



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS**

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**“Síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos a  
partir de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2-metilpirrolina”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

**M. C. Jesús Tadeo Hernández Moreno**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. José Mario Ordóñez Palacios**

CUERNAVACA, MORELOS

FEBRERO, 2021.





El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Diseño molecular y síntesis de compuestos de interés farmacológico del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-IICBA-UAEM), bajo la dirección del Dr. José Mario Ordóñez Palacios, contando con el apoyo de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número 335029 y del proyecto CONACyT 248868.

## COMITÉ EVALUADOR

Dr. Mario Fernández Zertuche	CIQ-UAEM
Dr. José Luis Viveros Ceballos	CIQ-UAEM
Dr. Joel Luis Terán Vázquez	ICUAP-BUAP
Dr. Marcos Hernández Rodríguez	IQ-UNAM
Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama	CIQ-UAEM
Dr. Ivan Omar Romero Estudillo	CIQ-UAEM
Dr. José Mario Ordóñez Palacios	CIQ-UAEM

### Candidato al grado:

---

M. C. Jesús Tadeo Hernández Moreno

### Director de tesis:

---

Dr. José Mario Ordóñez Palacios



*A mi Familia, especialmente a mis padres y mis hermanos,  
por todo su amor y cariño incondicional...*

*A mi esposa, por compartirme su vida, por su apoyo, cariño y  
comprensión...*

*A mis hijos con todo mi amor...*

**G. S. D.**

## **Agradecimientos**

A mi familia por todo su apoyo, en especial a mis padres por ayudarme siempre en todos los aspectos de la vida, por sus sabios consejos y por todo su amor, nunca podré pagar todos los sacrificios que han hecho por mí, gracias a Dios por darme a los mejores padres.

A mi esposa por todo su amor, ayuda, cariño y comprensión, por compartir los momentos felices de la vida y también por hacer más llevaderos los momentos complicados, gracias por compartirme tu vida.

A mis hermanos, por su cariño incondicional y por hacer de los momentos difíciles solo un pequeño recuerdo para salir adelante.

Al Dr. Mario Ordóñez, por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, por su dirección y apoyo en todo momento en la realización de este trabajo de tesis, por sus consejos y orientación a lo largo del Doctorado.

Al Dr. Mario Fernández, integrante del comité tutorial, por todas sus aportaciones y sugerencias para la realización de este trabajo, por su amistad incondicional y por su ayuda en momentos difíciles de salud.

Al Dr. Ivan Romero, integrante del comité tutorial, por sus consejos, asesoramiento y amistad en el transcurso del Doctorado.

Al Dr. José Luis Viveros, por su apoyo y sugerencias en el proyecto de investigación, y por brindarme su amistad durante estos años.

A los miembros del jurado revisor, Dr. Mario Fernández Zertuche, Dr. José Luis Viveros Ceballos, Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dr. Marcos Hernández, Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama, Dr. Ivan Omar Romero Estudillo, Dr. José Mario Ordóñez Palacios, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo, por sus aportaciones y comentarios.

Al Dr. Oscar García Barradas y al Dr. José Luis Olivares Romero, por su ayuda en las estancias de Investigación, por sus consejos y especialmente por brindarme su amistad.

Al M. en C. Hilario Antonio Serrano, Dr. Diego Alberto Torres, Dr. Eduardo Gutiérrez, por su ayuda en todo momento a lo largo de esta etapa, por sus consejos y por todos los años de amistad.

Al Dr. Horacio Martínez Valencia, por sus consejos durante mi carrera y mis estudios de posgrado, por su apoyo y amistad a lo largo de todo este tiempo.

A todos mis compañeros del grupo de investigación.

A todos mis amigos del CIQ, Dr. Reddy's, Uquifa, Sintenovo, Pisa, IBT, UV, INECOL, SARA, UAGro, Figuein, ICF, IPN, UNAM, UAM.

A la Maestra Victoria Labastida, por su apoyo en los análisis de HMRS, al Dr. Raúl Villamil, a la Dra. Blanca Eda Domínguez, a la Maestra Cristina Rodríguez por su apoyo en los análisis de RMN y a todos los integrantes de las áreas analíticas del CIQ, por su ayuda en cada uno de los análisis.

A la Lic. Cristina Aranda y a la secretaria Verónica Sánchez, por su ayuda en los procesos administrativos del posgrado.

**Los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral fueron publicados y presentados en los siguientes Congresos**

**Publicación:**

**Jesús Tadeo Hernández-Moreno**, Ivan Romero-Estudillo, Carlos Cativiela, Mario Ordóñez. Practical Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic and -1-phosphinic Acids through Kabachnik-Fields and Aza-Pudovik Reaction. *Synthesis*, **2020**, 52, 769-774.

**Congresos Nacionales e Internacionales:**

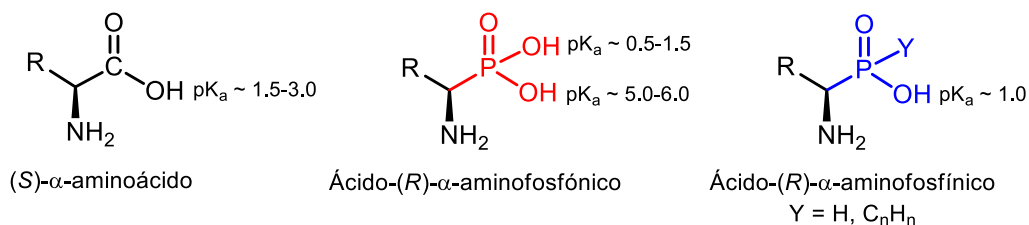
**Jesús Tadeo Hernández-Moreno**, Ivan Romero-Estudillo, José Luis Viveros-Ceballos, Mario Ordóñez. A convenient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic and 1-phosphinic acids. 26<sup>th</sup> International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC) Congress, Ratisbona, Alemania, del 3 al 8 de septiembre de 2017.

**Jesús Tadeo Hernández Moreno**, Ivan Omar Romero Estudillo, José Luis Viveros-Ceballos, Mario Ordóñez. "Síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos conformacionalmente restringidos", XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, AMQO, Mérida, Yucatán, 22 y 23 de Marzo de 2018.

**Jesús Tadeo Hernández Moreno**, Mario Ordóñez. "Síntesis de los ácidos 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfónico, -1*H*-fosfínico y -1*C*-fosfínico", XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, AMQO, Cuernavaca, Morelos, 11 y 12 de Abril de 2019.

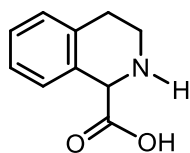
## RESUMEN

Los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos son los principales análogos de los  $\alpha$ -aminoácidos, en donde el grupo carboxílico de geometría trigonal plana es reemplazado por el grupo fosfónico o fosfínico de geometría tetraédrica. Este grupo de compuestos han llamado la atención en los últimos años debido a sus diversas propiedades biológicas y su aplicación en distintas áreas, que van desde la agricultura hasta la medicina. Las múltiples propiedades biológicas que presentan los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos incluyendo sus ésteres fosfónicos y fosfínicos, son ampliamente estudiados debido a su capacidad para mimetizar el estado de transición tetraédrico en la hidrólisis de péptidos, participando en diversos procesos fisiológicos, patológicos y químicos, lo que los convierte en intermediarios clave en la síntesis de compuestos con interés farmacológico.

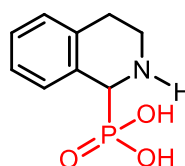


Los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos incluyendo sus derivados, han cobrado gran interés en la química sintética, lo cual ha dado lugar, al desarrollo de nuevos métodos para su preparación tanto en su forma racémica, así como enantioméricamente enriquecida, convirtiéndose, en la actualidad, un tema de gran interés. Debido a lo anterior, una amplia serie de nuevos ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos heterocíclicos se han preparado, los cuales han mostrado propiedades químicas y farmacológicas relevantes. En este contexto, uno de los bloques de construcción utilizados en la actualidad, son los derivados del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (1-Tic) análogo heterocíclico de la fenilglicina, presente en la estructura de diversos péptidos biológicamente activos; sin embargo, el estudio de su análogo fosfónico; el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, aún sigue en desarrollo. Por otra parte, sus análogos fosfínicos; los ácidos

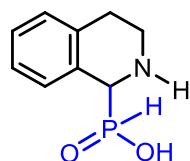
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfínico **2** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3**, aún no se han descrito en la literatura.



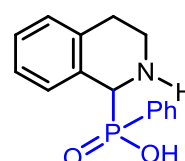
Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico, (1-Tic)



Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico (1-Tic<sup>P</sup>), **1**

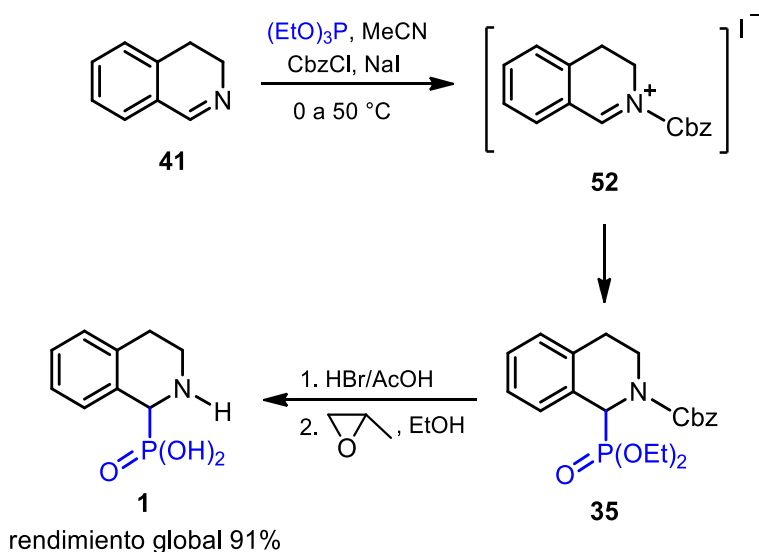


Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfínico, **2**

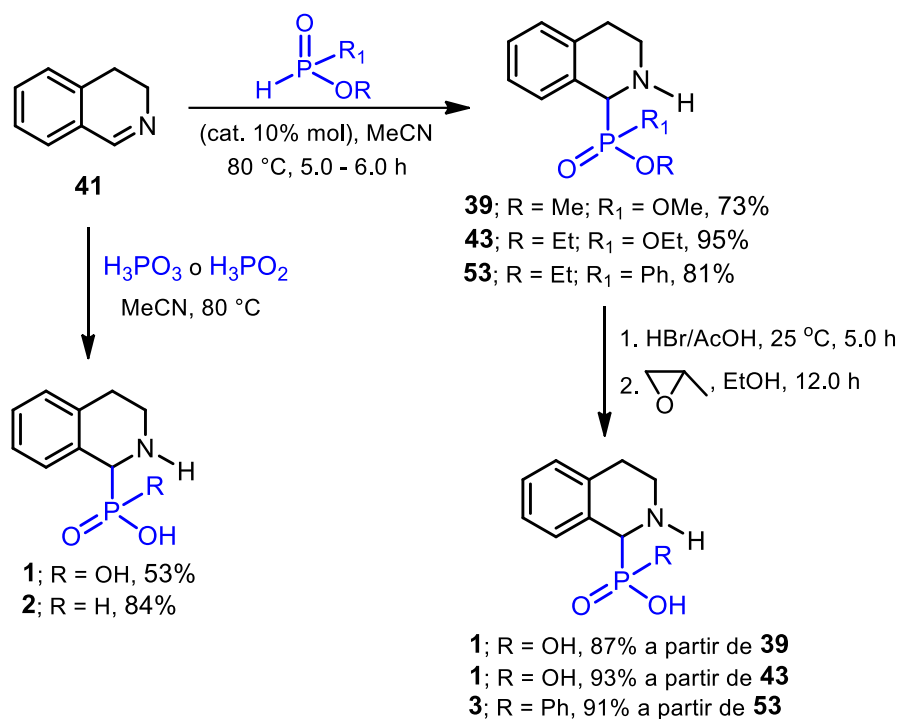


Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico, **3**

Con base en lo anterior, en esta tesis se describe el desarrollo de nuevos métodos sintéticos para la obtención de los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfínico **2** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3**, a través de la formación de iones *N*-aciliminio y reacciones de hidrofosfonilación de iminas heterocíclicas. Para lograr lo anterior, la 3,4-dihidroisoquinolina **41** se hizo reaccionar mediante un proceso de tres componentes con cloroformiato de bencilo (CbzCl) y fosfito de trietilo, obteniendo el  $\alpha$ -aminofosfonato **35** vía el ión *N*-aciliminio **52**, el cual por hidrólisis con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético seguido del tratamiento con óxido de propileno, proporcionó el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con un rendimiento global del 91%.

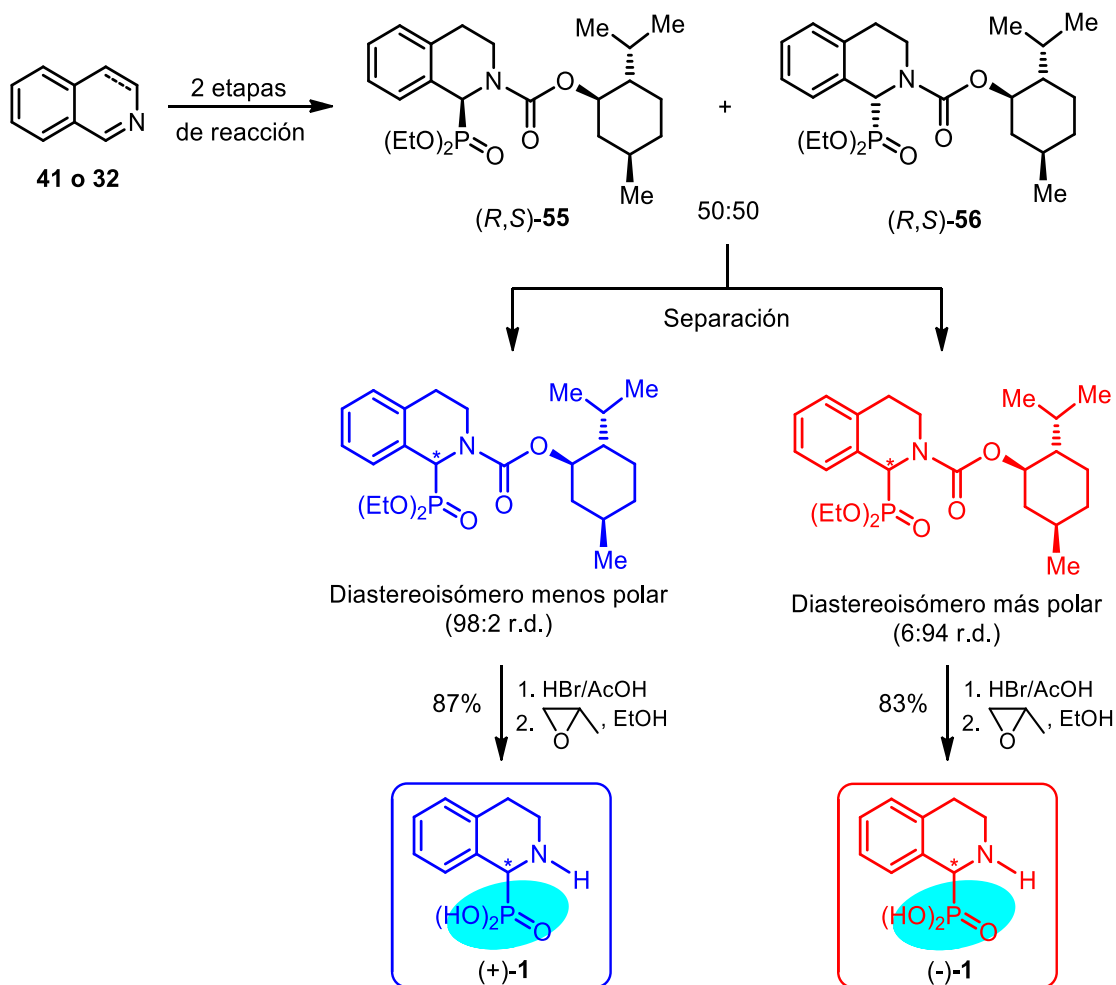


En esta tesis se incluye también un estudio encaminado a la fosfonilación y fosfinilación de la imina heterocíclica **41**, utilizando diferentes fuentes de fósforo. En este sentido, la adición de los ácidos fosfónico ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) y fosfínico ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) a la imina heterocíclica **41**, generó en un solo paso de reacción, el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** y el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfínico **2**, respectivamente, con buenos rendimientos químicos. Por otra parte, la hidrofosfonilación e hidrofosfinilación de la imina heterocíclica **41** utilizando distintas fuentes de fósforo y como catalizadores los ácidos fenilborónico, fenilfosfónico y fenilfosfínico, proporcionó los  $\alpha$ -aminofosfonatos heterocíclicos **39** y **43** y el  $\alpha$ -aminofenilfosfinato de etilo **53**, los cuales por hidrólisis con ácido bromhídrico en ácido acético seguido del tratamiento con óxido de propileno, condujo al ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** y al ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3** con rendimientos químicos de buenos a excelentes.



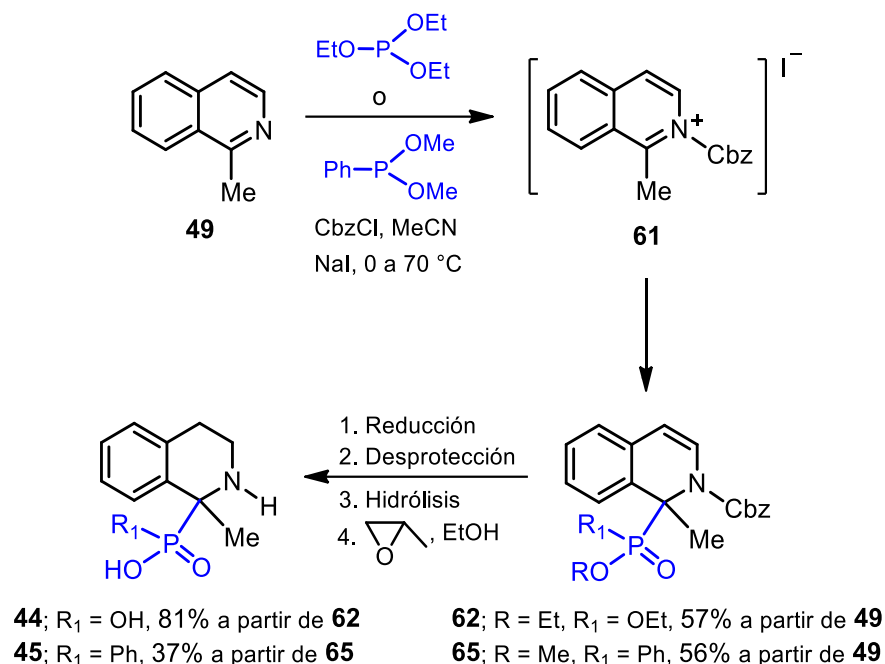
Con la finalidad de obtener el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** enantioméricamente enriquecido, se llevaron a cabo diversos experimentos a partir de la isoquinolina **32** y de la 3,4-dihidroisoquinolina **41**, utilizando como auxiliar quiral el cloroformiato de mentilo, obteniendo los diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,S*)-**56**. Posteriormente se realizó el enriquecimiento de cada uno de los diastereoisómeros (98:2 r.d. para el diastereoisómero menos polar y 6:94 r.d. para el diastereoisómero más polar). Posteriormente, se llevó a cabo la remoción del auxiliar quiral e hidrólisis de los ésteres fosfónicos con ácido bromhídrico y el subsecuente tratamiento con óxido de propileno, proporcionó en forma enantioméricamente enriquecida el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con rendimientos del 87% para el dextrógiro y 83% para el levógiro.



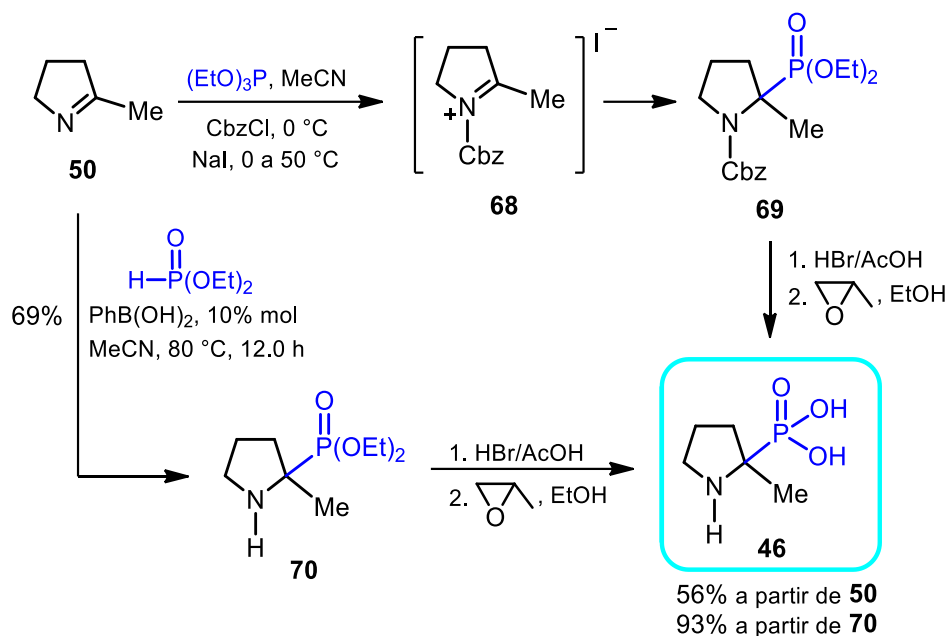


Una vez desarrollados estos nuevos métodos para la síntesis de los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1*H*-fosfónico **2** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfónico **3**, se estudió la posibilidad de extrapolar estos procedimientos a la síntesis de nuevos ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfónicos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos. Por lo consiguiente, se realizaron diversos experimentos a partir de la 1-metilisoquinolina **49**, para la obtención del  $\alpha$ -aminofosfonato  $\alpha,\alpha$ -disustituido **62** y el  $\alpha$ -aminofenilfosfinato  $\alpha,\alpha$ -disustituido **65**, a través de la formación del *N*-aciliminio **61**, utilizando fosfito de trietilo y fenilfosfonita de dimetilo como fuentes de fósforo, seguido de la reducción, desprotección e hidrólisis con ácido bromhídrico en ácido acético y el posterior tratamiento con óxido de propileno, obteniendo por primera vez los ácidos 1-metil-1,2,3,4-

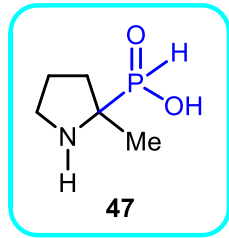
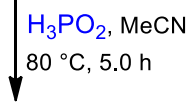
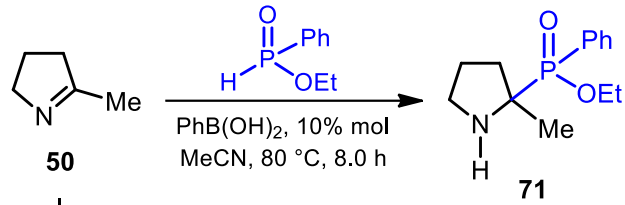
tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **44** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45**, con rendimientos químicos globales de moderados a buenos.



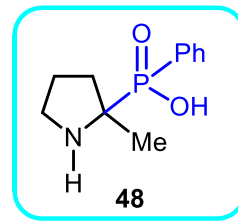
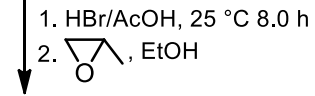
Adicionalmente, en esta tesis también se describe la síntesis del ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46** a través de dos métodos, utilizando la 2-metilpirrolina **50** como material partida. Para lograr lo anterior, la 2-metilpirrolina **50** se hizo reaccionar con fosfito de trietilo y cloroformiato de bencilo, accediendo al  $\alpha$ -aminofosfonato  $\alpha,\alpha$ -disustituido **69**, el cual sin purificación adicional se hizo reaccionar con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético seguido del tratamiento con óxido de propileno, obteniendo así el ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46** con un rendimiento químico del 56% vía la formación del ión *N*-aciliminio **68**. Por otra parte, con la finalidad de mejorar el rendimiento global y de prescindir del intermediario *N*-aciliminio **68**, la 2-metilpirrolina **50** se hizo reaccionar con fosfito de dietilo y ácido fenilborónico como catalizador, generando el 2-metilpirrolidin-2-fosfonato de dietilo **70** con un rendimiento del 69%, que por hidrólisis con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético seguido del tratamiento con óxido de propileno, proporcionó el ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46** con un rendimiento químico del 93%.



Finalmente, en esta tesis se describe la primera ruta sintética para la obtención de los ácidos 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47** y 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico **48** a través de la hidrofosfinilación de la 2-metilpirrolidina **50** con ácido fosfínico ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ), obteniendo en un solo paso de reacción el ácido 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47** con un rendimiento del 73%. Por otra parte, la adición del fenilfosfinato de etilo a la 2-metilpirrolidina **50** utilizando como catalizador el ácido fenilborónico, proporcionó el  $\alpha$ -aminofenilfosfinato  $\alpha,\alpha$ -disustituido **71**, el cual a través de la hidrólisis con ácido bromhídrico en ácido acético seguido del tratamiento con óxido de propileno, generó el ácido 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico **48** con un rendimiento global del 74%.



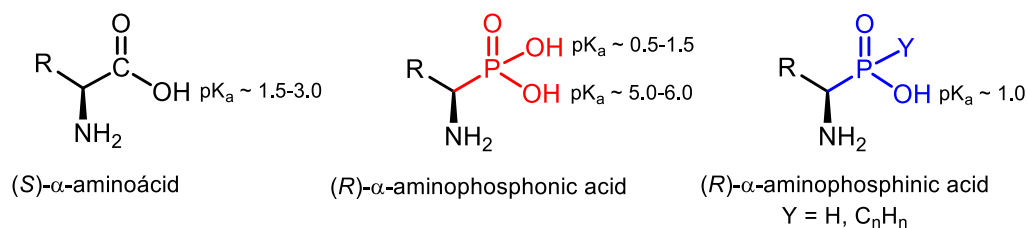
73%, en un paso de reacción



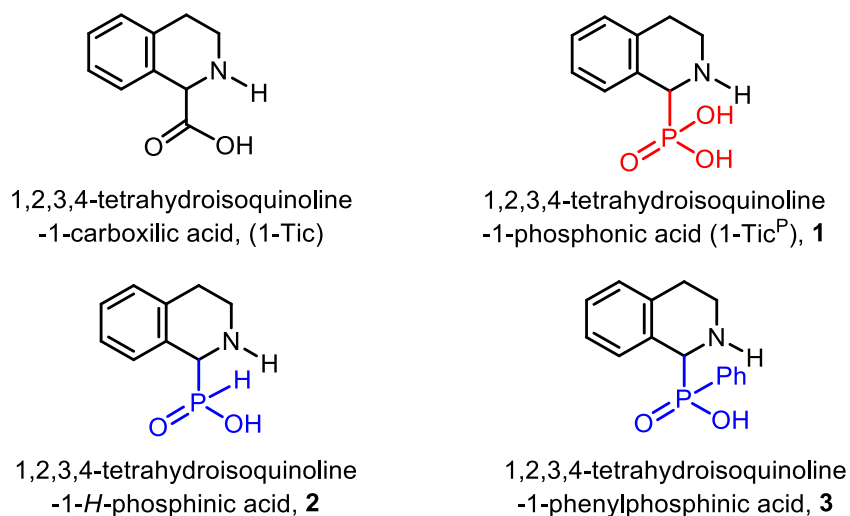
74% rendimiento global

## ABSTRACT

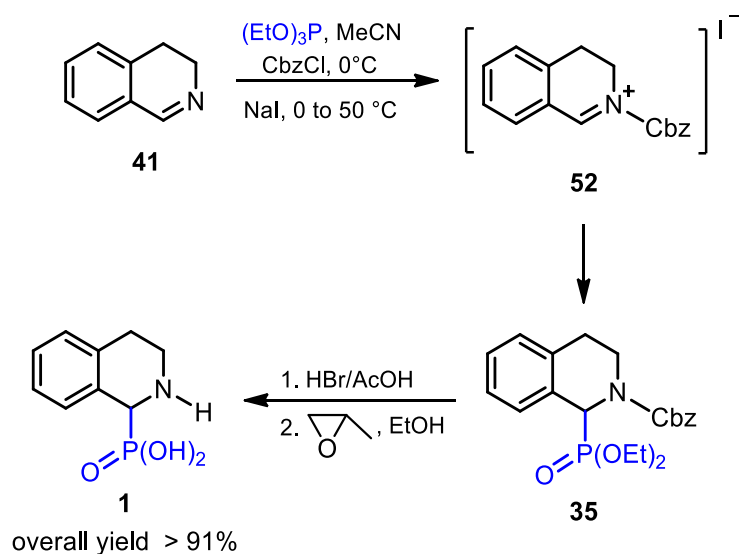
The  $\alpha$ -aminophosphonic and  $\alpha$ -aminophosphinic acids are the main analogues of the  $\alpha$ -amino acids, where the carboxylic group of trigonal planar geometry is replaced by the phosphonic or phosphinic group of tetrahedral geometry. This group of compounds have attracted attention in the early years due to their biological properties and their application in different areas, ranging from agriculture to medicine. The multiple biological properties of  $\alpha$ -aminophosphonic and  $\alpha$ -aminophosphinic acids, including their phosphonates and phosphinates esters, are widely studied due to their ability to mimic the tetrahedral transition state in the hydrolysis of peptides, influencing various physiological processes and pathological, which makes them key intermediaries in the synthesis of compounds with pharmacological interest.



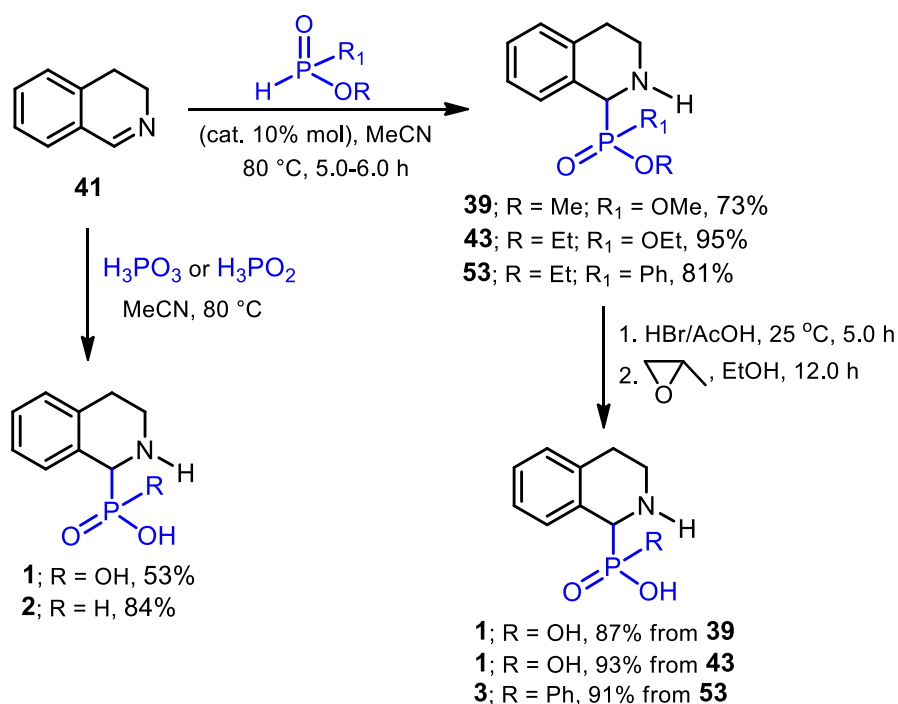
The  $\alpha$ -aminophosphonic and  $\alpha$ -aminophosphinic acids including their esters, have gained great interest in synthetic chemistry, which has led to the development of new methods for their preparation, both in their racemic and enantiomerically enriched forms, being currently a topic of great interest. Because of this, a wide range of heterocyclic  $\alpha$ -aminophosphonic and  $\alpha$ -aminophosphinic acids have been obtained, which have shown relevant chemical and pharmacological properties. In this context, one of the widely used building blocks today, is the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic acid (1-Tic) an heterocyclic analogue of phenylglycine, present in the structure of various biologically active peptides; however, the study of its phosphonic analog 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic **1**, is still ongoing. On the other hand, its phosphinic analogues 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-*H*-phosphinic **2** and 1-phenylphosphinic **3**, have not yet been reported in the literature.



Therefore, this thesis describe the development of new synthetic methods for preparation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid **1**, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-*H*-phosphonic **2** and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphonic **3**, through the formation of *N*-acyliminium ions and by direct hydrophosphonylation of cyclic imines. To do this, the 3,4-dihydroisoquinoline **41** was reacted by means of a three-component process with benzyl chloroformate (Cbz-Cl) and triethyl phosphite, gave the aminophosphonate **35** via the *N*-acyliminium ion **52**, which by hydrolysis with a hydrobromidric acid solution in acetic acid followed by the treatment with propylene oxide, afforded the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid **1**, with 91% overall yield.

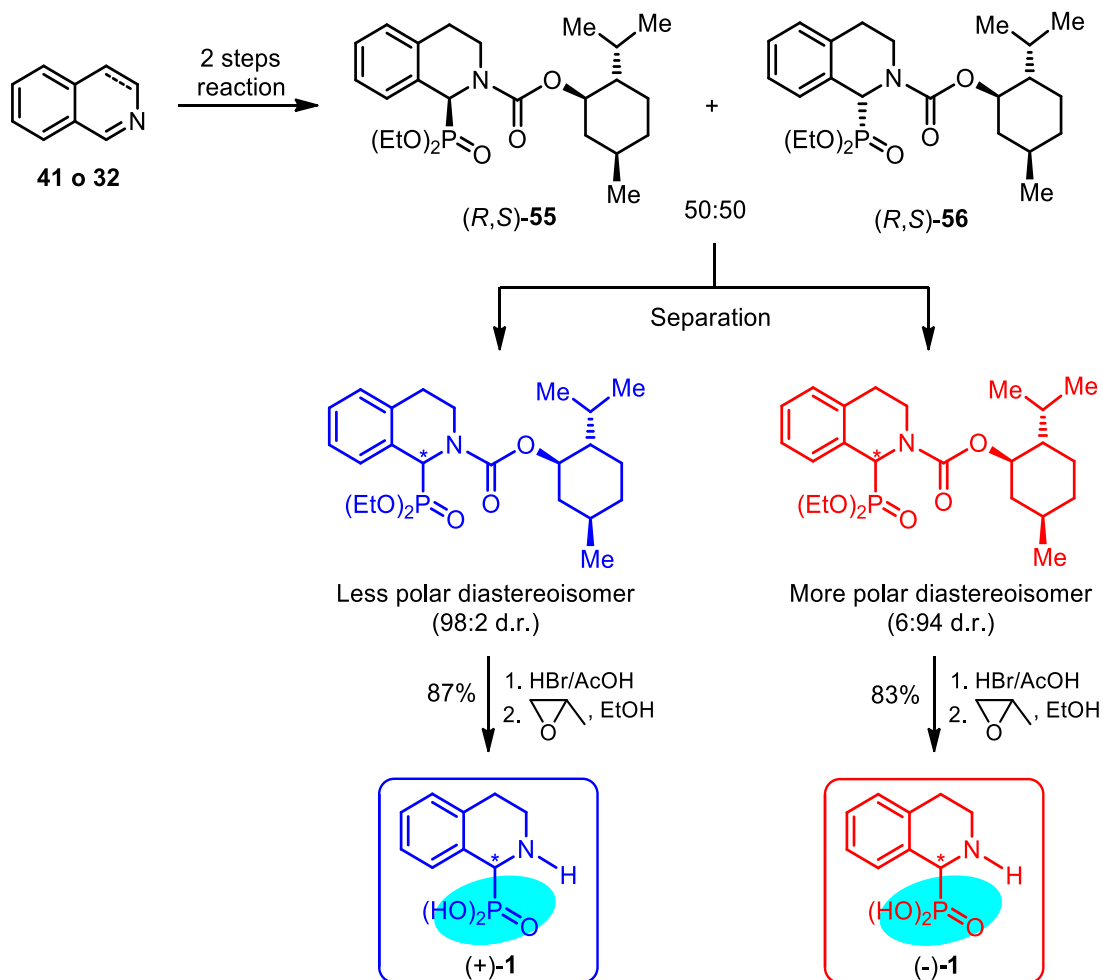


Additionally, this thesis includes a study aimed at the phosphonylation and phosphinylation of heterocyclic imine **41**, using different sources of phosphorus. In this context, the addition of phosphonic ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) and phosphinic ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) acids to the heterocyclic imine **41**, afforded the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid **1** and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-*H*-phosphinic acid **2**, in only one step of reaction and with good chemical yields. On the other hand, the hydrophosphonylation and hydrophosphinylation of heterocyclic imine **41** using different sources of phosphorus and phenylboronic, phenylphosphonic and phenylphosphinic acids as catalysts, the  $\alpha$ -aminophosponates **39**, **43** and the ethyl  $\alpha$ -aminophenylphosphinate **53** were obtained, which by hydrolysis with a hydrobromidric acid solution in acetic acid followed by the treatment with propylene oxide, gave the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid **1** and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphinic acid **3** with good to excellent chemical yields.



In order to obtain the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid **1** in enantiomerically enriched form, various experiments were carried out using menthyl chloroformate as chiral auxiliary, obtaining the diastereoisomers (*R,S*)-**55** and (*R,R*)-**56**. Subsequently, the enrichment of each one of the diastereoisomers was carried

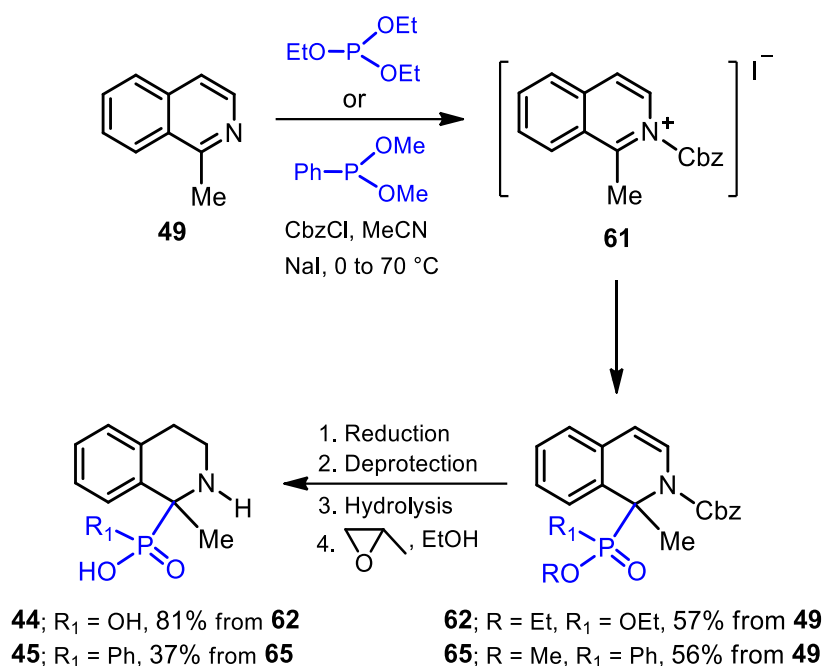
out (98:2 d.r. for the less polar diastereoisomer and 6:94 d.r. for the more polar diastereoisomer). Then, the removal of the chiral auxiliary and hydrolysis of the phosphonic esters with hydrobromic acid and the subsequent treatment with propylene oxide, provided in enantiomerically enriched form the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid **1** with yields of 87% for the dextrorotatory and 83% for the levorotatory.



