



**SÍNTESIS DE ÁCIDOS 2-AMINO-4-
FOSFONOBUTANOICOS MEDIANTE
ADICIÓN CONJUGADA Y SUSTITUCIÓN
ELECTRÓFILA DE ÉTERES DE
BISLACTIMA**

Aniana M^a Díaz Gómez
A Coruña, octubre de 2008

Universidade da Coruña

Facultade de Ciencias

Departamento de Química Fundamental

**SÍNTESIS DE ÁCIDOS 2-AMINO-4-
FOSFONOBUTANOICOS MEDIANTE ADICIÓN
CONJUGADA Y SUSTITUCIÓN ELECTRÓFILA DE
ÉTERES DE BISLACTIMA**

Memoria que para optar al Grado de Doctora en Química por la Universidad da Coruña presenta Aniana M^a Díaz Gómez, en A Coruña, octubre de 2008.



D. VICENTE OJEA CAO, Profesor Titular de Química Orgánica, D^a MARÍA RUIZ PITA-ROMERO, Profesora Contratada Doctora de Química Orgánica y D. JOSÉ M^a QUINTELA LÓPEZ, Catedrático de Universidad de Química Orgánica, de la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña

INFORMAN:

Que D.^a Aniana M^a Díaz Gómez ha realizado el trabajo de investigación titulado “Síntesis de ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos mediante adición conjugada y sustitución electrófila de éteres de bislactima”, bajo su dirección, y autorizan su presentación para optar al Grado de Doctora en Química.

Fdo. D. Vicente
Ojea Cao

Fdo. D^a María
Ruiz Pita-Romero

Fdo. D. José M^a
Quintela López

Agradecimientos

A los directores de este trabajo, los doctores D. Vicente Ojea Cao, D^a María Ruiz Pita-Romero y D. José M^a Quintela López por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación y por la ayuda y atención mostradas durante el desarrollo de esta Tesis.

Al profesorado de la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña y, de forma especial, al del área de Química Orgánica, por sus enseñanzas y por la ayuda que me dispensaron en todos los momentos en que la necesité.

A todos y cada uno de mis compañeros de los laboratorios de Química Orgánica, por hacer del laboratorio no sólo un lugar de trabajo y estudio, sino también de convivencia, compañerismo y amistad. De forma muy especial a Susana Conde y M^a Carmen Fernández, por su gran ayuda, especialmente en los comienzos, a Tania Ruanova y Juan José Guillín por su apoyo, su ánimo y, sobre todo, su amistad y a Natalia Seguí, Rafael Álvarez-Sarandés, Susana Merelas y Marcos Chas por los buenos momentos compartidos. Deseo mencionar también a Olga Blanco, Cristina Pato, Gerardo Blanco y Víctor Blanco por haberme “acogido” este último año como una más.

A todos los que me han apoyado y animado durante este tiempo, mis amigos de siempre, Jose, Vero, Iñaki, mis compañeras del IES Neira Vilas y, especialmente, a mis padres por su apoyo incondicional y su fe en mí.

A Pablo por la ayuda, compañía, comprensión y cariño que recibo cada día.

A los Servicios Xerais de Apoio á Investigación de la Universidade da Coruña, en especial a Jorge Otero, por la realización de los espectros de RMN.

A los doctores D. Miguel A. Maestro, D. Alberto Fernández y D^a. Ana I. Balana por la resolución de las estructuras cristalinas.

A la Universidade da Coruña por la concesión de las becas de Tercer Ciclo y Predoctoral disfrutadas durante la realización de este trabajo.

Al Ministerio de Ciencia y Tecnología y a la Xunta de Galicia por la financiación de los proyectos de investigación (SAF970184, BQU2000-0236, BQU2003-00692, XUGA 1030698 y PGIDIT05BTF10301PR) en los cuales se integra este trabajo de Tesis.

A la Consellería de Educación e Ordenación Universitaria de la Xunta de Galicia por la concesión de la Licencia por Estudios que me ha permitido la finalización de este trabajo.

A la empresa Novartis Pharma AG por la generosa donación del éter de bislactima *ciclo*-[D-Val-Gly] empleado en este trabajo.

ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
ABREVIATURAS	IX
ÍNDICE DE ESTRUCTURAS	XV
Capítulo I: INTRODUCCIÓN	1
Capítulo II: OBJETIVOS DEL TRABAJO	23
Capítulo III: ANTECEDENTES	31
1. Síntesis de AP4 mediante reacciones de Strecker y similares	34
2. Síntesis de AP4 mediante fosfitos de alquilo	41
3. Síntesis de AP4 mediante enolatos derivados de glicina	48
3.1 Equivalentes aquirales de glicina	48
3.2 Equivalentes quirales de glicina	50
4. Síntesis de AP4 mediante carbaniones estabilizados por fósforo	60
5. Síntesis de AP4 mediante otros métodos	68
Capítulo IV: DISCUSIÓN DE RESULTADOS	71
Prólogo	73
Sección 1. Reacciones de azaenolatos derivados de éteres de bislactima y vinilfosfonatos	74
1.1 Síntesis de vinilfosfonatos	75
1.1.1 Introducción	75
1.1.1.1 Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de eliminación	75
1.1.1.2 Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de olefinación o de metátesis.	76
1.1.1.3 Síntesis de vinilfosfonatos mediante formación de enlaces C-P	82
1.1.1.4 Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de adición sobre 1-alqunilfosfonatos	87
1.1.2 Resultados obtenidos en la preparación de vinilfosfonatos	89
1.1.2.1 Síntesis de los aldehídos precursores	90
1.1.2.2 Síntesis de ciclopentenilfosfonato de dietilo	91
1.1.2.3 Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de olefinación	92
(a) Condensación de Knoevenagel	92
(b) Olefinación de Wadsworth-Emmons	93
(c) Olefinaciones de Peterson	95
(d) Olefinaciones tipo Peterson con estaño	97

1.1.2.4	Síntesis de vinilfosfonatos mediante hidrólisis de vinilestannanos con grupos fosfonato en α	104
1.1.2.5	Síntesis de vinilfosfonatos mediante acoplamiento estereoespecífico de <i>Z</i> -bromoalquenos y fosfito de dietilo	108
	(a) Síntesis de los dibromoalquenos precursores	109
	(b) Reducción y acoplamiento en tándem de 1,1-dibromoalquenos	110
1.2	Reacciones del éter de bislactima derivado de <i>ciclo</i> -[D-Val-Gly] y vinilfosfonatos sustituidos en β con geometría <i>cis</i>	114
	Estereoselectividad de la reacción de adición.....	117
1.3	Reacciones del éter de bislactima derivado de <i>ciclo</i> -[D-Val-Gly] y vinilfosfonatos α,β -disustituidos.....	120
1.3.1	Reacción del azaenolato 4a con el ciclopentenilfosfonato de dietilo (196)	120
1.3.2	Reacciones del azaenolato 4a con vinilfosfonatos α,β -disustituidos y acíclicos	126
1.3.2.1	Ausencia de reacción entre el azaenolato 4a y los vinilfosfonatos con un grupo metilo en posición α	126
1.3.2.2	Reacciones del azaenolato 4a y vinilfosfonatos con un grupo sililo en posición α	127
1.3.2.3	Reacciones del azaenolato 4a y vinilfosfonatos con grupos estannilo en posición α	129
1.3.2.4	Reacciones del azaenolato 4a y vinilfosfonatos con un grupo etoxicarbonilo en posición α	133
1.4	Reacciones del éter de bislactima derivado de <i>ciclo</i> -[D-Val-Ala] y vinilfosfonatos	135
1.5	Modelos estereoquímicos para las reacciones de azaenolatos derivados de éteres de bislactima y vinilfosfonatos.....	140
Sección 2. Reacciones de sustitución electrófila sobre éteres de bislactima derivados de <i>ciclo</i> -[D-Val-L-AP4].....		144
Sección 3. Obtención de nuevos derivados del L-AP4 y L-MAP4.....		156
3.1	Hidrólisis de éteres de bislactima derivados de <i>ciclo</i> -[D-Val-Gly]	156
3.2	Hidrólisis de éteres de bislactima derivados de <i>ciclo</i> -[D-Val-Ala]	164
Sección 4. Determinación de la configuración relativa de los productos de adición conjugada y sustitución electrófila con éteres de bislactima.....		166
Capítulo V: PARTE EXPERIMENTAL		175
1.	General.....	177
2.	Preparación de compuestos.....	177
2.1	Procedimientos generales	179
2.2	Procedimientos específicos.....	183

s-1c	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-fosfonometil-4-metilpentanoico.....	183
a-1d	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-fosfonometil-5-metilhexanoico.....	183
s-1d	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-fosfonometil-5-metilhexanoico.....	184
s-1e	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-fenil-4-fosfonobutanoico	185
s-1f	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-4-fosfono-3-(3-piridil)butanoico.....	185
s-1g	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-4-fosfono-3-(2-tienil)butanoico.....	186
s-1h	Ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-benciloximetil-4-fosfonobutanoico.....	186
2c	2-(2-Dietoxifosforil-1-isopropiletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	187
2d	2-(2-Dietoxifosforil-1-isobutiletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	188
2e	2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	189
2f	2-[2-Dietoxifosforil-1-(3-piridil)etil]-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	191
ts-2g	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-2-[2-Dietoxifosforil-1-(2-tienil)etil]-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	193
ts-2h	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)-2-(1-Benciloximeteil-2-dietoxifosforil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	194
c-3c	(<i>Z</i>)-3-Metil-1-butenilfosfonato de dietilo.....	195
c-3d	(<i>Z</i>)-4-Metil-1-pentenilfosfonato de dietilo.....	195
c-3e	(<i>Z</i>)-2-Fenilenilfosfonato de dietilo.....	196
t-3e	(<i>E</i>)-2-Fenilenilfosfonato de dietilo.....	196
c-3f	(<i>Z</i>)-2-(3-Piridil)etenilfosfonato de dietilo.....	197
c-3g	(<i>Z</i>)-2-(2-Tienil)etenilfosfonato de dietilo.....	197
t-3g	(<i>E</i>)-2-(2-Tienil)etenilfosfonato de dietilo.....	198
c-3h	(<i>Z</i>)-3-Benciloxi-1-propenilfosfonato de dietilo.....	198
c-3i	(<i>Z</i>)-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-1-propenilfosfonato de dietilo.....	199
aa-5c	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-amino-3-isopropil-4-fosfonopentanoico.....	199

<i>as-5c</i>	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-amino-3-isopropil-4-fosfonopentanoico.....	200
<i>sa-5c</i>	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-amino-3-isopropil-4-fosfonopentanoico.....	200
<i>aa-5e</i>	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-amino-3-fenil-4-fosfonopentanoico.....	201
<i>as-5e</i>	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-amino-3-fenil-4-fosfonopentanoico.....	201
<i>sa-5e</i>	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-amino-3-fenil-4-fosfonopentanoico.....	202
<i>ss-5e</i>	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-amino-3-fenil-4-fosfonopentanoico.....	202
<i>a-8</i>	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-fenil-4-fosfono-2-metilbutanoico.....	203
<i>s-8</i>	Hidrocloruro del ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-amino-3-fenil-4-fosfono-2-metilbutanoico.....	203
<i>ta-9</i>	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)-2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropil-2-metilpirazina.....	204
<i>ts-9</i>	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)-2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropil-2-metilpirazina.....	205
<i>a-10</i>	Hidrocloruro del ácido(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-amino-4-fenil-4-fosfono-2-metilbutanoico.....	206
<i>s-10</i>	Hidrocloruro del ácido(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-amino-4-fenil-4-fosfono-2-metilbutanoico.....	206
11	2-(2-Dietoxifosforil-2-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropil-2-metilpirazina.....	207
12e	1-Feniletetilfosfonato de dietilo.....	208
<i>s-107c</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-dietoxifosforilmetil-4-metilpentanoato de etilo....	208
<i>a-107d</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Amino-3-dietoxifosforilmetil-5-metilhexanoato de etilo.....	209
<i>s-107d</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-dietoxifosforilmetil-5-metilhexanoato de etilo.....	209
<i>s-107e</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenilbutanoato de etilo.....	210
<i>s-107f</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-(3-piridil)butanoato de etilo.....	210
<i>s-107g</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-(2-tienil)butanoato de etilo.....	211
<i>s-107h</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Amino-3-benciloximetil-4-dietoxifosforilbutanoato de etilo.....	211
<i>t-108e</i>	Hidrobromuro del (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(5-amino-4-fenil-2-hidroxi-2-oxo-1,2-oxafosforinano.....	212

175c	1-Tributilestannil-3-metil-1-butenilfosfonato de dietilo.....	213
175d	1-Tributilestannil-4-metil-1-pentenilfosfonato de dietilo.....	214
175h	3-Benciloxi-1-tributilestannil-1-propenilfosfonato de dietilo.....	215
177c	1-Trifenilestannil-3-metil-1-butenilfosfonato de dietilo.....	216
177e	2-Fenil-1-trifenilestannil-1-etenilfosfonato de dietilo.....	217
177f	1-Trifenilestannil-2-(3-piridil)etenilfosfonato de dietilo.....	218
c-177g	(<i>E</i>)-1-Trifenilestannil-2-(2-tienil)etenilfosfonato de dietilo.....	219
c-177h	(<i>E</i>)-2-Benciloxi-1-trifenilestannil-1-propenilfosfonato de dietilo.....	219
192h	Benciloxietanal.....	220
192i	(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)etanal.....	220
192i'	<i>N</i> -Benciloxicarbonilaminoetanal.....	221
193h	Acetal dietílico del benciloxietanal.....	221
193i	Acetal dimetílico del (1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)etanal.....	222
193i'	Acetal dimetílico del <i>N</i> -benciloxicarbonilaminoetanal.....	222
195	1-Hidroxiciclopentilfosfonato de dietilo.....	223
196	1-Ciclopentenilfosfonato de dietilo.....	223
197	2-Oxociclopentilfosfonato de dietilo.....	224
199	2-Hidroxiciclopentilfosfonato de dietilo.....	225
200	2-Bromociclopentilfosfonato de dietilo.....	225
<i>t</i>-202	(<i>E</i>)-2-Dietoxifosforil-3-fenilacrilato de etilo.....	226
207c	1,3-Dimetil-1-butenilfosfonato de dietilo.....	226
<i>t</i>-207e	(<i>E</i>)-2-Fenil-1-metiletenilfosfonato de dietilo.....	227
<i>c</i>-207e	(<i>Z</i>)-2-Fenil-1-metiletenilfosfonato de dietilo.....	228
210	Fenilmetilbisfosfonato de tetraetilo.....	229
211	2-Fenil-1-trimetilsilil-1-etenilfosfonato de dietilo.....	229
212	α,α -Bis-trimetilsililmetilfosfonato de dietilo.....	230
217f	1,1-Dibromo-3-(3-piridil)eteno.....	231
217g	1,1-Dibromo-2-(2-tienil)eteno.....	231
217h	1,1-Dibromo-3-benciloxi-1-propeno.....	231
217i	1,1-Dibromo-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-propeno.....	232

223	2-(2-Dietoxifosforil)ciclopentil-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	232
226	2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletil-2-trimetilsilil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	235
227e	2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletil-2-trifenilestannil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	236
227f	2-[2-Dietoxifosforil-2-trifenilestannil-1-(3-piridil)etil]-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	237
ta-228	2-(2-Dietoxifosforil-2-etoxicarbonil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	238
ts-228	2-(2-Dietoxifosforil-2-etoxicarbonil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	240
ta-232c	2-(2-Dietoxifosforil-1-isopropil-2-metiletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	241
ts-232c	2-(2-Dietoxifosforil-1-isopropil-2-metiletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	242
ta-232e	2-(2-Dietoxifosforil-2-metil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	243
ts-232e	2-(2-Dietoxifosforil-2-metil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina.....	244
s-233	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-amino-3-benciloximetil-4-fosfonobutanoato de etilo.....	245
ac-234	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-(2-Dietoxifosforil)ciclopentilglicinato de etilo.....	246
ac-235	Hidrocloruro de (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-(2-fosfonociclopentil)glicina.....	246
a-236c	2-Amino-4-dietoxifosforil-3-isopropilpentanoato de etilo.....	247
sa-236c	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-isopropilpentanoato de etilo.....	248
aa-236e	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenil-4-metilbutanoato de etilo.....	248
as-236e	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenilpentanoato de etilo.....	249
sa-236e	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenilpentanoato de etilo.....	249
ss-236e	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenilpentanoato de etilo.....	250
s-238	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2- <i>N-terc</i> -Butoxicarbonilamino-4-dietoxifosforil-3-fenilbutanoato de etilo.....	250
t-239	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5- <i>N-terc</i> -Butoxicarbonilamino-2-etoxi-4-fenil-2-oxo-1,2-oxafosforinano.....	251

<i>ac-240</i>	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butoxicarbonil-(2-dietoxifosforil)ciclopentilglicinato de etilo.....	251
<i>cc-241</i>	(3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> ,7 <i>S</i>)-(4-Etoxi-4-oxo-octahidro-5-oxa-4λ ⁵ -fosfa-inden-7-il)-carbamato de <i>tert</i> -butilo.....	252
<i>as-242c</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butoxicarbonilamino-4-dietoxifosforil-3-isopropilpentanoato de etilo.....	253
<i>sa-242e</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butoxicarbonilamino-4-dietoxifosforil-3-fenilpentanoato de etilo.....	253
<i>tc-243c</i>	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5- <i>N</i> - <i>tert</i> -butoxicarbonilamino-2-etoxi-4-isopropil-3-metil-2-oxo-1,2-oxafosforinano.....	254
<i>ct-243e</i>	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butoxicarbonilamino-2-etoxi-4-fenil-3-metil-2-oxo-1,2-oxafosforinano.....	255
<i>cc-244</i>	(3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> ,7 <i>S</i>)-7-Amino-4-oxo-octahidro-5-oxa-4λ ⁵ -fosfa-inden-4-ol	256
<i>s-245</i>	Ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-amino-2-fenil-4-hidroxi-3-metilbutilfosfónico.....	257
<i>t-246</i>	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-amino-4-fenil-5-metil-2-oxo-1,2-oxafosforinano.....	258
<i>s-247</i>	Ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-3-metilbutilfosfónico.....	259
<i>c-248</i>	(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-amino-3-fenil-5-metil-2-oxo-1,2-oxafosforinano.....	259
Capítulo VI: CONCLUSIONES		261
APÉNDICES		267
1. Publicaciones		269
2. Tablas.....		273
3. Espectros seleccionados.....		277

ABREVIATURAS

<i>a</i>	anti
Ac	acetilo
ACBD	ácido aminociclobutano-1,3-dicarboxílico
ACPA	ácido 2-amino-3-(3-carboxi-5-metil-4-isoxazolil)propiónico
ACPC	ácido aminociclopropanocarboxílico
ACPD	ácido aminociclopentano-1,3-dicarboxílico
ACPT	ácido 1-aminociclopentano-1,3,4-tricarboxílico
AIBN	azaisobutironitrilo
AIDA	ácido 1-aminoindan-1,5-dicarboxílico
Al	alilo
Ala	alanina
AMPA	ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazolil-4-propiónico
AMPc	adenosina-3':5'-monofosfato cíclico
AP3	ácido 2-amino-3-fosfonopropanoico
AP4	ácido 2-amino-4-fosfonobutanoico
AP5	ácido 2-amino-5-fosfopentanoico
AP6	ácido 2-amino-6-fosfohexanoico
AP7	ácido 2-amino-7-fosfheptanoico
APCBu	ácido 1-amino-2-fosfometilciclobutanocarboxílico
APCPe	ácido 1-amino-2-fosfometilciclopentanocarboxílico
APCPr	ácido 1-amino-2-fosfometilciclopropanocarboxílico
APDC	ácido 4-aminopirrolidina-2,4-dicarboxílico
Ar	aromático
ATD	dominio <i>N</i> -terminal extracelular
atm	atmósfera
ATPA	ácido 2-amino-3-(5- <i>terc</i> -butil-3-hidroxi-4-isoxazolil)propiónico
ax	axial
Bn	bencilo
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
BPB	<i>N</i> -(bencilproil)aminobenzofenona
BSA	<i>N,O</i> -bis-trimetilsililacetamida.
<i>i</i>-Bu	isobutilo
<i>terc</i>-Bu	<i>terc</i> -butilo
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butil-litio
Bz	benzoílo

c	cuadruplete
<i>c</i>	cis
°C	grado centígrado
calc.	calculado
CAN	nitrate de cerio y amonio
CBPG	2-(3'-carboxibiciclopentil)glicina
Cbz	benciloxicarbonilo
CCF	cromatografía en capa fina
CCG	carboxiciclopropilglicina
col.	colaboradores
COSY	espectroscopia de correlación
CPG	4-carboxifenilglicina
CPP-ene	ácido 3-(<i>E</i>)-(2-carboxipiperazina-4-il)-propenil-1-fosfónico
CPPG	α -ciclopropil-4-fosfonofenilglicina
d	doblete
δ	desplazamiento químico
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCG	2-(2,3-dicarboxiciclopropil)glicina
DCPG	3,4-dicarboxifenilglicina
dd	doble doblete
ddd	doble doblete doblete
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DEPT	incremento sin distorsión por transferencia de polarización (<i>Distorsionless enhancement by polarization transfer</i>)
desc.	descompone
DHPG	3,5-dihidroxifenilglicina
DIBAL-H	hidruro de di-isobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMS	dimetilsulfuro
DMSO	dimetilsulfóxido
DMT	dimetoxinitrilo
DPPA	difenilfosforilazida
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dsp	doble septuplete

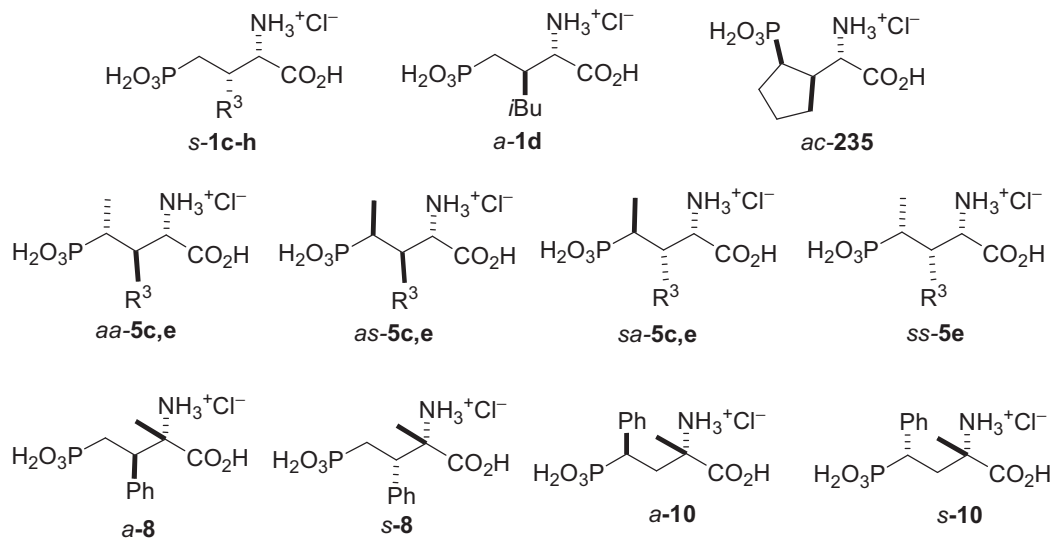
dt	doble triplete
E	electrófilo
ec	ecuatorial
EC₅₀	concentración de agonista que produce el 50% del efecto máximo
e.d.	exceso diastereomérico
e.e.	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
EM	espectro de masas
enc.	encontrado
equiv	equivalente
Et	etilo
FAB	bombardeo con átomos rápidos. (<i>Fast atom bombardment</i>)
Fmoc	fluorenilmetiloxycarbonil
FmocONSu	<i>N</i> -(9-fluorenilmetiloxycarboniloxy)succinimida
g	gramo
GABA	ácido γ -aminobutírico
Gly	glicina
h	hora
Hep	heptilo
HMDS	hexametildisilazano
HMPA	hexametilfosforotriamida
HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i>
Hz	hercio
iGluR	receptor ionotrópico de glutamato
IP₃	inositol 1,4,5-trifosfato
IR	espectroscopia infrarroja
<i>J</i>	constante de acoplamiento
KAIN	ácido kaínico
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
LDA	diisopropilamiduro de litio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
LTD	depresión a largo plazo
LTP	potenciación a largo plazo
m	multiplete
MAP4	ácido α -metil-2-amino-4-fosfonobutanoico
mayor.	compuesto mayoritario
MCCG	α -metil-2-(carboxiciclopropil)glicina

MCG	2-(2-carboxi-3-metoximetilciclopropil)glicina
MCPG	α -metil-4-carboxifenilglicina
Me	metilo
Mes	mesitilo
mGluR	receptor metabotrópico del ácido glutámico
min	minuto
minor.	compuesto minoritario
mL	mililitro
MNDO	<i>modified neglect of differential overlap</i>
MPEP	2-metil-6-(feniletinil)piridina
MPPG	α -metil-4-fosfonofenilglicina
Ms	metanosulfonilo
MSOP	α -metilserina-O-fosfato
<i>m/z</i>	relación masa/carga
NaHDMS	hexametildisilazida de sodio
NBQX	2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoil-benzo[f]quinoxalina
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NFSi	<i>N</i> -Fluorobencenosulfonimida
NMDA	ácido <i>N</i> -metil-D-aspartico
NOE	efecto nuclear overhauser
<i>N-Su</i>	<i>N</i> -Succinimida
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
OTBS	<i>tert</i> -butilmetilsililéter
pág.	página
PBH	pinacolborano
PBP	proteína periplásmica bacteriana
PCC	clorocromato de piridinio
PCCG	2-(2'-carboxi-3'-fenilciclopropil)glicina
PCG	2-(2'-fosfonociclopropil)glicina
PDC	dicromato de piridinio
<i>Pf</i>	punto de fusión
Ph	fenilo
Pht	ftalimida
PLC	fosfolipasa C
PM3	<i>parametric method 3</i>
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
PPG	fosfonofenilglicina
ppm	partes por millón

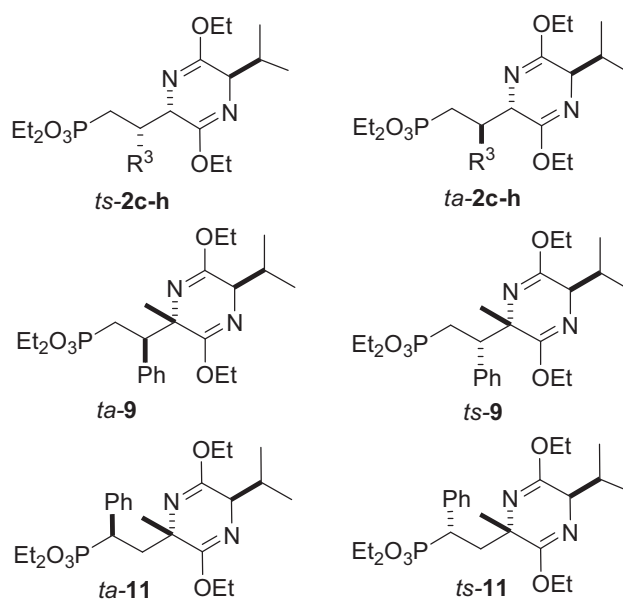
<i>i</i>-Pr	isopropilo
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	piridina
q	quintuplete
RMN	resonancia magnética nuclear
Rto.	rendimiento
s	singlete
s	sin
Ser	serina
L-SOP	<i>O</i> -fosfo-L-serina
sp	septuplete
t	triplete
<i>t</i>	trans
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
TBS	<i>terc</i> -butilsililo
<i>t</i>-Bu	<i>terc</i> -butilo
TCDI	tiocarbonildiimidazol
td	triple doblete
Tf	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletiléndiamina
TMS	trimetilsililo
trisil-N₃	2,4,6-triisopropilbencilsulfonilazida
Trp	triptófano
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
Val	valina

ÍNDICE DE ESTRUCTURAS

Fosfonoaminoácidos



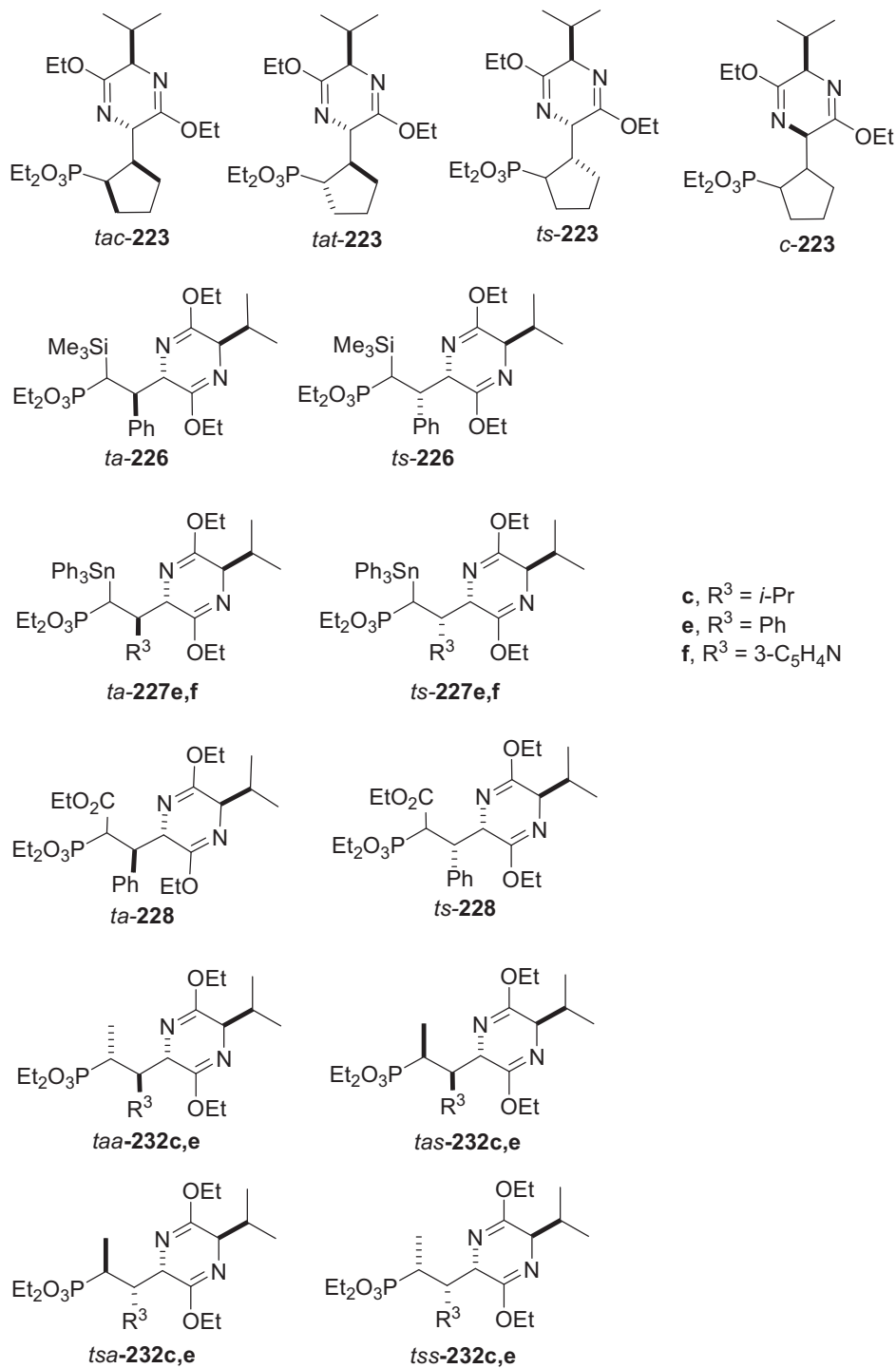
Éteres de bislactima



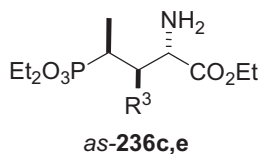
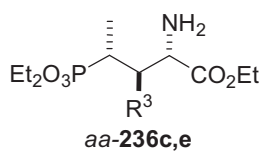
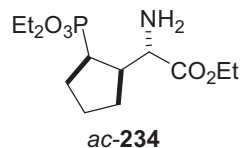
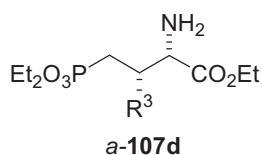
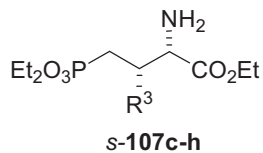
c, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$
d, $\text{R}^3 = i\text{-Bu}$
e, $\text{R}^3 = \text{Ph}$

f, $\text{R}^3 = 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$
g, $\text{R}^3 = 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}$
h, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{OBn}$

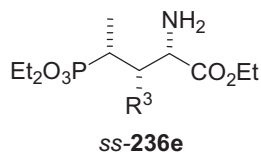
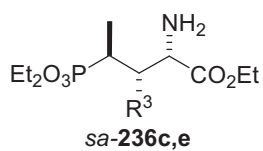
Éteres de bislactima



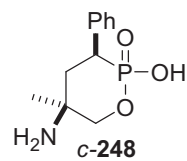
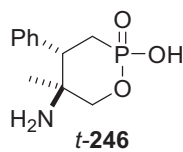
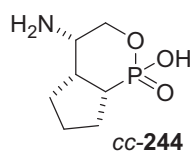
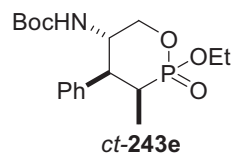
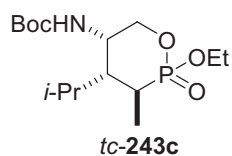
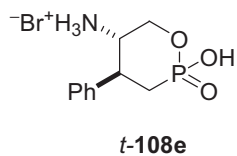
Aminoésteres



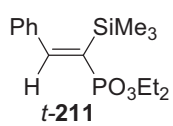
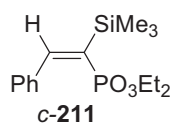
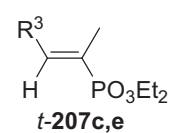
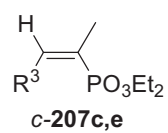
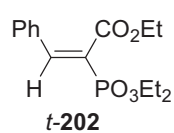
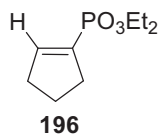
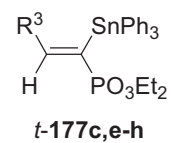
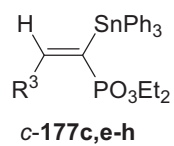
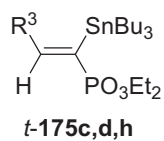
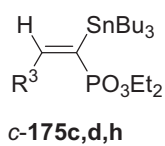
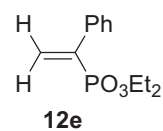
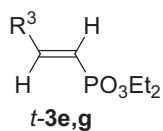
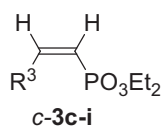
c, R³ = *i*-Pr
d, R³ = *i*-Bu
e, R³ = Ph
f, R³ = 3-C₅H₄N
g, R³ = 2-C₄H₃S
h, R³ = CH₂OBn



Oxafosforinanos



Vinilfosfonatos



c, R³ = *i*-Pr
d, R³ = *i*-Bu
e, R³ = Ph

f, R³ = 3-C₅H₄N
g, R³ = 2-C₄H₃S
h, R³ = CH₂OBn
i, R³ = CH₂NPh

Capítulo I:
INTRODUCCIÓN

Potencial farmacológico de los agonistas y antagonistas de los receptores del ácido glutámico

Los aminoácidos excitatorios constituyen el grupo más importante de neurotransmisores que intermedian en la excitación sináptica del sistema nervioso central. El principal neurotransmisor excitatorio de este sistema es el ácido glutámico. Su interacción con múltiples proteínas, sistemas de transporte y enzimas, en la práctica totalidad de las neuronas, ha dificultado el estudio de su biosíntesis, de su degradación y de sus receptores específicos. Actualmente se reconoce que los receptores del ácido glutámico (GluRs) intervienen tanto en la transmisión sináptica rápida en las rutas excitatorias como en la modulación de la plasticidad sináptica, a la vez que intermedian en los procesos de degeneración e incluso de muerte neuronal. Así, se considera que una hiperactividad en estos sistemas, debida a niveles anormales de ácido glutámico, se encuentra estrechamente relacionada con un amplio rango de desórdenes neurológicos con amplia incidencia social, entre los que se pueden incluir, la epilepsia, las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, la corea de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica y está implicada en el daño neuronal observado después de episodios de isquemia y de hipoglucemia. Es por ello que los agonistas y antagonistas de los GluRs tienen un gran interés terapéutico. Mientras que los antagonistas son potenciales anticonvulsionantes, ansiolíticos, relajantes musculares y agentes neuroprotectores, los agonistas podrían tener utilidad en el tratamiento de problemas relacionados con el aprendizaje y la formación de la memoria.¹

Son numerosas las publicaciones que recogen el esfuerzo realizado tanto en la síntesis como en la evaluación de las relaciones estructura-actividad de nuevos análogos del ácido glutámico. Ya en los primeros estudios realizados se demostró la presencia del grupo 2-aminoacético (glicina) en la mayoría de los nuevos ligandos, que, a su vez, debían contar con otro grupo ácido, capaz de una gran variabilidad estructural, separado por una cadena de dos a cinco eslabones. Diversos experimentos electrofisiológicos y de afinidad de radioligandos en membranas cerebrales permitieron establecer distintos GluRs, que se han podido determinar recientemente mediante la técnica de clonado molecular.²

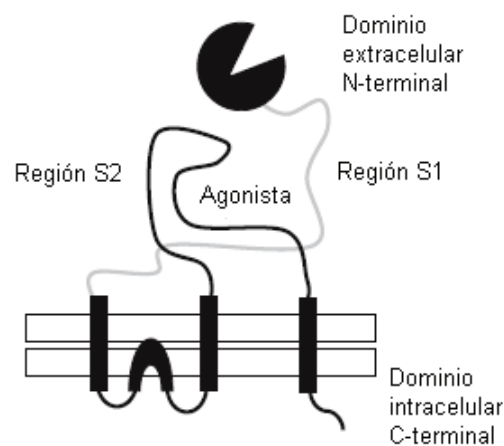
-
- 1 (a) *CNS Neurotransmitters and Neuromodulators: Glutamate*, Stone, T. W. (Ed.), CRC, New York, 1995. (b) Parthasarathy, H. S., Ed. *Nature* **1999**, 399 (Suppl.), A1-A47.
 - 2 Hollmann, M.; Heinemann, S. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1991**, 31, 401.

Se distinguen dos grandes familias de receptores del ácido glutámico: los receptores ionotrópicos (iGluRs), o ensamblajes de proteínas transmembranares que constituyen canales iónicos y los receptores metabotrópicos (mGluRs), que regulan indirectamente las señales eléctricas mediante su influencia en los procesos metabólicos intracelulares a través de proteínas G.

Receptores ionotrópicos del ácido glutámico

Los receptores ionotrópicos del ácido glutámico (iGluRs) son complejos macromoleculares que conforman canales iónicos a través de la membrana. Dichos complejos están formados por la unión de varias subunidades que comparten una estructura común. Estas subunidades básicas contienen una región hidrófoba que consta de tres dominios transmembranares denominados MI, MIII y MIV, y una porción reentrante en la membrana, el dominio MII, que confiere las distintas selectividades iónicas al canal. Los dominios III y IV están unidos por una larga cadena aminoacídica extracelular, lo que configura la región llamada S₂. Además constan de un fragmento extracelular N-terminal (región S₁) y un extremo intracelular C-terminal, donde se produce la interacción con proteínas intracelulares. El sitio de unión del ligando se localiza entre la región formada por el extremo N-terminal (S₁) y la cadena que une los dominios III y IV (S₂).³

Figura 1. Representación esquemática de un miembro de la familia de los receptores ionotrópicos.⁴



- 3 (a) Bigge, C. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 441. (b) Armstrong, N.; Sun, Y; Chen, G. Q; Gouaux E. *Nature* **1998**, 395, 913. (c) Mayer, M. L. Armstrong, N. *Annu. Rev. Physiol.* **2004**, 66, 161.
- 4 Kew, J. N. C.; Kemp, J. A. *Psychopharmacology* **2005**, 179, 4.

La interacción selectiva con diferentes agonistas ha permitido clasificar a los iGlu en tres grupos: receptores sensibles al ácido *N*-metil-D-aspartico (receptor NMDA), receptores sensibles al ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (receptor AMPA) y receptores sensibles al ácido kaínico (receptor KAIN).

Receptores NMDA

El receptor NMDA⁵ se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y participa en procesos fisiológicos de vital importancia, tales como el desarrollo y la plasticidad neuronal, la percepción sensorial, así como en diversos procesos patológicos como la muerte neuronal. Interviene en funciones cerebrales complejas, determinantes de la plasticidad sináptica, modulando la eficacia sináptica o la excitabilidad de la membrana en lugar de excitar o de inhibir directamente a las neuronas postsinápticas. Así, su actividad es necesaria en la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP, long term potentiation) y la depresión a largo plazo (LTD, long term depression), considerados mecanismos básicos del aprendizaje y de la formación de la memoria.⁶ El receptor NMDA es sumamente complejo, ya que es un heterodímero que puede estar formado hasta por siete tipos de subunidades; NR1, NR2A-D y NR3A-B, aunque se cree que se requieren como mínimo dos subunidades NR1 y dos subunidades NR2 para obtener receptores funcionales. Conforman un canal permeable a cationes mono- y divalentes (mayoritariamente Na^+ y Ca^{+2}), que se encuentra inhibido por el Mg^{+2} en las concentraciones normales extracelulares. El receptor requiere la glicina como co-agonista para su activación⁷ y dispone de varios lugares susceptibles de modulación; ciertas poliaminas, al igual que la glicina, modulan positivamente el canal, mientras que el cinc y un exceso de protones lo modulan negativamente. Así, la actividad del receptor puede verse modificada por la acción de agonistas, antagonistas competitivos y no competitivos del sitio activo del ácido glutámico, agonistas o antagonistas del centro de reconocimiento de la glicina y bloqueadores del canal de iones, entre otros.⁸

5 (a) *The NMDA Receptor*, Watkins, J. C.; Collingridge, G. L. Eds., Oxford University, Oxford, UK, 1994. (b) McBain, C. J.; Mayer, M. L. *Physiol. Rev.* **1994**, *74*, 723.

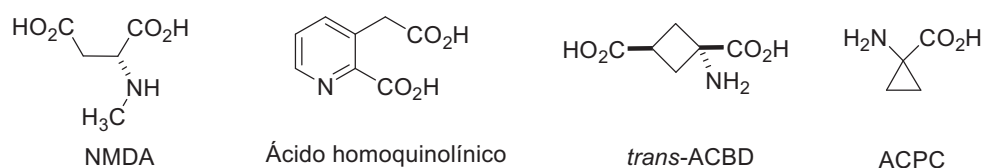
6 (a) McNaughton, B. L. *Annu. Rev. Physiol.* **1993**, *55*, 375. (b) Bliss, T.V.; Collingridge, G. L. *Nature* **1993**, *361*, 31.

7 Kemp, J. A.; Lesson, P. D. *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, *114*, 322.

8 Wong, E. H.; Kemp, J. A. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1991**, *31*, 401.

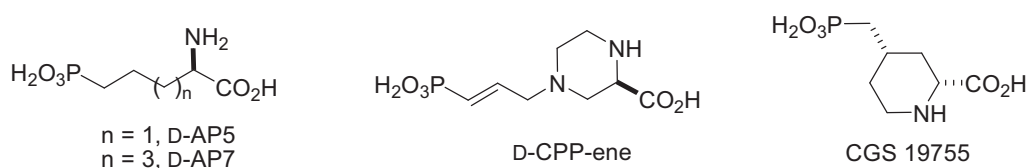
Entre los agonistas selectivos del sitio activo del ácido glutámico, además del ácido *N*-metil-D-aspartico, se encuentran algunos análogos conformacionalmente restringidos de los ácidos glutámico y aspártico, como el ácido homoquinolínico y el ácido *trans*-1-aminociclobutano-1,3-dicarboxílico (*trans*-ACBD). Por otro lado, son agonistas del centro de reconocimiento de glicina, la D-serina y el ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACPC).

Figura 2. Agonistas de los receptores NMDA.



Los antagonistas del receptor NMDA poseen interesantes propiedades farmacológicas (carácter anticonvulsionante, relajante muscular, gran eficacia en la prevención de la degeneración neuronal por excitotoxicidad, etc.) por lo que ya existen varios fármacos patentados y en las últimas etapas de desarrollo clínico. Dentro de los antagonistas competitivos más potentes se encuentran los ácidos fosfónicos D-AP5, D-AP7, 2*R*-CPP-ene y CGS19755 (véase la figura 3), los cuales presentan una serie de similitudes estructurales: casi todos ellos pertenecen a la serie D (no natural) de los aminoácidos y presentan un grupo ácido fosfónico separado de la unidad básica, glicinato, por una cadena de más de tres eslabones. Además, las formas insaturadas o con conformaciones restringidas por la presencia de sustituyentes o anillos lipofílicos presentan mayor potencia, selectividad y accesibilidad al sistema nervioso central.⁹

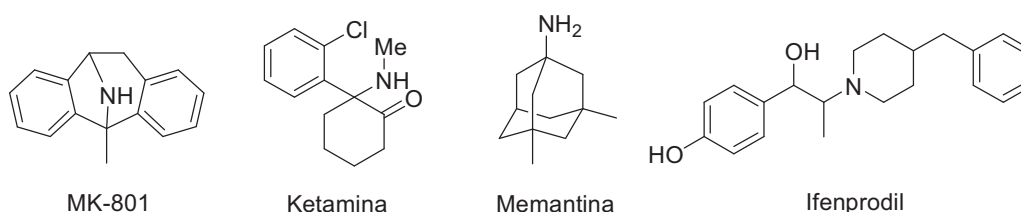
Figura 3. Antagonistas competitivos de los receptores NMDA.



9 (a) Li, J. H.; Bigge, C. F.; Willianson, R. M.; Borosky, S. A.; Vartaniam, M. G.; Ortwine, D. F. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1955. (b) Müller, W.; Kipper, P.; Lowe, D. A.; Urwyler, S. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 2026.

Existe un gran número de agentes que actúan como antagonistas no competitivos del receptor NMDA. Entre ellos, la amina policíclica MK-801 (dizocilpina) actúa como bloqueador del canal iónico y ha sido extensamente estudiado en numerosos modelos animales de epilepsia e isquemia demostrando su efectividad, aunque se han documentado algunos efectos adversos debido a su alta afinidad y su baja reversibilidad.¹⁰ Otros bloqueadores del canal de iones, aunque con menos afinidad, son Ketamina (utilizado como anestésico) y Memantina¹¹, fármaco aprobado en Europa y Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El desarrollo de antagonistas no competitivos capaces de mostrar selectividad entre los diferentes subtipos de receptores NMDA como es el caso de Ifenprodil¹², resulta de gran interés ya que estos compuestos muestran menor número de efectos adversos.

Figura 4. Antagonistas no competitivos de los receptores NMDA.



Receptores AMPA

Los receptores AMPA están formados por cuatro subunidades GluR1-4 y actúan a manera de canal para el ingreso a la célula de Ca^{2+} y Na^+ y la salida de K^+ . Estas subunidades existen en dos isoformas, llamadas *flip* y *flop*, las cuales confieren, respectivamente, cinéticas de desensibilización lentas y rápidas al receptor. Las formas *flip* predominan en los estadios tempranos del desarrollo, mientras que las isoformas *flop* aparecen en los tardíos. Los receptores AMPA en las sinapsis glutamatergicas median la transmisión de baja frecuencia y están implicados, junto con los receptores NMDA, en procesos de formación de la memoria.

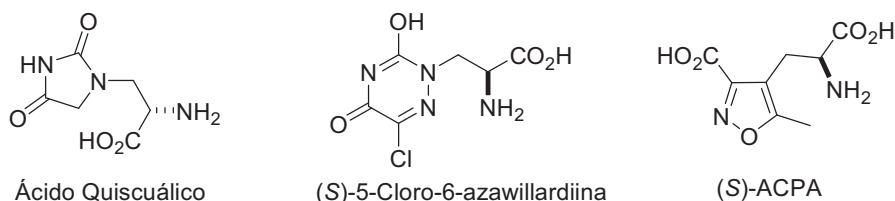
10 Bräuner-Osborne, H.; Egebjerg, J.; Nielsen, E.; Madsen, U.; Krosggaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2609.

11 Farlow, M. R. *Geriatrics* **2004**, *59*, 22.

12 (a) Williams, K. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 851. (b) Chenard, B. L.; Menniti, F. S. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5*, 381.

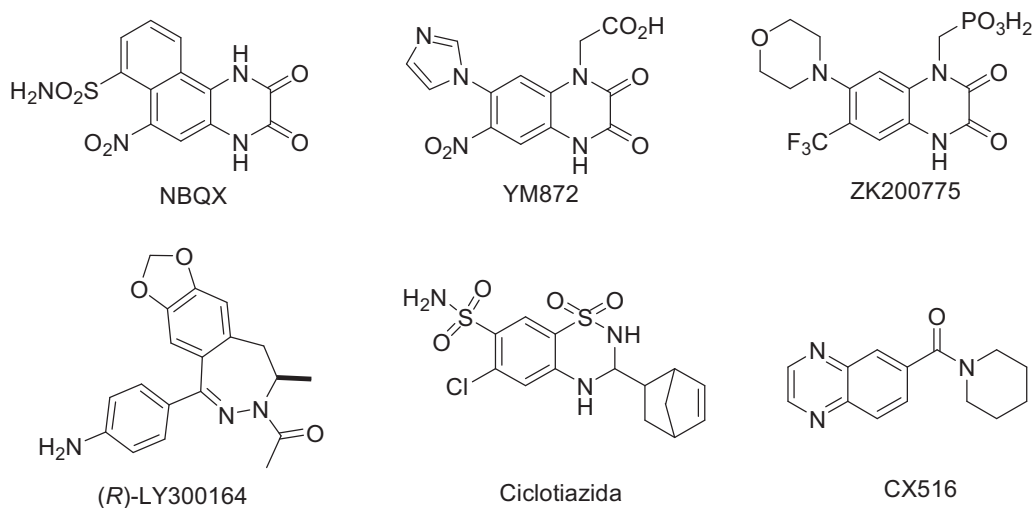
Además de los ácidos kaínico y domoico, se han identificado varias moléculas que activan los receptores AMPA con cierta selectividad, muchos de los cuales son estructuras derivadas del ácido quisquálico, o de willardiina, como (S)-5-cloro-6-azawillardiina, y análogos de AMPA entre los que se incluye (S)-ACPA.

Figura 5. Agonistas de los receptores AMPA.



El estudio farmacológico de los receptores AMPA¹³ se ha visto obstaculizado por la carencia de antagonistas selectivos. Agentes derivados de quinoxalindionas como NBQX son potentes antagonistas competitivos de los receptores AMPA pero también muestran afinidad por los receptores KAIN.¹⁴ A partir de estas estructuras se han desarrollado ligandos cada vez más potentes y selectivos como YM872 y ZK200775, los cuales han entrado en ensayos clínicos para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares (ACV isquémico). Derivados de benzodiazepinas, como LY300164 (Talampanel) han mostrado ser antagonistas no competitivos muy selectivos y con propiedades terapéuticas en el tratamiento de la epilepsia.¹⁵ La actividad del receptor puede ser también regulada mediante moduladores alostéricos, algunos de ellos son la Ciclotiazida y las denominadas AMPAkinas, como CX516,¹⁶ estructuras derivadas del agente nootrópico Aniracetam.

-
- 13 Para una revisión ver: Stensbol, T. B.; Madsen, U.; Krosgaard-Larsen, P. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 857.
- 14 (a) Honoré, T.; Davies, S. N.; Drejer, J.; Fletcher, E. J.; Jacobsen, P.; Lodge, D.; Nielsen, F. E. *Science* **1988**, *241*, 701. (b) Honoré, T.; Drejev, J.; Nielsen, E. O.; Nielsen, M. *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 3207.
- 15 Langan, Y. M.; Lucas, R.; Jewell, H.; Toublanc N.; Schaefer, H.; Sander, J. W. A. S.; Patsalos, P. N. *Epilepsia* **2003**, *44*, (1), 46.
- 16 Danysz, W. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2002**, *3*, 1081.

Figura 6. Antagonistas y moduladores del receptor AMPA.

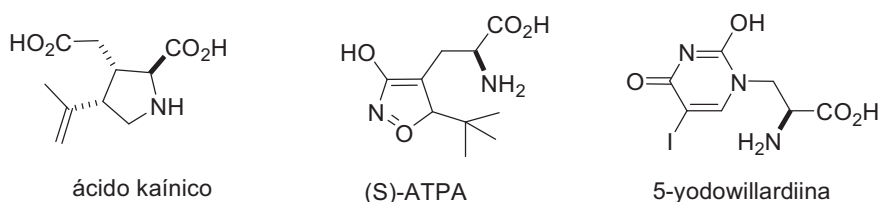
Receptores KAIN

El receptor KAIN forma un canal selectivo para K^+ y Na^+ . Existen 5 tipos de subunidades del receptor, denominadas GluR5-7 y KA1-2, que pueden asociarse de diferentes maneras para formar un tetrámero. De forma diferente a lo que se observa para los receptores NMDA y AMPA, los receptores KAIN se localizan tanto presinápticamente como postsinápticamente. El papel fisiológico que desempeñan es menos conocido, debido a la falta de agentes farmacológicos que permitan su activación específica, ya que la mayoría de los ligandos también muestran actividad frente a los receptores AMPA. Estudios recientes han propuesto que también pueden ejercer efectos de carácter metabotrópico.¹⁷

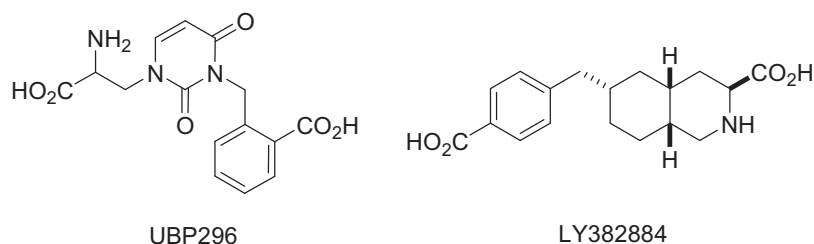
Además de los ácidos kaínico y domoico, se han identificado varias moléculas que activan el receptor con cierto grado de selectividad,¹⁸ entre ellos figuran (*S*)-ATPA, y algunos derivados de willardiina como 5-yodowillardiina los cuales muestran una alta afinidad por los subtipos iGluR5.

¹⁷ Rodríguez-Moreno, A.; Lerma, J. *Neuron* **1998**, *20*, 1211.

¹⁸ Lerma, J.; Paternain, A. V.; Rodríguez-Moreno, A.; López-García, J. C. *Physiol. Rev.* **2001**, *81*, 971.

Figura 7. Agonistas del receptor KAIN.

Hasta hace poco tiempo se disponía de muy pocos antagonistas selectivos del receptor, ya que las quinoxalindionas como NBQX bloquean también la actividad de los receptores AMPA. Sin embargo, actualmente se dispone de algunos antagonistas selectivos como UBP296. El desarrollo reciente de nuevos antagonistas ha permitido desvelar su importancia como agentes terapéuticos para el tratamiento de la epilepsia. En este sentido, derivados de decahidroisoquinolonas, como LY382884, han mostrado su eficacia como anticonvulsionantes.¹⁹

Figura 8. Antagonistas del receptor KAIN.

Receptores metabotrópicos del ácido glutámico

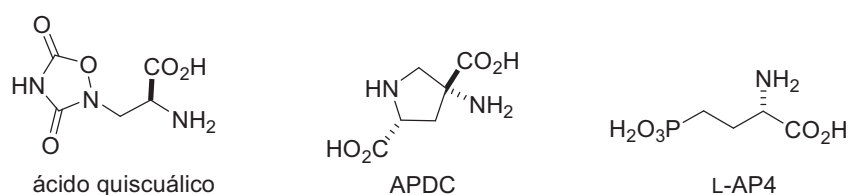
Los receptores metabotrópicos (mGluRs)²⁰ se identificaron en la segunda mitad de los años 80 y, a diferencia de los iGluRs, su activación no origina la apertura de un canal intrínseco, sino que regulan la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal a través de la activación o inhibición de varios sistemas efectores acoplados a proteínas G. Por esta razón, los efectos de la activación de esta clase de receptores son más lentos al inicio y su duración de acción es mayor, por lo cual pueden modular la actividad neuronal a través de un mayor período de

¹⁹ Lerma, J. *Neurología*, **2004**, *19*, (3), 106.

²⁰ Revisiones recientes: (a) Monn, J. A.; Johnson, M. P.; Schoepp, D. D. *Metabotropic glutamate receptors*, en *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*; Sibley, D. R.; Hanin, I.; Kuhar, M.; Skolnick, P.; Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, N. J. **2007**, *1*, 421. (b) Bräuner-Osborne, Wellendorph, P.; Jensen, A. A. *Curr. Drug Targets* **2007**, *8*, 169.

tiempo. El primer receptor metabotrópico fue clonado en 1991 y hasta ahora se han llegado a clonar ocho subtipos distintos de receptores (mGlu1-8). Los distintos tipos de mGluRs se han establecido mediante la elucidación de sus mecanismos de transducción (en líneas celulares recombinantes expresando clones de un único receptor), en base a la similitud de secuencia y gracias a la caracterización de sus agonistas selectivos. De esta manera, los receptores metabotrópicos se dividen en tres grupos. Los receptores del Grupo I presentan una gran afinidad por el ácido quisquálico y se acoplan positivamente a la fosfolipasa C (PLC). Por el contrario, los receptores del Grupo II inhiben la adenilato ciclasa y son activados selectivamente por APDC y por las carboxiciclopropilglicinas (CCG-I y DCG-IV). Finalmente, los receptores del Grupo III son insensibles al APDC y se activan selectivamente por el L-AP4, y también se acoplan mediante la inhibición de la formación del AMPc. Actualmente, se considera que el Grupo I intermedia los procesos de incremento de la excitabilidad neuronal, mientras que los Grupos II y III modulan la depresión de la eficacia sináptica.

Figura 9. Agonistas de los receptores metabotrópicos.

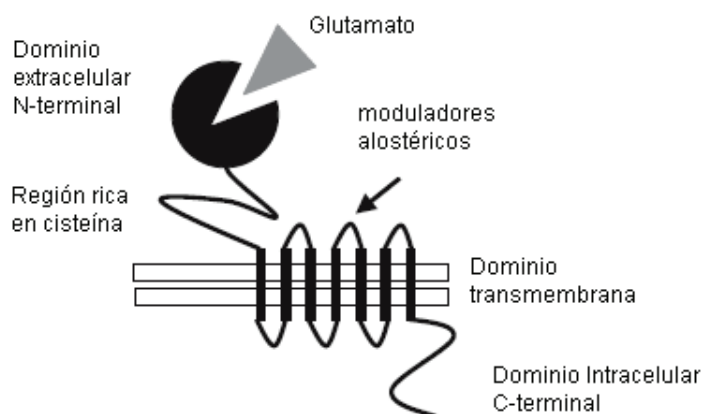


El clonado de los receptores reveló que presentan una secuencia de aminoácidos bastante similar (70% de homología dentro del mismo grupo, 40-45% entre los diferentes grupos), pero carecen de homología con otros receptores acoplados a proteínas G. Por tanto, desde el punto de vista genético, constituyen una nueva familia de receptores denominada familia 3 o familia C.²¹ Esta familia también incluye al receptor metabotrópico de GABA (GABA_B), receptores de feromonas y a ciertos receptores sensibles a Ca²⁺. La estructura común de esta familia de receptores, compartida por el resto de receptores acoplados a proteínas G, consta de un gran dominio *N*-terminal extracelular (ATD), el cual está involucrado en el reconocimiento de los agonistas selectivos, un dominio transmembranar heptahelicoidal, formado por siete segmentos (TMI-VII)

4 Kew, J. N. C.; Kemp, J. A. *Psychopharmacology* **2005**, *179*, 4.
 21 Bockaert, J.; Pin J.-P. *EMBO J.* **1999**, *18*, 1723.

conectados entre sí por tres bucles intracelulares y tres bucles extracelulares (véase la figura 10). Además presentan un dominio *C*-terminal intracelular y una región rica en residuos de cisteína (CRR) que conecta el extremo *N*-terminal con el dominio transmembranar.

Figura 10. Representación esquemática de un miembro de la familia de los receptores metabotrópicos.⁴



En 1993 O'Hara y col.²² propusieron que el dominio extracelular de los mGluRs era estructuralmente similar al de muchas proteínas periplásmicas bacterianas (PBPs) y propusieron un modelo en el que dicha región *N*-terminal forma dos lóbulos interconectados. La unión del agonista induce el cierre de los dos lóbulos atrapando al ligando en la cavidad formada por ellos. De esta manera, el receptor pasa de una conformación “abierta” a una conformación “cerrada”. La publicación de las estructuras cristalinas del ATD de los mGlu1, tanto en presencia como en ausencia de ácido glutámico y del antagonista α -metil-4-carboxifenilglicina (MCPG),²³ y también de los mGlu3 y del mGlu7²⁴ han confirmado este modelo para el sitio de unión del ligando. La región formada por

- 4 Kew, J. N. C.; Kemp, J. A. *Psychopharmacology* **2005**, *179*, 4.
- 22 O'Hara, P. J.; Sheppard, P. O.; Thøgersen, H.; Venezia, D.; Haldeman, B. A.; McGrane, V.; Houamed, K. M.; Thomsen, C.; Gilbert, T. L.; Mulvihill, E. R. *Neuron* **1993**, *11*, 41.
- 23 (a) Kunishima, N.; Shimada, Y.; Tsuji, Y.; Sato, T.; Yamamoto, M.; Kumasaka, T.; Nakanishi, S.; Jingami, H.; Morikawa, K. *Nature* **2000**, *407*, 971. (b) Tsuchiya, D.; Kunishima, N.; Kamiya, N.; Jingami, H.; Morikawa, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 2660.
- 24 (a) Muto, T.; Tsuchiya, D.; Kunishima, N.; Morikawa, K.; Jingami, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 2359. (b) Muto, T.; Tsuchiya, D.; Kunishima, N.; Morikawa, K.; Jingami, H. *Acta Cryst.* **2007**, *F63*, 627.

el extremo *C*-terminal y los bucles intracelulares constituye el lugar de reconocimiento de la proteína G y donde tiene lugar el anclaje de diversas proteínas intracelulares (Homer, PICK1).²⁵ Actualmente se acepta que los mGluRs forman homodímeros estabilizados mediante enlaces disulfuro e interacciones de tipo hidrofóbico. En ausencia de ligando, los ATD se encuentran físicamente separados. La interacción con el agonista provoca una rotación que permite la aproximación de los mismos. Se cree que esta rotación activa la región transmembrana y desencadena los mecanismos de transducción intracelulares.⁴

Los primeros agentes farmacológicos que se desarrollaron para modificar la actividad de estos receptores eran agonistas y antagonistas competitivos, muchos de ellos eran de naturaleza aminoacídica, y presentaban analogías estructurales con el ácido glutámico. Estos agentes han permitido un gran avance en el estudio del papel fisiológico de los mGluRs, pero su utilidad en estudios *in vivo* se encuentra limitada por su perfil farmacocinético poco favorable. Por otro lado, la similitud entre los diferentes subtipos dificulta la identificación de ligandos selectivos. Recientemente, se han identificado un gran número de sustancias, no relacionadas estructuralmente con el ácido glutámico, y que interaccionan con el dominio transmembrana actuando como moduladores alostéricos negativos o positivos. Los moduladores negativos actúan como antagonistas no competitivos, mientras que la mayoría de los moduladores positivos actúan incrementando la afinidad por el agonista. Estos ligandos muestran una mayor selectividad entre los diferentes subtipos y presentan mejores perspectivas desde el punto de vista farmacocinético.²⁶

Grupo I de los mGluRs

Dentro de este grupo se encuentran los subtipos mGlu1 y mGlu5, los cuales existen en varias isoformas. Ambos se acoplan a la proteína G_q, induciendo la activación de fosfolipasa C y la hidrólisis de fosfoinosítidos, con la consiguiente producción de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y de 1,2-diacilglicerol. El primero incrementa los niveles de calcio intracelular y, por tanto, estimula muchos procesos dependientes del mencionado ión, entre ellos la muerte celular programada (apoptosis).

4 Kew, J. N. C.; Kemp, J. A. *Psychopharmacology* **2005**, *179*, 4.

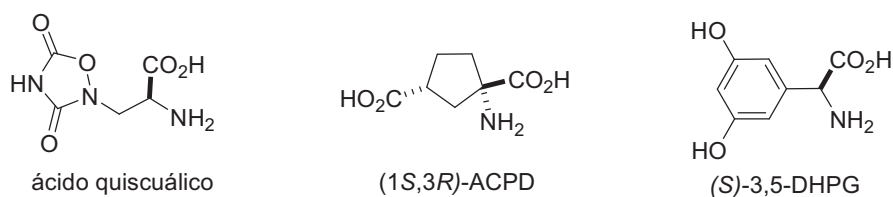
25 Pin, J.-P.; De Colle, C.; Bessis, A.-S.; Acher, F. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *277*.

26 Gasparini, F.; Spooren, W. Curr. *Neuropharm.* **2007**, *5*, 187.

Los mGluRs del grupo I se encuentran fundamentalmente en el sistema nervioso central presentando principalmente una localización postsináptica. Estos receptores desempeñan un papel muy importante, ya que regulan la transmisión sináptica rápida mediada por el ácido glutámico y están involucrados en fenómenos de plasticidad sináptica tales como potenciaciones y depresiones de largo plazo (LTP, LTD). Los mGluRs del grupo I también se encuentran fuera del cerebro, dentro de los terminales aferentes en la piel, donde juegan un papel importante en la percepción del dolor, en melanocitos, osteoblastos, células cardíacas y hepatocitos.²⁷

El agonista de los mGluRs del grupo I más potente descrito hasta el momento es el ácido quisquálico, pero su utilidad se ve limitada por su afinidad por los receptores AMPA. Actualmente se dispone de agonistas selectivos, como el ácido (1*S*,3*R*)-1-amino-ciclopentano-1,3-dicarboxílico (ACPD) y la (*S*)-3,5-dihidroxifenilglicina (DHPG) aunque no muestran selectividad entre los dos subtipos.

Figura 11. Agonistas de los mGluRs del grupo I.



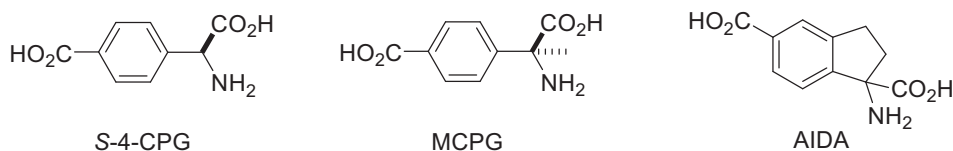
Por otro lado, se han identificado varios antagonistas selectivos que sí muestran diferente afinidad entre subtipos como el ácido 1-aminoindan-1,5-dicarboxílico (AIDA), que es selectivo para el subtipo mGlu1, y algunos derivados de fenilglicina como (*S*)-4-carboxifenilglicina (4-CPG) y α -metil-4-carboxifenilglicina (MCPG). Los antagonistas de los mGluRs del grupo I presentan un gran interés, porque no sólo aportan información sobre las funciones fisiológicas del receptor, sino que se ha demostrado su actividad como analgésicos, ansiolíticos y neuroprotectores.²⁸ Además, la activación mediante

²⁷ Pin, J.-P.; Galvez, T.; Prèzeau, L. *Pharmacol. Ther.* **2003**, *98*, 325.

²⁸ (a) Zhang, L.; Lu, Y.; Chen, Y.; Westlund, K. *JPET* **2002**, *300*, 149. (b) Klodzinska, A.; Tatarczynska, E.; Stachowicz, K.; Chojnacka-Wojcik, E. *J. Physiol. Pharmacol.* **2004**, *55*, 113. (c) Lyeth, B.; Qin-Zhi, G.; Shields, S.; Muizelaar, J. P.; Berman, R. *Exp. Neurol.* **2001**, *169*, 191.

agonistas induce actividad epileptiforme *in vitro*, mientras que los antagonistas tienen propiedades anticonvulsiantes.²⁹

Figura 12. Antagonistas de los mGluRs del grupo I.



Grupo II de los mGluRs

Este grupo incluye los subtipos mGlu2 y mGlu3, y, hasta el momento, no se han descrito isoformas. Se acoplan a proteínas G_i e inhiben la actividad de la adenilato ciclasa y de varios tipos de canales de calcio. Se encuentran fundamentalmente en el cerebro, tanto en el elemento presináptico como postsináptico de las sinapsis glutamatérgicas o GABAérgicas.²⁷

La importancia fisiológica de estos receptores ha sido estudiada mediante el empleo de agonistas selectivos, y se ha puesto de manifiesto que su activación puede ser beneficiosa para el tratamiento de diversos desórdenes neurológicos. Así, diversos agonistas selectivos de los mGluRs del grupo II han demostrado su eficacia en el tratamiento de diversos modelos animales de ansiedad así como de drogadicción y abstinencia. El biciclo LY354740 ha sido el primer agonista selectivo del grupo II que ha demostrado ejercer efectos farmacológicos en animales. Su actividad ansiolítica, no produce los efectos adversos asociados a las benzodiazepinas y además sus resultados en ensayos clínicos recientes son prometedores. Sus derivados LY379268 y LY389795 muestran actividad antipsicótica y neuroprotectora³⁰ y LY404039 se encuentra en fase dos de ensayos clínicos para el tratamiento de la esquizofrenia.³¹ Las carboxiciclopropilglicinas (CCGs) son análogos conformacionalmente restringidos del ácido glutámico en las que los grupos carboxilo pueden adoptar

²⁷ Pin, J.-P.; Galvez, T.; Prèzeau, L. *Pharmacol. Ther.* **2003**, *98*, 325.

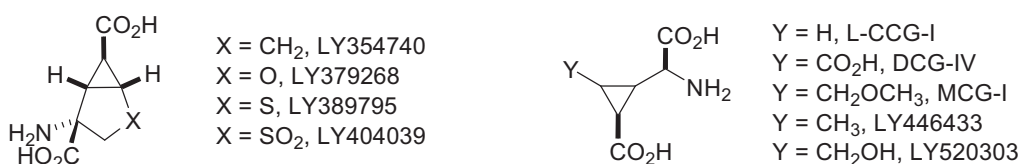
²⁹ Ure, J.; Baudry, M.; Perassolo, M. *J. Neurol. Sci.* **2006**, *247*, 1.

³⁰ Bruno, V.; Battaglia, G.; Copani, A.; D'Onofrio, M.; Di Iorio, P.; De Blasi, A.; Melchiorri, D.; Flor, P. J.; Nicoletti, F. *Blood Flow Metab.* **2001**, *21*, 1013.

³¹ Patil, S. T.; Zhang, L.; Martenyi, F.; Lowe, S. L.; Jackson, K. A.; Andreev, B. V.; Avedisova, A. S.; Bardenstein, L. M.; Gurovich, I. Y.; Morozova, M. A.; Mosolov, S. N.; Neznanov, N. G.; Reznik, A. M.; Smulevich, A. B.; Tochilov, V. A.; Johnson, B. G.; Monn, J. A.; Schoepp, D. D. *Nat. Med.* **2007**, *13*, 1102.

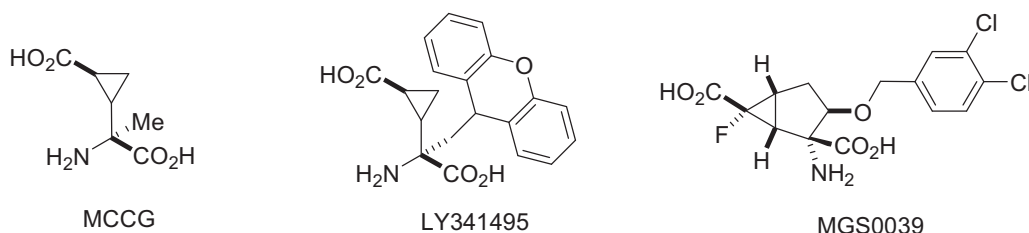
una conformación plegada o extendida. Estudios realizados con diversos isómeros de CCGs sugieren que las conformaciones extendidas presentan mayor potencia y selectividad. Se han realizado diversas modificaciones de esta estructura que han originado agentes como MCG-I, LY446433, y LY520303, estos dos últimos con actividad ansiolítica.^{20a}

Figura 13. Agonistas selectivos de los mGluRs del grupo II.



Muchos de los antagonistas descritos de los mGluRs del grupo II están relacionados estructuralmente con los agonistas disponibles. Así, derivados α -sustituidos de L-CCG-I, como MCGG (sustituido con un grupo metilo) y LY341495 (sustituido con un xanteno) presentan actividad antagonista sobre este tipo de receptores. Por otra parte, MGS0039, derivado del agonista LY354740, también es un antagonista que ha demostrado tener actividad antidepresiva. Actualmente, LY341495 ha sido identificado como el antagonista más potente. Su actividad antagonista depende de la concentración, ya que en el rango micromolar muestra afinidad frente a los receptores de tipo I y III. Esta característica lo convierte en un agente muy útil para el estudio del papel potencial de diferentes subtipos de receptores. Por otro lado, ha demostrado su actividad in vivo, bloqueando la acción farmacológica de los agonistas. Estudios en animales han demostrado que la administración de LY341495 es ansiogénica,³² aumenta la actividad motora³³ y exagera los comportamientos derivados de la abstinencia a la morfina³⁴.

-
- 20** (a) Monn, J. A.; Johnson, M. P.; Schoepp, D. D. *Metabotropic glutamate receptors*, en *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*; Sibley, D. R.; Hanin, I.; Kuhar, M.; Skolnick, P.; Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, N. J. **2007**, *1*, 421.
- 32** Linden, A.-J.; Bergeron, M.; Schoepp, D. D. *Neuropharmacology* **2005**, *49*, 120.
- 33** O'Neill, M. F.; Heron-Maxwell, C.; Conway, M. W.; Monn, J. A.; Ornstein, P. *Neuropharmacology* **2003**, *45*, 565.
- 34** Rasmussen, K.; Hsu, M.-A. Vandergriff, J. *Neuropharmacology* **2004**, *46*, 620.

Figura 14. Antagonistas selectivos de los mGluRs del grupo II.

Grupo III de los mGluRs

El grupo III está constituido por los receptores mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8, estos dos últimos presentan varias isoformas. Es el grupo más diverso y menos estudiado, debido, en parte, a la carencia de ligandos selectivos para cada subtipo. Se encuentran acoplados a las proteínas $G_{i/o}$, y, de igual manera que los receptores del grupo II, inhiben la formación del AMPc, aunque su principal acción en las neuronas parece ser la reducción de la actividad de canales de calcio o la regulación de canales de potasio.

En general presentan una localización subcelular presináptica. Con la excepción de mGlu6, el cual se expresa exclusivamente en las células bipolares de la retina, el resto de los mGluRs del grupo III se encuentra principalmente en terminales nerviosos dentro de las redes sinápticas, donde su activación disminuye la liberación de ácido glutámico y reduce la actividad de los iGluR postsinápticos. Este efecto modulador confiere un interesante potencial terapéutico a los ligandos selectivos de los mGluRs del grupo III. Numerosas evidencias experimentales destacan el papel fundamental que los mGluRs del grupo III pueden desempeñar en el tratamiento de desórdenes psiquiátricos como la ansiedad, la depresión, el dolor crónico, el estrés y también en procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson.³⁵ En concreto, la participación de los mGlu4 en la normalización de la neurotransmisión en el ganglio basal de modelos animales de la enfermedad de Parkinson indica que los agonistas selectivos de mGlu4 podrían producir claros beneficios sintomáticos sobre los pacientes de dicha enfermedad. Además, los ligandos selectivos de los mGluRs del grupo III también podrían reducir la progresión de la enfermedad de Parkinson mediante un efecto

35 (a) Swanson, C. J.; Bures, M.; Johnson, M.P.; Linden, A.-M.; Monn, J. A.; Schoepp, D. D. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2005**, *4*, 131. (b) Conn, P. J.; Battaglia, G.; Marino, M. J.; Nicoletti, F. *Nat. Rev. Neurosci.* **2005**, *6*, 787.

neuroprotector sobre las neuronas dopaminérgicas. Por otra parte, recientemente se ha mostrado que los mGluRs del grupo III están involucrados en el control de la proliferación de los tumores cerebrales, por lo que los ligandos selectivos de mGlu4 son potencialmente candidatos para el tratamiento de los meduloblastomas malignos.³⁶

El desarrollo de la farmacología de los mGluRs del grupo III ha progresado menos que para el resto de los mGluRs. En general, los agonistas selectivos del grupo III se caracterizan por la presencia del grupo glicinato y una función ácida distal, responsable de la afinidad y la selectividad. Esta función distal puede ser un grupo carboxílico o fosfónico. Hasta ahora, el agonista más importante y mejor estudiado para este tipo de receptores es, sin duda, el ácido 2-amino-4-fosfonobutanoico, (L-AP4). Incluso antes del reconocimiento de la existencia de los receptores metabotrópicos del ácido glutámico, ya existían evidencias de su acción supresora de la transmisión excitatoria en múltiples sinapsis excitatorias.³⁷ El L-AP4 es inactivo frente a los mGluRs de los grupos I y II y, por ello, es particularmente útil para establecer las funciones fisiológicas de los mGluRs del grupo III, pero no muestra selectividad entre los diferentes subtipos. Asimismo, la L-fosfoserina (L-SOP) es un potente agonista endógeno, pero tampoco está del todo establecida su selectividad frente a los diferentes subtipos de receptores.

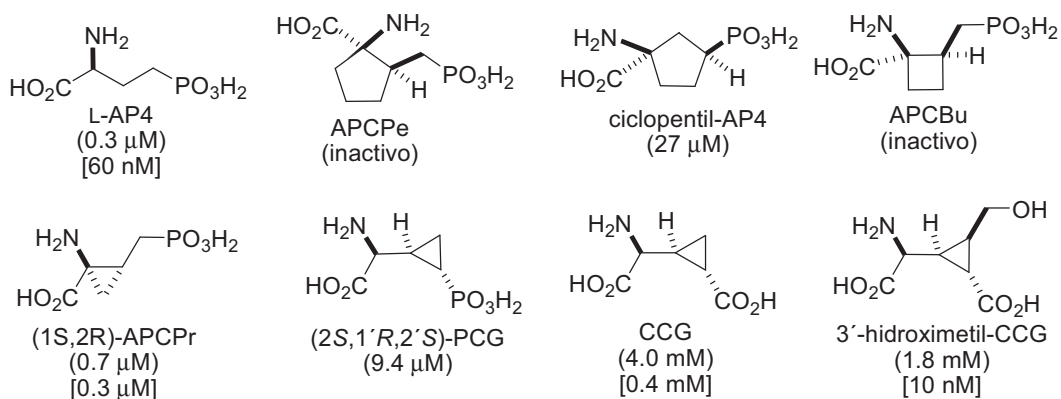
Con la intención de incrementar la potencia y selectividad de los ligandos frente a los diferentes subtipos de los mGluRs del grupo III en los últimos años se han sintetizado y evaluado numerosos análogos del ácido glutámico y del AP4. Siguiendo una de las estrategias clásicas en la búsqueda de análogos activos, se han preparado y evaluado derivados conformacionalmente restringidos por la presencia de anillos de 3, 4 y 5 miembros. Aunque se ha podido comprobar que la conformación activa sobre los mGluRs del grupo III implica una conformación “extendida”, con los grupos glicinato y distal en disposición anti, todos los derivados estudiados que incorporan ciclopentano (APCPe y ciclopentil-AP4), ciclobutano (APCBu) o ciclopropano (APCPr y PCG) han mostrado menores

36 (a) Nicolletti, F.; Arcella, A.; Iacovelli, L.; Battaglia, G.; Giangaspero, F.; Melchiorri, D. *Trends. Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 206. (b) Nicoletti, F.; Battaglia, G.; Storto, M.; Ngomba, R. T.; Iacovelli, L.; Arcella, A.; Gradini, R.; Sale, P.; Rampello, L.; De Vita, T.; Di Marco, R.; Melchiorri, D.; Bruno, V. *Psychoneuroendocrinology* **2007**, *32*, S40. (c) Iacovelli, L.; Arcella, A.; Battaglia, G.; Pazzaglia, S.; Aronica, E.; Spinsanti, P.; Caruso, A.; De Smaele, E.; Saran, A.; Gulino, A.; D’Onofrio, M.; Giangaspero, F.; Nicoletti, F. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 8388.

37 Koerner, J. F.; Cotman, C. W. *Brain Res.* **1981**, *216*, 192.

actividades que el AP4 (véase la figura 15). El derivado cíclico de mayor potencia, con afinidades comparables a las de AP4 frente a los mGluRs del grupo III, es el (1*S*,2*R*)-APCPr. Este compuesto produce la inhibición robusta y reversible de la transmisión sináptica en el ganglio basal y mediante infusión directa revierte el efecto cataleptico en modelos animales de akinesia Parkinsoniana (con catalepsia inducida por haloperidol), confirmando la utilidad de los receptores del grupo III como dianas terapéuticas en la enfermedad de Parkinson.³⁸ Por otra parte, aunque las CCGs son ligandos potentes y selectivos frente a los mGluRs del grupo II, la (2*S*,1'*S*,2'*R*,3'*R*)-3'-hidroximetil-CCG también es agonista a concentraciones nM frente a los subtipos mGlu4 y mGlu8, y ha resultado activa por vía oral en modelos animales de ansiedad y psicosis.³⁹

Figura 15. Agonistas selectivos de los mGluRs del grupo III.
(Valores EC₅₀ frente a mGlu4 entre paréntesis y frente mGlu8 entre corchetes).

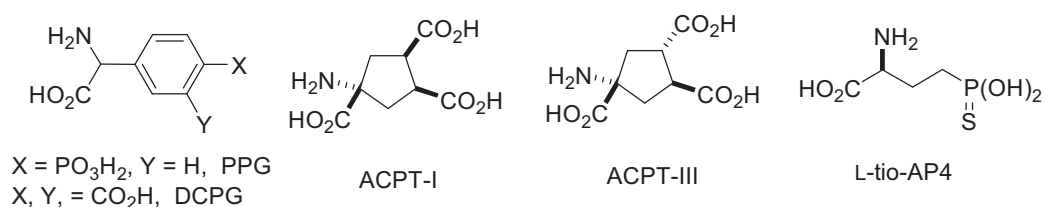


Otros agentes con carácter agonista son los derivados de fenilglicina (*R,S*)-PPG (fosfonofenilglicina) y (*S*)-DCPG (dicarboxifenilglicina). Mientras que PPG ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras⁴⁰ y anticonvulsivas,⁴¹ DCPG representa el primer agonista selectivo frente al receptor mGlu8, lo que lo convierte en un agente farmacológico particularmente útil para el estudio de estos

- 38 Sibille, P.; Lopez, S.; Brabet, I.; Valenti, O.; Oueslati, N.; Gaven, F.; Goudet, C.; Bertrand, H.-O.; Neyton, J.; Marino, M. J.; Amalric, M.; Pin, J.-P.; Acher, F. C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3585.
- 39 Collado, I.; Pedregal, C.; Bueno, A. B.; Marcos, A.; González, R.; Blanco-Urgoiti, J.; Pérez-Castells, J.; Schoepp, D. D.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Kignston, A. E.; Moher, E. D.; Hoard, D. W.; Griffey, K. I.; Tizzano, J. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 456.
- 40 Henrich-Noack, P.; Flor, P. J.; Sabelhaus, C. F.; Prass, K.; Dirnagl, U.; Gasparini, F.; Sauter, A.; Rudin, M.; Reymann, K.G. *Neuropharmacology* **2000**, *39*, 911.
- 41 Chapman, A. G.; Nanan, K.; Yip, P.; Meldrum, B. S. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *383*, 23.

receptores tanto *in vivo* como *in vitro*.⁴² Por otro lado, el ácido 2-amino-4-(3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-il)-butanoico (*S*-homo-AMPA) ha sido descrito como el agonista estándar para la caracterización farmacológica de los mGlu6.⁴³ Acher y col.⁴⁴ han descrito los cuatro diastereoisómeros del ácido 1-aminociclopentano-1,3,4-tricarboxílico (ACPT). Dos de los isómeros, ACPT-I y III mostraron tener actividad agonista frente a mGlu4a además de un leve carácter antagonista para mGlu1 y mGlu2. Asimismo, ACPT-I tiene propiedades anticonvulsiantes.⁴⁵ Recientemente se ha comprobado que el ácido 2-amino-4-tiofosfonobutanoico (tio-AP4) resulta el doble de activo que AP4 en los mGluRs del grupo III, aunque no muestra selectividad por ningún subtipo.⁴⁶

Figura 16. Agonistas selectivos de los mGluRs del grupo III.



Actualmente se dispone de muy pocos antagonistas selectivos para los mGluRs del grupo III, y la mayor parte de ellos son derivados α -sustituidos de los agonistas disponibles. El ácido (*S*)- α -metil-2-amino-4-fosfonobutanoico (MAP4) y α -metilserina-O-fosfato (MSOP) son derivados α -metilados, de L-AP4 y L-SOP respectivamente, con actividad antagonista frente a mGluRs, aunque su caracterización farmacológica frente al resto de subtipos de mGluRs está todavía incompleta. Asimismo, la introducción de un grupo metilo en la posición α de la PPG, origina el antagonista MPPG, si bien su utilidad se ve limitada por su baja selectividad y potencia frente al grupo III. Sin embargo, la CPPG, con un grupo ciclopropilo en lugar de un metilo, muestra mayor potencia en su actividad antagonista y existen trabajos en los que se manifiesta su potente acción

42 Thomas, N. K.; Wright, R. A.; Howson, P. A.; Kingston, A. E.; Schoepp, D. D.; Jane, D. E. *Neuropharmacology* **2001**, *40*, 311.

43 Bräuner-Osborne, H.; Sløk, F.A.; Skjaerbaek, N.; Ebert, B.; Sekiyama, N.; Nakanishi, S.; Krosgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3188.

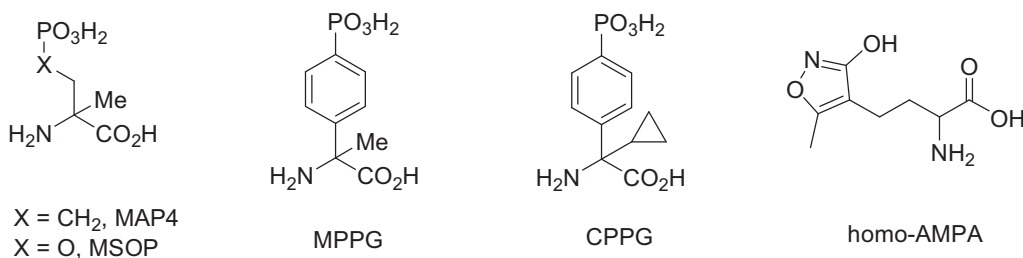
44 Acher, F. C.; Tellier, F. J.; Azerad, R.; Brabet, I. N.; Fagni, L.; Pin, J.-P. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3119.

45 Chapman, A. G.; Talebi, A.; Yip, P. K.; Meldrum, B. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *424*, 107.

46 Selvam, C.; Goudet, C.; Oueslati, N.; Pin, J.-P.; Acher, F. C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4656.

ansiolítica,⁴⁷ y sugieren que el sistema serotoninérgico está involucrado en dicha respuesta ansiolítica.

Figura 17. Antagonistas selectivos de los mGluRs del grupo III.



La modelización de los complejos formados entre los ligandos y los mGluRs permite interpretar al nivel molecular la potencia y la selectividad de los diferentes agonistas del grupo III. En el modelo de homología desarrollado para mGlu4 (a partir de las estructuras cristalinas determinadas para mGlu1 y para mGlu3)^{23,24} se aprecia que el lugar de reconocimiento es básico (presenta 2 residuos, Lys74 y Lys317, que no se neutralizan con residuos ácidos) y se puede concluir que la interacción con los ligandos resultará más intensa si la función ácida distal está fuertemente ionizada.³⁹ Así, la afinidad de tío-AP4, con el grupo tiofósfonico doblemente cargado, es mayor que la de AP4, con un grupo fosfónico parcialmente ionizado a pH fisiológico.

En relación con otros mGluRs, el modelo de homología para mGlu4 revela la existencia de un bolsillo (resultado de la sustitución de Trp110 de mGlu1, voluminoso, por una Ser en mGlu4) capaz de acomodar sustituyentes en la

- 23 (a) Kunishima, N.; Shimada, Y.; Tsuji, Y.; Sato, T.; Yamamoto, M.; Kumasaka, T.; Nakanishi, S.; Jingami, H.; Morikawa, K. *Nature* **2000**, 407, 971. (b) Tsuchiya, D.; Kunishima, N.; Kamiya, N.; Jingami, H.; Morikawa, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 2660.
- 24 (a) Muto, T.; Tsuchiya, D.; Kunishima, N.; Morikawa, K.; Jingami, H.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 2359. (b) Muto, T.; Tsuchiya, D.; Kunishima, N.; Morikawa, K.; Jingami, H.; *Acta Cryst.* **2007**, F63, 627.
- 38 Sibille, P.; Lopez, S.; Brabet, I.; Valenti, O.; Oueslati, N.; Gaven, F.; Goudet, C.; Bertrand, H.-O.; Neyton, J.; Marino, M. J.; Amalric, M.; Pin, J.-P.; Acher, F. C. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3585.
- 39 Collado, I.; Pedregal, C.; Bueno, A. B.; Marcos, A.; González, R.; Blanco-Urgoiti, J.; Pérez-Castells, J.; Schoepp, D. D.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Kignston, A. E.; Moher, E. D.; Hoard, D. W.; Griffey, K. I.; Tizzano, J. P. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 456.

posición 3' de las CCGs⁴⁷ y las PCGs,⁴⁸ y también la existencia de una restricción estérica (originada por Ser157 y Gly158 en mGlu4) en la zona que interacciona con las posiciones 2 y 3 de los agonistas. Esta restricción permite explicar la inactividad de APCBu y APCPe (con puentes etileno y propileno en dichas posiciones) y el carácter antagonista de MAP4 y otros derivados con un grupo alquilo en posición 2.

En conclusión, la farmacología molecular de los mGluRs del grupo III no está completamente desarrollada, y la carencia de agonistas y antagonistas potentes y selectivos para los diferentes subtipos del grupo III dificulta su caracterización *in vitro* e *in vivo*, tanto en condiciones normales como patológicas. Así, la mayoría de los experimentos de validación del grupo III de los mGluRs como diana terapéutica se han tenido que realizar con AP4, que no muestra selectividad por ninguno de los subtipos del grupo y también es sustrato del transportador de cisteína-glutámico dependiente de Cl⁻/independiente de Na⁺. Por ello, se requiere el desarrollo de ligandos de mayor potencia y selectividad frente a los subtipos del grupo III de los mGluRs. Entre otros beneficios, estos compuestos permitirán la realización de experimentos de unión a los receptores que no resultan posibles con los ligandos radioactivos disponibles. También podrán suministrar nuevos datos sobre las relaciones estructura-actividad en los diferentes subtipos de mGluRs del grupo III y sobre los papeles precisos que éstos desempeñan en condiciones fisiológicas y patológicas, facilitando el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de la ansiedad, el dolor crónico, el estrés o la enfermedad de Parkinson.

47 Stachowicz, K.; Chojnacka-Wójcik, E.; Kłak, K.; Pilc, A. *Neuropharmacology* **2007**, *52*, 306.

48 (a) Amori, L.; Serpi, M.; Marinozzi, M.; Constantino, G.; Gavilan, M.; Brunsgaard, M.; Thomsen, C.; Pellicciari, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 196. (b) Marinozzi, M.; Serpi, M.; Amori, L.; Gavilan, M.; Constantino, G.; Meyer, U.; Flor, P. J.; Gasparini, F.; Heckendorn, R.; Kuhn, R.; Giorgi, G.; Brunsgaard, M.; Thomsen, C.; Pellicciari, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *15*, 3161.

Capítulo II:

OBJETIVOS DEL TRABAJO

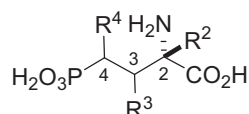
Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un amplio capítulo dentro de la patología neurológica. Bajo este epígrafe se incluyen un grupo de enfermedades de causa desconocida y que tienen como atributo común el curso progresivo de los síntomas, reflejo de la desintegración paulatina de una parte o partes del sistema nervioso. Sus repercusiones a nivel personal y los costes económicos y sociales que generan son de enormes dimensiones, y según los últimos estudios disponibles, irán creciendo al aumentar el número de individuos afectados como consecuencia del envejecimiento progresivo y rápido de nuestra población. Este constante incremento de la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas ha despertado un enorme interés en las compañías farmacéuticas y, como consecuencia, existen varios medicamentos que tienen un efecto sintomático en estas enfermedades, pero ninguno que haya demostrado utilidad con relevancia clínica para frenar la progresión del proceso degenerativo. En la actualidad gran parte de los esfuerzos investigadores se centran en el desarrollo de nuevos fármacos que interaccionen con las rutas excitatorias del sistema nervioso central.

Los avances en la biología molecular, la fisiología y la farmacología de los receptores metabotrópicos del ácido glutámico (mGluRs) han permitido demostrar que la modulación de la transmisión glutamatérgica con fármacos que actúen selectivamente sobre los mGluRs posibilitará el desarrollo de nuevos tratamientos libres de los efectos secundarios característicos de las terapias basadas en la interacción con los receptores ionotrópicos del ácido glutámico. En esta dirección, existen claras evidencias del potencial de los agonistas y antagonistas selectivos de los mGluRs como agentes neuroprotectores. Aunque en la actualidad ya se dispone de ligandos selectivos para los diferentes subtipos de los mGluRs de los grupos I y II, la falta de ligandos selectivos para los subtipos del grupo III limita el progreso en el desarrollo de los nuevos tratamientos.²⁰

20 (a) Monn, J. A.; Johnson, M. P.; Schoepp, D. D. *Metabotropic glutamate receptors*, en *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*; Sibley, D. R.; Hanin, I.; Kuhar, M.; Skolnick, P.; Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, N. J. 2007, 1, 421. (b) Bräuner-Osborne, Wellendorph, P.; Jensen, A. A. *Curr. Drug Targets* **2007**, 8, 169.

