente, obteniendo el compuesto *rac-trans*-**44** (0.13 g, 44%) como un aceite

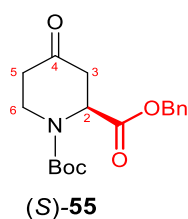
incoloro. El asterisco denota al diastereoisómero de fósforo minoritario. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ = 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 1.39-1.58 (m, 4H, H-5, H-6), 2.71 (ddt, J = 12.3, 4.6, 3.2 Hz, 1H, H-3), 2.84 (td, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H, H-3), 3.36 (td, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H, H-2), 3.82 (ddq, J = 10.2, 8.2, 7.0 Hz, 1H, CH_2OP), 3.89-4.05 (m, 2H, CH_2OP , H-4), 7.28-7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.46-7.55 (m, 1H, H_{arom}), 7.60-7.71 (m, 2H, H_{arom}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CD_3OD) δ = 15.5* (d, J = 2.0 Hz, CH_3), 15.6 (d, J = 2.0 Hz, CH_3), 31.9 (C-5), 32.0* (C-5), 32.1 (C-3) 40.7 (d, J = 14.0 Hz, C-6), 40.8* (d, J = 12.9 Hz, C-6), 50.4 (d, J = 117.3 Hz, C-2), 50.5* (d, J = 115.4 Hz, C-2), 61.6 (d, J = 6.9 Hz, CH_2OP), 61.7* (d, J = 7.1 Hz, CH_2OP), 62.9* (d, J = 14.5 Hz, C-4), 63.0 (d, J = 12.3 Hz, C-4), 127.4*, 128.4, 128.7, 128.8*, 132.4*, 132.5, 133.0 ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CD_3OD): δ = 43.5, 43.5* ppm. HRMS (FAB $^+$): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{P}$: 270.1259; observado 270.1235.

Ácido *rac-trans*-(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinico **52**.



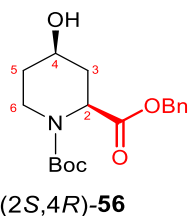
En un matraz redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.30 g (1.1 mmol) del *rac-trans*-(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **44** y 7.40 mL de CH_2Cl_2 anhidro. El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y durante 5 min se agregaron gota a gota 0.59 g, 0.50 mL (3.85 mmol) de bromotrimetilsilano. El matraz se retiró del baño de hielo y se agitó durante 24.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 5 mL de MeOH y agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en una mínima cantidad de EtOH seguido por la adición de 5 mL de óxido de propileno, y agitó durante 2.0 h a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y lavó sucesivamente con CH_2Cl_2 , acetona y EtOH, obteniendo el compuesto *rac-trans*-**52** (0.23 g, 87%) como un sólido blanco. p.f. 257-258 °C. ^1H RMN (500 MHz, D_2O): δ = 1.80-1.94 (m, 3H, H-5, H-3), 2.09 (dq, J = 15.0, 3.4 Hz, 1H, H-3), 3.21-3.33 (m, 2H, H-6), 3.60 (ddd, J = 12.9, 9.4, 2.8 Hz, 1H, H-2), 4.24 (dddd, J = 5.0, 2.8 Hz, 1H, H-4), 7.54-7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.62-7.70 (m, 1H, H_{arom}), 7.74-7.83 (m, 2H, H_{arom}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, D_2O) δ = 27.9 (C-5), 29.8 (C-3), 40.6 (C-6), 51.0 (d, J = 98.1 Hz, C-2), 60.9 (d, J = 9.5 Hz, C-4), 129.0, 131.7, 132.2, 132.7 ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, D_2O): δ = 22.5 ppm.

(*S*)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de bencilo **55**.



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.15 g (0.45 mmol) del ácido (*S*)-4-oxopiperidin-2-carboxílico **53** y 4.5 mL de acetona. El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y agregaron 0.18 g (0.95 mmol) de K₂CO₃, seguido por la adición gota a gota de 0.2 mL (1.35 mmol) de BnBr. La mezcla de reacción se agitó durante 17.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando Hex:AcOEt 70:30, obteniendo el compuesto (*S*)-**55** (0.2 g, 98%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -15.1$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.38$ [s, 6H, (CH₃)₃C], 1.47 [s, 3H, (CH₃)₃C], 2.48 (a, 2H, H-5 y H-3), 2.77 (a, 2H, H-5 y H-3), 3.36-3.80 (m, 1H, H-6), 4.04 (a, 1H, H-6), 4.87 (a, 1H, H-2), 5.14-5.22 (m, 2H, CH₂Ph), 7.28-7.39 (m, 5H, H_{arom}) ppm. ¹³C{¹H} RMN (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.3$ [(CH₃)₃C], 38.8 (C-5), 41.1 (C-3), 41.3 (C-6), 54.9 (C-2), 67.5 (CH₂Ph), 81.4 [C(CH₃)₃], 128.2 (Ph), 128.6(Ph), 128.8(Ph), 135.3(Ph), 154.5 (C=O), 171.3 (C=O), 205.9 (C=O) ppm.

(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxilato de bencilo **56**.

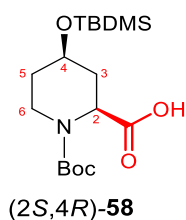


Método A: En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.17 g (0.5 mmol) del (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de bencilo **54** y 3.2 mL de una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ (3:1). El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se agregaron lentamente 56.7 mg (1.5 mmol) de NaBH₄. La mezcla de reacción se agitó durante 1.0 h a 0 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron sucesivamente una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), salmuera (5 mL), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de Hex:AcOEt (70:30) como eluyente, obteniendo así al compuesto **56** (0.16 g, 97%) como un aceite incoloro y como una mezcla de ambos diastereoisómeros. $[\alpha]_D^{20} = -32.9$ ($c = 1$, CHCl₃).

Método B: En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.34 g (1.0 mmol) del (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de bencilo **54** y 2 mL de THF anhidro. El matraz se colocó en un baño a -78 °C y se adicionó lentamente 1.0 mL

(1.0 mmol) de una disolución de $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$ 1.0 N en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2.0 h a la misma temperatura. Transcurrido el tiempo de reacción, se agregaron 0.5 mL de salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando Hex:AcOEt (70:30) como eluyente, proporcionando como producto mayoritario al diastereoisómero (2*S*,4*R*)-**56** (134.2 mg, 40%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -36.8$ ($c = 1$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.36$ [s, 6H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.44 [s, 3H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.53-1.80 (m, 2H, H-5 y H-3), 1.90 (ddd, $J = 14.4, 6.9, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 2.45 (m, 1H, H-3), 3.27-3.44 (m, 1H, H-6), 3.61-4.02 (m, 1H, H-6), 4.11 (dddd, $J = 3.0, 3.0, 3.0, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.61-4.90 (m, 1H, H-2), 5.01-5.25 (m, 2H, CH_2Ph), 7.23-7.40 (m, 5H, H_{arom}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN no permite la correcta asignación de las señales. HRMS (FAB^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 336.1811; observado: 336.1817.

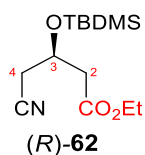
Ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-piperidin-2-carboxílico **58**.



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.33 g (1.0 mmol) del (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxilato de bencilo **56**, 4.0 mL de CH_2Cl_2 , 0.30 g (2.0 mmol) de cloruro de *terc*-butildimetilsilano y 0.27 g (4.0 mmol) de imidazol. La mezcla de reacción se agitó durante 48.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 5.0 mL de MeOH, se adicionaron 10% Pd/C (m/m) y se agitó durante 4.0 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita y lavó con MeOH. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando CH_2Cl_2 :MeOH:AcOH (98:1:1) como eluyente, obteniendo el compuesto (2*S*,4*R*)-**58** (0.29 g, 81%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -24.6$ ($c = 1$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 3H, CH_3Si), 0.06 (s, 3H, CH_3Si), 0.87 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.37-1.50 [m, 12H, H-5, H-3 y $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.55-1.69 (m, 2H, H-6 y H-3), 1.78 (a, 1H, H-6), 2.36 (a, 1H, H-2), 3.65 (dddd, $J = 10.8, 10.8, 4.1, 4.1$ Hz, 1H, H-4) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.1$ (CH_3Si), -4.5 (CH_3Si), 18.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.4 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 35.7 (C-5), 40.8 (C-6),

51.7 (C-2), 54.7 (C-3), 66.8 (C-4), 80.7 [$C(CH_3)_3$], 156.0 (C=O), 177.2 (C=O) ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para $C_{17}H_{34}NO_5Si$: 360.2206; observado: 360.2218.

(*R*)-(3-*tert*-Butildimetilsililoxi)-4-cianobutanoato de etilo **62**.

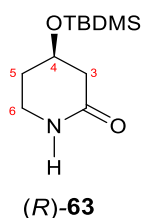


En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 3.0 g (19.1 mmol) del (*R*)-4-ciano-3-hidroxi-butirato de etilo **61**, 76 mL de CH_2Cl_2 , 5.8 g (38.2 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsilano y 5.2 g (76.4 mmol) de imidazol.

La mezcla de reacción se agitó durante 48.0 h a temperatura ambiente.

Transcurrido este tiempo, se agregaron 40 mL de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 40 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando Hex:AcOEt (90:10) como eluyente, obteniendo así (*R*)-**62** (5.0 g, 97%) como un líquido incoloro. $[a]_D^{20} = -15.7$ ($c = 1$, $CHCl_3$). 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -0.01$ (s, 3H, CH_3Si), 0.04 (s, 3H, CH_3Si), 0.80 [s, 9H, $(CH_3)_3C$], 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2O), 2.59 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.61 (dd, $J = 16.7, 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.63 (dd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.65 (dd, $J = 16.6, 5.2$ Hz, 1H, CH_2), 4.03-4.08 (m, 2H, CH_2O), 4.28 (q, $J = 6.2$, Hz, 1H, H-3) ppm. $^{13}C\{^1H\}$ RMN (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -1.4$ (CH_3Si), -1.3 (CH_3Si), 17.7 (CH_3CH_2O), 21.5 [$C(CH_3)_3$], 29.2 [$(CH_3)_3C$], 29.8 (C-4), 45.3 (C-2), 64.5 (CH_3CH_2O), 68.9 (C-3), 120.8 (CN), 173.9 (C=O) ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para $C_{13}H_{26}NO_3Si$: 272.1682; observado 272.1672.

(*R*)-4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)piperidin-2-ona **63**.

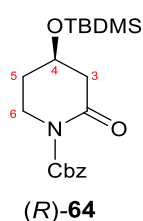


En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 1.5 g (6.4 mmol) de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ y 12 mL de EtOH. El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y agregaron lentamente 0.25 g (6.7 mmol) de $NaBH_4$. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. A continuación, se adicionaron 0.87 g (3.2 mmol) del (*R*)-(3-*tert*-butildimetilsililoxi)-4-cianobutanoato de etilo **62**

disueltos en 13 mL de MeOH, seguido por la adición de (2.4 g, 63.6 mmol) $NaBH_4$ en pequeñas cantidades durante 3.0 h, con adiciones simultáneas de EtOH (17 mL) para mantener la fluidez de la disolución a 0 °C. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se agregaron 17 mL de agua, se filtró a través de Celita y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera

(10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt:Hex (90:10) como eluyente, obteniendo el compuesto (*R*)-**63** (0.6 g, 82%) como un sólido blanco. p.f. 63-64 °C. $[\alpha]_D^{20} = +1.4$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.07$ (s, 3H, CH₃Si), 0.08 (s, 3H, CH₃Si), 0.88 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.74-1.81 (m, 1H, H-5), 1.83-1.89 (m, 1H, H-5), 2.34 (ddd, $J = 18.2, 5.2, 1.4$ Hz, 1H, H-3ec), 2.54 (dd, $J = 18.2, 5.2$ Hz, 1H, H-3ax), 3.22 (dddd, $J = 11.6, 5.5, 5.5, 2.6$ Hz, 1H, H-6ec), 3.48-3.55 (m, 1H, H-6ax), 4.18 (dddd, $J = 7.2, 4.9, 4.9, 2.6$ Hz, 1H, H-4), 6.33 (br, 1H, NH) ppm. ¹³C{¹H} RMN (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9$ (CH₃Si), -4.8 (CH₃Si), 18.0 [C(CH₃)₃], 25.7 [CH₃)₃C], 30.3 (C-5), 37.8 (C-6), 40.9 (C-3), 65.0 (C-4), 171.3 (C=O) ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₁H₂₄NO₂Si: 230.1576; observado 230.1572.

(*R*)-(1-Benciloxicarbonil-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)piperidin-2-ona **64**.



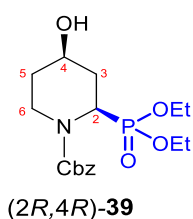
En un matraz redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 1.8 g (7.8 mmol) de la (*R*)-(3-*tert*-butildimetilsililoxi)piperidin-2-ona **63** y 30 mL de THF anhidro. El matraz se colocó en un baño a -78 °C y se adicionó gota a gota 8.4 mL (8.4 mmol) de una disolución de LiHMDS 1.0 N en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78 °C, seguido de la adición gota a gota de 1.2 mL (8.4 mmol) de cloroformiato de bencilo. A continuación, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y agitó durante 17.0 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se agregaron 10 mL de una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando Hex:AcOEt (90:10) como eluyente, obteniendo el compuesto (*R*)-**64** (2.4 g, 85%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = +11.1$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.06$ (s, 3H, CH₃Si), 0.07 (s, 3H, CH₃Si), 0.87 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.81-1.88 (m, 1H, H-5), 1.91-1.98 (m, 1H, H-5), 2.55 (ddd, $J = 16.9, 5.0, 1.7$ Hz, 1H, H-3), 2.69 (ddd, $J = 16.9, 4.4, 1.0$ Hz, 1H, H-3), 3.72 (ddd, $J = 12.8, 5.3, 5.3$, 1H, H-6), 3.72 (ddd, $J = 12.7, 9.5, 4.5$, 1H, H-6), 4.17-4.22 (m, 1H, H-4), 5.26 (sistema AB, $J = 12.4$, 1H, CH₂Ph), 5.31 (sistema AB, $J = 12.4$, 1H, CH₂Ph), 7.30-7.39 (m, 3H, H_{arom}), 7.41-7.45 (m, 2H, H_{arom}) ppm. ¹³C{¹H} RMN (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9$ (CH₃Si), -4.8 (CH₃Si), 18.0 [C(CH₃)₃], 25.7 [CH₃)₃C], 31.2 (C-5), 42.2 (C-6), 44.3 (C-3), 64.8 (C-4), 68.5 (CH₂Ph), 128.1, 128.3, 128.6, 135.4, 154.1 (C=O), 169.7 (C=O)

ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₉H₃₀NO₄Si: 364.1944; observado 364.1920.

(2*R*,4*R*)-**39** y (2*S*,4*R*)-**67** (1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo.

En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 1.5 g (4.1 mmol) de la (*R*)-(1-benciloxycarbonil-(4-(*terc*-butildimetilsililoxi)piperidin-2-ona **64** y 40 mL de una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ (3:1). El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se agregaron lentamente 0.46 g (12.4 mmol) de NaBH₄. La mezcla de reacción se agitó durante 1.0 h a 0 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron sucesivamente 10 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y 10 mL de salmuera, y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida, obteniendo así el correspondiente hemiaminal que fue disuelto en 20 mL de MeOH, se adicionaron 0.1 g (0.1 mmol) de *p*-toluenosulfonato de piridinio y se agitó durante 3.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron 5 mL de Et₃N y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando el hemiaminal metil eter **65** como un aceite incoloro, el cual se disolvió en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. El matraz se colocó en un baño a -78 °C y se agregaron 1.4 mL (8.26 mmol) de fosfito de trietilo, seguido de la adición gota a gota de 1 mL (8.26 mmol) del dietil etearato de trifluoruro de boro. La mezcla de reacción se agitó durante 1.0 h a -78 °C y 15 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se agregaron 10 mL de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente, obteniendo así a los compuestos (2*R*,4*R*)-**39** (0.54 g, 35%) y (2*S*,4*R*)-**67** (0.54 g, 35%) en una relación diastereoisomérica de 50:50.

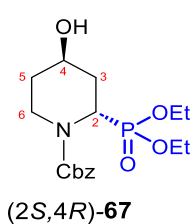
(2*R*,4*R*)-(1-(Benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **39**.



Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -43.4$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C): $\delta = 1.15$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.54-1.60 (m, 1H, H-5), 1.60-1.68 (m, 1H, H-5), 1.89-1.99 (m, 1H, H-3), 1.99-2.08 (m, 1H, H-3), 3.43 (ddd, $J = 13.7, 12.3, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 3.81-3.90 (m, 2H, H-4, H-6), 3.93-4.01 (m, 2H, CH₂OP), 4.02-4.12 (m, 2H,

CH₂OP), 4.53 (ddd, $J = 18.4, 8.2, 2.8$ Hz, 1H, H-2), 5.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, OH), 5.11 (s, 2H, CH₂Ph), 7.26-7.40 (m 5H, H_{arom}) ppm. ¹³C{¹H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C): $\delta = 16.7$ (d, $J = 6.3$ Hz, CH₃CH₂O), 16.8 (d, $J = 6.3$ Hz, CH₃CH₂O), 31.4 (C-5), 32.8 (C-3), 37.0 (C-6), 47.4 (d, $J = 154.4$ Hz, C-2), 62.3 (C-4), 62.8 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂OP), 63.4 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂OP), 67.5 (CH₂Ph), 128.2, 128.5, 129.0, 137.4, 155.2 (C=O) ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C): $\delta = 25.9$ ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₇H₂₇NO₆P: 372.1576; observado 372.1571

(2*S*,4*R*)-(1-(Benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **67**.



Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = +23.1$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C): $\delta = 1.12$ -1.20 (m, 1H, H-5), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.42-1.56 (m, 1H, H-5), 1.80-1.86 (m, 1H, H-3), 2.08-2.15 (m, 1H, H-3), 3.93-4.08 (m, 6H, H-6, CH₂OP), 4.62 (dd, $J = 18.1, 7.3$ Hz, 1H, H-2), 4.65-4.70 (m, 1H, H-4), 5.11 (s, 2H, CH₂Ph), 7.30-7.41 (m, 5H, H_{arom}) ppm. ¹³C{¹H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C): $\delta = 16.7$ (d, $J = 4.5$ Hz, CH₃CH₂O), 16.8 (d, $J = 4.5$ Hz, CH₃CH₂O), 33.8 (C-3), 33.8 (C-5), 34.8 (C-6), 49.1 (d, $J = 154.4$ Hz, C-2), 62.2 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂OP), 62.4 (d, $J = 7.3$ Hz, CH₂OP), 63.8 (C-4), 67.3 (CH₂Ph), 128.0, 128.3, 128.8, 137.2, 155.0 (C=O) ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C): $\delta = 23.9$ ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₇H₂₇NO₆P: 372.1576; observado 372.1574.

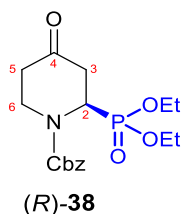
Procedimiento general para la oxidación del (2*R*,4*R*)-**39** y (2*S*,4*R*)-**67** (1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo.

Método A: En un matraz redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.11 g (0.3 mmol) del (1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo (2*R*,4*R*)-**39** o (2*S*,4*R*)-**67** y 4 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se agregaron 0.15 g (1.8 mmol) de NaHCO₃ y 0.25 g (0.6 mmol) del reactivo periodinano de Dess-Martin. La mezcla de reacción se agitó durante 5.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se agregó una mezcla H₂O:Na₂S₂O₃:NaHCO₃ (2:1:1) y se agitó durante 1.0 h a temperatura ambiente. Se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó sucesivamente con disoluciones de Na₂S₂O₃ (10 mL), NaHCO₃ (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró

y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente.

Método B: En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.11 g (0.3 mmol) del (1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo (2*R*,4*R*)-**39** o (2*S*,4*R*)-**67**, 4 mL de CH₂Cl₂ anhidro, 0.12 g (0.9 mmol) de AcONa·3H₂O y 0.2 g (0.9 mmol) de clorocromato de piridinio, y la mezcla de reacción se agitó durante 24.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se agregaron 2 mL de una disolución saturada de NaHCO₃, se filtró sobre Celita y lavó con AcOEt. La disolución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (20 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente.

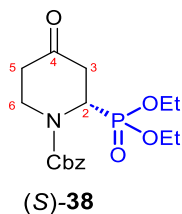
(*R*)-(1-(Benciloxycarbonil)-4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **38**.



Método A: (96 mg, 87%); **Método B:** (94 mg, 85%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = -45.2$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C): $\delta = 1.16$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 2.30-2.36 (m, 1H, H-5), 2.41-2.54 (m, 2H, H-5, H-3), 2.80-2.92 (m, 1H, H-3), 3.50-3.58 (m, 1H, H-6), 3.92-4.05 (m, 4H, CH₂OP), 4.21-4.27 (m, 1H, H-6), 4.87 (dd, $J = 15.3, 8.6$ Hz, 1H, H-2), 5.17 (s, 2H, CH₂Ph), 7.29-7.42 (m, 5H, H_{arom}) ppm. ¹³C{¹H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C): $\delta = 16.7$ (d, $J = 5.5$ Hz, 2C, CH₃CH₂O), 39.5 (d, $J = 3.9$ Hz, C-5), 39.9 (C-3), 41.1 (C-6), 49.6 (d, $J = 157.2$ Hz, C-2), 62.8 (d, $J = 7.0$ Hz, CH₂OP), 63.0 (d, $J = 7.0$ Hz, CH₂OP), 67.9 (CH₂Ph), 128.3, 128.6, 129.0, 137.2, 155.3 (C=O), 204.7 (C=O) ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C): $\delta = 22.6$ ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₇H₂₅NO₆P: 370.1419; observado 370.1449.

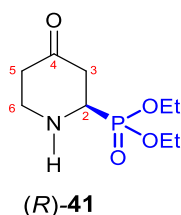
(*S*)-(1-(Benciloxycarbonil)-4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **38**.



Método A: (0.10 g, 90%); **Método B:** (92 mg, 83%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = +43.7$ ($c = 1$, CHCl₃). La información espectroscópica es idéntica a la de su enantiómero (*R*)-**38**.

(*R*)-(4-Oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **41**.

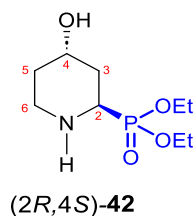


En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.45 g (1.2 mmol) del (*R*)-(1-(benciloxycarbonil)-4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **38**, 5 mL de MeOH y 45 mg de Pd/C (10% m/m). La mezcla de reacción se agitó durante 4.0 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno.

Transcurrido el tiempo de reacción, se filtró a través de Celita y lavó con MeOH.

La disolución resultante se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt:MeOH (90:10) como eluyente, obteniendo el compuesto (*R*)-**41** (0.26 g, 92%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -42.1$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ -1.31 (m, 6H, 2 x CH₃CH₂O), 2.05 (br, 1H, NH), 2.30-2.36 (m, 1H, H-5), 2.37-2.44 (m, 1H, H-3), 2.45-2.52 (m, 2H, H-5), 2.84-2.89 (m, 1H, H-6), 3.17-3.22 (m, 1H, H-6), 3.39-3.45 (m, 1H, H-2), 4.08-4.18 (m, 4H, 2 x CH₂OP) ppm. ¹³C{¹H} RMN (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.5$ (d, $J = 6.5$ Hz, 2C, CH₃CH₂O), 42.5 (C-5), 42.7 (C-3), 46.9 (d, $J = 20.0$ Hz, C-6), 54.1 (d, $J = 161.0$ Hz, C-2), 62.8 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂OP), 62.9 (d, $J = 7.1$ Hz, CH₂OP), 207.0 (d, $J = 15.9$, C=O) ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.2$ ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₉H₁₉NO₄P: 236.1052; observado 236.1046.

(2*R*,4*S*)-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **42**.

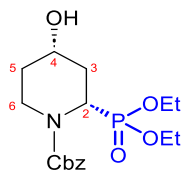


En un matraz redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.16 g (0.7 mmol) del (4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo (*R*)-**41** y 2 mL de THF anhidro. El matraz se colocó en un baño a -78 °C y agregaron lentamente 0.7 mL (0.7 mmol) de una disolución de LiBH(*s*-Bu)₃ 1.0 N en THF. La mezcla de reacción resultante se agitó durante

2.0 h a -78 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron 0.2 mL de salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂:MeOH (90:10) como eluyente, obteniendo el compuesto (2*R*,4*S*)-**42** (113 mg, 71%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -7.0$ ($c = 1$, MeOH). ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.32$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2 x CH₃CH₂O), 1.61 (m, 1H, H-5), 1.69 (m, 1H, H-5), 1.76 (dddd, $J = 13.9, 11.3, 8.4, 2.8$ Hz, 1H, H-3), 1.84 (m, 1H, H-3), 2.82 (dddd, $J = 12.2, 4.1, 4.0, 4.0$ Hz, 1H, H-6), 2.97 (ddd, $J = 12.2, 12.2, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 3.39

(ddd, $J = 14.1, 11.4, 3.1$ Hz, 1H, H-2), 4.08-4.16 (m, 5H, H-4, CH₂OP) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (150 MHz, CD₃OD): $\delta = 15.3$ (d, $J = 5.0$ Hz, CH₃CH₂O), 15.4 (d, $J = 5.0$ Hz, CH₃CH₂O), 31.7 (C-3), 32.4 (C-5), 40.5 (d, $J = 15.2$ Hz, C-6), 47.0 (C-2), 62.5 (d, $J = 7.0$ Hz, CH₂OP), 62.6 (d, $J = 7.7$ Hz, CH₂OP), 62.8 (C-4) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (243 MHz, CD₃OD): $\delta = 28.0$ ppm. HRMS (FAB⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₉H₂₁NO₄P: 238.1208; observado 238.1208.

(2*S*,4*S*)-(1-(Benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **39**.



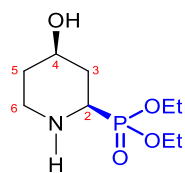
(2*S*,4*S*)-**39**

En un matraz redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.2 g (0.54 mmol) del (1-(benciloxycarbonil)-4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo (*S*)-**38** y 8 mL de una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ (3:1). El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron lentamente 0.14 g (3.7 mmol) de NaBH₄. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1.0 h a 0 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se agregaron sucesivamente una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), salmuera (5 mL), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (98:02) como eluyente, obteniendo el compuesto (2*S*,4*S*)-**39** (0.45 g, 90%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = +41.6$ ($c = 1$, CHCl₃). La información espectroscópica es idéntica a la de su enantiómero (2*R*,4*R*)-**39**.

Procedimiento general para la hidrogenólisis del (1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo (2*R*,4*R*)-**39**, (2*S*,4*R*)-**67** y (2*S*,4*S*)-**39**.

En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 0.3 g (0.8 mmol) del (1-(benciloxycarbonil)-4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo (2*R*,4*R*)-**39**, (2*S*,4*R*)-**67** o (2*S*,4*S*)-**39** en 15 mL de MeOH. Se agregaron 30 mg de Pd/C (10% m/m) y se agitó durante 24.0 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y lavó con MeOH. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt:MeOH (90:10) como eluyente.

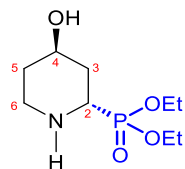
(2*R*,4*R*)-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **40**.



(2*R*,4*R*)-**40**

Rendimiento: 0.18 g (94%) como un aceite incoloro. $[a]_D^{20} = -2.6$ ($c = 1$, MeOH). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.34$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.36-1.44 (m, 2H, H-5), 1.86-1.95 (m, 1H, H-3), 2.20 (dddd, $J = 12.0, 4.7, 4.7, 2.3$ Hz, 1H, H-3), 2.61 (ddd, $J = 12.4, 12.4, 2.7$ Hz, 1H, H-6), 3.01 (ddd, $J = 14.7, 12.4, 2.4$ Hz, 1H, H-2), 3.10 (m, 1H, H-6), 3.59 (dddd, $J = 10.9, 10.9, 4.6, 4.5, 1.3$ Hz, 1H, H-4), 4.09-4.24 (m, 4H, 2 x CH_2OP) ppm. ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 16.5$ (d, $J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 16.5 (d, $J = 4.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 34.5 (C-5, C-6), 45.4 (d, $J = 19.4$ Hz, C-3), 52.5 (d, $J = 161.5$ Hz, C-2), 62.5 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_2OP), 62.5 (d, $J = 6.1$ Hz, CH_2OP), 68.6 (d, $J = 19.5$ Hz, C-4) ppm. ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CD_3OD): $\delta = 25.6$ ppm. HRMS (FAB^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{P}$: 238.1208; observado 238.1201.

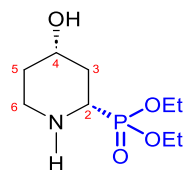
(2*S*,4*R*)-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **42**.



(2*S*,4*R*)-**42**

Rendimiento: 0.17 g (89%) como un aceite incoloro. $[a]_D^{20} = +6.7$ ($c = 1$, MeOH). La información espectroscópica es idéntica a la de su enantiómero (2*R*,4*S*)-**42**.

(2*S*,4*S*)-(4-Hidroxipiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **40**.



(2*S*,4*S*)-**40**

Rendimiento: 0.18 g (94%) como un aceite incoloro. $[a]_D^{20} = +2.5$ ($c = 1$, MeOH). La información espectroscópica es idéntica a la de su enantiómero (2*R*,4*R*)-**40**.

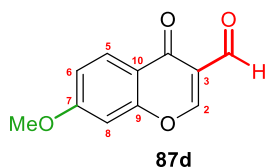
Parte experimental. Capítulo 2

Todos los reactivos y disolventes fueron adquiridos de distribuidores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. El curso de las reacciones fue monitoreado por cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatofolios de 0.25 mm de gel de sílice 60-F sobre aluminio, utilizando luz ultravioleta (UV) como agente revelador. La purificación de los productos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice (0.063-0.200 mm) como fase estacionaria y la proporción de los disolventes de la fase móvil fueron determinados de acuerdo con la polaridad de las moléculas en estudio. El método de ionización ESI y el analizador de masas Bruker MicroQ-ToF fueron utilizados para obtener las mediciones de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). El análisis por HPLC se llevó a cabo en un equipo Waters analítico (módulo de separación Delta 600, detector de fotodiodo Array 2996). Los espectros de RMN fueron obtenidos utilizando un espectrómetro Bruker Avance-II a 300 MHz para ^1H , a 75 y 100 MHz para $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y a 121 MHz para $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) a frecuencia alta con respecto a la señal residual del CHCl_3 (7.26 ppm) para ^1H y la línea central del CDCl_3 (77.16 ppm) para ^{13}C . Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). Para indicar la multiplicidad de las señales se utilizan las abreviaturas: **s**, para una señal simple; **d**, para una señal doble; **t**, para una señal triple; **q**, para señales cuádruples; **m**, para señales múltiples.

Procedimiento general para la preparación del 4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehído **87d,e,f,h**.

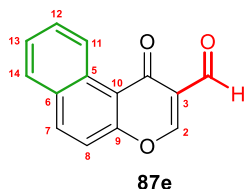
En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 3.2 mL de *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF) y el matraz se calentó en un baño de aceite a 50 °C, seguidos por la adición de 2.3 mL (25 mmol) de POCl_3 . La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2.0 h a 50 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se agregaron lentamente 5.0 mmol de las 2'-hidroxiacetofenonas **110d,e,f,h** disueltas en 1.8 mL de DMF anhidra, y se agitó durante 2.0 h a 55 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se llevó a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12.0 h hasta la formación del producto como un sólido. Posteriormente, se adicionó hielo triturado y se agitó durante 4.0 h a temperatura ambiente. Finalmente, el crudo de reacción se filtró y lavó sucesivamente con agua y AcOEt .

7-Metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehído **87d**.



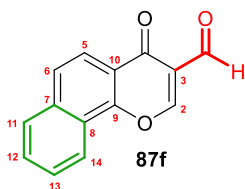
Rendimiento: 0.61 g (60%) como un sólido amarillo. p.f. 180-181 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.92 (s, 3H, OCH_3), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-8), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H, H-6), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-5), 8.46 (s, 1H, H-2), 10.37 (s, 1H, CHO) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 55.8 (OCH_3), 100.9 (C-8), 115.3 (C-6), 118.7 (C-3), 120.1 (C-10), 127.4 (C-5), 157.8 (C-9), 160.0 (C-2), 164.7 (C-7), 175.1 (C=O), 188.7 (C=O) ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NaO}_4$: 227.0315; observado: 227.0334.

4-Oxo-4*H*-bencen[*f*]cromen-3-carbaldehído **87e**.



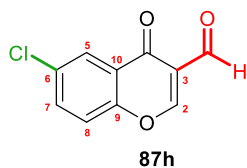
Rendimiento: 0.99 g (88%) como un sólido amarillo. p.f. 196 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-8), 7.66 (dd, J = 8.0, 7.4 Hz, 1H, H-13), 7.78 (dd, J = 8.7, 7.4 Hz, 1H, H-12), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-14), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-7), 8.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-2), 9.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-11), 10.47 (d, J = 3.0 Hz, 1H, CHO) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 117.4 (C-8), 119.1 (C-3), 122.4 (C-10), 127.1 (C-13), 127.6 (C-11), 128.5 (C-6), 129.9 (C-14), 130.5 (C-12), 131.2 (C-7), 136.7 (C-5), 157.7 (C-9), 158.1 (C-2), 177.9 (C=O), 189.4 (C=O) ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{NaO}_3$: 247.0366; observado: 247.0410.

4-Oxo-4*H*-bencen[*h*]cromen-3-carbaldehído **87f**.



Rendimiento: 0.78 g (70%) como un sólido amarillo. p.f. 175-176 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.68-7.82 (m, 2H, H-12 y H-13), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-6), 7.94-8.02 (m, 1H, H-11), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-5), 8.46-8.54 (m, 1H, H-14), 8.71 (s, 1H, H-2), 10.47 (s, 1H, CHO) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 120.6 (C-3), 121.5 (C-10), 122.2 (C-8), 122.3 (C-14), 124.1 (C-6), 126.9 (C-5), 128.0 (C-13), 128.4 (C-11), 130.2 (C-12), 136.5 (C-7), 154.5 (C-9), 159.7 (C-2), 175.8 (C=O), 189.0 (C=O) ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{NaO}_3$: 247.0366; observado: 247.0453.

6-Cloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehído **87h**.

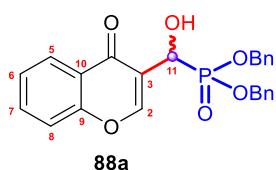


Rendimiento: 0.97 g (86%) como un sólido amarillo. p.f. 167-168 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 7.68 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H, H-7), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-5), 8.52 (s, 1H, H-2), 10.33 (s, 1H, CHO) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 120.4 (C-3), 120.4 (C-8), 125.7 (C-5), 126.4 (C-10), 132.9 (C-6), 135.1 (C-7), 154.6 (C-9), 160.8 (C-2), 174.9 (C=O), 188.2 (C=O) ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClNaO}_3$: 230.9825; observado: 230.9820.

Procedimiento general para la síntesis de los (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonatos **88a**, **115a-d** y **116a**.

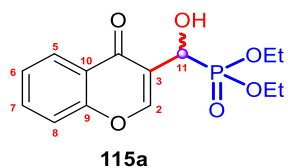
En un tubo de reacción provisto de agitación magnética, se colocaron 20 mol% del organocatalizador $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ **114g** y 500 μL tolueno. Posteriormente, se agregó 0.1 mmol del 4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehído **87a** y 0.1 mmol de los fosfitos **111a-f**, y agitó durante 72.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt:Hex 50:50 como eluyente, obteniéndose los correspondientes (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonatos.

(Hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de dibencilo **88a**.



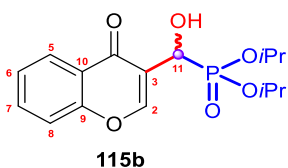
Rendimiento: 21.8 mg (50%) como cristales blancos. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.62 (s, 1H, OH), 4.80-5.08 (m, 4H, CH_2OP), 5.16 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H-11), 7.01-7.20 (m, 10H, H_{arom}), 7.21-7.33 (m, 2H, H-6 y H-8), 7.53 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.8 Hz, 1H, H-7), 7.90 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H, H-2), 8.02 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 64.7 (d, J = 220.4 Hz, C-11), 68.7 (d, J = 11.3 Hz, CH_2OP), 68.8 (d, J = 11.3 Hz, CH_2OP), 118.4 (C-3), 119.8 (C-8), 123.8 (C-10), 125.6 (C-6), 126.0 (C-5), 128.2 (d, J = 5.5 Hz, Ph), 128.5 (d, J = 0.8 Hz, Ph), 128.6 (d, J = 3.8 Hz, Ph), 134.1 (C-7), 136.1 (d, J = 5.3 Hz, C_{ipso}), 136.2 (d, J = 5.3 Hz, C_{ipso}), 155.3 (d, J = 7.6 Hz, C-2), 156.3 (C-9), 177.0 (d, J = 3.8 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 21.8 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NaO}_6\text{P}$: 459.0968; observado: 459.0974. HPLC: 20% ee, columna Daicel Chiralpak IF (*n*-heptano:*i*-PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL/min).

(Hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de dietilo **115a**.



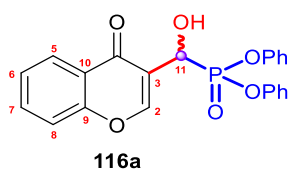
Rendimiento: 11.9 mg (38%) como cristales blancos. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 3H, CH_3), 1.34 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 3H, CH_3), 4.10-4.32 (m, 4H, CH_2OP), 4.44 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H, OH), 5.23 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H, H-11), 7.44 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H, H-8), 7.71 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.8 Hz, 1H, H-7), 8.18 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H, H-2), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.6 (d, J = 1.5 Hz, CH_3), 16.6 (d, J = 1.5 Hz, CH_3), 63.5 (d, J = 6.8 Hz, CH_2OP), 63.7 (d, J = 6.8 Hz, CH_2OP), 64.5 (d, J = 165.3 Hz, C-11), 118.4 (C-3), 120.0 (C-8), 123.8 (C-10), 125.7 (C-6), 126.0 (C-5), 134.3 (C-7), 155.2 (d, J = 7.6 Hz, C-2), 156.3 (C-9), 177.3 (d, J = 3.0 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 20.8 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NaO}_6\text{P}$: 335.0655; observado: 335.0653. HPLC: 35% ee, columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano:*i*-PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL/min).

(Hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de diisopropilo **115b**.



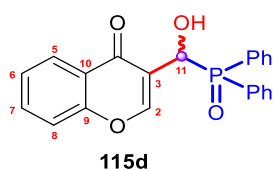
Rendimiento: 3.7 mg (11%) como cristales blancos. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.20-1.39 (m, 12H, CH_3), 4.29 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H, OH), 4.65-4.90 (m, 2H, CHOP), 5.18 (dd, J = 11.6, 4.7 Hz, 1H, H-11), 7.43 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.48 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H, H-8), 7.70 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H, H-7), 8.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-2), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.0 (d, J = 5.3 Hz, CH_3), 24.1 (d, J = 5.3 Hz, CH_3), 24.3 (d, J = 5.3 Hz, CH_3), 24.4 (d, J = 5.3 Hz, CH_3), 64.7 (d, J = 166.1 Hz, C-11), 72.1 (d, J = 6.8 Hz, CHOP), 72.4 (d, J = 6.8 Hz, CHOP), 118.4 (C-3), 120.2 (C-8), 123.9 (C-10), 125.6 (C-6), 126.0 (C-5), 134.1 (C-7), 155.2 (d, J = 6.8 Hz, C-2), 156.3 (C-9), 177.2 (d, J = 3.8 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 19.0 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{P}$: 363.0968; observado: 363.0973. HPLC: 26% ee, columna Daicel Chiralpak IF (*n*-heptano:*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL/min).

(Hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116a**.



Rendimiento: 9.4 mg (23%) como cristales blancos. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.90 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H, OH), 5.52 (dd, J = 10.9, 6.9 Hz, 1H, H-11), 7.09-7.34 (m, 10H, H_{arom}), 7.45 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.71 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.8 Hz, 1H, H-7), 8.19-8.27 (m, 2H, H-5 y H-2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 64.7 (d, J = 168.3 Hz, C-11), 118.4 (C-3), 119.0 (C-8), 120.7 (d, J = 7.5 Hz, Ph), 120.8 (d, J = 7.5 Hz, Ph), 123.8 (C-6), 125.5 (C-10), 125.9 (Ph), 126.0 (C-5), 129.9 (d, J = 3.4 Hz, Ph), 134.4 (C-7), 150.4 (d, J = 9.8 Hz, C_{ipso}), 150.5 (d, J = 9.8 Hz, C_{ipso}), 155.7 (d, J = 8.3 Hz, C-2), 156.3 (C-9), 177.2 (d, J = 4.5 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 13.8 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NaO}_6\text{P}$: 431.0655; observado: 431.0671. HPLC: 43% ee, columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano:*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL/min, λ = 241.3 nm): τ_{mayor} = 32.5 min; τ_{menor} = 38.0 min.

(Hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)difenilfosfinoilo **115d**.



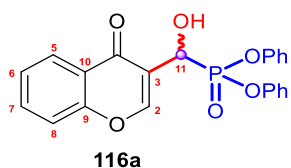
Rendimiento: 25.9 mg (69%) como cristales blancos. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.82 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-11), 7.31-7.61 (m, 8H, H_{arom}), 7.65 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.78-7.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.89-8.02 (m, 3H, H_{arom}), 8.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 62.5 (d, J = 80 Hz, C-11), 118.4 (C-8), 119.4 (C-3), 123.5 (C-10), 125.6 (C-6), 125.7 (C-5), 128.6 (Ph), 128.7 (d, J = 22.6 Hz, Ph), 131.8 (d, J = 30.2 Hz, C_{ipso}), 132.1 (d, J = 30.2 Hz, C_{ipso}), 132.5 (d, J = 3.0 Hz, Ph), 134.1 (C-7), 155.7 (d, J = 6.0 Hz, C-2), 156.1 (C-9), 177.4 (d, J = 3.0 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 30.7 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NaO}_4\text{P}$: 399.0757; observado: 399.0747. HPLC: 8% ee, columna Daicel Chiralpak IF (*n*-heptano:*i*-PrOH = 60:40, velocidad de flujo 1 mL/min).

Procedimiento general para la preparación de los (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonatos de difenilo **116b-j**.

En un tubo de reacción provisto de agitación magnética, se colocaron 20 mol% del organocatalizador (DHQ)₂PHAL **114g** y 500 μL de tolueno. El tubo se colocó en un baño a

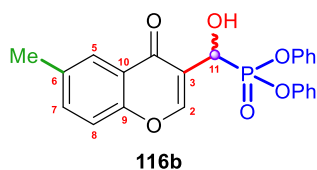
-30 °C, y se agregaron 0.1 mmol de los 4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehídos **87b-j** y 23 μ L (0.1 mmol, 75% de pureza) del fosfito de difenilo **111e**. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 72.0 h. Transcurrido el tiempo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt:Hex 50:50 como eluyente, obteniendo los (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonatos de difenilo.

(Hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116a**.



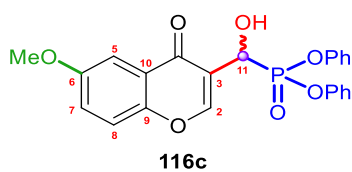
Rendimiento: 9.4 mg (23%); Rendimiento a -30 °C: 20.4 mg (50%) como cristales blancos. HPLC: 43% ee, columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano:*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL/min, λ = 241.3 nm): τ_{mayor} = 32.5 min; τ_{menor} = 38.0 min.

(Hidroxi(6-metil-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116b**.



Rendimiento: 17.3 mg (41%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.47 (s, 3H, CH_3), 5.51 (d, J = 10.9 Hz, 1H, H-11), 7.09-7.33 (m, 10 H, H_{arom}), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-8), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H, H-7), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-5), 8.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.1 (CH_3), 65.1 (d, J = 168.1 Hz, C-11), 118.2 (C-8), 118.5 (C-3), 120.8 (d, J = 2.2 Hz, Ph), 120.8 (d, J = 2.2 Hz, Ph), 123.5 (C-10), 125.3 (C-6), 125.5 (d, J = 5.0 Hz, Ph), 129.9 (d, J = 6.0 Hz, Ph), 135.7 (C-5), 136.0 (C-7), 150.4 (d, J = 10.1 Hz, C_{ipso}), 150.6 (d, J = 10.1 Hz, C_{ipso}), 154.6 (C-9), 155.5 (d, J = 8.0 Hz, C-2), 177.5 (d, J = 4.0 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 13.9 ppm. HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NaO}_6\text{P}$: 445.0811; observado: 445.0819. HPLC: 33% ee, columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano:*i*-PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL/min, λ = 213.5 nm): τ_{mayor} = 28.2 min; τ_{menor} = 33.8 min.

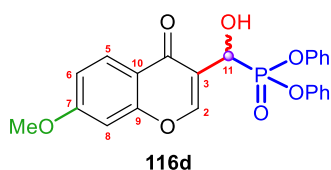
(Hidroxi(6-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116c**.



Rendimiento: 19.3 mg (44%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.90 (s, 3H, OCH_3), 5.52 (dd, J = 10.9, 0.8 Hz, 1H, H-11), 7.08-7.35 (m, 11H, H-7 y H_{arom}), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-8), 7.57 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-5), 8.21 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 1H, C-2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 56.1 (OCH_3), 65.0 (d,

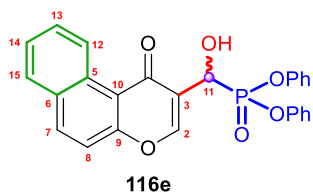
$J = 168.3$ Hz, C-11), 104.9 (C-5), 118.0 (C-3), 119.9 (C-8), 120.8 (d, $J = 3.8$ Hz, Ph), 120.8 (d, $J = 3.8$ Hz, Ph), 122.4 (C-10), 124.6 (C-7), 125.5 (d, $J = 1.1$ Hz, Ph), 125.5 (d, $J = 1.1$ Hz, Ph), 129.9 (d, $J = 4.5$ Hz, Ph), 150.4 (d, $J = 9.8$ Hz, C_{ipso}), 150.5 (d, $J = 9.8$ Hz, C_{ipso}), 151.2 (C-9), 155.3 (d, $J = 7.6$ Hz, C-2), 157.5 (C-6), 177.2 (d, $J = 3.8$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{P}$: 461.0761; observado: 461.0761. HPLC: 12% ee, columna Daicel Chiralpak IC (n -heptano: i -PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL/min, $\lambda = 238.5$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 33.0$ min; $\tau_{\text{menor}} = 36.7$ min.

(Hidroxi(7-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116d**.



Rendimiento: 15.3 mg (35%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.91$ (s, 3H, OCH_3), 5.05 (a, 1H, OH), 5.46 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-11), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-8), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 7.08-7.36 (m, 10 H, H_{arom}), 8.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-5), 8.13 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.1$ (CH_3O), 65.3 (d, $J = 167.6$ Hz, C-11), 100.4 (C-8), 115.4 (C-6), 117.7 (C-3), 118.4 (C-10), 120.8 (d, $J = 3.8$ Hz, Ph), 125.5 (d, $J = 4.5$ Hz, Ph), 127.4 (C-5), 129.9 (d, $J = 5.3$ Hz, Ph), 150.4 (d, $J = 11.3$ Hz, C_{ipso}), 150.5 (d, $J = 11.3$ Hz, C_{ipso}), 155.0 (d, $J = 8.3$ Hz, C-2), 158.1 (C-9), 164.7 (C-7), 176.9 (d, $J = 3.8$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{P}$: 461.0761; observado: 461.0786. HPLC: 45% ee, columna Daicel Chiralpak ID (n -heptano: i -PrOH = 60:40, velocidad de flujo 1 mL/min, $\lambda = 210.7$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 42.4$ min; $\tau_{\text{menor}} = 58.2$ min.

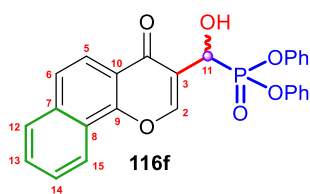
(Hidroxi(4-oxo-4*H*-bencen[*f*]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116e**.



Rendimiento: 22.9 mg (50%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.63$ (dd, $J = 11.4, 0.8$ Hz, 1H, H-11), 7.05-7.33 (m, 10H, H_{arom}), 7.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-8), 7.64 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.3$ Hz, 1H, H-14), 7.77 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.5$ Hz, 1H, H-13), 7.91 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H-15), 8.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-7), 8.28 (dd, $J = 3.5, 0.7$ Hz, 1H, H-2), 9.98 (dd, $J = 8.7, 1.3$ Hz, 1H, H-12) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 65.1$ (d, $J = 168.3$ Hz, C-11), 117.6 (C-3), 120.7 (d, $J = 5.3$ Hz, Ph), 120.8 (d, $J = 4.5$ Hz, Ph), 121.4 (C-10), 125.4 (C-8), 127.1 (C-14), 127.3 (C-12), 128.5 (C-6), 129.7 (C-15), 129.8 (d,

$J = 3.7$ Hz, Ph), 130.5 (C-13), 130.9 (C-5), 136.3 (C-7), 150.4 (d, $J = 9.8$ Hz, C_{ipso}), 150.6 (d, $J = 9.8$ Hz, C_{ipso}), 153.2 (d, $J = 8.3$ Hz, C-2), 157.7 (C-9), 138.9 (d, $J = 3.8$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NaO}_6\text{P}$: 481.0811; observado: 481.0833. HPLC: 45% ee, columna Daicel Chiralpak IA (n -heptano: i -PrOH = 60:40, velocidad de flujo 1 mL/min, $\lambda = 260.9$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 31.7$ min; $\tau_{\text{menor}} = 35.4$ min.

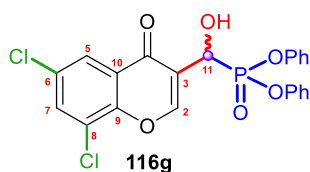
(Hidroxi(4-oxo-4*H*-bencen[*h*]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116f**.



Rendimiento: 16.9 mg (37%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.24$ (a, 1H, OH), 5.62 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-11), 7.07-7.33 (m, 10H, H_{arom}), 7.62-7.77 (m, 2H, H-13 y H-14), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-6), 7.94 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, H-12), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-5), 8.41-8.50 (m, 2H, H-15 y H-2) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 68.8$ (d, $J = 167.6$ Hz, C-11), 120.2 (C-3), 120.4 (C-10), 120.6 (C-5), 120.8 (d, $J = 2.3$ Hz, Ph), 120.8 (d, $J = 2.4$ Hz, Ph), 122.5 (C-8), 123.9 (C-15), 125.5 (d, $J = 2.3$ Hz, Ph), 126.1 (C-14), 127.6 (C-12), 128.3 (C-13), 129.8 (d, $J = 3.7$ Hz, Ph), 136.1 (C-7), 150.4 (d, $J = 10.6$ Hz, C_{ipso}), 150.5 (d, $J = 10.6$ Hz, C_{ipso}), 154.0 (C-9), 154.8 (d, $J = 8.3$ Hz, C-2), 177.1 (d, $J = 4.5$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$: 459.0992; observado: 459.1274. HPLC: 46% ee, columna Daicel Chiralpak ID (n -heptano: i -PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL/min, $\lambda = 231.8$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 44.2$ min; $\tau_{\text{menor}} = 64.5$ min.

(Hidroxi(6,8-dicloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116g**.

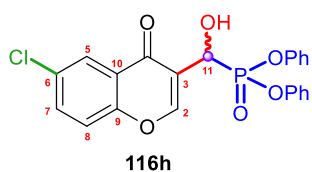


Rendimiento: 23.9 mg (50%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.60$ (dd, $J = 10.6, 0.8$ Hz, H-11), 7.08-7.37 (m, 10H, H_{arom}), 7.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-7), 8.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-5), 8.34 (dd, $J = 3.7, 0.8$ Hz, 1H, H-2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN

(75 MHz, CDCl_3): $\delta = 63.4$ (d, $J = 167.6$ Hz, C-11), 120.5 (C-8), 120.7 (d, $J = 4.2$ Hz, Ph), 120.8 (d, $J = 4.2$ Hz, Ph), 124.2 (C-10), 124.8 (C-5), 125.5 (C-3), 125.5-125.7 (m, Ph), 129.9-130.0 (m, Ph), 131.5 (C-6), 134.4 (C-7), 150.3 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 150.4 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 150.7 (C-9), 155.9 (d, $J = 6.8$ Hz, C-2), 174.7 (d, $J = 4.5$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.3$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NaO}_6\text{P}$: 498.9876;

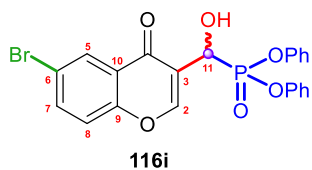
observado: 498.9915. HPLC: 18% ee, columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano:*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL/min, λ = 236.2 nm): τ_{mayor} = 18.3 min; τ_{menor} = 32.5 min.

(Hidroxi(6-cloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116h**.



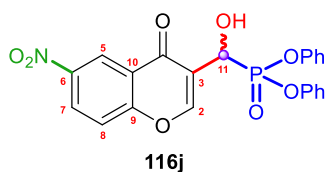
Rendimiento: 19.0 mg (43%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H-11), 7.07-7.35 (m, 10H, H_{arom}), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 7.64 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H-7), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-5), 8.26 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 64.1 (d, J = 167.6 Hz, C-11), 119.6 (C-3), 120.2 (C-8), 120.7 (d, J = 4.6 Hz, Ph), 120.8 (d, J = 4.6 Hz, Ph), 124.7 (C-10), 125.5 (d, J = 7.6 Hz, Ph), 129.9 (d, J = 2.8 Hz, Ph), 131.9 (C-5), 134.6 (C-7), 150.3 (d, J = 9.1 Hz, C_{ipso}), 150.4 (d, J = 9.1 Hz, C_{ipso}), 154.6 (C-9), 155.9 (d, J = 7.5 Hz, C-2), 175.7 (d, J = 4.5 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 13.6 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNaO}_6\text{P}$: 465.0265; observado: 465.0274. HPLC: 33% ee, columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano:*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL/min, λ = 233.8 nm): τ_{mayor} = 22.3 min; τ_{menor} = 27.7 min.

(Hidroxi(6-bromo-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116i**.



Rendimiento: 22.9 mg (47%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.63 (a, 1H, OH), 5.53 (d, J = 11.0 Hz, 1H, H-11), 7.09-7.35 (m, 10H, H_{arom}), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 7.79 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H-2), 8.24 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H, H-7), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 64.5 (d, J = 167.6 Hz, C-11), 119.4 (d, J = 4.7 Hz, Ph), 120.4 (C-3), 120.7 (d, J = 3.3 Hz, Ph), 120.8 (d, J = 3.3 Hz, Ph), 125.0 (C-8), 125.6 (C-10), 128.7 (C-5), 129.9 (d, J = 3.3 Hz, Ph), 137.4 (C-7), 150.4 (d, J = 10.5 Hz, C_{ipso}), 150.5 (d, J = 10.5 Hz, C_{ipso}), 155.0 (C-9), 155.8 (d, J = 7.6 Hz, C-2), 175.8 (d, J = 5.3 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 13.5 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrO}_6\text{P}$: 486.9946; observado: 486.9949. HPLC: 30% ee, columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano:*i*-PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL/min, λ = 316.5 nm): τ_{mayor} = 14.7 min; τ_{menor} = 17.9 min.

(Hidroxi(6-nitro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116j**.



Rendimiento: 20.9 mg (46%) como un sólido anaranjado claro.

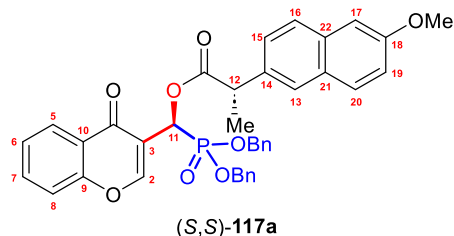
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.49 (a, 1H, OH), 5.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H, H-11), 7.09-7.38 (m, 10H, H_{arom}), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-8), 8.32 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H, H-2), 8.53 (dd, J = 9.2,

2.7 Hz, 1H, H-7), 9.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 63.7 (d, J = 167.0 Hz, C-11), 120.3 (C-3), 120.6 (d, J = 4.1 Hz, Ph), 120.7 (d, J = 4.2 Hz, Ph), 122.9 (C-8), 123.8 (C-5), 125.7 (C-10), 128.6 (C-7), 129.9 (Ph), 145.2 (C-7), 150.2 (d, J = 12.1 Hz, C_{ipso}), 150.3 (d, J = 12.1 Hz, C_{ipso}), 156.1 (d, J = 7.0 Hz, C-2), 158.9 (C-9), 175.3 (C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 13.1 ppm. HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NNaO}_8\text{P}$: 476.0506; observado: 476.0526. HPLC: 22% ee, columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano:*i*-PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL/min, λ = 210.4 nm): τ_{mayor} = 27.9 min; τ_{menor} = 32.1 min.

Procedimiento general para la preparación del 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de (bis(benciloxi)fosforil)(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metilo (*R,S*)-**117a** y (*S,S*)-**117a**.

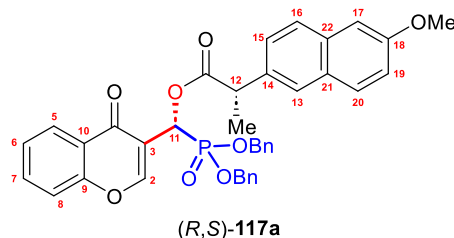
En un tubo de reacción provisto de agitación magnética se colocaron 43.6 mg (0.1 mmol) del α -hidroxifosfonato **88a**, 1.2 mg (10 mol%) de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) y 23.3 mg (0.1 mmol) de (*S*)-naproxeno en 500 μL de CH_2Cl_2 . El tubo de reacción se colocó en un baño de hielo a 0 $^\circ\text{C}$ y agregaron 21.5 mg (0.11 mmol) del clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC). La mezcla de reacción se agitó durante 2.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con disoluciones acuosas saturadas de NaHCO_3 (20 mL), NH_4Cl (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt:Hex 50:50 como eluyente, obteniendo los α -naproxen-fosfonatos **117a** (62.3 mg, 96%) como cristales blancos y mezcla de ambos diastereoisómeros, los cuales fueron aislados por cromatografía en columna utilizando CH_2Cl_2 :Et $_2\text{O}$ (90:10) como eluyente.

(*S*)-2-(6-Metoxinaftalen-2-il)propanoato de (*S*)-(bis(benciloxi)fosforil)(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metilo **117a** (menos polar).



Rendimiento como mezcla de ambos diastereoisómeros: 62.3 mg (96%) como cristales blancos. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 1H, H-12), 4.45 (dd, J = 11.8, 9.0 Hz, 1H, CH_2OP), 4.77 (dd, J = 11.8, 9.0 Hz, 1H, CH_2OP), 4.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH_2OP), 6.72 (dd, J = 12.6, 0.6 Hz, 1H, H-11), 6.88-6.95 (m, 2H, H_{arom}), 7.01-7.22 (m, 10H, H_{arom}), 7.34-7.45 (m, 3H, H_{arom}), 7.56-7.73 (m, 4H, H_{arom}), 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-2), 8.20 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.5 (CH_3), 45.4 (C-12), 55.4 (OCH_3), 61.7 (d, J = 174.3 Hz, C-11), 68.7 (d, J = 6.8 Hz, CH_2OP), 105.7 (C-17), 118.3 (C-8), 118.7 (C-19), 119.3 (C-3), 123.9 (C-6), 125.6 (C-10), 126.4 (d, J = 3.8 Hz, Ph), 127.4 (C-5), 127.7 (C-13), 128.0 (C-15), 128.3 (C-16), 128.4 (d, J = 5.3 Hz, Ph), 128.5 (Ph), 129.0 (C-21), 129.4 (C-20), 133.9 (C-22), 133.9 (C-14), 134.9 (C-7), 135.7 (d, J = 6.0 Hz, C_{ipso}), 135.8 (d, J = 6.0 Hz, C_{ipso}), 156.2 (C-9), 156.4 (d, J = 5.3 Hz, C-2), 157.9 (C-18), 172.5 (d, J = 8.3 Hz, C=O), 174.7 (d, J = 6.0 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 18.1 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{NaO}_8\text{P}$: 671.1805; observado: 671.1805.

(*S*)-2-(6-Metoxinaftalen-2-il)propanoato de (*R*)-(bis(benciloxi)fosforil)(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metilo **117a** (más polar).



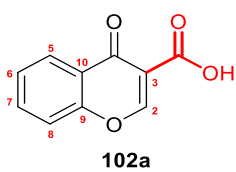
Rendimiento como mezcla de ambos diastereoisómeros: 62.3 mg (96%) como cristales blancos. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H-12), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 5.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH_2OP), 5.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH_2OP), 6.78 (dd, J = 12.6, 0.7 Hz, 1H, H-11), 7.15-7.23 (m, 2H, H_{arom}), 7.32-7.42 (m, 7H, H_{arom}), 7.46 (dd, J = 8.1, 7.8 Hz, 1H, H-6), 7.58-7.76 (m, 5H, H_{arom}), 8.24 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.3 (CH_3), 45.2 (C-12), 55.4 (OCH_3), 68.8 (d, J = 6.0 Hz, CH_2OP), 61.8 (d, J = 175.1 Hz, C-11), 105.7 (C-17), 118.2 (C-8), 118.4 (C-19), 119.2 (C-3), 123.7 (C-6), 125.5 (C-10), 126.1 (C-5), 126.2 (C-13), 126.3 (C-15), 127.4

(C-16), 128.1 (d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 128.5 (d, $J = 5.3$ Hz, Ph), 128.6 (d, $J = 9.8$ Hz, Ph), 129.0 (C-21), 129.3 (C-20), 133.8 (C-22), 133.9 (C-14), 134.8 (C-7), 135.7 (d, $J = 5.3$ Hz, C_{ipso}), 136.0 (d, $J = 5.3$ Hz, C_{ipso}), 155.7 (d, $J = 5.3$ Hz, C-2), 156.0 (C-9), 157.9 (C-18), 172.2 (d, $J = 9.8$ Hz, C=O), 174.6 (d, $J = 5.3$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.6$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{NaO}_8\text{P}$: 671.1805; observado: 671.1804.

Procedimiento general para la preparación de los ácidos 4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílicos **102a-j**.

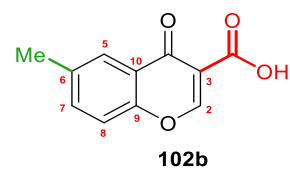
En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 1.5 mmol de los 4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehídos **87a-j**, 13 mL de CCl_4 y 0.32 g (1.8 mmol) de *N*-bromosuccinimida. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó bajo luz LED de 9 W durante 6.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se agregaron 20 mL de agua y se agitó durante 2.0 h. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se lavó con Et_2O , obteniendo los ácidos 4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílicos.

Ácido 4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102a**.



Rendimiento: 0.26 g (91%) como un sólido blanco. p.f. 199-200 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.1$ Hz, 1H, H-8), 7.66 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H, H-6), 7.88 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 8.34 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H, H-5), 9.02 (s, 1H, H-2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 113.2$ (C-10), 118.2 (C-3), 123.2 (C-8), 126.4 (C-6), 127.4 (C-5), 136.2 (C-7), 156.8 (C-2), 163.9 (C-9), 164.2 (C=O), 179.5 (C=O) ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_4$: 189.0193; observado: 189.0190.

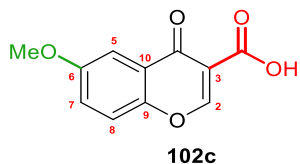
Ácido 6-metil-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102b**.



Rendimiento: 0.18 g (60%) como un sólido blanco. p.f. 167-168 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.16$ (s, 3H, CH_3), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8), 7.90 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H, H-7), 8.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5), 9.01 (s, 1H, H-2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.1$ (CH_3), 113.4 (C-10), 119.8 (C-3), 123.2 (C-8), 126.2 (C-5), 137.0 (C-6), 137.6 (C-7), 156.3

(C-2), 163.8 (C-9), 164.0 (C=O), 179.0 (C=O) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₉O₄: 205.0501; observado: 205.0502.

Ácido 6-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102c**.

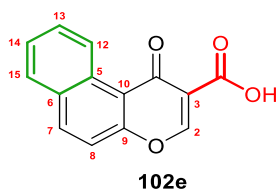


Rendimiento: 0.22 g (66%) como un sólido amarillo. p.f. 167-168 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 (s, 3H, OCH₃), 7.43 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H, H-7), 7.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H-8), 7.63 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-5), 8.99 (s, 1H, H-2) ppm. ¹³C {¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃):

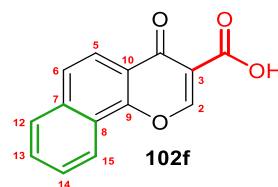
δ = 56.3 (OCH₃), 105.1 (C-5), 112.4 (C-3), 120.3 (C-8), 123.9 (C-10), 126.3 (C-7), 151.7 (C-9), 158.5 (C-6), 163.4 (C-2), 164.4 (C=O), 179.2 (C=O) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₁H₈NaO₅: 243.0269; observado: 243.0270.

Ácido 4-oxo-4*H*-bencen[*f*]cromen-3-carboxílico **102e**.



Rendimiento: 0.25 g (70%) como un sólido amarillo. La caracterización por RMN no pudo llevarse a cabo debido a la inestabilidad y baja solubilidad del compuesto. HRMS (ESI⁺): m/z [M+K]⁺ calculado para C₁₄H₈KO₄: 279.0600; observado: 279.0672.

Ácido 4-oxo-4*H*-bencen[*h*]cromen-3-carboxílico **102f**.

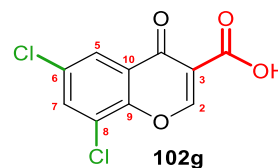


Rendimiento: 0.14 g (40%) como un sólido naranja. p.d. 160-161 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.74-7.86 (m, 2H, H-12 and H-13), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-6), 8.02 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H, H-11), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-5), 8.58 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-14), 9.18 (s,

1H, H-2) ppm. ¹³C {¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 114.3 (C-3), 119.9 (C-10), 120.0 (C-8), 122.6 (C-14), 123.6 (C-6), 127.8 (C-5), 128.5 (C-13), 128.6 (C-11), 131.0 (C-12), 136.8 (C-7), 154.9 (C-9), 162.6 (C-2), 164.2 (C=O), 179.2 (C=O) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₄H₈NaO₄: 263.0315; observado: 263.0364.

Ácido 6,8-dicloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102g**.

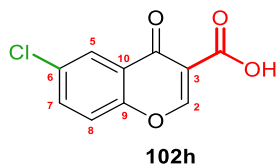


Rendimiento: 0.31 g (80%) como un sólido blanco. p.f. 202-203 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-7), 8.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-5). 9.06 (s, 1H, H-2) ppm. ¹³C {¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 131.6 (C-3), 124.3 (C-5), 125.1 (C-8), 125.6 (C-10), 133.5

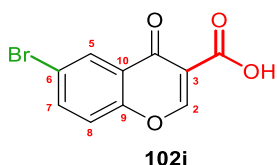
(C-6), 136.2 (C-7), 151.1 (C-9), 163.0 (C=O), 164.0 (C-2), 177.9 (C=O) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M-H]⁻ calculado para C₁₀H₃Cl₂O₄: 256.9413; observado: 256.9417.

Ácido 6-cloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102h**.



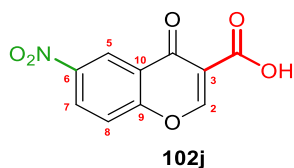
Rendimiento: 0.31 g (92%) como un sólido blanco. La caracterización por RMN no pudo llevarse a cabo debido a la inestabilidad del compuesto en disolución. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₀H₅ClNaO₄: 246.9774; observado: 246.9776.

Ácido 6-bromo-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102i**.



Rendimiento: 0.20 g (50%) como un sólido blanco. p.d. 175-176 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-8), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H-7), 8.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6), 9.04 (s, 1H, H-2) ppm. ¹³C {¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 120.4 (C-3), 120.4 (C-6), 125.7 (C-8), 126.4 (C-10), 132.9 (C-5), 135.1 (C-7), 154.6 (C-9), 160.8 (C=O), 174.9 (C-2), 188.2 (C=O) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₆BrO₄: 268.9449; observado: 268.9446.

Ácido 6-nitro-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102j**.



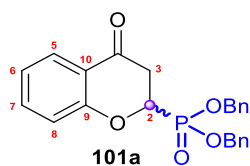
Rendimiento: 0.23 g (65%) como un sólido naranja. p.f. 184-185 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-8), 8.69 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H, H-7), 9.06 (s, 1H, H-2), 9.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-5) ppm. ¹³C {¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 114.0 (C-3), 120.9 (C-8), 122.9 (C-5), 123.6 (C-6), 130.3 (C-7), 159.1 (C-10), 162.8 (C-9), 164.5 (C-2), 166.1 (C=O), 178.3 (C=O) ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₀H₅NNaO₆: 258.0015; observado: 258.0002.

Procedimiento general para la preparación de los (4-oxocroman-2-il)fosfonatos **101a**, **118a-e**.

En un tubo de reacción provisto de agitación magnética se colocaron 20 mol% del organocatalizador (DHQD)₂PHAL **114j** y 500 μL de tolueno, seguido por la adición de 18.8 mg (0.1 mmol) del ácido 4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102a** y 0.3 mmol de los fosfitos **111a-f**. La mezcla de reacción se agitó durante 48.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo

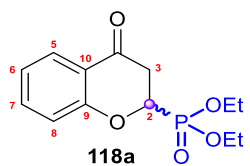
de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂:Et₂O 96:04 como eluyente, obteniendo los los (4-oxocroman-2-il)fosfonatos.

(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101a**.



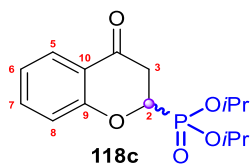
Rendimiento: 27.4 mg (67%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.86 (ddd, *J* = 17.0, 6.6, 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.05 (ddd, *J* = 17.0, 13.1, 10.9 Hz, 1H, H-3), 4.74 (ddd, *J* = 13.1, 10.9, 3.6 Hz, 1H, H-2), 5.05-5.25 (m, 4H, CH₂OP), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H-8), 7.04 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.32-7.39 (m, 10H, H_{arom}), 7.48 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.8 Hz, 1H, H-7), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H-5) ppm. ¹³C {¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 37.5 (d, *J* = 2.3 Hz, C-3), 68.8 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₂OP), 68.9 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₂OP), 73.1 (d, *J* = 175.9 Hz, C-2), 118.1 (C-8), 121.1 (C-10), 122.3 (C-6), 127.2 (C-5), 128.3 (d, *J* = 2.3 Hz, Ph), 128.8 (Ph), 128.9 (d, *J* = 0.8 Hz, Ph), 135.7 (d, *J* = 7.5 Hz, C_{ipso}), 135.8 (d, *J* = 7.5 Hz, C_{ipso}), 136.3 (C-7), 160.8 (d, *J* = 15.1 Hz, C-9), 189.6 (d, *J* = 15.9 Hz, C=O) ppm. ³¹P {¹H} RMN (121 MHz, CDCl₃): δ = 18.4 ppm. HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂O₅P: 409.1205; observado: 409.1202. HPLC: 60% ee, columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano:*i*-PrOH = 85:15, velocidad de flujo 1 mL/min).

(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de dietilo **118a**.



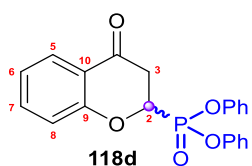
Rendimiento: 11.4 mg (40%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.92 (ddd, *J* = 17.0, 6.6, 3.7 Hz, 1H, H-3), 3.10 (ddd, *J* = 17.0, 13.1, 10.6 Hz, 1H, H-3), 4.15-4.37 (m, 4H, CH₂OP), 4.78 (ddd, *J* = 13.1, 10.0, 3.7 Hz, 1H, H-2), 7.00-7.12 (m, 2H, H-8 y H-6), 7.50 (ddd, *J* = 8.3, 8.0, 1.8 Hz, 1H, H-7), 7.89 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-5) ppm. ¹³C {¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.6 (CH₃), 16.7 (CH₃), 37.7 (d, *J* = 1.5 Hz, C-3), 63.3 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₂OP), 63.6 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₂OP), 73.0 (d, *J* = 175.1 Hz, C-2), 118.1 (C-8), 121.2 (C-10), 122.3 (C-6), 127.2 (C-5), 136.3 (C-7), 160.9 (d, *J* = 15.1 Hz, C-9), 189.8 (d, *J* = 15.9 Hz, C=O) ppm. ³¹P {¹H} RMN (121 MHz, CDCl₃): δ = 17.4 ppm. HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₈O₅P: 285.0892; observado: 285.0896. HPLC: 33% ee, columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano:*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).