Once new methods have been developed for the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid **1**, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-*H*-phosphonic acid **2** and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphonic acid **3**, the possibility of extrapolating these methods in the synthesis of new  $\alpha$ -aminophosphonic and  $\alpha$ -aminophosphinic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted acids was studied. In this sense, various experiments were carried out using 1-methylisoquinoline **49** as starting material to

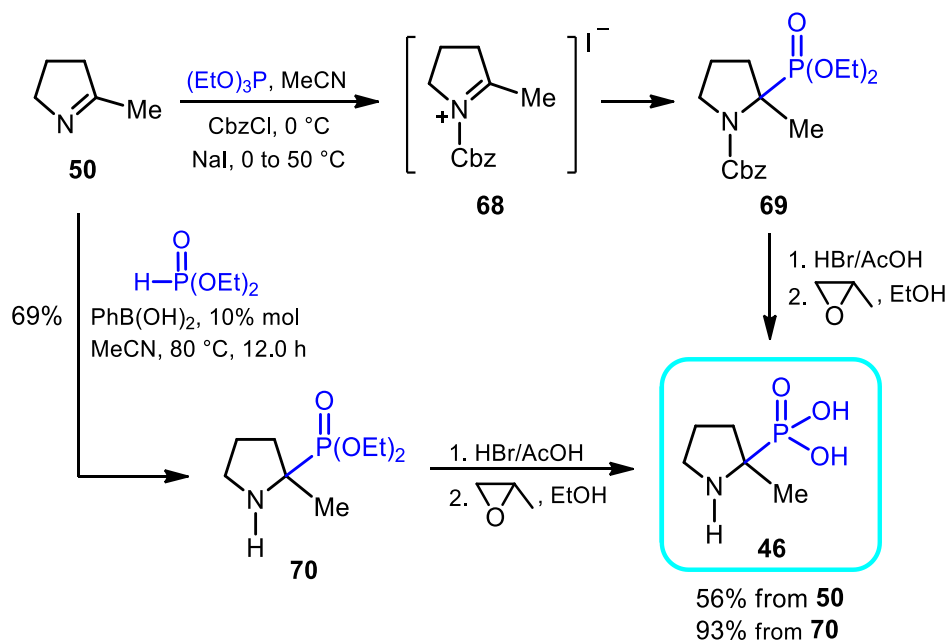


obtain the  $\alpha$ -aminophosphonate  $\alpha,\alpha$ -disubstituted **62** and the  $\alpha$ -aminophenylphosphinate  $\alpha,\alpha$ -disubstituted **65**, via the *N*-acyliminium ion **61** as a key intermediate, using triethyl phosphite and dimethyl phenylphosphonite as a phosphorous sources, which by reduction, deprotection and hydrolysis with a hydrobromidric acid solution in acetic acid followed by the treatment with propylene oxide, the 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic **44** and 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphinic **45** acids were obtained for the first time with moderate to good overall chemical yields.

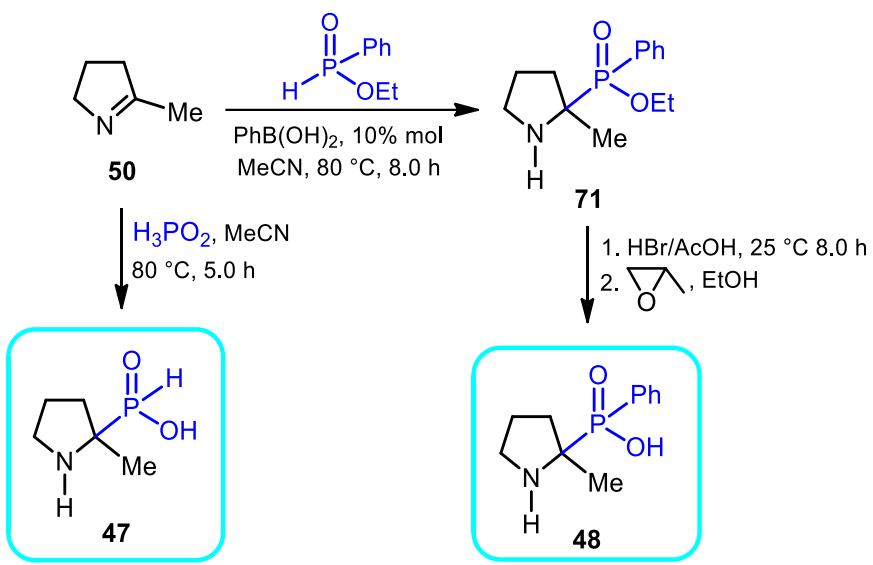


Additionally, in this thesis also describes the synthesis of 2-methylpyrrolidine-2-phosphonic acid **46** by two methods, using 2-methylpyrrolidine **50** as starting material. Thus, the reaction of 2-methylpyrrolidine **50** with triethyl phosphite and benzyl chloroformate, produced the  $\alpha$ -aminophosphonate  $\alpha,\alpha$ -disubstituted **69**, which without further purification was reacted with a hydrobromidric acid solution in acetic acid followed by the treatment with propylene oxide, afforded the 2-methylpyrrolidine-2-phosphonic acid **46** with 56% yield via the formation of the *N*-acyliminium ion **68** as a key intermediate. On the other hand, in order to improve the overall yield, the 2-methylpyrrolidine **50** was reacted with diethyl phosphite in the presence of catalytic

amounts of phenylboronic acid, obtaining the diethyl 2-methylpyrrolidin-2-phosphonate **70** with 69% yield, which by hydrolysis with a hydrobromidric acid solution in acetic acid followed by the treatment with propylene oxide, gave the 2-methylpyrrolidin-2-phosphonic acid **46** in 93% yield.



Finally, this thesis describes the first synthetic method for the preparation of 2-methylpyrrolidin-2-*H*-phosphinic **47** and 2-methylpyrrolidin-2-phenylphosphinic **48** acids, by the hydrophosphinylation of the 2-methylpyrroline **50**. Thus, the reaction of 2-methylpyrroline **50** with phosphinic acid ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) in acetonitrile at 80 °C, produced the 2-methylpyrrolidin-2-*H*-phosphinic acid **47** in 73% yield, and the reaction of 2-methylpyrroline **50** with ethyl phenylphosphinate in the presence of catalytic amounts of phenylboronic acid, afforded the  $\alpha$ -aminophenylphosphinate  $\alpha,\alpha$ -disubstituted **71**, which hydrolysis with a hydrobromidric acid solution in acetic acid followed by the treatment with propylene oxide, produced the 2-methylpyrrolidin-2-phenylphosphinic acid **48** in 74% overall yield.



73%, a single step reaction

74% overall yield

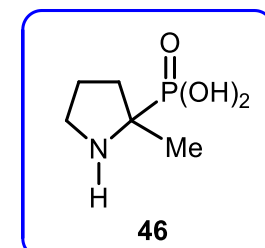
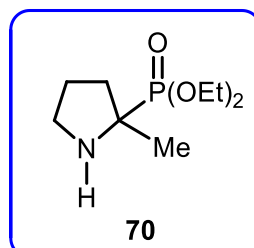
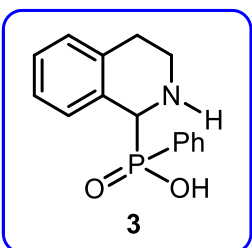
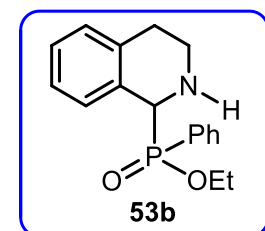
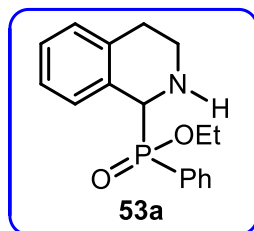
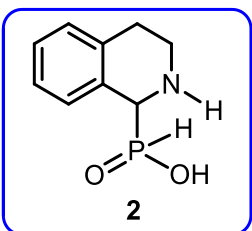
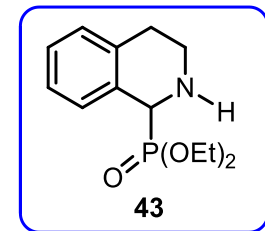
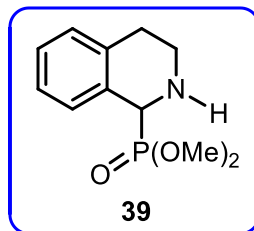
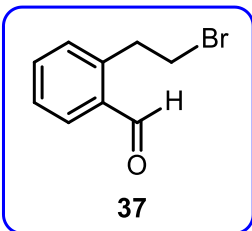
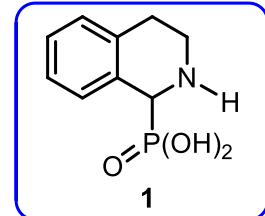
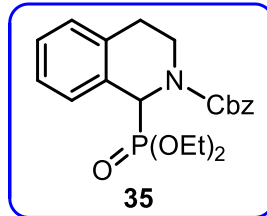
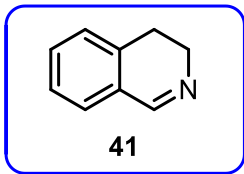
## CONTENIDO GENERAL

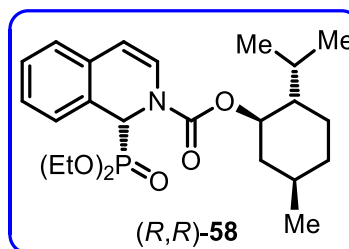
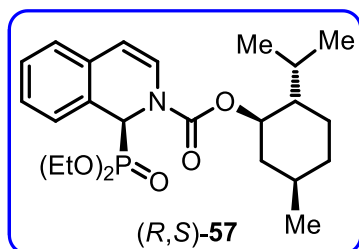
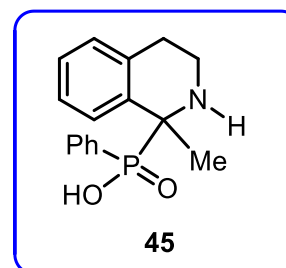
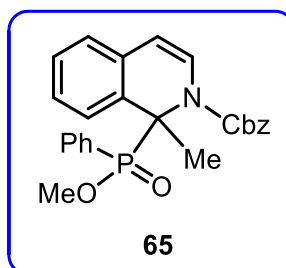
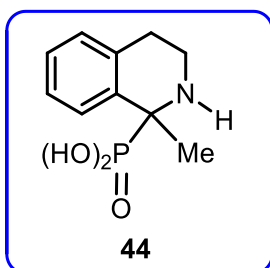
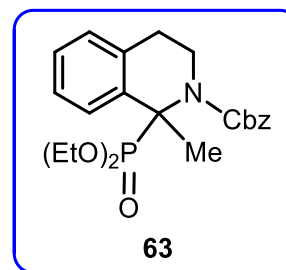
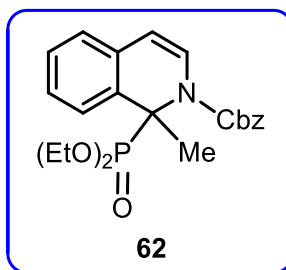
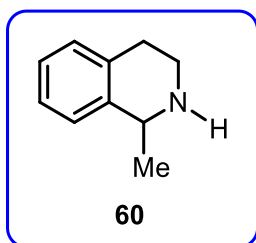
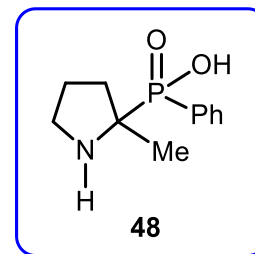
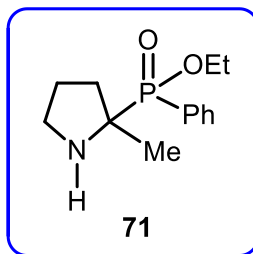
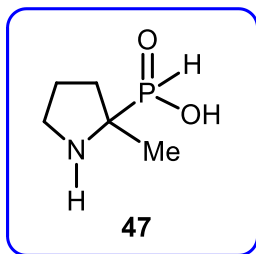
ÍNDICE DE COMPUESTOS OBTENIDOS .....	i
LISTA DE ABREVIATURAS .....	iv
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1. $\alpha$ -Aminoácidos, ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y ácidos $\alpha$ -aminofosfínicos.....	1
1.2. Importancia biológica de los ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y $\alpha$ -aminofosfínicos.....	4
1.3. Restricción conformacional y actividad biológica de los ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y $\alpha$ -aminofosfínicos. ....	8
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	15
2.1. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfonatos y $\alpha$ -aminofosfinatos acíclicos. ....	15
2.2. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfonatos y $\alpha$ -aminofosfinatos heterocíclicos. ....	19
2.3. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfonatos heterocíclicos que contienen el fragmento de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina a través de intermediarios <i>N</i> -aciliminio.....	24
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	28
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	30
4.1. Síntesis del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico <b>1</b> a partir del isocromano <b>36</b> y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina <b>40</b> . ....	30
4.2. Síntesis del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico <b>1</b> y del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1- <i>H</i> -fosfínico <b>2</b> a través de una reacción Aza-Pudovik en un paso de reacción. ....	36
4.3. Síntesis del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico <b>3</b> . ....	37
4.4. Obtención de los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónicos (+)- <b>1</b> y (-)- <b>1</b> .....	40
4.5. Síntesis de los ácidos 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico <b>44</b> y 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico <b>45</b> . ....	48
4.6. Síntesis de los ácidos 2-metilpirrolidin-2-fosfónico <b>46</b> , 2-metilpirrolidin-2- <i>H</i> -fosfínico <b>47</b> y 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico <b>48</b> . ....	55
<b>5. Conclusiones</b> .....	61

<b>6. Parte experimental</b> .....	63
6.1. Información general.....	63
6.2. Métodos sintéticos.....	64
6.2.1. Preparación de la 3,4-dihidroisoquinolina <b>41</b> .....	64
6.2.2. Preparación del 2-benciloxycarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo <b>35</b> .....	64
6.2.3. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico <b>1</b> .....	66
6.2.4. Preparación del 2-(2-bromoetil)-benzaldehído <b>37</b> .....	66
6.2.5. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de etilo <b>43</b> a partir del 2-(2-bromoetil)-benzaldehído <b>37</b> .....	67
6.2.6. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dimetilo <b>39</b> .....	68
6.2.7. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de etilo <b>43</b> a partir de la 3,4-dihidroisoquinolina <b>41</b> .....	69
6.2.8. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico <b>1</b> , a partir de los aminofosfonatos <b>39</b> y <b>43</b> .....	70
6.2.9. Procedimiento para la preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico <b>1</b> , a partir de la 3,4-dihidroisoquinolina <b>41</b> .....	70
6.2.10. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1- <i>H</i> -fosfínico <b>2</b> .....	71
6.2.11. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo <b>53</b> , (Diastereoisómero menos polar).....	72
6.2.12. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo <b>53</b> , (Diastereoisómero más polar).....	73
6.2.13. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico <b>3</b> .....	74
6.2.14. Preparación del 2-mentiloxycarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo ( <i>R,S</i> )- <b>55</b> y ( <i>R,R</i> )- <b>56</b> a partir del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo <b>43</b> .....	75
6.2.15. Preparación del 2-mentiloxycarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo ( <i>R,S</i> )- <b>55</b> y ( <i>R,R</i> )- <b>56</b> a partir de la isoquinolina <b>32</b> .....	76

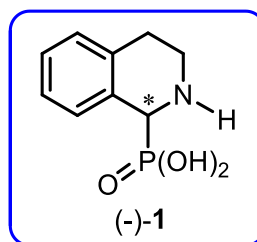
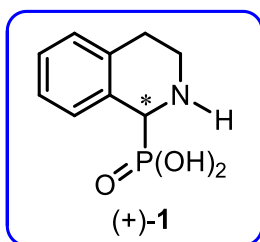
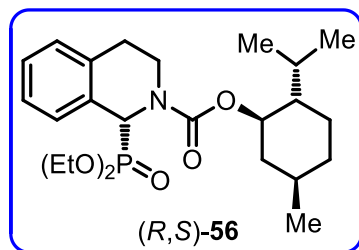
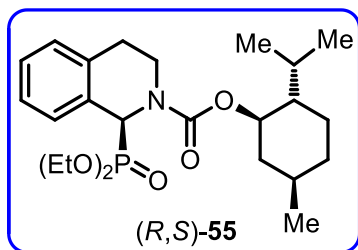
6.2.16. Separación y análisis de los diastereoisómeros ( <i>R,S</i> )- <b>55</b> y ( <i>R,R</i> )- <b>56</b> .....	76
6.2.17. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico (+)- <b>1</b> .....	78
6.2.18. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico (-)- <b>1</b> .....	79
6.2.19. Preparación del 2-metilpirrolidin-2-fosfonato de dietilo <b>70</b> .....	79
6.2.20. Preparación del ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico <b>46</b> .....	80
6.2.21. Preparación del ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico <b>46</b> (vía ión <i>N</i> -aciliminio).....	81
6.2.22. Preparación del ácido 2-metilpirrolidin-2- <i>H</i> -fosfónico <b>47</b> .....	82
6.2.23. Preparación del 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfinato de etilo <b>71</b> .....	82
6.2.24. Preparación del ácido 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfónico <b>48</b> .....	83
6.2.25. Preparación de la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina <b>60</b> .....	84
6.2.26. Preparación del 2-benciloxycarbonil-1-metilisoquinolin-1-fosfonato de dietilo <b>62</b> .....	84
6.2.27. Preparación del 2-benciloxycarbonil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo <b>63</b> .....	85
6.2.28. Preparación del ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico <b>44</b> .....	86
6.2.29. Preparación del 2-benciloxycarbonil-1-metilisoquinolin-1-fenilfosfinato de metilo <b>65</b> .....	87
6.2.30. Preparación del ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfónico <b>45</b> ....	88
7. Espectros de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C y <sup>31</sup> P de los compuestos obtenidos.....	89
8. Artículo publicado.....	122

## ÍNDICE DE COMPUESTOS OBTENIDOS









## LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Bn	Bencilo
(Boc) <sub>2</sub> O	Dicarbonato de diterbutilo
Cat	Catalizador
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
CDC	Acoplamiento dehidrogenativo cruzado*
DCM	Diclorometano
DPP	Dipeptidil peptidasa
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DOPA	3,4-Dihidroxifenilalanina
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
e.e.	Exceso enantiomérico
Et	Etilo
FmocCl	Cloroformiato de 9-fluorenilmetilo
Gly <sup>P</sup>	Fosfoglicina*
GP	Grupo protector
Hex	Hexano
HMRS	Espectrometría de masas de alta resolución*
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficacia*
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Me	Metilo
MHz	Megahertz
MMP	Metaloproteinasa
MW	Microondas*

NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMDA	<i>N</i> -metil-D-aspártico
PDIs	Isómero de dipéptido de fosfinilo*
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Phe	Fenilalanina
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>p</i> -Toluenosulfonato de piridinio
Pro	Prolina
Pro <sup>P</sup>	Fosfoprolina
PTPasa	Proteína-tirosina fosfatasa
r.d.	Relación diastereoisomérica
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN <sup>31</sup> P	Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo 31
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THIQ	Tetrahidroisoquinolina
Tic	Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico
TMS	Tetrametilsilano
VIH	Virus de inmunodeficiencia humano
UV	Ultravioleta
1-Tic	Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico
1-Tic <sup>P</sup>	Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico
δ	Desplazamiento químico

\*por sus siglas en inglés



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. $\alpha$ -Aminoácidos, ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y ácidos $\alpha$ -aminofosfínicos.

En la actualidad, ha surgido una gran demanda por los compuestos biológicamente activos, en este grupo privilegiado se encuentran los  $\alpha$ -aminoácidos, los cuales son ampliamente utilizados en la industria farmacéutica como: antihipertensivos,<sup>1</sup> antivirales,<sup>2</sup> antibacteriales,<sup>3</sup> antiparasitarios<sup>4</sup> y anticancerígenos.<sup>5</sup> Los  $\alpha$ -aminoácidos también se han empleado en la industria agroquímica como: fungicidas,<sup>6</sup> herbicidas,<sup>7</sup> insecticidas,<sup>8</sup> y reguladores de crecimiento en plantas.<sup>9</sup> En la industria alimenticia se utilizan como edulcorantes<sup>10</sup> y suplementos alimenticios.<sup>11</sup> En la industria cosmética se utilizan como reguladores de melanina y en tratamientos

---

<sup>1</sup> (a) Biyani, C. S.; Palit, V.; Daga, S. *Urology* **2020**, *141*, 182-183; (b) Li, T.; Zhou, R.; Yao, Y.; Yang, Q.; Zhou, C.; Wu, W.; Li, Q.; You, Z.; Zhao, X.; Yang, L.; Li, C.; Zhu, D.; Qiu, Y.; Luo, M.; Tan, Z.; Li, H.; Chen, Y.; Gong, G.; Feng, Y.; Dian, K.; Liu, J. *Antioxid. Redox Signal* **2014**, *21*, 2095-2108.

<sup>2</sup> Baltina Jr, L. A.; Khudobko, M. V.; Mikhailova, L. R.; Baltina, L. A.; Fedorova, V. A.; Orshanskaya, Y. A.; Zarubaev, V. V.; Kiselev, O. I. *Chem. Nat. Compd.* **2014**, *50*, 473-477.

<sup>3</sup> Pinazo, A.; Manresa, M. A.; Marques, A. M.; Bustelo, M.; Espuny, M. J.; Pérez, L. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2016**, *228*, 17-39.

<sup>4</sup> (a) Prati, F.; Goldman-Pinkovich, A.; Lizzi, F.; Belluti, F.; Koren, R.; Zilberstein, D.; Bolognesi, M. L. *PLOS ONE*, **2014**, *9*, 107994; (b) Al-Masri, A. T.; Saadeh, H. A.; Mosleh, I. M.; Mubarak, M. S. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1700-1707.

<sup>5</sup> Li, J.; Kim, S. G.; Blenis, J. *Cell Metabolism* **2014**, *19*, 373-379.

<sup>6</sup> Lamberth, C. *Amino Acids* **2016**, *48*, 929-940.

<sup>7</sup> Fernández-Aparicio, M.; Bernard, A.; Falchetto, L.; Marget, P.; Chauvel, B.; Steinberg, C.; Morris, C. E.; Gibot-Leclerc, S.; Boari, A.; Vurro, M.; Bohan, D. A.; Sands, D. C.; Reboud, X. *Front. Plant Sci.* **2017**, *8*, 842-854.

<sup>8</sup> Rosenthal, G. A. *Amino Acids* **2001**, *21*, 319-330.

<sup>9</sup> (a) Sheng, Q.; Liu, X.; Xie, Y.; Lin, F.; Zhang, Z.; Zhao, C.; Xu, H. *Molecules* **2018**, *23*, 778-792; (b) Marhadour, S.; Wu, H.; Yang, W.; Marivingt-Mounir, C.; Bonnemain, J-L.; Chollet, J.-F. *Pest Manag Sci.* **2017**, *73*, 1972-1982.

<sup>10</sup> Rocha-Selmi, G. A.; Bozza, F. T.; Thomazini, M.; Bolini, H. M. A.; Fávaro-Trindade, C. S. *Food Chem.* **2013**, *139*, 72-78.

<sup>11</sup> Borack, M. S.; Volpi, E. *J. Nutr.* **2016**, *12*, 2625-2629.

dermatológicos,<sup>12</sup> en síntesis química son ampliamente utilizados como auxiliares quirales,<sup>13</sup> intermediarios sintéticos<sup>14</sup> y organocatalizadores.<sup>15</sup>

En otro grupo de compuestos privilegiados se encuentran los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos, los cuales son unos de los análogos más importantes de los  $\alpha$ -aminoácidos y han llamado la atención en los últimos años debido a sus diversas propiedades químicas y biológicas, así como su aplicación en distintas áreas, que van desde la agricultura hasta la medicina,<sup>16</sup> actuando como herbicidas,<sup>17</sup> fungicidas,<sup>18</sup> antibacteriales,<sup>19</sup> antivirales<sup>20</sup> y en algunos casos como agentes anticancerígenos.<sup>21</sup> Los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos tienen un lugar primordial como bioisómeros de los  $\alpha$ -aminoácidos; sin embargo, poseen diferentes propiedades físicas y químicas incluyendo su acidez (pKa de ~0.5-

---

<sup>12</sup> Albaugh, V. L.; Mukherjee, K.; Barbul, A. *J. Nutr.* **2017**, *147*, 2011-2017.

<sup>13</sup> (a) Maison, W. *Comprehensive Chirality* **2012**, *3*, 1-18; (b) Andersson, F.; Hedenström, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2539-2545.

<sup>14</sup> Hanson, R. L.; Goldberg, S. L.; Brzozowski, D. B.; Tully, T. P.; Cazzulino, D.; Parker, W. L.; Lyngberg, O. K.; Vu, T. C.; Wong, M. K.; Patel, R. N. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1369-1378.

<sup>15</sup> (a) Vachan, B. S.; Karuppasamy, M.; Vinoth, P.; Kumar, S. V.; Perumal, S.; Sridharan, V. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 87-110; (b) Wang, C.; Yang, X.; Raabe, G.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2629-2634.

<sup>16</sup> (a) Prasad, G. S.; Rao, G. N. *J. Mod. Med. Chem.* **2013**, *1*, 49-60; (b) Ballatore, C.; Huryn, D. M.; Smith III, A. B. *Chem. Med. Chem.* **2013**, *8*, 385-395; (c) Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, Ł. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955-5980; (d) Xu, Y.; Yan, K.; Song, B.; Xu, G.; Yang, S.; Xue, W.; Hu, D.; Lu, P.; Ouyang, G.; Jin, L.; Chen, Z. *Molecules* **2006**, *11*, 666-676.

<sup>17</sup> Forlani, G.; Occhipinti, A.; Berlicki, L.; Dzieziola, G.; Wieczorek, A.; Kafarski, P. *J. Agr. Food Chem.* **2008**, *56*, 3193-3199.

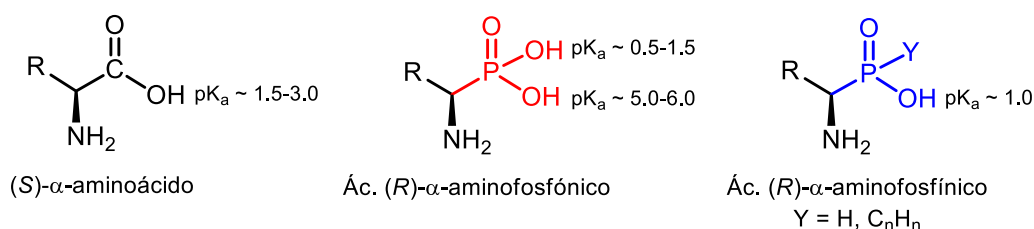
<sup>18</sup> (a) Chen, X.-B.; Shi, D.-Q. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 1134-1144; (b) Zhukov, Y. N.; Vavilova, N. A.; Osipova, T. I.; Voinova, T. M.; Khurs, E. N.; Dzhavakhia, V. G.; Khomutov, R. M. *Dokl. Biochem. Biophys.* **2004**, *397*, 210-212 (c) D. G. Cameron, D. G.; Hudson, H. R.; Pianka, M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1990**, *51*, 391-393.

<sup>19</sup> (a) Poola, S.; Nagaripati, S.; Tellamekala, S.; Chintha, V.; Kotha, P.; Yaganid, J. R.; Golla, N.; Cirandur, S. R. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 2655-2672; (b) Badadhe, P. V.; Chavan N. M.; Ghotekar, D. S.; Mandhane, P. G.; Joshi, R. S.; Gill, C. H. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 2021-2032; (c) Kumar, B. S.; Sankar, A.; Reddy, C. S.; Nayak, S.; Raju, C. N. *Arkivoc* **2007**, *13*, 155-166.

<sup>20</sup> (a) Clarke, M. O.; Chen, X.; Cho, A.; Delaney IV, W. E.; Doerffler, E.; Fardis, M.; Ji, M.; Mertzman, M.; Pakdaman, R.; Pyun, H.-J.; Rowe, T.; Yang X, C. Y.; Sheng, C.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3568-3572; (b) Deng, S. L.; Bagli, I.; Nour, M.; Cavé, C. *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 55-65.

<sup>21</sup> (a) Hudson, H. R.; Lee, R. J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 1149-1155; (b) Rao, X.; Song, Z.; He, L. *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 512-516.

1.5/~5.0-6.0 para los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos, y de ~1.0 para los ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos, comparados con el pKa de ~1.5-3.0 para los  $\alpha$ -aminoácidos),<sup>22</sup> así como el volumen mayor del átomo de fósforo comparado con el átomo de carbono, además de la geometría tetraédrica en el átomo de fósforo y trigonal plana en el átomo de carbono, a pesar de ello, los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos a menudo exhiben propiedades similares a los  $\alpha$ -aminoácidos, actuando como falsos sustratos o inhibidores enzimáticos de diversas dianas biológicas.<sup>23</sup>



Las múltiples propiedades biológicas que presentan los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos,  $\alpha$ -aminofosfínicos y sus ésteres, se debe a la sustitución en péptidos del enlace peptídico (CO-NH) por un fragmento fosfónico o fosfínico,<sup>24</sup> creando un seudopéptido (fosfonopéptido o fosfinopéptido). La geometría tetraédrica alrededor del átomo de fósforo en la estructura química del seudopéptido, mimetiza las características del estado de transición de alta energía en la hidrólisis peptídica.<sup>25</sup> Basados en esta

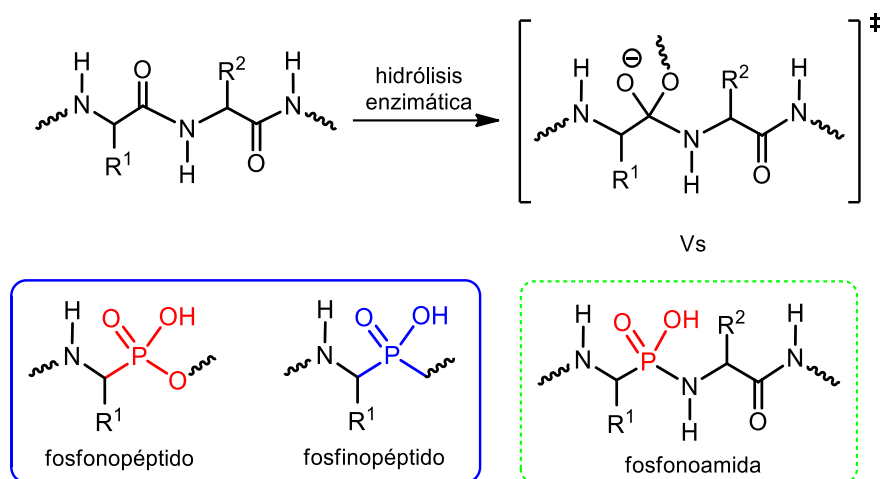
<sup>22</sup> Palecz, B.; Grala, A.; Kudzin, Z. *J. Chem. Eng. Data* **2012**, *57*, 1515-1519; (b) Franz, R. G. *AAPS PharmSci* **2001**, *3*, 1-13.

<sup>23</sup> (a) Zervoudi, E.; Saridakis, E.; Birtley, J. R.; Seregin, S. S.; Reeves, E.; Kokkala, P.; Aldhamen, Y. A.; Amalfitano, A.; Mavridis, I. M.; James, E.; Georgiadis, D.; Stratikos, E. *PNAS* **2013**, *110*, 19890-19895; (b) Macchiarulo, A.; Pellicciari, R. *J. Mol. Graphics Modell.* **2007**, *26*, 728-739; (c) Yiotakis, A.; Georgiadis, D.; Matziari, M.; Makaritis, A.; Dive, V. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1135-1158.

<sup>24</sup> Kafarski, P. *RSC. Adv.* **2020**, *10*, 25898-25910.

<sup>25</sup> (a) Georgiadis, D.; Dive, V. *Top. Curr. Chem.* **2015**, *360*, 1-38; (b) Rozenfeld, R.; Iturrioz, X.; Okada, M.; Maigret, B.; Llorens-Cortes, C. *Biochemistry* **2003**, *42*, 14785-14793; (c) Jacobsen, N. E.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 654-657.

analogía, los seudopéptido se han utilizado como una fuente reguladora de proteasas y peptidasas (Figura 1).<sup>26</sup>



**Figura 1.** Similitudes estructurales entre el estado de transición de la hidrólisis peptídica y fosfonopéptidos.

## 1.2. Importancia biológica de los ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y $\alpha$ -aminofosfínicos.

Está documentado que los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos, así como sus ésteres, al incorporarse en péptidos, actúan como inhibidores de diferentes enzimas,<sup>27</sup> incluyendo las metaloproteinasas<sup>28</sup> y las convertidoras de angiotensina,<sup>29</sup> y pueden también actuar como agentes terapéuticos en

<sup>26</sup> (a) Maslanka, M.; Mucha, A. *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 86-101; (b) Villemin, D.; Didi, M. A. *Orient. J. Chem.* **2015**, *31*, 1-12; (c) Vassiliou, S.; Węglarz-Tomczak, E.; Berlicki, Ł.; Pawelczak, M.; Nocek, B.; Mulligan, R.; Joachimiak, A.; Mucha, A. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8140-8151; (d) Mucha, A. *Molecules* **2012**, *17*, 13530-13568.

<sup>27</sup> Siencyzyk, M.; Oleksyszyn, J. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1673-1687.

<sup>28</sup> (a) Matziari, M.; Dellis, D.; Dive, V.; Yiotakis, A.; Samios, J. *J. Phys. Chem. B.* **2010**, *114*, 421-428; (b) Biasone, A.; Tortorella, P.; Campeste, C.; Agamennone, M.; Preziuso, S.; Chiappini, M.; Nuti, E.; Carelli, P.; Rossello, A.; Mazzad, F.; Gallina, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 791-799; (c) Matziari, M.; Nasopoulou, M.; Yiotakis, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2317-2319; (d) Dive, V.; Georgiadis, D.; Matziari, M.; Makaritis, A.; Beua, F.; Cuniasse, P.; Yiotaki, A. *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 2010-2019.

<sup>29</sup> (a) Ntai, I.; Bachmann, B. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3068-3071; (b) Turk, B. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, *5*, 785-799.



enfermedades como Alzheimer,<sup>30</sup> VIH<sup>31</sup> y cáncer,<sup>32</sup> incluso se han utilizado como marcadores de pH en pruebas mitocondriales.<sup>33</sup> El estudio de los compuestos organofosforados como inhibidores enzimáticos se remonta a 1959, donde Mastalerz,<sup>34</sup> informa sobre la inhibición de la glutamina sintetasa por un análogo fosfónico del ácido glutámico. Desde entonces se han publicado centenares de artículos que tratan sobre la interacción de enzimas con compuestos organofosforados, la mayoría de estas enzimas están involucradas en el metabolismo de los aminoácidos, esta inhibición frecuentemente observada, indica que existe un antagonismo estructural entre los aminoácidos y sus equivalentes fosfónicos y fosfínicos. Las alaninas racemasas son un grupo de enzimas bacterianas que catalizan la epimerización de la alanina, estas enzimas operan en las primeras etapas del crecimiento celular, epimerizando L-alanina a D-alanina para su inclusión en la célula bacteriana,<sup>35</sup> por ello han sido objeto de estudio para el desarrollo de fármacos antibacterianos. En este sentido, el análogo fosfónico de la alanina se ha utilizado como antagonista del aminoácido proteínogénico, actuando como un potente inhibidor de enzimas racemasas de las bacterias Gram-positivas.<sup>36</sup> Por otra parte, el análogo fosfínico de alanina, se ha utilizado como inhibidor del policétido sintasa en la ruta sintética de melanina, el cual

---

<sup>30</sup> Manzenrieder, F.; Frank, A. O.; Huber, T.; Dörner-Ciossek, C.; Kessler, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4136-4143.

<sup>31</sup> Deng, S. L.; Baglin, I.; Nour, M.; Flekhter, O.; Vita, C.; Cavé, C. *Phosphorus, sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 951-967.

<sup>32</sup> (a) Gupte, R.; Patil, R.; Liu, J.; Wang, Y.; Lee, S. C.; Fujiwara, Y.; Fells, J.; Bolen, A. L.; Emmons-Thompson, K.; Yates, R.; Siddam, A.; Panupinthu, N.; Pham, T-C. T.; Baker, D. L.; Parrill, A. L.; Mills, G. B.; Tigyi, G.; Miller, D. D. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 922-935; (b) Lejczak, B.; Kafarski, P. *Top. Heterocycl. Chem.* **2009**, *20*, 31-63; (c) Matziari, M.; Beau, F.; Cuniasse, P.; Dive, V.; Yiotakis, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 325-336; (d) Kunze, T.; Heps, S. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 973-981; (e) Hiratake, J.; Oda, J. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1997**, *61*, 211-218.

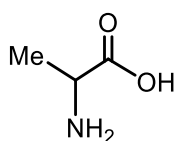
<sup>33</sup> Culcasi, M.; Casano, G.; Lucchesi, C.; Mercier, A.; Clément, J. L.; Pique, V.; Michelet, L.; Krieger-Liszkey, A.; Robin, M.; Pietri, S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2487-2499.

<sup>34</sup> Mastalerz, P. *Arch. Immunol. Ter. Dosw.* **1959**, *7*, 201-210.

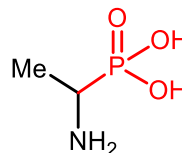
<sup>35</sup> Walsh, C. T. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 2393-2396.

<sup>36</sup> Cope, V.; Faraci, S.; Walsh, C. T.; Griffin, R. G. *Biochemistry* **1988**, *27*, 4966-4970.