Sobre esta base, en este trabajo de Tesis Doctoral se propuso como objetivo la síntesis estereoselectiva de nuevos derivados del ácido 2-amino-4-fosfonobutanoico (AP4, agonista selectivo del grupo III de los mGluRs, véase la Introducción, págs. 17-22) que incorporasen diferentes sustituyentes en las posiciones 2, 3 y/o 4 (véase la figura 18) y que pudiesen resultar de utilidad en el establecimiento de las relaciones estructura/actividad características de dichos receptores.

Figura 18. Derivados de AP4 sustituidos en las posiciones 2, 3 y/o 4.



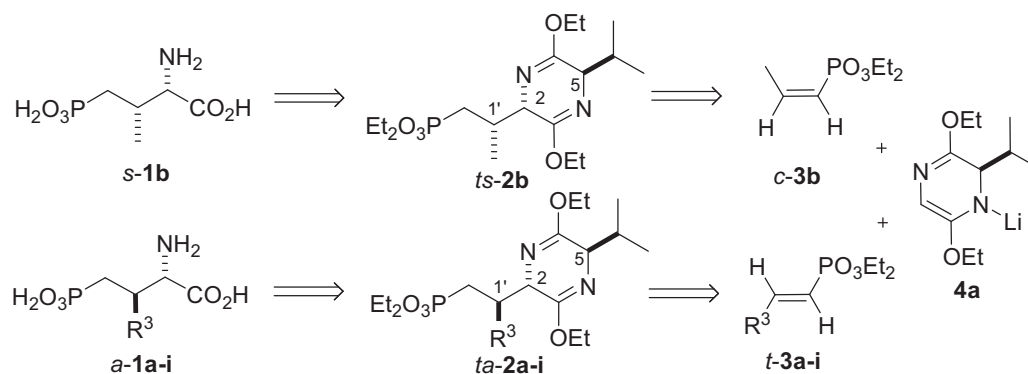
En este trabajo, tal y como se muestra en la figura 18, los grupos en las posiciones 2, 3 y 4 de los derivados de AP4 se representarán mediante R^2 , R^3 , R^4 , respectivamente, y esa notación se mantendrá en la descripción de los compuestos utilizados como precursores en su síntesis o resultado de su derivatización posterior. Además, para nombrar a los derivados de AP4 monosustituidos en la posición 3, se utilizará un código constituido por un número y una letra. El número caracterizará la estructura y la letra designará la naturaleza del sustituyente en la posición 3. Finalmente, la configuración relativa de los precursores y derivados de AP4 se indicará mediante una abreviatura de los descriptores estereoquímicos adecuados, que se antepondrá al código de cada estructura, tal y como se muestra en el esquema 1.

En este área de trabajo, como parte de un proyecto de investigación dirigido a la síntesis de nuevos fosfoaminoácidos con potencial actividad biológica (véanse los Antecedentes, págs. 52-58), nuestro grupo de investigación ha desarrollado una vía de acceso, directa y estereocontrolada, a todos los estereoisómeros del ácido 2-amino-3-metil-4-fosfonobutanoico. Nuestra metodología sintética se fundamenta en la alta diastereoselectividad de los procesos de adición conjugada del azaenolato de litio **4a**, derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly], sobre propenilfosfonatos **3** con geometría *cis* y *trans*, tal y como se muestra en el esquema 1.⁴⁹

⁴⁹ (a) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3273. (b) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1984.

Asimismo, se ha comprobado que los procesos de adición conjugada sobre otros vinilfosfonatos sustituidos en β y configuración *trans* (*t-3a-i*), también transcurren con una alta estereoselectividad, y originan mayoritariamente los productos de adición-1,4 *ta-2a-i* con una configuración 2,5-*trans*-2,1'-*anti*.⁵⁰

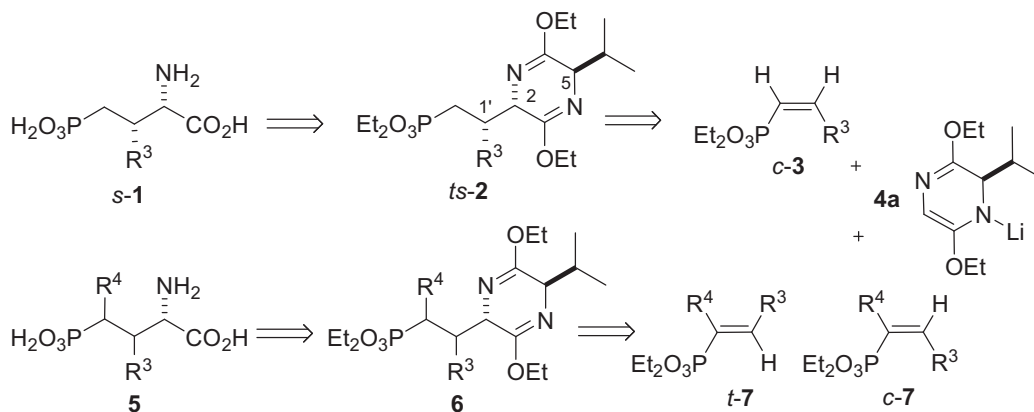
Esquema 1.^a Síntesis estereoselectiva de derivados de AP4 monosustituidos en posición 3.



^a Leyenda: **a**, $R^3 = H$; **b**, $R^3 = Me$; **c**, $R^3 = i\text{-Pr}$; **d**, $R^3 = i\text{-Bu}$; **e**, $R^3 = Ph$; **f**, $R^3 = 3\text{-C}_3\text{H}_5\text{N}$; **g**, $R^3 = 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}$; **h**, $R^3 = \text{CH}_2\text{OBn}$; **i**, $R^3 = \text{CH}_2\text{NHCbz}$.

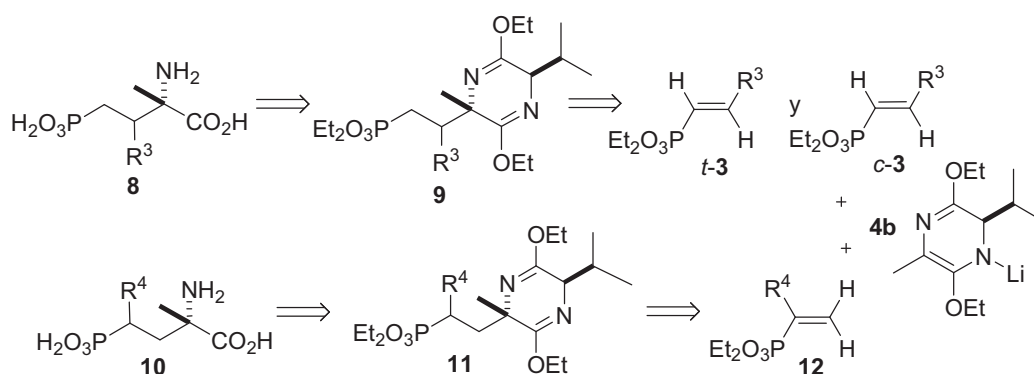
De acuerdo con el objetivo propuesto, y continuando la labor investigadora del grupo, en este trabajo se planteó la extensión del campo de aplicación de las reacciones de adición conjugada de éteres de bislactima sobre vinilfosfonatos en la síntesis asimétrica de nuevos derivados de AP4. En primer lugar se planteó la continuación del estudio de las reacciones de adición del azaenolato **4a**, derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly], sobre una serie de vinilfosfonatos monosustituidos en la posición β y de configuración *cis* (*c-3*) y también el análisis de la extensión del proceso sobre las series de vinilfosfonatos α,β -disustituidos de configuración *cis* y *trans* (véanse *c-7* y *t-7*, respectivamente, el esquema 2). De acuerdo con los resultados previamente descritos, la adición conjugada de **4a** sobre los aceptores *c-3* permitiría la formación estereoselectiva de los aductos *ts-2*, de configuración 2,5-*trans*-2,1'-*sin*, y precursores de los nuevos derivados de AP4 *s-1*, que se encuentran sustituidos en la posición 3 y muestran una configuración 2,3-*sin*. Por su parte, los aductos **6**, resultado de la adición de **4a** sobre los aceptores **7**, se podrían transformar en los derivados de AP4 **5**, que estarían disustituidos en las posiciones 3 y 4.

Esquema 2. Síntesis de nuevos derivados de AP4 mediante extensión de las reacciones de éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-Gly] y vinilfosfonatos.



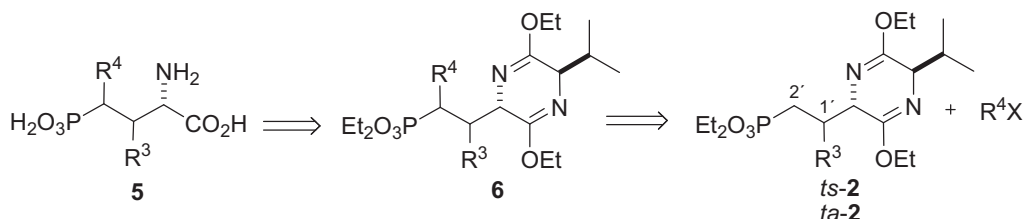
En segundo lugar se propuso el desarrollo de los procesos de adición del azaenolato **4b**, derivado de *ciclo*-[D-Val-Ala], sobre una serie modelo de vinilfosfonatos monosustituídos, bien en la posición α (véase **12** en el esquema 3) o bien en la posición β , con geometrías *cis* o *trans* (**c-3** y **t-3**, respectivamente). En este caso, los productos resultado de la adición conjugada (**9** y **11**) constituirán precursores adecuados para la preparación estereoselectiva de nuevos derivados del ácido 2-amino-2-metil-4-fosfonobutanoico (L-MAP4, que es el antagonista competitivo prototípico de los mGluRs del grupo III), selectivamente sustituidos en la posición 3 ó 4 (véanse **8** y **10** en el esquema 3).

Esquema 3. Síntesis de nuevos derivados de MAP4 mediante reacción de éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-Ala] y vinilfosfonatos.



Por otra parte, sobre la base de los resultados previamente obtenidos en la preparación de derivados de AP4 monosustituidos en la posición 4 mediante procesos de sustitución electrófila sobre éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-L-AP4] (véanse los Antecedentes, págs. 62-65),⁵¹ en este trabajo se propuso también la aplicación de dicha metodología como ruta alternativa para la síntesis de los derivados de AP4 disustituidos en las posiciones 3 y 4. Para ello, en tercer lugar, se planteó el estudio de los procesos de sustitución electrófila sobre los éteres de bislactima sustituidos en la posición 1', como *ta*-2 y *ts*-2. Se consideró que el tratamiento de dichos éteres de bislactima con una base adecuada permitiría su metalación regioselectiva en la posición 2' y, por tanto, también sería posible su reacción posterior con electrófilos, para dar los éteres de bislactima disustituidos **6** mediante una ruta complementaria a la de adición conjugada (véase el esquema 4).

Esquema 4. Síntesis alternativa de derivados de AP4 disustituidos en las posiciones 3 y 4 mediante procesos de sustitución electrófila sobre éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-AP4].

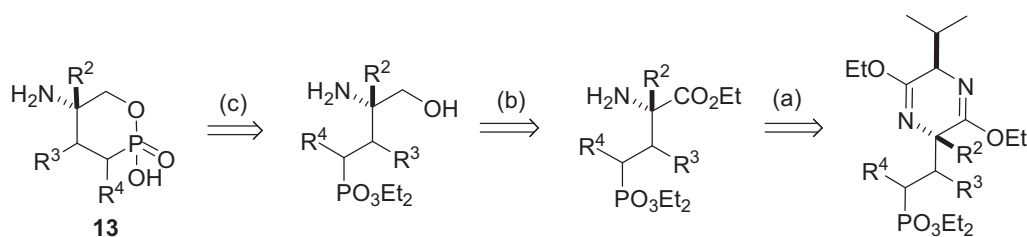


Finalmente, para la determinación del curso estereoquímico de los procesos de adición conjugada y sustitución electrófila de éteres de bislactima, además del análisis mediante difracción de rayos X de los productos cristalinos, se consideró la formación de derivados cíclicos susceptibles de ser estudiados mediante espectroscopia diferencial de RMN. Para ello se planteó la transformación de los nuevos éteres de bislactima en oxafosforinanos del tipo **13** (véase el esquema 5), que, de acuerdo con la bibliografía, muestran una clara tendencia a adoptar una única conformación silla en disolución.⁵² Dicha transformación se abordará mediante una secuencia sintética que implica (a) la hidrólisis del éter de

- 51 Fernández, M. C.; Quintela, J. M.; Ruiz, M.; Ojea, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 233.
 52 (a) Bergesen, K; Vikane, T. *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 1794. (b) Tasz, M. K.; Rodríguez, O. P.; Cremer, S. E.; Hussauin, M. S.; Mazhar-ul-Haque *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2221. (c) Berkowitz, D. B.; Eggen, M. J.; Shen, Q.; Shoemaker, R. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4666. Véanse también las referencias 49-51.

bislactima y la separación del auxiliar quiral, (b) la reducción quimioselectiva del grupo carboxilato en presencia del éster fosfonato y (c) la ciclación y la desprotección final.

Esquema 5. Formación de derivados cíclicos de los productos de adición y sustitución.



Capítulo III:
ANTECEDENTES

Síntesis de ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos

La sustitución bioisostérica del carboxilato en la posición 4 del ácido glutámico es una de las estrategias más eficaces para el diseño de nuevos ligandos potentes y selectivos frente a los receptores del ácido glutámico. En concreto, la sustitución de este grupo por un fosfonato, en compuestos caracterizados por una cadena intermedia de 5 o más átomos de carbono y configuración D en el aminoácido (como en D-AP5 o D-AP7), ha permitido el acceso a la primera generación de antagonistas competitivos del receptor NMDA. Más recientemente, otro análogo fosfonilado del ácido L-glutámico, el ácido L-2-amino-4-fosfonobutanoico (L-AP4) se ha mostrado como un potente agonista de los mGluRs del grupo III. Por ello en los últimos años se han descrito un gran número de síntesis que permiten acceder a nuevos derivados del L-AP4. Muchas de estas síntesis se recogen en la revisión de P. Savignac y B. Iorga “Modern Phosphonate Chemistry”.⁵³

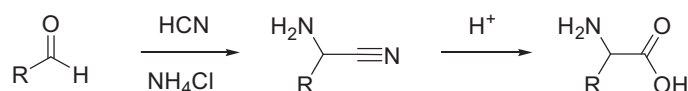
A continuación, se describen algunas de las síntesis disponibles para la obtención de ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos, clasificadas en cinco grupos de acuerdo con la metodología empleada. En primer lugar se introducen las metodologías basadas en la síntesis de Strecker y otras reacciones similares. A continuación, se analizan las metodologías que hacen uso de la reactividad de fosfitos de alquilo. Posteriormente se describen las metodologías que utilizan equivalentes de glicina, así como aquellas en las que intervienen carbaniones estabilizados por fósforo. Finalmente se describen otras síntesis que no se engloban en ninguno de los apartados anteriores.

53 Savignac, P.; Iorga, B. “*Modern Phosphonate Chemistry*”; CRC Press: Boca Raton, FL, 2003.

1. Síntesis de AP4 mediante reacciones de Strecker y similares

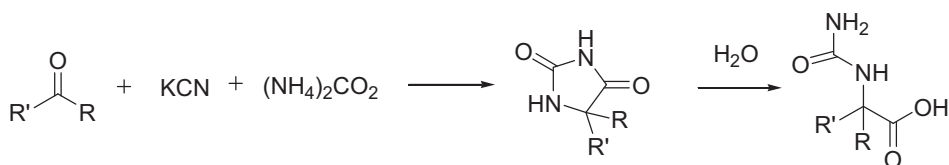
La reacción de Strecker⁵⁴ es un método de obtención de α -aminoácidos a partir de aldehídos o cetonas que se fundamenta en la formación y posterior hidrólisis de un α -aminonitrilo intermedio.

Esquema 6. Síntesis de Strecker de aminoácidos.



Una reacción equivalente a la síntesis de Strecker es la reacción de Bucherer-Bergs⁵⁵, en la que la utilización de carbonato amónico permite la formación de una hidantoína cuya hidrólisis genera los aminoácidos correspondientes.

Esquema 7. Reacción de Bucherer-Bergs.

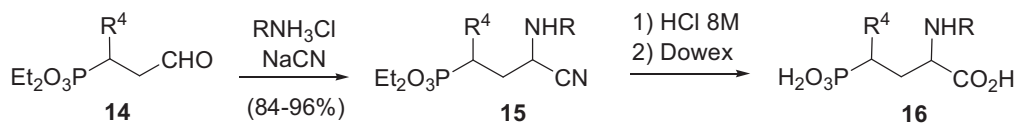


Las reacciones de Strecker o de Bucherer-Bergs se han aplicado sobre una gran variedad de compuestos carbonílicos fosfonilados para la síntesis de fosfonoaminoácidos.⁵⁶ Así, el tratamiento de diversos formilfosfonatos **14** con cianuro de sodio y sales de amonio en disolución acuosa produce selectivamente los aminonitrilos **15** en rendimientos de moderados a altos. La hidrólisis de los aminonitrilos con ácido clorhídrico concentrado a ebullición proporciona, tras la purificación mediante cromatografía de intercambio iónico, los correspondientes aminoácidos **16** en forma racémica. La necesidad de una etapa adicional para la hidrólisis de las hidantoínas intermedias hace que la reacción de Bucherer-Bergs resulte menos adecuada para la obtención de los fosfonoaminoácidos.^{56a}

54 (a) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm* **1850**, 75, 27. (b) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm*, **1854**, 91, 349.

55 (a) Bucherer, H. T.; Fischbeck, H. T. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 69. (b) Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 291.

56 (a) Varlet, J. M.; Fabre, G.; Sauveur, F.; Collignon, N.; Savignac, P. *Tetrahedron*, **1981**, 37 1377. (b) Bigge, C. F.; Drummond, J. T.; Johnson, G.; Malone, T.; Probert, A. W. Jr.; Marcoux, F. W.; Coughenour, L. L.; Brache, L. J. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1580. (c) Hanrahan, J. R.; Taylor, P. C.; Errington, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 493. (d) Gasparini, F.; Inderbitzin, W.; Francotte, E.; Lecis, G.; Richert, T.; Dragic, Z.; Kuhn, R.; Flor, P. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1241.

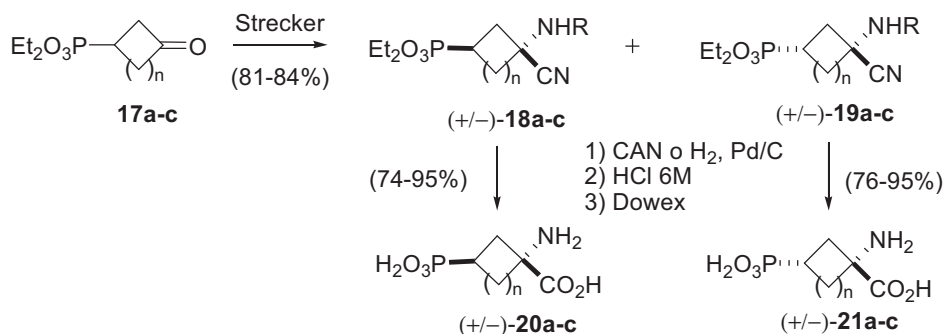
Esquema 8.^a Obtención de fosfonoaminoácidos mediante síntesis de Strecker.

^aLeyenda: R = H, Me, PhCH₂; R⁴ = H, Me, Et, alilo

De forma similar, los β-cetofosfonatos también pueden dar lugar a fosfonoaminoácidos mediante la reacción de Strecker o la de Bucherer-Berg.⁵⁷ En concreto, cuando se parte de cetonas cíclicas, la reacción permite la preparación de derivados conformacionalmente restringidos del L-AP4. De esta manera, la reacción de 3-oxociclopentil o 3-oxociclohexilfosfonato de dietilo (véanse **17b** y **17c**, respectivamente en el esquema 9) con cloruro amónico y cianuro sódico en hidróxido amónico concentrado, da lugar a los correspondientes aminonitrilos **18b,c** y **19b,c** en buenos rendimientos.^{57b} Sin embargo, en las mismas condiciones, el 3-oxociclobutilfosfonato de dietilo (**17a**) dio lugar a una mezcla compleja de cianohidrinas, aminonitrilos y productos de condensación.^{56c} Finalmente, la preparación de los ciclobutanos **18a** y **19a** se llevó a cabo mediante reacción de **17a** con *p*-metoxibencilamina y cianuro de sodio en una mezcla de metanol y ácido acético a ebullición. Los aminonitrilos se obtienen como mezclas racémicas de los isómeros 2,4-*trans* y 2,4-*cis* (**18a-c** y **19a-c**, respectivamente) los cuales se pueden separar mediante cromatografía. A continuación, la eliminación de los grupos protectores y la hidrólisis en ácido clorhídrico concentrado, seguida de una purificación cromatográfica mediante intercambio iónico, proporciona los derivados cíclicos de AP4 **20a-c** y **21a-c**.^{56c,57b}

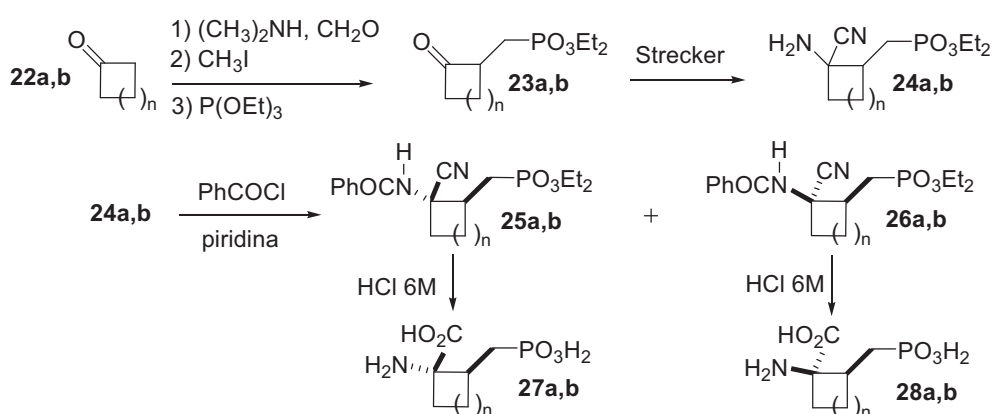
56 (c) Hanrahan, J. R.; Taylor, P. C.; Errington, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 493.

57 (a) Gruszecka, E.; Soroka, M.; Mastalerz, P. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 2327. (b) Crooks, S. L.; Robinson, M. B.; Koerner, J. F.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1988. (c) Alonso, F.; Mico, I.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M.; Ezquerra, J.; Yruretagoyena, B.; Garcia, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10259.

Esquema 9.^a Síntesis de derivados cíclicos de AP4 mediante reacciones de Strecker.

^a Leyenda: **a**, $n = 1$, R = PMB; **b**, $n = 2$, R = Ac; **c**, $n = 3$, R = H.

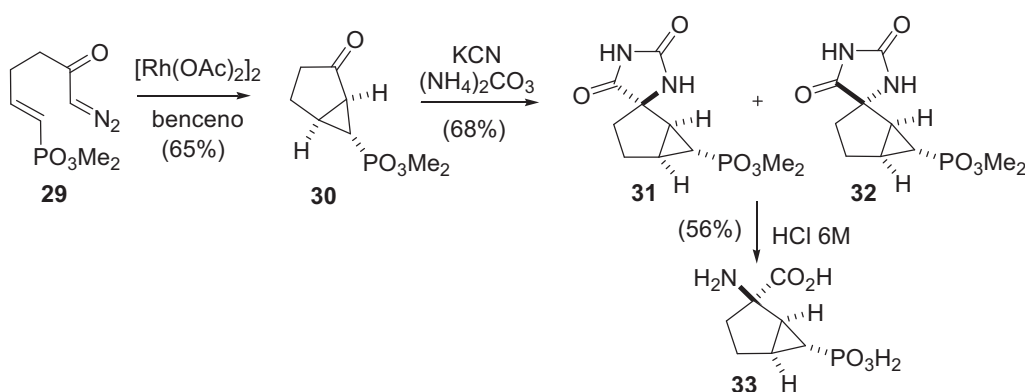
Recientemente, Johnson y col.⁵⁸ han utilizado la síntesis de Strecker para la obtención de ácidos 1-amino-2-fosfonometil-ciclobutano- y 1-amino-2-fosfonometil-ciclopentanocarboxílicos (véase el esquema 10). Así, tras la reacción de Mannich de la ciclobutanona (**22a**) o la ciclopentanona (**22b**) con hidrocloreuro de dimetilamina y formaldehído, y la formación de las correspondientes sales de amonio, el tratamiento con fosfito de trietilo en benceno a ebullición proporcionó los cetofosfonatos **23a,b**. Estos intermedios se transformaron, en las condiciones clásicas de Strecker, en los aminonitrilos **24a,b** como mezclas de isómeros 2,3-*cis* y 2,3-*trans*. La separación de los diastereoisómeros se realizó sobre los derivados benzoilados **25a,b** y **26a,b**, que finalmente se hidrolizaron a los correspondientes fosfonoaminoácidos **27a,b** y **28a,b**.

Esquema 10.^a Síntesis de APCBu y ciclopentil-AP4.⁵⁸

^a Leyenda: **a**, $n = 1$; **b**, $n = 2$.

La aplicación de la reacción de Bucherer-Bergs ha permitido la síntesis del derivado bicíclico de AP4 **33**.⁵⁹ Tal y como se muestra en el esquema 11, la ciclopropanación intramolecular del vinilfosfonato **29** mediante catálisis por rodio permite la preparación de la cetona bicíclica **30** como un único diastereoisómero. La reacción de Bucherer-Bergs de dicha cetona origina la mezcla de hidantoínas **31** y **32**. La hidrólisis de dicha mezcla genera el ácido fosfonobutanoico **33** en forma racémica.

Esquema 11. Síntesis de derivados de AP4 mediante la reacción de Bucherer-Bergs.



Normalmente, las condiciones clásicas de la síntesis de Strecker originan mezclas racémicas de aminoácidos. Sin embargo, recientemente se han publicado diversos trabajos en los que se modifica esta metodología para la obtención de fosfonoaminoácidos ópticamente activos. Las modificaciones más comunes se fundamentan en la utilización de aminas quirales o en resoluciones enzimáticas.

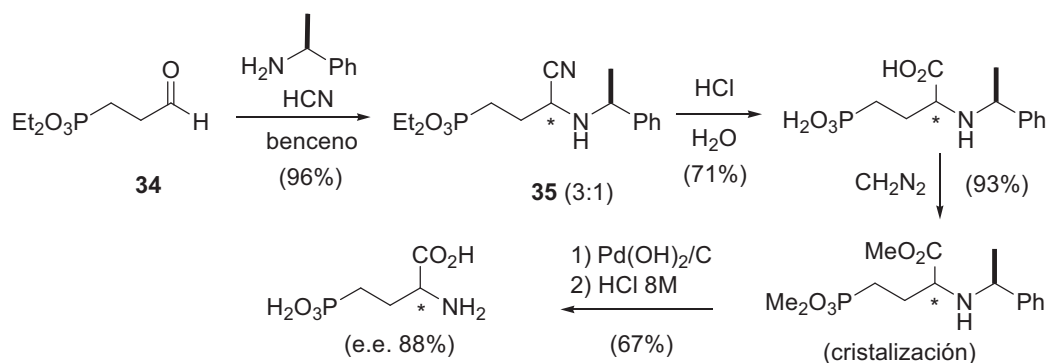
La modificación de la reacción de Strecker mediante la utilización de aminas quirales conlleva la formación de bases de Schiff intermedias que permiten la obtención de α -aminonitrilos con una cierta estereoselectividad (véanse los esquemas 12, 13, 14 y 15). Savignac y col.⁶⁰ han descrito la preparación de AP4 enantioméricamente enriquecido mediante la utilización de (*S*)-(-)- α -metilbencilamina. Así, la reacción del formilfosfonato **34** con ácido cianhídrico y (*S*)-(-)- α -metilbencilamina, condujo a la formación de los correspondientes aminonitrilos *N*-bencilados **35** como una mezcla 3:1 de

⁵⁹ Bessières, B.; Schoenfelder, A.; Verrat, C.; Mann, A.; Ornstein, P.; Pedregal, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7659.

⁶⁰ Villanueva, J. M.; Collignon, N.; Guy, A.; Savignac, P. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1299.

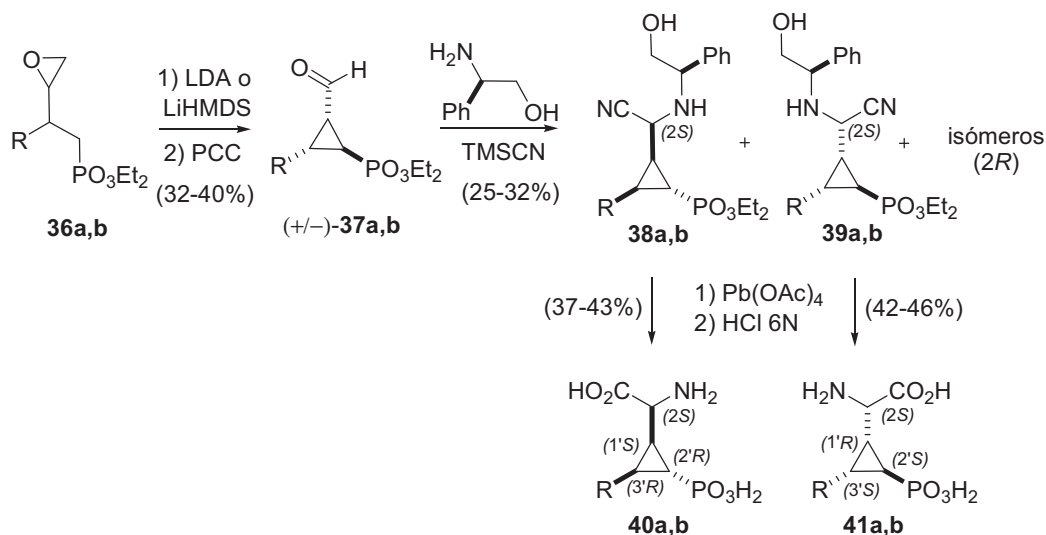
diastereoisómeros. Tras la hidrólisis de los nitrilos **35** se preparó una mezcla de ésteres metílicos, que se enriqueció en el diastereoisómero mayoritario mediante cristalización fraccionada. A continuación, la hidrogenación catalítica y la hidrólisis final proporcionaron el aminoácido mayoritario, de configuración indeterminada, con un exceso enantiomérico del 88%.

Esquema 12. Síntesis de AP4 mediante modificación de Strecker con aminas quirales.



Más recientemente Pellicciari y col.⁴⁸ han sintetizado diversas 2-fosfonociclopropilglicinas (PCG) en forma enantioméricamente pura utilizando *R*-(-)- α -fenilglicinol y cianuro de trimetilsililo (TMSCN) para la obtención de los aminonitrilos intermedios. Tal y como se muestra en el esquema 13, la apertura intramolecular de los epóxidos **36a,b** en medio básico permitió la obtención de los ciclopropilfosfonatos **37a,b** con una disposición *trans* entre el grupo fosfonato y carbonilo. La reacción de **37a,b** con *R*-(-)- α -fenilglicinol, originó mayoritariamente los aminonitrilos **38a,b** y **39a,b** de configuración 2*S* acompañados de pequeñas cantidades de los isómeros de configuración 2*R*. Tras la separación de los diastereoisómeros mayoritarios, la hidrólisis ácida de los aminonitrilos **38a,b** y **39a,b** proporcionó los correspondientes aminoácidos **40a,b** y **41a,b**.

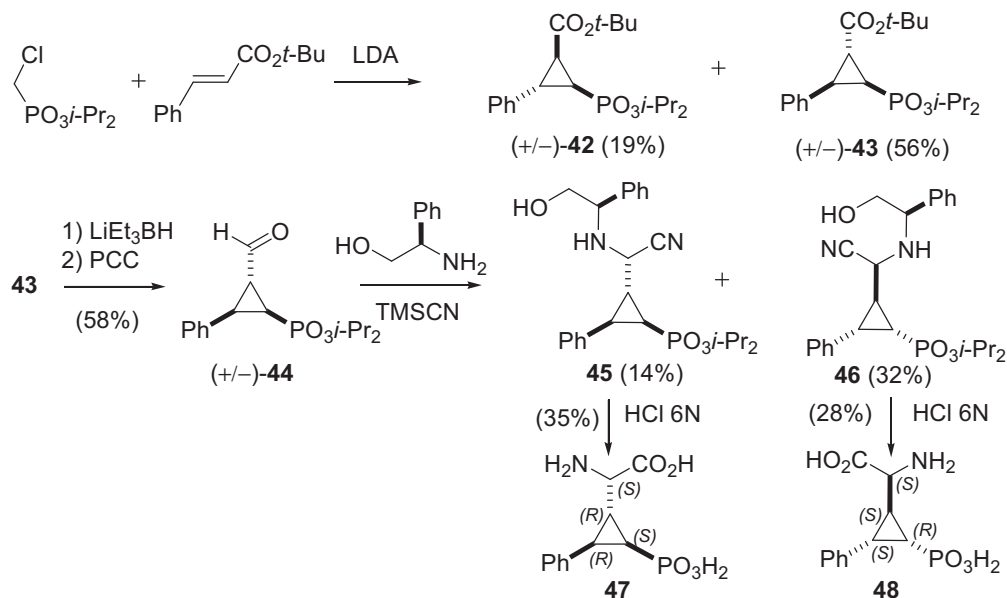
48 (a) Amori, L.; Serpi, M.; Marinozzi, M.; Constantino, G.; Gavilan, M.; Brunsgaard, M.; Thomsen, C.; Pellicciari, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 196. (b) Marinozzi, M.; Serpi, M.; Amori, L.; Gavilan, M.; Constantino, G.; Meyer, U.; Flor, P. J.; Gasparini, F.; Heckendorn, R.; Kuhn, R.; Giorgi, G.; Brunsgaard, M.; Thomsen, C.; Pellicciari, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *15*, 3161.

Esquema 13.^a Síntesis de fosfonociclopropilglicinas de configuración 2',3'-*trans*.^{48b}

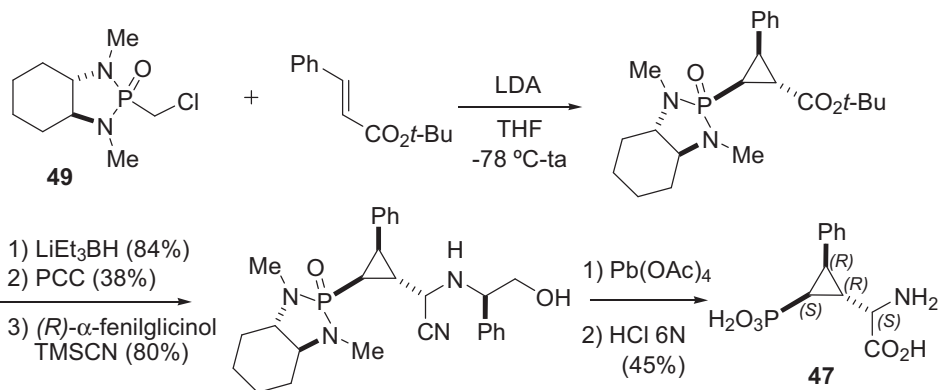
^a Leyenda: a, R = H; b, R = Ph.

Para la obtención de las fosfonofenilciclopropilglicinas **47** y **48**, con una configuración 2',3'-*cis*, se optó por la adición del anión derivado de α -clorometilfosfonato de diisopropilo sobre el *E*-cinamato de *tert*-butilo (véase el esquema 14). Tras la separación de los productos de adición **42** y **43** y la transformación del isómero mayoritario en el correspondiente aldehído **44**, la condensación con *R*-(-)- α -fenilglicinol condujo a los aminonitrilos **45** y **46**. Finalmente, la hidrólisis ácida, proporcionó los derivados conformacionalmente restringidos de L-AP4 **47** y **48** de configuración 2',3'-*cis*.^{48b}

48 (b) Marinozzi, M.; Serpi, M.; Amori, L.; Gavilan, M.; Constantino, G.; Meyer, U.; Flor, P. J.; Gasparini, F.; Heckendorn, R.; Kuhn, R.; Giorgi, G.; Brunsgaard, M.; Thomsen, C.; Pelliciani, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *15*, 3161.

Esquema 14. Síntesis de fosfonociclopropilglicinas de configuración 2',3'-*cis*.

La utilización de la fosfonamida quiral **49** resultó adecuada para la obtención del ácido ciclopropilfosfónico 1',2',3'-trisustituidos **47** como un único diastereoisómero de configuración (2*S*, 1'*R*, 2'*S*, 3'*R*).⁶¹

Esquema 15. Síntesis de (2*S*, 1'*R*, 2'*S*, 3'*R*)-3'-fenil-2'-fosfonociclopropilglicina.

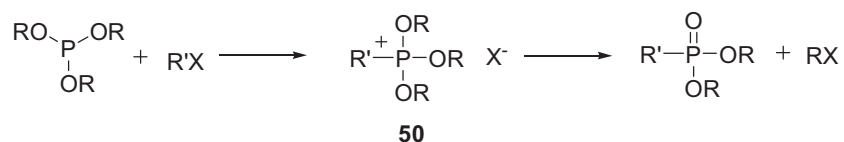
61 Hanessian, S.; Cantin, L.-D.; Roy, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1103.

2. Síntesis de AP4 mediante fosfitos de alquilo

Otra estrategia para la preparación de fosfonoaminoácidos se fundamenta en la introducción del grupo fosfonato en la cadena lateral de un aminoácido precursor. En este caso, para la formación del enlace carbono-fósforo, se ha recurrido con frecuencia a la reacción de fosfitos de alquilo con haluros, triflatos o compuestos carbonílicos.

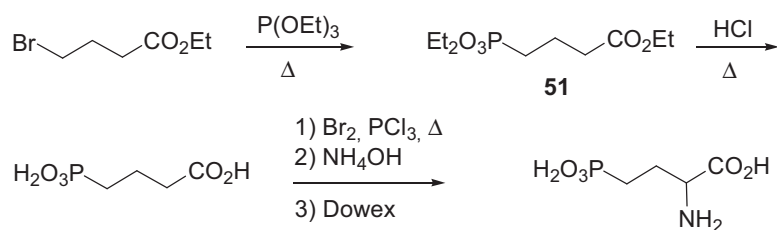
La reacción de Michaelis-Arbuzov ha sido ampliamente utilizada para la obtención de fosfonatos a partir de fosfitos de trialquilo y derivados halogenados.⁶² La reacción consiste en el ataque nucleófilo del fósforo sobre el haluro para formar una sal de fosfonio **50**, la cual sufre una desalquilación para generar un fosfonato.

Esquema 16. Reacción de Michaelis-Arbuzov.



La reacción de Michaelis-Arbuzov resulta adecuada para la síntesis del ácido 2-amino-4-fosfonobutanoico (AP4) en su forma racémica. Tal y como se muestra en el esquema 17, el tratamiento de 4-bromobutanoato de etilo con fosfito de trietilo proporciona el fosfonato **51**. La hidrólisis de los ésteres, seguida de bromación y amonólisis, permite obtener el AP4 racémico con un 48% de rendimiento.⁶³

Esquema 17. Obtención de AP4 mediante la reacción de Michaelis-Arbuzov.

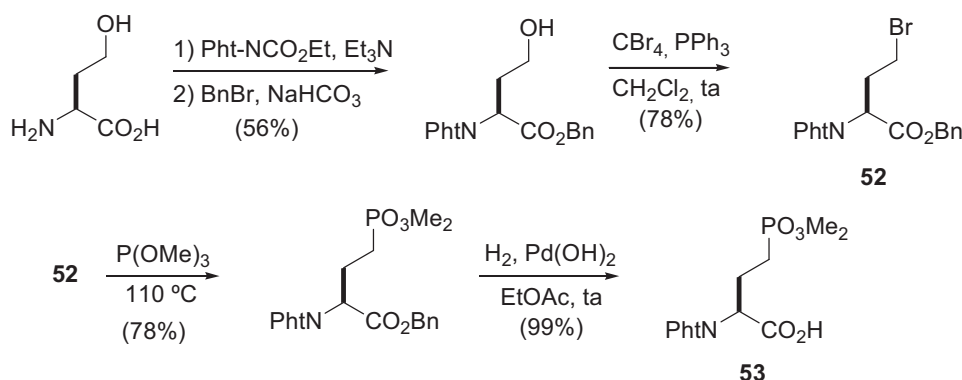


⁶² (a) Michaelis, A.; Kaehne, R. *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 1048. (b) Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687.

⁶³ Wasielewski, C.; Antczak, K. *Synthesis* **1981**, 540.

De manera similar, las reacciones de Michaelis-Arbuzov y Michaelis-Becker permiten la transformación de derivados bromados de aminoácidos (adecuadamente protegidos) en los correspondientes ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos en forma enantioméricamente pura (véanse los esquemas 18, 19 y 21). Por ejemplo, se ha descrito la síntesis del ácido L-AP4, adecuadamente protegido para su incorporación en péptidos, a partir de L-homoserina.⁶⁴ Así, tras la protección del grupo amino como ftalimida y la formación del correspondiente éster bencílico, la bromación de la homoserina conduce al intermedio **52**. Se ha comprobado que la reacción de Michaelis-Arbuzov de **52** transcurre con cierto grado de epimerización, especialmente cuando se lleva a cabo con fosfito de trietilo a 150 °C. La utilización de fosfito de trimetilo a 110 °C, sólo durante el tiempo requerido para la reacción, disminuye la racemización. A continuación, la eliminación selectiva del éster bencílico tiene lugar mediante hidrogenólisis, lo que permite acceder al ácido **53**, susceptible de ser utilizado para la síntesis de péptidos.

Esquema 18. Síntesis de L-AP4 a partir de L-homoserina.⁶⁴



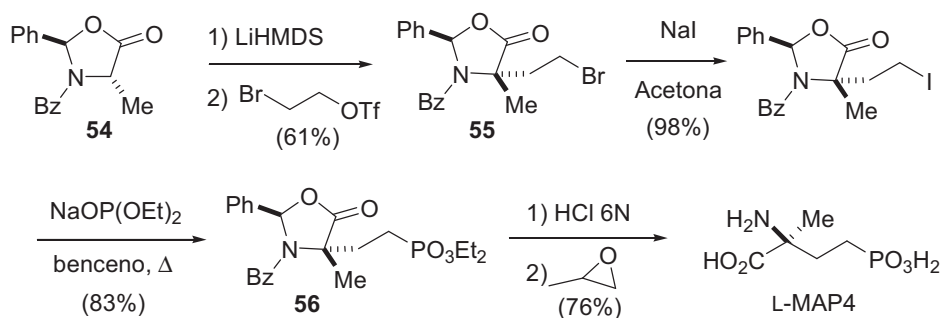
La síntesis enantioselectiva del ácido L-2-amino-2-metil-4-fosfonobutanoico (L-MAP4) se ha llevado a cabo mediante fosfonilación de un derivado bromado de la *trans*-2-fenil-4-metiloxazolidinona **54**.⁶⁵ Tras el tratamiento de **54** con hexametildisilazano de litio, la reacción del anión generado con triflato de 2-bromoetilo originó el derivado bromado **55** como un único isómero. Tras la sustitución de bromo por yodo, la reacción de Michaelis-Becker con la sal sódica

⁶⁴ (a) Nair, S. A.; Lee, B.; Hangauer, D. G. *Synthesis* **1995**, 810. Véanse también: (b) Aboujaoude, E. E.; Collignon, N.; Savignac, P.; Bensoam, J. *Phosphorous Sulfur* **1987**, *34*, 93. (c) Malachowski, W. P.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7625.

⁶⁵ Ma, D.; Ma, Z.; Jiang, J.; Yang, Z.; Zheng, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 889.

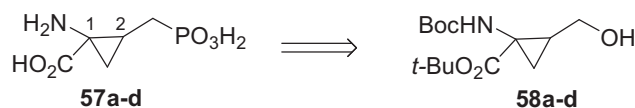
del fosfito de dietilo en benceno a ebullición, condujo al fosfonato **56**. La hidrólisis ácida de **56**, seguida de tratamiento del hidrocloreto obtenido con óxido de propileno, dio lugar al L-MAP4 con buen rendimiento.

Esquema 19. Síntesis de L-MAP4 mediante la reacción de Michaelis-Becker.⁶⁵



Más recientemente se han sintetizado los 4 estereoisómeros del ácido 1-amino-2-(fosfometil)ciclopropanocarboxílico (APCPr) **57a-d**, derivados conformacionalmente restringidos de L-AP4, a partir de los correspondientes ácidos 1-amino-2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxílicos **58a-d** con los grupos amino y ácido protegidos como *tert*-butilcarbamato y *tert*-butiléster (véase el esquema 20).³⁸

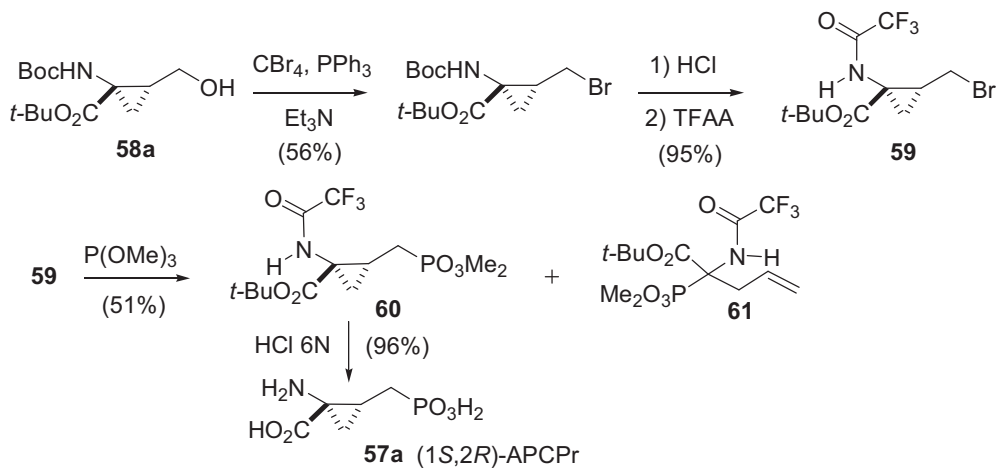
Esquema 20.^a Síntesis de los cuatro estereoisómeros del APCPr.



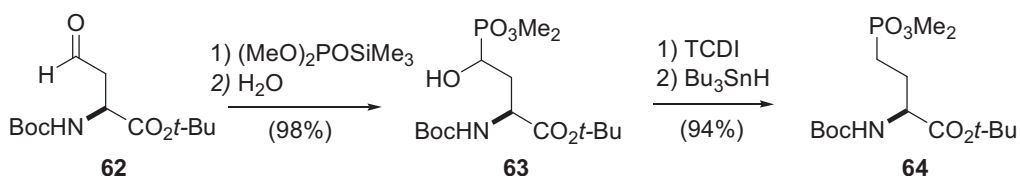
^a Leyenda: **a**, (+)-(1*S*,2*R*); **b**, (-)-(1*R*,2*S*); **c**, (+)-(1*R*,2*R*); **d**, (-)-(1*S*,2*S*).

En este caso, tras la bromación del alcohol **58a**, la introducción del grupo fosfonato en las condiciones de Michaelis-Arbuzov se realizó sobre el derivado *N*-trifluoroacetilado **59**, que permite reducir la formación del producto de apertura de ciclo **61**. La hidrólisis ácida del fosfonato **60** permitió acceder al correspondiente aminoácido **57a** enantioméricamente puro. La secuencia sintética empleada se muestra en el esquema 21, que incluye la preparación del (1*S*,2*R*)-APCPr a partir de **58a**.

- 65** Ma, D.; Ma, Z.; Jiang, J.; Yang, Z.; Zheng, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 889.
38 Sibille, P.; Lopez, S.; Brabet, I.; Valenti, O.; Oueslati, N.; Gaven, F.; Goudet, C.; Bertrand, H.-O.; Neyton, Y.; Marino, M. J.; Amalric, M.; Pin, J.-P.; Acher, F. C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3585.

Esquema 21. Síntesis de (1*S*,2*R*)-APCPr.

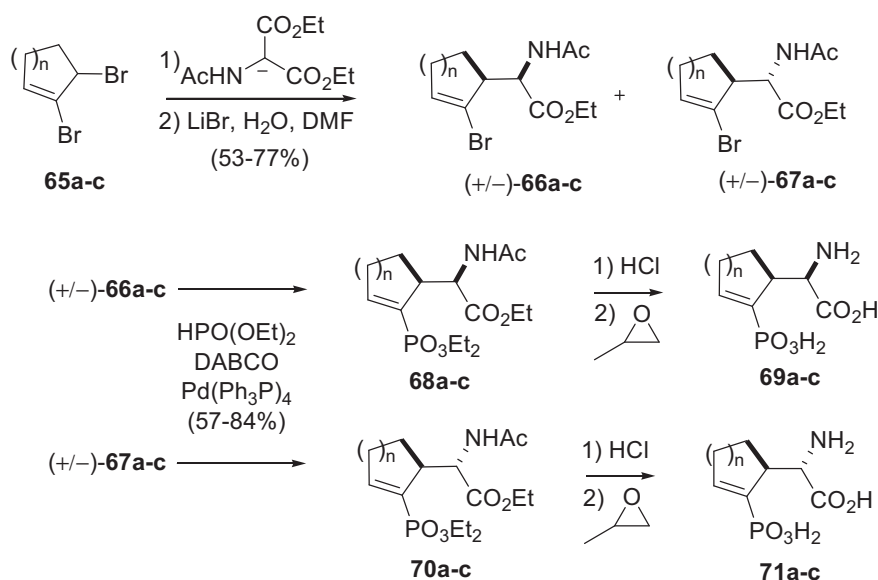
La reacción de Abramov del derivado de aspartaldehído **62** con trimetilsililfosfito de dimetilo origina el hidroxifosfonato **63** que se ha empleado como precursor de análogos de fosfoferina adecuadamente protegidos para su incorporación en péptidos. Así, la reacción de **63** con tiocarbonildiimidazol (TCDI), seguida de reducción con hidruro de tributilestaño permite la obtención del carbamato **64**, precursor de AP4.⁶⁶

Esquema 22. Síntesis de análogos de fosfoferina.

⁶⁶ (a) Valerio, R. M.; Alewood, P. F.; Johns, R. B. *Synthesis* **1988**, 786. (b) Tong, G.; Perich, J. W.; Johns, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3759. (c) Tong, G.; Perich, J. W.; Johns, R. B. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1225. (d) Wiemann, A.; Frank, R.; Tegge, W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1331.

Los fosfitos de dialquilo experimentan reacciones de acoplamiento tanto con bromuros de vinilo o de arilo⁶⁷ como con triflatos⁶⁸ mediante catálisis por Pd(0). La aplicación de esta reactividad ha permitido obtener diversos derivados conformacionalmente restringidos del AP4 (véanse los esquemas 23 y 24). Así, la reacción de los dibromocicloalquenos **65a-c** con el enolato del acetamidomalonato de dietilo, seguida de descarboxilación, condujo a una mezcla de diastereoisómeros **66a-c** y **67a-c** con configuraciones unlike y like, respectivamente, en relación 3:1. Tras la separación de los isómeros mediante cromatografía, la fosfonilación catalizada por paladio en presencia de DABCO condujo a los fosfonatos **68a-c** y **70a-c**. Finalmente, la hidrólisis ácida de los fosfonatos permitió la obtención de los aminoácidos **69a-c** y **71a-c**.⁵⁹

Esquema 23.^a Síntesis de fosfonociclopentenilglicinas.⁵⁹

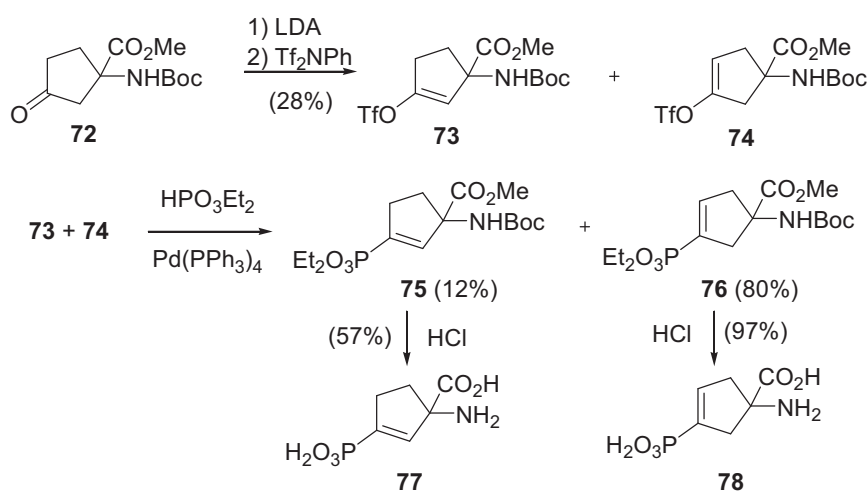


^a Leyenda: **a**, n = 1; **b**, n = 2; **c**, n = 3.

- 67** (a) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3595. (b) Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamada, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 909. (d) Xu, Y.; Jin, X.; Huang, G.; Huang, Y. *Synthesis* **1983**, 556.
- 68** Holt, A. D.; Erb, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5393.
- 59** Bessières, B.; Schoenfelder, A.; Verrat, C.; Mann, A.; Ornstein, P.; Pedregal, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7659.

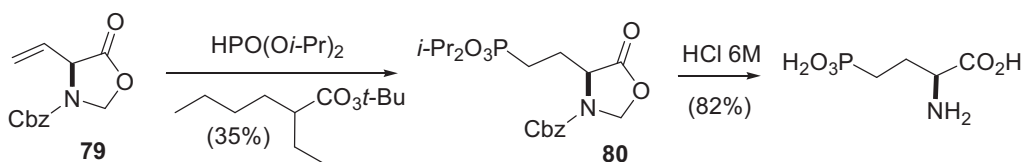
Otro ejemplo de esta estrategia lo constituye la síntesis de los fosfonociclopentenilaminoácidos **77** y **78** en su forma racémica. Así, la reacción del enolato derivado de **72** con *N*-fenilbis(trifluorometanosulfinimida) proporciona una mezcla inseparable de los enol triflatos **73** y **74** los cuales experimentan el acoplamiento catalizado por paladio con fosfito de dietilo para dar una mezcla de los fosfonatos **75** y **76**. Tras la separación de ambos compuestos, la hidrólisis ácida permite la obtención de los aminoácidos **77** y **78**.⁶⁹

Esquema 24. Síntesis de ácidos 1-amino-3-fosfonociclopentenocarboxílicos.



Las reacciones de adición radicalaria de fosfitos o de ácido hipofosforoso sobre L-vinilglicina han sido empleadas para la preparación de L-AP4 y L-tio-AP4 (véanse los esquemas 25 y 26). Así, la adición regioselectiva de fosfito de diisopropilo sobre el derivado de vinilglicina **79**, utilizando 2-etilperhexanoato de *tert*-butilo como catalizador, originó el fosfonato **80** con un rendimiento moderado. Finalmente, una hidrólisis ácida permitió la obtención de L-AP4.⁷⁰

Esquema 25. Síntesis de L-AP4 mediante adiciones sobre vinilglicina.

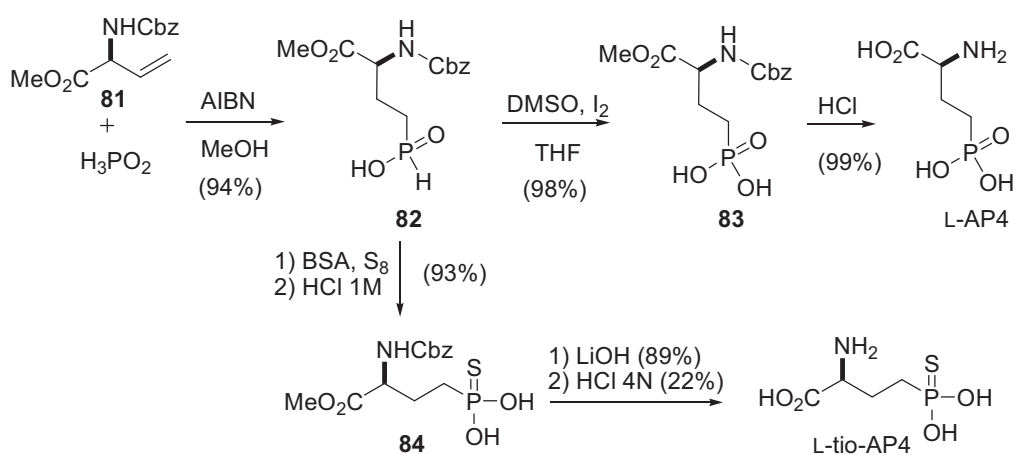


⁶⁹ Amori, L.; Constantino, G.; Marinozzi, M.; Pellicciari, R.; Gasparini, F.; Flor, P. J.; Kuhn, R.; Vranesic, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1447.

⁷⁰ Zeiss, H.-J. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8263.

De manera análoga, la adición de ácido hipofosforoso sobre el éster metílico de la vinilglicina **81** dio lugar al fosfinato **82**. El calentamiento de **82** con DMSO y cantidades catalíticas de yodo permitió la oxidación al fosfonato **83**, el cual se hidrolizó en medio ácido para originar el L-AP4. Por otra parte, el tratamiento de **82** con bistrimetilsililacetamida (BSA) en presencia de azufre, seguido de elaboración ácida, condujo al tiofosfonato **84**. Finalmente, la hidrólisis secuencial del éster y del carbamato de **84** dio lugar al L-tio-AP4.⁴⁶

Esquema 26. Síntesis de L-AP4 y L-tio-AP4 a partir de vinilglicina mediante adición radicalaria.



46 Selvam, C.; Goudet, C.; Oueslati, N.; Pin, J.-P.; Acher, F. C. J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4656.

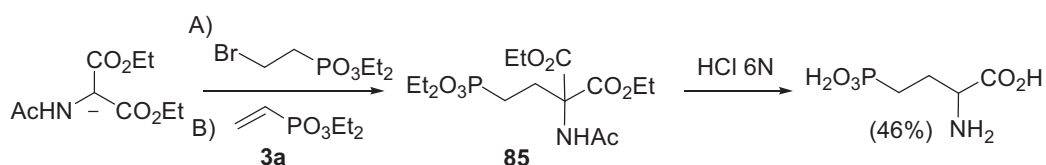
3. Síntesis de AP4 mediante enolatos derivados de glicina

Los enolatos de derivados de glicina, tanto los quirales como los aquirales, constituyen intermediarios muy versátiles en la síntesis de fosfonoaminoácidos mediante reacciones de alquilación, cicloadición 1,3-dipolar o adición conjugada.

3.1 Equivalentes aquirales de glicina

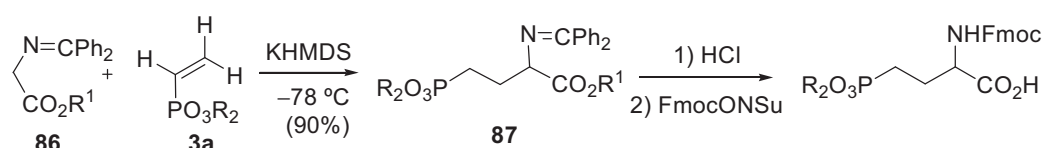
El enolato del acetamidomalonato de dietilo reacciona de manera muy eficiente con bromoetilfosfonato de dietilo^{64b,71} o con vinilfosfonato de dietilo⁷² (**3a**), y el correspondiente derivado alquilado **85** experimenta su descarboxilación e hidrólisis en medio ácido para dar AP4 racémico.

Esquema 27. Síntesis de AP4 mediante acetamidomalonato de dietilo.



Walker y col.⁷³ han descrito la síntesis de la fosfonoserina (otra manera de denominar al AP4) en forma racémica mediante la adición conjugada de enolatos de potasio de ésteres de la *N*-difenilmetilglicina **86** sobre los vinilfosfonatos **3a**. Una vez formados los aductos **87**, la hidrólisis ácida de la imina y del éster carboxílico y la protección del grupo amino como 9-fluorenilmetilcarbamato, permitió acceder a la fosfonoserina, adecuadamente protegida para su introducción en una secuencia peptídica mediante síntesis en fase sólida.

Esquema 28.^a Síntesis de fosfonoserina racémica.

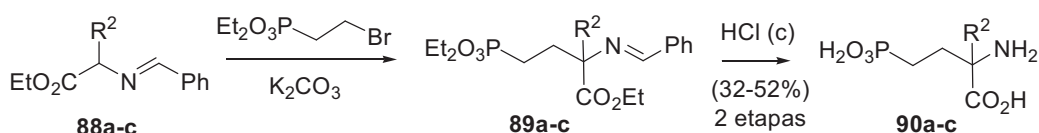


^a Leyenda: R = Et, *terc*-Bu; R¹ = Me, Et.

- 64** (b) Aboujaoude, E. E.; Collignon, N.; Savignac, P.; Bensoam, J. *Phosphorus Sulfur* **1987**, 34, 93.
- 71** (a) Chambers, J. R.; Isbell, A. F.; *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 832. (b) Matoba, K.; Yonemoto, H.; Fukui, M.; Yamazaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3918.
- 72** Kurdyumova, N.; Ragulin, V. V.; Tsvetkov, E. N. *Mendeleev. Commun.* **1997**, 69.
- 73** Hamilton, R.; Shute, R. E.; Travers, J.; Walker, B.; Walker, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3597.

La utilización de las bases de Schiff **88a-c**, derivadas de alanina, valina o α -fenilglicina ha permitido la síntesis de derivados de AP4 sustituidos en la posición 2. Tal y como se muestra en el esquema 29, la alquilación de **88a-c** con el bromoetilfosfonato de dietilo originó los intermedios **89a-c** que, mediante hidrólisis ácida, proporcionaron los derivados de AP4 **90** en forma racémica.⁷⁴

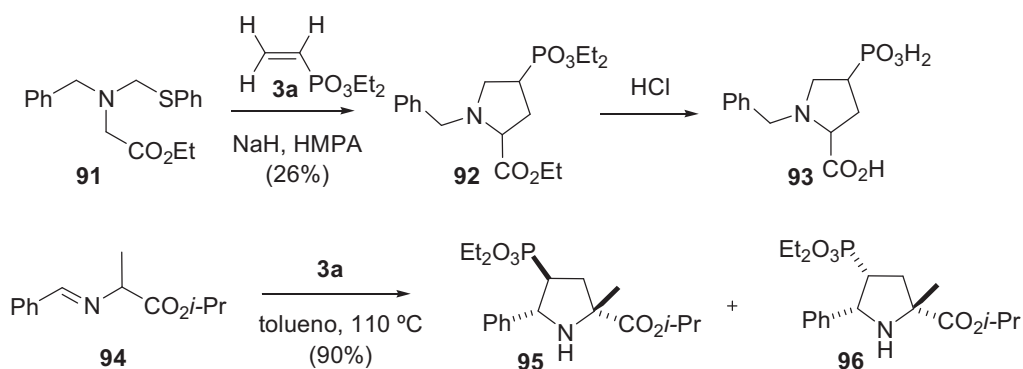
Esquema 29.^a Síntesis de derivados de AP4 sustituidos en la posición 2.



^a Leyenda: **a**, R² = Me; **b**, R² = *i*-Pr; **c**, R² = Ph.

Algunos equivalentes sintéticos de glicina pueden participar en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con vinilfosfonatos y proporcionar derivados cíclicos de fosfonoaminoácidos. Tal y como se muestra en el esquema 30, el vinilfosfonato **3a** reacciona en medio básico con el *N*-bencil-*N*-feniltiometilglicinato de etilo (**91**) para dar la pirrolidina **92** como mezcla de isómeros. La hidrólisis ácida de **92** originó el derivado fosfonilado de prolina **93**.^{71b} De la misma manera, la reacción del mismo vinilfosfonato **3a** con el iminoéster **94**, derivado de alanina, dio lugar a la mezcla de prolina **95** y **96** en relación 84:9, precursoras de derivados cíclicos de AP4.⁷⁵

Esquema 30. Síntesis de derivados de AP4 mediante reacciones de cicloadición.



74 Saratovski, I. V.; Kalashnijov, V. V.; Ragulin, V. V. *Russ. J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)* **1999**, *69*, 1173.

71 (b) Matoba, K.; Yonemoto, H.; Fukui, M.; Yamazaki, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3918.

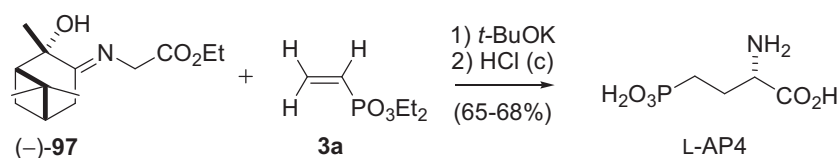
75 Casas, J.; Grigg, R.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1971.

3.2 Equivalentes quirales de glicina

Debido a la alta especificidad en la respuesta de los receptores del ácido glutámico resulta de gran importancia el desarrollo de síntesis asimétricas de nuevos fosfonoaminoácidos. En este sentido, se han descrito numerosas síntesis de derivados del AP4 basadas en la utilización de equivalentes quirales de glicina. Diversos enolatos derivados de glicina se han empleado en reacciones de alquilación o de adición de Michael para la síntesis de numerosos ácidos aminofosfónicos, tal y como se muestra en los esquemas 31-42.

Minowa y col.⁷⁶ describieron la primera síntesis enantioselectiva de la fosfonoserina en 1984, mediante un proceso de adición conjugada de la base de Schiff **97** sobre el vinilfosfonato de dietilo (**3a**).

Esquema 31. Síntesis enantioselectiva de fosfonoserina.



Por otro lado, Schöllkopf y col. han desarrollado una metodología muy versátil para la preparación de una gran variedad de aminoácidos, que se basa en la metalación y subsiguiente alquilación de éteres de bislactima.⁷⁷ El éter de bislactima más estudiado y utilizado es, sin duda alguna, el derivado de los aminoácidos L-valina y glicina (véase **98** en el esquema 32). Su metalación transcurre de forma regioselectiva en el centro estereogénico de la glicina y el azaenolato resultante puede reaccionar con agentes alquilantes,⁷⁸ experimentar reacciones aldólicas⁷⁹ o reaccionar con sistemas α,β -insaturados⁸⁰ para originar productos de adición 1,4. En general, la reacción del azaenolato de litio **99** con los electrófilos transcurre por la cara opuesta al grupo isopropilo, y origina los productos de configuración 2,5-*trans* con alta diastereoselectividad.

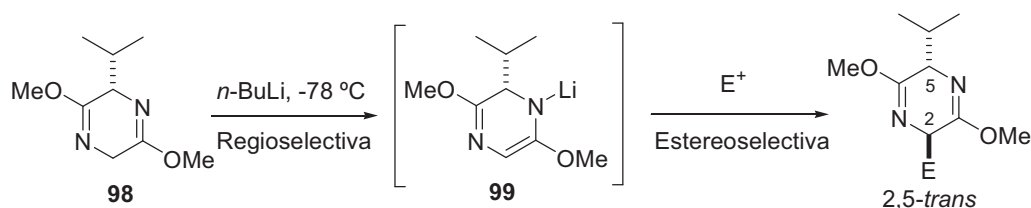
⁷⁶ Minowa, N.; Hirayama, H.; Fukatsu, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 1147.

⁷⁷ (a) Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2085. (b) Schöllkopf, U. *Pure & Appl. Chem.* **1983**, 55, 1979. (c) Schöllkopf, U. *Top. Curr. Chem.* **1983**, 65, 109.

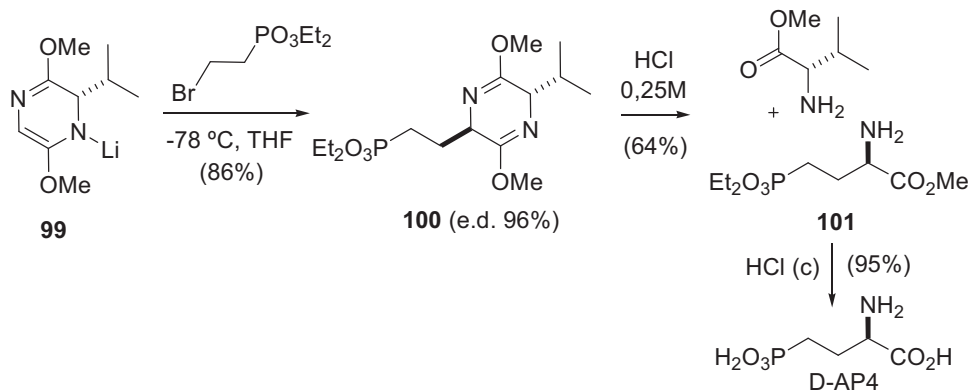
⁷⁸ Schöllkopf, U.; Groth, U.; Deng, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 1978.

⁷⁹ (a) Schöllkopf, U.; Nozulak, J.; Groth, U. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1409. (b) Schöllkopf, U.; Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 977.

⁸⁰ Schöllkopf, U.; Pettig, D.; Busse, U.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Synthesis* **1986**, 737.

Esquema 32. Homologación de los éteres de bislactima.

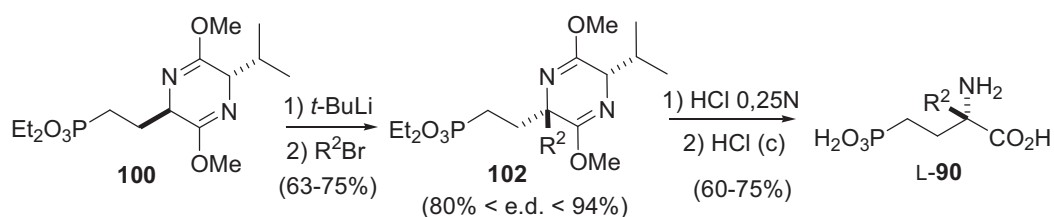
En concreto, Schöllkopf ha descrito que la reacción del azaenolato **99** con el bromoetilfosfonato de dietilo transcurre con una diastereoselectividad excepcionalmente alta y origina el éter de bislactima **100** con un exceso diastereomérico del 96%.⁸¹ La hidrólisis del anillo de pirazina de **100** con ácido clorhídrico diluido origina el aminoéster **101** y permite la recuperación del auxiliar quiral mediante destilación o separación cromatográfica. Finalmente, la hidrólisis del aminoéster **101** en medio ácido fuerte proporciona el D-AP4 enantioméricamente puro.

Esquema 33. Síntesis de D-AP4 mediante el éter de bislactima de Schöllkopf.

⁸¹ De manera claramente diferente, la reacción del azaenolato **99** con bromopropil y bromobutilfosfonato proporciona los correspondientes derivados con excesos diastereoméricos del 80% y 86%, respectivamente. Véase: Schöllkopf, U.; Busse, U.; Lonsky, R.; Hinrichs, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 2150.

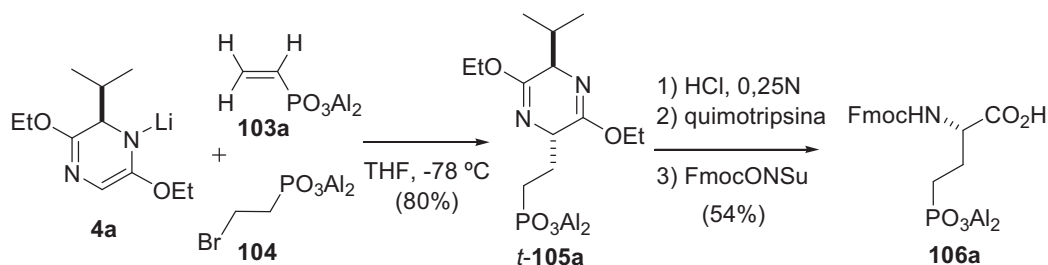
Schöllkopf también ha descrito que la metalación de **100** con *tert*-butil-litio seguida de reacción con bromuro de alilo o bencilo conduce a la obtención de los éteres de bislactima **102**, **L-90**, sustituidos en la posición 2, y precursores de los fosfonoaminoácidos.

Esquema 34. Síntesis de derivados de AP4 sustituidos en la posición 2 mediante el éter de bislactima de Schöllkopf.



Este grupo de investigación, mediante la aplicación de la metodología de Schöllkopf, ha desarrollado la primera síntesis diastereoselectiva de los aminoácidos fosfonoserina y fosfotreonina, adecuadamente protegidos para la síntesis en fase sólida de péptidos. En concreto, la adición conjugada del azaenolato de litio **4a** sobre el vinilfosfonato de dialilo **103a**, generado in situ a partir del bromofosfonato **104**, transcurre con excelente estereoselectividad y origina de manera exclusiva el aducto *t*-**105a**, de configuración 2,5-*trans* (véase el esquema 35). Tras la separación del auxiliar quiral y la hidrólisis enzimática del éster carboxílico, la protección del grupo amino como 9-fluorenilmetilcarbamato permitió la obtención de la L-fosfonoserina **106a** con buen rendimiento. La D-fosfonoserina se preparó de modo análogo partiendo del enantiómero de **4a**.⁸²

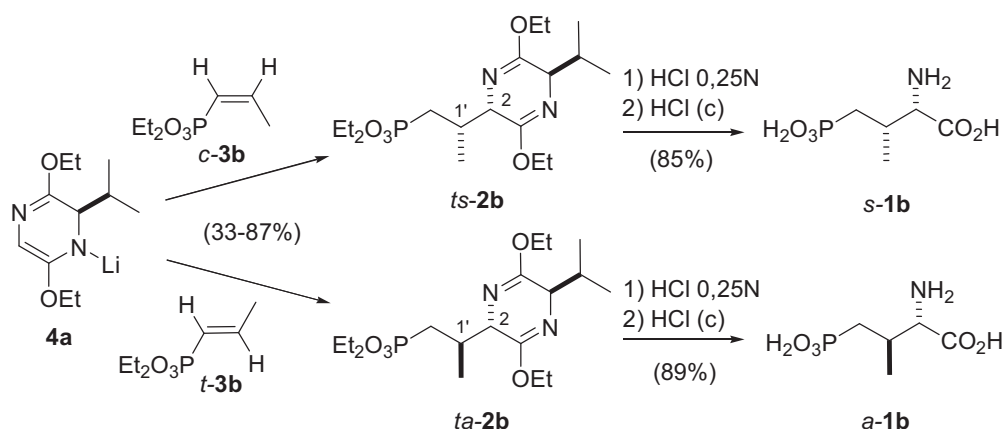
Esquema 35. Síntesis de L-fosfonoserina protegida para la síntesis en fase sólida de péptidos.



⁸² Shapiro, G.; Buechler, D.; Ojea, V.; Pombo-Villar, E.; Ruiz, M.; Weber, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6255.

Para alcanzar la síntesis estereoselectiva de la fosfonotreonina se ensayó la adición conjugada del azaenolato **4a** sobre los 1-propenilfosfonatos *c*-**3b** y *t*-**3b**, de geometrías *cis* y *trans*, respectivamente. Ambas reacciones transcurrieron con alta diastereoselectividad, produciendo resultados estereoquímicos complementarios. Así, la adición al propenilfosfonato *cis* produjo selectivamente el aducto de configuración 2,5-*trans*-2,1'-*sin* (*ts*-**2b**), mientras que la reacción del propenilfosfonato *trans* condujo al isómero 2,5-*trans*-2,1'-*anti* (*ta*-**2b**) (véase el esquema 36). La hidrólisis del éter de bislactima y la separación del auxiliar quiral, seguida de tratamiento con ácido clorhídrico concentrado a ebullición, condujo a los correspondientes ácidos 2-amino-3-metil-4-fosfonobutanoicos *s*-**1b** y *a*-**1b**, de configuración 2,3-*sin* y 2,3-*anti*, respectivamente, en forma enantioméricamente pura.⁴⁹

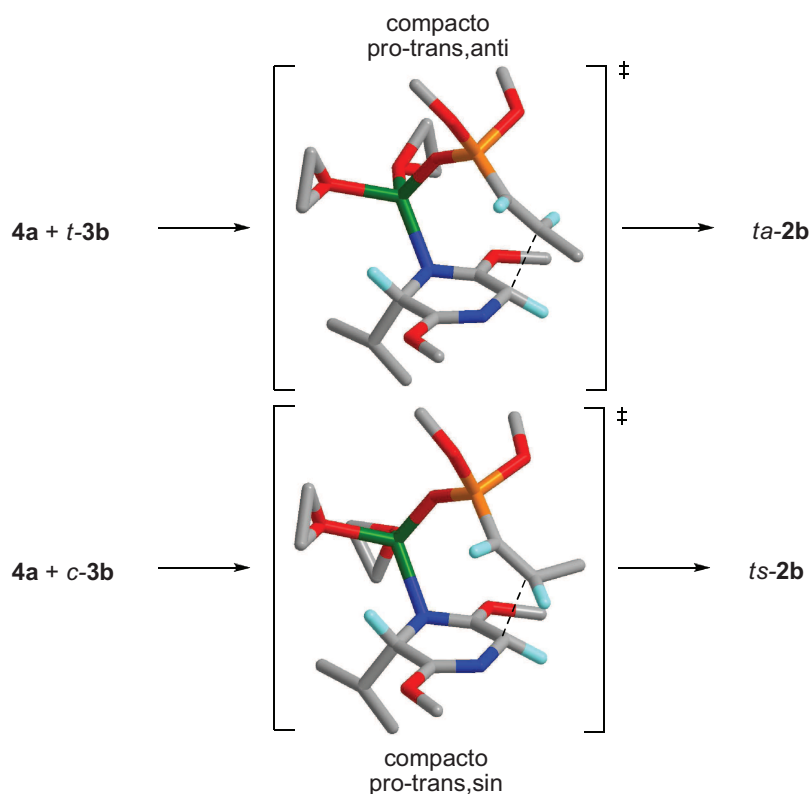
Esquema 36. Síntesis estereoselectiva de los ácidos 2-amino-3-metil-4-fosfonobutanoicos.



De acuerdo con los resultados del cálculo (al nivel semiempírico empleando el Hamiltoniano PM3) el resultado estereoquímico de la reacción del azaenolato **4a** y los vinilfosfonatos **3b** puede racionalizarse considerando la participación de estados de transición cíclicos de 8 miembros, que adoptan preferentemente una conformación “compacta” (tipo silla) que permite la traducción de la geometría *cis* o *trans* del vinilfosfonato en configuraciones *sin* o *anti* de los productos de adición (véase el esquema 37).

49 (a) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3273. (b) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1984.

Esquema 37.^{a,b} Estados de transición calculados para la reacción del azaenolato **4a** con los vinilfosfonatos **3b**.



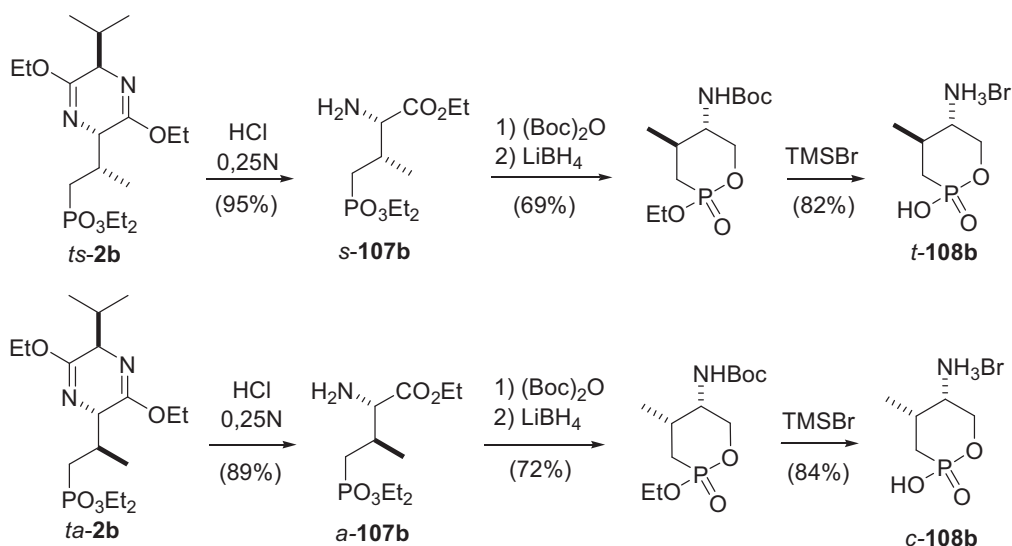
^a Leyenda: carbono = negro; fósforo = naranja; hidrógeno = blanco; nitrógeno = azul; oxígeno = rojo.

^b Para una mayor claridad se han omitido los átomos de hidrógeno, excepto aquellos situados sobre los centros estereogénicos o de reacción.

La configuración relativa de los productos **1b** y **2b** se estableció mediante la preparación y el estudio por RMN de los aminoaxafosforinanos **108b** (véase el esquema 38). El tratamiento de los aductos *ts*-**2b** y *ta*-**2b** en medio ácido diluido permitió la separación del auxiliar quiral y proporcionó los aminoésteres *s*-**107b** y *α*-**107b**, de configuración 2,3-*sin* y 2,3-*anti*, respectivamente. Tras la protección del grupo amino como *terc*-butilcarbamato, la reducción quimioselectiva del éster carboxílico en presencia del éster fosfónico con borohidruro de litio transcurrió con ciclación simultánea. Finalmente, la eliminación de los grupos protectores condujo a los aminoaxafosforinanos *t*-**108b** y *c*-**108b** de configuración 4,5-*trans* y 4,5-*cis*, respectivamente.⁴⁹

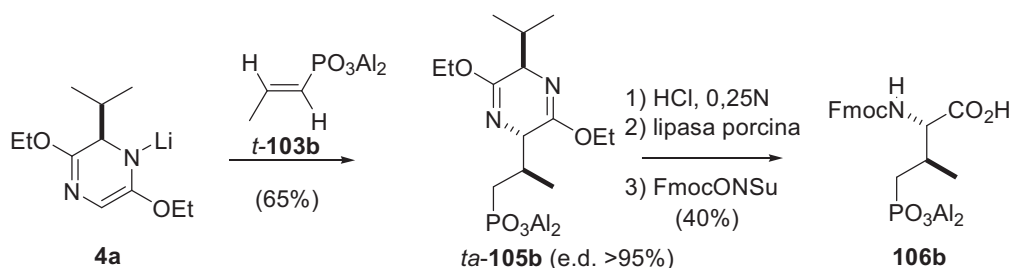
49 (a) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3273. (b) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1984.

Esquema 38. Transformación de los éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-AP4] en aminooxafosforinanos.



De forma similar a la observada para los vinilfosfonatos de etilo, la adición conjugada del azaenolato **4a** sobre el 1-propenilfosfonato de dialilo de configuración *trans* (*t*-**103b**) proporcionó estereoselectivamente el aducto *ta*-**105b**, con una configuración análoga a la de la treonina natural. Tras la separación del auxiliar quiral y la hidrólisis enzimática del éster carboxílico, la protección del grupo amino como fluorenilmetilcarbamato permitió el acceso a la L-fosfonotreonina, adecuadamente protegida para la síntesis en fase sólida de péptidos.⁸³

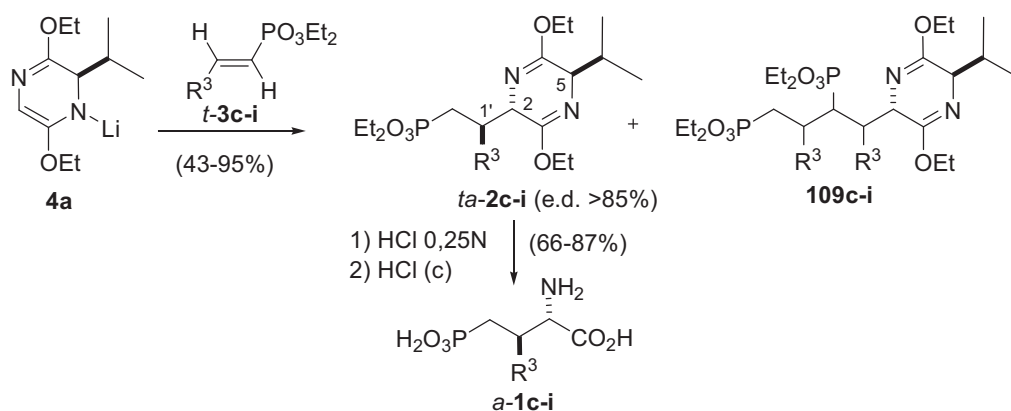
Esquema 39. Síntesis de L-fosfonotreonina.



83 Ruiz, M.; Ojea, V.; Shapiro, G.; Weber, H. P.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4551.

La extensión de esta metodología ha permitido la síntesis de una serie de derivados de AP4 monosustituídos en las posiciones 3 ó 4 y en forma enantioméricamente pura. De esta manera, la reacción del azaenolato de litio **4a** con los vinilfosfonatos *t*-**3c-i**, de configuración *trans* y sustituidos en la posición β con grupos de variadas características, originó los correspondientes productos de adición conjugada 1:1 *ta*-**2c-i** y 1:2 **109c-i**. Los rendimientos obtenidos en los aductos 1:1 *ta*-**2c-i** fueron mayores con los vinilfosfonatos que presentaban sustituyentes aromáticos. Para incrementar el rendimiento en los casos menos favorables, con grupos alifáticos, la adición se llevó a cabo con un exceso del azaenolato. Al igual que para los 1-propenilfosfonatos, la reacción transcurrió con una buena inducción asimétrica en todos los casos, y los productos mayoritarios, de configuración 2,5-*trans*-2,1'-*anti*, se obtuvieron con excesos diastereoméricos superiores al 85%. La conversión de los éteres de bislactima *ta*-**2c-i** en los derivados de AP4 *a*-**1c-i** monosustituídos en posición 3 y de configuración 2,3-*anti*, se realizó de forma muy eficiente en condiciones análogas a las descritas anteriormente.⁵⁰

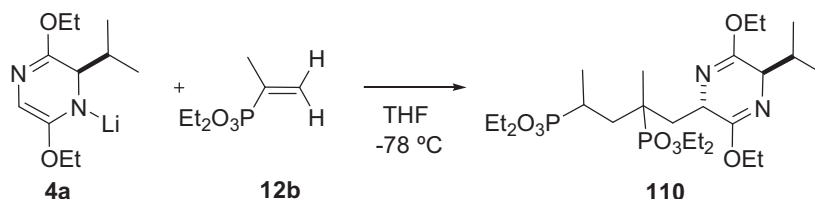
Esquema 40.^a Obtención de derivados de AP4 monosustituídos en posición 3 mediante adiciones conjugadas.



^a Leyenda: **c**, R³ = *i*-Pr; **d**, R³ = *i*-Bu; **e**, R³ = Ph; **f**, R³ = 3-C₅H₄N; **g**, R³ = 2-C₄H₃S;
h, R³ = CH₂OBn; **i**, R³ = CH₂NHCbz.

Nuestro grupo también ha establecido que el azaenolato de litio **4a** también reacciona con vinilfosfonatos **12**, sustituidos en posición α , para originar los correspondientes productos de adición conjugada **112** (véanse los esquemas 41 y 42).⁵¹ Tal y como se muestra en el esquema 41, la reacción de **4a** con el 1-metilvinilfosfonato **12b** originó de manera exclusiva el producto de adición 1:2 **110** como una mezcla de diastereoisómeros, con un rendimiento del 42%.

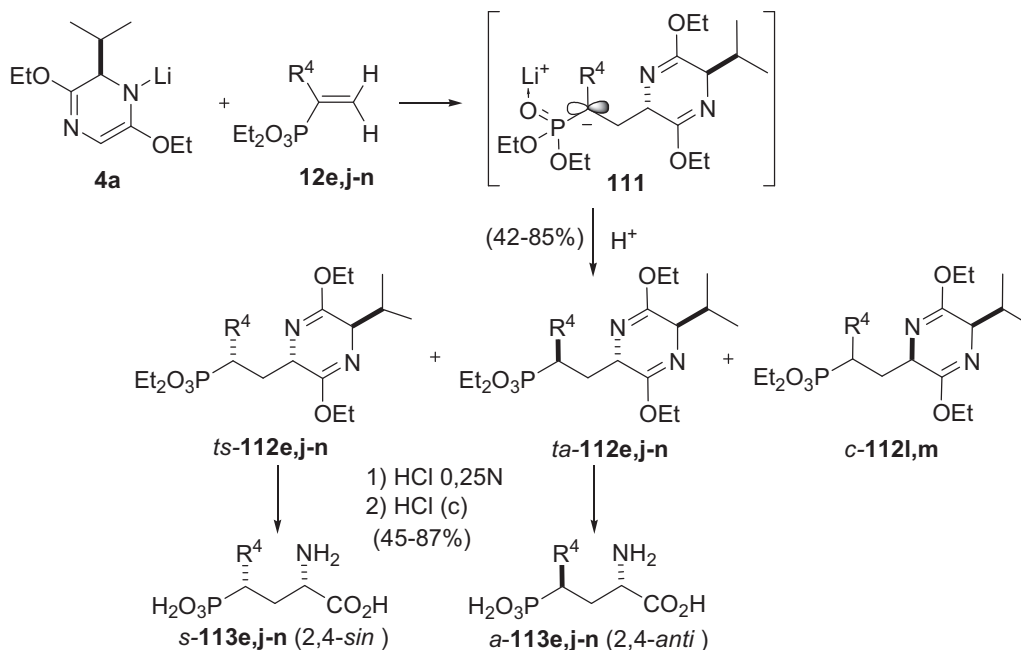
Esquema 41. Reacción del azaenolato **4a** con el vinilfosfonato α -sustituido **12b**.



Por su parte, la reacción de **4a** con los vinilfosfonatos sustituidos en α con grupos fenilo, trimetilsililo, trifenilestannilo, dietoxifosforilo, etoxicarbonilo y dietoxifosforilo, condujo a la formación de los productos de adición 1:1 **112** con rendimientos comprendidos entre el 35 y el 89% (véase el esquema 42). Dado que la protonación de los aniones resultado de la adición **111** transcurrió sin inducción asimétrica en todos los casos, la reacción condujo a mezclas 1:1 de los isómeros 2,2'-*sin* y 2,2'-*anti*. Además se observó una clara dependencia de la selectividad de la adición con la naturaleza del sustituyente en la posición α del vinilfosfonato. Así, las adiciones a los vinilfosfonatos con grupos fenilo, trimetilsililo, trifenilestannilo o fosfato, produjeron de forma exclusiva los aductos de configuración 2,5-*trans* (*ta*-**112** y *ts*-**112**). Sin embargo la presencia de los grupos dietoxifosforilo o etoxicarbonilo condujo a la formación de mezclas de aductos 2,5-*trans* y 2,5-*cis* (*ta*-**112**, *ts*-**112** y *c*-**112**). Tras la separación de los éteres de bislactima **112**, su hidrólisis permitió la obtención de los derivados de AP4 monosustituidos en posición 4 de configuración 2,4-*sin* y 2,4-*anti* (*s*-**113** y *a*-**113**, respectivamente).

51 Fernández, M. C.; Quintela, J. M.; Ruiz, M.; Ojea, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 233.

Esquema 42.^a Obtención de derivados de AP4 monosustituidos en posición 4 mediante adiciones conjugadas.

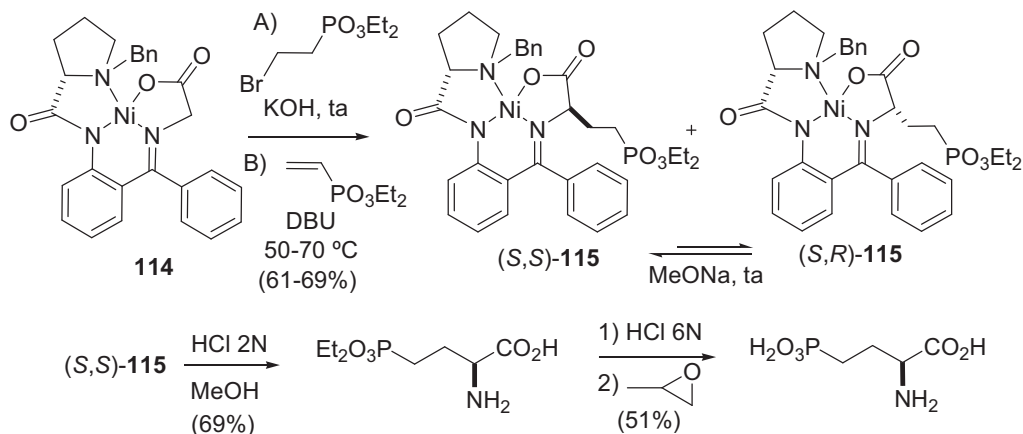


^a Leyenda: **e**, $R^4 = Ph$; **j**, $R^4 = SiMe_3$; **k**, $R^4 = SnPh_3$; **l**, $R^4 = PO_3Et_2$; **m**, $R^4 = CO_2Et$; **n**, $R^4 = OPO_3Et_2$

Soloshonok y col.⁸⁴ han descrito la síntesis de L-AP3, L-AP4 y L-AP5, enantioméricamente puros, mediante reacciones de alquilación o de adición de Michael de sales de Ni(II) de iminoglicinatos **114**, derivados de (*S*)-2-(*N*-bencilprolil)aminobenzofenona [(*S*)-(BPB)]. La alquilación de **114** con bromoetilfosfonato en medio básico a temperatura ambiente (condiciones A) proporciona una mezcla de los dos posibles diastereoisómeros, en donde el isómero más estable termodinámicamente (*S,S*)-**115** presenta un exceso diastereomérico del 86%. Por otra parte, la adición conjugada de **114** sobre el vinilfosfonato de dietilo, en presencia de DBU (condiciones B), transcurre bajo control cinético y proporciona una mezcla de (*S,S*)-**115** y (*S,R*)-**115** en relación 2:1. El exceso diastereomérico del isómero (*S,S*)-**115** puede incrementarse hasta el 90% mediante el tratamiento de la mezcla de los complejos diastereoisómeros con metóxido sódico a temperatura ambiente. Tras la separación cromatográfica de las mezclas de diastereoisómeros, la eliminación del auxiliar quiral y la hidrólisis del éster fosfónico condujo a la obtención de L-AP4.