(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de diisopropilo **118c**.



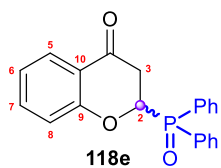
Rendimiento: 24.0 mg (77%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.30-1.43 (m, 12H, CH_3), 2.90 (ddd, J = 17.0, 5.8, 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.09 (ddd, J = 17.0, 13.3, 10.8 Hz, 1H, H-3), 4.70 (ddd, J = 13.4, 10.0, 3.6 Hz, 1H, H-2), 4.85 (m, 2H, CHOP), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.06 (dd, J = 9.0, 8.3 Hz, 1H, H-6), 7.50 (ddd, J = 9.0, 7.5, 1.8 Hz, 1H, H-7), 7.89 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.1 (d, J = 5.0 Hz, CH_3), 24.3 (d, J = 5.0 Hz, CH_3), 37.8 (d, J = 2.0 Hz, C-3), 72.6 (d, J = 6.0 Hz, CHOP), 72.3 (d, J = 7.0 Hz, CHOP), 73.2 (d, J = 177.1 Hz, C-2), 118.1 (C-8), 121.2 (C-10), 122.2 (C-6), 127.2 (C-5), 136.3 (C-7), 161.1 (d, J = 15.1 Hz, C-9), 190.2 (d, J = 16.1 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 15.40 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}$: 313.1205; observado: 313.1206. HPLC: 44% ee, columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano:*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).

(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de difenilo **118d**.



Rendimiento: 27.0 mg (71%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.13 (ddd, J = 17.0, 7.3, 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.31 (ddd, J = 17.0, 13.0, 11.2 Hz, 1H, H-3), 5.12 (ddd, J = 13.0, 9.3, 3.8 Hz, 1H, H-2), 7.04-7.15 (m, 2H, H-8 y H-6), 7.18-7.29 (m, 6H, H_{arom}), 7.32-7.41 (m, 4H, H_{arom}), 7.54 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H, H-7), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 37.5 (d, J = 2.3 Hz, C-3), 72.3 (d, J = 176.6 Hz, C-2), 118.1 (C-8), 120.5 (d, J = 2.3 Hz, Ph), 120.6 (d, J = 2.3 Hz, Ph), 121.2 (C-10), 122.6 (C-6), 125.9 (d, J = 3.0 Hz, Ph), 127.3 (C-5), 130.1 (d, J = 3.0 Hz, Ph), 136.5 (C-7), 149.9 (d, J = 9.0 Hz, C_{ipso}), 150.1 (d, J = 9.0 Hz, C_{ipso}), 160.6 (d, J = 15.1 Hz, C-9), 189.0 (d, J = 16.6 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 10.0 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{P}$: 381.0892; observado: 381.0883. HPLC: 42% ee, columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano:*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).

(4-Oxocroman-2-il)difenilfosfinoilo **118e**.

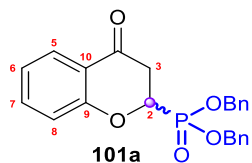


Rendimiento: 30.0 mg (86%) como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.86-3.09 (m, 2H, H-3), 5.26-5.37 (m, 1H, H-2), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-8), 7.03 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.37-7.67 (m, 7H, H_{arom}), 7.81-8.03 (m, 5H, H_{arom}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 36.2 (C-3), 75.5 (d, J = 88.5 Hz, C-2), 117.9 (C-8), 121.3 (C-10), 122.4 (C-6), 127.4 (C-5), 128.8 (d, J = 13.9 Hz, Ph), 128.9 (d, J = 13.9 Hz, Ph), 129.9 (d, J = 101.2 Hz, C_{ipso}), 131.6 (d, J = 9.1 Hz, Ph), 132.4 (d, J = 9.1 Hz, Ph), 132.8 (Ph), 136.2 (C-7), 160.9 (d, J = 12.1 Hz, C-9), 189.8 (d, J = 13.1 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 26.9 ppm. HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{P}$: 349.0988; observado: 349.0992. HPLC: 0% ee, columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano:*i*-PrOH = 85:15, velocidad de flujo 1 mL/min).

Procedimiento general para la preparación de los (4-oxocroman-2-il)fosfonatos de dibencilo **101b-j**.

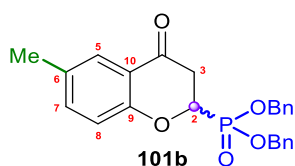
En un tubo de reacción provisto de agitación magnética, se colocaron 20 mol% del organocatalizador (DHQD) $_2$ PHAL **114j** y 500 μL de tolueno. El tubo se colocó en un baño a -20°C y agregaron 0.1 mmol de los ácidos 4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílicos **102a-j** y 23 μL (0.1 mmol) de fosfito de dibencilo **111a**. La mezcla de reacción se agitó durante 48.0 h a -20°C , seguido por 48.0 h a -10°C . Transcurrido el tiempo de reacción, se purificó por cromatografía en columna utilizando CH_2Cl_2 : Et_2O 96:04 como eluyente, obteniendo los (4-oxocroman-2-il)fosfonatos de dibencilo.

(4-Oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101a**.



Rendimiento: 28.6 mg (70%) como un aceite incoloro. HPLC: 81% ee, columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano:*i*-PrOH = 85:15, velocidad de flujo 1 mL/min).

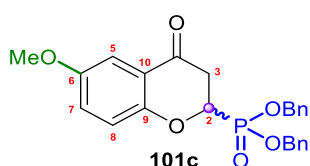
(6-Metil-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101b-j**.



Rendimiento: 14.8 mg (35%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.83 (ddd, J = 17.0, 6.7, 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.03 (ddd, J = 17.0, 13.2, 10.9 Hz, 1H, H-3), 4.70 (ddd, J = 13.3, 9.8, 3.6 Hz, 1H, H-2), 5.04-5.26 (m, 4H, CH_2OP), 6.87

(d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-8), 7.28 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 7.31-7.37 (m, 10H, H_{arom}), 7.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.6$ (CH_3), 37.5 (d, $J = 2.3$ Hz, C-3), 68.7 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_2OP), 68.9 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_2OP), 73.1 (d, $J = 175.1$ Hz, C-2), 117.8 (C-8), 120.7 (C-10), 126.8 (C-5), 128.3 (d, $J = 2.3$ Hz, Ph), 128.8 (Ph), 128.9 (d, $J = 0.8$ Hz, Ph), 131.9 (C-6), 135.7 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 135.8 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 137.4 (C-7), 158.9 (d, $J = 15.1$ Hz, C-9), 189.8 (d, $J = 15.9$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.6$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NaO}_5\text{P}$: 445.1181; observado: 445.1175. HPLC: 73% ee, columna Daicel Chiralpak IA (n -heptano: i -PrOH = 85:15, velocidad de flujo 1 mL/min).

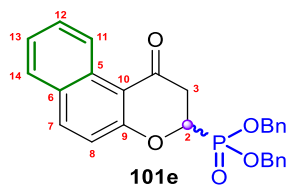
(6-Metoxi-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101c**.



Rendimiento: 21.9 mg (50%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.84$ (ddd, $J = 17.1, 6.7, 3.7$ Hz, 1H, H-3), 3.03 (ddd, $J = 17.0, 13.2, 10.8$ Hz, 1H, H-3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.69 (ddd, $J = 13.3, 9.8, 3.7$ Hz, 1H, H-2), 5.04-5.25 (m, 4H, CH_2OP), 6.90

(d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-8), 7.08 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H, H-7), 7.26 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-5), 7.30-7.42 (m, 10H, H_{arom}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.4$ (C-3), 55.9 (OCH_3), 68.7 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_2OP), 68.9 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_2OP), 73.2 (d, $J = 174.4$ Hz, C-2), 107.6 (C-8), 119.4 (C-10), 121.0 (C-5), 125.4 (C-6), 128.3 (d, $J = 2.3$ Hz, Ph), 128.8 (Ph), 128.9 (Ph), 135.7 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 135.8 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 154.7 (C-7), 155.4 (d, $J = 15.1$ Hz, C-9), 189.6 (d, $J = 15.1$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.6$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NaO}_6\text{P}$: 461.1124; observado: 461.1142. HPLC: 74% ee, columna Daicel Chiralpak IA (n -heptano: i -PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL/min).

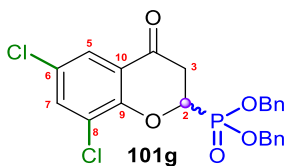
(4-Oxo-bencen[f]croman-2-il)fosfonato de dibencilo **101e**.



Rendimiento: 24.3 mg (50%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.91$ (ddd, $J = 16.6, 6.2, 3.7$ Hz, 1H, H-3), 3.18 (ddd, $J = 16.6, 13.8, 11.4$ Hz, H-3), 4.84 (ddd, $J = 13.8, 9.0, 3.7$ Hz, 1H, H-2), 4.97-5.33 (m, 4H, CH_2OP), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-8), 7.34-7.41 (m, 10H, H_{arom}), 7.44 (dd, $J = 8.1, 8.1, 1.1$ Hz, 1H, H-13), 7.63 (ddd, $J = 8.6, 8.1, 1.2$ Hz, 1H, H-12), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-14), 7.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-7), 9.40 (dd, $J = 8.7,$

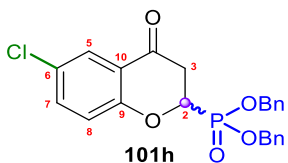
1.1 Hz, 1H, H-12) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 29.8 (C-3), 68.7 (d, J = 6.8 Hz, CH_2OP), 68.9 (d, J = 6.8 Hz, CH_2OP), 73.1 (d, J = 173.6 Hz, C-2), 118.5 (C-10), 125.4 (C-8), 126.1 (C-13), 128.1 (C-11), 128.3 (d, J = 2.3 Hz, Ph), 128.5 (C-6), 128.9 (d, J = 0.8 Hz, Ph), 129.6 (C-14), 130.0 (d, J = 2.3 Hz, Ph), 131.4 (C-12), 137.8 (C-5), 137.9 (C-7), 162.6 (C_{ipso}), 135.7 (d, J = 6.0 Hz, C_{ipso}), 135.8 (d, J = 6.0 Hz, C_{ipso}), 163.2 (C-9), 190.8 (d, J = 15.1 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 18.3 ppm. HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NaO}_5\text{P}$: 481.1181; observado: 481.1176. HPLC: 78% ee, columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano:*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL/min).

rac-(6,8-Dicloro-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101g**.



En un tubo de reacción se colocaron 14 μL (0.1 mmol) de Et_3N y 500 μL de tolueno a temperatura ambiente, se adicionó 0.1 mmol del ácido 6,8-dicloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102g** y 23 μL (0.1 mmol) de fosfito de dibencilo **111a**. La mezcla resultante se agitó durante 48.0 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando CH_2Cl_2 : Et_2O 96:04 como eluyente, obteniendo así al compuesto **101g** (21.9 mg, 46%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.76-3.16 (m, 2H, H-3), 4.80 (ddd, J = 11.8, 10.1, 4.3 Hz, 1H, H-2), 5.09-5.29 (m, 4H, CH_2OP), 7.29-7.41 (m, 10H, H_{arom}), 7.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-7), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 36.9 (C-3), 68.9 (d, J = 4.5 Hz, CH_2OP), 69.5 (d, J = 4.5 Hz, CH_2OP), 73.5 (d, J = 171.1 Hz, C-2), 122.7 (C-8), 124.0 (C-10), 125.3 (C-5), 127.6 (C-6), 128.9 (d, J = 3.0 Hz, Ph), 129.0 (d, J = 0.8 Hz, Ph), 129.1 (d, J = 0.8 Hz, Ph), 135.4 (d, J = 5.0 Hz, C_{ipso}), 135.5 (d, J = 5.0 Hz, C_{ipso}), 135.9 (C-7), 154.9 (C-9), 187.5 (d, J = 10.6 Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): δ = 16.91 ppm. HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NaO}_5\text{P}$: 499.0245; observado: 499.0230.

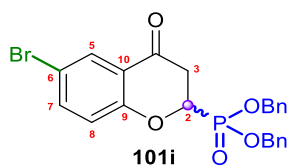
(6-Cloro-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101h**.



Rendimiento: 26.6 mg (60%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.86 (ddd, J = 17.2, 8.3, 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.02 (ddd, J = 17.2, 12.5, 10.6 Hz, 1H, H-3), 4.70 (ddd, J = 12.5, 10.0, 4.0 Hz, 1H, H-2), 5.01-5.24 (m, 4H, CH_2OP), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H,

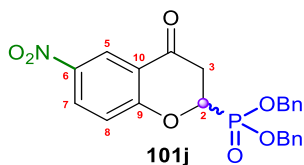
H-8), 7.31-7.37 (m, 10H, H_{arom}), 7.40 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H, H-7), 7.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.1$ (C-3), 68.8 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2OP), 69.0 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2OP), 73.2 (d, $J = 174.8$ Hz, C-2), 119.8 (C-8), 121.8 (C-10), 126.5 (C-5), 127.9 (C-6), 128.3 (d, $J = 5.0$ Hz, Ph), 128.9 (d, $J = 2.0$ Hz, Ph), 129.0 (d, $J = 2.0$ Hz, Ph), 135.5 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 135.6 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 136.1 (C-7), 159.2 (d, $J = 14.2$ Hz, C-9), 188.4 (d, $J = 15.3$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.0$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNaO}_5\text{P}$: 465.0635; observado: 465.0633. HPLC: 70% ee, columna Daicel Chiralpak IA (n -heptano:AcOEt = 60:40, velocidad de flujo 1 mL/min).

(6-Bromo-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101i**.



Rendimiento: 24.4 mg (50%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.85$ (ddd, $J = 17.2, 8.2, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 2.98 (ddd, $J = 17.2, 12.5, 10.6$ Hz, 1H, H-3), 4.70 (ddd, $J = 12.5, 10.0, 4.0$ Hz, 1H, H-2), 5.02-5.22 (m, 4H, CH_2OP), 6.85 (d, 8.9 Hz, H-8), 7.30-7.34 (m, 10H, H_{arom}), 7.54 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, H-7), 7.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.1$ (d, $J = 2.3$ Hz, C-3), 68.8 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_2OP), 69.0 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_2OP), 73.1 (d, $J = 175.1$ Hz, C-2), 115.1 (C-8), 120.1 (C-10), 122.3 (C-5), 127.1 (C-6), 128.3 (d, $J = 3.0$ Hz, Ph), 128.9 (Ph), 129.0 (d, $J = 1.5$ Hz, Ph), 135.5 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 135.6 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 138.9 (C-7), 159.5 (d, $J = 14.3$ Hz, C-9), 188.2 (d, $J = 15.1$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.0$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrO}_5\text{P}$: 487.0310; observado: 487.0340. HPLC: 74% ee, columna Daicel Chiralpak IA (n -heptano: i -PrOH = 85:15, velocidad de flujo 1 mL/min).

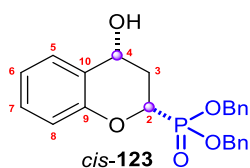
(6-Nitro-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101j**.



Rendimiento: 15.9 mg (35%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.88$ -3.16 (m, 2H, H-3), 4.78 (ddd, $J = 12.5, 10.0, 4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.96-5.23 (m, 4H, CH_2OP), 7.04 (d, 9.1 Hz, H-8), 7.28-7.44 (m, 10H, H_{arom}), 8.28 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H, H-7), 8.65 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 36.9$ (C-3), 69.0 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_2OP), 69.1 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_2OP), 73.5 (d, $J = 173.6$ Hz, C-2), 119.3 (C-8), 120.7 (C-10), 123.5 (C-5), 128.4 (d, $J = 3.0$ Hz, Ph), 128.9 (d, $J = 0.8$ Hz, Ph), 129.2 (Ph), 130.5 (C-6), 135.3 (d, $J = 5.3$ Hz, C_{ipso}), 135.4 (d, $J = 5.3$ Hz, C_{ipso}), 142.7 (C-7), 164.3 (d, $J = 12.1$ Hz,

C-9), 187.3 (d, $J = 13.5$ Hz, C=O) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.4$ ppm. HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NNaO}_7\text{P}$: 476.0875; observado: 476.0826. HPLC: 79% ee, columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano:AcOEt = 60:40, velocidad de flujo 1 mL/min).

cis-(4-Hidroxicroman-2-il)fosfonato de dibencilo **123**.



En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 40.8 mg (0.1 mmol) del (4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101a** y 1.5 mL de una mezcla MeOH: CH_2Cl_2 (3:1). El matraz se colocó en un baño de hielo a 0 °C, y se agregaron lentamente 11.6 mg (0.3 mmol) de NaBH_4 . La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1.0 h a 0 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron sucesivamente una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), salmuera (5 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, filtró y evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando AcOEt:Hex (50:50) como eluyente, obteniendo el compuesto *cis*-**123** (41.0 mg, 99%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.23$ (ddt, $J = 14.3, 6.9, 6.0$ Hz, 1H, H-3), 2.44 (dddd, $J = 24.2, 14.3, 5.5, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 3.59 (s, 1H, OH), 4.50 (ddd, $J = 10.5, 6.9, 4.7$ Hz, 1H, H-2), 4.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-4), 4.91-5.10 (m, 4H, CH_2OP), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 6.88 (dd, $J = 7.5, 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.08 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 1H, H-7), 7.21-7.33 (m, 10H, H_{arom}), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.8$ (C-3), 64.5 (d, $J = 11.0$ Hz, C-4), 69.6 (d, $J = 169.1$ Hz, C-2), 68.3 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_2OP), 69.1 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_2OP), 116.6 (C-8), 121.7 (C-6), 125.0 (C-10), 128.1 (C-5), 128.3 (C-7), 128.6 (d, $J = 5.0$ Hz, Ph), 128.7 (d, $J = 2.5$ Hz, Ph), 129.3 (d, $J = 3.0$ Hz, Ph), 135.7 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 136.1 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{ipso}), 152.8 (d, $J = 6.0$ Hz, C-9) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.3$ ppm. HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NaO}_5\text{P}$: 433.1181; observado: 433.1198. HPLC: 81% ee, columna Phenomenex i-Amilosa-1 (*n*-heptano:*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL/min).

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

Figura S1. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) espectro del *rac-cis*-(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **43**.

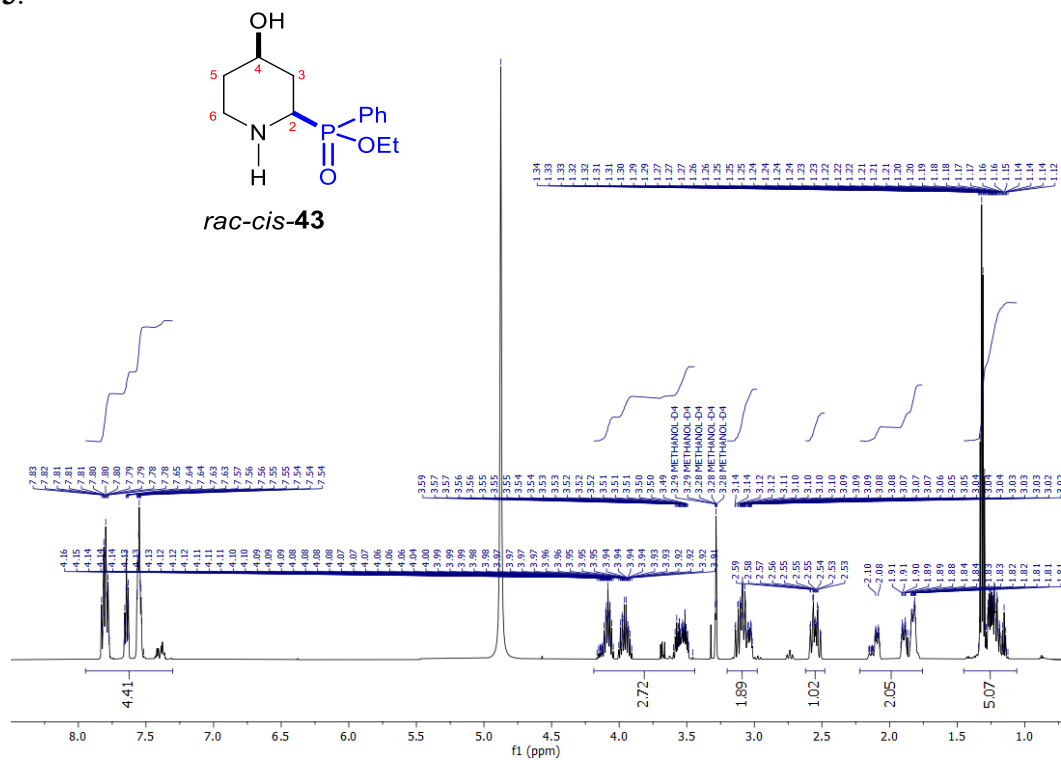


Figura S2. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CD_3OD) espectro de *rac-cis*-**43**.

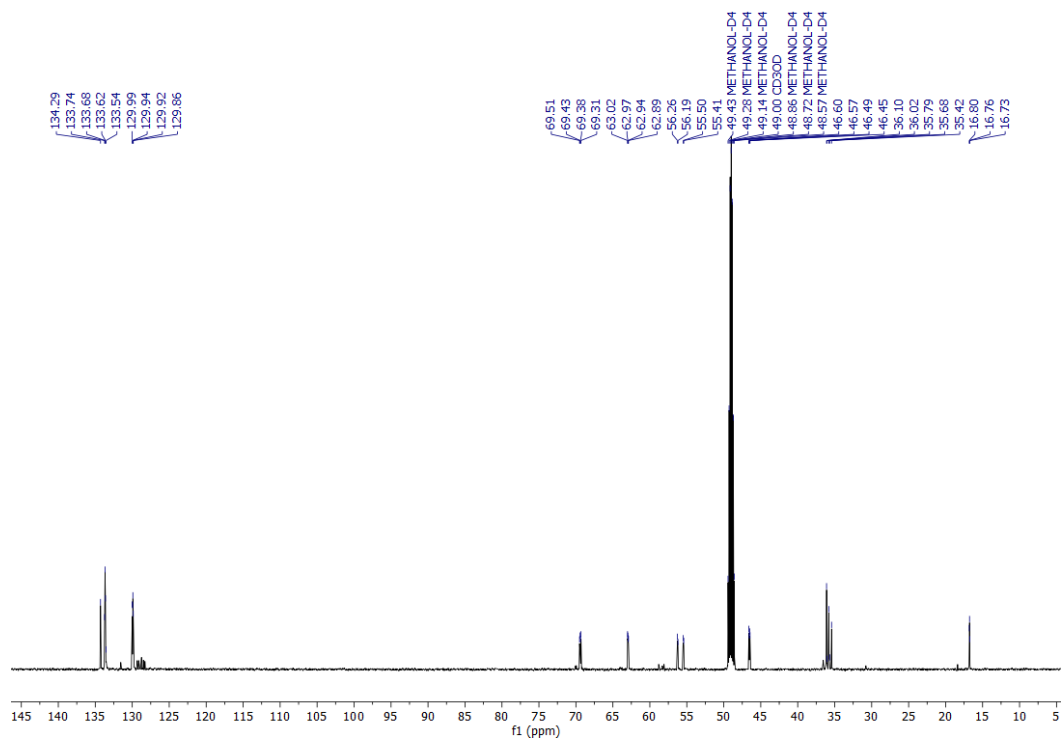


Figura S3. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CD_3OD) espectro de *rac-cis-43*.

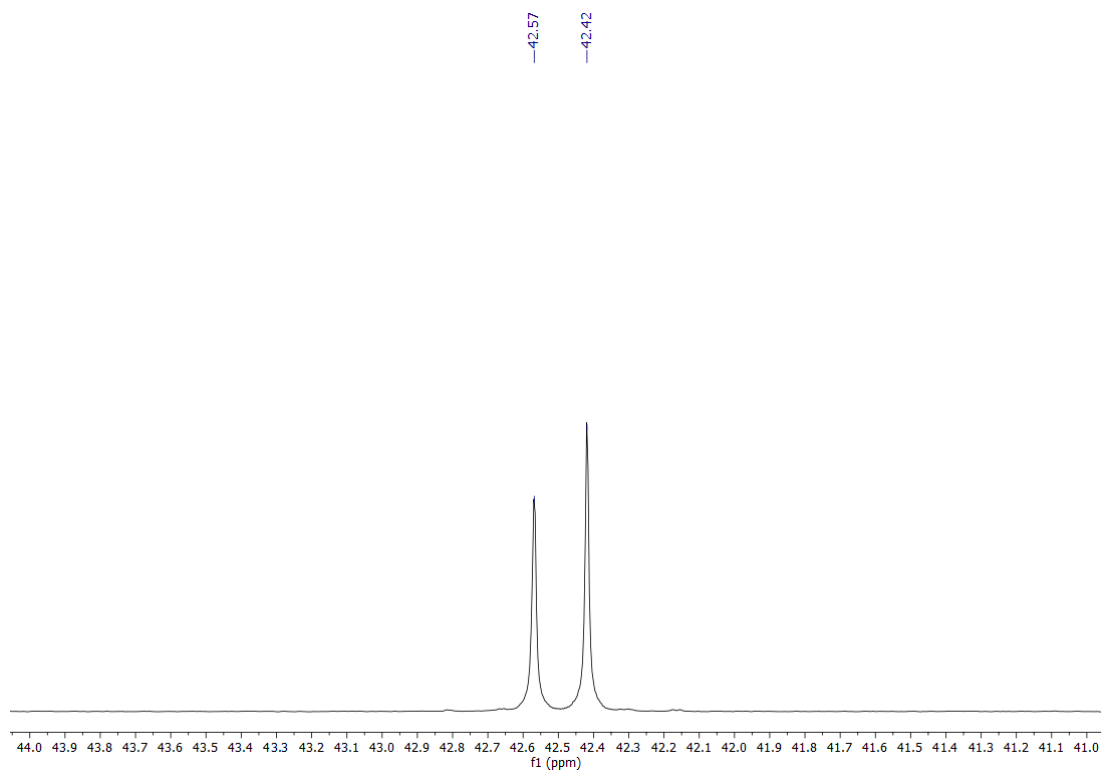


Figura S4. Espectro de RMN 2D NOESY de *rac-cis-43*.

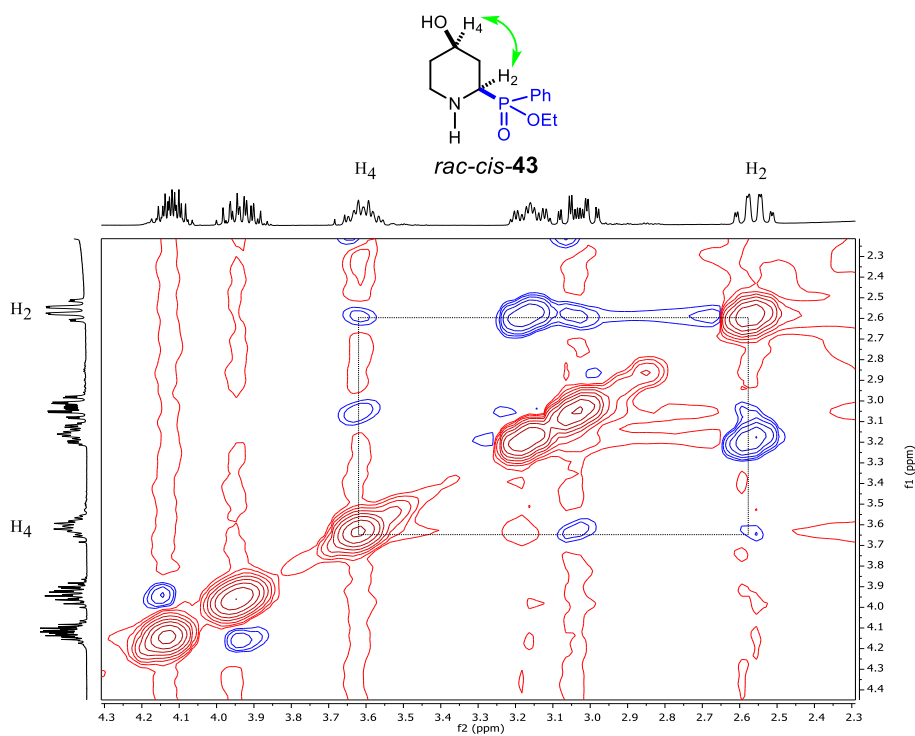


Figura S5. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) espectro del *rac-trans*-(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfinato de etilo **44**.

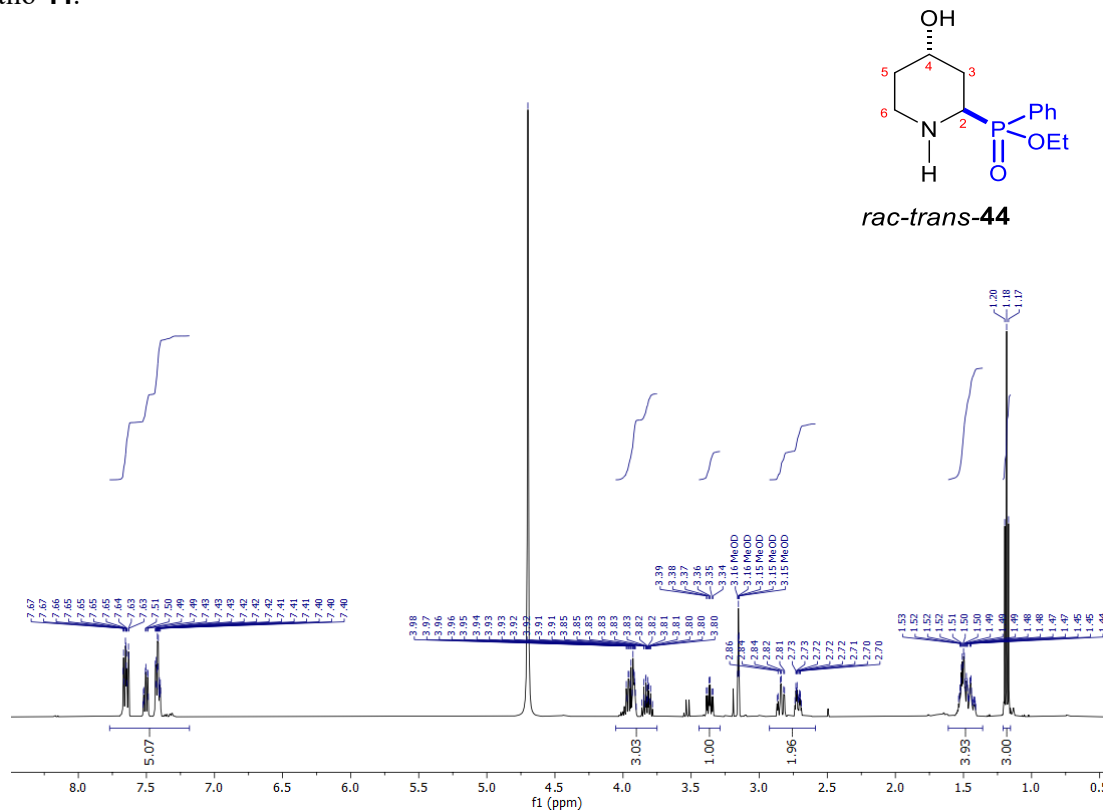


Figura S6. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CD_3OD) espectro de *rac-trans*-44.

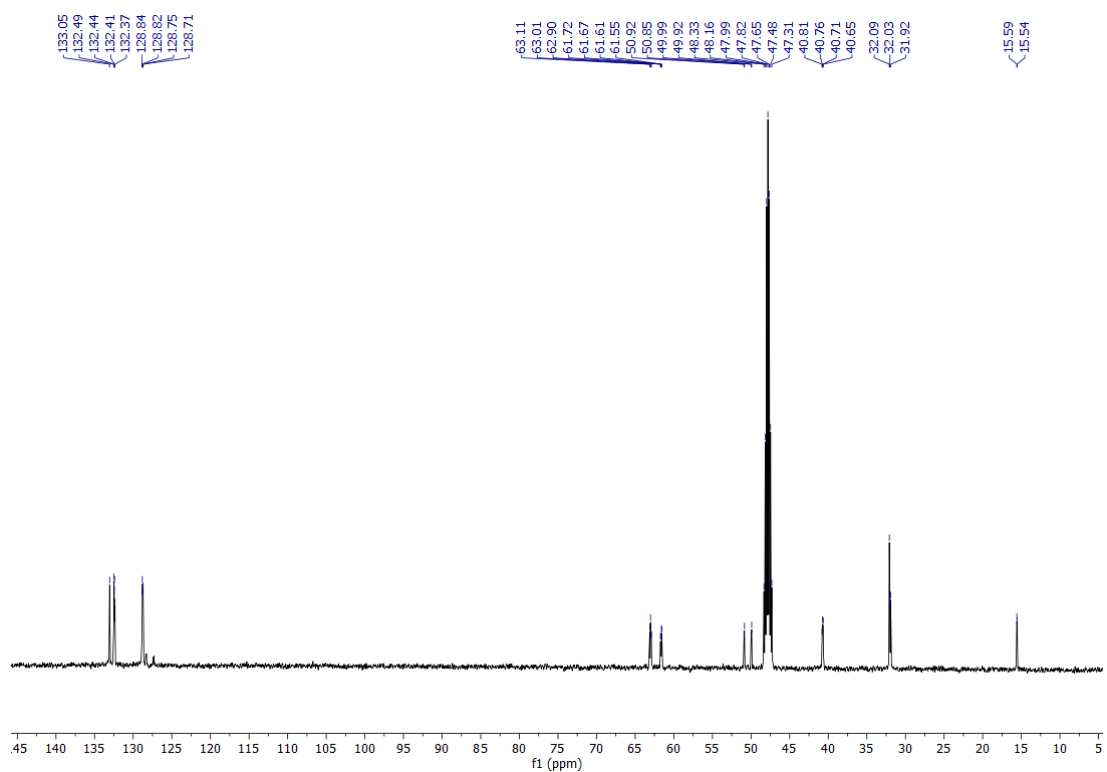


Figura S7. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CD_3OD) espectro de *rac-trans*-44.

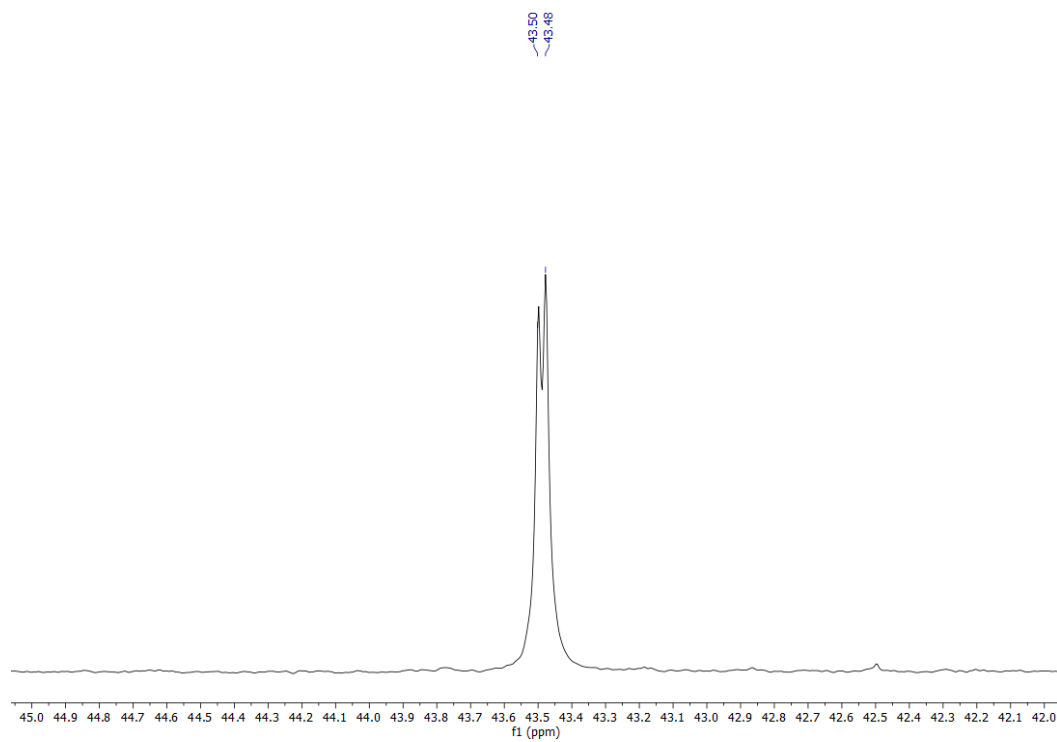


Figura S8. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) espectro del ácido *rac-cis*-(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfínico 49.

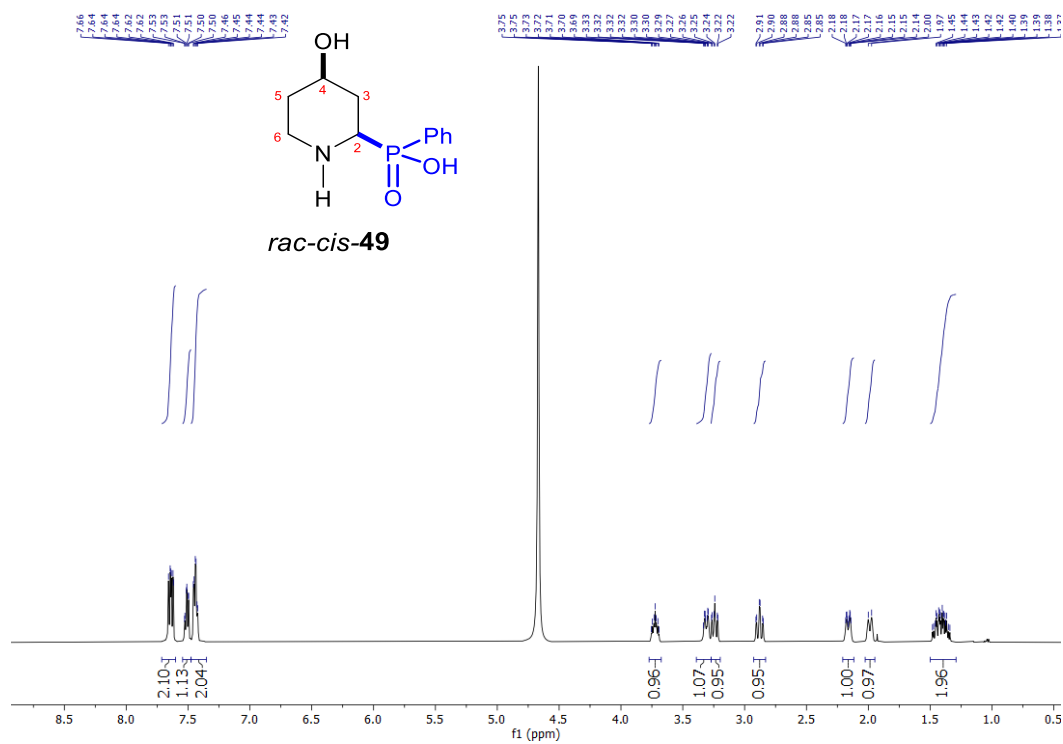


Figura S9. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, D_2O) espectro de *rac-cis*-49.

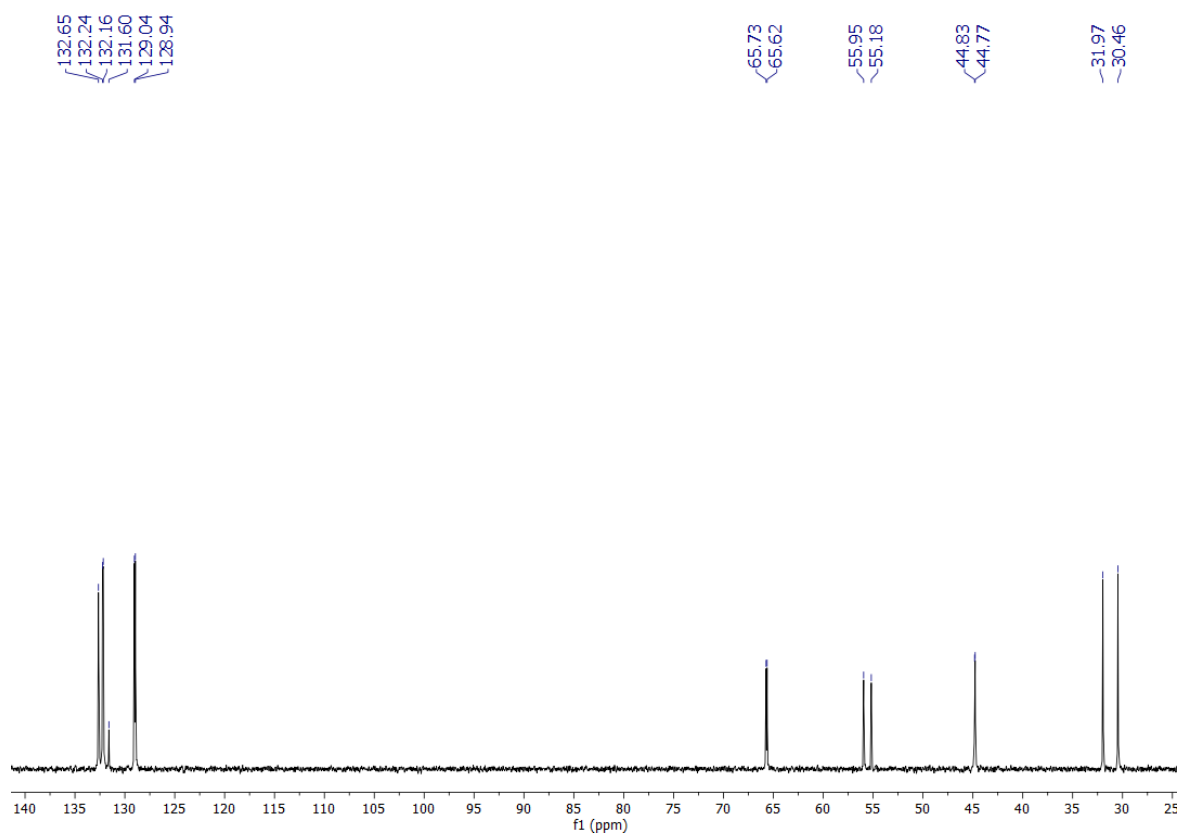


Figura S10. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CD_3OD) espectro de *rac-cis*-49.

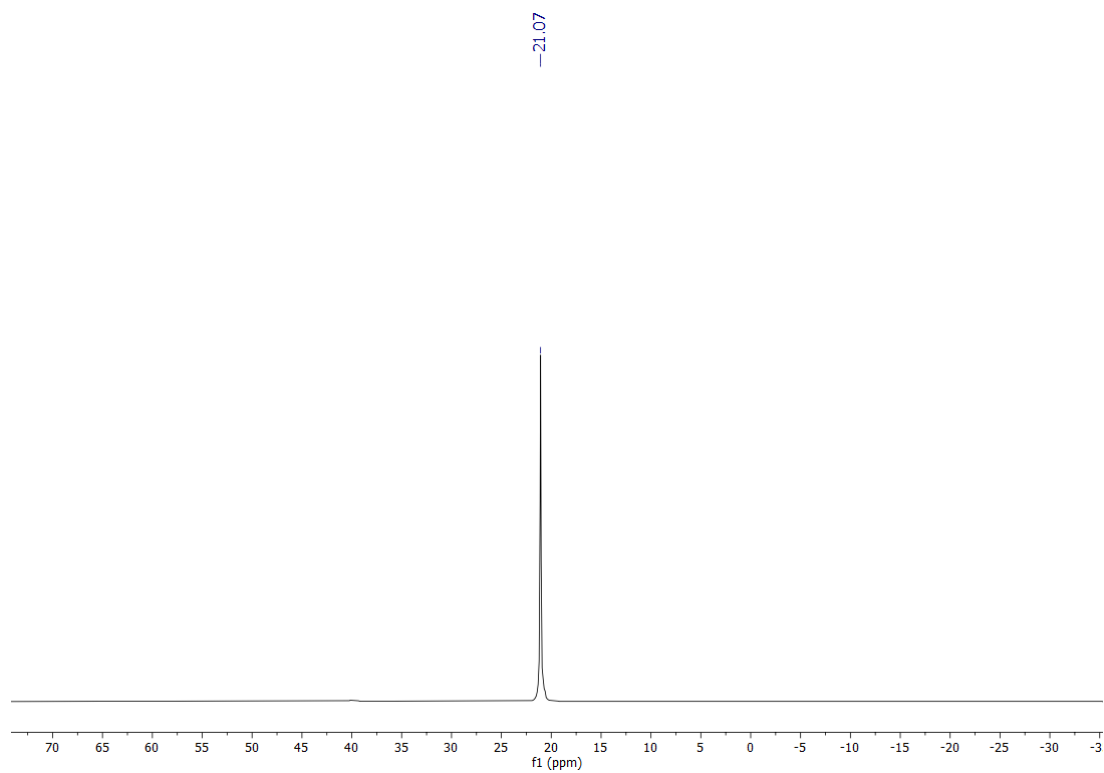


Figura S11. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) espectro del ácido *rac-trans*-(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilfosfínico **52**.

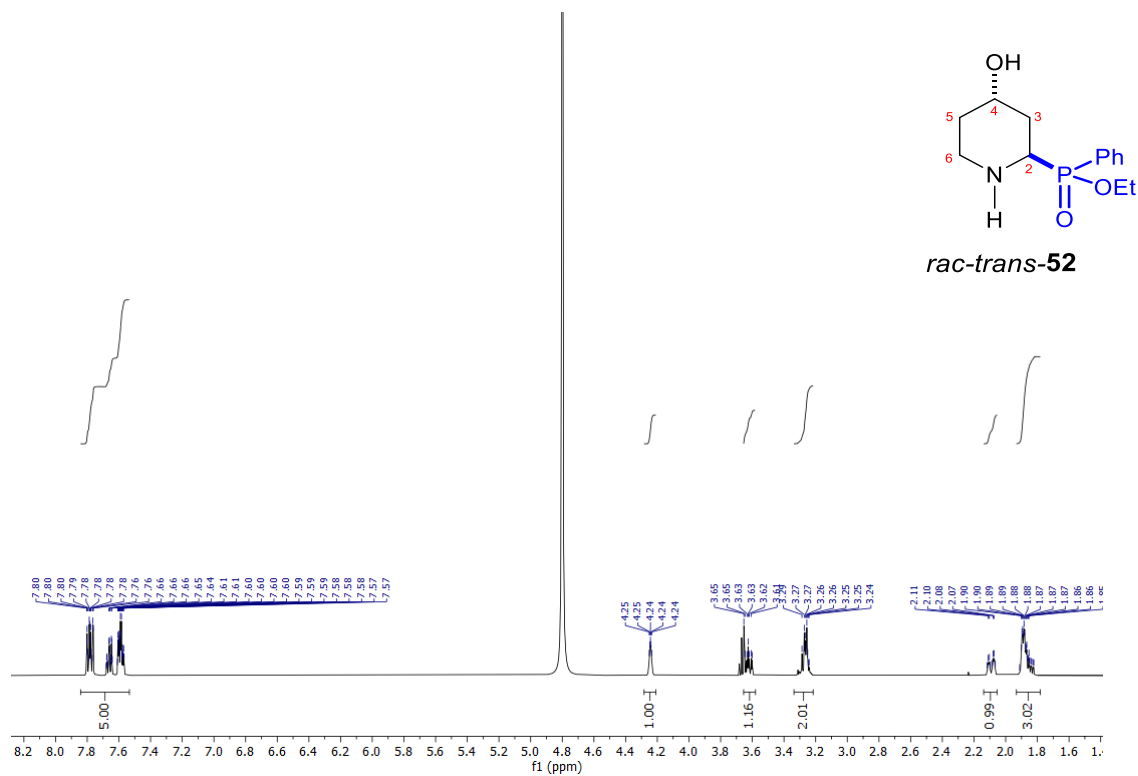


Figura S12. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, D_2O) espectro de *rac-trans*-**52**.

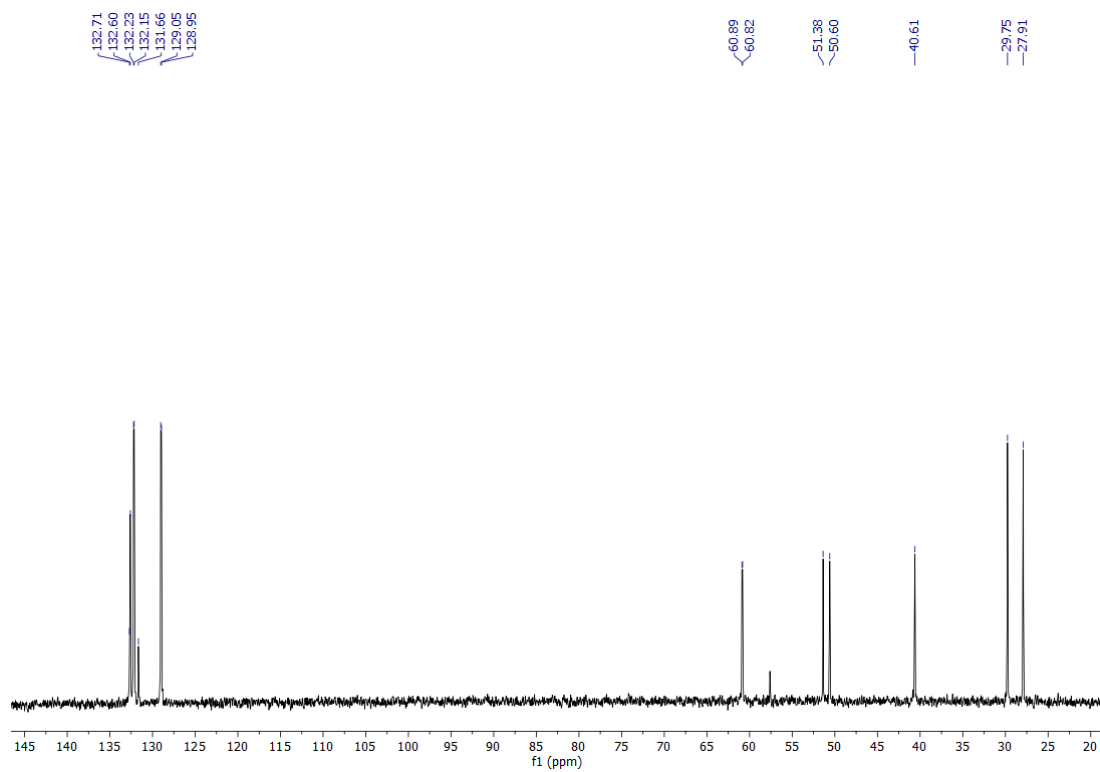


Figura S13. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, D_2O) espectro de *rac-trans*-**52**.

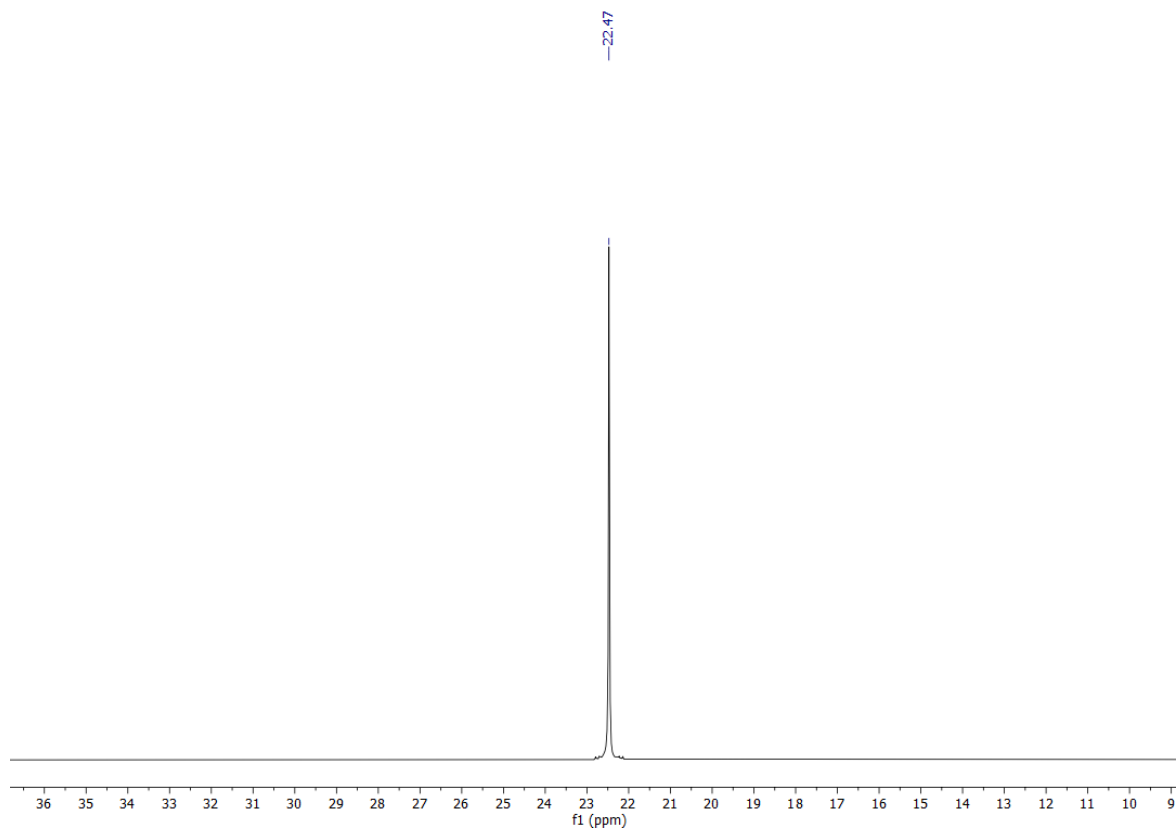


Figura S14. Espectro de RMN 2D NOESY de *rac-trans*-**52**.

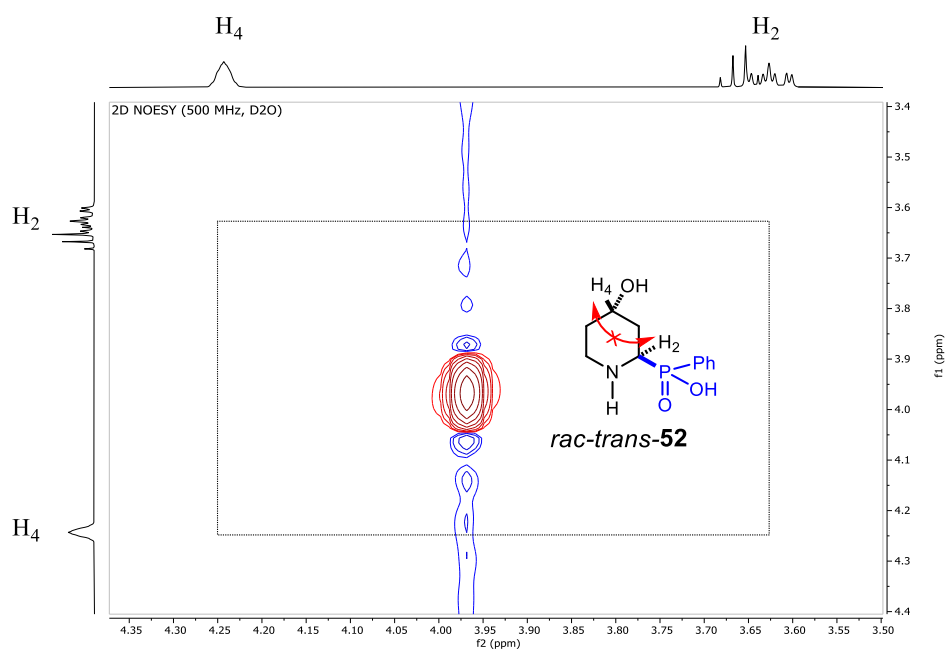


Figura S15. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) espectro del (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de bencilo **55**.

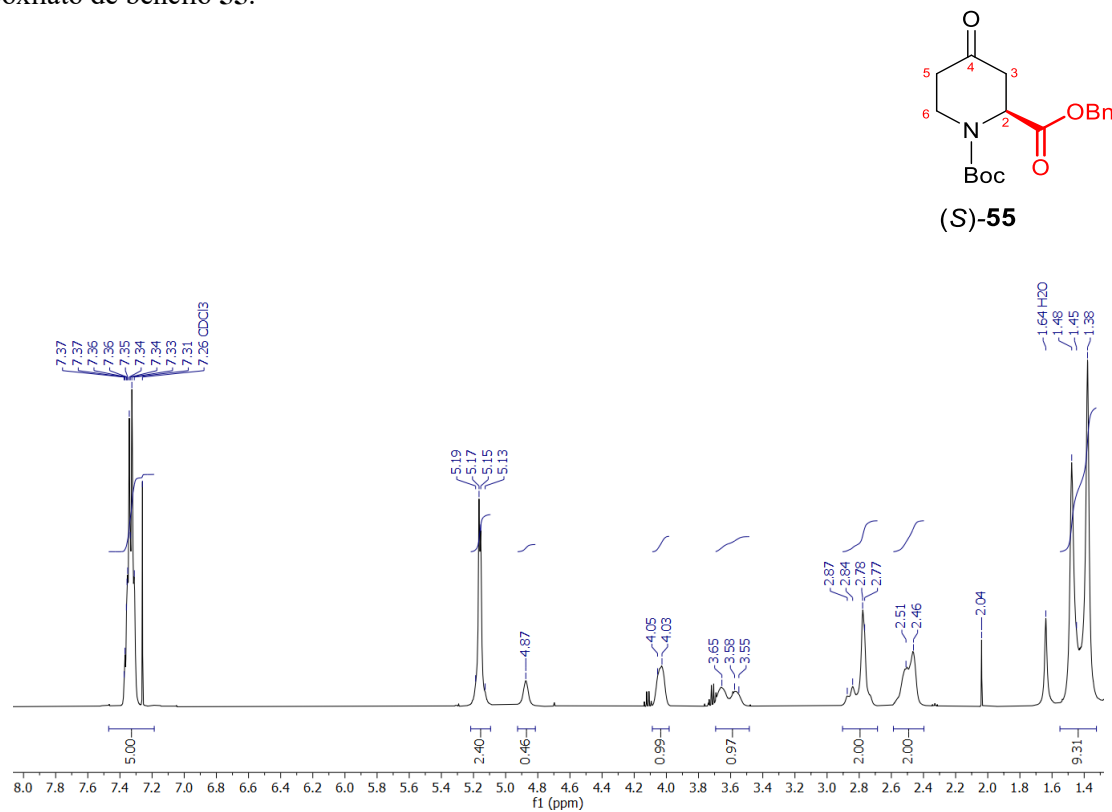


Figura S16. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3) espectro de (*S*)-**55**.

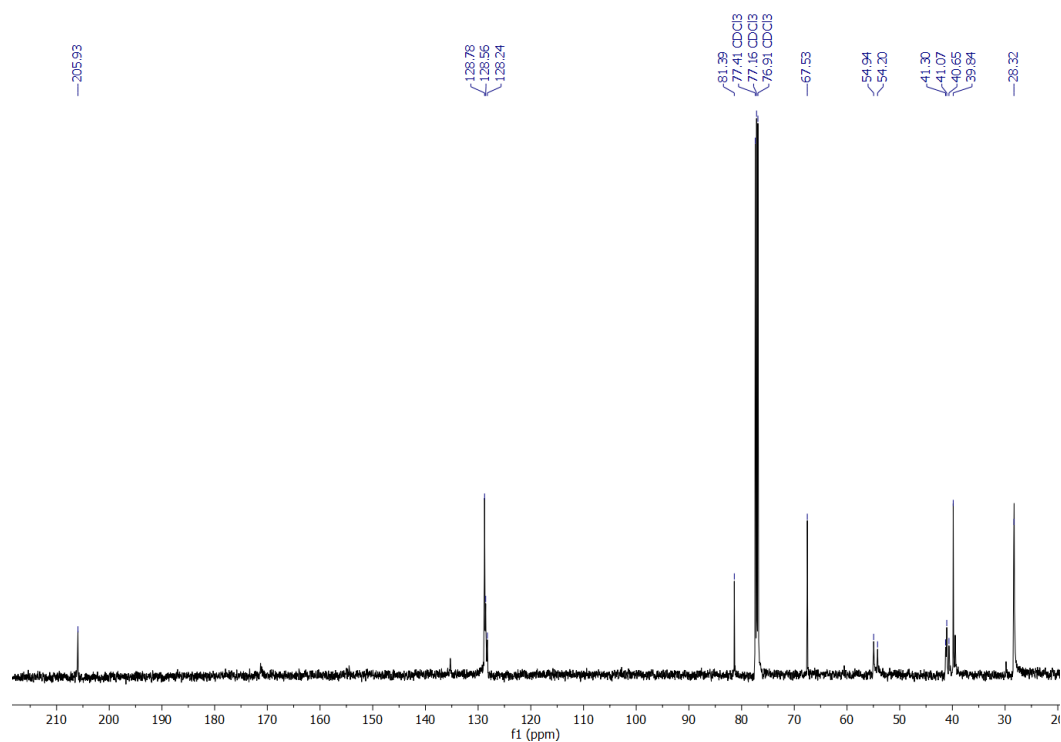


Figura S17. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) espectro del (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi piperidin-2-carboxilato de bencilo **56**.

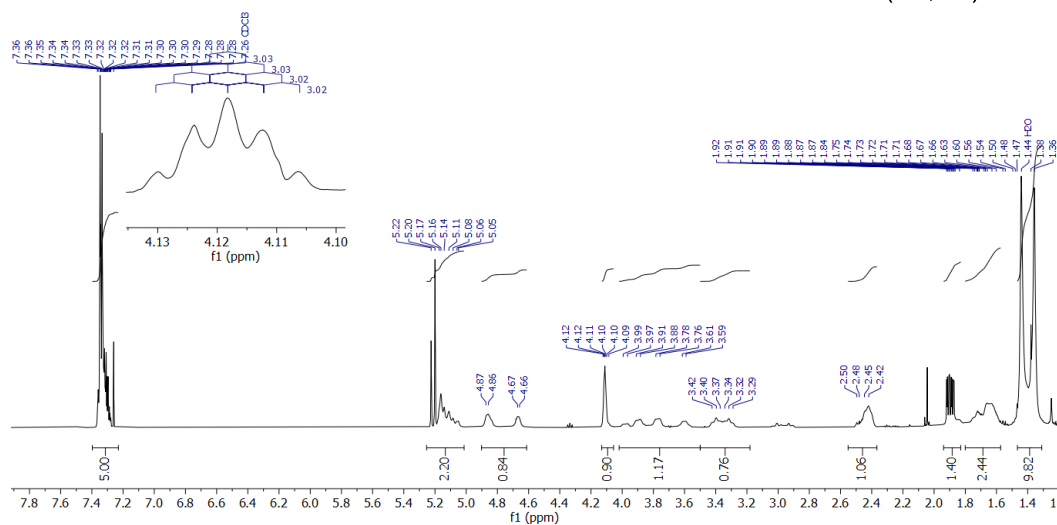
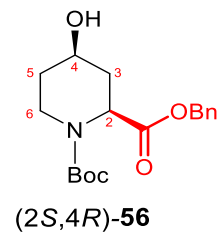


Figura S18. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3) espectro de (2*S*,4*R*)-**56**.

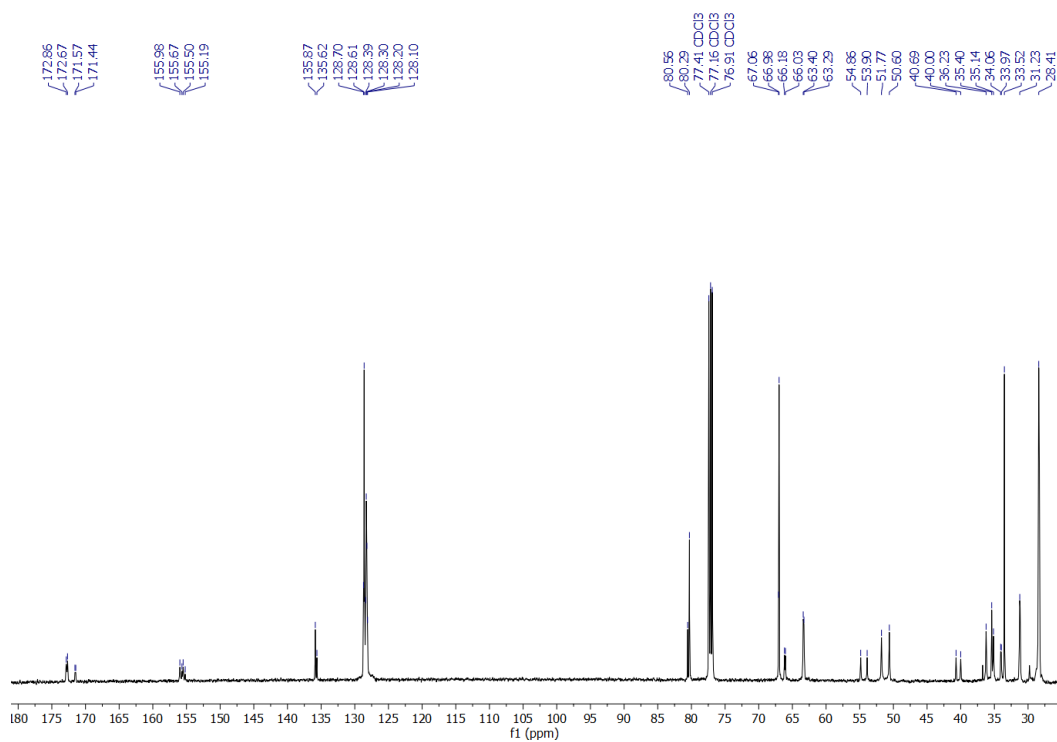


Figura S19. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) espectro del ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(*tert*-butildimetilsililoxy)-piperidin-2-carboxílico **58**.

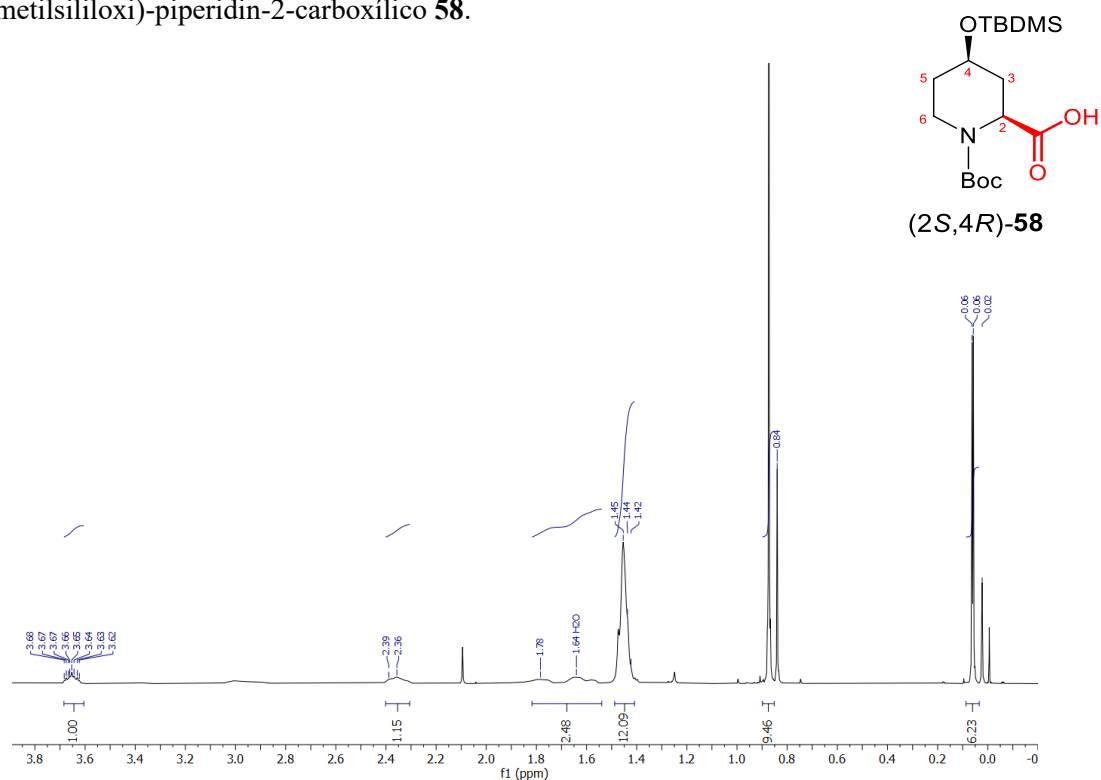


Figura S20. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3) espectro de (2*S*,4*R*)-**58**.

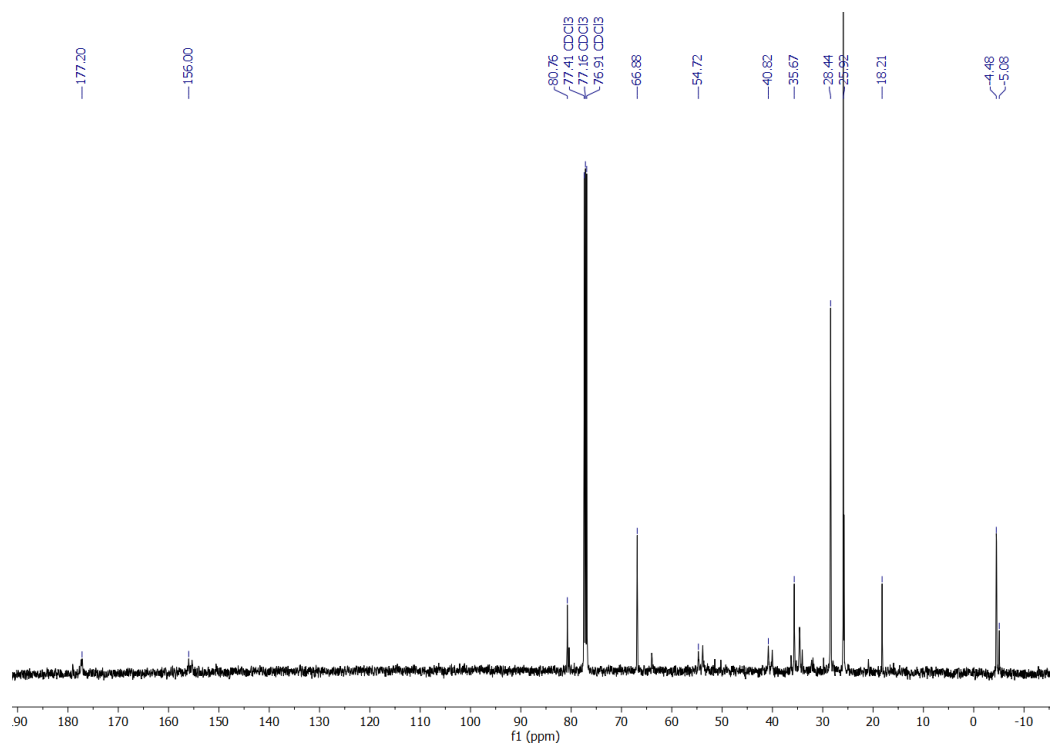


Figura S21. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) espectro del (*R*)-(3-*tert*-butildimetilsiloxi)-4-cianobutanoato de etilo **62**.

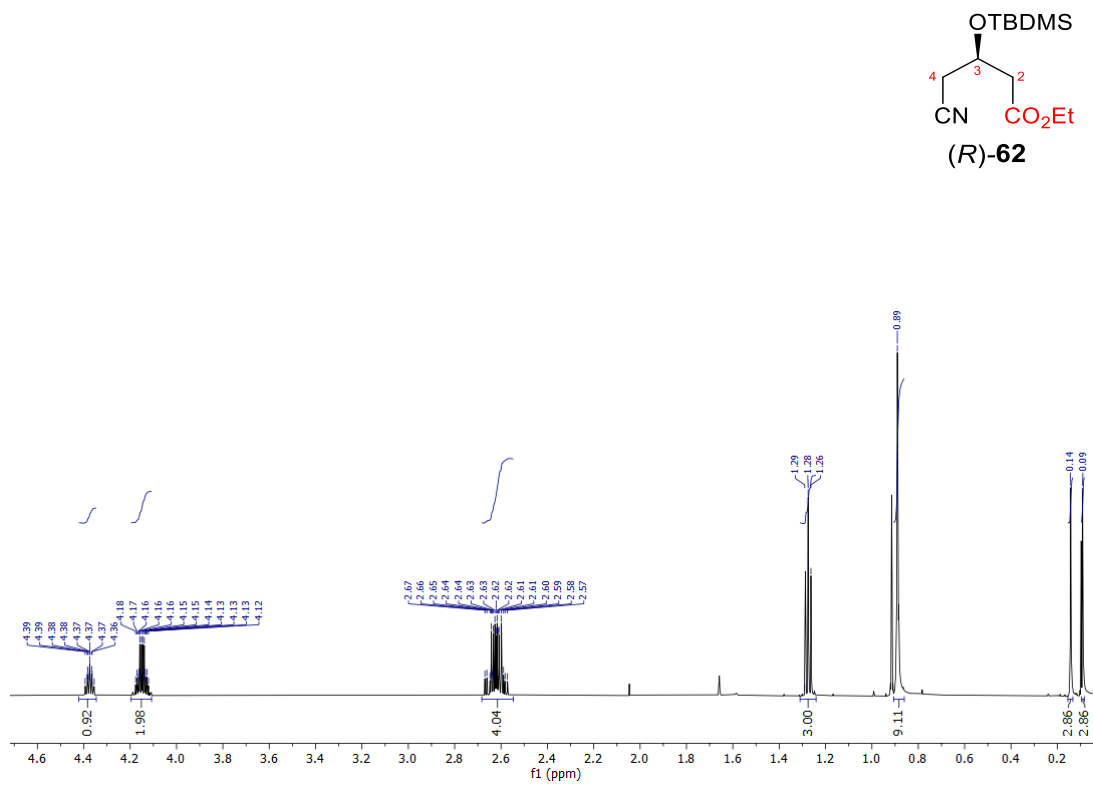


Figura S22. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (150 MHz, CDCl_3) espectro de (*R*)-**62**.