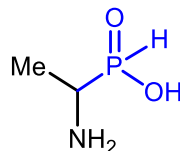
es un componente del citoderma en hongos, exhibiendo así sus propiedades como fungicida.<sup>37</sup>



Ác. 2-aminopropanoico  
(Alanina)



Ác. 1-aminoetilfosfónico  
(Fosfoalanina)

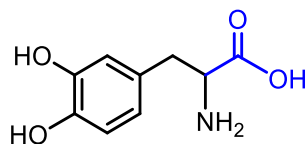


Ác. 1-aminoetilfosfínico  
(Análogo fosfínico de alanina)

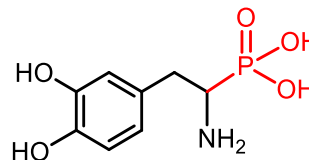
En otra investigación, se describe que el análogo fosfónico de la 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) presenta una inhibición competitiva como sustrato sintético por la enzima tirosinasa, siendo indicativo que esta enzima no diferencia entre la función carboxílica y fosfónica. Por otra parte, se observó que acortando la cadena alifática de la fosfoDOPA, el compuesto presentó un cambio significativo de la actividad inhibitoria frente a la enzima, actuando como un falso sustrato y permitiendo así encontrar a uno de los inhibidores más potentes de la enzima tirosinasa, la cual está estrechamente relacionada con la regulación de la melanogénesis en mamíferos.<sup>38</sup>

<sup>37</sup> Khomutov, R. M.; Osipova, T. I.; Khurs, E. N.; Dzhavakhiya, V. G. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 295-296.

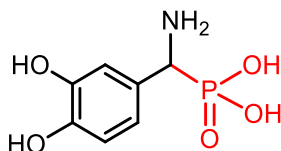
<sup>38</sup> (a) Zolghadri, S.; Bahrami, A.; Hassan-Khan, M. T.; Munoz-Munoz, J.; Garcia-Molina, F.; Garcia-Canovas, F.; Saboury, A. A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 279-309; (b) Lejczak, B.; Kafarski, P.; Makowiecka, E. *Biochem. J.* **1987**, *242*, 81-88.



Ác. 3,4-dihidroxifenilalanina  
(DOPA)



Ác. 3,4-dihidroxifenilfosfoalanina  
(FosfoDOPA,  
inhibidor de la enzima tirosinasa)



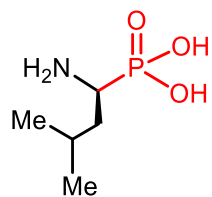
Ác. 1-amino-(3,4-dihidroxifenil)metil fosfónico  
(Homólogo inferior de la FosfoDOPA,  
inhibidor mas potente de la enzima tirosinasa)

Además de los factores bioisostéricos, se ha demostrado que la actividad biológica de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y sus derivados dependen de la configuración absoluta del carbono estereogénico;<sup>39</sup> por ejemplo, la (*S*)-fosfoleucina actúa como inhibidor de la leucina aminopeptidasa; sin embargo, el enantiómero (*R*) actúa como un inhibidor más potente.<sup>40</sup> De manera similar ocurre con la (*S,R*)-alafosfalina, la cual muestra mayor actividad antibacteriana frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, que los diastereoisómeros (*R,S*), (*S,S*) y (*R,R*).<sup>41</sup> Adicionalmente, pruebas realizadas por Khomutov en 2008<sup>37</sup> contra un hongo que afecta distintos tipos de cereales, mostraron una actividad similar tanto para la (*S,R*)-alafosfalina, como de su análogo fosfónico, manifestando de esta forma su actividad como fungicidas.

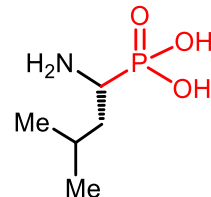
<sup>39</sup> (a) Coeffard, V.; Beudet, I.; Evain, M.; Grogne, E. L.; Quintard, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3344-3351; (b) Mikolajczyk, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2488-2486; (c) Drag, M.; Pawelczak, M.; Kafarski, P. *Chirality* **2003**, 15, 104-107.

<sup>40</sup> (a) Maestro, A.; Martínez-Marigorta, E.; Palacios, F.; Vicario, J. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9, 538-548; (b) Stamper, C.; Bennett, B.; Edwards, T.; Holz, R. C.; Ringe, D.; Petsko, G. *Biochemistry* **2001**, 40, 7035-7046; (c) Kafarzki, P.; Lejczak, B.; Szewczyk, J. *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 2425-2430.

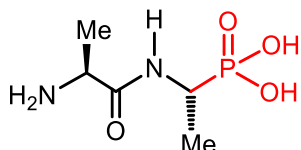
<sup>41</sup> (a) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Romero-Estudillo, I. *Amino Acid - New Insights and Roles in Plant and Animal, Chapter 6. Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonic Acids through Pudovik and Kabachnik-Fields Reaction*, 127-151; (b) Solodenko, V. A.; Kasheva, T.; Kukhar, V. P. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1631-1641; (c) Solodenko, V. A.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 32, 66-75.



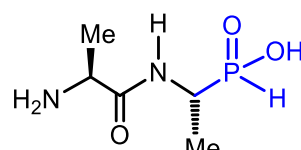
(S)-Fosfoleucina  
(Inhibidor de leucina aminopeptidasa)



(R)-Fosfoleucina  
(Mayor actividad como inhibidor de leucina aminopeptidasa)



(S,R)-Alafosfalina  
(Antibacterial, fungicida)  
Mayor actividad que los diastereoisómeros  
(R,S), (R,R) y (S,S)



Análogo fosfínico de  
(S,R)-Alafosfalina  
(Fungicida)

### 1.3. Restricción conformacional y actividad biológica de los ácidos $\alpha$ -aminofosfónicos y $\alpha$ -aminofosfínicos.

Adicional a la importancia del bioisosterismo y de la configuración absoluta sobre la actividad biológica de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos, la introducción de anillos cíclicos o heterocíclicos en la estructura de estos compuestos, aumenta su rigidez incrementando su restricción conformacional, así como los efectos electrónicos, impactando significativamente en su respuesta biológica.<sup>42</sup> Debido a lo anterior, en los últimos años se han incrementado las investigaciones sobre la síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos conformacionalmente restringidos. Un claro ejemplo es la fosfoprolina, el análogo fosfónico de la prolina, el único aminoácido proteínogénico heterocíclico. La prolina juega un papel importante como elemento de inflexión en las cadenas peptídicas, confiriéndoles propiedades farmacológicas particulares.<sup>43</sup> Además, se ha utilizado como bloque de construcción en la síntesis de Captopril®, un fármaco utilizado como

<sup>42</sup> (a) Odinets, I. L.; Artyushin, O. I.; Shevchenko, N.; Petrovskii, P. V.; Nenajdenko, V. G.; Röschenhaler, G.-V. *Synthesis* **2009**, 577-582; (b) Pecul, M.; Ruud, K.; Rizzo, A.; Helgaker, T. *J. Phys. Chem.* **2004**, *108*, 4269-4276.

<sup>43</sup> (a) Albaugh, V. L.; Mukherjee, K.; Barbul, A. *J. Nutr.* **2017**, *147*, 2011-2017; (b) Morgan, A. A.; Rubenstein, E. *PLOS ONE* **2013**, *8*, 53785; (c) Yaron, A.; Naider, F. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *28*, 31-81; (d) MacArthur, M. W.; Thornton, J. M. *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 397-412; (e) Cowan, P. M.; McGavin, S. *Nature* **1955**, *176*, 501-503.

antihipertensivo.<sup>44</sup> Adicionalmente, la prolina también se ha utilizado en síntesis orgánica como organocatalizador en reacciones tipo Michael,<sup>45</sup> Knoevenagel,<sup>46</sup> multicomponentes<sup>47</sup> y dominó.<sup>48</sup> Por otra parte, la fosfoprolina,<sup>49</sup> al igual que la prolina se ha utilizado como organocatalizador en síntesis orgánica en reacciones tipo Michael,<sup>50</sup> además se ha incorporado en secuencias peptídicas, actuando como inhibidor de enzimas dipeptidil peptidasas (DPP), encargadas de hidrolizar sustratos que contienen prolina,<sup>51</sup> inclusive se ha descrito su aplicación como intermediario en la síntesis de derivados de Captopril®, el cual también actúa como antihipertensivo.<sup>52</sup> De igual forma, el análogo fosfínico de la prolina se ha utilizado en el diseño de isómeros de dipéptidos (Pro-Phe-PDIs), el cual ha mostrado tener actividad como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).<sup>53</sup>

---

<sup>44</sup> (a) Kumar, S.; Dietrich, N.; Kornfeld, K. *PLOS genet.* **2016**, *12*, 1005866; (b) Sun, W.; Zhang, H.; Guo, J.; Zhang, X.; Zhang, L.; Li, C.; Zhang, L. *Medicine* **2016**, *95*, 2554; (c) Plosker, G. L.; McTavish, D. *Drugs Aging* **1995**, *7*, 226-253.

<sup>45</sup> Chi, Y.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253-4256.

<sup>46</sup> Venkatanarayana, M.; Dubey, P. K. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1746-1759.

<sup>47</sup> Vachan, B. S.; Karuppasamy, M.; Vinoth, P.; Kumar, S. V.; Perumal, S.; Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 87-110.

<sup>48</sup> Wang, C.; Yang, X.; Raabe, G.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2629-2634.

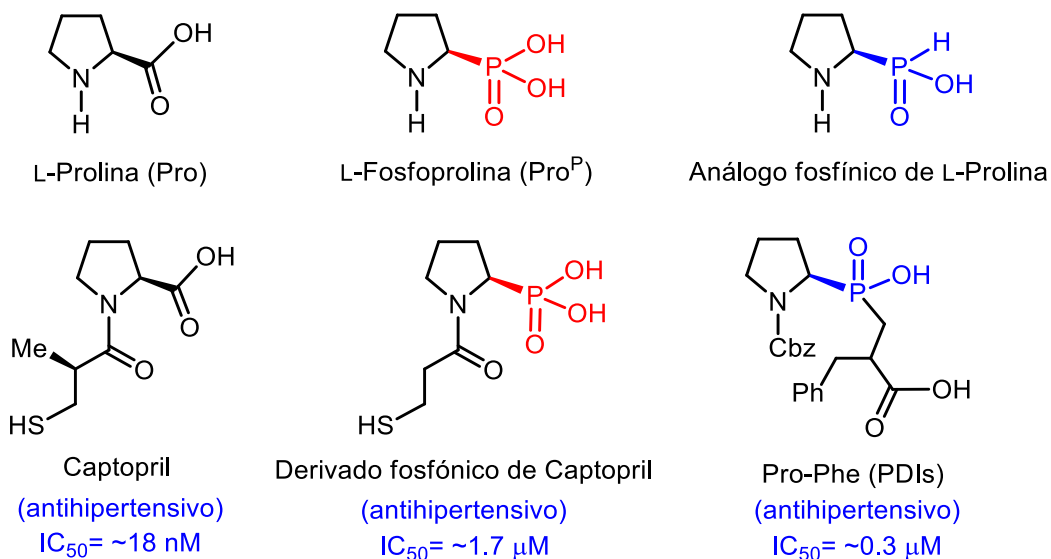
<sup>49</sup> Qian, R.; Kalina, T.; Horak, J.; Giberti, S.; Forlani, G.; Hammerschmidt, F. *ACS Omega* **2018**, *3*, 4441-4452.

<sup>50</sup> (a) Kaboudin, B.; Kato, J.; Aoyama, H.; Yokomatsu, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1562-1566; (b) Chen, G.; Wang, Z.; Ding, K. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 163-168; (c) Malmgren, M.; Granander, J.; Amedjkouh, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1934-1940; (d) Diner, P.; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2091-2096.

<sup>51</sup> (a) Veken, V.; Soroka, A.; Brandt, I.; Chen, S.; Maes, B.; Lambier, M.; Chen, X.; Haemers, A.; Scharpé, S.; Augustyns, K.; Meester, I. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5568-5570; (b) Gilmore, F.; Lynas, F.; Scott, J.; McGoohan, C.; Martin, L.; Walker, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, *346*, 436-446; (c) Boduszek, B.; Oleksyszyn, J.; Kam, M.; Selzer, J.; Smith, R. E.; Powers, J. C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3969-3976.

<sup>52</sup> Mohammadiyan, E.; Ghafari, H.; Kakanejadifard, A. *J. Chem. Sci.* **2017**, *129*, 1883-1891; (b) Petrillo, E. W.; Spitzmiller, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *51*, 4929-4930.

<sup>53</sup> (a) Yamagishi, T.; Kinbara, A.; Okubo, N.; Sato, S.; Fukaya, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1633-1639; (b) Mores, A.; Matziari, M.; Beau, F.; Cuniasse, P.; Yiotakis, A.; Dive, V. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2216-2226; (c) Jiao, X-Y.; Borloo, M.; Verbruggen, C.; Haemers, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1103-1104.



Por otra parte, el homólogo heterocíclico superior de la prolina, el ácido pipercolico, es un importante  $\alpha$ -aminoácido natural no proteínogénico, el cual se ha obtenido en forma enantioméricamente pura a través de síntesis química,<sup>54</sup> es utilizado con frecuencia como componente clave en diversos péptidos y moléculas sintéticas bioactivas,<sup>55</sup> actuando como antiparasitarios,<sup>56</sup> antimicóticos,<sup>57</sup> antibióticos,<sup>58</sup> y anticancerígenos.<sup>59</sup> El ácido pipercolico también se ha utilizado como organocatalizador en reacciones de Mannich.<sup>60</sup> De manera similar el ácido fosfopipercolico se ha utilizado como bloque de construcción en la síntesis de

<sup>54</sup> (a) Morozova, V. A.; Beletskaya, I. P.; Titanyuk, I. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 349-354; (b) Wuggenig, F.; Schweifer, A.; Mereiter, K.; Hammerschmidt, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1870-1879; (c) Watanabe, L. A.; Haranaka, S.; Jose, B.; Yoshida, M.; Kato, T.; Moriguchi, M.; Sodaf, K.; Nishino, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 903-908.

<sup>55</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Yin, J.; Mandal, D.; Erande, R. D.; Klahn, P.; Jin, M.; Aujay, M.; Sandoval, J.; Gavriluk, J.; Vourloumis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1698-1708; (b) Markandeya, N.; Shankaraiah, N.; Reddy, Ch. S.; Silva-Santos, L.; Kamal, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2625-2630; (c) Whitby, K.; Pierson, T.; Geiss, B.; Lane, K.; Engle, M.; Zhou, Y.; Doms, R. W.; Diamond, M. S. *J. Virol.* **2005**, *79*, 8698-8706.

<sup>56</sup> Singh, S. B.; Zink, D. L.; Liesch, J. M.; Mosley, R. T.; Dombrowski, A. W.; Bills, G. F.; Darkin-Rattray, S. J.; Schmatz, D. M.; Goetz, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 815-825.

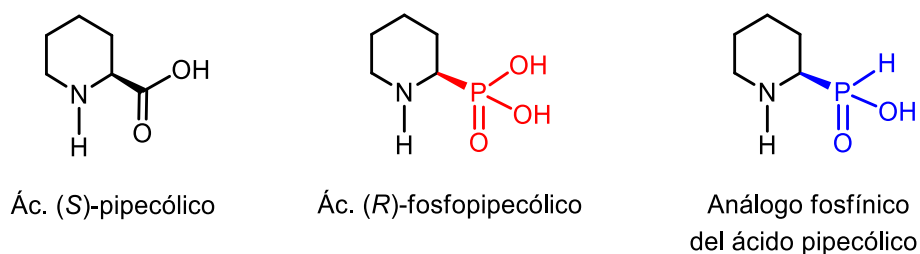
<sup>57</sup> (a) Li, J.; Kim, S. G.; Blenis, J. *Cell Metab.* **2014**, *19*, 373-379; (b) Vezina, C.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721-726.

<sup>58</sup> Boger, D. L.; Chen, J. H.; Saionz, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1629-1644.

<sup>59</sup> Germann, U. A.; Shlyakhter, D.; Mason, V. S.; Zelle, R. E.; Duffy, J. P.; Galullo, V.; Armistead, D. M.; Saunders, J. O.; Boger, J.; Harding, M. W. *Anticancer Drugs* **1997**, *8*, 125-140.

<sup>60</sup> Cheong, P. H.-Y.; Zhang, H.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Hounk, K. N.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 811-814.

compuestos biológicos, los cuales actúan como antagonistas competitivos del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA),<sup>61</sup> inhibidor de dipeptil peptidasas<sup>51c</sup> y de la enzima convertidora de endotelina, debido a que el ácido fosfopípecólico actúa como sustituto de prolina en algunas secuencias peptídicas.<sup>62</sup> Sin embargo, el análogo fosfínico del ácido pípecólico se ha estudiado en menor proporción, pero se ha descrito que puede utilizarse como isómero de  $\alpha$ -aminoácidos, actuando como falso sustrato.<sup>63</sup>



Otro ejemplo, son los derivados del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxílico (1-Tic) un análogo heterocíclico de la fenilglicina, presente en la estructura de diversos compuestos bioactivos con un amplio rango de aplicaciones terapéuticas,<sup>64</sup> promoviendo mayor biodisponibilidad, estabilidad y selectividad.<sup>65</sup> Además, se ha utilizado como bloque de construcción en la síntesis de compuestos con aplicaciones en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,<sup>66</sup> y de

<sup>61</sup> Dziuganowska, Z. A.; Slepokura, K.; Volle, J. N.; Virieux, D.; Pirat, J. L.; Kafarski, P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4947-4954.

<sup>62</sup> Hanessian, S.; Gauchet, C.; Charron, G.; Marin, J.; Nakache, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2760-2778.

<sup>63</sup> (a) Solodenko, V. A.; Kukhar, V. P. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1990**, *51*, 398-399; (b) Baylis, E. K.; Campbell, C. D.; Dingwall, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, 2845-2853.

<sup>64</sup> (a) Chrzanowska, M.; Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12369-12465; (b) Kurata, K.; Inoue, K.; Nishimura, K.; Hoshiya, N.; Kawai, N.; Uenishi, J. *Synthesis* **2015**, 1238-1244; (c) Ishihara, M.; Hatano, H.; Takekawa, F.; Kawase, M.; Sakagami, H. *Anticancer Res.* **2009**, *29*, 4077-4082; (d) Paál, T. A.; Forró, E.; Liljeblad, A.; Kanerva, L. T.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1428-1433; (e) Caballero, J.; Zampini, F. M.; Collina, S.; Fernández, M. *Chem. Biol. Drug Res.* **2007**, *69*, 48-55; (f) Ma, D.; Wu, W.; Yang, G.; Li, J.; Li, J.; Ye, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 47-50.

<sup>65</sup> (a) Paál, A.; Liljeblad, A.; Kanerva, T.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5269-5276; (b) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Iglesias, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 243-250.

<sup>66</sup> (a) Hu, L.; Magesh, S.; Chen, L.; Wang, L.; Lewis, T. A.; Chen, Y.; Khodier, C.; Inoyama, D.; Beamer, L. J.; Emge, T. J.; Shen, J.; Kerrigan, J. E.; Kong, A.-N. T.; Dandapani, S.; Palmer, M.; Schreiber, S. L.; Munoz, B. *Bioorg. Med.*

Parkinson.<sup>67</sup> Otro compuesto derivado del 1-Tic y de gran importancia en el estudio de líneas celulares de carcinoma,<sup>68</sup> es la Trabectedina®, un fármaco comercializado para el tratamiento del sarcoma en tejido blando y en cáncer de ovario.<sup>69</sup> Adicionalmente, el 1-Tic se ha utilizado como reemplazo del ácido (*R*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (Tic)<sup>70</sup> en el Quinapril®, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que se usa en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, mostrando una actividad superior para el análogo (1-Tic) de Quinapril®. Por otra parte al comparar la concentración inhibitoria media (IC<sub>50</sub>) del análogo (1-Tic) de Quinapril® con el Enalapril®, mostró una diferencia significativa en un mejor desempeño como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>71</sup>

---

*Chem. Lett.* **2013**, 23, 3039-3043; (b) Calkins, M. J.; Johnson, D. A.; Townsend, J. A.; Vargas, M. R.; Dowell, J. A.; Williamson, T. P.; Kraft, A. D.; Lee, J.-M.; Li, J.; Johnson, J. A. *Antioxid. Redox Sign.* **2010**, 11, 497-508.

<sup>67</sup> Abe, K.; Saitoh, T.; Horiguchi, Y.; Utsunomiya, I.; Taguchi, K. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, 28, 1355-1362.

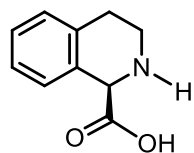
<sup>68</sup> Hatano, H.; Takekawa, F.; Hashimoto, K.; Ishihara, M.; Kawase, M.; Qing, C.; Qin-Tao, W.; Sakagami, H. *Anticancer Res.* **2009**, 29, 3079-3086.

<sup>69</sup> (a) Martin-Liberal, J.; Judson, I. *Expert Opin. Drug Saf.* **2013**, 12, 905-911; (b) Carter, J.; Keam, S. J. *Drugs* **2007**, 67, 2257-2276; (c) Kesteren, C.; Vooght, M.; López-Lazaro, L.; Mathot, A.; Schellens, J. H.; Jimeno, M.; Beijnen, H. *Anti-Cancer Drugs* **2003**, 14, 487-502.

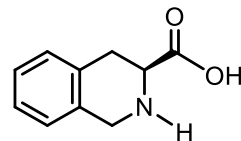
<sup>70</sup> (a) Otake, K.; Azukizawa, S.; Fukui, M.; Kunishiro, K.; Kamemoto, H.; Kanda, M.; Miike, T.; Kasai, M.; Shirahase, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 1060-1075. (b) Al-Horani, R. A.; Liang, A.; Desai, U. R. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6125-6138.

<sup>71</sup> (a) Van der Poorten, O.; Knuhtsen, A.; Pedersen, D. S.; Ballet, S.; Tourwé, D. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 10865-10890. (b) Knütter, I.; Wollesky, C.; Kottra, G.; Hahn, M. G.; Fischer, W.; Zebisch, K.; Neubert, R. H. H.; Daniel, H.; Brandsch, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, 327, 432-441.

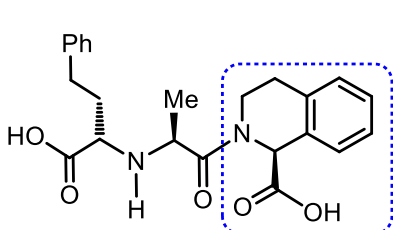




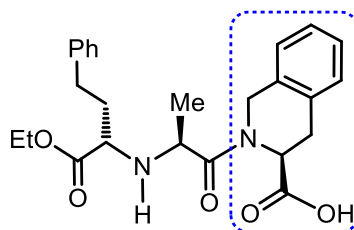
Ác. (*R*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (1-Tic)



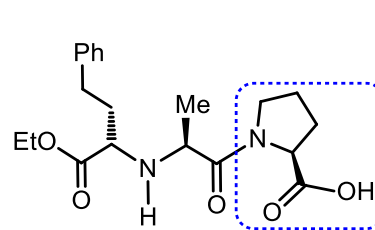
Ác. (*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (Tic)



Análogo (1-Tic) de Quinapril  
(antihipertensivo)  
 $IC_{50} = 5.8 \text{ nM}$



Quinapril  
(antihipertensivo)  
 $IC_{50} = 8.3 \text{ nM}$

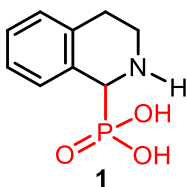


Enalapril  
(antihipertensivo)  
 $IC_{50} = 140 \text{ nM}$

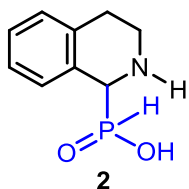
Debido a las diversas propiedades biológicas que exhibe el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico y sus derivados, múltiples investigaciones se han desarrollado sobre su análogo fosfónico, el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, el cual se ha obtenido principalmente a través de la reacción de acoplamiento cruzado (CDC);<sup>72</sup> sin embargo, el alcance de este método es limitado debido al grupo arilo unido al átomo de nitrógeno (*N*-arilo), además algunas de estas reacciones son catalizadas por metales, lo cual dificulta su empleo, haciendo más costosa la síntesis de estos compuestos y limitando la obtención de nuevos derivados del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, los cuales pueden ser intermediarios clave en la síntesis de nuevos compuestos biológicamente activos. Además, cabe señalar que la síntesis de los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfónico **2** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfónico **3** aún no se han descrito en la literatura. De ahí la importancia de incursionar en el desarrollo de métodos novedosos y eficientes, para la obtención de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -

<sup>72</sup> (a) Xie, W.; Liu, N.; Gong, B.; Ning, S.; Che, X.; Cui, L.; Xiang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2498-2501; (b) Zhi, Y.; Ma, S.; Xia, H.; Zhang, Y.; Shi, Z.; Mu, Y.; Liu, X. *Appl. Catal. B-Environ.* **2019**, *244*, 36-44; (c) Zhang, R.; Qin, Y.; Zhang, L.; Luo, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2542-2455; (d) Lin, B.; Lu, B.; Lin, R.; Cui, Y.; Liu, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. *Synlett* **2018**, *29*, 2697-2700; (e) Lin, B.; Shi, S.; Lin, R.; Cui, Y.; Fang, M.; Tang, G.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6754-6761.

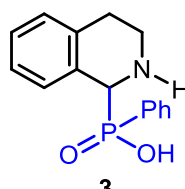
aminofosfínicos conformacionalmente restringidos incorporando el anillo de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.



1  
Ác. 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-  
1-fosfónico (1-Tic<sup>P</sup>)



2  
Ác. 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-  
1-*H*-fosfínico



3  
Ác. 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-  
1-fenilfosfínico

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfonatos y $\alpha$ -aminofosfinatos acíclicos.

Los  $\alpha$ -aminofosfonatos y  $\alpha$ -aminofosfinatos, así como sus derivados, han cobrado gran interés en los últimos años debido a las diversas aplicaciones químicas y farmacológicas que han mostrado,<sup>73</sup> lo cual ha dado lugar al desarrollo de nuevos métodos sintéticos para su preparación tanto en forma racémica como enantioméricamente enriquecida, siendo en la actualidad un tema de gran interés.<sup>74</sup> Estos métodos se pueden clasificar de acuerdo al tipo de enlace que se forma; entre estos se encuentran los siguientes: (i) formación de enlaces **C-P** a través de la adición nucleofílica de reactivos de fósforo a iminas (reacción de Aza-Pudovik),<sup>75</sup> (ii) formación de enlaces **N-C-P** mediante la reacción entre un grupo carbonilo (aldehído o cetona), una amina y un reactivo de fósforo (reacción de tres componentes o Kabachnik-Fields);<sup>76</sup> (iii) formación de enlaces **C-C** a través de la reacción de un fosfonato y un carbono electrofílico o por la adición de un carbono nucleofílico a un iminofosfonato (alquilación de fosfoglicinatos);<sup>77</sup> (iv) formación de

---

<sup>73</sup> (a) Kudzin, M. H.; Kudzin, Z. H.; Drabowicz, J. *Arkivoc* **2011**, 6, 227-269; (b) Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 264-289; (c) Pochetti, G.; Gavuzzo, E.; Campestre, C.; Agamennone, Tortorella, P.; Consalvi, V.; Gallina, C.; Hiller, O.; Tschesche, H.; Tucker, P. A.; Mazza, F. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 923-931.

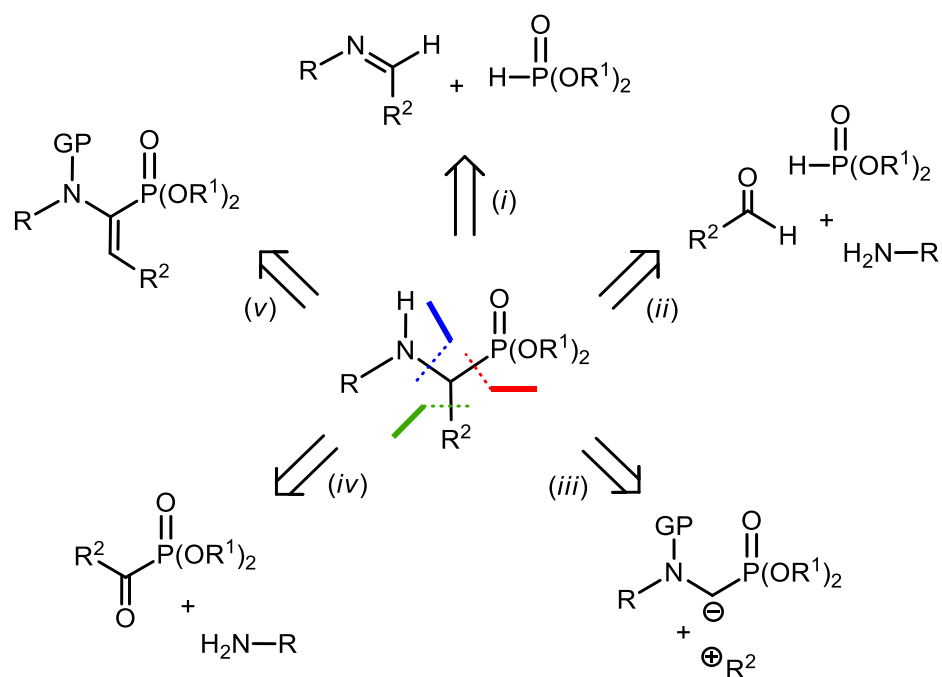
<sup>74</sup> (a) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Synthesis* **2017**, 987-997; (b) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Molecules* **2016**, 21, 1141-1172; (c) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1745-1784; (d) Bonilla-Landa, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 485-487. (e) Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, 68, 6369-6412; (f) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, 9, 310-341; (g) Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 17-49.

<sup>75</sup> (a) Shastri, R. A. *Chem. Sci. Trans.* **2019**, 8, 359-367; (b) Matusiak, A.; Lewkowski, J.; Rychter, P.; Biczak, R.; *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 7673-7678; (c) Lewkowski, J.; Dziegielewski, M.; Szczesniak, A.; Ciechanska, M. *Mediterr. J. Chem.* **2011**, 3, 135-144.

<sup>76</sup> (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1479-1484; (b) Zefirov, N.; Matveeva, E. D. *Arkivoc* **2008**, 1, 1-17.

<sup>77</sup> (a) Maestro, A.; Del Corte, J.; Martínez de Marigorta, E.; Palacios, F.; Vicario, J. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, 194, 287-291; (b) Vicario, J.; Ortiz, P.; Palacios, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7095-7100; (c) Vicario, J.; Palacios, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2641-2647; (d) Kiyohara, H.; Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1615-1617; (e) Qian, D. Q.; Shi, X. D.; Cao, R. Z.; Liu, L. Z. *Heteroat. Chem.* **1999**, 10, 271-276.

enlaces **C-N** por la aminación reductiva de  $\alpha$ -cetofosfonatos;<sup>78</sup> y (v) formación de enlaces **C-H** mediante la hidrogenación de enamidofosfonatos<sup>79</sup> (Esquema 1).

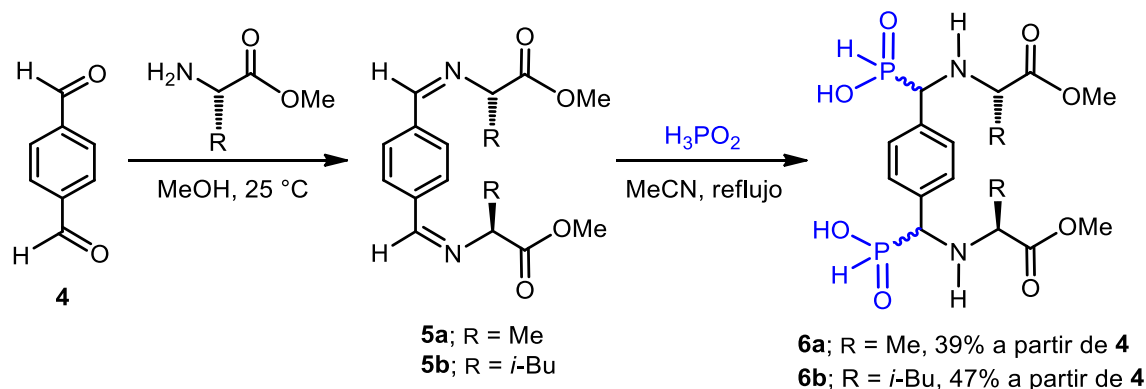


**Esquema 1.**

<sup>78</sup> (a) McDonald, S. L.; Wang, Q. *Synlett* **2014**, 25, 2233-2238; (b) Vicario, J.; Aparicio, D.; Palacios, F. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, 186, 638-643; (c) Bernardi, L.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5772-5773; (d) Amsallem, D.; Gornitzka, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2201-2203; (e) Hanessian, S.; Bennani, Y. L. *Synthesis* **1994**, 1272-1274; (f) Denmark, S. E.; Chatani, N.; Pansare, S. V. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2191-2208.

<sup>79</sup> (a) Onys'ko, P. P.; Klukovsky, D. V.; Bezdudny, A. V.; Pirozhenko, V. V.; Pustovit, Y. M.; Synytsya, A. D. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, 189, 1094-1101; (b) Goulioukina, N. S.; Shergold, I. A.; Bondarenko, G. N.; Ilyin, M. M.; Davankov, V. A.; Beletskaya, I. P. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2727-2733; (c) Zhang, J.; Li, Y.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11743-11747; (d) Schmidt, U.; Krause, H. W.; Oehme, G.; Michlik, M.; Fischer, C. *Chirality* **1998**, 10, 564-572.

A pesar de que existen diversos métodos sintéticos para la obtención de  $\alpha$ -aminofosfonatos, las reacciones de *Aza-Pudovik*<sup>80</sup> y *Kabachnik-Fields*,<sup>81</sup> son las más utilizadas debido a su versatilidad. Por ejemplo Lewkowski y col.<sup>82</sup> llevaron a cabo la reacción de condensación entre el dialdehído tereftálico **4** y los correspondientes  $\alpha$ -aminoésteres en metanol a temperatura ambiente, obteniendo las iminas **5a** y **5b**, las cuales al hacerse reaccionar con ácido fosfínico en acetonitrilo a reflujo, proporcionaron los ácidos  $\alpha$ -aminofosfínicos **6a** y **6b** con rendimientos del 39 y 47% a partir de **4** (Esquema 2).



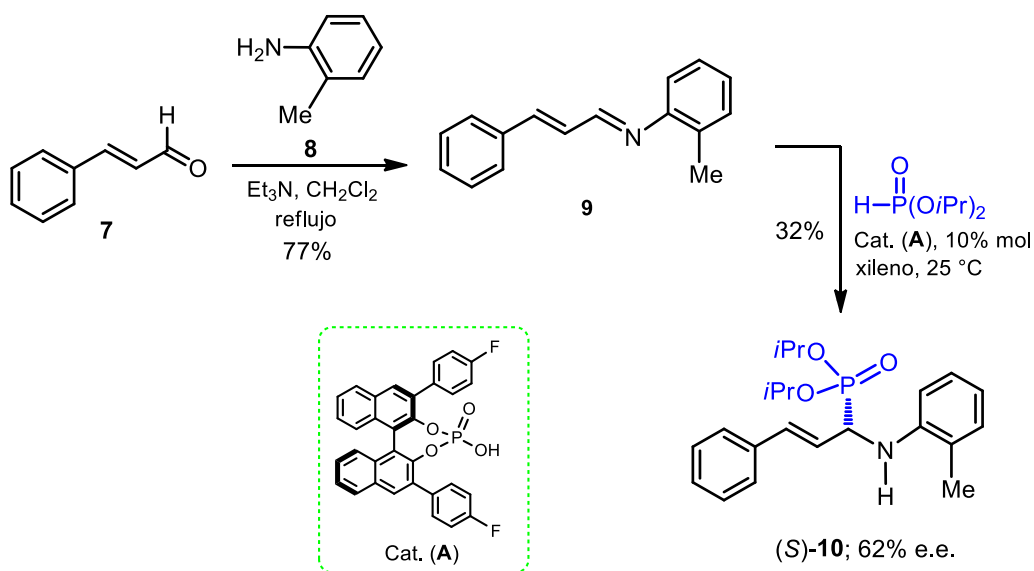
**Esquema 2.**

<sup>80</sup> (a) Bálint, E.; Tajti, A.; Ádám, A.; Csontos, I.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Keglevich, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 76-86; (b) Kudzin, Z. H.; Kudzin, M. H.; Drabowicz, J.; Stevens, C. V. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2015-2071; (c) Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents, Chapter Pudovik Reaction* **2010**, 2280-2283; (d) Cherenok, S.; Vovk, A.; Muravyova, I.; Shivanyuk, A.; Kukhar, V.; Lipkowski, J.; Kalchenko, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 549-552; (e) Kachkovskii, G. A.; Andrushko, N. V.; Sheiko, S. Y.; Kolodiazhnyi, O. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 1735-1743; (f) Pudovik, N.; Arbuzov, A. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1950**, *73*, 327.

<sup>81</sup> (a) Urbanovský, P.; Kotek, J.; Císařová, I.; Hermann, P. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 21329-21349; (b) Abell, J.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521-10523; (c) Satish-Kumar, A.; Taneja, S. C.; Hundal, M. S.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2208-2212; (d) Saito, B.; Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1978-1986; (e) Pettersen, D.; Marcolini, M.; Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6269-6272; (f) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583-2585; (g) Kabachnik, M. I.; T. Ya. M. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, *83*, 689-717; (h) Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528-1531.

<sup>82</sup> Lewkowski, L.; Dziegielewski, M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 838-841.

Por otra parte, Yang y col.<sup>83</sup> publicaron la hidrofosfonilación enantioselectiva de iminas acíclicas utilizando el ácido fosfónico derivado de Binaftol **A** como catalizador.<sup>84</sup> Inicialmente, hicieron reaccionar el cinamaldehído **7** con la aril amina **8** para generar la imina **9** con un rendimiento del 77%, que al hacerse reaccionar con fosfito de diisopropilo en presencia del catalizador quiral **A**, proporcionó el  $\alpha$ -aminofosfonato (*S*)-**10** con un rendimiento del 32% y un exceso enantiomérico del 62% (Esquema 3).