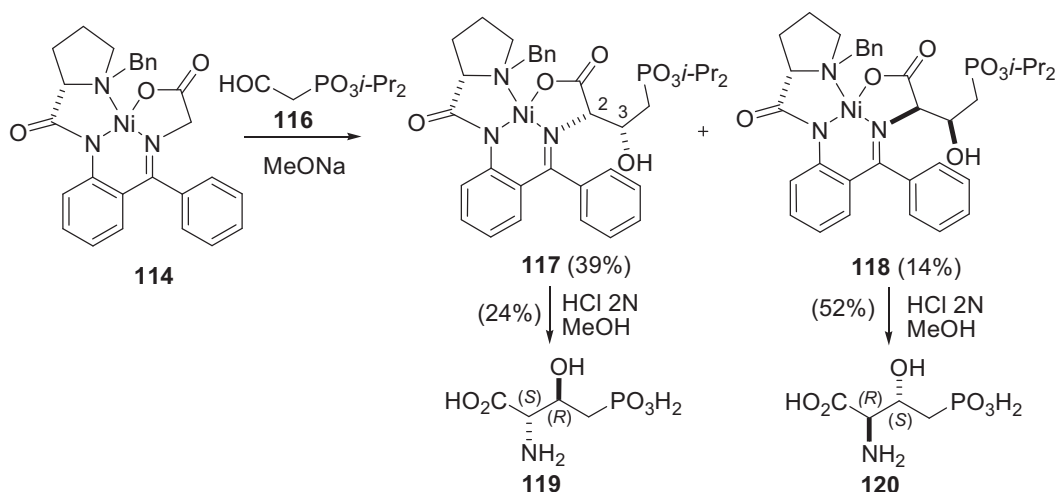
84 Soloshonok, V. A.; Belokon, Y. N.; Kuzmina, N. A.; Maleev, V. I.; Svistunova, N. Y.; Solodenko, V. A.; Kukhar, V. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1525.

Esquema 43. Síntesis de L-AP4 mediante sales de Ni(II) de iminoglicinatos derivados de (S)-(BPB).



Además, la reacción aldólica de **114** con el formilmetilfosfonato **116** originó una mezcla 3:1 de los diastereoisómeros **117** (2*S*,3*R*) y **118** (2*R*,3*S*), los cuales se separaron mediante cromatografía. A continuación, el tratamiento en medio ácido de los aductos permitió acceder a los dos enantiómeros del ácido 2-amino-3-hidroxi-4-fosfonobutanoico **119** y **120**, ambos de configuración 2,3-*anti*.⁸⁵

Esquema 44. Síntesis de ácidos 2-amino-3-hidroxi-4-fosfonobutanoicos mediante iminoglicinatos derivados de (S)-(BPB).



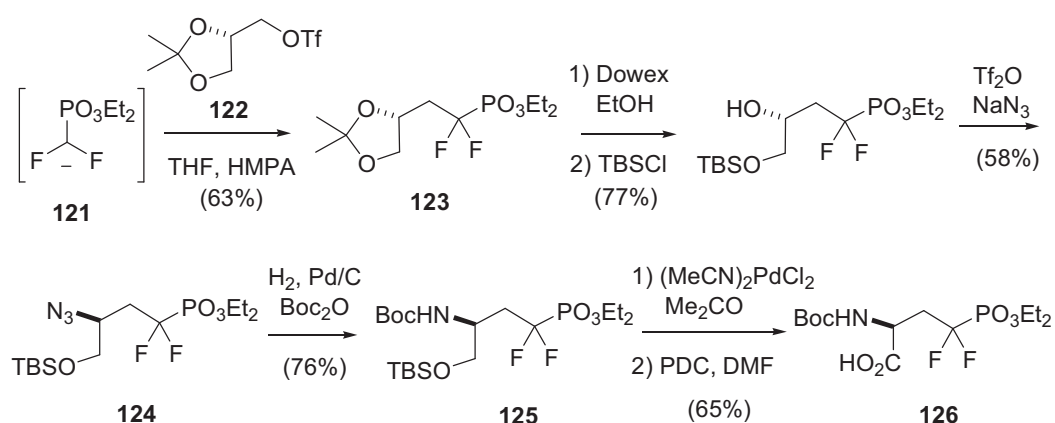
⁸⁵ Soloshonok, V. A.; Svistunova, N. Y.; Skryma, R. N.; Rybalchenko, V. V.; Kukhar, V. P.; Luik, A. I.; Belokon, Y. N.; Kuzmina, N. A. *Pharm. Chem. J.* **1993**, 27, 644.

4. Síntesis de AP4 mediante carbaniones estabilizados por fósforo

Los aniones en la posición α de los fosfonatos tienen carácter nucleófilo, y su reacción con agentes alquilantes, compuestos carbonílicos u otros reactivos electrófilos ha permitido la preparación de numerosos fosfonoaminoácidos.

Berkowitz y col.⁸⁶ han sintetizado fosfonoaminoácidos α,α -difluorados haciendo uso de la reacción del difluorometilénfosfonato de litio **121** con triflatos. Tal y como se muestra en el esquema 45, la reacción de **121** con el triflato derivado del (*R*)-isopropilidénlicerol **122** origina el fosfonato **123**, que se transforma fácilmente en la azida **124**. Tras la protección del grupo amino generado por reducción de la azida, la desprotección del sililéter **125** seguida de la oxidación del alcohol, conducen a la obtención de la L-fosfonoserina difluorada **126**, adecuadamente protegida para la síntesis en fase sólida de péptidos.

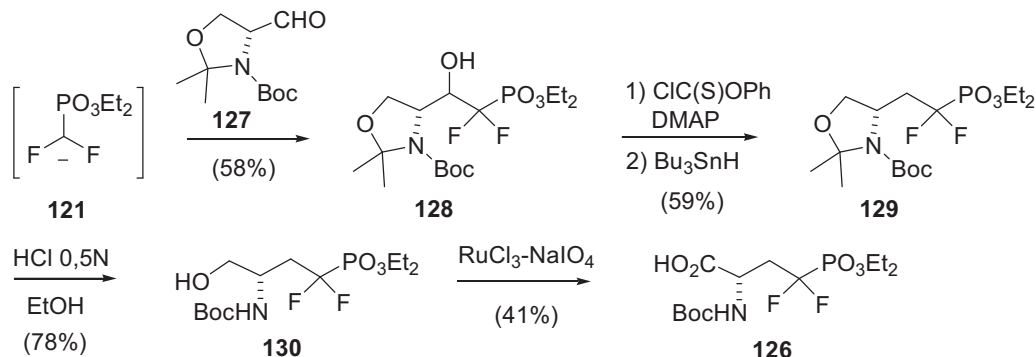
Esquema 45. Síntesis de α,α -difluorofosfonoserina mediante reacción del anión **121** con triflatos.



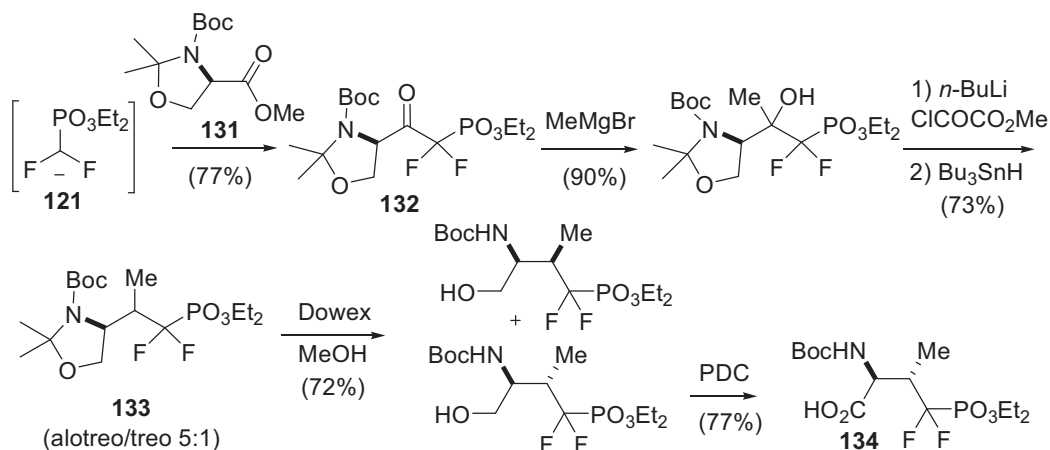
El α,α -difluoroaminoácido **126** también se ha preparado mediante reacción del anión **121** con el aldehído de Garner **127**, derivado de D-serina. Tal y como se muestra en el esquema 46, la reacción del anión **121** con el aldehído **127** origina el hidroxidifluorofosfonato **128** como una mezcla de diastereoisómeros. La desoxigenación de la mezcla proporciona el difluorofosfonato **129** cuya hidrólisis ácida permite obtener el aminoalcohol **130**. Finalmente una oxidación con catálisis por rutenio da lugar al análogo de la L-fosfoserina **126**.⁸⁷

86 Berkowitz, D. B.; Shen, Q.; Maeng, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6445.

87 Otaka, A.; Miyoshi, K.; Burke, T. R. Jr.; Roller, P. P.; Kutoba, H.; Tamamura, H.; Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 927.

Esquema 46. Síntesis de α,α -difluorofosfonoserina mediante reacción del anión **121** con aldehídos.

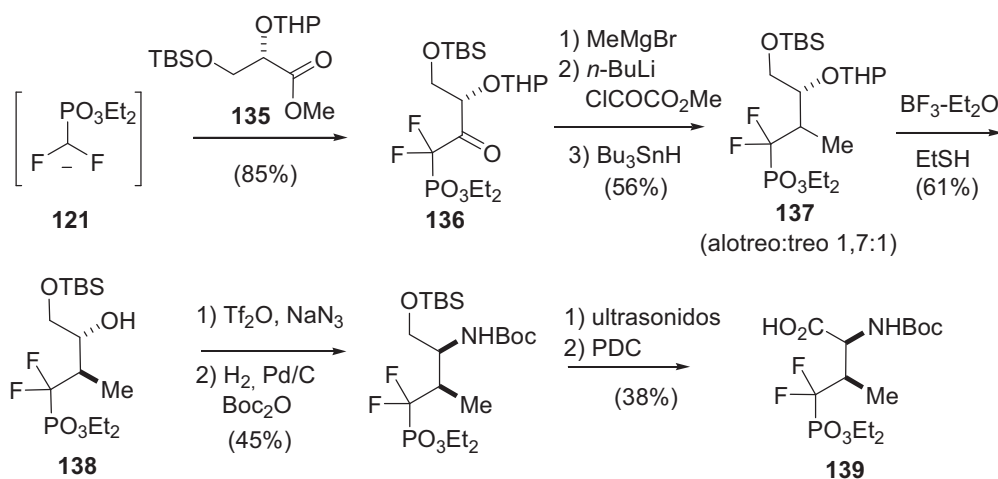
Por otra parte, la condensación del anión **121** con el éster de Garner derivado de D-serina o con L-glicerato de metilo adecuadamente protegido, ha permitido sintetizar los análogos α,α -difluorados de L-fosfoalotreonina y L-fosfotreonina en forma adecuada para la síntesis en fase sólida de péptidos. De esta manera, la condensación de **121** con el éster **131** derivado de D-serina, origina el β -oxo(α,α -difluoro)fosfonato **132**. La reacción de este compuesto con bromuro de metilmagnesio, y la subsiguiente desoxigenación, genera el intermedio **133** como una mezcla de diastereoisómeros alotreo/treo en relación 5:1. El diastereoisómero mayoritario de configuración alotreo pudo aislarse tras la desprotección del *N,O*-acetal y, mediante oxidación, condujo al análogo de L-fosfoalotreonina **134**.⁸⁸

Esquema 47. Síntesis de α,α -difluorofosfonoalotreonina.

⁸⁸ Berkowitz, D. B.; Eggen, M.; Shen, Q.; Shoemaker, R. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4666.

De forma similar, el éster de Garner derivado del L-glicerato de metilo **135** también condensa con el anión **121** originando la cetona **136**. Siguiendo la misma secuencia de reacciones descrita anteriormente, la cetona **136** se transforma en el difluorofosfonato **137**, como una mezcla de diastereoisómeros. La desprotección del grupo tetrahidropirano transcurre con descomposición del isómero treo y origina el alcohol **138** de configuración alotreo como único producto. A continuación, la azidación de **138** transcurre con inversión de configuración, lo que permite introducir el grupo amino con la estereoquímica L-treo deseada. Tras la desprotección del grupo hidroxilo, la oxidación permite el acceso al análogo de L-fosfotreonina **139**.⁸⁸

Esquema 48. Síntesis de α,α -difluorofosfonotreonina.



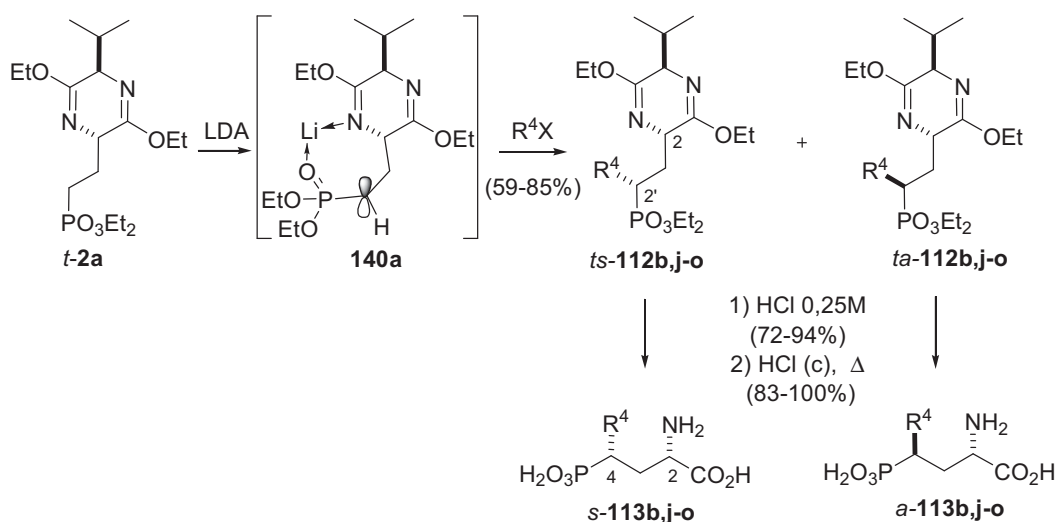
Este grupo de investigación ha descrito la síntesis de derivados de AP4 sustituidos en posición 4 mediante la utilización del anión **140a** estabilizado mediante un grupo fosfonato en α .⁵¹ Así, la reacción del éter de bislactima *t*-**2a** con LDA a baja temperatura, seguido de la adición de reactivos electrófilos, permitió la introducción de un grupo metilo, trimetilsililo, trifenilestannilo, hidroxilo, dietoxifosforilo o etoxicarbonilo en la posición α al átomo de fósforo de forma altamente regioselectiva. Los productos de sustitución se obtuvieron como mezclas de diastereoisómeros de configuración 2,2'-*sin* y 2,2'-*anti* (véase *ts*-**112** y *ta*-**112**, respectivamente, en el esquema 49) en donde siempre predominaba el

⁵¹ Fernández, M. C.; Quintela, J. M.; Ruiz, M.; Ojea, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 233.

⁸⁸ Berkowitz, D. B.; Eggen, M.; Shen, Q.; Shoemaker, R. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4666.

diastereoisómero de configuración *sin*. Además, se observó que la estereoselectividad de la sustitución dependía de la naturaleza del electrófilo empleado, y se obtenían mezclas *sin/anti* con relaciones comprendidas entre 3:2 y 4:1. Tras la separación de los isómeros, la hidrólisis ácida, primero en condiciones suaves, y después en ácido concentrado a ebullición originó los correspondientes derivados de AP4 sustituidos en posición 4, de configuraciones 2,4-*sin* (*s-113*) y 2,4-*anti* (*a-113*) en forma enantioméricamente pura. La transformación de los productos de sustitución en los correspondientes oxafosforinanos y su estudio mediante RMN permitió determinar la estereoquímica relativa de los compuestos.

Esquema 49.^a Síntesis de derivados de AP4 sustituidos en posición 4 mediante sustituciones electrófilas.

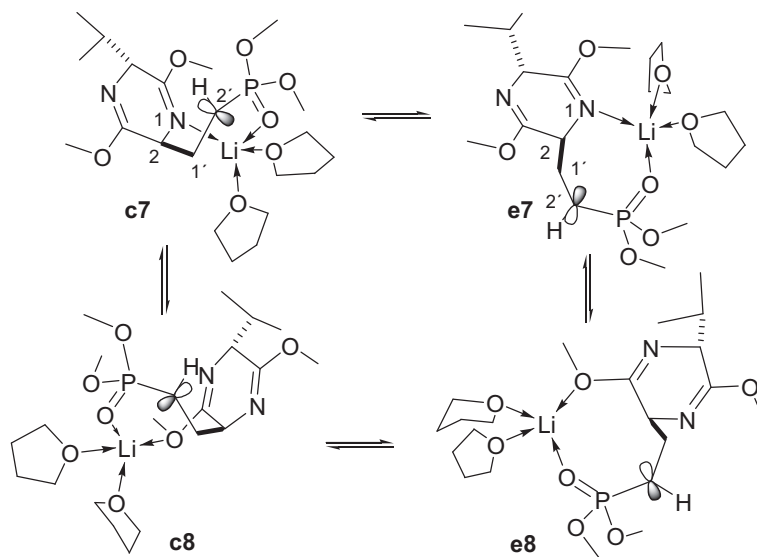


^a Leyenda: **b**, $R^4 = \text{Me}$; **j**, $R^4 = \text{SiMe}_3$; **k**, $R^4 = \text{SnPh}_3$; **l**, $R^4 = \text{PO}_3\text{Et}_2$; **m**, $R^4 = \text{CO}_2\text{Et}$; **o**, $R^4 = \text{OH}$.

La estereoselectividad *sin* del proceso de sustitución se ha racionalizado considerando la aproximación del electrófilo a la cara menos impedida del carbanión **140a**. De acuerdo con el estudio computacional realizado, el anión **140a** puede adoptar cuatro diferentes estructuras, tipo quelato, de 7 u 8 miembros que se caracterizan por la disposición “compacta” o “extendida” de los grupos fosfonato y éter de bislactima (véanse **c7**, **e7**, **c8** y **e8** en la figura 19). En tetrahidrofurano, estos intermedios adoptan preferentemente conformaciones “compactas”, en las que el éter de bislactima apantalla una de las caras del carbanión. Así, el producto de sustitución mayoritario de configuración 2,2'-*sin* debe originarse a partir del intermedio de siete miembros “compacto”, más estable (**c7**), mediante reacción a través de su cara menos impedida. La formación del

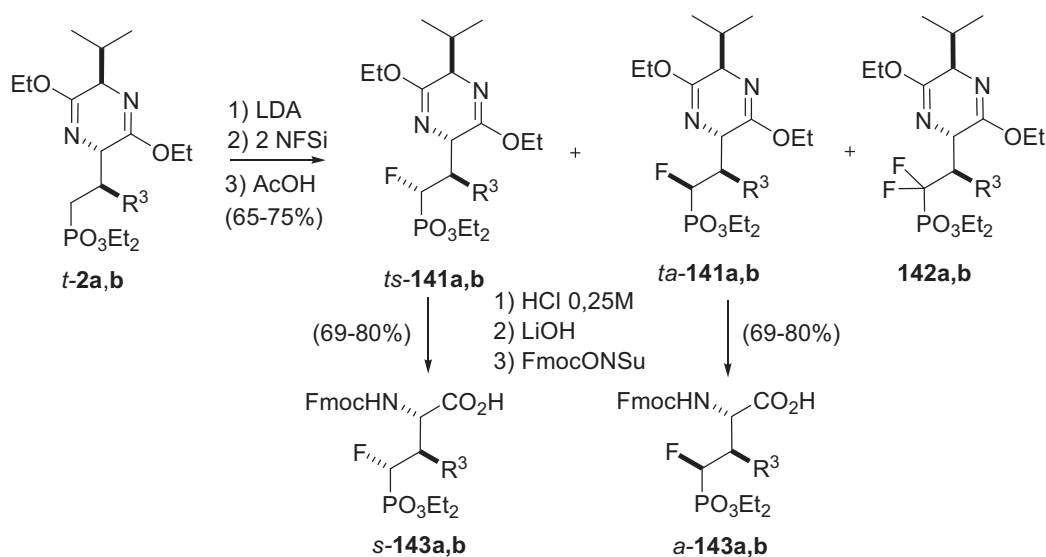
producto secundario 2,2'-*anti* podría ser consecuencia de la aproximación del electrófilo a la cara más impedida del intermedio **c7**, o bien requeriría la participación del quelato menos estable de ocho miembros **c8**.

Figura 19.



Asimismo, esta metodología ha permitido la síntesis de derivados α -monofluorados de fosfonoserina y de fosfontreonina, adecuadamente protegidos para la síntesis en fase sólida de péptidos.⁸⁹ Tal y como se muestra en el esquema 50, el tratamiento de los éteres de bislactima *t*-**2a** ó *t*-**2b** con LDA y *N*-fluorobencenosulfonimida (NFSi) originó mezclas de productos monofluorados de configuración 2,2'-*sin* (*ts*-**141a,b**) y 2,2'-*anti* (*ta*-**141a,b**), además de los productos difluorados **142a,b**. Se ha observado que la estereoselectividad de la fluoración se modifica con la presencia del sustituyente R³. Así, la reacción del éter de bislactima *t*-**2a**, precursor de la fosfonoserina (con R³ = H), transcurrió con la selectividad habitual y originó una mezcla 3:1 de los productos monofluorados *ts*-**141a** y *ta*-**141a**. En cambio, la fluoración del precursor de la fosfontreonina (con R³ = Me) no fue estereoselectiva y se obtuvo una mezcla 1:1 de los derivados monofluorados *ts*-**141b** y *ta*-**141b**. Tras la separación de dichas mezclas, los derivados monofluorados *ts*-**141a,b** y *ta*-**141a,b** se hidrolizaron, primero en medio ácido suave y después en medio básico, y, a continuación, se protegieron como fluorenilmetilcarbamatos para obtener los fluorofosfonoaminoácidos protegidos *s*-**143a,b** y *a*-**143a,b**.

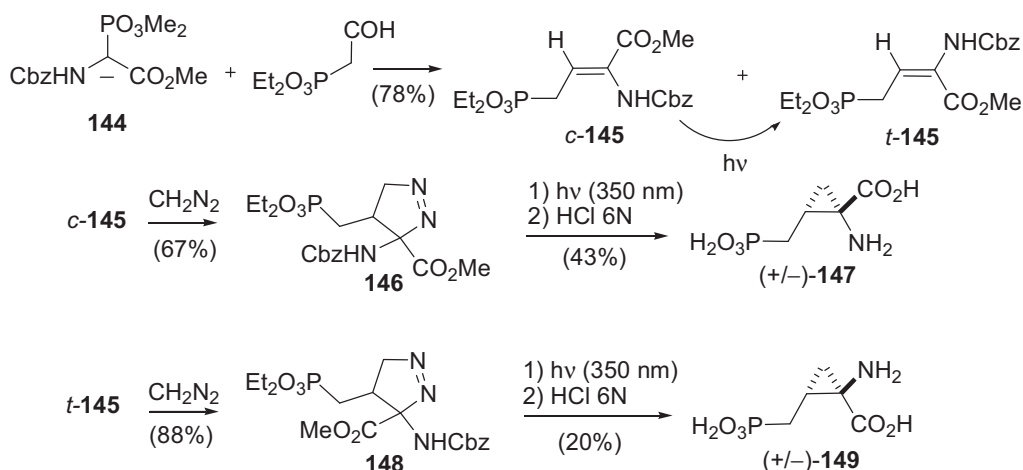
89 Ruiz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M.; Guillín, J. J. *Chem. Commun.* **2002**, 1600.

Esquema 50.^a Síntesis de α -fluorofosfonoserina y α -fluorofosfontreonina.

^a Leyenda: **a**, R³ = H; **b**, R³ = Me.

Johnson y col.⁹⁰ han descrito la síntesis de derivados de AP4 conformacionalmente restringidos por la presencia de un puente metileno en las posiciones 2 y 3 empleando una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons con el fosfonglicinato **144** como etapa clave. La condensación de **144** con el formilmetilfosfonato de dietilo dio lugar a la formación de las olefinas *c*-**145** y *t*-**145** de configuración *cis* y *trans*, respectivamente, en relaciones que varían desde 12:1 a 50:1, dependiendo de la base utilizada. La fotoisomerización del isómero *c*-**145** permitió el enriquecimiento en el isómero con geometría *trans* hasta una relación de 5:3. Tras la separación de los isómeros, el tratamiento con diazometano dio lugar a las correspondientes pirazolinas **146** y **148**, las cuales experimentaron la eliminación fotoquímica de nitrógeno y la hidrólisis ácida para originar los aminoácidos **147** y **149** como mezclas racémicas.

⁹⁰ Kroona, H. B.; Peterson, N. L.; Koerner, J. F.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1692.

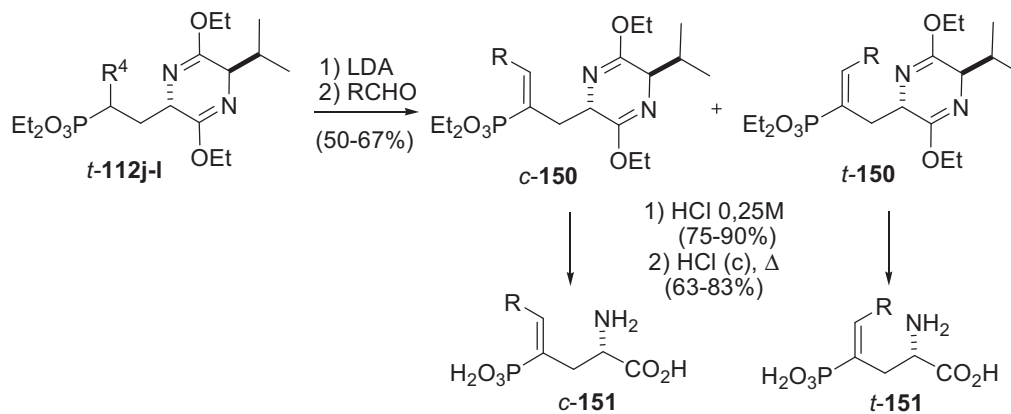
Esquema 51. Síntesis de ácidos 2-amino-2,3-metano-4-fosfonobutanoicos.⁹⁰

Las reacciones de olefinación de compuestos carbonílicos con carbaniones estabilizados por grupos fosfonato también han sido utilizadas por este grupo de investigación para la síntesis de derivados del AP4 sustituidos con grupos alquilideno en la posición 4.⁹¹ Así, los éteres de bislactima *t*-**112**, sustituidos en posición α al átomo de fósforo con grupos sililo, estannilo, fosforilo, o etoxicarbonilo, son capaces de estabilizar carbaniones en α al átomo de fósforo y pueden ser utilizados en procesos de olefinación tipo Wadsworth-Emmons o Peterson. Así, la condensación de los aniones derivados de *t*-**112** con diversos compuestos carbonílicos originó las mezclas de vinilfosfonatos *cis* y *trans* *c*-**150** y *t*-**150**, con retención de la configuración 2,5-*trans* del anillo de bislactima. En todos los casos, la olefinación transcurre con formación mayoritaria del vinilfosfonato de configuración *cis*, siendo completamente estereoselectiva cuando el grupo en α al fosfonato es trifenilestannilo. Una vez separados mediante cromatografía, los vinilfosfonatos *c*-**150** y *t*-**150**, se transforman en los correspondientes fosfonoaminoácidos *c*-**151** y *t*-**151** mediante hidrólisis ácida.

⁹⁰ Kroona, H. B.; Peterson, N. L.; Koerner, J. F.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1692.

⁹¹ Fernández, M. C.; Ruiz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5909.

Esquema 52.^a Síntesis de ácidos 4-alkilidén-2-amino-4-fosfonobutanoicos.

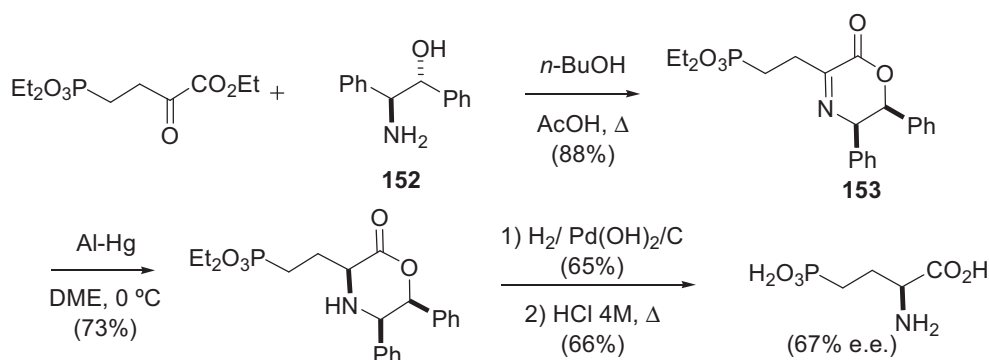


^a Leyenda: **112: j**, R⁴ = SiMe₃; **k**, R⁴ = SnPh₃; **l**, R⁴ = PO₃Et₂. **150**: R = Ph, *i*-Pr, 2-C₄H₉S, CHCHPh

5. Síntesis de AP4 mediante otros métodos

Hu y col.⁹² han desarrollado una síntesis asimétrica del ácido 2-amino-4-fosfonobutanoico utilizando (1*R*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletanol (**152**) como auxiliar quiral. La condensación de 4-dietoxifosforil-2-oxo-butanoato de etilo con el aminoalcohol **152** origina inicialmente una base de Schiff que cicla en medio ácido para formar la lactona **153**. A continuación, la reducción estereoselectiva del grupo imino seguida de hidrogenación e hidrólisis ácida, permitieron aislar el L-AP4 con un moderado exceso enantiomérico y un rendimiento del 66%.

Esquema 53. Síntesis de L-AP4 mediante 2-amino-1,2-difeniletanol como auxiliar quiral.

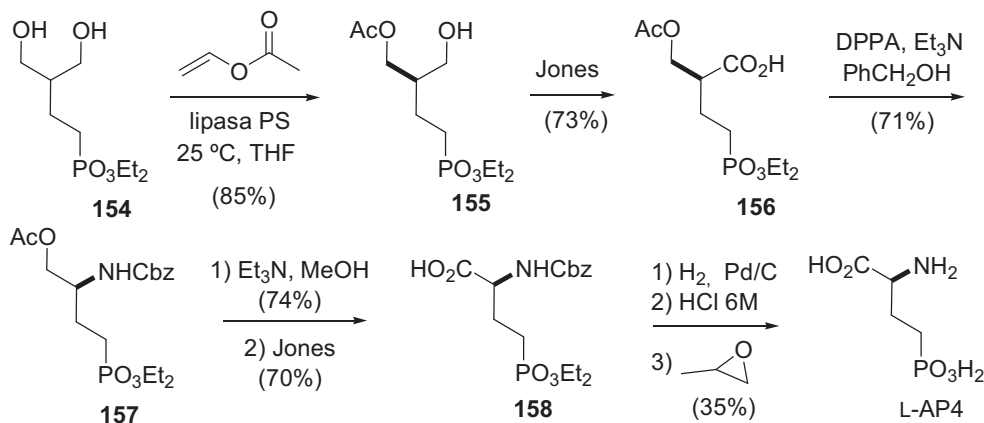


La transesterificación estereoselectiva mediante catálisis enzimática de diversos fosfonoalquil-1,3-propanodiolos ha sido descrita como un método eficaz para la síntesis de L-AP3 y L-AP4. Tal y como se muestra en el esquema 54 para la síntesis de L-AP4, la transesterificación del diol **154** con acetato de vinilo, catalizada por lipasa PS de *pseudomonas ceparia*, proporciona el producto de monoacetilación **155** con un exceso diastereomérico del 92%. Tras la oxidación de **155**, la transposición de Curtius del ácido **156** origina el carbamato **157**. A continuación tiene lugar la metanolisis del grupo acetilo, y la oxidación del alcohol generado da lugar al ácido **158**. La eliminación de los grupos protectores mediante hidrogenación catalítica y la posterior hidrólisis ácida proporcionó el aminoácido de interés.⁹³

⁹² Jiao, X-Y.; Chen, W-Y.; Hu, B-F. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1179.

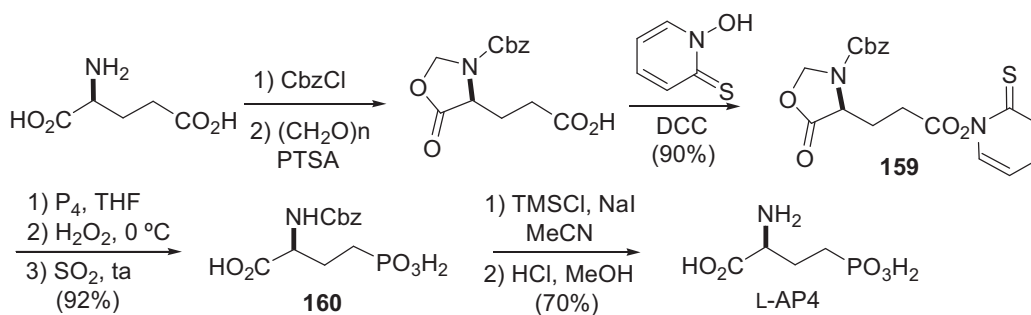
⁹³ Yokomatsu, T.; Sato, M.; Shibuya, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2743.

Esquema 54. Síntesis de L-AP4 mediante catálisis enzimática.



Por otro lado, Barton y col.⁹⁴ han descrito una síntesis de L-AP4 basada en una reacción radicalaria. El ácido glutámico, adecuadamente protegido, se trata con *N*-hidroxitiropiridona y diciclohexilcarbodiimida (DCC) para su transformación en el éster de Barton **159**. A continuación, la reacción radicalaria de **159** con fósforo blanco, seguida de la oxidación con peróxido de hidrógeno, proporciona el ácido fosfónico **160** precursor de L-AP4.

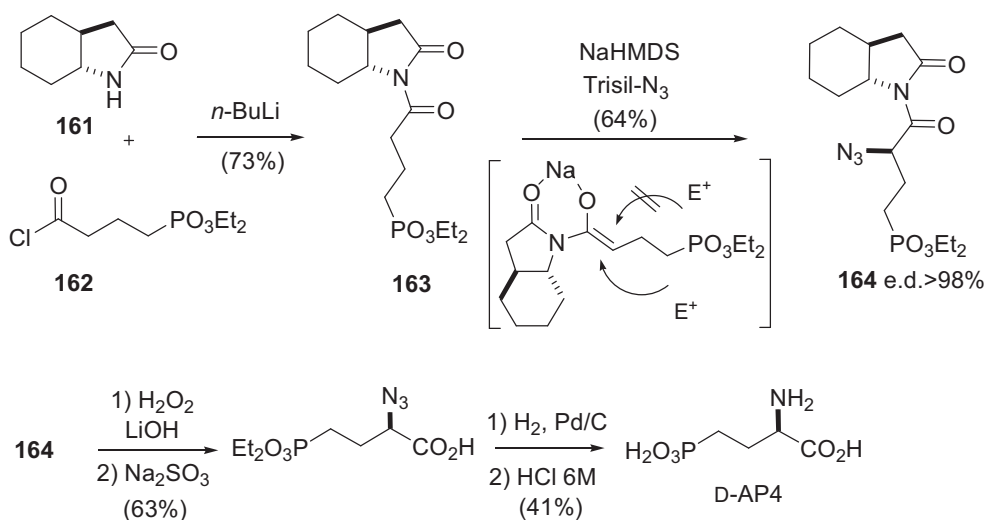
Esquema 55. Síntesis de L-AP4 mediante reacciones radicalarias.⁹⁴



94 Barton, D. H. R.; Embse, R. A. V. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12475.

Recientemente, Juaristi y col.⁹⁵ han publicado la utilización de la (4*R*,5*R*)-hexahidrobencoxazolidinona **161** como auxiliar quiral para la síntesis de L-AP3 y D-AP4. La *N*-acilación de **161** con el cloruro de acilo **162** origina con buen rendimiento el fosfonato **163**. La reacción del enolato de sodio derivado de **163** con trisililazida transcurre de manera altamente estereoselectiva y origina la azida **164** de configuración *R*, con excesos diastereoméricos superiores al 98%. El curso estereoquímico de la azidación puede explicarse considerando la aproximación del electrófilo por la cara menos impedida del enolato intermedio, con configuración *Z*, que debe estabilizarse por quelatación con los dos oxígenos carbonílicos. La eliminación del auxiliar quiral con peróxidos, la reducción de la azida y la hidrólisis ácida del éster fosfónico permiten acceder al D-AP4.

Esquema 56. Síntesis de D-AP4 mediante la oxazolidinona **161** como auxiliar quiral.⁹⁵



⁹⁵ Reyes-Rangel, G.; Marañón, V.; Ávila-Ortiz, C. G.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero, L.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8404.

Capítulo IV:
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Prólogo

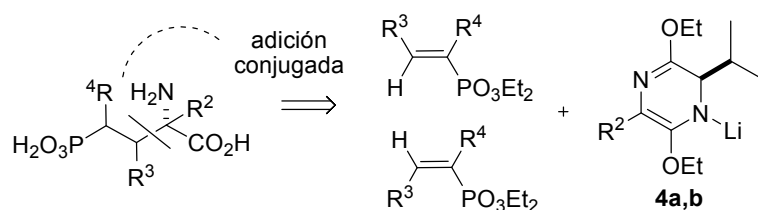
Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación,⁹⁶ orientado a la síntesis diastereoselectiva de nuevos derivados del ácido 2-amino-4-fosfonobutanoico (L-AP4), se presentan estructurados en 4 secciones. En la primera sección se describen los procesos de adición conjugada de éteres de bislactima sobre vinilfosfonatos. Por ello, en el apartado 1.1 se revisan los principales métodos disponibles para la síntesis de vinilfosfonatos y se describen los resultados obtenidos en la preparación de vinilfosfonatos monosustituídos y disustituídos. Los apartados 1.2 y 1.3 se ocupan de los resultados obtenidos en las adiciones del azaenolato derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly], sobre los vinilfosfonatos monosustituídos y disustituídos, respectivamente. A continuación, el apartado 1.4 describe las adiciones del azaenolato **4b**, derivado de *ciclo*-[D-Val-Ala] sobre vinilfosfonatos monosustituídos. Finalmente, en el apartado 1.5 se propone un modelo general para interpretar la estereoselectividad de las adiciones conjugadas de éteres de bislactima sobre vinilfosfonatos. En la segunda sección de esta Discusión se describen los procesos de sustitución electrófila sobre éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-L-AP4], sustituidos con grupos isopropilo o fenilo en la posición 1' (β al grupo fosfonato). A continuación, la tercera sección se centra en la transformación de los éteres de bislactima resultado de la adición conjugada o la sustitución electrófila en nuevos derivados de L-AP4 y L-MAP4. Por último, en la cuarta sección se describen los estudios dirigidos a la determinación de la configuración relativa de los productos sintetizados.

⁹⁶ Los resultados obtenidos en el desarrollo de este trabajo han dado lugar a la publicación de una comunicación y dos artículos. Véase el Apéndice 1.

Sección 1. Reacciones de azaenolatos derivados de éteres de bislactima y vinilfosfonatos

Tal y como se describe en los Antecedentes de esta memoria, la adición del azaenolato de litio **4a** sobre 1-propenilfosfonatos de geometría cis o trans constituye un método adecuado para la preparación de cualquier estereoisómero del ácido 2-amino-3-metil-4-fosfonobutanoico.⁴⁹ Asimismo, la adición conjugada del azaenolato **4a** sobre vinilfosfonatos sustituidos en posición β al átomo de fósforo y geometría trans resultó adecuada para la obtención de derivados de AP4 sustituidos en la posición 3 y con una configuración 2,3-*anti*.⁵⁰ Sobre esta base, tal y como se propuso en los Objetivos, en este trabajo se planteó la extensión del campo de aplicación de las reacciones de adición conjugada de éteres de bislactima sobre vinilfosfonatos en la síntesis de nuevos derivados de AP4 (el agonista prototípico de los mGlu del grupo III), que se encontrasen sustituidos en las posiciones 2, 3 y/o 4 (véase el esquema 57).

Esquema 57.^a Síntesis de derivados de AP4 mediante adiciones de éteres de bislactima sobre vinilfosfonatos.



^a Leyenda: **a**, R² = H; **b**, R² = Me.

En esta sección se presentan los resultados obtenidos en el estudio de las reacciones de los azaenolatos **4a** y **4b**, derivados de *ciclo*-[D-Val-Gly] y *ciclo*-[D-Val-Ala], respectivamente, sobre varias series de vinilfosfonatos monosustituidos o disustituidos en las posiciones α y/o β al átomo de fósforo. Por ello, en el apartado 1.1 se incorpora una revisión de los métodos disponibles para la preparación de vinilfosfonatos y, a continuación, se describen los resultados obtenidos en la síntesis de los vinilfosfonatos necesarios para el estudio de las reacciones de adición conjugada, que constituyen el objeto de los siguientes cuatro apartados (del 1.2 al 1.5).

49 (a) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3273. (b) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1984.

50 Ojea, V.; Fernández, M. C.; Ruiz, M.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5801.

1.1 Síntesis de vinilfosfonatos

1.1.1 Introducción

Los vinilfosfonatos son compuestos muy interesantes debido a su utilidad sintética y a su actividad biológica. Son excelentes aceptores de Michael, especialmente cuando presentan grupos atrectores de carga que acentúan la deficiencia electrónica del doble enlace. Su utilidad sintética se ha desarrollado recientemente, a pesar de que existen variados métodos para su preparación desde hace bastante tiempo.⁹⁷ A continuación, se describen algunos de los métodos disponibles para la preparación de vinilfosfonatos, destacando los de mayor utilidad en la síntesis de los vinilfosfonatos de interés en este trabajo. Los métodos disponibles se pueden clasificar en cuatro grupos: (1) aquellos en los que la insaturación en α,β se introduce mediante procesos de eliminación sobre etilfosfonatos adecuadamente funcionalizados, (2) los procedimientos en los que el doble enlace se forma mediante reacciones de olefinación o de metátesis, (3) los métodos basados en la formación del enlace carbono-fósforo y (4) los métodos que se basan en reacciones de hidrogenación o de adición sobre alquiniilfosfonatos. En los siguientes apartados se seguirá la notación establecida para nombrar a los ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos, que constituyen el eje central de este trabajo y, por ello, los grupos en la posición α al átomo de fósforo de los vinilfosfonatos y sus precursores se denominarán como R^4 , mientras que para los grupos en la posición β se empleará la abreviatura R^3 .

1.1.1.1 Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de eliminación

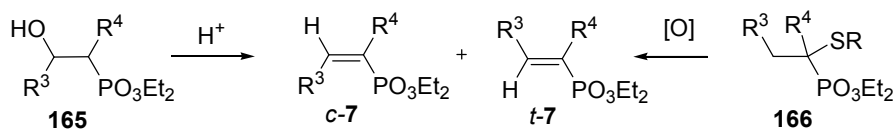
En este apartado destacan las deshidrataciones en medio ácido de β -hidroxietilfosfonatos **165**, que permiten la obtención de vinilfosfonatos con sustituyentes alquilo o arilo en la posición β como mezclas de isómeros de configuración *cis* y *trans*.⁹⁸ De manera similar, las eliminaciones oxidantes de α -sulfenilfosfonatos **166** generan mezclas diastereoméricas de los correspondientes

97 (a) Minami, T.; Motoyoshiya, J. *Synthesis* **1992**, 333. (b) Maffei, M. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 355 y referencias allí citadas.

98 (a) Minami, T.; Hirao, I.; Sukanuma, H.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2360. (b) Degenhardt, C.; Burdsall, D. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3488. (c) Truel, I.; Hadri, A.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 297.

vinilfosfonatos.⁹⁹ En ambos procesos, la presencia de grupos atractores en la posición α como carboxilatos, fosfonatos, sulfonatos o ciano, (representados por R^4 en el esquema 58) favorece las reacciones.

Esquema 58.^a Síntesis de vinilfosfonatos mediante procesos de eliminación sobre etilfosfonatos funcionalizados.

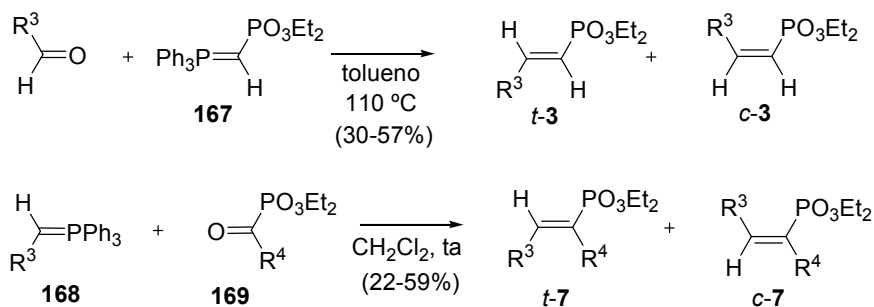


^a Leyenda: R^3 : H, alquilo, arilo; R^4 : CO_2R , SO_2R , PO_3R_2 , CN.

1.1.1.2 Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de olefinación o de metátesis.

La olefinación de compuestos carbonílicos mediante reacciones de Wittig, Wadsworth-Emmons o Peterson constituye un método muy eficaz para la obtención de vinilfosfonatos. Así, el (trifenilfosforaniliden)metilfosfonato **167** reacciona con aldehídos alifáticos y aromáticos para originar, en rendimientos moderados, mezclas de los vinilfosfonatos *t*-**3** y *c*-**3**, en donde predominan los isómeros de geometría *trans*.¹⁰⁰ De forma similar, la condensación de los fosforanos **168** estabilizados por grupos carboxilato, ciano o fenilo, con diferentes 1-oxoalquilfosfonatos **169** da lugar a la formación mayoritaria de los *trans*-vinilfosfonatos *t*-**7** con rendimientos moderados.¹⁰¹

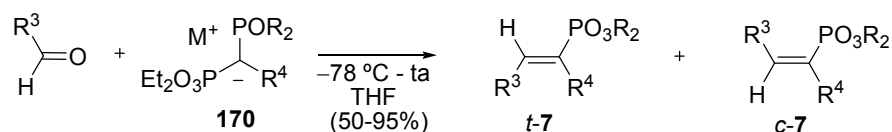
Esquema 59. Síntesis de vinilfosfonatos mediante olefinación de Wittig.



- 99** (a) Minami, T.; Suganuma, H.; Agawa, T. *Chem. Lett.* **1978**, 285. (b) Kleschick, W. A.; Heathcok, C. H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1256.
- 100** (a) Jones, G. H.; Hamamura, E. K.; Moffatt, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5731. (b) Xu, J.; Flavin, M. T.; Xu, Z. Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7697.
- 101** (a) Yamashita, M.; Kojima, M.; Yoshida, H.; Ogata, T.; Inokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1625. (b) Harris, R. L. N.; McFedden, H. G. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 417.

Tal y como se muestra en el esquema 60, la condensación de aldehídos tanto alifáticos como aromáticos con los aniones derivados de bisfosfonatos del tipo **170** también conduce a la formación de los vinilfosfonatos **7** en buen rendimiento. Estas olefinaciones de Wadsworth-Emmons transcurren de manera estereoselectiva y originan los vinilfosfonatos con geometría trans con excesos diastereoméricos comprendidos entre el 50 y el 100%.¹⁰²

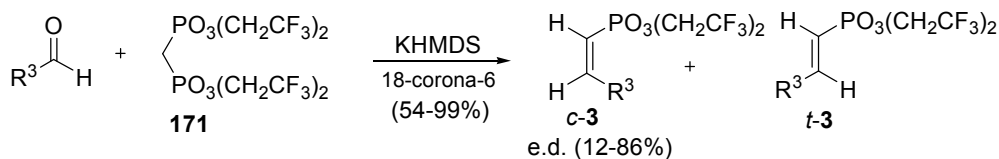
Esquema 60.^a Síntesis de vinilfosfonatos mediante olefinación de Wadsworth-Emmons.



^a Leyenda: R³ = Me, Et, *i*-Pr, *i*-Bu, *n*-Hep, Ph; R⁴ = H, Et, *n*-Pr, *n*-Bu, Me, Cl, Ph.

Kiddle y col.¹⁰³ han descrito la obtención de mezclas de vinilfosfonatos en las que predominan los isómeros con geometría cis mediante una olefinación de Wadsworth-Emmons. Su estrategia implica la utilización de tetrakis(2,2,2-trifluoroetil)metiléndifosfonato (**171**) que, en presencia de hexametildisilazano de potasio y el éter 18-corona-6, reacciona con aldehídos tanto alifáticos como aromáticos para generar mezclas de los vinilfosfonatos de configuración cis y trans **c-3** y **t-3**. Los rendimientos y las selectividades alcanzadas en la reacción dependen fundamentalmente del aldehído utilizado. Así, cuando los aldehídos empleados fueron benzaldehído o isovaleraldehído se obtuvieron mezclas de los vinilfosfonatos cis y trans en una relación de 93:7 y 56:44, respectivamente.

Esquema 61.^a Obtención de vinilfosfonatos con configuración cis mediante olefinación de Wadsworth-Emmons.

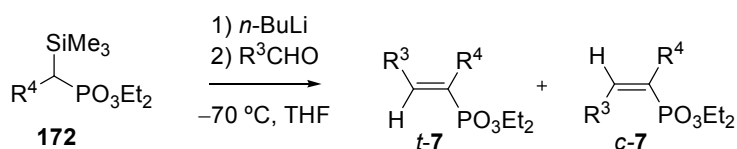


^a Leyenda: R³ = *n*-Hep, *c*-Hex, *i*-Bu, Bn, Ph, CHCHPh.

- 102** (a) Gupta, A.; Sacks, K.; Khan, S. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 299. (b) Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4435. (c) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 283. (d) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Collignon, N. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *312*, 283. (e) Kiddle, J.; Babler, J. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3572.
- 103** Davis, A. A.; Roseú, J. J.; Kiddle, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6263.

La olefinación de Peterson también ha sido empleada en la síntesis de vinilfosfonatos de forma eficiente.¹⁰⁴ Así, las reacciones de aniones derivados de α -(trimetilsilil)alquilfosfonatos **172** con aldehídos originan, tras la eliminación del trimetilsilanóxido, los correspondientes vinilfosfonatos con baja estereoselectividad.¹⁰⁵ Entre los factores que influyen en la estereoselectividad de la reacción se encuentran la naturaleza del grupo R^4 presente en la posición α al átomo de fósforo así como el aldehído utilizado. Por ejemplo, cuando el sustituyente en α al átomo de fósforo es un átomo de flúor¹⁰⁶ la condensación del anión con diferentes aldehídos origina de forma mayoritaria los vinilfosfonatos *t*-**7**, con una disposición trans entre los grupos R^3 y fosfonato, mientras que la presencia de grupos alquilo en α ^{105a} favorece la formación de los vinilfosfonatos de configuración cis.

Esquema 62.^a Obtención de vinilfosfonatos mediante olefinación de Peterson.



^a Leyenda: R^3 = alquilo, arilo; R^4 = H, Me, Et, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$, F.

Collignon y col.¹⁰⁷ han desarrollado una modificación de la reacción de Peterson, que emplea carbaniones estabilizados por grupos estannilo y que ha permitido la síntesis de un gran número de vinilfosfonatos. En este caso, la condensación de aniones derivados de α -tributil o α -trifenilestannilfosfonatos (**173** y **174**, respectivamente) con diferentes aldehídos alifáticos o aromáticos conduce a la formación de los vinilfosfonatos **7** con rendimientos comprendidos entre el 63 y el 82%. La estereoselectividad de esta reacción depende de los sustituyentes del grupo estannilo. El empleo de tributilestannanos permite la formación selectiva de los vinilfosfonatos de geometría trans con excesos diastereoméricos comprendidos entre el 60 y el 94%, mientras que con trifenilestannanos se obtienen mayoritariamente los isómeros cis con excesos diastereoméricos comprendidos entre 80 y el 94%.

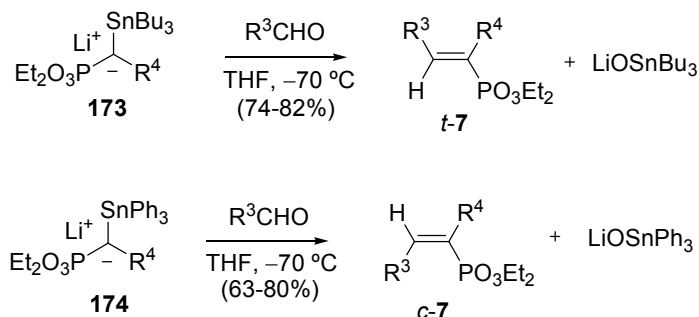
104 Staden, F. V.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195.

105 (a) Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; Teulade, M. P.; Savignac, P. *Synthesis* **1986**, 934. (b) Binder, J.; Zbiral, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5829.

106 Waschbüsch, R.; Carran, J.; Savignac, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14199.

107 (a) Mimouni, N.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2341. (b) Mimouni, N.; Al-Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1921.

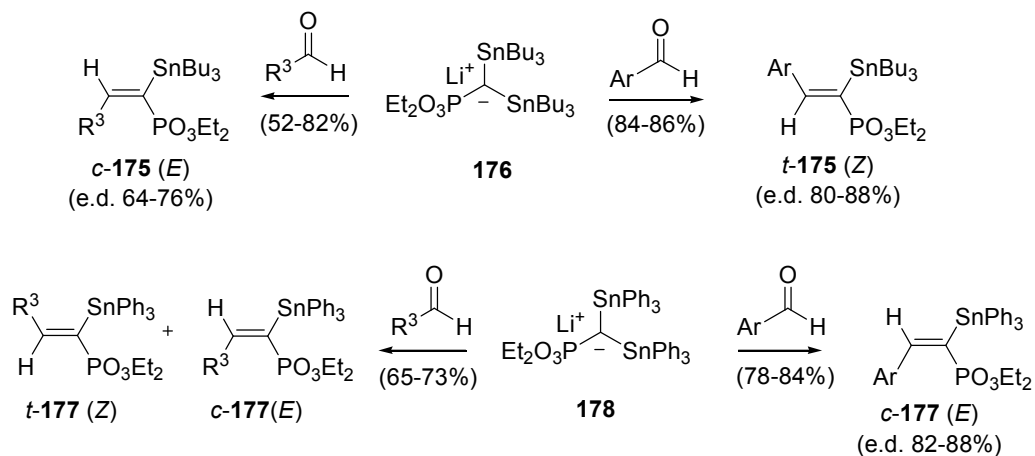
Esquema 63.^a Síntesis de vinilfosfonatos mediante olefinaciones tipo Peterson con carbaniones estabilizados por grupos estannilo.^{107a}



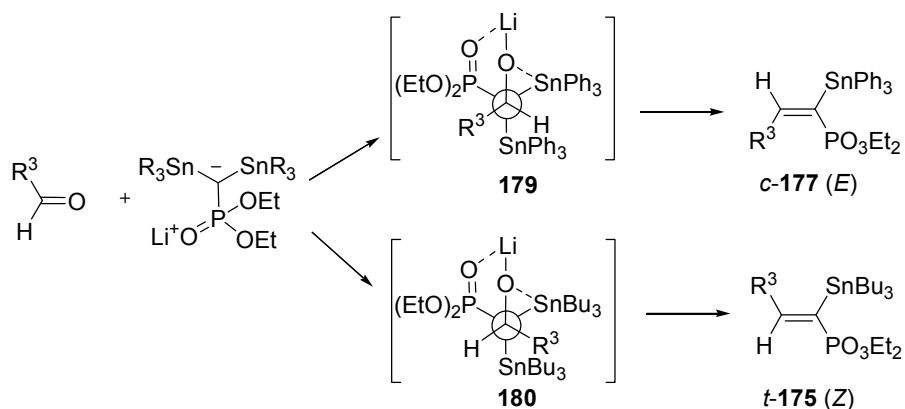
^a Leyenda: R³ = *n*-Pr, *i*-Pr, Ph, 4-MeOPh; R⁴ = H, Me, *n*-Pr.

Collignon también ha desarrollado la condensación de carbaniones derivados de metilfosfonato y estabilizados por dos grupos estannilo (véanse **176** y **178** en el esquema 64) con diferentes aldehídos, para la preparación estereoselectiva de vinilfosfonatos con grupos estannilo en posición α (vinilestannanos).^{107b} La estereoselectividad de esta olefinación tipo Peterson depende del aldehído y de la naturaleza de los grupos estannilo. Así, con aldehídos aromáticos, los grupos tributilestannilo conducen a la formación predominante de los vinilestannanos **175** de configuración *Z*, mientras que los grupos trifenilestannilo favorecen la formación de vinilestannanos **177** de configuración *E*. Con aldehídos alifáticos se obtienen resultados menos homogéneos; mientras que con los aniones estabilizados por grupos tributilestannilo se obtienen los vinilestannanos **175** de geometría *E* con buena selectividad, los aniones con grupos trifenilestannilo reaccionan de manera no selectiva. En el esquema 64, la configuración de los productos se describe con los prefijos *cis* y *trans*, que hacen referencia a la disposición relativa del grupo R³ con respecto al grupo fosfonato. Así, a los vinilestannanos de configuración *E* les corresponde el descriptor *cis*, mientras que para los vinilestannanos *Z* se emplea el descriptor *trans*.

107 (a) Mimouni, N.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2341. (b) Mimouni, N.; Al-Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1921

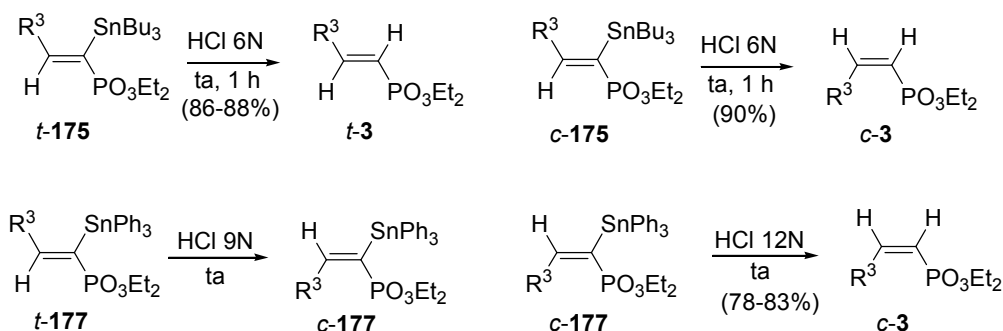
Esquema 64.^a Síntesis estereoselectiva de vinilestannanos.

Para explicar estos resultados, Collignon y col. proponen una eliminación rápida del grupo trifenilestannilo de los aductos cinéticos **179**, que conduce a los vinilestannanos de configuración E (disposición cis de los grupos R³ y fosfonato). En cambio, el grupo tributilestannilo, más voluminoso y menos electropositivo que el trifenilestannilo, debe permitir la formación selectiva de los aductos **180**, que son más estables y originan los isómeros Z (disposición trans de los grupos R³ y fosfonato).

Esquema 65. Mecanismo propuesto para la formación selectiva de α -estannilvinilfosfonatos.

Los vinilestannanos **175** y **177** presentan un grupo dietoxifosforilo en α , y su hidrólisis ácida proporciona vinilfosfonatos. Collignon y col. han descrito que la hidrólisis ácida de dichos vinilestannanos transcurre de forma estereoespecífica. Así, cuando los tributilvinilestannanos *t*-**175** y *c*-**175** se tratan con ácido clorhídrico 6 N en un sistema bifásico a temperatura ambiente se obtienen los correspondientes vinilfosfonatos con retención de configuración en el doble enlace. Por el contrario, en las mismas condiciones no se observa el progreso de la hidrólisis de los trifenilvinilestannanos **177**. Cuando la hidrólisis del trifenilvinilestannano *t*-**177** se llevó a cabo en ácido clorhídrico 9 N se observó su completa isomerización al estannano *c*-**177**. Finalmente, el tratamiento de los trifenilvinilestannanos *c*-**177** con HCl 12 N permitió obtener los vinilfosfonatos *c*-**3** con rendimientos comprendidos entre el 78 y el 83%.^{107b}

Esquema 66. Hidrólisis de estannilvinilfosfonatos.

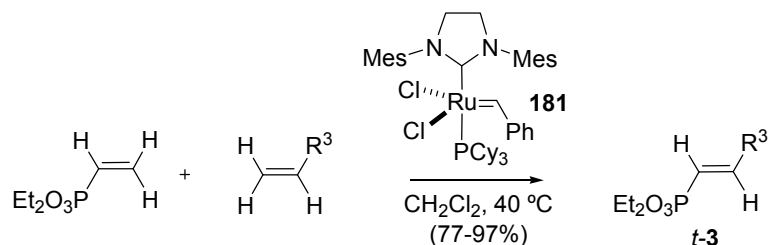


La metátesis cruzada de olefinas con catálisis por rutenio desarrollada recientemente por Grubbs y col. es un método muy eficaz para la formación de dobles enlaces carbono-carbono. Esta metodología ha sido empleada con éxito en la síntesis de vinilfosfonatos de geometría *trans*. Así, la reacción del vinilfosfonato de dietilo con diversas olefinas terminales, en presencia del catalizador de rutenio **181**, origina de forma exclusiva los vinilfosfonatos *t*-**3** con buenos rendimientos.¹⁰⁸

107 (b) Mimouni, N.; Al-Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1921.

108 Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *Synlett*, **2001**, 1034.

Esquema 67.^a Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de metátesis cruzada.

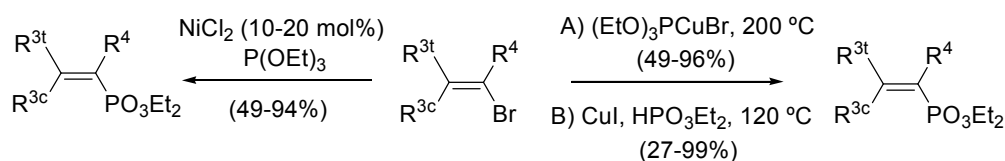


^a Leyenda: R³ = (CH₂)₄OAc, (CH₂)₂Br, (CH₂)₈CHO, CH₂Ph, Ph, *p*-MeOPh.

1.1.1.3 Síntesis de vinilfosfonatos mediante formación de enlaces C-P

Entre los métodos de formación de enlaces carbono-fósforo destacan los que utilizan metales de transición como catalizadores. Así, las sales de Ni(II) se han empleado como catalizadores de la reacción de Michaelis-Arbuzov entre haluros de vinilo y trialquilfosfitos que permite la obtención de vinilfosfonatos sustituidos en α con grupos alcoxi o dialquilamino¹⁰⁹ (véase el esquema 68). Por otro lado, Axelrad y col.¹¹⁰ han utilizado complejos de Cu(I) con trialquilfosfitos para la obtención de diversos vinilfosfonatos con geometría *trans* a partir de bromuros de vinilo. Más recientemente, se ha descrito que la formación previa del complejo de cobre no es necesaria, ya que el tratamiento de los bromuros de vinilo con yoduro de cobre y fosfitos de dialquilo conduce a los vinilfosfonatos sustituidos en α con grupos alcoxi, amino o halógeno con rendimientos comprendidos entre el 27 y el 99%.¹¹¹ La formación de los vinilfosfonatos es estereoespecífica en ambos casos, observándose la retención de la configuración del bromuro de vinilo.

Esquema 68.^a Acoplamiento carbono-fósforo mediante catalizadores de Ni o Cu.



^a Leyenda: R³ = H, alquilo o arilo; R⁴ = H, OEt, NEt₂, Br, Cl.

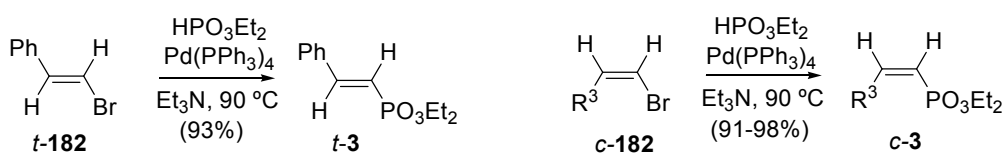
109 Kazankova, M. A.; Trostyanskaya, I. G.; Lutsenko, S. V.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 569.

110 Axelrad, G.; Laosooksathit, S.; Engel, R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5200.

111 Ogawa, T.; Usuki, N.; Ono, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2953.

El acoplamiento entre fosfitos de dialquilo y haluros de vinilo o arilo con catálisis por paladio descrito por Hirao y col.⁶⁷ a principios de los años 80 se ha convertido en uno de los métodos más utilizados en la síntesis de vinilfosfonatos. Así, el tratamiento de *Z*-1-bromopropeno o 2-bromoestirenos con fosfito de dietilo y trietilamina en presencia de tetrakis(trifenil)fosfinapaladio(0) a 90 °C proporciona los correspondientes vinilfosfonatos sustituidos en β, con rendimientos superiores al 90% y con completa retención de la configuración del doble enlace (véase el esquema 69). Por otro lado, los bromuros de vinilo sustituidos en α, como 1-bromoestireno y 1-bromociclohexeno resultaron menos reactivos, y precisaron mayores tiempos de reacción para dar los vinilfosfonatos sustituidos en α con rendimientos menores del 70%.

Esquema 69.^a Síntesis de vinilfosfonatos mediante acoplamiento catalizado por paladio de fosfitos y bromuros de vinilo.

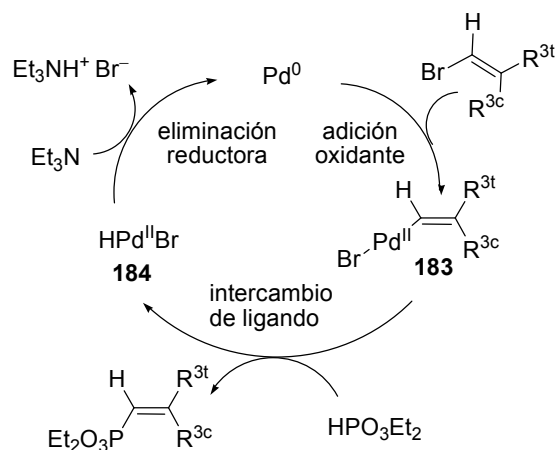


^a Leyenda: R³ = Me, Ph.

El acoplamiento de Hirao debe transcurrir mediante un mecanismo similar al de otras reacciones catalizadas por paladio. Hirao propuso inicialmente que la primera etapa, de adición oxidante del paladio(0) al bromuro de vinilo, transcurre con retención de la configuración del doble enlace y origina un bromuro de σ-vinilpaladio(II) (véase **183** en el esquema 70). A continuación, el fosfito de dialquilo, mediante un proceso de intercambio de ligando sobre el paladio(II), produce el vinilfosfonato. Finalmente, la trietilamina permite la regeneración de las especies de paladio(0) mediante la eliminación reductora de **184**, con formación del bromuro de trietilamonio que precipita en el medio de reacción.^{67b}

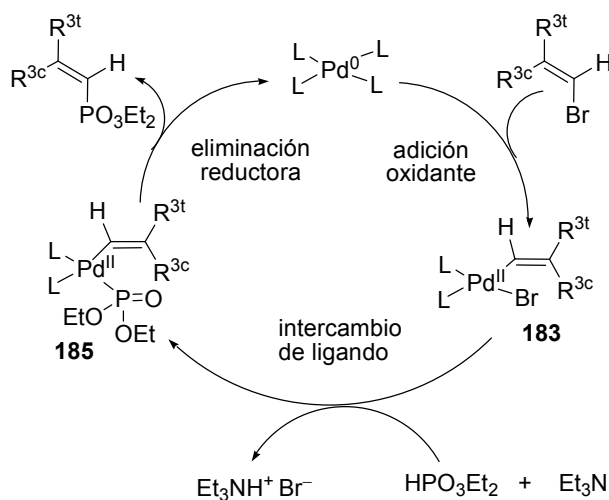
67 (a) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3529 (b) Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamada, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 909.

Esquema 70. Mecanismo propuesto por Hirao para el acoplamiento de fosfitos y bromuros de vinilo catalizado por paladio.



Actualmente se considera que en el intercambio de ligandos sobre el complejo de paladio(II) **183**, el fosfito desplaza al bromuro para originar un segundo complejo intermedio **185**. A continuación, **185** experimenta una eliminación reductora que regenera el paladio(0) y libera el vinilfosfonato.¹¹²

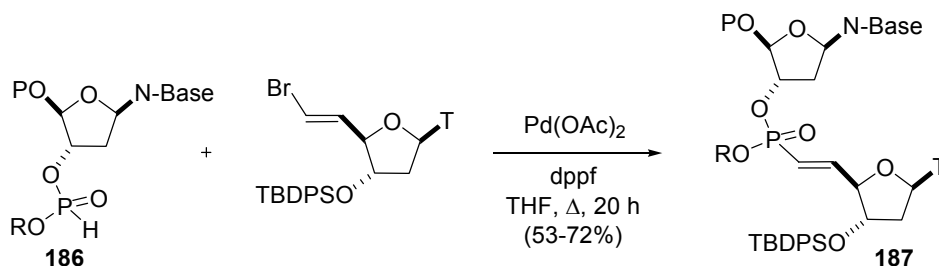
Esquema 71. Mecanismo aceptado actualmente para el acoplamiento de fosfitos y bromuros de vinilo catalizado por paladio.



112 (a) Murahashi, S.-I.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408. (b) Kalek, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2007**, *26*, 5840.

El acoplamiento de Hirao ha resultado útil en la síntesis de diversos vinilfosfonatos. De esta manera, se han preparado 1-alcoxi o 1-dietilaminovinilfosfonatos,¹⁰⁹ trimetilsililvinilfosfonatos sustituidos en α o β átomo de fósforo^{113,114} e incluso vinilfosfonatos cíclicos¹¹⁵. No obstante, algunos autores han propuesto diversas modificaciones a las condiciones propuestas por Hirao. Así, Hayes y col. han ensayado el acoplamiento cruzado de fosfitos de dialquilo y bromuros de vinilo derivados de timidina. En las condiciones de Hirao, este acoplamiento produce el correspondiente vinilfosfonato **187** con bajo rendimiento (véase el esquema 72).¹¹⁶ Sin embargo, los mismos autores han descrito que, con el empleo de acetato de paladio, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) como ligando y óxido de propileno como base en tetrahidrofurano, el acoplamiento cruzado de los dialquilfosfonatos **186**, funcionalizados con nucleósidos, y el bromuro de vinilo derivado de timidina proporciona los dímeros de nucleósidos **187** con buenos rendimientos.¹¹⁷

Esquema 72.^a Síntesis de dinucleótidos mediante modificación del acoplamiento de Hirao.

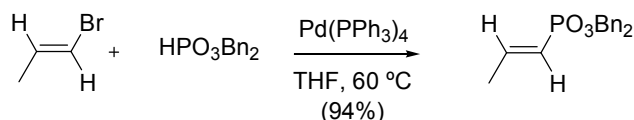


^a Leyenda P = TMS ó DMT; R = Me, Ph ó NC(CH₂)₂; N-Base = T, C-(Bz), A-(Bz) ó G-(*i*-Bu).

- 109** Kazankova, M. A.; Trostyanskaya, I. G.; Lutsenko, S. V.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 569.
- 113** Chang, K.; Kung, B.; Oh, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1989**, *10*, 320.
- 114** Maffei, M.; Buono, G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1993**, *79*, 297.
- 115** (a) Attolini, M.; Bouguir, F.; Iacazio, G.; Peiffer, G.; Maffei, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 537.
(b) Attolini, M.; Iacazio, G.; Peiffer, G.; Maffei, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3857.
- 116** Abbas, S.; Hayes, C. J. *Synlett* **1999**, 1124.
- 117** (a) Abbas, S.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 4513. (b) Abbas, S.; Bertram, R. D.; Hayes, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3365.

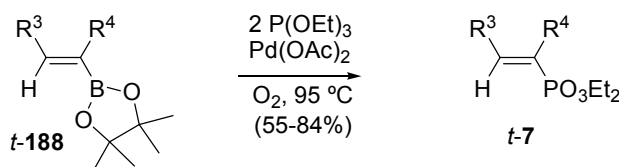
Asimismo, Kobayashi y col. han descrito que la utilización de tetrahidrofurano a 60 °C en lugar de tolueno a 90 °C permite aumentar el rendimiento en la obtención de *E*-1-propenilfosfonato de dibencilo desde un 52% a un 94%.¹¹⁸

Esquema 73. Síntesis de vinilfosfonatos mediante modificación del acoplamiento de Hirao.



Por otra parte, Kabalka y Guchhait han demostrado que los ácidos vinilborónicos **188** también se pueden utilizar como sustrato en reacciones de acoplamiento con fosfitos para dar vinilfosfonatos. La reacción, catalizada por paladio, transcurre de forma estereoespecífica, con retención de la configuración del doble enlace (véase el esquema 74). En este caso, en la obtención de los vinilfosfonatos con geometría *cis* se describen rendimientos inferiores a los alcanzados en la preparación de los isómeros con geometría *trans*.¹¹⁹

Esquema 74.^a Síntesis de vinilfosfonatos a partir de vinilboronatos.



^a Leyenda: R³ = *n*-C₆H₁₃, Ph, *p*-Cl-C₆H₄, *p*-F-C₆H₄; R⁴ = H, Me.

Recientemente se han descrito métodos para la formación de enlaces C-P a partir de alquinos. Los alquinos terminales pueden adicionar fosfitos de dialquilo en presencia de paladio para dar mezclas de vinilfosfonatos sustituidos en α y en β (véase el esquema 75).¹²⁰ Asimismo, los alquinos terminales también pueden experimentar una hidrocirconación para originar los complejos de vinilcirconio **189** con geometría *trans*, los cuales reaccionan con clorofosfato de dietilo en

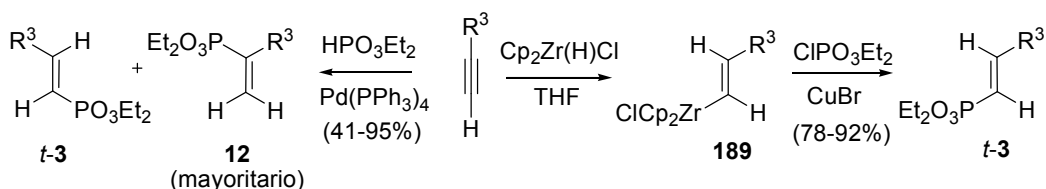
118 Kobayashi, Y.; William, A. D.; Tokoro, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7903.

119 Kabalka, G. W.; Guchhait, S. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 729.

120 Han, L.-B.; Tanaka, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1571.

presencia de bromuro cuproso para dar los vinilfosfonatos *t*-3 en buenos rendimientos.¹²¹

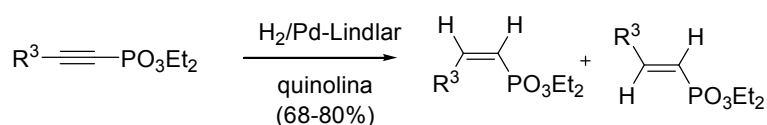
Esquema 75. Síntesis de vinilfosfonatos a partir de alquinos.



1.1.1.4 Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de adición sobre 1-alquínifosfonatos

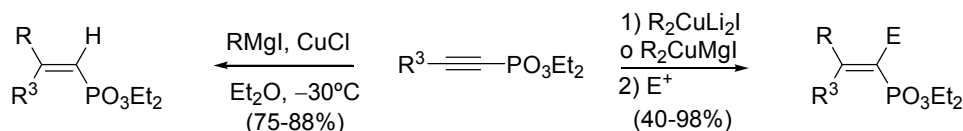
La hidrogenación parcial del triple enlace en los 1-alquínifosfonatos mediante catalizador de Lindlar se ha utilizado para la obtención de vinilfosfonatos. En la mayoría de los casos se obtiene el vinilfosfonato de configuración *cis* como producto mayoritario.¹²²

Esquema 76. Hidrogenación de alquínifosfonatos.



Asimismo, los 1-alquínifosfonatos experimentan la adición conjugada de reactivos de Grignard¹²³ o de cupratos de litio o de magnesio para originar vinilfosfonatos β,β -disustituídos. Además, el proceso permite la introducción de un amplio rango de electrófilos en la posición α al fósforo, con estereoselectividad *cis*.¹²⁴

Esquema 77.^a Adiciones sobre alquínifosfonatos.



^a Leyenda: E = I, PhSe, PhTe, TMS, Me o alilo.

121 Zhong, P.; Huang, X.; Xiong, Z.-X. *Synlett* **1999**, 6, 721.

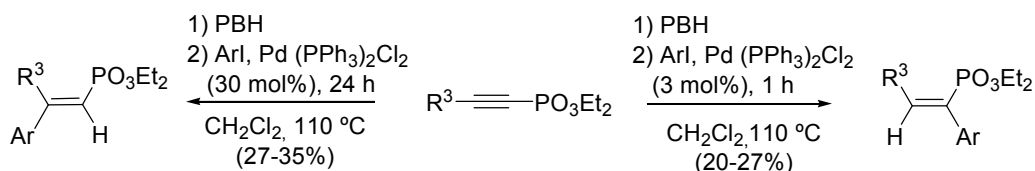
122 Cristau, H.-J.; Mbianda, X.; Benziat, J.; Gasc, M.-B. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 301.

123 Cristau, H.-J.; Gasc, M.-B.; Mbianda, X. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 474, C14.

124 Gil, J. M.; Oh, D. Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2950.

Por otro lado, la hidroboración de 1-alquínifosfonatos con pinacolborano (PBH), seguida del acoplamiento de Suzuki con yoduros de arilo, proporciona una ruta regio y estereoselectiva para la obtención de vinilfosfonatos sustituidos en α y β o disustituidos en β .¹²⁵

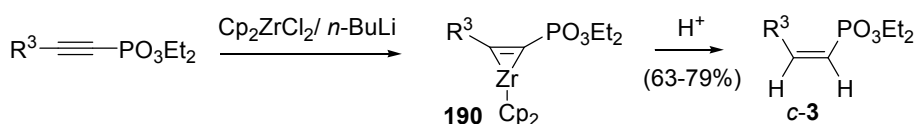
Esquema 78.^a Síntesis de vinilfosfonatos mediante acoplamiento de Suzuki.



^a Leyenda: R³ = *n*-C₅H₁₁, Cl(CH₂)₃ ó Ph; Ar = Ph, 4-MeO-Ph ó 2-MeOPh.

Finalmente, la adición de complejos de circonio sobre 1-alquínifosfonatos origina los circonociclos de tres miembros **190**, los cuales son intermedios muy versátiles en la síntesis de vinilfosfonatos. Así, la hidrólisis ácida de **190** proporciona de manera exclusiva los vinilfosfonatos *c*-**3**, sustituidos en β y con geometría *cis*. Los circonociclos **190** también pueden reaccionar con aldehídos, con cloruros de acilo, con nitrilos o con alquinos para dar otros vinilfosfonatos con diversos sustituyentes en α . Los mismos autores, han extendido esta metodología con el uso de complejos de titanio(II), lo que ha permitido obtener diversos vinilfosfonatos di y trisustituidos no accesibles mediante circonocenos.¹²⁶

Esquema 79.^a Síntesis de vinilfosfonatos mediante complejos de circonio.



^a Leyenda: R³ = *n*-Bu, Ph, Cl(CH₂)₃.

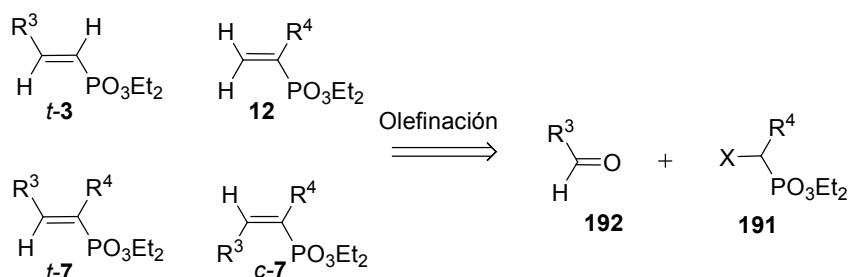
125 Pergament, I.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8059.

126 (a) Al-Quntar, A. A.-A.; Srebnik, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1379. (b) Al-Quntar, A. A.-A.; Srebnik, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2504.

1.1.2 Resultados obtenidos en la preparación de vinilfosfonatos

Los vinilfosfonatos requeridos para la síntesis de los derivados de AP4 se prepararon mediante la utilización de los métodos disponibles en la bibliografía. A continuación se describirá la preparación de los precursores necesarios (apartado 1.1.2.1) y la síntesis del ciclopentenilfosfonato de dietilo mediante un proceso de deshidratación (apartado 1.1.2.2). Posteriormente, en el apartado 1.1.2.3, se describirá la preparación de los vinilfosfonatos monosustituídos en α o en β (*t*-**3** y **12** en el esquema 80) y α,β -disustituídos (*c*-**7** y *t*-**7**) por olefinación de aldehídos mediante procesos de Knoevenagel, Wadsworth-Emmons o Peterson empleando los alquilfosfonatos **191**, sustituidos en α con grupos carboxilo, fosforilo, sililo o estannilo.

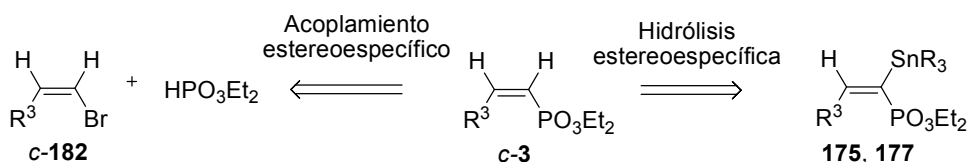
Esquema 80.^a Preparación de vinilfosfonatos mediante procesos de olefinación.



^a Leyenda. X = CO₂Et, PO₃Et₂, SiMe₃ ó SnR₃.

Más adelante, se describirá la síntesis estereoselectiva de los vinilfosfonatos monosustituídos en β y con geometría *cis* (*c*-**3**), para la que se ensayaron dos metodologías diferentes (véase el esquema 81). Así, en el apartado 1.1.2.4 se presentan los resultados obtenidos en la hidrólisis estereoespecífica de vinilestannanos sustituidos en α con grupos dietoxifosforilo (**175** y **177**) y en el apartado 1.1.2.5, se describe el acoplamiento estereoespecífico, catalizado por paladio, de fosfito de dietilo y bromuros de vinilo con geometría *cis* (*c*-**182**).

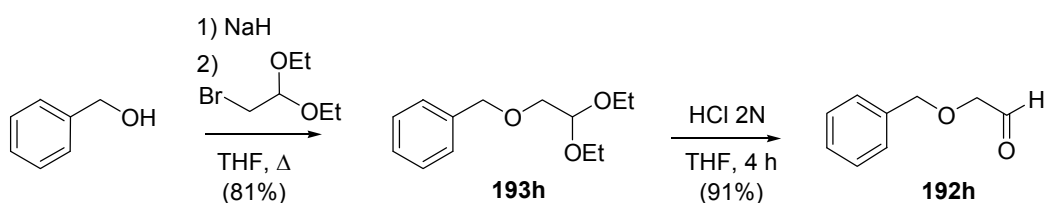
Esquema 81. Preparación de vinilfosfonatos sustituidos en β con geometría *cis*.



1.1.2.1 Síntesis de los aldehídos precursores

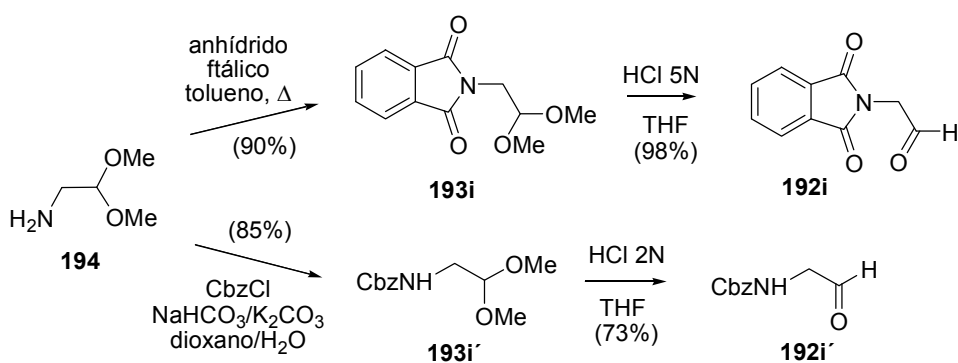
El benciloxiacetaldehído (**192h**) y los aminoacetaldehídos **192i,i'** se prepararon mediante las secuencias descritas en los esquemas 82 y 83. Así, el calentamiento a ebullición de la sal sódica del alcohol bencílico y el acetal dietílico del bromoacetaldehído durante 24 horas condujo al acetal **193h**, cuya hidrólisis en medio ácido proporcionó el benciloxiacetaldehído con un rendimiento del 91%.

Esquema 82. Obtención de benciloxiacetaldehído.



Por otro lado, los aminoacetaldehídos **192i** y **192i'** se prepararon a partir del acetal dimetílico del aminoacetaldehído (**194**). Así, tras la protección del grupo amino de **194** como benciloxicarbamato o como ftalimida, la hidrólisis ácida de los acetales **193i** y **193i'** dio lugar a los aldehídos **192i** y **192i'**, respectivamente, con buenos rendimientos.

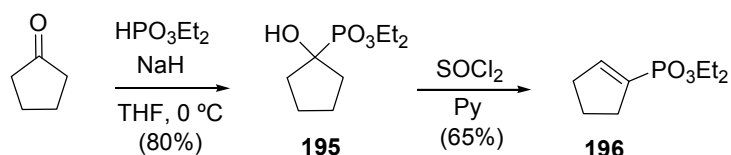
Esquema 83. Obtención de los aldehídos **192i** y **192i'**.



1.1.2.2 Síntesis de ciclopentenilfosfonato de dietilo

La síntesis de ciclopentenilfosfonato de dietilo (**196**) se llevó a cabo mediante deshidratación del 1-hidroxifosfonato **195**, tal y como se muestra en el esquema 84. Así, de forma análoga a la descrita en la bibliografía para el fosfito de dimetilo,¹²⁷ la adición de la sal sódica del fosfito de dietilo sobre ciclopentanona originó el hidroxifosfonato **195** con un rendimiento del 80%. A continuación, la deshidratación de **195** en presencia de cloruro de tionilo y piridina en exceso dio lugar al ciclopentenilfosfonato **196** con un rendimiento del 65%.

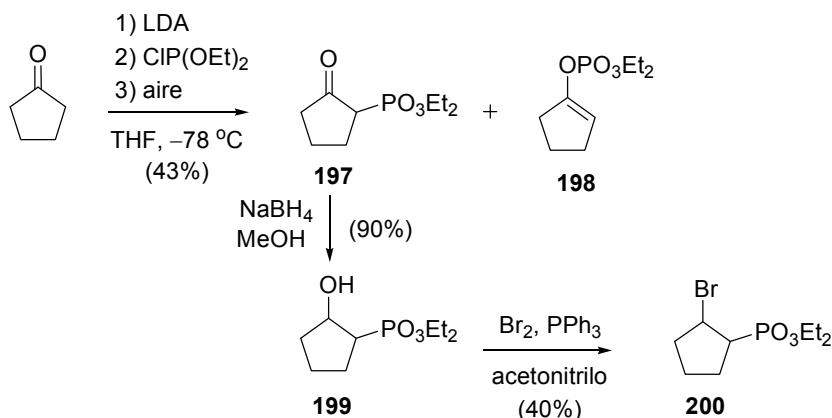
Esquema 84. Obtención del ciclopentenilfosfonato de dietilo.



Tal y como se describirá más adelante, en el apartado 1.3.1 de esta Discusión (pág. 120), la síntesis de derivados de AP4 que incorporan un anillo de ciclopentilo puede llevarse a cabo con mejores rendimientos cuando se hacen reaccionar éteres de bislactima con mezclas del ciclopentenilfosfonato **196** y el bromociclopentilfosfonato **200** (véase el esquema 85). El 2-bromociclopentilfosfonato **200** requerido para dichas reacciones se obtuvo en tres etapas. En primer lugar se preparó el β -cetofosfonato **197** a partir de ciclopentanona, siguiendo el método descrito por Wiemer y col.¹²⁸ Así, tras la reacción del enolato de litio de la ciclopentanona con el clorofosfito de dietilo, la oxidación del crudo con aire originó una mezcla de los productos de *C*-sustitución **197** y *O*-sustitución **198** en proporción 14:1. A continuación, la reducción con borohidruro sódico de la cetona **197** y el tratamiento del β -hidroxifosfonato resultante **199** con bromo y trifenilfosfina permitió la sustitución del grupo hidroxilo por bromo, y así el 2-bromociclopentilfosfonato de dietilo (**200**) se obtuvo con un rendimiento del 40%.

127 Benezra, C.; Nseic, S.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1140.

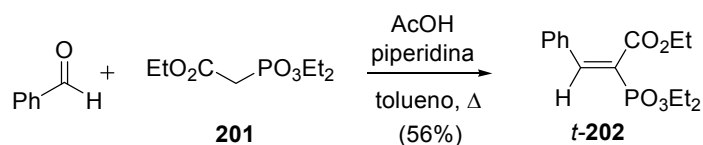
128 Koo, L.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5556.

Esquema 85. Obtención del 2-bromociclopentilfosfonato **200**.

1.1.2.3 Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de olefinación

(a) *Condensación de Knoevenagel*

El vinilfosfonato *t*-**202**, con un grupo etoxicarbonilo en posición α y un grupo fenilo en posición β al átomo de fósforo, se preparó mediante una condensación de Knoevenagel, siguiendo el método descrito por McIntosh y Sieler¹²⁹ (véase el esquema 86). El calentamiento de una mezcla de benzaldehído y dietoxifosforilacetato de etilo (**201**) con cantidades catalíticas de ácido acético y piperidina en tolueno, con destilación azeotrópica de agua, permitió la formación del vinilfosfonato *t*-**202**. Tras la cromatografía en columna, se aisló el vinilfosfonato *t*-**202** con un rendimiento del 56%, similar al descrito, y se recuperó un 31% del acetato **201** empleado en la reacción.

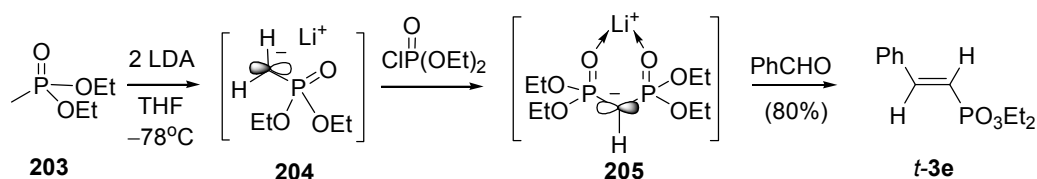
Esquema 86. Obtención del vinilfosfonato *t*-**202**.¹²⁹

¹²⁹ McIntosh, J. M.; Sieler, R. A. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 226.

(b) Olefinación de Wadsworth-Emmons

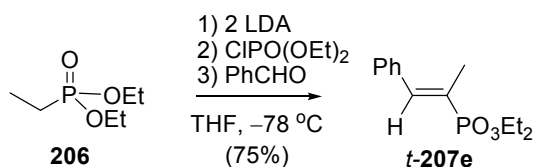
Para la preparación del vinilfosfonato *t*-**3e**, con un grupo fenilo en la posición β , se optó por la aplicación de la metodología de Wadsworth-Emmons siguiendo el procedimiento establecido por Aboujaude y col.^{102b,c} Tal y como se muestra en el esquema 87, la reacción del metilfosfonato de dietilo (**203**) con un equivalente de diisopropilamido de litio permite la formación del carbanión **204**, que en tetrahidrofurano y a baja temperatura no experimenta procesos de autocondensación. La reacción de **204** con clorofosfato de dietilo genera el correspondiente bisfosfonato, que reacciona con el segundo equivalente de LDA para dar el anión **205**. Este intermedio se hizo reaccionar con benzaldehído y, tras la elaboración y purificación, el vinilfosfonato *t*-**3e** se aisló con un rendimiento del 80%, concordante con el descrito en la bibliografía.

Esquema 87. Obtención del vinilfosfonato *t*-**3e** mediante una olefinación de Wadsworth-Emmons.¹⁰²



Los vinilfosfonatos con un grupo metilo en α al fósforo y un grupo isopropilo o fenilo en la posición β , *t*-**207c** y *t*-**207e**, respectivamente, se prepararon mediante el mismo procedimiento, tal como se describe en los esquemas 88 y 89. De esta manera, la reacción del benzaldehído con el anión derivado del etilfosfonato de dietilo (**206**) transcurrió de forma concordante con la bibliografía, y condujo al vinilfosfonato con configuración *trans* *t*-**207e** como un único isómero con un rendimiento del 75%.^{102b}

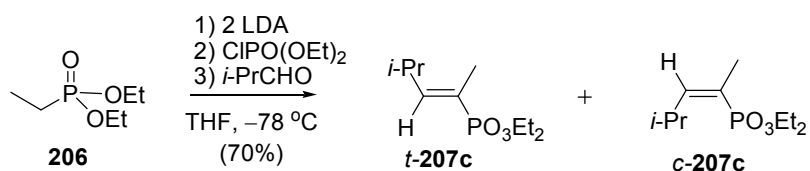
Esquema 88. Obtención del vinilfosfonato *t*-**207e** mediante olefinación de Wadsworth-Emmons.^{102b}



102 (b) Aboujaude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4435. (c) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 283.

En las mismas condiciones se ensayó por primera vez en este trabajo la condensación de isobutiraldehído con el anión derivado de etilfosfonato de dietilo (véase el esquema 89). Tras la elaboración de la reacción, el correspondiente vinilfosfonato se aisló con un rendimiento del 70%. En el espectro de RMN de ^{31}P del producto de la reacción se observó la presencia de dos señales en relación 5:1, correspondientes a los isómeros *trans* y *cis* del vinilfosfonato. Finalmente, los vinilfosfonatos *t*-**207c** y *c*-**207c** se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

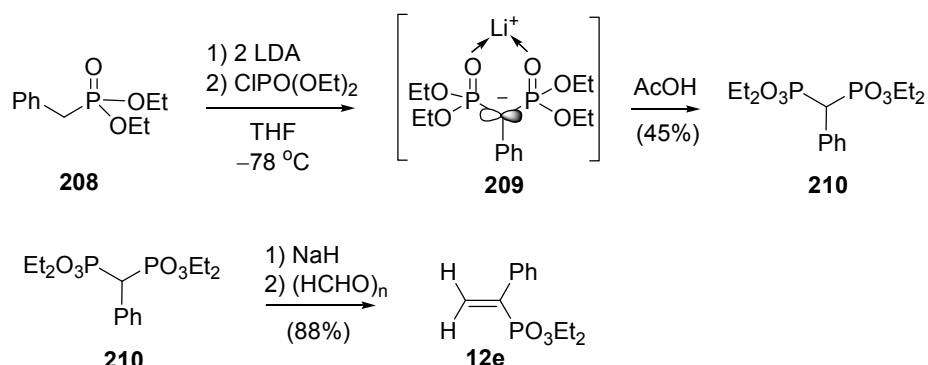
Esquema 89. Obtención de los vinilfosfonatos *t*-**207c** y *c*-**207c** mediante olefinación de Wadsworth-Emmons.