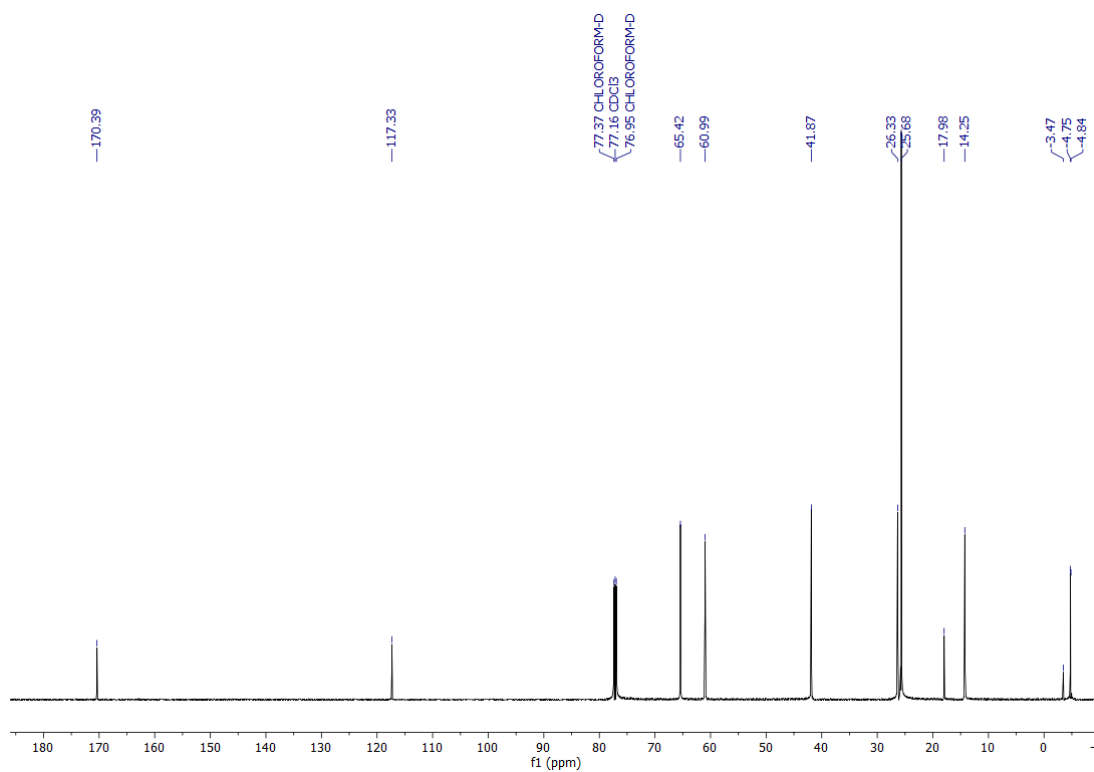


Figura S23. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) espectro de la (*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililo) piperidin-2-ona **63**.

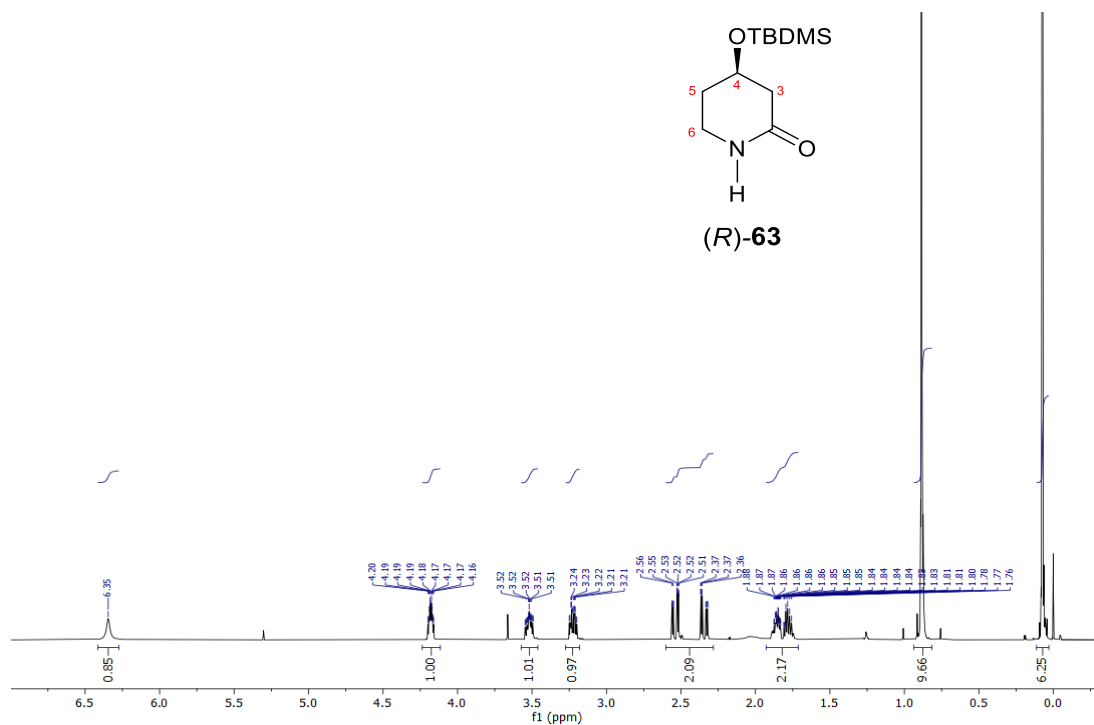


Figura S24. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3) espectro de (*R*)-**63**.

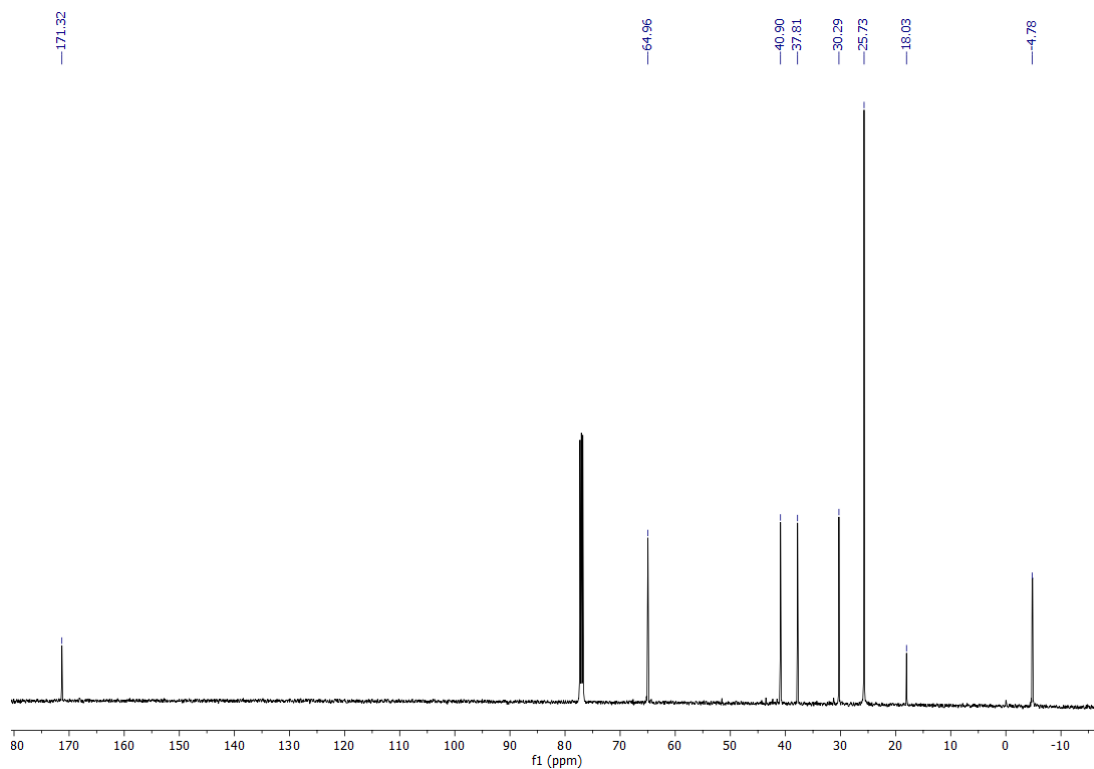


Figura S25. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) espectro de la (*R*)-(1-benciloxycarbonil-(4-(*tert*-butildimetilsililo) piperidin-2-one **64**.

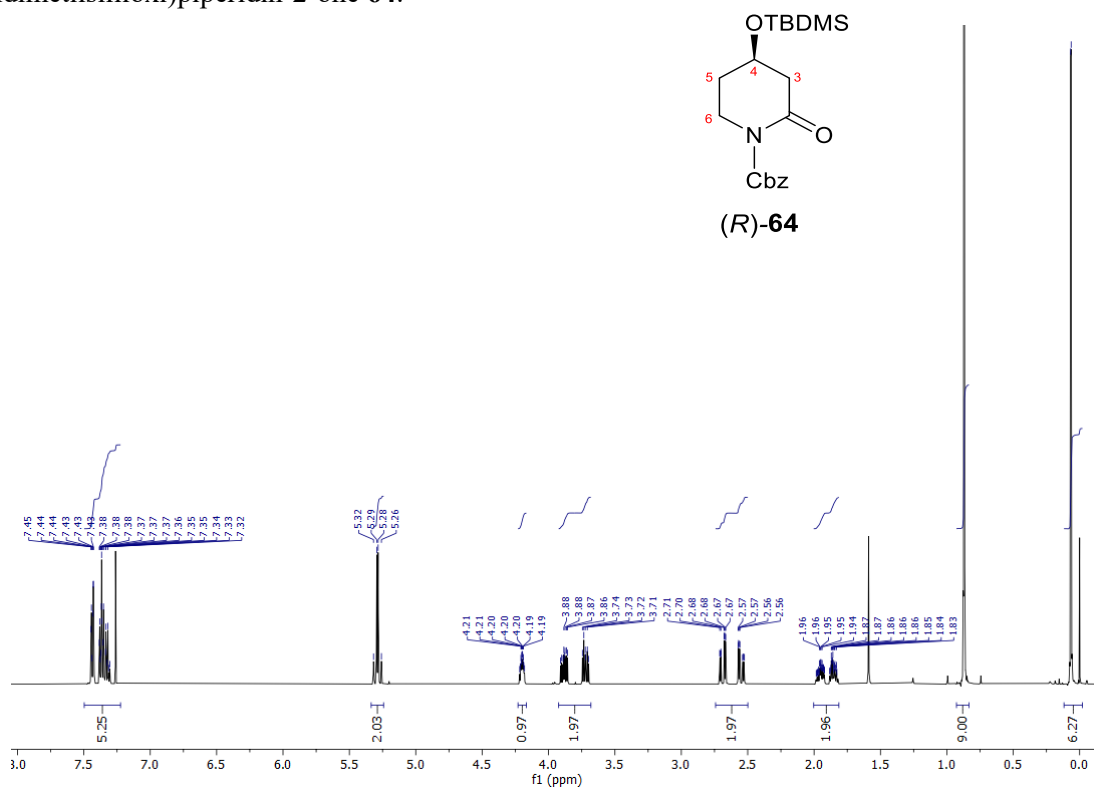


Figura S26. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3) espectro de (*R*)-**64**.

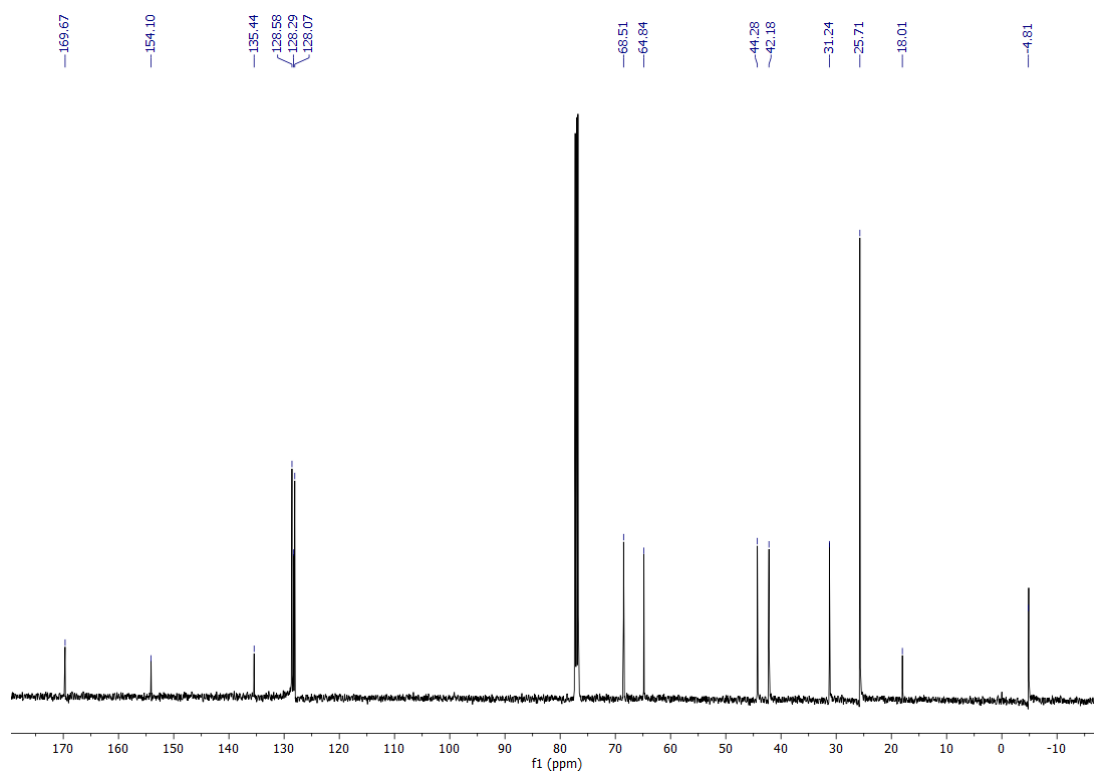


Figura S27. ^1H RMN (500 MHz, 75 °C, $\text{DMSO}-d_6$) espectro del (2*R*,4*R*)-(1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonatos de dietilo **39**.

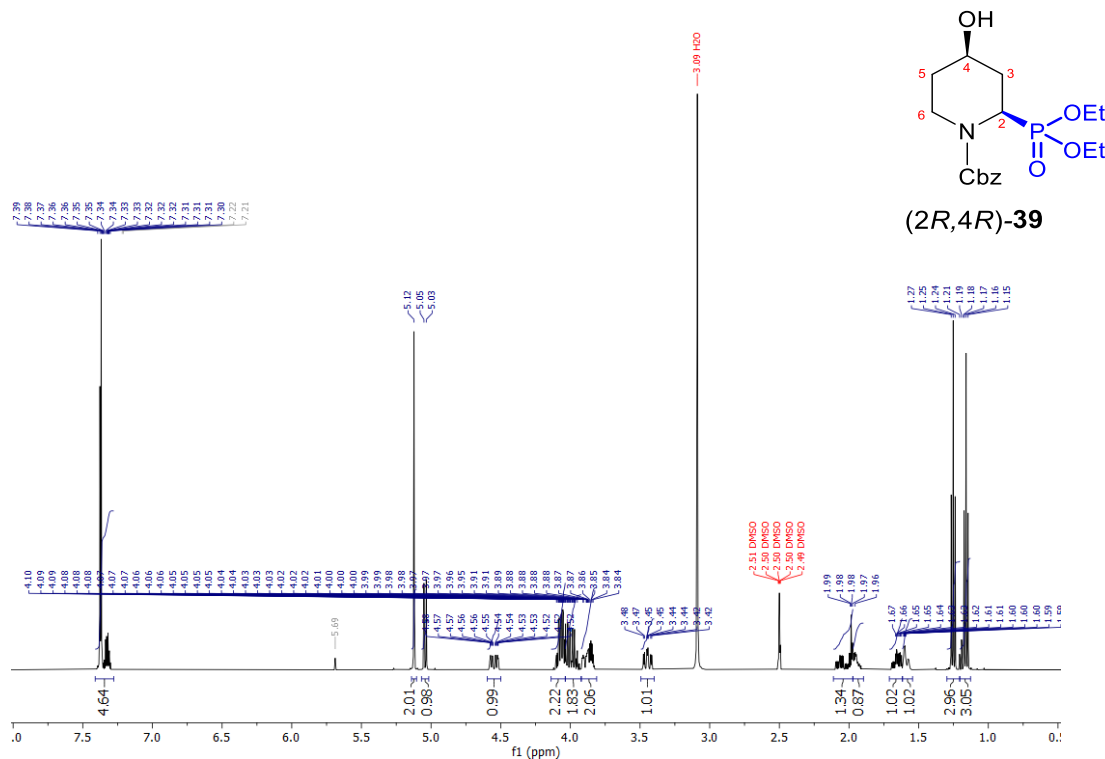


Figura S28. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, 75 °C, $\text{DMSO}-d_6$) espectro de (2*R*,4*R*)-**39**.

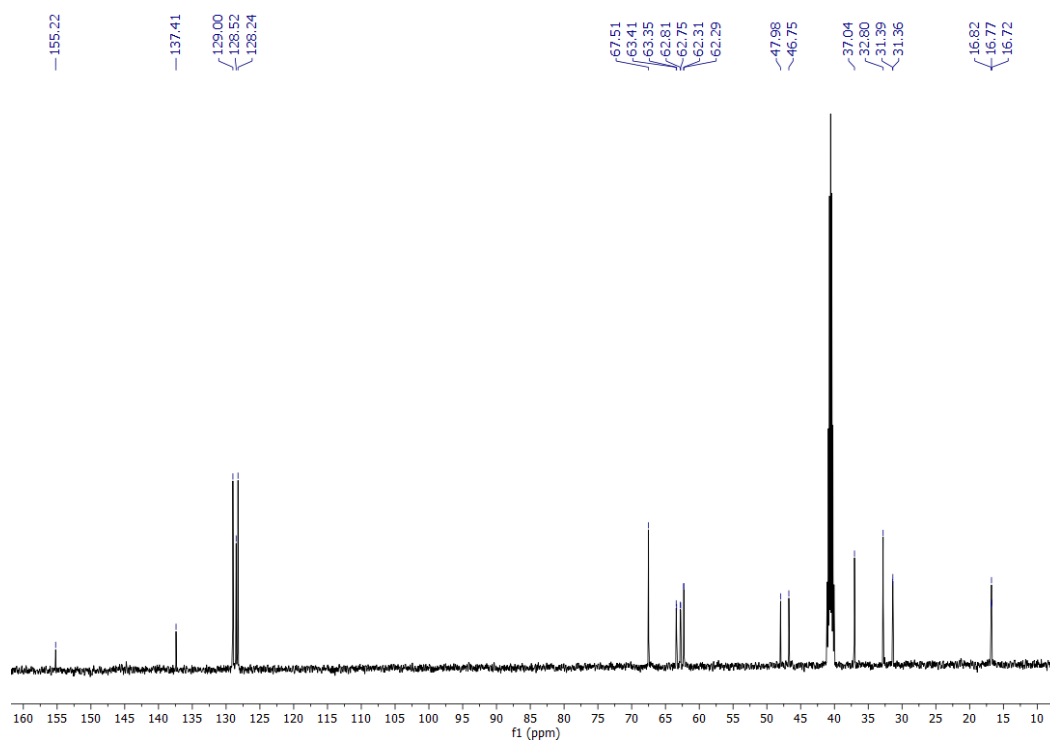


Figura S29. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, 75 °C, $\text{DMSO}-d_6$) espectro de (2*R*,4*R*)-**39**.

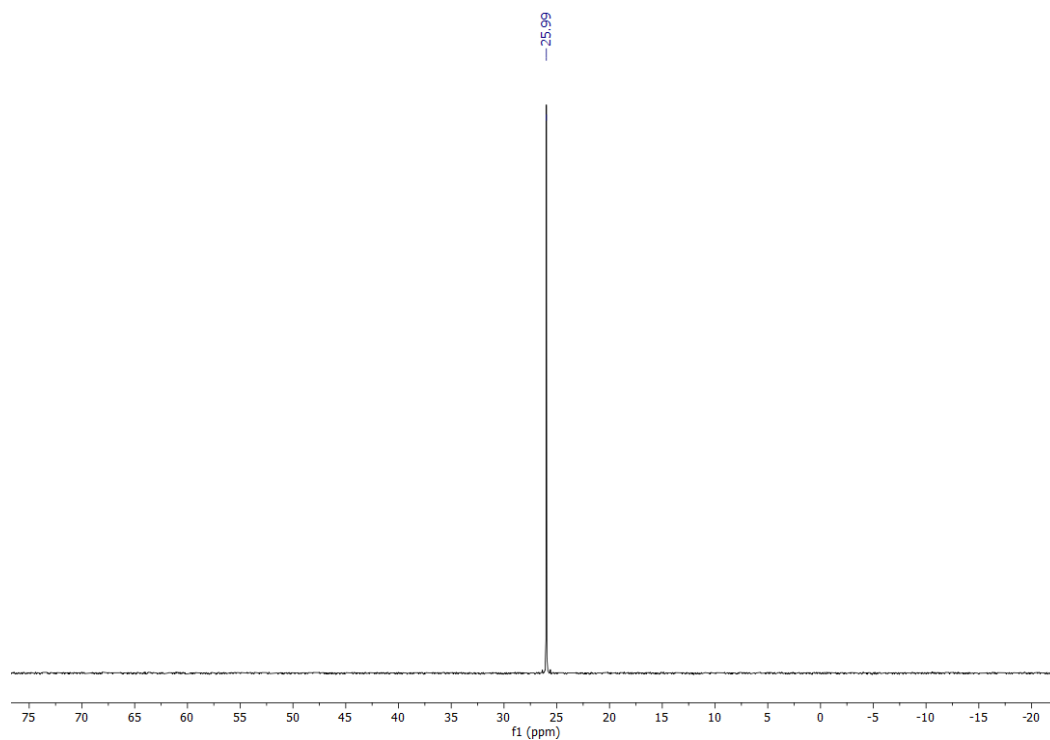


Figura S30. ^1H RMN (500 MHz, 75 °C, $\text{DMSO}-d_6$) espectro del (2*S*,4*R*)-(1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonatos de dietilo **67**.

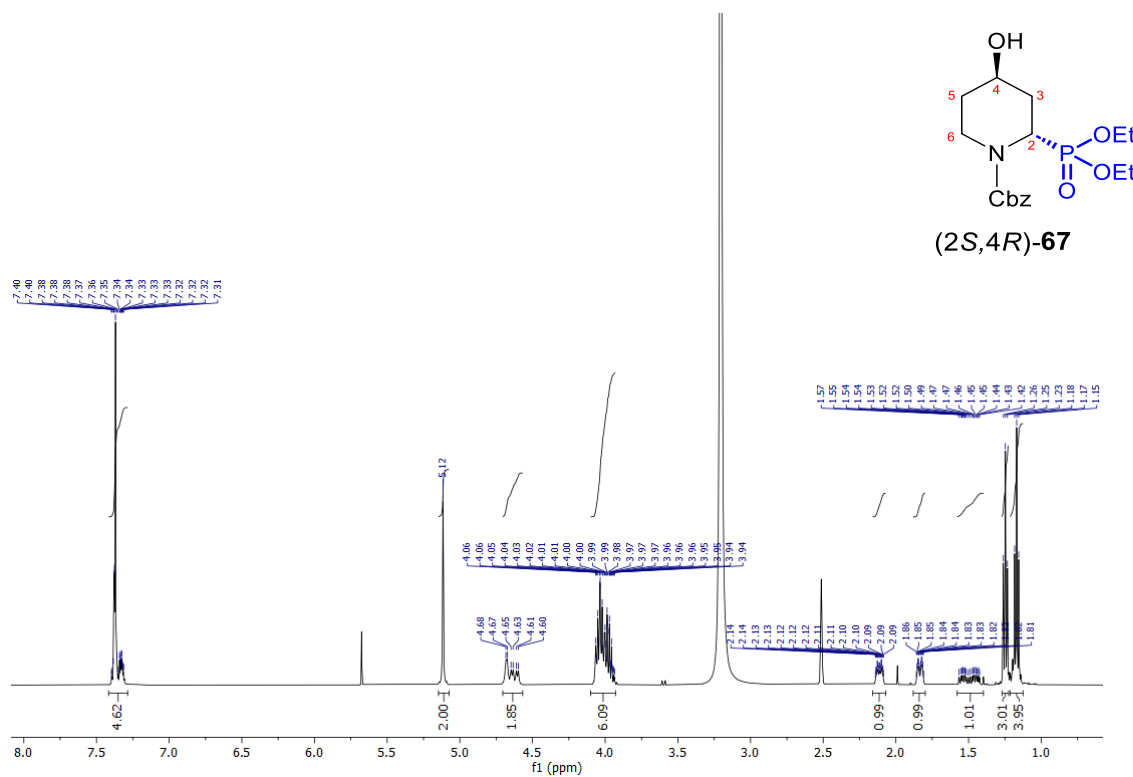


Figura S31. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, 75 °C, DMSO- d_6) espectro de (2*S*,4*R*)-67.

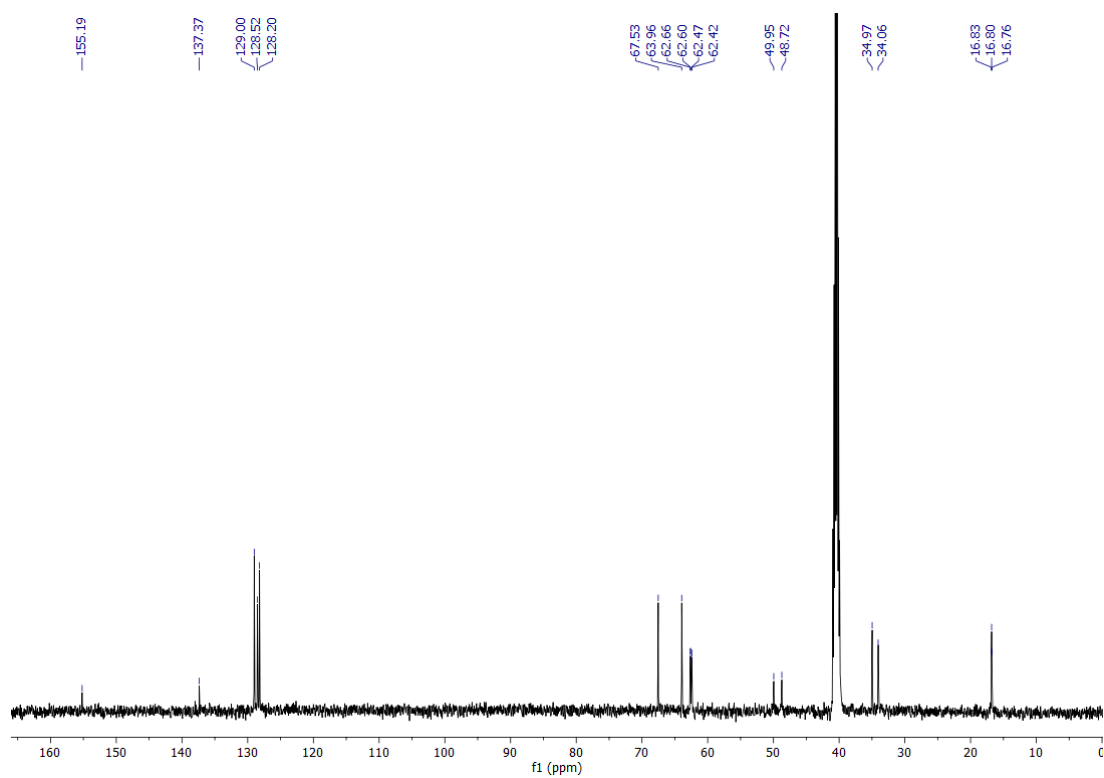


Figura S32. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, 75 °C, DMSO- d_6) espectro de (2*S*,4*R*)-67.

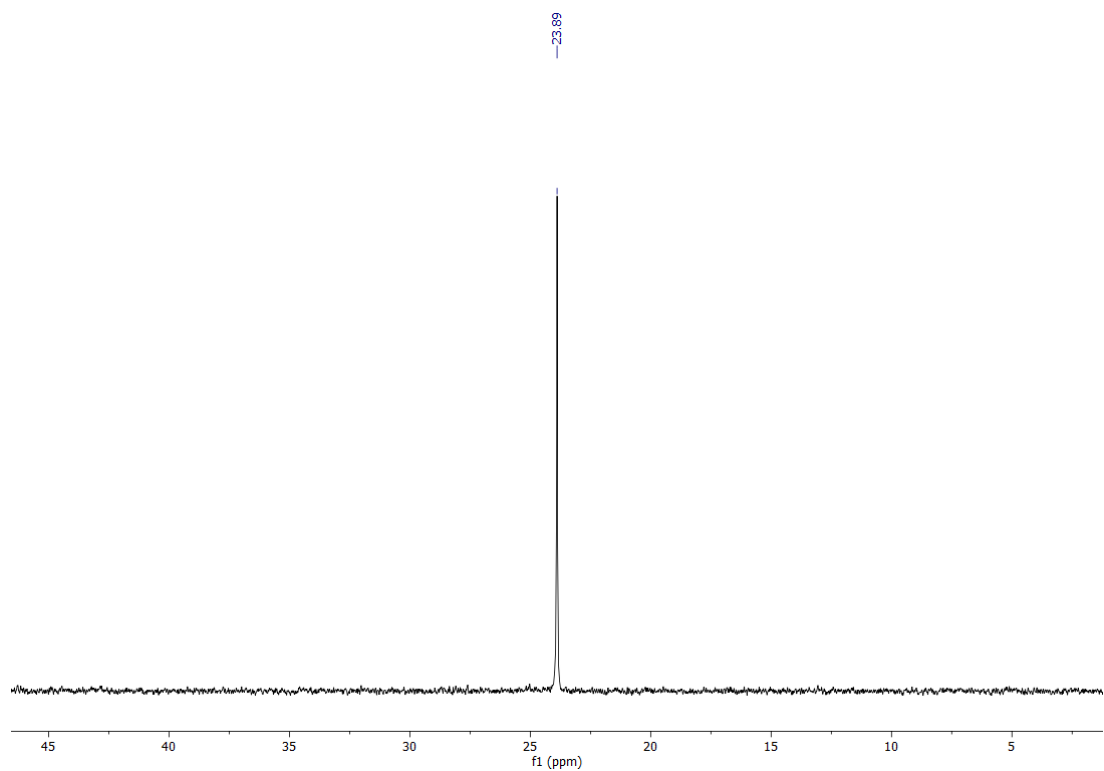


Figura S33. ^1H RMN (500 MHz, 75 °C, $\text{DMSO-}d_6$) espectro del (*R*)-(1-(benciloxycarbonil)-4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **38**.

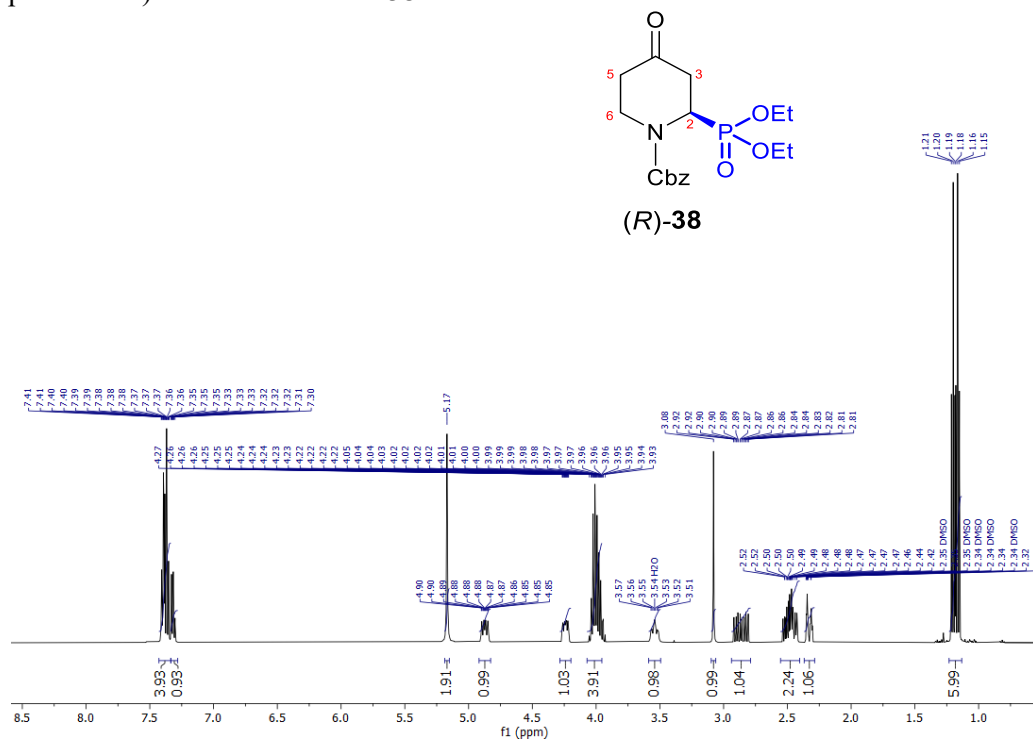


Figura S34. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, 75 °C, $\text{DMSO-}d_6$) espectro de (*R*)-**38**.

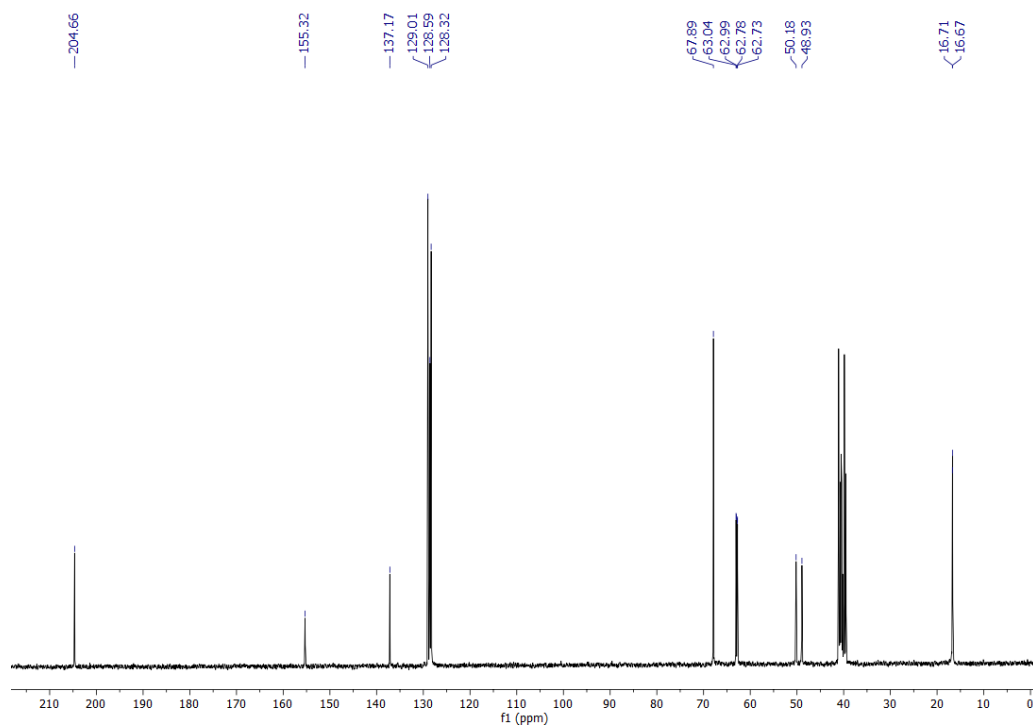


Figura S35. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, 75 °C, $\text{DMSO-}d_6$) espectro de (*R*)-**38**.

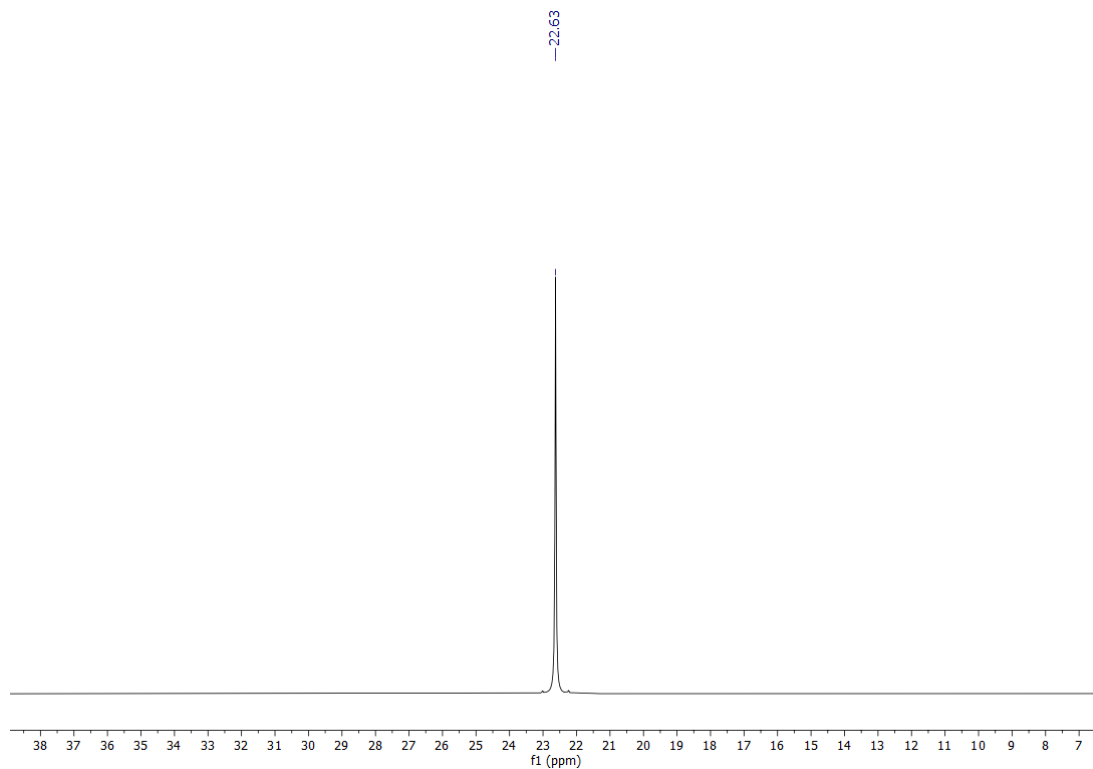


Figura S36. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) espectro del (*R*)-(4-oxopiperidin-2-il)fosfonato de dietilo **41**.

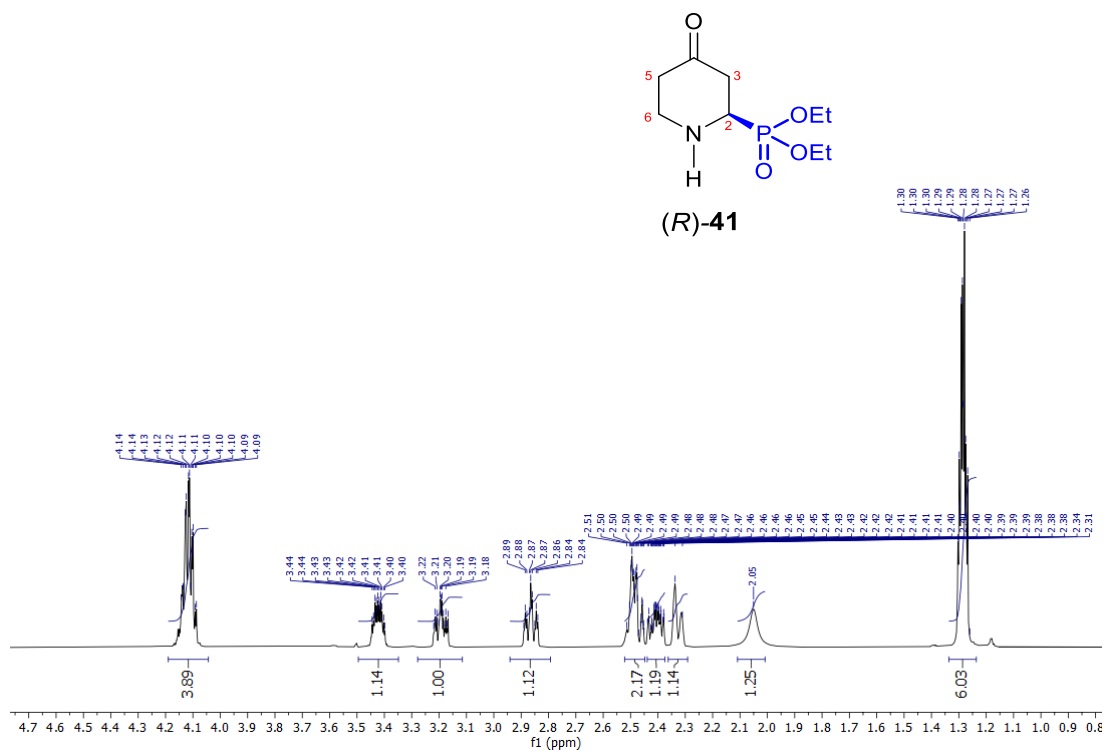


Figura S37. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3) espectro de (*R*)-**41**.

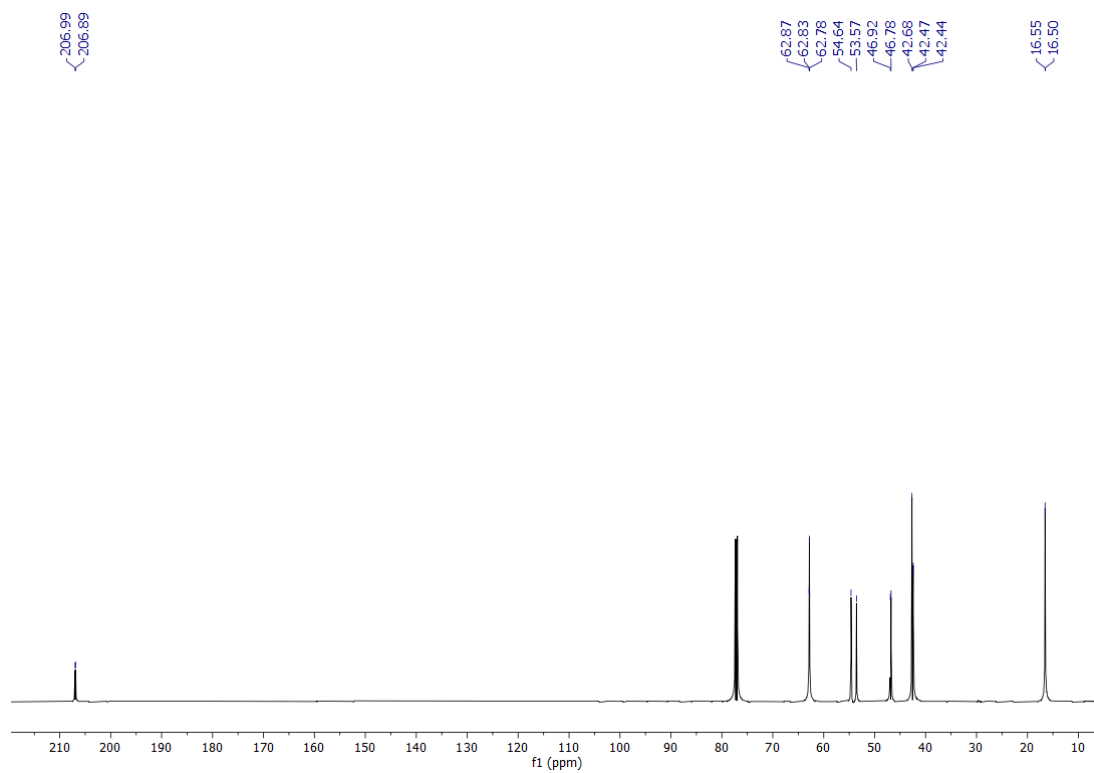


Figura S38. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CDCl_3) espectro de (*R*)-**41**.

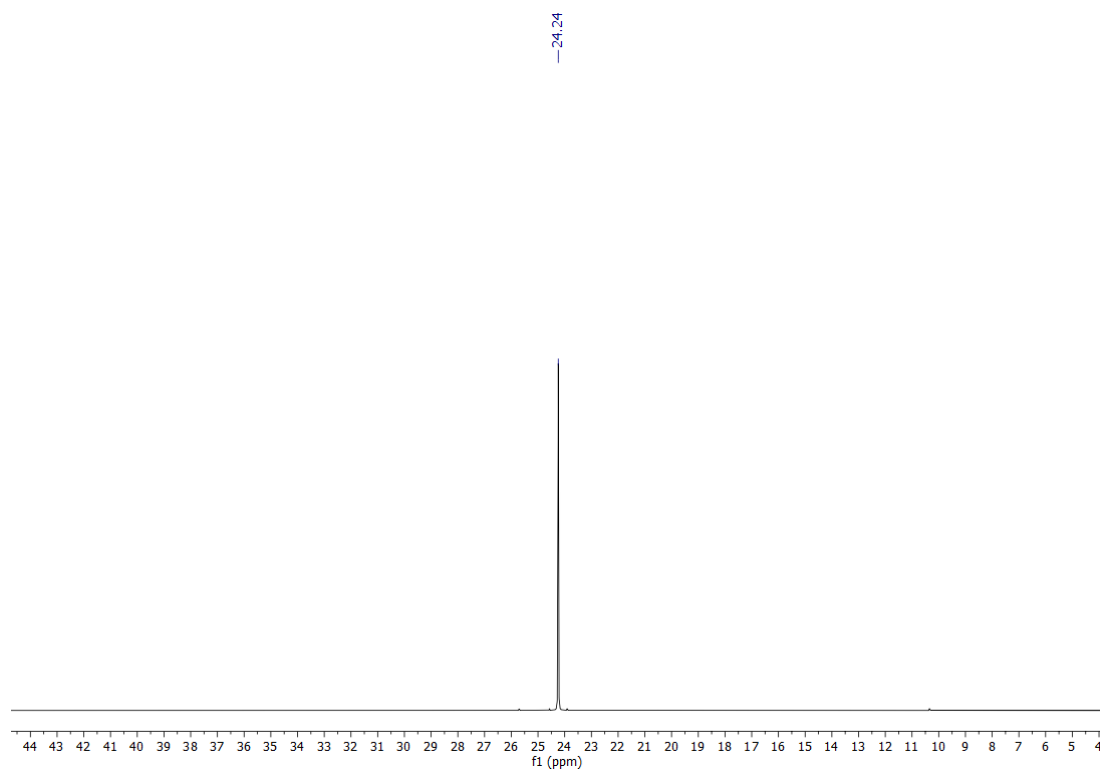


Figura S39. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) espectro del (2*R*,4*R*)-(4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonatos de dietilo **40**.

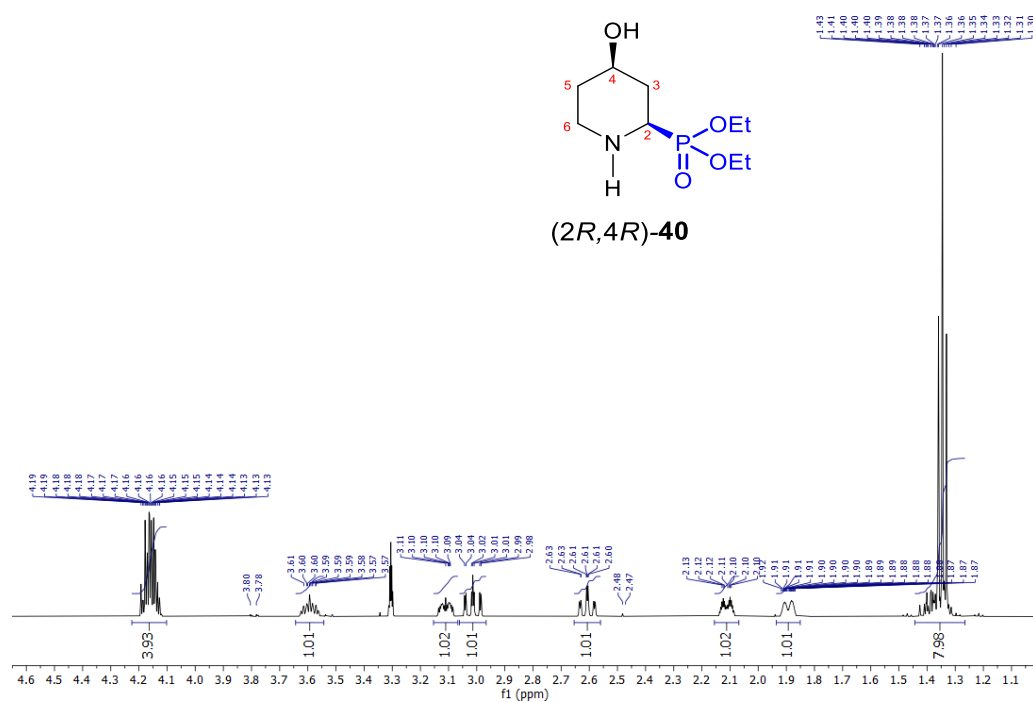


Figura S40. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CD_3OD) espectro de (2*R*,4*R*)-**40**.

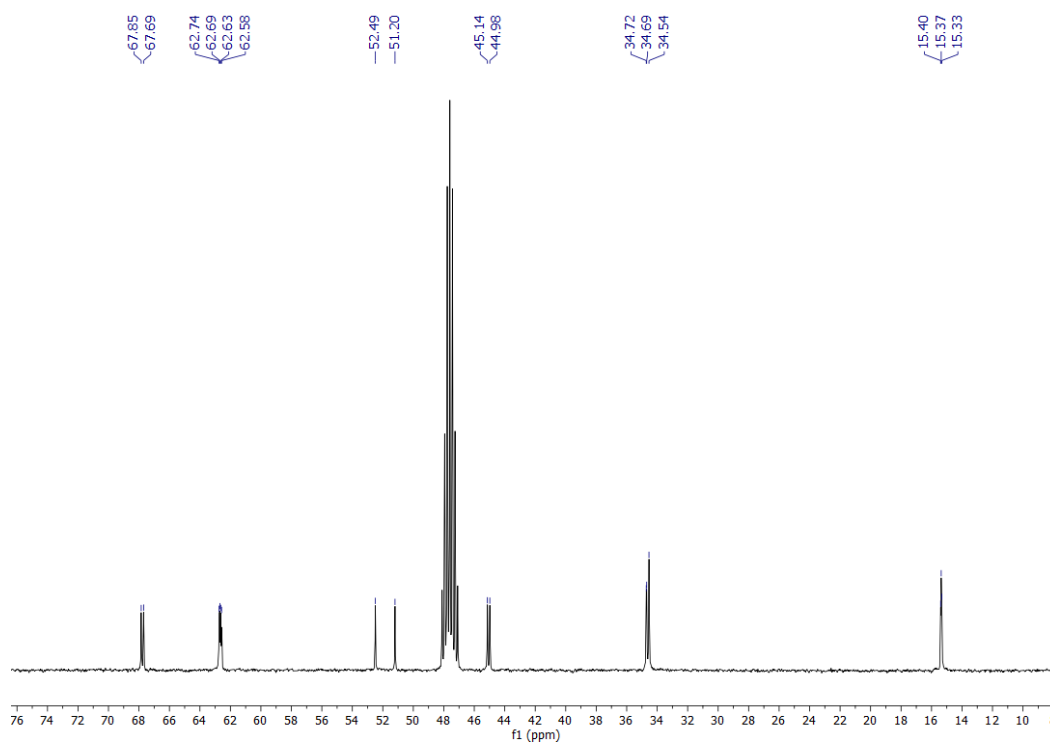


Figura S41. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CD_3OD) espectro de (2*R*,4*R*)-**40**.

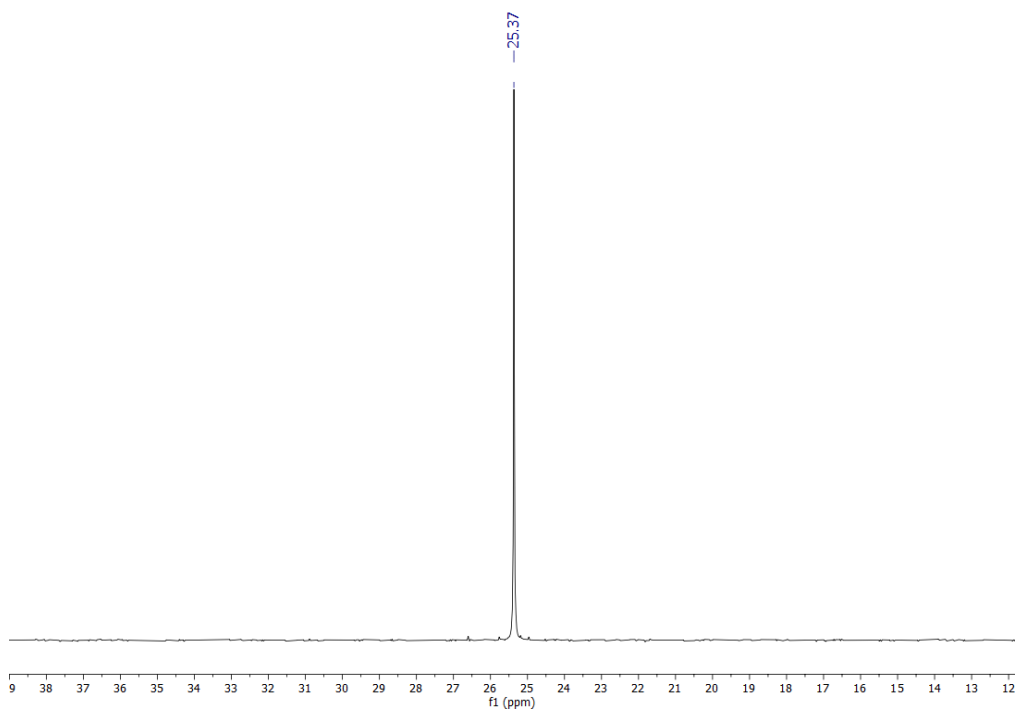


Figura S42. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) espectro del (2*R*,4*S*)-(4-hidroxipiperidin-2-il)fosfonatos de dietilo **42**.

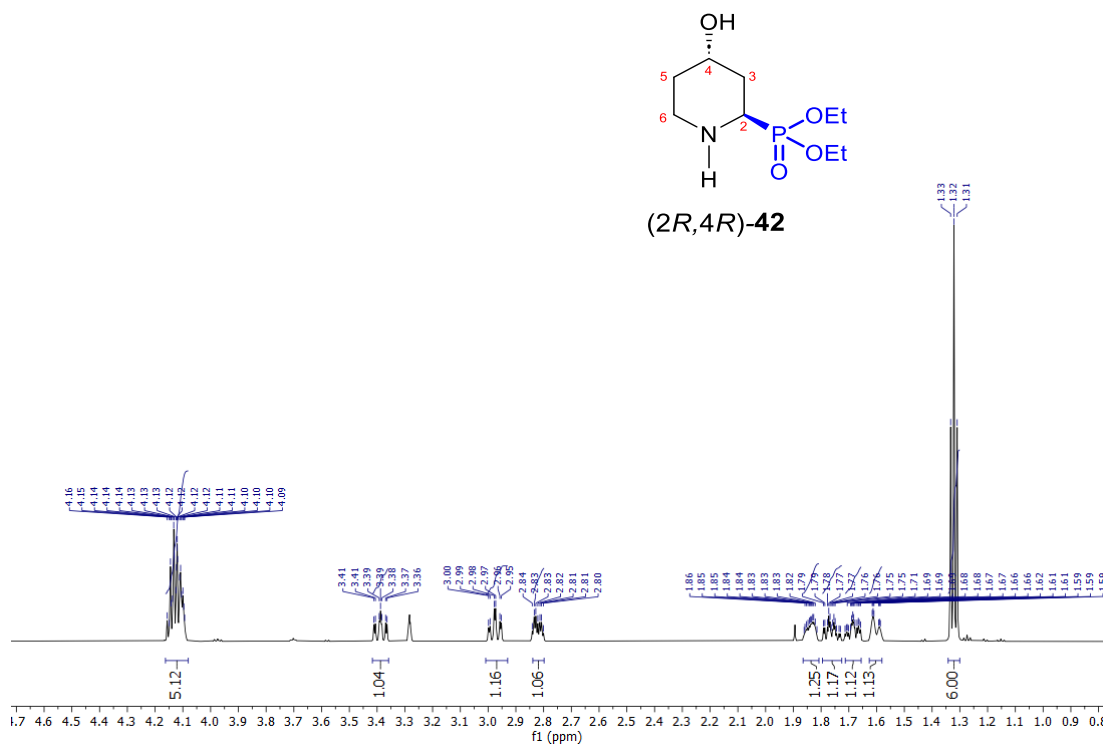


Figura S43. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (150 MHz, CD_3OD) espectro de (2*R*,4*S*)-**42**.

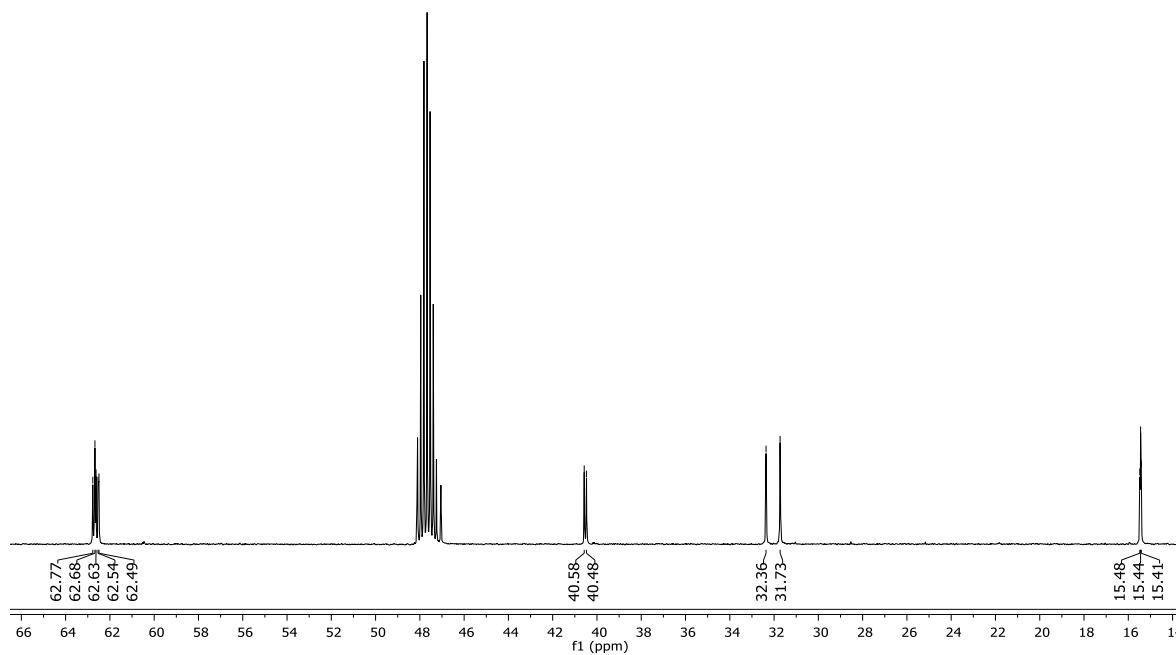


Figura S44. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (243 MHz, CD_3OD) espectro de (2*R*,4*S*)-**42**.

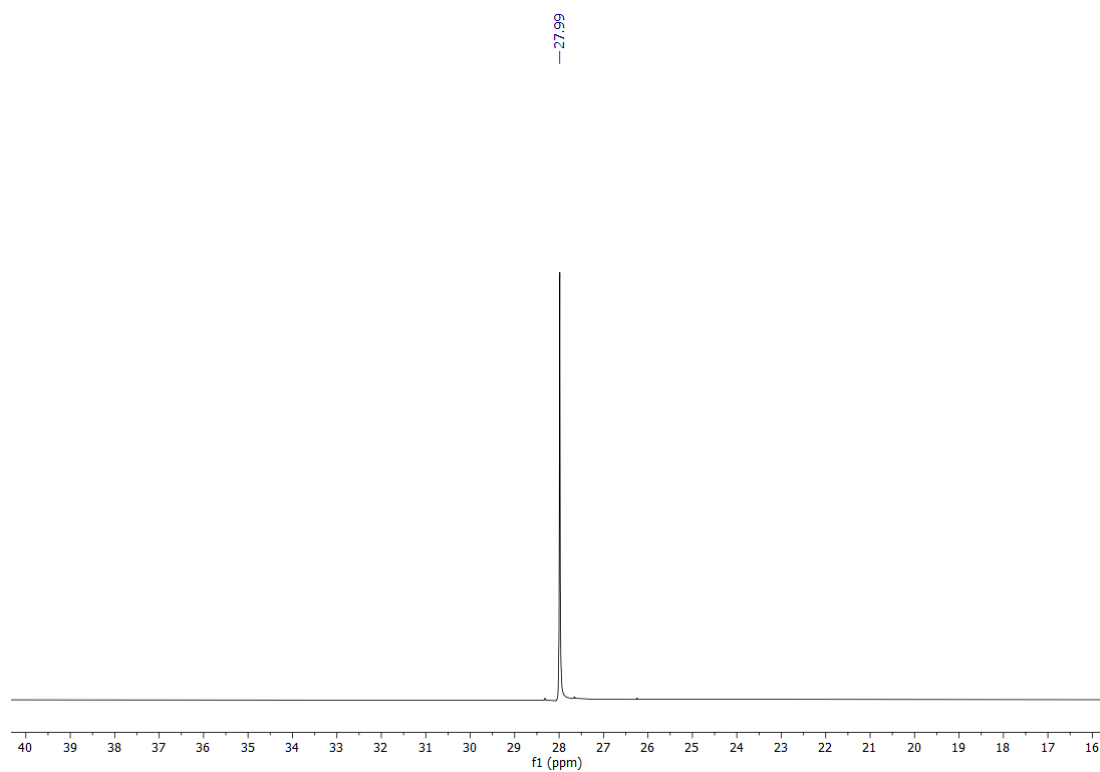


Figura S45. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del 7-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehido **87d**.

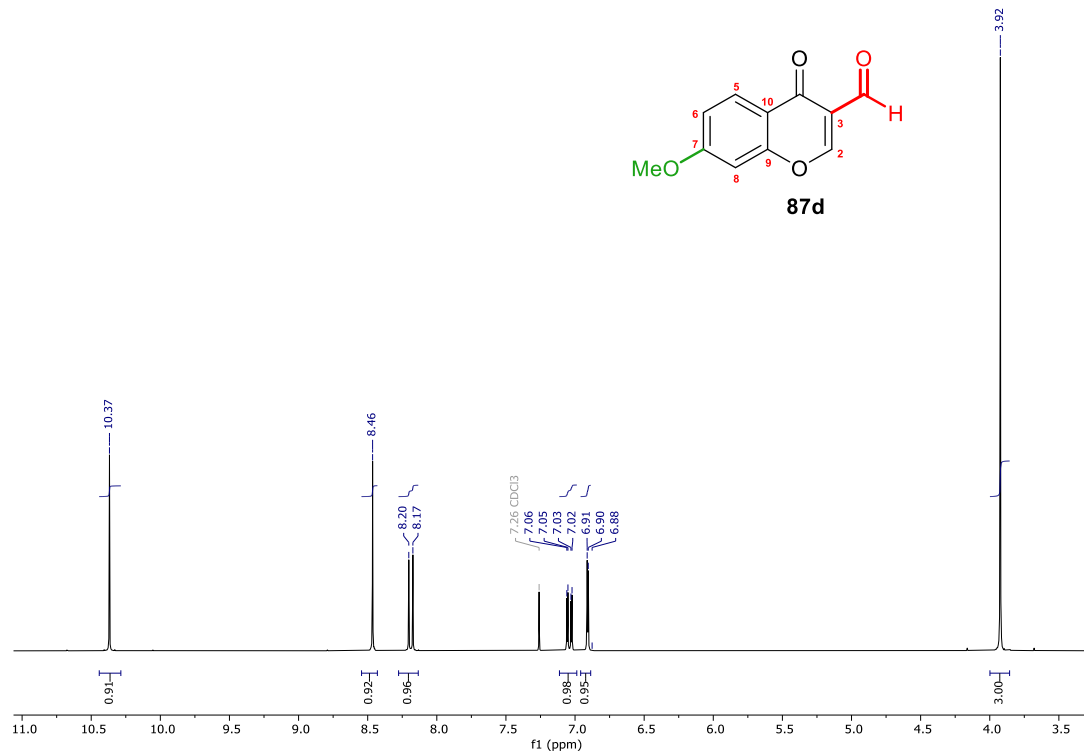


Figura S46. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) espectro de **87d**.

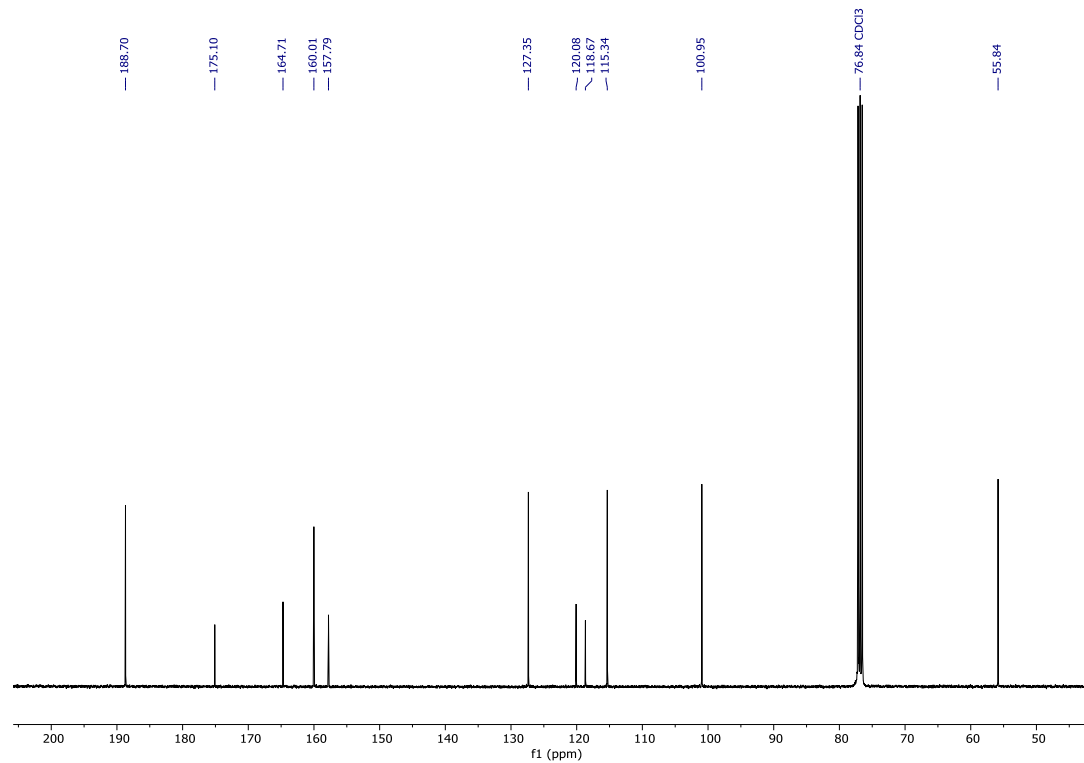


Figura S47. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del 4-oxo-4*H*-bencen[*f*]cromen-3-carbaldehido **87e**.

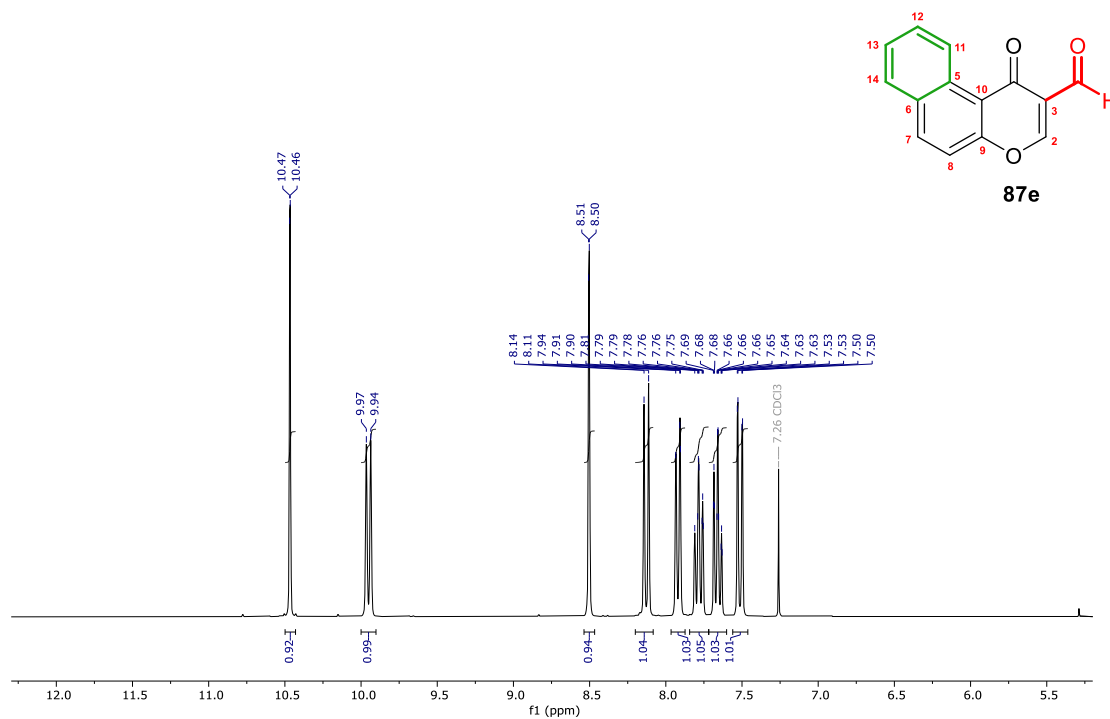


Figura S48. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **87e**.

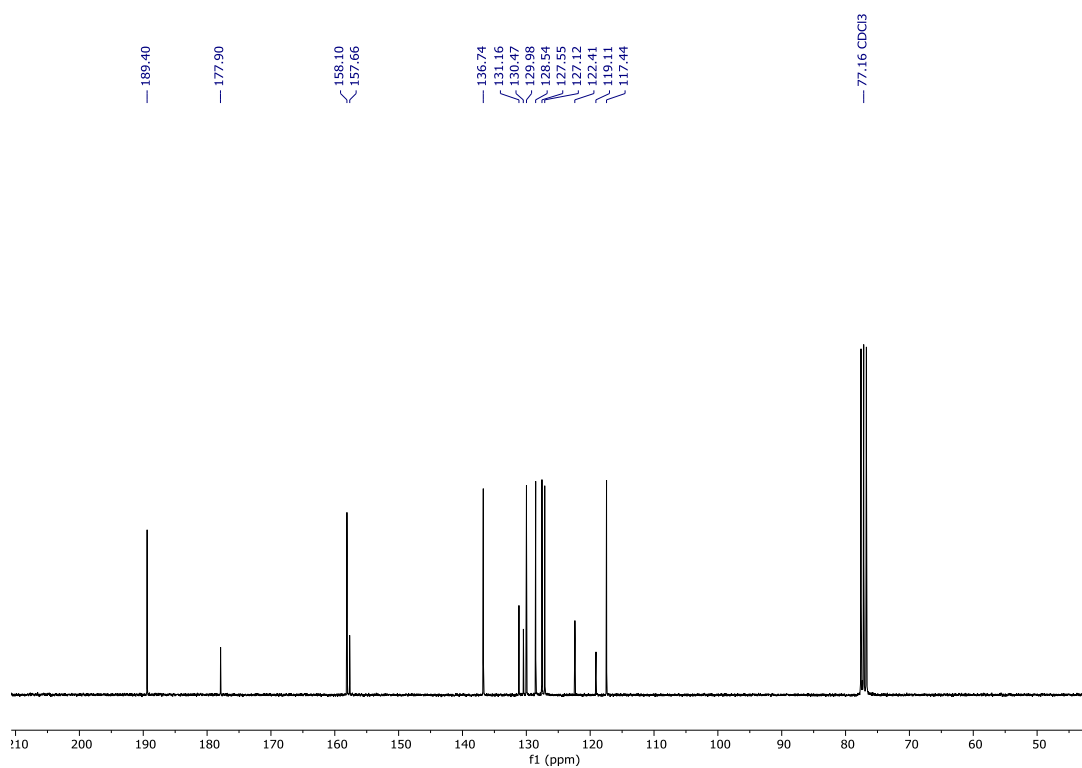


Figura S49. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del 4-oxo-4*H*-bencen[*h*]cromen-3-carbaldehido **87f**.