**Esquema 3.**

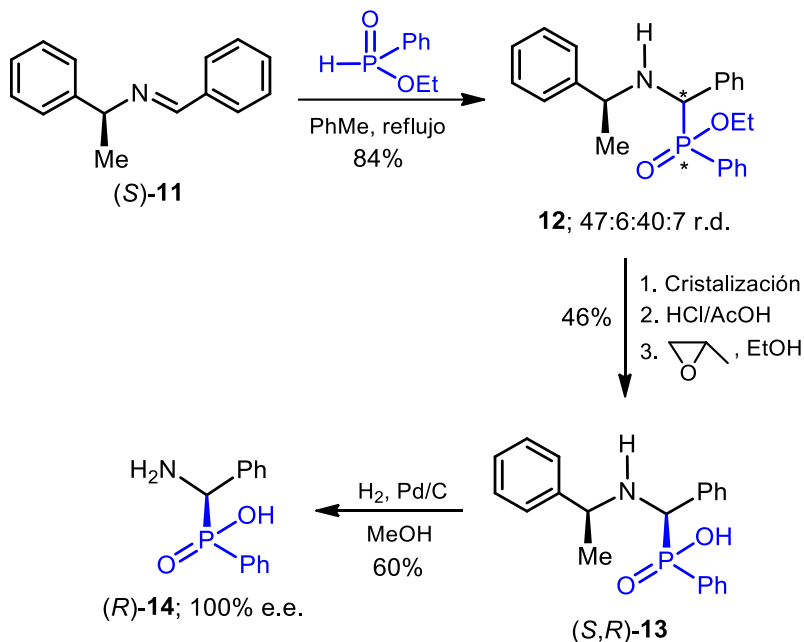
Petneházy y col.<sup>85</sup> publicaron la obtención del  $\alpha$ -aminofenilfosfinato acíclico (*R*)-**14**. Para lograr lo anterior, inicialmente hicieron reaccionar la imina (*S*)-**11** con fenilfosfinato de etilo en tolueno a 70 °C, generando el  $\alpha$ -aminofenilfosfinato **12** con un rendimiento del 84% y una relación diastereoisomérica de 47:6:40:7, el cual a través de una cristalización seguido de la hidrólisis del éster fosfínico en una disolución de HCl en AcOH, y posterior tratamiento con óxido de propileno en etanol, obtuvieron el diastereoisómero (*S,R*)-**13** con un rendimiento químico del 46% como único diastereoisómero. Finalmente, la remoción del auxiliar quiral en

<sup>83</sup> Xu, W.; Zhang, S.; Yang, S.; Jin, L.-H.; Bhadury, P. S.; Hu, D.-Y.; Zhang, Y. *Molecules* **2010**, *15*, 5782-5796.

<sup>84</sup> Shi, F.-Q.; Song, B.-A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1292-1298.

<sup>85</sup> Szabó, A.; Jászay, Z.M.; Hegedűs, L.; Tőke, L.; Petneházy, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *9*, 4603-4606.

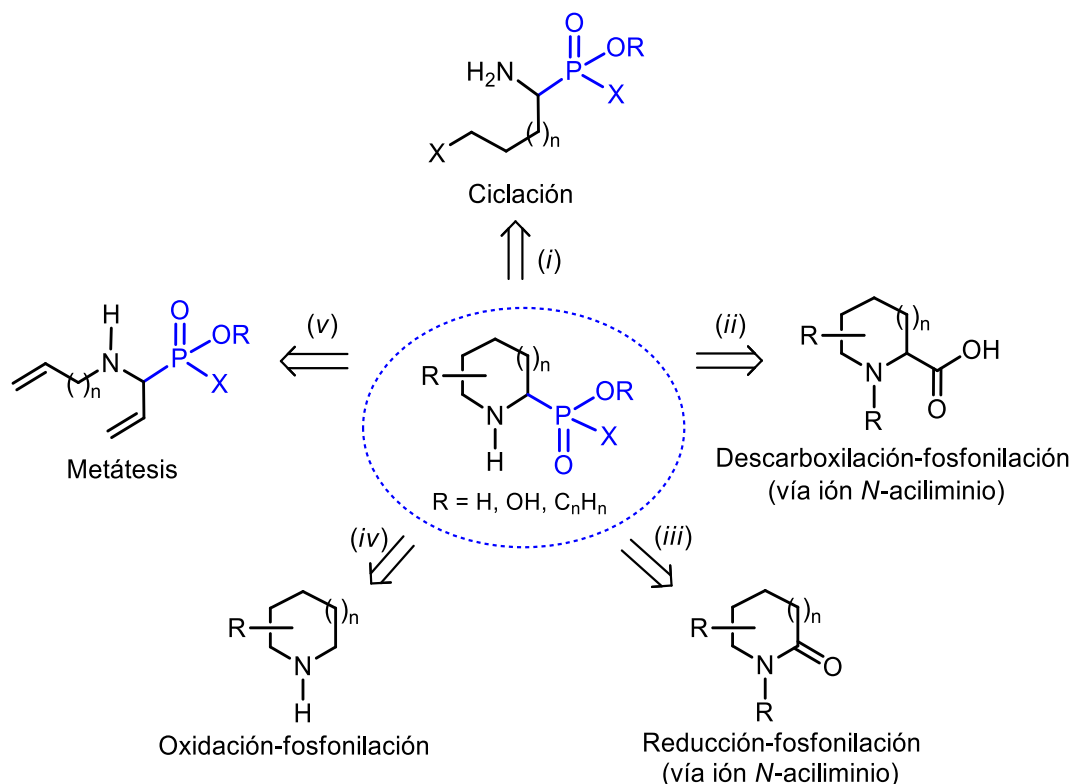
el diastereoisómero (*S,R*)-**13** por hidrogenólisis utilizando Pd/C en metanol, proporcionó el ácido  $\alpha$ -aminofenilfosfínico (*R*)-**14** enantioméricamente puro y con un rendimiento del 60% (Esquema 4).



**Esquema 4.**

## 2.2. Síntesis de $\alpha$ -aminofosfonatos y $\alpha$ -aminofosfinatos heterocíclicos.

Como se mencionó anteriormente, la síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos y  $\alpha$ -aminofosfinatos heterocíclicos es una herramienta útil para la preparación de intermediarios sintéticos de compuestos de interés farmacológico y con requerimientos conformacionales específicos hacia un sitio receptor.<sup>27</sup> Para lograr lo anterior, se han desarrollado diversos métodos para su obtención, entre estos se pueden mencionar las siguientes: (i) ciclación de  $\alpha$ -aminofosfonatos lineales a través de una reacción de *N*-alquilación (formación intramolecular de enlaces **N-C**); (ii) descarboxilación-fosfonilación de  $\alpha$ -aminoácidos heterocíclicos (formación de enlaces **C-P**); (iii) fosfonilación de iones *N*-aciliminio (formación de enlace **C-P**); (iv) oxidación-fosfonilación de aminas cíclicas y (v) ciclación a través de reacciones tipo metátesis de olefinas en  $\alpha$ -aminofosfonatos (formación de enlaces **C-C**) (Esquema 5).

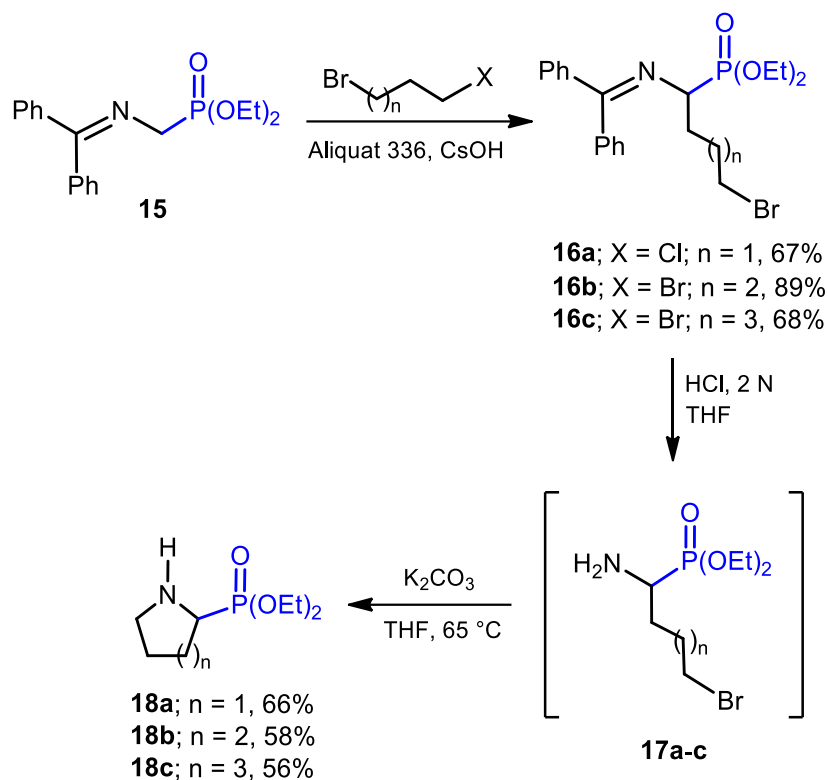


**Esquema 5.**

Un ejemplo de la ciclación intramolecular de  $\alpha$ -aminofosfonatos es la descrita por Ordóñez y col.<sup>86</sup> quienes llevaron a cabo la reacción de alquilación del  $\alpha$ -iminofosfoglicinato de dietilo **15** con dihalogenuros de alquilo en presencia de Aliquat 336 como catalizador de transferencia de fase e hidróxido de cesio como base, obteniendo los  $\alpha$ -aminofosfonatos **16a-c** con rendimientos del 67 al 89%, los cuales por hidrólisis de la imina con una disolución de HCl 2.0 N, obtuvieron los  $\alpha$ -aminofosfonatos **17a-c**, que al hacerse reaccionar con un exceso de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en THF a 65 °C, permitió la obtención de los  $\alpha$ -aminofosfosfonatos heterocíclicos **18a-c** con rendimientos del 56 al 66% a través de una ciclación intramolecular (Esquema 6).

<sup>86</sup> Ramírez-Marroquín, O. A.; Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3008-3013.

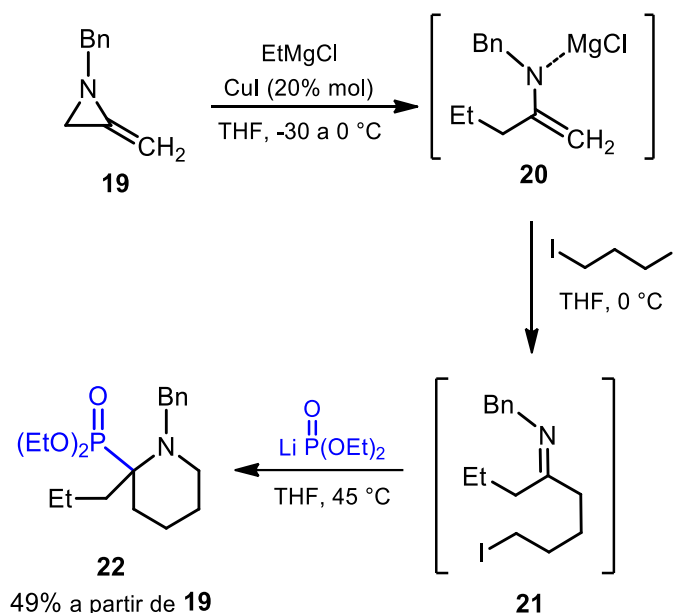




**Esquema 6.**

Otro ejemplo de ciclación intramolecular para la síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos heterocíclicos, es el descrito por Shipman y col.<sup>87</sup> quienes al hacer reaccionar la aziridina **19** con cloruro de etilmagnesio en presencia de cantidades catalíticas de ioduro de cobre en THF a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , obtuvieron el intermediario **20**, el cual al hacerse reaccionar con 1,3-diiodopropano en THF a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , proporcionó la imina **21**, la cual al ser tratada con la sal de litio del fosfito de dietilo proporcionó a través de la ciclación intramolecular el *N*-bencil-2-propilpeperidin-2-fosfonato de dietilo **22** con un rendimiento global del 49% (Esquema 7).

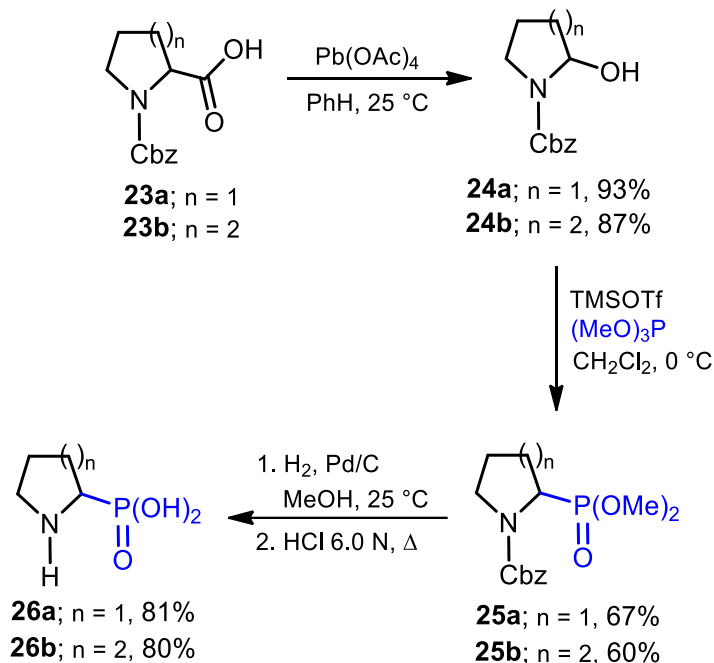
<sup>87</sup> (a) Mumford, P. M.; Tarver, G. J.; Shipman, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3573-3575; (b) Shipman, M. *Synlett* **2006**, *19*, 3205-3217.



**Esquema 7.**

Un método alternativo para la síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos heterocíclicos, es a través de la descarboxilación-fosfonilación de  $\alpha$ -aminoácidos cíclicos. Por ejemplo, Yoshifuji y col.<sup>88</sup> llevaron a cabo la reacción de la *N*-Cbz prolina **23a** y el ácido *N*-Cbz piperólico **23b** con tetraacetato de plomo  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  en benceno a 25 °C, obteniendo los hemiaminales **24a** y **24b** con rendimientos del 93 y 87%, que al hacerlos reaccionar con triflato de trimetilsilano (TMSOTf) y fosfito de trimetilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C, proporcionaron los  $\alpha$ -aminofosfonatos heterocíclicos **25a** y **25b** con rendimientos del 67 y 60%, respectivamente. La escisión del enlace *N*-Cbz bajo hidrogenación catalítica utilizando Pd/C en metanol a 25 °C, seguido de la hidrólisis de los ésteres fosfónicos con una disolución de HCl 6.0 N a reflujo, proporcionó la fosfoprolina **26a** y el ácido fosfopiperólico **26b** con un rendimiento del 81 y 80%, respectivamente (Esquema 8).

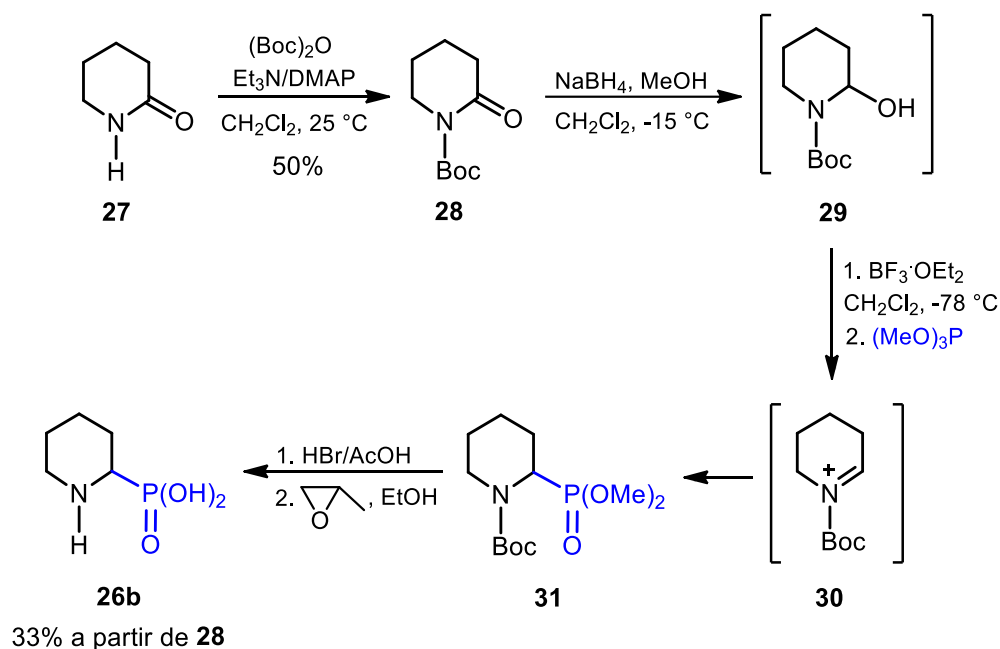
<sup>88</sup> Kaname, M.; Mashige, H.; Yoshifuji, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 531-536.



**Esquema 8.**

Ordoñez y col.<sup>89</sup> recientemente describieron la síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos heterocíclicos utilizando el ion *N*-aciliminio como un intermediario clave. Inicialmente, la lactama **27** se hizo reaccionar con anhídrido Boc en presencia de trietilamina y 4-dimetilaminopiridina (DMAP), obteniendo la lactama protegida **28** con un rendimiento del 50%, que al hacerse reaccionar con NaBH<sub>4</sub> en metanol y diclorometano a -15 °C, generó el hemiaminal **29**, el cual sin purificación adicional se hizo reaccionar con trifloruro de boro eterato (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) y fosfito de trimetilo en diclorometano a -78 °C, obteniéndose el  $\alpha$ -aminofosfonato heterocíclico **31** a través del ión *N*-aciliminio **30**. Finalmente, la hidrólisis del  $\alpha$ -aminofosfonato heterocíclico **31** con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético y posterior tratamiento con óxido de propileno en etanol, generó el ácido fosfopípecólico **26b** con un rendimiento del 33% a partir de la lactama *N*-Boc protegida **28** (Esquema 9).

<sup>89</sup> Argüello-Velasco, R. O.; Sánchez-Muñoz, G. K.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Kafarski, P. J. *Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 2068-2073

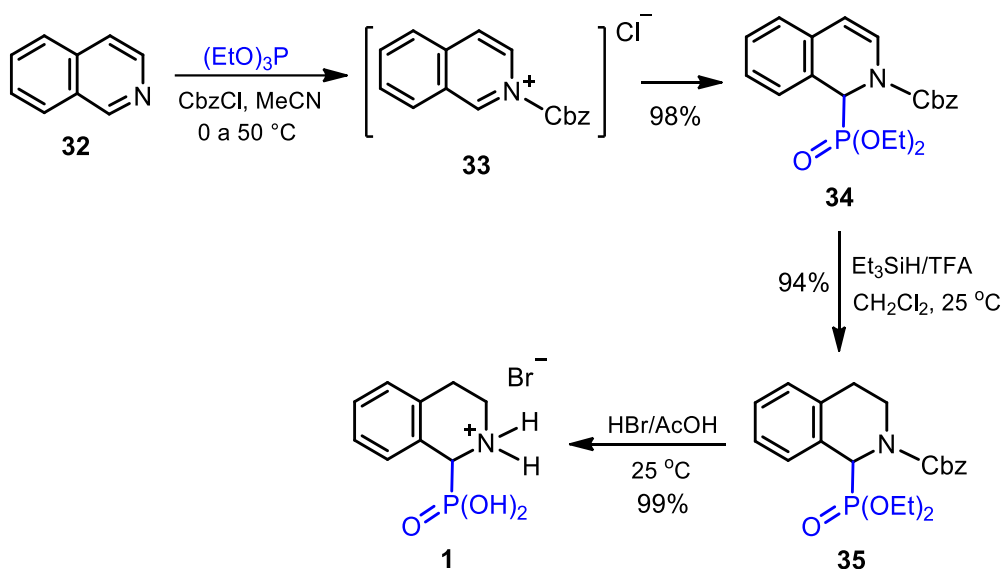


**Esquema 9.**

2.3. Síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos heterocíclicos que contienen el fragmento de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina a través de intermediarios *N*-aciliminio.

Ordóñez y col.<sup>90</sup> publicaron la síntesis del bromhidrato del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** en su forma racémica a partir de la isoquinolina **32**. Para lograr lo anterior, inicialmente la isoquinolina **32** se hizo reaccionar con cloroformiato de bencilo en acetonitrilo, obteniendo el ión *N*-aciliminio **33**, que al hacerse reaccionar con fosfito de trietilo, generó el  $\alpha$ -aminofosfonato heterocíclico **34** con un rendimiento del 98%, el cual al tratarse con hidruro de trietilsilano ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) en presencia de ácido trifluoroacético (TFA), proporcionó el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo *N*-Cbz protegido **35** con un rendimiento del 94%. Finalmente, la desprotección del grupo Cbz y la hidrólisis del éster fosfónico en el compuesto **35** con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, produjo el bromhidrato del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con un rendimiento del 99% (Esquema 10).

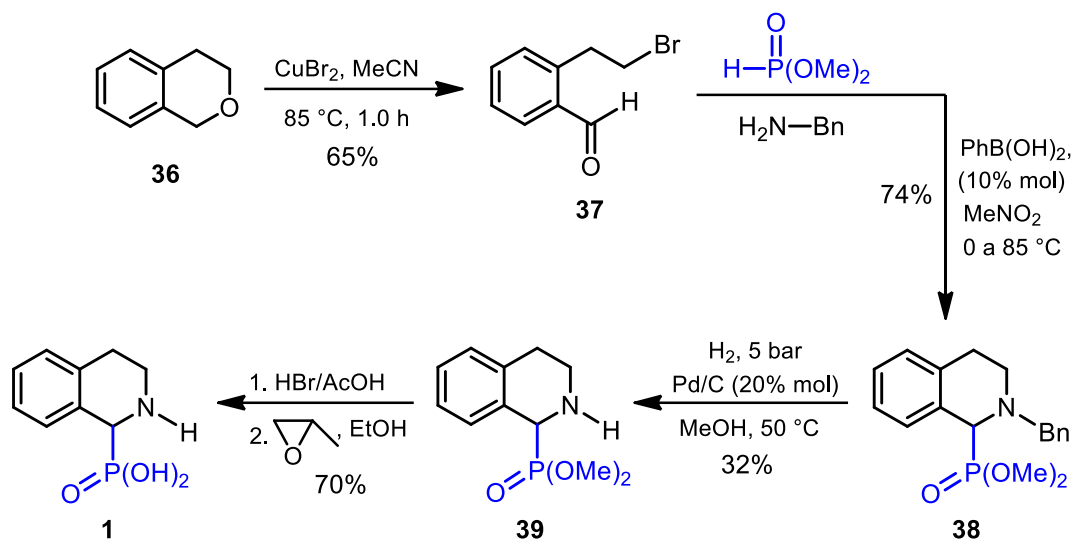
<sup>90</sup> Ordóñez, M.; Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Catiuela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1140-1154.



**Esquema 10.**

Un método alternativo para la síntesis del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisocromano-1-fosfónico **1** en su forma racémica consiste en hacer reaccionar el isocromano **36** con bromuro cúprico en acetonitrilo a 85 °C, para obtener el 2-bromoetilbenzaldehído **37** con un rendimiento del 65%, que al hacerse reaccionar con becilamina y fosfito de dimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilborónico en nitrometano, proporcionó el  $\alpha$ -aminofosfonato *N*-bencilado **38** con un rendimiento del 74%. La reacción de debencilación del  $\alpha$ -aminofosfonato *N*-bencilado **38** por hidrogenólisis utilizando cantidades catalíticas de Pd/C a 5 atm de hidrógeno en metanol, generó el  $\alpha$ -aminofosfonato **39** con un rendimiento del 32%, el cual por hidrólisis de los ésteres fosfónicos con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol, proporcionó el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisocromano-1-fosfónico **1** con un rendimiento del 70% (Esquema 11).<sup>91</sup>

<sup>91</sup> Hernández-Moreno J. T.; Tesis de Maestría, Centro de Investigaciones Químicas, UAEM, Cuernavaca, Mor. 2016.

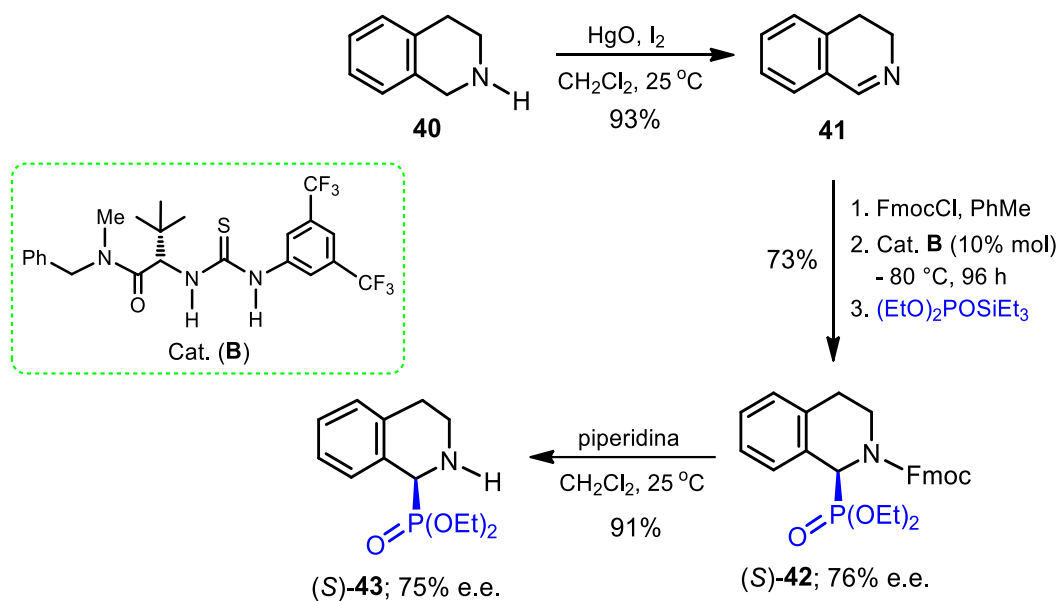


**Esquema 11.**

Por otra parte, Mukherjee y col.<sup>92</sup> publicaron la síntesis del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo (*S*)-**43** enantioméricamente enriquecido haciendo uso de catalizadores quirales desarrollados por Jacobsen y col.<sup>93</sup> Para lograr lo anterior, inicialmente hicieron reaccionar la tetrahidroisoquinolina **40** con yodo y óxido de mercurio (HgO) en diclorometano a 25 °C, obteniendo la 3,4-dihidroisoquinolina **41** con un rendimiento del 93%, la cual al hacerse reaccionar con cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (FmocCl) y cantidades catalíticas del catalizador quiral **B** en tolueno a -80 °C seguido de la adición de trietilsilil dietilfosfita, generó el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo *N*-Fmoc protegido (*S*)-**42** con un rendimiento del 73% y un exceso enantiomérico del 76%. Finalmente, la remoción del grupo protector Fmoc en el compuesto (*S*)-**42** con piperidina en diclorometano a 25 °C, proporcionó el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo (*S*)-**43** con un rendimiento del 75% y un exceso enantiomérico del 75% (Esquema 12).

<sup>92</sup> Choudhury, A. R.; Mukherjee, S. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 6940- 6945.

<sup>93</sup> Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15358-15374.



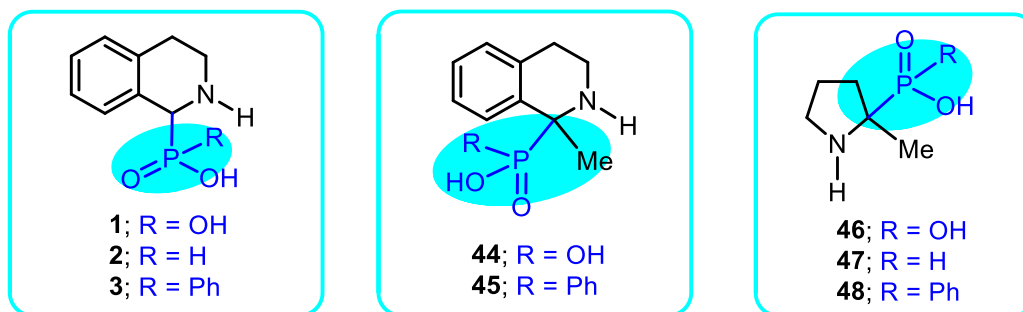
**Esquema 12.**

Como se puede observar en los ejemplos anteriores, la síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos y  $\alpha$ -aminofosfinatos heterocíclicos, particularmente aquellos que en su esqueleto incorporan el fragmento de la 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y pirrolidina, constituyen un campo de alta relevancia sintética debido a sus posibles aplicaciones químicas y farmacológicas, por lo que en este trabajo de tesis se propone el desarrollo de nuevos métodos para su síntesis.

### 3. OBJETIVOS

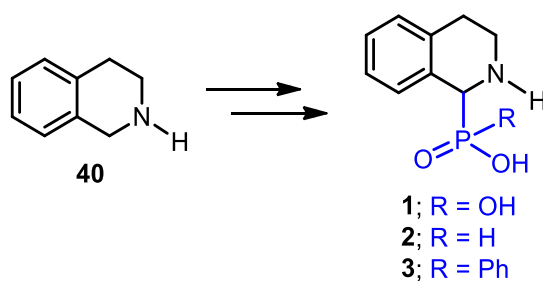
#### 3.1. Objetivo General

Desarrollar un método que permita la síntesis de los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, -1-*H*-fosfínico **2** y -1-fenilfosfínico **3**, de los ácidos 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **44** y -1-fenilfosfínico **45**, así como de los ácidos 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**, -2-*H*-fosfínico **47** y -2-fenilfosfínico **48**, a partir de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2-metilpirrolina.



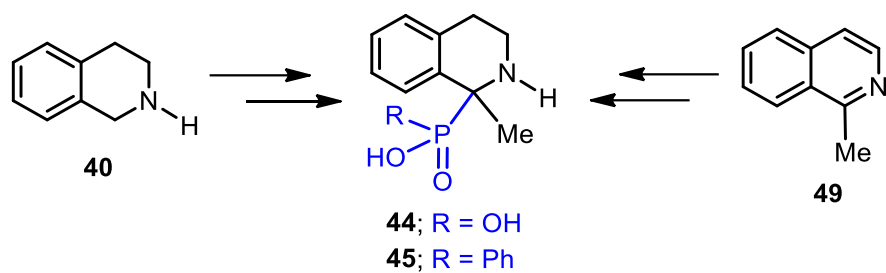
Para cumplir con el objetivo general, se proponen los siguientes objetivos específicos:

3.1.1 Llevar a cabo la síntesis racémica de los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfínico **2** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3** a partir de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **40**.

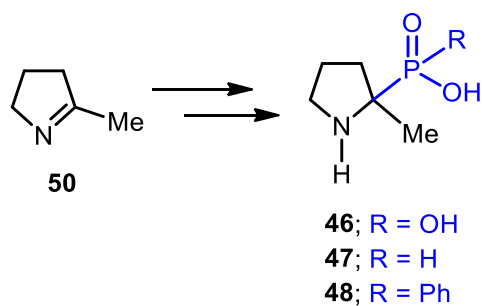


3.1.2 Preparar los ácidos 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **44** y 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45** a partir de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **40** o a partir de la 1-metilisquinolina **49**.



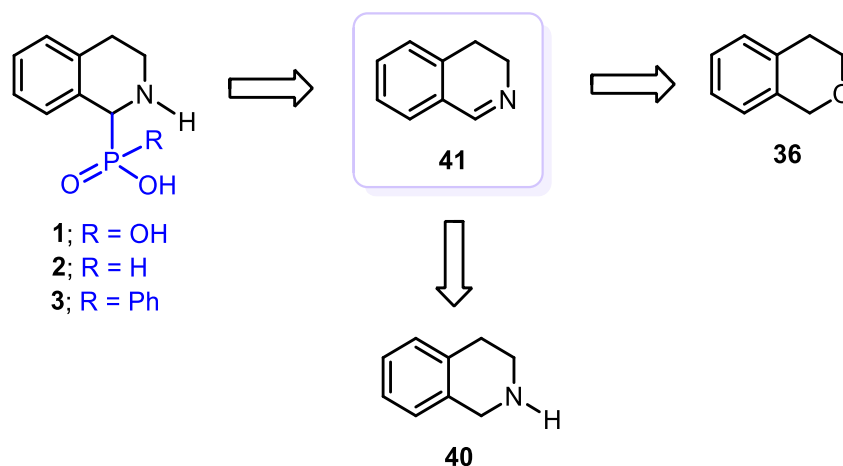


3.1.3 Obtener los ácidos 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**, 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47** y 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico **48** a través de la fosfonilación de la 2-metilpirrolina **50**.



#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para la síntesis de los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfínico **2** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3**, se propone el siguiente análisis retrosintético (Esquema 13).



Esquema 13.

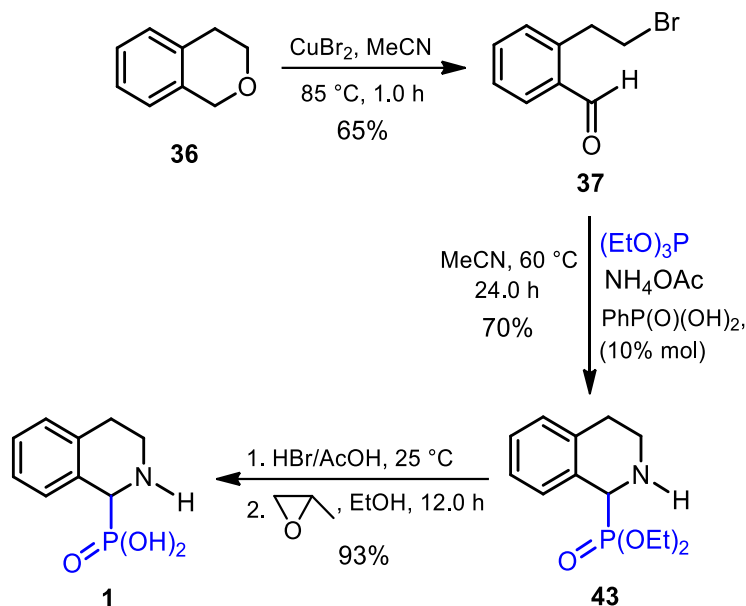
Como se puede observar en el Esquema 13, se propuso que el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** y los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfínicos **2** y **3** se podrían obtener a partir de la reacción de fosfonilación y fosfinilación de la imina **41**, la cual podría obtenerse a partir del isocromano **36** o por oxidación de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **40**.

##### 4.1. Síntesis del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** a partir del isocromano **36** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **40**.

Con base en el análisis retrosintético propuesto para la síntesis del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, inicialmente se llevó a cabo la reacción del isocromano **36** con bromuro cúprico en acetonitrilo a 85 °C, obteniéndose el 2-bromoetilbenzaldehído **37** con un rendimiento del 65%,<sup>94</sup> el cual a través de una reacción de tres componentes con acetato de amonio y fosfito de trietilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilfosfónico en acetonitrilo a 60 °C, se logró

<sup>94</sup> Zhou M. Y.; Kong, S. S.; Zhang, L. Q.; Zhao, M.; Duan, J. A.; Ou-yang, Z.; Wang, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3962-3964.

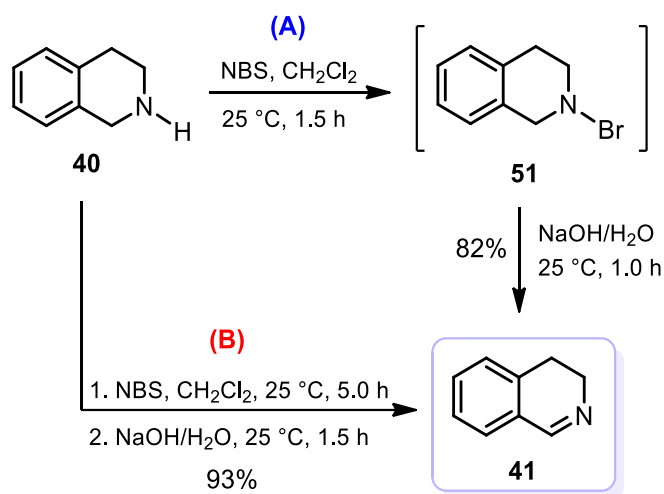
obtener el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de etilo **43** con un rendimiento del 70%. Posteriormente, la hidrólisis del éster fosfónico en el fosfonato **43** con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% a temperatura ambiente, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a temperatura ambiente durante 12.0 horas, proporcionó el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con un rendimiento del 93% (Esquema 14).



Una vez obtenido el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, se decidió explorar un método alternativo que permitiera mejorar el rendimiento global del 43% para su obtención, en este sentido y basándose nuevamente en el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 13, se decidió llevar a cabo la oxidación de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **40** a la 3,4-dihidroisoquinolina **41** de acuerdo al procedimiento descrito por Heer y col.<sup>95</sup> Para lograr lo anterior, la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **40** se hizo reaccionar con *N*-bromosuccinimida (NBS) en diclorometano a 25 °C durante 1.5 horas, obteniéndose el producto *N*-bromado **51**, el cual sin purificación adicional se hizo reaccionar con una disolución de hidróxido de sodio al 30% durante 1.0 h, generando la 3,4-dihidroisoquinolina **41** con un rendimiento del 82% (Condiciones

<sup>95</sup> Heer, J. P.; Harling, J. D.; Thompson, M. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2555-2563.

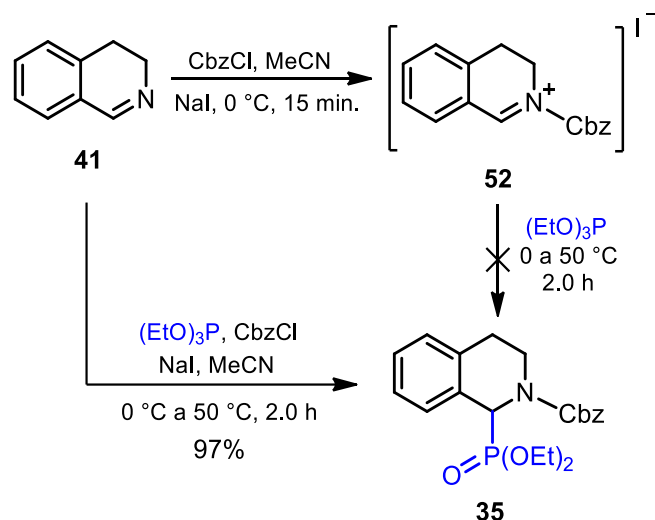
A); sin embargo, bajo estas condiciones también se recuperó 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina **40** sin reaccionar ~7%. Considerando lo anterior, en un experimento adicional se decidió incrementar el tiempo reacción entre la 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina **40** y la *N*-bromosuccinimida, después de 5.0 horas de reacción a 25 °C el producto *N*-bromado **51** se trató con una disolución de hidróxido de sodio al 30% durante 1.5 horas, obteniendo la 3,4-dihidroisoquinolina **41** con un rendimiento químico del 93% (Condiciones B) (Esquema 15).