El vinilfosfonato **12e**, con un grupo fenilo en α (véase el esquema 90), se preparó mediante reacción del anión fenilmetileno-bisfosfonato **209** con formaldehído, tal y como se describe en la bibliografía.^{102c} Así, el tratamiento de bencilfosfonato de dietilo (**208**) con dos equivalentes de diisopropilamido de litio y la posterior adición de clorofosfato de dietilo en tetrahidrofurano originó el anión **209**. Este intermedio puede emplearse directamente en la reacción con formaldehído para dar, en un solo proceso de reacción, el vinilfosfonato **12e**. Sin embargo, la separación cromatográfica del vinilfosfonato **12e** y del bencilfosfonato **208** que queda sin reaccionar es complicada. Por ello, resultó más conveniente el aislamiento y la purificación del fenilmetileno-bisfosfonato **210**, para llevar a cabo su reacción con formaldehído en una etapa sintética separada, utilizando hidruro sódico como base. En este caso, el 1-fenileténilfosfonato de dietilo (**12e**) se pudo aislar fácilmente con un rendimiento del 88%.

102 (c) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 283.

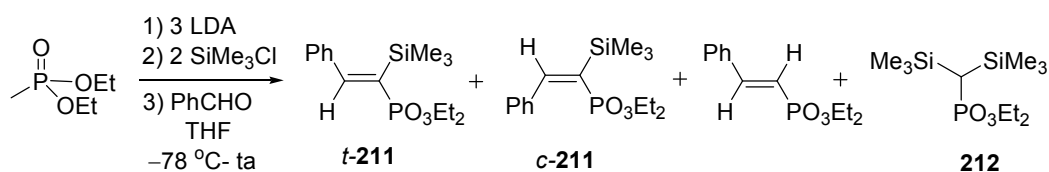
Esquema 90. Preparación del vinilfosfonato **12e** mediante olefinación de Wadsworth-Emmons.^{102c}



(c) Olefinaciones de Peterson

Dado que los aniones derivados de α -sililfosfonatos reaccionan con los compuestos carbonílicos mediante procesos tipo Peterson^{105a} (véase la pág. 78 de la introducción previa), para la obtención de los vinilfosfonatos **211**, con un grupo trimetilsililo en α y un grupo fenilo en β al fósforo, se propuso una condensación entre el benzaldehído y el anión derivado de α,α -bis-(trimetilsilil)metilfosfonato de dietilo **212** (véase el esquema 91). Así, el metilfosfonato de dietilo se trató con tres equivalentes de diisopropilamido de litio a -78°C y, posteriormente, se añadieron dos equivalentes de cloruro de trimetilsililo. Tras la adición de benzaldehído, la elaboración y purificación de la reacción condujo al aislamiento del vinilfosfonato **211**, como una mezcla de isómeros *trans* y *cis*, en muy bajo rendimiento (21%), acompañado del vinilfosfonato *t*-**3e** (14%) y del fosfonato α,α -bis-sililado **212** (12%).

Esquema 91. Obtención de los vinilfosfonatos **211** mediante una olefinación de Peterson.

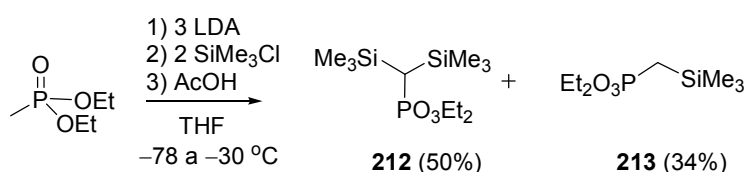


102 (c) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, 304, 283.

105 (a) Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; Teulade, M. P.; Savignac, P. *Synthesis* **1986**, 934.

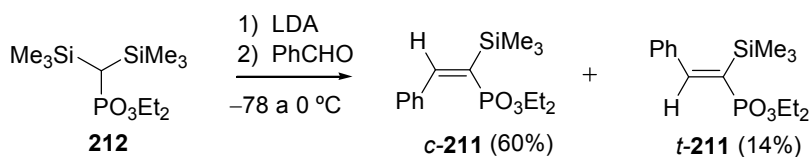
Se alcanzó un mayor rendimiento en la obtención de los vinilfosfonatos **211** cuando la preparación del fosfonato α,α -bis-sililado **212** y su olefinación se llevaron a cabo en dos etapas separadas. Así, tras la reacción del metilfosfonato de dietilo con LDA (3 equivalentes) y cloruro de trimetilsililo (2 equivalentes) a baja temperatura, la elaboración de la reacción condujo al aislamiento del fosfonato α,α -bis-sililado **212** y del fosfonato α -sililado **213** con rendimientos del 50 y 34%, respectivamente.

Esquema 92. Obtención del fosfonato α,α -bis-sililado **212**.



A continuación, el tratamiento del fosfonato α,α -bis-sililado **212** con diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano a baja temperatura, seguido de la adición de benzaldehído y el aumento de la temperatura hasta 0 °C, proporcionó una mezcla de los vinilfosfonatos *c*-**211** y *t*-**211** en una relación de 4,4:1, de acuerdo con la integración del espectro de RMN de ^{31}P del crudo de reacción. La separación de la mezcla mediante cromatografía condujo al aislamiento de los vinilfosfonatos *c*-**211** y *t*-**211** con rendimientos del 60 y del 14%, respectivamente.

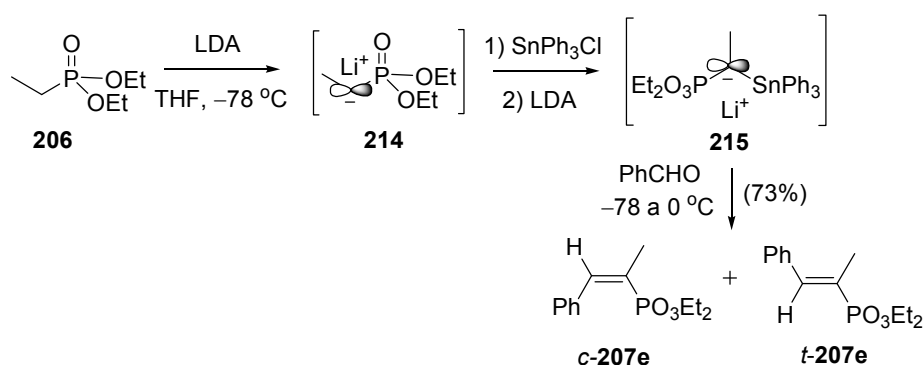
Esquema 93. Obtención de los vinilfosfonatos **211** mediante olefinación del fosfonato α,α -bis-sililado **212**.



(d) Olefinaciones tipo Peterson con estaño

Tal y como se ha mencionado en las págs. 78-81 de la introducción previa, la modificación de la reacción de Peterson mediante utilización de aniones estabilizados por grupos estannilo constituye un método eficaz para la síntesis de vinilfosfonatos con geometría *cis*. En este trabajo, el vinilfosfonato *c*-**207e**, con un grupo metilo en α y un grupo fenilo en β al átomo de fósforo, se preparó mediante extensión del procedimiento desarrollado por Collignon y col.^{107a} Tal y como se muestra en el esquema 94, el carbanión **215** se generó *in situ* a partir de etilfosfonato de dietilo (**206**). La reacción de **206** con exceso de diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduce a la formación del α -litoetilfosfonato **214**, que, tras la adición de cloruro de trifenilestaño evoluciona hacia la formación del anión **215**. A continuación, la reacción tipo Peterson de **215** con benzaldehído tiene lugar cuando se aumenta la temperatura hasta los $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras la elaboración de la reacción, el vinilfosfonato **207e** se obtuvo como una mezcla de isómeros *cis* y *trans* en relación 5:1, de acuerdo con la integración del espectro de RMN de ^{31}P del crudo de reacción. La elaboración y la cromatografía del crudo condujo a la mezcla de los isómeros *c*-**207e** y *t*-**207e** con un rendimiento combinado del 73%. Finalmente, la separación cromatográfica permitió el aislamiento de ambos compuestos.

Esquema 94. Obtención del vinilfosfonatos *c*-**207e** mediante una olefinación tipo Peterson con estaño.



107a Mimouni, N.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2341.

Los espectros de RMN de ^1H de los vinilfosfonatos disustituídos **202** (con un grupo etoxicarbonilo en α y fenilo en β al átomo de fósforo), **207c** y **207e**, (con un grupo metilo en α y un grupo isopropilo o fenilo en β), y **211** (con un grupo trimetilsililo en α y un grupo fenilo en β , respectivamente) y del ciclopentenilfosfonato de dietilo (**196**) muestran como señales más características las absorciones correspondientes a los protones olefínicos en posición β al átomo de fósforo. Estas absorciones aparecen con desplazamientos comprendidos entre 5,93 y 8,33 ppm, y presentan un desdoblamiento como consecuencia del acoplamiento con el átomo de fósforo. El valor de la constante de acoplamiento entre los protones olefínicos y el átomo de fósforo es característico de la disposición cis o trans entre ambos núcleos y, por tanto, permite la asignación de la configuración relativa de los vinilfosfonatos (véanse las tablas 10-13 del Apéndice 2). De acuerdo con los datos disponibles en la bibliografía para otros vinilfosfonatos,^{127,130} las constantes de acoplamiento de los protones vinílicos en posición trans al fósforo toman valores superiores a los 50 Hz, mientras que los protones que se encuentran en disposición cis al fósforo originan constantes de acoplamiento próximas a los 30 Hz.

Por otro lado, el análisis de los espectros de RMN de ^{13}C permite confirmar la geometría asignada a los vinilfosfonatos. Así, en los espectros de RMN de ^{13}C de los vinilfosfonatos **196** y **207c**, la señal correspondiente a la absorción del carbono alifático en γ al átomo de fósforo presenta desplazamientos comprendidos entre 27,7 y 34,2 ppm, y aparece desdoblada como consecuencia del acoplamiento a tres enlaces con el átomo de fósforo. En los espectros de RMN de ^{13}C de los vinilfosfonatos **202** y **211**, la señal correspondiente al carbono aromático en γ al átomo de fósforo, también aparece como un doblete, con desplazamientos comprendidos entre 133,6 y 139,0 ppm. De acuerdo con los datos disponibles en la bibliografía, las constantes de acoplamiento entre los átomos de fósforo y los carbonos en posición γ ($^3J_{\text{CP}}$) toman valores superiores a 15 Hz en los vinilfosfonatos de configuración trans, mientras que las constantes de acoplamiento con valores inferiores a 15 Hz son características de los vinilfosfonatos con geometría cis.¹²²

122 Cristau, H.-J.; Mbianda, X. Y.; Beziat, Y.; Gasc, M.-B. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 301.

127 Benezra, C.; Nseic, S.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1140.

130 Kenyon, G. L.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3557.

Los datos espectroscópicos obtenidos para los vinilfosfonatos **196**, *t*-**3e**, **207c**,^{102c} **207e**,^{105a} **202**,¹²⁹ **12e**,¹³¹ *t*-**211**,¹³² coinciden con los descritos en la bibliografía. Por su parte, el vinilfosfonato *c*-**211** ha sido sintetizado por primera vez en este trabajo.

Los vinilfosfonatos sustituidos en α con un grupo estannilo (vinilestannanos) se sintetizaron mediante la metodología desarrollada por Collignon y col,¹⁰⁷ que hace uso de una condensación “tipo Peterson” de α,α -bis-(triorganoestannil)alquilfosfonatos con compuestos carbonílicos. Siguiendo el procedimiento establecido, los carbaniones con dos grupos tributilestannilo o trifenilestannilo en α al grupo fosfonato (**176** y **178**, respectivamente, véase el esquema 95) se generaron *in situ* mediante reacción del metilfosfonato de dietilo con 3 equivalentes de diisopropilamido de litio y dos equivalentes de cloruro de tributil- o trifenilestano en tetrahidrofurano a -78 °C. Tras la adición de los aldehídos (**192**) la olefinación tiene lugar cuando se aumenta la temperatura de reacción hasta los 0 °C. De esta manera, se obtuvieron los correspondientes vinilestannanos **175** ó **177** como mezclas de isómeros E y Z, con rendimientos comprendidos entre el 30 y el 90%. Tras la separación cromatográfica de los diastereoisómeros, la configuración relativa de los vinilestannanos se estableció mediante la determinación de las constantes de acoplamiento del átomo de fósforo y los protones vinílicos en β ($^3J_{HP}$) o los carbonos en γ ($^3J_{CP}$), de manera análoga a la descrita anteriormente para otros vinilfosfonatos.^{122,127,130} En las tablas 10 y 12 del Apéndice se recopilan los datos espectroscópicos más característicos de los vinilestannanos **175** y **177**. Tal y como se ha comentado en la introducción previa (pág. 79), la configuración relativa de estos vinilestannanos se designará mediante los descriptores *cis* y *trans* para la disposición relativa del sustituyente R³ y el

102 (c) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 283.

105 (a) Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; Teulade, M. P.; Savignac, P. *Synthesis* **1986**, 934.

107 (b) Mimouni, N.; Al-Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1921.

122 Cristau, H.-J.; Mbianda, X. Y.; Beziat, Y.; Gasc, M.-B. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 301.

127 Benezra, C.; Nseic, S.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1140.

129 McIntosh, J. M.; Sieler, R. A. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 226.

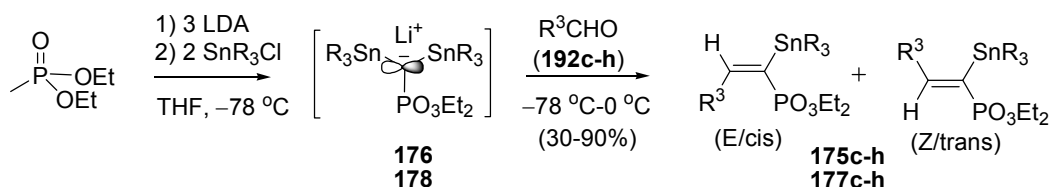
130 Kenyon, G. L.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3557.

131 Tavs, P.; Weitkamp, H. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5529.

132 Chang, K.; Ku, B.; Oh, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1989**, *10*, 320.

grupo fosfonato, de forma que a los vinilestannanos de configuración E les corresponde el descriptor cis y a los de configuración Z el descriptor trans.

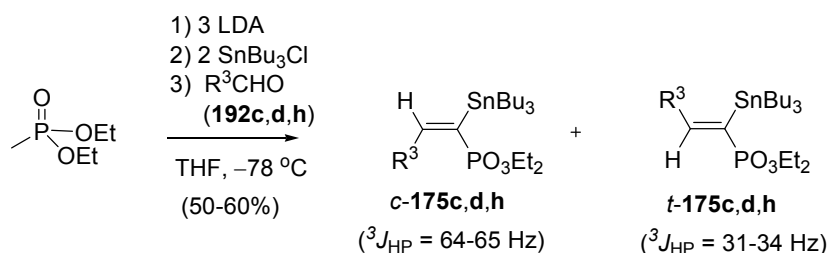
Esquema 95.^a Síntesis de los α -estannilvinilfosfonatos **175** y **177**.



^a Leyenda: **175**, **176** R = *n*-Bu; **177**, **178** R = Ph; **c**, R³ = *i*-Pr; **d**, R³ = *i*-Bu; **e**, R³ = Ph; **f**, R³ = 3-C₅H₄N; **g**, R³ = 2-C₄H₃S **h**, R³ = CH₂OBn.

Los resultados obtenidos en las olefinaciones tipo Peterson con el anión **176**, estabilizado por grupos tributilestannilo, se describen en el esquema 96 y la tabla 1. En la olefinación de **176** con isobutiraldehído se reprodujeron los resultados previamente descritos por Collignon.^{107b} Así, el vinilfosfonato **175c**, sustituido en α con un grupo tributilestannilo y en β con un grupo isopropilo, se obtuvo como una mezcla 4:1 de los isómeros cis y trans con un rendimiento del 60%. Mediante la extensión de la metodología de Collignon, en este trabajo se sintetizaron por primera vez los vinilfosfonatos **175d** y **175h** con grupos isobutilo y benciloximetilo en β , respectivamente. En la reacción del anión **176** con isovaleraldehído (**192d**) se observó una selectividad muy baja y se obtuvo una mezcla 3:2 de los vinilfosfonatos **175d** de configuración cis y trans. De manera sorprendente, la olefinación de **176** con benciloxiacetaldehído transcurrió con una selectividad opuesta a la esperada y se obtuvo una mezcla de los vinilfosfonatos **175h** cis y trans con una relación de 1:4. Además se comprobó que la olefinación del benciloxiacetaldehído podía completarse a una temperatura inferior, próxima a los -30°C . Cuando la condensación se detuvo a esta temperatura, se observó un aumento de la selectividad del proceso, y los vinilfosfonatos **175h** de configuración cis y trans se obtuvieron con una relación 1:10. Las nuevas olefinaciones transcurrieron en todos los casos, con un rendimiento del 50%.

107 (b) Mimouni, N.; Al-Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1921.

Esquema 96.^a Síntesis de los α -estannilvinilfosfonatos **175c,d,h**.

^a Leyenda: **c**, R³ = *i*-Pr; **d**, R³ = *i*-Bu; **h**, R³ = CH₂OBn.

Tabla 1. Rendimiento y estereoselectividad en la preparación de vinilfosfonatos mediante olefinaciones tipo Peterson con tributilestannanos.

175	R ³	Rto (%) ^a	cis/trans ^b (E/Z)
c	<i>i</i> -Pr	60	4:1
d	<i>i</i> -Bu	50	3:2
h	CH ₂ OBn	50	1:4
h	CH ₂ OBn	50	1:10 ^c

^a Rendimiento para la mezcla de diastereoisómeros.

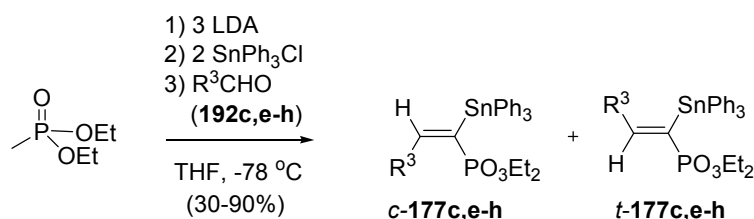
^b Disposición relativa entre el grupo R³ y el grupo fosfonato.

^c Reacción de benciloxiacetaldehído a -30 °C.

Del mismo modo, se ensayaron las reacciones de condensación del isobutiraldehído, del benciloxiacetaldehído, del benzaldehído, del 2-tienilcarbaldehído y del 3-piridincarbaldéhído con el anión **178**, estabilizado por grupos trifenilestannilo. Los resultados obtenidos en estas reacciones se muestran en el esquema 97 y la tabla 2. En las olefinaciones del isobutiraldehído y del benzaldehído se reprodujeron los rendimientos y las selectividades previamente descritos.^{107b} De esta manera, los vinilfosfonatos **177c** y **177e**, con un grupo isopropilo o fenilo en β , se obtuvieron con rendimientos del 90 y del 76%, respectivamente. Mientras que la olefinación del isobutiraldehído transcurrió sin ninguna selectividad, la reacción del benzaldehído produjo una mezcla 12:1 de los vinilfosfonatos cis y trans. Las olefinaciones del benciloxiacetaldehído, del 3-piridincarbaldéhído y del 2-tienilcarbaldehído, realizadas por primera vez en este trabajo, también transcurrieron con una buena selectividad y condujeron a los correspondientes vinilfosfonatos con rendimientos comprendidos entre el 30 y el 64% y relaciones cis/trans superiores a 8:1.

107 (b) Mimouni, N.; Al-Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1921.

Esquema 97.^a Síntesis de los α -estannilvinilfosfonatos **177c,e-h**.



^a Leyenda: **c**, R³ = *i*-Pr; **e**, R³ = Ph; **f**, R³ = 3-C₅H₄N; **g**, R³ = 2-C₄H₃S; **h**, R³ = CH₂OBn.

Tabla 2. Rendimientos y estereoselectividad en la preparación de vinilfosfonatos mediante olefinaciones tipo Peterson con trifenilestannanos.

177	R ³	Rto (%) ^a	cis/trans ^b (E:Z)
c	<i>i</i> -Pr	90	1:1
e	Ph	76	12:1
f	3-C ₅ H ₄ N	64	8:1
g	2-C ₄ H ₃ S	60	>99:1
h	CH ₂ OBn	30	>99:1

^a Rendimiento para la mezcla de diastereoisómeros.

^b Disposición relativa entre el grupo R³ y el grupo fosfonato.

En los espectros de RMN de ¹H de los vinilfosfonatos **175c**, **175d** y **175h**, con un grupo tributilestannilo en α y grupos isopropilo, isobutilo y benciloximetilo en β , respectivamente, además de las señales correspondientes a los grupos etoxilo y a los sustituyentes aromáticos o alifáticos, se pueden observar las absorciones correspondientes a los protones vinílicos en posición β al átomo de fósforo, que tienen valor diagnóstico. Estas señales presentan desplazamientos comprendidos entre 6,26 y 7,44 ppm y aparecen desdobladas como consecuencia del acoplamiento a tres enlaces con el átomo de fósforo. Los valores determinados para la ³J_{PH} fundamentan la asignación de las configuraciones relativas de los nuevos vinilfosfonatos. Así, para los vinilfosfonatos **175c** y **175d**, originados de forma mayoritaria en la olefinación del isobutiraldehído y el isovaleraldehído, respectivamente, los valores observados para las ³J_{PH} son próximos a 65 hercios y resultan característicos de vinilfosfonatos de configuración cis. Por su parte, el producto mayoritario de la olefinación del benciloxiacetaldehído y los productos minoritarios obtenidos a partir del isobutiraldehído y el isovaleraldehído,

presentan constantes de acoplamiento comprendidas entre 31,6 y 33,2 hercios que resultan características de los vinilfosfonatos de configuración trans.^{127,130}

En los espectros de RMN de ^1H de los vinilfosfonatos **177c**, **177e**, **177f**, y **177g** (con un grupo trifenilestannilo en α y grupos isopropilo, fenilo, 3-piridilo o 2-tienilo en posición β), las señales correspondientes a los protones olefinicos aparecen solapadas con las de los grupos aromáticos. Entre los vinilfosfonatos **177f-h**, tan sólo para **177h**, con un grupo benciloximetilo en β , fue posible determinar el valor de la constante de acoplamiento ($^3J_{\text{PH}}$ de 61,5 hercios) que fundamenta la asignación de una configuración cis para dicho compuesto. La asignación de la configuración de los vinilfosfonatos **177f** y **177g** se llevó a cabo de acuerdo con el valor observado para la constante de acoplamiento entre el carbono en posición γ y el átomo de fósforo ($^3J_{\text{PC}}$).¹²² Así, en los vinilfosfonatos obtenidos de forma mayoritaria, los valores de dicha $^3J_{\text{PC}}$ son inferiores a 17 hercios y fundamentan la asignación de una configuración cis para dichos compuestos. Por su parte, los vinilfosfonatos obtenidos de forma minoritaria presentan $^3J_{\text{PC}}$ con valores próximos a 30 hercios, que permiten la asignación de una configuración trans (véanse las tablas 10 y 12 del Apéndice).

Finalmente, los espectros de RMN de ^{31}P de los vinilfosfonatos **175** y **177**, con un grupo estannilo en α , se caracterizan por la presencia de un singlete superpuesto a dos dobletes de menor intensidad, que son resultado del acoplamiento del átomo de fósforo con los isótopos ^{117}Sn y ^{119}Sn , con una abundancia relativa del 7,6% y el 8,6% respectivamente. En los espectros de RMN de ^{31}P de los vinilfosfonatos con grupos estannilo en α , los diastereoisómeros cis resuenan con desplazamientos entre 1,1 y 3,5 ppm inferiores a los observados para los isómeros trans.

122 Cristau, H.-J.; Mbianda, X. Y.; Beziat, Y.; Gasc, M.-B. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 301.

127 Benezra, C.; Nseic, S.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1140.

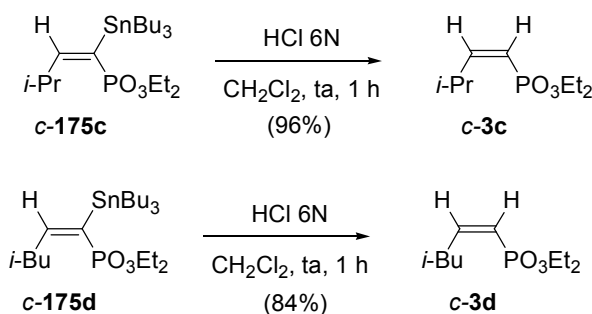
130 Kenyon, G. L.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3557.

1.1.2.4 Síntesis de vinilfosfonatos mediante hidrólisis de vinilestannanos con grupos fosfonato en α

La utilidad sintética de los vinilestannanos radica fundamentalmente en la facilidad con que el enlace carbono-estaño experimenta la rotura electrofílica. Además, se ha observado que las reacciones de sustitución electrofílica sobre diversos vinilestannanos pueden transcurrir de forma estereoespecífica.¹³³ En concreto, Collignon y col. han observado que la protonólisis de vinilestannanos con grupos fosfonato en α transcurre en un sistema bifásico fuertemente ácido con retención de configuración en el doble enlace y permite obtener los correspondientes vinilfosfonatos con buenos rendimientos.^{107b}

Siguiendo el procedimiento establecido por Collignon y col., los vinilfosfonatos *c*-**175c** y *c*-**175d**, con un grupo tributilestannilo en α y un grupo isopropilo o isobutilo en β , respectivamente, se trataron con ácido clorhídrico 6 N en diclorometano a temperatura ambiente durante una hora. Tras la elaboración acuosa, la cromatografía de los crudos de reacción permitió el aislamiento de los vinilfosfonatos *c*-**3c** y *c*-**3d**, ambos de geometría *cis*, con rendimientos comparables a los previamente descritos.

Esquema 98. Hidrólisis de los tributilvinilestannanos *c*-**175c,d**.^{107b}

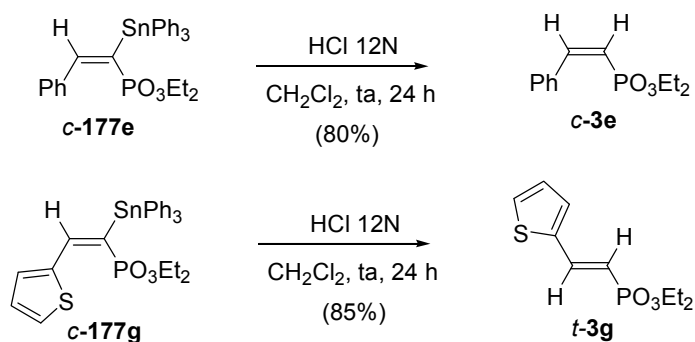


107 (b) Mimouni, N.; Al-Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1921.

133 Belena, M.; Nguyen, V. N.; Zusi, F. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1693.

De manera análoga a la descrita por Collignon para otros vinilfosfonatos con un grupo trifenilestannilo en α , la hidrólisis de los vinilestannanos *c*-**177e** y *c*-**177g**, con un grupo fenilo o 2-tienilo en β , respectivamente, requirió el empleo de ácido clorhídrico 12 N y un tiempo de reacción de 24 h. Tras la elaboración, los espectros de RMN de ^{31}P de los crudos de reacción mostraron la presencia de un único producto de reacción para cada caso. Tras la purificación cromatográfica del crudo obtenido en la hidrólisis del vinilestannano con un grupo fenilo en β se aisló el vinilfosfonato *c*-**3e**, de configuración *cis*, como único producto con un rendimiento del 80%. En cambio, la hidrólisis en las mismas condiciones del vinilestannano con un grupo 2-tienilo en β transcurrió con isomerización completa del doble enlace, para dar, exclusivamente, el vinilfosfonato *t*-**3g**, de configuración *trans*. La isomerización completa en medio ácido acuoso de un vinilfosfonato de configuración *cis* y sustituido en β con un grupo tienilo para dar el isómero de configuración *trans* había sido previamente observada por nuestro grupo de investigación.¹³⁴

Esquema 99. Hidrólisis de los trifenilvinilestannanos *c*-**177e,g**.



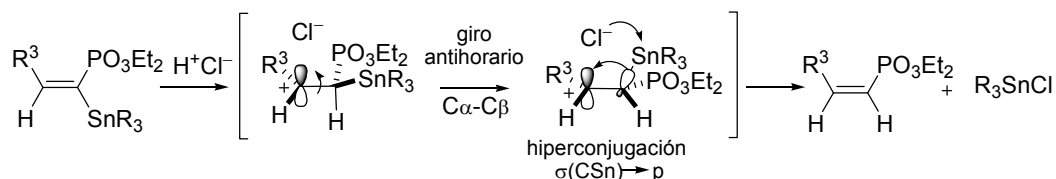
134 Fernández, M. C. "Síntesis enantioselectiva de ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos mediante éteres de bislactima". Tesis Doctoral. A Coruña, Junio, 1999.

Los datos espectroscópicos obtenidos para los vinilfosfonatos *c*-**3c**, *c*-**3d** y *c*-**3e**, con geometría *cis* y un grupo isopropilo, isobutilo ^{107b} o fenilo ¹²² en posición β así como para *t*-**3g**, con un grupo tienilo en β y geometría *trans*, coinciden con los descritos en la bibliografía.¹³⁴ En los espectros de RMN de ¹H de los vinilfosfonatos **3c-e** se pueden observar como señales más características las absorciones correspondientes a los protones vinílicos, que aparecen desdobladas como consecuencia del acoplamiento con el átomo de fósforo. En los vinilfosfonatos *c*-**3c,d,e** el valor de la constante de acoplamiento ³J_{HP}, superior a 50 hercios, es característico de una configuración *cis*. En cambio para *t*-**3g** el valor observado es de 22 hercios, típico para un vinilfosfonato de configuración *trans*.

La hidrólisis estereoespecífica de los vinilestannanos **175** y **177**, sustituidos en α con un grupo fosfonato, puede interpretarse mediante el mecanismo que se propone en el esquema 100. De acuerdo con los estudios cinéticos realizados,¹³⁵ la etapa determinante de la hidrólisis es la protonación inicial del estannilfosfonato, que tiene lugar en la posición α para dar un carbocatión en β parcialmente estabilizado por hiperconjugación con el grupo estannilo. A continuación, para que la estabilización por hiperconjugación sea completa, debe producirse una rotación alrededor del enlace C _{α} -C _{β} hasta que el enlace C _{α} -Sn se sitúe paralelo al orbital p vacante en β . La rotación tiene lugar de manera más rápida y fácil en el sentido en que aumenta el solapamiento lateral y se reduce la interacción vecinal del grupo estannilo con el H en β (sentido antihorario en el esquema 100). Por tanto, debe mantenerse el sentido de giro del grupo estannilo iniciado durante la protonación inicial con la piramidalización del carbono α . Finalmente, el anión cloruro ataca al estaño y desplaza el vinilfosfonato con retención de la configuración del doble enlace.

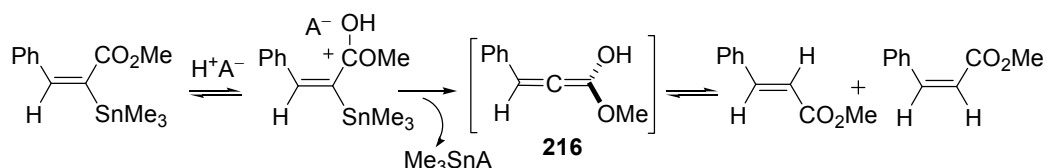
-
- 107** (b) Mimouni, N.; Al-Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1921.
- 122** Cristau, H.-J.; Mbianda, X. Y.; Beziat, Y.; Gasc, M.-B. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 301.
- 134** Fernández, M. C. "Síntesis enantioselectiva de ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos mediante éteres de bislactima". Tesis Doctoral. A Coruña, Junio, 1999.
- 135** (a) Dymák, M.; Holecek, J.; Lébl, T. *Main Group Met. Chem.* **2004**, *27*, 33. (b) Alvanipour, A.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *201*, 233.

Esquema 100. Mecanismo para la protodesestannilación con retención de configuración.



Por otro lado, Cochran y col.¹³⁶ han propuesto un mecanismo para los procesos de protodesestannilación en los que no se observa retención de la configuración del doble enlace. Este fenómeno ha sido observado en la hidrólisis de vinilestannanos con un grupo metoxicarbonilo en la posición α (véase el esquema 101). En este caso, se propone un ataque inicial del protón en el oxígeno carbonílico, y la consiguiente pérdida de estaño origina un intermedio de tipo alenol **216** que finalmente tautomeriza a una mezcla de los cinamatos trans y cis.

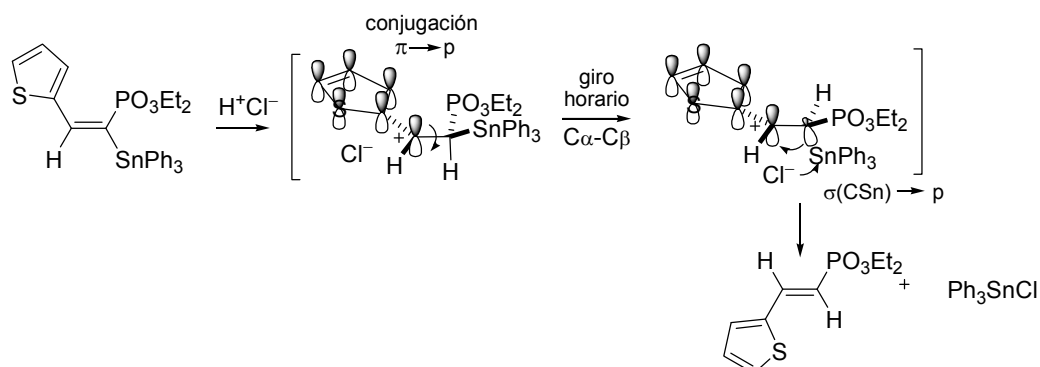
Esquema 101. Mecanismo para la protodesestannilación vía alenol.¹³⁶



La extensión del modelo de Cochran no resulta adecuada para racionalizar la inversión de configuración observada en la hidrólisis del vinilestannano *c*-**177g**, con un grupo fosfonato en α y el grupo 2-tienilo en β . En este trabajo se considera más probable la estabilización del carbocatión en β intermedio mediante conjugación con el sistema π -excedente del grupo tienilo (véase el esquema 102). Para que la conjugación sea eficaz, el grupo tienilo debe situarse en el plano σ del carbono β , incrementando la interacción estérica con el grupo fosfonato. La conjugación del tienilo debe favorecer el cambio en el sentido inicial de giro del grupo estannilo alrededor del enlace $C_{\alpha}-C_{\beta}$, de manera que se reduzca la interacción vecinal entre los grupos fosfonato y tienilo. Tal y como se muestra en el esquema 102, tras el giro en sentido horario, debe alcanzarse la conformación más favorable para el intermedio catiónico, con los grupos tienilo y fosfonato en disposición anticlinal y con estabilización mediante conjugación del tienilo e hiperconjugación del estannilo. Finalmente, el ataque del cloruro desplaza el vinilfosfonato de configuración trans.

¹³⁶ Cochran, J. C.; Phillips, H. K.; Samson, T.; Hurd, A. R.; Bronk, B.S. *Organometallics* **1994**, *13*, 947.

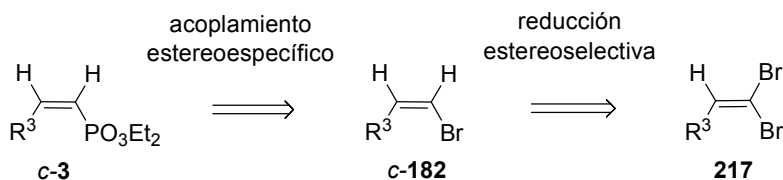
Esquema 102. Mecanismo para la protodesestannilación con inversión de configuración.



1.1.2.5 Síntesis de vinilfosfonatos mediante acoplamiento estereoespecífico de *Z*-bromoalquenos y fosfito de dietilo

La preparación y la hidrólisis de los vinilfosfonatos con un grupo estannilo en α no transcurrieron en todos los casos con los rendimientos y selectividades esperadas. Así, los α -estannilvinilfosfonatos *c*-175h y *c*-177h, con un grupo benciloximetilo en posición β , se obtuvieron con bajo rendimiento mientras que la hidrólisis del α -estannilfosfonato *c*-177g, con un grupo 2-tienilo en β , transcurrió con inversión de configuración para dar el vinilfosfonato de configuración trans. Estos resultados hicieron necesaria la utilización de un método alternativo para la preparación estereoselectiva de vinilfosfonatos de configuración cis. De esta manera, se optó por la metodología desarrollada por Hirao y col.,^{67b} que se basa en el acoplamiento estereoespecífico, catalizado por paladio, de bromuros de vinilo y fosfito de dietilo. Con la utilización de bromuros de vinilo de configuración cis como sustratos, el acoplamiento conduce a la formación de *cis*-vinilfosfonatos geoméricamente puros (véase la introducción previa, págs. 83-86).

Esquema 103. Síntesis de vinilfosfonatos mediante acoplamientos catalizados por paladio.



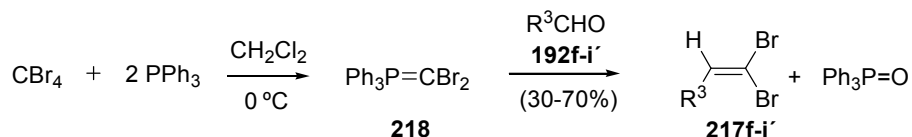
67 (b) Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamada, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 909.

Entre los métodos disponibles para la preparación de los bromuros de vinilo con geometría *cis* **c-182**, en este trabajo se estudió la aplicación de la metodología desarrollada por Uenishi y col.¹³⁷ Dicha estrategia consiste en la hidrogenólisis estereoselectiva de 1,1-dibromoalquenos **217** con hidruro de tributilestaño y catálisis por paladio.

(a) *Síntesis de los dibromoalquenos precursores*

Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,¹³⁸ los 1,1-dibromoalquenos **217f-i'**, se obtuvieron tras la reacción de los correspondientes aldehídos **192f-i'** (3-piridincarbaldéido, 2-tienilcarbaldéido, benciloxiacetaldehído, ftalimidoacetaldehído y (benciloxicarbonilamino)acetaldehído) con dibromometiléntrifenilfosfina (**218**). Tras la separación del óxido de trifenilfosfina generado como subproducto, la purificación mediante cromatografía de los crudos permitió el aislamiento de los dibromoalquenos **217g-i** con rendimientos comprendidos entre el 60 y el 70%. Sin embargo los dibromoalquenos **217f** y **217i'**, con un grupo 3-piridilo y (benciloxicarbonilamino)metilo en posición β , respectivamente, se aislaron con rendimientos inferiores al 30%.

Esquema 104.^a Preparación de 1,1-dibromoalquenos.



^a Leyenda: **f**, $\text{R}^3 = 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$; **g**, $\text{R}^3 = 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}$; **h**, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{OBn}$; **i**, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{NPh}$; **i'**, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{NHCbz}$.

Los datos espectroscópicos obtenidos para los dibromoalquenos **217f**, **217g** y **217h**, sustituidos con grupos 3-piridilo, 2-tienilo o benciloximetilo en posición 2, concuerdan con los descritos previamente en la bibliografía.^{139,140} Por su parte, en los espectros de RMN de ^1H del 2-ftalimidometil-1,1-dibromoeteno (**217i**) y del 2-benciloxicarbonilaminometil-1,1-dibromoeteno (**217i'**), preparados por primera vez en este trabajo, se pueden observar como señales más características

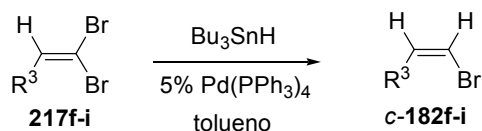
- 137 (a) Uenishi, J; Kawahama, R.; Shiga, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6759. (b) Uenishi, J; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965.
- 138 (a) Ramirez, F.; Desai, N. B.; Mckelvie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745. (b) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769.
- 139 Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Baroni, A. C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9694.
- 140 Perrine, D. M.; Kagan, J. *Heterocycles* **1986**, *24*, 365.

las absorciones correspondientes a los protones olefínicos, que aparecen como tripletes centrados a 6,56 y 6,54 ppm, respectivamente, con una constante de acoplamiento próxima a los 6,5 hercios, como consecuencia del acoplamiento con el grupo metileno adyacente. Además, los espectros de RMN de ^{13}C de **217i** y **217i'** se caracterizan por la presencia de la absorción correspondiente al carbono cuaternario de la posición 1, que resuena con un desplazamiento superior a 90 ppm, como consecuencia de la presencia de dos átomos de bromo directamente enlazados. En los espectros de masas de **217i** y **217i'** se observa el “cluster” correspondiente a la presencia de dos átomos de bromo en el ión molecular, que se encuentra formado por tres picos de intensidades relativas 1:2:1 y que difieren en dos unidades de masa entre ellos.

(b) Reducción y acoplamiento en tándem de 1,1-dibromoalquenos

De manera similar a la descrita por Uenishi y col.¹³⁷ el 2-(3-piridil)-1,1-dibromoetano **217f** se trató con un exceso de hidruro de tributilestano y un 5% molar de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) a temperatura ambiente para dar el *cis*-bromoetano **182f** (véase el esquema 105). Extendiendo esta metodología, en este trabajo se ensayó por primera vez la reducción en las mismas condiciones de los dibromoetenos **217g**, **217h**, **217i** con un grupo 2-tienilo, benciloximetilo y ftalimidometilo en posición 2, respectivamente. Mientras que la reducción de **217i**, sustituido con un grupo ftalimidometilo, se completó en una hora a temperatura ambiente, con los dibromoetenos **217g** y **217h**, con un grupo 2-tienilo y benciloximetilo, respectivamente, fue necesario el calentamiento a 70 °C durante 90 minutos para observar la desaparición del producto de partida mediante CCF. Tras un lavado de la fase orgánica, la cromatografía de los crudos de reacción no permitió el aislamiento de los correspondientes bromoalquenos. Así, en los espectros de RMN de ^1H de las fracciones cromatográficas correspondientes a los productos de reacción se observó la presencia de las señales características de los bromuros de vinilo de configuración *cis*, acompañadas de otras señales correspondientes a derivados de tributilestano. La configuración del doble enlace en los bromuros de vinilo **182** se asignó a partir de la constante de acoplamiento entre los protones olefínicos, las cuales toman valores próximos a 8 hercios y son características de la disposición *cis*.

137 (a) Uenishi, J; Kawahama, R.; Shiga, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6759.
(b) Uenishi, J; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8965.

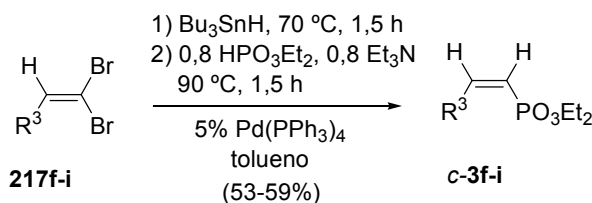
Esquema 105.^a Reducción estereoselectiva de 1,1-dibromoalquenos.

^a Leyenda: **f**, R³ = 3-C₅H₄N; **g**, R³ = 2-C₄H₃S; **h**, R³ = CH₂OBn; **i**, R³ = CH₂NPh.

Tal y como ya se ha comentado en la introducción de este apartado, Hirao y col.^{67b} han descrito un método eficaz para el acoplamiento estereoselectivo de *cis*-o *trans*-bromoalquenos y fosfito de dietilo con catálisis por paladio. Teniendo en cuenta que las especies de Pd(0) permanecen activas después de la hidrogenación de los 1,1-dibromoalquenos, existía la posibilidad de que tras la formación de los *cis*-bromoalquenos **182** tuviese lugar “in situ” el acoplamiento de los mismos con fosfito mediante una segunda reacción catalizada por paladio. En este caso, no sería necesario el aislamiento de los bromoalquenos intermedios, que resultaban de difícil separación de los subproductos de tributilestano. Por todo ello, en este trabajo nos planteamos el desarrollo de las reacciones de hidrogenación y acoplamiento con catálisis por paladio en una sola etapa sintética. De esta manera, una vez constatada la formación de los productos de reducción **182** mediante el análisis de alícuotas del medio de reacción por RMN de ¹H, la adición de fosfito de dietilo y trietilamina y el calentamiento de la mezcla resultante dio lugar a la formación de los correspondientes vinilfosfonatos *c-3f*, *c-3g*, *c-3h* y *c-3i* (véase el esquema 106). Tras la elaboración, la purificación del crudo mediante cromatografía permitió el aislamiento de los vinilfosfonatos *c-3f-i*, sustituidos con grupos 3-piridilo, 2-tienilo, benciloximetilo y ftalimidometilo en la posición β, respectivamente, con rendimientos comprendidos entre el 53 y el 59%. El análisis de los espectros de RMN de ¹H y de ³¹P de las fracciones correspondientes a los productos del tándem reducción-acoplamiento permitió concluir que la reacción transcurría con una elevada selectividad. Así, se observó la formación de un único vinilfosfonato en todos los casos. Tan sólo en la reacción del 1,1-dibromoalqueno **217g**, con un grupo 2-tienilo en β, se pudo detectar la formación de dos vinilfosfonatos en una relación mayor de 99:1.

67b Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamada, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 909.

Esquema 106.^a Obtención de los vinilfosfonatos *c*-**3f-i** mediante reducción-acoplamiento en tándem.



^a Leyenda: **f**, R³ = 3-C₅H₄N; **g**, R³ = 2-C₄H₃S; **h**, R³ = CH₂OBn; **i**, R³ = CH₂NPh_t.

En los espectros de RMN de ¹H de los vinilfosfonatos **3f-i** obtenidos mediante el tándem reducción/acoplamiento se pueden observar, además de las señales características de los grupos etoxilo y los sustituyentes aromáticos, las absorciones correspondientes a los protones vinílicos en posición β al grupo fosfonato. Estos protones resuenan con un desplazamiento comprendido entre 6,40 y 7,25 ppm y presentan una constante de acoplamiento con el átomo de fósforo superior a 49 Hz, que fundamenta la asignación de la configuración *cis* para el doble enlace.^{127,130} En los espectros de RMN de ¹³C de los vinilfosfonatos *c*-**3f-i**, el valor determinado para la constante de acoplamiento entre el carbono en posición γ y el átomo de fósforo está comprendido entre 8 y 10 hercios, lo que confirma la asignación de la configuración *cis* para los vinilfosfonatos **3f-i**.¹²²

Los procesos de reducción de 1,1-dibromoalquenos con hidruro de tributilestaño y acoplamiento de los bromoalquenos resultantes con fosfito mediante catálisis con Pd(0) deben transcurrir mediante el mecanismo propuesto en el esquema 107, que incluye un doble ciclo catalítico. En primer lugar se debe producir una adición oxidante del paladio al 1,1-dibromoalqueno **217** para formar el bromuro de vinilpaladio **219**. Esta adición debe transcurrir de manera altamente estereoselectiva mediante inserción del paladio en el enlace carbono-bromo menos impedido estéricamente, en disposición *trans* al grupo R³. A continuación, la transmetalación de este complejo de σ-paladio con hidruro de tributilestaño genera un hidruro de vinilpaladio **220**, que finalmente experimenta una eliminación reductora para originar el bromuro de vinilo *c*-**182** con geometría *cis* regenerando las especies de Pd(0). En un segundo ciclo catalítico, las especies de

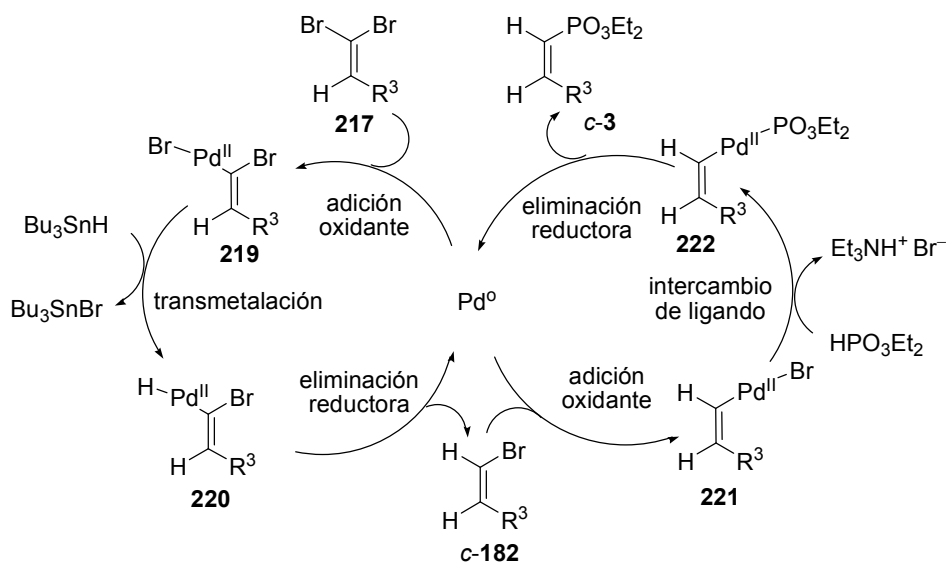
122 Cristau, H.-J.; Mbianda, X. Y.; Beziat, Y.; Gasc, M.-B. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 301.

127 Benezra, C.; Nseic, S.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1140.

130 Kenyon, G. L.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3557.

paladio experimentan una adición oxidante del bromuro de vinilo *c*-**182** para dar el complejo de vinilpaladio **221**. A continuación, el ataque del fosfito de dietilo a dicho complejo permite la sustitución del bromo y origina un segundo complejo intermedio **222**, el cual experimenta una eliminación reductora que permite regenerar el Pd(0) y proporciona el vinilfosfonato *c*-**3**.^{67b,137b}

Esquema 107. Mecanismo propuesto para el tándem reducción/acoplamiento.



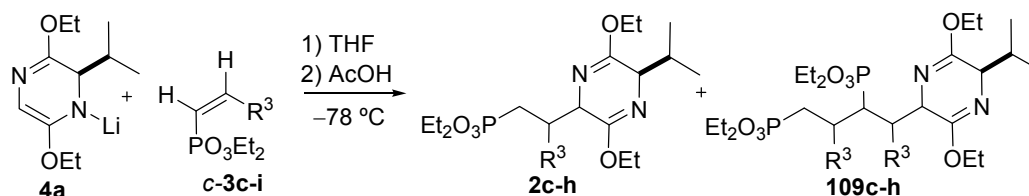
67 (b) Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamada, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 909.

137 (b) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965.

1.2 Reacciones del éter de bislactima derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly] y vinilfosfonatos sustituidos en β con geometría *cis*

De forma similar a la descrita para otros sistemas insaturados (acrilatos,^{80,141} nitroolefinas,¹⁴² vinilsulfonas¹⁴³ y vinilfosfonatos^{49,50}) las reacciones del azaenolato de litio derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly] **4a** con los vinilfosfonatos *c*-**3c-h**, sustituidos en β y con geometría *cis*, transcurrieron rápidamente a baja temperatura. Para ello, se hizo reaccionar el éter de bislactima derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly] con *n*-BuLi en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos y, a continuación, se añadió la disolución del correspondiente vinilfosfonato gota a gota. Transcurridos diez minutos, las reacciones se detuvieron mediante la adición de ácido acético diluido. Tras el lavado de la fase orgánica, el análisis espectroscópico de los crudos de reacción permitió constatar la formación mayoritaria de los productos **2**, de adición 1:1, y la presencia de pequeñas cantidades de los productos **109**, de adición 1:2 (véase el esquema 108). La integración de los espectros de RMN de ^{31}P de dichos crudos permitió la determinación del número y la proporción de los diastereoisómeros obtenidos en cada caso. Finalmente, la filtración de los crudos de reacción a través de una columna de gel de sílice hizo posible el aislamiento de los productos de adición 1:1 y, en algunos casos, también se alcanzó el aislamiento de alguno de los productos de adición 1:2.

Esquema 108.^a Adición del azaenolato **4a** sobre los vinilfosfonatos *c*-**3c-i**.



^a Leyenda: **c**, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$; **d**, $\text{R}^3 = i\text{-Bu}$; **e**, $\text{R}^3 = \text{Ph}$; **f**, $\text{R}^3 = 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$; **g**, $\text{R}^3 = 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}$; **h**, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{OBn}$; **i**, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{NPh}$.

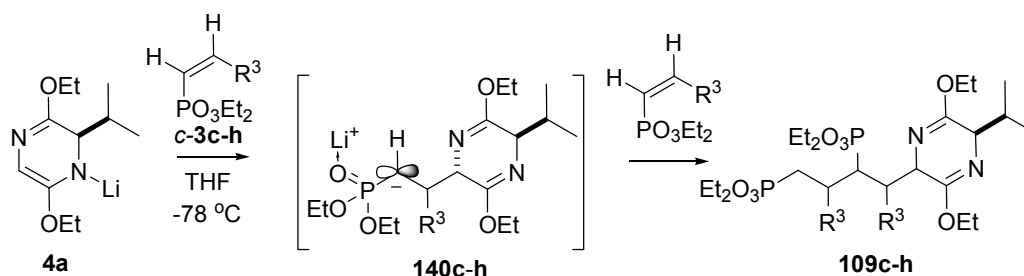
- 49** (a) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3273. (b) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1984.
- 50** Ojea, V.; Fernández, M. C.; Ruiz, M.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5801.
- 80** Schöllkopf, U.; Pettig, D.; Busse, V.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Synthesis* **1986**, 737.
- 141** (a) Jane, D. E.; Chalmers, D. J.; Howard, J. A. K.; Kilpatrick, I. C.; Sunter, D. C.; Thomson, G.; Udvarhelyi, P. M.; Wilson, C.; Watkins, J. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4738. (b) Hartwig, W.; Born, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4352.
- 142** Schöllkopf, U.; Kühnle, W.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 480.
- 143** Shapiro, G.; Buechler, D.; Marzi, M.; Schmidt, K.; Gomez-Lor, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4978.

Los resultados obtenidos en las adiciones del azaenolato **4a** sobre los vinilfosfonatos *c*-**3c-i** se resumen en la tabla 3. La reacción del vinilfosfonato *c*-**3c**, con un sustituyente isopropilo en β , condujo al aducto **2c**, que se aisló con un rendimiento del 35%, como una mezcla de dos diastereoisómeros en relación 82:18 (véase la entrada 1). En este caso también se obtuvo una segunda fracción cromatográfica que, de acuerdo con su espectro de masas, correspondía a una mezcla de diastereoisómeros de los productos **109c**, de adición 1:2, para los que se pudo estimar un rendimiento del 4%. Por su parte, el vinilfosfonato *c*-**3h**, con un grupo benciloximetilo en β , proporcionó dos productos de adición 1:1 en relación 92:8 con un rendimiento del 50%, además de los productos de adición 1:2 **109h** con un 15% de rendimiento (entrada 7). Los vinilfosfonatos *c*-**3e,f,g**, con sustituyentes aromáticos en posición β , reaccionaron con el azaenolato **4a** de manera muy conveniente y originaron mezclas de los productos de adición 1:1 con alto rendimiento y relaciones diastereoméricas superiores a 95:5. Así, los aductos **2e**, **2f** y **2g**, con grupos fenilo, 3-piridilo o 2-tienilo en posición 1', respectivamente, se aislaron con rendimientos superiores al 84%, acompañados de muy pequeñas cantidades de los productos de adición 1:2, para los que se determinaron rendimientos inferiores al 6% (véanse las entradas 4, 5 y 6). Por el contrario, tras la adición del vinilfosfonato *c*-**3i**, con un grupo ftalimidometilo en β , sobre la disolución del azaenolato **4a** no se observó la formación de los productos de adición a pesar de prolongar el tiempo de reacción y aumentar la temperatura del medio de reacción hasta 0 °C.

Aunque la formación de productos de adición 1:2 en las adiciones del azaenolato **4a** sobre vinilfosfonatos con geometría *cis* fue menos importante que la observada previamente para los vinilfosfonatos con geometría *trans*, dicho proceso de dimerización contribuye de manera considerable a la reducción del rendimiento de los aductos con sustituyentes de naturaleza alifática.⁵⁰ Dado que los productos de adición 1:2 se deben originar como consecuencia de la captura de una segunda molécula del vinilfosfonato por el anión **140** resultado inicial de la adición (véase el esquema 109), para reducir la dimerización e incrementar el rendimiento en los productos de adición 1:1 se puede utilizar un exceso del azaenolato **4a**.

50 Ojea, V.; Fernández, M. C.; Ruiz, M.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5801.

Esquema 109.^a Formación de los productos de adición 1:2.



^a Leyenda: **c**, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$; **d**, $\text{R}^3 = i\text{-Bu}$; **e**, $\text{R}^3 = \text{Ph}$; **f**, $\text{R}^3 = 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$; **g**, $\text{R}^3 = 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}$; **h**, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{OBn}$.

Así, mediante el empleo de dos equivalentes del azaenolato **4a** en las reacciones con los vinilfosfonatos **c-3c** y **c-3h**, con sustituyentes isopropilo y benciloximetilo, el rendimiento en los productos de adición 1:1 aumentó desde el 35 y el 50% hasta el 80 y el 89%, respectivamente, sin modificación de la estereoselectividad del proceso (entradas 2 y 8). De la misma manera, la adición de dos equivalentes del azaenolato **4a** sobre el vinilfosfonato **c-3d**, con un grupo isobutilo, originó los aductos 1:1 con un rendimiento del 85%, como una mezcla de isómeros en relación 87:13 (entrada 3). Con el empleo de dos equivalentes del azaenolato, la formación de los productos de adición 1:2 fue inferior al 5% en todas las reacciones ensayadas. El exceso del éter de bislactima se recuperó completamente, sin pérdida de su integridad quiral, mediante cromatografía en columna.

Tabla 3. Rendimientos y selectividades de las reacciones del azaenolato **4a** con los vinilfosfonatos **c-3c-h**.

Entrada	4a (equiv)	vinilfosfonato	R^3	aductos 1:1 (2c-h)		aductos 1:2 (109)
				Rto (%)	sin/anti ^a	Rto (%)
1	1,1	c-3c	<i>i</i> -Pr	35	82:18	4
2	2,2	c-3c	<i>i</i> -Pr	80	82:18	5
3	2,2	c-3d	<i>i</i> -Bu	85	87:13	4
4	1,1	c-3e	Ph	87	95:5	5
5	1,1	c-3f	3-C ₅ H ₄ N	84	97:3	5
6	1,1	c-3g	2-C ₄ H ₃ S	84	98:2	4
7	1,1	c-3h	CH ₂ OBn	50	92:8	15
8	2,2	c-3h	CH ₂ OBn	89	92:8	5
9	1,1	c-3i	CH ₂ NPh _t	NR ^b	-	-

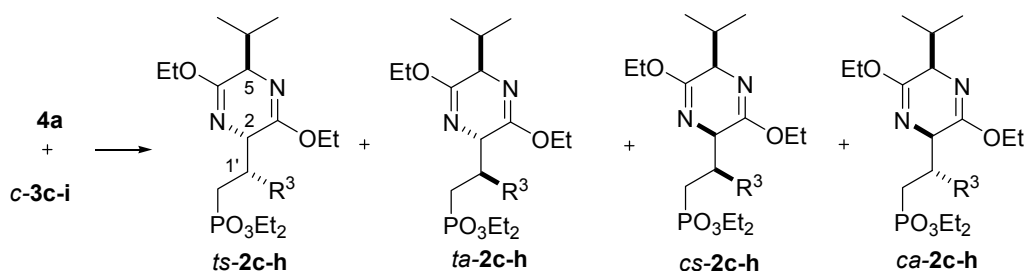
^aEstablecida mediante la integración de los espectros de RMN de ³¹P del crudo de reacción.

^bNo reacciona.

Estereoselectividad de la reacción de adición

La adición conjugada del azaenolato de litio **4a** sobre los vinilfosfonatos *c*-**3c-h** sustituidos en la posición β , transcurre con formación de dos nuevos centros quirales, por lo que se pueden originar hasta cuatro productos de adición 1:1 diastereoisómeros. Dos de ellos se caracterizarán por una configuración 2,5-*trans* en el anillo de bislactima y los otros dos presentarán una configuración 2,5-*cis*. Estas parejas de isómeros 2,5-*cis* o 2,5-*trans* se diferenciarán en la disposición relativa 2,1'-*sin* o 2,1'-*anti* del sustituyente R^3 con respecto al nitrógeno más próximo del anillo de pirazina. En este trabajo, para designar los cuatro posibles diastereoisómeros de los productos de adición, de configuración 2,5-*cis*-2,1'-*anti*, 2,5-*cis*-2,1'-*sin*, 2,5-*trans*-2,1'-*anti* y 2,5-*trans*-2,1'-*sin* se utilizarán los descriptores *ca*, *cs*, *ta*, o *ts*, respectivamente (véase la figura 20).

Figura 20. Estructuras para los posibles diastereoisómeros resultado de la reacción de **4a** y los vinilfosfonatos *c*-**3**.



Tras la separación cromatográfica de los aductos 1:1 se alcanzó el aislamiento de todos los diastereoisómeros principales y de los diastereoisómeros secundarios obtenidos en la reacción con los vinilfosfonatos *c*-**3c**, *c*-**3d** y *c*-**3e**, con sustituyentes isopropilo, isobutilo y fenilo en β . En el proceso de separación de las mezclas de los aductos 1:1, el análisis de alguna de las fracciones cromatográficas mediante RMN de ^1H permitió detectar la presencia de un tercer diastereoisómero. Un nuevo análisis de los espectros de RMN de ^{31}P de los crudos de reacción permitió estimar que la contribución de los diastereoisómeros terciarios al valor total de la integral de los aductos 1:1 era inferior al 2% en todos los casos.

Los espectros de RMN de ^1H de los diastereoisómeros principales **2c-h** incluyen, como señales más características, dos dobletes con desplazamientos próximos a 0,6 y 1,0 ppm y una constante de acoplamiento de 6,8 Hz, que se asignan a los metilos del grupo isopropilo del anillo de pirazina. Asimismo, el protón sobre el carbono terciario de dicho grupo isopropilo resuena como un doble septuplete con constantes de acoplamiento de 6,8 y 3,4 Hz, con un desplazamiento próximo a 2,1 ppm. Además de las señales correspondientes a los grupos etoxilo, también se pueden observar las absorciones correspondientes a los protones en la posición α al grupo fosfonato, que presentan desplazamientos comprendidos entre 1,4 y 2,7 ppm. En los casos en los que no se producen solapamientos, dichas absorciones aparecen como doble doblete, con dos constantes de acoplamiento mayores de 15 Hz debidas al acoplamiento geminal y con el átomo de fósforo, y una constante próxima a 7 Hz como consecuencia del acoplamiento con el protón en posición β . Por otra parte, las señales correspondientes a los protones en las posiciones 2 y 5 del anillo de bislactima aparecen como tripletes con constantes de acoplamiento del orden de 3,5 Hz que presentan valor diagnóstico. Así, la configuración *cis* o *trans* de los éteres de bislactima puede deducirse del valor de la constante de acoplamiento a 5 enlaces entre los protones en las posiciones 2 y 5, tal y como ha sido previamente establecido por Schöllkopf.⁸⁰ En los éteres de bislactima con una disposición *trans* de sus sustituyentes, el protón en la posición 5 aparece como un triplete con una constante de acoplamiento $^5J_{\text{H-2/H-5}}$ del orden de 3,5 Hz. Por el contrario, en las bislactimas *cis*, el mismo protón aparece como un doblete, debido a la presencia de una constante de acoplamiento $^5J_{\text{H-2/H-5}}$ del orden de 7,5 Hz. De esta manera, los datos espectroscópicos obtenidos para todos los diastereoisómeros principales y secundarios permiten la asignación de una configuración *2,5-trans*. Por exclusión, a los diastereoisómeros terciarios, se les asignó una configuración *2,5-cis*.

80 Schöllkopf, U.; Pettig, D.; Busse, V.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Synthesis* **1986**, 737.

Los datos espectroscópicos observados para los diastereoisómeros secundarios son concordantes con los previamente obtenidos por miembros de este grupo para los aductos de configuración 2,5-*trans*-2,1'-*anti*, obtenidos como productos principales de la adición del azaenolato **4a** sobre vinilfosfonatos con geometría *trans* (véanse los Antecedentes, pág. 53-56).^{50,134} Por tanto, a los diastereoisómeros principales resultado de la adición sobre los vinilfosfonatos de geometría *cis* les corresponde una configuración 2,5-*trans*-2,1'-*sin*. Esta asignación se ha confirmado mediante el análisis del conjunto de efectos NOE observados sobre un derivado cíclico del aducto *ts-2e*, con un grupo fenilo en 1', tal y como se describirá en la sección 4 de esta Discusión (véanse las págs. 170 y 171). La configuración absoluta de los productos principales y secundarios se considera consecuencia del uso del éter de bislactima derivado de D-valina, de utilidad ampliamente demostrada en la preparación de aminoácidos de la serie L.

La estereoselectividad 2,5-*trans* con que transcurren los procesos de adición conjugada del azaenolato de litio **4a** sobre los vinilfosfonatos *c-3a-f* de configuración *cis* es excelente en todos los casos, de forma independiente a la presencia de sustituyentes alifáticos, aromáticos o funcionalizados en la posición β del aceptor. Así, de manera similar a la observada en las adiciones sobre vinilfosfonatos con geometría *trans*, el exceso diastereomérico (e.d.) de los isómeros 2,5-*trans* con respecto a los 2,5-*cis* es superior al 98%. Sin embargo, la estereoselectividad 2,1'-*sin* en las adiciones sobre los vinilfosfonatos *cis* depende de la naturaleza del sustituyente en la posición β . Así, cuando el sustituyente en β es alifático y ramificado, como es el caso del isopropilo o el isobutilo, se obtienen relaciones *sin/anti* comprendidas entre 82:18 y 87:13 (véase la tabla 3, entradas 1, 2 y 3), mientras que con sustituyentes aromáticos las relaciones *sin/anti* son mayores de 95:5 (véanse las entradas 4-8). Por tanto, de manera diferente a la observada para las adiciones sobre los vinilfosfonatos con geometría *trans*, que transcurren con una alta selectividad *anti* en todos los casos (relación *anti/sin* mayor de 95:5), la estereoselectividad *sin* de las adiciones sobre los vinilfosfonatos con geometría *cis* es alta con los sustituyentes aromáticos, pero disminuye con los alifáticos, sobre todo si están ramificados.

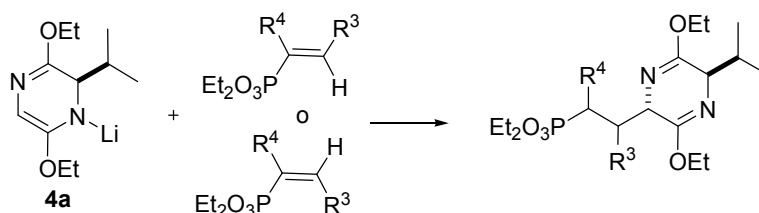
50 Ojea, V.; Fernández, M. C.; Ruiz, M.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5801.

134 Fernández, M. C. "Síntesis enantioselectiva de ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos mediante éteres de bislactima". Tesis Doctoral. A Coruña, Junio, 1999.

1.3 Reacciones del éter de bislactima derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly] y vinilfosfonatos α,β -disustituidos

A continuación, con la intención de acceder a derivados de AP4 sustituidos en las posiciones 3 y 4 en forma enantioméricamente pura, se estudiaron las reacciones de adición del azaenolato **4a**, derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly], sobre una serie de vinilfosfonatos α,β -disustituidos. Con el fin de analizar la utilidad sintética de este proceso, se ensayaron las adiciones sobre vinilfosfonatos acíclicos con grupos alifáticos o aromáticos (isopropilo, fenilo o 3-piridilo) en β , en disposición *cis* o *trans* al grupo fosfonato, y con grupos metilo, estannilo, trimetilsililo o etoxicarbonilo en la posición α . También se ensayó la reacción de adición de **4a** sobre el ciclopentenilfosfonato de dietilo para explorar la aplicabilidad del proceso a la preparación de derivados de AP4 conformacionalmente restringidos por la presencia de un anillo.

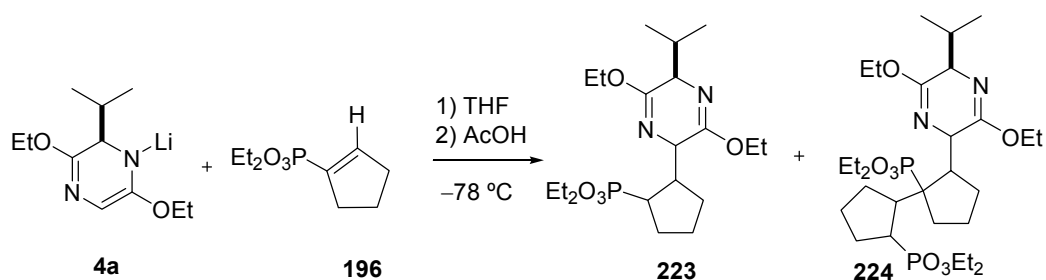
Esquema 110.^a Adición del azaenolato **4a** sobre vinilfosfonatos α,β -disustituidos.



^aLeyenda: $R^3 = i\text{-Pr, Ph, 3-C}_5\text{H}_4\text{N}$; $R^4 = \text{SnPh}_3, \text{SiMe}_3, \text{CO}_2\text{Et}$; $R^3+R^4 = (\text{CH}_2)_3$.

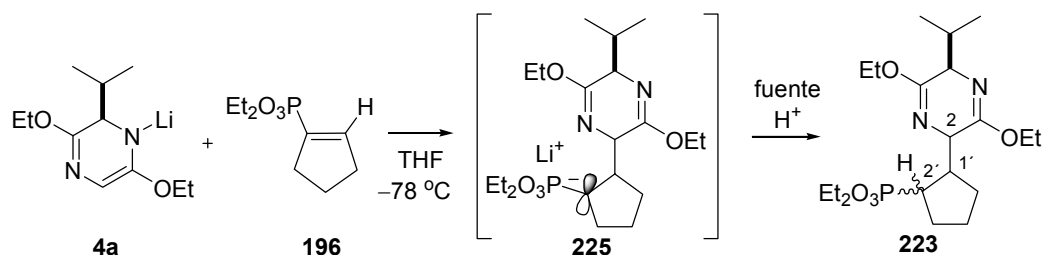
1.3.1 Reacción del azaenolato **4a** con el ciclopentenilfosfonato de dietilo (**196**)

De forma diferente a la observada en las adiciones sobre los vinilfosfonatos monosustituidos en β (serie *c-3*, véase apartado 1.2 de esta Discusión), tras la adición del ciclopentenilfosfonato **196** sobre un equivalente de la sal de litio **4a** en tetrahidrofurano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, la reacción no transcurrió de manera inmediata y fue necesario prolongar el tiempo de reacción para que se completase el proceso. Así, transcurrida una hora, la reacción se detuvo a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mediante la adición de ácido acético. Después del lavado de la fase orgánica, en los espectros de RMN de ^1H y de ^{31}P de los crudos de reacción se observó la presencia de un conjunto complejo de señales. A continuación, la filtración del crudo de reacción a través de una columna de gel de sílice permitió el aislamiento de dos fracciones con rendimientos del 38 y 10%, que, de acuerdo con los datos obtenidos mediante espectrometría de masas (FAB), correspondían a los productos de adición 1:1 y 1:2 (véanse **223** y **224**, respectivamente en el esquema 111).

Esquema 111. Adición del azaenolato **4a** sobre el ciclopentenilfosfonato **196**.

En el espectro de RMN de ^{31}P de los productos de adición 1:2 se pudo observar la presencia de seis pares de dobletes con constantes de acoplamiento próximas a 2 hercios, que deberían ser consecuencia del acoplamiento a cuatro enlaces entre los átomos de fósforo. La integración relativa de dichas señales permitió establecer una relación aproximada de 16:4:4:2:1:1 entre los seis productos de adición 1:2. Tras una cromatografía cuidadosa de la mezcla, se alcanzó tan sólo el aislamiento del producto de adición 1:2 mayoritario.

Dado que los aductos 1:1 presentan tres nuevos centros quirales, en el proceso de adición de **4a** a **196** pueden formarse hasta ocho diastereoisómeros diferentes. Sin embargo, el espectro de RMN de ^{31}P correspondiente a la fracción de aductos 1:1 se detectaron tan sólo cuatro señales que presentaban desplazamientos de 32,57, 36,03, 36,20 y 36,34 ppm. La integración de estas señales permitió estimar una relación 34:7:32:27 entre los correspondientes diastereoisómeros. A continuación, con el fin de incrementar la estereoselectividad de la reacción, se ensayó la utilización de otras fuentes de protones. Se consideró que el empleo de fuentes de protones impedidas estéricamente o quirales, aunque no influiría en la inducción asimétrica en las posiciones 2 y 1', (que es característica de la pareja **4a/196**), podría aumentar la inducción asimétrica en la posición 2' durante el proceso de protonación de los carbaniones **225** resultado de la adición (véase el esquema 112).

Esquema 112. Protonación del carbanión **225** resultado de la adición del azaenolato **4a** sobre el ciclopentenilfosfonato **196**.

Con este propósito, se llevó a cabo una serie de reacciones entre **4a** y **196** que se detuvieron a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante la adición de disoluciones de tri-*tert*-butilfenol, quinina o quinidina en THF. Tras la elaboración, las fracciones correspondientes a los productos de adición 1:1 y 1:2 se aislaron con rendimientos similares a los obtenidos empleando ácido acético para detener la adición. Sin embargo, la observación de los espectros de RMN de ^{31}P de los crudos de reacción obtenidos mediante la utilización de las fuentes de protones impedidas permitió constatar claras modificaciones en el número y la proporción de los productos de adición 1:1. En concreto, la utilización de tri-*tert*-butilfenol, quinina o quinidina dio lugar a la formación de un nuevo diastereoisómero, que en el espectro de RMN de ^{31}P presentó un desplazamiento de 34,00 ppm. Además, con la utilización de cualquiera de las fuentes de protones impedidas se produjo un incremento en la proporción del diastereoisómero principal, caracterizado por un desplazamiento de 32,57 ppm, y una disminución de la presencia del diastereoisómero con un desplazamiento de 36,20 ppm. Estos resultados permitieron concluir que dichos diastereoisómeros, cuya relación se establece en la protonación, debían ser epímeros en la posición 2'.

Tabla 4. Estereoselectividad de la reacción del azaenolato **4a** con el ciclopentenilfosfonato **196**.

Entrada	Fuente de protones	Relación entre productos de adición 1:1 (δ , ppm) ^a				
		<i>tac</i> - 223 (32,57)	<i>ts</i> - 223 (34,00)	<i>ts</i> - 223 (36,03)	<i>tat</i> - 223 (36,20)	<i>c</i> - 223 (36,34)
1	AcOH	34	^b	7	32	27
2	tri- <i>tert</i> -butilfenol	48	2	1	17	33
3	quinina	47	5	7	12	29
4	quinidina	51	7	6	10	26

^a Determinada mediante la integración del espectro de ^{31}P de los crudos de reacción.

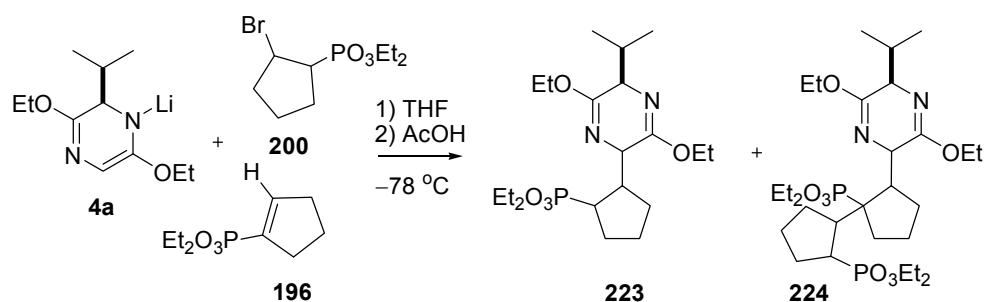
^b No se detectó en el espectro de ^{31}P .

Antes de abordar la separación y caracterización de los cinco diastereoisómeros, nos propusimos incrementar el rendimiento del proceso de adición de **4a** sobre **196**. De manera análoga a la observada para las adiciones sobre otros vinilfosfonatos, el rendimiento de los aductos 1:1 debería incrementarse mediante la utilización de un exceso del azaenolato **4a**. De esta manera, la utilización de dos equivalentes de **4a** permitió aumentar el rendimiento de la mezcla de aductos **223** hasta un 53%, y también el de los dímeros **224** hasta un 19%. Con el empleo de tres equivalentes se incrementó el rendimiento de los aductos **223** tan sólo hasta un 56%, aislándose un 12% de los dímeros **224**. La

utilización de un exceso de azaenolato no modificó en ningún caso la selectividad de la reacción, de forma que, tras detener la reacción mediante adición de ácido acético, los aductos **223** se obtuvieron en todos los casos con una relación 34:7:32:27 (véase la tabla 5, entradas 2 y 3).

Para reducir la formación de los productos de adición 1:2 sería necesario reducir la concentración del vinilfosfonato al máximo y alcanzar la protonación del anión **225** en cuanto éste se forma. Siguiendo la metodología previamente establecida por Pombo-Villar y col.⁸² para reducir la polimerización en las adiciones a vinilfosfonatos, consideramos la inclusión en el medio de reacción del 2-bromociclopentilfosfonato **200**, que podría actuar como una fuente interna de protones que redujese la formación del dímero y generase *in situ* el ciclopentenilfosfonato requerido para la reacción de adición conjugada.

Esquema 113. Adición del azaenolato **4a** sobre la mezcla del vinilfosfonato **196** con el 2-bromociclopentilfosfonato **200**.



De acuerdo con este planteamiento, estudiamos la reacción del azaenolato **4a** con mezclas del ciclopentenilfosfonato **196** y del 2-bromociclopentilfosfonato **200** (véase la tabla 5, entradas 4-9). En primer lugar se ensayó la reacción de un equivalente de azaenolato **4a** con una mezcla equimolecular del bromuro **200** y el vinilo **196**, que condujo a resultados muy similares a los obtenidos en ausencia del bromuro. La reacción de un equivalente de **4a** con una mezcla 1:2 de vinilo y bromuro mejoró muy ligeramente los resultados: el rendimiento de los aductos **223** aumentó al 42% y el de los dímeros **224** se redujo al 10%. Los resultados mejoraron mediante el empleo de las mezclas de bromuro y vinilo con dos equivalentes del azaenolato. Con dos equivalentes de **4a** y la utilización de mezclas 1:1 de vinilo y bromuro, el rendimiento de los aductos **223** aumentó al

82 Shapiro, G.; Buechler, D.; Ojea, V.; Pombo-Villar, E.; Ruiz, M.; Weber, H.P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6255.

59%, y el de los dímeros **224** se mantuvo en el 12%. Con la utilización de dos equivalentes de **4a** y una mezcla 1:2 de vinilo y bromuro se obtuvieron los mejores resultados: el rendimiento de los aductos **223** alcanzó el 75% y el de los dímeros **224** se redujo al 8%. Con la utilización de mezclas 1:4 y 1:8 de vinilo y bromuro no se observó mejora en el rendimiento de los aductos **223**.

Tabla 5. Optimización del rendimiento de la reacción entre el azaenolato **4a** y el ciclopentilfosfonato **196** mediante utilización del bromuro **200**.

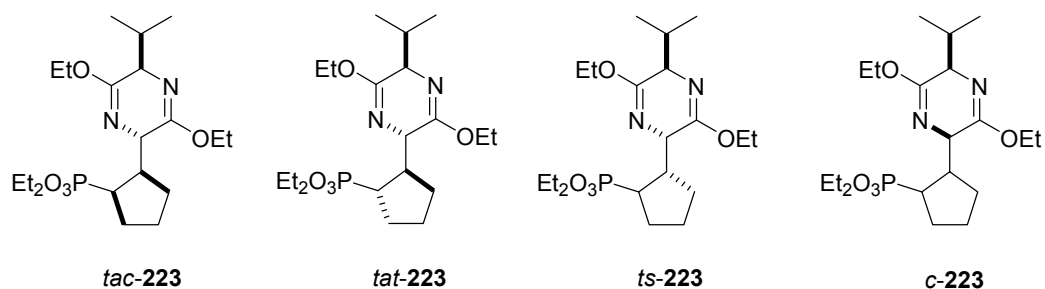
Entrada	equiv 4a	equiv 196	equiv 200	223 Rto (%)	Selectividad ^a	224 Rto (%)
1	1	1	-	38	34:-:7:32:27	10
2	2	1	-	53	34:-:7:32:27	19
3	3	1	-	56	34:-:7:32:27	12
4	1	0,5	0,5	35	58:11:6:12:13	15
5	1	0,33	0,66	42	64:11:5:10:10	10
6	2	0,5	0,5	59	58:11:6:12:13	12
7	2	0,33	0,66	75	64:11:5:10:10	8
8	2	0,2	0,8	56	64:11:5:10:10	4
9	2	0,1	0,8	10	77:9:-:14:-	

^a Relación entre los diastereoisómeros con desplazamientos 32,57, 34,00, 36,03, 36,20, 36,34 ppm en el RMN de ³¹P.

Finalmente, cabe destacar que la utilización de mezclas del bromuro **200** y el vinilo **196** permitió incrementar la estereoselectividad de la reacción (véanse las entradas 1, 4, 5 y 8 de la tabla 5). La integración del espectro de RMN de ³¹P del crudo de reacción obtenido con dos equivalentes de azaenolato y una mezcla 1:1 de bromuro y vinilo se observó una relación 58:11:6:12:13 entre los diastereoisómeros que resuenan con desplazamientos 32,57, 34,00, 36,03, 36,20, 36,34 ppm, respectivamente. Con la utilización de mezclas en relación 1:2 ó 1:4 de bromuro y vinilo se obtuvieron los mismos diastereoisómeros con una relación 64:11:5:10:10 en ambos casos. Por tanto, el bromociclopentilfosfonato actúa como una fuente de protones impedida que incrementa la inducción asimétrica en la posición 2', incluso en mayor extensión que el tri-*terc*-butilfenol, la quinina o la quinidina. Además, de manera sorprendente, la utilización del bromociclopentilfosfonato **200** redujo la proporción del diastereoisómero con desplazamiento 36,34 ppm, lo que parece indicar que también condujo al incremento de la selectividad 2,5-*trans*, tal y como se explicará más adelante.

Tras la cromatografía de la mezcla de aductos 1:1, se alcanzó el completo aislamiento del diastereoisómero principal y de tres de los cuatro diastereoisómeros minoritarios. En los espectros de RMN de ^1H del diastereoisómero principal y de tres de los diastereoisómeros minoritarios (con desplazamientos de 34,00, 36,03 y 36,20 ppm en el RMN de ^{31}P , respectivamente), la señal correspondiente al protón H-5 del anillo de pirazina aparece como un triplete centrado entre 3,8 y 3,9 ppm con una constante de acoplamiento próxima a 3,5 hercios, que permite la asignación de una configuración *2,5-trans* a dichos aductos. De manera diferente, en el espectro de RMN de ^1H del quinto diastereoisómero (con desplazamiento 36,34 ppm en el RMN de ^{31}P) la absorción de H-5 aparece como un doblete, con constantes de acoplamiento de 5,9 y 3,9 hercios, que permiten asignarle una configuración *2,5-cis*. Además, el análisis del conjunto de los efectos NOE observados sobre un derivado cíclico del diastereoisómero principal permite concluir que su configuración es la *2,5-trans-2,1'-anti-1',2'-cis* (véase la sección 4 de esta Discusión, págs. 170-171). De los resultados obtenidos con las fuentes de protones impedidas estéricamente puede deducirse que el diastereoisómero con desplazamiento 36,20 ppm en el RMN de ^{31}P es el epímero del principal en la posición 2', y, por tanto, le corresponde una configuración *2,5-trans-2,1'-anti-1',2'-trans*. Finalmente, a los dos diastereoisómeros minoritarios restantes, con desplazamientos 34,00 y 36,03 ppm en RMN de ^{31}P , les corresponderá una configuración *2,5-trans-2,1'-sin*.

Figura 21. Diastereoisómeros obtenidos en la adición del azaenolato **4a** sobre el vinilfosfonato **196**.



Teniendo en cuenta los resultados que se muestran en la tabla 4, se puede concluir que el proceso de adición del azaenolato **4a** sobre el ciclopentenilfosfonato **196** da lugar a la formación de mezclas de productos de adición 1:1 con configuraciones *2,5-trans* y *2,5-cis* en una relación comprendida entre 2,5:1 y 9:1. Asimismo, se puede estimar que la selectividad anti/sin del proceso es próxima a 7:1. La formación de un diastereoisómero *2,5-trans-2,1'*-

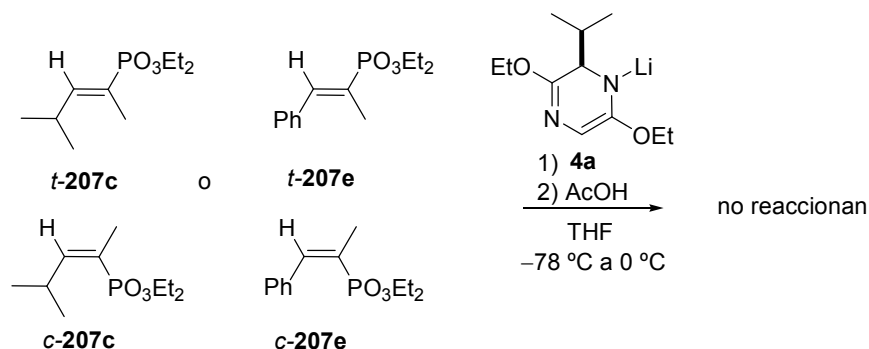
anti como producto principal de la adición del azaenolato **4a** sobre un vinilfosfonato de configuración *trans* es concordante con los resultados previamente obtenidos en nuestro grupo. Sin embargo, la estereoselectividad en el carbono 2 del anillo de pirazina es excepcionalmente baja. Por tanto, la presencia del anillo de ciclopentilo en el aceptor no sólo influye en la selectividad *sin/anti* del proceso de adición, sino que también aumenta la relación del producto de adición con configuración *2,5-cis*.

1.3.2 Reacciones del azaenolato **4a** con vinilfosfonatos α,β -disustituídos y acíclicos

1.3.2.1 Ausencia de reacción entre el azaenolato **4a** y los vinilfosfonatos con un grupo metilo en posición α

De manera inesperada y en contraposición a los resultados previamente obtenidos por nuestro grupo con el 1-metilvinilfosfonato de dietilo (véanse los Antecedentes, pág. 57) y, en este trabajo, con el ciclopentenilfosfonato **196**, no se observó reacción del azaenolato **4a** con los vinilfosfonatos α,β -disustituídos **207c** y **207e**, caracterizados por la presencia de un grupo metilo en α y grupos isopropilo o fenilo en β al átomo de fósforo. Así, tras la adición de los vinilfosfonatos *c*-**207c,e** o *t*-**207c,e**, de configuración *cis* y *trans*, respectivamente, sobre la disolución del azaenolato **4a**, no se observó el progreso de la reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, ni tampoco cuando se permitió que la temperatura alcanzase los $0\text{ }^\circ\text{C}$.

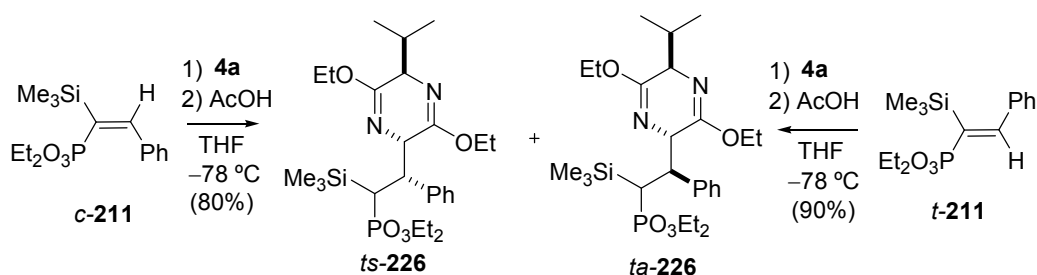
Esquema 114. Ausencia de reacción entre el azaenolato **4a** y los vinilfosfonatos **207**, sustituidos en α con un grupo metilo.



1.3.2.2 Reacciones del azaenolato **4a** y vinilfosfonatos con un grupo sililo en posición α

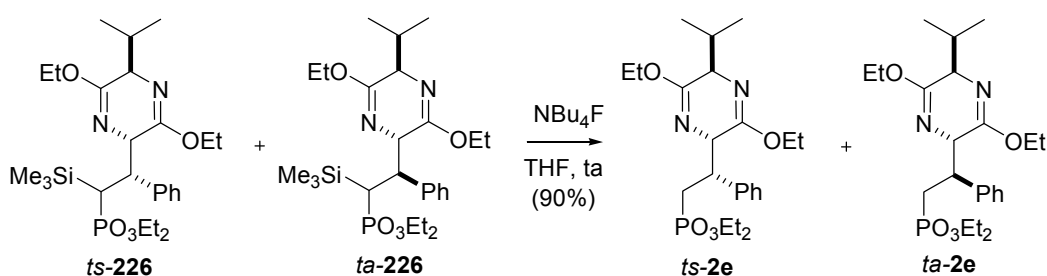
Sin embargo, las adiciones del azaenolato **4a** sobre los vinilfosfonatos *c*-**211** y *t*-**211**, con un grupo trimetilsililo en α y un grupo fenilo en β al átomo de fósforo, transcurrieron rápidamente en tetrahidrofurano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Las reacciones de los aceptores *c*-**211** y *t*-**211**, de geometrías *cis* y *trans*, respectivamente, se detuvieron a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mediante la adición de una disolución de ácido acético. Tras la elaboración, los espectros de masas de los crudos de reacción confirmaron la formación de los productos **226**, de adición 1:1 (véase el esquema 115). Además, los espectros de RMN de ^{31}P de los crudos de ambas reacciones mostraron la presencia de un mismo grupo de cuatro singletes, centrados a 34,30, 34,32, 34,41 y 35,25 ppm, que indicaban la presencia de cuatro diastereoisómeros. En el crudo obtenido por reacción del aceptor *c*-**211**, con el grupo fenilo en *cis* al grupo fosfonato, la integración del RMN de ^{31}P permitió estimar una relación 8:8:4:1 para los aductos diastereoisómeros (véase la tabla 6, entrada 1). Por su parte, la integración del espectro de RMN de ^{31}P para el crudo resultado de la adición sobre el aceptor *t*-**211**, con el grupo fenilo en *trans* al fosfonato, reveló una relación 1:13:1:3 entre los mismos diastereoisómeros (véase la entrada 2). Tras la cromatografía de los crudos resultado de la reacción de *c*-**211** y *t*-**211**, las fracciones correspondientes a los aductos 1:1 se aislaron con rendimientos del 80 y el 90%, respectivamente. Finalmente, de los cuatro componentes de ambas fracciones solamente pudieron aislarse los diastereoisómeros con desplazamientos químicos de 34,30 y 34,32 ppm en RMN de ^{31}P .

Esquema 115. Adición del azaenolato **4a** sobre los vinilfosfonatos *c*-**211** y *t*-**211**.



La protodesililación de las mezclas de aductos **226** obtenidas a partir de los vinilfosfonatos *c*-**211** y *t*-**211** mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente transcurrió rápidamente para dar los correspondientes éteres de bislactima **2e**, sustituidos con un grupo fenilo en posición 1', con buenos rendimientos (véase el esquema 116). En ambos casos se obtuvieron mezclas de dos diastereoisómeros, de configuración *2,5-trans-2,1'-anti* y *2,5-trans-2,1'-sin*, que resultaron idénticos a los previamente obtenidos mediante adición del azaenolato **4a** sobre el vinilfosfonato *c*-**3e**, monosustituido en β con un grupo fenilo, (véanse las págs. 114-119). De acuerdo con la integración de los espectros de RMN de ³¹P de los crudos de reacción, la desililación de la mezcla obtenida a partir del aceptor *cis* (*c*-**211**) produjo los diastereoisómeros *2,1'-anti* y *2,1'-sin* con una relación 3:4, mientras que en la desililación de la mezcla obtenida a partir del aceptor *trans* (*t*-**211**), los mismos diastereoisómeros se obtuvieron en una relación 8:1. Dado que las relaciones 3:4 y 8:1 para los productos desililados **2e** son concordantes con relaciones 8+1:8+4 y 13+3:1+1 para los precursores sililados **226**, es posible la asignación de una configuración *2,5-trans-2,1'-anti* para los aductos sililados **226** que presentan desplazamientos químicos de 34,32 ó 35,25 ppm y una configuración *2,5-trans-2,1'-sin* para los diastereoisómeros con desplazamiento de 34,30 ó 34,41 ppm.

Esquema 116. Protodesililación de la mezcla de aductos obtenida por reacción del azaenolato **4a** sobre los vinilfosfonatos *c*-**211** y *t*-**211**.