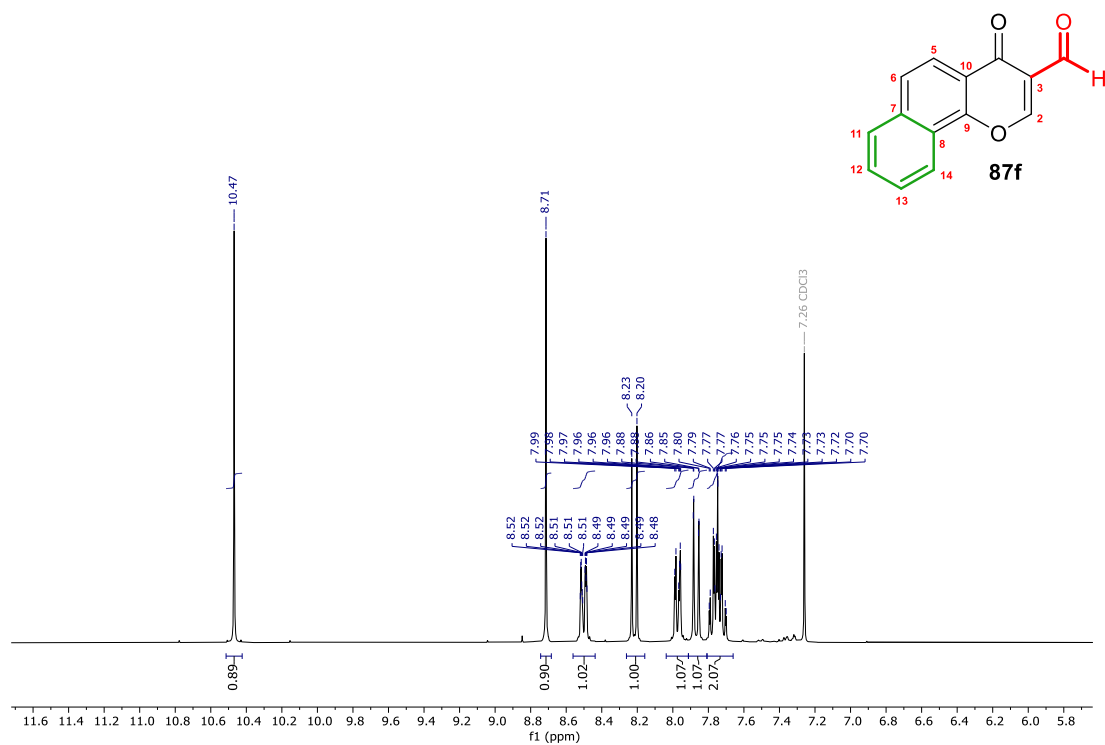


Figura S50. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **87f**.

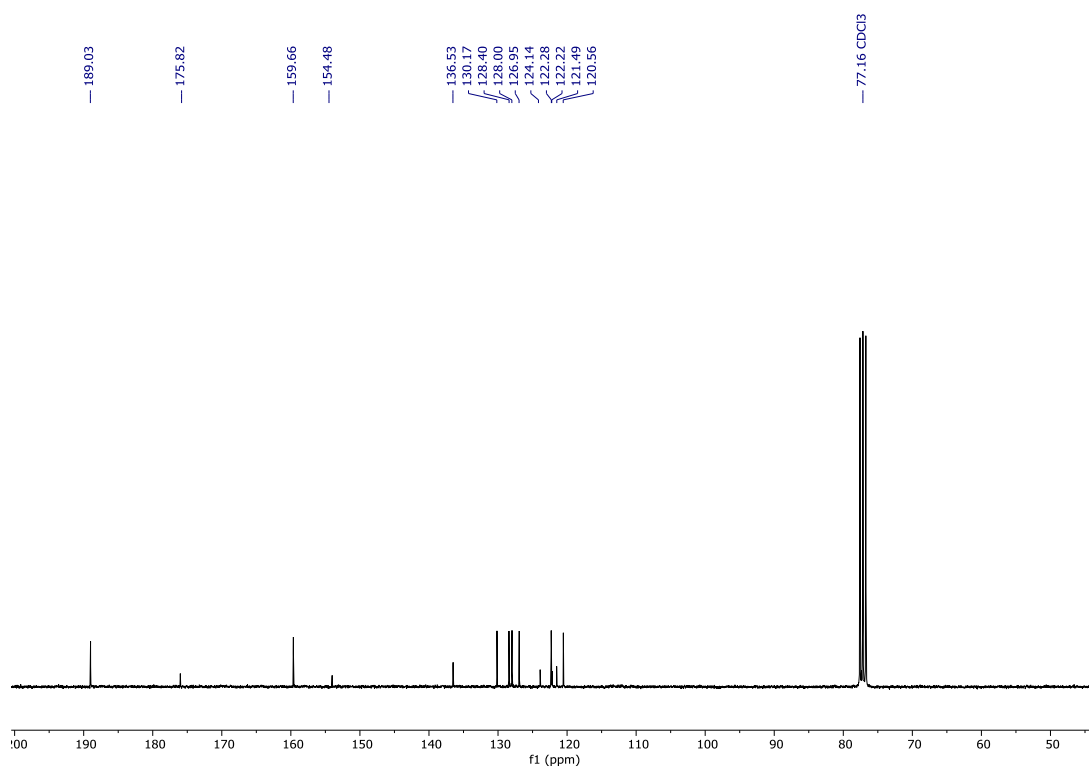


Figura S51. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del 6-cloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-carbaldehido **87h**.

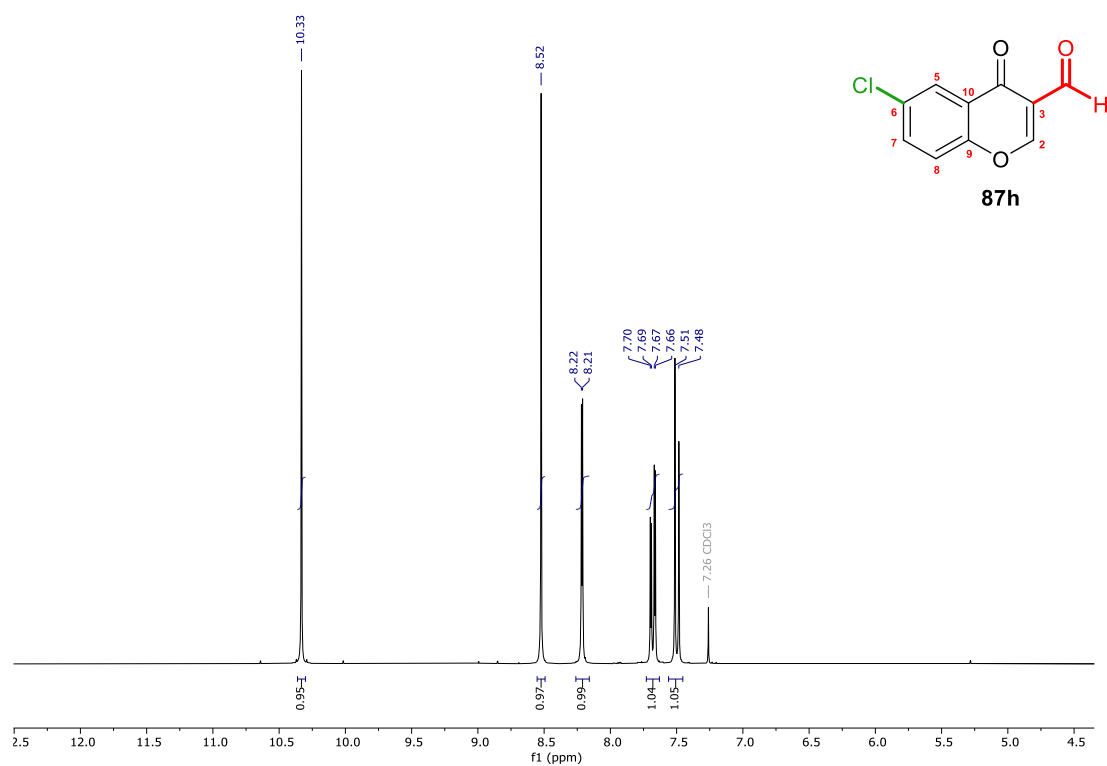


Figura S52. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **87h**.

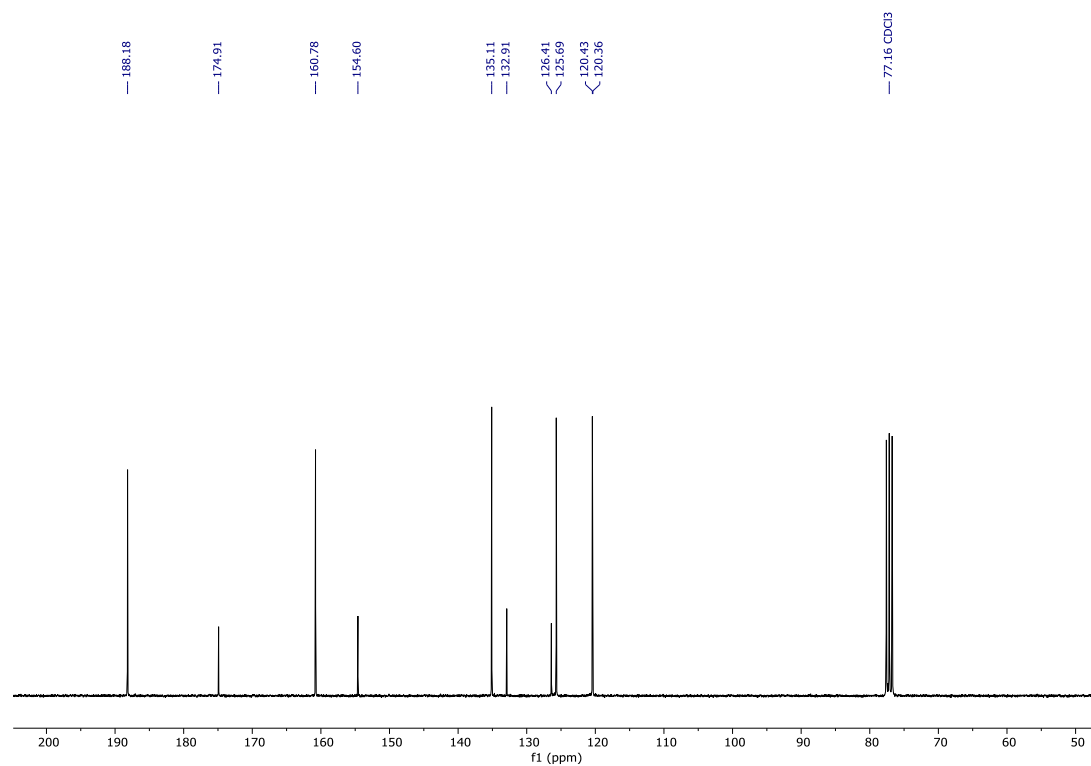


Figura S53. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de dibencilo **88a**.

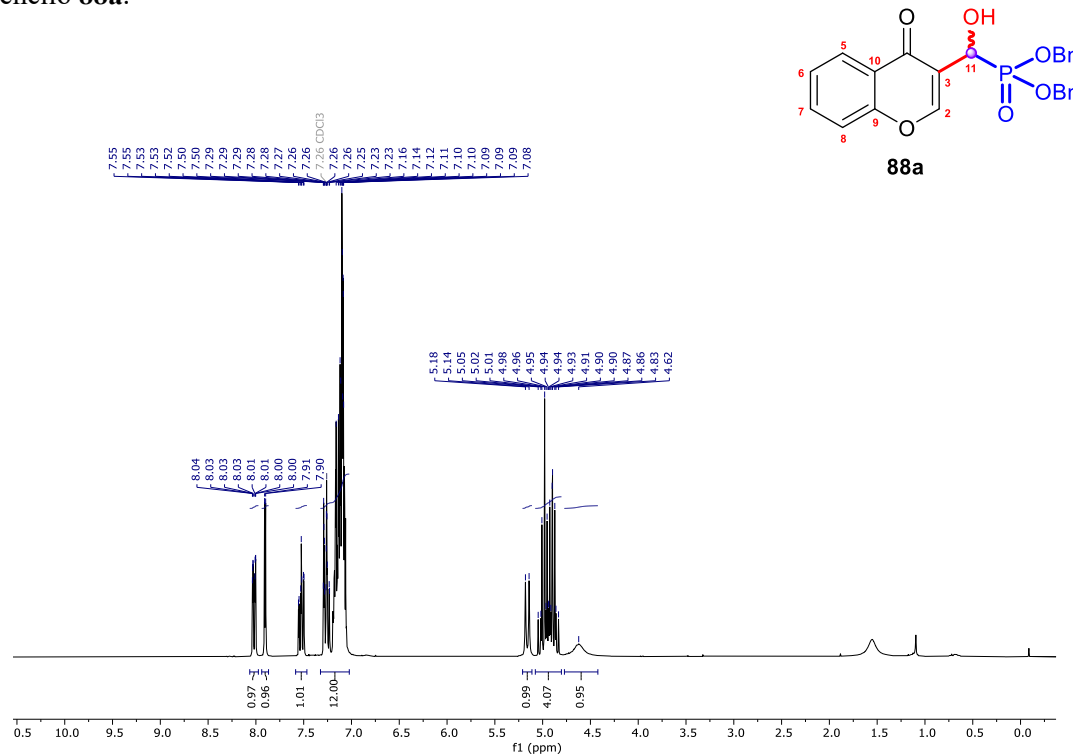


Figura S54. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro del **88a**.

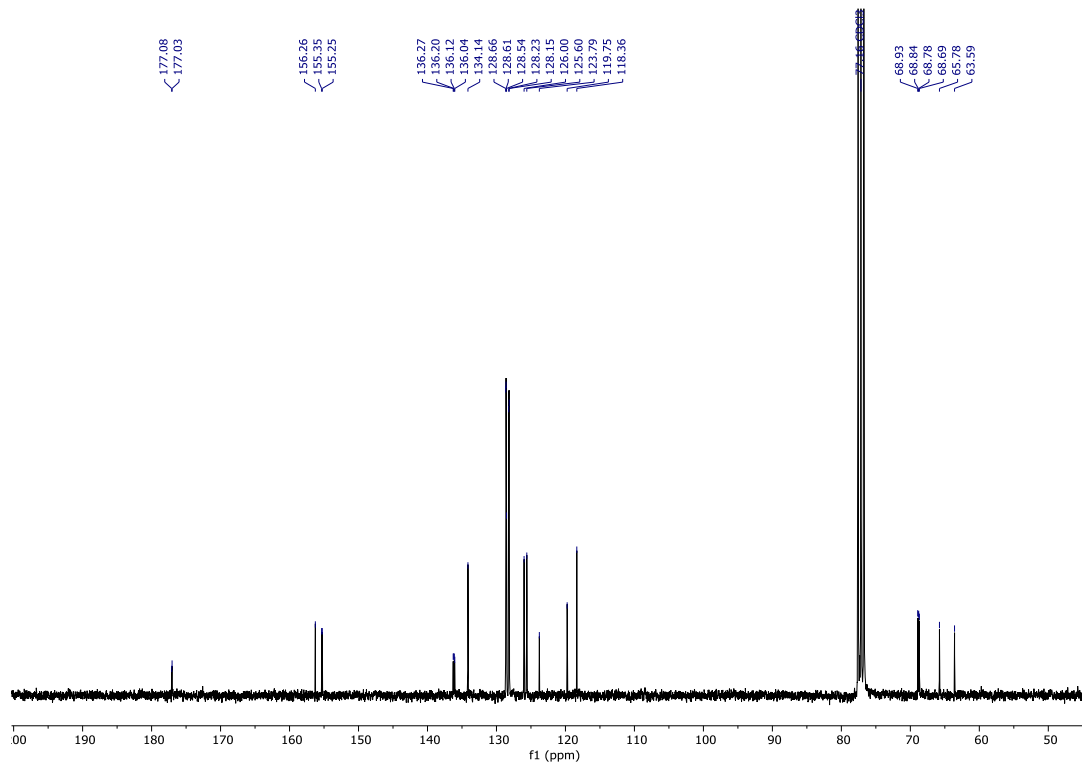


Figura S55. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **88a**.

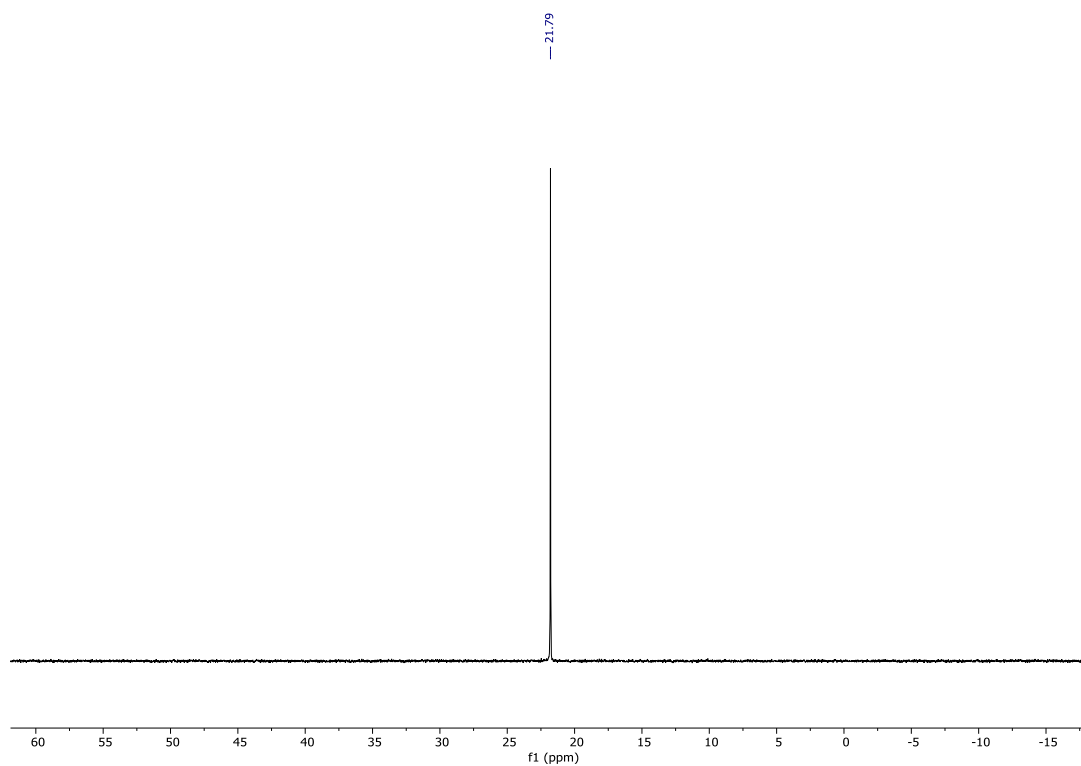


Figura S56. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de dietilo **115a**.

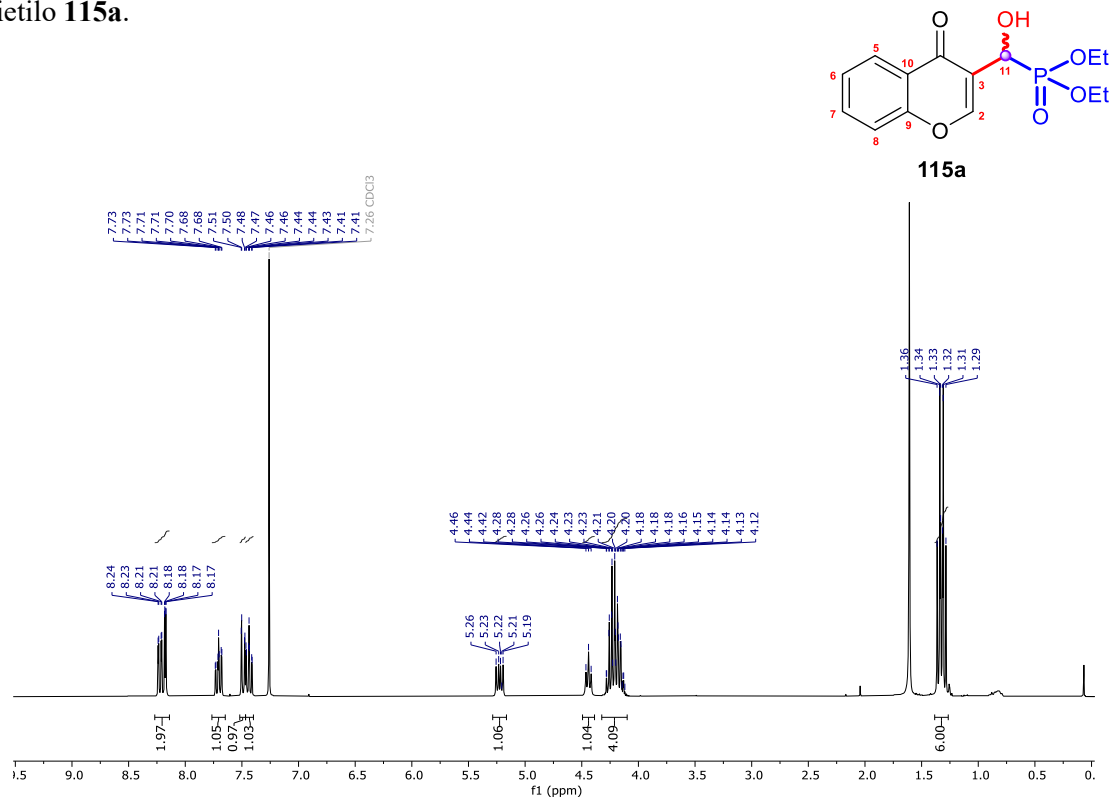


Figura S57. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **115a**.

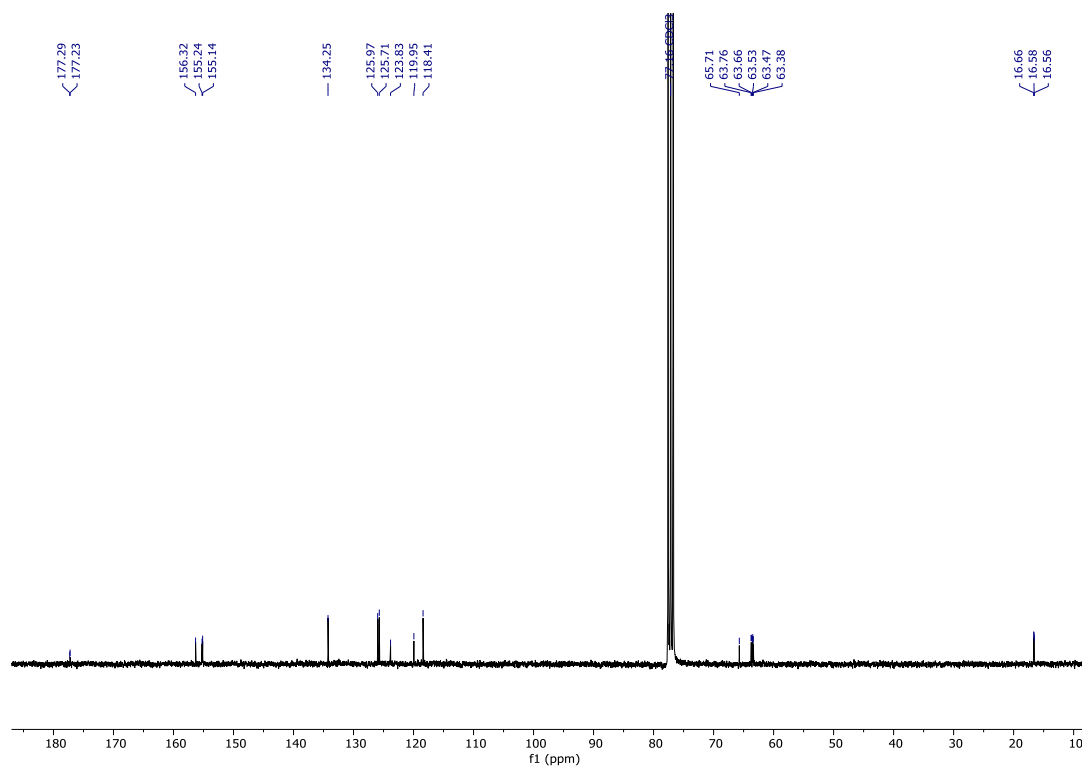


Figura S58. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **115a**.

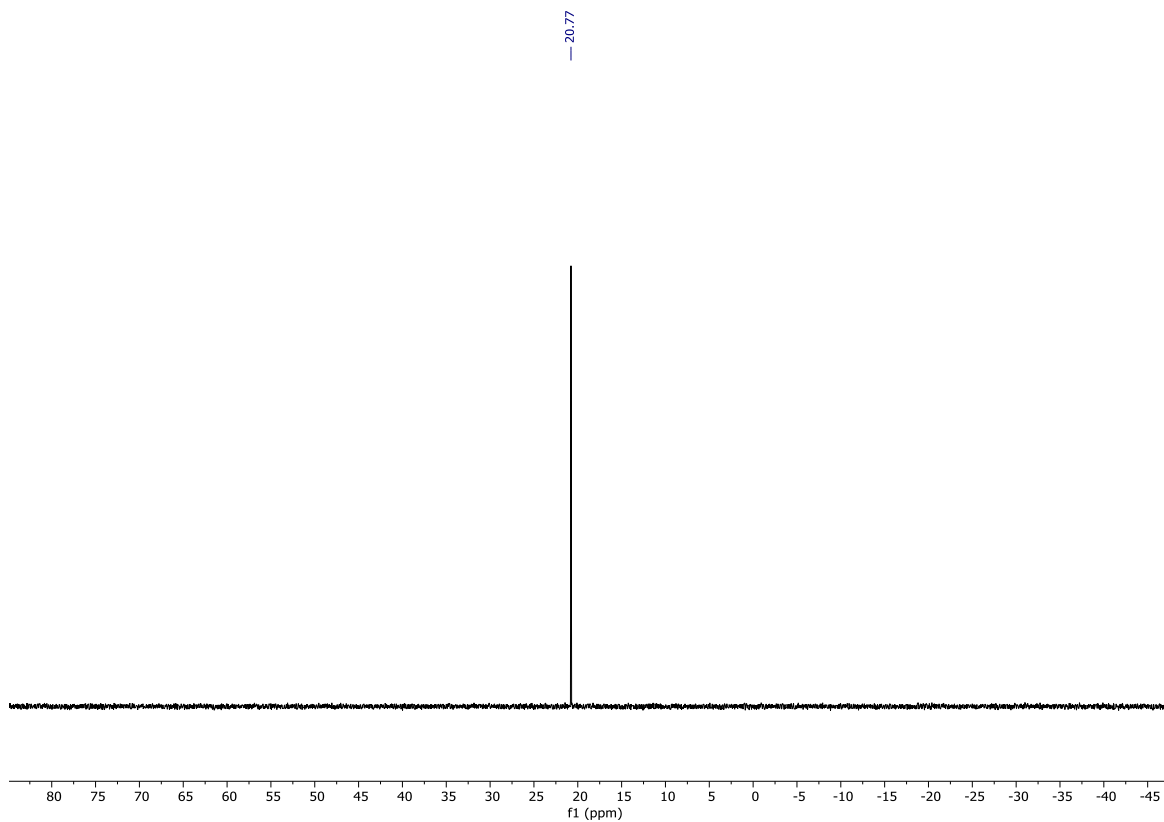


Figura S59. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de diisopropilo **115b**.

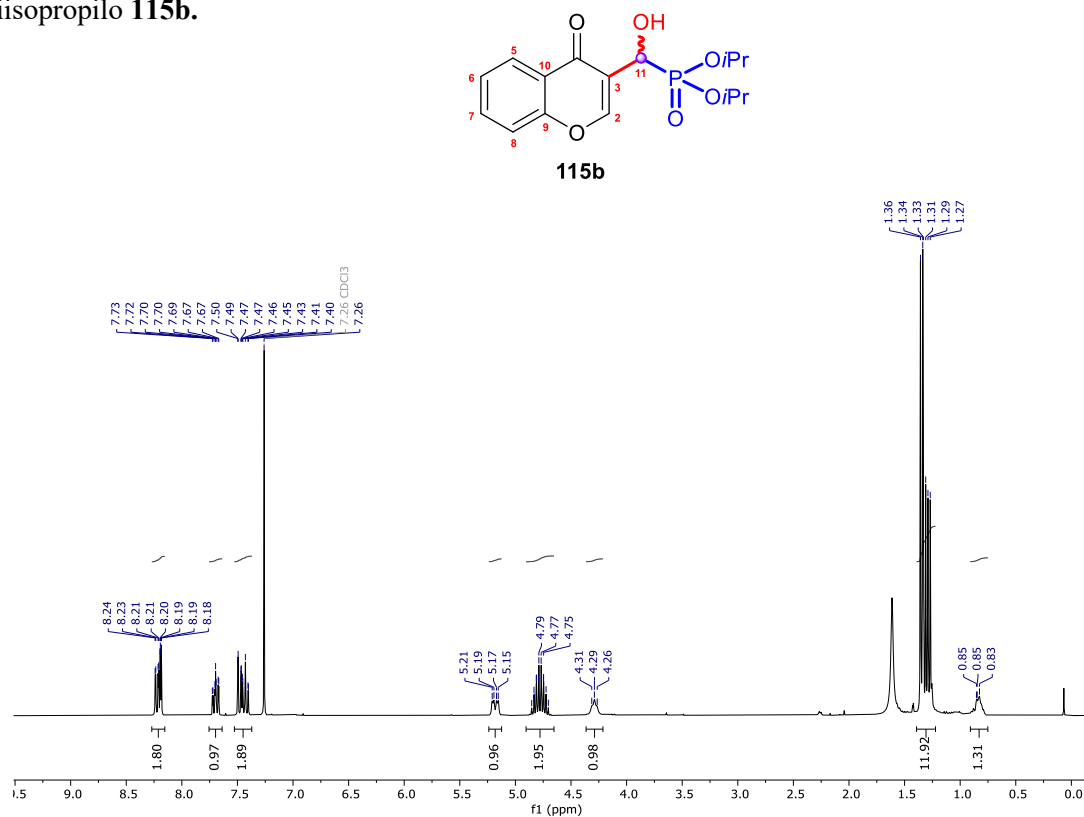


Figura S60. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **115b**.

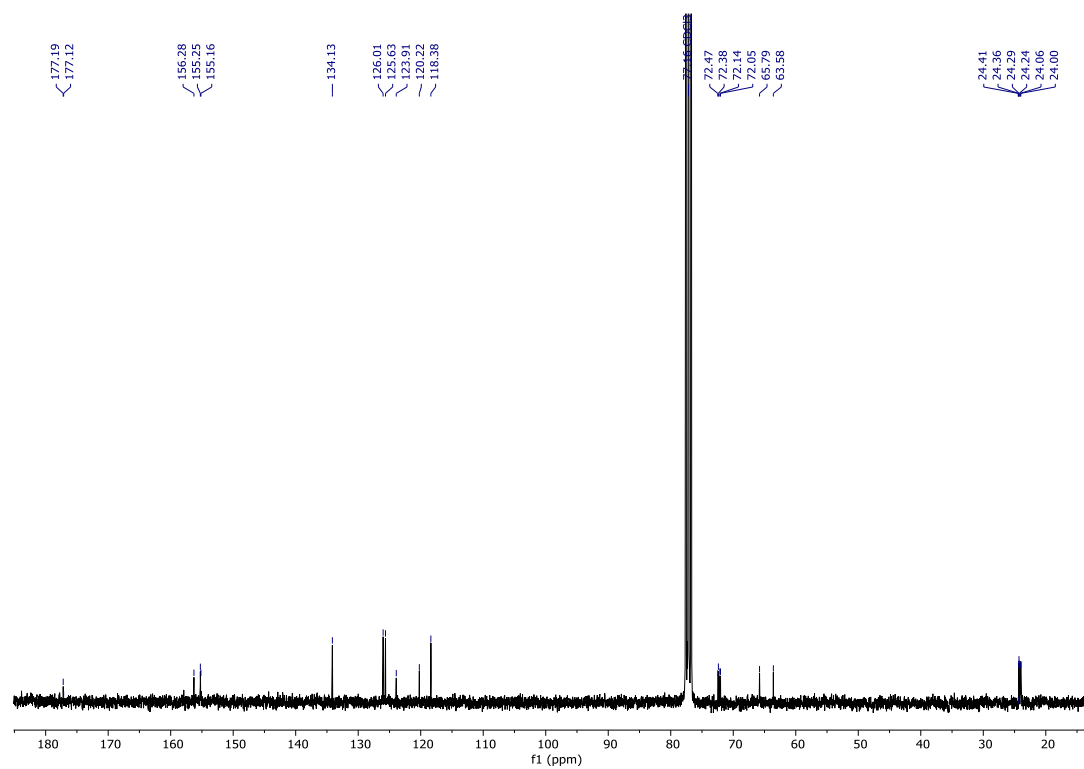


Figura S61. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **115b**.

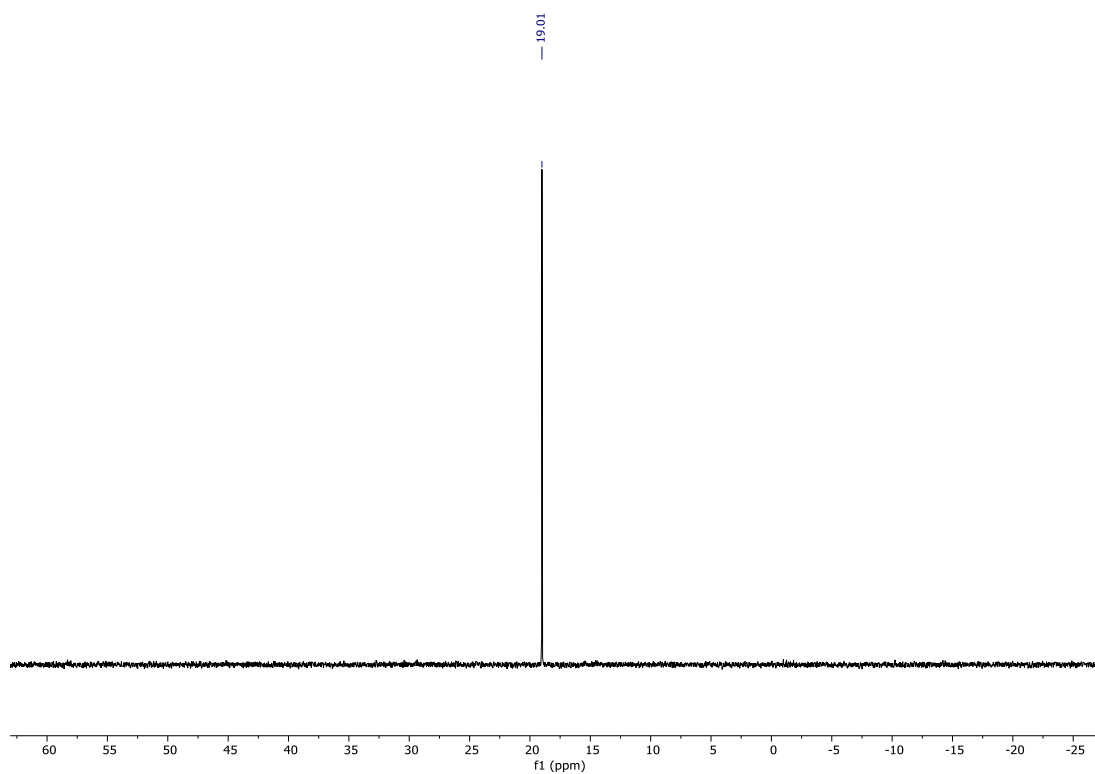


Figura S62. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116a**.

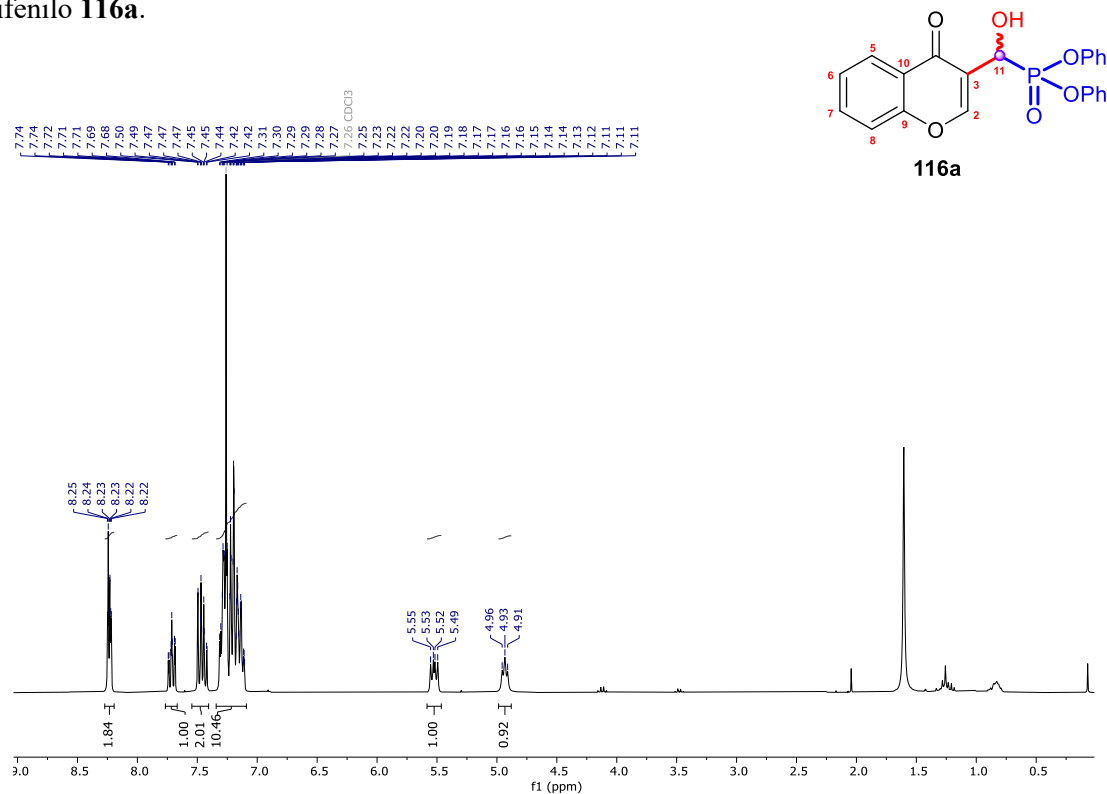


Figura S63. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116a**.

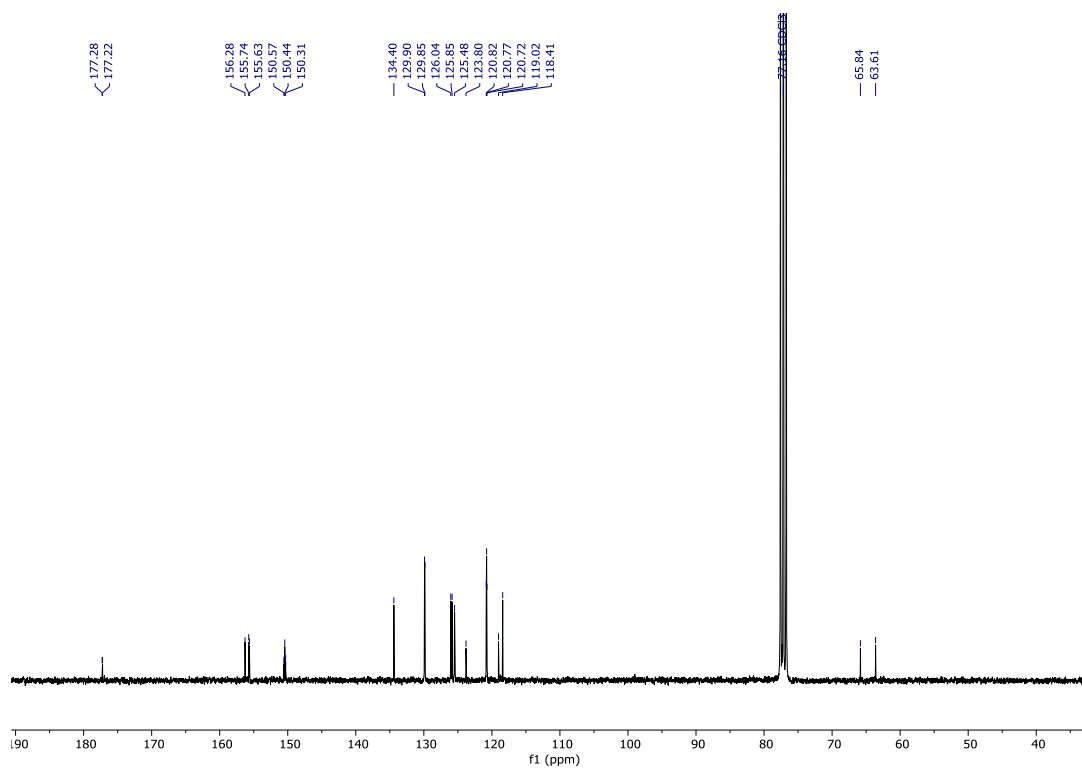


Figura S64. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116a**.

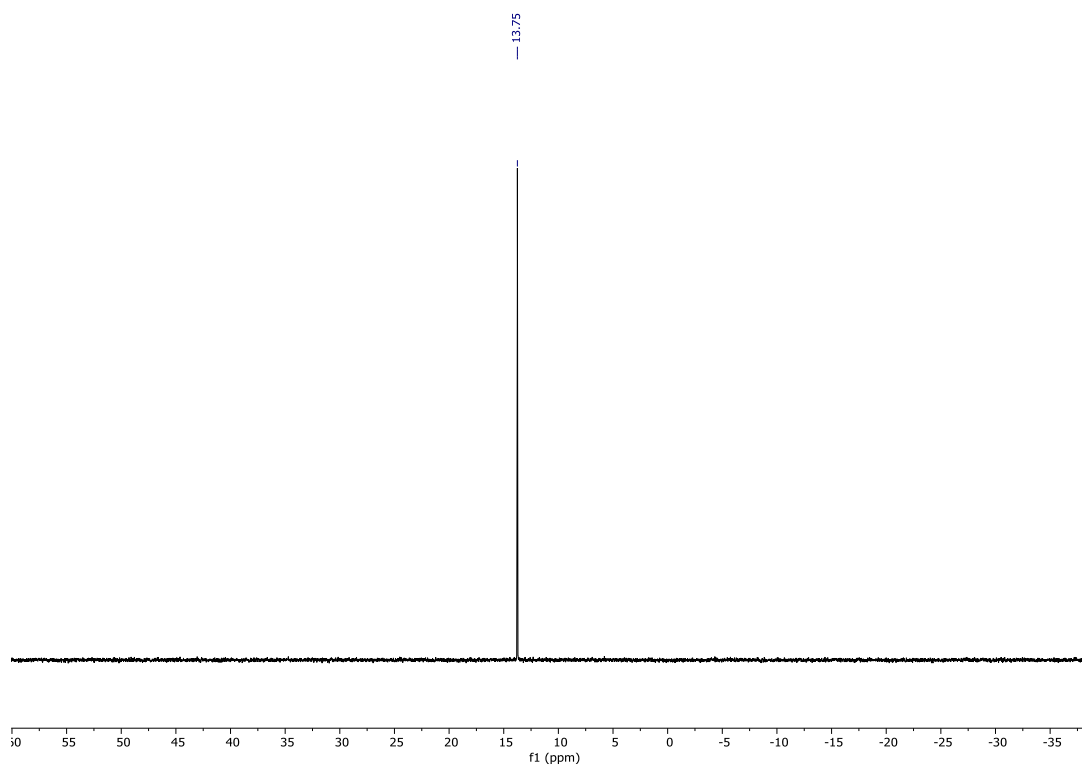


Figura S65. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)difenilfosfinoilo **115d**.

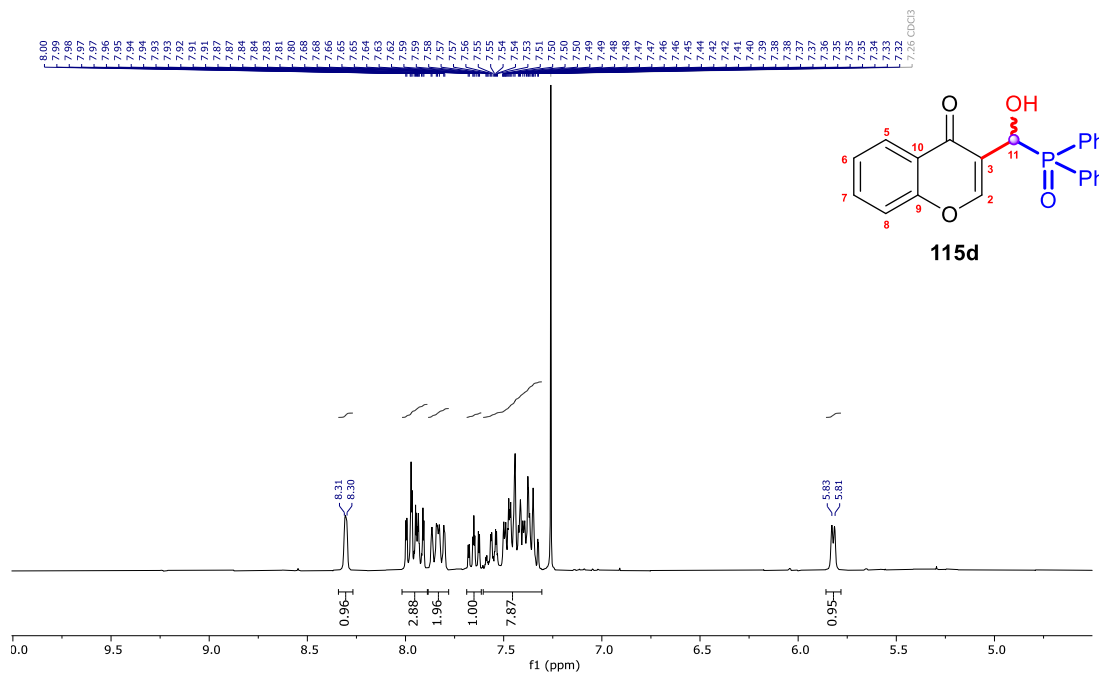


Figura S66. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **115d**.

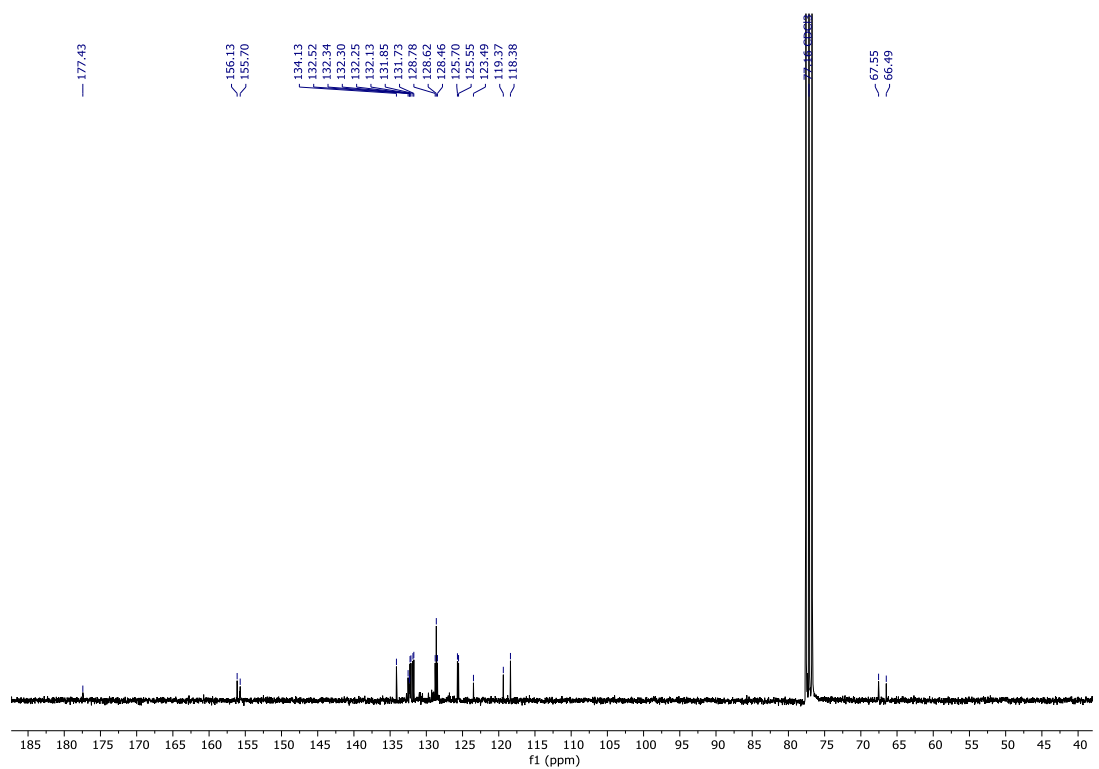


Figura S67. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **115d**.

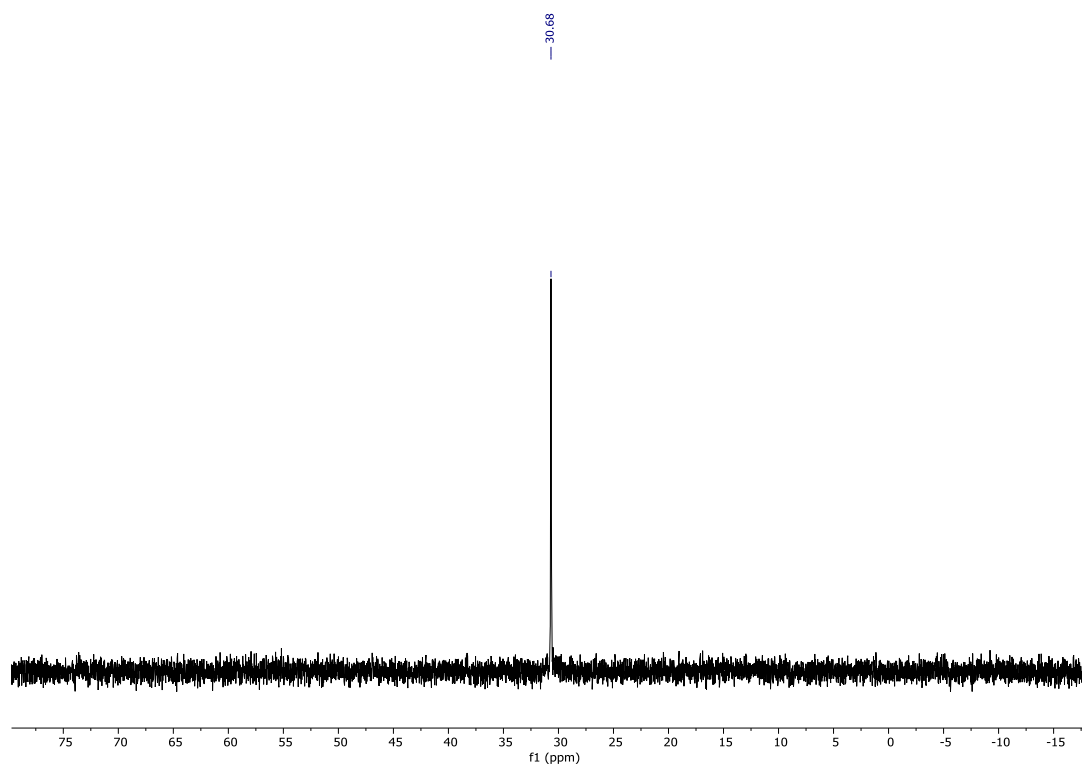


Figura S68. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(6-metil-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116b**.

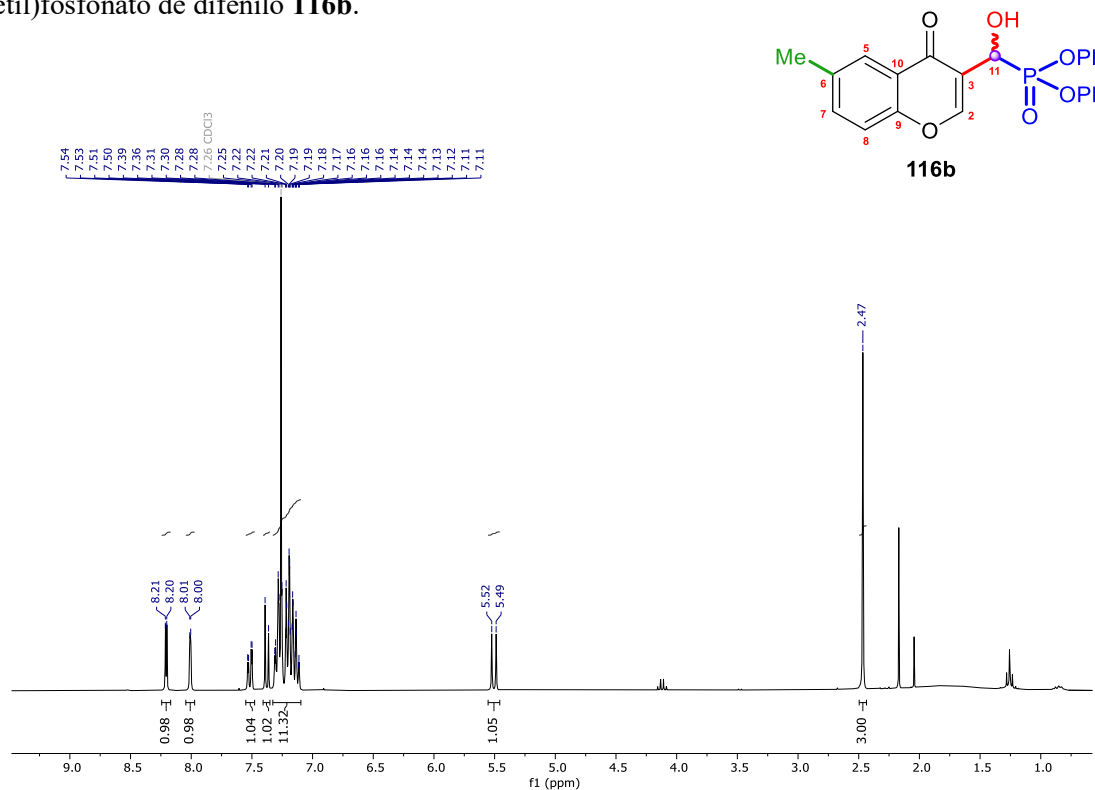


Figura S69. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116b**.

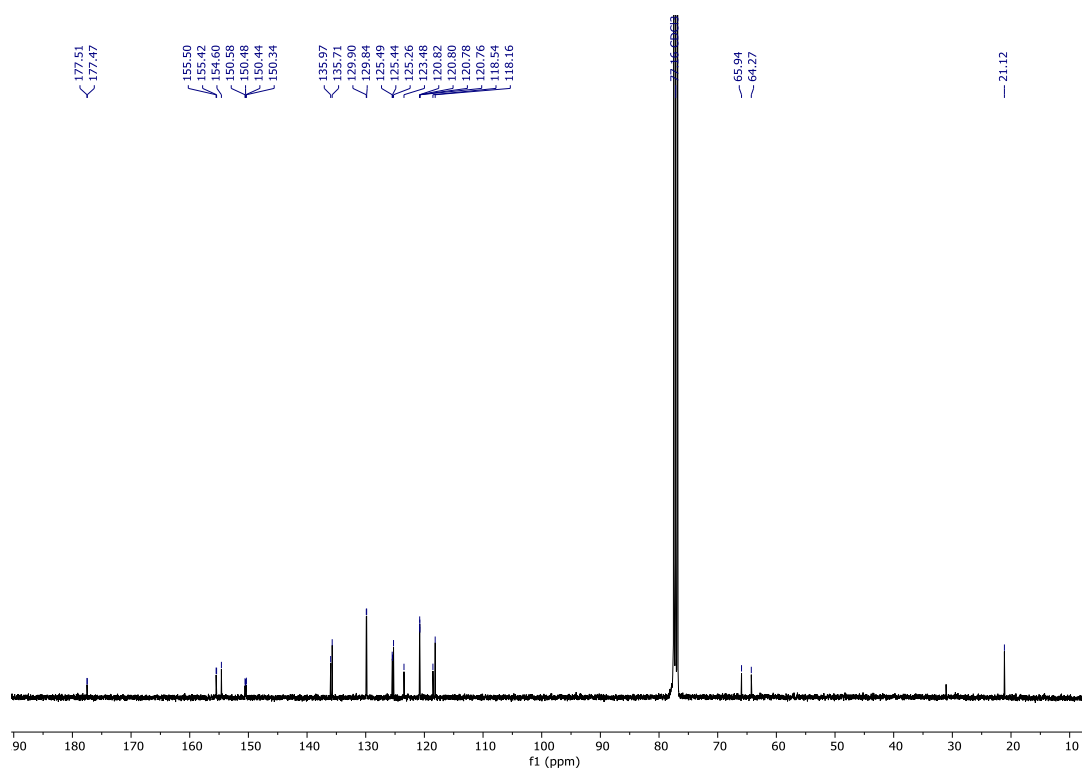


Figura S70. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116b**.

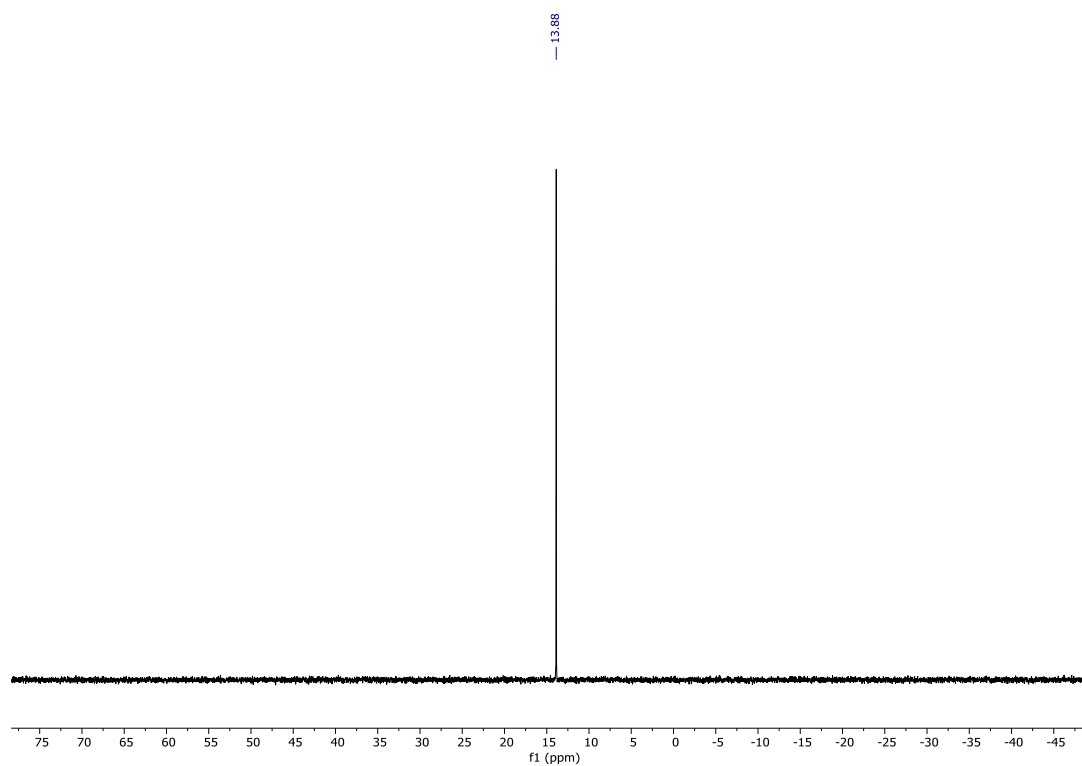


Figure S71. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(6-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116c**.

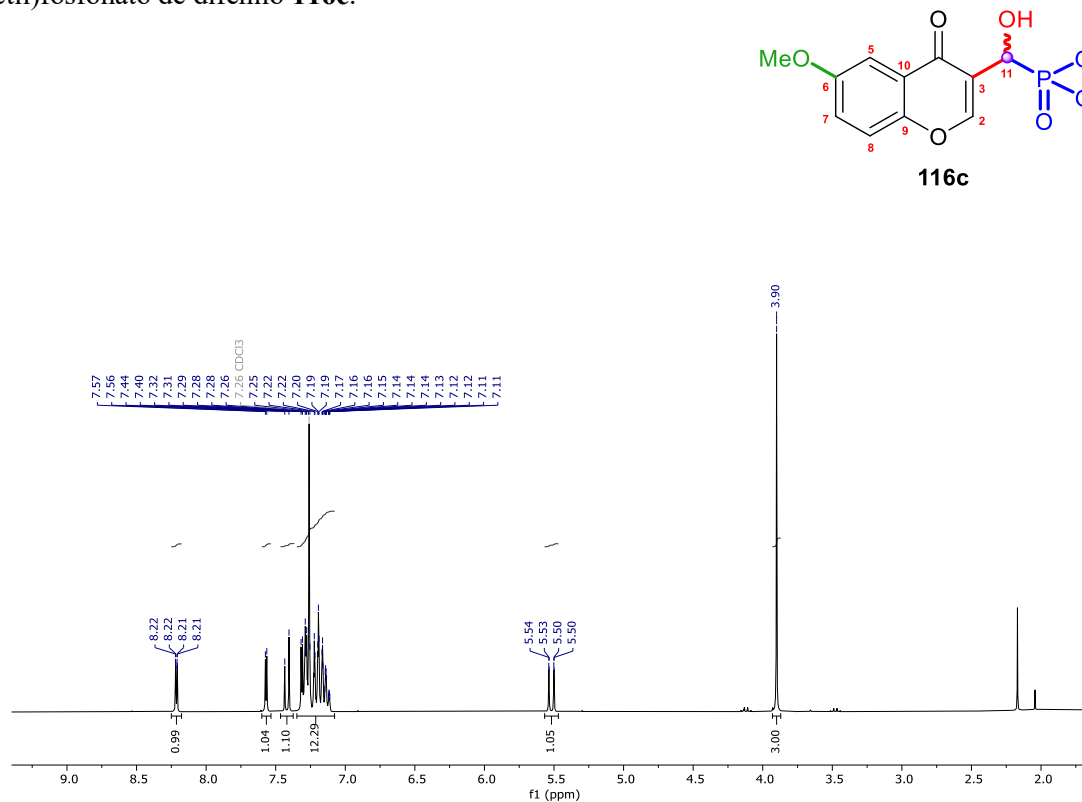


Figura S72. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116c**.

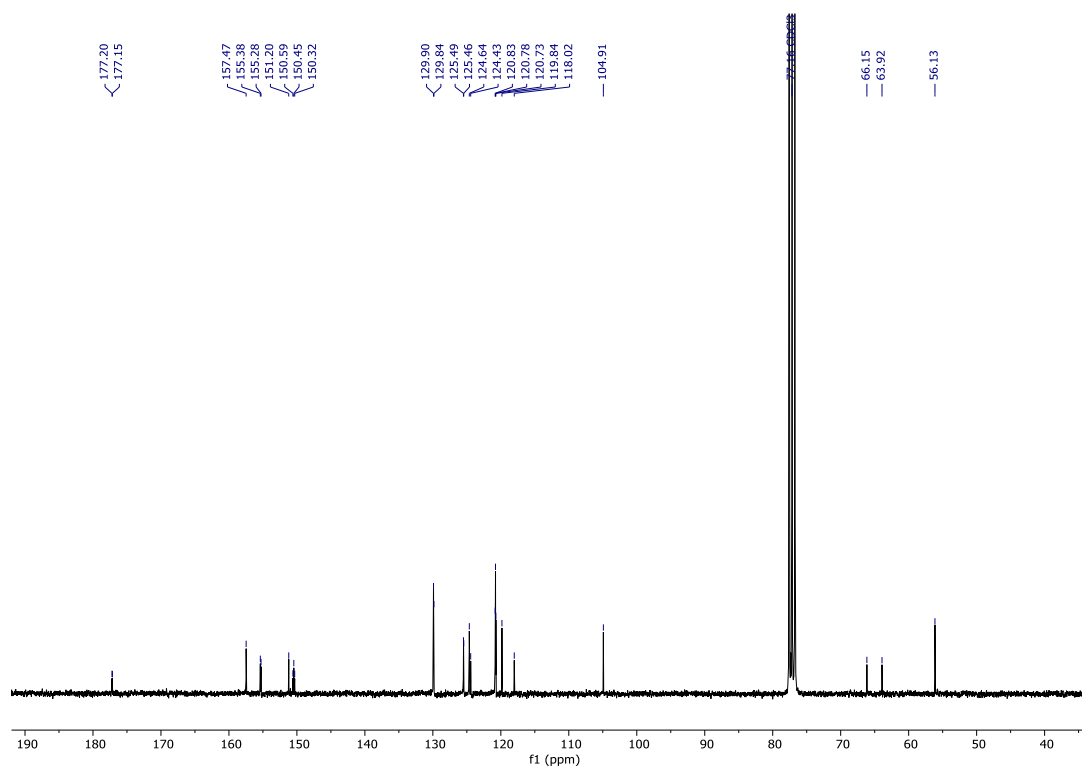


Figura S73. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116**.

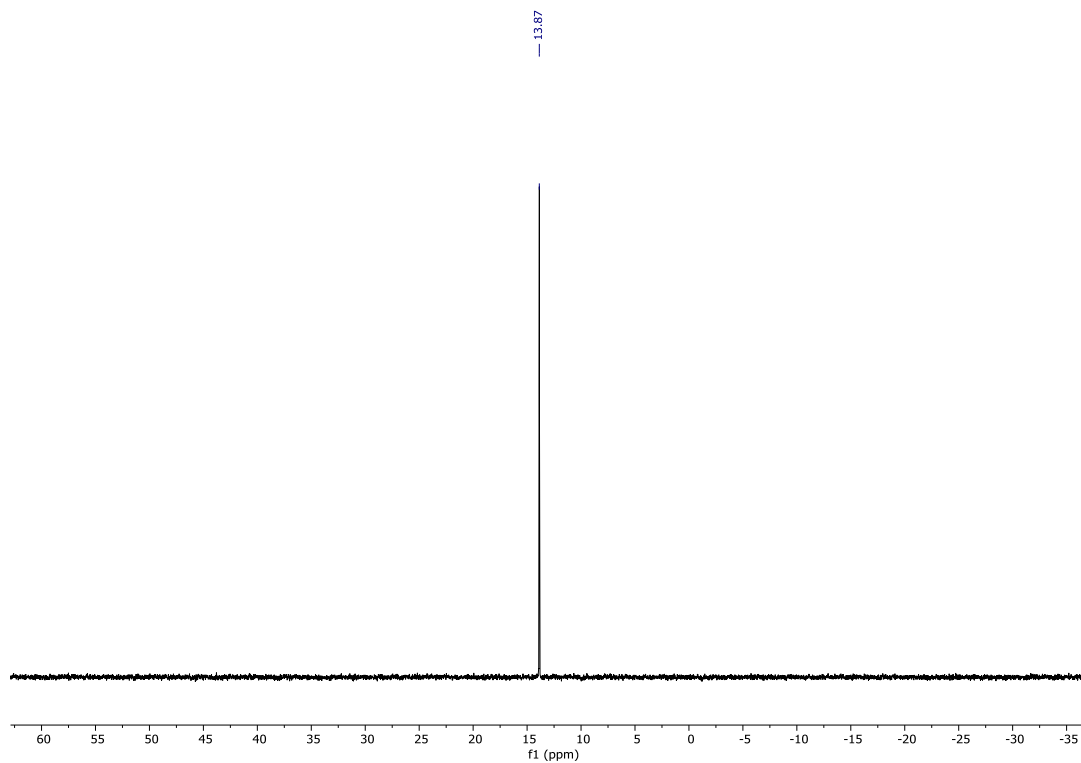


Figura S74. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(7-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116d**.

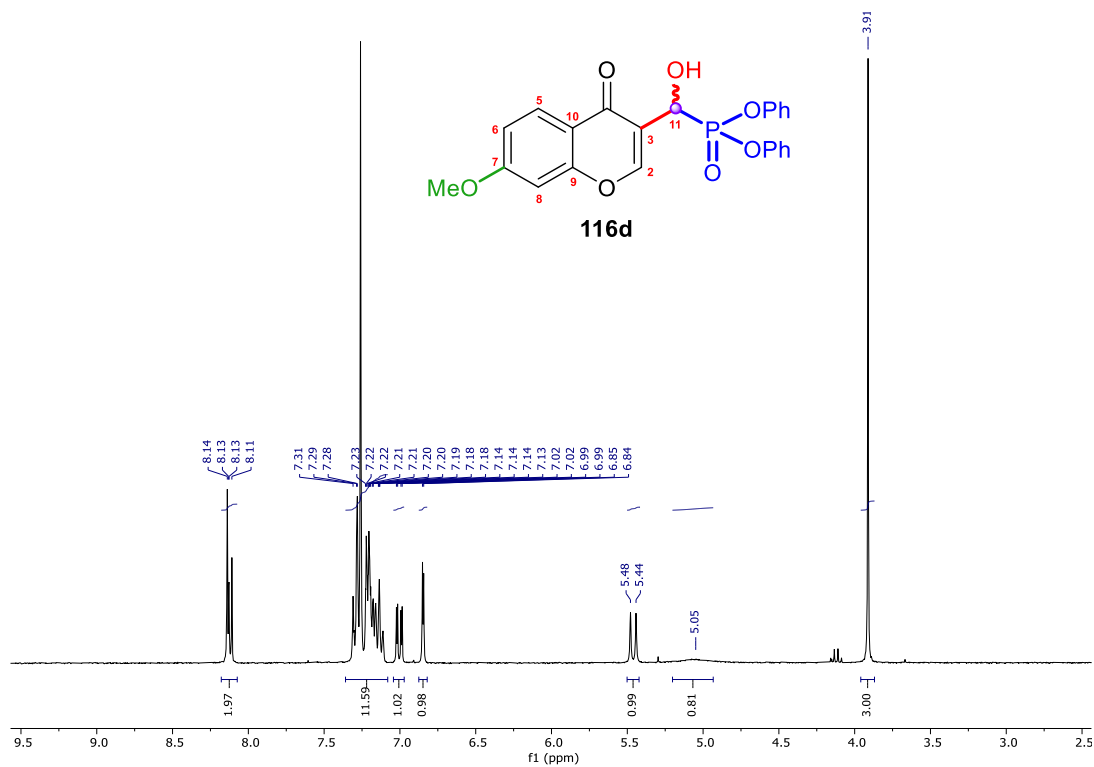


Figura S75. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116d**.