**Esquema 15.**

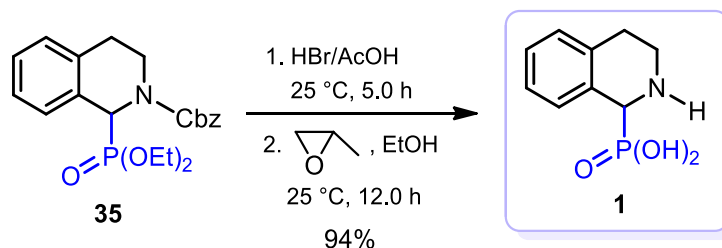
Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la obtención de la 3,4-dihidroisoquinolina **41**, el siguiente paso consistió en la reacción de fosfonilación. Para lograr lo anterior, la 3,4-dihidroisoquinolina **41** se hizo reaccionar con cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) y yoduro de sodio en acetonitrilo anhidro a 0°C, seguido de la adición de fosfito de trietilo a 0 °C; sin embargo, bajo estas condiciones de reacción no fue posible obtener el 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo *N*-Cbz protegido **35**, posiblemente debido a que cuando el cloroformiato de bencilo se adicionó a la 3,4-dihidroisoquinolina **41** se formó un sólido correspondiente al ión *N*-aciliminio **52**, que debido a su baja solubilidad no reaccionó. Considerando estos resultados, se decidió modificar la secuencia de adición de los reactivos. Por lo tanto, a la 3,4-dihidroisoquinolina **41** en acetonitrilo anhidro a 0 °C se le adicionó el fosfito de trietilo, seguido de la adición de

cloroformiato de bencilo y finalmente se adicionó lentamente yoduro de sodio, seguido del calentamiento a 50 °C durante 2.0 h, lográndose obtener el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo *N*-Cbz protegido **35** con un rendimiento del 97% (Esquema 16).



**Esquema 16.**

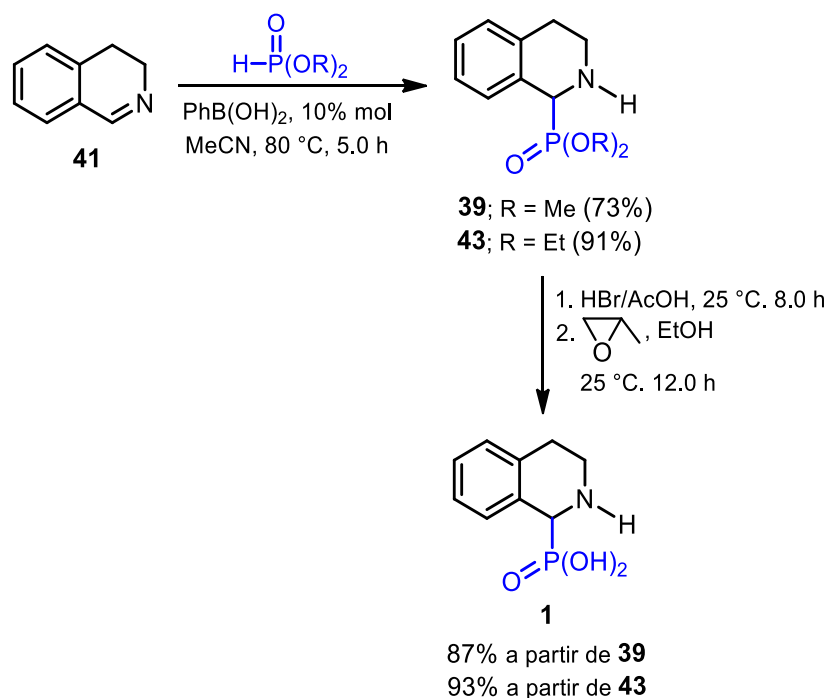
Posteriormente, la hidrólisis de los ésteres fosfónicos y la desprotección simultánea del grupo benciloxicarbonilo (Cbz) en el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo *N*-Cbz protegido **35** con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% a 25 °C, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a 25 °C durante 12.0 horas, proporcionó el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con un rendimiento del 94% (Esquema 17).



**Esquema 17.**

Con la finalidad de establecer otra ruta para la obtención del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, se decidió explorar un método alternativo, en el cual se pudiera prescindir del intermediario *N*-aciliminio **52**. Basados en la experiencia de

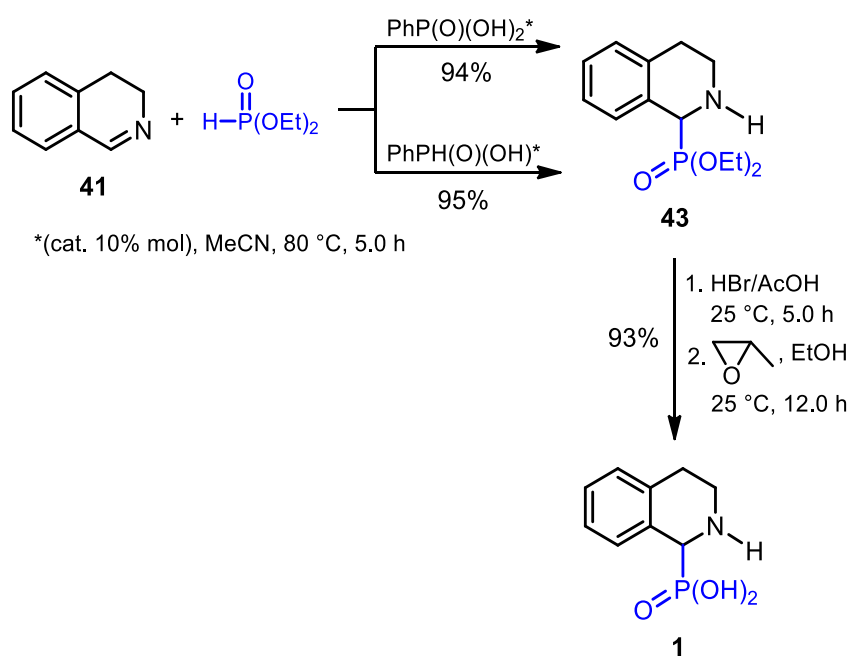
nuestro grupo de investigación en la activación de iminas acíclicas a través del uso del ácido fenilborónico como catalizador,<sup>96</sup> se llevó a cabo la reacción de hidrofosfonilación de la 3,4-dihidroisoquinolina **41** con fosfito de dimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilborónico como ácido de Lewis en acetonitrilo anhidro a 80 °C durante 5.0 horas, obteniendo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dimetilo **39** con un rendimiento del 73%. En otro experimento la 3,4-dihidroisoquinolina **41** se hizo reaccionar con fosfito de dietilo y cantidades catalíticas de ácido fenilborónico en acetonitrilo a 80 °C, obteniéndose el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43** con un rendimiento del 91%. Una vez obtenidos los 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonatos **39** y **43**, estos se hicieron reaccionar con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a 25 °C, lográndose obtener el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con rendimientos del 87 y 93%, respectivamente (Esquema 18).



**Esquema 18.**

<sup>96</sup> (a) Palillero-Cisneros, A.; Bedolla-Medrano, M.; Ordóñez, M. *Tetrahedron*, **2018**, 74, 4174-4181; (b) Tibhe, G. D.; Bedolla-Medrano, M.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Synlett* **2012**, 23, 1931-1936.

Adicionalmente, se decidió realizar un estudio detallado para intentar mejorar el rendimiento químico en la obtención del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43**, utilizando distintos catalizadores, los cuales se han empleado en el grupo de investigación en reacciones de hidrofosfonilación de iminas.<sup>97</sup> En este contexto, inicialmente se llevó a cabo la reacción de la 3,4-dihidroisoquinolina **41** con fosfito de dietilo y cantidades catalíticas de ácido fenilfosfónico en acetonitrilo a 80 °C, obteniéndose el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43** con un rendimiento del 94%. En el siguiente experimento la reacción se llevó a cabo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilfosfínico, bajo las mismas condiciones, lográndose obtener el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43** con un rendimiento del 95%. Una vez optimizadas las condiciones de hidrofosfonilación, el siguiente paso consistió en la hidrólisis de los ésteres fosfónicos en el compuesto **43** utilizando una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a 25 °C, obteniéndose el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con un rendimiento del 93% (Esquema 19).



**Esquema 19.**

<sup>97</sup> Bedolla-Medrano, M.; Hernández-Fernández, E.; Ordóñez, M. *Synlett*, **2014**, 25, 1145-1149.

4.2. Síntesis del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** y del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfínico **2** a través de una reacción Aza-Pudovik en un paso de reacción.

Por otra parte, de acuerdo a los resultados publicados por Redmore<sup>98</sup> y Lewkowski<sup>99</sup> en donde utilizan el ácido fosfónico y fosfínico en adiciones nucleofílicas a iminas, se iniciaron los experimentos correspondientes que permitieran la preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** en un solo paso. Para lograr lo anterior, la 3,4-dihidroisoquinolina **41** se hizo reaccionar con ácido fosfónico en acetonitrilo a 80 °C durante 8.0 horas, obteniendo el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con un rendimiento del 40% a través de un proceso tipo Aza-Pudovik,<sup>100</sup> recuperándose 3,4-dihidroisoquinolina **41** sin reaccionar. En un segundo experimento, la 3,4-dihidroisoquinolina **41** se hizo reaccionar con ácido fosfónico en acetonitrilo a 80 °C durante 36.0 h, logrando obtener el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con un rendimiento del 53%. Con el propósito de evaluar el alcance de este método, se decidió extrapolar las mismas condiciones de reacción de la 3,4-dihidroisoquinolina **41** con ácido fosfínico (60% en agua) en acetonitrilo a 80 °C, lográndose obtener después de 30 minutos de reacción el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfínico **2** con un rendimiento del 84% en un solo paso de reacción (Esquema 20).

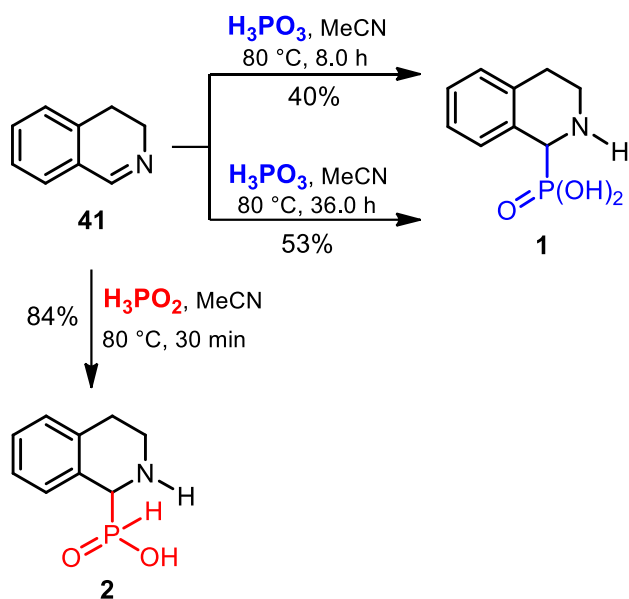
---

<sup>98</sup> Redmore, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 992-996.

<sup>99</sup> Lewkowski, J.; Dziegielewski, M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 838-841.

<sup>100</sup> (a) Tóth, N.; Tajti, A.; Ladányi-Pára, K.; Bálint, E.; Keglevich, G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 285-286; (b) Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. *Synthesis* **1979**, 81-96.

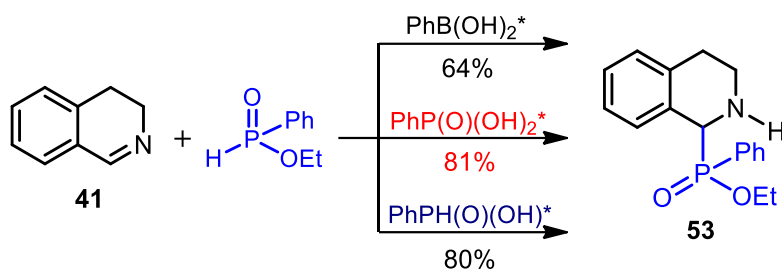




**Esquema 20.**

#### 4.3. Síntesis del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3**.

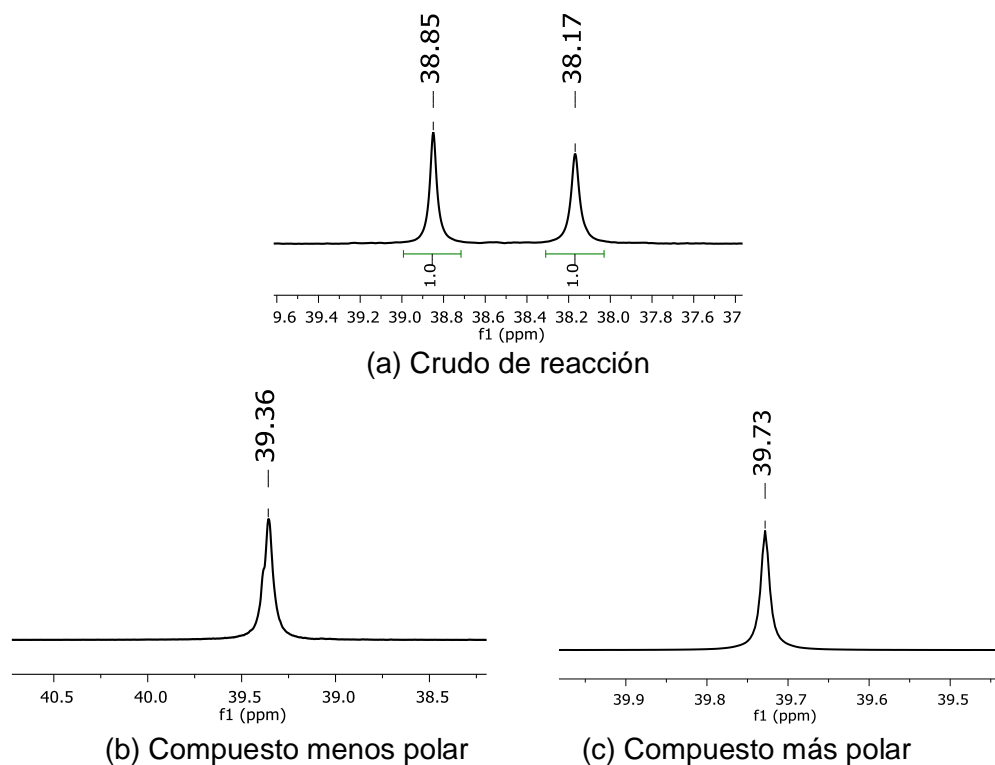
Extrapolando las condiciones de reacción descritas en el apartado **4.1**, en donde se describe la preparación de los 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonatos de dialquilo **39** y **43** utilizando distintos catalizadores, se inició un estudio detallado sobre la reacción de hidrofosfinilación de la 3,4-dihidroisoquinolina **41**. Inicialmente, se llevó a cabo la reacción de la 3,4-dihidroisoquinolina **41** con fenilfosfinato de etilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilborónico en acetonitrilo anhidro a  $80^\circ\text{C}$  durante 6.0 horas, obteniéndose el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo **53** con un rendimiento químico del 64%. Por otra parte, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando ácido fenilfosfónico como catalizador, se obtuvo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínato de etilo **53** con un rendimiento del 81%. En un tercer experimento la 3,4-dihidroisoquinolina **41** se hizo reaccionar con fenilfosfinato de etilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilfosfínico en acetonitrilo a  $80^\circ\text{C}$  durante 6.0 horas, obteniendo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínato de etilo **53** con un rendimiento del 80% (Esquema 21).



\*Condiciones de reacción: (cat. 10% mol), MeCN, 80 °C, 6.0 h

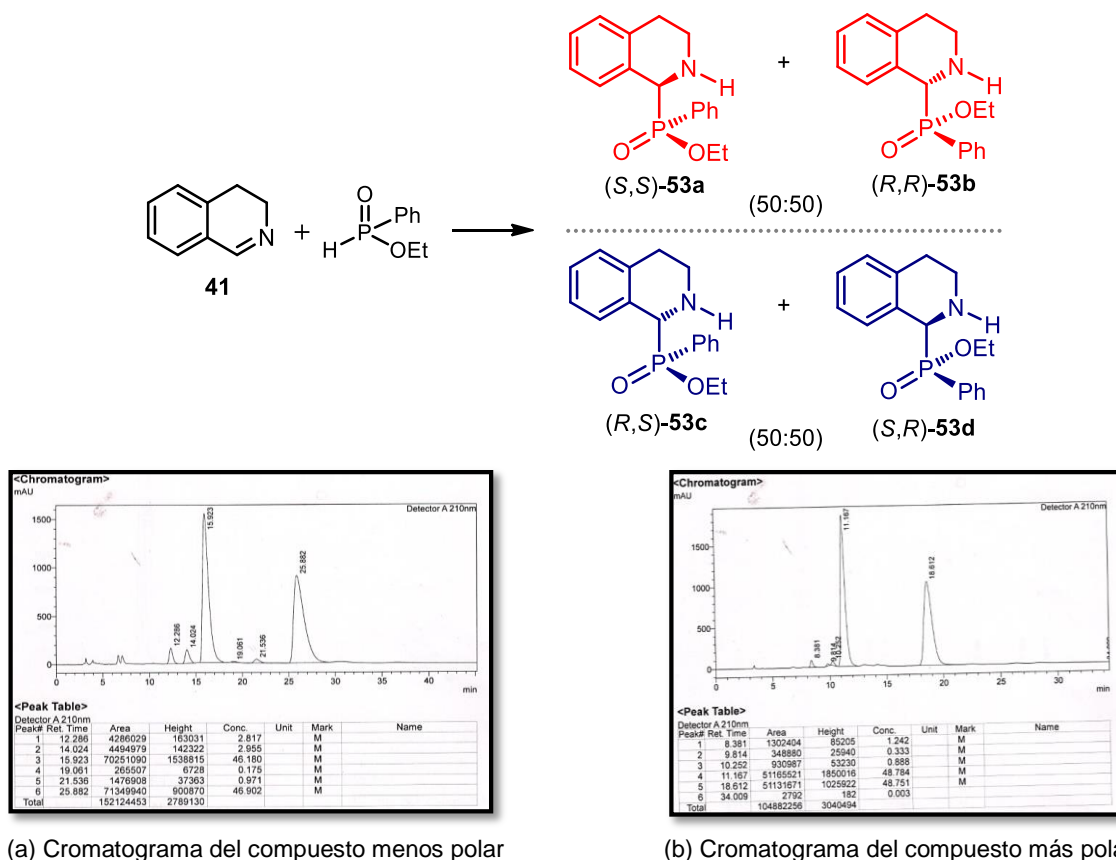
### Esquema 21.

Considerando la presencia de un centro estereogénico en el átomo de fósforo, a través de un análisis por RMN de  $^{31}\text{P}$  en el crudo de reacción, se logró determinar la relación diastereoisomérica de 50:50 para los 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínatos de etilo **53**, los cuales fueron separados por cromatografía en columna y analizados por RMN de  $^{31}\text{P}$  (Figura 2).



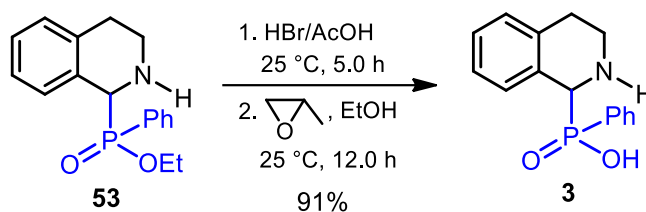
**Figura 2.** Análisis por RMN de  $^{31}\text{P}$  para los 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínatos de etilo **56**.

Una vez separados los diastereoisómeros y determinada su relación diastereoisomérica, se realizó un estudio para conocer la relación enantiomérica de los 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinatos de etilo **53**. Para lograr lo anterior, se desarrolló un método analítico por HPLC utilizando una columna CHIRALPAK® OD-H. Observando para el compuesto menos polar dos picos con un área de integración de 50% para cada uno, lo cual indica, que tal como se esperaba, se obtuvo una mezcla racémica (Figura 3a). Mientras que para el análisis del compuesto más polar, no fue posible su resolución mediante el mismo método analítico, para lograr lo anterior se utilizó una columna CHIRALPAK® AS-H, observándose dos picos con un área de integración de 50% para ambos, lo cual indica nuevamente que existe una mezcla racémica de dos enantiómeros (Figura 3b). Con el desarrollo de este método analítico por HPLC, se demuestra que este tipo de compuestos se pueden separar utilizando columnas quirales preparativas o semipreparativas; sin embargo, en esta tesis solo se utilizó como un estudio preliminar analítico (Figura 3).



**Figura 3.** Cromatografía HPLC analítica para los 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinatos de etilo **53a-d**.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción para la obtención del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínato de etilo **53**, se llevó a cabo la hidrólisis del éster fosfínico (mezcla de estereoisómeros) utilizando una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% a 25 °C durante 5.0 horas, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a 25 °C, obteniendo el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3** con un rendimiento del 91%, representando así la primer síntesis de este compuesto (Esquema 22).

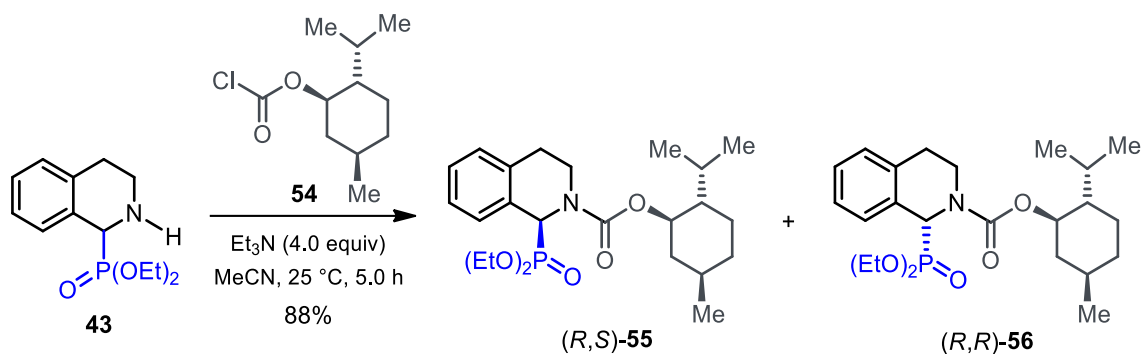


**Esquema 22.**

#### 4.4. Obtención de los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónicos (+)-1 y (-)-1.

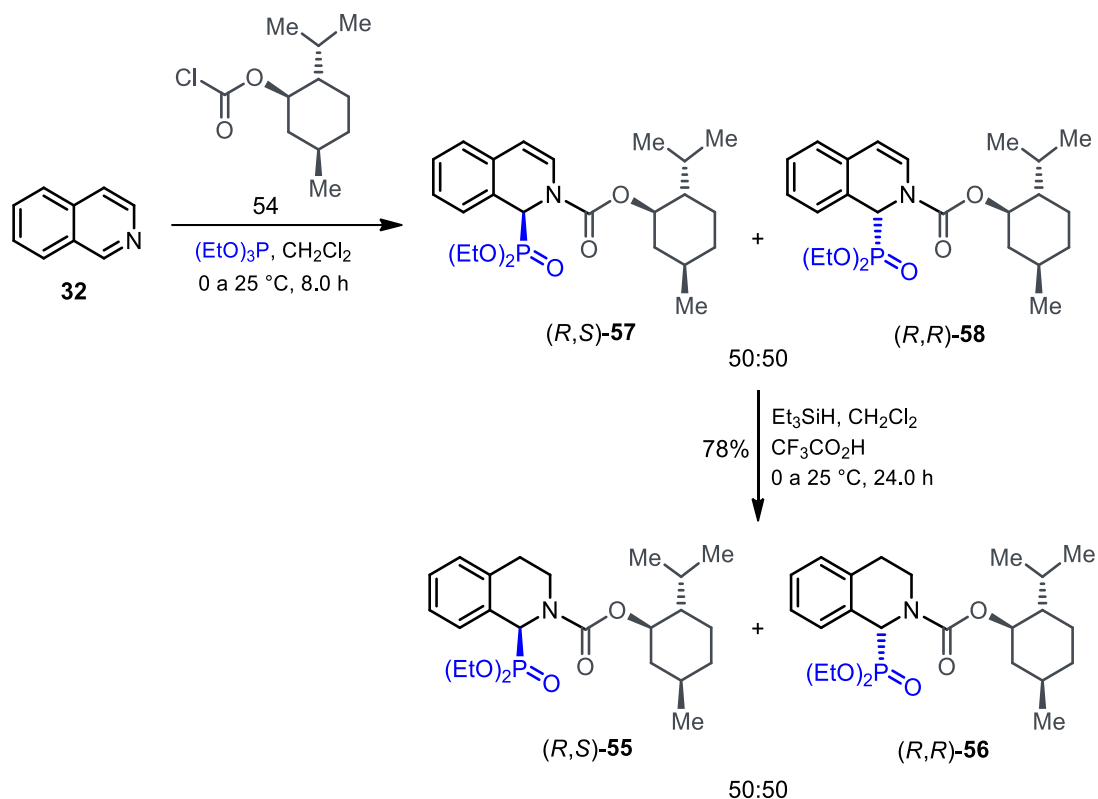
Una vez obtenido el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43**, se iniciaron los experimentos para su resolución a través de la formación de diastereoisómeros, mediante el uso de un auxiliar quiral.<sup>101</sup> Con este objetivo en mente, el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43** se hizo reaccionar con (-)-(1*R*)-cloroformiato de mentilo **54** en acetonitrilo y 8 equivalentes de trietilamina, obteniendo los diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** con un rendimiento del 79%. Con la finalidad de optimizar las condiciones de reacción, se repitió la reacción utilizando solo 4 equivalentes de trietilamina, logrando obtener los diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** con un rendimiento del 88% (Esquema 23).

<sup>101</sup> Přeč, J.; Matoušek, V.; Václavík, J.; Pecháček, J.; Syslová, K.; Šot, P.; Januščák, J.; Vilhanová, B.; Kuzma, M.; Toman, J.; Kačer, P. *Am. J. Anal. Chem.* **2013**, *4*, 125-133.



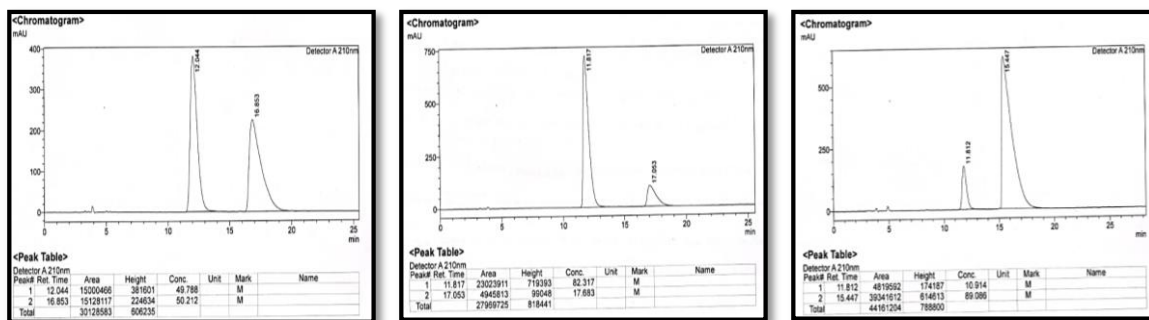
Sin embargo, al determinar la relación diastereoisomérica por resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , esta no fue posible, debido a que solo se observaba una señal doble para el enlace C-H adyacente al átomo de fósforo y otro doblete para su rotámero generado por el efecto dinámico del enlace N-C(O)O (Figura 4a). Al intentar determinar la relación diastereoisomérica por RMN de  $^{31}\text{P}$ , se observaron dos señales; sin embargo, al igual que en RMN de  $^1\text{H}$  y de acuerdo a la experiencia en la síntesis del compuesto **35** (el cual presenta un efecto dinámico similar en el enlace N-C(O)O), la segunda señal se atribuyó al posible rotámero y no al diastereoisómero minoritario (Figura 4b), esto se podría deber a dos factores, el primero es que las señales de los diastereoisómeros se están traslapando, y la segunda es que posiblemente se tratara de una resolución cinética-dinámica. Para esclarecer lo anterior y determinar la relación diastereoisomérica, se analizó el crudo de reacción por RMN de  $^{31}\text{P}$  utilizando gradientes de temperatura hasta alcanzar 50 °C; sin embargo, con este experimentos solo se logró observar una señal ancha en el espectro (Figura 4c). Con base a lo anterior, se decidió llevar a cabo el análisis por HPLC utilizando una columna CHIRALCEL<sup>®</sup> OD-H, con el cual se logró establecer una relación diastereoisomérica de 50:50 (Figura 4d) para los productos (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56**.





**Esquema 24.**

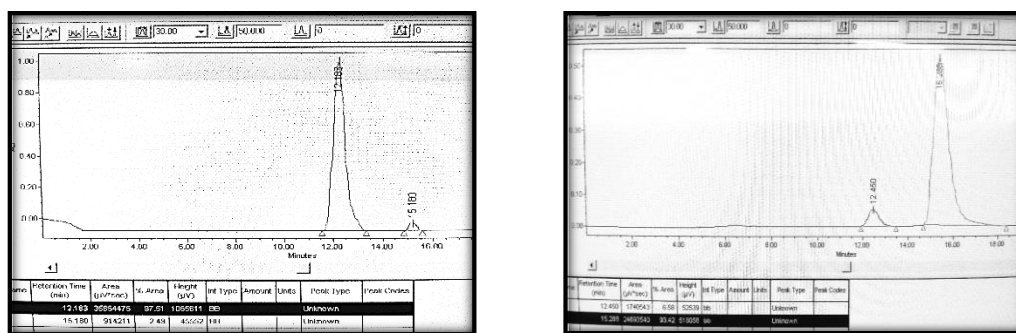
Con los diastereoisómeros (R,S)-55 y (R,R)-56 en mano, el siguiente paso consistió en la separación o enriquecimiento de cada uno de los diastereoisómeros. Para lograr lo anterior, inicialmente se utilizó un equipo de cromatografía Biotage® SNAP Ultra, con una columna de microesferas de silica gel de 25  $\mu\text{m}$ , lográndose el enriquecimiento de los diastereoisómeros (R,S)-55 y (R,R)-56 el cual fue determinado por HPLC (Figura 5a). Para el producto menos polar se obtuvo una relación diastereoisomérica de 82:18 (Figura 5b), mientras que para el producto más polar se obtuvo una relación diastereoisomérica de 11:89 (Figura 5c).



(a) Crudo de reacción      (b) Producto menos polar      (c) Producto más polar

**Figura 5.** Cromatograma de los diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56**.

En un método alterno para la separación de los diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** se utilizó una columna cromatográfica empacada con una mezcla de microesferas de sílica gel de 60 y 25  $\mu\text{m}$  en una relación 4:1, obteniéndose el producto menos polar con una relación diastereoisomérica de 87:13, y para el producto más polar una relación de 14:86. En otro intento por mejorar este resultado, se optó por utilizar una mezcla de microesferas de sílica gel de 60 y 25  $\mu\text{m}$  en una relación 2:1, obteniendo una relación diastereoisomérica de 98:2 para el producto menos polar (Figura 6a), y una relación de 6:94 para el producto más polar (Figura 6b).



(a) Producto menos polar 98:2 r.d.      (b) Producto más polar 6:94 r.d.

**Figura 6.** Cromatograma de los diastereoisómeros enriquecidos (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56**.

Una vez que se logró el enriquecimiento de los diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56**, se iniciaron los experimentos para remover el auxiliar quiral y así obtener el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43** en forma enantioméricamente enriquecida. Para lograr lo anterior, los experimentos se realizaron con la mezcla de diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56**, esto debido a su compleja separación.



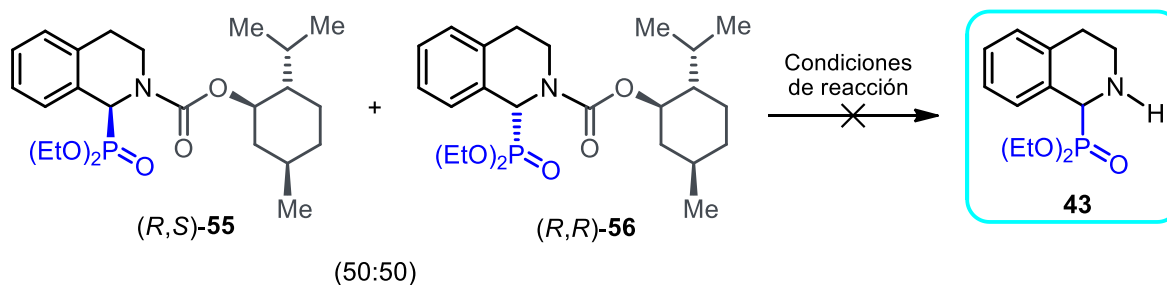
Inicialmente, la mezcla de diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a 25 °C durante 12.0 horas; sin embargo, bajo estas condiciones no fue posible obtener el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43**, recuperando íntegramente la materia prima. En un segundo experimento se incrementó el tiempo de reacción a 48.0 horas, pero a pesar de lo anterior, tampoco se logró obtener el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43**, recuperándose nuevamente el reactivo de partida. Con base en los resultados obtenidos en los experimentos anteriores, la mezcla de diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** se hizo reaccionar con una disolución de ácido clorhídrico 2.0 M en tetrahidrofurano a 50 °C durante 48.0 horas, sin lograr la remoción del fragmento del mentol. En otro intento por remover el auxiliar quiral, la mezcla de diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** se hizo reaccionar con una disolución de ácido clorhídrico 4.0 M y 6.0 M en cloroformo a 25 °C;<sup>102</sup> sin embargo, bajo estas condiciones de reacción tampoco se logró la obtención del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43**, los resultados obtenidos, daban evidencia de la posibilidad de que los ésteres fosfónicos se estuvieran hidrolizando parcialmente antes de que se llevara a cabo la remoción del auxiliar quiral, por consecuencia las trazas del compuesto parcialmente hidrolizado se mantenía en la fase acuosa, por esta razón no fue posible aislar este subproducto de reacción. En un experimento adicional la mezcla de diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** se hizo reaccionar con una disolución de ácido clorhídrico 6.0 M en cloroformo a 65 °C durante 72.0 horas,<sup>103</sup> obteniendo nuevamente solo trazas del compuesto parcialmente hidrolizado y recuperando el reactivo de partida (Tabla 1).

---

<sup>102</sup> Shankaraiah, N.; Plli, R. A.; Santos, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5098-5100.

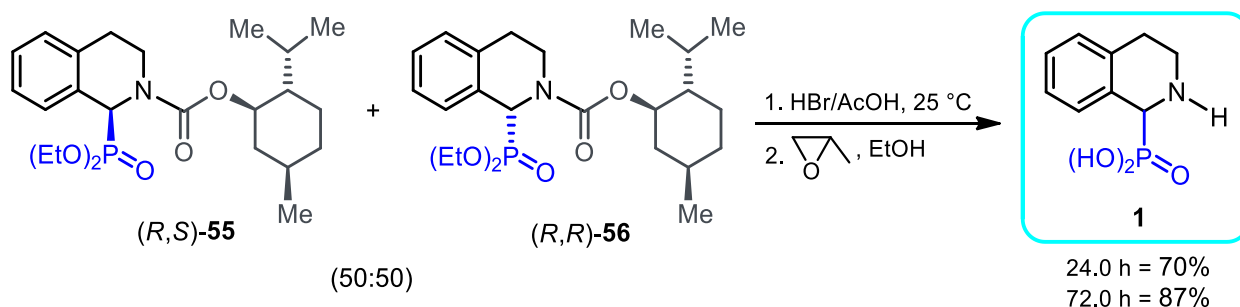
<sup>103</sup> Markandeya, N.; Shankaraiah, N.; Reddy, Ch.; Santos, L. S.; Kamal, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2625-2630.

**Tabla 1.** Remoción del auxiliar quiral en los diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56**.



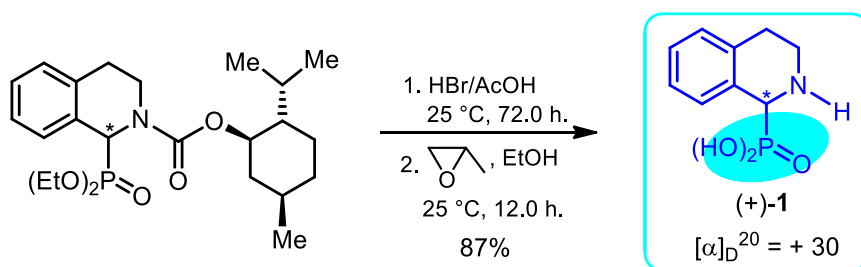
Ensayo	Condiciones de reacción	Rend. (%)
1	TFA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 a 25 °C, 12.0 h	---
2	TFA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 24.0 h	---
3	HCl 2.0 M, THF, 25 a 50 °C, 48.0 h	---
4	HCl 4.0 M, CHCl <sub>3</sub> , 25 °C, 24.0 h	Hidrólisis parcial
5	HCl 6.0 M, CHCl <sub>3</sub> , 25 °C, 24.0 h	Hidrólisis parcial
6	HCl 6.0 M, CHCl <sub>3</sub> , 65 °C, 72.0 h	Hidrólisis parcial

Debido a las complicaciones en la remoción del auxiliar quiral y la hidrólisis parcial de los ésteres fosfónicos, se consideró la posibilidad de llevar a cabo la hidrólisis de los ésteres fosfónicos y remover simultáneamente el auxiliar quiral. Con esta idea en mente, la mezcla de diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** se hizo reaccionar con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% a 25 °C durante 24 y 72 horas, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a 25 °C, obteniéndose el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** con rendimientos del 70 y 87%, respectivamente (Esquema 25).



**Esquema 25.**

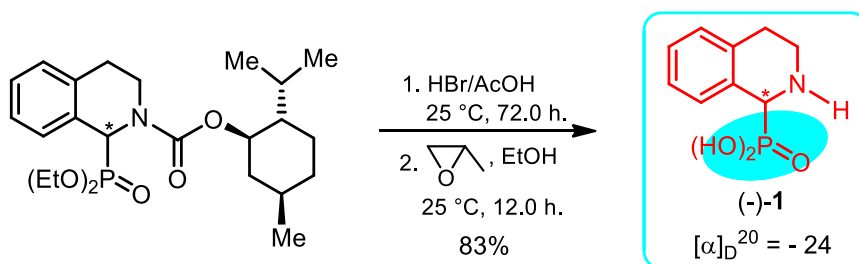
Una vez establecidas las condiciones de reacción para la remoción simultánea de los ésteres fosfónicos y del auxiliar quiral en la mezcla de diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56**, se llevó a cabo la hidrólisis de los ésteres fosfónicos y la remoción del auxiliar quiral en el diastereoisómero menos polar (98:2 r.d.) utilizando una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% a 25 °C durante 72 horas, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a temperatura ambiente, lográndose obtener el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico (+)-**1** con un rendimiento del 87% (Esquema 26).