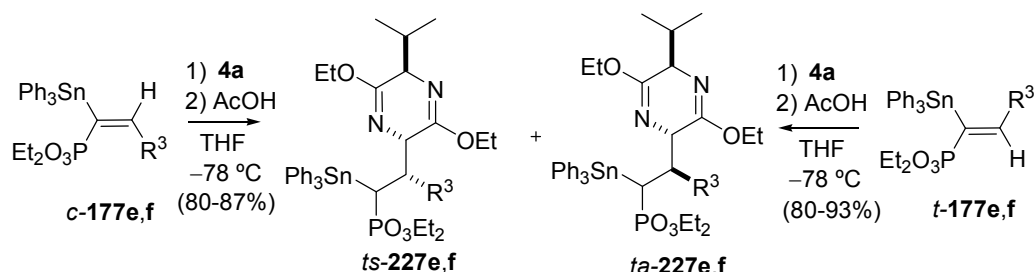


Puede concluirse que las reacciones de adición del azaenolato **4a** sobre los vinilfosfonatos **211** con un grupo trimetilsililo en α y un grupo fenilo en β transcurrieron con una excelente selectividad *2,5-trans*. De manera concordante con la previamente descrita para otros vinilfosfonatos monosustituídos en β , la adición del azaenolato **4a** sobre el (α -trimetilsilil)vinilfosfonato *t*-**211**, de geometría *trans*, originó mayoritariamente los aductos **226** de configuración *2,1'*-*anti*, mientras que en la adición sobre el (α -trimetilsilil)vinilfosfonato *c*-**211**, de geometría *cis*, se obtuvieron de forma mayoritaria los productos **226** de configuración *2,1'*-*sin*. Sin embargo, las adiciones sobre los vinilfosfonatos con un grupo trimetilsililo en α transcurrieron con una selectividad anti/sin inferior a la observada en las reacciones análogas con otros vinilfosfonatos monosustituídos en β . Se ha observado un descenso de la inducción asimétrica en la posición 1' más acusado para el (α -trimetilsilil)vinilfosfonato de geometría *cis*. Así, al reemplazar el hidrógeno en α (de los vinilfosfonatos *t*-**3e** y *c*-**3e**) por un grupo trimetilsililo (en los vinilfosfonatos *t*-**211** y *c*-**211**) la estereoselectividad anti/sin de la adición del azaenolato **4a** disminuye desde una relación 95:5 a una 8:1 ó 3:4.

1.3.2.3 Reacciones del azaenolato **4a** y vinilfosfonatos con un grupo estannilo en posición α

De manera similar a la observada para los vinilfosfonatos sustituidos en α con un grupo trimetilsililo, las reacciones del azaenolato de litio **4a** con los vinilfosfonatos **177e** y **177f**, con un grupo trifenilestannilo en α y grupos fenilo o 3-piridilo en β , transcurrieron rápidamente a -78 °C. Las reacciones también se detuvieron mediante la adición de ácido acético a -78 °C y, tras la elaboración acuosa, los datos espectroscópicos (RMN de ^{31}P y masas) permitieron constatar la formación de los productos de adición 1:1 esperados (véase el esquema 117). En concreto, en los espectros de RMN de ^{31}P correspondientes a los crudos obtenidos en las adiciones a las parejas de vinilfosfonatos *c*-**177e**/*t*-**177e** y *c*-**177f**/*t*-**177f** se pudo observar la presencia de los mismos grupos de cuatro señales, aunque con distintas intensidades relativas (véase la tabla 6). Cada una de las señales, correspondiente a la absorción de un diastereoisómero diferente, estaba constituida por la superposición de un singlete y dos dobletes de menor intensidad, resultado del acoplamiento del átomo de fósforo con los isótopos 117 y 119 del átomo de estaño en posición α .

Esquema 117.^a Adición del azaenolato **4a** sobre los α -(trifenilestannil)vinilfosfonatos *c*-**177e,f** y *t*-**177e,f**.

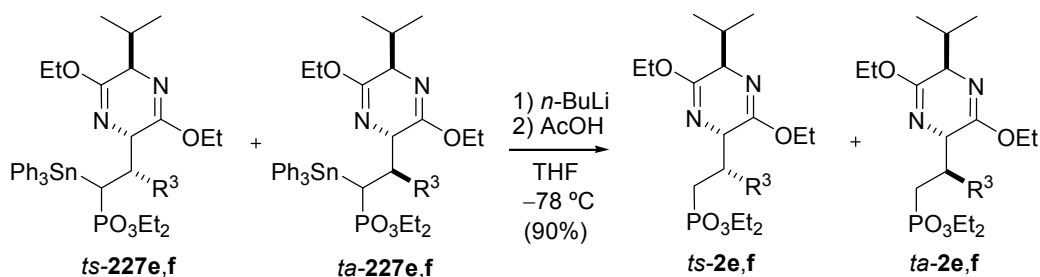


^a Leyenda: e, $\text{R}^3 = \text{Ph}$; f, $\text{R}^3 = 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$.

Así, en el crudo resultado de la reacción del α -(trifenilestannil)vinilfosfonato *c*-**177e**, con un grupo fenilo en β y configuración *cis*, la integración de las cuatro señales centradas a 34,18, 34,35, 34,57 y 35,08 ppm permitió estimar una relación 24:1:1:6 entre los aductos diastereoisómeros (véase la entrada 3 de la tabla 6). La integración de estas mismas señales en el crudo resultado de la adición sobre α -(trifenilestannil)vinilfosfonato *t*-**177e**, con un grupo fenilo en β y configuración *trans*, reveló la formación de los mismos productos en relación 7:2:1:2 (véase la entrada 4). De manera similar, en las adiciones sobre los α -(trifenilestannil)vinilfosfonatos *c*-**177f** y *t*-**177f**, con un grupo 3-piridilo en β y configuraciones *cis* y *trans*, respectivamente, los espectros de RMN de ^{31}P de los crudos de reacción mostraron cuatro señales centradas a 33,52, 33,83, 33,88 y 34,45 ppm. Con el aceptor *cis* (*c*-**177f**), la intensidad relativa de las señales fue de 40:2:3:20 y con el aceptor *trans* (*t*-**177f**) se determinó una relación 15:4:6:5 (véanse las entradas 5 y 6). Tras la cromatografía de los crudos, las fracciones correspondientes a los aductos 1:1 **227e** y **227f** se aislaron con rendimientos comprendidos entre el 80 y el 93%. De los componentes de las mezclas **227e**, con un grupo fenilo en $1'$, tan sólo se pudo aislar el diastereoisómero mayoritario, que presenta un desplazamiento de 34,18 ppm en el espectro de RMN de ^{31}P . En la separación cromatográfica de los componentes de las mezclas **227f**, con un grupo 3-piridilo en $1'$, sólo se pudo acceder a una mezcla enriquecida en los dos diastereoisómeros obtenidos de forma mayoritaria, que presentan desplazamientos químicos de 33,52 y 34,45 ppm.

A continuación se llevó a cabo la protodesestannilación de cada una de las cuatro mezclas de aductos mediante tratamiento de las mismas con *n*-butil-litio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido de adición de ácido acético (véase el esquema 118). Tras la elaboración acuosa, los espectros de RMN de los crudos de reacción permitieron constatar la formación de los correspondientes aductos **2e** o **2f**, con grupos fenilo y 3-piridilo en posición 1', respectivamente, como mezclas de dos diastereoisómeros de configuración 2,5-*trans*, que resultaron idénticos a los previamente obtenidos mediante adición del azaenolato **4a** sobre los vinilfosfonatos **3e** y **3f**, monosustituídos en β con los mismos grupos (véanse las págs. 114-119). La integración del espectro de RMN de ^{31}P del crudo de protodesestannilación de la mezcla procedente del vinilfosfonato *c*-**177e**, con un grupo fenilo en β y configuración *cis*, produjo una mezcla 30:2 (ó 24+6:1+1) de los diastereoisómeros *ta*-**2e** y *ts*-**2e**, de configuración 2,1'-*anti* y 2,1'-*sin*, respectivamente. De manera análoga, se determinó una relación 9:3 (ó 7+2:2+1) para los mismos diastereoisómeros obtenidos en la protodesestannilación de la mezcla procedente del vinilfosfonato *t*-**177e**, con un grupo fenilo en β y configuración *trans*. Estos resultados permitieron asignar una configuración 2,5-*trans*-2,1'-*anti* para el éter de bislactima **227e** obtenido de forma mayoritaria y que se caracteriza por un desplazamiento químico de 34,18 ppm en RMN de ^{31}P . Por su parte, en la protodesestannilación de las mezclas obtenidas a partir de los vinilfosfonatos *c*-**177f** y *t*-**177f**, con un grupo 3-piridilo en β y configuraciones *cis* y *trans*, respectivamente, se obtuvieron las mezclas de los diastereoisómeros *ta*-**2f** y *ts*-**2f** con relaciones 60:5 (40+20:2+3) y 20:10 (15+5:4+6), respectivamente. Así, se ha podido determinar que la mezcla enriquecida en los diastereoisómeros **227f** mayoritarios, que presentan desplazamientos de 33,52 y 34,45 ppm en RMN de ^{31}P , está constituida por dos epímeros en la posición 2' que presentan una configuración 2,5-*trans*-2,1'-*anti*.

Esquema 118.^a Protodesestannilación de las mezclas de aductos obtenidas por reacción del azaenolato **4a** sobre los α -(trifenilestannil)vinilfosfonatos *c*-**177e,f** y *t*-**177e,f**.



^a Leyenda: **e**, $\text{R}^3 = \text{Ph}$; **f**, $\text{R}^3 = 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$.

Del análisis de estos datos puede concluirse que, de manera similar a la observada para los aceptores con un grupo trimetilsililo en α , las adiciones del azaenolato **4a** sobre los vinilfosfonatos **177e,f**, con un grupo trifenilestannilo en α y un grupo fenilo o 3-piridilo en β , transcurren con una excelente selectividad 2,5-*trans* y los isómeros 2,5-*cis* no llegan a detectarse. Así, tal y como se recoge en la tabla 6, tanto las adiciones sobre los α -(trifenilestannil)vinilfosfonatos de configuración *cis*, como las que transcurren sobre los isómeros *trans*, originan mayoritariamente los aductos de configuración 2,1'-*anti*. Además, se observa una estereoselectividad 2,1'-*anti*, que es mayor para los aceptores de configuración *cis* (30:2 y 60:5, véanse las entradas 3 y 5 de la tabla 6) que para los de configuración *trans* (9:3 y 20:10, véanse las entradas 4 y 6). De esta manera, al reemplazar el grupo α -trimetilsililo por el α -trifenilestannilo sobre los vinilfosfonatos *trans*, se produce una disminución de la selectividad 2,1'-*anti* de 8:1 a menor de 3:1 (entradas 2, 4 y 6). Por otro lado, la presencia del grupo α -trifenilestannilo invierte la estereoselectividad 2,1'-*sin* con que transcurren otras adiciones de azaenolatos sobre vinilfosfonatos sustituidos en β con configuración *cis*. En este caso, la presencia del grupo α -trifenilestannilo cambia el resultado estereoquímico del proceso, y la configuración *cis* del aceptor se traduce mayoritariamente en una configuración 2,1'-*anti* en los productos de la adición (véanse las entradas 3 y 5). Por tanto, la configuración de los vinilfosfonatos sustituidos en α con un grupo trifenilestannilo no determina el resultado estereoquímico, y se obtiene una estereoselectividad 2,1'-*anti* tanto con los aceptores *cis* como con los *trans*.

Tabla 6. Estereoselectividad en las adiciones sobre los vinilfosfonatos sustituidos en α con grupos trimetilsililo o trifenilestannilo.

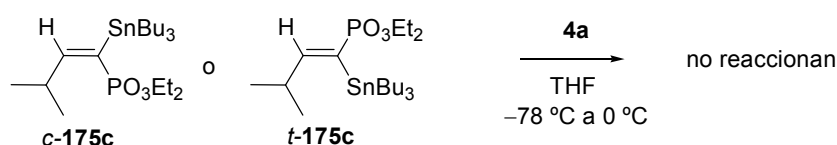
Entrada	Aceptor	disposición R ³ /PO ₃ Et ₂	R ³	R ⁴	Relación de diastereoisómeros ^a				Selectividad ^b	
					(ta)	(ts)	(ta)	(ts)	(ta)	(ts)
1	<i>c</i> - 211	<i>cis</i>	Ph	SiMe ₃	8	8	4	1	9	12
2	<i>t</i> - 211	<i>trans</i>	Ph	SiMe ₃	1	13	1	3	16	2
3	<i>c</i> - 177e	<i>cis</i>	Ph	SnPh ₃	24	1	1	6	30	2
4	<i>t</i> - 177e	<i>trans</i>	Ph	SnPh ₃	7	2	1	2	9	3
5	<i>c</i> - 177f	<i>cis</i>	Py	SnPh ₃	40	2	3	20	60	5
6	<i>t</i> - 177f	<i>trans</i>	Py	SnPh ₃	15	4	6	5	20	10

^a Obtenida de la integración de los espectros de RMN de ³¹P de los crudos de las reacciones de adición.

^b Obtenida de la integración de los espectros de RMN de ³¹P de los crudos de las reacciones de protodesililación o protodesestannilación.

De manera sorprendente, no se observó la formación de productos de adición en la reacción del azaenolato **4a** con los vinilfosfonatos **175c**, sustituidos con un grupo tributilestannilo en α y un grupo isopropilo en β al átomo de fósforo, tanto para los isómeros de configuración *cis* como para los de configuración *trans*. Tampoco se observó el progreso de la reacción aumentando la temperatura del medio de reacción hasta los 0 °C.

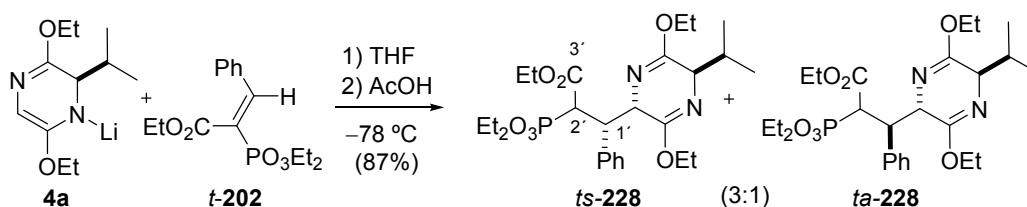
Esquema 119. Ausencia de reacción entre el azaenolato **4a** y los vinilfosfonatos **175c**, sustituidos en α con un grupo tributilestannilo.



1.3.2.4 Reacciones del azaenolato **4a** y vinilfosfonatos con un grupo etoxicarbonilo en posición α

De manera similar a la ya descrita para los α -(trimetilsilil)- o α -(trifenilestannil)vinilfosfonatos, la adición conjugada del azaenolato **4a** sobre el vinilfosfonato *t*-**202**, con un grupo etoxicarbonilo en posición α , también transcurrió rápidamente. Al igual que en los casos anteriores, la reacción se detuvo a -78 °C mediante adición de una disolución de ácido acético. Tras la elaboración, el estudio de los datos espectroscópicos del crudo de reacción permitió determinar la formación exclusiva de una mezcla de productos **228**, de adición 1:1 (véase el esquema 120). Así, de acuerdo con el análisis del espectro de RMN de ³¹P del crudo de la reacción, la mezcla de los productos **228** estaba compuesta por cuatro diastereoisómeros, con desplazamientos químicos de 22,57, 22,80, 23,18 y 23,38 ppm, que se encontraban en una relación de 1:4:1:2.

Esquema 120. Adición del azaenolato **4a** sobre el vinilfosfonato *t*-**202**.



Tras la elaboración, el crudo de reacción se filtró a través de gel de sílice, lo que permitió el aislamiento de la mezcla de los cuatro aductos **228** con un rendimiento combinado del 87%. Posteriormente, la cromatografía de dicha mezcla permitió la separación de dos fracciones enriquecidas en las parejas de

éteres de bislactima *ts-228* y *ta-228*, respectivamente. Cada una de estas parejas estaba constituida por dos éteres de bislactima epímeros en la posición 2'. En los espectros de RMN de ^{13}C de las mezclas de epímeros *ts-228* y *ta-228*, las señales correspondientes a los carbonos en las posiciones 2' y 3' aparecen como dobletes como consecuencia del acoplamiento a uno y dos enlaces con el átomo de fósforo, respectivamente. Así, los carbonos terciarios en posición 2' muestran $^1J_{\text{CP}}$ comprendidas entre 126 y 132 hercios, mientras que los carbonos carbonílicos en posición 3 muestran $^2J_{\text{CP}}$ en torno a 6 hercios. Por su parte, los espectros de RMN de ^1H incluyen como señales más características las absorciones correspondientes a los protones H-5, que aparecen como tripletes con constantes de acoplamiento en torno a 3,5 hercios, que permiten la asignación de una configuración 2,5-*trans* para los aductos **228**. La correlación química de las mezclas enriquecidas en los epímeros *ts-228* y *ta-228* con los productos resultado de la sustitución electrófila del protón en 2' de los éteres de bislactima *ts-2e* y *ta-2e* por un grupo etoxicarbonilo (tal y como se describirá más adelante, en la segunda sección de esta Discusión) fundamenta la asignación de la configuración relativa en las posiciones 2 y 1'. Así, en el espectro de RMN de ^1H y de ^{31}P de la mezcla de epímeros *ts-228*, obtenidos de forma mayoritaria en la adición conjugada, se pudo observar el mismo conjunto de señales que las presentes en los espectros de los productos obtenidos mediante la etoxicarbonilación del éter de bislactima *ts-2e*, sustituido en 1' con un grupo fenilo y con configuración 2,1'-*sin* (véase la pág 155). Por otra parte, la mezcla de epímeros *ta-228*, obtenida de forma minoritaria en la adición, presentó los mismos datos espectroscópicos que la mezcla obtenida mediante etoxicarbonilación del éter de bislactima *ta-2e*, con configuración 2,1'-*anti*. De esta manera se pudo concluir que la reacción del azaenolato **4a** y el vinilfosfonato *t-202*, con un grupo etoxicarbonilo en posición α , originó una mezcla de los aductos *ts-228* y *ta-228*, de configuración 2,5-*trans*-2,1'-*sin* y 2,5-*trans*-2,1'-*anti*, respectivamente, en una relación 3:1. Por tanto, la adición conjugada transcurrió con una excelente selectividad 2,5-*trans* y con una selectividad 2,1'-*sin* moderada. La selectividad 2,1'-*sin* es concordante con el resultado estereoquímico previamente descrito para las adiciones del éter de bislactima de Schöllkopf sobre otros carboxilatos α,β -insaturados sustituidos en β y con configuración *cis*.^{80, 141}

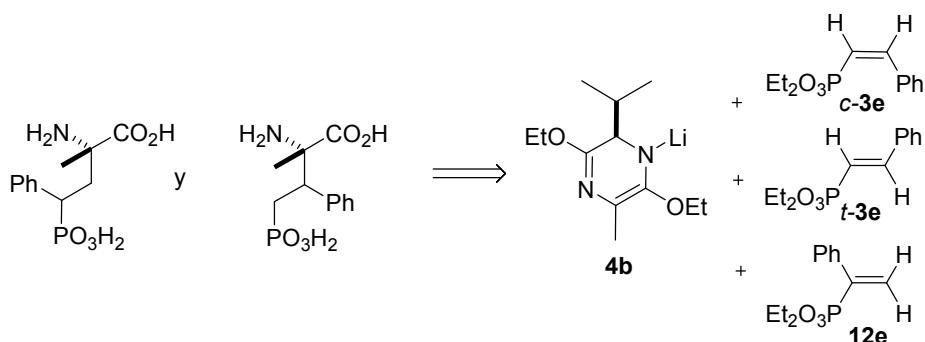
80 Schöllkopf, U.; Pettig, D.; Busse, V.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Synthesis* **1986**, 737.

141 (a) Jane, D. E.; Chalmers, D. J.; Howard, J. A. K.; Kilpatrick, I. C.; Sunter, D. C.; Thompson, G. A.; Udvarhelyi, P. M.; Wilson, C.; Watkins, J. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4738. (b) Hartwig, W.; Born, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4352.

1.4. Reacciones del éter de bislactima derivado de *ciclo*-[D-Val-Ala] y vinilfosfonatos

Con la intención de establecer una nueva vía para la preparación de derivados del ácido 2-amino-2-metil-4-fosfonobutanoico (MAP4) sustituidos en las posiciones 3 ó 4, se ensayaron las reacciones de adición del azaenolato de litio **4b**, derivado de *ciclo*-[D-Val-Ala],¹⁴⁴ sobre diversos vinilfosfonatos. Como aceptores modelo para el análisis del proceso se escogió una serie de vinilfosfonatos monosustituidos con un grupo fenilo en la posición α (véase **12e** en el esquema 121) o en la β , que podría adoptar una disposición *cis* o *trans* con respecto al grupo fosfonato (*c*-**3e** y *t*-**3e**, respectivamente).

Esquema 121. Obtención de ácidos 2-amino-2-metil-4-fosfonobutanoicos.

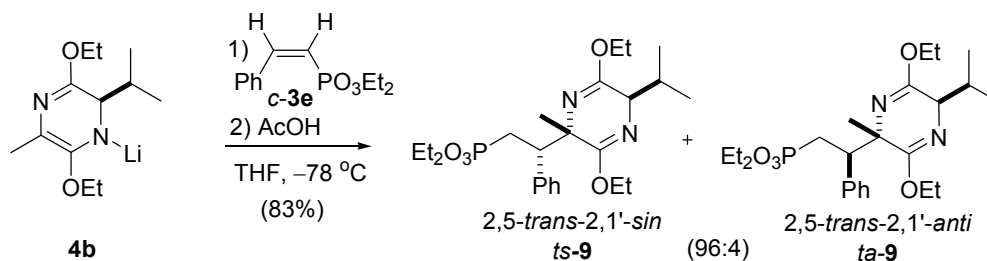


De igual manera a la observada previamente con el azaenolato **4a**, derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly], la reacción del azaenolato de litio **4b** y el vinilfosfonato *c*-**3e**, con un grupo fenilo en β y geometría *cis*, transcurrió rápidamente a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se detuvo transcurridos unos minutos mediante la adición de ácido acético y, tras la elaboración, el análisis del crudo de reacción mediante espectroscopia de masas permitió constatar la formación exclusiva de los productos **9**, de adición 1:1 (véase el esquema 122). En el espectro de RMN de ³¹P del crudo se pudo observar la presencia de dos señales correspondientes a dos productos de adición 1:1 diastereoisómeros, para los que se estimó una relación 96:4. Tras la filtración del crudo a través de gel de sílice, la fracción correspondiente a los productos de adición 1:1 se aisló con un rendimiento del 83%. Posteriormente, la separación cromatográfica de los componentes de la

144 Schöllkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K-O.; Deng, C. *Synthesis* **1981**, 969.

mezcla permitió acceder a los aductos *ts-9* y *ta-9* en forma diastereoméricamente pura.

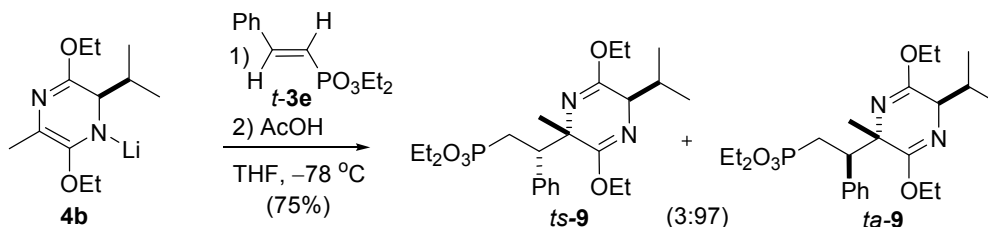
Esquema 122. Reacción del azaenolato **4b** y el vinilfosfonato *c-3e*.



La asignación de la configuración *2,5-trans-2,1'-sin* para el diastereoisómero mayoritario se realizó a partir del análisis mediante RMN de un derivado cíclico, tal y como se detallará en la sección 4 de esta Discusión (véanse las págs. 172-173). Por exclusión, al producto minoritario se le asignó una configuración *2,5-trans-2,1'-anti*. La configuración absoluta se considera consecuencia de la utilización del éter de bislactima derivado de D-valina, de la que existen amplios precedentes.¹⁴⁵

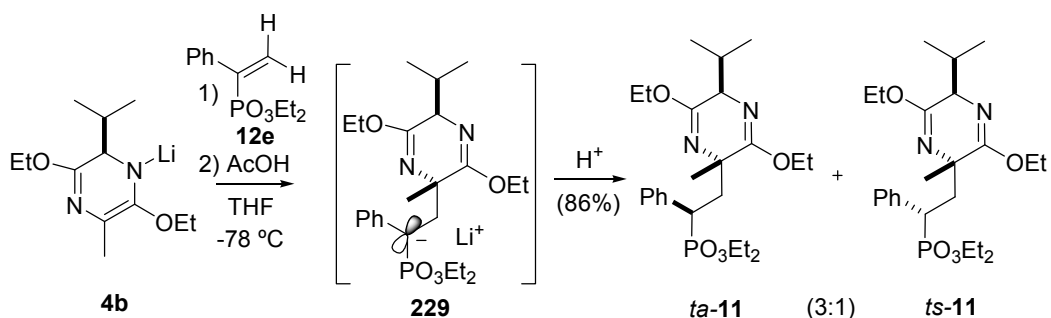
A continuación, se llevó a cabo, en las mismas condiciones, la reacción del azaenolato **4b** con el vinilfosfonato *t-3e* de geometría *trans*. Tras la detención de la reacción con ácido acético a -78 °C y la elaboración acuosa, en el espectro de RMN de ³¹P del crudo de reacción se pudo observar la pareja de absorciones correspondiente a los éteres de bislactima *ts-9* y *ta-9*, aunque con una intensidad relativa diferente a la determinada para la adición sobre el vinilfosfonato de geometría *cis* (**c-3e**). Así, la integración del espectro de RMN de ³¹P del crudo de reacción permitió estimar una relación 3:97 entre los diastereoisómeros de configuración *2,5-trans-2,1'-sin* y *2,5-trans-2,1'-anti*. Posteriormente, la cromatografía del crudo permitió la obtención de los aductos *ts-9* y *ta-9* con un rendimiento combinado del 75%.

145 Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids* en Organic Chemistry Series, Vol. 7, Baldwin, J. E., Magnus, P. D. (Eds.) Pergamon, Oxford, 1989.

Esquema 123. Reacción de adición del azaenolato **4b** sobre el vinilfosfonato *t*-**3e**.

Por tanto, puede concluirse que el resultado estereoquímico de las adiciones del azaenolato **4b**, derivado de *ciclo*-[D-Val-Ala], sobre los vinilfosfonatos sustituidos en β es análogo al previamente observado para las adiciones del azaenolato **4a**, derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly]. Así, la estereoselectividad 2,5-*trans*, en el anillo de pirazina, es excelente, ya que no se detectó en ninguno de los dos casos ensayados la formación de los diastereoisómeros con configuración 2,5-*cis*. Además, la inducción asimétrica en el centro 1' es también muy elevada y el proceso permite la traducción casi completa de la geometría *trans* o *cis* del vinilfosfonato en una configuración 2,1'-*anti* o 2,1'-*sin*, respectivamente, en los productos de la adición.

A continuación, se ensayó la adición del azaenolato **4b**, sobre el vinilfosfonato sustituido en α con un grupo fenilo (**12e**, véase el esquema 124). La reacción también transcurrió de manera rápida a -78 °C y el proceso se detuvo transcurridos unos minutos mediante la adición de una disolución de ácido acético. Tras la elaboración, los datos espectroscópicos obtenidos para el crudo (RMN de ^{31}P y masas) indicaron la formación exclusiva de una mezcla de dos productos de adición 1:1. La integración del espectro de RMN de ^{31}P del crudo de reacción permitió estimar una relación 3:1 entre los aductos diastereoisómeros. A continuación, la filtración del crudo a través de gel de sílice permitió aislar la mezcla de los éteres de bislactima *ta*-**11** y *ts*-**11** con un rendimiento combinado del 86%. Ambos productos pudieron obtenerse diastereoméricamente puros mediante una separación cromatográfica posterior. Tal y como se comentará en la sección 4 de esta Discusión, para la asignación de la configuración relativa de los productos de adición también se recurrió a su transformación en un derivado cíclico susceptible de análisis mediante espectroscopia diferencial NOE (véanse las págs. 171 y 173). A partir de los datos obtenidos, a los diastereoisómeros mayoritario y minoritario se les asignó una configuración 2,2'-*anti* y 2,2'-*sin*, respectivamente.

Esquema 124. Reacción de adición del azaenolato **4b** sobre el vinilfosfonato **12e**.

En la adición del azaenolato **4b** sobre el vinilfosfonato **12e**, la inducción asimétrica observada en la posición 2', aunque es moderada, contrasta marcadamente con la ausencia de selectividad previamente determinada en la reacción del azaenolato **4a** con el mismo aceptor (véanse los Antecedentes, pág. 57). Dado que la formación del nuevo centro quiral en la posición 2' tiene lugar cuando se detiene el proceso de reacción mediante la protonación del anión inicialmente formado (véase **229** en el esquema 124), nos planteamos el análisis de la influencia de las condiciones de la protonación en la estereoselectividad del proceso. En primer lugar se estudió el efecto de la temperatura a la que se realizaba la protonación, empleando ácido acético como fuente de protones. Tal y como se muestra en la tabla 7, la protonación del intermedio **229** con ácido acético a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ condujo a la formación de una mezcla de los diastereoisómeros **ta-11** y **ts-11** en una relación 2:1, mientras que a $0\text{ }^\circ\text{C}$ la relación obtenida fue de 10:7. Por tanto, la selectividad 2,2'-*anti* se mantuvo realizando la protonación a temperaturas mayores. Por otro lado, se comprobó que la selectividad del proceso podía aumentarse mediante la utilización de una fuente de protones impedida estéricamente. Así, la adición de tri-*tert*-butilfenol a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ para detener la reacción dio lugar a la formación de los aductos **ta-11** y **ts-11** en una relación de 6:1.

Tabla 7. Influencia de la temperatura y la fuente de protones en la estereoselectividad de la reacción de **4b** y **12e**.^a

fuelle de protones	temperatura	<i>ta</i> - 11	<i>ts</i> - 11
AcOH	-78 °C	3	1
AcOH	-20 °C	2	1
AcOH	0 °C	10	7
<i>tri-terc</i> -butilfenol	-78 °C	6	1

^a Determinada mediante la integración de las señales en el espectro de ³¹P de los crudos de reacción.

Teniendo en cuenta estos resultados, se puede concluir que la adición conjugada de **4b** sobre el vinilfosfonato **12e**, sustituido en posición α con un grupo fenilo, transcurrió con una excelente estereoselectividad y originó exclusivamente dos aductos de configuración 2,5-*trans*. Además, la presencia del grupo metilo en la posición 2 del anillo de pirazina incrementa la selectividad de la protonación del carbanión **229**, resultado de la adición, y, de esta manera, el isómero 2,2'-*anti* (*ta*-**11**) se obtiene con un exceso diastereomérico comprendido entre el 17 y el 71%, dependiendo de la temperatura y la fuente de protones empleada para detener la reacción.

1.5 Modelos estereoquímicos para las reacciones de azaenolatos derivados de éteres de bislactima con vinilfosfonatos

La formación selectiva de los aductos con configuración 2,5-*trans*-2,1'-*sin* en la adición de los azaenolatos **4a,b** sobre los vinilfosfonatos *c*-**3c-h**, sustituidos en β y con geometría *cis*, es concordante con los precedentes bibliográficos para procesos similares. En concreto, la traducción de la geometría *cis* o *trans* del aceptor en una configuración 2,1'-*sin* o 2,1'-*anti* en los productos de adición-1,4 ha sido previamente descrita para otras adiciones conjugadas de azaenolatos derivados de *ciclo*-[Val-Gly] sobre 2-alquenoatos^{80,141b,142} y sobre vinilfosfonatos^{49,50}. De acuerdo con los estudios mecanísticos realizados sobre sistemas análogos,¹⁴⁶ el resultado estereoquímico de estos procesos de adición conjugada debe estar controlado por el reactivo y el sustrato. Mientras que la influencia del equivalente quiral de glicina determina la configuración absoluta de los productos de adición, la configuración relativa de los centros de nueva creación depende exclusivamente de la geometría del vinilfosfonato. De esta forma, el proceso de adición se acompaña de una traducción casi completa de las geometrías *cis* o *trans* del aceptor en una configuración 2,1'-*sin* o 2,1'-*anti* del producto de adición.

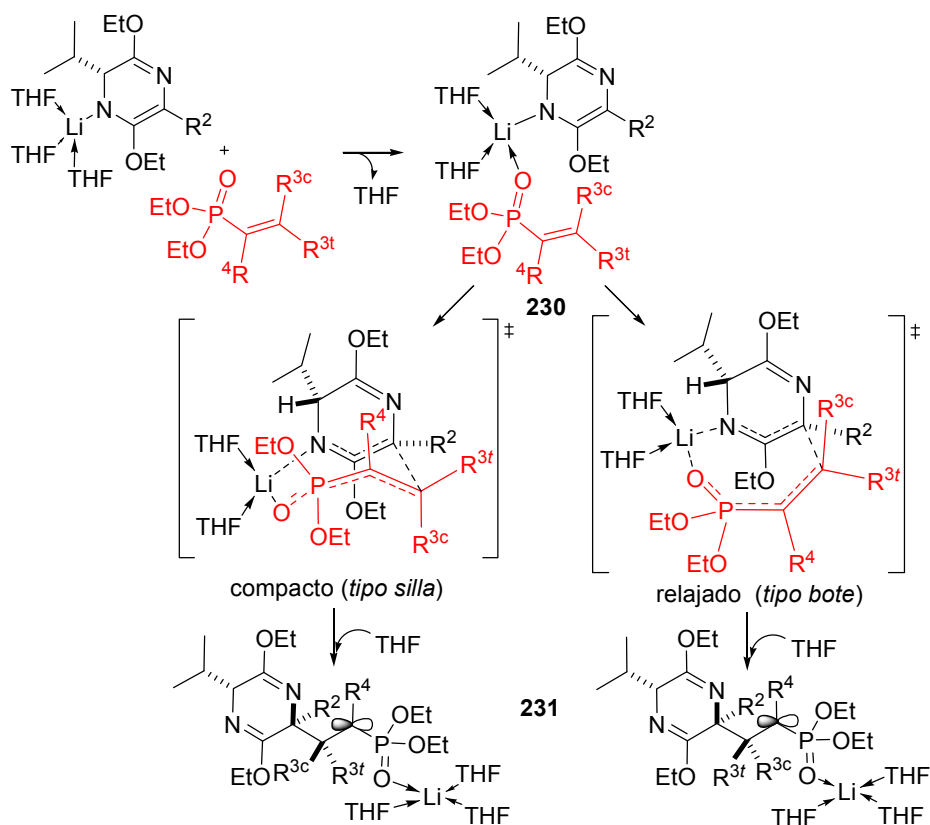
Sobre la base de los datos experimentales obtenidos, Heathcock y col. han propuesto que las adiciones de Michael de enolatos sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados, cuando se realizan a baja temperatura, se encuentra bajo control cinético. De forma similar a la propuesta por Zimmerman y Traxler para las reacciones aldólicas, Heathcock y col. sugieren que la participación de estados de transición cíclicos permite racionalizar el curso estereoquímico de los procesos de adición conjugada.¹⁴⁷ Bernardi y col. han estudiado esta hipótesis mediante el empleo de métodos de cálculo mecanocuánticos, al nivel *ab initio*, y han verificado que la formación competitiva de estados de transición cíclicos, de ocho miembros, permite racionalizar el resultado estereoquímico de las adiciones de Michael sobre acrilatos.¹⁴⁸ Sobre la base de estos precedentes y mediante el

-
- 49 (a) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3273. (b) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1984.
- 50 Ojea, V.; Fernández, M. C.; Ruiz, M.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5801.
- 80 Schöllkopf, U.; Pettig, D.; Busse, V.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Synthesis* **1986**, 737.
- 141 (b) Hartwig, W.; Born, L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4352.
- 142 Schöllkopf, U.; Kühnle, W.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 480.
- 146 (a) Leonard, J. *Contemp. Org. Synth.* **1984**, 1, 387. (b) Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 227.
- 147 Oare, D. A.; Henderson, M. A.; Sanner, M. A.; Heathcock, C. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 132.
- 148 (a) Bernardi, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, 125, 539. (b) Bernardi, A.; Capelli, A. M.; Cassinari, A.; Comutti, A.; Genari, C.; Scolastico, C. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7029.

estudio de las correspondientes superficies de energía potencial a nivel semiempírico (MNDO y PM3), este grupo de investigación ha localizado una serie de estados de transición que permite racionalizar la estereoselectividad de las adiciones de azaenolatos de litio sobre vinilfosfonatos (véanse los Antecedentes, págs. 53-54).^{49b,149}

De acuerdo con los resultados obtenidos, las reacciones de los azaenolatos de litio **4a** y **4b** con los vinilfosfonatos **3c-h**, **177**, **196** y **211**, deben transcurrir mediante una coordinación inicial entre el litio del azaenolato y el grupo fosforilo del vinilfosfonato para originar los complejos intermedios **230** (véase el esquema 125). A continuación, la reorganización de estos intermedios a través de estados de transición cíclicos debe dar lugar a la formación preferente de los carbaniones **231**, con una configuración *2,5-trans-2,1'-sin* o *2,5-trans-2,1'-anti* dependiendo de la geometría del vinilfosfonato empleado.

Esquema 125. Mecanismo de reacción propuesto para la adición conjugada de los azaenolatos **4a,b** sobre vinilfosfonatos mono- y disustituídos.

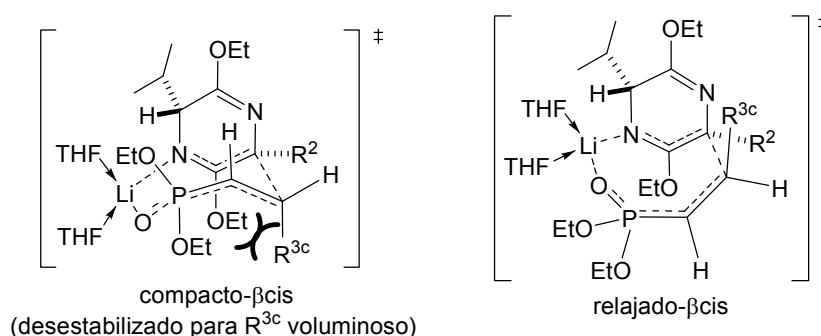


49 (b) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1984.

149 Ojea, V.; Ruiz, M.; Vilar, J.; Quintela, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3335.

De acuerdo con el modelo propuesto, la formación diastereoselectiva de los aductos 2,5-*trans* se debe a una preferencia cinética en la interacción a través de la cara *Re* del azaenolato (la opuesta al grupo isopropilo), mientras que la traducción habitual de la geometría *cis* o *trans* del aceptor en una configuración 2,1'-*sin* o 2,1'-*anti* en los aductos debe ser consecuencia de una mayor estabilidad de los estados de transición “compactos” (tipo silla) con respecto a los estados de transición “relajados” (tipo bote). La mayor estabilización de los estados de transición compactos puede ser consecuencia de una mayor facilidad para el establecimiento de interacciones orbitálicas secundarias entre los sistemas π de la pareja azaenolato/vinilfosfonato. Además, la disminución de la selectividad 2,1'-*sin* en las adiciones sobre los vinilfosfonatos de geometría *cis* con grupos alquilo ramificados en β (véase apartado 1.2, pág. 119) puede interpretarse como una consecuencia del establecimiento de interacciones estéricas entre el sustituyente R^{3c} , voluminoso, y uno de los etoxilos de la bislactima, que deben aumentar la energía de los estados de transición compactos y reducir la preferencia cinética por los mismos (véase la figura 22).

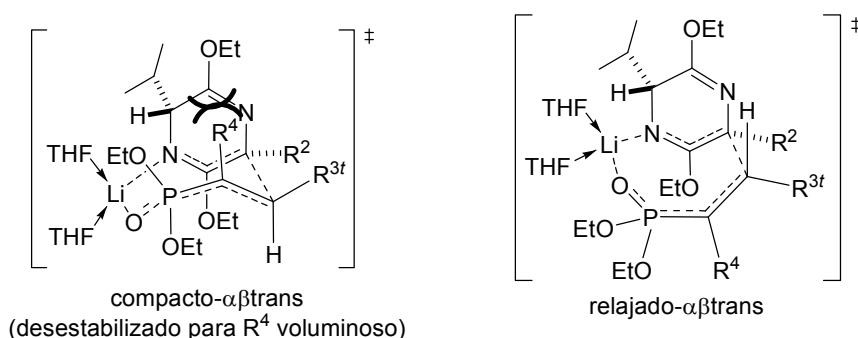
Figura 22. Estados de transición “compacto” y “relajado” propuestos en las reacciones de azaenolatos y vinilfosfonatos β -sustituidos de geometría *cis* (β cis).



Los resultados estereoquímicos obtenidos en las adiciones sobre los vinilfosfonatos α,β -disustituidos también pueden racionalizarse mediante el modelo “compacto vs relajado”. Las interacciones no-enlazantes entre el éter de bislactima y el grupo R^4 en la posición α del vinilfosfonato deben desestabilizar los estados de transición compactos, por lo que en las reacciones de los vinilfosfonatos α,β -disustituidos, la contribución de los estados de transición relajados al resultado estereoquímico debe aumentar. Así, para los vinilfosfonatos α,β -disustituidos con geometría *trans*, a medida que aumenta el tamaño del sustituyente en α (R^4) deben de aproximarse las energías de los estados de transición compactos y relajados y se produce una disminución de la relación

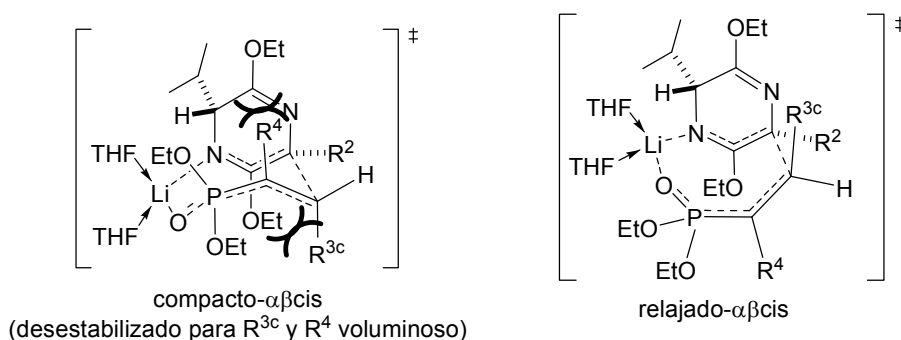
2,1'-*anti*/2,1'-*sin* (véase la figura 23). Así, tal y como se describe en los apartados 1.3.2.2 y 1.3.2.3, la selectividad 2,1'-*anti* pasa de mayor de 18:1 a 8:1 y a 3:1 cuando se reemplaza el protón por un grupo trimetilsililo y por un grupo trifenilestannilo en la posición α del aceptor

Figura 23. Estados de transición propuestos en las reacciones de azaenolatos y vinilfosfonatos α,β -disustituídos con una relación *trans* entre el fosfonato y el grupo R^3 ($\alpha\beta$ *trans*).



Por otra parte, la traducción de la geometría *cis* de los vinilfosfonatos α,β -disustituídos en una configuración 2,1'-*anti* en los productos de adición **227** puede explicarse considerando la participación preferente de los correspondientes estados de transición relajados (véase la figura 24). Probablemente, el establecimiento simultáneo de interacciones no enlazantes entre la bislactima y los sustituyentes R^4 y R^{3c} incrementa mucho la energía de los estados de transición compactos, y, por tanto, los estados de transición relajados pasan a ofrecer la ruta más favorable para el progreso de la adición sobre los vinilfosfonatos con grupos trifenilestannilo y trimetilsililo en posición α y configuración *cis*.

Figura 24. Estados de transición propuestos en las reacciones de azaenolatos y vinilfosfonatos α,β -disustituídos con una relación *cis* entre el fosfonato y el grupo R^3 ($\alpha\beta$ *cis*).



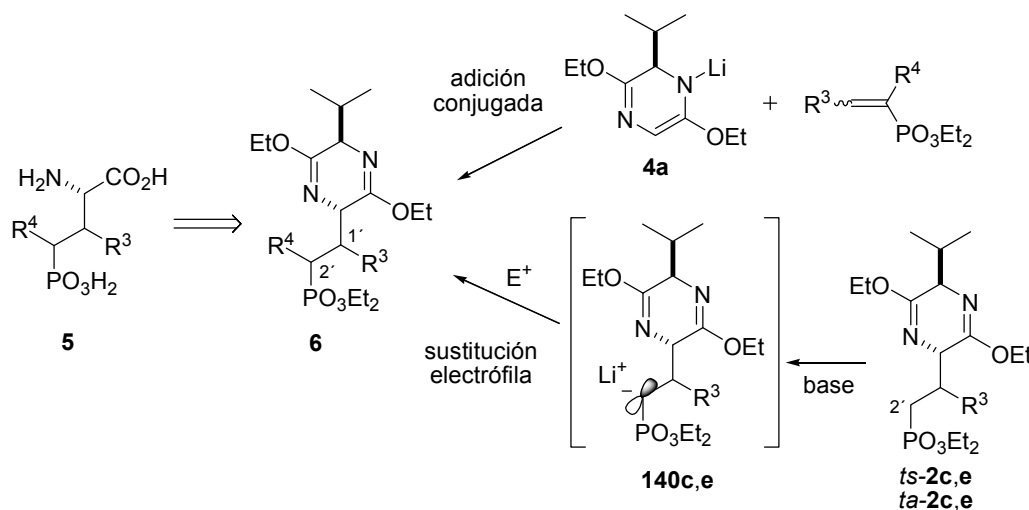
Sección 2. Reacciones de sustitución electrófila sobre éteres de bislactima derivados de *ciclo*[D-Val-L-AP4]

Nuestro grupo ha comprobado que las reacciones de adición conjugada de azaenolatos derivados de glicina sobre vinilfosfonatos sustituidos en α presentan una aplicabilidad reducida para la síntesis de derivados de AP4 sustituidos en la posición 4. Así, por ejemplo, los vinilfosfonatos sustituidos en la posición α con grupos metilo experimentan procesos de dimerización⁵¹ o no reaccionan si también están sustituidos en la posición β (véanse los Antecedentes, pág 57 y el apartado 1.3.2.1 de esta Discusión). Además, en los casos en los que la reacción progresa, la inducción asimétrica en la posición 2' de los productos (ó posición 4 de los derivados de AP4) es baja. Por ello, como vía alternativa para la preparación de derivados de AP4 sustituidos en la posición 4, nuestro grupo ha desarrollado los procesos de sustitución electrófila sobre éteres de bislactima derivados de *ciclo*[D-Val-L-AP4] (véanse los antecedentes págs 62-67). En esta Tesis nos propusimos como objetivo la extensión de la aplicabilidad de estas reacciones de sustitución electrófila a la preparación estereoselectiva de los derivados de AP4 disustituidos en las posiciones 3 y 4 que resultaron inaccesibles mediante reacciones de adición conjugada sobre los correspondientes vinilfosfonatos α,β -disustituidos.

Dado que en las reacciones del azaenolato **4a** con los vinilfosfonatos sustituidos en β se ha propuesto la participación de aniones en la posición α al grupo fosfonato del tipo **140** (véase el esquema 126), nos propusimos llevar a cabo una desprotonación regioselectiva de los éteres de bislactima **2**, sustituidos en 1', mediante tratamiento con la base adecuada. Una vez formados los aniones en α al grupo fosfonato, la reacción con reactivos electrófilos debería permitir la introducción de diversos sustituyentes en la posición 2', que se corresponde con la posición 4 de los derivados de AP4 (**5**). Además, se esperaba que la quelatación del átomo de litio y el entorno asimétrico originado por el anillo de pirazina y el sustituyente R³ en la posición 1' podrían potenciar la inducción asimétrica en el ataque electrófilo, proporcionando de manera estereoselectiva los éteres de bislactima **6** precursores de los derivados de AP4 disustituidos en las posiciones 3 y 4.

51 Fernández, M. C.; Quintela, J. M.; Ruiz, M.; Ojea, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 233.

Esquema 126.^a Obtención de derivados de AP4 disustituídos en las posiciones 3 y 4 mediante procesos de sustitución electrófila.



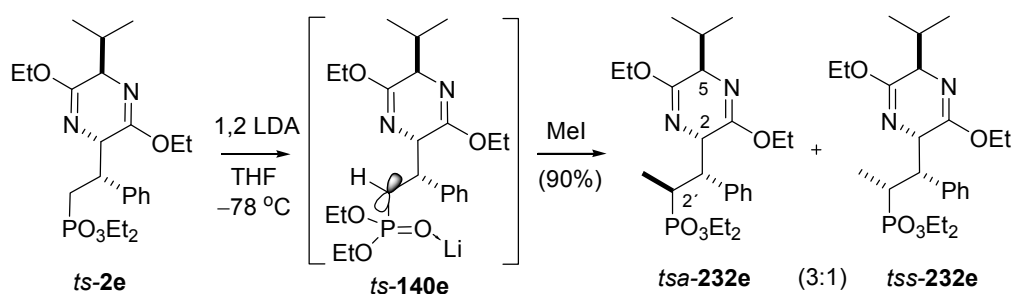
^a Leyenda: c, R³ = *i*-Pr; e, R³ = Ph.

Para el estudio de los procesos de sustitución mencionados se seleccionaron como sustratos los éteres de bislactima **2c** y **2e**, sustituidos con un grupo isopropilo y un grupo fenilo en la posición 1', respectivamente. Además, se propuso el ensayo de reacciones de metilación y etoxicarbonilación como procesos modelo. Finalmente, con la intención de analizar la dependencia de la estereoselectividad de la sustitución con respecto a la configuración relativa del éter de bislactima precursor, se consideró adecuado el estudio de la reactividad de los éteres de bislactima *ts-2c,e* y *ta-2c,e*, de configuración 2,1'-*sin* y 2,1'-*anti*, respectivamente.

De acuerdo con este planteamiento, en primer lugar se llevó a cabo la adición del éter de bislactima *ts-2e* (con un sustituyente fenilo en posición 1' y configuración 2,1'-*sin*) sobre un exceso de diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano a -78 °C. Transcurridos unos minutos se observó la aparición de una coloración amarilla en el medio de reacción, compatible con la formación del carbanión esperado. Después de 20 minutos de agitación se añadió yoduro de metilo y se permitió que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. Tras la elaboración, los datos espectroscópicos obtenidos para el crudo de reacción (RMN de ³¹P y masas) indicaron la formación de dos productos de metilación en una relación 3:1. Posteriormente, la filtración del crudo a través de una pequeña columna de gel de sílice condujo al aislamiento de la fracción correspondiente a los productos de metilación con un rendimiento combinado del 90%. Finalmente, una separación cromatográfica cuidadosa hizo posible el aislamiento de los dos

productos, que de acuerdo con los datos de RMN de ^1H , ^{13}C y masas correspondían a los dos epímeros resultado de la metilación regioselectiva en la posición 2', sin modificación de la configuración 2,5-*trans*-2,1'-*sin* del éter precursor. A los productos de metilación, de configuración 1',2'-*anti* y 1',2'-*sin* se les denominó *tsa-232e* y *tss-232e*, respectivamente (véase el esquema 127).

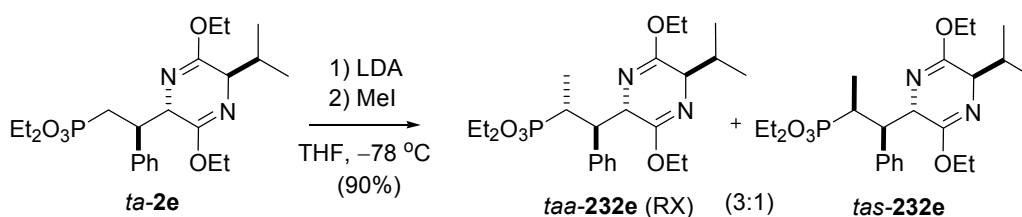
Esquema 127. Metilación del éter de bislactima *ts-2e*.



En los espectros de RMN de ^{13}C de los productos de metilación *tsa-232e* y *tss-232e*, la señal correspondiente al carbono en la posición 2' (en α al átomo de fósforo) aparece como un doblete con un desplazamiento próximo a 32 ppm y una constante de acoplamiento $^1J_{\text{CP}}$ característica, que toma un valor cercano a los 140 hercios. Dado que en los experimentos DEPT que se realizaron se constató que dicha señal se correspondía con un carbono terciario, se pudo concluir que la metilación había transcurrido regioselectivamente en la posición esperada. De manera concordante, los espectros de RMN de ^{13}C también incluyen la señal correspondiente al nuevo grupo metilo, como un doblete centrado a 13 ppm, con una constante de acoplamiento de 6 hercios, que debe ser consecuencia del acoplamiento a dos enlaces con el átomo de fósforo. Por su parte, en los espectros de RMN de ^1H de los productos *tsa-232e* y *tss-232e*, la señal correspondiente a H-5 aparece como un triplete con un desplazamiento próximo a 3 ppm y una constante de acoplamiento $^5J_{\text{H-2/H-5}}$ de 3,5 hercios, que fundamenta la asignación de la configuración 2,5-*trans* en ambos productos. Finalmente, la determinación de la estructura de un derivado cíclico del producto mayoritario mediante difracción de rayos X de monocristal fundamenta la asignación de una configuración 1',2'-*anti* para *tsa-232e* (véase la sección 4 de esta Discusión, pág. 169) y, por exclusión, permite la asignación de una configuración 1',2'-*sin* para el producto minoritario *tss-232e*.

A continuación, el tratamiento del éter de bislactima *ta-2e* (con un grupo fenilo en 1' y una configuración 2,1'-*anti*) primero con diisopropilamido de litio y, a continuación, con yoduro de metilo, condujo a la formación de una mezcla de productos de metilación en relación 3:1, que pudieron aislarse con un rendimiento combinado del 90% (véanse *taa-232e* y *tas-232e* en el esquema 128). Tras la separación de los dos diastereoisómeros mediante cromatografía en columna, el análisis de sus espectros de RMN de ^{13}C y ^1H permitió constatar la formación exclusiva de los productos de metilación en posición α al átomo de fósforo, sin modificación de la configuración 2,5-*trans*-2,1'-*anti* del éter de bislactima precursor.

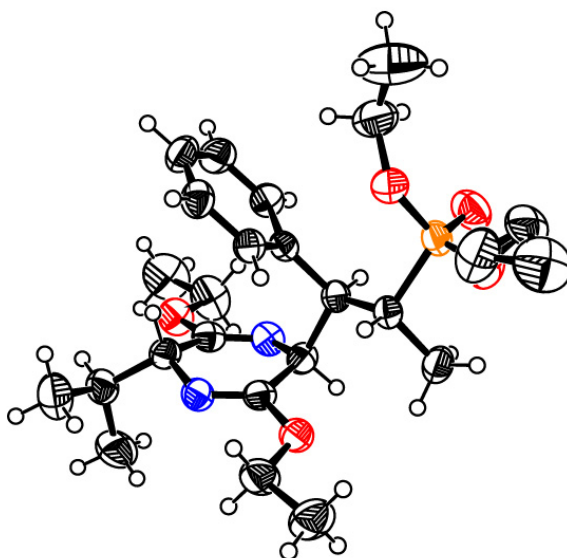
Esquema 128. Metilación del éter de bislactima *ta-2e*.



El isómero mayoritario (*taa-232e*) originó cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal, lo que permitió la asignación de su configuración relativa de forma inequívoca. Tal y como se muestra en la figura 25, en el estado sólido, el éter de bislactima *taa-232e* muestra una disposición antiperiplanaria de los grupos fosfonato y éter de bislactima, que deben de ser los más voluminosos. Además, el grupo fenilo se sitúa sobre el plano del éter de bislactima, en una conformación plegada (“aryl-inside”), similar a la determinada por Shöllkopf para otros éteres de bislactima sustituidos en 1' con grupos arilo.¹⁴²

142 Schöllkopf, U.; Kühnle, W.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 480.

Figura 25.^a Representación ORTEP¹⁵⁰ de la estructura cristalina del éter de bislactima *taa-232e*.



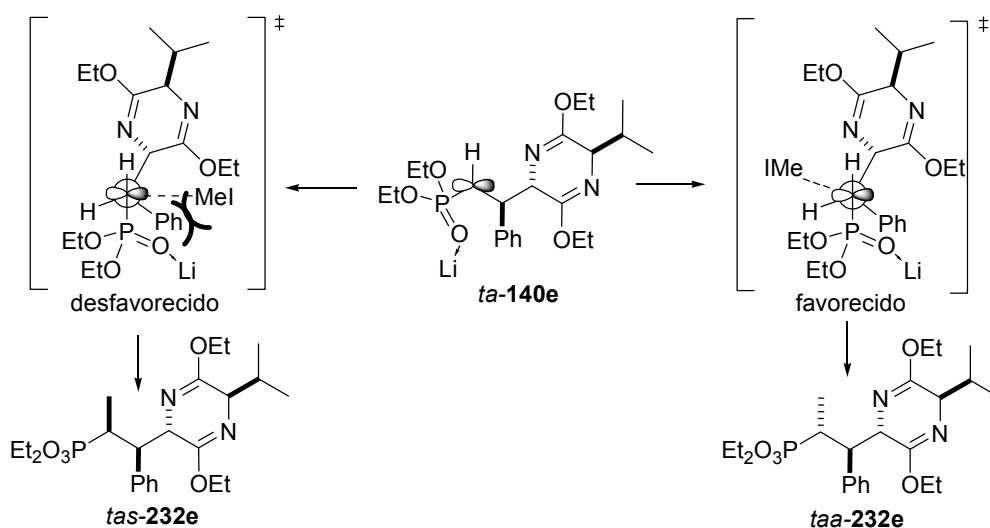
^a Leyenda: Carbono = negro; fósforo = naranja; hidrógeno = blanco; nitrógeno = azul; oxígeno = rojo.

En resumen, la metilación de los éteres de bislactima con un grupo fenilo en 1' transcurre con una inducción asimétrica moderada, para dar mezclas 3:1 de los dos posibles epímeros en 2', en donde predomina el isómero de configuración 1',2'-*anti*. Para ello, es necesario que la reacción del anión de configuración 2,1'-*sin* (*ts-140e*) se produzca de manera mayoritaria a través de la cara *Si* del carbono en α al fosfonato, mientras que la reacción del anión de configuración 2,1'-*anti* requiere la interacción mayoritaria a través de la cara *Re*. Dado que los dos aniones intermedios presentan la misma configuración en el carbono 2 del éter de bislactima, la selectividad facial en la reacción de sustitución debe ser consecuencia de la configuración en la posición 1' del éter de bislactima.

150 ORTEP-III (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations), Burnett, M. N. and Johnson, C. K. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895, 1996. Software de dominio público, disponible en <http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software>.

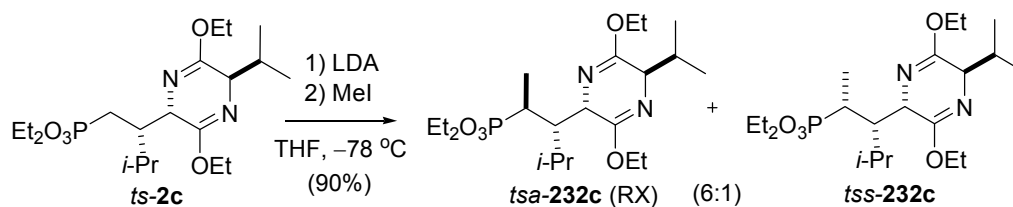
Para interpretar este resultado, puede considerarse que los intermedios carbaniónicos adoptan en disolución una disposición extendida, con los grupos más voluminosos (el fosfonato de dietilo y el éter de bislactima) en disposición antiperiplanaria, similar a la determinada en estado sólido para el producto *taa-232e*, y que la presencia del sustituyente en la posición 1' determina la entrada del electrófilo por la cara opuesta, la menos impedida estéricamente (véase el esquema 129).

Esquema 129. Interpretación del curso estereoquímico de la metilación del éter de bislactima *ta-2e*.



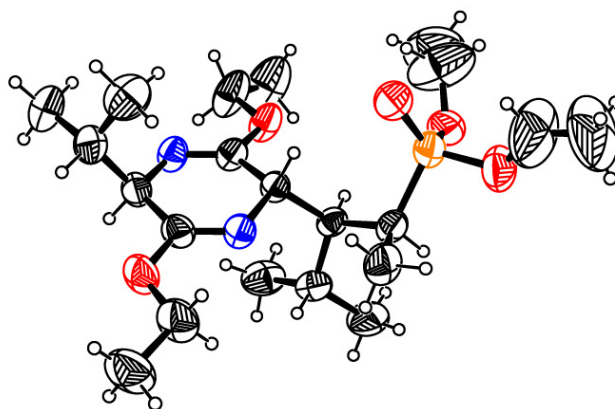
De manera análoga a la descrita para los éteres de bislactima con un sustituyente fenilo, también se llevó a cabo la metilación de los éteres de bislactima *ts-2c* y *ta-2c* con un grupo isopropilo en 1' y configuraciones 2,1'-*sin* y 2,1'-*anti*, respectivamente (véanse los esquemas 130 y 131). Así, el tratamiento de *ts-2c* con diisopropilamido de litio y la posterior adición de yoduro de metilo a baja temperatura dio lugar a la formación de dos productos de reacción, que de acuerdo con el espectro de RMN de ^{31}P del crudo de reacción se encontraban en una relación de 6:1. Tras la cromatografía del crudo, la fracción correspondiente a los productos de metilación *tsa-232c* y *tss-232c* se aisló con un rendimiento combinado del 90%.

Esquema 130. Metilación del éter de bislactima *ts-2c*.



Tras ensayar diferentes condiciones para la separación cromatográfica de los productos de metilación, tan sólo se pudo aislar en forma diastereoméricamente pura el isómero mayoritario. En los espectros de RMN de ^1H del isómero mayoritario (*tsa-232c*) y de una mezcla enriquecida en el isómero minoritario (*tss-232c*) se puede observar la presencia de un triplete correspondiente al protón H-5 con una constante de acoplamiento próxima a los 3,5 hercios, que permite la asignación de la configuración 2,5-*trans* para ambos productos de reacción. La cristalización del isómero mayoritario proporcionó cristales adecuados para la determinación de su estructura mediante difracción de rayos X.

Figura 26.^a Representación ORTEP ¹⁵⁰ de la estructura cristalina del éter de bislactima *tsa-232c*.



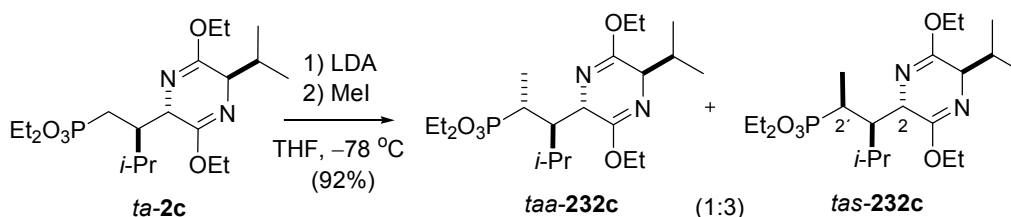
^aLeyenda: carbono = negro; fósforo = naranja; hidrógeno = blanco; nitrógeno = azul; oxígeno = rojo.

150 ORTEP-III (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations), Burnett, M. N. and Johnson, C. K. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895, 1996. Software de dominio público, disponible en <http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software>.

Tal y como se muestra en la figura 26, la estructura del éter de bislactima *tsa-232c* en el estado sólido se caracteriza por una disposición antiperiplanaria de los grupos fosfonato e isopropilo, que determina una disposición 1,3-*sin* del éter de bislactima y el grupo fosforilo. La distancia entre el hidrógeno en posición 5 del éter de bislactima y el oxígeno del grupo fosforilo es corta (2,39 Å), y puede ser indicativa de la estabilización de la estructura mediante un enlace de hidrógeno intramolecular.

De manera similar, el tratamiento del éter de bislactima *ta-2c* (con un grupo isopropilo en 1' y configuración 2,1'-*anti*) con diisopropilamido de litio seguido de reacción con yoduro de metilo a baja temperatura condujo a la formación de una mezcla de dos productos de metilación *taa-232c* y *tas-232c* en relación 1:3 que pudieron aislarse con un rendimiento combinado del 92% (véase el esquema 131). Tras ensayar diferentes condiciones para la separación cromatográfica de los componentes de la mezcla, tan sólo se pudo aislar el diastereoisómero mayoritario *tas-232c*.

Esquema 131. Metilación del éter de bislactima *ta-2c*.



En los espectros de RMN de ^1H del isómero mayoritario (*tas-232c*) y de una mezcla enriquecida en el isómero minoritario (*taa-232c*), las señales correspondientes a los protones H-5 aparecen solapadas con las señales de los grupos etoxilo, por lo que no fue posible establecer la configuración relativa de las posiciones 2 y 5 de los productos de la metilación mediante análisis de las constantes de acoplamiento. Por ello, el isómero mayoritario se transformó en un derivado cíclico, el cual originó cristales adecuados para el estudio de su estructura mediante experimentos de difracción de rayos X, lo que permitió asignarle de manera inequívoca una configuración 1',2'-*sin* (véase la sección 4 de esta Discusión, págs. 168-169).

Con objeto de ampliar la información acerca de la estereoselectividad del proceso de sustitución se ensayó la reacción de metilación del éter de bislactima *ta-2c* en presencia de aditivos capaces de coordinarse con el litio, como son el éter 18-corona-6, hexametilfosfortriamida (HMPA) y tetrametiletilendiamina

(TMEDA). De esta manera, tras la adición del éter de bislactima *ta-2c* sobre diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió una disolución de 6 equivalentes del agente quelatante. Tras 20 minutos de agitación se añadió el electrófilo y se permitió que el medio de reacción alcanzase temperatura ambiente. Tras la elaboración acuosa y la filtración a través de gel de sílice, los productos de metilación *taa-232c* y *tas-232c* se obtuvieron con rendimientos combinados comprendidos entre el 85 y el 90%. La integración de los espectros de RMN de ^{31}P de los crudos de reacción permitió constatar que la presencia de los agentes quelatantes no modificó el sentido de la inducción asimétrica de la metilación, aunque sí se observó un incremento en la estereoselectividad $1',2'\text{-sin}$. Así, en presencia de 18-corona-6 o de TMEDA el diastereoisómero $1',2'\text{-sin}$ se obtuvo con un exceso diastereomérico del 59%, mientras que en presencia de HMPA alcanzó el 64% (véase la tabla 8).

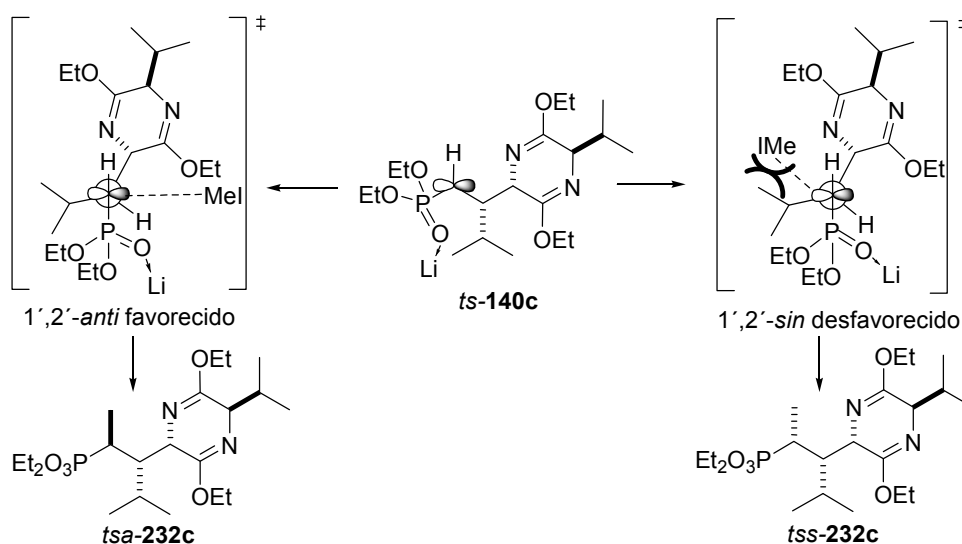
Tabla 8. Selectividad del proceso de metilación del éter de bislactima *ta-2c* en presencia de diversos agentes quelatantes.

aditivo	<i>tas-232c</i> ($1',2'\text{-sin}$)	<i>taa-232c</i> ($1',2'\text{-anti}$)
-	3	1
18-corona-6	3,8	1
TMEDA	3,9	1
HMPA	4,5	1

De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede concluir que los procesos de sustitución electrófila sobre los éteres de bislactima *ts-2c* y *ta-2c*, con un grupo isopropilo en $1'$ y configuraciones $2,1'\text{-sin}$ y $2,1'\text{-anti}$, respectivamente, transcurrieron con retención de la configuración en las posiciones 2 y $1'$, y originaron dos productos de metilación diastereoisómeros, epímeros en el carbono $2'$. De manera diferente a la observada para los éteres de bislactima con un grupo fenilo en posición $1'$, la presencia del grupo isopropilo determina el grado y el sentido de la estereoselectividad en la metilación. Así, el éter de bislactima *ts-2c*, de configuración $2,1'\text{-sin}$, reacciona con buena selectividad $1',2'\text{-anti}$ (6:1), mientras que el diastereoisómero *ta-2c*, de configuración $2,1'\text{-anti}$, origina una selectividad $1',2'\text{-sin}$ moderada (1:3). Por ello, con independencia de la configuración en la posición $1'$, la reacción de ambos carbaniones intermedios se produce a través de la cara *Si* del carbono en α al fosfonato, y los productos mayoritarios de la metilación en ambos casos se caracterizan por una configuración relativa $2,2'\text{-anti}$ (véanse los esquemas 130 y 131).

El modelo acíclico propuesto para interpretar el curso estereoquímico de las reacciones de los éteres de bislactima sustituidos en 1' con el grupo fenilo (véase el esquema 129) puede extenderse para explicar la selectividad 1',2'-*anti* en la reacción del éter de bislactima *ts-2c*, de configuración 2,1'-*sin*. Así, en este caso también puede considerarse que la reacción debe transcurrir a través de un intermedio aniónico con conformación extendida, con los grupos fosfonato y éter de bislactima en disposición antiperiplanaria, y que la presencia del sustituyente isopropilo, más voluminoso que el fenilo, determina en una mayor extensión el ataque del electrófilo por la cara opuesta al mismo (*Si*), y proporciona una mayor inducción 1',2'-*anti* (6:1 en lugar de 3:1).

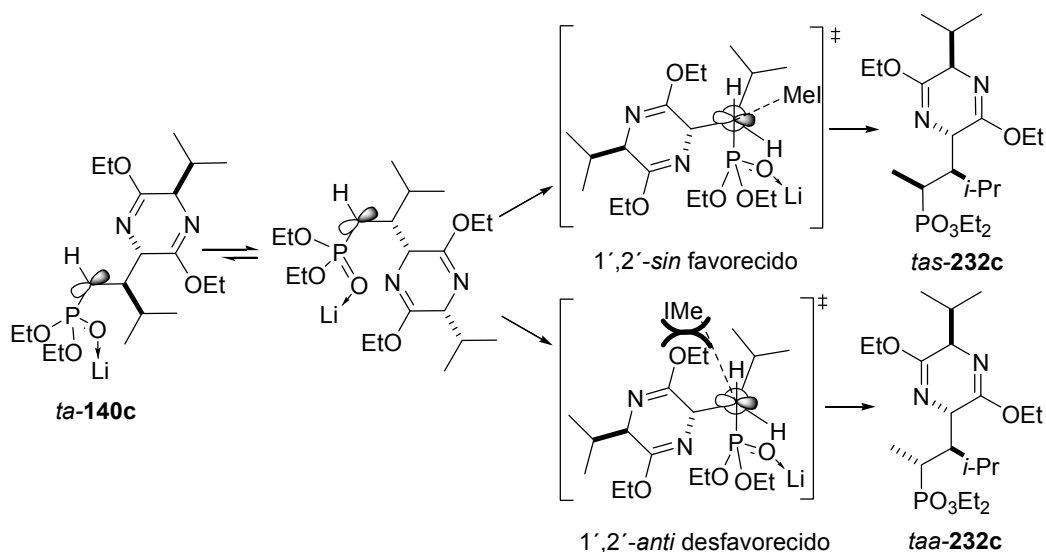
Esquema 132. Interpretación del curso estereoquímico de la metilación del éter de bislactima *ts-2c*.



Por otra parte, dado que la estereoselectividad 1',2'-*sin* en la metilación del éter de bislactima *ta-2c* se mantiene en presencia de agentes quelatantes, no resulta adecuado plantear la participación de intermedios carbaniónicos cíclicos, en donde el catión litio interacciona de manera simultánea con el grupo fosfonato y el éter de bislactima. Por ello, para interpretar la estereoselectividad 1',2'-*sin* observada en la reacción del éter de bislactima *ta-2c*, también se propone la participación de un intermedio carbaniónico acíclico, del tipo *ta-140c* (véase el esquema 133). En este caso, es necesario considerar que la conformación reactiva será aquella en la que el grupo fosfonato y el isopropilo en 1' se encuentran en disposición antiperiplanaria y que la presencia del éter de bislactima bloquea la cara *Re* del carbono en α al fosfonato y dirige el ataque del electrófilo hacia la

cara *Si* del mismo, produciendo la estereoselectividad 1',2'-*sin*. Cabe destacar que la disposición antiperiplanaria de los grupos fosfonato e isopropilo ha sido determinada en el estado sólido para el éter de bislactima *tsa-232c* (véase la figura 26, pág 150).

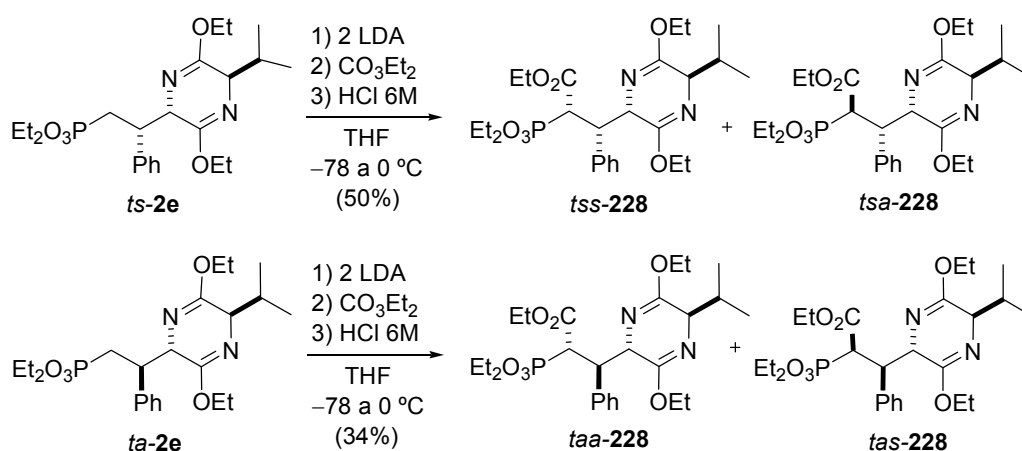
Esquema 133. Interpretación del curso estereoquímico de la metilación del éter de bislactima *ta-2c*.



Teniendo en cuenta que el proceso de adición conjugada del azaenolato **4a** sobre el vinilfosfonato *t-202* sustituido en las posiciones α y en β con un grupo etoxicarbonilo y un grupo fenilo, respectivamente, originó una mezcla de cuatro diastereoisómeros de muy difícil separación (véase el apartado 1.3.2.4 de esta Discusión, págs. 133-134), se ensayó la etoxicarbonilación de los éteres de bislactima *ts-2e* y *ta-2e*, sustituidos con un grupo fenilo en posición 1', con la intención de acceder de manera selectiva a los diastereoisómeros de configuración 2,1'-*sin* y 2,1'-*anti*. De esta manera, tras el tratamiento de *ts-2e* o *ta-2e* con dos equivalentes de LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó carbonato de dietilo. Dado que tras una hora de agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ no se detectó la aparición de productos de reacción, se aumentó la temperatura del medio de reacción a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcurridos 30 minutos la reacción se detuvo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante la adición de ácido clorhídrico. Tras la elaboración, en los espectros de RMN de ^{31}P de los crudos de reacción se observó la presencia de la señal correspondiente al éter de bislactima empleado como producto de partida y dos nuevas señales, que resultaban claramente mayoritarias. Tras la cromatografía de los crudos, las fracciones correspondientes a los productos de etoxicarbonilación de *ts-2e* y *ta-2e* se aislaron con rendimientos del

50 y del 34%, respectivamente, y, en ambos casos se pudo recuperar entre un 20 y un 30% de los éteres de bislactima precusores. La integración de los espectros de RMN de ^{31}P de las fracciones correspondientes a los productos de reacción permitió constatar una baja estereoselectividad en ambas sustituciones electrófilas. Así, la etoxicarbonilación del éter de bislactima *ts-2e*, con una configuración 2,1'-*sin*, originó dos diastereoisómeros en una relación de 3:2, mientras que en la reacción análoga sobre el éter de bislactima *ta-2e*, con una configuración 2,1'-*anti*, la relación entre los correspondientes isómeros fue de 4:3.

Esquema 134. Etoxicarbonilación de los éteres de bislactima *ts-2e* y *ta-2e*.



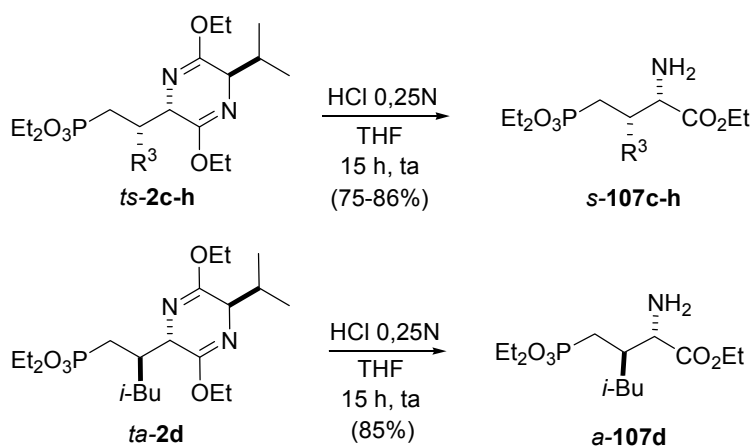
Los datos espectroscópicos de las mezclas de los productos resultado de la etoxicarbonilación coinciden plenamente con los previamente obtenidos para la mezcla resultado de la adición del azaenolato **4a** sobre el vinilfosfonato *t-202*, con un grupo etoxicarbonilo en α y un grupo fenilo en β . En concreto, los dos diastereoisómeros formados en la etoxicarbonilación de *ts-2e* coinciden con los obtenidos de forma mayoritaria en la reacción de adición, mientras que los productos resultado de la etoxicarbonilación de *ta-2e* lo hacen con los productos de adición conjugada minoritarios. Esta correspondencia permite concluir que las reacciones de etoxicarbonilación de *ts-2e* y *ta-2e* transcurrieron regioselectivamente en la posición 2' con retención de la configuración de los éteres de bislactima precusores, así como determinar una estereoselectividad 2,1'-*sin* en la reacción de adición (véase el apartado 1.3.2.4, págs. 133-134).

Sección 3. Obtención de nuevos derivados de L-AP4 y L-MAP4

3.1 Hidrólisis de éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-Gly]

La hidrólisis de los éteres de bislactima *ts-2c-h*, obtenidos como productos mayoritarios en la adición del azaenolato de litio **4a** sobre los vinilfosfonatos *c-3c-h* (véase apartado 1.2 de esta Discusión) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento establecido por Schöllkopf.⁷⁷ Así, tal y como se muestra en el esquema 135, el tratamiento de los éteres de bislactima *ts-2c-h* (sustituídos en la posición 1' con un grupo isopropilo, isobutilo, fenilo, 3-piridilo, 2-tienilo o benciloximetilo) con ácido clorhídrico 0,25 N en tetrahidrofurano a temperatura ambiente permitió la hidrólisis del anillo de pirazina. Tras la elaboración y la separación cromatográfica del D-valinato de etilo obtenido como subproducto, los 2-amino-4-fosfonobutanoatos *s-107c-h* (sustituídos en la posición 3 y con configuración 2,3-*sin*) se aislaron en forma diastereoméricamente pura y con rendimientos comprendidos entre el 75 y el 86%. Asimismo, el éter de bislactima *ta-2d* (sustituído en 1' con un grupo isobutilo y con configuración 2,1'-*anti*) obtenido como producto minoritario en la adición del azaenolato **4a** sobre el vinilfosfonato *c-3d* (véase el apartado 1.2 de esta Discusión) también se hidrolizó en las mismas condiciones y originó el 2-amino-4-fosfonobutanoato *a-107d* con un rendimiento del 85%.

Esquema 135.^a Hidrólisis de los éteres de bislactima obtenidos mediante adiciones del azaenolato **4a** sobre vinilfosfonatos sustituidos en β .



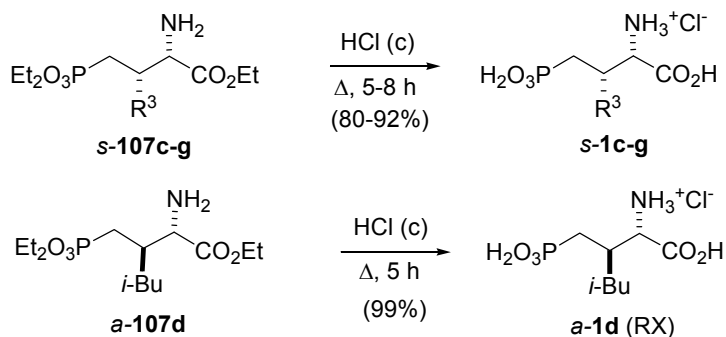
^a Leyenda: **c**, R³ = *i*-Pr; **d**, R³ = *i*-Bu; **e**, R³ = Ph; **f**, R³ = 3-C₅H₄N; **g**, R³ = 2-C₄H₃S; **h**, R³ = CH₂OBn.

77 (a) Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2085. (b) Schöllkopf, U. *Pure & Appl. Chem.* **1983**, 55, 1979. (c) Schöllkopf, U. *Top. Curr. Chem.* **1983**, 65, 109.

Los datos espectroscópicos (RMN, masas e IR) obtenidos para los compuestos **107** confirmaron la formación de las estructuras propuestas. Los espectros de RMN de ^1H de los aminoésteres **107c-h** incluyen, como señales más características, las absorciones correspondientes a los protones en posición α al grupo fosfonato, que aparecen como dobles dobles dobles con dos constantes de acoplamiento mayores de 15 hercios debidas al acoplamiento geminal y con el átomo de fósforo, y una constante menor de 10 hercios como consecuencia de la interacción con el protón en posición β al fósforo. Asimismo, la señal correspondiente al protón en posición α al grupo amino presenta un desplazamiento cercano a 4 ppm y, en algunos casos, aparece desdoblada con una constante de acoplamiento próxima a 3 hercios. Por su parte, en los espectros de RMN de ^{13}C de los aminoésteres **107**, además de la absorción correspondiente al grupo carbonilo, también se puede observar la señal del carbono en posición α al átomo de fósforo, que aparece como un doblete con una constante de acoplamiento $^1J_{\text{CP}}$ próxima a 140 hercios y presenta un desplazamiento comprendido entre 23,7 y 30,3 ppm. También es posible observar la señal del carbono en posición α al grupo amino que, en algunos casos, aparece desdoblada con una constante de acoplamiento próxima a 10 hercios, y que presenta un desplazamiento cercano a 58 ppm.

A continuación, la hidrólisis de los ésteres carboxílico y fosfónico de los aminoésteres *s*-**107c-g** y *a*-**107d** se llevó a cabo mediante el calentamiento en ácido clorhídrico concentrado a ebullición. Tras la purificación mediante cromatografía en fase inversa se aislaron los correspondientes ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos *s*-**1c-g** y *a*-**1d** como hidrocloruros, con rendimientos comprendidos entre el 82 y el 99% (véase el esquema 136).

Esquema 136.^a Obtención de los derivados de AP4 *s*-**1c-g** y *a*-**1d**, sustituidos en la posición 3, mediante hidrólisis de los aminoésteres *s*-**107c-g** y *a*-**107d**.



^a Leyenda: **c**, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$; **d**, $\text{R}^3 = i\text{-Bu}$; **e**, $\text{R}^3 = \text{Ph}$; **f**, $\text{R}^3 = 3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$; **g**, $\text{R}^3 = 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}$;

Tabla 9. Rendimientos obtenidos en la preparación de los ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos *s*-**1c-h** a partir de los éteres de bislactima *ts*-**2c-h**.

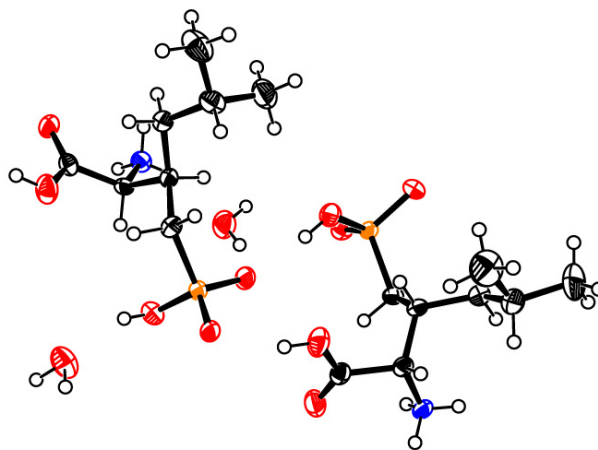
caso	R ³	107 (%)	1 (%)
c	<i>i</i> -Pr	80	92
d	<i>i</i> -Bu	80	80
d ^a	<i>i</i> -Bu	83	99
e	Ph	85	82
f	3-C ₃ H ₄ N	75	85
g	2-C ₄ H ₃ S	83	89
h	CH ₂ OBn	86	^b

^a Configuración 2,3-*anti*.^b No se obtiene el aminoácido correspondiente.

Los datos espectroscópicos (RMN, masas e IR) obtenidos para los fosfonoaminoácidos **1c-g** corroboraron las estructuras propuestas. En los espectros de RMN de ¹H de los fosfonoaminoácidos **1c-g**, las señales correspondientes a los protones en posición α al átomo de fósforo aparecen con desplazamientos comprendidos entre 1,5 y 2,1 ppm, como multipletes o doble dobles, con dos constantes de acoplamiento de 18 y 8 hercios. Asimismo, al igual que en los aminoésteres precursores, la señal correspondiente al protón en posición α al grupo amino, presenta un desplazamiento próximo a 4 ppm y aparece desdoblada con una constante de acoplamiento comprendida entre 3 y 7 hercios. En los espectros de RMN de ¹³C el carbono en posición α al átomo de fósforo resuena como un doblete centrado entre 28 y 32 ppm, con una constante de acoplamiento próxima a 135 hercios. Por su parte, el carbono en posición α al grupo amino aparece con un desplazamiento comprendido entre 56 y 60 ppm y, en algunos casos, aparece desdoblado con una constante de acoplamiento comprendida entre 8 y 16 hercios.

El ácido 2-amino-3-isobutil-4-fosfonobutanoico *a*-**1d** se recristalizó de agua y originó cristales adecuados para el análisis de su estructura mediante difracción de rayos X de monocristal. La estructura cristalina comprende dos moléculas del aminoácido y dos moléculas de agua que interaccionan mediante cuatro enlaces de hidrógeno (véase la figura 27), y fundamenta la asignación de la disposición anti de los grupos amino e isobutilo en las posiciones 2 y 3.

Figura 27.^a Representación ORTEP¹⁵⁰ de la estructura cristalina del aminoácido *a*-**1d**.



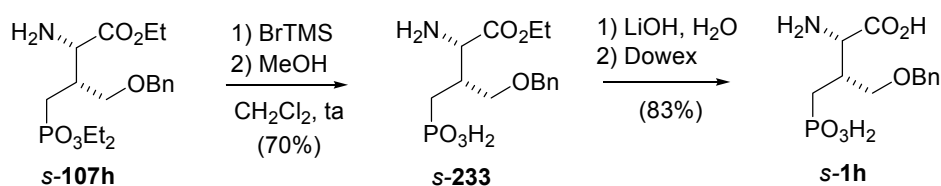
^a Leyenda: carbono = negro; fósforo = naranja; hidrógeno = blanco; nitrógeno = azul; oxígeno = rojo.

El calentamiento en ácido clorhídrico a ebullición del aminoéster *s*-**107h**, con un grupo benciloximetilo en la posición 3, originó una mezcla compleja de compuestos que no pudieron ser identificados. Sobre la base de los buenos resultados obtenidos en la hidrólisis de otros aminoésteres con grupos lábiles en medio ácido acuoso^{49,151} mediante el empleo de haluros de trimetilsililo,¹⁵² se ensayó la transesterificación del éster fosfónico *s*-**107h** al correspondiente trimetilsililéster que, a continuación, podría hidrolizarse con facilidad al aminoácido de interés. De este modo, tras la agitación de una disolución del compuesto *s*-**107h** con un exceso de bromuro de trimetilsililo en diclorometano a temperatura ambiente durante siete horas se añadió metanol para hidrolizar los intermedios sililados (véase el esquema 137). Finalmente, la purificación mediante cromatografía en fase inversa permitió el aislamiento del ácido fosfónico *s*-**233** con un rendimiento del 70%. El espectro de RMN de ¹³C de *s*-**233** incluye las señales correspondientes a los carbonos de un único grupo etoxilo,

- 49 (a) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3273. (b) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1984.
- 150 ORTEP-III (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations), Burnett, M. N. and Johnson, C. K. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895, 1996. Software de dominio público, disponible en <http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software>.
- 151 Ojea, V.; Conde, S.; Ruiz, M.; Fernández, M. C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4311.
- 152 Blackburn, G. M.; Ingleson, D. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 1151 y referencias allí citadas.

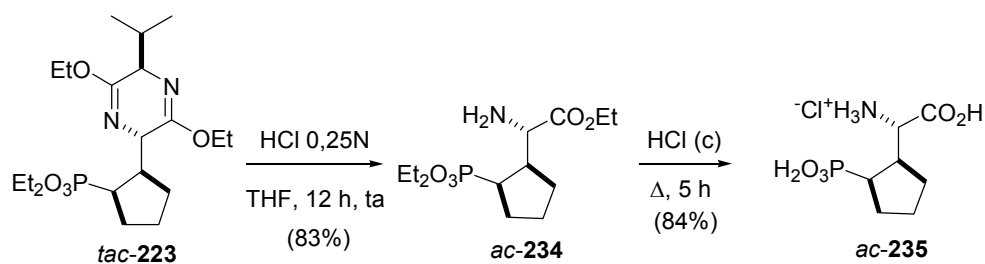
como dos singletes con desplazamientos de 14,1 y 64,6 ppm, respectivamente. La ausencia de desdoblamientos en las señales del grupo etoxilo debidos al acoplamiento con el átomo de fósforo es concordante con la hidrólisis selectiva del diéster fosfónico, permaneciendo el carboxílico inalterado. A continuación, el tratamiento del aminoéster *s*-**233** en medio básico permitió llevar a cabo la hidrólisis del éster carboxílico,⁵¹ y tras la purificación del crudo mediante cromatografía de intercambio iónico (Dowex), se obtuvo el correspondiente fosfonoaminoácido *s*-**1h** con un buen rendimiento.

Esquema 137. Obtención del aminoácido *s*-**1h**.



La hidrólisis de los éteres de bislactima disustituidos en las posiciones 1' y 2' se llevó a cabo de manera análoga a la ya descrita. Tal y como se muestra en el esquema 138, el éter de bislactima *tac*-**223**, obtenido como producto mayoritario en la adición del azaenolato **4a** sobre el ciclopentenilfosfonato **196**, se hidrolizó en medio ácido diluido para originar el aminoéster *ac*-**234** con un rendimiento del 83%. A continuación, el calentamiento en ácido clorhídrico a ebullición de *ac*-**234**, proporcionó, tras la purificación mediante cromatografía en fase inversa, el hidrocloreuro del aminoácido *ac*-**235** con un rendimiento del 84%.

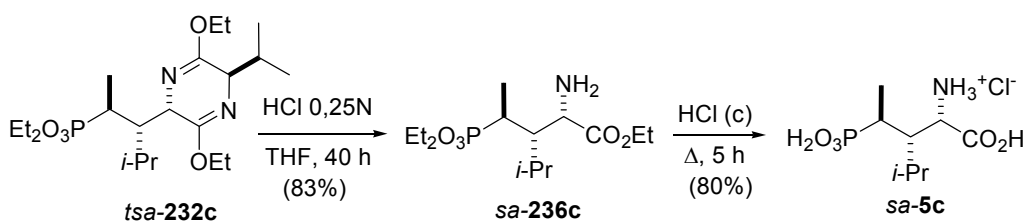
Esquema 138. Obtención del ácido 2-amino-4-fosfonobutanoico conformacionalmente restringido *ac*-**235**.



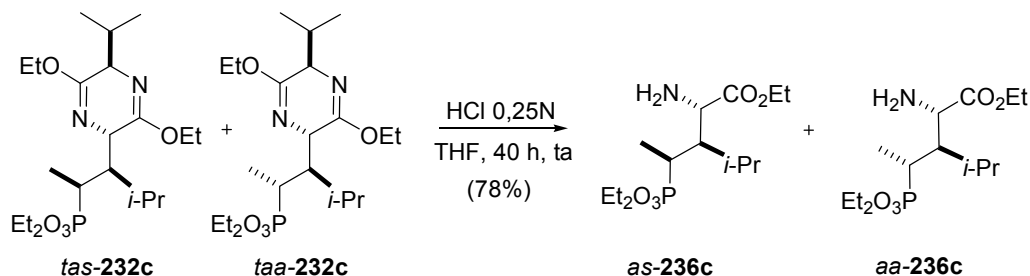
51 Fernández, M. C.; Quintela, J. M.; Ruiz, M.; Ojea, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 233.

La hidrólisis de los éteres de bislactima obtenidos mediante procesos de sustitución electrófila también se llevó a cabo en dos etapas y permitió acceder a otros ácidos 2-amino-4-fosfonobutanoicos disustituídos en las posiciones 3 y 4. De esta manera, *tsa-232c*, producto mayoritario de la metilación del éter de bislactima *ts-2c* (sustituido en 1' con un grupo isopropilo y con configuración 2,5-*trans*-2,1'-*sin*) se trató con ácido clorhídrico 0,25 N en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Tras la separación cromatográfica del auxiliar quiral, el aminoéster *sa-236c* se aisló con un 83% de rendimiento. El compuesto *sa-236c* se trató con ácido clorhídrico concentrado a ebullición y, después de la purificación cromatográfica, se aisló el hidrocloreto del fosfonoaminoácido *sa-5c* con un 80% de rendimiento.