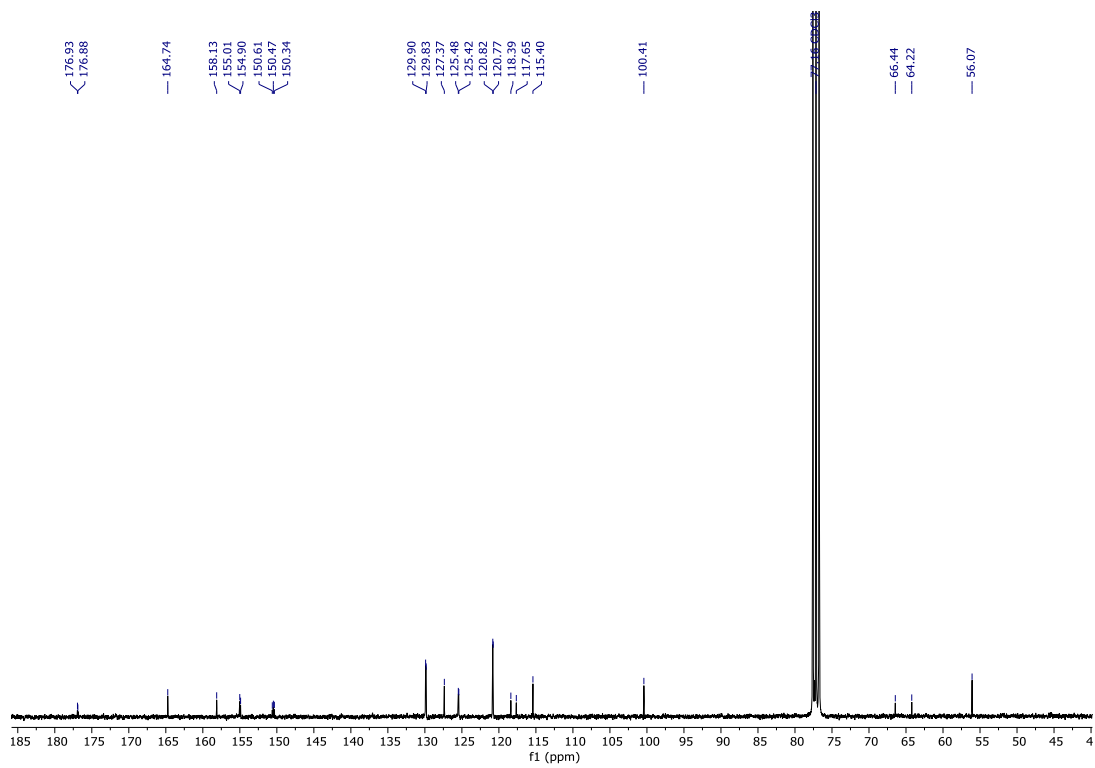


Figura S76. $^3\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116d**.

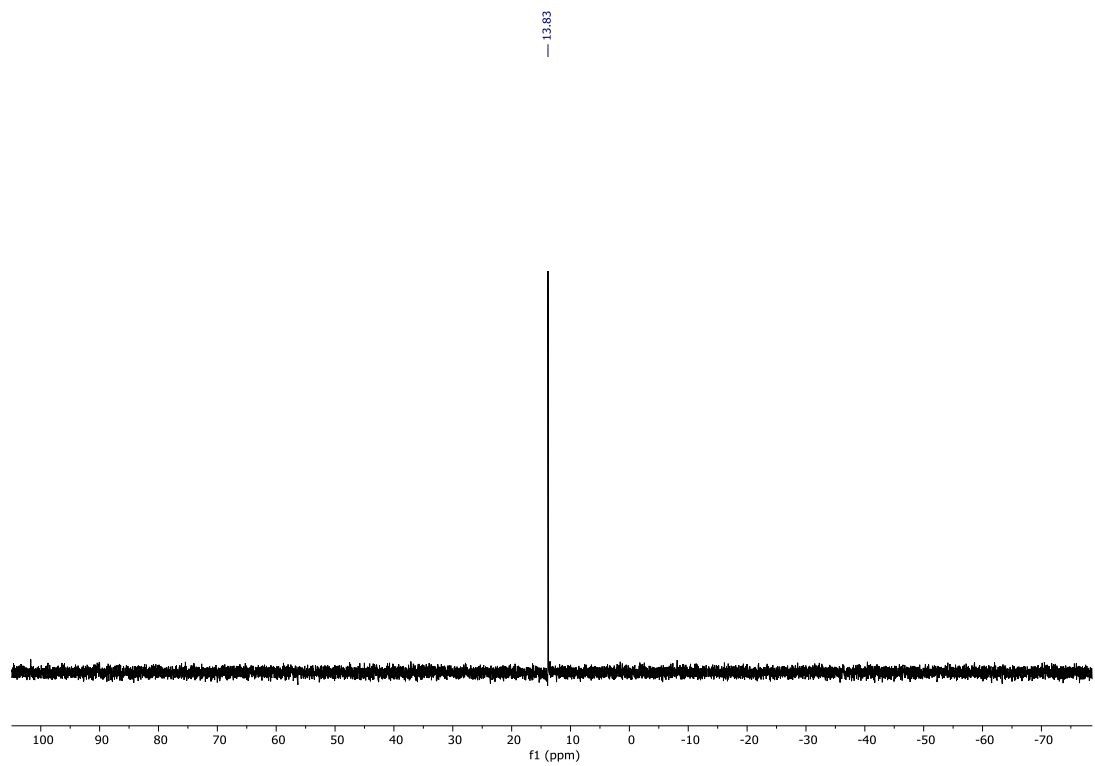


Figura S77. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(4-oxo-4*H*-bencen[*f*]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116e**.

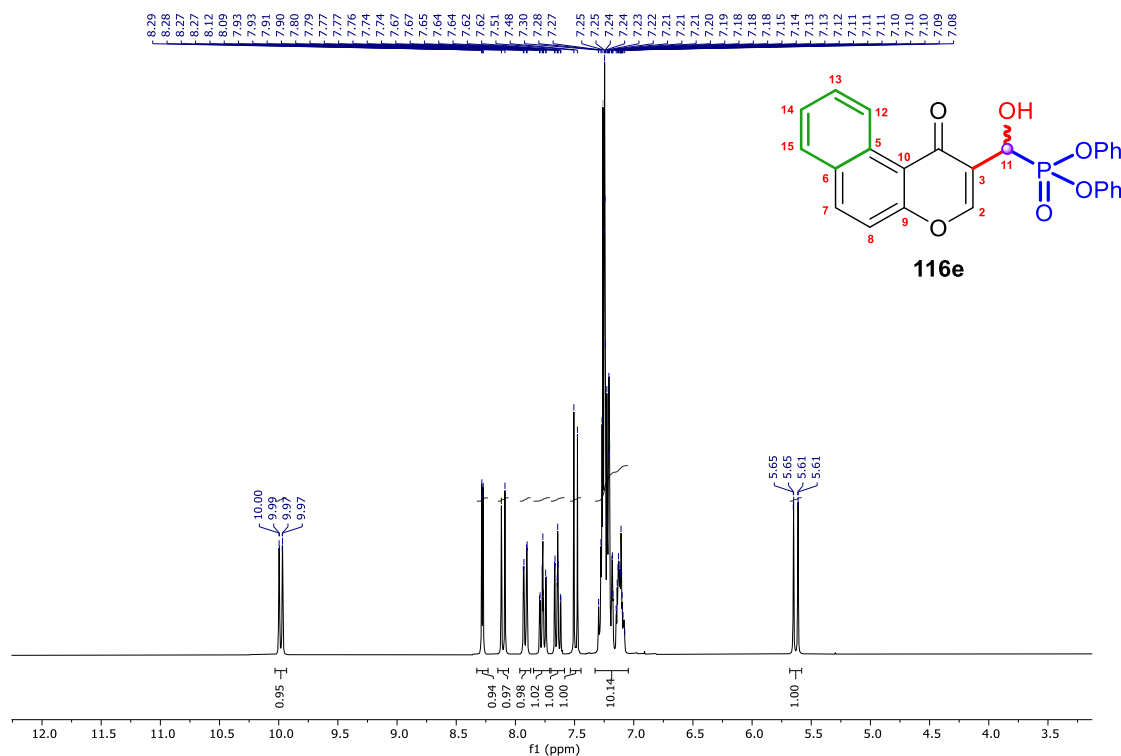


Figura S78. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116e**.

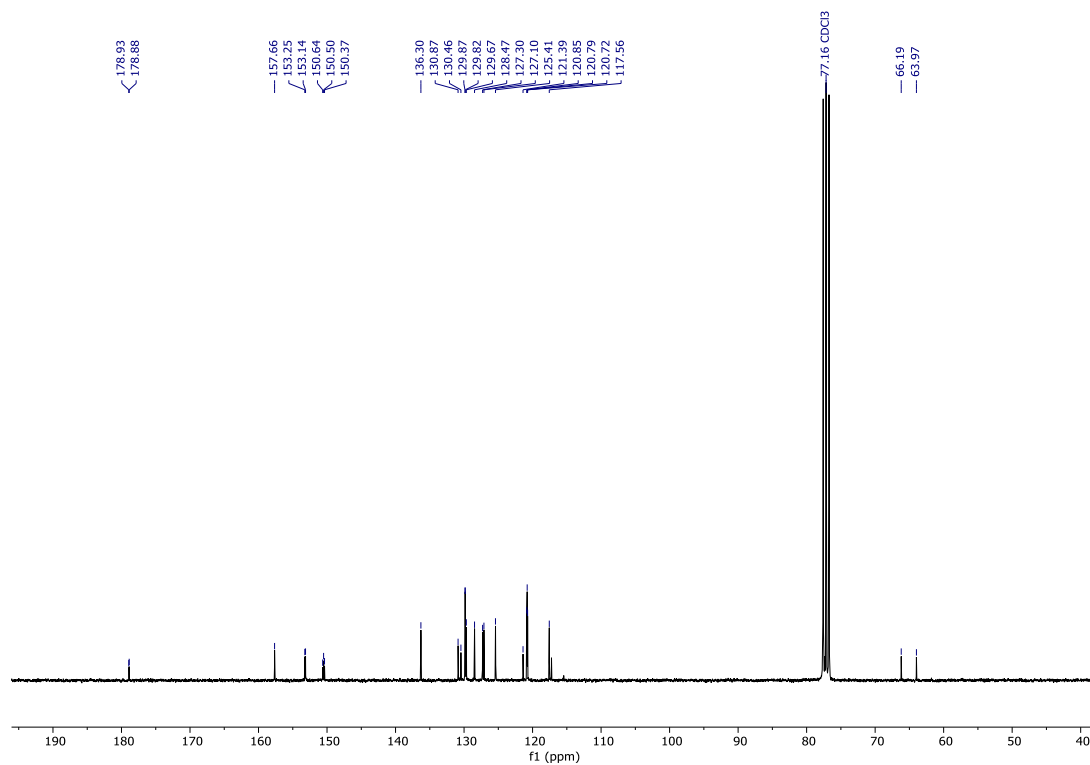


Figura S79. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116e**.

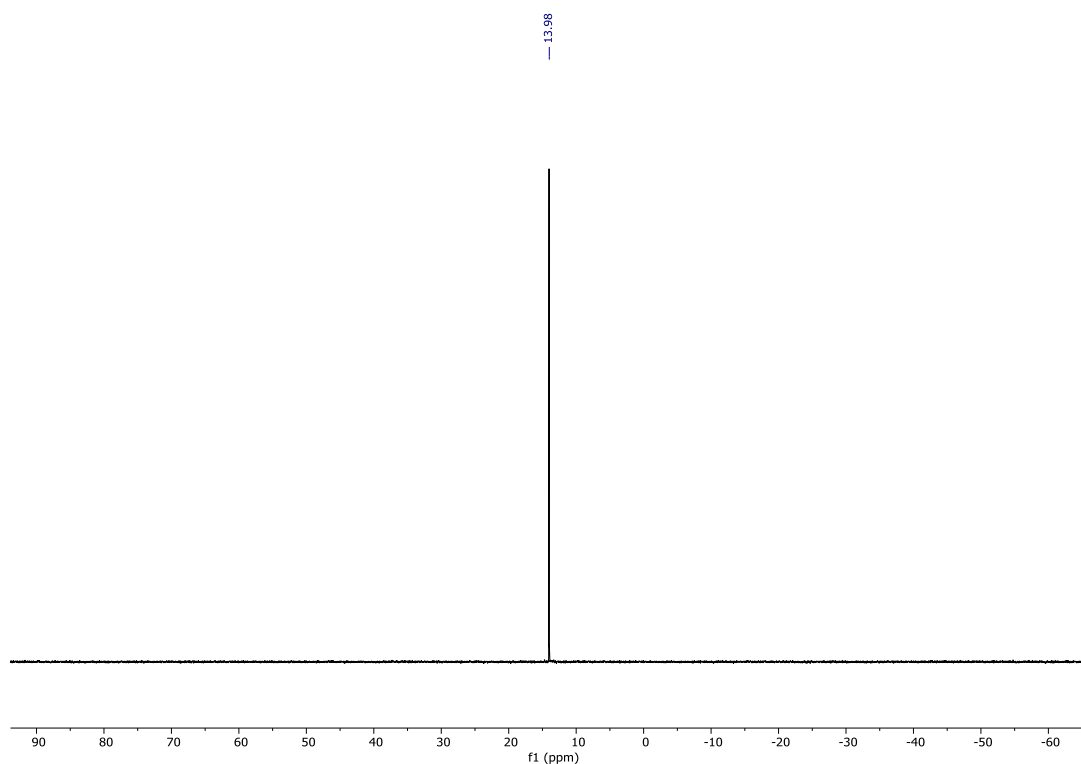


Figura S80. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(4-oxo-4*H*-bencen[*h*]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116f**.

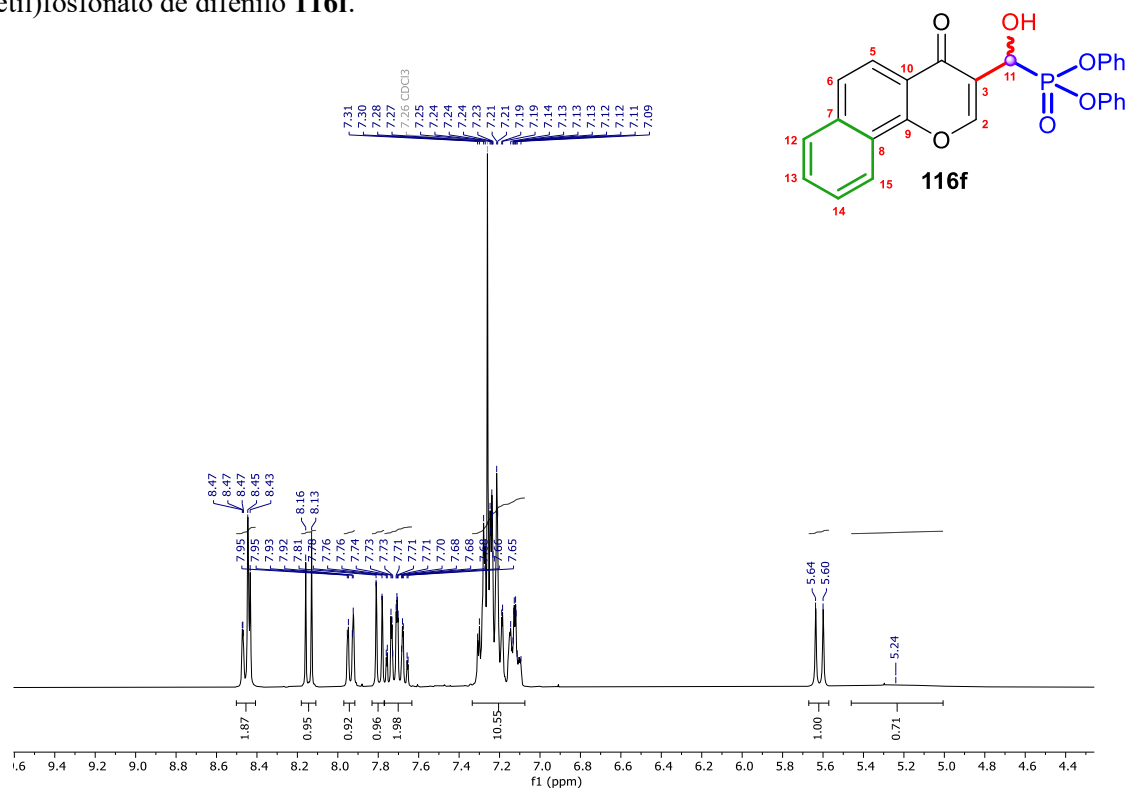


Figura S81. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116f**.

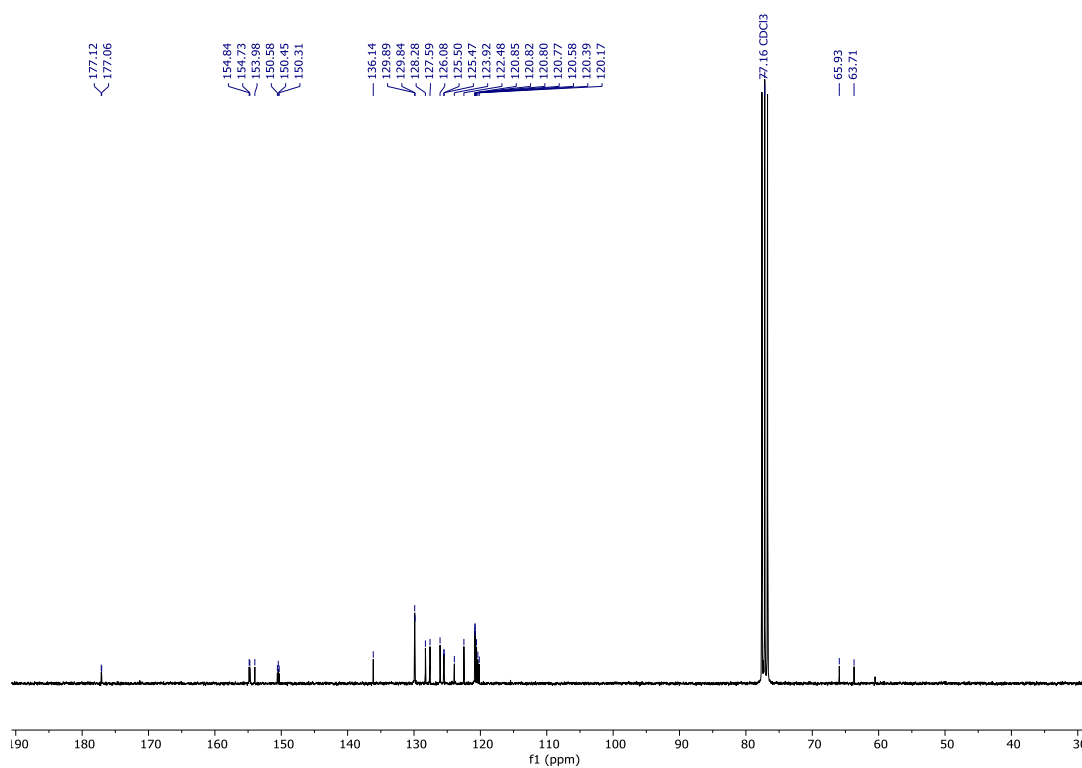


Figura S82. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116f**.

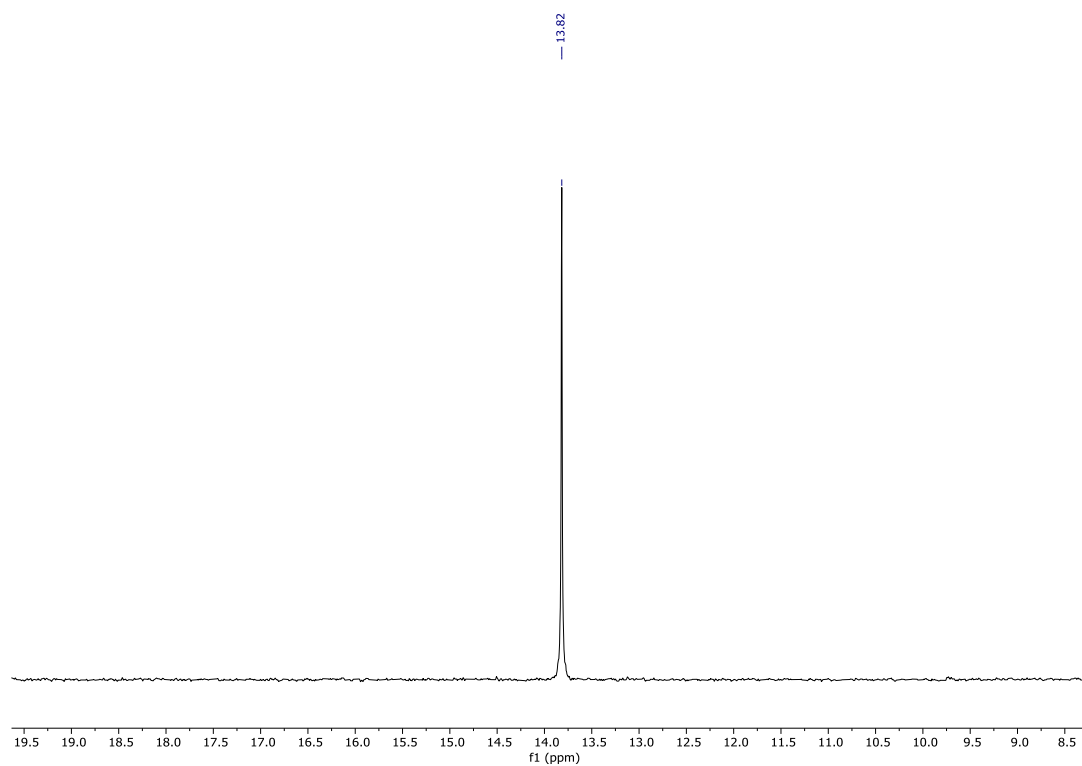


Figura S83. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(6,8-dicloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116g**.

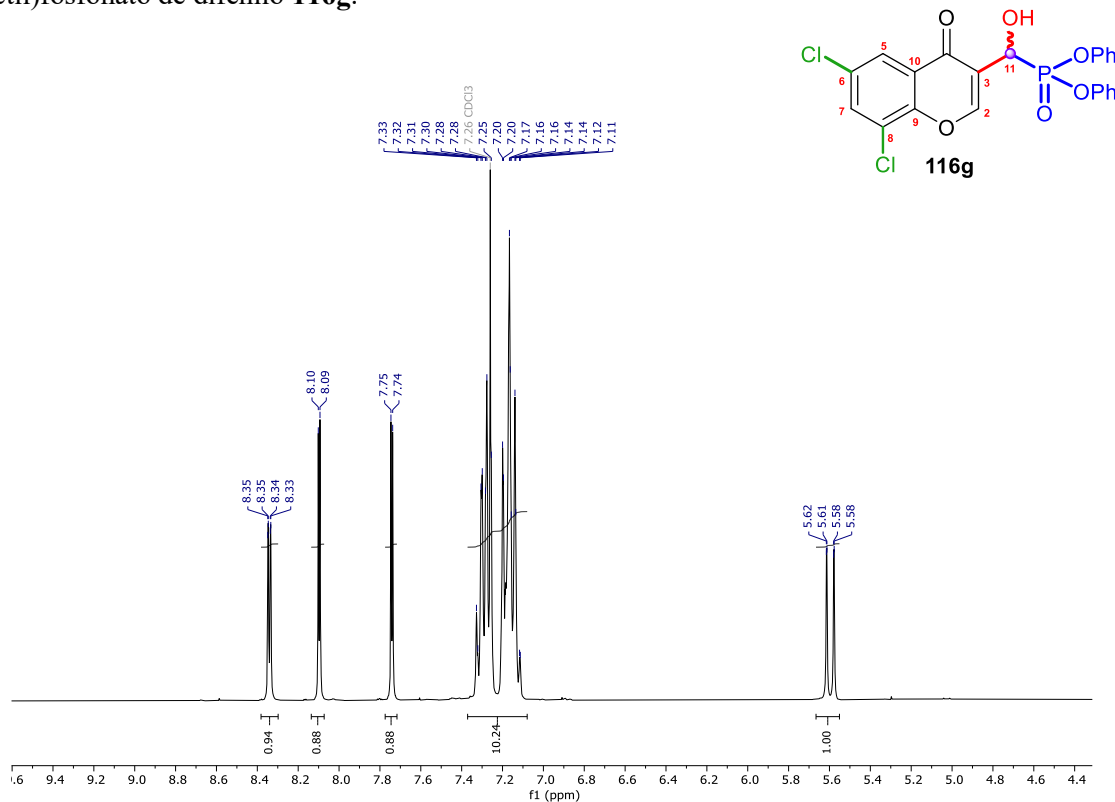


Figura S84. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116g**.

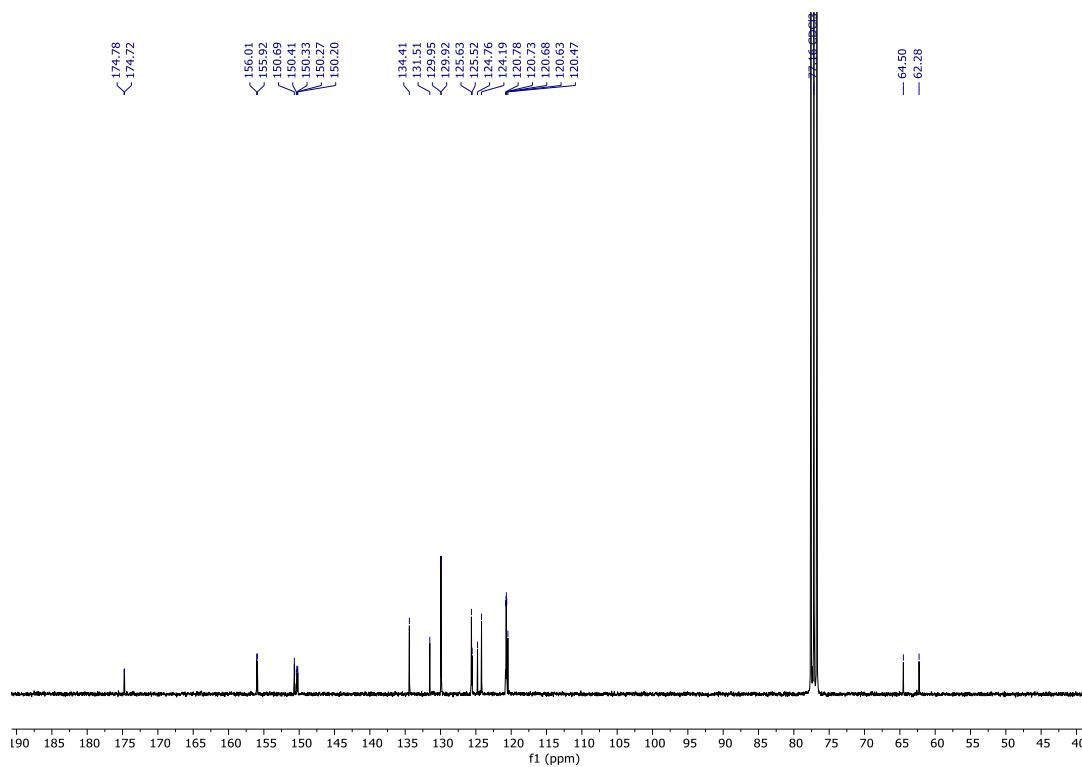


Figura S85. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116g**.

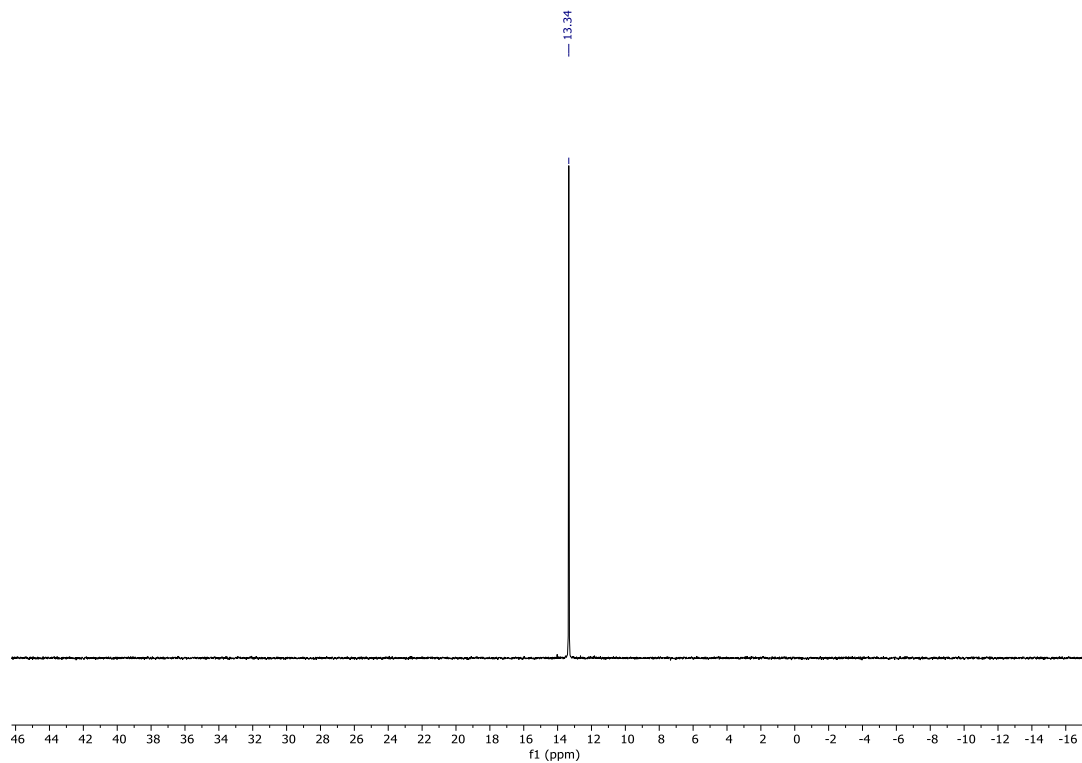


Figura S86. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(6-cloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116h**.

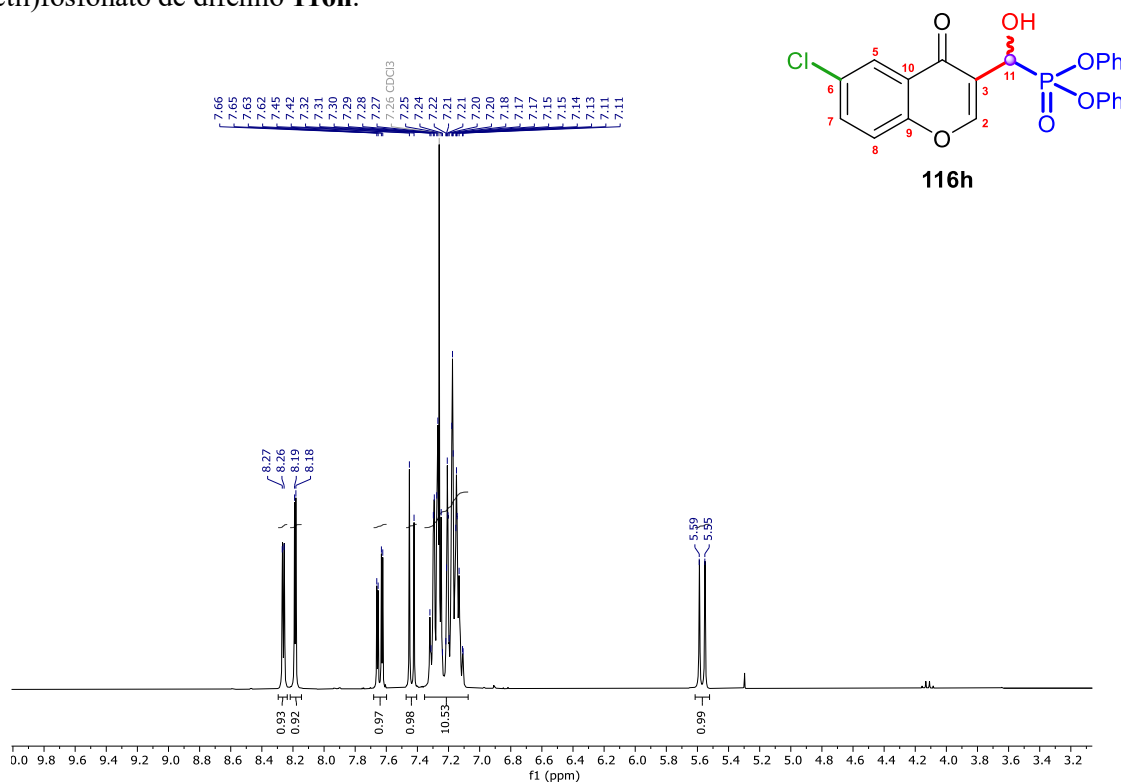


Figura S87. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116h**.

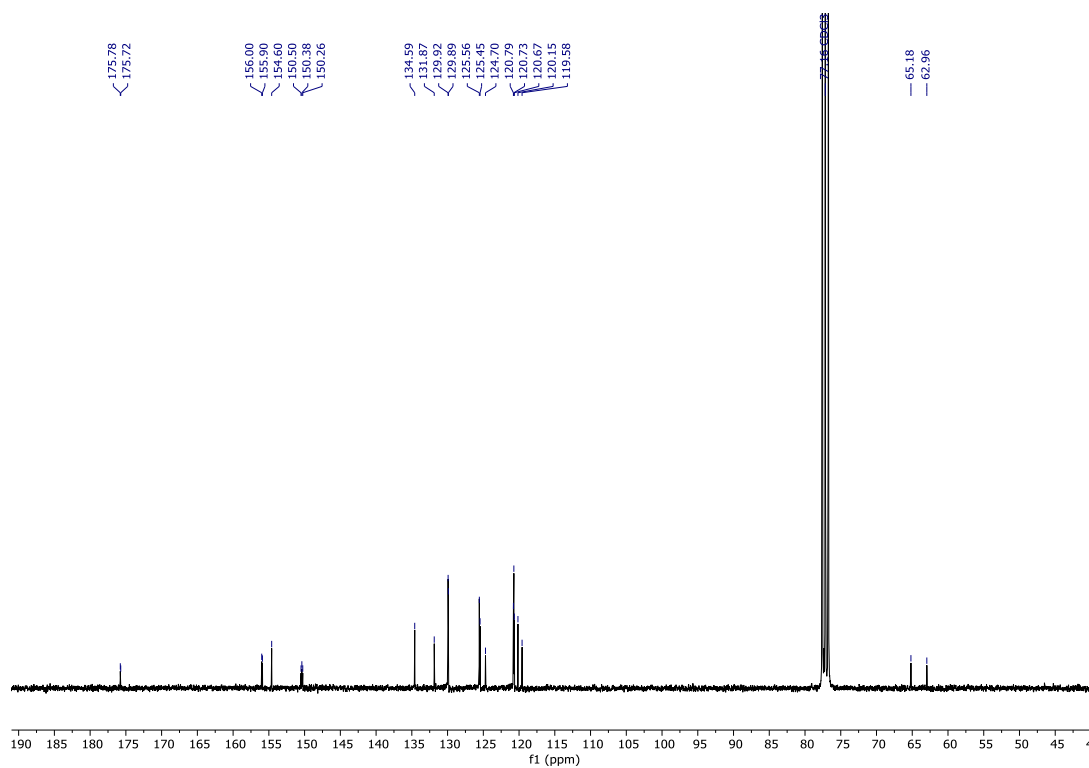


Figura S88. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116h**.

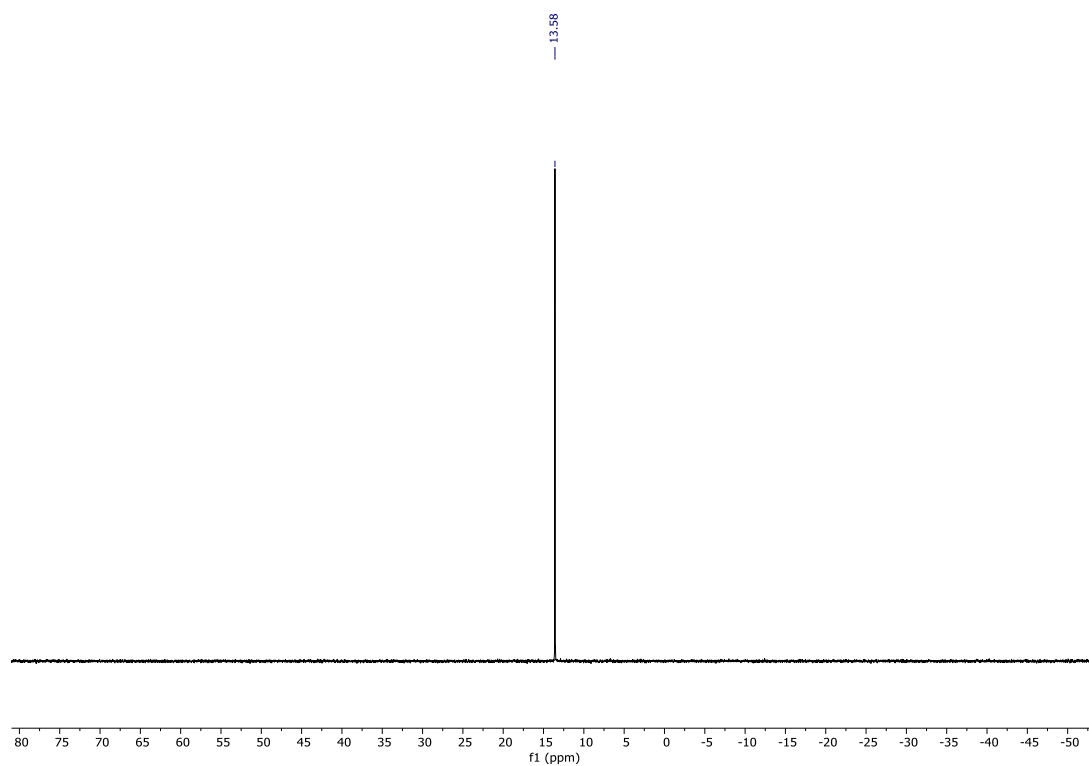


Figura S89. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(6-bromo-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116i**.

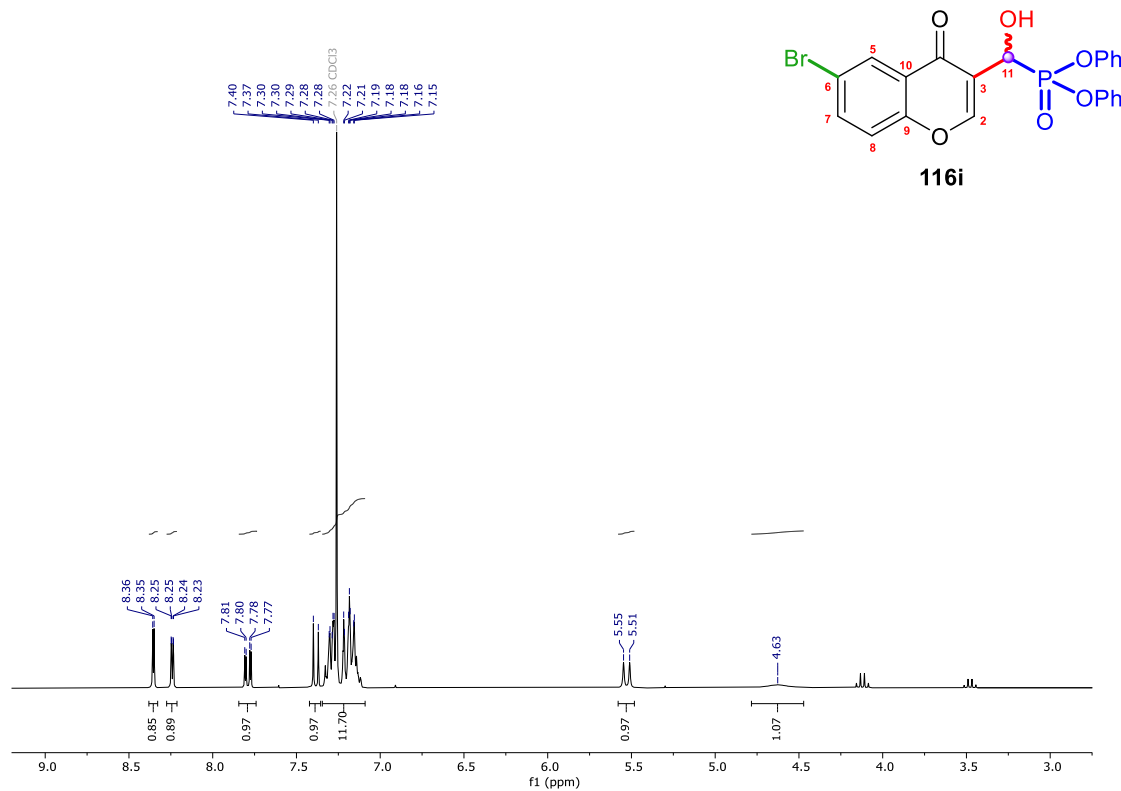


Figura S90. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116i**.

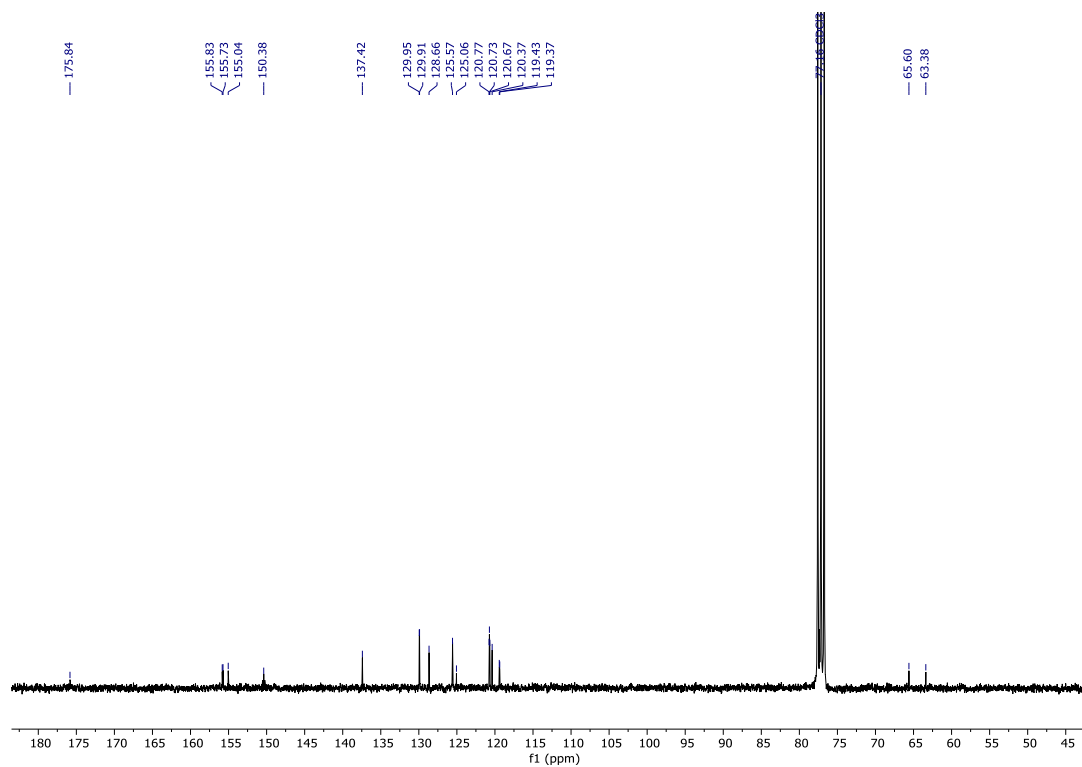


Figura S91. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116i**.

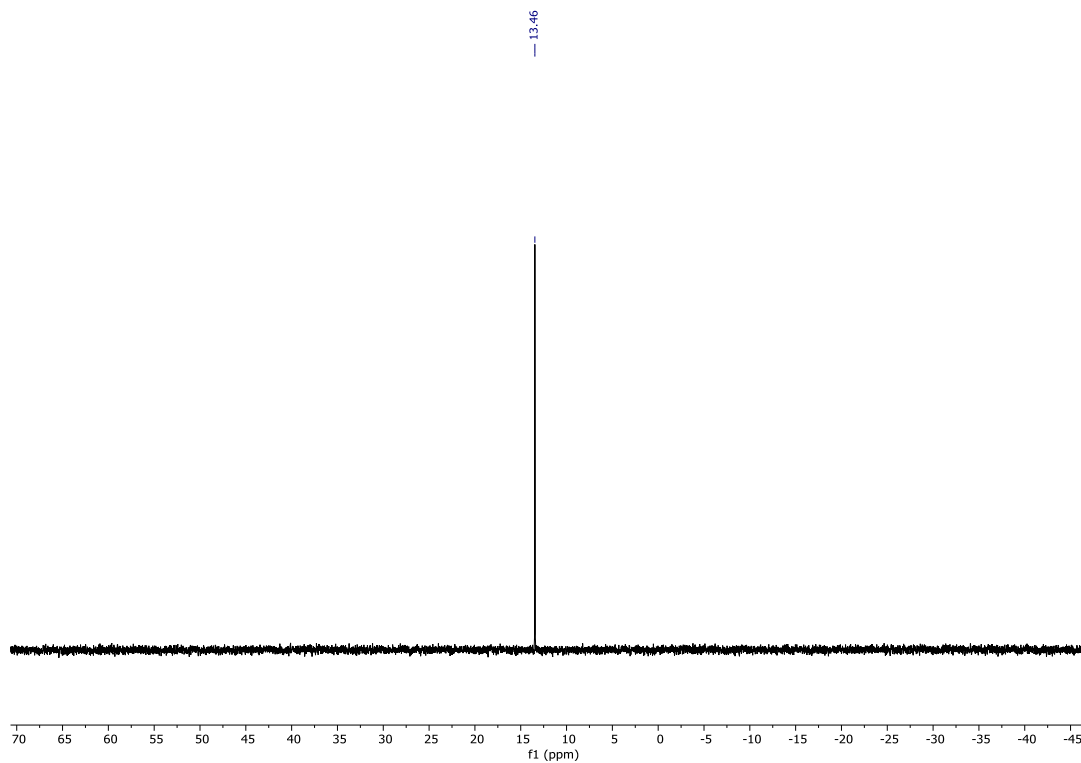


Figura S92. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (hidroxi(6-nitro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo **116j**.

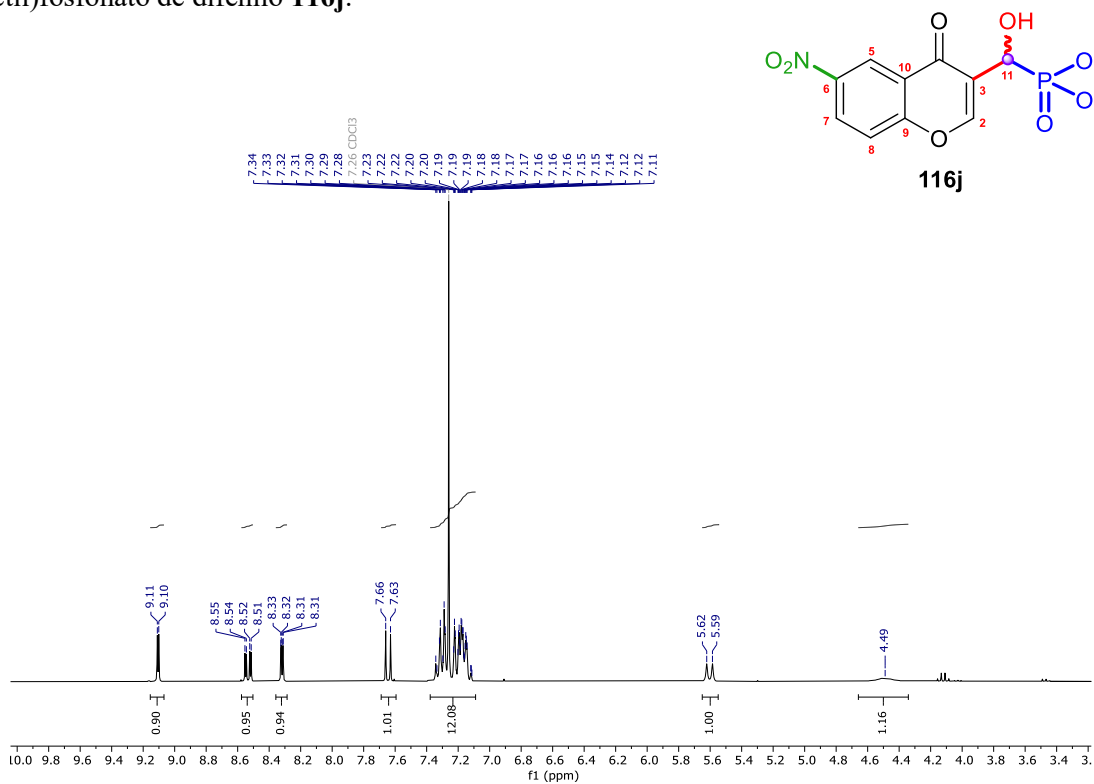


Figura S93. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **116j**.

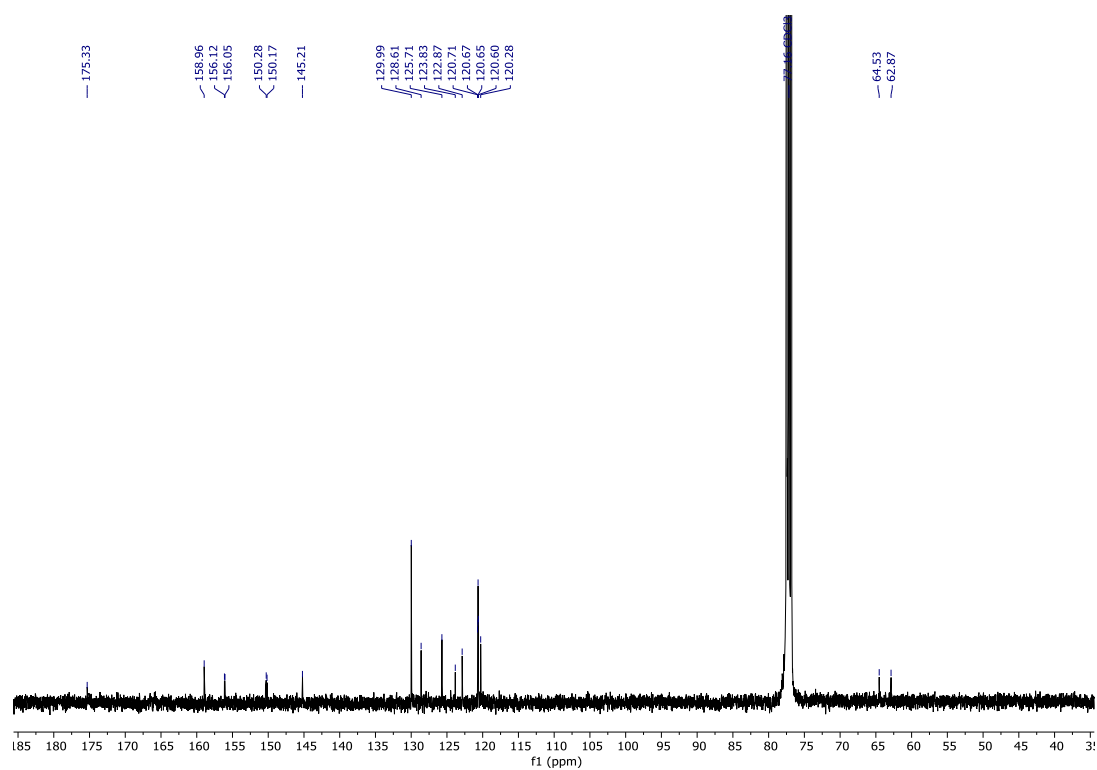


Figura S94. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **116j**.

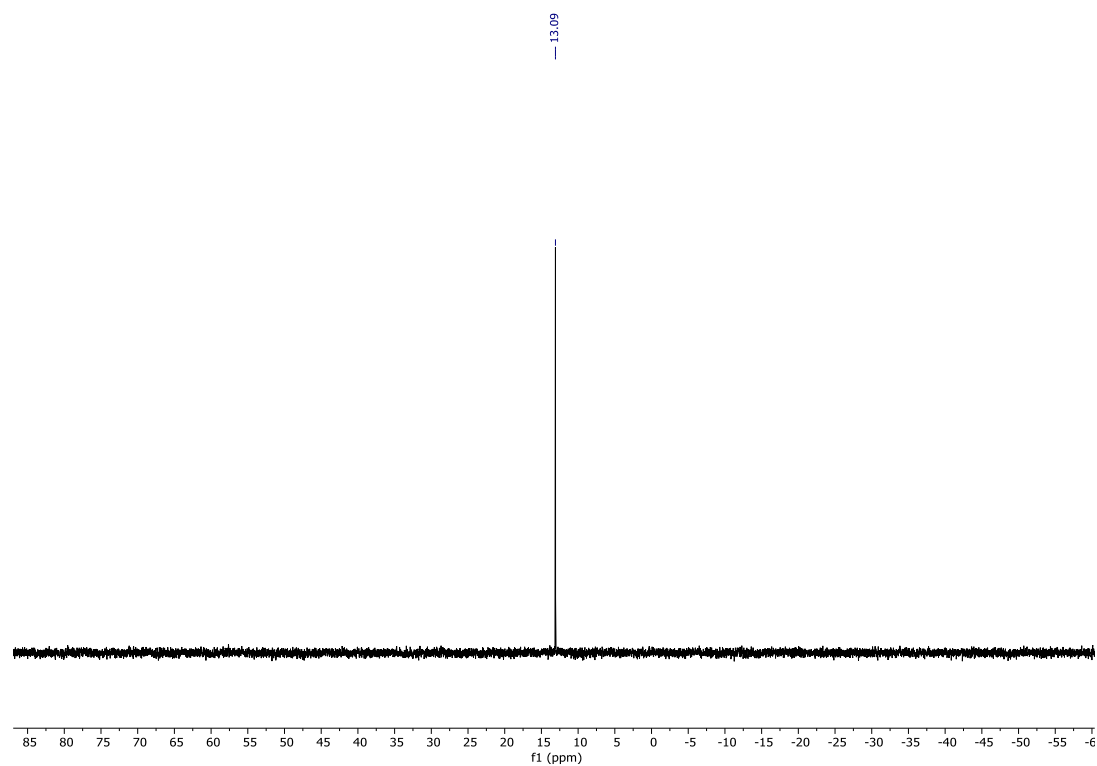


Figura S95. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del naproxen-fosfonato de dibencilo (menos polar) (*S,S*)-117a.

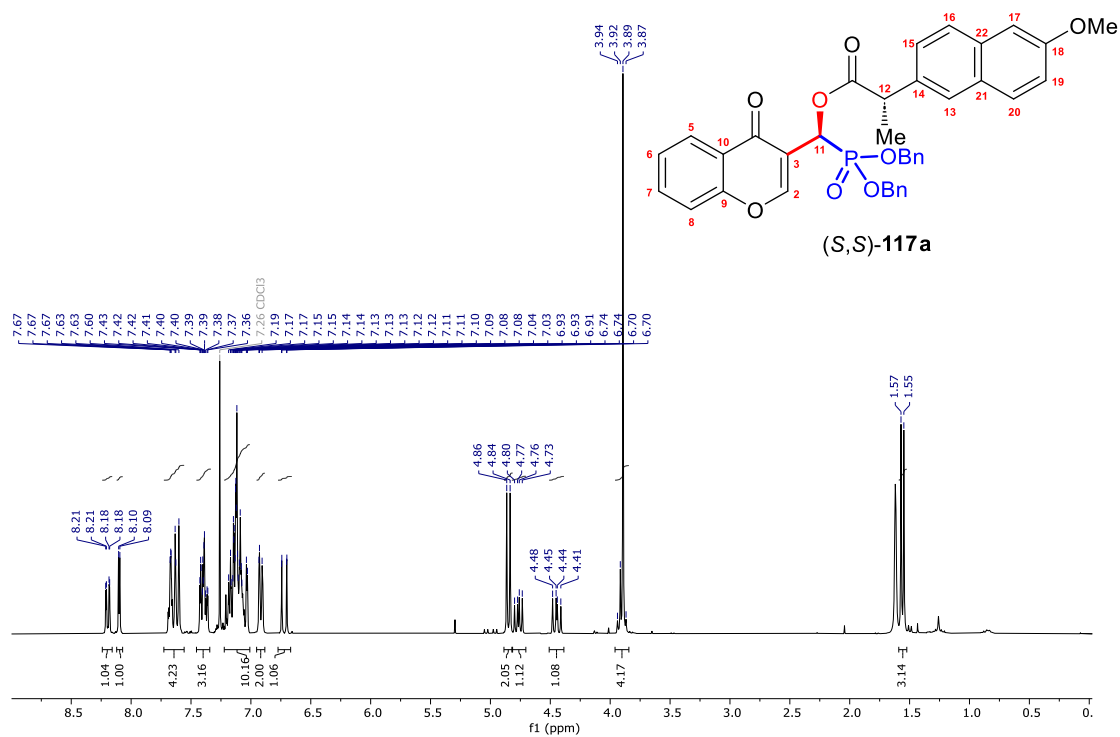


Figura S96. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de (*S,S*)-117a.

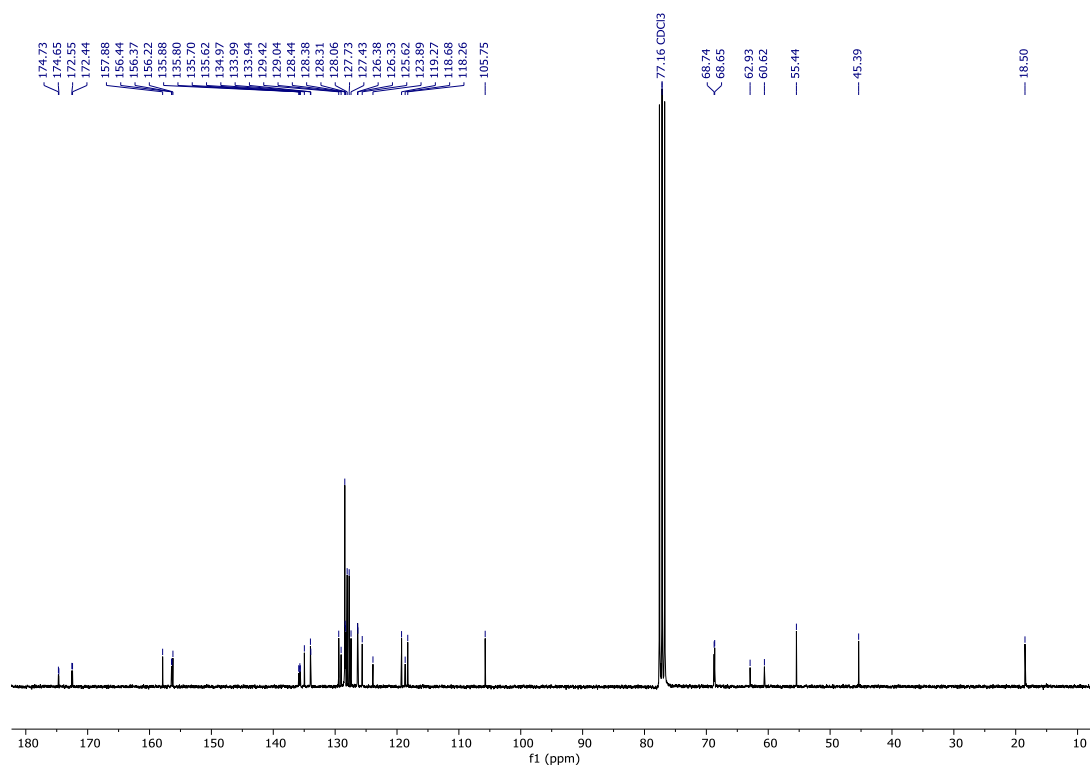


Figura S97. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de (*S,S*)-117a.

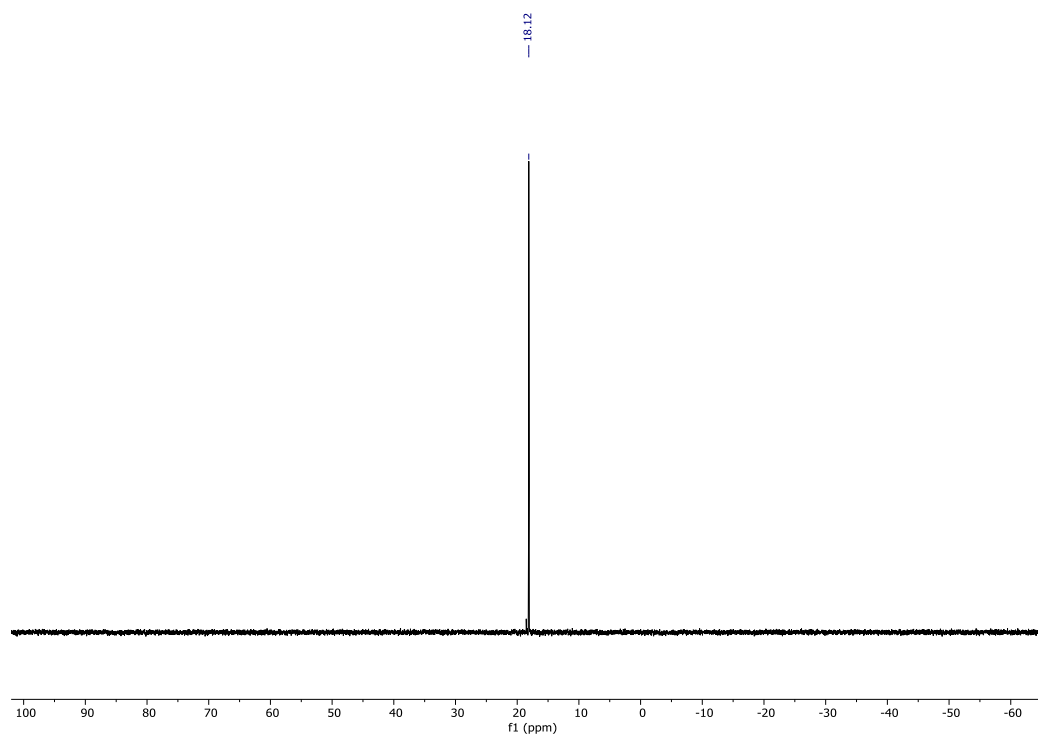


Figure S98. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del naproxen-fosfonato de dibencilo (más polar) (*R,S*)-117a.

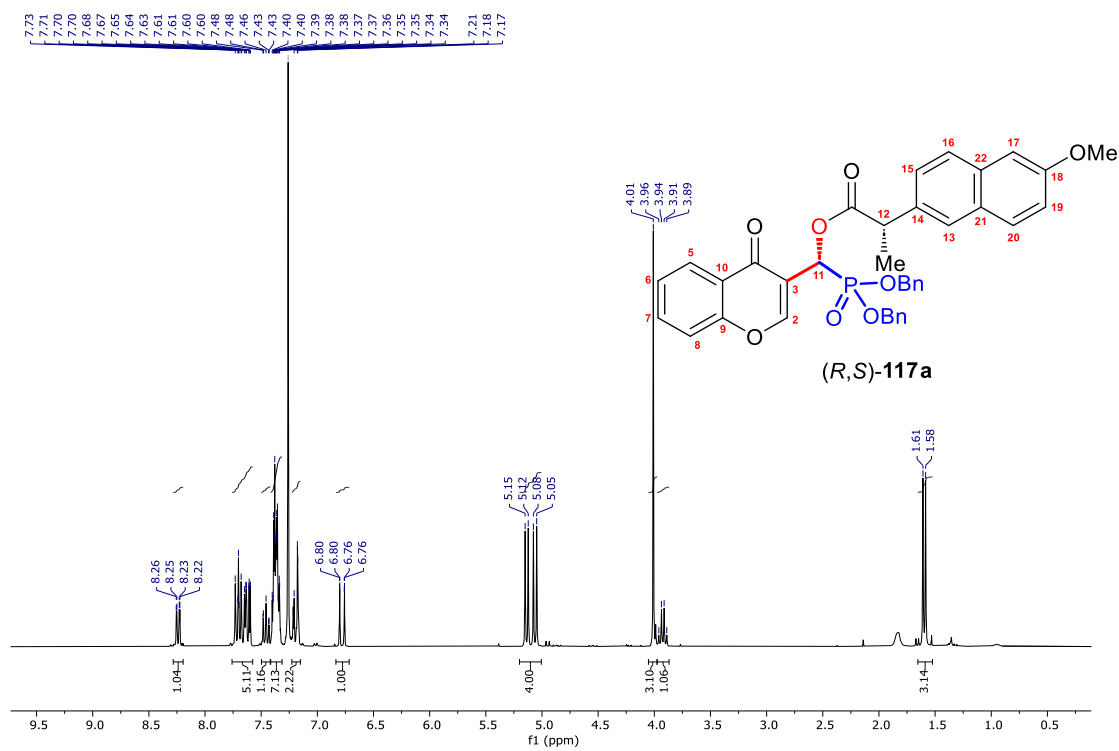


Figura S99. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de (*R,S*)-**117a**.

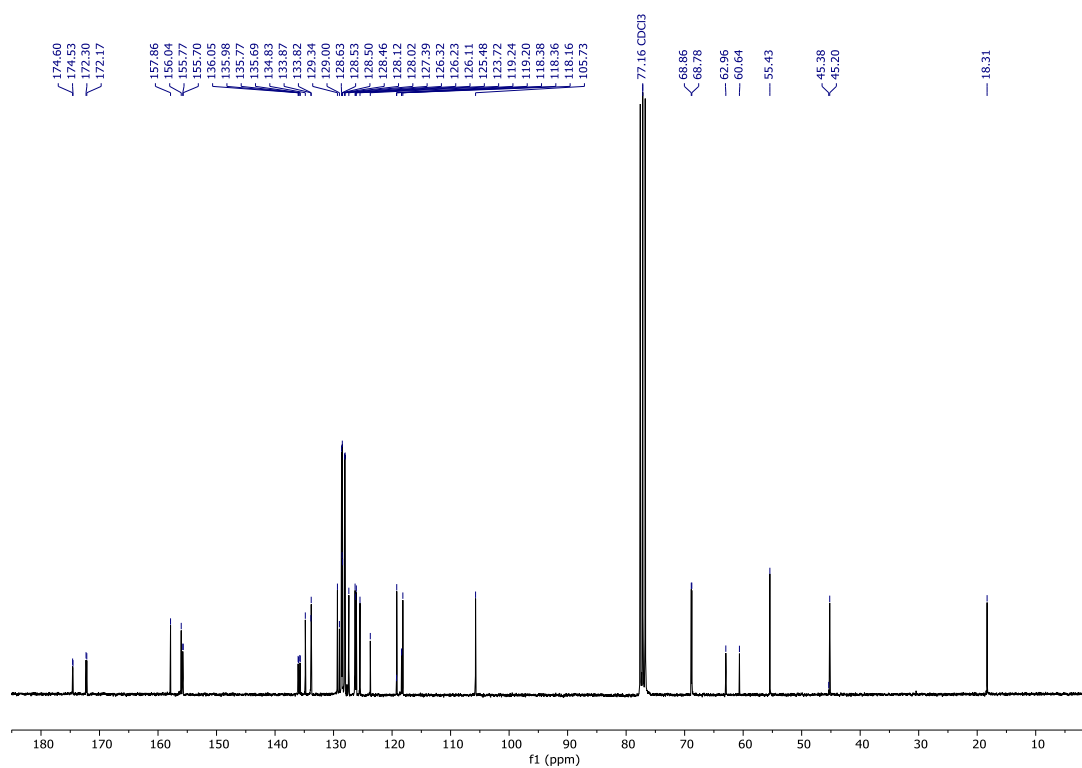


Figura S100. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de (*R,S*)-**117a**.

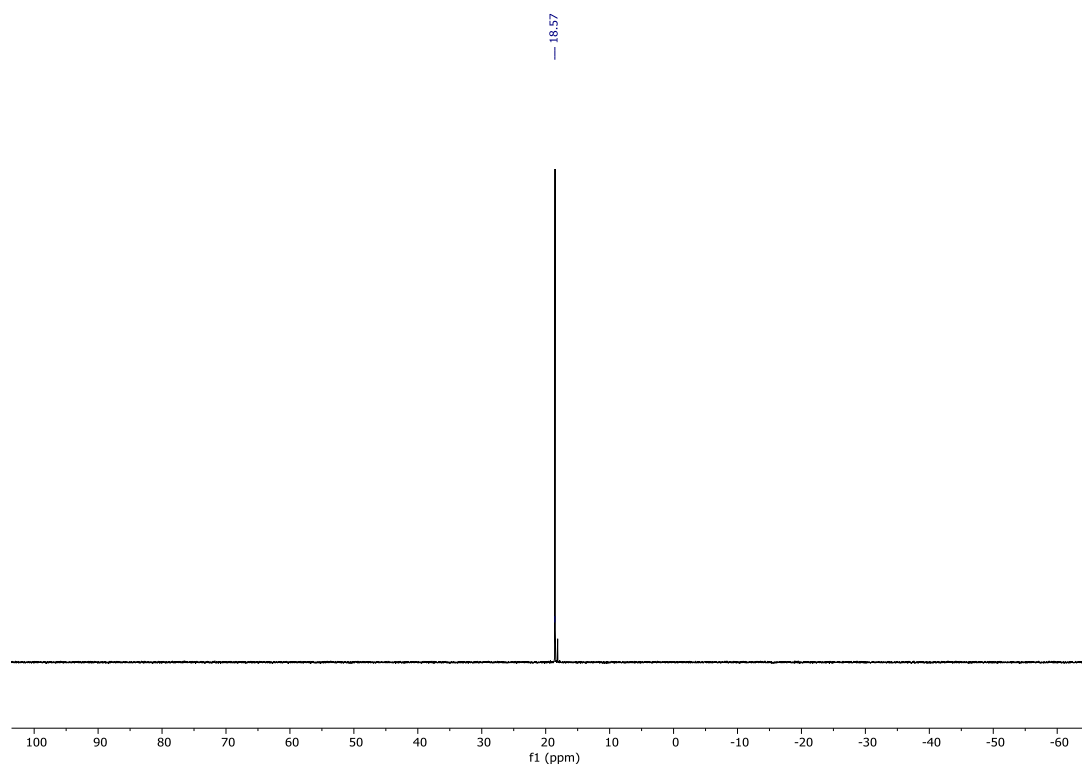


Figura S101. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del crudo de reacción de la mezcla de (*S,S*)-**117a** y (*R,S*)-**117a**.

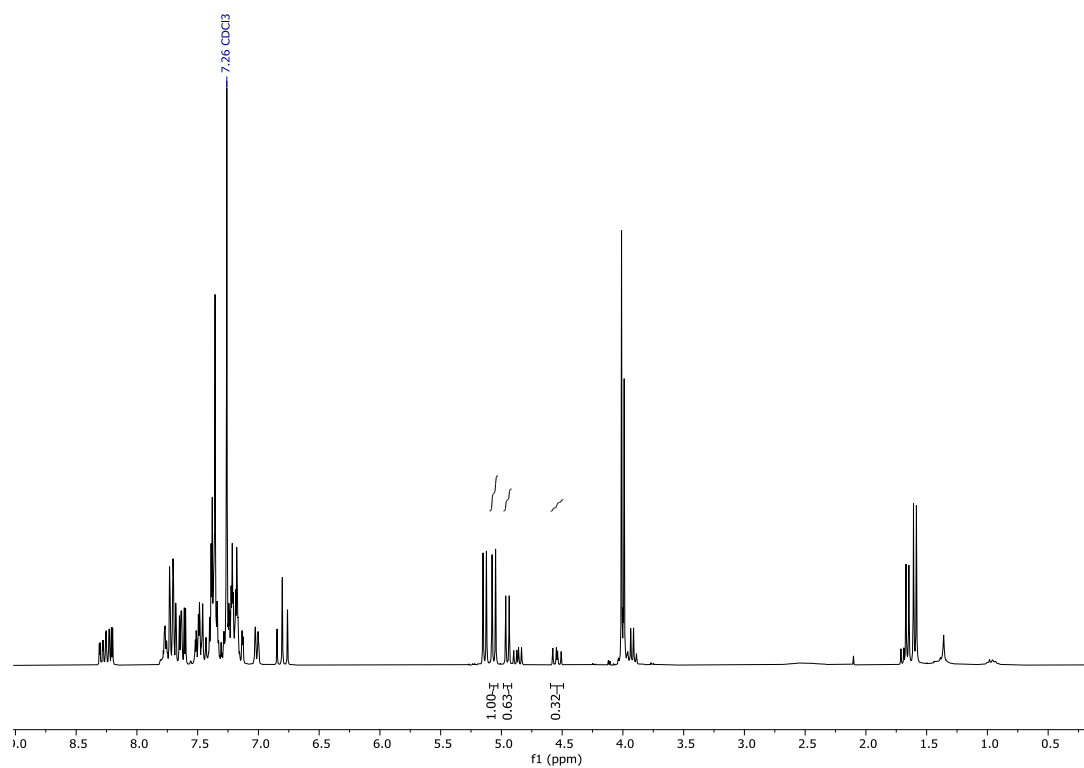


Figura S102. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del ácido 4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102a**.