Diastereoisómero menos polar = 98:2 r.d.

**Esquema 26.**

De manera similar, la reacción del diastereoisómero más polar (6:94 r.d.), con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% a temperatura ambiente, durante 72 horas, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol, proporcionó el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico (-)-**1** con un rendimiento del 83% (Esquema 27).

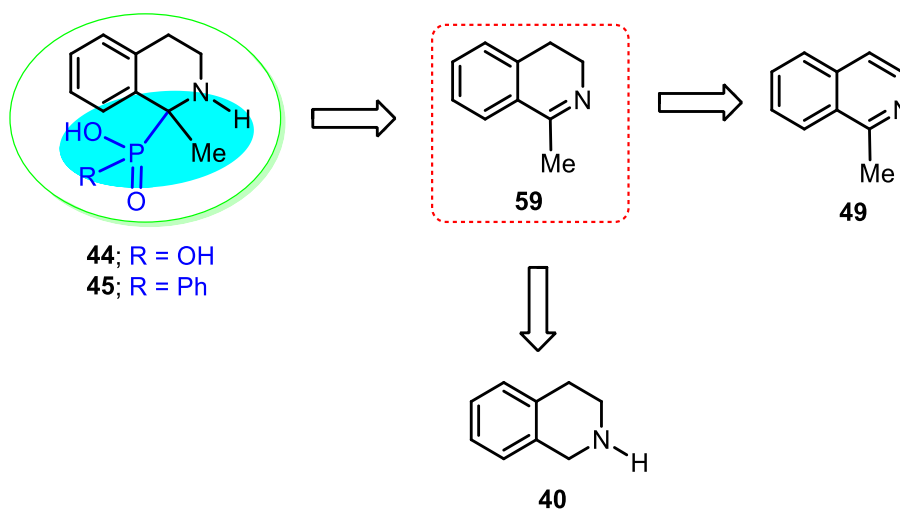


Diastereoisómero más polar = 6:94 r.d.

**Esquema 27.**

4.5. Síntesis de los ácidos 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfónico **44** y 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45**.

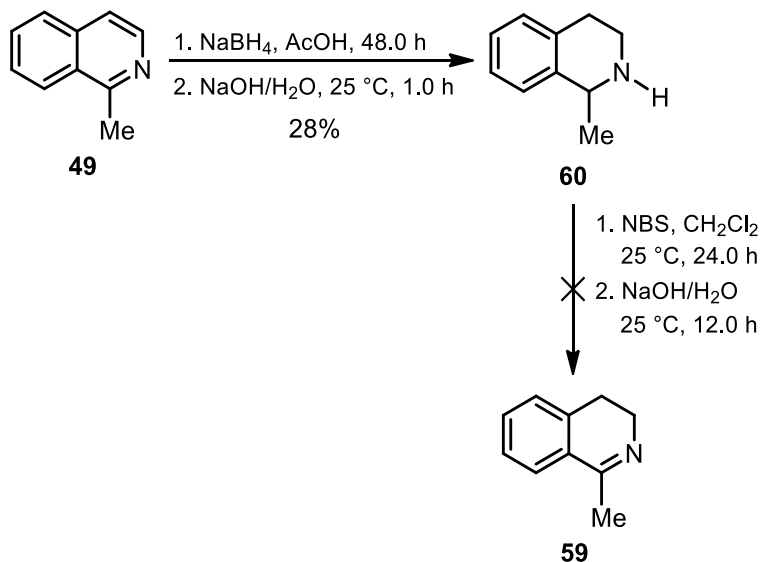
Con base en la experiencia obtenida en la síntesis de los ácidos 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfónico **1** y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3**, el siguiente paso consistió en la evaluación del alcance del método desarrollado y su extrapolación a la síntesis de los ácidos 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfónico **44** y 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45**. Para cumplir con este objetivo, en el Esquema 28 se propone un análisis retrosintético, en donde se puede observar que los ácidos 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfónico **44** y 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45** podrían obtenerse a partir de la reacción de fosfonilación y fosfinilación de la 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **59**, la cual a su vez podría prepararse a partir de la 1-metilisoquinolina **49** o a partir de la 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina **40**.



Esquema 28.

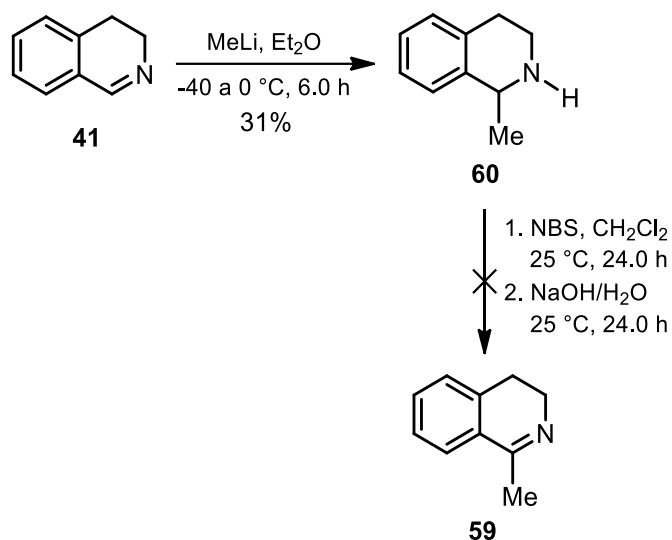
Con base en el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 28, inicialmente, la 1-metilisoquinolina **49** se hizo reaccionar con borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>) en ácido acético a 25 °C durante 48.0 horas, seguido del tratamiento con una disolución de NaOH al 30%, obteniendo la 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina **60** con un rendimiento del 28%, la cual al hacerse reaccionar con *N*-bromosuccinimida (NBS) en diclorometano a 25 °C durante 24.0 horas y su posterior tratamiento con una

disolución de hidróxido de sodio al 30%, con la finalidad de obtener la 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **59**; sin embargo, bajo estas condiciones de reacción no fue posible su obtención (Esquema 29).



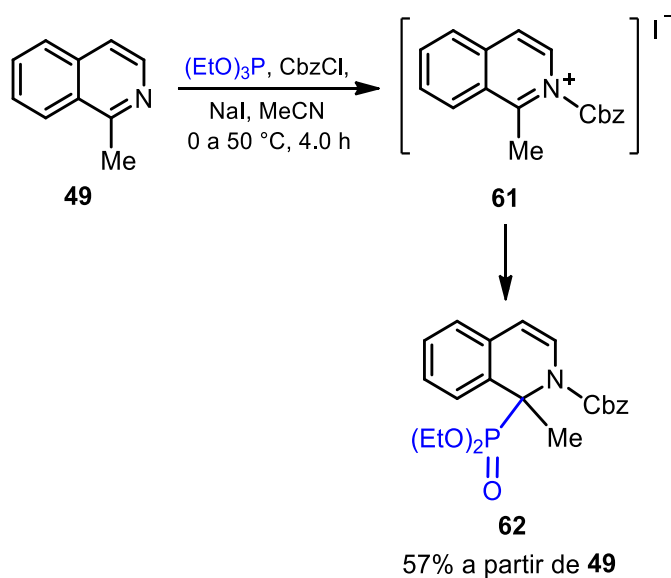
**Esquema 29.**

En un segundo experimento para la preparación de 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **59**, la 3,4-dihidroisoquinolina **41** se hizo reaccionar con metil litio en éter dietílico de -40 a 0 °C, obteniendo la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **60** con un rendimiento del 31%, la cual se hizo reaccionar con *N*-bromosuccinimida (NBS) en diclorometano a 25 °C durante 24.0 horas, seguido del tratamiento con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 30% a 25 °C durante 24.0 horas; sin embargo, al igual que en el experimento anterior, bajo estas condiciones tampoco fue posible obtener la 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **59** (Esquema 30).



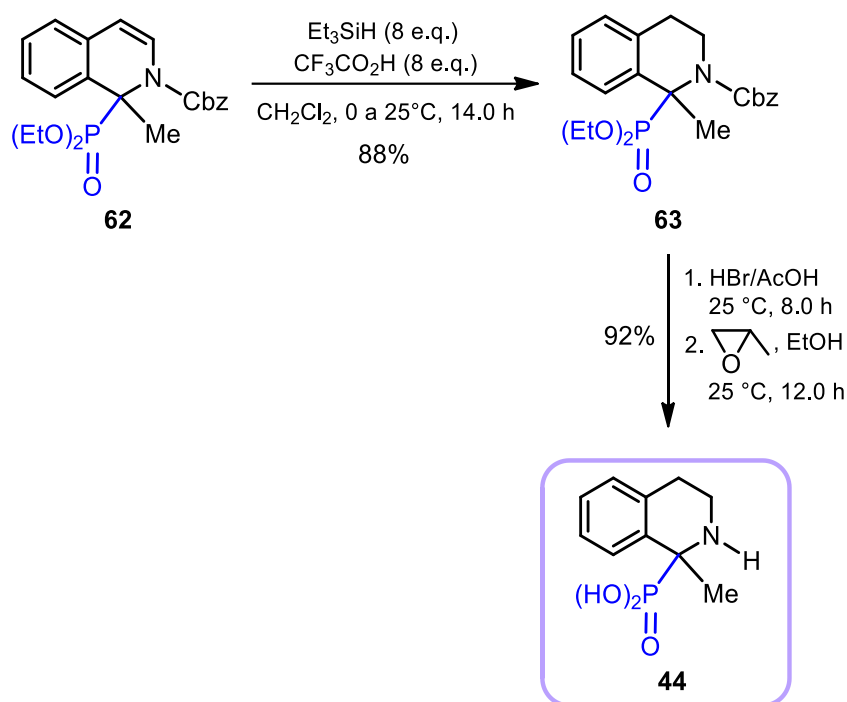
**Esquema 30.**

Debido a que en ambos casos la reacción de oxidación no procedió como se esperaba, se decidió utilizar otro sustrato como reactivo de partida para acceder a los ácidos 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **44** y 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfónico **45**. Bajo este contexto, la 1-metilisoquinolina **49** se hizo reaccionar con fosfito de trietilo, cloroformiato de bencilo y NaI en acetonitrilo anhidro de 0 a 50 °C durante 4.0 horas, logrando obtener el 1-metil-(*N*-Cbz)-1,2-dihidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **62** con un rendimiento del 57%, vía el ión *N*-aciliminio **61** (Esquema 31).



**Esquema 31.**

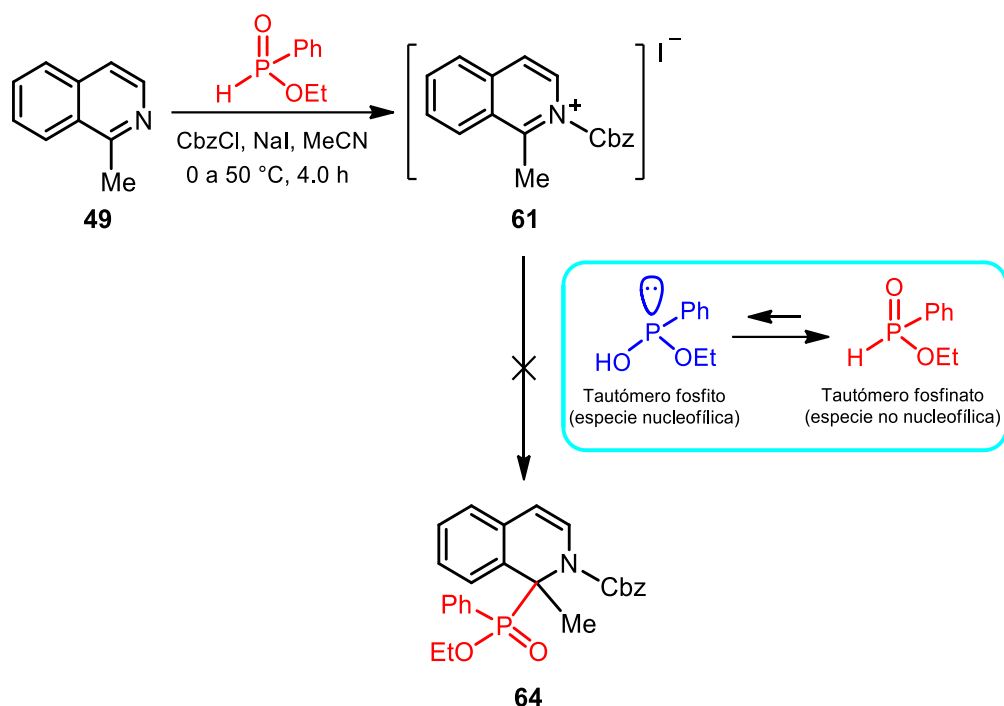
Una vez obtenido el 1-metil-(*N*-Cbz)-1,2-dihidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **62**, en la siguiente etapa se llevó a cabo la reducción del doble enlace utilizando hidruro de trietilsilano ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) y ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano de 0 a 25 °C durante 14.0 horas, obteniéndose el 1-metil-(*N*-Cbz)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **63** con un rendimiento del 88%, el cual al hacerse reaccionar con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% a 25 °C y posterior tratamiento con óxido de propileno en etanol a 25 °C durante 12.0 horas, proporcionó el ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-fosfónico **44** con un rendimiento del 92%, representando así la primer síntesis de este compuesto (Esquema 32).



**Esquema 32.**

Una vez obtenido el ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **44**, se decidió extrapolar las condiciones de reacción para la preparación del ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfónico **45**. Con este objetivo en mente, la 1-metilisoquinolina **49** se hizo reaccionar con fenilfosfinato de etilo, cloroformiato de bencilo y NaI a 0 °C en acetonitrilo anhidro; sin embargo, bajo estas condiciones

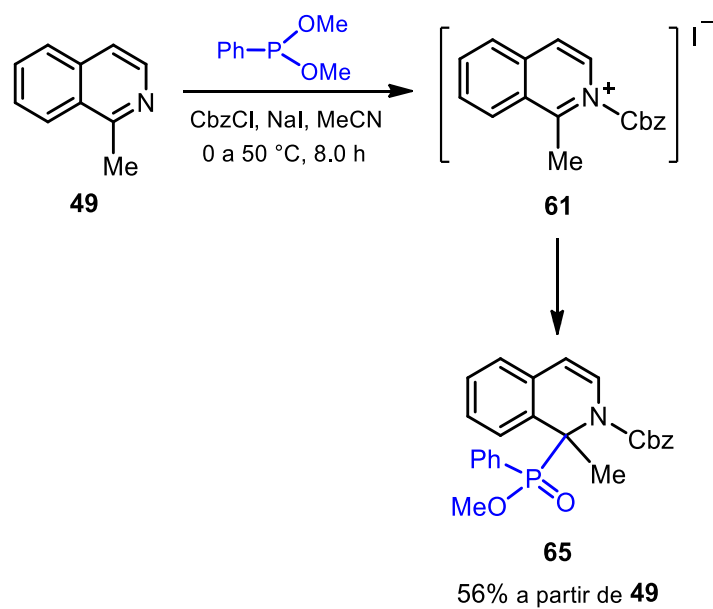
de reacción no fue posible obtener el 1-metil-(*N*-Cbz)-1,2-dihidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo **64** (Esquema 33).



**Esquema 33.**

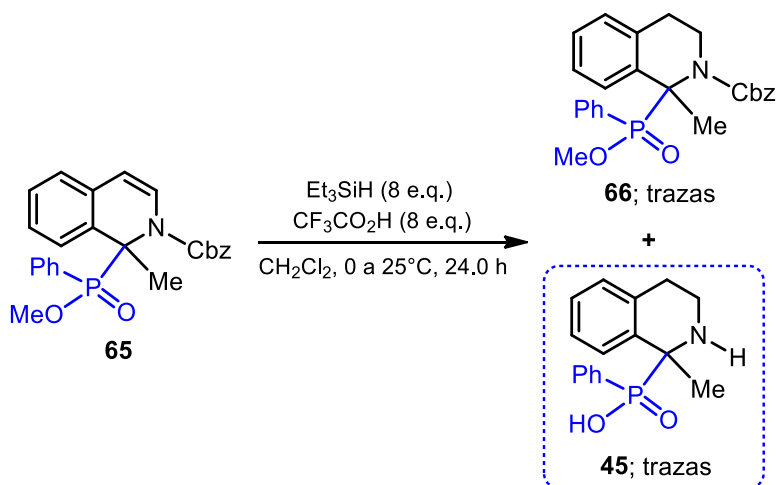
El resultado anterior se puede explicar con base en la baja reactividad del fenilfosfinato de etilo debido a que el equilibrio está más desplazado hacia el tautómero fosfinato (especie no nucleofílica), por lo que el tautómero fosfito (especie nucleofílica) es menos favorecido en el equilibrio. Con estas observaciones y con la finalidad de obtener el ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45**, se decidió cambiar la fuente de fósforo. Así, la 1-metilisoquinolina **49** se hizo reaccionar con fenilfosfonita de dimetilo, cloroformiato de bencilo y NaI en acetonitrilo anhidro de 0 a 50 °C durante 8.0 horas, obteniendo bajo estas condiciones el 1-metil-(*N*-Cbz)-1,2-dihidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de metilo **65** con un rendimiento del 56%, vía el intermediario ión *N*-aciliminio **61** (Esquema 34).





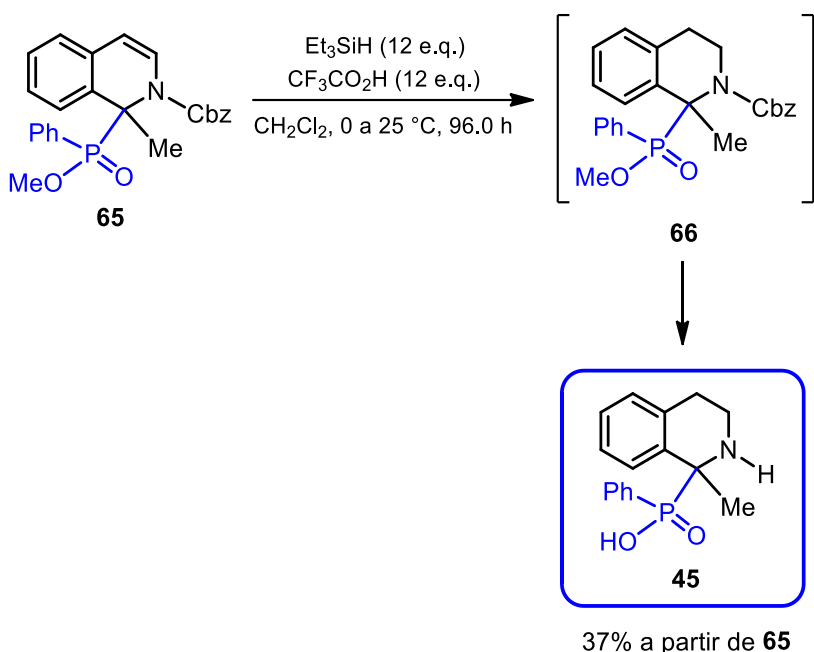
**Esquema 34.**

Una vez obtenido el 1-metil-(*N*-Cbz)-1,2-dihidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de metilo **65**, el siguiente paso consistió en la reducción del doble enlace de la enamida. Para lograr lo anterior, el compuesto **65** se hizo reaccionar con hidruro de trietilsilano ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) y TFA en diclorometano de 0 a 25 °C durante 24.0 horas; sin embargo, bajo estas condiciones el 1-metil-(*N*-Cbz)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de metilo **66** se aisló únicamente en trazas. Analizando el producto de la reacción anterior por resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , se identificó la existencia de otros compuestos, y uno de ellos correspondía al producto de hidrólisis **45** (Esquema 35).



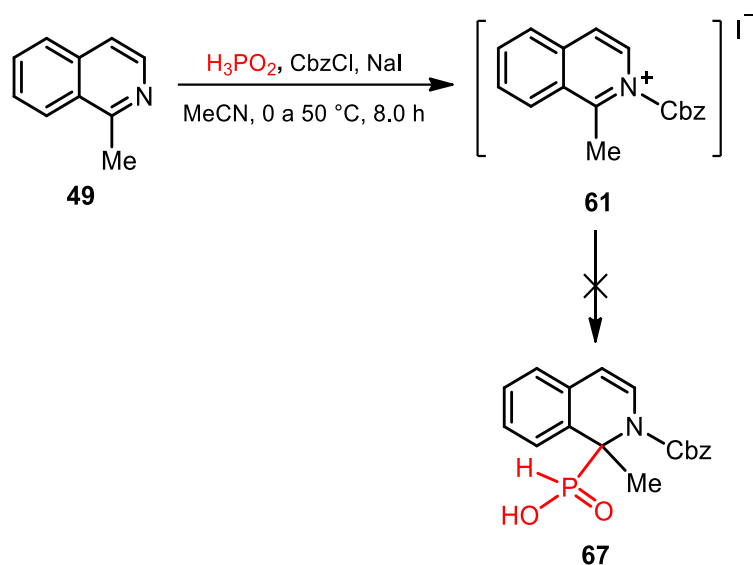
**Esquema 35.**

Basados en la información anterior, se realizó otro experimento en el cual se incrementaron a 12 los equivalentes de hidruro de trietilsilano y ácido trifluoroacético, así como el tiempo de reacción a 96.0 horas, esto para inducir la reducción del doble enlace y de manera simultánea la desprotección del grupo Cbz y la hidrólisis del éster fosfínico, logrando de esta manera la obtención del ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45** con un rendimiento del 37% a partir del 1-metil (*N*-Cbz)-1,2-dihidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de metilo **65** en un solo paso de reacción (Esquema 36).



**Esquema 36.**

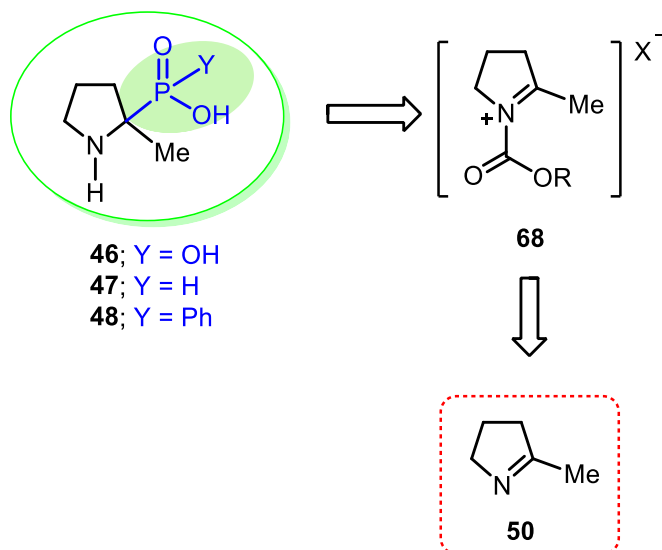
Intentando generalizar este método para la aplicación de las mismas condiciones de reacción en la obtención del ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-(*H*)-fosfínico **67**, se decidió llevar a cabo un experimento adicional para comprobar la factibilidad de utilizar ácido fosfínico como fuente de fósforo. Bajo esta idea, la 1-metilisoquinolina **49** se hizo reaccionar con ácido fosfínico (60% en agua), cloroformiato de bencilo y NaI a 0 °C en acetonitrilo; sin embargo, bajo estas condiciones de reacción no fue posible obtener el ácido 1-metil-(*N*-Cbz)-1,2-dihidroisoquinolin-1-fosfínico **67**, posiblemente debido a la inestabilidad del cloroformiato de bencilo bajo estas condiciones de reacción (Esquema 37).



**Esquema 37.**

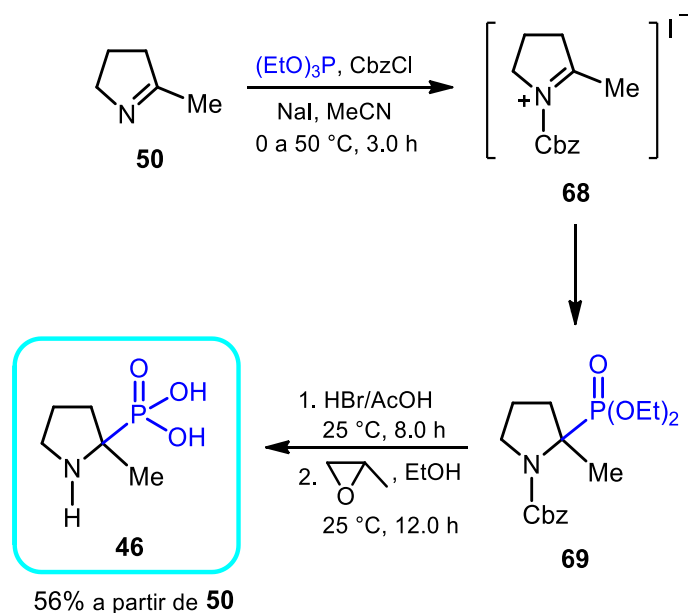
- 4.6. Síntesis de los ácidos 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**, 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47** y 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico **48**.

Con la experiencia adquirida en las reacciones de fosfonilación y fosfinilación mediante la adición directa de fuentes de fósforo a iminas heterocíclicas y a través de la formación de iones *N*-aciliminio, se decidió incursionar el trabajo en la síntesis del ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46** así como los ácidos 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47** y 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico **48**, para ello se propuso el siguiente análisis retrosintético, en donde los compuestos **46**, **47** y **48** podrían generarse vía el ión *N*-aciliminio **68** y este a su vez podría obtenerse a partir de la 2-metilpirrolina **50** (Esquema 38).



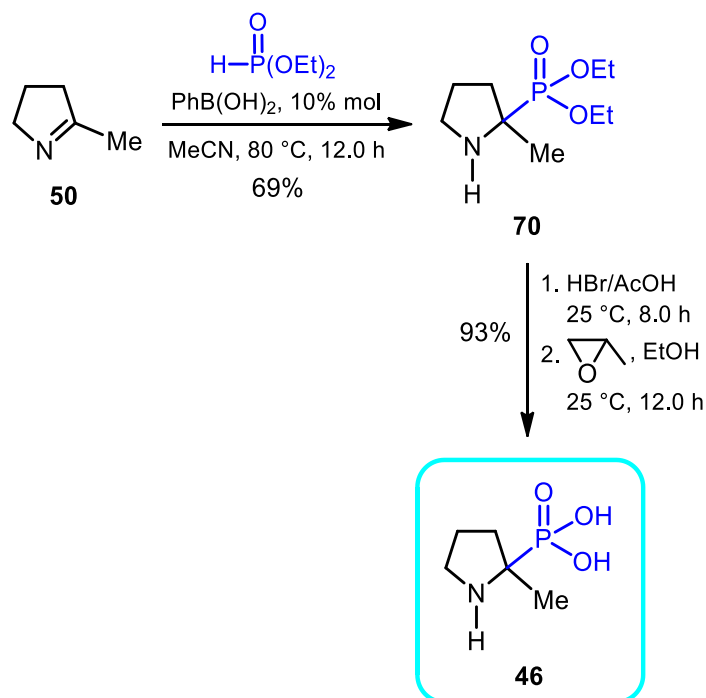
**Esquema 38.**

Con base en el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 38, la 2-metilpirrolina **50** se hizo reaccionar con fosfito de trietilo, cloroformiato de bencilo y NaI de 0 a 50 °C en acetonitrilo anhidro, proporcionando el 2-metil-(*N*-Cbz)-pirrolidin-2-fosfonato de dietilo **69** vía el ión *N*-aciliminio **68**, que sin purificación adicional se hizo reaccionar con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% a 25 °C, para llevar a cabo la hidrólisis de los esteres fosfónicos y la desprotección simultánea del grupo Cbz, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a 25 °C durante 12.0 horas, obteniéndose el ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46** con un rendimiento del 56% a partir de la 2-metilpirrolina **50** (Esquema 39).



**Esquema 39.**

A pesar de que esta ruta sintética procede con un buen rendimiento global, se decidió buscar otro método que permitiera mejorar el rendimiento en la síntesis del ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**. En este sentido, se decidió estudiar la posibilidad de llevar a cabo la hidrofosfonilación de la imina, prescindiendo del ión *N*-aciliminio **68**. Con esta idea en mente, la 2-metilpirrolina **50** se hizo reaccionar con fosfito de dietilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilborónico como ácido de Lewis en acetonitrilo a 80 °C, obteniendo el 2-metilpirrolidin-2-fosfonato de dietilo **70** con un rendimiento del 69%, el cual al hacerse reaccionar con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a 25 °C, proporcionó el ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46** con un rendimiento del 93% (Esquema 40).

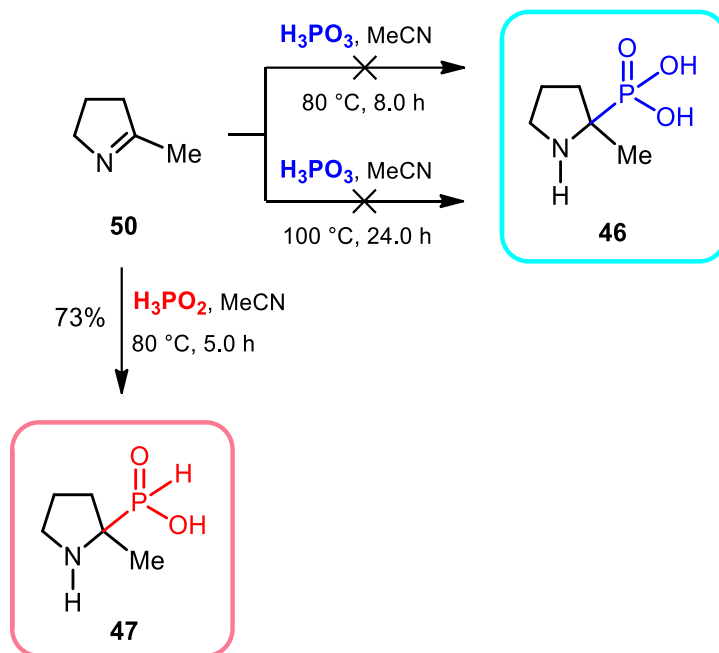


**Esquema 40.**

Basados en los resultados obtenidos en el apartado 4.2, se iniciaron los experimentos para desarrollar un método que permitiera la síntesis del ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**, a través de un solo paso de reacción. Para lograr lo anterior, se llevó a cabo la reacción tipo Aza-Pudovik<sup>77</sup> de la 2-metilpirrolina **50** con ácido fosfónico en acetonitrilo a 80 °C durante 8.0 horas; sin embargo, bajo estas condiciones no fue posible obtener el ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**. Debido al resultado anterior, se decidió realizar otro experimento incrementando el tiempo de reacción a 24.0 horas y la temperatura a 100 °C; sin embargo, bajo estas condiciones tampoco se logró aislar el ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**. Considerando estos resultados y basados en los reportes de Haemers y col.<sup>104</sup> en donde describen la hidrofosfinilación de iminas cíclicas utilizando bis(trimetilsilil)fosfonita, se decidió llevar a cabo un experimento en el que se utilizó ácido fosfónico (equivalente de la bis(trimetilsilil)fosfonita) como fuente de fósforo. Así, la 2-metilpirrolina **50** se hizo reaccionar con ácido fosfónico (60% en

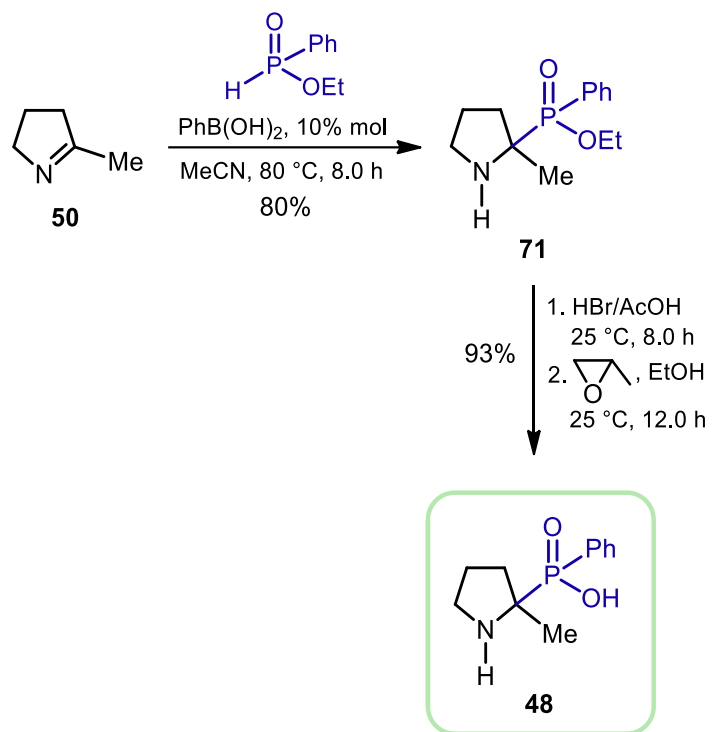
<sup>104</sup> Jiao, X.-Y.; Borloo, M.; Verbruggen, C.; Haemers, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1103-1104.

agua) en acetonitrilo a 80 °C durante 5.0 horas, obteniendo así el ácido 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47** con un rendimiento del 73% en un solo paso de reacción (Esquema 41).



**Esquema 41.**

Continuando con la búsqueda de protocolos que ayudaran a ampliar la biblioteca de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos derivados de fosfoprolina, se decidió extrapolar las condiciones de reacción utilizadas para la síntesis del 2-metilpirrolidin-2-fosfonato de dietilo **70**. Con la finalidad de cumplir con este objetivo, la 2-metilpirrolina **50** se hizo reaccionar con fenilfosfinato de etilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilborónico en acetonitrilo a 80 °C durante 8.0 horas, obteniendo el 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfinato de etilo **71** con un rendimiento químico del 80%, el cual por hidrólisis del éster fosfínico con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol a 25 °C, generó por primera vez el ácido 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico **48** con un rendimiento del 93% (Esquema 42).

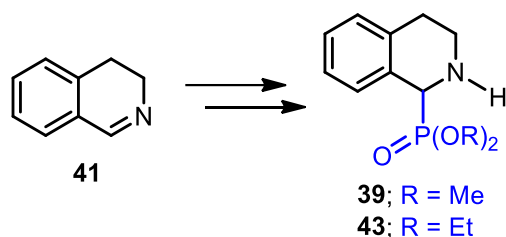


Esquema 42.

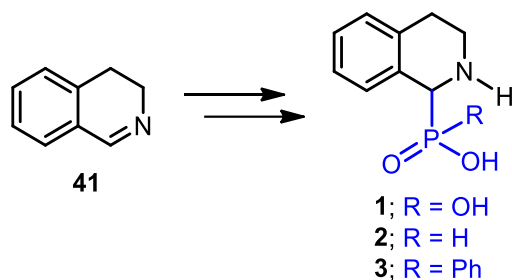


## 5. Conclusiones

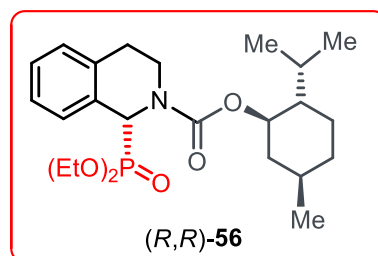
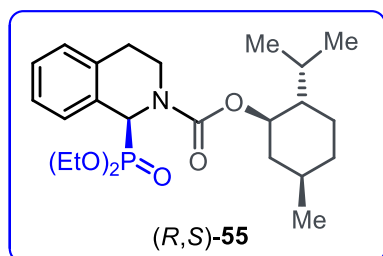
5.1. Se logró la síntesis del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dimetilo **39** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43** con buenos rendimientos a través de una reacción de Aza-Pudovik a partir de la 3,4-dihidroisoquinolina **41**.



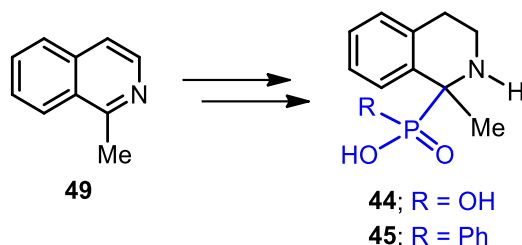
5.2. Se logró la síntesis de los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfínico **2** y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3** con excelentes rendimientos a través de la hidrofosfonilación e hidrofosfinilación de la 3,4-dihidroisoquinolina **41**.



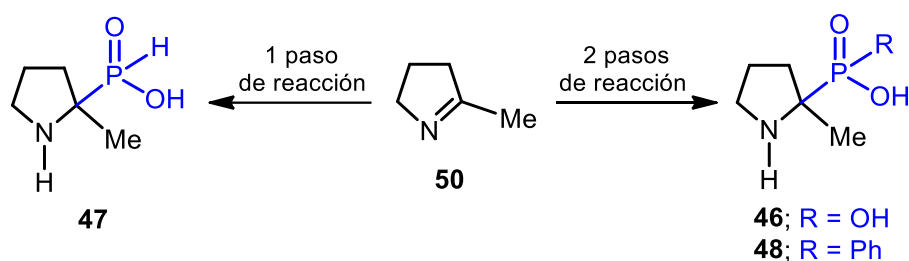
5.3. Se logró la preparación y separación de los diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** con una relación diastereoisomérica de 98:2 para el diastereoisómero menos polar y de 6:94 para el diastereoisómero más polar, determinada por cromatografía HPLC analítica.



5.4. Se logró por primera vez la síntesis de los ácidos 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **44** y 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45** a partir de la 1-metilisoquinolina **49**.



5.5. Se logró la síntesis de los ácidos 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**, 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47** y 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico **48** con buenos rendimientos a través de la hidrofosfonilación e hidrofosfinilación de la 2-metilpirrolidina **50**.



5.6. Se comprobó una vez más la importancia de los iones *N*-aciliminio como intermediarios clave en la síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos heterocíclicos. Por otra parte, se desarrollaron métodos de adición de reactivos de fósforo a iminas heterocíclicas generando ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos en un paso de reacción. Además se llevaron a cabo reacciones de hidrofosfonilación e hidrofosfinilación de iminas heterocíclicas utilizando los ácidos fenilborónico, fenilfosfónico y fenilfosfínico como catalizadores, obteniendo  $\alpha$ -aminofosfonatos y  $\alpha$ -aminofosfinatos con rendimientos químicos de buenos a excelentes.