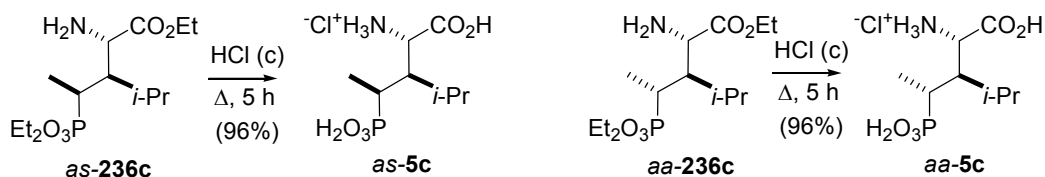
Esquema 139. Hidrólisis del éter de bislactima *tsa-232c*.



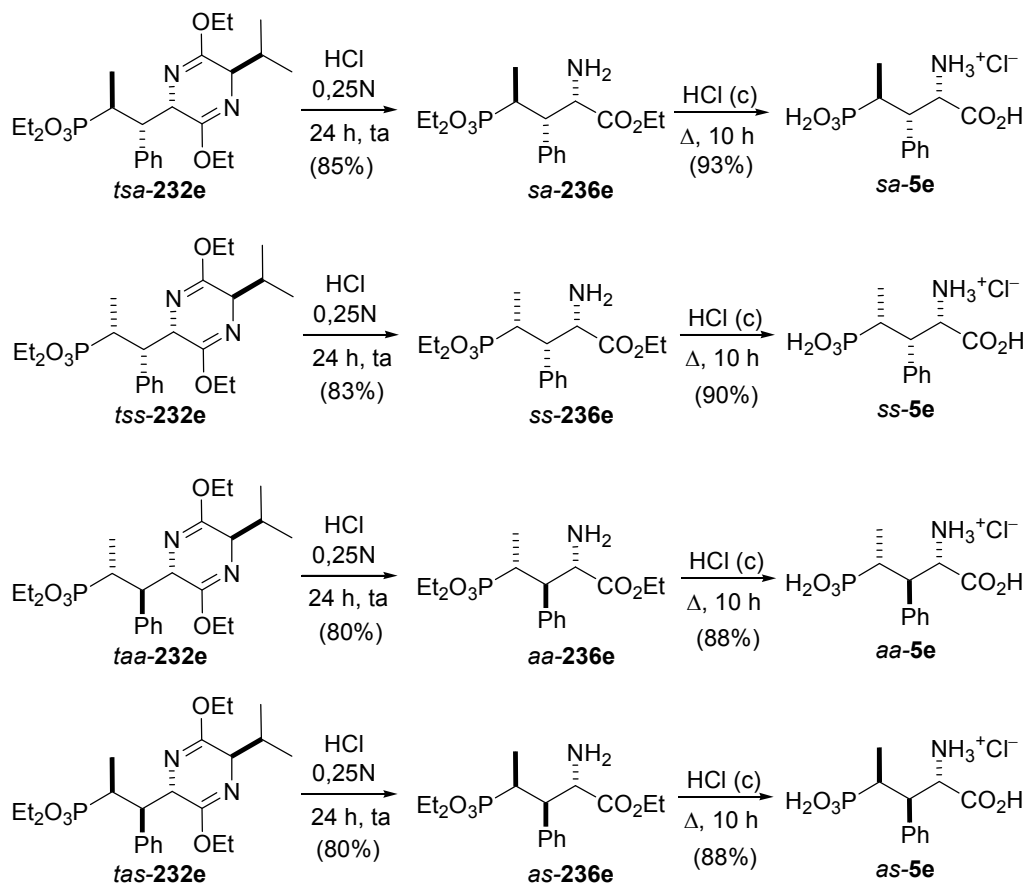
Tal y como ya se ha descrito en la sección 2 de esta Discusión, los éteres de bislactima *tas-232c* y *taa-232c*, resultado de la metilación de *ta-2c*, no pudieron separarse completamente mediante cromatografía en columna con ninguna de las mezclas de disolventes ensayadas. Por ello, se llevó a cabo la hidrólisis de la mezcla de *tas-232c* y *taa-232c* con la intención de alcanzar más fácilmente la separación cromatográfica de los diastereoisómeros sobre compuestos derivados. Tal y como se muestra en el esquema 140, la mezcla de *tas-232c* y *taa-232c* se trató con ácido clorhídrico 0,25 N en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y, tras la elaboración y la separación cromatográfica del D-valinato de etilo, se obtuvieron los fosfonobutanoatos *as-236c* y *aa-236c* con un rendimiento combinado del 78%. Ambos diastereoisómeros pudieron separarse sin dificultad mediante cromatografía sobre gel de sílice y se aislaron en forma diastereoméricamente pura.

Esquema 140. Hidrólisis de las mezclas de éteres de bislactima *tas-232c* y *taa-232c*.

A continuación, la hidrólisis de los ésteres carboxílico y fosfónico de los aminoésteres *as-236c* y *aa-236c* se llevó a cabo mediante el calentamiento en ácido clorhídrico concentrado a ebullición. Finalmente, tras la purificación mediante cromatografía de fase inversa de los crudos, se aislaron los hidrocloruros de los correspondientes fosfonoaminoácidos *as-5c* y *aa-5c*, con rendimientos superiores al 95%.

Esquema 141. Hidrólisis de los aminoésteres *as-236c* y *aa-236c*.

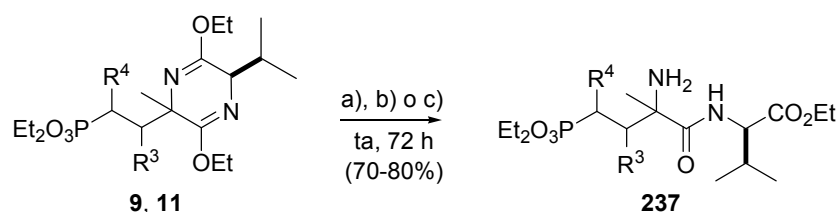
De manera análoga, los cuatro diastereoisómeros obtenidos por metilación de los éteres de bislactima *ts-2e* y *ta-2e* (con un grupo fenilo en la posición 1') también se transformaron en sus correspondientes fosfonoaminoácidos (véase el esquema 142). Para ello, los éteres de bislactima *tsa-232e*, *tss-232e*, *taa-232e* y *tas-232e* se trataron en medio ácido diluido a temperatura ambiente y, tras la separación del auxiliar quiral, los correspondientes aminoésteres *sa-236e*, *ss-236e*, *aa-236e* y *as-236e* se obtuvieron con rendimientos comprendidos entre el 80 y el 85%. A continuación, el calentamiento de dichos aminoésteres en ácido clorhídrico concentrado a ebullición permitió la obtención de los hidrocloruros de los fosfonoaminoácidos *sa-5e*, *ss-5e*, *aa-5e* y *as-5e*, respectivamente, con rendimientos comprendidos entre el 88 y el 93%.

Esquema 142. Obtención de los ácidos aminofosfonobutanoicos **5e**.

3.2 Hidrólisis de éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-Ala]

Para alcanzar la hidrólisis de los éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-Ala] se ensayaron inicialmente las condiciones descritas por Schöllkopf.⁷⁷ Sin embargo, tras la agitación a temperatura ambiente de los aductos *ta*-**9**, *ts*-**9**, *ta*-**11** o *ts*-**11** con ácido clorhídrico 0,25 N en tetrahidrofurano durante 72 horas no se obtuvieron los esperados aminoésteres. Así, tras la elaboración y purificación cromatográfica, los datos espectroscópicos (RMN de ¹H y masas) obtenidos para los productos de reacción fueron concordantes con la formación de dipéptidos del tipo **237** (véase el esquema 143). A la vista de estos resultados, se ensayaron otras condiciones de hidrólisis más drásticas, empleadas con éxito en la hidrólisis de éteres de bislactima derivados de aminoácidos disustituidos en la posición α . Mediante la utilización de 3 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico en una mezcla de etanol y agua en proporción 7:3¹⁵³ o ácido trifluoroacético en tetrahidrofurano y agua en proporción 1:2¹⁵⁴ durante tres días se obtuvieron los mismos resultados, y sólo se alcanzó una hidrólisis parcial de los éteres de bislactima de partida. En las hidrólisis de espiranos derivados de éteres de bislactima, Undheim y col.^{154b} también han descrito el aislamiento de dipéptidos de valina. Parece que, en las condiciones ensayadas, la hidrólisis del imidato procedente del grupo carboxilo de la valina transcurre normalmente, mientras que la hidrólisis del imidato derivado del grupo carboxilo del aminoácido cuaternario transcurre parcialmente, con pérdida de etanol y formación de la correspondiente amida.

Esquema 143.^a Hidrólisis parcial de los éteres de bislactima **9** y **11**.

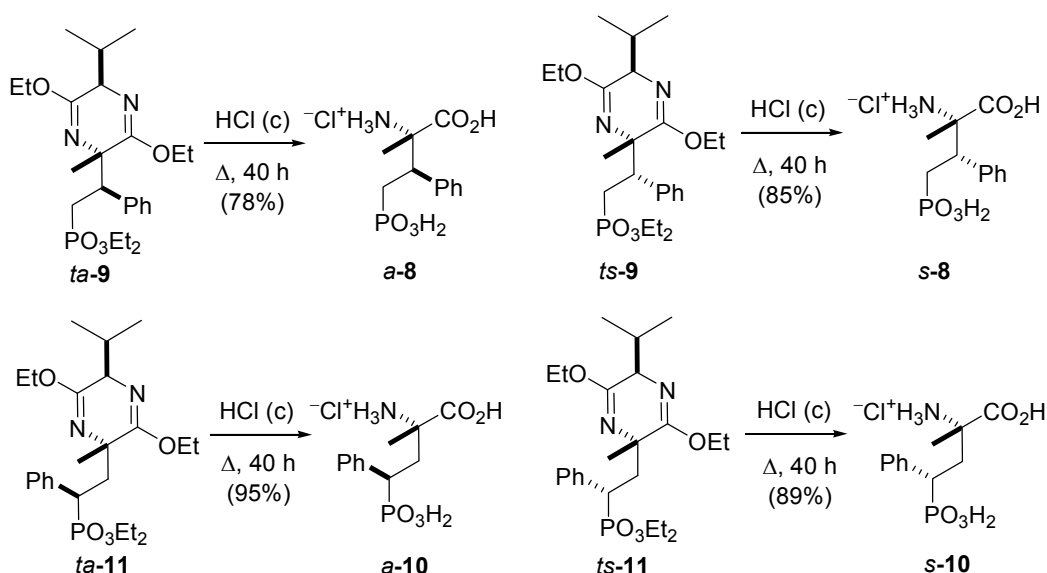


^a Leyenda: a) HCl 0,25N, THF:H₂O 1:1; b) *p*-TsOH, EtOH:H₂O 7:3; c) TFA, THF:H₂O 1:2.
R³ y R⁴ = H o Ph.

- 77 (a) Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2085. (b) Schöllkopf, U. *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1979. (c) Schöllkopf, U. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *65*, 109.
- 153 Kobayashi, S.; Matsumura, M.; Futura, T.; Hayashi, T.; Iwamoto, S. *Synlett* **1997**, 301.
- 154 (a) Hammer, K.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2309. (b) Andrei, M.; Undheim, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 53.

Finalmente, dado que la transformación de los éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-Ala] en los aminoésteres intermedios resultó infructuosa, se optó por la preparación directa de los aminoácidos α -metilados, tal y como había sido descrito previamente por Kobayashi y col.¹⁵⁵ De esta manera, el tratamiento de los éteres de bislactima *ta*-9, *ts*-9, *ta*-11 y *ts*-11 con ácido clorhídrico concentrado a ebullición condujo a la formación de los ácidos aminofosfónicos *a*-8, *s*-8, *a*-10 y *s*-10, respectivamente, con buenos rendimientos. Así, tras la separación cromatográfica de la D-valina, los hidrocloruros de los ácidos 2-amino-2-metil-3-fenilfosfonobutanoicos **8** y 2-amino-2-metil-4-fenilfosfonobutanoicos **10**, análogos de MAP4, se obtuvieron con rendimientos comprendidos entre el 78 y el 95%. Los datos espectroscópicos obtenidos para dichos compuestos (RMN, masas, IR) confirmaron las estructuras propuestas.

Esquema 144. Obtención de los derivados de MAP4 **8** y **10**.



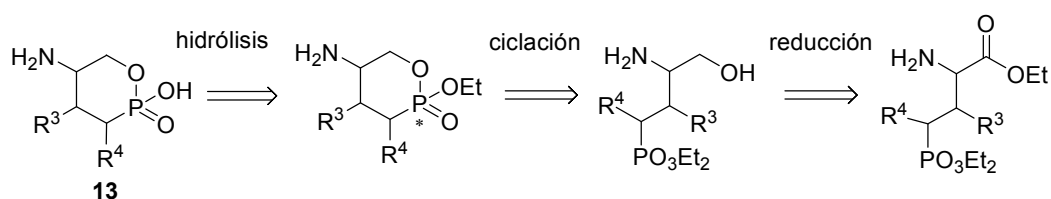
155 Sano, S.; Liu, X.-K.; Ishii, T.; Takebayashi, M.; Kobayashi, S.; Tabaka, K.; Shiro, M.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 23, 4110.

Sección 4. Determinación de la configuración relativa de los productos de adición conjugada y sustitución electrófila

Ninguno de los éteres de bislactima *ts-2c-h*, *tac-223*, **9** ó **11**, obtenidos como productos mayoritarios en las adiciones de los azaenolatos **4a** ó **4b** sobre diferentes vinilfosfonatos, ni tampoco los aminoésteres y aminoácidos derivados de su hidrólisis, originaron cristales adecuados para su análisis estructural mediante difracción de rayos X. Tampoco se obtuvieron cristales a partir de los éteres de bislactima *tas-232c*, *taa-232c*, *tss-232e* o *tsa-232e*, preparados mediante procesos de sustitución electrófila, ni a partir de los aminoésteres y aminoácidos derivados de su hidrólisis. Por ello, se planteó la formación de derivados cíclicos que posibilitasen el estudio de su configuración relativa mediante la utilización de espectroscopia NOE diferencial de RMN.

Tal y como se propuso en los objetivos, se planteó la transformación de los éteres de bislactima derivados de AP4 en 5-amino-1,2-oxafosforinanos del tipo de **13** (véase el esquema 145), para los que se ha descrito una marcada preferencia por conformaciones silla.⁵² Para alcanzar la ciclación de los 2-amino-4-fosfonobutanoatos resultado de la hidrólisis de los éteres de bislactima se propuso una secuencia de tres etapas, que implica la reducción inicial del éster carboxílico, seguido de la ciclación del hidroxifosfonato intermedio en medio básico y la hidrólisis final del éter fosfonato para evitar la presencia de epímeros en el átomo de fósforo. Dicha secuencia había sido empleada con éxito por nuestro grupo de investigación para la formación de numerosos oxafosforinanos (véanse los Antecedentes, pág. 55).⁴⁹

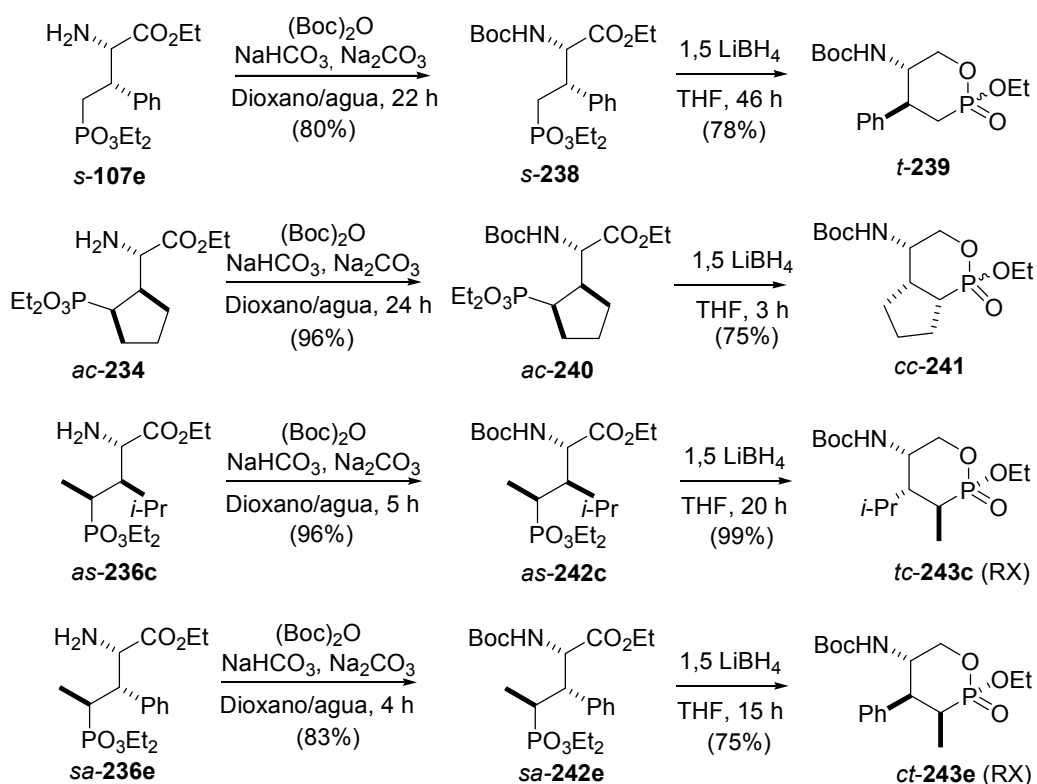
Esquema 145. Formación de 5-amino-1,2-oxafosforinanos a partir de 2-amino-4-fosfonobutanoatos.



- 49** (a) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3273. (b) Ojea, V.; Ruiz, M.; Shapiro, G.; Pombo-Villar, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1984.
- 52** (a) Bergesen, K.; Vikane, T. *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 1794. (b) Tasz, M. K.; Rodríguez, O. P.; Cremer, S. E.; Hussain, M. S.; Mazhar-ul-Haque *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2221. (c) Berkowitz, D. B.; Eggen, M. J.; Shen, Q.; Shoemaker, R. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4666.

De manera previa a la reducción del grupo carboxilato de los aminoésteres *s-107e*, *ac-234*, *as-236c* y *sa-236e* se llevó a cabo la protección del grupo amino como *tert*-butilcarbamato. La formación del carbamato, además de facilitar la reducción del éster carboxílico, protege la integridad del centro quiral en α al carbonilo durante el proceso de reducción, que, usualmente, requiere un medio fuertemente básico.¹⁵⁶ La formación de los carbamatos *s-238*, *ac-240*, *as-242c* y *sa-242e* en las condiciones estándar¹⁵⁷ transcurrió con muy buenos rendimientos (véase el esquema 146). A continuación, el tratamiento de los intermedios *s-238*, *ac-240*, *as-242c* y *sa-242e* con borohidruro de litio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente permitió la reducción quimioselectiva del éster carboxilato en presencia del éster fosfonato y, en los cuatro casos ensayados, la reducción transcurrió con ciclación simultánea a los correspondientes oxafosforinanos.

Esquema 146. Obtención de los 5-amino-1,2-oxafosforinanos a partir de 2-amino-4-fosfonobutanoatos.

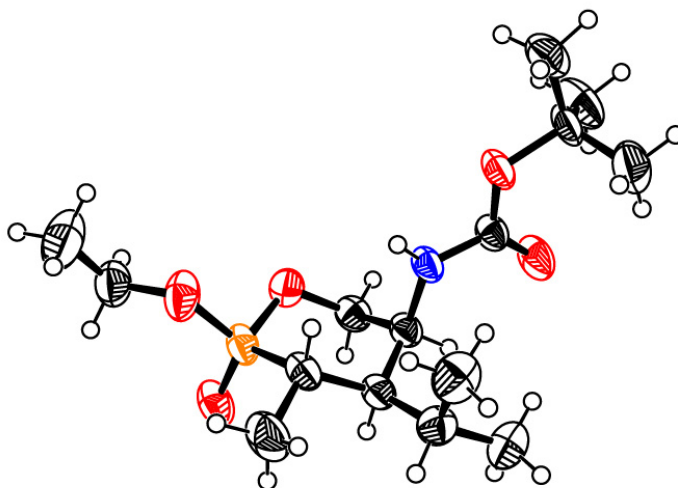


156 Jamison, T. F.; Rapoport, H. *Organic Synthesis*, Overman, L. E. (Ed.), Wiley, New York, pp. 226-235 y referencias allí citadas.

157 Kociński, P. J. *Protecting groups* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, p. 194.

Los aminooxafosforinanos *t*-239 y *cc*-241, que se obtuvieron como una mezcla 3:1 de epímeros en el átomo de fósforo, se aislaron con rendimientos del 78 y el 75%, respectivamente. Por su parte, los aminooxafosforinanos *tc*-243c y *ct*-243e, resultado de la reducción y ciclación de los aminoésteres *as*-236c y *sa*-236e, se obtuvieron como un solo diastereoisómero, y se pudieron aislar con rendimientos del 99 y el 75%, respectivamente. La recrystalización en hexanos de los oxafosforinanos *tc*-243c y *ct*-243e proporcionó, en ambos casos, cristales adecuados para el estudio de su estructura mediante difracción de rayos X de monocristal.

Figura 28.^a Representación ORTEP¹⁵⁰ de la estructura cristalina del oxafosforinano *tc*-243c.



^a Leyenda: Carbono = negro; fósforo = naranja; hidrógeno = blanco; nitrógeno = azul; oxígeno = rojo.

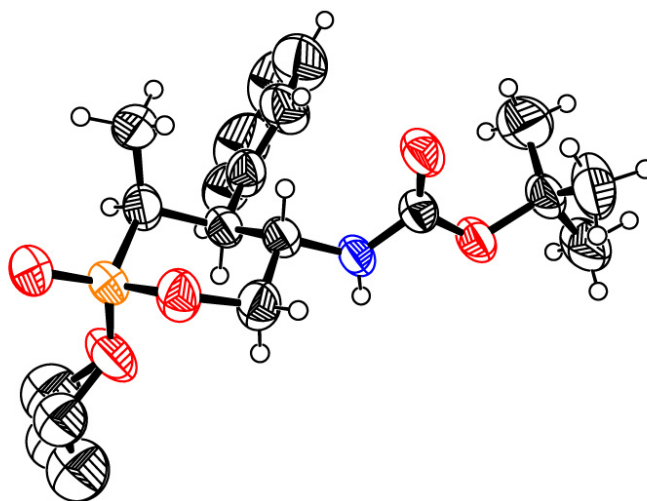
Tal y como se muestra en la figura 28, en el estado sólido el oxafosforinano *tc*-243c adopta una conformación silla. El derivado del aminoéster *as*-236c muestra los grupos etoxilo, metilo e isopropilo en las posiciones 2, 3 y 4 en disposición ecuatorial, mientras que el grupo *terc*-butoxicarbonilamino, en posición 5, se sitúa en un entorno axial. La formación de un enlace de hidrógeno intermolecular en donde el grupo amino actúa como dador y el oxígeno del fosforilo como aceptor, contribuye a la estabilización de la estructura. La determinación de la disposición relativa 3,4-*trans*-4,5-*cis* para los grupos metilo,

150 ORTEP-III (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations), Burnett, M. N. and Johnson, C. K. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895, 1996. Software de dominio público, disponible en <http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software>.

isopropilo y amino fundamenta la asignación de la configuración relativa 2,1'-*anti*-1',2'-*sin* para el éter de bislactima precursor (*tas-232c*). Finalmente, el valor calculado para el parámetro de Flack (-0,05(11)) confirma la correcta asignación de la configuración absoluta.

Por su parte, el oxafosforinano *ct-243e*, derivado del aminoéster *sa-236e*, también adopta una conformación silla en el estado sólido. En este caso, los sustituyentes etoxilo y metilo en las posiciones 2 y 3 se encuentran en entornos axiales, mientras que los grupos fenilo y *terc*-butoxicarbonilamino en las posiciones 4 y 5 se encuentran en disposición ecuatorial. La estructura revela una interacción intermolecular por enlaces de hidrógeno entre los grupos amino y fosforilo. La determinación de la disposición relativa 3,4-*cis*-4,5-*trans* para los grupos metilo, fenilo y amino fundamenta la asignación de la configuración relativa 2,1'-*sin*-1',2'-*anti* para el éter de bislactima precursor (*tsa-232e*).

Figura 29.^a Representación ORTEP ¹⁵⁰ de la estructura cristalina del oxafosforinano *ct-243e*.

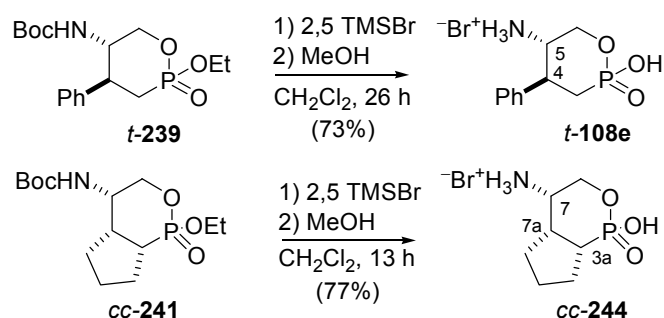


^a Leyenda: carbono = negro; fósforo = naranja; hidrógeno = blanco; nitrógeno = azul; oxígeno = rojo.

150 ORTEP-III (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations), Burnett, M. N. and Johnson, C. K. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895, 1996. Software de dominio público, disponible en <http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software>.

Finalmente, el tratamiento de los oxafosforinanos *t*-**239** y *cc*-**241** con exceso de bromuro de trimetilsililo en cloruro de metileno a temperatura ambiente, seguido de la adición de metanol, permitió la desprotección de los grupos amino y ácido fosfónico. Tras la elaboración y la purificación de los crudos mediante cromatografía en fase inversa, los oxafosforinanos *t*-**108e** y *cc*-**244** se aislaron como hidrobromuros con rendimientos del 73 y 77%, respectivamente.

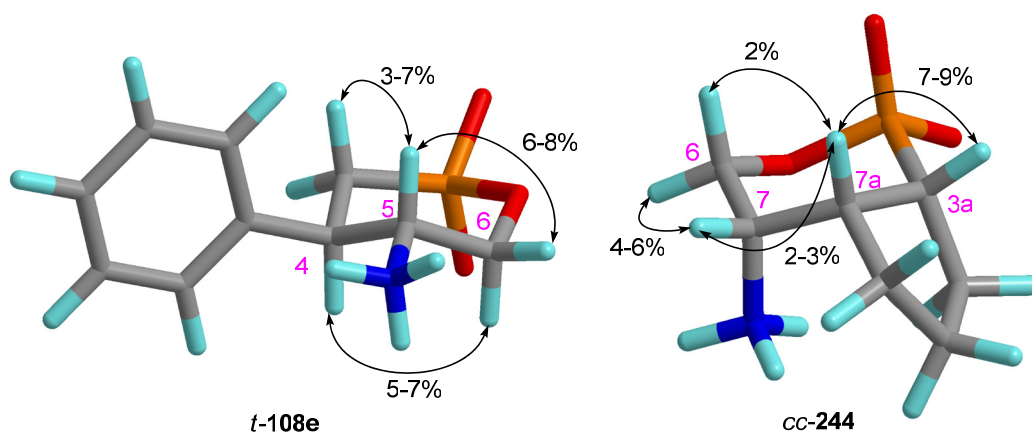
Esquema 147. Desprotección de los oxafosforinanos *t*-**239** y *cc*-**241**.



Los espectros de RMN de ¹H de los oxafosforinanos *t*-**108e** y *cc*-**244** en agua deuturada, realizados con un campo externo de 200 MHz a temperatura ambiente, incluían conjuntos de señales compatibles con la presencia de una única conformación silla en disolución. Además, tras la asignación de las señales mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear y heteronuclear (¹H-¹H-COSY y ¹H-¹³C-HMQC) se observó que las absorciones correspondientes a los protones en los centros estereogénicos (posiciones 4 y 5 para *t*-**108e** y 3a, 7 y 7a para *cc*-**244**) se encontraban completamente resueltas. Finalmente, el análisis de los resultados obtenidos en una serie de experimentos NOE sobre los oxafosforinanos *t*-**108e** y *cc*-**244** fundamenta la asignación de su estereoquímica relativa.

Los efectos NOE más significativos determinados para los oxafosforinanos *t*-**108e** y *cc*-**244** se representan en la figura 30 sobre las conformaciones de mínima energía calculadas mediante el hamiltoniano PM3. Entre los efectos NOE observados para el oxafosforinano *t*-**108e** cabe destacar el aumento de la intensidad de las absorciones correspondientes a H-6ec y H-3ax cuando se irradia la señal correspondiente a H-5, mientras que la irradiación de H-4 produce incremento en la absorción de H-6ax. Estos efectos NOE sólo son compatibles con una disposición 4,5-*trans*-diecuatorial de los grupos fenilo y amino y fundamentan la asignación de la configuración 2,1'-*sin* para el éter de bislactima precursor *ts*-**2e**.

Figura 30.^a Principales efectos NOE observados sobre los oxafosforinano *t*-**108e** y *cc*-**244** (representados sobre la conformación de mínima energía calculada mediante el hamiltoniano PM3).



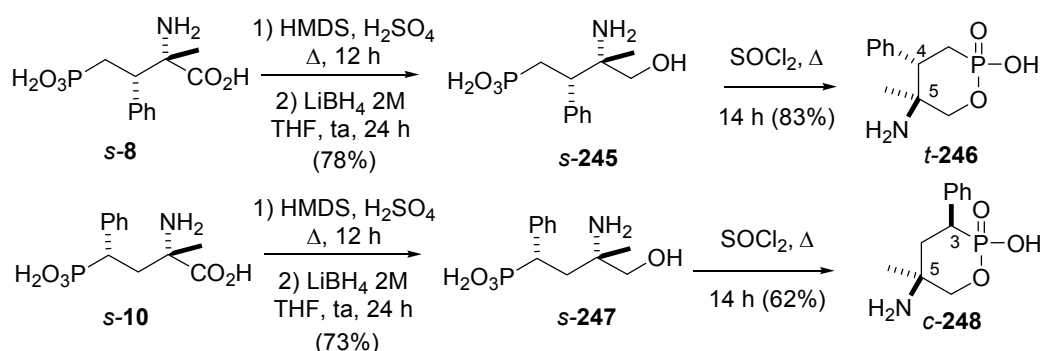
^a Leyenda: carbono = gris; fósforo = naranja; hidrógeno = turquesa; nitrógeno = azul; oxígeno = rojo.

Entre los efectos NOE observados para el oxafosforinano *cc*-**244** pueden destacarse los incrementos de la intensidad de las absorciones de los protones H-3a, H-6ax y H-7 cuando se irradia la señal correspondiente a H-7a. Dichos efectos NOE son concordantes con una disposición relativa 3a,7a-*cis*-7,7a-*cis* de los sustituyentes en el oxafosforinano *cc*-**244**, e implican una configuración relativa 2,1'-*anti*-1',2'-*cis* en el aducto precursor *tac*-**223**.

En la obtención de oxafosforinanos a partir de los fosfonoaminoácidos *s*-**8** y *s*-**10** se planteó la protección transitoria de todos los grupos funcionales durante la etapa de reducción y, a continuación, la formación intermedia de un derivado del ácido fosfónico para activar la esterificación intramolecular. En concreto, para evitar la interacción de los grupos amino e hidroxilo de los fosfonoaminoácidos *s*-**8** y *s*-**10** con el reactivo requerido para la reducción del grupo carboxilo sin introducir etapas separadas de protección/desprotección se optó por la utilización de grupos trimetilsililo como protectores, que podrían hidrolizarse fácilmente durante la elaboración acuosa. Siguiendo la metodología descrita para la formación de derivados trimetilsililados de los aminoácidos,¹⁵⁸ se llevó a cabo la reacción de los compuestos *s*-**8** y *s*-**10** con hexametildisilazano. Tras la evaporación del exceso de reactivo y del trimetilsilanol generado como subproducto, se llevó a cabo la reducción de los derivados sililados de los fosfonoaminoácidos con borohidruro de litio en tetrahidrofurano a temperatura

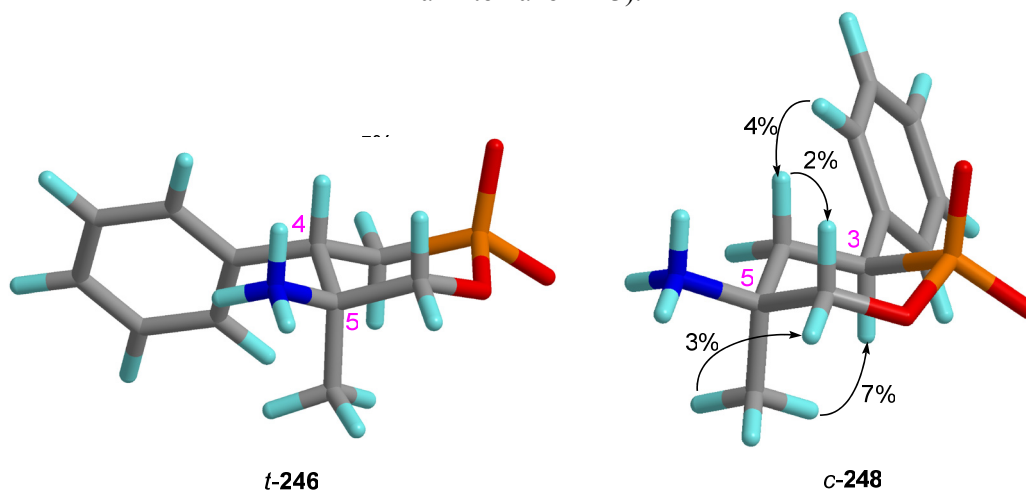
ambiente. A continuación, la elaboración acuosa del crudo de la protección-reducción en tándem condujo a los correspondientes ácidos aminohidroxifosfónicos *s*-**245** y *s*-**247**, que pudieron aislarse con rendimientos del 73 y 78%, respectivamente. Finalmente, el calentamiento de los ácidos aminohidroxifosfónicos *s*-**245** y *s*-**247** con un gran exceso de cloruro de tionilo, dio lugar a la formación de los oxafosforinanos *t*-**246** y *c*-**248** con rendimientos del 83% y el 62%, respectivamente. Probablemente, la reacción transcurre con formación de intermedios diclorofosfonato que, en el medio ácido, presentarán el grupo amino protonado y no evolucionan hacia la formación de azafosfolanos.

Esquema 148. Obtención de los oxafosforinanos *t*-**246** y *c*-**248** a partir de los aminoácidos *s*-**8** y *s*-**10**.



Los espectros de RMN de ¹H de los oxafosforinanos *t*-**246** y *c*-**248** (200 MHz, D₂O, 298 K) incluyeron un conjunto de señales compatible con la presencia de una única conformación silla en disolución y, tras la asignación de las señales mediante experimentos de RMN bidimensional, resultaron adecuados para la determinación de la configuración relativa de los centros quirales de nueva creación mediante la realización de experimentos NOE. En la figura 31 se representan los efectos NOE más importantes observados sobre los oxafosforinanos *t*-**246** y *c*-**248**. Así, tal y como puede observarse en el oxafosforinano *t*-**246**, el aumento en la absorción del protón H-6ax cuando se irradia H-4 sólo es compatible con una disposición 1,3-diaxial entre ambos núcleos, por lo que el grupo fenilo debe ocupar una disposición ecuatorial. Asimismo, el incremento observado en la absorción de los protones del grupo metilo al irradiar H-3ax permite suponer una disposición axial para el metilo. Éstos efectos NOE son concordantes con una disposición trans entre los grupos fenilo y amino y, por tanto, es posible asumir una configuración 2,3-*sin* para el aminoácido precursor *s*-**8**.

Figura 31.^a Principales efectos NOE observados sobre los oxafosforinanos *t*-246 y *c*-248 (representados sobre la conformación de mínima energía calculada mediante el hamiltoniano PM3).



^a Leyenda: carbono = gris; fósforo = naranja; hidrógeno = turquesa; nitrógeno = azul; oxígeno = rojo.

Entre los efectos NOE más importantes observados sobre *c*-248 destaca el incremento en la absorción de H-3 observado al irradiar los protones del grupo metilo. Tal y como se muestra en la figura 31, este efecto NOE sólo es compatible con una disposición cis entre los grupos fenilo y amino e implica una configuración 2,4-*sin* para el aminoácido precursor *s*-10.

Capítulo V:

PARTE EXPERIMENTAL

1. General

Los reactivos usados en la síntesis se adquirieron de Aldrich o Fluka y se utilizaron sin purificaciones posteriores a menos que se especifique lo contrario. El éter de bislactima de Schöllkopf derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly] se preparó previamente a la realización de este trabajo en los laboratorios de Investigación Preclínica de la empresa Novartis Pharma AG en Basilea. El éter de bislactima de Schöllkopf derivado de *ciclo*-[D-Val-Ala],¹⁴⁴ el metilfosfonato de dietilo, el etilfosfonato de dietilo^{102d} y el bencilfosfonato de dietilo^{102c} se prepararon mediante procedimientos descritos en la bibliografía. Las reacciones que requirieron condiciones anhidras se realizaron bajo atmósfera de argón en disolventes secos y recién destilados. El THF se destiló sobre sodio utilizando benzofenona como indicador, el CH₂Cl₂ sobre P₂O₅, la diisopropilamina sobre sodio y la piridina sobre CaH₂. El agua empleada se desionizó antes de su uso en un aparato Millipore[®]. Las reacciones a baja temperatura se realizaron empleando una sonda de refrigeración Cryocool-Immersion cooler CC-100 II de Neslab.

La evolución de los procesos de reacción se monitorizó mediante el análisis de alícuotas de los medios de reacción por cromatografía en capa fina, utilizando cromatofolios de gel de sílice (60F-254) o de fase inversa RP-18 (gel de sílice silanizado con cadenas de octadecilo, LiChrosep) adquiridos de Merck. Como reveladores se emplearon disoluciones de yodo/yoduro potásico, molibdato cérico amónico, ácido fosfomolibdico o ninhidrina, así como luz ultravioleta (254 ó 360 nm). Para la cromatografía en columna a presión (flash) se siguió el método de Still.¹⁵⁹ Como fase estacionaria se utilizó gel de sílice 60 (43-60 μm) o RP-18 (43-60 μm) adquiridas de Merck. Para la cromatografía de intercambio iónico se empleó la resina Dowex 50X-200. Los rendimientos se refieren a compuestos cromatográfica y espectroscópicamente homogéneos.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker AC 200F (200 MHz para ¹H, 50 MHz para ¹³C y 81 MHz para ³¹P) o Bruker AMX 500 (500 MHz para ¹H). Como disolventes deuterados se emplearon cloroformo (CDCl₃)

102c Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietge, S.; Collignon, N. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 203.

102d Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Collignon, N. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *312*, 283.

144 Schöllkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K-O.; Deng, C. *Synthesis* **1981**, 969.

159 Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

agua (D₂O) y metanol (CD₃OD). Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ , en partes por millón y se han utilizado TMS en CDCl₃ y CD₃OD (δ 0,00) o HOD en D₂O (δ 4,60) como referencia interna para ¹H, CDCl₃ (δ 77,0) como referencia interna para ¹³C y H₃PO₄ al 85% como referencia externa para ³¹P. Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en hercios (Hz). Los espectros de ¹³C y ³¹P se realizaron con desacoplamiento de ¹H de banda ancha (*broad-band decoupling*) a 25 °C. En los espectros de ¹³C todas las absorciones para las que se describe una constante de acoplamiento aparecen como dobletes debido al acoplamiento con el ³¹P. Las multiplicidades de las señales de ¹³C se asignaron sobre la base de los datos obtenidos en experimentos DEPT. En los espectros de ³¹P todas las absorciones para las que se describen constantes de acoplamiento aparecen como singletes superpuestos a dobletes resultado del acoplamiento con ¹¹⁷Sn y/o ¹¹⁹Sn. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fison VG-Quattro mediante impacto electrónico (70eV) o FAB [matriz de tioglicerol y bombardeo por átomos de Cesio (20eV)]. Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco DIP-1000 utilizando como fuente luminosa la radiación del sodio a 590 nm. Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 783 IR o en un Bruker vector 22 FT-IR.

Para la recolección de los datos de difracción de rayos X se empleó un difractómetro de monocristal con detector de área y monocromador de grafito Bruker SMART CCD, dotado de un ánodo de Mo que genera radiación K α (λ = 0,71073 Å), en el laboratorio de Cristalografía de los Servicios Xerais de Apoio á Investigación (SXAIN) da Universidade da Coruña. Las tomas de datos se realizaron a temperatura ambiente. Los cristales se montaron sobre una fibra de vidrio. La resolución de las estructuras cristalinas se realizó por métodos directos empleando el paquete informático Siemens SHELXTL. El refinamiento de las estructuras se realizó por métodos de mínimos cuadrados de matriz completa basada en F2.

Los microanálisis se realizaron mediante un analizador Carlo Erba EA 1108-CHNS-O en los laboratorios de Análisis Elemental de los Servicios Xerais de Apoio á Investigación da Universidade da Coruña. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi 510 o en un Bibby SMP3 y no están corregidos.

2. Preparación de compuestos

2.1 Procedimientos generales

Procedimiento general 1 para la síntesis de vinilfosfonatos mediante olefinación de Wadsworth-Emmons.^{102b,c} Sobre una disolución de diisopropilamina (2,2 equiv) en THF (2 mL/mmol) enfriada a 0 °C, se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 2,2 equiv) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y, a continuación, se añadió, gota a gota, una disolución de metilfosfonato de dietilo o de etilfosfonato de dietilo (1 equiv) en THF (0,3 mL/mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min y se añadió clorofosfato de dietilo (1 equiv) disuelto en THF (0,3 mL/mmol). Tras otros 15 min de agitación se añadió una disolución del aldehído (1 equiv) en THF (0,5 mL/mmol) y se permitió que el medio de reacción alcanzase temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt (10 mL/mmol) y se lavó con H₂O (10 mL/mmol). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas AcOEt/hexanos.

Procedimiento general 2 para la síntesis de estannilvinilfosfonatos mediante olefinaciones tipo Peterson con estaño.^{107b} Sobre una disolución de diisopropilamina (3 equiv) en THF (1 mL/mmol) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 3 equiv) y la disolución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y a continuación se añadió, gota a gota, una disolución de metilfosfonato de dietilo (1 equiv) disuelto en THF (0,8 mL/mmol). Después de 30 min de agitación a -78 °C se añadió una disolución de cloruro de trifenil- o tributilestaño (2 equiv) en THF (0,6 mL/mmol). Tras 60 min de agitación a -78 °C se adicionó lentamente el aldehído (1 equiv) disuelto en THF (0,7 mL/mmol). A la mezcla resultante se le permitió alcanzar gradualmente la temperatura de 0 °C, se mantuvo a esa temperatura durante 1 h y se añadió H₂O (20 mL/mmol). La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL/mmol) y con CH₂Cl₂ (2 x 15

102 (b) Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4435. (c) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, 304, 283.

107 (b) Mimouni, N.; Al Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synthetic Commun.* **1995**, 25; 1921.

mL/mmol). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando mezclas AcOEt/hexanos como eluyente.

Procedimiento general 3 para la hidrólisis de estannilvinilfosfonatos.^{107b}

Una disolución del vinilestannano (1 equiv) en CH_2Cl_2 (6 mL/mmol) y HCl 6 N ó 12 N (6 mL/mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1-24 h. A continuación se decantó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL/mmol). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los crudos de reacción se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando mezclas AcOEt/hexanos como eluyente.

Procedimiento general 4 para la síntesis de dibromoalquenos.¹³⁸

Sobre una disolución de CBr_4 (1 equiv) en CH_2Cl_2 (5 mL/mmol) a 0 °C, se añadió trifenilfosfina (2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió nuevamente la disolución a 0 °C, se añadió el aldehído (1 equiv) gota a gota y se agitó otros 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre un volumen igual de hexano para precipitar el óxido de trifenilfosfina. Tras separar el precipitado por filtración, el filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexanos o mezclas AcOEt/hexanos como eluyente.

Procedimiento general 5 para la reducción y acoplamiento en tándem de 1,1-dibromoalquenos. Una disolución del dibromoalqueno (1 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 equiv) y Bu_3SnH (1,2 ó 1,5 equiv) en tolueno (10 mL/mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h protegida de la luz. A continuación se añadió HPO_3Et_2 (0,8 equiv) y Et_3N (0,8 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a 70-90 °C durante 90 min. A la mezcla resultante se le añadió Et_2O y el precipitado de Et_3NHBr se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando mezclas AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente.

107 (b) Mimouni, N.; Al Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synthetic Commun.* **1995**, 25; 1921.

138 (a) Ramirez, F.; Desai, N. B.; Mckelvie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1745. (b) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769.

Procedimiento general 6 para las reacciones de adición de éteres de bislactima sobre vinilfosfonatos. Sobre una disolución del éter de bislactima de Schöllkopf (1,1-2,2 equiv) en THF (10 mL/mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió gota a gota una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,1-2,2 equiv) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación se añadió lentamente el vinilfosfonato (1 equiv) disuelto en THF (1,5 mL/mmol). Tras 5 min de agitación se añadió una disolución de AcOH (10% en THF, 1,1-2,2 equiv) y se permitió que la mezcla alcanzase temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL/mmol). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice del crudo de reacción, utilizando como eluyente gradientes de AcOEt/hexanos a AcOEt/MeOH permitió la separación de las fracciones correspondientes a los productos de adición.

Procedimiento general 7 para la metilación de éteres de bislactima. Se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,2 equiv) sobre una disolución de diisopropilamina (1,2 equiv) en THF (10 mL/mmol) enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la disolución resultante se agitó durante 15 min. El medio de reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se añadió, gota a gota y con agitación, una disolución del éter de bislactima (1 equiv) en THF (4 mL/mmol). Transcurridos 15 min se añadió MeI (1,1 equiv), se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante unos 10 min y se permitió que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, se añadió H_2O (10 mL/mmol) y se extrajo con AcOEt (3 x 12 mL/mmol). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando mezclas de AcOEt/hexanos como eluyente.

Procedimiento general 8 para la hidrólisis de éteres de bislactima derivados de ciclo-[D-Val-Gly]. Una disolución del éter de bislactima (1 equiv) en THF (10 mL/mmol) y HCl 0,25 N (10 mL/mmol, 2,5 equiv) se agitó a temperatura ambiente durante 15-40 h. Transcurrido ese tiempo se evaporó el disolvente hasta la mitad de su volumen inicial. La disolución acuosa se neutralizó con NaHCO_3 y se trató con una disolución de NH_4OH al 25% hasta alcanzar un $\text{pH} = 10$. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (7 x 20 mL/mmol), la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente gradientes de AcOEt a AcOEt/MeOH.

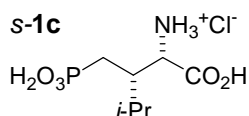
Procedimiento general 9 para la hidrólisis de éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-Ala]. Una disolución del éter de bislactima en HCl 12 N (30 mL/mmol) se calentó a ebullición durante 30-40 h. La disolución se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (RP-18) utilizando H₂O como eluyente.

Procedimiento general 10 para la hidrólisis de los fosfonoaminoésteres. Una disolución del aminoéster en HCl 12 N se calentó a ebullición durante 5-8 h. La disolución se concentró a sequedad bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (RP-18) utilizando H₂O como eluyente.

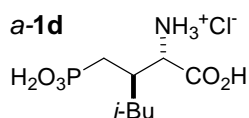
Procedimiento general 11 para la protección del grupo amino de los fosfonoaminoésteres como *terc*-butoxicarbonilo. Una suspensión del aminoéster (1 equiv), Na₂CO₃ (0,75 equiv) y NaHCO₃ (0,89 equiv) en dioxano (7 mL/mmol) y H₂O (7 mL/mmol) se trató con Boc₂O (1,2 equiv) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4-24 h. Se evaporó el disolvente hasta reducir a la mitad el volumen inicial y la disolución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL/mmol). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando mezclas de AcOEt/hexanos como eluyente.

Procedimiento general 12 para la reducción del éster carboxílico. Sobre una disolución del *terc*-butilcarbamato (1 equiv) en THF (3 mL/mmol) enfriada a 0 °C se añadió LiBH₄ (2 M en THF, 1,5 equiv) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3-46 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó mediante la adición de una disolución de HCl 2 N. El THF se eliminó bajo presión reducida y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL/mmol). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando mezclas AcOEt/hexanos como eluyente.

2.2 Procedimientos específicos

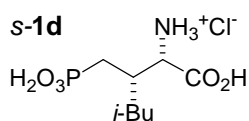


Hidrocloruro del ácido (2S,3S)-2-amino-3-fosfonometil-4-metilpentanoico (s-1c). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del fosfonoaminoéster *s*-**107c** (60 mg, 0,2 mmol). La hidrólisis se completó en 8 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 49 mg de *s*-**1c** (92%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 0,77 (6 H, t, $J = 6,7$); 1,40-2,01 (4 H, m); 4,10 (1 H, d, $J = 2,4$). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 20,8 (CH₃); 21,5 (CH₃); 27,8 ($J = 132,1$, CH₂); 30,9 ($J = 11,9$, CH); 42,5 ($J = 3,3$, CH); 56,8 (CH); 173,2 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 25,61. *IR (película, cm⁻¹):* 3400; 3000; 1720; 1630; 1400; 1050. *EM (FAB, m/z, %):* 226 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{22} = -5,6$ (c 0,4, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C):* 240 (desc.). *Análisis elemental:* C₇H₁₆NO₅P; calc: C 37,34; H 7,16; N 6,22. Enc: C 37,60; H 7,00; N 6,45.



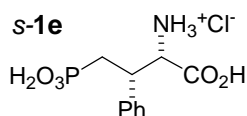
Hidrocloruro del ácido (2S,3R)-2-amino-3-fosfonometil-5-metilhexanoico (a-1d). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *a*-**107d** (70 mg, 0,22 mmol). La hidrólisis se completó en 5 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 58 mg de *a*-**1d** (99%) como un sólido incoloro que se cristalizó de H₂O, y originó cristales adecuados para su análisis mediante difracción de RX. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 0,67 (3 H, d, $J = 6,1$); 0,69 (3 H, d, $J = 6,1$); 1,04-1,26 (2 H, m); 1,36-1,87 (3 H, m); 2,17-2,36 (1 H, m); 4,12 (1 H, d, $J = 2,4$). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 22,2 (CH₃); 22,6 (CH₃); 25,2 (CH); 28,1 ($J = 136,0$, CH₂); 33,2 (CH); 39,7 ($J = 8,6$, CH₂); 56,0 ($J = 8,0$, CH); 171,9 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 23,76. *IR (KBr, cm⁻¹):* 2990; 1720; 1650; 1550; 1460; 1270; 1120; 1050. *EM (FAB, m/z, %):* 240 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{24} = +27,3$ (c 0,7, H₂O). *Pf (°C):* 230 (desc.). *Datos cristalográficos:* Dimensiones del monocristal 0,45 x 0,25 x 0,05 mm³. Sistema ortorrómbico. Parámetros de la celdilla unidad: a = 8,0033(14), b = 11,559(3), c = 26,542(5) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, V = 2455,4(9) Å³. El sistema cristalino posee un grupo espacial P2₁2₁2₁, Z = 8 y la densidad de

difracción del cristal $1,392 \text{ mg/m}^3$. Se recogieron un total de 10557 reflexiones en un rango de $1,53$ a $25,06^\circ$ y a una temperatura de 298 K , de las cuales 4365 son independientes ($R_{\text{int}} = 0,0397$). Los índices finales del refinamiento de los datos fueron $R_1 = 0,0397$, $wR_2 = 0,0812$ para los datos con $I > 2\sigma(I)$; y $R_1 = 0,0548$, $wR_2 = 0,0890$ para todos los datos. El parámetro de Flack obtenido al final del refinamiento fue de $-0,02(10)$, lo que indica una asignación correcta de la configuración absoluta de la molécula.¹⁶⁰

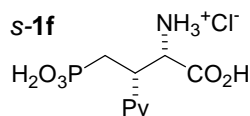


Hidrocloreto del ácido (2S,3S)-2-amino-3-fosfonometil-5-metilhexanoico (s-1d). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del fosfonoaminoéster **s-107d** (60 mg, 0,19 mmol). La hidrólisis se completó en 5 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 41 mg de **s-1d** (80%) como un sólido blanco. *RMN de ^1H (D_2O)* δ : 0,71 (3 H, d, $J = 8,5$); 0,73 (3 H, d, $J = 6,7$); 0,96-1,10 (1 H, m); 1,18-1,37 (1 H, m); 1,40-1,76 (3 H, m); 2,29-2,41 (1 H, m); 4,09 (1 H, d, $J = 2,4$). *RMN de ^{13}C (D_2O)* δ : 21,9 (CH_3); 23,3 (CH_3); 25,4 (CH); 29,8 ($J = 132,7$ CH_2); 33,7 (CH); 41,0 ($J = 11,9$ CH_2); 58,0 (CH); 173,0 (C). *RMN de ^{31}P (D_2O)* δ : 24,26. *IR (KBr, cm^{-1})*: 3400; 1628; 1523; 1470; 1040. *EM (FAB, m/z , %)*: 240 ($[\text{M}-\text{HCl}]\text{H}^+$, 100). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -7,2$ (c:0,9, H_2O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH_3 al 1% como eluyente. *Pf ($^\circ\text{C}$)* = 230°C (desc.). *Análisis elemental*: $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$; calc: C 40,17; H 7,58; N 5,86. Enc: C 39,95; H 7,73; N 6,02.

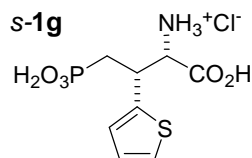
160 El archivo de información cristalográfica (jo034707qsi20030529_013815.cif) se encuentra disponible en la red con el identificador de objeto digital (DOI) 10.1021/jo034707q



Hidrocloruro del ácido (2S,3S)-2-amino-3-fenil-4-fosfonobutanoico (s-1e). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *s-107e* (150 mg, 0,44 mmol). La hidrólisis se completó en 6 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 108 mg de *s-1e* (82 %) como un sólido blanco. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 1,90-2,22 (2 H, m); 3,30-3,53 (1 H, m); 4,02 (1 H, d, $J = 6,1$); 7,14-7,16 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 30,5 ($J = 134,7$, CH₂); 42,3 (CH); 59,7 ($J = 14,6$, CH); 129,4 (CH); 129,9 (C); 172,4 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 23,14. *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3400; 3000; 1730; 1630; 1500; 1450. *EM (FAB, m/z, %)*: 260 (MH⁺, 100). $[\alpha]^{17}_D = +16,0$ (c 1,7, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 200 (desc.). *Análisis elemental*: C₁₀H₁₄NO₅P; calc: C 46,34; H 5,44; N 5,40. Enc: C 46,59; H 5,71; N 5,72.

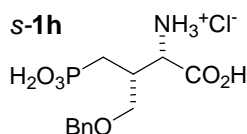


Hidrocloruro del ácido (2S,3S)-2-amino-4-fosfono-3-(3-piridil)butanoico (s-1f). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *s-107f* (80 mg, 0,23 mmol). La hidrólisis se completó en 7 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 57 mg de *s-1f* (85%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 2,15 (2 H, dd, $J = 18,6; 7,3$); 3,63-3,81 (1 H, m); 4,16 (1 H, d, $J = 4,9$); 7,83-7,90 (1 H, m); 8,42-8,63 (3 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 28,1 ($J = 138,0$, CH₂); 39,5 (CH); 58,0 ($J = 16,7$, CH); 128,7 (CH); 138,6 ($J = 4,6$, C); 142,1 (CH); 142,5 (CH); 148,4 (CH); 170,0 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 21,53. *EM (FAB, m/z, %)*: 261 ([M-HCl]H⁺, 100). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3400; 1610; 1420; 1350; 1120; 1050; 950. $[\alpha]^{26}_D = +23,3$ (c 1,6, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 260 (desc.). *Análisis elemental*: C₉H₁₃N₂O₅P; calc: C 41,55; H 5,04; N 10,77. Enc: C 41,78; H 4,82; N 11,01.



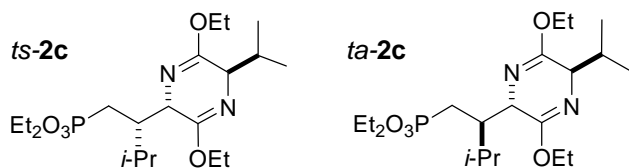
Hidrocloreto del ácido (2S,3S)-2-amino-4-fosfono-3-(2-tienil)butanoico (s-1g).

Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *s*-**107g** (70 mg, 0,19 mmol). La hidrólisis se completó en 10 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 53 mg de *s*-**1g** (89 %) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 2,10 (2 H, dd, $J = 18,3; 7,38$); 3,78-3,93 (1 H, m); 4,10 (1 H, d, $J = 4,9$); 6,79-6,83 (2 H, m); 7,15 (1 H, dd, $J = 4,6; 1,5$). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 32,0 ($J = 134,7$, CH₂); 37,7 (CH); 59,8 ($J = 11,9$, CH); 127,0 (CH); 128,1 (CH); 128,7 (CH); 140,1 ($J = 8,6$, C); 172,1 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 21,90. *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3000; 1720; 1630; 1520; 1270. *EM (FAB, m/z, %)*: 266 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{24} = +14,3$ (c 1,0, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 200 (desc.). *Análisis elemental*: C₈H₁₂NO₅PS: C 36,23; H 4,56; N 5,28. Enc: C 36,49; H 4,38; N 5,03.



Ácido (2S,3R)-2-amino-3-benciloximetil-4-fosfonobutanoico (s-1h).

Una disolución del ácido fosfónico *s*-**233** (40 mg 0,12 mmol) y LiOH (30 mg, 0,7 mmol) en H₂O (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó a través de una columna de intercambio iónico (Dowex) utilizando como eluyente una disolución acuosa de NH₃ al 2%. Se obtuvieron 29 mg de *s*-**1h** (83%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 1,52 (2 H, dd, $J = 18,3; 6,7$); 2,37-2,39 (1 H, m); 3,47 (2 H, d, $J = 4,9$); 3,76 (1 H, d, $J = 3,1$); 4,30 (2 H, s); 7,17-7,21 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 28,0 ($J = 132,0$, CH₂); 36,1 ($J = 2,7$, CH); 58,1 ($J = 7,3$, CH); 72,2 ($J = 10,7$, CH₂); 74,1 (CH₂); 129,3 (CH); 129,4 (CH); 129,7 (CH); 138,4 (C); 174,1 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 21,97. *IR (KBr, cm⁻¹)*: 2990; 1729; 1650; 1050. *EM (FAB)*: 304 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{22} = -3,3$ (c 1,2, H₂O).

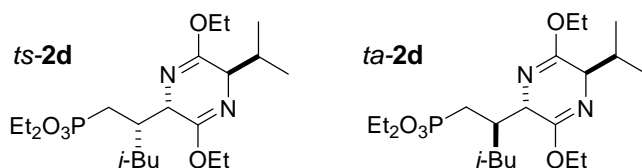


2-(2-Dietoxifosforil-1-isopropiletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (*ts-2c* y *ta-2c*). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato **c-3c** (664 mg, 3,22 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (1,5 g, 2,2 equiv). Tras la cromatografía se obtuvieron 1,08 g de una mezcla de los productos de adición 1:1 *ts-2c* y *ta-2c* (80%) en relación 82:18 y 98 mg de productos de adición 1:2 **109c** (5%). La separación de los isómeros *ts-2c* y *ta-2c* se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2 como eluyente.

Datos para el diastereoisómero mayoritario *ts-2c*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*). Aceite incoloro; *RMN de* ^1H (CDCl_3) δ : 0,72 (3 H, d, $J = 6,8$); 0,79 (3 H, d, $J = 6,8$); 0,83 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,02 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,23-1,37 (12 H, m); 1,52-1,78 (2 H, m); 2,18-2,52 (3 H, m); 3,92 (1 H, t, $J = 3,4$); 4,01-4,30 (8 H, m); 4,33 (1 H, t, $J = 3,9$). *RMN de* ^{13}C (CDCl_3) δ : 14,2 (CH_3); 14,4 (CH_3); 16,3 ($J = 6,4$, CH_3); 16,4 ($J = 6,3$, CH_3); 16,8 (CH_3); 18,6 (CH_3); 18,9 (CH_3); 21,9 ($J = 139,5$ CH_2); 22,3 (CH_3); 29,0 ($J = 15,9$, CH); 32,3 (CH); 39,9 ($J = 3,6$, CH); 57,6 (CH); 60,2 (CH_2); 60,3 (CH_2); 61,0 (CH_2); 61,1 ($J = 6,8$, CH_2); 61,5 ($J = 6,4$, CH_2); 162,2 (C); 163,2 (C). *RMN de* ^{31}P (CDCl_3) δ : 34,30. *IR* (película, cm^{-1}): 2990; 1700; 1240; 1300; 1040. *EM* (*FAB*, m/z , %): 420 (26); 419 (MH^+ , 100); 417 (16); 375 (16). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +3,2$ (c 1,8, CH_2Cl_2). *Análisis Elemental*: $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; calc: C 57,40, H 9,39, N 6,69. Enc: C 57,66, H 9,53, N 6,38.

Datos para el diastereoisómero minoritario *ta-2c*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*). Aceite incoloro; *RMN de* ^1H (CDCl_3) δ : 0,68 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,0 (9 H, d, $J = 6,8$); 1,23-1,33 (12 H, m); 1,44-1,80 (2 H, m); 1,98-2,46 (3 H, m); 3,88 (1 H, t, $J = 3,5$); 3,95-4,16 (8 H, m); 4,19 (1 H, t, $J = 3,5$). *RMN de* ^{13}C (CDCl_3) δ : 14,3 (CH_3); 16,3 ($J = 6,2$, CH_3); 16,6 (CH_3); 19,0 (CH_3); 19,4 (CH_3); 20,6 (CH_3); 23,9 ($J = 141,1$ CH_2); 29,7 (CH); 31,9 (CH); 41,3 ($J = 2,3$, CH); 56,0 ($J = 12,9$, CH); 60,6 (CH_2); 61,2-61,3 (m, CH_2); 61,1 ($J = 6,8$, CH_2); 61,5 ($J = 6,4$, CH_2); 162,6 (C). *RMN de* ^{31}P (CDCl_3) δ : 30,40. *IR* (película, cm^{-1}): 2990; 1700; 1240; 1300; 1040. *EM* (*FAB*, m/z , %): 420 (84); 419 (MH^+ , 100); 417 (71). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +36,8$ (c 0,4, CH_2Cl_2). *Análisis Elemental*: $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; calc: C 57,40, H 9,39, N 6,69. Enc: C 57,66, H 9,53, N 6,38.

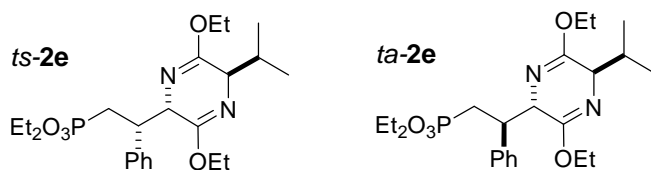
Datos para los productos **109c**, de adición 1:2: *RMN de* ^1H (CDCl_3) δ : 0,72 (3 H, d, $J = 6,8$); 0,82-1,12 (15 H, m); 1,21-1,40 (18 H, m); 1,48-2,52 (8 H, m); 3,91 (1 H, t, $J = 3,5$); 3,98-4,30 (13 H, m). *RMN de* ^{31}P (CDCl_3) δ : 26,74; 25,57. *EM* (*FAB*, m/z , %): 626 (33); 625 (MH^+ , 100).



2-(2-Dietoxifosforil-1-isobutiletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (*ts-2d* y *ta-2d*). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato **c-3d** (710 mg, 3,22 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (1,5 g, 2,2 equiv). Tras la cromatografía del crudo de reacción se obtuvieron 1,18 g de una mezcla de los productos de adición 1:1 *ts-2d* y *ta-2d* (85%) en una relación de 87:13. La separación de los isómeros *ts-2d* y *ta-2d* se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2 como eluyente.

Datos para el diastereoisómero mayoritario *ts-2d*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*). Aceite incoloro; *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,72 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,82 (3 H, d, *J* = 3,4); 0,86 (3 H, d, *J* = 3,9); 1,01 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,22-1,36 (14 H, m); 1,43-1,61 (1 H, m); 1,67 (1 H, ddd, *J* = 20,0, 15,1; 2,3); 2,15-2,96 (3 H, m); 3,92 (1 H, t, *J* = 3,4); 4,02-4,27 (8 H, m); 4,31 (1 H, t, *J* = 3,4). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 14,2 (CH₃); 14,3 (CH₃); 16,4 (*J* = 3,5, CH₃); 16,7 (CH₃); 18,9 (CH₃); 21,4 (CH₃); 23,8 (CH₃); 24,9 (CH); 25,6 (*J* = 139,1, CH₂); 32,2 (CH); 33,3 (CH); 39,9 (*J* = 15,6, CH₂); 57,2 (CH); 60,3 (CH₂); 60,5 (CH₂); 60,9 (CH); 61,2 (*J* = 6,4, CH₂); 61,5 (*J* = 6,4, CH₂); 162,8 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 33,15. *IR* (película, *cm*⁻¹): 2990; 1700; 1320; 1250; 1040. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 434 (23); 433 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{21} = -25,9$ (c 0,9, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₁H₄₁N₂O₅P; calc: C 58,31; H 9,55; N 6,48. Enc: C 58,57; H 9,41; N 6,27.

Datos para el diastereoisómero minoritario *ta-2d*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*). Aceite incoloro; *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,68 (3 H, t, *J* = 6,8); 0,90 (3 H, d, *J* = 3,9); 0,94 (3 H, d, *J* = 3,9); 1,0 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,21-1,81 (17 H, m); 2,10-2,36 (1 H, dsp, *J* = 6,8; 3,4); 2,41-2,62 (1 H, m); 3,88 (1 H, t, *J* = 3,4); 3,97-4,24 (9 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 14,3 (CH₃); 16,4 (*J* = 6,4, CH₃); 16,7 (CH₃); 18,9 (CH₃); 21,6 (CH₃); 23,7 (CH₃); 25,1 (CH); 26,8 (*J* = 141,2, CH₂); 32,0 (CH); 34,1 (CH); 39,2 (CH₂); 56,5 (*J* = 15,6, CH); 60,5 (CH₂); 61,1 (CH₂); 60,6 (CH); 61,3 (*J* = 7,4, CH₂); 162,6 (C); 163,2 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 33,36. *IR* (película, *cm*⁻¹): 2990; 1700; 1320; 1250; 1040. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 434 (23); 433 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{21} = -19,0$ (c 0,9, CH₂Cl₂). *Análisis Elemental*: C₂₁H₄₁N₂O₅P; calc: C 58,31; H 9,55; N 6,48. Enc: C 58,30; H 9,73; N 6,15.



2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletíl)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (*ts-2e* y *ta-2e*). Se preparó mediante los métodos A, B y C.

Método A (adición conjugada). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato *c-3e* (1,92 g, 8,05 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (1,87 g, 1,1 equiv). Tras la cromatografía del crudo se obtuvieron 3,15 g de una mezcla de los productos de adición 1:1 *ts-2e* y *ta-2e* (87%) en una relación de 95:5, así como 274 mg (5%) de productos de adición 1:2 **109e**.

Método B (protodesililación). Se añadió una disolución de Bu₄NF (100 mg, 0,38 mmol) en THF (4 mL) sobre la mezcla de éteres de bislactima **226** (200 mg, 0,38 mmol) en THF (4 mL). Tras 10 min de agitación a temperatura ambiente el disolvente se eliminó bajo presión reducida, el crudo se lavó con H₂O (10 mL) y AcOEt (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla AcOEt/hexano en proporción 1:1. Cuando se empleó la mezcla de los éteres de bislactima **226** obtenida a partir del vinilfosfonato *c-211*, se obtuvieron 162 mg (90%) de una mezcla 4:3 de *ts-2e* y *ta-2e*. Cuando se empleó la mezcla de los éteres de bislactima **226** obtenida a partir del vinilfosfonato *t-211*, se obtuvieron 160 mg (90%) de una mezcla 1:8 de *ts-2e* y *ta-2e*.

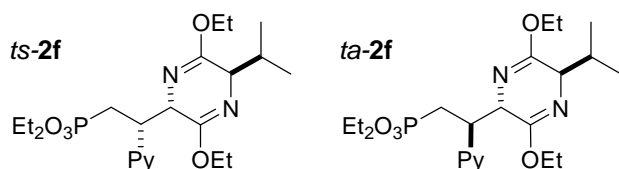
Método C (protodesestannilación). Sobre una disolución de la mezcla de los éteres de bislactima **227e** (200 mg, 0,25 mmol) en THF (4 mL) a -78 °C se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,1 mL, 0,25 mmol). Tras 30 min de agitación, se añadió una disolución de AcOH al 10% en THF (1,5 mL, 0,25 mmol) y se permitió que el medio de reacción alcanzase temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, se añadieron 10 mL de H₂O y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos en proporción 1:1. Cuando se empleó la mezcla de los éteres de bislactima **227e** obtenida a partir del vinilfosfonato *c-177e*, se obtuvieron 102 mg (90%) de una mezcla 1:15 de *ts-2e* y *ta-2e*. Cuando se empleó la mezcla de los éteres de bislactima **227e** obtenida a partir del vinilfosfonato *t-177e*, se obtuvieron 100 mg (90%) de una mezcla 1:3 de *ts-2e* y *ta-2e*.

La separación de los diastereoisómeros *ts-2e* y *ta-2e* se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2 como eluyente.

Datos para el diastereoisómero *ts-2e*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*). Aceite incoloro; *RMN de ¹H (CDCl₃) δ*: 0,60 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,87 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,12-1,35 (12 H, m); 2,18 (1 H, dsp, *J* = 6,7; 3,2); 2,34 (1 H, ddd, *J* = 18,0, 15,6; 7,4); 2,65 (1 H, ddd, *J* = 18,1; 15,6; 6,9) 3,09 (1 H, t, *J* = 3,5); 3,71-4,33 (9 H, m); 4,37 (1 H, t, *J* = 3,7); 7,05-7,18 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃) δ*: 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 16,2 (*J* = 6,2, CH₃) 16,4 (CH₃); 18,8 (CH₃); 28,3 (*J* = 140, CH₂); 31,3 (CH); 42,1 (*J* = 2,1, CH); 59,3 (*J* = 10, CH); 59,9 (CH); 60,2 (CH₂); 60,3 (CH₂); 61,2 (CH₂); 61,4 (*J* = 6,4, CH₂); 126,7 (CH); 127,5 (CH); 128,7 (CH); 139,3 (*J* = 9,5, C); 160,9 (C); 163,8 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃) δ*: 31,82. *IR (película, cm⁻¹)*: 2990; 1690; 1300; 1230; 1030; 960. *EM (FAB, m/z, %)*: 454 (23); 453 (MH⁺, 100); 409 (13); 169 (32). $[\alpha]_{D}^{19} = +79,5$ (c 1,1, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₃H₃₇N₂O₅P; calc: C 61,05; H 8,24; N 6,19. Enc: C 61,04; H 8,41; N 6,06.

Datos para el diastereoisómero *ta-2e*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*). Aceite incoloro; *RMN de ¹H (CDCl₃) δ*: 0,62 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,95 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,09 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,13 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,29 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,32 (3 H, t, *J* = 7,0); 2,18 (1 H, dsp, *J* = 6,8; 3,4); 1,93-2,41 (2 H, m); 3,59 (1 H, t, *J* = 3,5); 3,59-3,93 (5 H, m); 4,07-4,25 (5 H, m); 7,20-7,37 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃) δ*: 14,4 (CH₃); 16,1 (*J* = 6,4, CH₃) 16,6 (CH₃); 19,0 (CH₃); 27,3 (*J* = 146,1, CH₂); 31,5 (CH); 43,3 (*J* = 2,2, CH); 60,3 (*J* = 16,4, CH); 60,3 (CH); 60,8 (CH₂); 61,2 (CH₂); 126,8 (CH); 127,7 (CH); 129,1 (CH); 140,7 (*J* = 3,2, C); 161,3 (C); 164,4 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃) δ*: 29,30. *IR (película, cm⁻¹)*: 2990; 1690; 1300; 1235; 1030; 960. *EM (FAB, m/z, %)*: 454 (26); 453 (MH⁺, 100). $[\alpha]_{D}^{19} = +16,2$ (c 0,3, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₃H₃₇N₂O₅P; calc: C 61,05; H 8,24; N 6,19. Enc: C 61,24; H 8,35; N 6,48.

Datos para los productos **109e**, de adición 1:2: *RMN de ¹H (CDCl₃) δ*: 0,73-1,50 (24 H, m); 2,10-3,30 (6 H, m); 3,60-4,48 (14 H, m); 6,61-7,25 (10 H, m). *RMN de ³¹P (CDCl₃) δ*: 27,89; 28,53. *EM (FAB, m/z, %)*: 693 (MH⁺, 73).



2-[2-Dietoxifosforil-1-(3-piridil)etil]-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (*ts-2f* y *ta-2f*). Se preparó mediante los métodos A y B.

Método A (adición conjugada). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato *c-3f* (776 mg, 3,22 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (752 mg, 1,1 equiv). Tras la cromatografía del crudo de reacción se obtuvieron 1,22 g de una mezcla de los productos de adición 1:1 *ts-2f*, *ta-2f* y *c-2f* (84%) en una relación de 97:2,5:0,5 además de 112 mg de productos de adición 1:2 **109f** (5%).

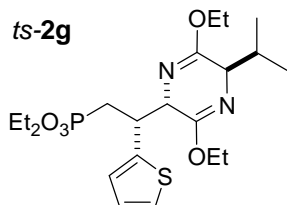
Método B (protodesestannilación). Sobre una disolución de la mezcla de los éteres de bislactima **227f** (340 mg, 0,42 mmol) en THF (8,5 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,17 mL, 0,42 mmol). Tras 30 min de agitación, se añadió AcOH (10% en THF, 0,42 mmol) y se permitió al medio de reacción alcanzar temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió H₂O (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y concentró a sequedad. Cuando se empleó la mezcla de los éteres de bislactima **227f** obtenida a partir del vinilfosfonato *c-177f* se obtuvieron 170 mg (90%) de una mezcla 1:12 de *ts-2f* y *ta-2f*. Cuando se empleó la mezcla de éteres de bislactima **227f** obtenida a partir del vinilfosfonato *t-177f* se obtuvieron 171 mg (90%) de una mezcla 1:2 de *ts-2f* y *ta-2f*.

Los diastereoisómeros *ts-2f* y *ta-2f* se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla AcOEt/hexanos en proporción 8:1 como eluyente.

Datos para el diastereoisómero *ts-2f*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*). Aceite incoloro; *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,63 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,89 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,20-1,37 (12 H, m); 2,04-2,27 (1 H, m); 2,38 (1 H, ddd, *J* = 17,6; 15,6; 6,8); 2,61 (1 H, ddd, *J* = 18,6; 15,6; 6,8); 3,29 (1 H, t, *J* = 3,9); 3,82-4,32 (9 H, m); 4,34 (1 H, t, *J* = 3,5); 7,13 (1 H, dd, *J* = 7,8; 4,9); 7,40-7,46 (1 H, m); 8,37-8,43 (2 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,2 (CH₃); 16,1 (*J* = 5,7, CH₃); 16,5 (CH₃); 18,2 (CH₃); 28,1 (*J* = 141,2, CH₂); 31,6 (CH); 39,8 (CH); 58,9 (*J* = 10,6, CH); 60,2 (CH₂); 61,4 (*J* = 3,7, CH₂); 122,5 (CH); 135,0 (*J* = 9,2, C); 148,0 (CH); 150,1 (CH); 160,5 (C); 164,3 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 30,88. *IR (película, cm⁻¹)*: 3000; 1700; 1310; 1230; 1050. *EM (FAB, m/z, %)*: 454 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{23} = +69,7$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₂H₃₆N₃O₅P; calc: C 58,26; H 8,00; N 9,27. Enc: C 58,39; H 7,89; N 9,03.

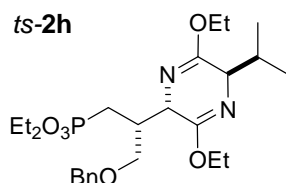
Datos para el diastereoisómero *ta-2f*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*). Aceite incoloro; *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,61 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,94 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,02 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,12 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,26 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,31 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,90 (1 H, ddd, *J* = 18,8; 15,6; 3,2); 2,17 (1 H, dsp, *J* = 6,8; 3,2); 2,20 (1 H, ddd, *J* = 14,0; 12,6; 2,3); 3,68 (1 H, t, *J* = 3,5); 3,71-3,89 (5 H, m); 3,93-4,24 (5 H, m); 7,47 (1 H, dd, *J* = 7,9; 4,8); 7,73 (1 H, dt, *J* = 7,9; 1,8); 8,43 (1 H, dd, *J* = 4,8; 1,5); 8,59 (1 H, d, *J* = 1,9). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,2 (CH₃); 16,1 (*J* = 5,7, CH₃); 16,6 (CH₃); 18,9 (CH₃); 26,6 (*J* = 143,2, CH₂); 31,8 (CH); 40,7 (CH); 60,3 (*J* = 17,6, CH); 60,5 (CH₂); 61,4 (*J* = 3,7, CH₂); 122,7 (CH); 136,3 (C); 147,8 (CH); 150,5 (CH); 160,7 (C); 164,6 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 28,1. *IR (película, cm⁻¹)*: 2990; 1690; 1310; 1230; 1050. *EM (FAB, m/z, %)*: 454 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{23} = -6,1$ (c 0,4, CH₂Cl₂).

Datos para los productos **109f**, de adición 1:2: *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,60-1,35 (24 H, m); 2,60-3,00 (6 H, m); 3,50-4,30 (14 H, m); 7,12-7,60 (8 H, m). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 28,73 (*J* = 2,9); 29,19 (*J* = 2,9). *EM (FAB, m/z, %)*: 695 (MH⁺, 100).



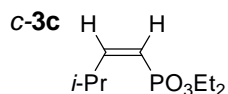
(2*S*,5*R*,1'*S*)-2-[2-Dietoxifosforil-1-(2-tienil)etil]-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (*ts-2g*). Se siguió el procedimiento general 6 a partir de *c-3g* (793 mg, 3,22 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (752 mg, 1,1 equiv). Tras la cromatografía se obtuvieron 1,24 g de una mezcla de productos de adición 1:1 *ts-2g* y *ta-2g* (84%) en una relación 98:2 y 91 mg (4%) de productos de adición 1:2 **109g**. El isómero mayoritario *ts-2g* se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla 2:1 de AcOEt/hexanos como eluyente. Aceite incoloro; *RMN de ¹H* (*CDCl₃*) δ : 0,66 (3 H, d, $J = 6,8$); 0,93 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,17-1,36 (12 H, m); 2,10-2,20 (1 H, m); 2,32 (1 H, ddd; $J = 18,0$; 15,5; 7,4); 2,63 (1 H, ddd, $J = 17,6$; 15,6; 6,8); 3,46 (1 H, t, $J = 3,42$); 3,82-4,36 (10 H, m); 6,76 (1 H, dd, $J = 3,4$; 1,5); 6,84 (1 H, dd, $J = 5,4$; 3,4); 7,05-7,11 (1 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl₃*) δ : 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 16,5 ($J = 6,4$, CH₃); 16,6 (CH₃); 18,9 (CH₃); 30,3 ($J = 139,8$, CH₂); 31,7 (CH); 38,6 (CH); 58,9 ($J = 9,9$, CH); 60,6 (CH); 60,4 (CH₂); 60,6 (CH₂); 61,3 ($J = 6,4$, CH₂); 61,5 (CH₂); 124,5 (CH); 125,8 (CH); 142,3 ($J = 11,4$, C); 160,7 (C); 164,5 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl₃*) δ : 30,76. *IR* (película, *cm⁻¹*): 2990; 1690; 1240; 1040. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 459 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{21} = +68,9$ (c 0,75, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₁H₃₅N₂O₅PS; calc: C 55,00; H 7,69; N 6,11. Enc: C 54,79; H 7,51; N 6,22.

Datos para los productos **109g**, de adición 1:2: *RMN de ¹H* (*CDCl₃*) δ : 0,50-1,50 (24 H, m); 1,95-3,30 (6 H, m); 3,55-4,40 (14 H, m); 6,60-7,30 (6 H, m). *RMN de ³¹P* (*CDCl₃*) δ : 20,92; 21,76. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 706 (MH⁺, 37); 705 (M⁺, 100).

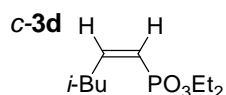


(2*S*,5*R*,1'*R*)-2-(1-Benciloximetiletil-2-dietoxifosforil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (*ts-2h*). Se siguió el procedimiento general 6 a partir de *c-3h* (0,92 g, 3,22 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (1,5 g, 2,2 equiv). Tras la cromatografía del crudo de reacción se obtuvieron 1,42 g de una mezcla de los productos de adición 1:1 *ts-2h* y *ta-2h* (89%) en una relación de 92:8, así como 119 mg (5%) de productos de adición 1:2 **109h**. El isómero mayoritario *ts-2h* se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente. Aceite incoloro; *RMN de ¹H* (*CDCl₃*) δ : 0,71 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,00 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,19-1,38 (12 H, m); 1,87-2,40 (3 H, m); 2,78-2,95 (1 H, m); 3,17-3,36 (2 H, m); 3,88 (1 H, t, $J = 3,4$); 3,89-4,25 (8 H, m); 4,30 (1 H, t, $J = 3,7$); 4,42 (2 H, s); 7,24-7,37 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl₃*) δ : 14,2 (CH₃); 14,3 (CH₃); 16,3 ($J = 4,9$, CH₃); 16,8 (CH₃); 18,9 (CH₃); 23,6 ($J = 140,5$, CH₂); 32,2 (CH); 35,9 ($J = 2,8$, CH); 55,5 ($J = 5,6$, CH); 60,4 (CH₂); 60,6 (CH₂); 60,9 (CH); 61,3 (CH₂); 61,5 ($J = 7,1$, CH₂); 70,3 ($J = 14,8$, CH₂); 72,7 (CH₂); 127,4 (CH); 128,1 (CH); 138,3 (C); 160,2 (C); 163,3 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl₃*) δ : 32,78. *IR* (película, *cm⁻¹*): 3000; 1700; 1230; 1040. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 498 (26); 497 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{28} = +6,3$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₅H₄₁N₂O₆P; calc: C 60,47; H 8,32; N 5,64. Enc: C 60,67; H 8,70; N 5,59.

Datos para los productos **109h**, de adición 1:2: *RMN de ¹H* (*CDCl₃*) δ : 0,61-1,02 (6 H, m); 1,10-1,45 (18 H, m); 1,96-3,18 (6 H, m); 3,48-4,60 (22 H, m); 7,15-7,40 (10 H, m); *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 782 (42); 781 (MH⁺, 73). *RMN de ³¹P* (*CDCl₃*) δ : 29,06; 31,89.

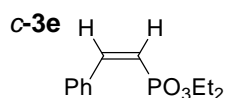


(Z)-3-Metil-1-butenilfosfonato de dietilo (c-3c).¹⁶¹ Se siguió el procedimiento general 3 a partir del vinilestannano *c-175c* (1 g, 2 mmol) empleando HCl 6 N. La hidrólisis se completó en 1 h. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente y se obtuvieron 395 mg de *c-3c* (96%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,01 (6 H, d, $J = 6,8$); 1,33 (6 H, t, $J = 7,0$); 3,27 (1 H, sp, $J = 6,3$); 4,07 (4 H, q, $J = 7,3$); 5,50 (1 H, dd, $J = 19,5; 12,7$); 6,06-6,44 (1 H, ddd, $J = 52,7; 12,9; 10,5$). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 16,3 ($J = 5,6$, CH₃); 22,2 (CH₃); 29,8 (CH); 61,3 ($J = 5,0$, CH₂); 113,7 ($J = 185$, CH); 160,4 ($J = 5,6$ CH). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 18,10. *IR (película, cm⁻¹)*: 2990; 2920; 2880; 1620; 1250; 1030. *EM (IE, m/z, %)*: 206 (M⁺, 11); 150 (62); 81 (64); 69 (100); 65 (54); 55 (62).

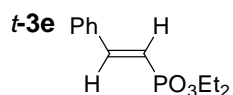


(Z)-4-Metil-1-pentenilfosfonato de dietilo (c-3d).^{102c} Se siguió el procedimiento general 3 a partir del vinilestannano *c-175d* (720 mg, 1,41 mmol) empleando HCl 6 N. La hidrólisis se completó en 1 h. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2 como eluyente y se obtuvieron 260 mg de *c-3d* (84%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,94 (6 H, d, $J = 6,4$); 1,32 (6 H, t, $J = 7,1$); 1,74 (1 H, sp, $J = 6,8$); 2,39-2,48 (2 H, m); 4,00-4,14 (4 H, m); 5,61 (1 H, ddt, $J = 19,5; 13,2; 1,5$); 6,49 (1 H, ddt, $J = 53,2; 13,2; 7,3$). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 16,3 ($J = 6,4$, CH₃); 22,2 (CH₃); 28,3 (CH); 39,3 ($J = 7,8$, CH₂); 61,3 ($J = 5,0$, CH₂); 117,0 ($J = 183,8$, CH); 153,2 ($J = 5,0$ CH). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 17,73. *IR (película, cm⁻¹)*: 2959; 2933; 2904; 1625; 1248; 1028. *EM (FAB, m/z, %)*: 221 (MH⁺, 100).

161 Petrov, A.A.; Ionin, B. I.; Ignatev, V. M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *1*, 15.

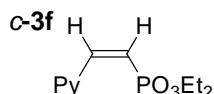


(Z)-2-Feniletetilfosfonato de dietilo (c-3e).^{67b,122} Se siguió el procedimiento general 3 a partir del vinilestannano **c-177e** (4,52 g, 7,67 mmol) y HCl 12 N. La hidrólisis se completó en 24 h. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente y se obtuvieron 1,47 g de **c-3e** (80%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,18 (6 H, t, $J = 7,1$); 3,99 (4 H, q, $J = 7,2$); 5,81 (1 H, dd, $J = 15,5; 14,2$); 7,12-7,72 (6 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 16,0 ($J = 7,1$, CH₃); 61,7 ($J = 5,7$, CH₂); 116,5 ($J = 185,2$, CH); 128,0 (CH); 129,2 (CH); 129,5 (CH); 135,2 ($J = 9,2$, C); 148,3 (CH). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 16,60. *IR (película, cm⁻¹)*: 2990; 2930; 2900; 1610; 1250; 1030; 680. *EM (IE, m/z, %)*: 240 (M⁺, 9); 131 (100); 102 (61); 77 (86).

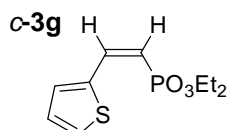


(E)-2-Feniletetilfosfonato de dietilo (t-3e).^{102c} Se siguió el procedimiento general 1 a partir de metilfosfonato de dietilo (380 mg, 2,5 mmol) y de benzaldehído (0,25 mL, 2,5 mmol). El crudo se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla AcOEt/hexano en proporción 2:1 como eluyente y se obtuvieron 482 mg de **t-3e** (80%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,36 (6 H, t, $J = 7,1$); 4,04-4,21 (4 H, m); 6,26 (1 H, t, $J = 17,6$); 7,35-7,61 (6 H, m). *EM (FAB, m/z, %)*: 241 (MH⁺, 100).

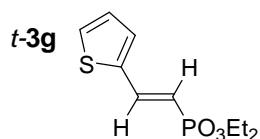
-
- 67** (b) Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamada, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 909.
- 102** (c) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, 304, 283.
- 122** Cristau, H.-J.; Mbianda, X. Y.; Beziat, Y.; Gasc, M.-B. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 301.



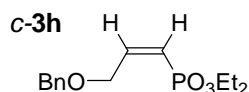
(Z)-2-(3-Piridil)etenilfosfonato de dietilo (c-3f). Se preparó según el procedimiento general 5 a partir del dibromoeteno **217f** (0,82 g, 3,1 mmol) y Bu_3SnH (1,5 equiv). Tras la cromatografía se obtuvieron 334 mg de *c-3f* (56%) como un aceite amarillo. *RMN de ^1H (CDCl_3)* δ : 1,19 (6 H, t, $J = 6,8$); 4,02 (4 H, q, $J = 6,8$); 5,95 (1 H, t, $J = 15,1$); 7,24 (1 H, dd, $J = 50,5$; 14,3); 7,29-7,35 (1 H, m); 8,22 (1 H, dt, $J = 6,8$; 1,8); 8,56 (1 H, dd, $J = 4,9$; 1,5); 8,69 (1 H, d, $J = 1,5$). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)* δ : 16,1 ($J = 7,4$, CH_3); 61,9 ($J = 6,4$, CH_2); 119,6 ($J = 185,0$, CH); 123,0 (CH); 131,1 ($J = 9,9$, C); 136,4 (CH); 144,4 (CH); 149,9 (CH); 150,5 (CH). *RMN de ^{31}P (CDCl_3)* δ : 15,37. *IR (película, cm^{-1})*: 3000; 1590; 1570; 1620; 1250; 1020. *EM (IE, m/z , %)*: 241 (M^+ , 3); 132 (100); 105 (68); 104 (63).



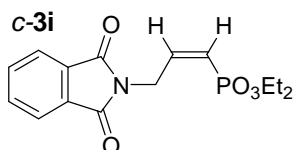
(Z)-2-(2-Tienil)etenilfosfonato de dietilo (c-3g). Se preparó según el procedimiento general 5 a partir del dibromoeteno **217g** (0,94 g, 3,5 mmol) y Bu_3SnH (1,5 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 90 min. Tras la cromatografía se obtuvieron 365 mg de *c-3g* (53%) como un aceite amarillo. *RMN de ^1H (CDCl_3)* δ : 1,27 (6 H, t, $J = 7,1$); 4,81 (4 H, q, $J = 7,1$); 5,58 (1 H, t, $J = 14,4$); 7,03 (1 H, dd, $J = 5,1$; 3,7); 7,23 (1 H, dd, $J = 49,3$; 14,2); 7,42 (1 H, d, $J = 4,4$); 7,63 (1 H, d, $J = 3,4$). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)* δ : 16,2 ($J = 6,4$, CH_3); 61,8 ($J = 5,7$, CH_2); 112,1 ($J = 186,7$, CH); 127,6 (CH); 130,0 (CH); 132,5 (CH); 138,0 ($J = 10,6$, C); 139,5 ($J = 1,4$, CH). *RMN de ^{31}P (CDCl_3)* δ : 16,32. *IR (película, cm^{-1})*: 3420; 3060; 2990; 2900; 2890; 1590; 1230; 1020. *EM (IE, m/z , %)*: 246 (M^+ , 18); 137 (100); 110 (63); 108 (45); 65 (48).



(*E*)-2-(2-Tienil)etenilfosfonato de dietilo (*t*-3g). Se siguió el procedimiento general 3 a partir del vinilestannano ***c*-177g** (0,92 g, 1,54 mmol) y HCl 12 N. La hidrólisis se completó en 24 h. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente y se obtuvieron 322 mg de ***t*-3g** (85%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,35 (6 H, t, $J = 7,1$); 4,03-4,15 (4 H, m); 6,00 (1 H, t, $J = 16,7$); 7,00-7,36 (3 H, m); 7,59 (1 H, dd, $J = 22,0$; 17,1). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 16,3 ($J = 6,5$, CH₃); 61,8 ($J = 6,5$, CH₂); 112,4 ($J = 194,0$, CH); 127,9 (CH); 128,1 (CH); 130,1 (CH); 140,0 ($J = 25,0$, C); 141,1 ($J = 5,2$, CH). *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ : 16,9. *IR* (película, cm⁻¹): 3420; 2080; 1610; 1240; 1025. *EM* (*IE*, *m/z*, %): 246 (M⁺, 13); 137 (100); 110 (67).

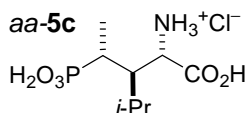


(*Z*)-3-Benciloxi-1-propenilfosfonato de dietilo (*c*-3h). Se preparó según el procedimiento general 5 a partir del dibromoetano **217h** (1,07 g, 3,5 mmol), y de Bu₃SnH (1,5 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 90 min. Tras la cromatografía se obtuvieron 437 mg de ***c*-3h** (55%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,31 (6 H, t, $J = 7,1$); 4,06 (4 H, q, $J = 7,1$); 4,50-4,56 (4 H, m); 5,70 (1 H, ddt, $J = 18,1$; 13,3; 2,0); 6,64 (1 H, ddt, $J = 52,3$; 13,6; 5,9); 7,23-7,37 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 16,3 ($J = 7,1$, CH₃); 61,6 ($J = 5,7$, CH₂); 68,1 ($J = 7,8$, CH₂); 72,8 (CH₂); 117,5 ($J = 183$, CH); 127,7 (CH); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 137,8 (C); 150,3 ($J = 13,6$, CH). *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ : 16,29. *IR* (película, cm⁻¹): 3000; 2980; 2940; 1650; 1260; 1025. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 285 (MH⁺, 100); 286 (16). *Análisis elemental*: C₁₄H₂₁O₄P; calc: C 59,15; H 7,45. Enc: C 59,30; H 7,29.

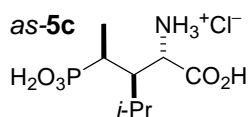


(Z)-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-1-propenilfosfonato de dietilo (c-3i).

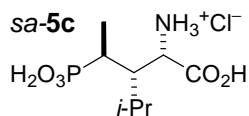
Se preparó según el procedimiento general 5 a partir del dibromoeteno **217i** (0,52 g, 1,5 mmol) y Bu₃SnH (1,2 equiv). Tras la cromatografía se obtuvieron 228 mg de **c-3i** (59%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,38 (6 H, t, $J = 7,1$); 4,11-4,26 (4 H, m); 4,84-4,91 (2 H, m); 5,67-5,84 (1 H, m); 6,40 (1 H, ddt, $J = 50,3; 13,2; 5,9$); 7,69-7,90 (4 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 16,3 ($J = 6,4$, CH₃); 37,4 ($J = 8,5$, CH₂); 61,9 ($J = 5,0$, CH₂); 119,2 ($J = 182,0$, CH); 123,3 (CH); 132,0 (C); 134,1 (C); 146,7 ($J = 2,8$, CH); 167,7 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 16,29. *EM (FAB, m/z, %)*: 324 (MH⁺, 100); 325 (17).