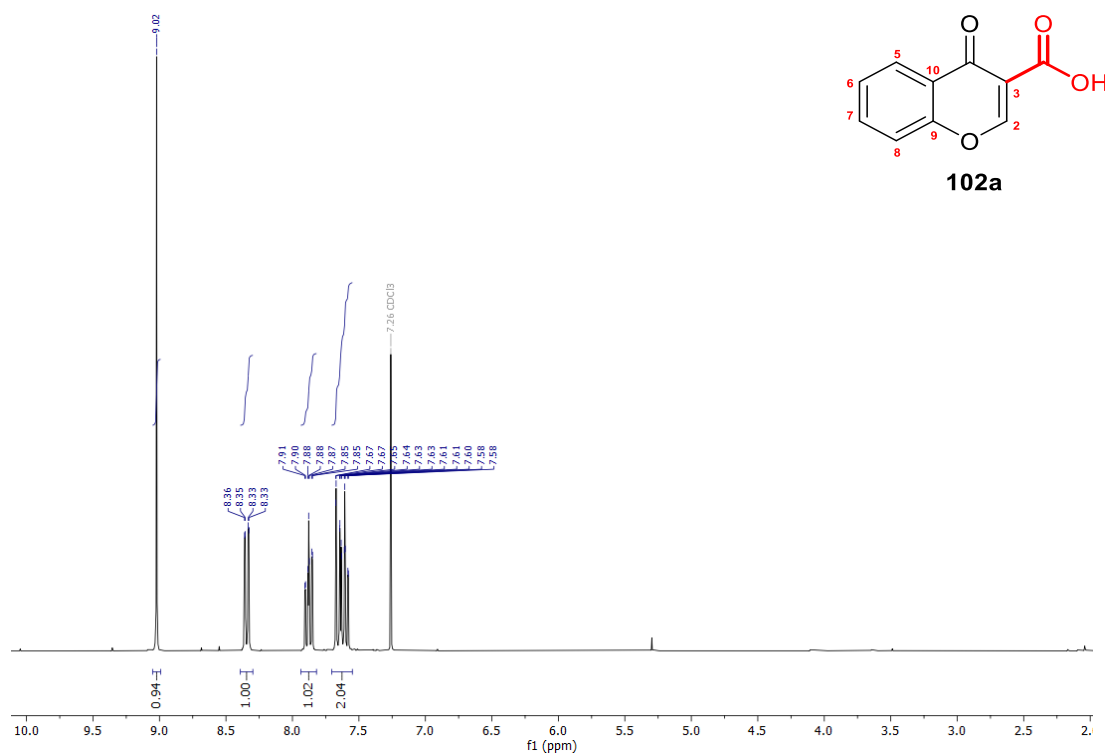


Figura S103. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **102a**.

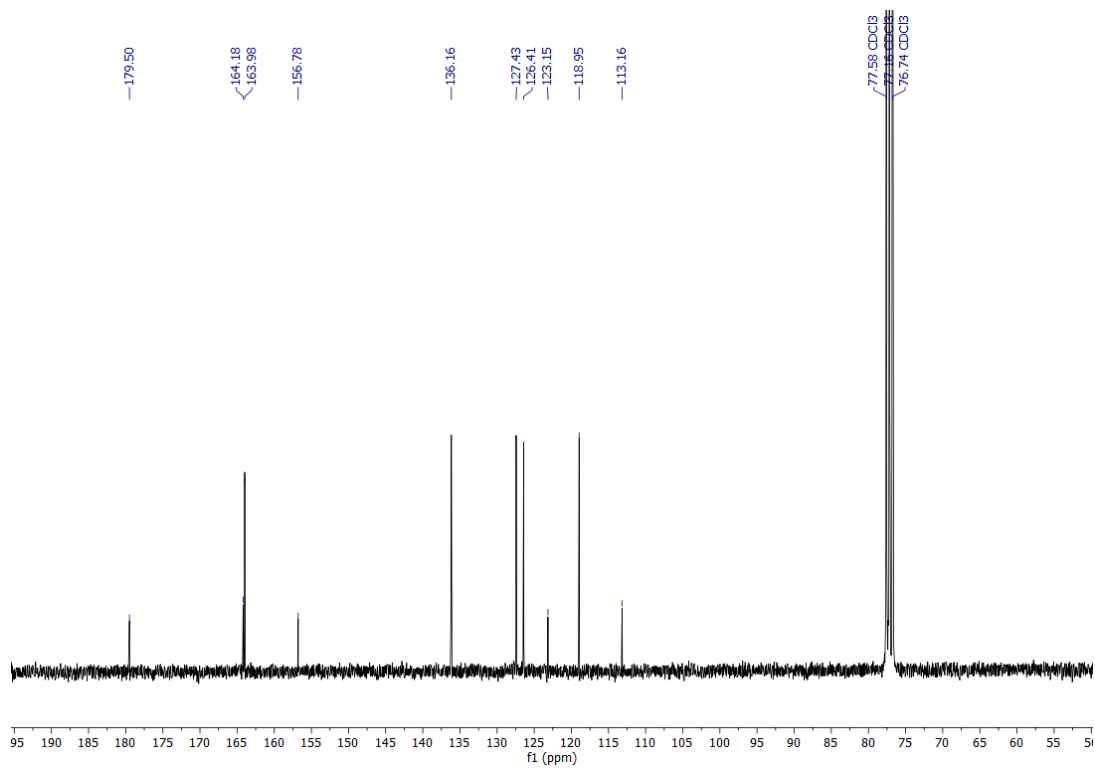


Figura S104. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) espectro del ácido 6-metil-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102b**.

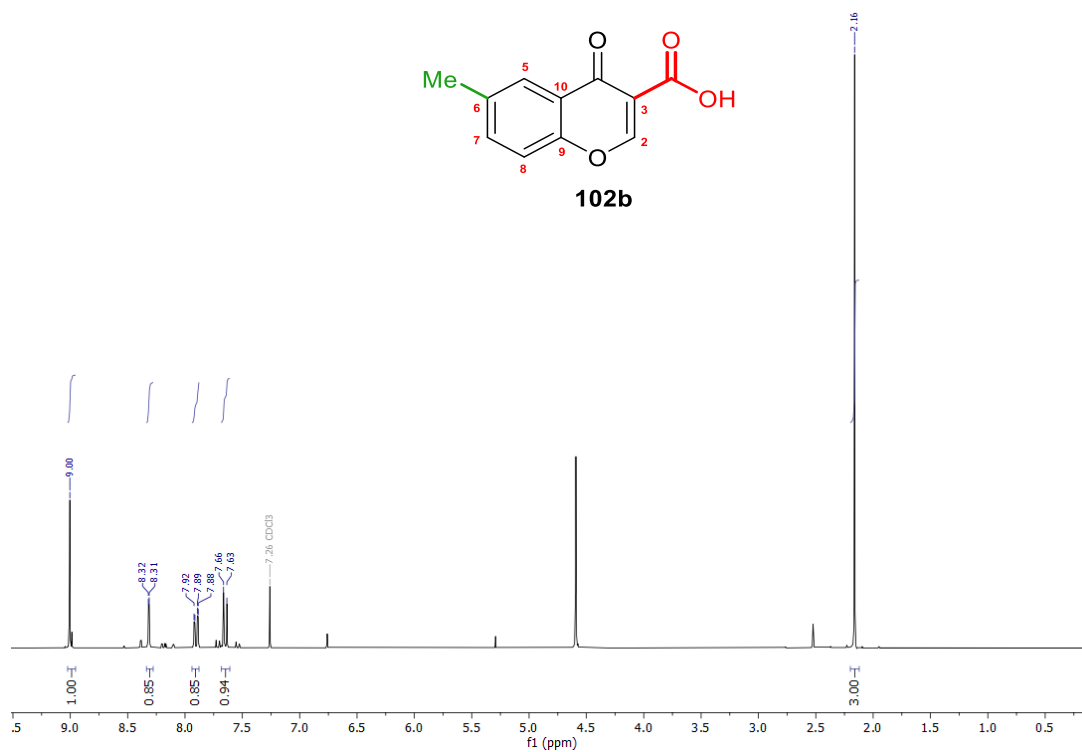


Figura S105. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **102b**.

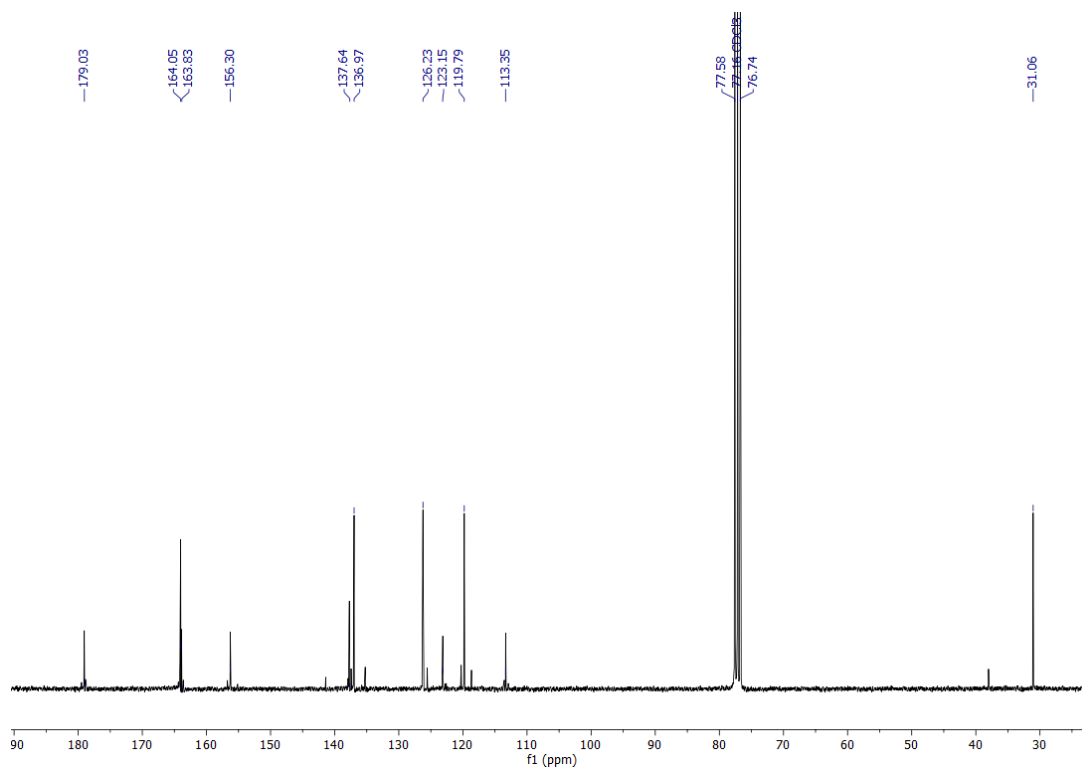


Figura S106. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del ácido 6-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102c**.

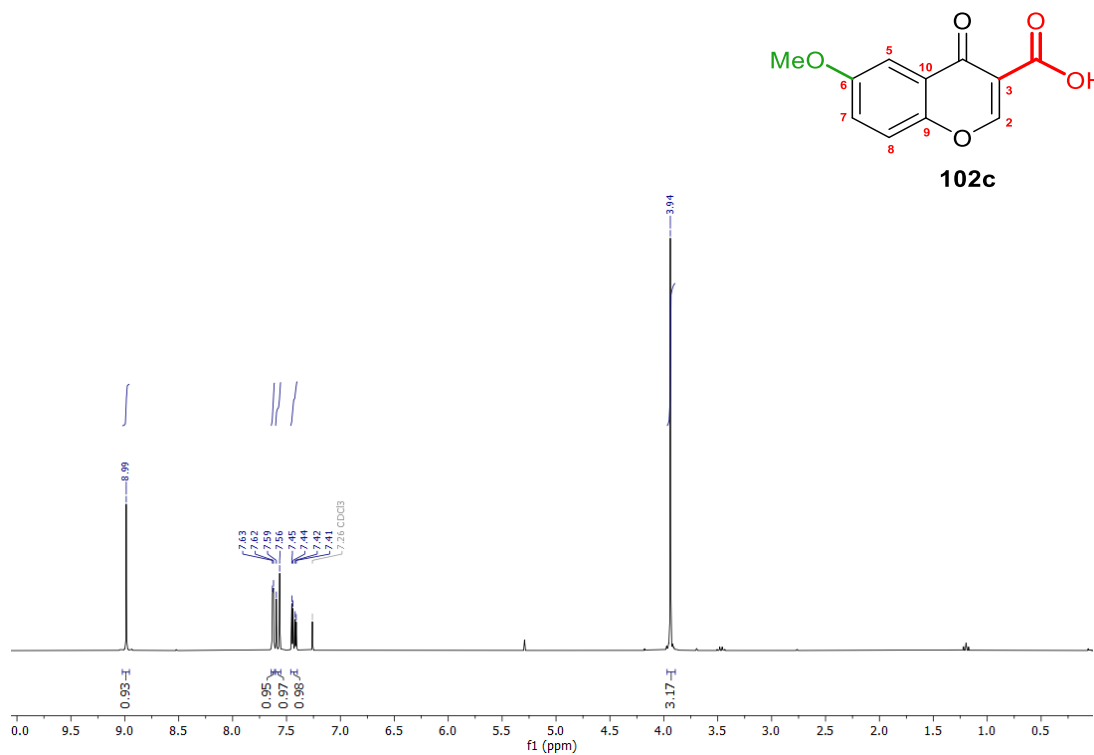


Figura S107. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **102c**.

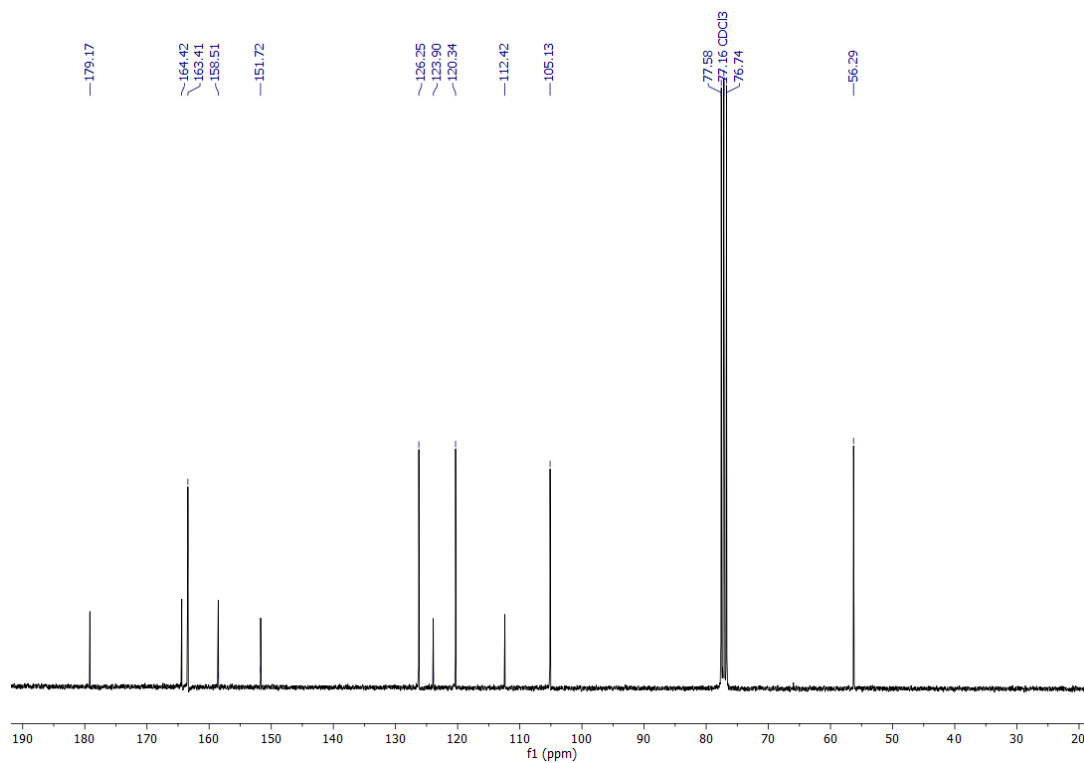


Figura S108. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del ácido 4-oxo-4*H*-bencen[*h*]cromen-3-carboxílico **102f**.

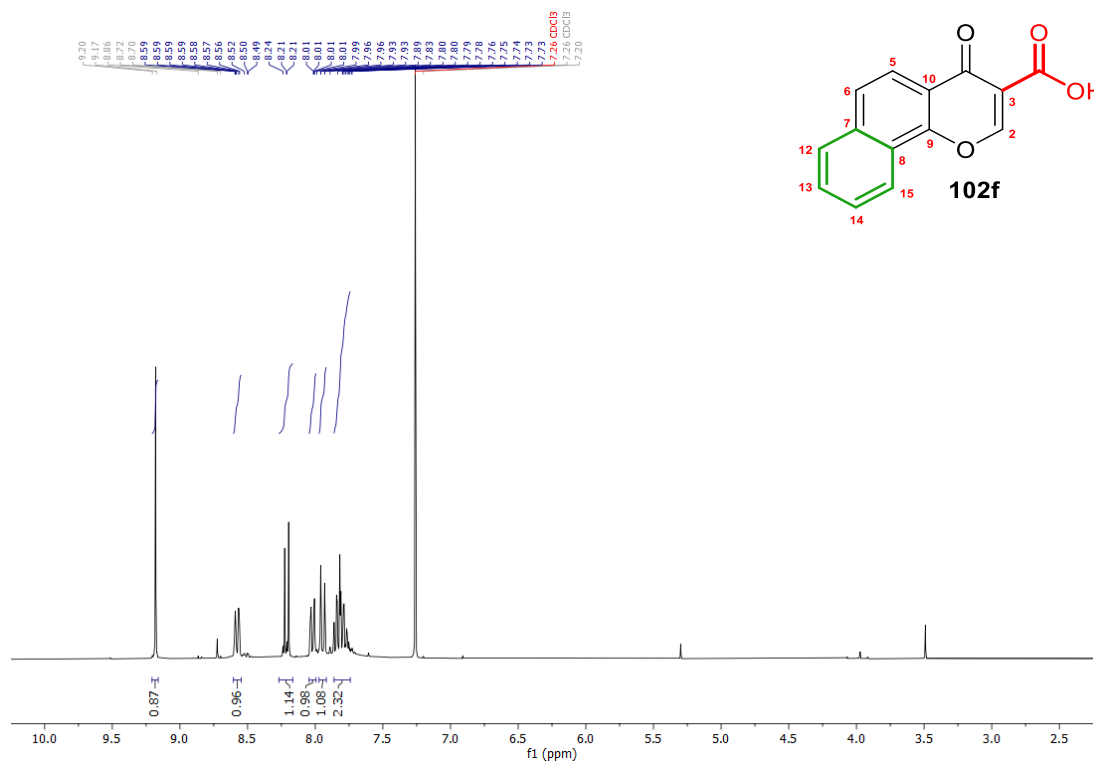


Figura S109. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **102f**.

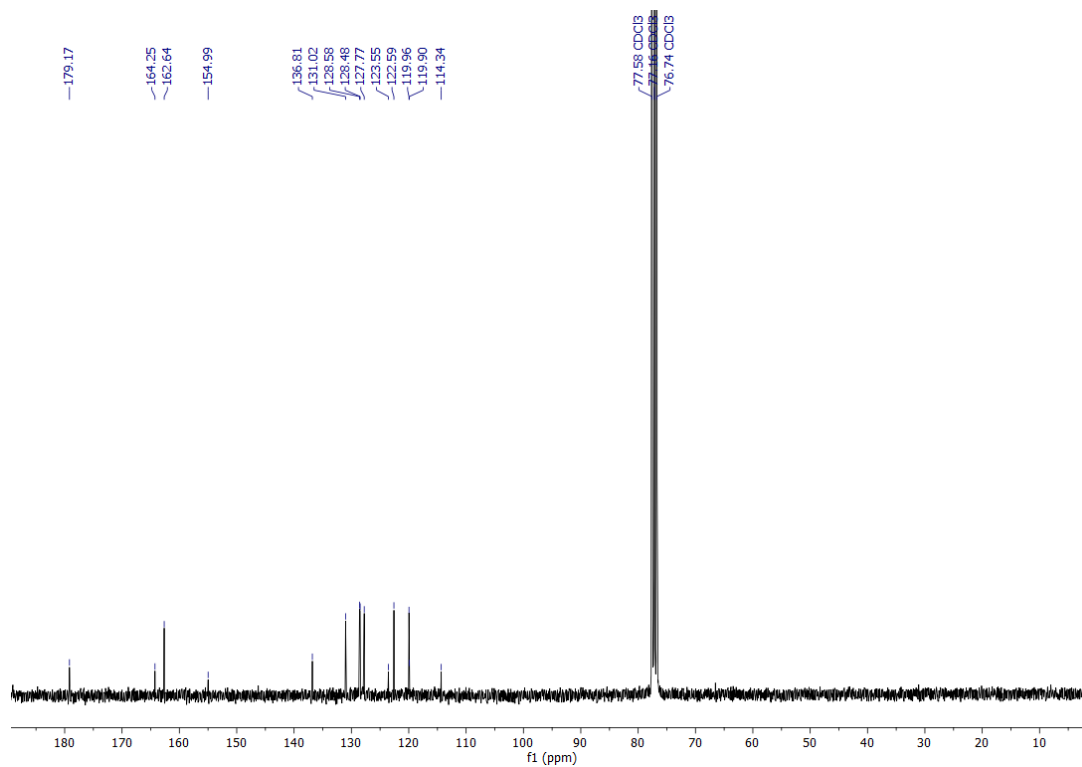


Figura S110. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del ácido 6,8-dicloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102g**.

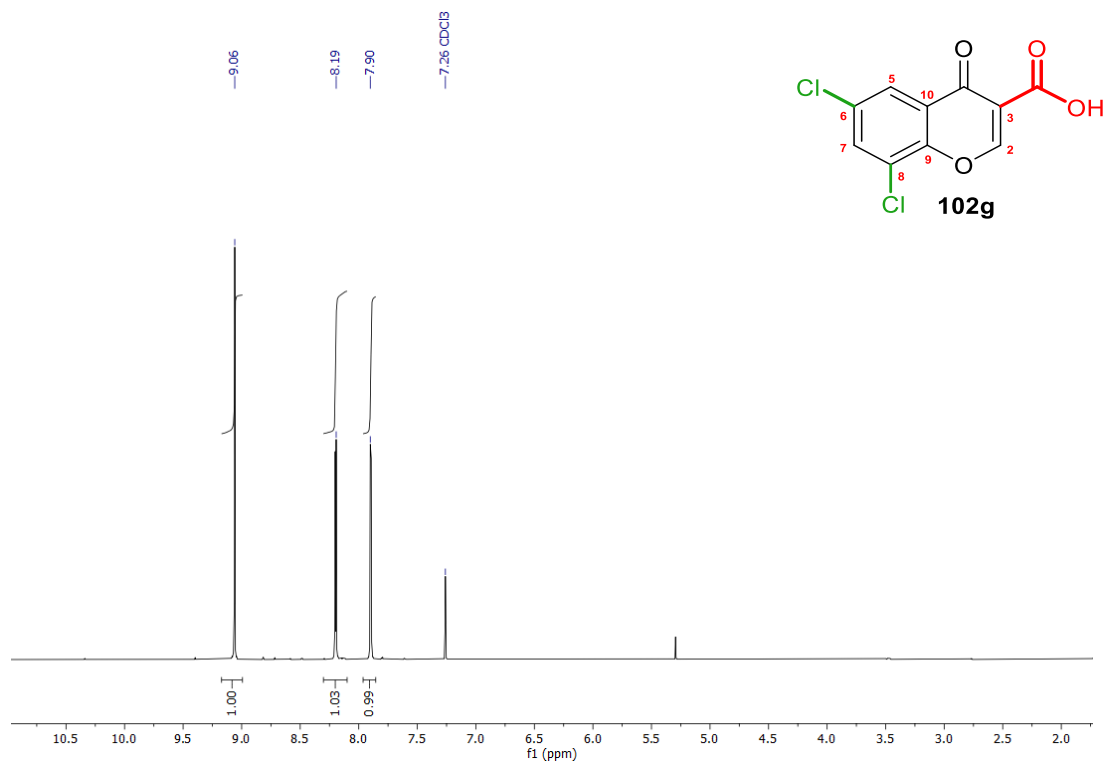


Figura S111. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **102g**.

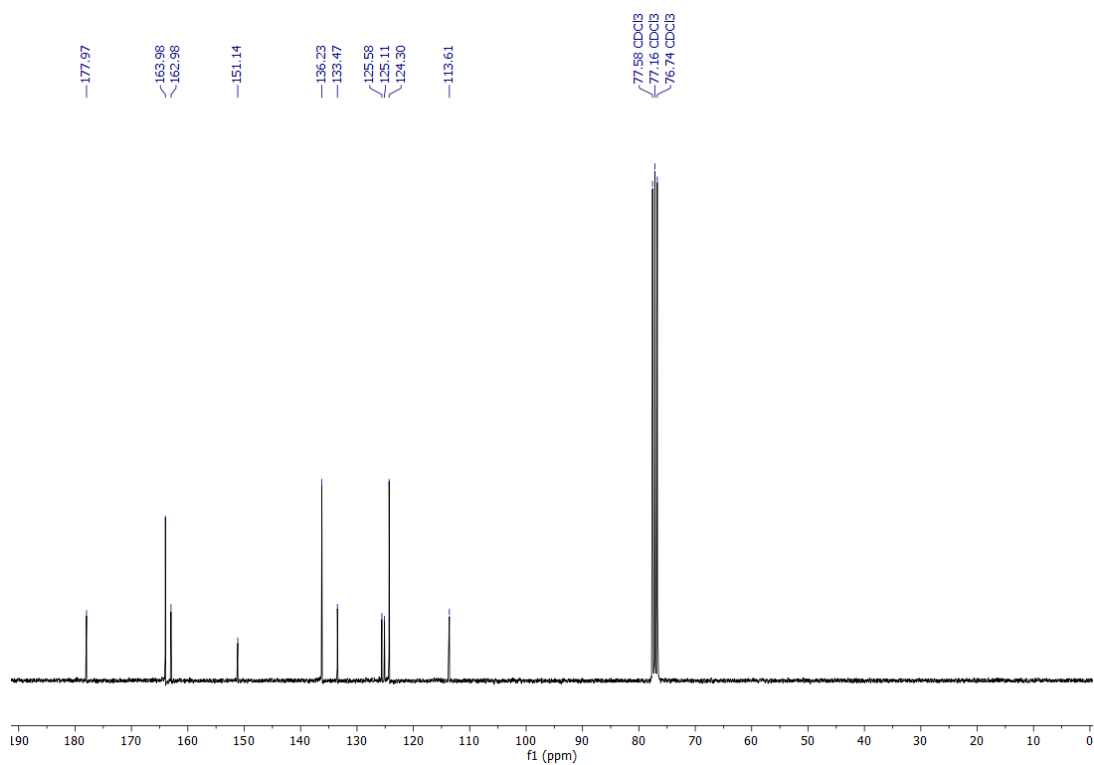


Figura S112. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del ácido 6-bromo-4-oxo-4*H*-cromen-3-carboxílico **102i**.

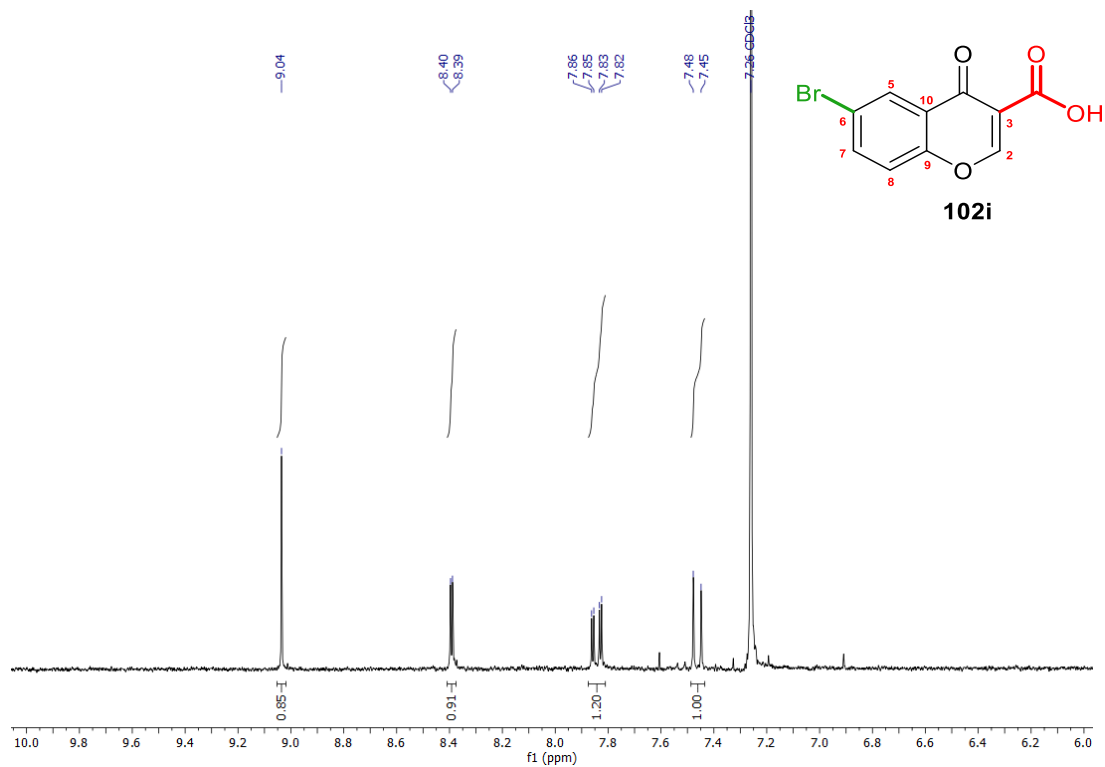


Figura S113. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **102i**.

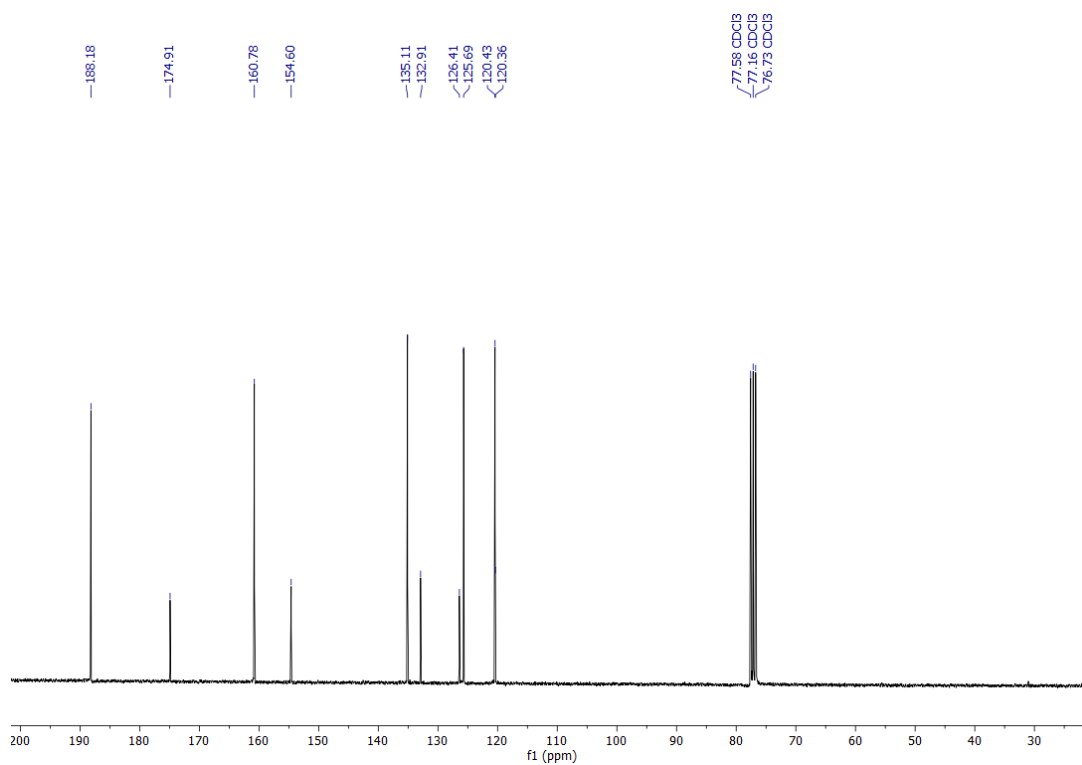


Figura S114. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del ácido 6-nitro-4-oxo-cromen-3-carboxílico **102j**.

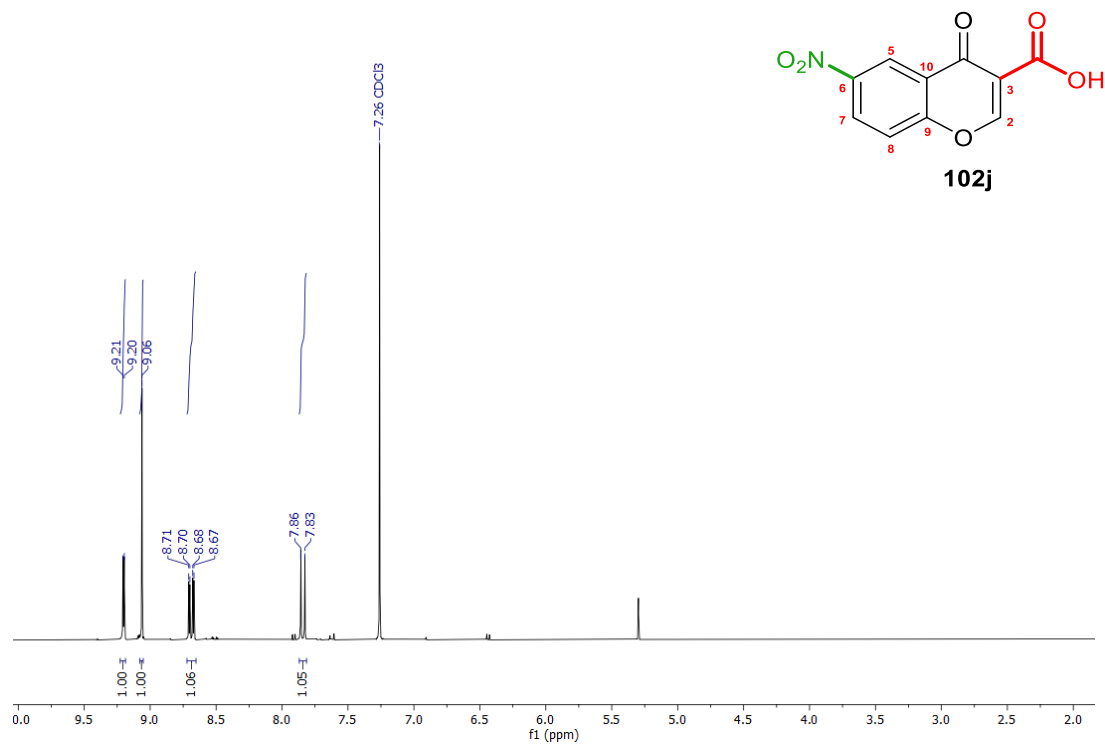


Figura S115. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **102j**.

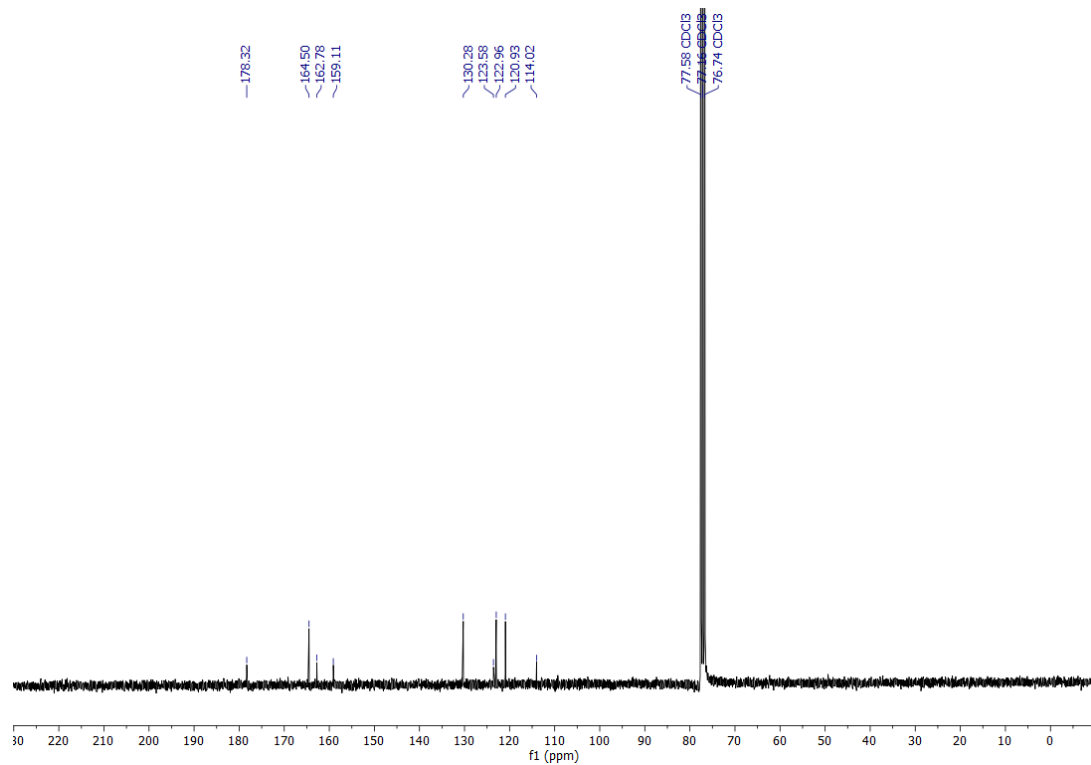


Figura S116. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101a**.

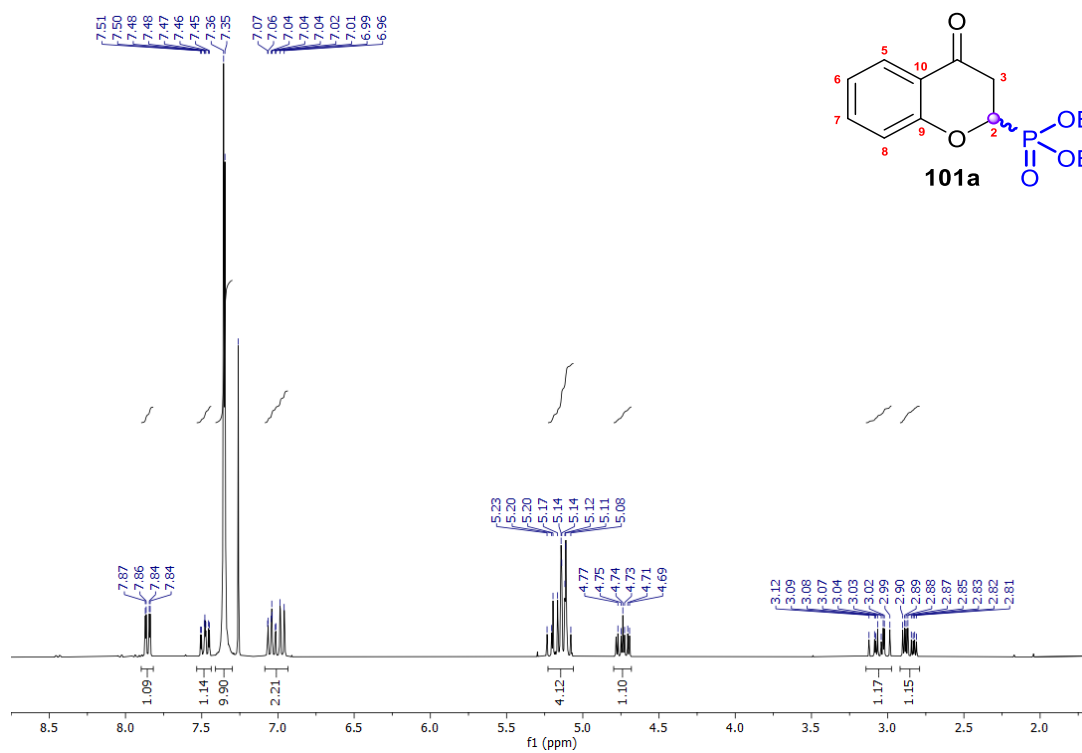


Figura S117. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **101a**.

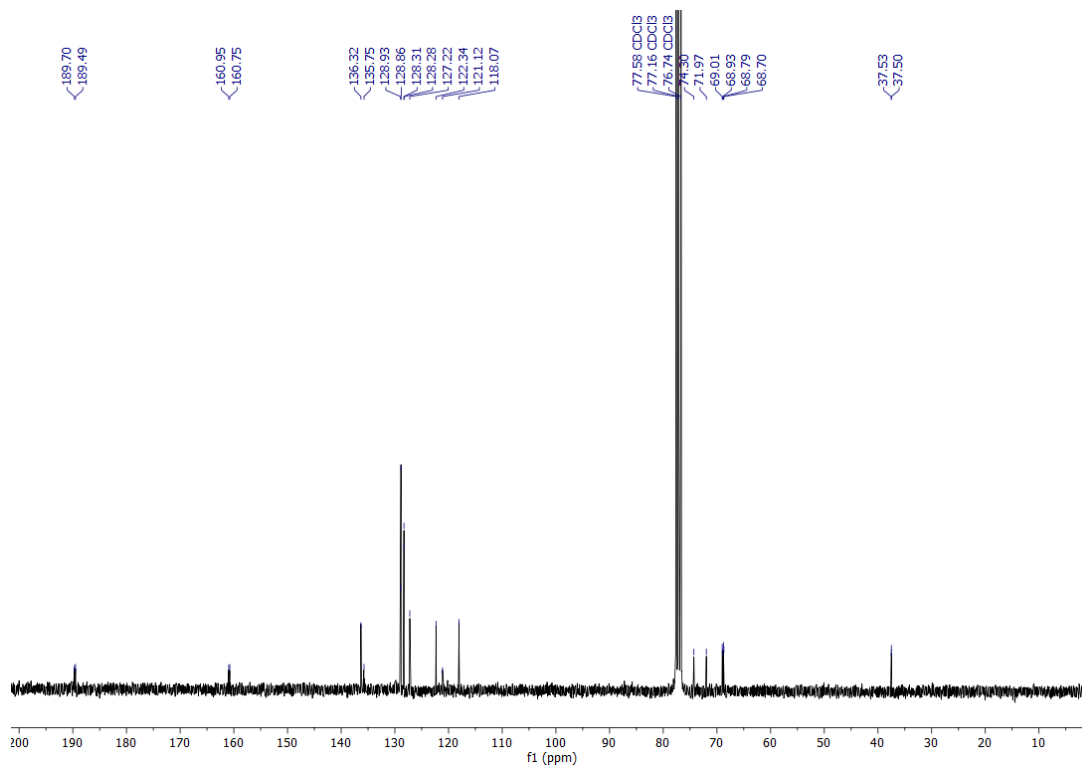


Figura S118. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **101a**.

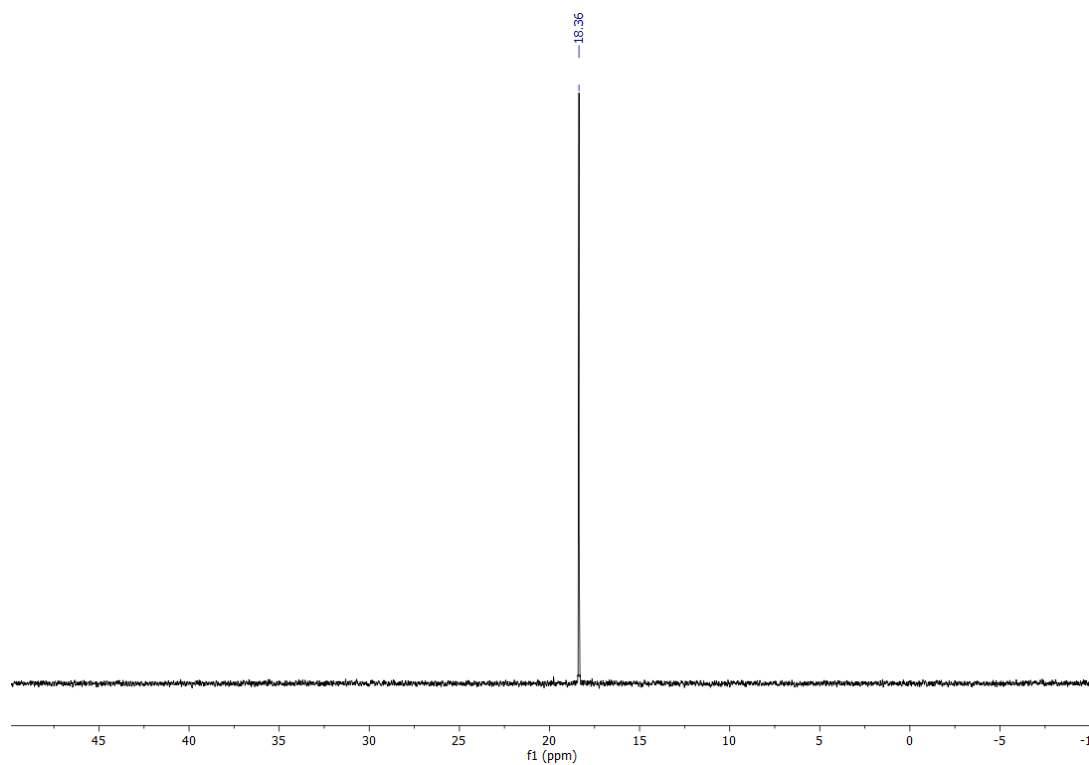


Figura S119. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (4-oxocroman-2-il)fosfonato de dietilo **118a**.

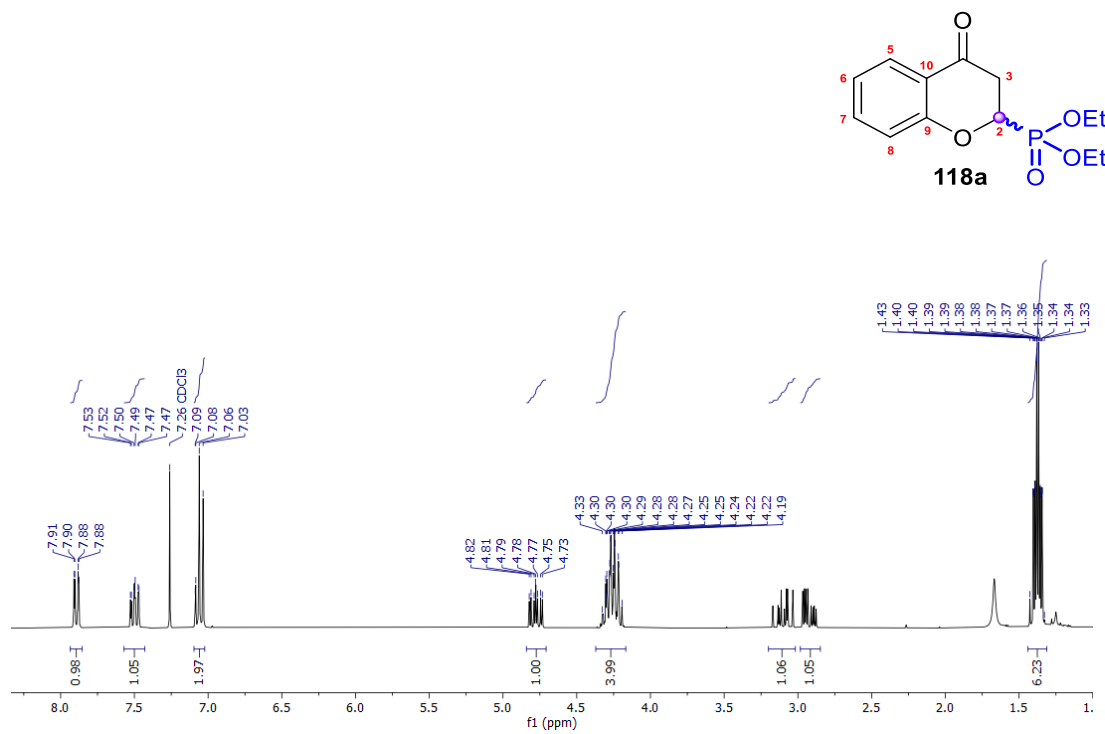


Figura S120. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **118a**.

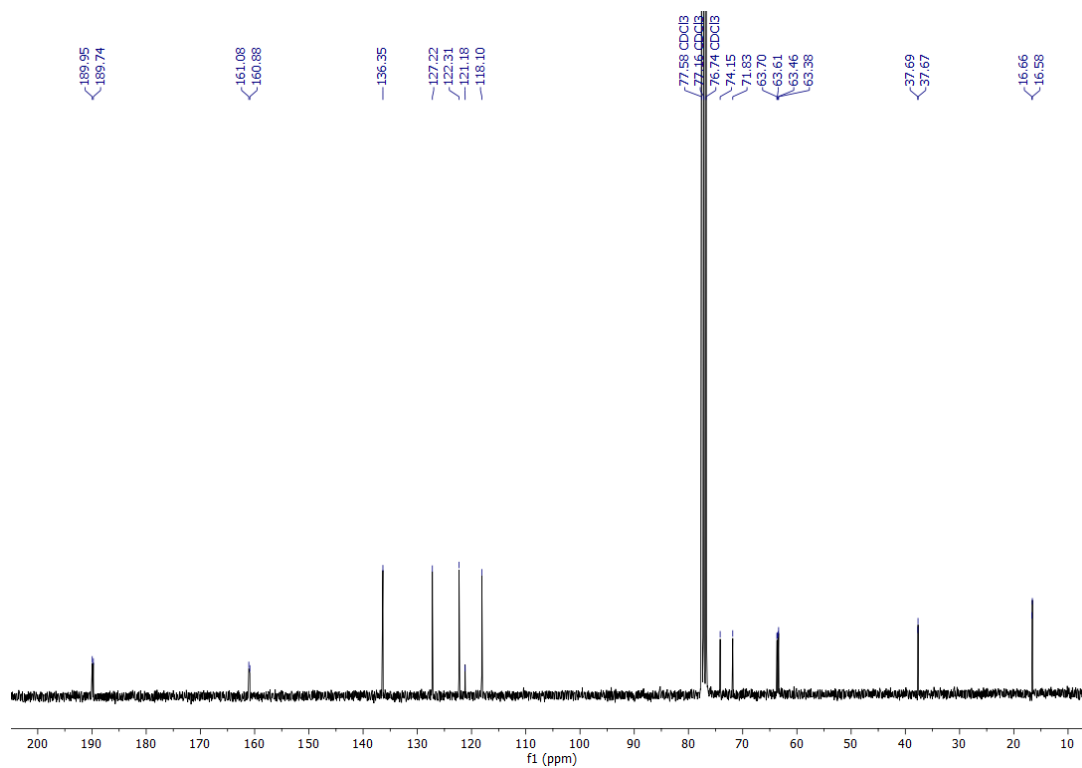


Figura S121. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **118a**.

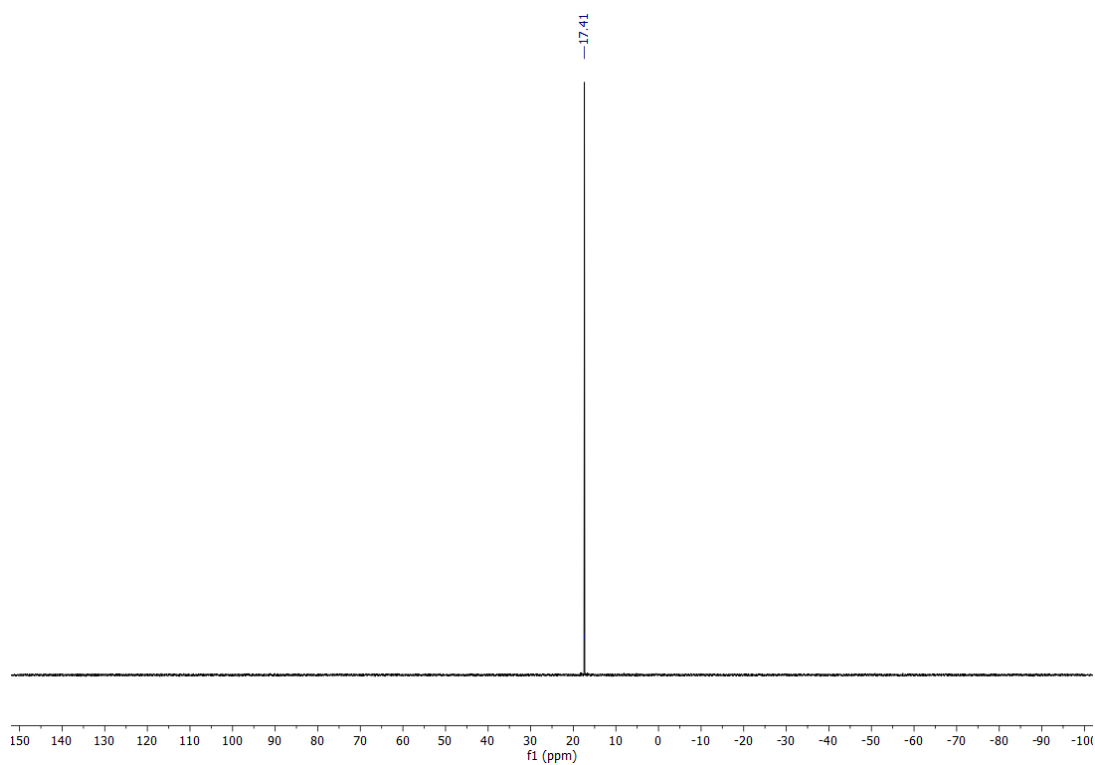


Figura S122. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (4-oxocroman-2-il)fosfonato de diisopropilo **118b**.

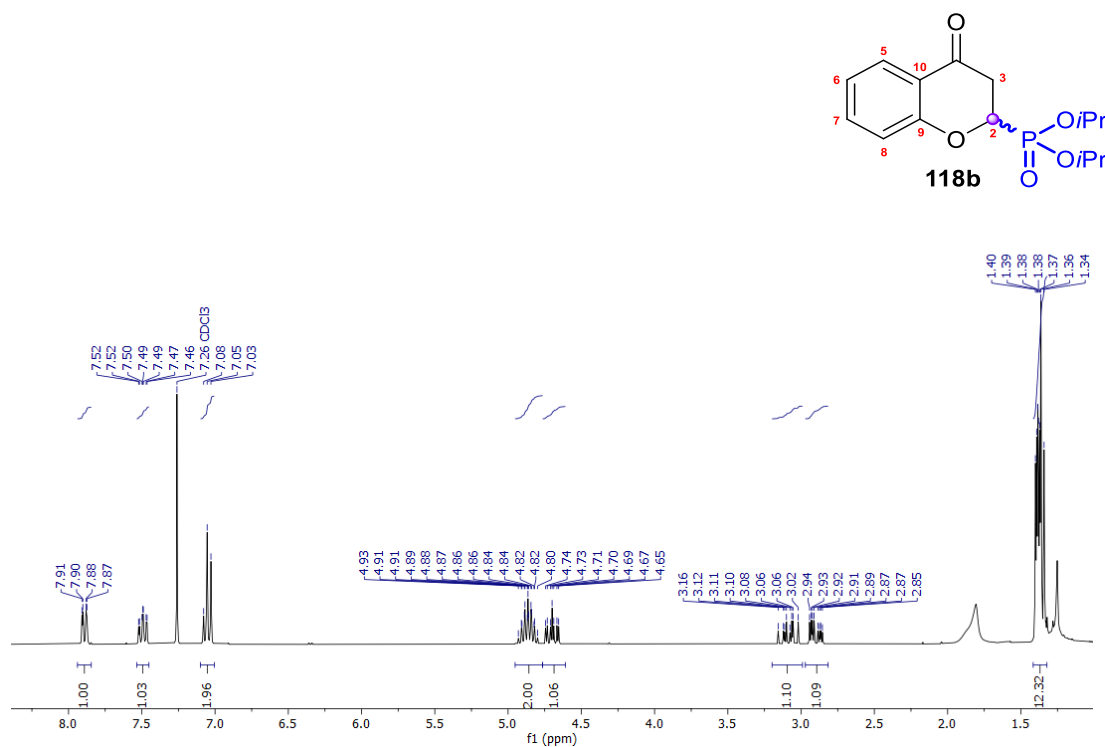


Figura S123. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) espectro de **118b**.

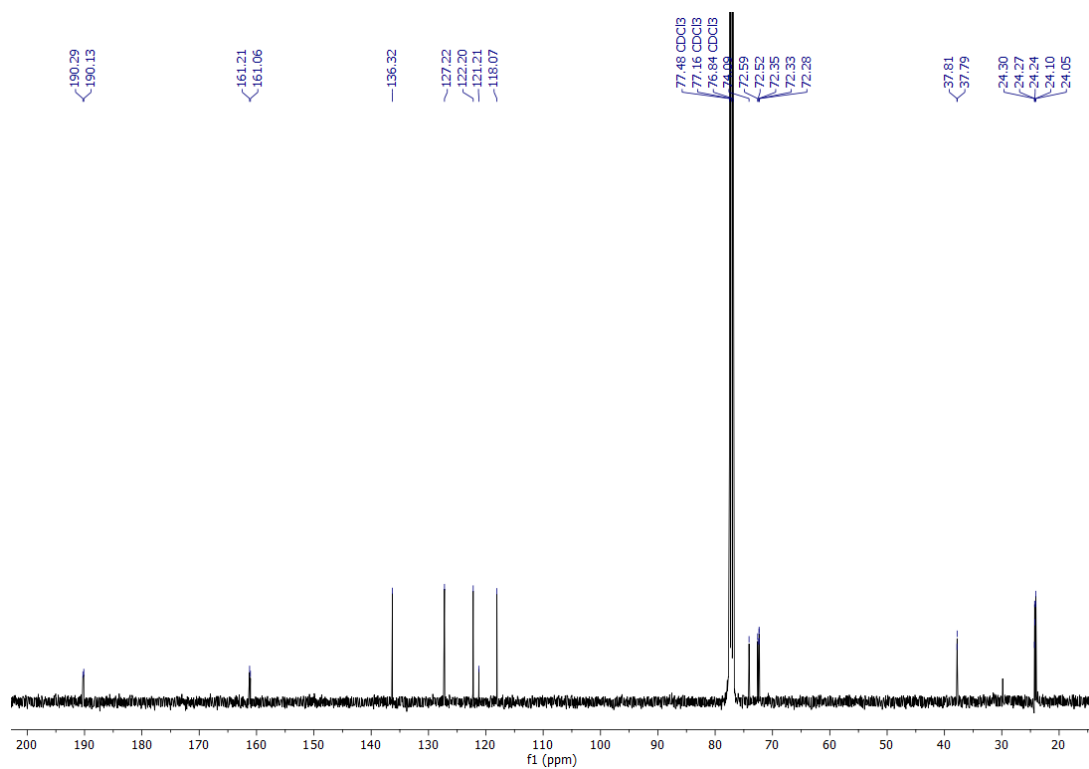


Figura S124. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **118b**.

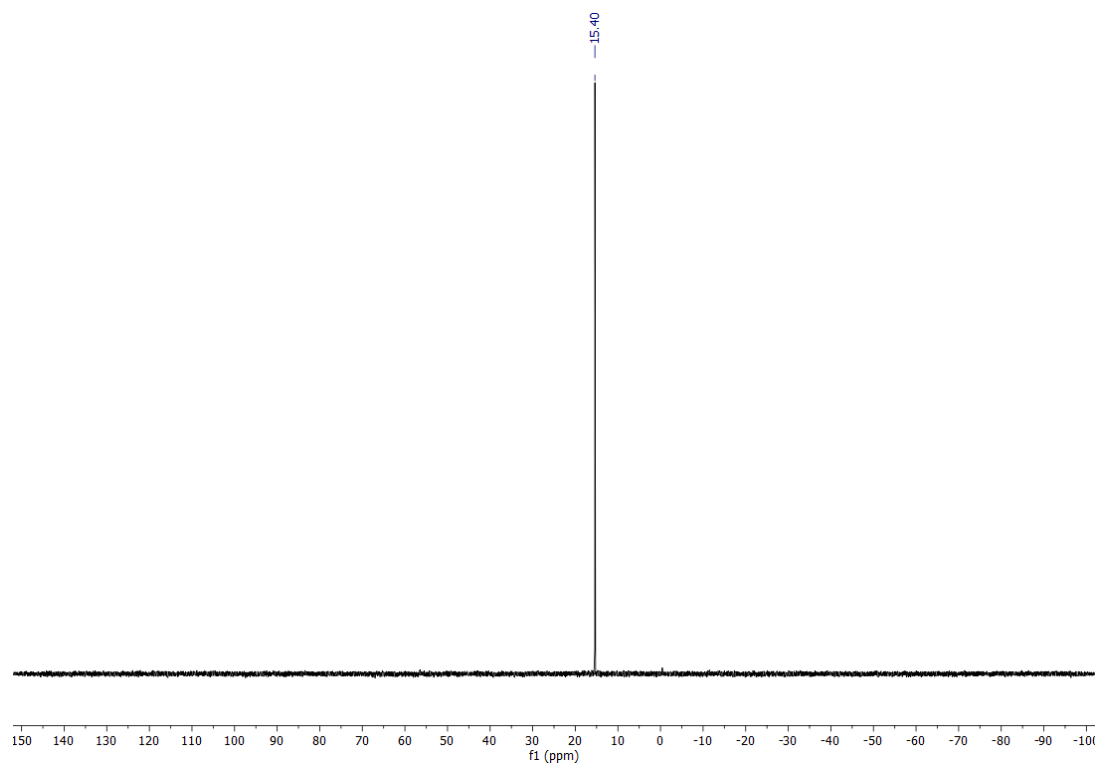


Figura S125. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (4-oxocroman-2-il)fosfonato de difenilo **118d**.

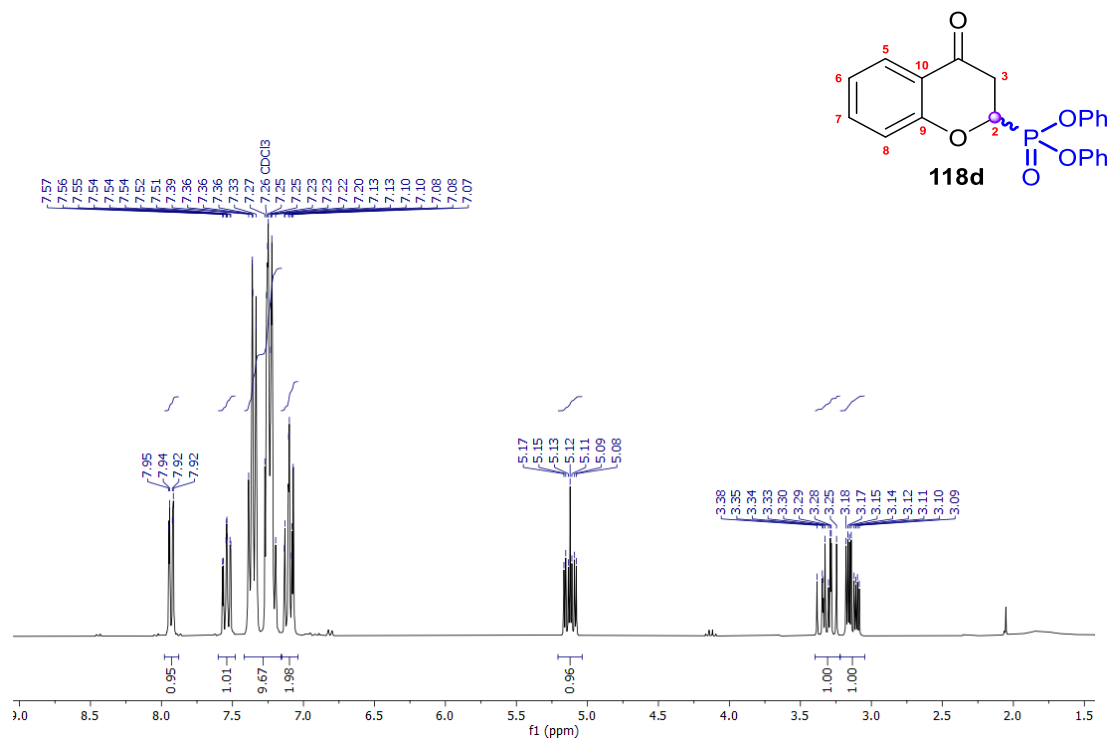


Figura S126. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **118d**.

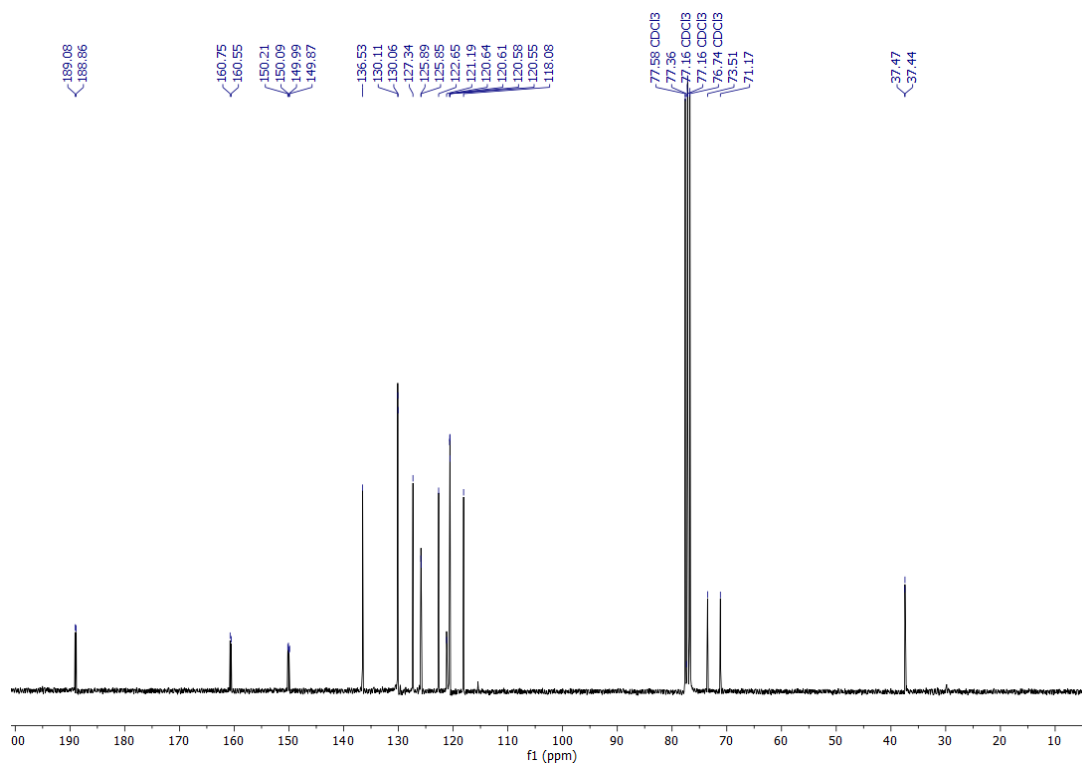


Figura S127. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **118d**.

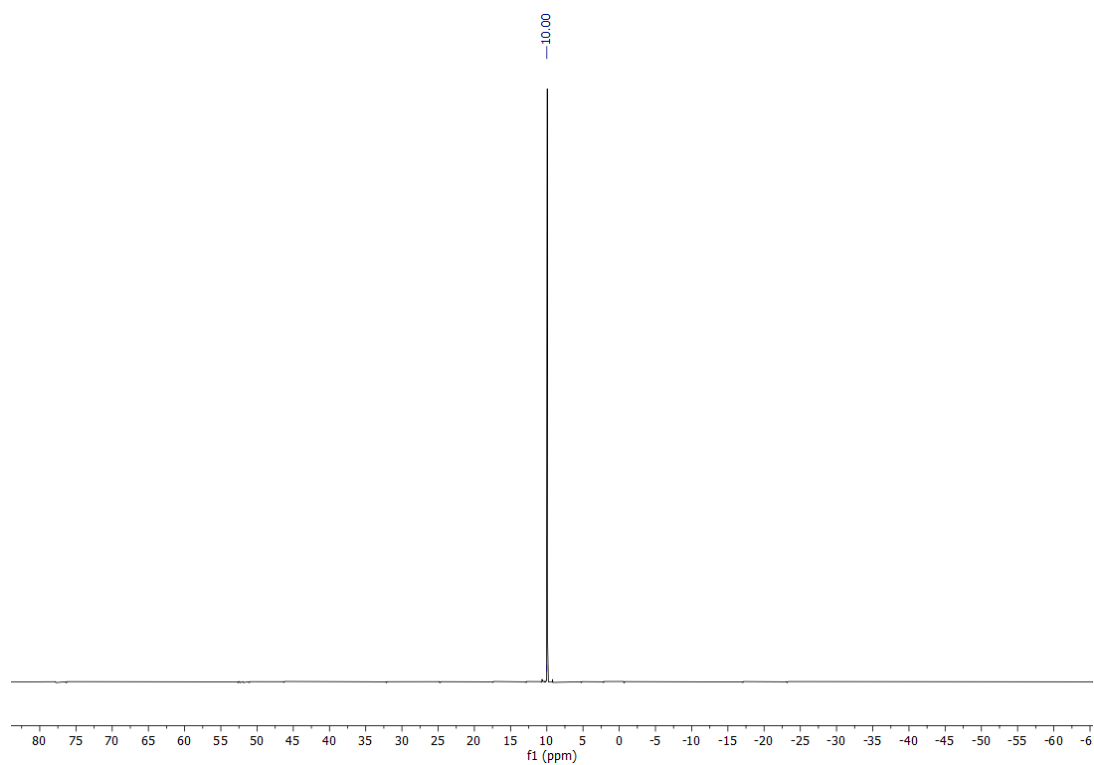


Figura S128. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (4-oxocroman-2-il)difenilfosfinoilo **118e**.

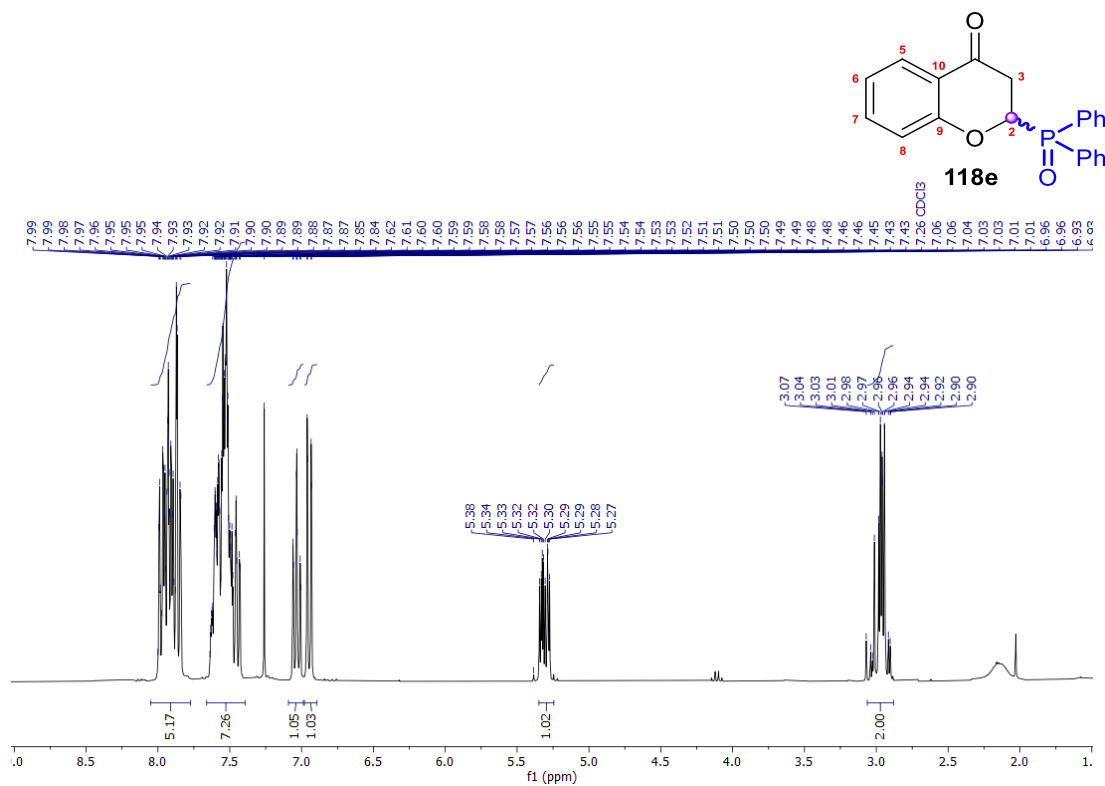


Figura S129. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) espectro de **118e**.