## 6. Parte experimental

### 6.1. Información general.

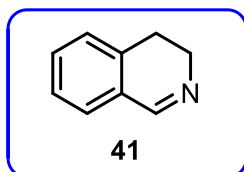
Todos los reactivos comerciales se adquirieron de Sigma-Aldrich y se usaron sin purificación adicional. El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía de capa fina, sobre cromatofolios de 60 F<sub>254</sub> de Merck y como agentes reveladores vapores de I<sub>2</sub>, luz ultravioleta, disolución de permanganato de potasio en agua y disolución de ninhidrina en etanol. La purificación por cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando silica gel 60<sup>®</sup> y 25<sup>®</sup> de 230-400 mm.<sup>105</sup> El material de vidrio, barras de agitación magnética, cánulas, jeringas y agujas que se emplearon en las reacciones bajo condiciones anhidras, se secaron por 12 horas en una estufa a 100 °C antes de ser utilizadas. El acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN) que se utilizó en las reacciones anhidras, se destiló sobre hidruro de calcio (CaH<sub>2</sub>) bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fischer-Johns y no están corregidos. Los espectros de RMN se obtuvieron de espectrómetros Varian MERCURY de 200 MHz para <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P, Varian MERCURY de 400 MHz, Bruker AVANCE III HD de 500 MHz y Varian VNMRs de 700 MHz, para <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS) o utilizando como estándar interno la señal residual del disolvente. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están dadas en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se denotaron con las siguientes abreviaturas: **s** para indicar una señal simple, **d** para una señal doble, **t** para una señal triple, **c** para una señal cuádruple, **m** para una señal múltiple, **a** para una señal ancha, empleando en ocasiones combinaciones de ellas. Los disolventes deuterados empleados en las determinaciones fueron: CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O, DCl/D<sub>2</sub>O y NaOD/D<sub>2</sub>O. Los análisis de masas de alta resolución (HRMS) se realizaron en equipos JEOL HRMStation JHRMS-700 y Synapt G2-Si, Waters Acquity Class I Inc.

---

<sup>105</sup>Still, C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923-2925.

## 6.2. Métodos sintéticos

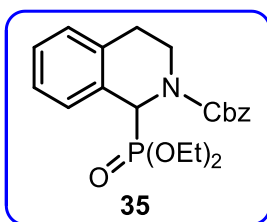
### 6.2.1. Preparación de la 3,4-dihidroisoquinolina **41**.



En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética, se colocó 1.0 g, 0.94 mL (7.50 mmol) de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina **40** y 20 mL de diclorometano. A la disolución resultante se adicionaron cuidadosamente a temperatura ambiente 1.5 g (8.25 mmol) de *N*-bromosuccinimida, y la mezcla se agitó durante 5.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron 5 mL de una disolución de hidróxido de sodio al 30%, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Posteriormente, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 50 mL de agua y se trató con ácido clorhídrico al 10% (3 X 20 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se basificó con una disolución de hidróxido de amonio hasta alcanzar un pH de 9 y se extrajo con diclorometano (3 X 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (90:10) como eluyente, obteniendo la 3,4-dihidroisoquinolina **41** (0.92 g, 93%) como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.74-3.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7.13-7.20 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.24-7.40 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 8.34 (s, 1H, CHN) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.0, 47.4, 127.1, 127.2, 127.4, 128.5, 131.0, 136.3, 160.3 (C=N) ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 132.0813; encontrado *m/z* 132.0735.

### 6.2.2. Preparación del 2-benciloxycarbonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **35**.

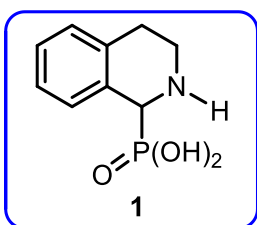


En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitador magnético, se colocaron 0.20 g (1.52 mmol) de 3,4-dihidroisoquinolina **41**, 0.28 g, 0.29 mL (1.67 mmol) de fosfito de trietilo y 2 mL de acetonitrilo anhidro. Posteriormente el matraz se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron gota a gota 0.29 g, 0.24 mL (1.67 mmol) de cloroformiato de bencilo, seguido de la adición cuidadosa de 0.34 g (2.28 mmol) de

yoduro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C y 2.0 horas a 50 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 2.5 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y agua (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:Hex (80:20) como eluyente, obteniendo el 2-benciloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **35** (0.59 g, 97%) como un aceite ligeramente amarillo. Las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.06\* (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.15 (t, *J* = 7.08 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.23\* (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.26 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.80-3.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.55-3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.90-4.20 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O), 5.10-5.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.60\* (d, *J* = 20.63 Hz, 1H, CHP), 5.72 (d, *J* = 20.48 Hz, 1H, CHP), 7.10-7.25 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.30-7.47 (m, 6H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.2\* (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 16.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 27.8\* (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 28.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.1\* (CH<sub>2</sub>N), 39.9 (CH<sub>2</sub>N), 52.9 (d, *J* = 152 Hz, CHP), 53.3\* (d, *J* = 150 Hz, CHP), 62.5\* (d, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>O), 62.8 (d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>O), 63.1 (d, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>O), 63.3\* (d, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>O), 67.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 67.7\* (CH<sub>2</sub>Ph), 126.0\* (d, *J* = 3 Hz), 126.1 (d, *J* = 3 Hz), 127.4 (d, *J* = 3.3 Hz), 127.6 (d, *J* = 3.2 Hz), 127.8 (d, *J* = 3.7 Hz), 127.9, 128.0\*, 128.1, 128.2\*, 128.3, 128.5, 129.3\*, 129.4, 134.7\* (d, *J* = 6 Hz), 134.8 (d, *J* = 7.2 Hz), 136.2\*, 136.5, 155.0\* (d, *J* = 2.1 Hz, C=O), 155.3 (d, *J* = 3.4 Hz, C=O) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.2\*, 18.5 ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 404.1627; encontrado *m/z* 404.2321.

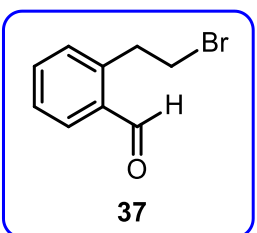
### 6.2.3. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**.



En un matraz redondo de 20 mL provisto de un agitador magnético, se colocaron 0.20 g (0.49 mmol) del 2-benciloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **35**, el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron cuidadosamente 2.0 mL de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo se disolvió en 0.5 mL de etanol y se adicionaron 2 mL de óxido de propileno y se agitó a temperatura ambiente durante 12.0 horas. Finalmente, el sólido resultante se filtró y se lavó sucesivamente con tolueno y etanol, obteniendo el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** (0.14 g, 94%) como un sólido blanco, p.f. = 242-243 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 3.07-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.52 (t,  $J$  = 12.6, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.76 (ddd,  $J$  = 12.6, 9.2, 6.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4.65 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H, CHP), 7.23-7.35 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.44 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 28.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.3 (CH<sub>2</sub>N), 55.6 (d,  $J$  = 126.7 Hz, CHP), 125.0 (d,  $J$  = 1.7 Hz), 125.4 (d,  $J$  = 2.3 Hz), 128.0 (d,  $J$  = 2.2 Hz), 128.8, 134.7, 134.9 (d,  $J$  = 3.2 Hz) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (81 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 14.6 ppm. **HRMS [FAB<sup>+</sup>]**: calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>P [M + H]<sup>+</sup>  $m/z$  214.0633; encontrado  $m/z$  214.0817.

### 6.2.4. Preparación del 2-(2-bromoetil)-benzaldehído **37**.

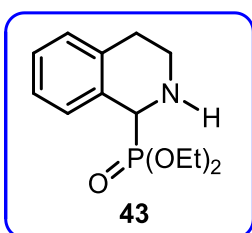


En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocó 1.0 g (4.844 mmol) de bromuro cúprico, 0.5 g (3.72 mmol) de isocromano **36** y 5 mL de acetonitrilo anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron 15 mL de una mezcla de AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase organica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de

Hexano:AcOEt (98:02) como eluyente, obteniendo 0.52 g (65%) del 2-(2-bromoetil)-benzaldehído **37** como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.55-3.65 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.32-7.37 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.46-7.61 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.81-7.87 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.15 (s, 1 H, HC=O) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 33.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 36.5 (CH<sub>2</sub>Br), 127.9, 132.3, 133.9, 134.1, 134.7, 140.7, 193.1 (C=O) ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrO [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 212.9915; encontrado *m/z* 213.1038.

6.2.5. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de etilo **43** a partir del 2-(2-bromoetil)-benzaldehído **37**.

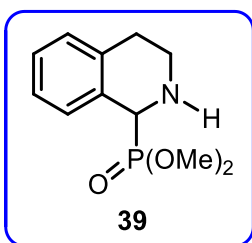


En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.73 g (9.43 mmol) de acetato de amonio, 0.20 g (0.94 mmol) de 2-(2-bromoetil)-benzaldehído **37**, 1.0 g (7.03 mmol) de sulfato de sodio, 0.02 g (0.09 mmol) de ácido fenilfosfónico y 5 mL de acetonitrilo anhidro, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adicionaron 0.17 g, 0.18 mL (1.03 mmol) de fosfito de trietilo. La mezcla se colocó sobre un baño de aceite a 60 °C por 24.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniendo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43** (0.18 g, 70%) como un aceite ligeramente amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.14 (a, 1H, NH), 2.81-2.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.02 (dt, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.42 (dt, *J* = 11.8, 6.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.83-3.95 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.97-4.05 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05-4.18 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.48 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, CHP), 7.10-7.14 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.14-7.21 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.48-7.54 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.6 (d, *J* = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.7 (d, *J* = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.1 (d, *J* = 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>N), 54.6 (d, *J* = 145.1 Hz, CHP), 62.4 (d, *J* = 7.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.2 (d, *J* = 7.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 125.8

(d,  $J = 3.8$  Hz), 127.1 (d,  $J = 3.8$  Hz), 128.2 (d,  $J = 4.3$  Hz), 129.6 (d,  $J = 3.4$  Hz), 130.1 (d,  $J = 4.2$  Hz), 135.9 (d,  $J = 7.2$  Hz) ppm. **RMN  $^{31}\text{P}$**  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7$  ppm. **HRMS** [ESI $^+$ ]: calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NNaO}_3\text{P}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$   $m/z$  292.1078; encontrado  $m/z$  292.1078.

#### 6.2.6. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dimetilo **39**.

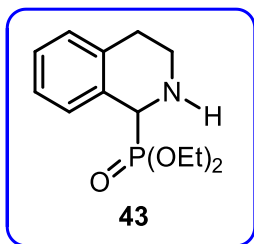


En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 0.10 g (0.76 mmol) de 3,4-dihidroisoquinolina **41**, 10 mg (0.07 mmol) de ácido fenilborónico, 0.10 g, 0.08 mL (0.84 mmol) de fosfito de dimetilo y 2 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, posteriormente el matraz se colocó dentro de un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 5.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como una mezcla de AcOEt:MeOH (95:05) como eluyente, obteniendo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dimetilo **39** (0.13 g, 73%) como un aceite amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.19$  (a, 1H, NH), 2.82-2.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.04 (t,  $J = 12.1$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.40 (dt,  $J = 12.3$ , 6.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.64 (d,  $J = 10.4$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (d,  $J = 10.4$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.51 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H,  $\text{CHP}$ ), 7.11-7.16 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.16-7.21 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.45-7.50 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.5$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 41.1 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 53.2 (d,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 53.8 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 54.3 (d,  $J = 145.9$  Hz,  $\text{CHP}$ ), 126.0 (d,  $J = 2.8$  Hz), 127.2 (d,  $J = 2.9$  Hz), 128.1 (d,  $J = 3.9$  Hz), 129.8, 129.9 (d,  $J = 3.2$  Hz), 135.9 (d,  $J = 6.8$  Hz) ppm. **RMN  $^{31}\text{P}$**  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.7$  ppm. **HRMS** (ESI $^+$ ): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NNaO}_3\text{P}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$   $m/z$  264.0765; encontrado  $m/z$  264.0766.



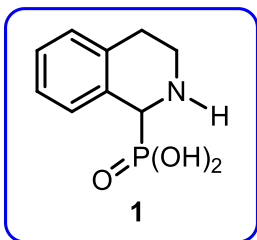
6.2.7. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de etilo **43** a partir de la 3,4-dihidroisoquinolina **41**.



En un matraz redondo de 20 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 0.10 g (0.76 mmol) de 3,4-dihidroisoquinolina **41**, (0.07 mmol) de catalizador (ácido fenilborónico, fosfónico o fosfínico), 0.12 g, 0.11 mL (0.84 mmol) de fosfito de etilo y 2 mL de acetonitrilo, la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, posteriormente el matraz se colocó dentro de un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 5.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (95:05) como eluyente, obteniendo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43** (0.19 g, 91% utilizando ácido fenilborónico; 0.20 g, 94 y 95% utilizando ácido fenilfosfónico y fenilfosfínico, respectivamente) como un aceite ligeramente amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.14 (a, 1H, NH), 2.81-2.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.02 (dt, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.42 (dt, *J* = 11.8, 6.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.83-3.95 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.97-4.05 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05-4.18 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.48 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, CHP), 7.10-7.14 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.14-7.21 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.48-7.54 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.6 (d, *J* = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.7 (d, *J* = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.1 (d, *J* = 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>N), 54.6 (d, *J* = 145.1 Hz, CHP), 62.4 (d, *J* = 7.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.2 (d, *J* = 7.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 125.8 (d, *J* = 3.8 Hz), 127.1 (d, *J* = 3.8 Hz), 128.2 (d, *J* = 4.3 Hz), 129.6 (d, *J* = 3.4 Hz), 130.1 (d, *J* = 4.2 Hz), 135.9 (d, *J* = 7.2 Hz) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.7 ppm. **HRMS** [ESI<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>3</sub>P [M + Na]<sup>+</sup> *m/z* 292.1078; encontrado *m/z* 292.1078.

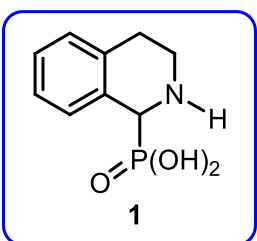
6.2.8. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, a partir de los aminofosfonatos **39** y **43**.



En un matraz redondo de 20 mL provisto de un agitador magnético, se colocaron 0.20 g del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dimetilo **39** o de dietilo **43**, el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron cuidadosamente 2.0 mL de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, después la mezcla de reacción se agitó durante 8.0 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió con 0.5 mL de etanol, y se adicionaron 2 mL de óxido de propileno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12.0 horas. Finalmente el producto se filtró y el sólido resultante se lavó sucesivamente con tolueno y etanol, obteniendo el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** (0.15 g, 87%) a partir de **39** y (0.15 g, 93%) a partir de **43** como un sólido blanco, p.f. = 242-243 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 3.07-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.52 (td,  $J$  = 12.6, 5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.76 (ddd,  $J$  = 12.6, 9.2, 6.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4.65 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H, CHP), 7.23-7.35 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.44 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 28.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.3 (CH<sub>2</sub>N), 55.6 (d,  $J$  = 126.7 Hz, CHP), 125.0 (d,  $J$  = 1.7 Hz), 125.4 (d,  $J$  = 2.3 Hz), 128.0 (d,  $J$  = 2.2 Hz), 128.8, 134.7, 134.9 (d,  $J$  = 3.2 Hz) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (81 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 14.6 ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>P [M + H]<sup>+</sup>  $m/z$  214.0633; encontrado  $m/z$  214.0817.

6.2.9. Procedimiento para la preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1**, a partir de la 3,4-dihidroisoquinolina **41**.

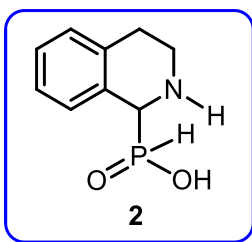


En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.20 g (1.52 mmol) de 3,4-dihidroisoquinolina **41** y 5 mL de acetonitrilo, la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 0.08 mL (1.68 mmol) de ácido fosfónico, después el matraz se colocó dentro de un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 36.0 horas. Transcurrido el tiempo de

reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente y el sólido obtenido se filtró y se lavó sucesivamente con tolueno y etanol, obteniendo el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **1** (0.17 g, 53%) como un sólido blanco, p.f. = 242-243 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 3.07-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.52 (td,  $J$  = 12.6, 5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.76 (ddd,  $J$  = 12.6, 9.2, 6.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4.65 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H, CHP), 7.23-7.35 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.44 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 28.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.3 (CH<sub>2</sub>N), 55.6 (d,  $J$  = 126.7 Hz, CHP), 125.0 (d,  $J$  = 1.7 Hz), 125.4 (d,  $J$  = 2.3 Hz), 128.0 (d,  $J$  = 2.2 Hz), 128.8, 134.7, 134.9 (d,  $J$  = 3.2 Hz) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (81 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 14.6 ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>P [M + H]<sup>+</sup>  $m/z$  214.0633; encontrado  $m/z$  214.0817.

#### 6.2.10. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-*H*-fosfónico **2**.

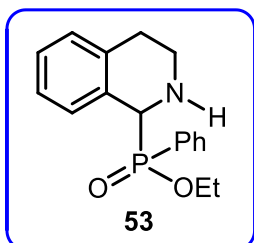


En un matraz redondo de 20 mL provisto de un agitador magnético, se colocaron 0.20 g (1.52 mmol) de 3,4-dihidroisoquinolina **41** y 5 mL de acetonitrilo, la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 0.15 mL (1.68 mmol) de una disolución de ácido fosfónico al 60% en agua, después el matraz se colocó dentro de un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante media hora. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente, el sólido obtenido se filtró, se lavó sucesivamente con acetonitrilo a 10 °C y se secó al vacío, obteniendo el ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-*H*-fosfónico **2** (0.25 g, 84%) como un sólido blanco, p.f. = 236-238 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DCI/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 2.79-2.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.27 (td,  $J$  = 12.7, 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>N), 3.39 (ddd,  $J$  = 12.7, 9.1, 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>N), 4.24 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H, CHP), 6.73 (dd,  $J$  = 549.6, 1.1 Hz, 1H, HP), 7.02-7.06 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.06-7.13 (m, 3H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, DCI/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 24.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 40.3 (m,  $J$  = 2.7 Hz, CH<sub>2</sub>N), 55.7 (d,  $J$  = 83.7 Hz, CHP), 125.7 (d,  $J$  = 2.8 Hz), 127.3 (d,  $J$  = 4.5 Hz), 127.3 (d,  $J$  = 2.8 Hz), 128.4 (d,  $J$  = 2.7 Hz), 129.6 (d,  $J$  = 2.3 Hz), 131.7 (d,  $J$  = 4.6

Hz), ppm. **RMN**  $^{31}\text{P}$  (81 MHz,  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 20.61$  ppm. **HRMS** [ $\text{FAB}^+$ ]: calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$   $m/z$  198.0684; encontrado  $m/z$  198.0722.

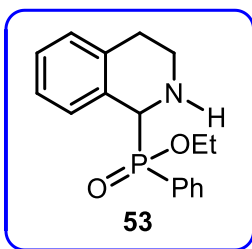
6.2.11. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo **53**, (Diastereoisómero menos polar).



En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 0.20 g (1.52 mmol) de 3,4-dihidroisoquinolina **41**, 0.02 g (0.15 mmol) de ácido fenilfosfónico y 3 mL de acetonitrilo, la mezcla se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 0.29 g, 0.25 mL (1.68 mmol) de fenilfosfinato de etilo, posteriormente el matraz se colocó dentro de un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 6.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de  $\text{AcOEt}:\text{MeOH}$  (99:01) como eluyente, obteniendo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo **53** (diastereoisómero menos polar) (0.19 g, 41%) como un aceite amarillo.

**RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.34$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.24 (a, 1 H, NH), 2.56-2.64 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.64-2.72 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.87-2.94 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.34-3.40 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.91-4.02 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.11-4.22 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.58 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H,  $\text{CHP}$ ), 6.98-7.04 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.09-7.16 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.36-7.42 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.47-7.54 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.70-7.77 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.8$  (d,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 41.1 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.0 (d,  $J = 106.0$  Hz,  $\text{CHP}$ ), 61.3 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 125.8 (d,  $J = 2.5$  Hz), 126.9 (d,  $J = 2.7$  Hz), 128.4, 128.5, 129.1, 129.5, 129.9 (d,  $J = 3.3$  Hz), 130.1, 132.4 (d,  $J = 2.1$  Hz), 132.8, 132.9, 136.3 (d,  $J = 5.7$  Hz) ppm. **RMN**  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 39.70$  ppm. **HRMS** [ $\text{ESI}^+$ ]: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NNaO}_2\text{P}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$   $m/z$  324.1129; encontrado  $m/z$  324.1139.

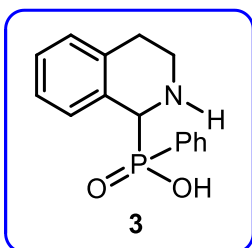
6.2.12. Preparación del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo **53**,  
(Diastereoisómero más polar).



En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitador magnético se colocaron 0.20 g (1.52 mmol) de 3,4-dihidroisoquinolina **41**, 20 mg (0.15 mmol) de ácido fenilfosfónico y 3 mL de acetonitrilo, la mezcla se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 0.29 g, 0.25 mL (1.68 mmol) de fenilfosfinato de etilo, posteriormente el matraz se colocó dentro un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 6.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (99:01) como eluyente, obteniendo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo **53** (diastereoisómero más polar) (0.19 g, 41%) como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.24– 2.44 (a, 1 H, NH), 2.45-2.50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.70-2.78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.93 (dt, *J* = 11.3, 5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.19 (ddd, *J* = 12.3, 8.4, 4.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.85-3.94 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.01-4.10 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.58 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CHP), 6.98-7.03 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.09-7.18 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.29-7.36 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.45-7.53 (m, 3H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.7 (d, *J* = 6.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 40.6 (d, *J* = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>N), 57.3 (d, *J* = 100.6 Hz, CHP), 61.6 (d, *J* = 7.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 125.7 (d, *J* = 2.4 Hz), 127.1 (d, *J* = 2.7 Hz), 128.4, 128.5, 129.4, 129.5, 130.2 (d, *J* = 1.8 Hz), 130.3, 132.5 (d, *J* = 2.0 Hz), 132.77, 132.84, 136.09 (d, *J* = 5.7 Hz) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.55 ppm. **HRMS** [ESI<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>2</sub>P [M + Na]<sup>+</sup> *m/z* 324.1129; encontrado *m/z* 324.1129.

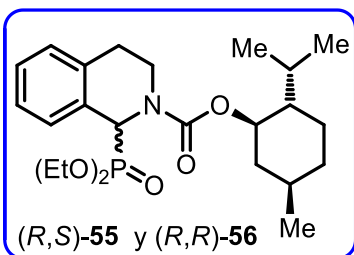
### 6.2.13. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3**.



En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 0.20 g (0.66 mmol) de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo **53** (mezcla de diastereoisómeros), el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron cuidadosamente 2.0 mL de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió con 0.5 mL de etanol y se adicionaron 2 mL de óxido de propileno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12.0 horas. Finalmente el sólido obtenido se filtró y se lavó sucesivamente con tolueno y etanol, obteniendo el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3** (0.17 g, 91%) como un sólido blanco, p.f. = 223-225 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.20-1.36 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.57-1.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.77-1.89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 2.19-2.31 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.61 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 1H, CHP), 5.90-5.98 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.09-6.17 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.23-6.31 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.31-6.42 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.61-6.68 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.69-6.78 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 28.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 39.4 (CH<sub>2</sub>N), 57.7 (d,  $J$  = 93.3 Hz, CHP), 124.8, 125.2, 127.1, 127.2, 127.6, 127.9, 130.0, 131.6 (d,  $J$  = 8.1 Hz), 132.1, 134.3, 134.8 (d,  $J$  = 4.4 Hz), 135.5 ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 29.44 ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>P [M + H]<sup>+</sup>  $m/z$  274.0997; encontrado  $m/z$  274.0991.

6.2.14. Preparación del 2-mentiloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** a partir del 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43**.

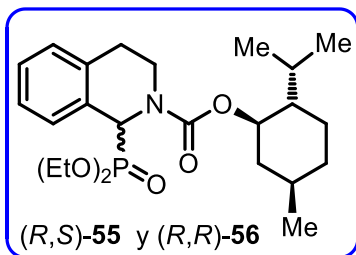


En un matraz redondo de 20 mL, provisto de agitador magnético, se colocaron 0.20 g (0.74 mmol) del 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43**, 0.20 g, 0.41 mL (2.97 mmol) de trietilamina y 2 mL de acetonitrilo.

Posteriormente se adicionaron gota a gota 0.17 g, 0.16 mL (0.78 mmol) de (-)-(*R*)-cloroformiato de mentilo **54**. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:Hex (50:50) como eluyente, obteniendo los diastereoisómeros 2-mentiloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfonatos de dietilo (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** (0.29 g, 88%) como un aceite ligeramente amarillo. Las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 50 °C): δ = 0.63-0.73 (m, 1H), 0.78-0.96 (m, 10H), 0.98-1.20 (m, 5H), 1.25-1.32 (m, 3H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.82-2.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.55-3.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.95-4.20 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O), 4.60-4.68 (m, 1H, CHO), 5.56\* (d, J = 20.6 Hz, 1H, CHP), 5.71\* (d, J = 20.8 Hz, 1H, CHP), 7.09-7.15 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.15-7.21 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.41-7.45 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 50 °C): δ = 16.5 9 (d, J = 5.5 Hz), 16.9, 20.8, 22.1, 24.2, 26.9, 28.0\*, 28.4, 31.6, 34.6, 39.2, 39.9, 41.8, 47.7, 53.1 (d, J = 153.6 Hz, CHP), 53.7\* (d, J = 151.2 Hz, CHP), 62.6\* (CH<sub>2</sub>O), 62.8 (CH<sub>2</sub>O), 63.1 (CH<sub>2</sub>O), 63.4\* (CH<sub>2</sub>O), 76.1 (CHO), 76.3\* (CHO), 126.2, 127.5, 128.0\*, 128.4, 129.1, 129.4\*, 130.1, 135.2, 155.1\* (C=O), 155.5 (C=O) ppm. RMN <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 50 °C): δ = 21.5 ppm. HRMS (FAB+): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> m/z 452.2566 encontrado m/z 452.2570.

6.2.15. Preparación del 2-mentiloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** a partir de la isoquinolina **32**.



En un matraz redondo de 20 mL, provisto de agitador magnético, se colocaron 0.20 g, 0.18 mL (1.54 mmol) de isoquinolina **32**, 0.27 g, 0.28 mL (1.62 mmol) de fosfito de trietilo y 2 mL de diclorometano anhidro. Posteriormente el matraz se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron gota a gota 0.36 g, 0.35 mL (1.67 mmol) de (-)-(*R*)-cloroformiato de mentilo **54**. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 8.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron 2.5 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y agua (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Posteriormente el residuo obtenido se disolvió con 3 mL de diclorometano anhidro, el matraz se sumergió sobre un baño de hielo a 0 °C y se agregaron lentamente 1.44 g, 1.98 mL (12.38 mmol) de hidruro de trietilsilano, enseguida se adicionaron gota a gota 1.41 g, 0.95 mL (12.38 mmol) de ácido trifluoroacético, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:Hex (50:50) como eluyente, obteniendo los diastereoisómeros 2-mentiloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** (0.54 g, 78%) como un aceite ligeramente amarillo. El espectro obtenido es similar al descrito en la sección 6.2.12.

6.2.16. Separación y análisis de los diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56**.

La separación de la mezcla de diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56** (0.2 g), se realizó mediante cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria silica gel de 60 y 25 μm en una relación 2:1 y una mezcla de Hex:AcOEt (90:10) como eluyente. Al finalizar la separación, se recolectaron las primeras 10 fracciones (57 mg) y las 10 fracciones finales (41 mg). El análisis de los diastereoisómeros enriquecidos se llevó a cabo mediante HPLC (SHIMADZU LC-2030-Plus), utilizando con una columna analítica quiral CHIRALCEL® OD-H (250 x 4.6 mm) y como fase



móvil una mezcla de n-hexano/2-propanol (95:05) a una velocidad de 1.0 mL/min. Para cada uno de los diastereoisómeros enriquecidos se inyectaron 5 mg/1 mL de n-hexano/2-propanol (95:05). El proceso se monitoreó por absorción UV a una longitud de onda de 210 nm. El diastereoisómero menos polar se obtuvo en una relación diastereoisomérica de 98:02 (las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco).

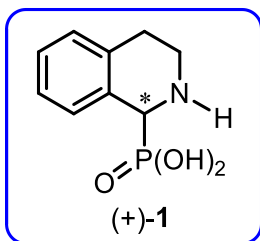
**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.66-0.71 (m, 1H, CH), 0.79-0.84 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84-0.90 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90-0.94 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.03-1.08 (m, 1H, CH), 1.08-1.20 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.34 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38-1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.71-1.80 (m, 1H, CH), 1.93-2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.81-2.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.54-3.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.93-4.18 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O), 4.60-4.69 (m, 1H, CHO), 5.58\* (d, J = 20.6 Hz, 1H, CHP), 5.73\* (d, J = 20.7 Hz, 1H, CHP), 7.11-7.24 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.48 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.5, 16.6, 16.7\*, 16.8\*, 20.9\*, 21.0, 22.2, 22.3\*, 23.8\*, 23.9, 26.6\*, 26.7, 28.1\*, 28.4, 31.6, 34.4\*, 34.5, 39.0, 39.9, 41.6\*, 41.7, 47.4\*, 47.6, 52.9 (d, J = 153.4 Hz, CHP), 53.5\* (d, J = 150.0 Hz, CHP), 62.6\* (d, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>O), 62.9 (d, J = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>O), 63.3 (d, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>O), 63.6\* (d, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>O), 76.1 (CHO), 76.3\* (CHO), 126.2\* (d, J = 2.8 Hz), 126.3 (d, J = 2.8 Hz), 127.5 (d, J = 3.3 Hz), 127.7\* (d, J = 3.2 Hz), 128.0\* (d, J = 3.8 Hz), 128.3 (d, J = 3.8 Hz), 129.3, 129.6\*, 129.8, 135.1 (d, J = 5.9 Hz), 135.2\* (d, J = 6.2 Hz), 155.1\* (C=O), 155.5 (d, J = 3.9 Hz, C=O) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.5\*, 25.6 ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> m/z 452.2566 encontrado m/z 452.2597.

El diastereoisómero más polar se obtuvo con una relación diastereoisomérica de 6:94 (las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco).

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.72-0.75 (m, 1H, CH), 0.79-0.96 (m, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.00-1.07 (m, 1H, CH), 1.10-1.21 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28-1.34 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38-1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73-1.83 (m, 1H, CH), 1.86-2.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.79-3.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.54-3.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.95-4.21 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O), 4.56-4.68 (m, 1H, CHO), 5.59\* (d, J = 21.2 Hz, 1H, CHP), 5.74 (d, J = 20.6 Hz, 1H, CHP), 7.11-7.18 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.18-7.25 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.42-7.50 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN**

$^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.9^*$ ,  $16.3^*$ ,  $16.4$ ,  $16.5$ ,  $20.8$ ,  $21.1^*$ ,  $22.0^*$ ,  $22.1$ ,  $22.8^*$ ,  $23.6$ ,  $25.2^*$ ,  $26.5$ ,  $27.7^*$ ,  $28.4$ ,  $31.3$ ,  $31.4^*$ ,  $34.2^*$ ,  $34.3$ ,  $38.9$ ,  $39.6$ ,  $41.5$ ,  $47.1^*$ ,  $47.2$ ,  $52.5$  (d,  $J = 152.6$  Hz, CHP),  $53.2^*$  (d,  $J = 152.1$  Hz, CHP),  $62.4^*$  (d,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ),  $62.9$  (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ),  $63.1$  (d,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ),  $63.5^*$  (d,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ),  $75.8$  (CHO),  $76.2^*$  (CHO),  $126.2^*$  (d,  $J = 2.8$  Hz),  $126.3$  (d,  $J = 2.8$  Hz),  $127.5$  (d,  $J = 3.3$  Hz),  $127.7^*$  (d,  $J = 3.2$  Hz),  $126.0^*$  (d,  $J = 3.3$  Hz),  $126.1$  (d,  $J = 3.3$  Hz),  $127.3$  (d,  $J = 3.6$  Hz),  $127.5^*$  (d,  $J = 3.6$  Hz),  $127.7^*$  (d,  $J = 4.2$  Hz),  $128.1$  (d,  $J = 4.2$  Hz),  $129.0$  (d,  $J = 3.0$  Hz),  $129.5$  (d,  $J = 7.0$  Hz),  $134.9$  (d,  $J = 6.2$  Hz),  $135.0^*$  (d,  $J = 6.2$  Hz),  $154.9^*$  (d,  $J = 3.7$  Hz, C=O),  $155.1$  (d,  $J = 3.9$  Hz, C=O) ppm. **RMN  $^{31}\text{P}$**  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7^*$ ,  $21.8$  ppm. **HRMS (FAB $^+$ )**: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$   $m/z$  452.2566 encontrado  $m/z$  452.2595.

#### 6.2.17. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico (+)-1.

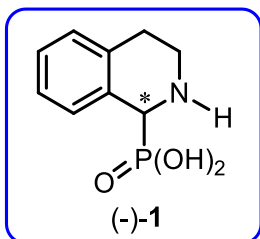


En un matraz redondo de 20 mL, provisto de un agitador magnético, se colocaron 50 mg (0.11 mmol) del *N*-mentiloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo (diastereoisómero menos polar 98:2 r.d.). Posteriormente se adicionaron 0.5 mL de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, el crudo se disolvió con 0.5 mL de etanol y se adicionaron 0.5 mL de óxido de propileno, la reacción se dejó en agitación durante 12.0 horas a temperatura ambiente. El producto se filtró y se purificó con lavados de tolueno y metanol, posteriormente se concentró a presión reducida, obteniendo el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico (+)-1 (20 mg, 87%) como un sólido blanco, p.f. = 228 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 30.1$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, NaOD/ $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.07$ - $3.20$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.52$  (td,  $J = 12.6$ ,  $5.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.76$  (ddd,  $J = 12.6$ ,  $9.2$ ,  $6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $4.65$  (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, CHP),  $7.23$ - $7.35$  (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ),  $7.37$ - $7.44$  (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz, NaOD/ $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 28.1$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $39.3$  ( $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $55.6$  (d,  $J_{\text{C-P}} = 126.7$  Hz, CHP),  $125.0$  (d,  $J_{\text{C-P}} = 1.7$  Hz),  $125.4$  (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.3$  Hz),  $128.0$  (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.2$  Hz),  $128.8$ ,  $134.7$ ,

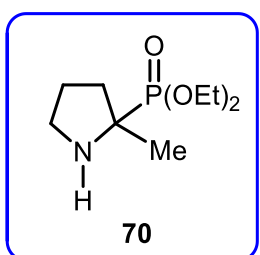
134.9 (d,  $J_{C-P} = 3.2$  Hz) ppm. **RMN  $^{31}P$**  (81 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta = 14.6$  ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 214.0633; encontrado 214.0817.

#### 6.2.18. Preparación del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico (-)-1.



En un matraz redondo de 20 mL, provisto de un agitador magnético, se colocaron 40 mg (0.09 mmol) del *N*-mentiloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo (diastereoisómero más polar 6:94 r.d.). Posteriormente se adicionaron 0.5 mL de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, el crudo se disolvió con 0.5 mL de etanol y se adicionaron 0.5 mL de óxido de propileno, la reacción se dejó en agitación durante 12.0 horas a temperatura ambiente. El producto se filtró y se purificó con lavados de tolueno y metanol, posteriormente se concentró a presión reducida, obteniendo el ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico (-)-1 (16 mg, 83%) como un sólido blanco, p.f. = 232 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -24.4$  (c 1.0, H<sub>2</sub>O). El espectro obtenido es similar al descrito en la sección 6.2.15.

#### 6.2.19. Preparación del 2-metilpirrolidin-2-fosfonato de dietilo **70**.

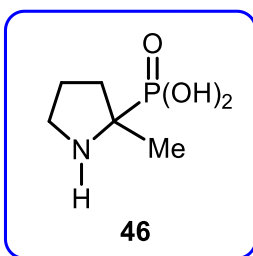


En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 0.20 g, 0.23 mL (2.4 mmol) de 2-metilpirrolina **50**, 30 mg (0.2 mmol) de ácido fenilborónico y 3 mL de acetonitrilo, la mezcla se dejó en agitación 5 minutos a temperatura ambiente y se adicionaron 0.37 g, 0.34 mL (2.6 mmol) de fosfito de dietilo, posteriormente el matraz se colocó dentro un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 12.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (95:05) como eluyente, obteniendo el 2-metilpirrolidin-2-fosfonato de dietilo **70** (0.37 g, 69%) como un aceite amarillo.

**RMN  $^1H$**  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.33$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (d,  $J = 15.6$  Hz, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.57-1.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.73-1.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.83-1.87 (m, 1H,

$CH_2$ ), 1.89 (a, 1H, NH), 2.17-2.27 (m, 1H,  $CH_2$ ), 2.99 (td,  $J = 10.2, 7.0$  Hz, 1H,  $CH_2N$ ), 3.07 (td,  $J = 10.2, 7.3$  Hz, 1H,  $CH_2N$ ), 4.11-4.22 (m, 4H,  $OCH_2CH_3$ ) ppm. **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 16.77$  (d,  $J = 5.6$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 16.79 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 24.4 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $CCH_3$ ), 26.0 (d,  $J = 5.2$  Hz,  $CH_2$ ), 34.8 (d,  $J = 2.7$  Hz,  $CH_2$ ), 47.3 (d,  $J = 7.6$  Hz,  $CH_2N$ ), 59.7 (d,  $J = 164.8$  Hz, CP), 62.4 (d,  $J = 7.5$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 62.6 (d,  $J = 7.4$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ) ppm. **RMN  $^{31}P$**  (202 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 30.84$  ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para  $C_9H_{21}NO_3P$   $[M + H]^+$   $m/z$  222.1259; encontrado  $m/z$  222.1325.

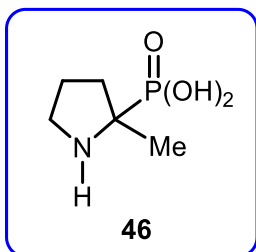
#### 6.2.20. Preparación del ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**.



En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitador magnético, se colocaron 0.20 g (0.9 mmol) del 2-metilpirrolidin-2-fosfonato de dietilo **70**, el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron cuidadosamente 1.5 mL de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió con 1.0 mL de etanol y se adicionaron 2 mL de óxido de propileno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12.0 horas. Finalmente el sólido obtenido se filtró, se lavó sucesivamente con tolueno y etanol y se secó en estufa de vacío a 0.5 atmósferas y 75 °C, obteniendo el ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46** (0.14 g, 97%) como un polvo blanco, p.f. 243-246 °C.