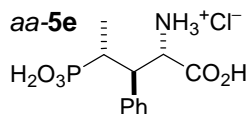
Hidrocloreuro del ácido (2S,3R,4R)-2-amino-3-isopropil-4-fosfonopentanoico (aa-5c). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster **aa-236c** (78 mg, 0,24 mmol). La reacción se completó en 5 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 63 mg de **aa-5c** (96%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 0,74-0,77 (6 H, m); 1,02 (3 H, dd, $J = 17,7; 7,3$); 1,67-2,02 (3 H, m); 3,87 (1 H, d, $J = 7,9$). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 14,4 ($J = 4,0$, CH₃); 19,8 (CH₃); 22,2 (CH₃); 30,2 (CH); 31,7 ($J = 132,0$, CH); 46,9 (CH); 56,1 (CH); 174,1 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 28,28. *IR (KBr, cm⁻¹)*: 2990; 1740; 1550; 1490; 1420; 1260; 1150; 1025. *EM (FAB, m/z, %)*: 240 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{22}$: +2,2 (c 1,3, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 245 (desc.). *Análisis elemental*: C₈H₁₈NO₅P; calc: C 40,17; H 7,58; N 5,86. Enc: C 40,38; H 7,31; N 5,62.



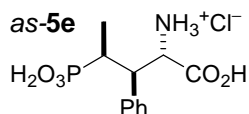
Hidrocloreuro del ácido (2S,3R,4S)-2-amino-3-isopropil-4-fosfonopentanoico (as-5c). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *as-236c* (80 mg, 0,25 mmol). La reacción se completó en 5 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 65 mg de *as-5c* (96%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 0,70-0,79 (6 H, m); 1,02 (3 H, dd, $J = 16,5; 7,3$); 1,72-2,03 (3 H, m); 4,06 (1 H, d, $J = 3,7$). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 15,9 ($J = 4,0$, CH₃); 20,7 (CH₃); 21,1 (CH₃); 28,4 (CH); 32,1 ($J = 130,7$, CH); 48,5 (CH); 54,7 ($J = 8,0$, CH); 173,9 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 27,81. *IR (KBr, cm⁻¹)*: 2990; 1740; 1550; 1260. *EM (FAB, m/z, %)*: 240 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{24}$: +34,6 (c 0,8, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 210 (desc.). *Análisis elemental*: C₈H₁₈NO₅P; calc: C 40,17; H 7,58; N 5,86. Enc: C 40,05; H 7,62; N 5,80.



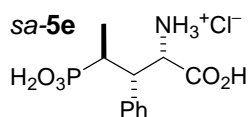
Hidrocloreuro del ácido (2S,3S,4S)-2-amino-3-isopropil-4-fosfonopentanoico (sa-5c). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *sa-236c* (80 mg, 0,25 mmol). Se mantuvo la ebullición durante 5 h. Tras la cromatografía de fase inversa se obtuvieron 54 mg de *sa-5c* (80%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 0,77 (6 H, d, $J = 6,1$); 0,93 (3 H, dd, $J = 17,1; 7,3$); 1,73-2,13 (3 H, m); 4,13 (1 H, d, $J = 1,2$). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 10,7 ($J = 3,3$, CH₃); 21,8 (CH₃); 22,1 (CH₃); 27,8 ($J = 12,6$, CH); 34,5 ($J = 132,0$, CH); 47,2 ($J = 2,0$, CH); 54,7 (CH); 174,3 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 28,57. *IR (KBr, cm⁻¹)*: 2990; 1740; 1530; 1040. *EM (FAB, m/z, %)*: 240 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{24} = +24,1$ (c 1,1, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 155 (desc.). *Análisis elemental*: C₈H₁₈NO₅P; calc: C 40,17; H 7,58; N 5,86. Enc: C 40,43; H 7,80; N 5,57.



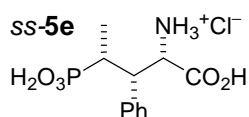
Hidrocloruro del ácido (2S,3R,4R)-2-amino-3-fenil-4-fosfonopentanoico (aa-5e). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *aa-236e* (100 mg, 0,28 mmol). La reacción se completó en 10 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 73 mg de *aa-5e* (88%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 1,32 (3 H, dd, $J = 17,5; 7,3$); 2,45-2,67 (1 H, m); 3,16 (1 H, dt, $J = 11,4; 4,8$); 4,44 (1 H, d, $J = 4,8$); 7,11-7,25 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 14,2 ($J = 3,7$, CH₃); 35,6 ($J = 136,0$, CH); 49,2 (CH); 55,7 ($J = 15,9$, CH); 129,7 (CH); 130,1 (CH); 130,2 (CH); 137,0 (C); 171,5 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 28,91. *IR (KBr, cm⁻¹):* 3388; 1723; 1225; 1034. *EM (FAB, m/z, %):* 274 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{24}$: -2,1 (c 1,2, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C):* 190 (desc.). *Análisis elemental:* C₁₁H₁₆NO₅P; calc: C 48,36; H 5,90; N 5,13. Enc: C 48,09; H 6,07; N 5,28.



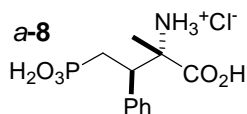
Hidrocloruro del ácido (2S,3R,4S)-2-amino-3-fenil-4-fosfonopentanoico (as-5e). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *as-236e* (100 mg, 0,28 mmol). La reacción se completó en 10 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 76 mg (88%) de *as-5e* como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 0,74 (3 H, dd, $J = 17,5; 7,3$); 2,28-2,53 (1 H, m); 2,98-3,10 (1 H, m); 4,73 (1 H, d, $J = 4,9$); 7,07-7,31 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 15,1 ($J = 4,6$, CH₃); 34,9 ($J = 128,4$, CH); 50,0 (CH); 56,7 (CH); 129,8 (CH); 130,3 (CH); 130,4 (CH); 136,1 ($J = 14,9$, C); 172,4 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 29,35. *IR (KBr, cm⁻¹):* 3397; 1619; 1223; 986. *EM (FAB, m/z, %):* 274 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{24}$: +58,1 (c 0,6, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C):* 150 (desc.). *Análisis elemental:* C₁₁H₁₆NO₅P; calc: C 48,36; H 5,90; N 5,13. Enc: C 48,50; H 5,77; N 4,99.



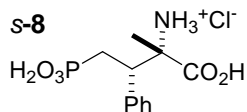
Hidrocloruro del ácido (2S,3S,4S)-2-amino-3-fenil-4-fosfonopentanoico (sa-5e). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *sa-236e* (60 mg, 0,17 mmol). La reacción se completó en 10 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 49 mg de *sa-5e* (93%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 1,08 (3 H, dd, $J = 16,6; 7,2$); 2,15-2,50 (1 H, m); 3,29-3,47 (1 H, m); 4,37 (1 H, d, $J = 5,2$); 7,17-7,27 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 14,9 ($J = 3,7$, CH₃); 34,9 ($J = 135,0$, CH); 49,4 (CH); 57,4 ($J = 7,4$, CH); 124,4 (CH); 129,9 (CH); 130,5 (CH); 135,9 ($J = 2,0$, C); 173,1 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 28,35. *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3437; 1630; 1043. *EM (FAB, m/z, %)*: 274 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{24} = +7,4$ (c 0,7, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 190 (desc.). *Análisis elemental*: C₁₁H₁₆NO₅P; calc: C 48,36; H 5,90; N 5,13. Enc: C 48,20; H 5,76; N 5,02.



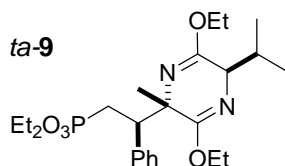
Hidrocloruro del ácido (2S,3S,4R)-2-amino-3-fenil-4-fosfonopentanoico (ss-5e). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *ss-236e* (60 mg, 0,17 mmol). La reacción se completó en 10 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 47 mg de *ss-5e* (90%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 0,84 (3 H, dd, $J = 15,9; 6,7$); 2,08-2,32 (1 H, m); 3,28-3,39 (1 H, m); 4,39 (1 H, d, $J = 4,3$); 7,12-7,30 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 14,3 ($J = 4,7$, CH₃); 33,9 ($J = 135,3$, CH); 48,5 (CH); 58,0 (CH); 129,5 (CH); 130,1 (CH); 130,2 (CH); 136,2 ($J = 12,6$, C); 172,5 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 26,40. *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3420; 2990; 1618; 1048. *EM (FAB, m/z, %)*: 274 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{24} = +1,5$ (c 0,8, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 190 (desc.). *Análisis elemental*: C₁₁H₁₆NO₅P; calc: C 48,36; H 5,90; N 5,13. Enc: C 48,49; H 6,01; N 5,09.



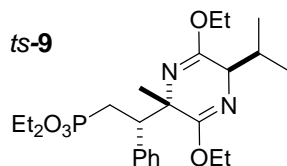
Hidrocloruro del ácido (2S,3R)-2-amino-3-fenil-4-fosfono-2-metilbutanoico (a-8). Se siguió el procedimiento general 9 a partir de *ta*-9 (500 mg, 1,1 mmol). La hidrólisis se completó en 40 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 259 mg de *a*-8 (78%) como un sólido blanco. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 1,34 (3 H, s); 1,88-2,34 (2 H, m); 3,25 (1 H, dt, $J = 12,0, 2,1$); 7,07-7,25 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 21,7 (CH₃); 29,6 ($J = 135,1$, CH₂); 48,1 (CH); 65,2 ($J = 17,3$, C); 129,4 (CH); 129,9 (CH); 130,2 (CH); 136,9 (C) 174,5 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 23,64. *EM (FAB, m/z, %)*: 274 ([M-HCl]H⁺, 100). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3419; 3258; 1455; 1121. $[\alpha]_D^{20} = -23,7$ (c 0,5, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 200 (desc.). *Análisis Elemental*: C₁₁H₁₆NO₅P; calc: C 48,36, H 5,90, N 5,13. Enc: C 48,08, H 5,82, N 5,28.



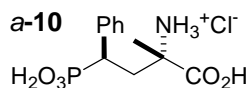
Hidrocloruro del ácido (2S,3S)-2-amino-3-fenil-4-fosfono-2-metilbutanoico (s-8). Se siguió el procedimiento general 9 a partir de *ts*-9 (500 mg, 1,1 mmol). La hidrólisis se completó en 40 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 282 mg de *s*-8 (85%) como un sólido blanco. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 1,33 (3 H, s); 1,93-2,25 (2 H, m); 3,27-3,41 (1 H, m); 7,12-7,28 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 19,6 (CH₃); 28,3 ($J = 135,5$ CH₂); 47,4 (CH); 65,0 ($J = 17,1$, C); 129,5 (CH); 129,9 (CH); 130,5 (CH); 137,1 (C); 174,8 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 26,49. *EM (FAB, m/z, %)*: 274 ([M-HCl]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{20} = -3,4$ (c 0,7, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 230 (desc.). *Análisis Elemental*: C₁₁H₁₆NO₅P; calc: C 48,36, H 5,90, N 5,13. Enc: C 48,29, H 5,97, N 5,07.



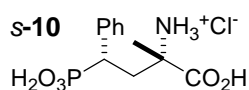
(2*S*,5*R*,1'*R*)-2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletíl)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropil-2-metilpirazina (*ta-9*). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato *t-3e* (0,77 g, 3,22 mmol) y de (*2R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropil-5-metilpirazina (0,88 g, 1,2 equiv). Tras la cromatografía del crudo de reacción se obtuvieron 1,13 g de una mezcla de productos de adición 1:1 *ta-9* y *ts-9* (75%) en relación 97:3. La separación de los diastereoisómeros *ta-9* y *ts-9* se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de AcOEt/hexano en relación 2:3 como eluyente. Sólido incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,65 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,97 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,04 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,06 (3 H, s); 1,11 (3 H, t, *J* = 7,1), 1,29 (3 H, t, *J* = 7,2); 1,32 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,80 (1 H, ddd, *J* = 20,6; 15,5; 2,1); 2,04-2,33 (2 H, m); 3,41-3,90 (6 H, m); 4,06-4,32 (4 H, m); 7,17-7,43 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 15,9 (*J* = 6,7, CH₃); 16,1 (*J* = 6,2, CH₃); 16,9 (CH₃); 19,3 (CH₃); 26,8 (CH); 28,5 (*J* = 142,1 CH₂); 31,1 (CH₃); 47,5 (*J* = 2,6, CH); 60,4 (CH₂); 60,5 (CH); 60,6 (CH₂); 60,9 (*J* = 6,1, CH₂); 61,1 (*J* = 6,7, CH₂); 61,5 (C); 126,7 (CH); 127,6 (CH); 130,4 (CH); 139,4 (C); 161,9 (C); 163,8 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 29,41. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 467 ([*MH*]⁺, 100). *IR* (*película*, *cm*⁻¹): 2976; 1689; 1230; 1026. *Pf* (°C): 90-92. [α]_D²¹ = -8,5 (c 1,8, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₄H₃₉N₂O₅P; calc: C 61,78; H 8,43; N 6,00. Enc: C 62,01; H 8,21; N, 6,12.



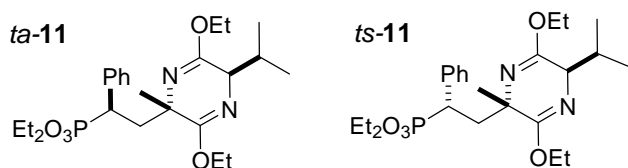
(2*S*,5*R*,1'*S*)-2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletíl)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropil-2-metilpirazina (*ts-9*). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato *c-3e* (0,77 g, 3,22 mmol) y de (2*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropil-5-metilpirazina (0,88 g, 1,2 equiv). Tras la cromatografía del crudo de reacción se obtuvieron 1,25 g de una mezcla de productos de adición 1:1 *ts-9* y *ta-9* (83%) en relación 96:4. La separación de los diastereoisómeros *ts-9* y *ta-9* se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de AcOEt/hexano 2:3 como eluyente. Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl₃*) δ : 0,59 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,87 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,02 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,11 (3 H, t, *J* = 6,8); 1,26 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,32 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,44 (3 H, s); 2,11 (1 H, dsp, *J* = 6,8, 2,9); 2,37-2,47 (2 H, m); 3,19 (1 H, d; *J* = 3,4); 3,41-4,33 (9 H, m); 7,04-7,17 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl₃*) δ : 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 16,1 (*J* = 6,2, CH₃); 16,7 (CH₃); 19,0 (CH₃); 26,0 (*J* = 142,3 CH₂); 26,8 (CH); 30,7 (CH₃); 47,7 (*J* = 2,1, CH); 59,9 (CH₂); 60,2 (CH); 60,2 (CH₂); 60,9 (C); 60,9 (*J* = 6,4, CH₂); 61,1 (*J* = 6,7, CH₂); 126,7 (CH); 127,4 (CH); 128,8 (CH); 140,4 (*J* = 1,8, C); 162,1 (C); 163,0 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl₃*) δ : 31,25. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 467 (MH⁺, 100). *IR* (*película*, *cm⁻¹*): 2960; 1690; 1260; 1030. $[\alpha]_D^{20}$ = +92,1 (c 1,5, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₄H₃₉N₂O₅P; calc: C 61,78; H 8,43; N 6,00. Enc: C 61,61; H 8,50; N 5,83.



Hidrocloruro del ácido (2S,4R)-2-amino-4-fenil-4-fosfono-2-metilbutanoico (a-10). Se siguió el procedimiento general 9 a partir de *ta-11* (500 mg, 1,1 mmol). La hidrólisis se completó en 30 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 315 mg de **a-10** (95%) como un sólido blanco. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 1,35 (3 H, s); 2,32-2,61 (2 H, m); 3,04 (1 H, ddd, $J = 24,4, 10,4, 3,3$); 7,17 (5 H, s). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 21,7 (CH₃); 37,4 (CH₂); 42,0 ($J = 133,0$, CH); 61,0 ($J = 17,6$, C); 129,0 ($J = 3,3$, CH); 130,0 ($J = 3,0$, CH); 130,2 ($J = 6,3$, C); 135,9 ($J = 8,0$, C); 173,7 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 25,27. *EM (FAB, m/z, %)*: 274 ([M-HCl]H⁺, 100). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3287; 2930; 1601; 1456; 1387; 1248; 1135; 965. $[\alpha]_D^{27} = +8,1$ (c 0,4, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 230 (desc.). *Análisis Elemental*: C₁₁H₁₆NO₅P; calc: C 48,36, H 5,90, N 5,13. Enc: C 48,47, H 6,11, N 4,89.



Hidrocloruro del ácido (2S,4S)-2-amino-4-fenil-4-fosfono-2-metilbutanoico (s-10). Se siguió el procedimiento general 9 a partir de *ts-11* (500 mg, 1,1 mmol). La hidrólisis se completó en 30 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 295 mg de **s-10** (89%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 0,89 (3 H, s); 1,94-2,38 (2 H, m); 2,75 (1 H, ddd, $J = 25,3, 10,4, 2,8$); 6,67 (5 H, s). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 23,4 (CH₃); 37,4 (CH₂); 41,0 ($J = 134,7$, CH); 60,2 ($J = 17,5$, C); 128,8 ($J = 3,6$, CH); 129,5 ($J = 2,7$, CH); 130,2 ($J = 6,6$, CH); 135,1 ($J = 8,3$, C); 173,2 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 25,36. *EM (FAB, m/z, %)*: 274 ([M-HCl]H⁺, 100). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3405; 3051; 2984; 1723; 1454; 1128; 1031; 930. $[\alpha]_D^{27} = +20,6$ (c 0,8, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 235 (desc.). *Análisis Elemental*: C₁₁H₁₆NO₅P; calc: C 48,36, H 5,90, N 5,13. Enc: C 48,49, H 5,78, N 5,22.

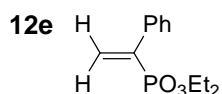


2-(2-Dietoxifosforil-2-feniletetil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropil-2-metilpirazina (*ta-11* y *ts-11*).

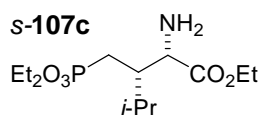
Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato **12e** (0,77 g, 3,22 mmol) y de (2*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropil-5-metilpirazina (0,88 g, 1,2 equiv). Tras la cromatografía del crudo de reacción se obtuvieron 1,29 g de una mezcla de productos de adición 1:1 *ta-11* y *ts-11* (86%) en una relación 3:1. La separación de los diastereoisómeros se llevó a cabo mediante cromatografía flash usando una mezcla de AcOEt/CH₂Cl₂ 1:4 como eluyente.

Datos para el diastereoisómero mayoritario *ta-11*, de configuración (2*S*,5*R*,2'*R*). Sólido incoloro. *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 0,57 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,89-1,04 (9 H, m); 1,28 (3 H, s); 1,25-1,35 (6 H, m); 2,11 (1 H, dsp, *J* = 6,8, 3,4); 2,35 (1 H, ddd, *J* = 14,2, 11,3, 2,9); 2,61 (1 H, dt, *J* = 14,1, 1,5); 2,72-2,93 (2 H, m); 3,36-3,54 (2 H, m); 3,67 (1 H, d; *J* = 3,0); 3,69-3,84 (1 H, m); 3,96-4,28 (4 H, m); 7,14-7,24 (5 H, m). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 13,9 (CH₃); 14,3 (CH₃); 16,1 (*J* = 6,4, CH₃); 16,4 (*J* = 6,4, CH₃); 16,7 (CH₃); 19,3 (CH₃); 28,9 (CH); 30,7 (CH₃); 40,7 (CH₂); 42,3 (*J* = 136,3, CH); 59,2 (*J* = 18,4, C); 59,7 (CH₂); 60,3 (CH₂); 60,3 (CH); 61,6 (*J* = 7,4, CH₂); 62,6 (*J* = 7,4, CH₂); 126,3 (CH); 128,1 (CH); 129,2 (*J* = 7,1, CH); 136,8 (*J* = 7,8, C); 160,3 (C); 163,9 (C). *RMN de* ³¹P (CDCl₃) δ: 21,50. *EM (FAB, m/z, %)*: 467 (MH⁺, 100). *IR (película, cm⁻¹)*: 2990; 1700; 1460; 1250; 1040. *Pf (°C)*: 65-67. [α]_D²⁵ = +21,5 (c 1,0, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₄H₃₉N₂O₅P; calc: C 61,78; H 8,43; N 6,00. Enc: C 61,99; H 8,58; N 6,32.

Datos para el diastereoisómero minoritario (*ts-11*), de configuración (2*S*,5*R*,2'*S*). Aceite incoloro. *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 0,65 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,87 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,02 (6 H, t, *J* = 6,8); 1,27-1,35 (9 H, m); 2,09-2,25 (2 H, m); 2,68-3,13 (3 H, m); 3,49-3,63 (2 H, m); 3,54 (1 H, d, *J* = 3,4); 3,76-3,89 (1 H, m); 3,98-4,22 (4 H, m); 7,19-7,21 (5 H, m). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 13,9 (CH₃); 14,5 (CH₃); 16,1 (*J* = 5,7, CH₃); 16,3 (*J* = 6,0, CH₃); 17,5 (CH₃); 19,1 (CH₃); 30,0 (CH); 31,2 (CH₃); 39,8 (CH₂); 41,2 (*J* = 137,3, CH); 56,3 (*J* = 17,0, C); 59,7 (CH₂); 60,3 (CH₂); 61,1 (CH); 61,7 (*J* = 7,4, CH₂); 62,6 (*J* = 7,1, CH₂); 127,1 (*J* = 3,5, CH); 127,7 (*J* = 2,8, CH); 129,7 (*J* = 4,2, CH); 134,8 (*J* = 7,4, C); 162,2 (C); 163,0 (C). *RMN de* ³¹P (CDCl₃) δ: 28,02. *EM (FAB, m/z, %)*: 467 (MH⁺, 100). *IR (película, cm⁻¹)*: 2990; 1700; 1460; 1250; 1040. [α]_D²³ = +71,3 (c 0,6, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₄H₃₉N₂O₅P; calc: C 61,78; H 8,43; N 6,00. Enc: C 61,56; H 8,61; N 5,98.

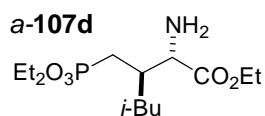


1-Feniletetilfosfonato de dietilo (12e).¹³¹ Una disolución del bisfosfonato **210** (1,41 g, 3,87 mmol) en THF (7,5 mL) se añadió sobre una suspensión de NaH (1,39 g, 80% en parafina, 4,64 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C. Tras 30 min de agitación, se permitió que el medio de reacción alcanzase temperatura ambiente y se hizo burbujear una corriente de formaldehído, generado mediante calentamiento de paraformaldehído (1,16 g, 38,7 mmol). El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se disolvió en AcOEt (40 mL) y se lavó con H₂O (40 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla 1:1 de AcOEt/hexano como eluyente. Se obtuvieron 0,81 g de **12e** (88%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,28 (6 H, t, $J = 7,1$); 3,98-4,24 (4 H, m); 6,16 (1 H, dd, $J = 45,7; 1,5$); 6,34 (1 H, dd, $J = 21,9; 1,6$); 7,30-7,35 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 16,2 ($J = 6,4$, CH₃); 62,1 ($J = 5,7$, CH₂); 127,3 ($J = 5,7$, CH); 128,1 ($J = 1,1$, CH); 128,3 (CH); 131,6 ($J = 7,8$, CH₂); 136,5 ($J = 11,7$, C); 139,6 ($J = 174,2$, C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 17,70. *IR (película, cm⁻¹)*: 2990; 1490; 1440; 1390; 1230; 960. *EM (FAB, m/z, %)*: 241 (MH⁺, 100).

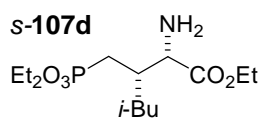


(2S,3S)-2-Amino-3-dietoxifosforilmetil-4-metilpentanoato de etilo (s-107c). Se siguió el procedimiento general 8 a partir del aducto *ts-2c* (200 mg, 0,48 mmol). La hidrólisis se completó en 15 h. La cromatografía del crudo se llevó a cabo utilizando una mezcla de AcOEt/MeOH 30:1 como eluyente. Se obtuvieron 118 mg de *s-107c* (80%) como un aceite ligeramente amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,87 (3 H, d, $J = 5,9$), 0,90 (3 H, d, $J = 5,9$); 1,24-1,36 (9 H, m); 1,55-1,85 (4 H, m); 2,00-2,30 (2 H, m); 3,97 (1 H, s ancho); 4,06-4,26 (6 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,1 (CH₃); 16,4 ($J = 5,9$, CH₃); 19,4 (CH₃); 21,7 (CH₃); 23,7 ($J = 140,7$, CH₂); 29,2 ($J = 14,4$ CH); 41,7 (CH); 56,5 (CH); 60,8 (CH₂); 61,4 ($J = 8,6$, CH₂); 61,5 ($J = 6,6$, CH₂); 175,8 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 33,19. *IR (película, cm⁻¹)*: 3480; 2990; 1740; 1250; 1030. *EM (FAB, m/z, %)*: 311 (12); 310 (MH⁺, 53); 281 (52); 221 (100); 207 (99). $[\alpha]_D^{23} = +3,2$ (c 1,8, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₃H₂₈NO₅P; calc: C 50,48; H 9,12; N 4,53. Enc: C 50,53; H 9,14; N 4,68.

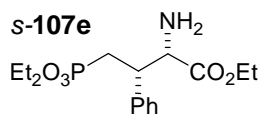
131 Tavs, P.; Weitkamp, H. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5529.



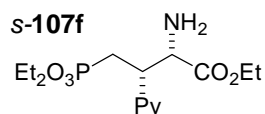
(2S,3R)-2-Amino-3-diethoxyfosforilmetil-5-metilhexanoato de etilo (a-107d). Se siguió el procedimiento general 8 a partir del aducto *ta-2d* (300 mg, 0,69 mmol). La hidrólisis se completó en 15 h. La cromatografía del crudo se realizó con una mezcla de AcOEt/MeOH 30:1 como eluyente. Se obtuvieron 186 mg de **a-107d** (83%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,91 (3 H, d, $J = 6,8$); 0,94 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,23-1,42 (10 H, m); 1,57-1,90 (6 H, m); 2,17-2,39 (1 H, m); 3,64-3,66 (1 H, m); 4,00-4,15 (4 H, m); 4,19 (2 H, c, $J = 7,0$). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,2 (CH₃); 16,4 ($J = 6,4$, CH₃); 22,0 (CH₃); 22,9 (CH₃); 25,1 (CH); 25,9 ($J = 140,5$, CH₂); 34,9 ($J = 2,8$ CH); 40,3 ($J = 5,7$, CH₂); 55,7 ($J = 11,4$, CH); 61,0 (CH₂); 61,4 ($J = 6,4$, CH₂); 61,5 ($J = 6,6$, CH₂); 175,0 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 32,34. *IR (película, cm⁻¹)*: 3460; 2990; 1700; 1250; 1040. *EM (FAB, m/z, %)*: 324 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{23} = +25,3$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis Elemental*: C₁₄H₃₀NO₅P; calc: C 52,00, H 9,35, N 4,33. Enc: C 52,04, H 9,43, N 4,12.



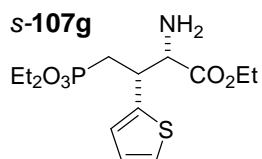
(2S,3S)-2-Amino-3-diethoxyfosforilmetil-5-metilhexanoato de etilo (s-107d). Se siguió el procedimiento general 8, la hidrólisis del aducto *ts-2d* (300 mg, 0,69 mmol) se completó en 15 h. La cromatografía del crudo se realizó con una mezcla de AcOEt/MeOH 30:1 como eluyente. Se obtuvieron 179 mg de **s-107d** (80%) como un aceite ligeramente amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,84 (3 H, d, $J = 6,3$); 0,89 (3 H, d, $J = 6,3$); 1,24-1,38 (11 H, m); 1,42-1,66 (1 H, m); 1,70 (1 H, ddd, $J = 19,5$; 15,6; 3,4); 1,90 (2 H, s ancho); 2,12 (1 H, ddd, $J = 26,0$; 15,6; 10,0); 2,42 (1 H, dsp, $J = 9,5$; 2,9); 3,94 (1 H, d, $J = 2,5$); 4,03-4,28 (6 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,2 (CH₃); 16,4 ($J = 5,0$, CH₃); 21,4 (CH₃); 23,5 (CH₃); 24,9 (CH); 26,4 ($J = 139,0$, CH₂); 34,1 (CH); 39,3 ($J = 15,6$, CH₂); 56,1 (CH); 60,9 (CH₂); 61,4 ($J = 7,1$, CH₂); 61,5 ($J = 7,1$, CH₂); 175,1 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 32,10. *IR (película, cm⁻¹)*: 3460; 2990; 1700; 1250; 1040. *EM (FAB, m/z, %)*: 324 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{26} = -3,83$ (c 0,8, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₄H₃₀NO₅P; calc: C 52,00; H 9,35; N 4,33. Enc: C 51,87; H 9,17; N 4,49.



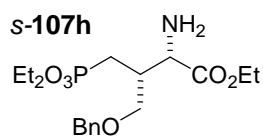
(2S,3S)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenilbutanoato de etilo (s-107e). Se siguió el procedimiento general 8 a partir del aducto *ts-2e* (510 mg, 1,12 mmol). La hidrólisis se completó en 15 h. La cromatografía del crudo se realizó con una mezcla de AcOEt/MeOH 10:1 como eluyente. Se obtuvieron 329 mg de *s-107e* (85%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,14-1,27 (9 H, m); 1,51 (2 H, s ancho); 2,15 (1 H, ddd, $J = 18,6; 15,3; 7,0$); 2,51 (1 H, ddd, $J = 19,7; 15,4; 7,4$); 3,51-3,66 (1 H, m); 4,00-4,20 (7 H, m); 7,16-7,31 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,1 (CH₃); 16,2 ($J = 6,2$, CH₃); 28,6 ($J = 140,3$ CH₂); 42,8 ($J = 2,3$ CH) 58,2 ($J = 9,9$, CH); 60,9 (CH₂); 61,3 ($J = 6,5$, CH₂); 61,5 ($J = 6,5$, CH₂); 127,3 (CH); 128,2 (CH); 128,3 (CH); 139,1 ($J = 10,6$, C); 174,1 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 30,57. *IR (película, cm⁻¹):* 3480; 2990; 1740; 1250; 1030. *EM (FAB, m/z, %):* 344 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{20} = +9,4$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis elemental:* C₁₆H₂₆NO₅P; calc: C 55,97; H 7,63; N 4,08. Enc: C 55,77; H 7,66; N 4,23.



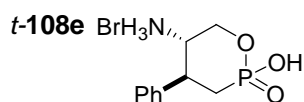
(2S,3S)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-(3-piridil)butanoato de etilo (s-107f). Se siguió el procedimiento general 8 a partir del aducto *ts-2f* (300 mg, 0,66 mmol). La hidrólisis se completó en 15 h. La cromatografía del crudo se realizó con una mezcla de AcOEt/metanol 20:1 como eluyente. Se obtuvieron 171 mg de *s-107f* (75%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,18-1,29 (9 H, m); 1,60 (2 H, s ancho); 2,18 (1 H, ddd; $J = 18,6; 15,6; 6,8$); 2,52 (1 H, ddd, $J = 18,6; 15,1; 7,8$); 3,49-3,70 (1 H, m); 3,93-4,16 (7 H, m); 7,23 (1 H, dd, $J = 7,8; 4,9$); 7,65 (1 H, dt, $J = 7,8; 1,9$); 8,44-8,50 (2 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,2 (CH₃); 16,3 ($J = 6,4$, CH₃); 28,6 ($J = 140,5$, CH₂); 40,6 (CH); 57,6 ($J = 9,9$, CH); 61,3 (CH₂); 61,6 ($J = 2,8$, CH₂); 61,7 ($J = 2,8$, CH₂); 123,1 (CH); 135,0 ($J = 11,4$, C); 135,9 (CH); 148,7 (CH); 149,8 CH); 173,6 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 29,75. *IR (película):* 3400; 3000; 1750; 1230; 1040. *EM (FAB, m/z, %):* 345 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{25} = +8,4$ (c 0,9, CH₂Cl₂). *Análisis elemental:* C₁₅H₂₅N₂O₅P; calc: C 52,32; H 7,32; N 8,14. Enc: C 52,57; H 7,18; N 8,35.



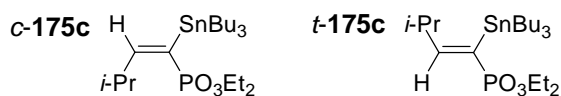
(2S,3S)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-(2-tienil)butanoato de etilo (s-107g). Se siguió el procedimiento general 8 a partir del aducto *ts-2g* (316 mg, 0,7 mmol). La hidrólisis se completó en 15 h. La cromatografía del crudo se realizó con una mezcla de AcOEt/MeOH 96:4 como eluyente. Se obtuvieron 200 mg de *s-107g* (83%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,21-1,31 (9 H, m); 1,58 (2 H, s ancho); 2,21 (1 H, ddd; $J = 18,3; 15,4; 6,1$); 2,52 (1 H, ddd, $J = 17,7; 15,3; 8,2$); 3,92-4,18 (8 H, m); 6,85-6,93 (2 H, m); 7,16 (1 H, d, $J = 4,9$). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,1 (CH₃); 16,3 ($J = 5,7$, CH₃); 30,3 ($J = 139,1$, CH₂); 38,8 (CH); 57,7 ($J = 7,8$, CH); 61,1 (CH₂); 61,5 (CH₂); 61,6 (CH₂); 61,8 (CH₂); 124,5 (CH); 125,6 (CH); 126,4 (CH); 141,7 ($J = 14,2$, C); 173,8 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 27,37. *IR (película, cm⁻¹)*: 3420; 2960; 1730; 1240; 1030. *EM (FAB, m/z, %)*: 350 (MH⁺, 100); 351 ([M+2]⁺, 18). $[\alpha]_D^{22}$: +5,0 (c 0,9, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₄H₂₄NO₅PS; calc: C 48,13; H 6,92; N 4,01. Enc: C 48,01; H 6,81; N 4,22.



(2S,3R)-2-Amino-3-benciloximetil-4-dietoxifosforilbutanoato de etilo (s-107h). Se siguió el procedimiento general 8 a partir del aducto *ts-2h* (370 mg, 0,74 mmol). la hidrólisis se completó en 15 h. La cromatografía del crudo se realizó con una mezcla de AcOEt/metanol 30:1 como eluyente permitió obtener 248 mg de *s-107h* (86%) como un aceite ligeramente amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,20 (3 H, t, $J = 7,3$); 1,31 (6 H, t, $J = 7,1$); 1,62 (2 H, s ancho); 1,75-2,11 (2 H, m); 2,63-2,78 (1 H, m); 3,47 (2 H, d, $J = 6,4$); 3,76 (1 H, d, $J = 3,9$); 4,02-4,23 (6 H, m); 4,42 (2 H, s); 7,25-7,38 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,1 (CH₃); 16,4 ($J = 6,4$, CH₃); 24,6 ($J = 141,2$, CH₂); 36,8 (CH); 55,2 ($J = 7,8$ CH); 60,9 (CH₂); 61,5 ($J = 2,8$, CH₂); 61,7 ($J = 2,8$, CH₂); 69,6 ($J = 13,5$, CH₂); 73,1 (CH₂); 127,6 (CH); 128,2 (CH); 138,0 (C); 175,0 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 31,54. *IR (película cm⁻¹)*: 3400; 3000; 1750; 1230; 1030. *EM (FAB, m/z, %)*: 389 (18); 388 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{22}$: +16,7 (c 1,4, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₈H₃₀NO₆P; calc: C 55,80; H 7,81; N 3,62. Enc: C 55,95; H 7,66; N 3,41.



Hidrobromuro del (4*S*,5*S*)-(5-amino-4-fenil-2-hidroxi-2-oxo-1,2-oxafosforinano (*t*-108e). Sobre una disolución del oxafosforinano *t*-239 (70 mg, 0,2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 mL) enfriada a 0 °C se añadió TMSBr (0,17 mL, 1,3 mmol). Tras 26 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió MeOH (0,5 mL) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (RP-18) utilizando H₂O como eluyente. Se obtuvieron 44 mg de *t*-108e (73%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ: 1,80-1,93 (2 H, m, CH₂P); 3,02-3,20 (1 H, m, CHPh); 3,54 (1 H, dt, *J* = 11,0; 4,3, CHNH₂); 4,05 (1 H, ddd, *J* = 22,0, 11,0; 4,3, H-6 ax); 4,12 (1 H, ddd, *J* = 20,3; 11,0; 4,9, H-6 ec); 7,24 (5 H, m, Ph). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ: 31,3 (*J* = 121,3, CH₂P); 45,3 (*J* = 5,2, CHPh); 53,1 (*J* = 2,2, CHNH₂); 66,6 (*J* = 5,2, CH₂O); 128,4 (CH Ar); 129,3 (CH Ar); 130,4 (CH Ar); 140,3 (*J* = 15,2, C Ar). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ: 20,03. *IR (KBr, cm⁻¹):* 3400; 3020; 1600; 1250; 1080. *EM (FAB, m/z, %):* 228 ([M-HBr]H⁺, 16). [α]_D²⁰ = +7,8 (c 0,7, H₂O). El oxafosforinano en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C):* 230 (desc.). *Análisis elemental:* C₁₀H₁₄NO₃P; calc: C 52,86; H 6,21; N 6,17. Enc: C 52,66; H 6,03; N 6,25.

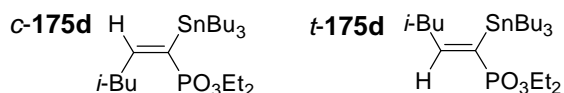


1-Tributylestannil-3-metil-1-butenilfosfonato de dietilo (*c*-175c, *t*-175c).^{107b} Se siguió el procedimiento general 2 a partir de isobutiraldehído (0,55 mL, 440 mg, 6,1 mmol) y de SnBu_3Cl (3,97 g, 12,2 mmol). Para la cromatografía se utilizó una mezcla AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente. Se obtuvieron 1,78 g de una mezcla 4:1 de *c*-175c y *t*-175c (60%) como un aceite incoloro. La separación de los isómeros *c*-175c y *t*-175c se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:4 a 1:2.

Datos para el diastereoisómero *c*-175c, de configuración *E*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,89 (12 H, t, $J = 7,1$); 0,97-1,02 (10 H, m); 1,22-1,37 (12 H, m); 1,40-1,58 (5 H, m); 3,23-3,41 (1 H, m); 4,03 (4 H, q, $J = 7,1$); 6,26 (1 H, dd, $J = 64,5$; 9,9). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 10,6 (CH_2); 13,7 (CH_3); 16,4 ($J = 6,4$, CH_3); 22,2 (CH_3); 22,3 (CH_3); 27,2; (CH_2); 28,8 (CH_2); 33,1 ($J = 13,0$, CH); 60,7 ($J = 5,7$, CH_2); 127,2 ($J = 134,9$, C); 168,9 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 23,73 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 126,3$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 131,4$). *IR* (película, cm^{-1}): 2957; 1870; 1591; 1464; 1226; 1045; 1030. *EM* (FAB, m/z , %): 495 (M^+ , 3); 439 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]\text{H}^+$, 100).

Datos para el diastereoisómero *t*-175c, de configuración *Z*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,88 (12 H, t, $J = 7,1$); 0,94-1,06 (10 H, m); 1,22-1,36 (12 H, m); 1,40-1,56 (5 H, m); 2,16-2,39 (1 H, m); 3,98-4,06 (4 H, m); 7,12 (1 H, dd, $J = 31,6$; 10,0). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 11,3 (CH_2); 13,6 (CH_3); 16,3 ($J = 6,4$, CH_3); 22,1 (CH_3); 28,9 (CH_2); 27,8 (CH_2); 36,4 ($J = 29,8$, CH); 60,9 ($J = 5,7$, CH_2); 125,5 ($J = 150$, C); 168,0 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 27,03 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 117,0$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 123,8$). *IR* (película, cm^{-1}): 2960; 2870; 1591; 1464; 1226; 1054; 1030. *EM* (FAB, m/z , %): 495 (M^+ , 3); 439 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]\text{H}^+$, 100).

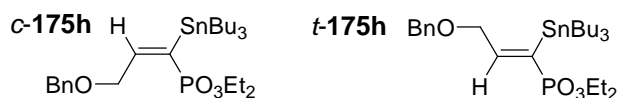
107 (b) Mimouni, N.; Al Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synthetic Commun.* **1995**, 25; 1921.



1-Tributylestannil-4-metil-1-pentenilfosfonato de dietilo (*c*-175d y *t*-175d). Se siguió el procedimiento general 2 a partir de isovaleraldehído (0,52 g, 6 mmol) y de SnBu_3Cl (3,9 g, 12 mmol). Para la cromatografía se utilizó una mezcla AcOEt/hexanos 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 1,53 g de una mezcla 3:2 de *c*-175d y *t*-175d (50%) como un aceite incoloro. La separación de los isómeros *c*-175d y *t*-175d se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:8 a 1:4.

Datos para el diastereoisómero *c*-175d, de configuración *E*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,85-1,00 (20 H, m); 1,22-1,60 (19 H, m); 1,72 (1 H, sp, $J = 6,8$); 2,50 (2 H, td, $J = 7,1$; 3,4); 4,00 (4 H, q, $J = 7,1$); 6,50 (1 H, dt, $J = 64,9$; 7,1). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 10,6 (CH_2); 13,7 (CH_3); 16,6 ($J = 6,4$ CH_3); 27,3 (CH_2); 28,9 (CH_2); 22,2 (CH_3); 28,6 (CH); 42,9 ($J = 12,8$ CH_2); 60,7 ($J = 5,7$ CH_2); 131,4 ($J = 134,1$, C); 161,8 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 23,47 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 126,3$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 132,2$). *IR* (película, cm^{-1}): 3453; 2957; 1586; 1234; 1464; 1050; 1030. *EM* (FAB, m/z , %): 509 (M^+ , 3); 453 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]\text{H}^+$, 100); 451 (88); 449 (59).

Datos para el diastereoisómero *t*-175d, de configuración *Z*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,85-1,06 (20 H, m); 1,22-1,57 (19 H, m); 1,74 (1 H, sp, $J = 6,8$); 2,09 (2 H, td, $J = 6,8$; 2,9); 3,93-4,10 (4 H, m); 7,36 (1 H, dt, $J = 32,2$; 6,8). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 11,3 (CH_2); 13,6 (CH_3); 16,3 ($J = 6,4$ CH_3); 22,5 (CH_3); 27,2 (CH_2); 28,2 (CH); 28,9 (CH_2); 45,4 ($J = 29,1$ CH_2); 60,9 ($J = 5,7$ CH_2); 131,4 ($J = 132,7$, C); 161,3 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 26,55 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 118,6$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 124,6$). *IR* (película, cm^{-1}): 3387; 2957; 1589; 1240; 1464; 1031. *EM* (FAB, m/z , %): 509 (M^+ , 6); 453 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]\text{H}^+$, 100); 451 (87); 449 (57).

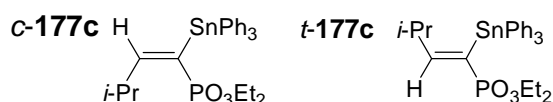


3-Benciloxi-1-tributylestannil-1-propenilfosfonato de dietilo (*c*-**175h** y *t*-**175h**).

Se siguió el procedimiento general 2 a partir de benciloxietanal (0,67 g, 4,5 mmol) y de SnBu_3Cl (2,93 g, 9 mmol). Cuando, de acuerdo con el procedimiento general, la reacción se detuvo a 0 °C, se obtuvieron 1,29 g de una mezcla 1:10 de *c*-**175h** y *t*-**175h** (50%) como un aceite amarillo. Cuando la reacción se detuvo a -30 °C se obtuvieron 1,3 g de una mezcla 1:4 de *c*-**175h** y *t*-**175h** (50%). La separación de los isómeros *c*-**175h** y *t*-**175h** se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 2:1 de AcOEt/hexanos.

Datos para el diastereoisómero *c*-**175h**, de configuración *E*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,86-1,03 (16 H, m); 1,23-1,37 (14 H, m); 1,41-1,59 (6 H, m); 4,00 (4 H, q, $J = 7,1$); 4,52-4,59 (4 H, m); 6,69 (1 H, dt, $J = 64,8; 5,1$); 7,25-7,38 (5 H, m). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 10,6 (CH_2); 13,6 (CH_3); 16,4 ($J = 6,4$ CH_3); 27,3 (CH_2); 28,8 (CH_2); 60,9 ($J = 4,9$, CH_2); 70,8 ($J = 13,5$, CH_2); 72,8 (CH_2); 127,7 (CH); 127,9 (CH); 128,4 (CH); 132,6 ($J = 133,4$, C); 138,1 (C); 158,5 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 22,70 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 107,7$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 112,7$). *IR* (película, cm^{-1}): 2980; 2940; 2890; 1600; 1460; 1400; 1380; 1250; 1060; 1030. *EM* (*FAB*, m/z , %): 575 (MH^+ , 4); 574 (M^+ , 2); 517 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]\text{H}^+$, 100); 515 (78).

Datos para el diastereoisómero *t*-**175h**, de configuración *Z*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,83-1,02 (15 H, m); 1,23-1,60 (18 H, m); 3,95-4,15 (6 H, m); 4,53 (2 H, s); 7,25-7,34 (5 H, m); 7,44 (1 H, dt, $J = 33,2; 5,4$). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 11,6 (CH_2); 13,6 (CH_3); 16,3 ($J = 6,4$ CH_3); 27,2 (CH_2); 28,8 (CH_2); 61,1 ($J = 5,7$, CH_2); 71,7 ($J = 34,1$, CH_2); 72,9 (CH_2); 127,9 (CH); 128,4 (CH); 133,0 ($J = 132,7$, C); 137,4 (C); 156,7 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 23,77 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 102,9$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 107,9$). *IR* (película, cm^{-1}): 3420; 2980; 2940; 2890; 2880; 1600; 1460; 1400; 1380; 1250; 1060; 1030. *EM* (*FAB*, m/z , %): 575 (MH^+ , 4); 574 (M^+ , 2); 517 ($[\text{MH}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 100); 515 (78).

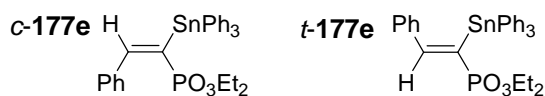


1-Trifenilestannil-3-metil-1-butenilfosfonato de dietilo (177c).^{107b} Se siguió el procedimiento general 2 a partir de isobutiraldehído (0,23 mL, 0,19 g, 2,6 mmol) y Ph_3SnCl (2 g, 5,2 mmol). Para la cromatografía se utilizó una mezcla AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente. Se obtuvieron 1,29 g de una mezcla 1:1 de $c\text{-177c}$ y $t\text{-177c}$ (90%) como un aceite incoloro. La separación de los isómeros $c\text{-177c}$ y $t\text{-177c}$ se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos 1:2 a 1:1.

Datos para el diastereoisómero $c\text{-177c}$, de configuración *E*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,99-1,99 (12 H, m); 3,34-3,49 (1 H, m); 3,74-3,96 (4 H, m); 6,49 (1 H, dd, $J = 61,0; 10,3$); 7,21-7,74 (15 H, m). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 15,8 ($J = 6,5$, CH_3); 21,9 (CH_3); 22,0 (CH_3); 33,4 ($J = 12,3$, CH); 61,0 ($J = 5,9$, CH_2); 125,6 ($J = 143$, C); 128,0 (CH); 128,3 (CH); 128,7 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 137,1 (CH); 137,2 (CH); 137,4 (CH); 137,6 (CH); 138,5 (C); 172,4 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 21,94 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 170,4$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 178,8$). *IR* (película, cm^{-1}): 3064; 2980; 1587; 1480; 1430; 1236; 1030. *EM* (*FAB*, m/z , %): 479 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6]\text{H}^+$, 100).

Datos para el diastereoisómero $t\text{-177c}$, de configuración *Z*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,80 (6 H, d, $J = 6,4$); 1,07 (6 H, t, $J = 7,1$); 2,29-2,42 (1 H, m); 3,72-4,00 (4 H, m); 7,28-7,76 (16 H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 16,0 ($J = 6,4$, CH_3); 21,4 (CH_3); 21,5 (CH_3); 36,4 ($J = 27,0$, CH); 61,2 ($J = 6,4$, CH_2); 125,8 ($J = 147$, C); 127,9 (CH); 128,4 (CH); 128,9 (CH); 136,5 (CH); 136,9 (CH); 137,3 (CH); 138,7 (C); 170,3 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 24,39 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 154,3$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 161,6$). *IR* (película, cm^{-1}): 3060; 2990; 1595; 1470; 1420; 1230; 1030. *EM* (*FAB*, m/z , %): 479 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]\text{H}^+$, 100). *Pf* ($^\circ\text{C}$): 90-92.

107 (b) Mimouni, N.; Al Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synthetic Commun.* **1995**, 25; 1921.

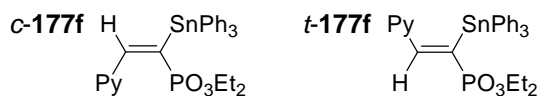


2-Fenil-1-trifenilestanniletenilfosfonato de dietilo (*c*-177e y *t*-177e).^{107b} Se siguió el procedimiento general 2 a partir de benzaldehído (1 mL, 1,06 g, 10 mmol) y de Ph_3SnCl (7,71 g, 20 mmol). Para la cromatografía se utilizó una mezcla AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente. Se obtuvieron 4,47 g de una mezcla 12:1 de *c*-177e y *t*-177e (76%) como un sólido blanco. La separación de los isómeros *c*-177e y *t*-177e se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos 1:2 a 1:1.

Datos para el diastereoisómero *c*-177e, de configuración *E*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,88 (6 H, t, $J = 6,9$); 3,69-3,81 (4 H, m); 7,33-7,44 (13 H, m); 7,63-7,71 (8 H, m). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 15,7 ($J = 6,6$, CH_3); 61,7 ($J = 5,9$, CH_2); 128,0 (CH); 128,6 (CH); 129,5 (CH); 129,6 (CH); 131,6 ($J = 145,5$, C); 136,9 (CH); 137,3 (CH); 137,5 (C); 137,5 ($J = 8,5$, C); 138,4 (C); 138,5 (C); 159,6 ($J = 1,4$, CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 21,17 ($J_{31\text{P}17\text{Sn}} = 148,4$; $J_{31\text{P}19\text{Sn}} = 155,1$). *IR* (película, cm^{-1}): 2990; 2901; 1650; 1400; 1230; 1050. *EM* (*FAB*, m/z , %): 513 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]\text{H}^+$, 100). *Pf* ($^\circ\text{C}$): 78-80.

Datos para el diastereoisómero *t*-177e, de configuración *Z*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,09 (6 H, t, $J = 7,1$); 3,79-3,99 (4 H, m); 6,93-7,07 (3 H, m); 7,23-7,33 (12 H, m); 7,40-7,47 (4 H, m); 8,65 (1 H, d, $J = 32,2$). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 16,6 ($J = 7,1$ CH_3); 61,5 ($J = 6,4$, CH_2); 127,7 (CH); 128,1 (CH); 128,2 (CH); 128,3 (CH); 128,7 (CH); 128,8 (CH); 129,1 (CH); 131,5 ($J = 140,5$, C); 136,5 (CH); 136,9 (CH); 137,3 (CH); 139,9 ($J = 2,2$, C); 137,9 ($J = 29,8$, C); 160,3 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 24,71 ($J_{31\text{P}17\text{Sn}} = 131,4$; $J_{31\text{P}19\text{Sn}} = 138,2$). *IR* (película, cm^{-1}): 2990; 1650; 1400; 1230; 1050. *EM* (*FAB*, m/z , %): 513 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]\text{H}^+$, 100).

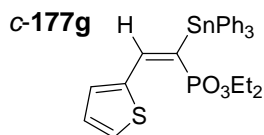
107 (b) Mimouni, N.; Al Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synthetic Commun.* **1995**, 25; 1921.



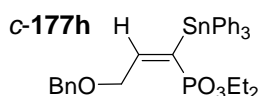
1-Trifenilestannil-2-(3-piridil)etenilfosfonato de dietilo (*c*-177f y *t*-177f). Se siguió el procedimiento general 2 a partir de 3-piridincarbaldéido (0,86 g, 8 mmol) y de Ph_3SnCl (6,17 g, 16 mmol). Para la cromatografía se utilizó AcOEt al 5% en MeOH como eluyente. Se obtuvieron 3,02 g de una mezcla 8:1 de *c*-177f y *t*-177f (64%) como un sólido amarillo. La separación de los isómeros *c*-177f y *t*-177f se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt al 2% en MeOH a AcOEt al 3% en MeOH.

Datos para el diastereoisómero *c*-177f, de configuración *E*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,92 (6 H, t, $J = 7,3$); 3,63-3,93 (4 H, m); 7,30-7,82 (17 H, m); 8,27 (1 H, dt, $J = 8,3$; 2,0); 8,54 (1 H, dd, $J = 4,9$; 1,5); 8,61 (1 H, d, $J = 2,4$). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 15,7 ($J = 6,4$, CH_3); 61,8 ($J = 5,7$, CH_2); 122,9 (CH); 128,0 (CH); 128,6 (CH); 129,2 (CH); 131,5 ($J = 138,5$, C); 132,2 (C); 133,0 ($J = 13,5$, C); 134,4 (C); 136,4 (CH); 136,7 (CH); 137,1 (CH); 137,5 (CH); 137,7 (CH); 144,3 (CH); 149,5 (CH); 150,3 (CH); 155,0 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 20,31 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 139,4$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 145,4$). *IR* (película, cm^{-1}): 3060; 3000; 2920; 1590; 1440; 1250; 1040. *EM* (*FAB*, m/z , %): 591 (MH^+ , 82); 593 (24); 514 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]\text{H}^+$, 100).

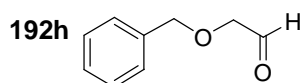
Datos para el diastereoisómero *t*-177f, de configuración *Z*. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,08 (6 H, t, $J = 6,8$); 3,81-3,97 (4 H, m); 6,76 (1 H, dd, $J = 7,8$; 4,9); 7,29-7,77 (16 H, m); 8,21 (1 H, dd, $J = 4,9$; 1,5); 8,49 (1 H, m); 8,70 (1 H, s). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 16,0 ($J = 6,4$, CH_3); 61,6 ($J = 6,4$, CH_2); 122,5 (CH); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 128,6 (CH); 128,9 (CH); 129,2 (C); 133,5 ($J = 29,8$, C); 134,8 (C); 136,3 (CH); 136,7 (CH); 137,4 (CH); 137,7 (C); 149,1 (CH); 149,6 (CH); 156,3 (CH). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3): 21,42 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 119,7$; 21,42, d, $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 125,4$). *IR* (película, cm^{-1}): 3060; 3000; 2920; 1590; 1440; 1250; 1040. *EM* (*FAB*, m/z , %): 591 (MH^+ , 82); 593 (M^+ , 24); 514 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]\text{H}^+$, 100).



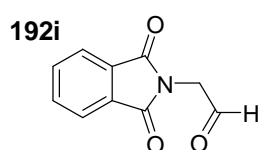
(E)-1-Trifenilestannil-2-(2-tienil)etenilfosfonato de dietilo (c-177g). Se siguió el procedimiento general 2 a partir 2-tienilcarbaldehído (0,58 g, 5,2 mmol) y Ph_3SnCl (4 g, 10,4 mmol). Para la cromatografía se utilizó una mezcla AcOEt /hexanos 1:1 como eluyente. Se obtuvieron 1,86 g de **c-177g** (60%) como un sólido amarillo. *RMN de ^1H (CDCl_3)* δ : 1,03 (6 H, t, $J = 7,1$); 3,80-4,00 (4 H, m); 7,04 (1 H, dd, $J = 4,9$; 3,9); 7,33-7,74 (18 H, m). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)* δ : 15,8 ($J = 6,4$, CH_3); 61,7 ($J = 5,9$, CH); 125,8 ($J = 146,9$, C); 127,5 (CH); 128,0 (CH); 129,1 (CH); 130,2 (CH); 132,7 (CH); 136,8 (CH); 137,1 (CH); 137,5 (CH); 138,2 (C); 140,1 ($J = 15,6$, C); 149,5 (CH). *RMN de ^{31}P (CDCl_3)* δ : 21,10 ($J_{31\text{P}17\text{Sn}} = 138,2$; $J_{31\text{P}19\text{Sn}} = 145,0$). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050; 2990; 1580; 1430; 1230. *EM (IE, m/z , %)*: 596 (MH^+ , 2); 519 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 80); 197 (100); 109 (53); 78 (92). *Pf ($^\circ\text{C}$)* = 91-93.



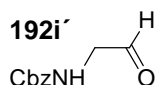
(E)-2-Benciloxi-1-trifenilestannil-1-propenilfosfonato de dietilo (c-177h). Se siguió el procedimiento general 2 a partir benciloxietanal (390 mg, 2,6 mmol) y SnPh_3Cl (2 g, 5,2 mmol). Para la cromatografía se utilizó una mezcla de AcOEt /hexanos en relación 2:1 y se obtuvieron 491 mg de **c-177h** (30%) como un aceite incoloro. *RMN de ^1H (CDCl_3)* δ : 1,02 (6 H, t, $J = 2,4$); 3,76-3,97 (4 H, m); 4,5 (2 H, s); 4,58-4,67 (2 H, m); 6,80 (1 H, dt, $J = 61,5$; 5,1); 7,21-7,72 (20 H, m). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)* δ : 15,9 ($J = 6,4$, CH_3); 61,4 ($J = 5,7$, CH_2); 61,7 (CH_2); 71,3 (CH_2); 73,0 ($J = 16,3$, CH_2); 127,7 (CH); 127,9 (CH); 128,3 (CH); 128,5 (CH); 129,1 (CH); 132,0 (C); 136,7 (CH); 137,1 (CH); 137,5 (CH); 137,7 (C); 137,9 (C); 162,1 (CH). *RMN de ^{31}P (CDCl_3)* δ : 18,65 ($J_{31\text{P}17\text{Sn}} = 148,0$; $J_{31\text{P}19\text{Sn}} = 154,1$). *IR (película, cm^{-1})*: 3065; 1600; 1430; 1231; 1023. *EM (FAB, m/z , %)*: 634 (MH^+ , 5); 557 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]\text{H}^+$, 100).



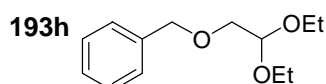
Benciloxietanal (192h). Una disolución del acetal **193h** (3,5 g, 15,6 mmol) en THF (50 mL) y HCl 2 N (50 mL) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃, se eliminó el THF a presión reducida y se extrajo con AcOEt (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 2,1 g de **192h** (91%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 4,11 (2 H, s); 4,64 (2 H, s); 7,34-7,40 (5 H, m); 9,74 (1 H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 73,6 (CH₂); 75,3 (CH₂); 128,0 (CH); 128,2 (CH); 128,6 (CH); 137,5 (C); 200,4 (CH). *EM (FAB, m/z, %)*: 151 (MH⁺, 100).



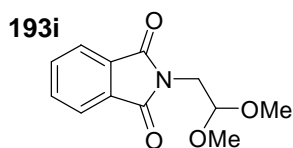
(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)etalanal (192i). Una disolución del acetal **193i** (2 g, 8,5 mmol) en THF (4 mL) y HCl 5 N (4 mL) se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se neutralizó con NaHCO₃, se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2 como eluyente. Se obtuvieron 1,57 g de **192i** (98%) como un sólido blanco. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 4,57 (2 H, s); 7,70-7,94 (4 H, m); 10,11 (1 H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 47,3 (CH₂); 123,6 (CH); 134,3 (C); 134,8 (CH); 168,2 (C); 193,6 (CH). *IR (KBr cm⁻¹)*: 3460; 2950; 2890; 1780; 1720; 1700; 1460, 1400. *EM (FAB, m/z, %)*: 190 (MH⁺, 100). *Pf* (°C): 110-113.



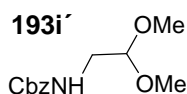
N-Benciloxycarbonilaminoetanal (192i'). Una disolución del acetal **193i'** (500 mg, 2,1 mmol) en THF (5 mL) y HCl 2 N (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida hasta que el volumen disminuyó a la mitad del inicial. La disolución resultante se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 289 mg de **192i'** (73%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 4,10 (2 H, s); 5,12 (2 H, s); 5,56 (1 H, s ancho); 7,34 (5 H, s); 9,60 (1 H). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 51,5 (CH₂); 67,1 (CH₂); 128,0 (CH); 128,2 (CH); 128,5 (CH); 135,9 (C); 158,9 (C); 193,6 (CH). *IR (KBr cm⁻¹)*: 3320; 1750; 1540, 1250. *EM (FAB, m/z, %)*: 194 (MH⁺, 100).



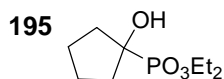
Acetal dietílico delenciloxietanal (193h). Sobre una suspensión de NaH (1,4 g, 80% en parafina, 46,6 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C, se añadió lentamente, una disolución de alcohol bencilico (5 g, 46,3 mmol) en THF (20 mL). Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió el acetal dietílico del bromoacetaldehído (7,6 g, 38,6 mmol) y la mezcla resultante se llevó a ebullición durante 13 h. Transcurrido ese tiempo el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió H₂O (100 mL) al residuo y se extrajo con AcOEt (3 x 150 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:10. Se obtuvieron 7 g de **193h** (81%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 1,23 (6 H, t, *J* = 6,8); 3,50-3,78 (4 H, m); 3,53 (2 H, d, *J* = 5,4); 4,60 (2 H, s); 4,68 (1 H, t, *J* = 5,4); 7,28-7,37 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 15,5 (CH₃); 61,7 (CH₂); 68,9 (CH₂); 74,8 (CH₂); 101,8 (CH); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 137,4 (C). *EM (FAB, m/z, %)*: 225 (MH⁺, 40); 197 (100).



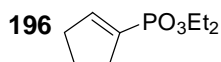
Acetal dimetílico del (1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)etanal (193i). En un matraz de fondo redondo provisto de un Dean-Stark se calentó a ebullición durante 6 h una disolución de anhídrido ftálico (1,7 g, 11,4 mmol) y 2,2-dimetoxietilamina (1,2 g, 11,4 mmol) en tolueno (200 mL). Tras la eliminación del disolvente a presión reducida el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2 como eluyente. Se obtuvieron 2,41 g de **193i** (90%) como un sólido blanco. *RMN de ^1H (CDCl_3)* δ : 3,38 (6 H, s); 4,38 (2 H, d, $J = 5,6$); 4,77 (1 H, t, $J = 5,9$); 7,67-7,90 (4 H, m). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)* δ : 41,0 (CH_2); 53,1 (CH_3); 102,9 (CH); 127,8 (CH); 132,1 (CH); 134,3 (C); 178,9 (C). *IR (KBr, cm^{-1}):* 2840; 1770; 1720; 1470; 1430; 1400; 1130; 1060. *EM (FAB, m/z , %):* 236 (MH^+ , 12). *Pf ($^\circ\text{C}$):* 108-110.



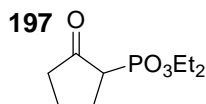
Acetal dimetílico del *N*-benciloxicarbonilaminoetanal (193i'). Una suspensión de 2,2-dimetoxietilamina (1 g, 9,5 mmol), cloroformiato de bencilo (1,8 g, 10,6 mmol), K_2CO_3 (1,31 g, 9,5 mmol) y NaHCO_3 (0,8 g, 9,5 mmol) en una mezcla de dioxano (16 mL) y H_2O (16 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el dioxano bajo presión reducida y el residuo se extrajo con Et_2O (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt /hexanos 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 1,92 g de **193i'** (85%) como un aceite incoloro. *RMN de ^1H (CDCl_3)* δ : 3,29-3,37 (8 H, m); 4,37 (1 H, t, $J = 5,4$); 5,00 (1 H, s ancho); 5,09 (2 H, s); 7,34-7,40 (5 H, m). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)* δ : 42,5 (CH_2); 53,4 (CH_3); 66,8 (CH_2); 102,8 (CH); 128,1 (CH); 128,5 (CH); 136,4 (C); 156,4 (C). *IR (KBr cm^{-1}):* 3340; 1710; 1720; 1530. *EM (FAB, m/z , %):* 240 (MH^+ , 34); 208 (100).



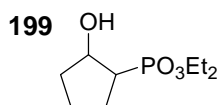
1-Hidroxiciclopentilfosfonato de dietilo (195). Sobre una suspensión de NaH (420 mg, 80% en parafina, 14 mmol) en THF (30 mL) enfriada a 0 °C, se añadió fosfito de dietilo (3,26 g, 23,6 mmol). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente se enfrió nuevamente, se añadió una disolución de ciclopentanona (2 g, 23,6 mmol) en THF (10 mL) y se mantuvo la agitación durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, al residuo se le añadió H₂O (20 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 95:5 como eluyente. Se obtuvieron 2,49 g de **195** (80%) como un sólido blanco. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 1,30 (6 H, t, *J* = 7,1); 1,61-2,07 (8 H, m); 3,50 (1 H, s ancho); 4,15 (4 H, q, *J* = 7,2). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 16,4 (*J* = 4,9, CH₃); 24,0 (*J* = 12,8, CH₂); 36,5 (*J* = 8,51, CH₂); 62,5 (*J* = 7,8, CH₂); 78,8 (*J* = 168,2, C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ: 27,6. *IR (película, cm⁻¹)*: 3300; 2990; 1230; 1030. *EM (FAB, m/z, %)*: 224 (10); 223 (MH⁺, 100); 205 (33).



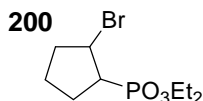
1-Ciclopentenilfosfonato de dietilo (196). Sobre una disolución de **195** (1,7 g, 7,7 mmol) y piridina (15 mL) enfriada a 0 °C se añadió SOCl₂ (2,47 mL, 4,03 g, 33,9 mmol). Tras 24 h de agitación a temperatura ambiente se vertió la mezcla de reacción sobre HCl 1 N (40 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando AcOEt como eluyente. Se obtuvo 1 g de **196** (65%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 1,25 (6 H, t, *J* = 7,1); 1,90 (2 H, q, *J* = 7,6); 2,37-2,58 (4 H, m); 4,01 (4 H, q, *J* = 7,2); 6,58 (1 H, dt, *J* = 11,4; 1,8). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 16,3 (*J* = 6,3, CH₃); 23,6 (*J* = 12,4, CH₂); 33,1 (*J* = 14,2, CH₂); 34,2 (*J* = 21,3, CH₂); 61,5 (*J* = 5,6, CH₂); 132,3 (*J* = 189,2, C); 147,8 (*J* = 14,6, CH). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ: 17,69. *IR (película, cm⁻¹)*: 2990; 2900; 1600; 1450; 1390; 1230; 1020. *EM (IE, m/z, %)*: 204 (M⁺, 2); 84 (100).



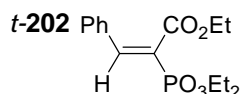
2-Oxociclopentilfosfonato de dietilo (197).¹²⁸ Sobre una disolución de diisopropilamina (6,2 mL, 43,5 mmol) en THF (75 mL), enfriada a 0 °C, se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,1 M en hexanos, 21,3 mL, 44,7 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió ciclopentanona (3,32 g, 39,5 mmol) disuelta en THF (7 mL). Tras 40 min de agitación a esa temperatura se añadió CIPO₂Et₂ (6,81 g, 43,5 mmol) y se permitió que el medio de reacción alcanzase temperatura ambiente. Transcurridas 2 h la reacción se detuvo mediante la adición de AcOH 1 M en THF (40 mL) y la mezcla resultante se filtró a través de celita y se lavó con THF. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se agitó en un matraz abierto al aire durante 15 h. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:1 a 8:1. Se obtuvieron 3,73 g de **197** (43%) como un aceite incoloro y 260 mg de ciclopentenilfosfato de dietilo (3%). Datos espectroscópicos para **197**: *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 1,34 (6 H, t, *J* = 7,1); 1,80-2,39 (6 H, m); 2,61-2,82 (1 H, m); 4,05-4,24 (4 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 16,3 (*J* = 5,7, CH₃); 21,6 (*J* = 8,5, CH₂); 25,4 (*J* = 2,1, CH₂); 38,9 (*J* = 2,8, CH₂); 46,9 (*J* = 137,7 CH); 62,1 (*J* = 6,4, CH₂); 62,5 (*J* = 6,4, CH₂); 121,1 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ: 23,53. *EM (FAB, m/z, %)*: 221 (MH⁺, 100).



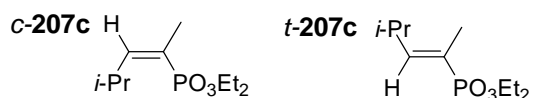
2-Hidroxiciclopentilfosfonato de dietilo (199). Sobre una disolución del oxociclopentilfosfonato **197** (2,13 g, 9,7 mmol) en THF (60 mL), enfriada a 0 °C, se añadió lentamente NaBH₄. A los 10 min se neutralizó el medio de reacción añadiendo, lentamente una disolución de HCl 1 M. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 8:1. Se obtuvieron 1,94 g del hidroxifosfonato **199** (90%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃) δ*: 1,31 (6 H, dt, *J* = 2,4; 7,1); 1,64-2,28 (7 H, m); 3,18 (1 H, s); 4,01-4,21 (4 H, m); 4,45-4,48 (1 H, m): *RMN de ¹³C (CDCl₃) δ*: 16,3 (CH₃); 16,5 (CH₃); 22,6 (*J* = 15,6, CH₂); 24,5 (CH₂); 35,2 (*J* = 14,9, CH₂); 42,5 (d; *J* = 143,0, CH); 61,6 (*J* = 6,4, CH₂); 62,5 (*J* = 7,5, CH₂); 73,2 (*J* = 4,3, CH). *RMN de ³¹P (CDCl₃) δ*: 32,41. *IR (película, cm⁻¹)*: 3407; 2970; 1647; 1444; 1214; 1056. *EM (FAB, m/z, %)*: 223 (MH⁺, 100).



2-Bromociclopentilfosfonato de dietilo (200). Sobre una suspensión de trifenilfosfina (1,47 g, 5,6 mmol) en acetonitrilo (8 mL) enfriada a 0 °C se añadió Br₂ (0,26 mL, 5,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y, a continuación, se añadió lentamente el hidroxifosfonato **199** (1,13 g, 5,1 mmol) disuelto en acetonitrilo (2,5 mL). Tras 3 h de agitación a temperatura ambiente la disolución se vertió sobre hexano (15 mL). El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con hexano. Tras eliminar el hexano bajo presión reducida el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/AcOEt 4:1. Se obtuvieron 579 mg de **200** (40%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H (CDCl₃) δ*: 1,34 (6 H, d, *J* = 7,1); 1,74-2,31 (6 H, m); 2,62-2,78 (1 H, m); 4,05-4,22 (4 H, m); 4,47-4,62 (1 H, m): *RMN de ¹³C (CDCl₃) δ*: 16,5 (*J* = 6,0, CH₃); 24,3 (*J* = 7,5, CH₂); 26,3 (*J* = 2,8, CH₂); 38,9 (*J* = 6,8, CH₂); 46,5 (d; *J* = 140,0, CH); 49,8 (CH); 62,0 (*J* = 6,4, CH₂). *RMN de ³¹P (CDCl₃) δ*: 30,49. *IR (película, cm⁻¹)*: 2978; 1639; 1445; 1477; 1229; 1051. *EM (FAB, m/z, %)*: 287 (MH⁺, 100).



(E)-2-Dietoxifosforil-3-fenilacrilato de etilo (t-202). Se preparó Se siguió el procedimiento descrito por McIntosh y Sieler.¹²⁹ Una disolución de benzaldehído (0,82 mL, 0,86 g, 8 mmol), dietoxifosforilacetato de etilo (1,79 g, 8 mmol), ácido acético (0,12 mL) y piperidina (0,02 mL, 17 mg, 0,2 mmol) en tolueno (16 mL) se calentó a ebullición con eliminación de H₂O mediante un Dean-Stark. Después de 22 h se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos en proporción 2:3. Se obtuvieron 1,39 g de **t-202** (56%) como un aceite amarillo y se recuperaron 0,56 g de dietoxifosforilacetato de etilo (31%). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,23 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,36 (6 H, t, $J = 7,4$); 4,11-4,32 (6 H, m); 7,34-7,45 (5 H, m); 7,63 (1 H, d, $J = 24,4$). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 13,8 (CH₃); 16,1 ($J = 6,4$, CH₃); 61,6 (CH₂); 62,6 ($J = 5,0$, CH₂); 124,5 ($J = 178,8$, C); 127,9 (CH); 128,6 (CH); 129,1 (CH); 133,6 ($J = 19,9$, C); 148,0 ($J = 6,4$, CH); 166,3 ($J = 12,8$, C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 14,50. *IR (película, cm⁻¹)*: 2983; 1722; 1613; 1257; 1023. *EM (FAB, m/z, %)*: 313 (MH⁺, 96); 267 ([M-CO₂]H⁺, 100).



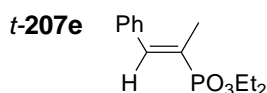
1,3-Dimetil-1-butenilfosfonato de dietilo (c-207c y t-207c).^{102c} Se siguió el procedimiento general 1 a partir de etilfosfonato de dietilo (0,66 g, 4 mmol) y de isobutiraldehído (0,36 mL, 288 mg, 4 mmol). La cromatografía se realizó utilizando un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:2 a 1:1 como eluyente y se obtuvieron 0,62 g de una mezcla 5:1 de **t-207c** y **c-207c** (70%) como un aceite amarillo.

102 (c) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, 304, 283.

129 McIntosh, J. M.; Sieler, R. A. *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 226.

Datos para el diastereoisómero *t*-**207c**, de configuración *E*. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 1,02 (6 H, d, *J* = 6,8); 1,32 (6 H, t, *J* = 7,1); 1,80 (3 H, dd, *J* = 14,6; 1,5); 2,56-2,76 (1 H, m); 3,96-4,15 (4 H, m); 6,38 (1 H, ddd, *J* = 23,7; 9,5; 1,5). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 12,2 (*J* = 10,7, CH₃); 16,2 (*J* = 6,3, CH₃); 21,7 (CH₃); 27,7 (*J* = 19,2, CH); 61,4 (*J* = 5,7, CH₂); 121,9 (*J* = 178,1, C); 153,2 (*J* = 8,5, CH). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 22,84. *IR* (película, *cm*⁻¹): 2964; 1638; 1466; 1253; 1028; 960. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 221 (MH⁺, 100).

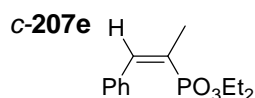
Datos para el diastereoisómero *c*-**207c**, de configuración *Z*.^{107a} *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ 0,98 (6 H, d, *J* = 6,8); 1,32 (6 H, t, *J* = 7,1); 1,86 (3 H, dd, *J* = 13,2; 1,5); 3,23-3,44 (1 H, m); 3,97-4,15 (4 H, m); 5,93 (1 H, ddd, *J* = 50,3; 10,7; 1,5). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 16,3 (*J* = 6,4, CH₃); 21,7 (*J* = 12,1, CH₃); 22,6 (CH₃); 28,8 (*J* = 6,4, CH); 61,1 (*J* = 5,7, CH₂); 121,1 (*J* = 173,1, C); 155,1 (*J* = 13,5, CH). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 20,18. *IR* (película, *cm*⁻¹): 2981; 1575; 1443; 1241; 1026. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 221 (MH⁺, 100).



(*E*)-2-Fenil-1-metilenilfosfonato de dietilo (*t*-207e**).**^{102c} Se siguió el procedimiento general 1 a partir de etilfosfonato de dietilo (0,66 g, 4 mmol) y de benzaldehído (0,4 mL, 4 mmol). La cromatografía se realizó utilizando como eluyente una mezcla de AcOE/hexano 2:1 y se obtuvieron 0,76 g de *t*-**207e** (75%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 1,34 (6 H, t, *J* = 7,1); 2,05 (3 H, dd, *J* = 15,3; 1,5); 4,02-4,21 (4 H, m); 7,26-7,53 (6 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 14,2 (*J* = 8,9, CH₃); 16,3 (*J* = 6,3, CH₃); 61,6 (*J* = 5,4, CH₂); 125,8 (*J* = 177,8, C); 128,3 (CH); 129,3 (CH); 135,5 (*J* = 24,6, C); 142,5 (*J* = 11,7, CH). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 22,64. *IR* (película, *cm*⁻¹): 2981; 1525; 1443; 1242; 1025. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 255 (MH⁺, 100).

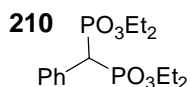
102 (c) Teulade, M. P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietjé, S.; Collignon, N.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, 304, 283.

107 (a) Mimouni, N.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synthetic Commun.* **1991**, 21, 2341.

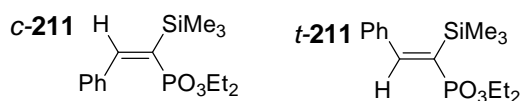


(Z)-2-Fenil-1-metilenilfosfonato de dietilo (c-207e).^{107a} Sobre una disolución de diisopropilamina (0,96 mL, 6,8 mmol) en THF (95 mL) enfriada a 0 °C, se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 2,7 mL, 6,8 mmol). Después de 15 min de agitación, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una disolución de etilfosfonato de dietilo (0,56 g, 3,4 mmol) en THF (7 mL). Tras otros 15 min de agitación se añadió una disolución de Ph₃SnCl (1,31 g, 3,4 mmol) en THF (12 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h y se añadió el benzaldehído (0,36 g, 3,4 mmol), disuelto en THF (2,5 mL). A continuación, se permitió que el medio de reacción alcanzase temperatura ambiente y se mantuvo la agitación a esa temperatura durante 6 h. A continuación, se añadió H₂O (70 mL) y se extrajo la mezcla con Et₂O (3 x 70 mL) y CH₂Cl₂ (2 x 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente y se obtuvieron 0,63 g de una mezcla 5:1 de **c-207e** y **t-207e** (73%) como un aceite amarillo. El isómero mayoritario, **c-207e** se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 2:3 de AcOEt/hexanos. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ 1,10 (6 H, t, *J* = 7,1); 2,13 (3 H, dd, *J* = 13,2; 1,5); 3,84-3,95 (4 H, m); 7,03-7,48 (6 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 15,9 (*J* = 7,1, CH₃); 22,9 (*J* = 12,1, CH₃); 61,5 (*J* = 6,4, CH₂); 126,3 (*J* = 175,3, C); 127,6 (CH); 127,9 (CH); 128,3 (CH); 128,9 (CH); 129,4 (CH); 136,3 (*J* = 7,8, C); 143,5 (*J* = 9,9, CH). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ: 18,39. *IR (película, cm⁻¹)*: 2980; 1530; 1440; 1240; 1025. *EM (FAB, m/z, %)*: 255 (MH⁺, 100).

107 (a) Mimouni, N.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synthetic Commun.* **1991**, *21*, 2341.



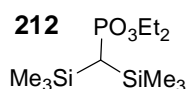
Fenilmetilbisfosfonato de tetraetilo (210). Sobre una disolución de diisopropilamina (2,7 mL, 19,3 mmol) en THF (40 mL) enfriada a 0 °C, se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 7,7 mL, 19,3 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y, a continuación, se añadió una disolución de bencilfosfonato de dietilo (2 g, 8,78 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió clorofosfato de dietilo (1,82 g, 10,5 mmol) disuelto en THF (10 mL). Tras 30 min de agitación se añadió una disolución de AcOH (2 M en THF, 4 mL). El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt (100 mL) y se lavó con H₂O (30 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 20% en MeOH. Se obtuvieron 1,44 g de **210** (45%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 1,13 (6 H, t, *J* = 6,8); 1,27 (6 H, t, *J* = 7,1); 3,66 (1 H, d, *J* = 25); 3,85-4,19 (8 H, m); 7,26-7,50 (5 H, m).



2-Fenil-1-trimetilsilileténifosfonato de dietilo (c-211 y t-211). Sobre una disolución de diisopropilamina (0,52 mL, 3,64 mmol) en THF (8 mL) enfriada a 0 °C, se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,1 M en hexanos, 1,73 mL, 3,64 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y, a continuación, se añadió, gota a gota, una disolución del intermedio α,α-bisililado **212** (1,03 g, 3,5 mmol) en THF (2,5 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 90 min, se añadió benzaldehído (0,37 g, 3,5 mmol) disuelto en THF (2,5 mL) y, a continuación, se permitió que el medio de reacción alcanzase temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt (20 mL) y se lavó con H₂O (20 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexano 1:1. Se obtuvieron 0,81 g de una mezcla 4,4:1 de **c-211** y **t-211** (74%) como un aceite amarillo. La separación de los isómeros se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente.

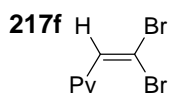
Datos para el diastereoisómero (*t*-**211**), de configuración *E*.¹³² *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,06 (9 H, s); 1,36 (6 H, t, *J* = 7,1); 4,13 (4 H, q, *J* = 7,2); 7,21-7,46 (5 H, m); 8,33 (1 H, d, *J* = 35,7). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 0,8 (CH₃); 16,3 (*J* = 7,4, CH₃); 61,4 (*J* = 7,4 CH₂); 125,9 (CH); 127,9 (CH); 128,0 (CH); 128,3 (CH); 133,3 (*J* = 139,9, C); 139,0 (*J* = 29,8, C); 159,7 (CH). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 25,70. *IR* (película, *cm*⁻¹): 2981; 1581; 1238; 1054; 1027; 846. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 313 (MH⁺, 100).

Datos para el diastereoisómero (*c*-**211**), de configuración *Z*. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,29 (9 H, s); 1,09 (6 H, t, *J* = 7,1); 3,79-3,90 (4 H, m); 7,30-7,70 (6 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : -0,4 (CH₃); 15,9 (*J* = 7,1, CH₃); 61,0 (*J* = 6,4, CH₂); 127,9 (CH); 128,8 (CH); 129,2 (CH); 132,5 (*J* = 137,7, C); 137,5 (*J* = 13,5, C); 155,8 (*J* = 2,1, CH). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 21,21. *IR* (película, *cm*⁻¹): 2981; 1584; 1233; 1053; 1029; 843. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 313 (MH⁺, 100).

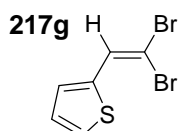


α,α -Bis-(trimetilsilil)metilfosfonato de dietilo (212). Sobre una disolución de diisopropilamina (3,34 mL, 23,7 mmol) en THF (15 mL) enfriada a 0 °C, se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,1 M en hexanos, 11,2 mL, 23,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y, a continuación, se añadió, gota a gota, metilfosfonato de dietilo (1,2 g, 7,9 mmol) disuelto en THF (8 mL). Tras 20 min de agitación a -78 °C se añadió una disolución de cloruro de trimetilsililo (2,11 g, 19,4 mmol) en THF (4 mL). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 h y, posteriormente se permitió que el medio de reacción alcanzase temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt (40 mL) y se lavó con H₂O (40 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexano 1:1. Se obtuvieron 1,16 g de **212** (50%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,19 (18 H, s); 0,66 (1 H, d, *J* = 25,4); 1,29 (6 H, t, *J* = 7,0); 3,91-4,15 (4 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 1,3 (CH₃); 1,4 (CH₃); 16,3 (*J* = 6,4, CH₃); 16,5 (*J* = 107,9, C); 60,7 (*J* = 7,1, CH₂). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 34,72. *IR* (película, *cm*⁻¹): 2980; 1444; 1249; 1059; 1031; 867; 849. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 297 (MH⁺, 100).

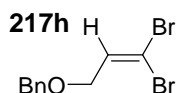
¹³² Chang, K.; Ku, B.; Oh, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1989**, *10*, 320.



1,1-Dibromo-3-(3-piridil)eteno (217f). Se preparó a partir de 3-piridincarbaldéido (1,28 g, 12 mmol) según el procedimiento general 4. La cromatografía se realizó utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 2:3 como eluyente. Se obtuvieron 0,95 g de **217f** (30%) como un sólido blanco. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 7,32 (1 H, dd, $J = 8,3; 4,9$); 7,46 (1 H, s); 7,96 (1 H, dt $J = 8,3; 2,0$); 8,55 (1 H, dd, $J = 4,9; 1,5$); 8,67 (1 H, d, $J = 2,4$). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 92,1 (C); 123,0 (CH); 131,2 (C); 133,4 (CH); 134,8 (CH); 149,1 (CH); 149,5 (CH). *EM (IE, m/z, %)*: 261: 263: 265 (MH^+ , 15: 29: 15); 149 (46).



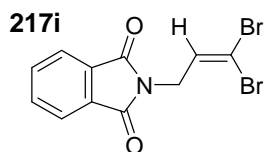
1,1-Dibromo-2-(2-tienil)eteno (217g).¹³⁹ Se preparó a partir de 2-tienilcarbaldéido (0,79 g, 7 mmol) según el procedimiento general 4. La cromatografía se realizó utilizando hexanos como eluyente. Se obtuvieron 1,13 g de **217g** (60%) como un sólido blanco. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 7,05 (1 H, dd, $J = 5,1; 3,7$); 7,26 (1 H, d, $J = 2,4$); 7,40 (1 H, d, $J = 5,4$); 7,67 (1 H, s). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 86,9 (C); 126,5 (CH); 130,0 (CH); 130,9 (CH); 135,5 (C); 138,1 (CH). *IR (película, cm^{-1})*: 3100; 1430; 1210; 1050. *EM (IE, m/z, %)*: 266: 268: 270 (M^+ , 4:8:4); 108 (75); 81 (60); 79 (40); 69 (100).



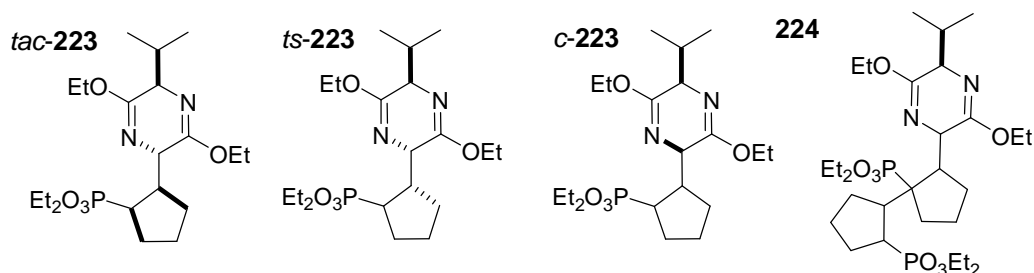
1,1-Dibromo-3-benciloxi-1-propeno (217h).¹⁴⁰ Se preparó a partir de benciloxietanal (2,08 g, 13,9 mmol) según el procedimiento general 4. La cromatografía se realizó utilizando hexanos como eluyente. Se obtuvieron 2,65 g de **217h** (62%) como un aceite incoloro. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 4,07 (2 H, d, $J = 6,34$); 4,53 (2 H, s); 6,66 (1 H, t, $J = 6,1$); 7,34-7,39 (5 H, m). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 69,8 (CH_2); 72,6 (CH_2); 91,6 (C); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 135,6 (CH); 137,6 (C). *IR (película, cm^{-1})*: 3040; 2850, 1800; 1750; 1450. *EM (FAB, m/z, %)*: 305: 307: 309 (MH^+ , 15: 20: 10).

139 Perrine, D. M.; Kagan, J. *Heterocycles* **1986**, *24*, 365.

140 Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Baroni, A. C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9694.



1,1-Dibromo-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-propeno (217i). Se preparó a partir del aldehído **192i** (0,53 g, 2,8 mmol) según el procedimiento general 4. La cromatografía se realizó utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:5 como eluyente. Se obtuvieron 0,68 g de **217i** (70%) como un sólido blanco. *RMN de 1H ($CDCl_3$)* δ : 4,34 (2 H,d, $J = 6,8$); 6,56 (1 H, t, $J = 6,6$); 7,73-7,90 (4 H, m). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)* δ : 39,4 (CH_2); 93,4 (C); 123,5 (CH); 132,0 (CH); 134,2 (C); 167,5 (C). *EM (FAB, m/z , %)*: 344, 346, 348 (MH^+ , 5: 7: 3); 181 (43). *IR (KBr, cm^{-1})*: 1780, 1720; 1410; 1440; 1130; 1060. *Pf ($^{\circ}C$)*: 112-114.



2-(2-Dietoxifosforil)ciclopentil-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (tac-223, ts-223, tat-223 y c-223). Sobre una disolución de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (500 mg, 2,35 mmol) en THF (20 mL) a $-78^{\circ}C$, se añadió lentamente una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,94 mL, 2,35 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de 2-bromociclopentilfosfonato de dietilo (**200**) (221 mg, 0,77 mmol) y ciclopentenilfosfonato de dietilo (**196**) (79 mg, 0,39 mmol) en THF (5 mL). Tras 1 h de agitación a $-78^{\circ}C$, se añadió AcOH (1,4 mL, 10% en THF, 2,35 mmol) y se permitió que la mezcla alcanzase temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente a vacío y añadir H_2O al residuo (30 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/hexano 2:1. Se obtuvieron 367 mg de una mezcla de cinco productos de adición 1:1 *tac*-**223**, *ts*-**223**, *ts*-**223**, *tat*-**223** y *c*-**223** (75%) en una relación 64:11:5:10:10, además de 60 mg de productos de adición 1:2 **224** (8%).

Datos para la mezcla de los 5 productos **223**, de adición 1:1: *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 32,57; 34,00; 36,03; 36,20; 36,34. *IR (película, cm^{-1})*: 2972; 1690; 1230; 1040. *EM (FAB, m/z , %)*: 417 (MH^+ , 100).

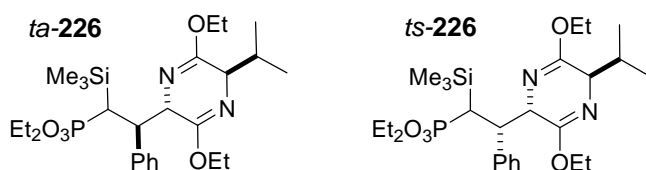
Datos para el diastereoisómero mayoritario *rac-223*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*,2'*R*). Aceite incoloro. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,72 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,01 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,22-1,36 (12 H, m); 1,54-2,44 (8 H, m); 2,96-3,04 (1 H, m); 3,91 (1 H, t, $J = 3,7$); 3,98-4,21 (8 H, m); 4,51 (1 H, t, $J = 3,7$). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,3 (CH_3); 14,4 (CH_3); 16,5 ($J = 6,0$, CH_3); 17,0 (CH_3); 19,0 (CH_3); 24,7 ($J = 15,6$, CH_2); 24,9 ($J = 18,1$, CH_2); 27,5 (CH_2); 32,1 (CH); 41,2 ($J = 142,3$, CH); 42,7 ($J = 2,8$, CH); 57,2 (d; $J = 5,0$, CH); 60,3 (CH_2); 60,6 (CH_2); 60,7 (CH); 60,9 ($J = 6,7$, CH_2); 61,2 ($J = 6,7$, CH_2); 162,5 (C); 163,2 (C). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 32,57. *IR (película, cm^{-1})*: 2973; 1690; 1231; 1038. *EM (FAB, m/z , %)*: 417 (MH^+ , 100). $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -36,4$ (c 1,6, CH_2Cl_2). *Análisis elemental*: $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; calc: C 57,68; H 8,95; N 6,73. Enc: C 57,84; H 9,01; N 6,48.

Datos para el diastereoisómero *ts-223*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*) con δ 34,00 en *RMN ^{31}P* . Aceite incoloro. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,71 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,05 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,23-1,36 (12 H, m); 1,56-2,67 (9 H, m); 3,83 (1 H, t, $J = 3,2$); 4,00-4,22 (8 H, m); 4,27 (1 H, dd, $J = 8,5$; 3,2). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,3 (CH_3); 14,4 (CH_3); 16,3 ($J = 6,4$, CH_3); 16,4 ($J = 6,4$, CH_3); 16,6 (CH_3); 19,3 (CH_3); 22,8 ($J = 3,6$, CH_2); 26,8 ($J = 4,3$, CH_2); 28,6 (CH_2); 30,9 (CH); 37,8 ($J = 138,4$, CH); 49,0 ($J = 2,8$, CH); 57,3 (d; $J = 3,5$, CH); 60,1 (CH); 60,5 (CH_2); 60,9 (CH_2); 61,2 ($J = 7,4$, CH_2); 61,5 ($J = 7,4$, CH_2); 163,1 (C); 163,9 (C). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 34,00. *IR (película, cm^{-1})*: 2972; 2361; 1690; 1233; 1040. *EM (FAB, m/z , %)*: 417 (MH^+ , 100). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,0$ (c 1,0, CH_2Cl_2). *Análisis elemental*: $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; calc: C 57,68; H 8,95; N 6,73. Enc: C 57,43; H 8,70; N 6,99.

Datos para el diastereoisómero *ts-223*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*) con δ 36,03 en *RMN ^{31}P* . Aceite incoloro. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,68 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,02 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,22-1,34 (12 H, m); 1,47-2,90 (9 H, m); 3,86 (1 H, t, $J = 3,4$); 4,01-4,26 (9 H, m). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,3 (CH_3); 16,4 ($J = 6,0$, CH_3); 19,1 (CH_3); 25,7 ($J = 7,1$, CH_2); 28,2 ($J = 2,1$, CH_2); 30,2 ($J = 9,2$, CH_2); 31,5 (CH); 36,3 ($J = 144,1$, CH); 44,7 (CH); 58,2 (d; $J = 5,7$, CH); 60,4 (CH_2); 60,5 (CH_2); 61,3 ($J = 7,4$, CH_2); 61,5 ($J = 7,4$, CH_2); 162,4 (C); 163,2 (C). *RMN de ^{31}P* (CDCl_3) δ : 36,03. *IR (película, cm^{-1})*: 2973; 1692; 1230; 1040. *EM (FAB, m/z , %)*: 417 (MH^+ , 100). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +65,2$ (c 0,9, CH_2Cl_2). *Análisis elemental*: $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; calc: C 57,68; H 8,95; N 6,73. Enc: C 57,90; H 9,12; N 6,89.