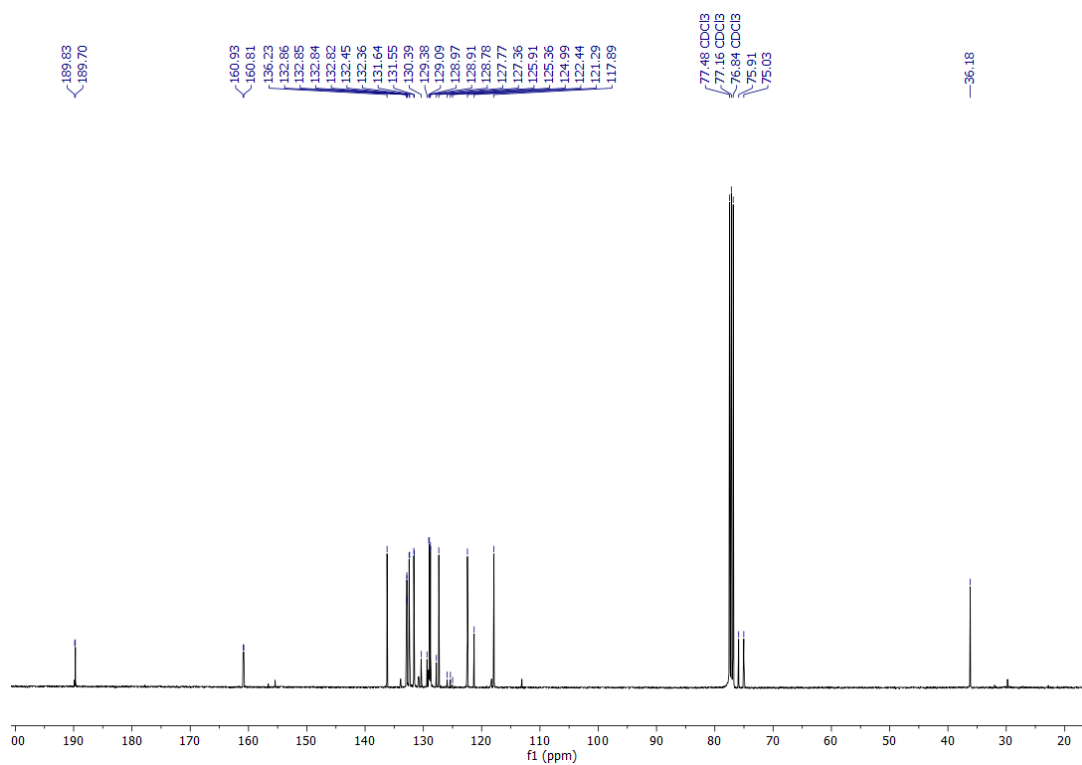


Figura S130. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **118e**.

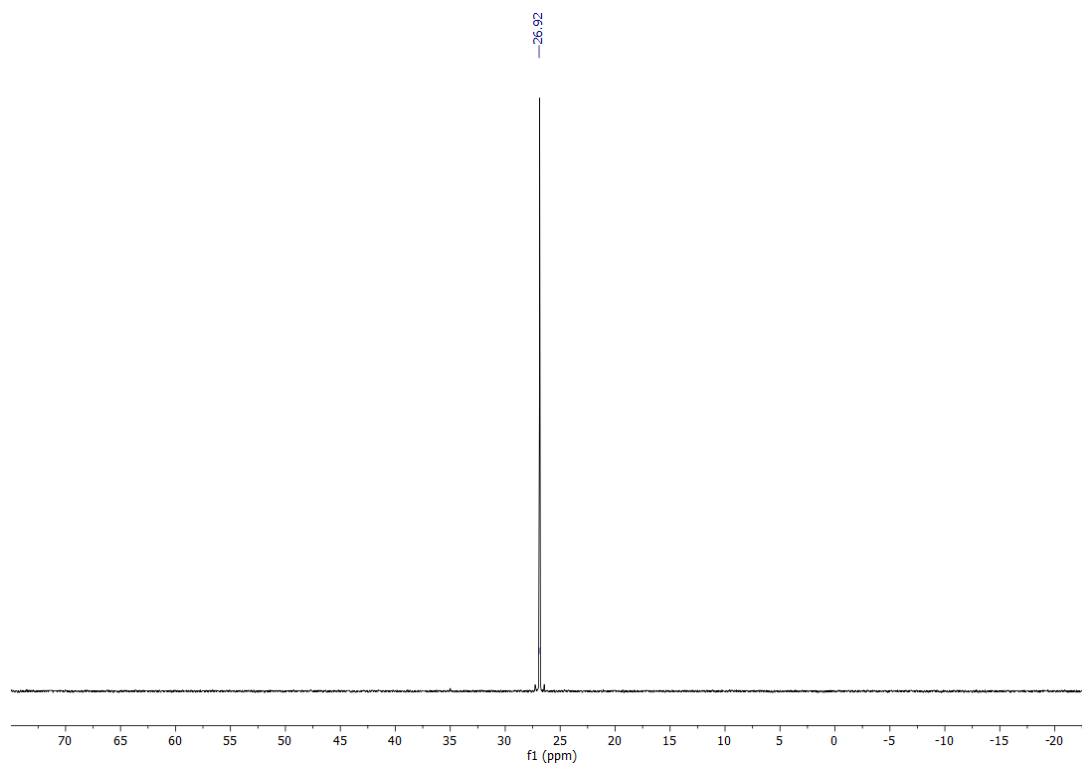


Figura S131. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (6-metil-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101b**.

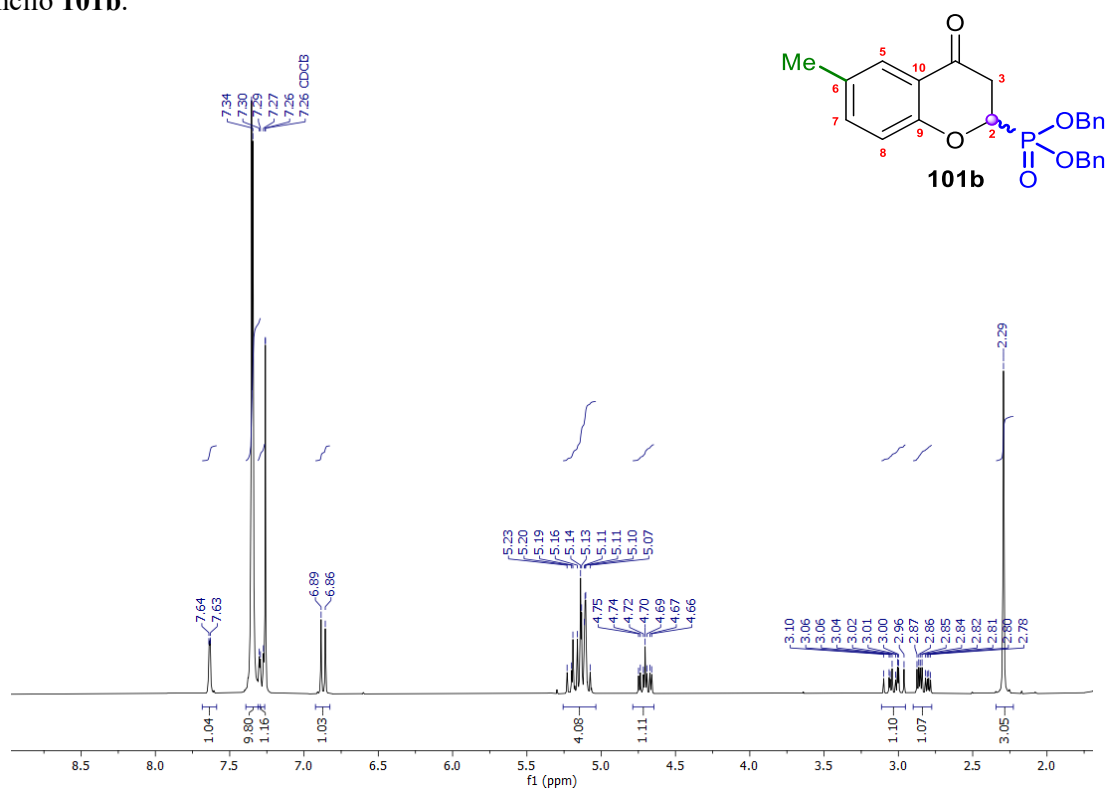


Figura S132. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **101b**.

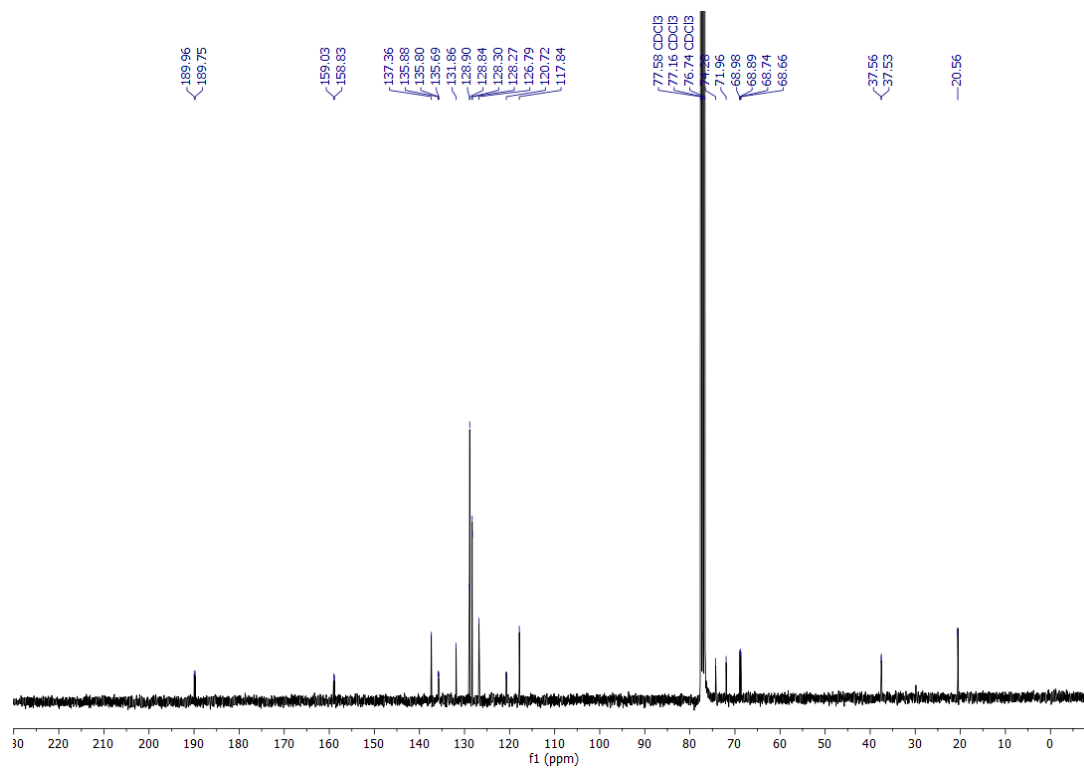


Figura S133. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **101b**.

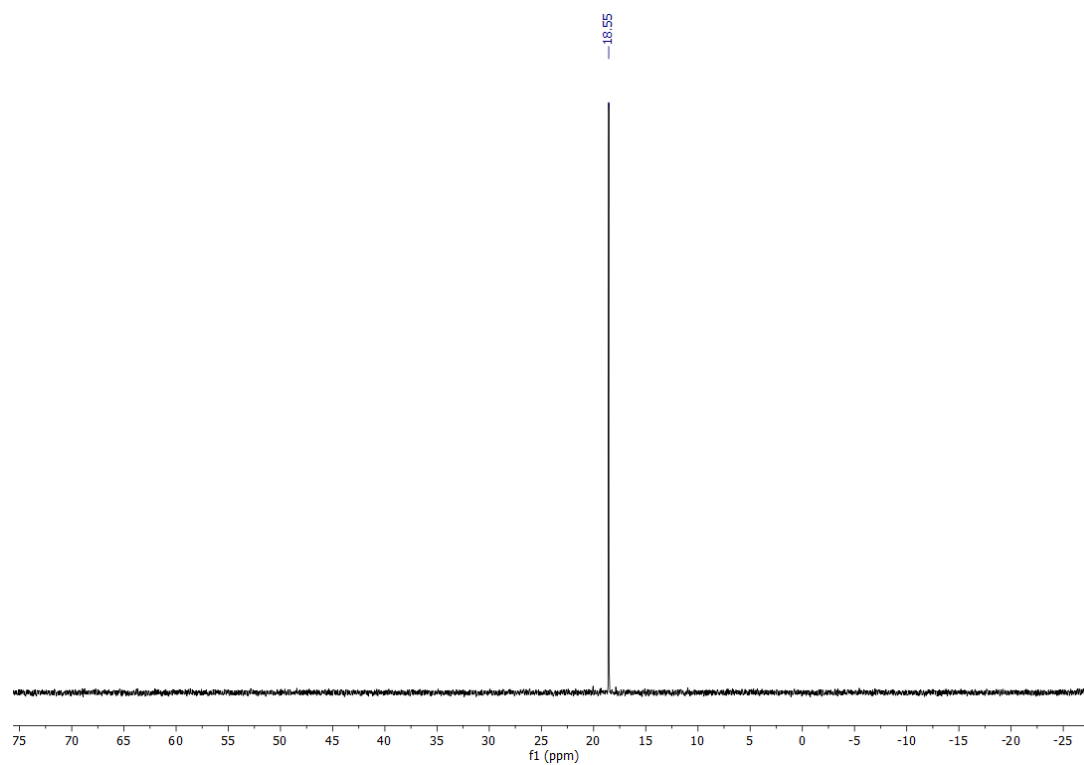


Figura S134. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (6-metoxi-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101c**.

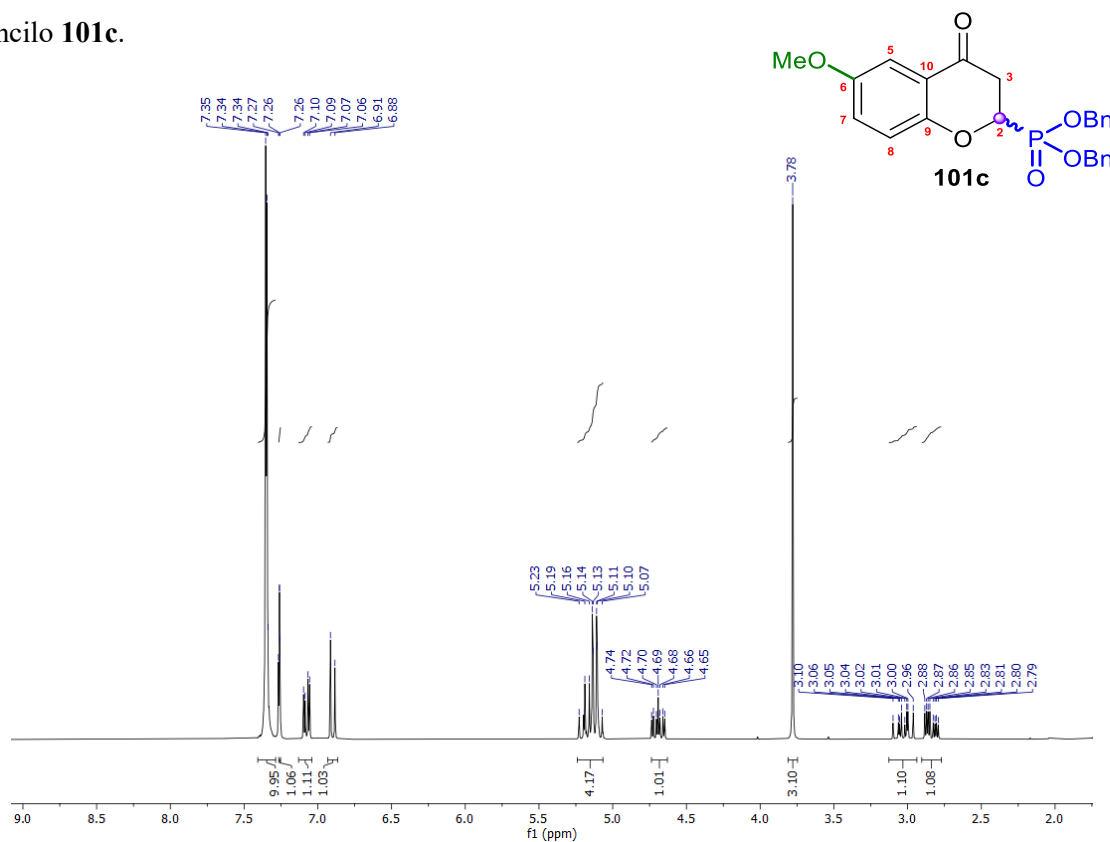


Figura S135. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **101c**.

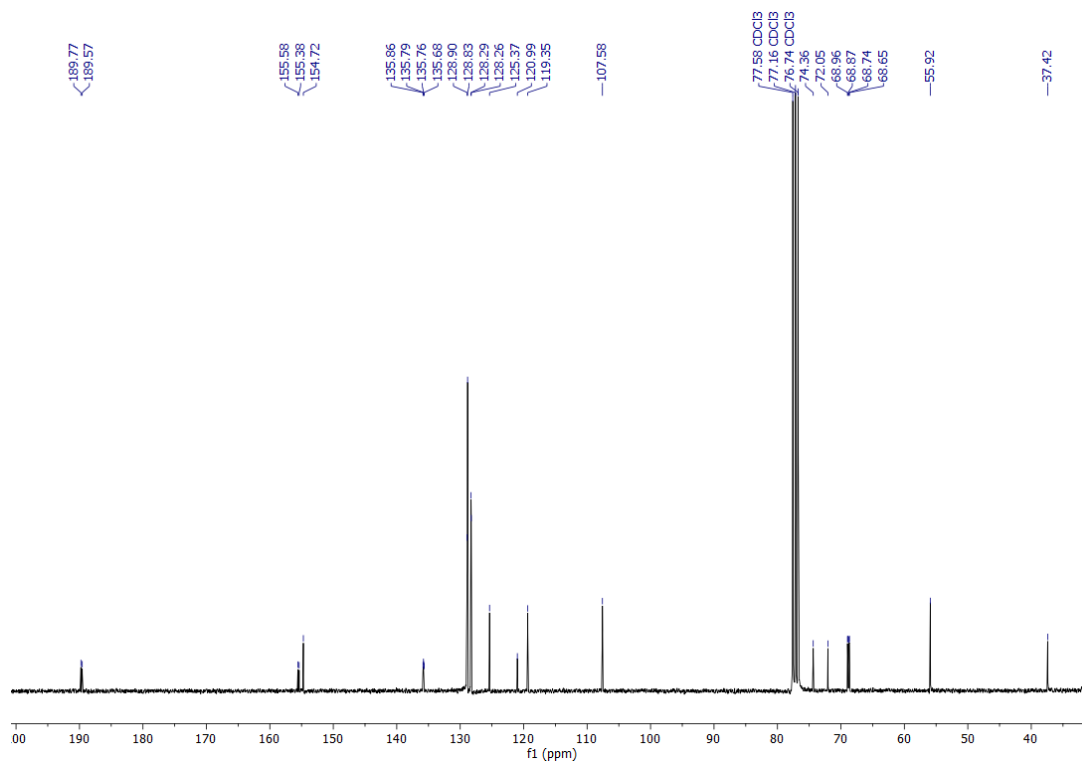


Figura S136. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **101c**.

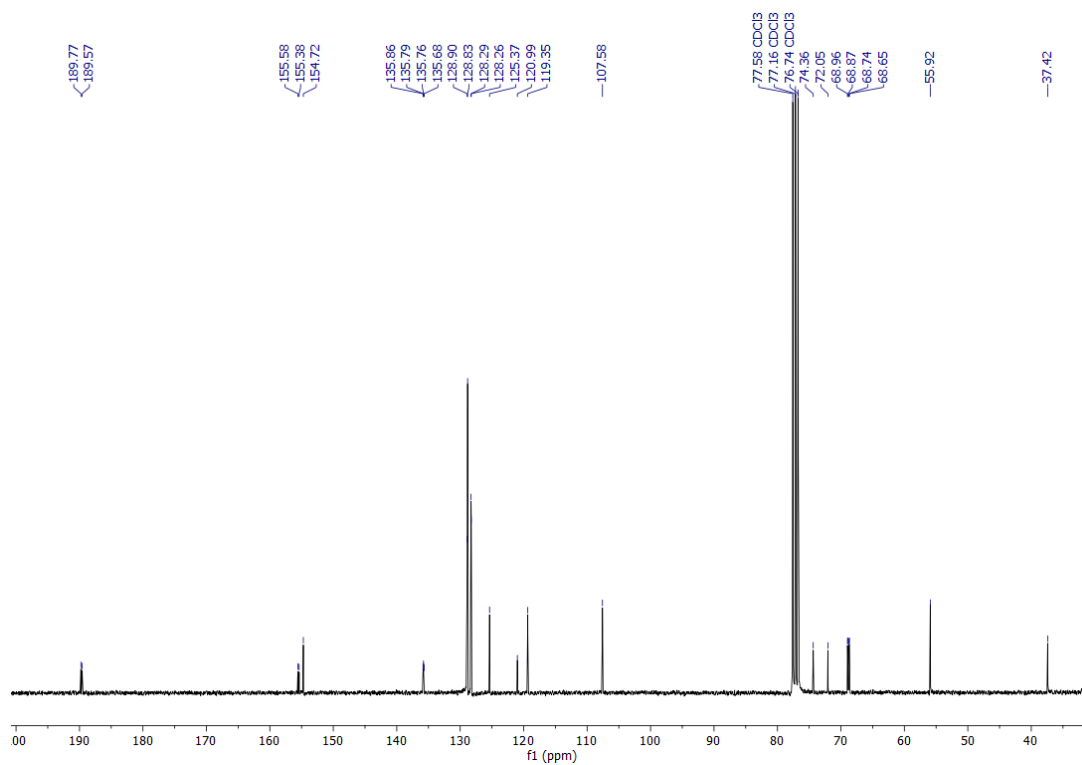


Figura S137. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (4-oxo-bencen[f]croman-2-il)fosfonato de dibencilo **101e**.

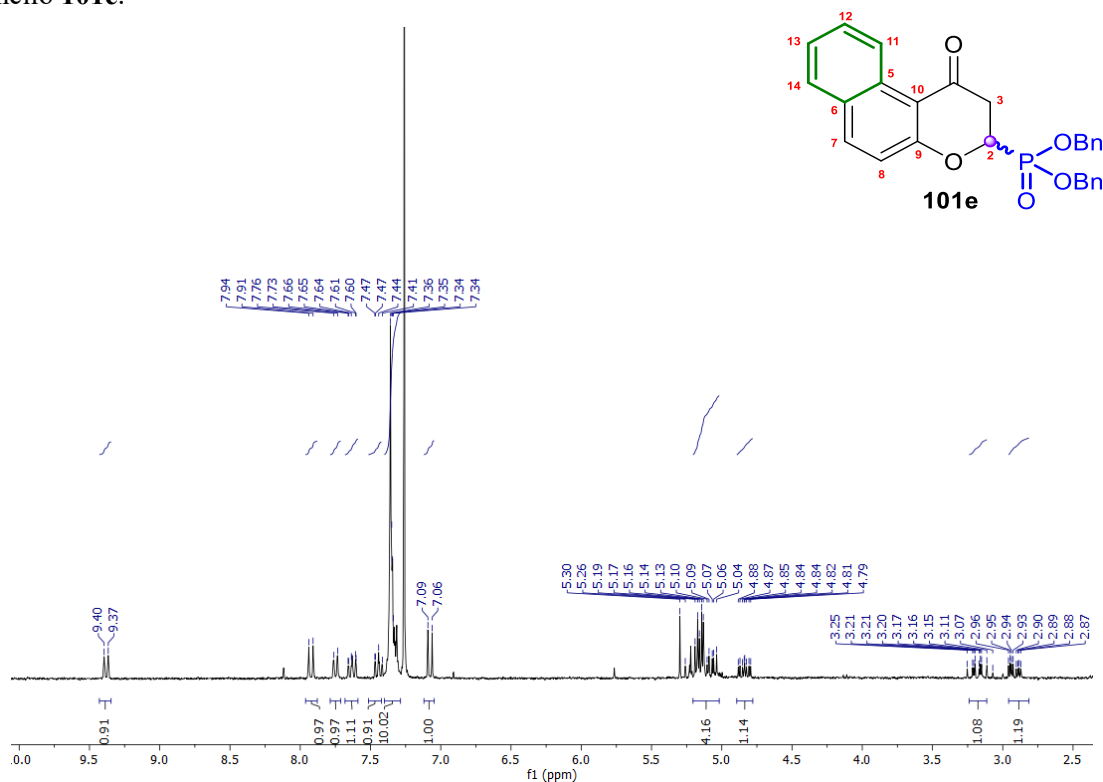


Figura S138. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **101e**.

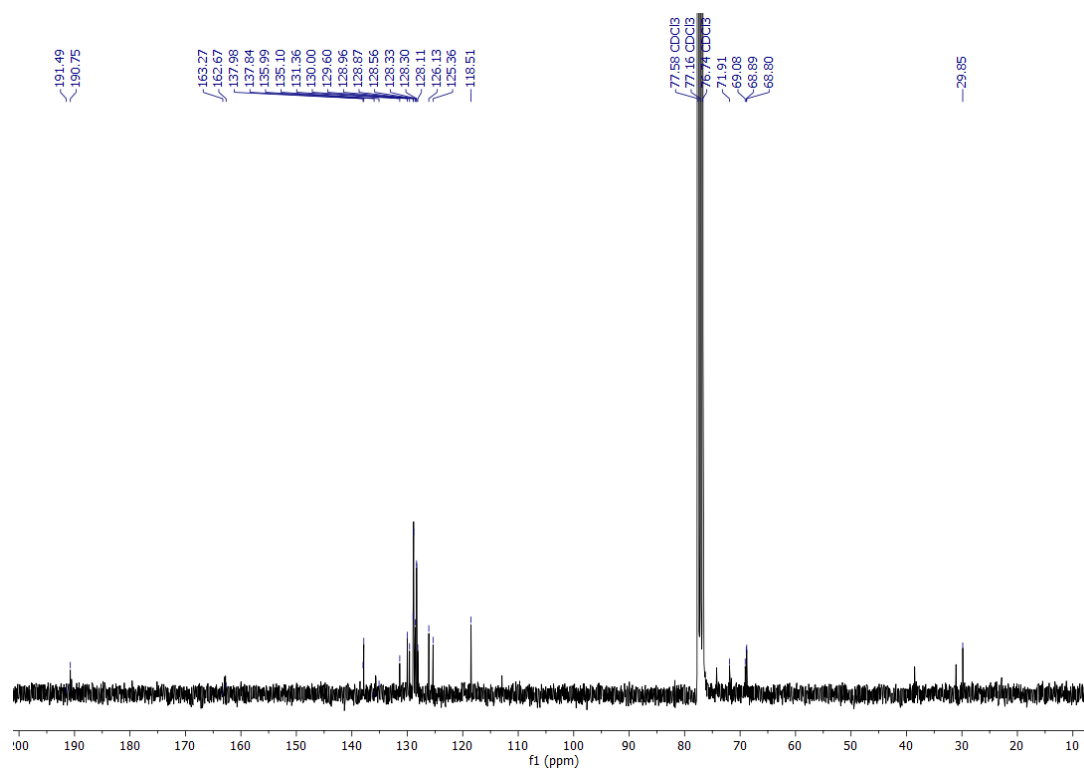
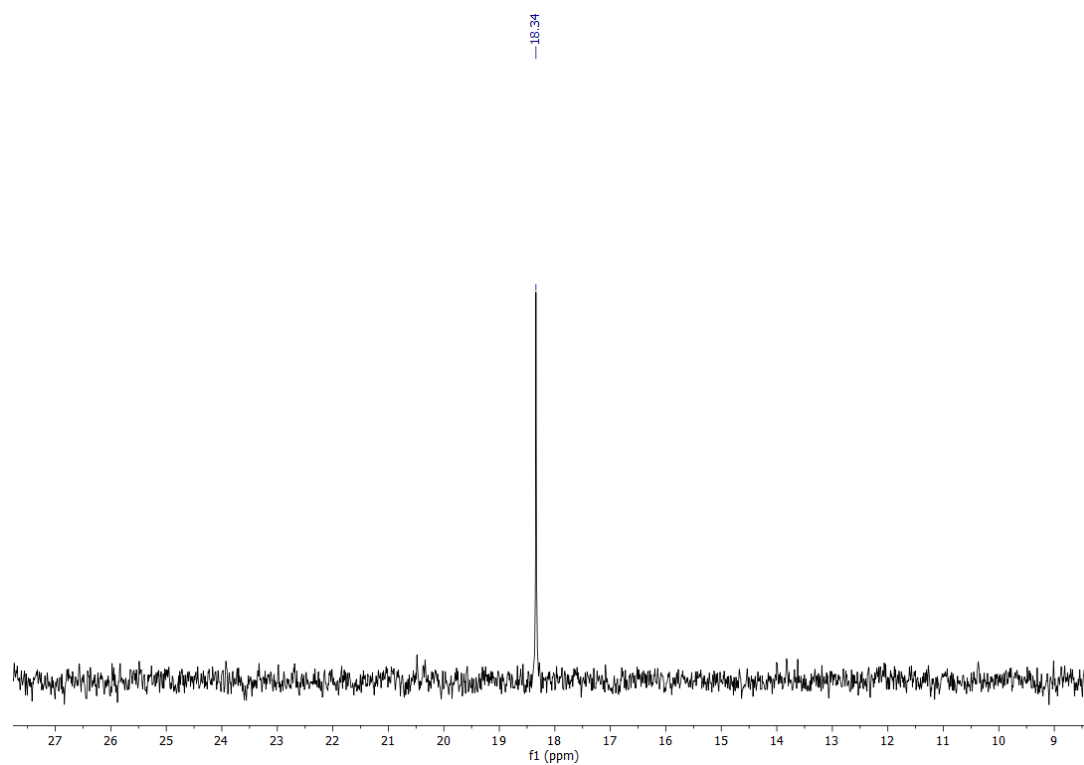
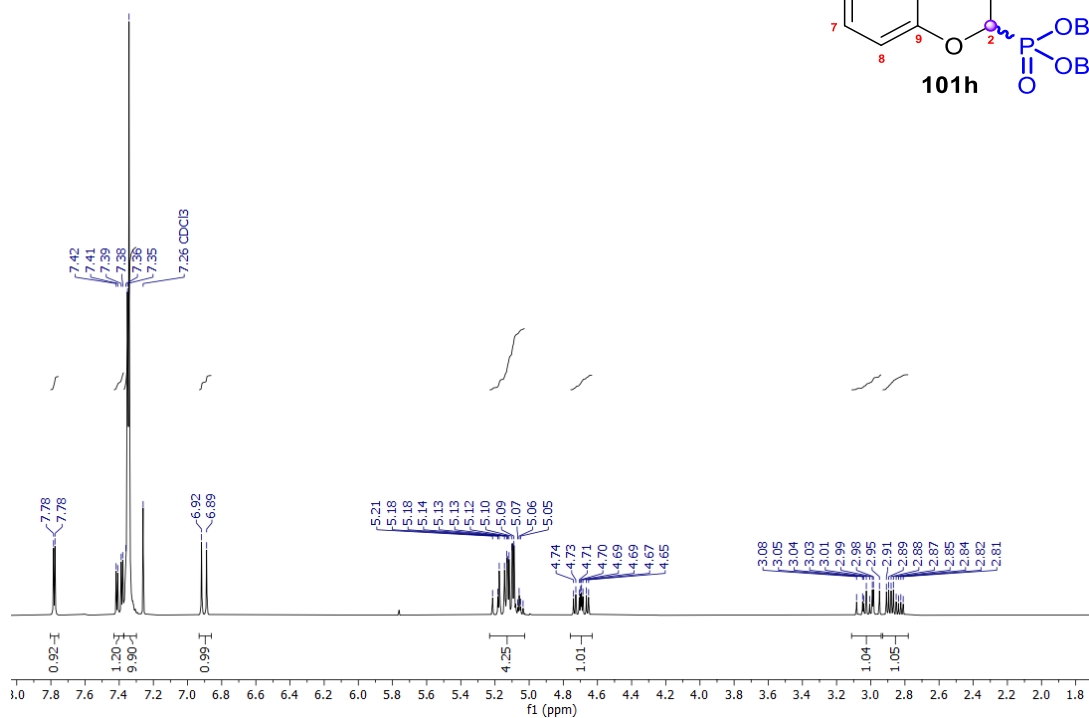


Figura S139. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **101e**.





¹³C NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10a. The x-axis represents the chemical shift in ppm, ranging from 10 to 200. The spectrum shows several peaks, with the most intense being the solvent triplet at 77.16 ppm. Other significant peaks are observed at 188.50 and 188.35 ppm (ketone carbonyls), 159.22 and 159.08 ppm (amide carbonyls), and a cluster of peaks between 119 and 137 ppm corresponding to the aromatic and alkene carbons. Smaller peaks are visible at 74.02, 69.07, 68.95, and 68.79 ppm, likely representing the CDCl₃ solvent and other carbon environments.

Chemical Shift (ppm)
188.50
188.35
159.22
159.08
136.11
135.68
135.62
135.56
135.51
135.01
130.99
129.86
129.84
128.84
128.83
128.36
128.31
127.91
126.51
121.84
121.82
119.75
77.48 CDCl ₃
77.16 CDCl ₃
76.84 CDCl ₃
74.02
69.07
68.95
68.79
37.16
37.14

Figura S142. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **101h**.

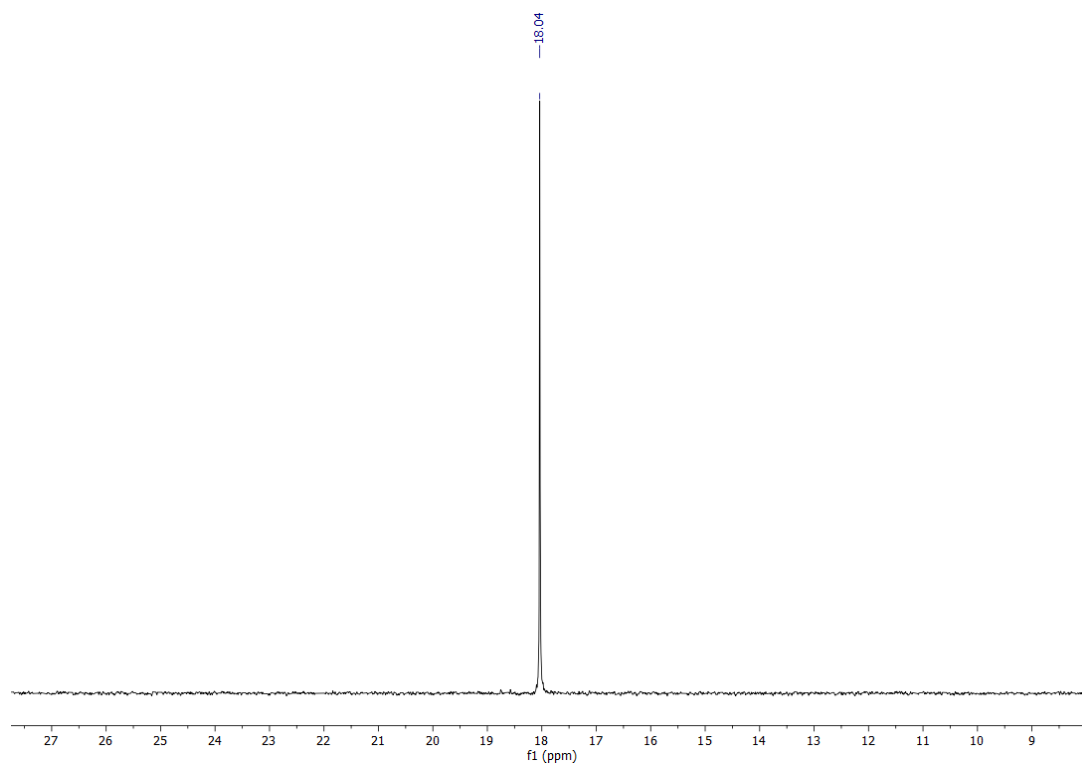


Figura S143. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (6-bromo-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101i**.

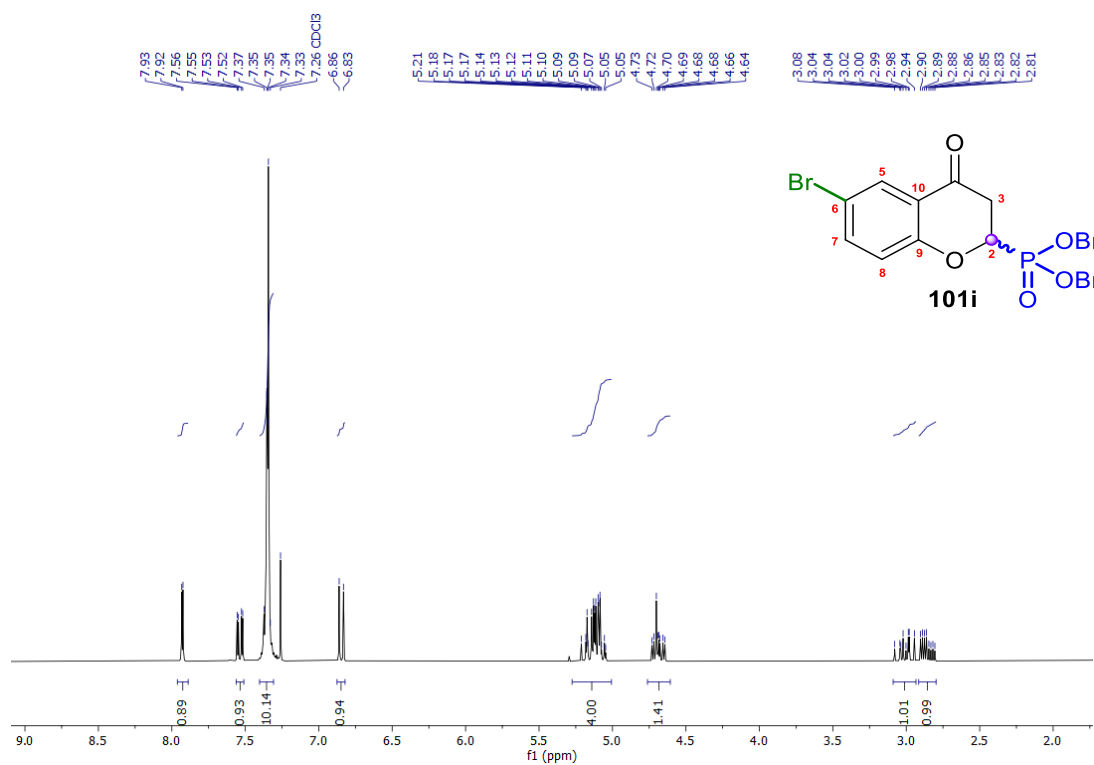


Figura S144. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **101i**.

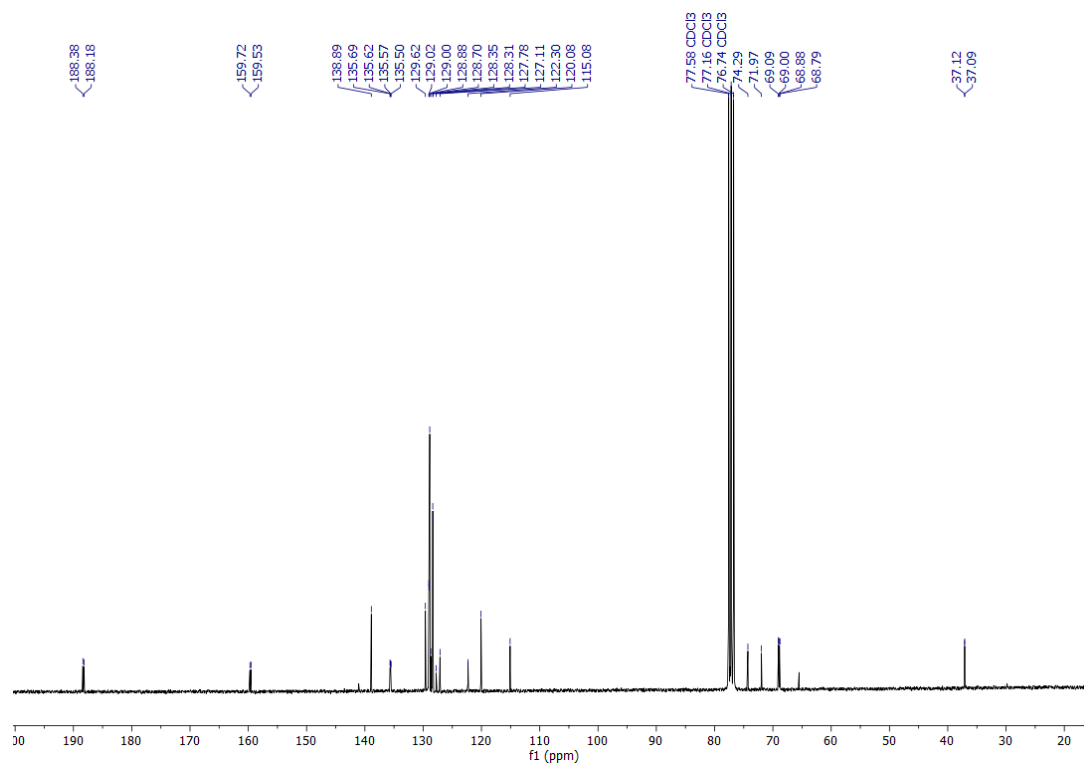


Figura S145. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **101i**.

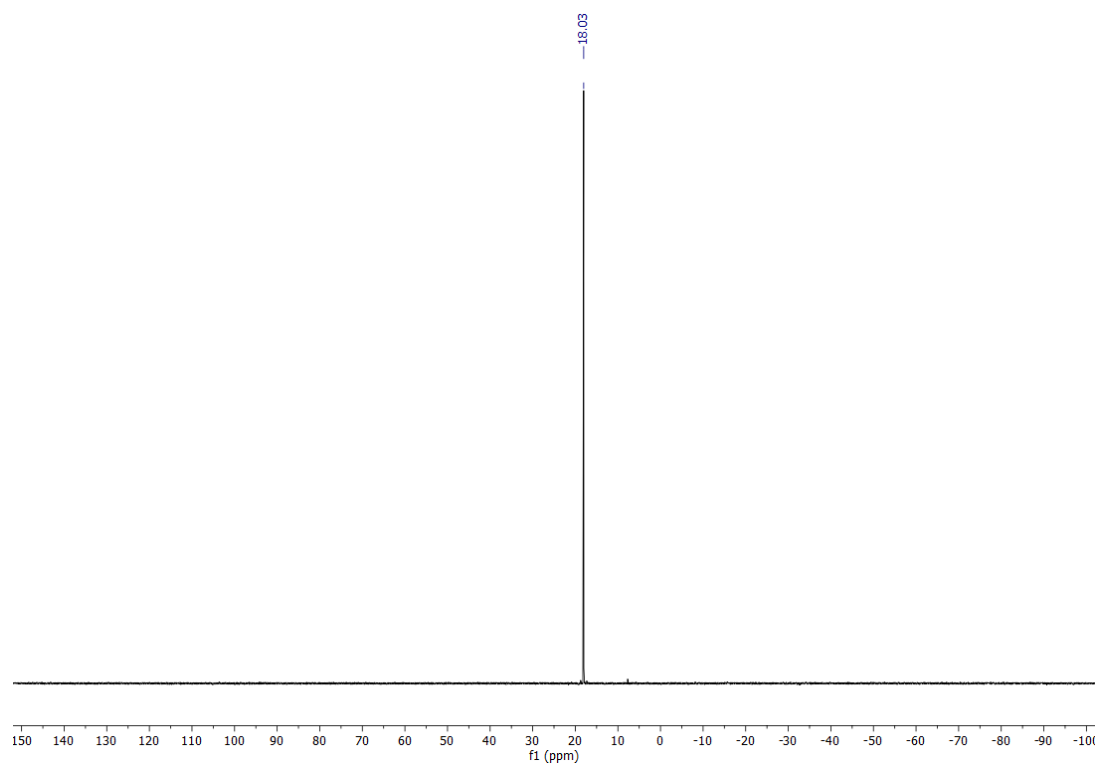


Figura S146. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro del (6-nitro-4-oxocroman-2-il)fosfonato de dibencilo **101j**.

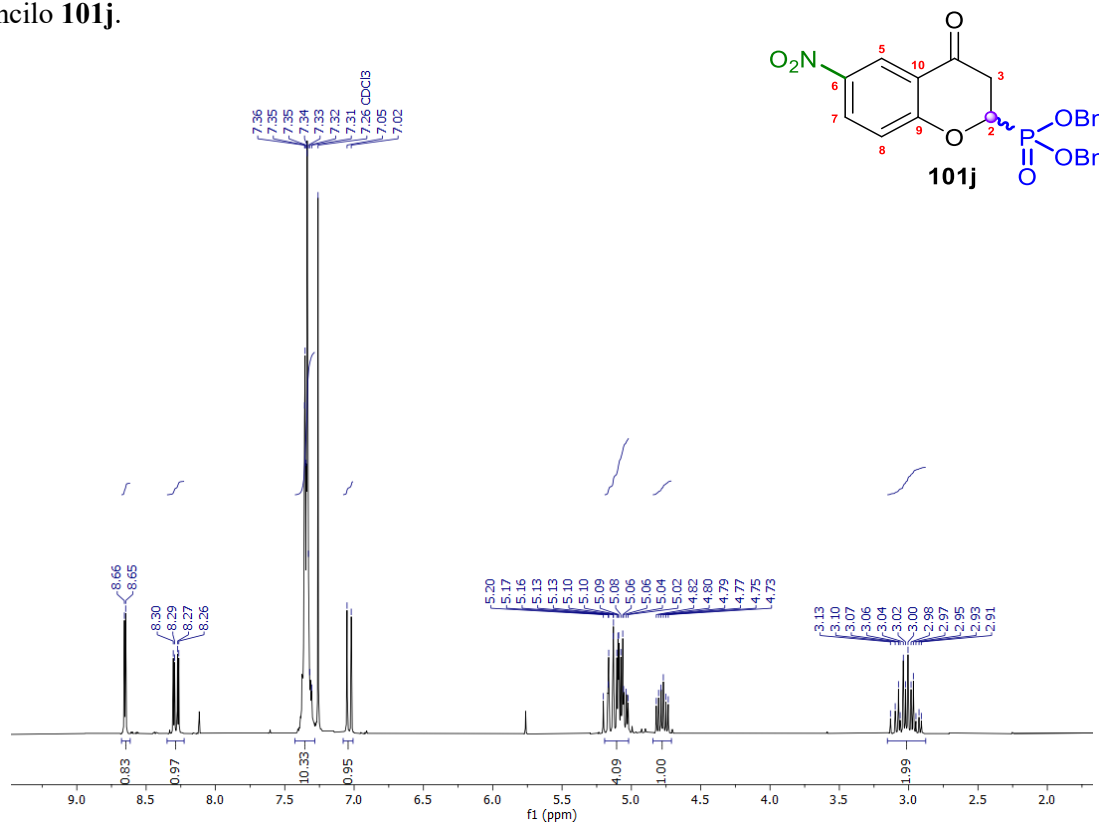


Figura S147. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) espectro de **101j**.

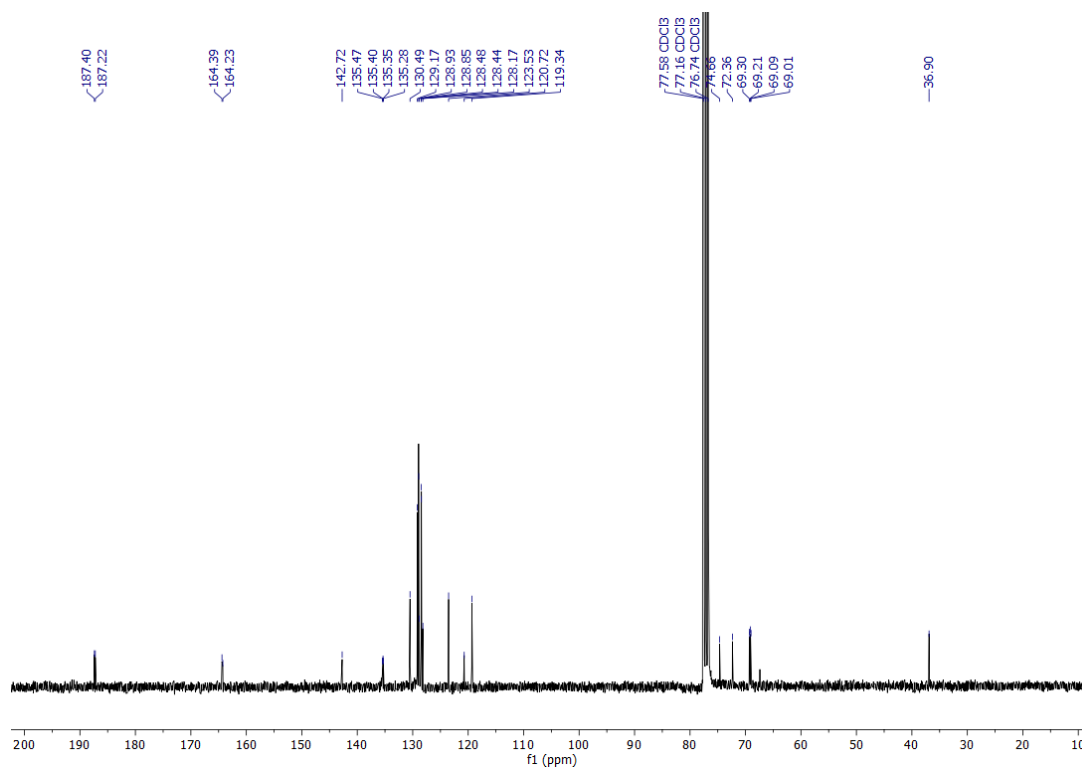


Figura S148. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de **101j**.

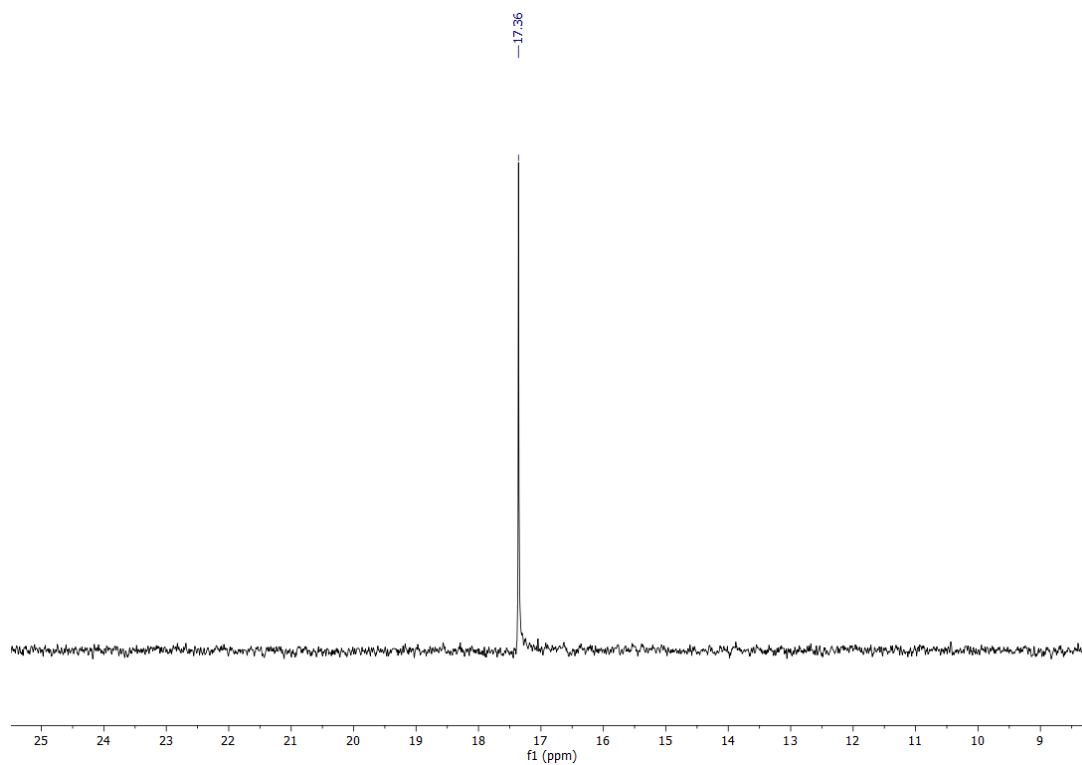


Figura S149. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) espectro de *cis*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfonato de dibencilo **123**.

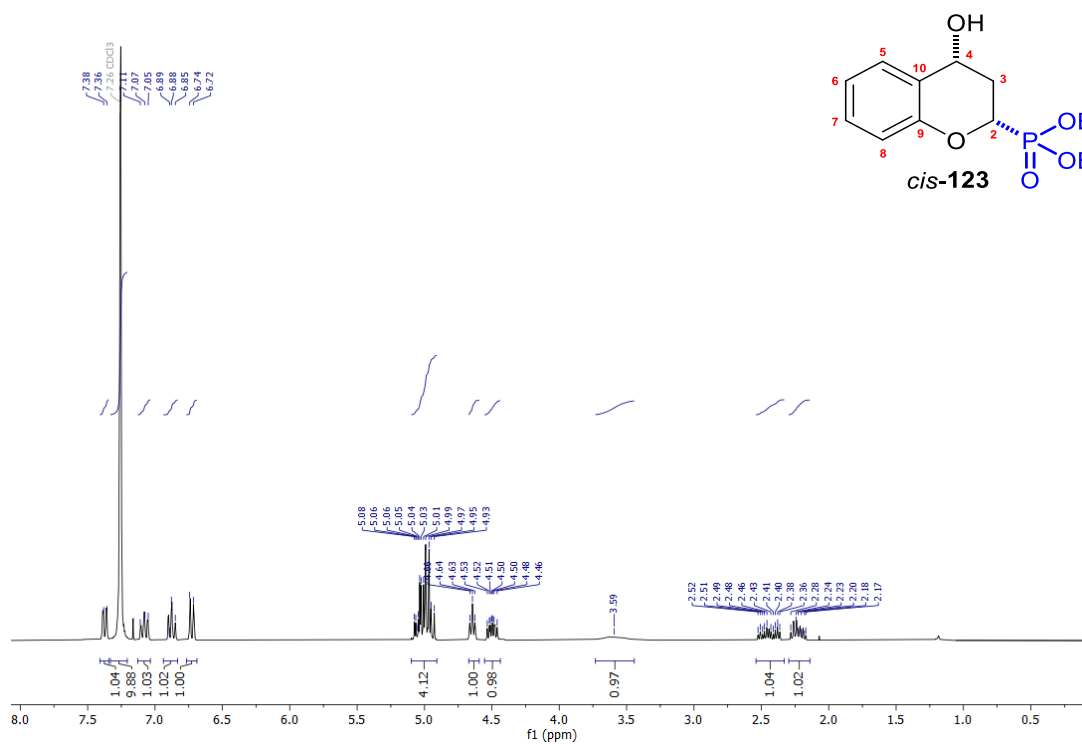


Figura S150. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) espectro de *cis*-**123**.

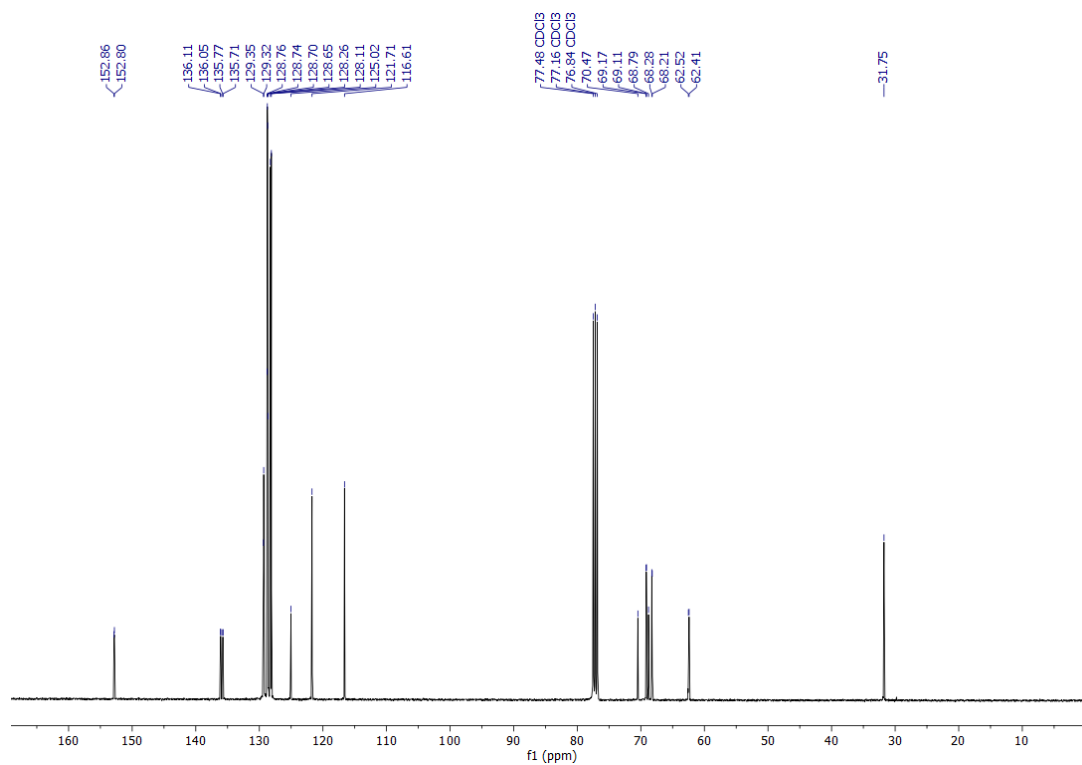


Figura S151. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121 MHz, CDCl_3) espectro de *cis*-**123**.

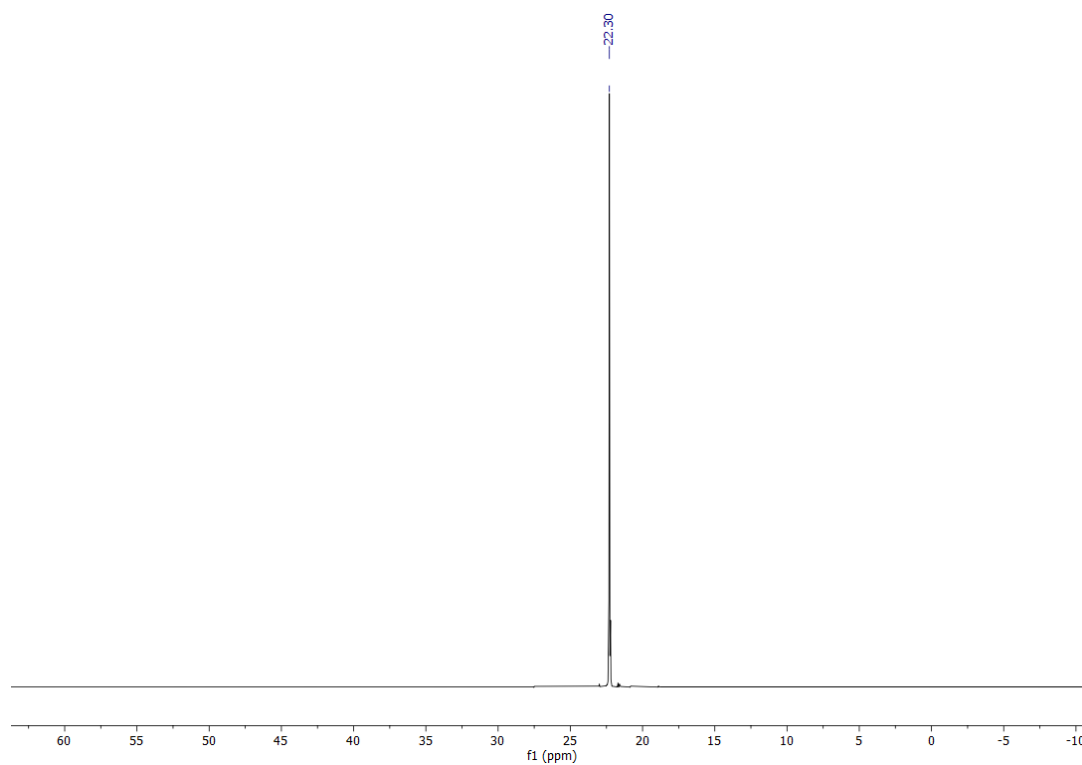
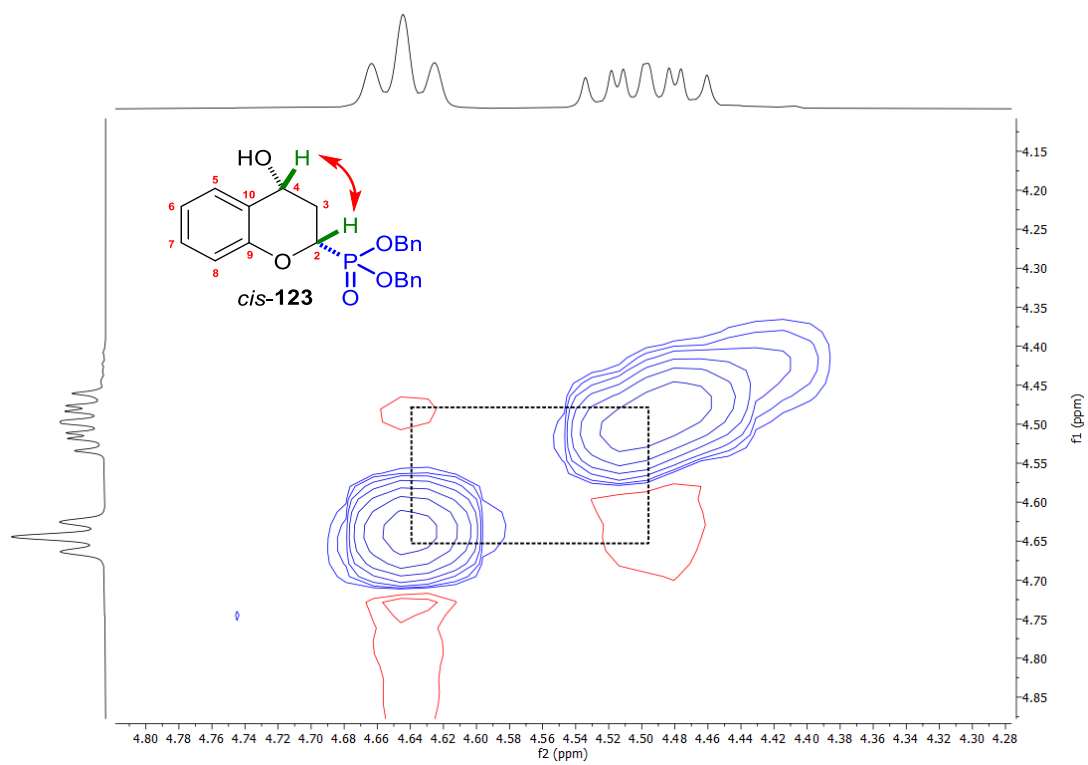
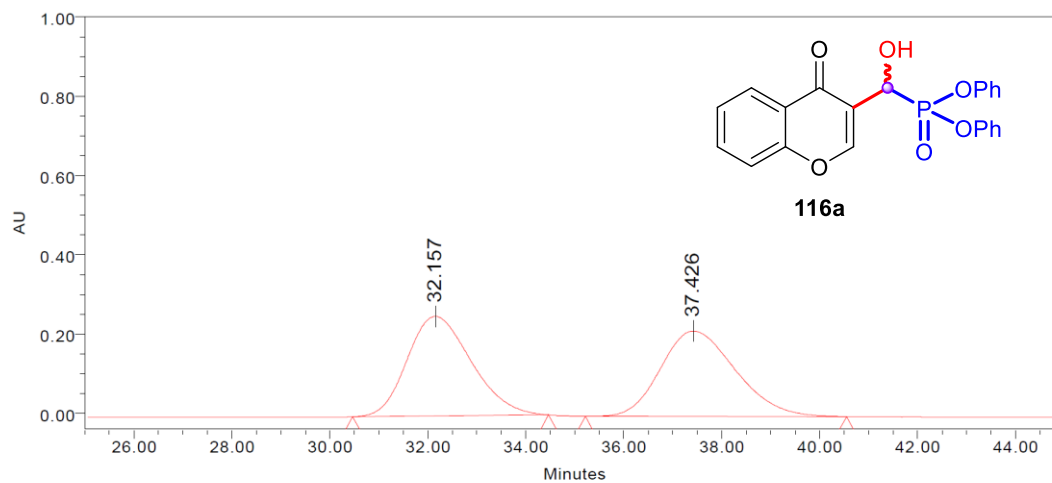


Figura S152. Espectro de RMN 2D NOESY de *cis*-**123**.



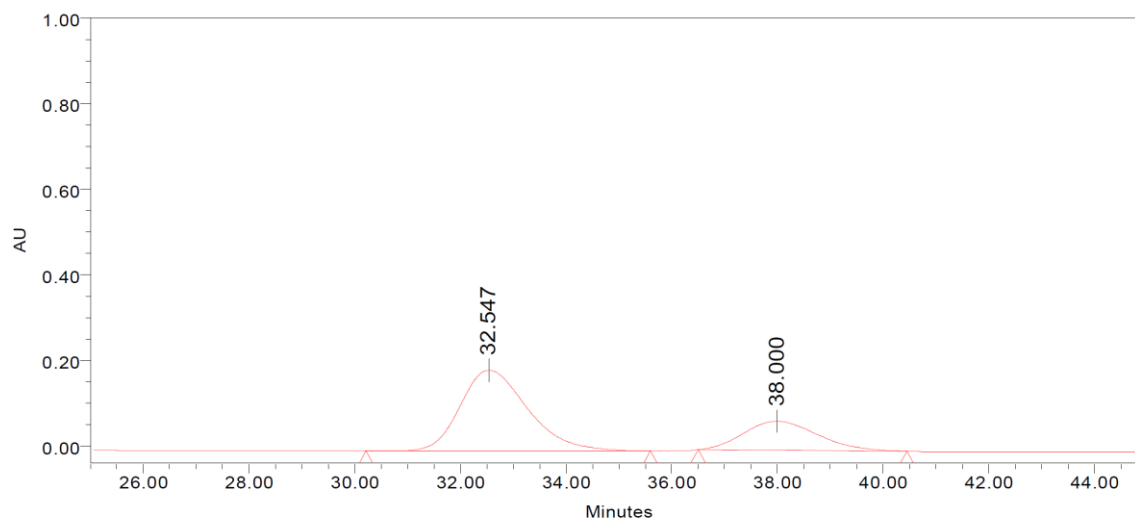
Cromatogramas de HPLC



Processed Channel: PDA 241.3 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 241.3 nm	32.157	22843920	49.99	251529
2	PDA 241.3 nm	37.426	22852153	50.01	215675

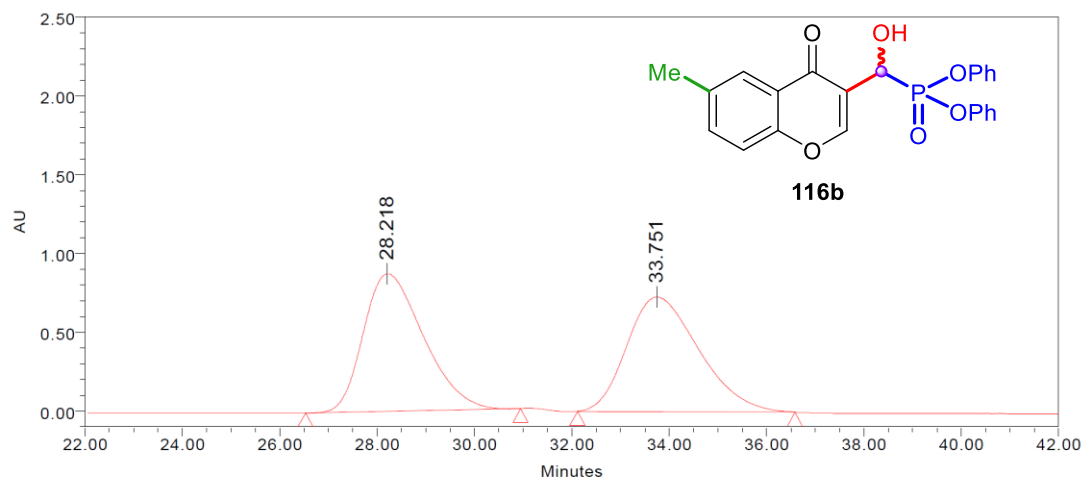
Figura S153. Mezcla racémica del (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116a**) en columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano/*i*PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 241.3 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 241.3 nm	32.547	16648726	71.67	188361
2	PDA 241.3 nm	38.000	6581459	28.33	67746

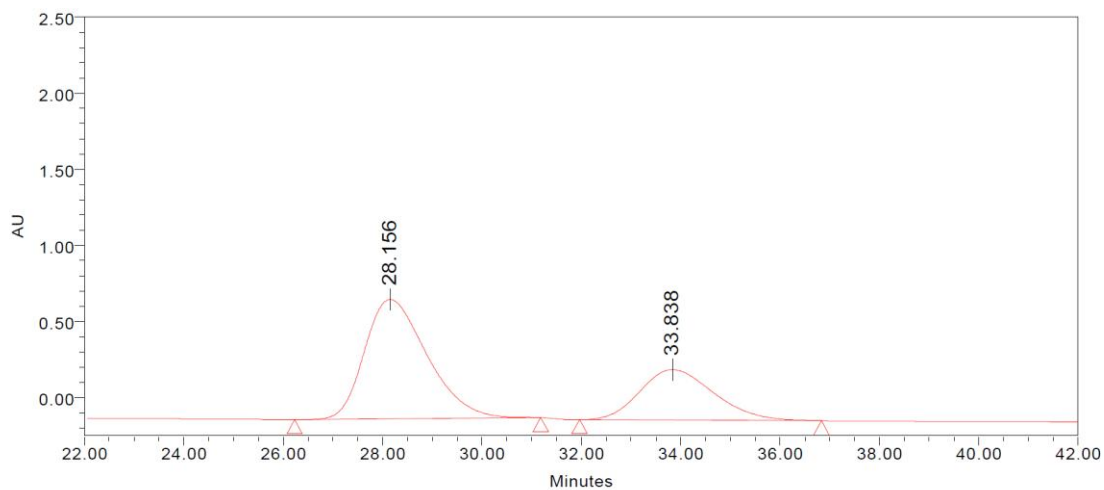
Figura S154. Mezcla enantioselectiva (43% ee) del (hidroxi(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116a**).



Processed Channel: PDA 231.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 231.5 nm	28.218	74796544	49.99	873071
2	PDA 231.5 nm	33.751	74826928	50.01	726956

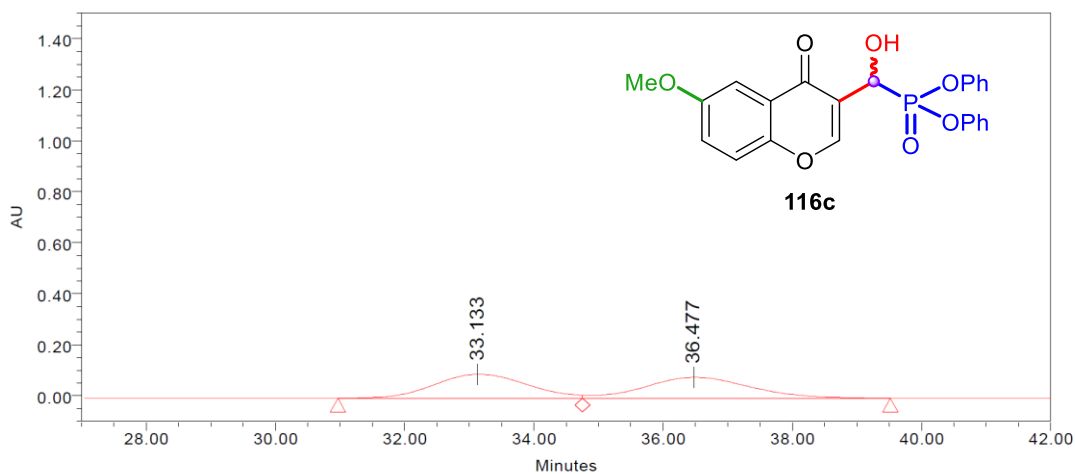
Figura S155. Mezcla racémica del (hidroxi(6-metil-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116b**) en columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano/*i*PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 231.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 231.5 nm	28.156	68207810	66.56	784120
2	PDA 231.5 nm	33.838	34265455	33.44	331371

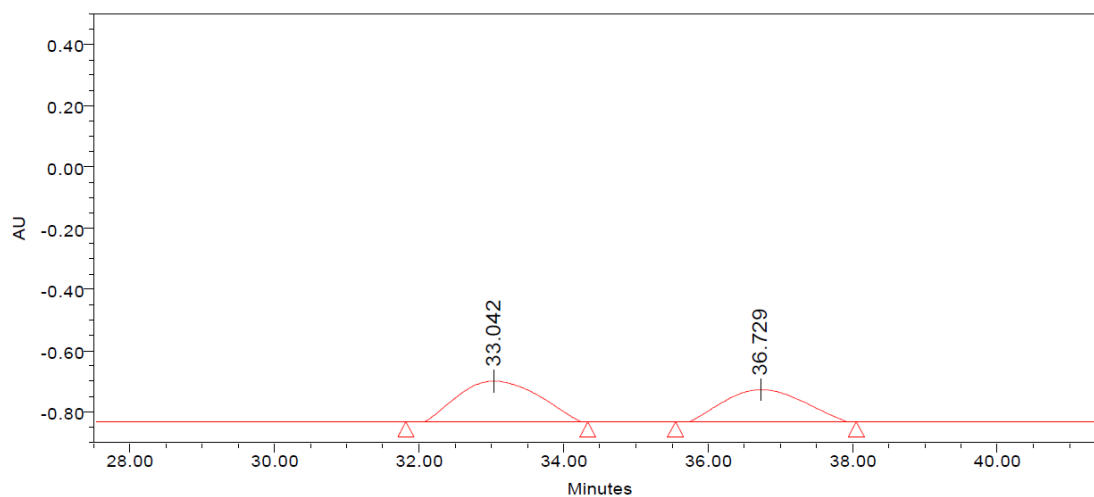
Figura S156. Mezcla enantioselectiva (33% ee) del (hidroxi(6-metil-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116b**).



Processed Channel: PDA 238.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 238.2 nm	33.133	9291483	50.29	93509
2	PDA 238.2 nm	36.477	9182851	49.71	81238

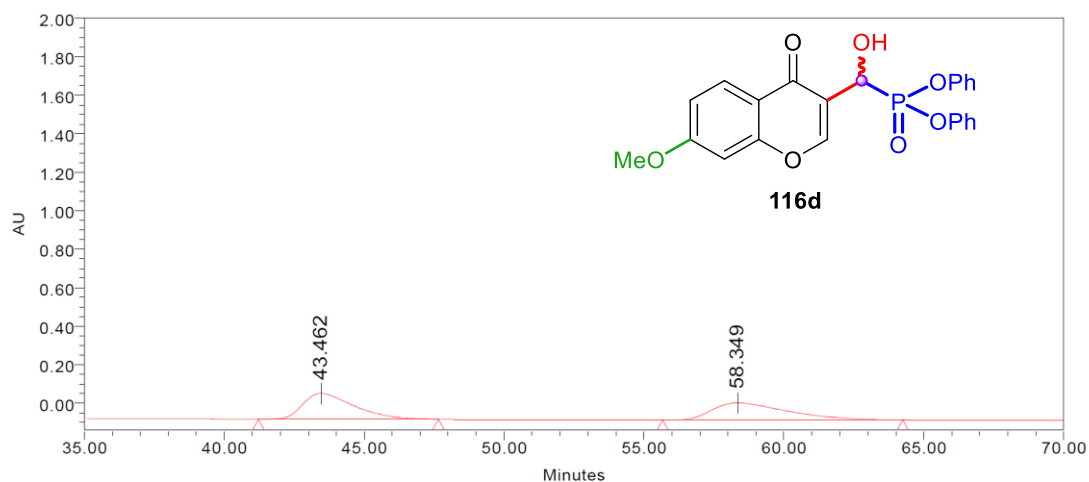
Figura S157. Mezcla racémica del (hidroxi(6-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116c**) en columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano/*i*PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 238.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 238.5 nm	33.042	10470570	56.18	133695
2	PDA 238.5 nm	36.729	8167875	43.82	105769

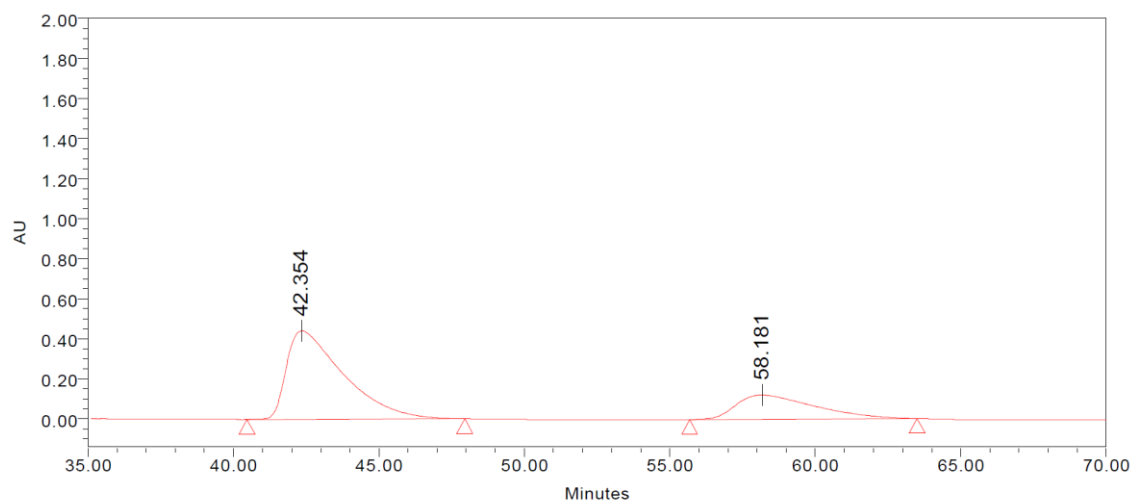
Figura S158. Mezcla enantioselectiva (12% ee) del (hidroxi(6-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116c**).



Processed Channel: PDA 210.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 210.7 nm	43.462	17003823	50.63	133592
2	PDA 210.7 nm	58.349	16579463	49.37	88281

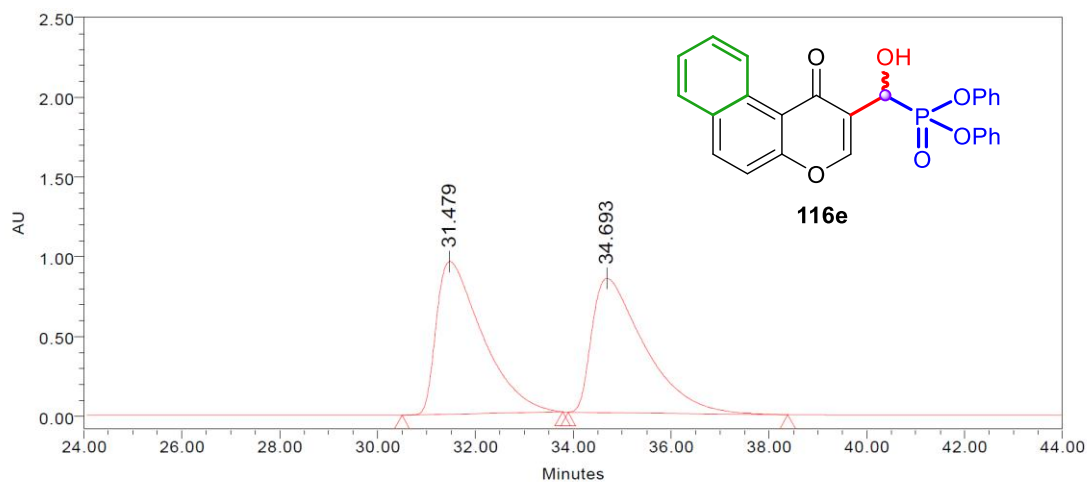
Figura S159. Mezcla racémica del (hidroxi(7-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116d**) en columna Daicel Chiralpak ID (*n*-heptano/*i*PrOH = 60:40, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 210.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 210.7 nm	42.354	59952345	72.62	441685
2	PDA 210.7 nm	58.181	22603151	27.38	120402

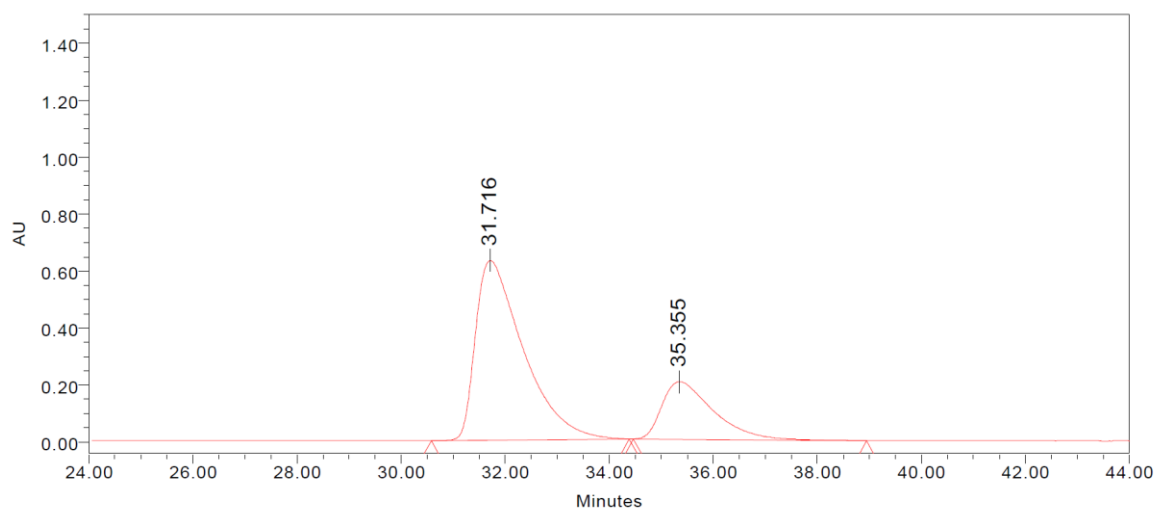
Figura S160. Mezcla enantioselectiva (45% ee) del (hidroxi(7-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116d**).



Processed Channel: PDA 260.9 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 260.9 nm	31.479	62820327	49.94	957944
2	PDA 260.9 nm	34.693	62966630	50.06	841114

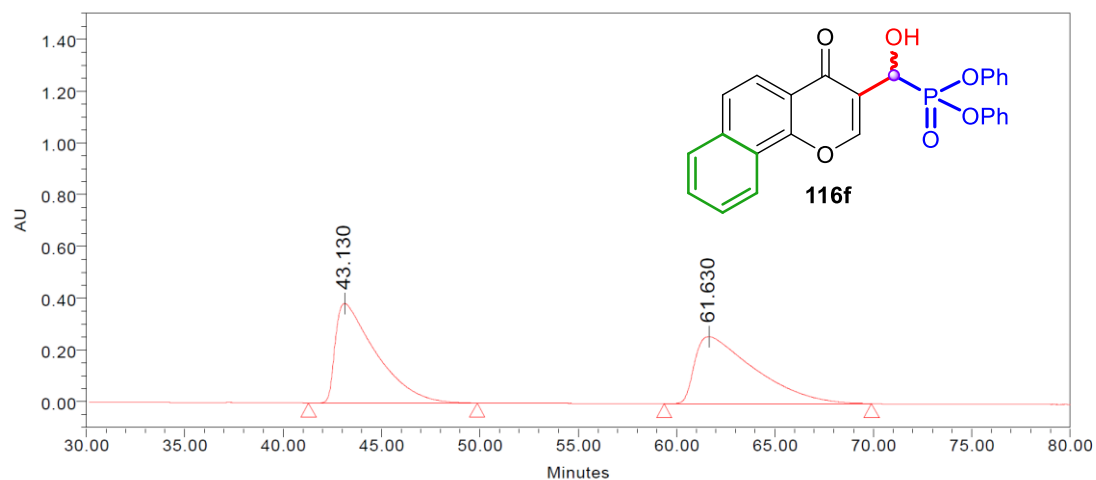
Figura S161. Mezcla racémica del (hidroxi(4-oxo-4*H*-bencen[*f*]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116e**) en columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano/*i*PrOH = 60:40, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 260.9 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 260.9 nm	31.716	40281217	74.51	631182
2	PDA 260.9 nm	35.355	13778568	25.49	202303

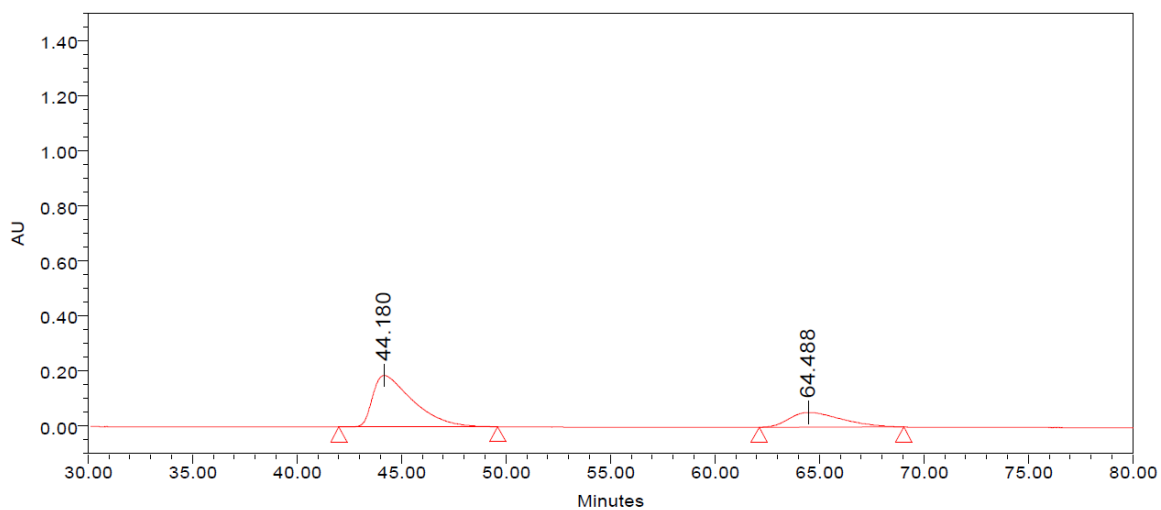
Figura S162. Mezcla enantioselectiva (49% ee) del (hidroxi(4-oxo-4*H*-bencen[*f*]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116e**).



Processed Channel: PDA 231.8 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 231.8 nm	43.130	55123937	50.06	384196
2	PDA 231.8 nm	61.630	55000020	49.94	259072

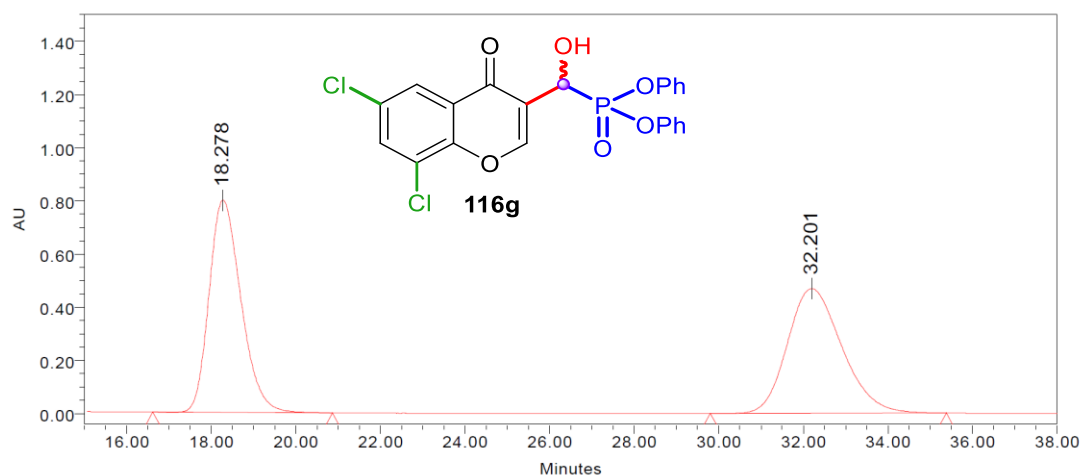
Figura S163. Mezcla racémica del (hidroxi(4-oxo-4H-bencen[*h*]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116f**) en columna Daicel Chiralpak ID (*n*-heptano/*i*PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 231.8 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 231.8 nm	44.180	24908626	72.83	187158
2	PDA 231.8 nm	64.488	9294727	27.17	53519

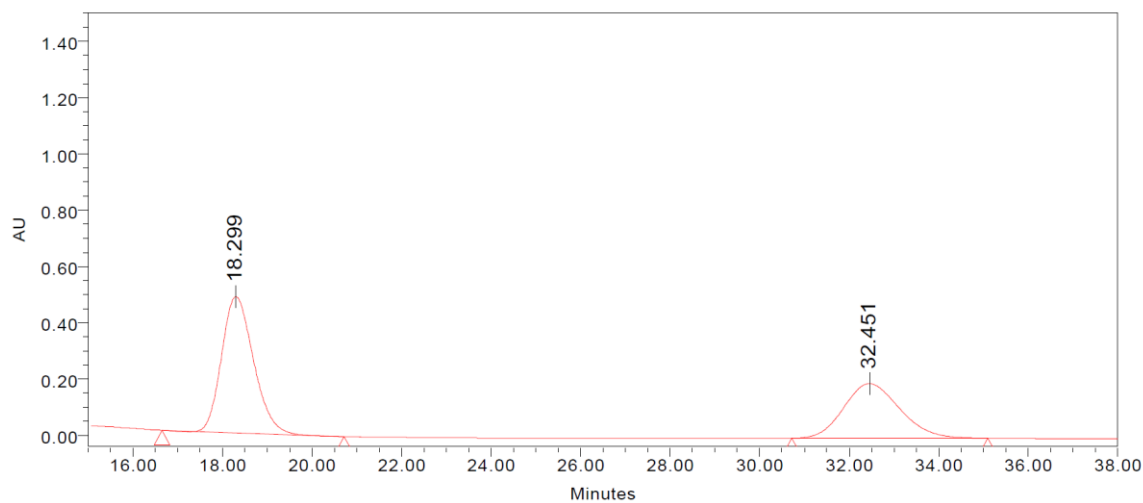
Figura S164. Mezcla enantioselectiva (46% ee) del (hidroxi(4-oxo-4H-bencen[*h*]cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116f**).



Processed Channel: PDA 236.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 236.2 nm	18.278	41851365	49.98	798629
2	PDA 236.2 nm	32.201	41881741	50.02	468741

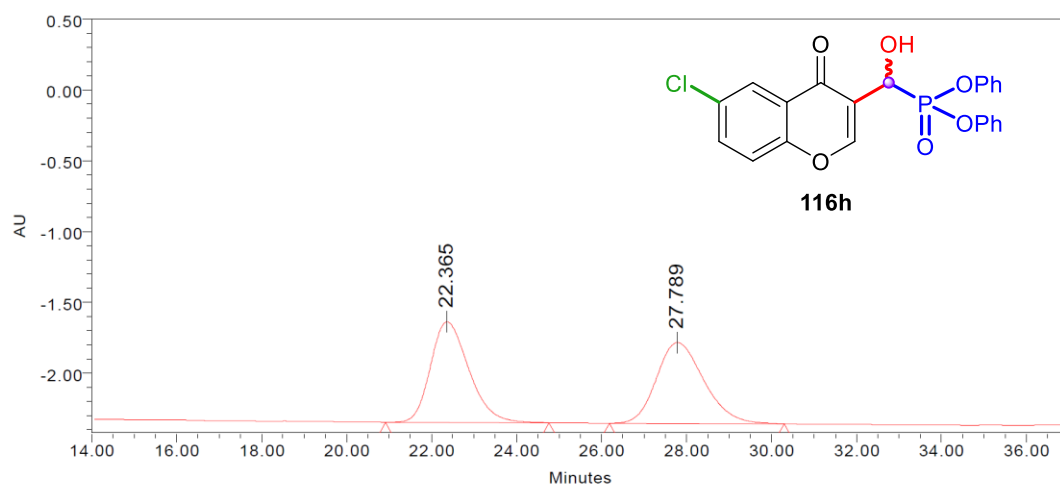
Figura S165. Mezcla racémica del (hidroxi(6,8-dicloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116g**) en columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano/*i*PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 236.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 236.2 nm	18.299	24083218	58.77	484423
2	PDA 236.2 nm	32.451	16896021	41.23	193971

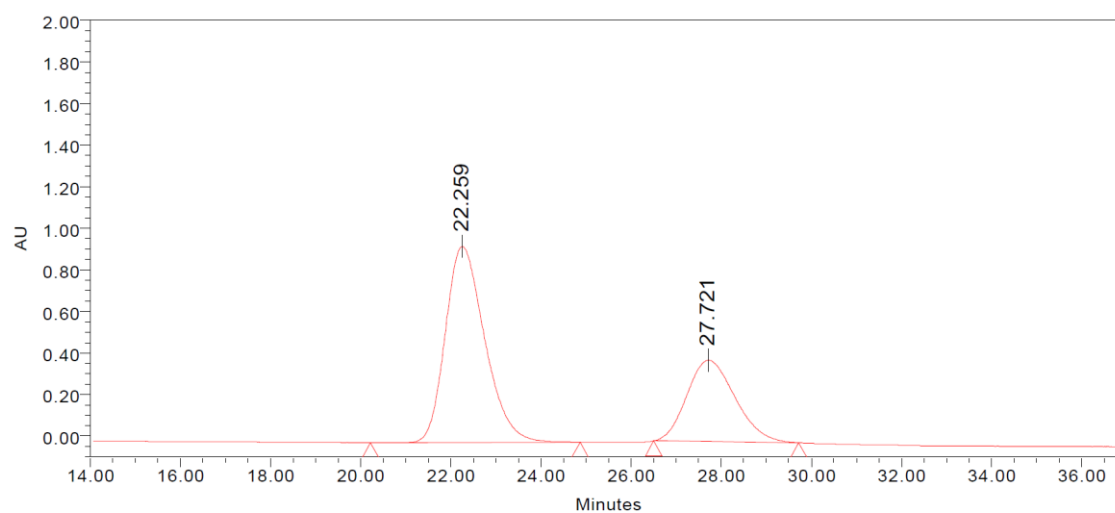
Figura S166. Mezcla enantioselectiva (18% ee) del (hidroxi(6,8-dicloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116g**).



Processed Channel: PDA 233.8 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 233.8 nm	22.365	44426338	50.00	710575
2	PDA 233.8 nm	27.789	44433368	50.00	572152

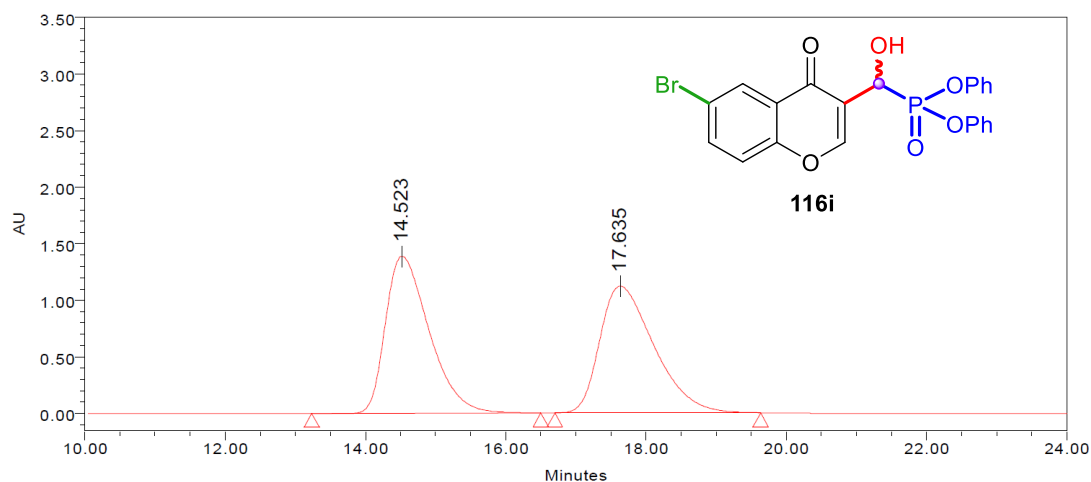
Figura S167. Mezcla racémica del (hidroxi(6-cloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116h**) en columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano/*i*PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 233.8 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 233.8 nm	22.259	57170074	66.31	943374
2	PDA 233.8 nm	27.721	29047951	33.69	391713

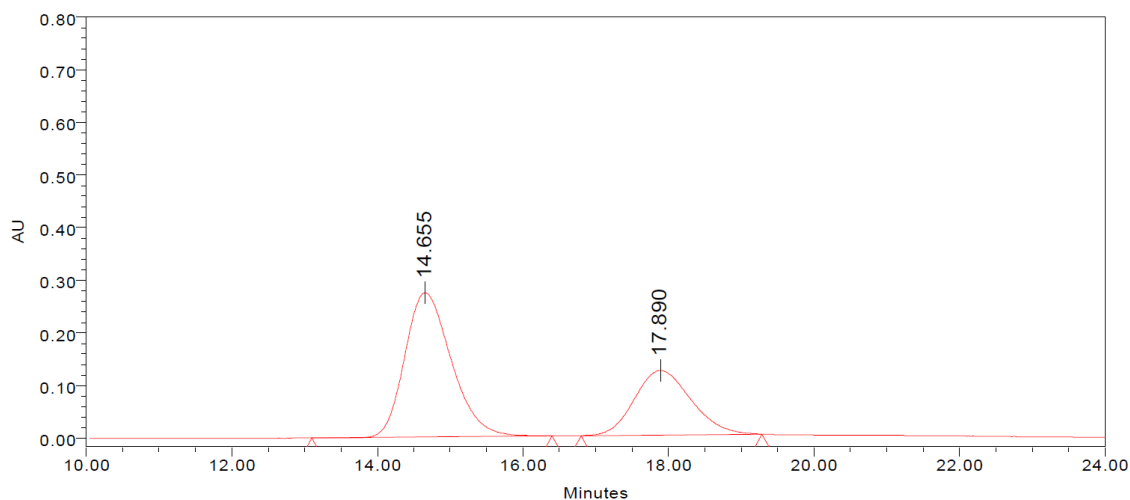
Figura S168. Mezcla enantioselectiva (33% ee) del (hidroxi(6-cloro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116h**).



Processed Channel: PDA 316.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 316.5 nm	14.523	60077718	49.92	1387412
2	PDA 316.5 nm	17.635	60259065	50.08	1121257

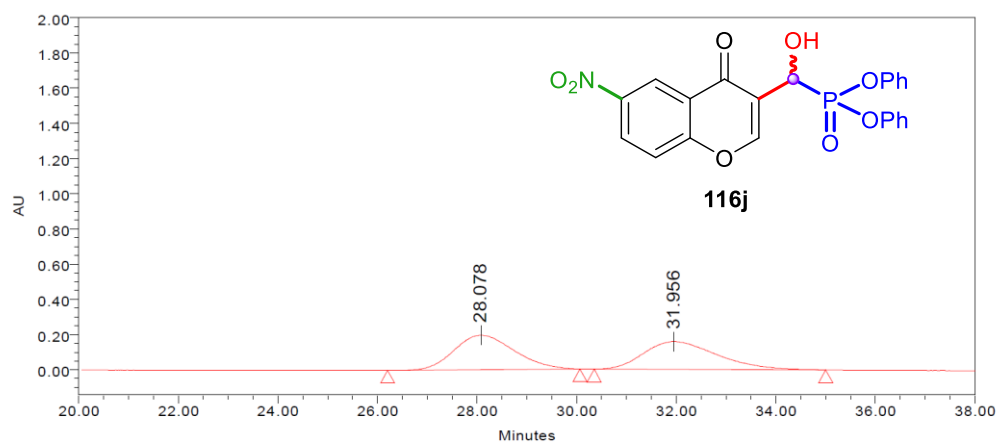
Figura S169. Mezcla racémica del (hidroxi(6-bromo-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116i**) en columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano/*i*PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 316.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 316.5 nm	14.655	12165369	64.79	274121
2	PDA 316.5 nm	17.890	6610831	35.21	122715

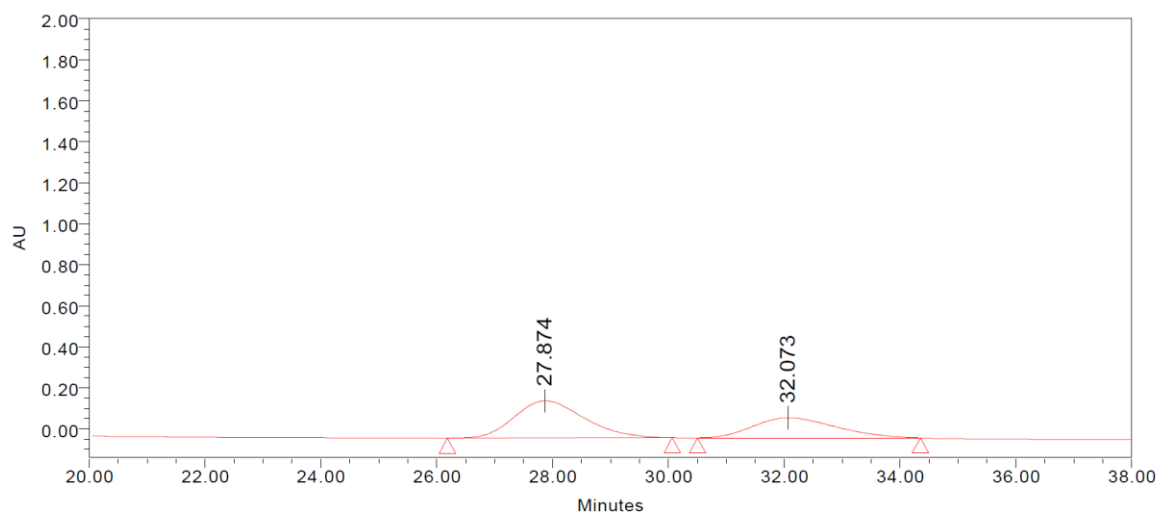
Figura S170. Mezcla enantioselectiva (30% ee) del (hidroxi(6-bromo-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116i**).



Processed Channel: PDA 210.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 210.4 nm	28.078	16498117	50.42	196389
2	PDA 210.4 nm	31.956	16223827	49.58	158058

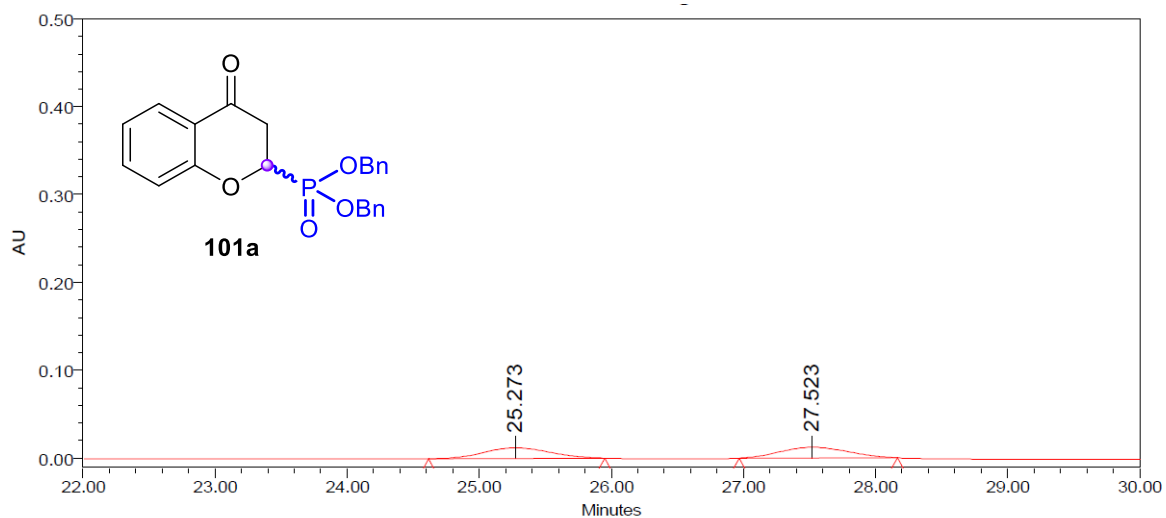
Figura S171. Mezcla racémica del (hidroxi(6-nitro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116j**) en columna Daicel Chiralpak IC (*n*-heptano/*i*PrOH = 70:30, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 210.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 210.4 nm	27.874	15259913	60.97	181348
2	PDA 210.4 nm	32.073	9768441	39.03	98195

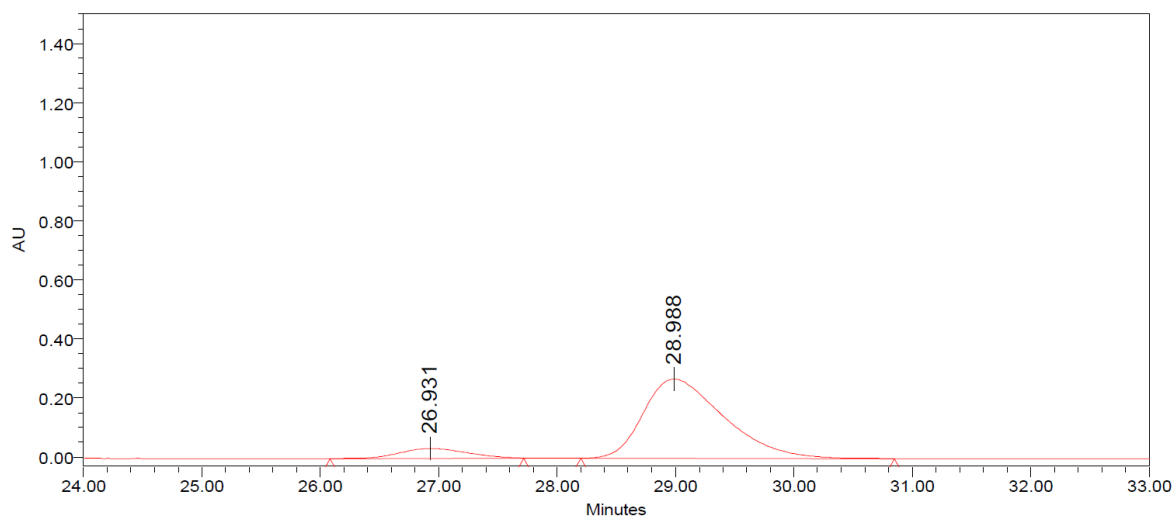
Figura S172. Mezcla enantioselectiva (22% ee) del (hidroxi(6-nitro-4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metil)fosfonato de difenilo (**116j**).



Processed Channel: PDA 240.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 240.2 nm	25.273	427524	49.41	12251
2	PDA 240.2 nm	27.523	437788	50.59	12326

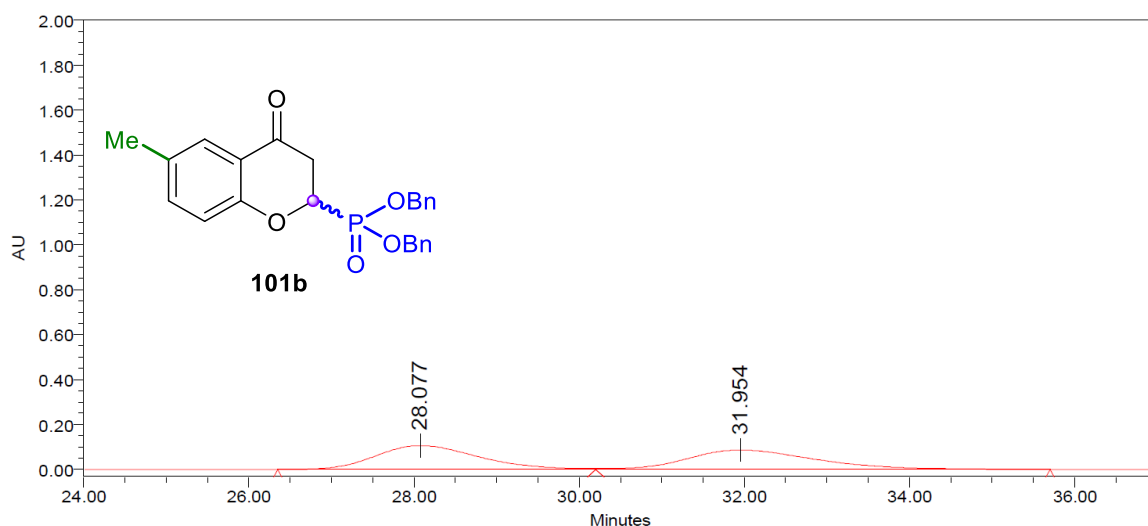
Figura S173. Mezcla racémica del (4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101a**) en columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano/*i*-PrOH = 85:15, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 240.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 240.2 nm	26.931	1306946	9.33	33459
2	PDA 240.2 nm	28.988	12696511	90.67	268747

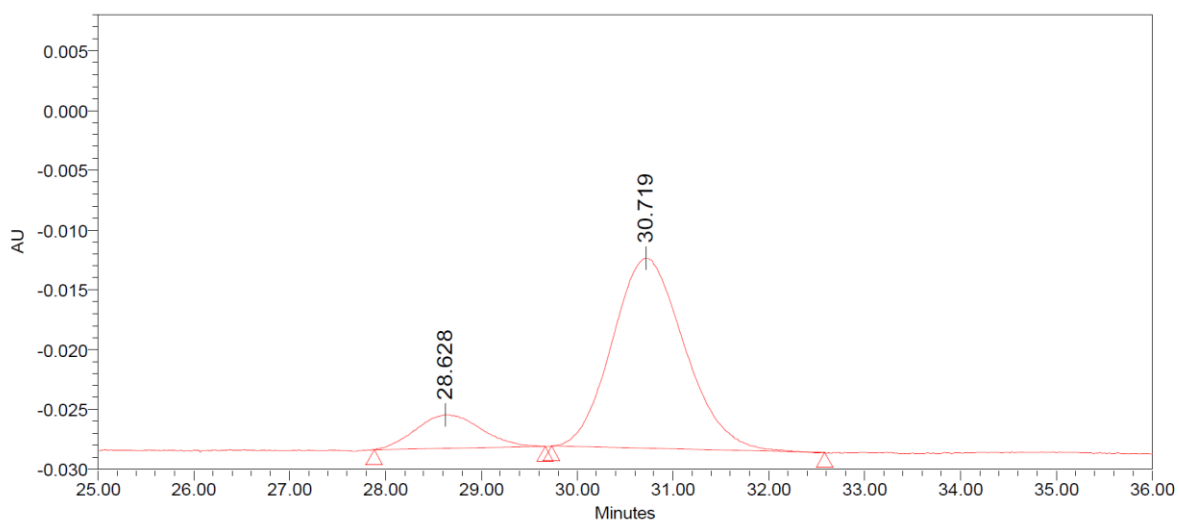
Figura S174. Mezcla enantioselectiva (81% ee) del (4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101a**).



Processed Channel: PDA 251.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 251.4 nm	28.077	9313945	49.58	106704
2	PDA 251.4 nm	31.954	9470440	50.42	87224

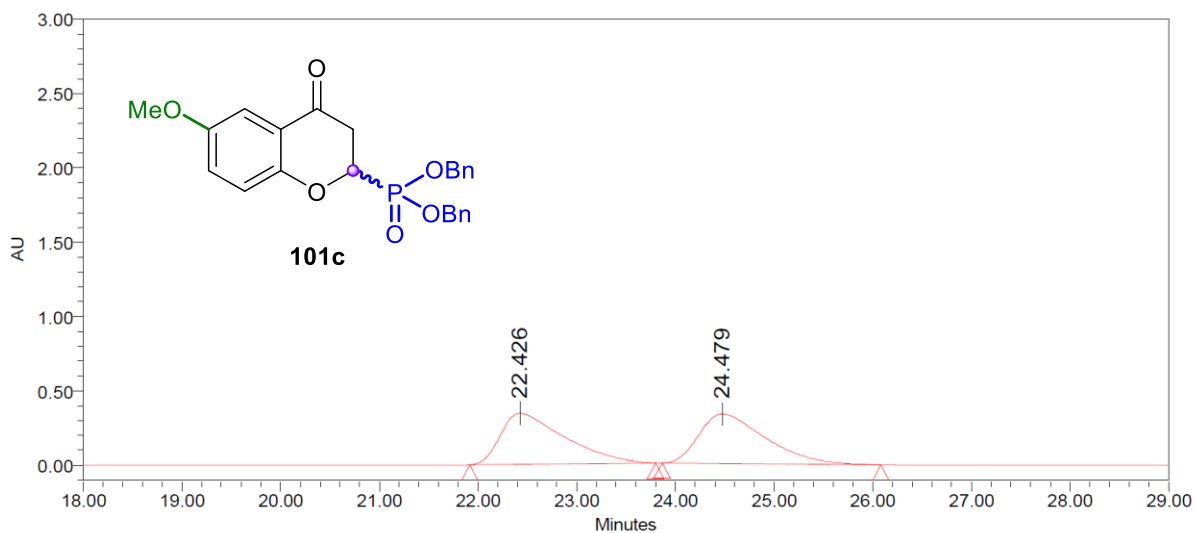
Figura S175. Mezcla racémica del (6-metil-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101b**) en columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano/*i*-PrOH = 85:15, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 251.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 251.4 nm	28.628	131046	13.58	2774
2	PDA 251.4 nm	30.719	833869	86.42	15895

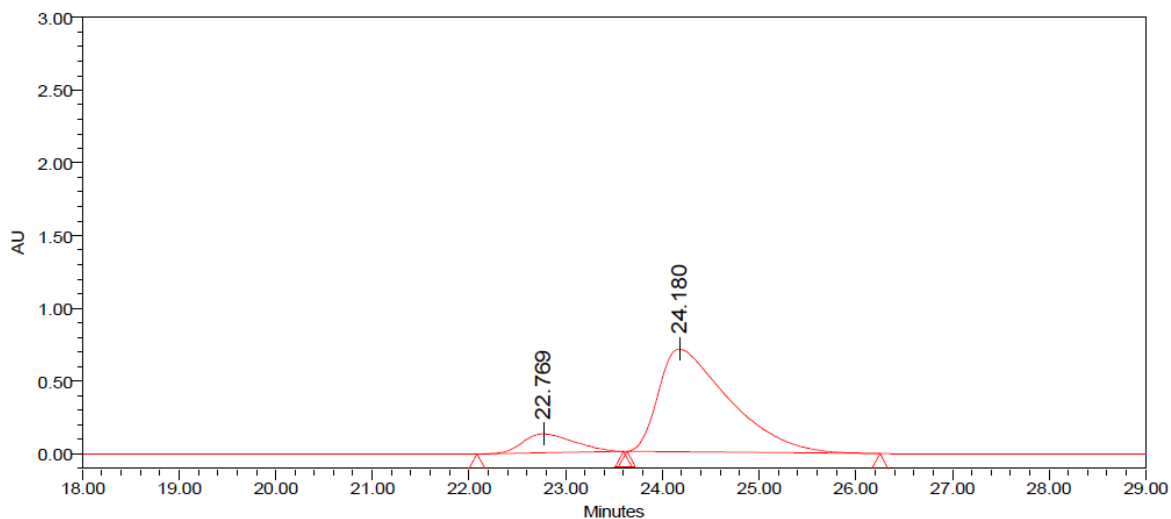
Figura S176. Mezcla enantioselectiva (73% ee) del (6-metil-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101b**).



Processed Channel: PDA 235.8 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 235.8 nm	22.426	15586363	49.94	344353
2	PDA 235.8 nm	24.479	15623588	50.06	333740

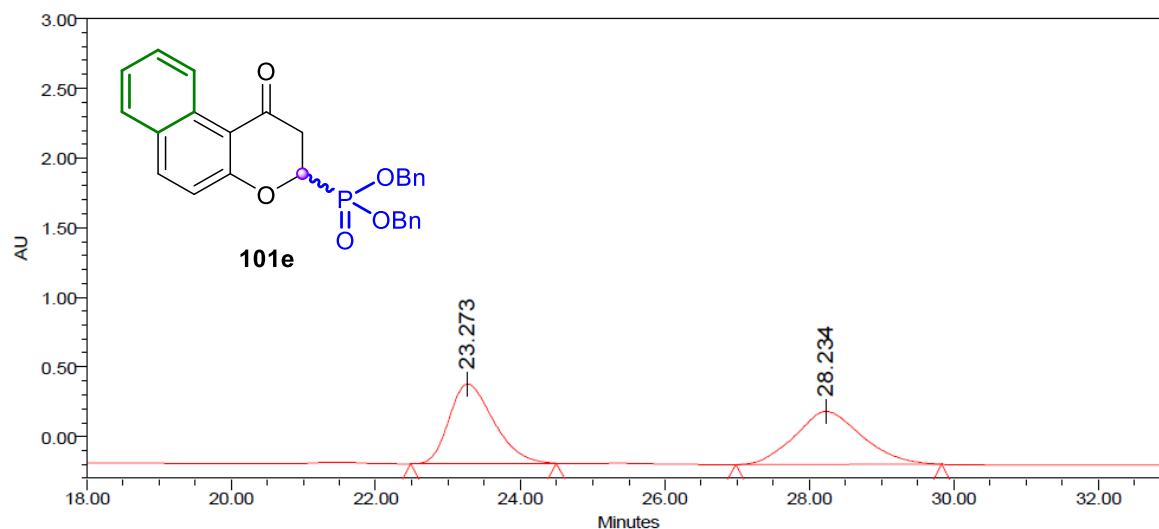
Figura S177. Mezcla racémica del (6-metoxi-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101c**) en columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano/*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 235.8 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 235.8 nm	22.769	4834680	11.93	130768
2	PDA 235.8 nm	24.180	35701407	88.07	707284

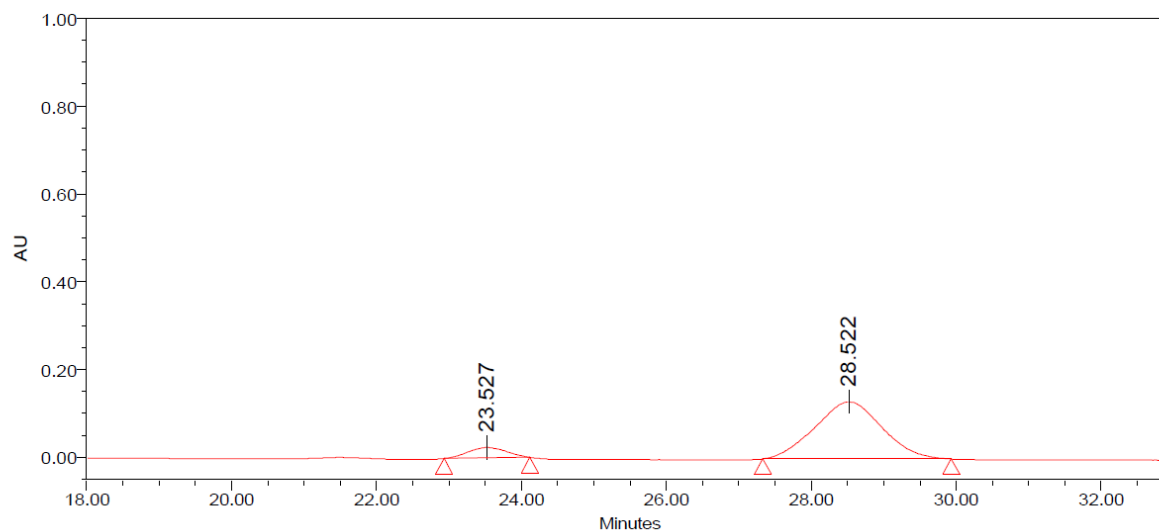
Figura S178. Mezcla enantioselectiva (76% ee) del (6-metil-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101c**).



Processed Channel: PDA 219.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 219.0 nm	23.273	24452813	49.98	571307
2	PDA 219.0 nm	28.234	24467569	50.02	380191

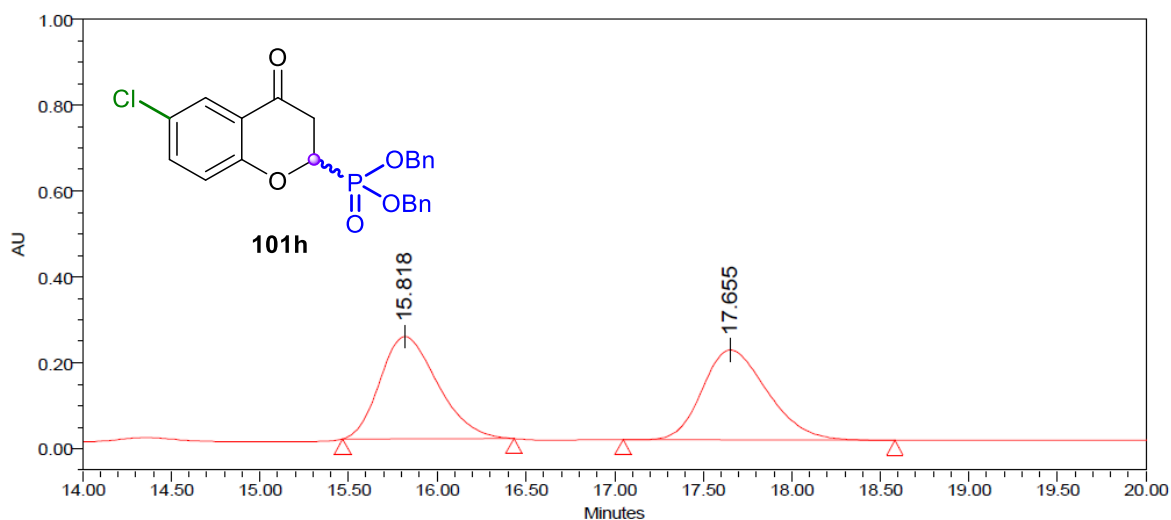
Figura S179. Mezcla racémica del (4-oxo-4*H*-bencen[*f*]croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101d**) en columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano/*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 219.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 219.0 nm	23.527	877933	9.49	23766
2	PDA 219.0 nm	28.522	8373150	90.51	130294

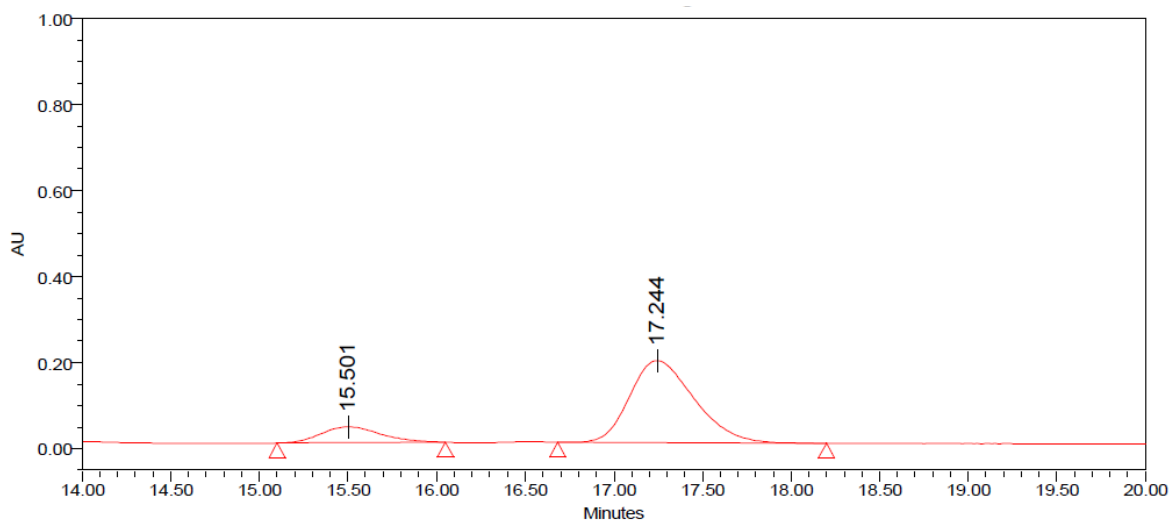
Figura S180. Mezcla enantioselectiva (81% ee) del (4-oxo-4*H*-bencen[*f*]croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101d**).



Processed Channel: PDA 324.8 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 324.8 nm	15.818	5371342	50.18	238027
2	PDA 324.8 nm	17.655	5332828	49.82	209733

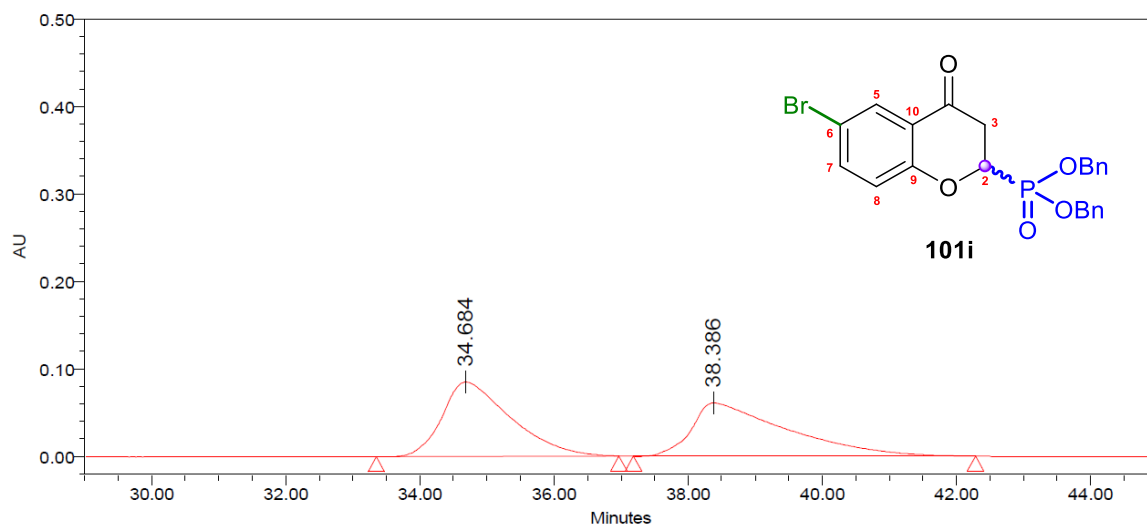
Figura S181. Mezcla racémica del (6-cloro-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101h**) en columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano/AcOEt = 60:40, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 324.8 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 324.8 nm	15.501	866779	15.20	37378
2	PDA 324.8 nm	17.244	4835275	84.80	191033

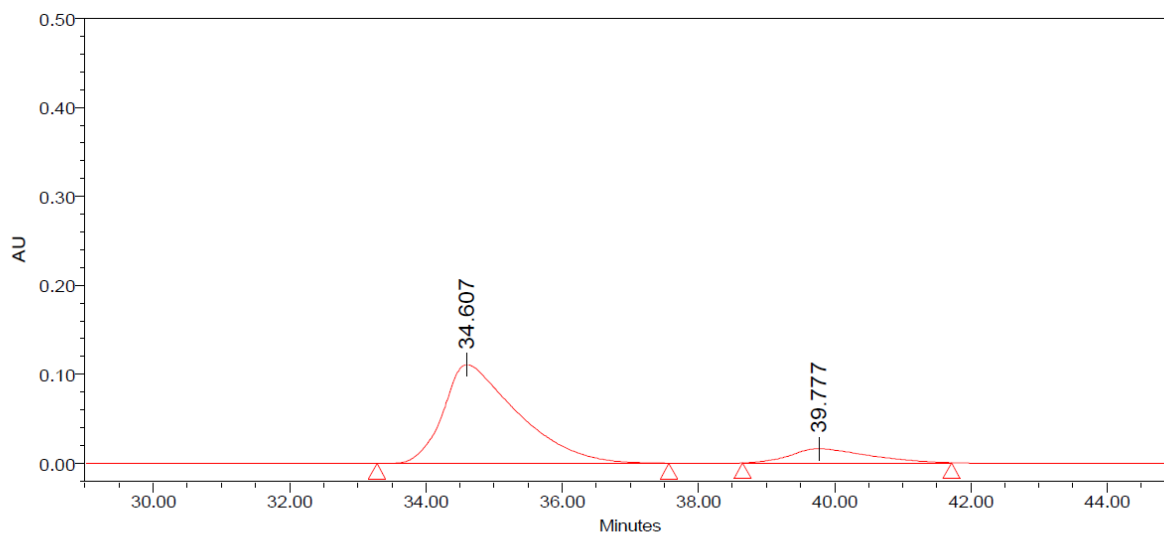
Figura S182. Mezcla enantioselectiva (70% ee) del (6-cloro-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101h**).



Processed Channel: PDA 247.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 247.4 nm	34.684	6030935	50.07	84942
2	PDA 247.4 nm	38.386	6013733	49.93	60931

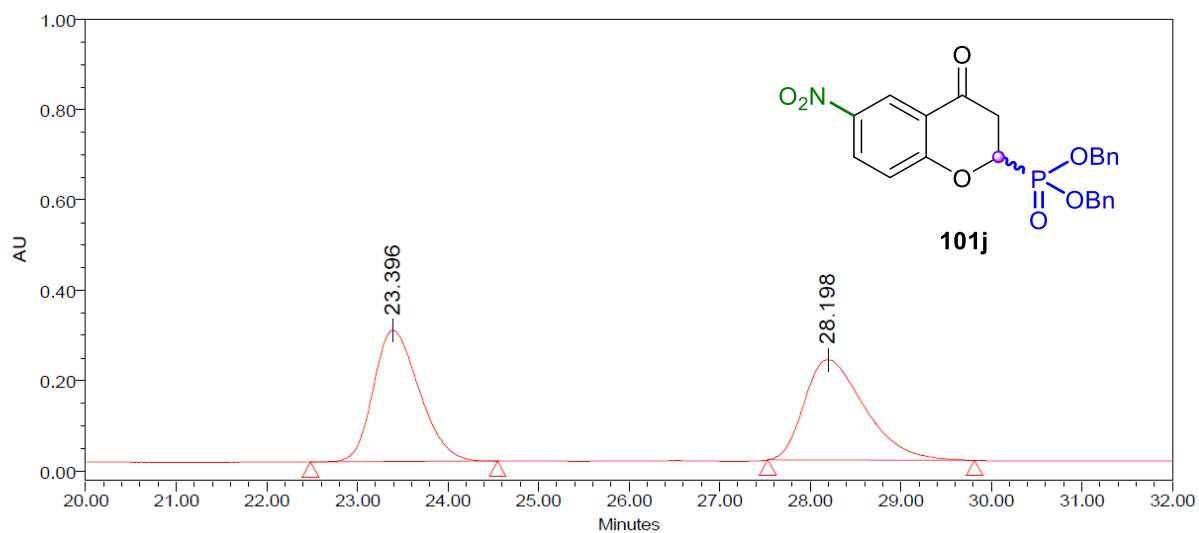
Figura S183. Mezcla racémica del (6-bromo-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101i**) en columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano/*i*-PrOH = 85:15, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 247.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 247.4 nm	34.607	8389240	86.99	111162
2	PDA 247.4 nm	39.777	1254287	13.01	15927

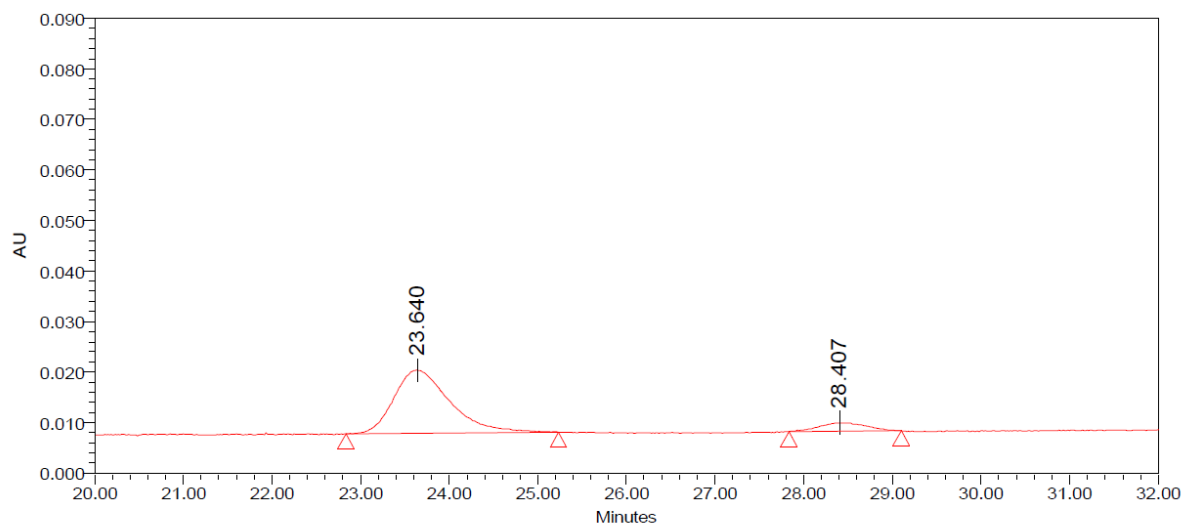
Figura S184. Mezcla enantioselectiva (74% ee) del (6-bromo-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101i**).



Processed Channel: PDA 320.1 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 320.1 nm	23.396	10228321	49.93	290697
2	PDA 320.1 nm	28.198	10255372	50.07	222005

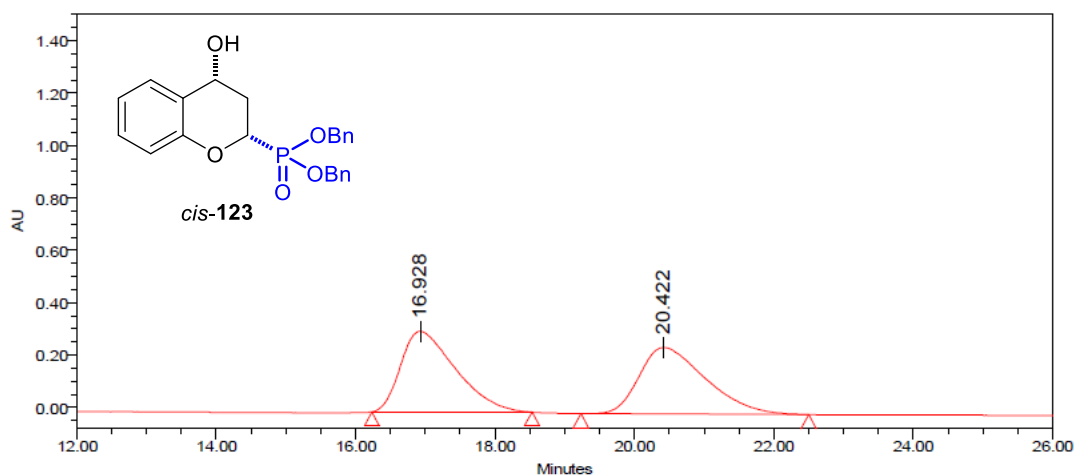
Figura S185. Mezcla racémica del (6-nitro-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101j**) en en columna Daicel Chiralpak IA (*n*-heptano/AcOEt = 60:40, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 320.1 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 320.1 nm	23.640	548106	90.19	12493
2	PDA 320.1 nm	28.407	59619	9.81	1623

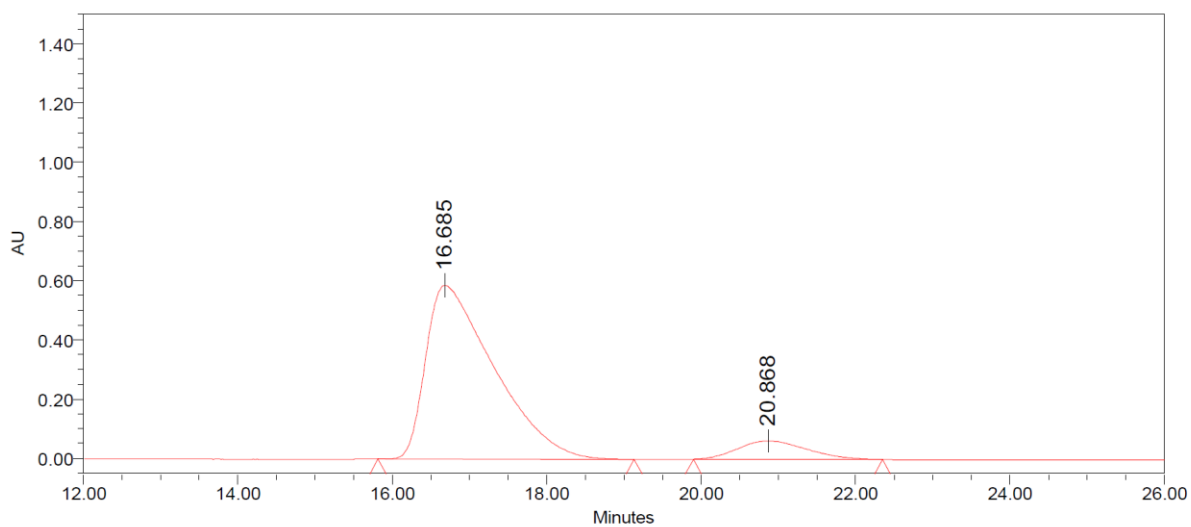
Figura S186. Mezcla enantioselectiva (80% ee) del (6-nitro-4-oxo-4*H*-croman-2-il)fosfonato de dibencilo (**101j**).



Processed Channel: PDA 273.9 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 273.9 nm	16.928	16831694	50.05	308078
2	PDA 273.9 nm	20.422	16797579	49.95	253851

Figura S187. Mezcla racémica del *cis*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfonato de dibencilo (**123**) en columna Phenomenex i-Amylosa-1 (*n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, velocidad de flujo 1 mL min⁻¹).



Processed Channel: PDA 273.9 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 273.9 nm	16.685	36021049	90.33	587122
2	PDA 273.9 nm	20.868	3856985	9.67	62230

Figura S188. Mezcla enantioselectiva (81% ee) del *cis*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfonato de dibencilo (**123**).



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 09 de marzo 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: "Síntesis Estereoselectiva de 4-Hidroxifosfopiecolatos e Hidroxifosfonatos Derivados de Cromona" que presenta el M. en C. Juan Carlos Morales Solís (10033415) para obtener el título de Doctorado en Ciencias.

Director de tesis: Dr. José Mario Ordoñez Palacios
Codirector de tesis: Dra. María Eugenia Marqués López

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

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dra. Ma. Yolanda Ríos Gómez CIQ - UAEM	APROBADO	
Dra. Carolina Godoy Alcántar CIQ - UAEM	APROBADO	
Dr. Marcos Hernández Rodríguez IQ - UNAM	APROBADO	
Dra. Rosario Fernández Fernández Universidad de Sevilla, España	APROBADO	
Dr. Iván Omar Romero Estudillo CIQ - UAEM	APROBADO	
Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama CIQ - UAEM	APROBADO	
Dr. José Mario Ordoñez Palacios 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

ANGELICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA | Fecha:2026-05-20 12:47:38 | FIRMANTE

vw67uA7EV7+W+F+ILSVXw4YiNFft0s74s4ypiuLmOX+byPBRlwYQj3J7HVpvKHrGsN0KuHlmc8ZFp16owQJR6qp4PSX/Dk7J38uQGfXCjv53f8M8HuCQNGrb1PQAVDoCQ0Z/74RWarYDNFXCCbO5Epjnstpl0nQDdwqk2h+TU3N4t6epa566zubiJ/inwABPcW2iPM74S9yJjg2DclsyHdd7dLZMLxurL4Oi1fzIhsHwwN8njTbtLbGGzKc+/i7jm2YH3qcn2oIH5M6G2lNhK0VN5VgEWMf6532SyyLHmhf9//S1DElxFepePEctv6oA/sXONr1xJp8GPgwX3A==

JOSE MARIO ORDOÑEZ PALACIOS | Fecha:2026-05-20 12:49:38 | FIRMANTE

jnaZEaFDNHEGM6GotmZ1clvWYKcBh4YOunbNeZSPOXDY8oVuUDkF6zXehHSVBx3T0nDFNnYQWqAvEZnarqgmX6J9knRlPWg4+xoyjdApteynVGMnycNigeVq/mPEGISQF7ObSO732UoTaPU2uB953rzAtNpCfivMmLVks+EynvCK3KtU74a7Iyw0RcY5GSWO82qYBqHsF3NjITZT+dkLaDhJDQ7b16AP2uwpkpyQJH8FTU0Wtz3/Uo7YtYQmcja5JwYD5SyaWiNekgoc0v9aU3cAPRI8jzykhHzNSFOYyghZJJYE+AGqKQaavyu+R78KKPlRG8V7cPSlCOKZFIBnw==

ROSARIO FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ | Fecha:2026-05-20 12:54:30 | FIRMANTE

E4A1xZiVdYqUrYT6o8ov+K6Tt4MzCgv2ZlTfR9tgo15vAWkHJsmUzLTikayZ+fJoT36fgEmUnXEtPugYpirPlcOPyN7BaOn1p6VOe3PDRptUmRSyKJooho4OnUrHvGmWVC4v3nlaR6NCBlutS5j7AZNqP9NoPWaKX/1kk+iP1VNfrzAsu/5F977fv2tS67zOYi/ET+TJli6drHkYTDIVFI1OUwMdXGDb3X0LEg6xzTzUj+6DkFs9FdggUwGRh8wvqQlNRs0c9k9msU9JoaMIQJmgkaJPLjDyggmx1uL0yqJYMXUrfZd0ZA/gRuvu71B6rQilvwx5i21mpNXQg==

CAROLINA GODOY ALCANTAR | Fecha:2026-05-20 13:30:27 | FIRMANTE

OzwYFSxRUwk9xeckhmyRTekvJ75dlfcoEI4DaeHWGjShyUqll5nRQONGFit+Q7LZJ9pJ+radr4qqwACIsplIkHpE6XqF4pB9R/HDn4fseEMbePwBkxc2Jbiw2U9aso5mdrFlwXiv1W/vTVMxr1i9BG5aOrjw6FUQGPExw+uEYT62sUMUbc+E9dxaru+TIKiK50aReuOD8kAE3Y+FuHAJGDvuzZ1cNIEDUePMxBU+2JHooX5pEBRTLsz1BBPhvWH9meZOHEfKUhKEQKJ2R62piKoc4R3M1LTcdbo40yF480NDRpkzTD0Fe5M5fwmVClHwc4a0081sROwftzjM+miw==

MA. YOLANDA RIOS GOMEZ | Fecha:2026-05-20 14:06:56 | FIRMANTE

dzANmklfTjyZS5clu3z5TfNurV87fhKh8SkrgJCEIMwmbFGmm0UeUVJdydUb4elhRfZyKf4i/6L4st5UbVveCYBQ2U95Z/gKlfiSfRzrVzlpQUobi048OgOkQAYxEjpNnQYEO8wfcUi mqvXoo4w3S097ou85Vr4MjxSxaYyIMPz8kkz0oNjwH8KaojcepYEdlZbKvyjxnoruUgLIeHGCRjkgkKJ2gwaYamG2gmFaV/yk60SzeEjA0Th0aJv5XhCzn1ITwaLx6zhVRoN8gzWdPMo pG5o7Wxd4dQxTJJkUaPNKHjk8vfnE/RMAdK/S/OqQ2bnpcgeegAHYb1YipOURPhQ==

IVAN OMAR ROMERO ESTUDILLO | Fecha:2026-05-20 14:08:14 | FIRMANTE

O0E9DzGZDWfiug1cgylFXnlxHKLfyNfjP/JsYPCs8uvvDfthMbFMmCulca89Zl+OwYisQWrmc/Ddx/7qRc/4OI7ER6iHqPqQh5qV6y+iSQA5HmWYSTfJyCTq1NssOjcB8BEJRoyhTZ 2c0YkShJd0I4NmKqj+jOaXJgsOjib/G7l0R/EQqRjK6m1xy28s5ePoHPAr+fURsZ0msC9Ms7gmV62tVXE5TUxbBD9jPaCTKlnLofQ0B4K0Ri3act3UhzwsNM8qoTfhvY7V/yFyfQAF 0PwWkdXREe4phYaHNmiw8F6e+5kTqUT03Xyr0FM5z5fAflhf76ID6yJLd9Web1Q==

MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ | Fecha:2026-05-20 15:05:25 | FIRMANTE

Njm+xDMTfonr6BUPRQHhbxTkqWhqv2tlj+2RIZGva3zeM2vPDKAjtLy4uAbvbh6u7zi/MtQuY0YVNg7k2jiPRw1Rur4P/JvP0X4JnDAIMfW5YghD5hJQXAYIdb++A/Q4hfhYlxbgcZCT5lVPFTIHy7GbSn75ylrOTjwM0T/pk2uFgOUUnKQVV/XJ7EmN27VZ33qbMvRD/9XVpS6gkzX+Zpo9s7D+XIHotFSY2+89DjbUlqke4/IFMCMhiwStCQlGwGxurLsOZT088O5AB4euGaYQny7Jw3t3utAYAn6tkatRDxmp0Pz0mlo//oF8U8ZlmoHwaXsYsV/+53ubzQ==

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



a5HdzvJA

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/PCYOieJNOALXcGcSriH6cVdKVBoCp6U0>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029