Datos para el diastereoisómero *c*-**223**, de configuración (2*R*,5*R*). Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 0,77 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,09 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,21-1,37 (12 H, m); 1,54-2,31 (7 H, m); 2,54-2,78 (2 H, m); 3,84 (1 H, dd, *J* = 5,9; 3,9); 4,01-4,16 (9 H, m). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 14,3 (CH₃); 16,4 (*J* = 5,7, CH₃); 16,5 (*J* = 5,7, CH₃); 17,6 (CH₃); 19,7 (CH₃); 25,8 (*J* = 6,4, CH₂); 27,6 (*J* = 2,8, CH₂); 30,4 (*J* = 8,2, CH₂); 31,2 (CH); 36,8 (*J* = 143,4, CH); 45,1 (*J* = 1,4, CH); 57,9 (d; *J* = 6,4, CH); 60,2 (CH₂); 60,3 (CH); 61,2 (CH₂); 61,4 (CH₂); 61,5 (CH₂); 161,9 (C); 162,5 (C). *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ: 36,34. *IR* (película, cm⁻¹): 2974; 1690; 1235; 1038. *EM* (FAB, *m/z*, %): 417 (MH⁺, 100). [α]¹⁹_D = +91,8 (c 0,8, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₀H₃₇N₂O₅P; calc: C 57,68; H 8,95; N 6,73. Enc: C 57,54; H 9,21; N 6,99.

Datos para el producto **224**, de adición 1:2. Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 0,70 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,01 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,21-1,40 (18 H, m); 1,50-2,33 (14 H, m); 2,61 (1 H, dddd, *J* = 25,9; 19,0; 7,0; 2,4); 3,08-3,14 (1 H, m); 3,89 (1 H, t, *J* = 3,7); 4,01-4,26 (12 H, m); 5,17 (1 H, dt, *J* = 3,9; 1,0). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 16,4 (CH₃); 16,5 (CH₃); 16,6 (CH₃); 16,7 (CH₃); 17,0 (CH₃); 19,1 (CH₃); 23,7 (*J* = 16,3, CH₂); 26,3 (*J* = 12,0, CH₂); 28,4 (*J* = 9,2, CH₂); 28,5 (CH₂); 28,6 (*J* = 6,4, CH₂); 29,9 (*J* = 3,6, CH₂); 30,2 (*J* = 6,4, CH₂); 32,2 (CH); 48,5 (dd, *J* = 14,2; 4,3, CH); 52,4 (CH); 56,9 (d; *J* = 7,1, CH); 60,1 (CH₂); 60,3 (CH₂); 60,7 (CH); 60,7 (*J* = 144,0, C); 61,0 (*J* = 7,1, CH₂); 61,7 (*J* = 7,1, CH₂); 63,2 (*J* = 7,1, CH₂); 63,3 (*J* = 5,7, CH₂); 65,0 (dd, *J* = 83,7; 9,9, CH); 162,2 (C); 163,3 (C). *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ: 27,93 (*J* = 1,7); 46,31 (*J* = 1,7). *IR* (película, cm⁻¹): 2963; 1690; 1467; 1389; 1235; 1025. *EM* (FAB, *m/z*, %): 621 (MH⁺, 16); 575 ([M-C₂H₅O]⁺, 100). [α]²²_D = -18,9 (c 0,8, CH₂Cl₂).

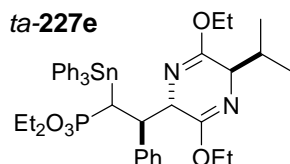


2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletil-2-trimetilsilil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (*ta*-226 y *ts*-226). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato *c*-211 (156 mg, 0,5 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (117 mg, 1,1 equiv). La cromatografía se realizó empleando como eluyente una mezcla 1:1 de AcOEt/hexanos y se obtuvieron 210 mg de una mezcla de cuatro productos de adición 1:1 **226** (80%) en una relación 8:8:4:1. En las mismas condiciones, el vinilfosfonato *t*-211 (156 mg, 0,5 mmol) dio lugar, tras la cromatografía, a 237 mg de una mezcla de los mismos 4 productos de adición 1:1 **226** (90%) en una relación 1:13:1:3. La separación de los diastereoisómeros *ta*-226 y *ts*-226 se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 2:5.

Datos para la mezcla de los 4 productos **226**, de adición 1:1: *RMN de* ^{31}P (CDCl_3) δ : 34,30; 34,32; 34,41; 35,25. *IR* (película, cm^{-1}): 2980; 1690; 1454; 1230; 1030; 849. *EM* (*FAB*, m/z , %): 525 (MH^+ , 100).

Datos para el diastereoisómero mayoritario *ta*-226, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*). Aceite incoloro. *RMN de* ^1H (CDCl_3) δ : 0,03 (9 H, s); 0,66 (3 H, d, $J = 6,3$); 0,82 (3 H, t, $J = 7,0$); 1,00 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,15 (3 H, t, $J = 7,0$); 1,20-1,33 (6 H, m); 2,27 (1 H, dsp, $J = 6,8$; 3,4); 2,58 (1 H, dd, $J = 25,9$; 5,4); 2,95 (1 H, ddd, $J = 35,2$; 8,5; 5,6); 3,56 (1 H, t, $J = 3,4$); 3,59-4,32 (8 H, m); 4,99 (1 H, dd, $J = 8,6$; 3,4); 7,16-7,46 (5 H, m). *RMN de* ^{13}C (CDCl_3) δ : 0,0 ($J = 2,8$, CH_3); 13,6 (CH_3); 14,4 (CH_3); 16,1 ($J = 6,4$, CH_3); 16,3 ($J = 6,4$, CH_3); 16,4 (CH_3); 19,2 (CH_3); 28,7 ($J = 123,5$, CH); 30,6 (CH); 50,4 ($J = 5,0$, CH); 58,6 ($J = 7,8$, CH); 59,8 (CH); 60,0 (CH_2); 60,5 (CH_2); 60,6 (CH_2); 60,7 (CH_2); 126,4 (CH); 127,2 (CH); 130,0 (CH); 140,6 ($J = 2,8$, C); 163,7 (C). *RMN de* ^{31}P (CDCl_3) δ : 34,32. *IR* (película, cm^{-1}): 2975; 1684; 1454; 1235; 1031; 849. *EM* (*FAB*, m/z , %): 525 (MH^+ , 100).

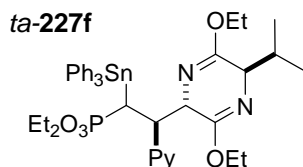
Datos para el diastereoisómero *ts*-**226**, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*). Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : -0,16 (9 H, s); 0,61 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,87 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,24-1,41 (13 H, m); 2,05-2,17 (1 H, m); 2,39 (1 H, dd, *J* = 23,2; 12,0); 3,10 (1 H, t ancho, *J* = 3,4); 3,68-4,28 (8 H, m); 5,10 (1 H, t ancho, *J* = 3,9); 6,99-7,14 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 0,9 (*J* = 2,1 CH₃); 14,4 (CH₃); 14,6 (CH₃); 16,3 (*J* = 3,5, CH₃); 16,6 (CH₃); 18,8 (CH₃); 26,8 (*J* = 114,3, CH); 31,5 (CH); 45,1 (*J* = 4,3, CH); 58,1 (*J* = 10, CH); 60,1 (CH); 60,6 (CH₂); 60,7 (CH₂); 61,6 (CH₂); 61,7 (CH₂); 126,9 (CH); 127,2 (CH); 130,0 (CH); 139,1 (C); 163,1 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 34,30. *IR* (película, *cm*⁻¹): 2980; 1690; 1454; 1230; 1030; 849. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 525 (MH⁺, 100).



2-(2-Dietoxifosforil-1-feniletíl-2-trifenilestannil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (227e). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato *c*-**177e** (300 mg, 0,5 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (117 mg, 1,1 equiv). Tras la cromatografía del crudo se obtuvieron 349 mg de una mezcla de cuatro productos de adición 1:1 **227e** (87 %) en una relación 24:1:1:6. En las mismas condiciones, el vinilfosfonato *t*-**177e** (0,30 g, 0,5 mmol) dio lugar, tras la cromatografía, a 373 mg de una mezcla de los mismos cuatro productos de adición 1:1 **227e** (93%) en una relación 7:2:1:2. La posterior purificación de la mezcla de aductos mediante cromatografía utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:4 a 2:7 permitió aislar el isómero mayoritario *ta*-**227e**.

Datos para la mezcla de los 4 productos **227e**, de adición 1:1: *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 34,18 (*J*_{31P117Sn} = 37,8; *J*_{31P119Sn} = 39,4); 34,35; 34,57; 35,08 (*J*_{PSn} = 40,7). *IR* (película, *cm*⁻¹): 2976; 1691; 1429; 1236; 1055; 1032. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 803 (MH⁺, 15); 725 ([M-Ph]⁺, 61); 351 ([SnPh₃]⁺, 87).

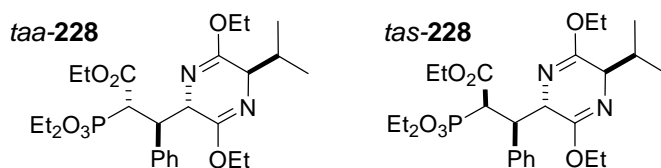
Datos para el diastereoisómero mayoritario *ta*-**227e**, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*). Aceite incoloro; *RMN de* ^1H (CDCl_3) δ : 0,35 (3 H, d, $J = 6,9$); 0,79-0,90 (9 H, m); 0,97 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,19 (3 H, t, $J = 7,0$); 2,05 (1 H, dsp, $J = 6,9$; 3,2); 3,08 (1 H, t, $J = 3,9$); 3,11-3,24 (1 H, m); 3,43-4,18 (9 H, m); 4,65 (1 H, dd, $J = 5,3$; 3,3); 7,20-7,80 (20 H, m). *RMN de* ^{13}C (CDCl_3) δ : 13,9 (CH_3); 14,3 (CH_3); 15,5 ($J = 6,6$, CH_3); 15,9 ($J = 5,9$, CH_3); 16,2 (CH_3); 18,9 (CH_3); 30,7 (CH); 31,0 ($J = 133,0$, CH); 49,6 ($J = 2,8$, CH); 59,5 (CH); 59,8 (CH); 60,2 (CH_2); 60,5 (CH_2); 60,6 ($J = 6,9$, CH_2); 61,1 ($J = 6,6$, CH_2); 126,6-129,9 (m, CH); 137,1 (CH); 137,2 (CH); 137,9 (CH); 139,7 (CH); 140,2 ($J = 3,0$, C); 162,1 (C); 163,1 (C). *RMN de* ^{31}P (CDCl_3) δ : 34,18 ($J_{31\text{P}117\text{Sn}} = 37,8$; $J_{31\text{P}119\text{Sn}} = 39,4$). *IR* (película, cm^{-1}): 2976; 1691; 1429; 1236; 1055; 1032. *EM* (*FAB*, m/z , %): 803 (MH^+ , 15); 725 ($[\text{M-Ph}]^+$, 61); 351 ($[\text{SnPh}_3]^+$, 87).



2-[2-Dietoxifosforil-2-trifenilestannil-1-(3-piridil)etil]-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (227f). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato *c*-**177f** (390 mg, 0,67 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (157 mg, 1,1 equiv). La cromatografía se realizó utilizando AcOEt/hexano 1:1 como eluyente y se obtuvieron 430 mg de una mezcla de cuatro productos de adición 1:1 **227f** (80%) en una relación de 40:2:3:20. En las mismas condiciones, el vinilfosfonato *t*-**177f** (390 mg, 0,67 mmol) dio lugar a 429 mg de una mezcla de los mismos cuatro productos de adición 1:1 **227f** (80%) en una relación de 15:4:6:5. La cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexano de 1:2 a 1:1 permitió aislar una mezcla 3:1 de los isómeros mayoritarios *ta*-**227f**.

Datos para la mezcla de los 4 productos **227f**, de adición 1:1: *RMN de* ^{31}P (CDCl_3) δ : 33,52 ($J_{\text{PSn}} = 39,5$); 33,83 ($J_{\text{PSn}} = 40,7$); 33,88 ($J_{\text{PSn}} = 45,7$); 34,45 ($J_{\text{PSn}} = 37,7$). *EM* (*FAB*, m/z , %): 804 (MH^+ , 13); 726 ($[\text{M-Ph}]^+$, 27); 351 ($[\text{SnPh}_3]^+$, 49); 242 (100).

Datos para la mezcla de epímeros *ta-227f*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*). Aceite incoloro; *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,40 (9 H, d, *J* = 6,3); 0,60 (3 H, d, *J* = 6,4); 0,79-1,17 (60 H, m); 1,97-2,15 (4 H, m); 3,17 (3 H, t, *J* = 3,4); 3,26-4,13 (41 H, m); 4,59-4,56 (4 H, m); 6,79-6,89 (1 H, m); 7,11 (3 H, dd, *J* = 7,8; 4,9); 7,28-7,77 (64 H, m); 8,14-8,20 (1 H, m); 8,27 (3 H, d, *J* = 2,0); 8,34-8,40 (1 H, m); 8,40 (3 H, dd, *J* = 4,9; 1,5). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 13,9 (CH₃); 14,2 (CH₃); 15,5 (*J* = 6,0, CH₃); 15,7 (*J* = 6,0, CH₃); 16,2 (CH₃); 16,4 (CH₃); 18,9 (CH₃); 30,1 (*J* = 132,7, CH); 30,9 (CH); 30,1 (*J* = 131,3, CH); 31,3 (CH); 47,1 (*J* = 13,5, CH); 57,7 (CH); 59,7 (CH); 59,3 (CH); 59,6 (CH); 60,4 (CH); 60,3 (CH₂); 60,5 (CH₂); 60,6 (CH₂); 60,8 (*J* = 6,5, CH₂); 61,0 (*J* = 6,5, CH₂); 61,3 (*J* = 6,5, CH₂); 122,1 (CH); 127,4 (CH); 127,6 (CH); 128,0 (CH); 128,1 (CH); 128,3 (CH); 128,5 (CH); 128,6 (CH); 135,5 (CH); 136,4 (CH); 136,9 (CH); 137,1 (CH); 139,2 (CH); 139,8 (CH); 147,4 (CH); 147,8 (CH); 150,8 (CH); 150,9 (CH); 161,5 (C); 161,8 (C); 163,3 (C); 163,7 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 33,52 (*J*_{PSn} = 39,5); 34,45 (*J*_{PSn} = 37,7). *EM (FAB, m/z, %)*: 804 (MH⁺, 13); 726 ([M-Ph]⁺, 27); 351 ([SnPh₃]⁺, 49); 242 (100).



2-(2-Dietoxifosforil-2-etoxicarbonil-1-feniletíl)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (*taa-228* y *tas-228*). Se preparó mediante los métodos A y B:

Método A (adición conjugada). Se siguió el procedimiento general 6 a partir del vinilfosfonato *t-202* (500 mg, 1,6 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (374 mg, 1,1 equiv). Tras la cromatografía del crudo se obtuvieron 0,73 g de una mezcla de cuatro productos de adición 1:1 **228** (87%) en una relación 1:4:1:2.

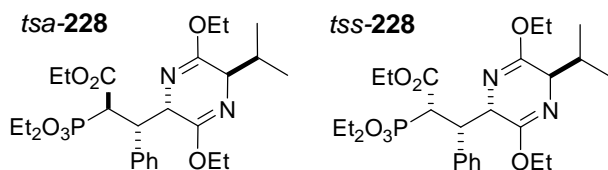
Método B (etoxicarbonilación). Se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,34 mL, 0,84 mmol) sobre una disolución de diisopropilamina (0,12 mL, 0,84 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C. Tras 15 min de agitación, el medio de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió, gota a gota y con agitación, una disolución del éter de bislactima *ta-2e* (170 mg, 0,38 mmol) en THF (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 min y, a continuación, se añadió CO₃Et₂ (53 mg, 0,45 mmol) disuelto en THF (0,5 mL). Tras 1 h de agitación a -78 °C y 30 min a 0 °C, la reacción se detuvo a -78 °C mediante la adición de una disolución de HCl 6 N (0,08 mL, 0,45 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción

alcanzase temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió H₂O (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/AcOEt 10:1. Se obtuvieron 70 mg de los productos de etoxicarbonilación *taa-228* y *tas-228* (34%) como una mezcla de isómeros en relación 4:3, además de recuperarse 57 mg del éter de bislactima de partida *ta-2e* (34%).

Datos para la mezcla de los 4 productos de adición 1:1. *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ : 22,57; 22,80; 23,18; 23,38. Intensidades relativas 1:4:1:2. *IR* (película, cm⁻¹): 2977; 1735; 1693; 1302; 1240; 1032. *EM* (FAB, *m/z*, %): 525 (MH⁺, 100).

Datos para el diastereoisómero mayoritario *taa-228e* o *tas-228e*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*). Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,54 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,89 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,03-1,14 (3 H, m); 1,23-1,43 (12 H, m); 1,96-2,18 (1 H, m); 3,08 (1 H, t, *J* = 3,7); 3,49-3,73 (1 H, m); 3,75-4,35 (12 H, m); 7,03-7,31 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 13,9 (CH₃); 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 16,0 (*J* = 6,4, CH₃); 16,1 (*J* = 6,4, CH₃); 16,4 (CH₃); 18,9 (CH₃); 31,1 (CH); 47,7 (*J* = 3,6, CH); 48,9 (*J* = 130,6, CH); 58,8 (*J* = 17, CH); 59,8 (CH); 60,5 (CH₂); 60,6 (CH₂); 61,2 (CH₂); 62,3 (*J* = 6,8, CH₂); 62,6 (*J* = 6,8, CH₂); 126,9 (CH); 127,0 (CH); 127,5 (CH); 129,0 (CH); 129,6 (C); 138,6 (*J* = 1,4); 160,9 (C); 163,8 (C); 168,7 (*J* = 5,7, C). *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ : 22,57. *IR* (película, cm⁻¹): 2977; 1735; 1693; 1302; 1240; 1032. *EM* (FAB, *m/z*, %): 525 (MH⁺, 100).

Datos para el diastereoisómero minoritario *taa-228e* o *tas-228e*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*). Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,54 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,84 (3 H, d, *J* = 7,3); 1,03-1,14 (3 H, d, *J* = 7,0); 1,23-1,43 (12 H, m); 1,96-2,18 (1 H, m); 2,74 (1 H, t, *J* = 3,4); 3,75-4,35 (12 H, m); 4,77 (1 H, t, *J* = 2,9); 7,03-7,31 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 13,5 (CH₃); 14,1 (CH₃); 14,3 (CH₃); 16,0 (*J* = 6,4, CH₃); 16,1 (*J* = 6,4, CH₃); 16,3 (CH₃); 18,9 (CH₃); 30,6 (CH); 48,2 (*J* = 127,7, CH); 49,0 (*J* = 2,8, CH); 57,4 (CH); 59,4 (CH); 60,9 (CH₂); 61,9 (CH₂); 62,0 (CH₂); 62,7 (*J* = 7,1, CH₂); 63,5 (*J* = 7,1, CH₂); 126,9 (CH); 127,0 (CH); 127,5 (CH); 129,0 (CH); 129,6 (CH); 137,7 (*J* = 16,3, C); 160,9 (C); 163,7 (C); 168,2 (*J* = 6,4, C). *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ : 23,18. *IR* (película, cm⁻¹): 2975; 1740; 1690; 1300; 1240; 1032. *EM* (FAB, *m/z*, %): 525 (MH⁺, 100).



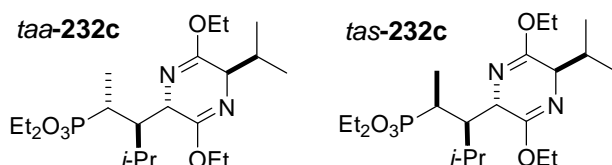
2-(2-Dietoxifosforil-2-etoxicarbonil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-iso-propilpirazina (*tsa*-228 y *tss*-228). Se preparó mediante los métodos A y B:

Método A (adición conjugada). Se siguió el procedimiento general 5 a partir del vinilfosfonato *t*-202 (500 mg, 1,6 mmol) y de (*R*)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-2-isopropilpirazina (374 mg, 1,1 equiv). Tras la cromatografía se obtuvieron 0,73 g de una mezcla de cuatro productos de adición 1:1 **228** (87%) en una relación 1:4:1:2.

Método B (etoxicarbonilación). Se añadió una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,34 mL, 0,84 mmol) sobre una disolución de diisopropilamina (0,12 mL, 0,84 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C. Tras 15 min de agitación, el medio de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió, gota a gota y con agitación, una disolución del éter de bislactima *ts*-2e (170 mg, 0,38 mmol) en THF (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 min y, a continuación se añadió CO₃Et₂ (53 mg, 0,45 mmol) disuelto en THF (0,5 mL). Tras 1 h de agitación a -78 °C y 30 min a 0 °C, la reacción se detuvo a -78 °C mediante adición de HCl 6 N (0,08 mL, 0,45 mmol). Se permitió a la mezcla alcanzar temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío, se añadió H₂O (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/AcOEt 10:1. Se obtuvieron 100 mg de los productos de etoxicarbonilación *tsa*-228e y *tss*-228e (50%) como una mezcla de isómeros en proporción 3:2, y se recuperaron 34 mg del éter de bislactima *ts*-2e (20%).

Datos para el diastereoisómero mayoritario *tsa*-228e o *tss*-228e, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*). Aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,60 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,81-0,89 (6 H, m); 1,22-1,43 (12 H, m); 2,03-2,18 (1 H, m); 3,13 (1 H, t, *J* = 3,4); 3,73-4,37 (12 H, m); 4,71 (1 H, t, *J* = 3,4); 7,03-7,16 (5 H, m). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ: 13,5 (CH₃); 14,4 (CH₃); 14,5 (CH₃); 16,2 (*J* = 6,4, CH₃); 16,3 (*J* = 6,4, CH₃); 16,5 (CH₃); 18,8 (CH₃); 31,5 (CH); 46,4 (*J* = 2,8, CH); 46,8 (*J* = 126,4, CH); 56,4 (CH); 60,0 (CH); 60,4 (CH₂); 60,9 (CH₂); 62,7 (*J* = 6,4, CH₂); 62,8 (*J* = 6,4, CH₂); 127,0 (CH); 127,1 (CH); 127,4 (CH); 129,2 (CH); 129,6 (CH); 137,1 (*J* = 17,0, C) 160,9 (C); 163,4 (C); 168,3 (*J* = 5,7, C). RMN de ³¹P (CDCl₃) δ: 22,80. IR (película, cm⁻¹): 2977; 1735; 1693; 1302; 1240; 1032. EM (FAB, *m/z*, %): 525 (MH⁺, 100).

Datos para el diastereoisómero minoritario *taa-228e* o *tss-228e*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*). Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 0,58 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,81-0,89 (6 H, d, m); 1,03-1,43 (12 H, m); 2,03-2,18 (1 H, m); 3,28 (1 H, t, *J* = 3,4); 3,41-3,61 (1 H, m); 3,73-4,37 (12 H, m); 7,03-7,16 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 14,1 (CH₃); 14,3 (CH₃); 14,5 (CH₃); 16,0 (*J* = 6,4, CH₃); 16,3 (*J* = 6,4, CH₃); 16,5 (CH₃); 18,8 (CH₃); 31,5 (CH); 46,0 (*J* = 2,8, CH); 48,7 (*J* = 132,0, CH); 57,1 (*J* = 14,9, CH); 60,1 (CH); 60,2 (CH₂); 60,6 (CH₂); 61,2 (CH₂); 62,0 (*J* = 6,4, CH₂); 62,2 (*J* = 7,1, CH₂); 127,0 (CH); 127,1 (CH); 127,4 (CH); 129,2 (CH); 129,6 (CH); 137,1 (*J* = 17,0, C); 160,6 (C); 163,4 (C); 169,1 (C). *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ: 23,38. *IR* (película, cm⁻¹): 2975; 1740; 1690; 1300; 1240; 1032. *EM* (FAB, *m/z*, %): 525 (MH⁺, 100).

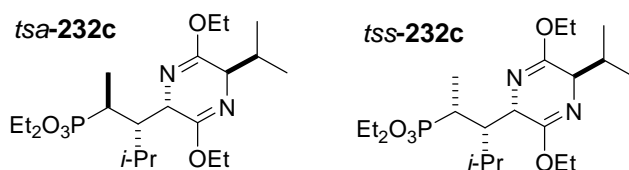


2-(2-Dietoxifosforil-1-isopropil-2-metiletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-

isopropilpirazina (*taa-232c* y *tas-232c*). Se siguió el procedimiento general 7 a partir del éter de bislactima *ta-2c* (0,80 g, 1,92 mmol). La cromatografía se llevó a cabo con una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2 como eluyente y se obtuvieron 0,76 g de una mezcla de productos metilados *tas-232c* y *taa-232c* (92%) en relación 3:1. La separación del isómero mayoritario *tas-232c* se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:3 como eluyente.

Datos para el diastereoisómero mayoritario *tas-232c*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*,2'*S*). Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 0,70 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,99-1,31 (24 H, m); 1,65-1,79 (1 H, m); 2,03-2,45 (3 H, m); 3,89-4,25 (10 H, m). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 10,5 (*J* = 5,0, CH₃); 14,2 (CH₃); 14,4 (CH₃); 16,4 (*J* = 5,7, CH₃); 16,6 (CH₃); 18,9 (CH₃); 21,1 (CH₃); 23,0 (CH₃); 25,9 (CH); 31,4 (*J* = 138,4 CH); 32,0 (CH); 43,9 (CH); 57,7 (*J* = 17,1, CH); 60,2 (CH₂); 60,3 (CH); 61,2 (*J* = 7,1, CH₂); 60,6 (CH₂); 61,3 (*J* = 6,4, CH₂); 162,3 (C); 163,1 (C). *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ: 36,05. *IR* (película, cm⁻¹): 1690; 1230; 1033. *EM* (FAB, *m/z*, %): 433 (MH⁺, 100). [α]_D²¹ = +78,6 (c 2,3, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₁H₄₁N₂O₅P; calc: C 58,31; H 9,55; N 6,48. Enc: C 58,15; H 9,39; N 6,22.

Datos para el diastereoisómero minoritario *taa-232c*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*,2'*R*). *RMN de ³¹P* (CDCl₃) δ: 36,24.

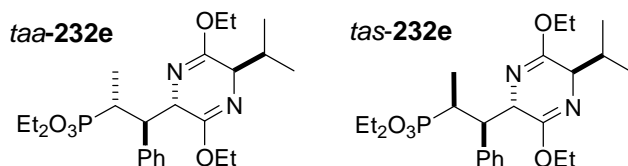


2-(2-Dietoxifosforil-1-isopropil-2-metiletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-

isopropilpirazina (*tsa-232c* y *tss-232c*). Se siguió el procedimiento general 7 a partir de *ts-2c* (0,8 g, 1,92 mmol). La cromatografía se llevó a cabo con una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2 como eluyente y se obtuvieron 0,75 g de una mezcla de productos metilados *tsa-232c* y *tss-232c* (90%) en relación 6:1. La separación del isómero mayoritario *tsa-232c* se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:3 como eluyente. El éter de bislactima *tsa-232c* originó, a partir de una disolución de hexanos, cristales adecuados para su análisis mediante difracción de rayos X.

Datos para el diastereoisómero mayoritario *tsa-232c*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*,2'*S*). Sólido incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,71 (3 H, d, *J* = 6,4); 0,74 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,88 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,99 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,21-1,41 (15 H, m); 1,82-2,00 (1 H, m); 2,11-2,52 (3 H, m); 3,91 (1 H, t, *J* = 3,9); 3,98-4,19 (8 H, m); 4,61 (1 H, d ancho, *J* = 7,9). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 9,1 (*J* = 3,6, CH₃); 14,3 (CH₃); 16,4 (*J* = 5,7, CH₃); 16,5 (*J* = 5,7, CH₃); 17,1 (CH₃); 18,9 (CH₃); 20,9 (CH₃); 21,2 (CH₃); 26,5 (*J* = 16,3, CH); 32,2 (*J* = 138,4, CH); 32,6 (CH); 43,0 (*J* = 2,1, CH); 55,0 (CH); 60,4 (CH); 60,5 (CH₂); 61,1 (*J* = 7,1, CH₂); 61,8 (*J* = 6,4, CH₂); 161,2 (C); 164,7 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 36,31. *IR* (película, *cm*⁻¹): 1692; 1226; 1031. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 433 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{21} = -1,3$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₁H₄₁N₂O₅P; calc: C 58,31; H 9,55; N 6,48. Enc: C 58,67; H 9,32; N 6,67. *Datos cristalográficos*: Dimensiones del cristal 0,50 x 0,50 x 0,40 mm³. Sistema ortorrómbico. Celdilla unidad: a = 7,9518(16), b = 15,4614(19), c = 21,284(4), $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, V = 2616,7(8) Å³. El sistema cristalino posee un grupo espacial P₂ Z = 4. Densidad de difracción del cristal 1,095 mg/m³. Se recogieron un total de 17843 reflexiones en un rango de 1,63 a 28,40° a 298 K, de las cuales 6465 son independientes (Rint = 0,0234). Los índices finales del refinamiento de los datos fueron R1 = 0,0622, wR2 = 0,1709 para los datos con I > 2 σ (I); y R1 = 0,0989, wR2 = 0,1999 para todos los datos.

Datos para el diastereoisómero minoritario *tss-232c*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*,2'*R*). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 35,50.



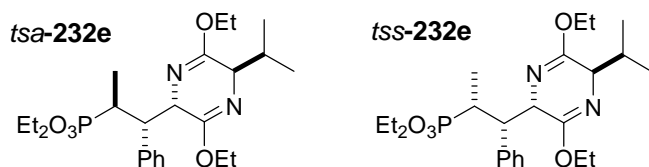
2-(2-Dietoxifosforil-2-metil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-

isopropilpirazina (*ta-232e*). Se siguió el procedimiento general 7 a partir del éter de bislactima *ta-2e* (0,87 g, 1,92 mmol). La cromatografía se llevó a cabo con una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2 como eluyente y se obtuvieron 0,81 g de una mezcla de productos metilados *taa-232e* y *tas-232e* (90%) en relación 3:1. La separación de los isómeros *taa-232e* y *tas-232e* se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:1 a 3:2. El isómero mayoritario originó, a partir de una disolución de hexanos, cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X.

Datos para el diastereoisómero mayoritario *taa-232e*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*,2'*R*). Sólido incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,58 (3 H, d, $J = 6,8$); 0,89 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,04 (6 H, t, $J = 7,2$); 1,27 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,36 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,48 (3 H, dd, $J = 18,2; 7,2$); 2,05-2,14 (1 H, m); 2,09 (1 H, dsp, $J = 6,8; 3,5$); 2,94 (1 H, t, $J = 3,5$); 3,34-3,89 (5 H, m); 4,08-4,27 (4 H, m); 4,38 (1 H, t, $J = 3,3$); 7,19-7,21 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 13,1 ($J = 5,7$, CH₃); 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 15,9 (CH₃); 16,1 (CH₃); 16,2 (CH₃); 16,5 (CH₃); 18,9 (CH₃); 31,0 (CH); 34,0 ($J = 139,8$, CH); 50,2 ($J = 1,7$ CH); 57,7 ($J = 17,4$, CH); 59,7 (CH); 60,5 (CH₂); 60,6 (CH₂); 60,9 ($J = 7,1$, CH₂); 61,0 ($J = 7,1$, CH₂); 126,6 (CH); 127,3 (CH); 129,5 (CH); 140,6 ($J = 1,1$, C); 161,7 (C); 164,1 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 34,09. *IR (película, cm⁻¹)*: 2980; 1698; 1455; 1236; 1038. *EM (FAB, m/z, %)*: 467 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{27} = +52,7$ (c 1,1, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₄H₃₉N₂O₅P; calc: C 61,78; H 8,43; N 6,00. Enc: C 61,82; H 8,61; N 6,27. *Datos cristalográficos*:¹⁶² Dimensiones del cristal 0,55 x 0,50 x 0,40 mm³. Sistema monoclinico. Parámetros de la celdilla unidad: a = 9,3215(2), b = 10,8327(2), c = 13,7718(2), $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106,4250(10)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, V = 1333,88(4) Å³. Grupo espacial P2(1), Z = 2. Densidad de difracción del cristal 1,162 mg/m³. Se recogieron un total de 8974 reflexiones en un rango de 1,54 a 28,00° y a una temperatura de 298 K, de las cuales 5494 son independientes (Rint = 0,0182). Los índices finales del refinamiento de los datos fueron R1 = 0,0354, wR2 = 0,0939 para los datos con $I > 2\sigma(I)$; y R1 = 0,0425, wR2 = 0,0991 para todos los datos. El parámetro de Flack obtenido al final del refinamiento fue de 0,06(7), lo que indica una asignación correcta de la configuración absoluta de la molécula.

162 El archivo de información cristalográfica (jo061072xsi20060524_020917.cif) se encuentra disponible en la red con el identificador de objeto digital (DOI) 10.1021/jo061072x

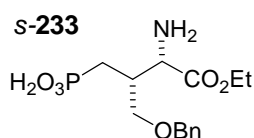
Datos para el diastereoisómero minoritario *tas-232e*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*R*,2'*S*). Sólido incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,61 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,92 (3 H, d, *J* = 6,8); 1,05 (3 H, dd, *J* = 18,1; 7,3); 1,20-1,34 (12 H, m); 2,12 (1 H, dsp, *J* = 6,8; 3,4); 2,74-2,92 (1 H, m); 3,14 (1 H, t, *J* = 3,4); 3,32-3,45 (1 H, m); 3,96-4,22 (8 H, m); 4,79 (1 H, t, *J* = 3,9); 7,15-7,21 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 13,1 (*J* = 5,7, CH₃); 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 16,4 (*J* = 5,7, CH₃); 16,3 (CH₃); 19,0 (CH₃); 30,9 (CH); 31,9 (*J* = 139,1, CH); 50,3 (CH); 58,3 (*J* = 6,4, CH); 59,6 (CH); 60,4 (CH₂); 60,5 (CH₂); 61,2 (*J* = 6,4, CH₂); 61,6 (*J* = 6,4, CH₂); 126,6 (CH); 127,5 (CH); 129,9 (CH); 138,8 (*J* = 12,1, C); 162,0 (C); 163,4 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 34,89. *IR* (película, *cm*⁻¹): 1691; 1236; 1038. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 467 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{21} = +79,7$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₄H₃₉N₂O₅P; calc: C 61,78; H 8,43; N 6,00. Enc: C 61,60; H 8,61; N 6,35.



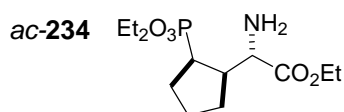
2-(2-Dietoxifosforil-2-metil-1-feniletil)-3,6-dietoxi-2,5-dihidro-5-isopropilpirazina (*tss-232e* y *tss-232e*). Se siguió el procedimiento general 7 a partir del éter de bislactima *ts-2e* (0,87 g, 1,92 mmol). La cromatografía se llevó a cabo con una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2 como eluyente y se obtuvieron 0,81 g de una mezcla de productos metilados *tsa-232e* y *tss-232e* (90%) en relación 3:1. La separación de los isómeros *tsa-232e* y *tss-232e* se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla 6:1 de AcOEt/CH₂Cl₂ como eluyente.

Datos para el diastereoisómero mayoritario *tsa-232e*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*,2'*S*). Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,59 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,86 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,98 (3 H, t, *J* = 7,1); 1,23 (3 H, t, *J* = 7,1); 1,23-1,48 (6 H, m); 1,54 (3 H, dd, *J* = 18,1; 7,3); 2,12 (1 H, dsp, *J* = 6,8; 3,2); 2,61-2,79 (1 H, m); 3,12 (1 H, t, *J* = 3,7); 3,31-4,33 (9 H, m); 4,42 (1 H, dt, *J* = 3,9; 2,0); 7,05-7,16 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 12,5 (*J* = 5,0, CH₃); 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 16,1 (*J* = 6,4, CH₃); 16,4 (*J* = 6,4, CH₃); 18,8 (CH₃); 31,1 (CH); 33,1 (*J* = 141,0, CH); 47,7 (CH); 56,1 (*J* = 15,3, CH); 59,9 (CH); 60,1 (CH₂); 60,3 (CH₂); 60,5 (*J* = 7,1, CH₂); 61,0 (*J* = 6,4, CH₂); 126,6 (CH); 127,2 (CH); 129,2 (CH); 139,4 (C); 161,0 (C); 164,0 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 35,28. *IR* (película, *cm*⁻¹): 1695; 1238; 1033. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 467 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{21} = +99,0$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₄H₃₉N₂O₅P; calc: C 61,78; H 8,43; N 6,00. Enc: C 61,97; H 8,37; N 6,10.

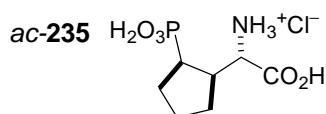
Datos para el diastereoisómero minoritario *tss-232e*, de configuración (2*S*,5*R*,1'*S*,2'*R*). Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 0,61 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,87 (3 H, d, *J* = 6,8); 0,96 (3 H, dd, *J* = 17,6; 7,5); 1,25-1,40 (12 H, m); 2,07 (1 H, dsp, *J* = 6,7; 3,6); 2,81-3,00 (1 H, m); 3,14 (1 H, t, *J* = 3,6); 3,52-3,64 (1 H, m); 3,81-4,32 (8 H, m); 4,89 (1 H, t, *J* = 3,6); 6,69-7,18 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 14,0 (*J* = 5,0, CH₃); 14,4 (CH₃); 14,5 (CH₃); 16,3 (*J* = 6,4, CH₃); 16,5 (*J* = 6,4, CH₃); 16,6 (CH₃); 18,8 (CH₃); 30,3 (*J* = 136,3, CH); 31,4 (CH); 48,9 (CH); 57,4 (CH); 59,9 (CH); 60,1 (CH₂); 61,0 (CH₂); 61,3 (CH₂); 61,9 (*J* = 6,4, CH₂); 126,6 (C); 127,5 (CH); 129,5 (CH); 138,2 (*J* = 17,8, C); 161,5 (C); 163,2 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 34,98. *IR* (película, *cm*⁻¹): 1694; 1236; 1036. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 467 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{21} = +73,8$ (c 1,0, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₄H₃₉N₂O₅P; calc: C 61,78; H 8,43; N 6,00. Enc: C 61,52; H 8,20; N 6,31.



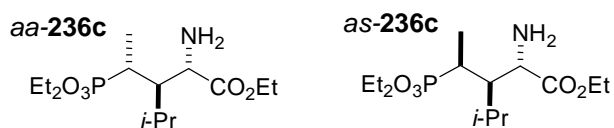
(2*S*,3*R*)-2-Amino-3-benciloximetil-4-fosfonobutanoato de etilo (*s-233*). Sobre una disolución del aminoéster *s-107h* (80 mg, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) enfriada a 0 °C, se añadió BrTMS (0,27 mL, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. A continuación se añadió MeOH (1,5 mL), gota a gota y enfriando ligeramente la disolución. Tras eliminar los disolventes y el exceso de BrTMS a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa utilizando una mezcla de H₂O /MeOH 5:1 como eluyente. Se obtuvieron 50 mg de *s-233* (70%) como un sólido blanco. *RMN de ¹H* (*D*₂O) δ : 0,91 (3 H, t, *J* = 7,0); 1,47 (2 H, dd, *J* = 18,3; 7,3); 2,50-2,60 (1 H, m); 3,31-3,54 (2 H, m); 3,88 (2 H, c, *J* = 7,3); 4,13 (1 H, d, *J* = 2,4); 4,26 (2 H, s); 7,03-7,33 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (*D*₂O) δ : 14,1 (CH₃); 27,5 (*J* = 133,4, CH₂); 36,3 (CH); 55,4 (*J* = 6,6 CH); 64,6 (CH₂); 70,7 (*J* = 11,9, CH₂); 74,0 (CH₂); 129,4 (CH); 129,5 (CH); 129,7 (CH); 138,1 (C); 170,2 (C). *RMN de ³¹P* (*D*₂O) δ : 21,47. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 332 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{20} = +14,4$ (c 1,1, H₂O).



(2S,1'R,2'R)-(2-Dietoxifosforil)ciclopentilglicinato de etilo (ac-234). Se siguió el procedimiento general 8 a partir del aducto *tac-223* (280 mg, 0,67 mmol). La hidrólisis se completó en 12 h. La cromatografía se llevó a cabo utilizando un gradiente de AcOEt a AcOEt/MeOH 10:1 como eluyente. Se obtuvieron 171 mg (83%) de *ac-234* como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ 1,23-1,36 (9 H, m); 1,51-2,12 (8 H, m); 2,33 (1 H, dc, $J = 19,5; 8,8$); 2,60-2,81 (1 H, m); 4,03 (1 H, d, $J = 4,4$); 4,06-4,22 (6 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,1 (CH₃); 16,3 ($J = 6,0$, CH₃); 16,4 ($J = 5,7$, CH₃); 25,0 ($J = 3,8$, CH₂); 26,2 ($J = 9,6$, CH₂); 27,7 ($J = 1,8$, CH₂); 39,1 ($J = 142,3$, CH); 43,7 ($J = 1,4$, CH); 55,8 (d; $J = 5,7$, CH); 60,7 (CH₂); 61,3 ($J = 6,7$, CH₂); 61,7 ($J = 6,7$, CH₂); 174,3 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 33,41. *IR (película, cm⁻¹)*: 3400; 2980; 2360; 1731; 1446; 1226; 1026. *EM (FAB, m/z, %)*: 308 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{26} = -7,6$ (c 0,9, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₃H₂₆NO₅P; calc: C 50,81; H 8,53; N 4,56. Enc: C 50,98; H 8,41; N 4,39.



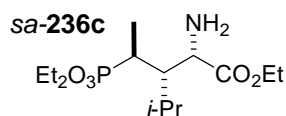
Hidrocloreuro de (2S,1'R,2'R)-(2-fosfonociclopentil)glicina (ac-235). Se siguió el procedimiento general 10 a partir del aminoéster *ac-234* (70 mg, 0,23 mmol). La hidrólisis se completó en 5 h. Tras la cromatografía se obtuvieron 50 mg de **235** (84%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)*: 1,28-2,00 (6 H, m); 2,14-2,35 (1 H, m); 2,54-2,72 (1 H, m) 4,22 (1 H, d, $J = 4,8$). *RMN de ¹³C (D₂O)*: 25,1 ($J = 9,3$, CH₂); 27,9 ($J = 9,6$, CH₂); 29,0 ($J = 1,8$, CH₂); 40,2 ($J = 132,0$, CH); 42,1 ($J = 2,7$, CH); 56,1 ($J = 5,7$, CH); 173,7 (C). *RMN de ³¹P (D₂O)*: 27,03. *IR (película, cm⁻¹)*: 3397; 2967; 2360; 1718; 1456; 1029. *EM (FAB, m/z, %)*: 224 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{22} = +19,0$ (c 0,7, H₂O). El aminoácido en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C)*: 190 (desc.) *Análisis elemental*: C₇H₁₄NO₅P; calc: C 37,67; H 6,32; N 6,28. Enc: C 37,89; H 6,06; N 6,47.



2-Amino-4-dietoxifosforil-3-isopropilpentanoato de etilo (*aa*-236c y *as*-236c). Se siguió el procedimiento general 8 a partir de la mezcla de diastereoisómeros *taa*-232c y *tas*-232c (70 mg, 1,62 mmol). La hidrólisis se completó en 40 h. La cromatografía se llevó a cabo utilizando AcOEt como eluyente y se obtuvieron 409 mg de la mezcla de aminoésteres *aa*-236c y *as*-236c (78%) como un aceite incoloro. La separación de los isómeros *aa*-236c y *as*-236c se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt/MeOH de 30:1 a 20:1.

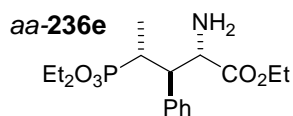
Datos para el diastereoisómero minoritario *aa*-236c, de configuración (2*S*,3*R*,4*R*). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,90 (6 H, m); 1,16-1,34 (12 H, m); 1,81-1,90 (3 H, m); 2,00-2,24 (2 H, m); 3,58 (1 H, d, $J = 7,8$); 4,00-4,21 (6 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 11,5 ($J = 5,0$, CH₃); 14,1 (CH₃); 16,4 ($J = 6,4$, CH₃); 18,8 (CH₃); 21,0 (CH₃); 28,8 ($J = 141,2$, CH); 29,9 ($J = 10,7$, CH); 47,5 (CH); 54,9 ($J = 3,5$, CH); 60,7 (CH₂); 61,6 ($J = 6,4$, CH₂); 61,8 ($J = 7,1$, CH₂); 175,7 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 35,95. *IR (película, cm⁻¹)*: 3386; 2979; 1731; 1229; 1028. *EM (FAB, m/z, %)*: 324 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{23} = +4,9$ (c 1,7, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₄H₃₀NO₅P; calc: C 52,00; H 9,35; N 4,33. Enc: C 52,23; H 9,09; N 4,47.

Datos para el diastereoisómero mayoritario *as*-236c de configuración (2*S*,3*R*,4*S*). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,97 (3 H, d, $J = 5,4$); 1,00 (3 H, d, $J = 5,4$); 1,17-1,34 (12 H, m); 1,66 (2 H, s ancho); 2,03-2,49 (3 H, m); 3,59 (1 H, d, $J = 4,9$); 3,99-4,93 (6 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 11,2 ($J = 5,0$, CH₃); 14,1 (CH₃); 16,3 ($J = 5,4$, CH₃); 16,4 ($J = 5,4$, CH₃); 19,5 (CH₃); 21,8 (CH₃); 26,8 (CH); 29,8 ($J = 139,8$, CH); 45,0 (CH); 54,4 ($J = 12,1$, CH); 60,9 (CH₂); 61,3 ($J = 6,4$, CH₂); 61,5 ($J = 5,0$, CH₂); 176,3 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 35,66. *IR (película, cm⁻¹)*: 3390; 2980; 1730; 1227; 1029. *EM (FAB, m/z, %)*: 324 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{23} = +28,5$ (c 2,0, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₄H₃₀NO₅P; calc: C 52,00; H 9,35; N 4,33. Enc: C 51,81; H 9,11; N 4,50.



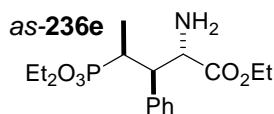
(2S,3S,4S)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-isopropilpentanoato de etilo (sa-236c).

Se siguió el procedimiento general 8 a partir del éter de bislactima *tsa-232c* (520 mg, 1,2 mmol). La hidrólisis se completó en 40 h. La cromatografía se llevó a cabo utilizando una mezcla de AcOEt/MeOH 30:1 como eluyente y se obtuvieron 319 mg de *sa-236c* (83%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,86 (3 H, d, $J = 6,6$); 0,93 (3 H, d, $J = 6,6$); 1,21-1,38 (12 H, m); 1,85-2,40 (5 H, m); 4,02-4,27 (7 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 9,1 ($J = 4,3$, CH₃); 14,1 (CH₃); 16,4 ($J = 2,1$, CH₃); 16,5 ($J = 2,1$, CH₃); 21,2 (CH₃); 21,3 (CH₃); 25,5 ($J = 15,8$, CH); 32,0 ($J = 139,8$, CH); 44,9 ($J = 1,4$, CH); 53,8 (CH); 61,1 (CH₂); 61,5 ($J = 6,6$, CH₂); 61,9 ($J = 7,1$, CH₂); 176,8 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 35,43. *IR (película, cm⁻¹)*: 3450; 1690; 1240; 1040. *EM (FAB, m/z, %)*: 324 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{23} = +23,9$ (c 1,4, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₄H₃₀NO₅P; calc: C 52,00; H 9,35; N 4,33. Enc: C 51,87; H 9,55; N 4,12.

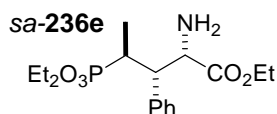


(2S,3R,4R)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenilpentanoato de etilo (aa-236e).

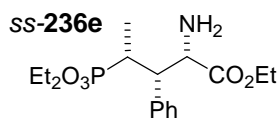
Se siguió el procedimiento general 8 a partir del éter de bislactima *taa-232e* (560 mg, 1,21 mmol). La hidrólisis se completó en 24 h. La cromatografía se llevó a cabo utilizando una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 40:1 como eluyente y se obtuvieron 341 mg de *aa-236e* (80%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,98-1,10 (6 H, m); 1,18 (3 H, t, $J = 6,8$); 1,31 (3 H, dd, $J = 17,7$; 7,4); 1,75 (2 H, s ancho); 2,71-3,17 (2 H, m); 3,70-4,01 (6 H, m); 4,16 (1 H; d, $J = 8,1$); 7,18-7,28 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 13,3 ($J = 5,0$, CH₃); 13,8 (CH₃); 16,0 ($J = 6,4$, CH₃); 16,3 ($J = 6,4$, CH₃); 33,0 ($J = 139,1$, CH); 52,1 (CH); 56,2 ($J = 7,8$, CH); 60,5 (CH₂); 61,2 ($J = 7,1$, CH₂); 127,1 (CH); 127,8 (CH); 129,4 (CH); 138,9 ($J = 4,3$, C); 174,8 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 32,80. *IR (película, cm⁻¹)*: 3380; 2982; 1731; 1230; 1028. *EM (FAB, m/z, %)*: 358 (MH⁺, 62); 146 (100). $[\alpha]_D^{23} = +3,1$ (c 1,6, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₇H₂₈NO₅P; calc: C 57,13; H 7,90; N 3,92. Enc: C 57,41; H 8,05; N 4,00.



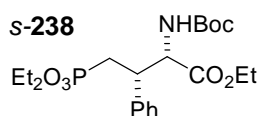
(2S,3R,4S)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenilpentanoato de etilo (as-236e). Se siguió el procedimiento general 8, la hidrólisis del éter de bislactima *tas-232e* (560 mg, 1,21 mmol) se completó en 24 h. La cromatografía se llevó a cabo utilizando una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 40:1 como eluyente y se obtuvieron 338 mg de *as-236e* (80%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,92 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,08 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,25 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,30 (3 H, dd, $J = 17,6$; 7,3); 1,68 (2 H, s ancho); 2,91-3,09 (1 H, m); 3,35 (1 H, dt, $J = 9,5$; 4,9); 3,67-4,10 (7 H, m); 7,24-7,25 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 9,9 ($J = 5,6$, CH₃); 13,6 (CH₃); 16,1 ($J = 6,5$, CH₃); 16,3 ($J = 5,6$, CH₃); 31,3 ($J = 142,4$, CH); 48,9 (CH); 56,5 ($J = 13,0$, CH); 60,4 (CH₂); 61,2 ($J = 6,4$, CH₂); 127,0 (CH); 127,6 (CH); 130,0 (CH); 137,6 ($J = 5,0$, C); 174,8 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 33,83. *IR (película, cm⁻¹)*: 3387; 2981; 1731; 1222; 1030. *EM (FAB, m/z, %)*: 358 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{23} = +6,1$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₇H₂₈NO₅P; calc: C 57,13; H 7,90; N 3,92. Enc: C 57,30; H 7,67; N 3,90.



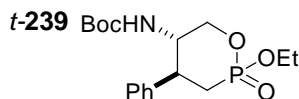
(2S,3S,4S)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenil-4-metilbutanoato de etilo (sa-236e). Se siguió el procedimiento general 8 a partir del éter de bislactima *tsa-232e* (560 mg, 1,21 mmol). La hidrólisis se completó en 24 h. La cromatografía se llevó a cabo utilizando una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 40:1 como eluyente y se obtuvieron 359 mg de *sa-236e* (85%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,97 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,09 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,18 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,41 (3 H, dd, $J = 17,6$; 7,3); 1,50 (2 H, s ancho); 2,56-2,74 (1 H, m); 3,32-3,48 (2 H, m); 3,62-4,05 (6 H, m); 7,20-7,25 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 12,9 ($J = 5,0$, CH₃); 14,1 (CH₃); 16,0 (CH₃); 16,1 ($J = 1,4$, CH₃); 32,9 ($J = 141,2$, CH); 48,2 (CH); 55,3 ($J = 14,2$, CH); 60,9 (CH₂); 61,0 ($J = 7,1$, CH₂); 61,1 ($J = 7,1$, CH₂); 127,2 (CH); 127,9 (CH); 129,0 (CH); 138,4 ($J = 1,4$, C); 174,7 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 34,05. *IR (película, cm⁻¹)*: 3387; 2982; 1787; 1233; 1026. *EM (FAB, m/z, %)*: 358 (MH⁺, 100). $[\alpha]_D^{23} = +11,7$ (c 1,1, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₇H₂₈NO₅P; calc: C 57,13; H 7,90; N 3,92. Enc: C 56,94; H 8,06; N 3,81.



(2S,3S,4R)-2-Amino-4-dietoxifosforil-3-fenilpentanoato de etilo (ss-236e). Se siguió el procedimiento general 8 a partir del éter de bislactima *tss-232e* (560 mg, 1,21 mmol). La hidrólisis se completó en 24 h. La cromatografía se llevó a cabo utilizando una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 40:1 como eluyente y se obtuvieron 350 mg (83%) de *ss-236e* como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,97 (3 H, dd, $J = 17,7; 7,4$); 1,18 (3 H, t, $J = 7,0$); 1,31-1,38 (6 H, m); 1,68 (2 H, s ancho); 2,55-2,73 (1 H, m); 3,28-3,40 (1 H, m); 3,96-4,24 (6 H, m); 4,41 (1 H; d, $J = 4,0$); 7,20-7,26 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 13,4 ($J = 5,7$, CH₃); 14,1 (CH₃); 16,3 ($J = 5,7$, CH₃); 16,4 ($J = 5,7$, CH₃); 32,1 ($J = 137,7$, CH); 49,7 (CH); 56,4 ($J = 13,5$, CH); 60,7 (CH₂); 61,5 ($J = 7,1$, CH₂); 61,7 ($J = 7,1$, CH₂); 127,2 (CH); 128,1 (CH); 129,1 (CH); 137,9 ($J = 17,0$, C); 174,1 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 33,67. *IR (película, cm⁻¹)*: 3380; 2981; 1736; 1229; 1018. *EM (FAB, m/z, %)*: 358 (MH⁺, 62). 146 (100). $[\alpha]_D^{23} = +5,7$ (c 0,8, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₇H₂₈NO₅P; calc: C 57,13; H 7,90; N 3,92. Enc: C 57,32; H 7,98; N 3,74.

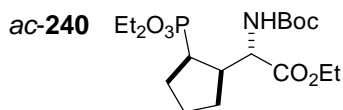


(2S,3S)-2-N-terc-Butoxicarbonilamino-4-dietoxifosforil-3-fenilbutanoato de etilo (s-238). Se siguió el procedimiento general 11 a partir del aminoéster *s-107e* (116 mg, 0,35 mmol). La reacción se completó en 22 h. Tras la cromatografía (con una mezcla AcOEt/hexanos 1:1 como eluyente) se obtuvieron 120 mg (80%) de *s-238* como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,15-1,27 (9 H, m); 1,44 (9 H, s); 2,24-2,37 (2 H, m); 3,60-4,00 (5 H, m); 4,10 (2 H, c, $J = 7,3$); 4,67 (1 H, dd, $J = 9,8, J = 4,4$); 4,94 (1 H, d ancho, $J = 9,7$); 7,15-7,34 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,0 (CH₃); 16,8 ($J = 4,3$, CH₃); 28,1 (CH₃); 28,3 ($J = 142,0$ CH₂); 42,3 (CH); 58,2 ($J = 15,6$, CH); 61,3 (CH₂); 79,9 (C); 127,6 (CH); 128,2 (CH); 128,4 (CH); 138,0 (C); 155,7 (C); 170,5 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 27,89. *IR (película, cm⁻¹)*: 3280; 2990; 1700; 1250. *EM (FAB, m/z, %)*: 444 (MH⁺, 15); 443 (M⁺, 4); 344 ([M-Boc]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{17} = +42,8$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₂₁H₃₄NO₇P; calc: C 56,88; H 7,73; N 3,16. Enc: C 57,05; H 7,96; N 3,03.

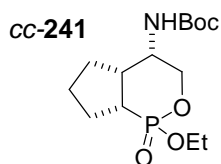


(4S,5S)-5-N-*tert*-Butoxycarbonilamino-2-etoxi-4-fenil-2-oxo-1,2-oxafosforinano (t-239). Se siguió el procedimiento general 12 a partir del carbamato *s*-**238** (114 mg, 0,25 mmol) La reacción se completó en 46 h. Tras la cromatografía (con una mezcla AcOEt/hexanos 3:1 como eluyente) se obtuvieron 71 mg de *s*-**239** (78%) como una mezcla de isómeros en relación 3:1.

Datos espectroscópicos para el isómero mayoritario: sólido incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 1,24 (9 H, s); 1,39 (3 H, t, $J = 7,1$); 2,12 (2 H, m); 3,10 (1 H, m); 3,94-4,48 (6 H, m); 7,25 (5 H, m). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 16,4 ($J = 4,9$, CH₃); 27,9 (CH₃); 29,2 ($J = 125,6$, CH₂); 44,5 ($J = 22,7$, CH); 51,2 (CH); 61,3 ($J = 6,4$, CH₂); 69,3 (CH₂); 79,8 (C); 127,2 (CH); 127,5 (CH); 128,5 (CH); 140,5 ($J = 16,3$, C); 154,7 (C). *EM (FAB, m/z, %)*: 255 ([M-Boc]H⁺, 100). *Análisis elemental*: C₁₇H₂₆NO₅P; calc: C 57,46; H 7,37; N 3,94. Enc: C 57,17; H 7,52; N 3,79.



(2S,1'R,2'R)-N-*tert*-Butoxycarbonil-(2-dietoxifosforil)ciclopentilglicinato de etilo (ac-240). Se siguió el procedimiento general 11 a partir del aminoéster *ac*-**234** (160 mg, 0,52 mmol). La reacción se completó en 24 h. Tras la cromatografía (con una mezcla AcOEt/hexanos 3:1 como eluyente) se obtuvieron 201 mg de *ac*-**240** (96%). Aceite incoloro. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃) δ : 1,18-1,34 (9 H, m); 1,40 (9 H, s); 1,48-2,10 (6 H, m); 2,31-2,80 (2 H, m); 4,02-4,21 (6 H, m); 4,43 (1 H, t ancho, $J = 6,8$); 5,34 (1 H, d ancho, $J = 6,4$). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 14,1 (CH₃); 16,2 (CH₃); 16,3 ($J = 5,6$, CH₃); 16,4 (CH₃); 23,4 ($J = 7,1$, CH₂); 27,0 ($J = 3,6$, CH₂); 27,2 ($J = 3,6$, CH₂); 28,4 (CH₃); 37,8 ($J = 141,2$, CH); 43,2 ($J = 2,8$, CH); 54,8 (CH); 60,9 (CH₂); 61,3 ($J = 7,1$, CH₂); 61,8 ($J = 6,4$, CH₂); 79,4 (C); 155,0 (C); 172,1 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 33,00. *IR (película, cm⁻¹)*: 3278; 2978; 1712; 1524; 1457; 1240; 1027. *EM (FAB, m/z, %)*: 308 ([M-Boc]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{24} = -19,7$ (c 0,9, CH₂Cl₂). *Análisis elemental*: C₁₈H₃₄NO₇P; calc: C 53,06; H 8,41; N 3,44. Enc: C 52,93; H 8,41; N 3,07.

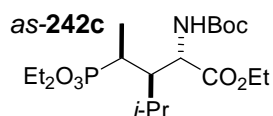


(3aR,7aR,7S)-(4-Etoxi-4-oxo-octahidro-5-oxa-4λ⁵-fosfa-inden-7-il)-carbamato de *tert*-butilo (cc-241). Se siguió el procedimiento general 12 a partir del carbamato *ac*-240 (120 mg, 0,28 mmol). La reacción se completó en 3 h. Tras la cromatografía (con una mezcla 8:1 de AcOEt/hexanos) se obtuvieron 70 mg de *cc*-241 (75%) como una mezcla de isómeros en relación 2:1. Aceite incoloro.

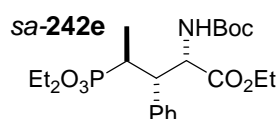
Datos para la mezcla de isómeros *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 1,22 (3 H, t, *J* = 7,1); 1,31 (6 H, t, *J* = 7,1); 1,41 (27 H, s); 1,63-2,46 (24 H, m); 3,33-3,99 (6 H, m); 4,01-4,29 (9 H, m); 4,59 (2 H, d ancho, *J* = 8,3); 5,10 (1 H, d ancho, *J* = 8,3). *EM (FAB, m/z, %)*: 220 ([M-Boc]H⁺, 100). *Análisis elemental*: C₁₄H₂₆NO₅P; calc: C 52,66; H 8,21; N 4,39. Enc: C 52,86; H 8,40; N 4,69.

Datos para el isómero mayoritario. *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 16,5 (CH₃); 22,3 (*J* = 15,6, CH₂); 24,7 (CH₂); 28,3 (CH₃); 29,6 (*J* = 12,8, CH₂); 35,6 (*J* = 133,4, CH); 45,4 (*J* = 2,8, CH); 47,0 (d; *J* = 6,4, CH); 61,0 (*J* = 7,1, CH₂); 69,1 (*J* = 5,7, CH₂); 79,8 (C); 155,4 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ: 28,87.

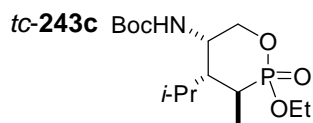
Datos para el isómero minoritario. *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 16,4 (CH₃); 22,8 (*J* = 9,2, CH₂); 25,5 (*J* = 4,3, CH₂); 28,3 (CH₃); 29,4 (*J* = 12,8, CH₂); 35,3 (*J* = 130,6, CH); 45,6 (*J* = 3,5, CH); 47,3 (d; *J* = 8,5, CH); 61,8 (*J* = 7,1, CH₂); 68,2 (*J* = 5,7, CH₂); 79,9 (C); 155,4 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ: 27,76.



(2S,3R,4S)-2-N-*tert*-Butoxicarbonilamino-4-dietoxifosforil-3-isopropilpentanoato de etilo (as-242c). Se siguió el procedimiento general 11 a partir del aminoéster *as-236c* (100 mg, 0,31 mmol) La reacción se completó en 5 h. Tras la cromatografía (con una mezcla 2:1 de AcOEt/hexanos) se obtuvieron 127 mg de *as-242c* (96%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,87 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,02 (3 H, d, $J = 6,8$); 1,10-1,32 (12 H, m); 1,41 (9 H, s); 1,97-2,43 (3 H, m); 4,02-4,17 (6 H, m); 4,57 (1 H, dd, $J = 10,3; 2,2$); 6,07 (1 H, d ancho, $J = 10,3$). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 12,3 ($J = 5,7$, CH₃); 14,0 (CH₃); 16,3 ($J = 5,7$, CH₃); 16,4 ($J = 5,7$, CH₃); 16,8 (CH₃); 21,7 (CH₃); 27,3 ($J = 10,7$, CH); 28,3 (CH₃); 29,9 ($J = 138,4$ CH); 44,3 (CH); 51,8 ($J = 4,3$, CH); 61,2 (CH₂); 61,5 ($J = 6,4$, CH₂); 61,9 ($J = 7,1$, CH₂); 79,3 (C); 156,4 (C); 173,2 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 34,98. *IR (película, cm⁻¹):* 3359; 1717; 1252; 1027. *EM (FAB, m/z, %):* 424 (MH⁺, 22); 324 ([M-Boc]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{29} = +6,1$ (c 1,2, CH₂Cl₂). *Análisis elemental:* C₁₉H₃₈NO₇P; calc: C 53,89; H 9,04; N 3,31. Enc: C 53,67; H 8,89; N 3,61.

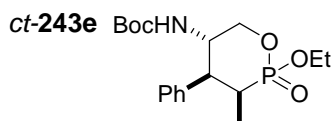


(2S,3S,4S)-2-N-*tert*-Butoxicarbonilamino-4-dietoxifosforil-3-fenilpentanoato de etilo (sa-242e). Se siguió el procedimiento general 11 a partir del aminoéster *sa-236e* (120 mg, 0,34 mmol) La reacción se completó en 4 h. Tras la cromatografía (con una mezcla 2:1 de AcOEt/hexanos) se obtuvieron 127 mg de *sa-242e* (83%) como un aceite incoloro. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,97 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,08 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,17 (3 H, t, $J = 7,1$); 1,42 (9 H, s); 1,47 (3 H, dd, $J = 18,0; 7,2$); 2,37-2,55 (1 H, m); 3,27-4,11 (8 H, m); 4,82 (1 H, s ancho); 7,11-7,29 (5 H, m). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 12,9 ($J = 5,7$, CH₃); 14,1 (CH₃); 16,1 ($J = 5,7$, CH₃); 28,2 (CH₃); 32,8 ($J = 142,7$, CH); 47,9 (CH); 54,9 ($J = 16,3$, CH); 61,0 (CH₂); 61,1 ($J = 5,0$, CH₂); 61,3 (CH₂); 80,2 (C); 127,5 (CH); 128,2 (CH); 128,8 (CH); 138,0 (C); 155,8 (C); 171,3 (C). *RMN de ³¹P (CDCl₃)* δ : 33,21. *IR (película, cm⁻¹):* 3400; 1720; 1240; 1025. *EM (FAB, m/z, %):* 458 (MH⁺, 30); 358 ([M-Boc]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{29} = +52,2$ (c 1,4, CH₂Cl₂). *Análisis elemental:* C₂₂H₃₆NO₇P; calc: C 57,76; H 7,93; N 3,06. Enc: C 57,94; H 8,09; N 2,91.



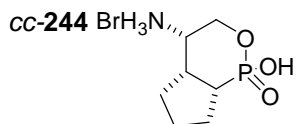
(3S,4R,5S)-5-N-terc-butoxicarbonilamino-2-etoxi-4-isopropil-3-metil-2-oxo-1,2-oxafosforinano (tc-243c). Se siguió el procedimiento general 12 a partir del carbamato *as*-**242c** (76 mg, 0,18 mmol) La reacción se completó en 20 h. Tras la cromatografía (con una mezcla 4:3 de AcOEt/hexanos) se obtuvieron 60 mg de *tc*-**243c** (99%) como un sólido incoloro. La recristalización de hexanos originó cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃, 500 MHz) δ : 0,84 (3 H, d, *J* = 6,9); 1,07 (3 H, d, *J* = 6,6); 1,16 (3 H, dd, *J* = 18,6; 6,5); 1,32 (3 H, t, *J* = 7,15); 1,41 (9 H, s); 1,88-2,04 (3 H, m); 3,99-4,23 (4 H, m); 4,37 (1 H, d ancho, *J* = 11,7); 4,97 (1 H, d ancho, *J* = 9,9). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃) δ : 10,5 (*J* = 5,4, CH₃); 15,9 (CH); 16,6 (*J* = 4,7, CH₃); 20,4 (CH₃); 26,7 (*J* = 14,9; (CH); 28,2 (*J* = 127,8 CH); 28,4 (CH₃); 46,7 (*J* = 4,3, CH); 62,5 (*J* = 7,1, CH₂); 73,6 (*J* = 4,3, CH₂); 79,9 (C); 154,7 (C). *RMN de ³¹P* (*CDCl*₃) δ : 32,61. *IR* (*KBr*, *cm*⁻¹): 3300; 1710; 1240; 1050. *EM* (*FAB*, *m/z*, %): 336 (MH⁺, 9); 236 ([M-Boc]H⁺, 100). $[\alpha]_D^{25} = -59,6$ (c 1,4, CH₂Cl₂). *Pf* (^oC): 132-133. *Análisis elemental*: C₁₅H₃₀NO₅P; calc: C 53,72; H 9,02; N 4,18. Enc: C 53,70; H 8,81; N 4,21. *Datos cristalográficos*:¹⁶³ Dimensiones del cristal 0,45 x 0,20 x 0,05 mm³. Sistema monoclinico. Parámetros de la celdilla unidad: a = 7,1087(3), b = 10,2928(5), c = 13,5073(9), $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 99,401(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, V = 975,03(8) Å³. El sistema cristalino posee un grupo espacial P2₁, Z = 2 y la densidad de difracción del cristal 1,142 mg/m³. Se recogieron un total de 4165 reflexiones en un rango de 1,53 a 25,03° y a una temperatura de 298 K, de las cuales 3210 son independientes (R_{int} = 0,0276). Los índices finales del refinamiento de los datos fueron R₁ = 0,0442, wR₂ = 0,0977 para los datos con I > 2σ(I); y R₁ = 0,0650, wR₂ = 0,1089 para todos los datos. El parámetro de Flack obtenido al final del refino fue de -0,05(11), lo que indica una asignación correcta de la configuración absoluta de la molécula.

163 El archivo de información cristalográfica (jo061072xsi20060524_021020.cif) se encuentra disponible en la red con el identificador de objeto digital (DOI) 10.1021/jo061072x

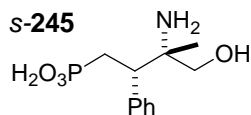


(3S,4S,5S)-5-N-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-etoxi-4-fenil-3-metil-2-oxo-1,2-oxafosforinano (ct-243e). Se siguió el procedimiento general 12 a partir del carbamato *sa-242e* (83 mg, 0,18 mmol) La reacción se completó en 15 h. Tras la cromatografía (con una mezcla 4:3 de AcOEt/hexanos) se obtuvieron 50 mg de *ct-243e* (75%) como un sólido incoloro. La recristalización de CH₂Cl₂ y hexanos originó cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X. *RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz)* δ : 1,07 (3 H, dd, $J = 18,0$; 7,3, PCHCH₃); 1,36 (9 H, s, (CH₃)₃C); 1,49 (3 H, t, $J = 7,2$, POCH₂CH₃); 2,24-2,34 (1 H, m, H-3); 3,62 (1 H, td, $J = 12,4$; 3,7, H-4); 3,97 (1 H, dt, $J = 11,0$; 2,0, H-6ec); 4,20-4,33 (3 H, m, POCH₂CH₃, H-6ax); 4,45 (1 H, dt, $J = 11,6$; 5,0, H-5); 7,11-7,29 (5 H, m, Ph). *RMN de ¹³C (CD₃OD)* δ : 8,2 ($J = 2,3$, CH₃CHP); 16,8 ($J = 5,3$, POCH₂CH₃); 28,6 ((CH₃)₃C); 33,9 ($J = 124,4$ CHP); 44,8 ($J = 4,6$, CHPh); 48,9 ($J = 3,7$, CHNH); 63,1 ($J = 6,8$, POCH₂CH₃); 70,5 ($J = 5,6$, CH₂OP); 80,5 ((CH₃)₃C); 128,1 (CH, Ar); 129,4 (CH, Ar); 129,6 (CH, Ar); 140,0 ($J = 14,5$, C, Ar); 157,7 (CO). *RMN de ³¹P (CD₃OD)* δ : 30,05. *IR (KBr, cm⁻¹):* 3312; 1708; 1257; 1040. *EM (FAB, m/z, %):* 370 (MH⁺, 9); 270 ([M-Boc]H⁺, 51). $[\alpha]_D^{28} = +52,6$ (c 1,0, MeOH). *Pf (°C):* 197-199. *Análisis elemental:* C₁₈H₂₈NO₅P; calc: C 58,53; H 7,64; N 3,79. Enc: C 58,71; H 7,30; N 3,57. *Datos cristalográficos*¹⁶⁴: Dimensiones del cristal 0,40 x 0,40 x 0,35 mm³. Sistema monoclinico. parámetros de la celdilla unidad son: a = 15,3035(16), b = 10,3641(11), c = 14,1931(15), $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 101,189(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, V = 2208,3(4) Å³. El sistema cristalino posee un grupo espacial C2, Z = 2 y la densidad de difracción del cristal 1,138 mg/m³. Se recogieron un total de 7785 reflexiones en un rango de 1,77 a 28,12° y a una temperatura de 298 K, de las cuales 5036 fueron independientes (Rint = 0,0438). El índice final del refinamiento de los datos fue wR2 = 0,1042. El parámetro de Flack obtenido al final del refinamiento fue de -0,12(9), lo que indica una asignación correcta de la configuración absoluta de la molécula.

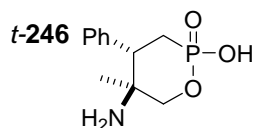
164 El archivo de información cristalográfica (jo061072xsi20060524_021005.cif) se encuentra disponible en la red con el identificador de objeto digital (DOI) 10.1021/jo061072x



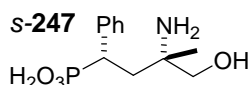
(3aR,7aR,7S)-7-Amino-4-oxo-octahidro-5-oxa-4λ⁵-fosfa-inden-4-ol (cc-244). Sobre una disolución del carbamato **cc-241** (50 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,5 mL) enfriada a 0 °C se añadió TMSBr (0,67 mL, 0,85 mmol). Tras 13 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió MeOH (0,5 mL) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (RP-18) utilizando H₂O como eluyente y se obtuvieron 29 mg de **cc-244** (77%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ: 1,54-2,04 (6 H, m, CH₂CH₂CH₂); 2,09-2,19 (1 H, m, CHP); 2,31-2,45 (1 H, m, CHCHP); 3,29 (1 H, dt, *J* = 6,4; 2,8, CHNH₂); 3,31 (1 H, dt, *J* = 11,8; 6,3, H-6ax); 4,22 (1 H, dt, *J* = 12,2; 3,1, H-6ec). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ: 24,5 (*J* = 9,2, CH₂); 27,4 (*J* = 2,8, CH₂); 31,1 (*J* = 7,1, CH₂); 37,9 (*J* = 128,5, CHP); 46,1 (*J* = 4,3, CHCHP); 51,0 (d; *J* = 6,4, CHNH₂); 67,2 (*J* = 5,0, CH₂OP). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ: 25,3. *EM (FAB, m/z, %):* 192 ([M-HBr]H⁺, 100). [α]_D²⁴ = -13,8 (c 1,2, H₂O). El aminoalcohol en su forma libre se obtuvo tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 1% como eluyente. *Pf (°C):* 230 (desc.). *Análisis elemental:* C₇H₁₄NO₃P; calc: C 43,98; H 7,38; N 7,33. Enc: C 44,12; H 7,60; N 7,03.



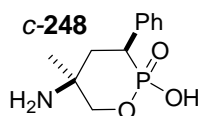
Ácido (2*S*,3*S*)-3-amino-2-fenil-4-hidroxi-3-metilbutilfosfónico (*s*-245). Sobre una suspensión del aminoácido *s*-8 (110 mg, 0,4 mmol) en HMDS (3 mL) se añadió H₂SO₄ (0,09 mL, 98%) y la mezcla se calentó a ebullición bajo atmósfera de argón. Transcurridas 12 h se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se añadió al residuo LiBH₄ (2 M en THF, 2,5 mL, 5 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y, a continuación, se añadió MeOH gota a gota sobre la mezcla enfriada a 0 °C hasta que no se observó desprendimiento de gas. El medio de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl 2 N y a continuación se concentró a sequedad. Tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando como eluyente una disolución acuosa de NH₃ al 1% se obtuvieron 81 mg de *s*-245 (78%) como un sólido blanco. *RMN de ¹H (D₂O) δ*: 1,04 (3 H, s); 1,71-2,09 (2 H, m); 3,17 (1 H, ddd, *J* = 14,0; 9,7; 3,1); 3,45; 3,69 (2 H, sistema AB, *J* = 12,8); 7,13-7,26 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O) δ*: 17,3 (CH₃); 30,5 (*J* = 135,1 CH₂); 45,3 (CH); 61,9 (*J* = 11,2, C); 64,9 (CH₂); 128,9 (CH); 129,8 (CH); 131,0 (CH); 139,9 (C). *RMN de ³¹P (D₂O) δ*: 21,56. *EM (FAB, m/z, %)*: 260 (MH⁺, 40); 181 (100). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3271; 3025; 1390; 1110; 1065. $[\alpha]_D^{20} = -9,6$ (c 1,4, H₂O). *Análisis Elemental*: C₁₁H₁₈NO₄P; calc: C 50,96, H 7,00, N 5,40. Enc: C 50,83, H 7,11, N 5,59.



(4*S*,5*S*)-5-amino-4-fenil-5-metil-2-oxo-1,2-oxafosforinano (*t*-246). Una suspensión del aminoalcohol *s*-245 (60 mg, 0,23 mmol) en SOCl₂ (5 mL) se calentó a ebullición durante 14 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y, tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución de NH₃ al 1% seguida de la cromatografía de fase inversa utilizando H₂O como eluyente se obtuvieron 46 mg de *t*-246 (83%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ: 0,78 (3 H, s, CH₃); 1,44 (1 H, ddd, *J* = 18,3; 15,3; 3,6, H-3ec); 1,82 (1 H, ddd, *J* = 16,0; 15,3; 14,0, H-3ax); 2,90 (1 H, ddd, *J* = 13,4; 6,1; 3,6, H-4); 3,50 (1 H, dd, *J* = 22,0; 11,6, H-6ec); 3,71 (1 H, dd, *J* = 11,0; 4,3, H-6ax); 6,68-6,85 (5 H, m, Ph). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ: 15,5 (CH₃); 26,3 (*J* = 123,5 CH₂P); 46,9 (CHPh); 56,5 (CN); 72,8 (CH₂OP); 129,7 (CH, Ph); 129,9 (CH, Ph); 130,1 (CH, Ph); 137,0 (*J* = 17,2, C Ph). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ: 23,48. *EM (FAB, m/z, %)*: 242 (MH⁺, 100). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3388; 2933; 1455; 1222; 1015. [α]_D²⁸ = +4,9 (c 1,1, H₂O). *Pf (°C)*: 200 (desc.). *Análisis elemental*: C₁₁H₁₆NO₃P; calc: C 54,77; H 6,69; N 5,81. Enc: C 54,52; H 6,58; N 6,01.



Ácido (1S,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-3-metilbutilfosfónico (s-247). Sobre una suspensión del aminoácido *s*-**10** (110 mg, 0,4 mmol) en HMDS (3 mL) se añadió H₂SO₄ (0,09 mL, 98%) y la mezcla se calentó a ebullición bajo atmósfera de argón. Transcurridas 12 h se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se añadió LiBH₄ (2 M en THF, 2,5 mL, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y, a continuación, se enfrió a 0 °C y se añadió MeOH gota a gota hasta no observar desprendimiento de gas. Tras neutralizar el medio mediante la adición de HCl 2M, se concentró a sequedad. Tras la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando como eluyente una disolución de NH₃ al 1% se obtuvieron 76 mg (73%) de *s*-**247** como un sólido blanco. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 0,73 (3 H, s); 2,08-2,47 (2 H, m); 3,00 (1 H, ddd, $J = 25,5; 8,6; 4,4$); 3,26; 3,42 (2 H, sistema AB, $J = 12,8; 12,2$); 7,09-7,14 (5 H, m). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 20,8 (CH₃); 35,3 (CH₂); 41,3 ($J = 132,7$, CH); 59,4 ($J = 17,3$, C); 65,3 (CH₂); 128,7 ($J = 3,3$, CH); 129,6 ($J = 2,6$, CH); 130,0 (CH); 130,1 (CH); 130,3 (CH); 137,4 ($J = 8,24$, C). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 25,58. *EM (FAB, m/z, %)*: 219 (100); 260 (MH⁺, 22). $[\alpha]_D^{23} = +2,2$ (c 2,1, H₂O). *Análisis Elemental*: C₁₁H₁₈NO₄P; calc: C 50,96, H 7,00, N 5,40. Enc: C 50,77, H 7,20, N 5,23.



(3S,5S)-5-amino-3-fenil-5-metil-2-oxo-1,2-oxafosforinano (c-248). Una suspensión del aminoalcohol *s*-**247** (50 mg, 0,19 mmol) en SOCl₂ (4 mL) se calentó a ebullición durante 14 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, la cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX8) utilizando una disolución de NH₃ al 1% y, posteriormente la cromatografía de fase inversa utilizando H₂O como eluyente proporcionó 29 mg de *c*-**248** (62%) como un sólido incoloro. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 1,33 (3 H, s, CH₃); 1,83-2,4 (2 H, m, CH₂CHP); 3,01-3,35 (1 H, m, CHP); 3,75 (1 H, ddd, $J = 19,5; 11,0; 3,1$, H-6ax); 4,03 (1 H, dd, $J = 10,0$; 4,9, H-6ec); 7,08-7,11 (5 H, m, Ph). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 20,6 (CH₃); 39,5 ($J = 6,0$, CH₂CHP); 39,8 ($J = 122,1$, PCH); 54,6 ($J = 2,7$, CN); 71,6 ($J = 5,4$, CH₂OP); 128,3 (CH, Ph); 129,3 (CH, Ph); 129,6 ($J = 7,9$, CH, Ph); 137,4 ($J = 7,3$, C, Ph). *RMN de ³¹P (D₂O)* δ : 21,51. *EM (FAB, m/z, %)*: 242 (MH⁺, 100). *Análisis elemental*: C₁₁H₁₆NO₃P; calc: C 54,77; H 6,69; N 5,81. Enc: C 54,59; H 6,45; N 6,02.

Capítulo VI:
CONCLUSIONES

El ácido L-2-amino-4-fosfonobutanoico (AP4) es el agonista prototípico del grupo III de los receptores metabotrópicos del ácido glutámico. En este trabajo se han sintetizado nuevos derivados de AP4 sustituidos en las posiciones 2, 3 y/o 4 que pueden resultar de utilidad en el estudio de la actividad biológica de los receptores mencionados. Para alcanzar la preparación de los nuevos derivados de AP4 se ha estudiado la extensión de dos metodologías sintéticas, que hacen uso de (1) las reacciones de adición conjugada de éteres de bislactima sobre vinilfosfonatos y (2) los procesos de sustitución electrófila sobre éteres de bislactima derivados de AP4.

1. Los vinilfosfonatos sustituidos en las posiciones α y/o β al átomo de fósforo, requeridos para el estudio de las reacciones de adición conjugada, se prepararon mediante (a) procesos de olefinación de Knoevenagel, Wadsworth-Emmons o Peterson y (b) acoplamiento de bromoalquenos y fosfitos con catálisis por paladio. Se ha comprobado que las reacciones de adición de azaenolatos derivados de *ciclo*-[D-Val-Gly] y *ciclo*-[D-Val-Ala] sobre diversos vinilfosfonatos sustituidos en las posiciones α y/o β transcurren de manera conjugada. En concreto, los vinilfosfonatos monosustituidos en β con un grupo isopropilo, isobutilo, fenilo, 3-piridilo o 2-tienilo y también los vinilfosfonatos α,β -disustituidos con un grupo 1,3-propilideno o con grupos fenilo, trimetilsililo, trifenilestannilo o etoxicarbonilo en α experimentan la adición conjugada de los éteres de bislactima de manera satisfactoria. La proporción entre los productos principales de adición 1:1 y los secundarios, de adición 1:2, depende fundamentalmente de la naturaleza de los sustituyentes del vinilfosfonato. La formación de los dímeros, se ha reducido mediante el empleo de un exceso de azaenolato y la combinación del vinilfosfonato con un bromoalquilfosfonato adecuado.

Las reacciones de adición conjugada mencionadas transcurren, en general con una excelente selectividad *2,5-trans*. El nivel y el sentido de la inducción asimétrica alcanzada en la posición 1' de los productos de adición varía con la estructura del éter de bislactima y el patrón de sustitución del vinilfosfonato. En las adiciones del azaenolato derivado de *ciclo*-[D-Val-Ala] sobre los vinilfosfonatos monosustituídos en β con un grupo fenilo la inducción asimétrica en 1' es excelente y se observa una traducción completa de la geometría *cis/trans* del vinilfosfonato en una configuración *2,1'-sin/2,1'-anti* en los productos de adición. Sin embargo, en la reacción del azaenolato derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly] sobre los vinilfosfonatos monosustituídos en β , el nivel de traducción de la geometría *cis* del aceptor en una configuración *2,1'-sin* de los aductos depende de la naturaleza del sustituyente.

En las adiciones del azaenolato derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly] sobre los vinilfosfonatos α,β -disustituídos, el nivel y el sentido de la inducción asimétrica en 1' varía fuertemente con la naturaleza del sustituyente en la posición α y la geometría del vinilfosfonato. Se ha observado que el nivel de traducción de la geometría *trans* del vinilfosfonato en una configuración *2,1'-anti* de los productos de la adición disminuye a medida que aumenta el requerimiento estérico del sustituyente en la posición α , en la serie trimetilsililo, alquilo y trifenilestannilo. El resultado de las adiciones sobre los vinilfosfonatos α,β -disustituídos de geometría *cis* no es regular, y para los aceptores con un grupo trimetilsililo en α el proceso no es selectivo, mientras que para los aceptores con un grupo trifenilestannilo se observa una buena selectividad *2,1'-anti*.

Para explicar el nivel y el sentido de la inducción asimétrica alcanzada en las posiciones 1' de los productos de la adición conjugada se ha propuesto la participación de estados de transición cíclicos de ocho miembros. La traducción de la geometría *cis/trans* en una configuración *2,1'-sin/anti* de los productos se considera consecuencia de la mayor estabilidad de los estados de transición "compactos", con una conformación tipo silla. El descenso de la inducción asimétrica en la posición 1', e incluso una traducción inversa a la mencionada, puede ser resultado de la participación competitiva de los estados de transición "relajados", con una conformación tipo bote.

2. Se ha comprobado que las sales de litio de éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-L-AP4] con grupos fenilo o isopropilo en la posición 1' (β al grupo fosfonato) experimentan reacciones de metilación o de etoxicarbonilación de manera completamente regioselectiva, para dar productos de sustitución en la posición 2' (α al grupo fosfonato). El proceso de sustitución transcurre con retención de la configuración del éter de bislactima precursor (*2,5-trans-2,1'-anti* o *2,5-trans-2,1'-sin*) y el nivel y el sentido de la inducción asimétrica en la posición 2' varía con el patrón de sustitución en la posición 1'.

En concreto, la metilación de los éteres de bislactima con un grupo fenilo en 1' transcurre con una selectividad 1',2'-*anti* moderada (3:1), independientemente de la configuración 2,1'-*anti* o 2,1'-*sin* del precursor. De manera diferente, la presencia de un grupo isopropilo en la posición 1' determina tanto el nivel como el sentido de la estereoselectividad en la reacción de sustitución y, mientras que el precursor de configuración 2,1'-*sin* experimenta la metilación con buena selectividad 1',2'-*anti* (6:1) el isómero de configuración 2,1'-*anti* reacciona con selectividad 1',2'-*sin* moderada (1:3).

Los resultados estereoquímicos observados en los procesos de sustitución electrófila se han interpretado considerando la participación de intermedios carbaniónicos que adoptan una conformación extendida, con el grupo fosfonato en disposición antiperiplanaria al grupo más voluminoso en β .

3. La hidrólisis ácida de los éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-L-AP4], obtenidos mediante adiciones conjugadas sobre vinilfosfonatos o procesos de sustitución electrófila, se llevó a cabo en dos etapas, que implican la separación inicial del auxiliar quiral seguida de una hidrólisis de los ésteres intermedios. Mediante esta secuencia se han obtenido nuevos derivados del AP4 (a) monosustituídos en la posición 3 con grupos isopropilo, isobutilo, fenilo, 3-piridilo, 2-tienilo y benciloximetilo y (b) disustituídos en las posiciones 3 y 4 (con grupos metilo, isopropilo, fenilo ó 1,3-propilideno) con buenos rendimientos y en forma enantioméricamente pura. Por su parte, la hidrólisis ácida de los éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-L-MAP4] se realizó de manera directa y condujo a la obtención de nuevos derivados de MAP4 monosustituídos con un grupo fenilo en las posiciones 3 ó 4. Finalmente, la configuración relativa de los nuevos derivados de AP4 y MAP4 se determinó mediante difracción de rayos X sobre los compuestos cristalinos o mediante su transformación en los correspondientes 1,2-oxafosforinanos y el estudio de los mismos mediante espectroscopia.

APÉNDICES

1. Publicaciones

Publicaciones

El trabajo realizado durante el transcurso de la presente Tesis ha conducido a la publicación de los siguientes artículos:

“Diastereoselective Synthesis of 2-Amino-4-phosphonobutanoic Acids by Electrophilic Substitution and Tin-Peterson Olefination of Bislactim Ethers Derived from cyclo-[L-AP4-D-Val]”. Fernández, M. C.; Díaz, A.; Guillín, J. J.; Blanco, O.; Ruiz, M.; Ojea, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6958.

“Diastereoselective Synthesis of 2-Amino-4-phosphonobutanoic Acids by Conjugate Addition of Lithiated Schollkopf's Bislactim Ethers to Vinylphosphonates” Ruiz, M.; Fernández, M. C.; Díaz, A.; Quintela, J. M.; Ojea, V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7634.

“Synthesis of 2-Amino-2-methyl-4-phosphonobutanoic Acids by Conjugate Addition of Lithiated Bislactim Ether Derived from Cyclo[Ala-D-Val] to Vinylphosphonates” Ruiz, M.; Ojea, V.; Fernández, M. C.; Conde, S.; Díaz, A.; Quintela, J. M. *Synlett* **1999**, *12*, 1903.

Comunicaciones a congresos:

1st International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-1). Basel (Switzerland) 1997 *“Stereoselective Synthesis of 2-Amino-2-methyl-4-phosphonobutanoic Acids Derivatives (MAP4 Analoges)”* Ruiz, M.; Ojea, V.; Fernández, M. C.; Conde, S.; Díaz, A.; Quintela, J. M.

26^a Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química. Cádiz, 1997. *“Síntesis Diastereoselectiva de Derivados del ácido 2-Amino-4-fosfonobutanoico (L-AP4)”* Díaz, A.; Ojea, V.; Ruiz, M.; Fernández, M. C.; Conde, S.; Quintela, J. M.

7th European Symposium on Organic Reactivity. Ulm, (Germany) 1999. *“Synthesis of 2-Amino-3-isopropyl-4-methylphosphonobutanoic Acid Derivatives”* Díaz, A.; Ojea, V.; Ruiz, M.; Quintela, J. M.

2. Tablas

Tablas

Tabla 10. Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los vinilfosfonatos sustituidos en α con grupos estannilo y configuración trans (entre los grupos R^3 y fosfonato).

Vinilfosfonato	R^4	R^3	^{31}P	^1H (Protón olefínico)		^{13}C (Carbono en γ)	
			$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$^3J_{\text{H-P}}$ (Hz)	$\delta(\text{ppm})$	$^3J_{\text{C-P}}$ (Hz)
<i>t</i> -175c	SnBu ₃	<i>i</i> -Pr	27,03	7,12	31,6	36,4	29,8
<i>t</i> -175d	SnBu ₃	<i>i</i> -Bu	26,55	7,36	32,2	45,4	29,1
<i>t</i> -175h	SnBu ₃	CH ₂ OBn	23,80	7,44	33,2	71,7	34,1
<i>t</i> -177c	SnPh ₃	<i>i</i> -Pr	24,39	7,28-7,76	*	36,4	27,0
<i>t</i> -177e	SnPh ₃	Ph	24,71	8,65	32,2	137,9	29,8
<i>t</i> -177f	SnPh ₃	Py	23,62	7,29-7,77	*	133,5	29,8

* No ha sido posible determinar el valor de la constante por solapamiento con las señales de los protones aromáticos.

Tabla 11. Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los vinilfosfonatos sustituidos en α con grupos alquilo, trimetilsililo o etoxicarbonilo y configuración trans (entre los grupos R^3 y fosfonato).

Vinilfosfonato	R^4	R^3	^{31}P	^1H (Protón olefínico)		^{13}C (Carbono en γ)	
			$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$^3J_{\text{H-P}}$ (Hz)	$\delta(\text{ppm})$	$^3J_{\text{C-P}}$ (Hz)
196	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	17,69	6,58	11,4	34,2	21,3
<i>t</i> -202	CO ₂ Et	Ph	14,50	7,63	24,4	133,6	19,9
<i>t</i> -207c	Me	<i>i</i> -Pr	22,84	6,38	23,7	27,7	19,2
<i>t</i> -207e	Me	Ph	22,64	7,26-7,53	*	135,5	24,6
<i>t</i> -211	SiMe ₃	Ph	25,70	8,33	35,7	139,0	29,8

* No ha sido posible determinar el valor de la constante por solapamiento con las señales de los protones aromáticos.

Tabla 12. Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los vinilfosfonatos sustituidos en α con grupos estannilo y configuración cis (entre los grupos R^3 y fosfonato)

Vinilfosfonato	R^4	R^3	^{31}P	^1H (Protón olefínico)		^{13}C (Carbono en γ)	
			$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$^3J_{\text{H-P}}$ (Hz)	$\delta(\text{ppm})$	$^3J_{\text{C-P}}$ (Hz)
<i>c-175c</i>	SnBu ₃	<i>i</i> -Pr	23,73	6,26	64,5	33,1	13,0
<i>c-174d</i>	SnBu ₃	<i>i</i> -Bu	23,47	6,50	64,9	42,9	12,8
<i>c-175h</i>	SnBu ₃	CH ₂ OBn	22,70	6,69	64,8	70,8	13,5
<i>c-177c</i>	SnPh ₃	<i>i</i> -Pr	21,94	6,49	61,0	33,4	12,3
<i>c-177e</i>	SnPh ₃	Ph	21,17	7,33-7,71	*	137,5	8,5
<i>c-177f</i>	SnPh ₃	Py	20,31	7,30-7,82	*	133,0	13,5
<i>c-177g</i>	SnPh ₃	Tien	21,10	7,37-7,34	*	140,1	15,5
<i>c-177h</i>	SnPh ₃	CH ₂ OBn	20,75	6,80	61,5	73,0	16,3

* No ha sido posible determinar el valor de la constante por solapamiento con las señales de los protones aromáticos.

Tabla 13. Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los vinilfosfonatos sustituidos en α con grupos alquilo o trimetilsililo y configuración cis (entre los grupos R^3 y fosfonato).

Vinilfosfonato	R^4	R^3	^{31}P	^1H (Protón olefínico)		Carbono en γ	
			$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$^3J_{\text{H-P}}$ (Hz)	$\delta(\text{ppm})$	$^3J_{\text{C-P}}$ (Hz)
<i>c-207c</i>	Me	<i>i</i> -Pr	20,18	5,93	50,3	28,8	6,4
<i>c-207e</i>	Me	Ph	18,39	7,03-7,48	*	136,3	7,8
<i>c-211</i>	SiMe ₃	Ph	21,21	7,30-7,70	*	137,5	13,5

* No ha sido posible determinar el valor de la constante por solapamiento con las señales de los protones aromáticos.

3. Espectros seleccionados