**RMN  $^1H$**  (600 MHz,  $DCI/D_2O$ ):  $\delta = 1.37$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 3H,  $CCH_3$ ), 1.76-1.84 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.92-2.06 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.11-2.21 (m, 1H,  $CH_2$ ), 3.22-3.32 (m, 2H,  $CH_2N$ ) ppm. **RMN  $^{13}C$**  (150 MHz,  $DCI/D_2O$ ):  $\delta = 19.8$  ( $CH_3$ ), 22.9 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_2$ ), 33.3, 45.9 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $CH_2N$ ), 63.4 (d,  $J = 150.3$  Hz, CP) ppm. **RMN  $^{31}P$**  (243 MHz,  $DCI/D_2O$ ):  $\delta = 17.89$  ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para  $C_5H_{13}NO_3P$   $[M + H]^+$   $m/z$  166.0633; encontrado  $m/z$  166.0671.

### 6.2.21. Preparación del ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46** (vía ión *N*-aciliminio).



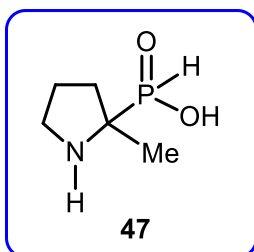
En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitador magnético, se colocaron 0.20 g, 0.23 mL (2.4 mmol) de 2-metilpirrolina **50**, 0.44 g, 0.45 mL (2.6 mmol) de fosfito de trietilo y 5 mL de acetonitrilo anhidro. Posteriormente la mezcla se colocó en baño de hielo y se agregaron gota a gota 0.45 g, 0.38 mL (2.6 mmol) de cloroformiato de bencilo, seguido de la adición cuidadosa de 0.54 g (3.6 mmol) de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C y 2.0 horas a 50 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y agua (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó presión reducida. Posteriormente, se adicionaron cuidadosamente 2.0 mL de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió con 1.0 mL de etanol y se agregaron 2.0 mL de óxido de propileno, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12.0 horas. Finalmente, el sólido se filtró, se lavó sucesivamente con tolueno y etanol y se secó en estufa de vacío a 0.5 atmósferas y 75 °C, obteniendo el ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46** (0.22 g, 55%) como un polvo blanco, p.f. 243-246 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (600 MHz, DCI/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.37 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.76-1.84 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.92-2.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.11-2.21 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.22-3.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** (150 MHz, DCI/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 19.8 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (d,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 33.3, 45.9 (d,  $J$  = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>N), 63.4 (d,  $J$  = 150.3 Hz, CP) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (243 MHz, DCI/D<sub>2</sub>O):

$\delta$  = 17.89 ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>P [M + H]<sup>+</sup>  $m/z$  166.0633; encontrado  $m/z$  166.0671.

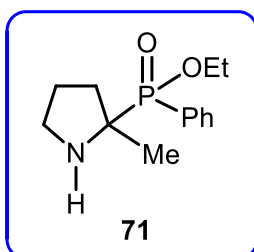
### 6.2.22. Preparación del ácido 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47**.



En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 0.20 g, 0.23 mL (2.4 mmol) de 2-metilpirrolina **50** y 3 mL de acetonitrilo, la mezcla se agitó 5 minutos a temperatura ambiente, y enseguida se adicionaron 0.17 g, 0.28 mL (2.6 mmol) de una disolución de ácido fosfínico al 60% en agua. Posteriormente el matraz se colocó dentro un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 5.0 horas. El sólido obtenido se filtró, se lavó sucesivamente con acetonitrilo a 10 °C y se secó en estufa de vacío a 0.5 atmósferas y 75 °C, obteniendo el ácido 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47** (0.26 g, 73%) como un sólido amarillo, p.f. 211-214 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.44 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.81-1.92 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.02-2.30 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 3.31-3.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 6.90 (d,  $J$  = 531.4 Hz, 1H, HP) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 17.3 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (d,  $J$  = 5.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 31.3, 45.7, 64.1 (d,  $J$  = 95.8 Hz, CP) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (243 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 24.88 ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>P [M + H]<sup>+</sup>  $m/z$  150.0684; encontrado  $m/z$  150.0811.

### 6.2.23. Preparación del 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfinato de etilo **71**.

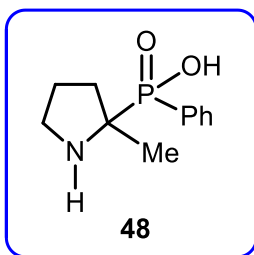


En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitador magnético, se colocaron 0.20 g, 0.23 mL (2.4 mmol) de 2-metilpirrolina **50**, 30 mg (0.2 mmol) de ácido fenilborónico y 3 mL de acetonitrilo, la mezcla se agitó 5 minutos a temperatura ambiente y enseguida se agregaron 0.45 g, 0.40 mL (2.6 mmol) de fenilfosfinato de etilo, después el matraz se colocó dentro de un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 8.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (95:05) como eluyente, obteniendo el 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfinato de etilo **71** (0.49 g, 80%) como un aceite amarillo. Las señales del diastereoisómero se denotan con un asterisco.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.26-1.41 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.55-1.88 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 2.21-2.39 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.86-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.68 (a, 1H, NH), 3.92-4.03 (m, 1H,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11-4.22 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.36-7.58 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.69-7.91 (m, 2H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 16.5 (d, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.6\* (d, *J* = 6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.6\* (d, *J* = 8.1 Hz, CCH<sub>3</sub>), 23.1 (d, *J* = 7.8 Hz, CCH<sub>3</sub>), 25.0\* (d, *J* = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 25.2 (d, *J* = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 33.9\* (d, *J* = 4.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 34.2 (d, *J* = 3.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 46.8\* (d, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 47.0 (d, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 61.4 (d, *J* = 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>N), 61.43\* (d, *J* = 118.6 Hz, CP), 61.7\* (d, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>N), 61.8 (d, *J* = 116.1 Hz, CP), 128.1 (d, *J* = 12.9 Hz), 128.4 (d, *J* = 13.6 Hz), 128.5 (d, *J* = 13.0 Hz), 130.2\* (d, *J* = 11.5 Hz), 132.4\* (d, *J* = 2.6 Hz), 132.6 (d, *J* = 2.7 Hz), 133.2 (d, *J* = 9.3 Hz), 133.4 (d, *J* = 9.1 Hz) ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 43.77\*, 44.31 ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>P [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 254.1310; encontrado *m/z* 254.1404.

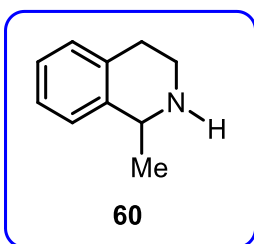
#### 6.2.24. Preparación del ácido 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico **48**.



En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 0.40 g (1.6 mmol) del 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfinato de etilo **71**, el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron cuidadosamente 3.0 mL de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo se disolvió con 1.0 mL de etanol y se agregaron 2.0 mL de óxido de propileno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12.0 horas. Finalmente el producto se filtró, se lavó sucesivamente con etanol y se secó en estufa de vacío a 0.5 atmósferas y 75 °C, obteniendo el ácido 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínico **48** (0.33 g, 93%) como un polvo blanco, p.f. 226-228 °C.

**RMN** <sup>1</sup>H (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.82-1.89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.98-2.06 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.07-2.16 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.35-2.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7.53-7.59 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.60-7.66 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.75-7.81 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (150 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 19.6 (d, *J* = 4.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 22.6 (d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 32.6, 45.9 (d, *J* = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>N), 65.6 (d, *J* = 101.2 Hz, CP), 128.7, 128.8, 132.29, 132.31, 132.48, 132.53 ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (243 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 27.54 ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>P [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 226.0997; encontrado *m/z* 226.0991.

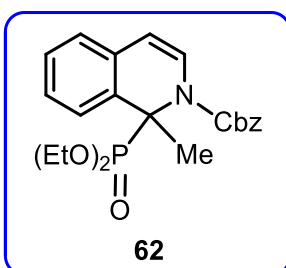
### 6.2.25. Preparación de la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **60**.



En un matraz redondo de 20 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.20 g, 0.19 mL (1.39 mmol) de 1-metilisoquinolina **49** y 3 mL de ácido acético. Posteriormente a la mezcla se adicionaron lentamente 0.21 g (5.59 mmol) de borohidruro de sodio, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se colocó sobre un baño de hielo y se agregó una disolución de NaOH al 30%, el producto se extrajo con cloroformo (2 X 10 mL), la fase orgánica se lavó con agua (5 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniendo la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **60** (60 mg, 28%) como un aceite amarillo.

**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (a, 1H, NH), 2.65-2.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.95-3.10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.20-3.34 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4.11 (c, *J* = 6.6 Hz, 1H, CHN), 6.98-7.20 (m, 4H, H<sub>arom</sub>) ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 148.1126; encontrado *m/z* 148.1132.

### 6.2.26. Preparación del 2-benciloxycarbonil-1-metilisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **62**.



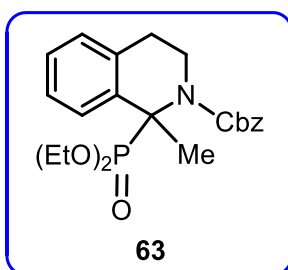
En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitador magnético, se colocaron 0.20 g, 0.19 mL (1.40 mmol) de 1-metilisoquinolina **49**, 0.24 g, 0.25 mL (1.47 mmol) de fosfito de trietilo y 3 mL de acetonitrilo anhidro. Posteriormente el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron gota a gota 0.25 g, 0.21 mL (1.47 mmol) de cloroformiato de bencilo, seguido de la adición cuidadosa de 0.31 g (2.10 mmol) de yoduro de sodio, la mezcla se dejó en agitación por 5 minutos a 25 °C y después a 50 °C durante 4.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 2.5 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y agua (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por



cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:Hex (50:50) como eluyente, obteniendo el 2-benciloxicarbonil-1-metilisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **62** (0.33 g, 57%) como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.08 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.17 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.44 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 3H, CCH<sub>3</sub>), 3.57-3.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.79-3.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.87-3.95 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.99-4.09 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 5.17 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.24 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.65 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, CH=CHN), 6.89-6.94 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.02 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, CH=CHN), 7.13-7.20 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.29-7.48 (m, 6H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.3 (d,  $J$  = 5.5 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 16.4 (d,  $J$  = 5.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 23.4 (d,  $J$  = 3.2 Hz, CCH<sub>3</sub>), 62.8 (d,  $J$  = 149.5 Hz, CP), 63.09 (d,  $J$  = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>O), 63.13 (d,  $J$  = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>O), 68.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 107.4 (CH=CHN), 124.8 (d,  $J$  = 2.6 Hz), 126.9 (d,  $J$  = 2.8 Hz), 127.1, 127.34, 127.37, 128.2, 128.3 (CH=CHN), 128.33, 128.35, 128.6, 130.9 (d,  $J$  = 3.6 Hz), 132.1 (d,  $J$  = 2.4 Hz), 135.9, 153.0 (C=O) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.98 ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup>  $m/z$  416.1627; encontrado  $m/z$  416.1583.

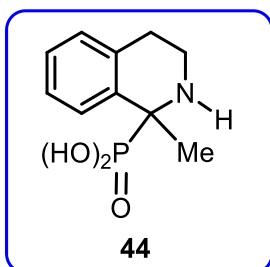
6.2.27. Preparación del 2-benciloxicarbonil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **63**.



En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitador magnético, se colocaron 0.20 g (0.48 mmol) de 2-benciloxicarbonil-1-metilisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **62** y 5 mL de diclorometano anhidro, el matraz se sumergió sobre un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron lentamente 0.45 g, 0.62 mL (3.85 mmol) de hidruro de trietilsilano, y se agregaron gota a gota 0.44 g, 0.29 mL (3.85 mmol) de ácido trifluoroacético, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:Hex (50:50) como eluyente, obteniendo el 2-benciloxicarbonil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **63** (0.18 g, 88%) como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.21 (d, *J* = 15.8 Hz, 3H, CCH<sub>3</sub>), 2.72-2.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.88-2.98 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.58-3.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.68-3.78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.91-4.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.06-4.15 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.31-4.38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 5.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.22 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.05-7.25 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.25-7.46 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.73-7.80 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.3 (d, *J* = 5.4 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 16.5 (d, *J* = 5.7 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 27.5 (CCH<sub>3</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 42.5 (CH<sub>2</sub>N), 62.2 (d, *J* = 148.6 Hz, CP), 62.96 (d, *J* = 8.1 Hz, CH<sub>2</sub>O), 63.03 (d, *J* = 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>O), 67.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 126.33, 126.35, 126.7 (d, *J* = 2.6 Hz), 127.95, 127.98, 128.28, 128.30, 128.5, 128.6, 135.4 (d, *J* = 6.8 Hz), 136.7, 137.1, 155.2 (C=O) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (243 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 25.28 ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 418.1783; encontrado *m/z* 418.1818.

#### 6.2.28. Preparación del ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **44**.

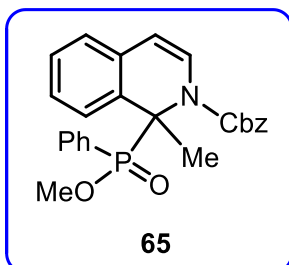


En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 0.10 g (0.24 mmol) del 2-benciloxycarbonil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **63**, el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionó 1.0 mL de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8.0 h. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió con 0.5 mL de etanol y se adicionó 1.0 mL de óxido de propileno, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12.0 horas. Finalmente, el sólido obtenido se filtró, se lavó sucesivamente con tolueno y etanol y seco en estufa de vacío a 0.5 atmósferas y 75 °C, obteniéndose el ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **44** (50 mg, 92%) como un sólido blanco, p.f. 246-248 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DCl/D<sub>2</sub>O): δ = 1.0 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H, CCH<sub>3</sub>), 2.14-2.25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.25-2.41 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.59-2.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 2.79-2.88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 6.33-6.39 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.39-6.46 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.53-6.60 (m, 1H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DCl/D<sub>2</sub>O): δ = 21.5 (CCH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 38.0 (CH<sub>2</sub>N), 57.5 (d, *J* = 147.6 Hz, CP), 125.3, 126.4, 127.6, 128.7, 129.6 (d, *J* = 2.2 Hz), 130.3

(d,  $J = 4.8$  Hz) ppm. **RMN**  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 15.15$  ppm. **HRMS** [FAB $^+$ ]: calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$   $m/z$  228.0790; encontrado  $m/z$  228.0914.

6.2.29. Preparación del 2-benciloxycarbonil-1-metilisoquinolin-1-fenilfosfinato de metilo **65**.



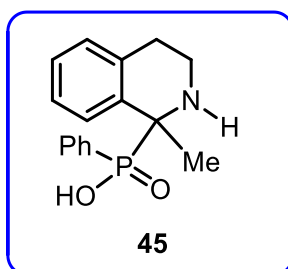
En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitador magnético, se colocaron 0.20 g, 0.19 mL (1.40 mmol) de 1-metilisoquinolina **49**, 0.25 g, 0.23 mL (1.47 mmol) de dimetil fenilfosfonita y 3 mL de acetonitrilo anhidro, el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron gota a

gota 0.25 g, 0.21 mL (1.47 mmol) de cloroformiato de bencilo y se colocaron cuidadosamente 0.31 g (2.10 mmol) de yoduro de sodio, la mezcla de reacción se agitó por 5 minutos y posteriormente el matraz colocó dentro de un baño de aceite a 50 °C y se agitó durante 8.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el matraz se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 2.5 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y agua (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de AcOEt:Hex (50:50) como eluyente, obteniendo el 2-benciloxycarbonil-1-metilisoquinolin-1-fenilfosfinato de metilo **65** (0.34 g, 56%) como un aceite amarillo. Las señales del rotámetro minoritario se denotan con un asterisco.

**RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.43^*$  (d,  $J = 13.9$  Hz, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 2.46 (d,  $J = 13.4$  Hz, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 3.37 $^*$  (d,  $J = 10.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.67 (d,  $J = 10.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.76 $^*$  (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.90 $^*$  (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.14 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.25 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.14 $^*$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHN}$ ), 5.54 $^*$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHN}$ ), 6.61-6.66 / 6.84-6.89 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHN}$ ), 6.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHN}$ ), 7.06-7.28 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.28-7.62 (m, 9H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.8^*$  (d,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CCH}_3$ ), 23.1 (d,  $J = 3.2$  Hz,  $\text{CCH}_3$ ), 51.9 $^*$  (d,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52.4 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 64.9 $^*$  (d,  $J = 101.0$  Hz, CP), 65.2 (d,  $J = 100.0$  Hz, CP), 67.9 $^*$  ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 68.1

(CH<sub>2</sub>Ph), 107.0 (CH=CHN), 108.1\* (CH=CHN), 124.6 (d, *J* = 2.1 Hz), 124.9\* (d, *J* = 2.0 Hz), 126.84, 126.90, 126.92\*, 127.03, 127.06\*, 127.41, 127.44\* 127.63, 127.72 (CH=CHN), 127.79, 127.82\*, 127.97\* (CH=CHN), 128.06, 128.2, 128.27\*, 128.31 (d, *J* = 3.1 Hz), 138.35, 128.4\* (d, *J* = 2.7 Hz), 128.5\*, 128.6, 129.1\*, 129.6, 130.9 (d, *J* = 3.5 Hz), 131.2\* (d, *J* = 3.0 Hz), 132.1 (d, *J* = 2.7 Hz), 132.2\* (d, *J* = 2.7 Hz), 132.8\*, 132.84, 132.88\*, 132.92, 135.7\*, 136.0, 152.7\* (C=O), 153.2 (C=O) ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 38.67, 40.74\* ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>P [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 434.1521; encontrado *m/z* 434.1518.

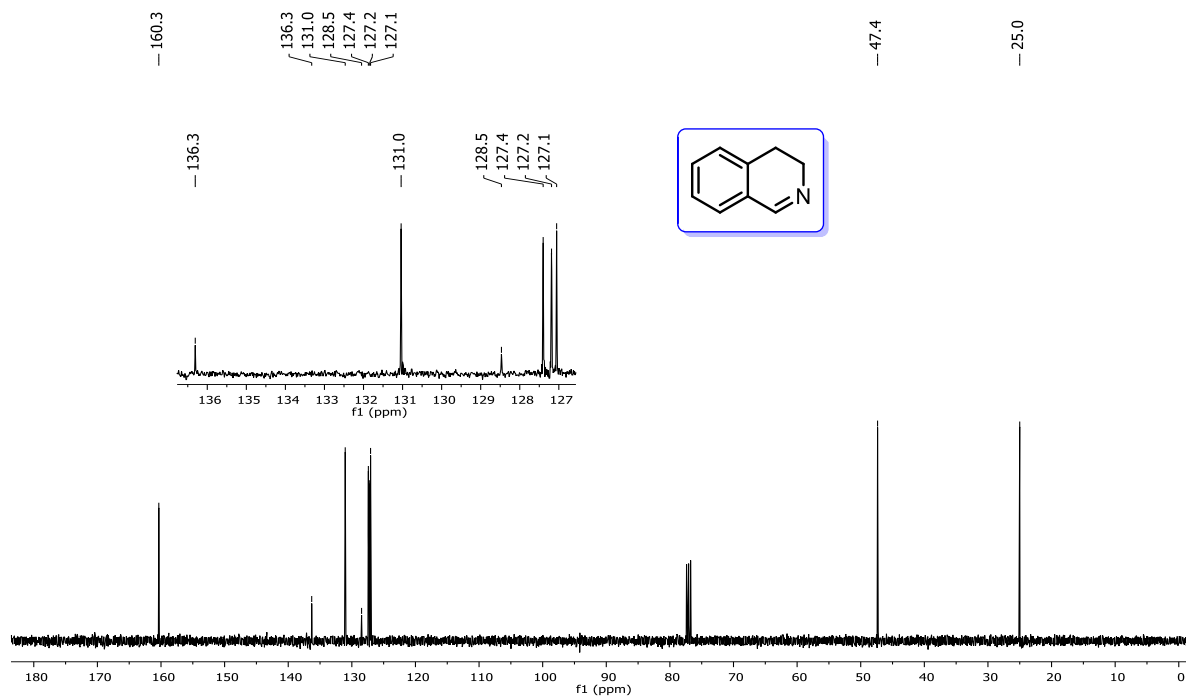
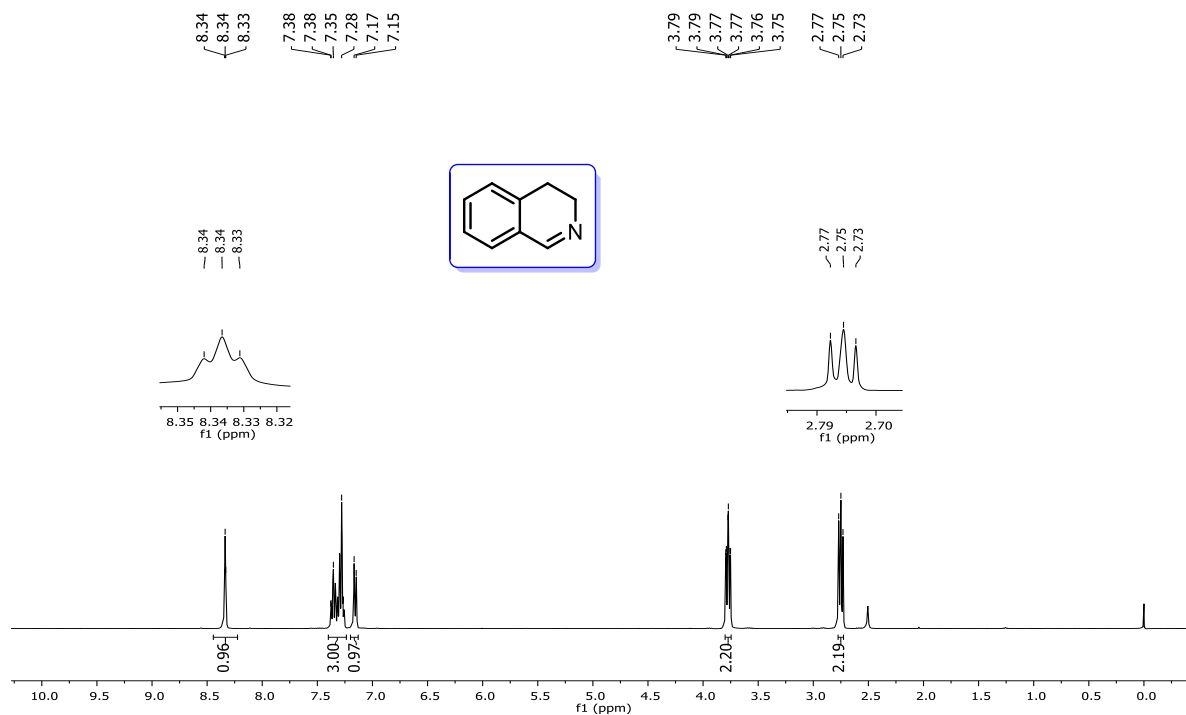
#### 6.2.30. Preparación del ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45**.



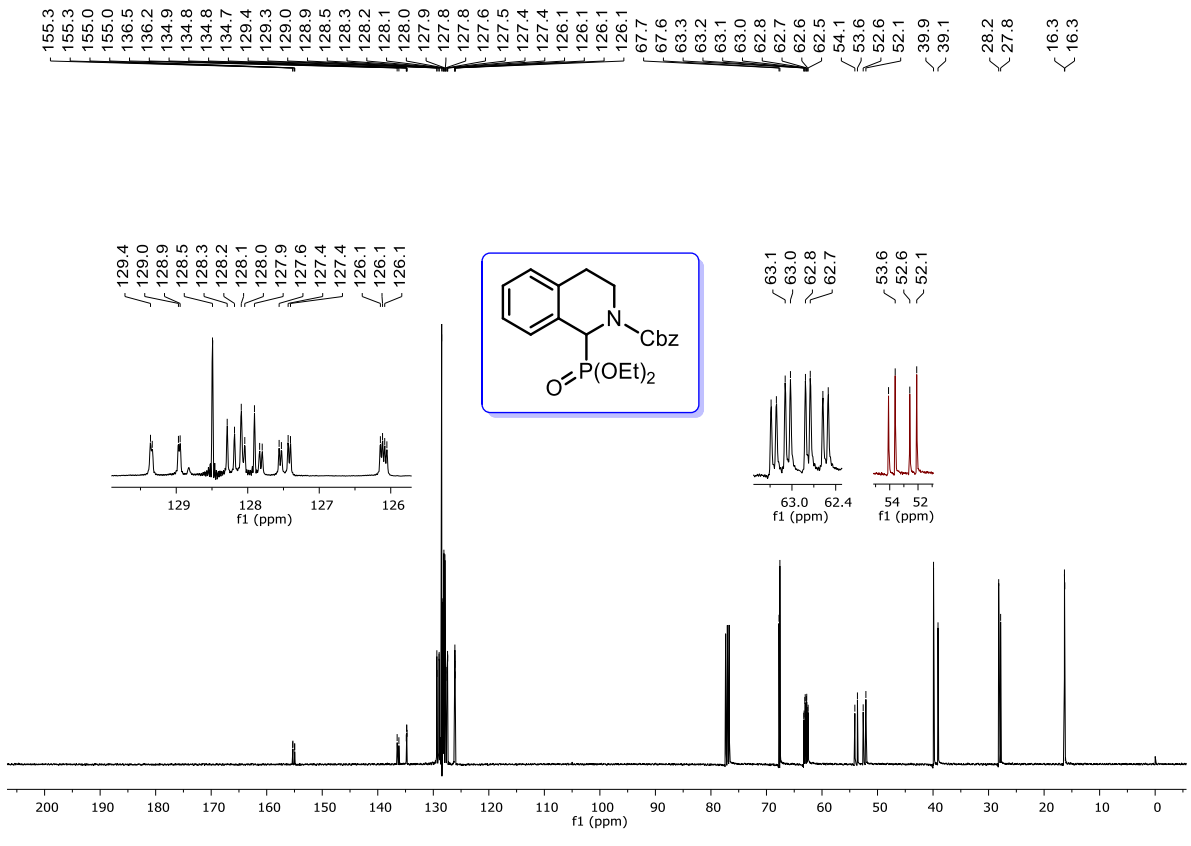
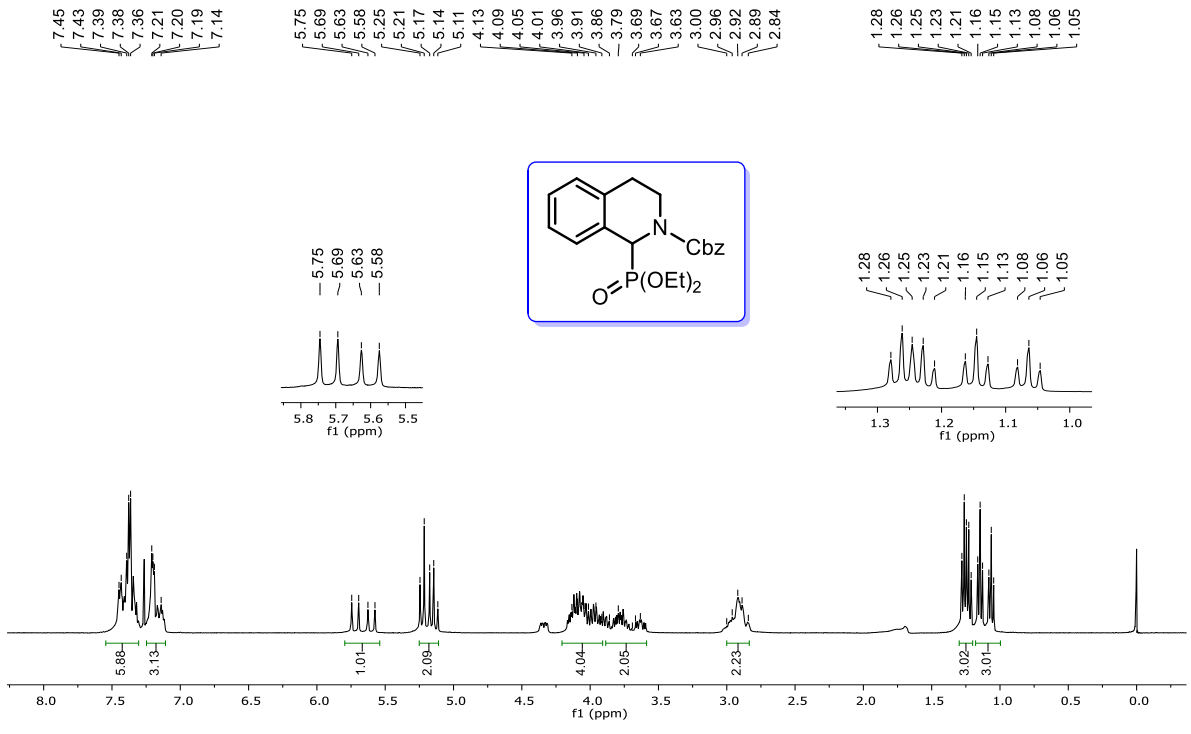
En un matraz redondo de 20 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 0.20 g (0.46 mmol) del 2-benciloxicarbonil-1-metilisoquinolin-1-fenilfosfinato de metilo **65** y 5 mL de diclorometano anhidro, el matraz se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron lentamente 0.64 g, 0.88 mL (5.52 mmol) de hidruro de trietilsilano, posteriormente se agregaron gota a gota 0.63 g, 0.42 mL (5.52 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36.0 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, los volátiles se evaporaron a presión reducida y el sólido obtenido se filtró, se lavó sucesivamente con etanol y se secó en estufa de vacío a 0.5 atmósferas y 75 °C, obteniendo el ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45** (50 mg, 37%) como un sólido blanco, p.f. 236-239 °C.

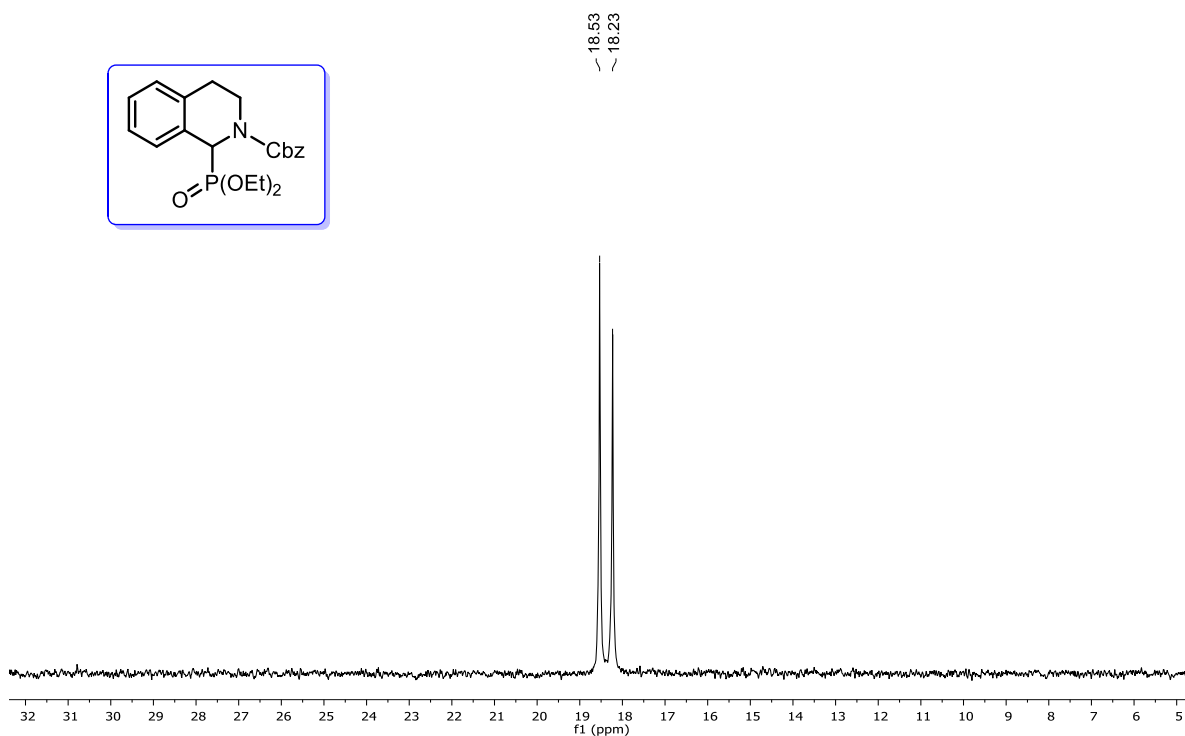
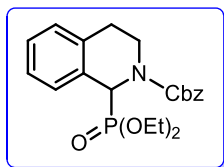
**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, DCl/D<sub>2</sub>O): δ = 1.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.86-2.06 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.12-2.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.28 (a, 1H, NH), 2.48-2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 6.26-6.38 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.39-6.47 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.56-6.86 (m, 6H, H<sub>arom</sub>) ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>P [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 288.1153; encontrado *m/z* 288.1176.

## 7. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ y $^{31}\text{P}$ de los compuestos obtenidos

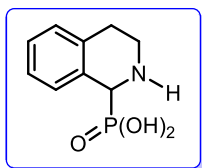
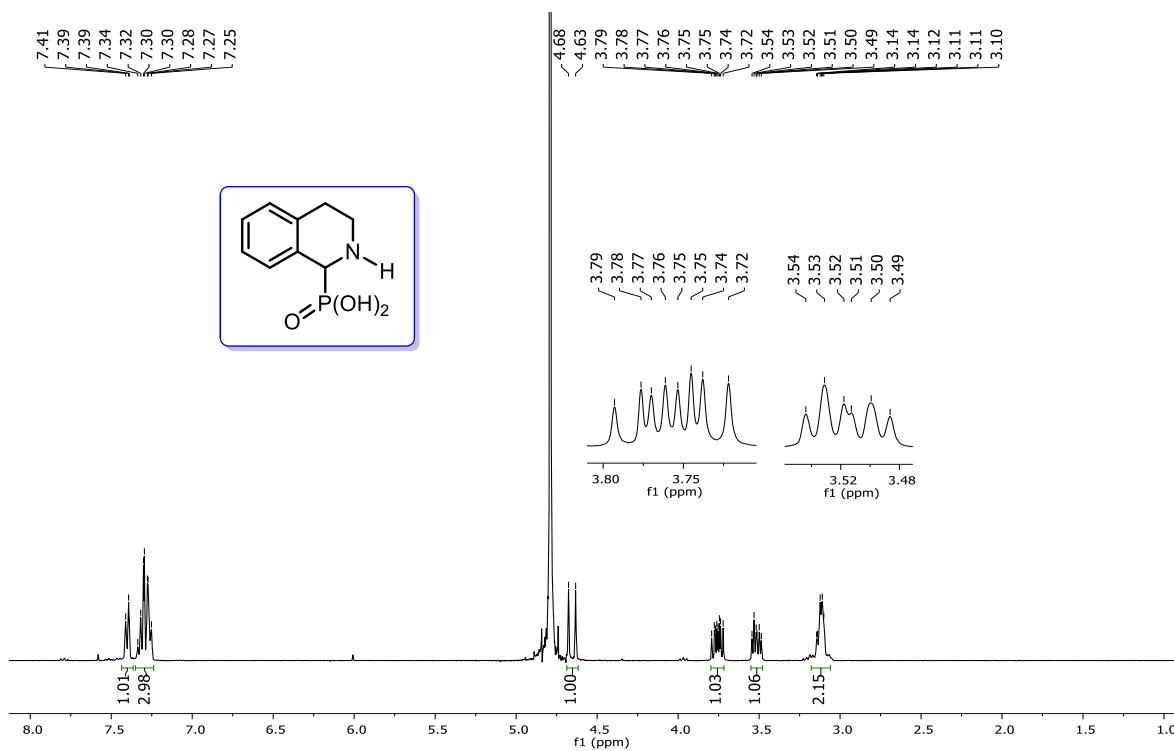


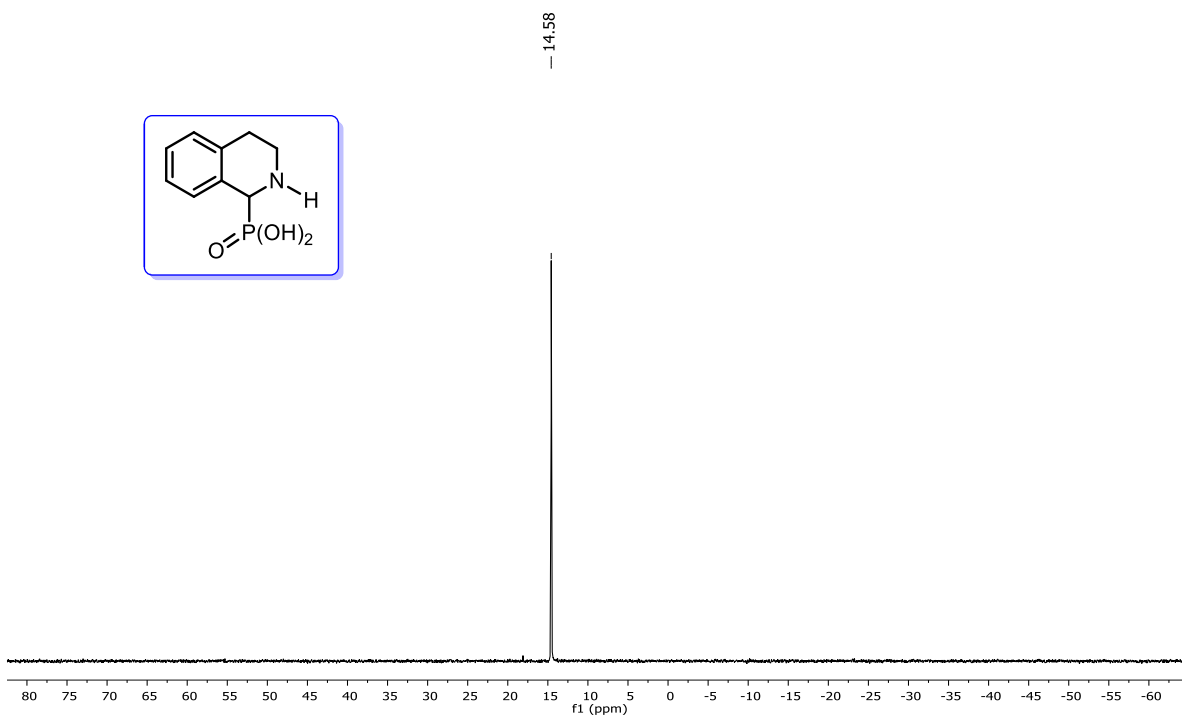
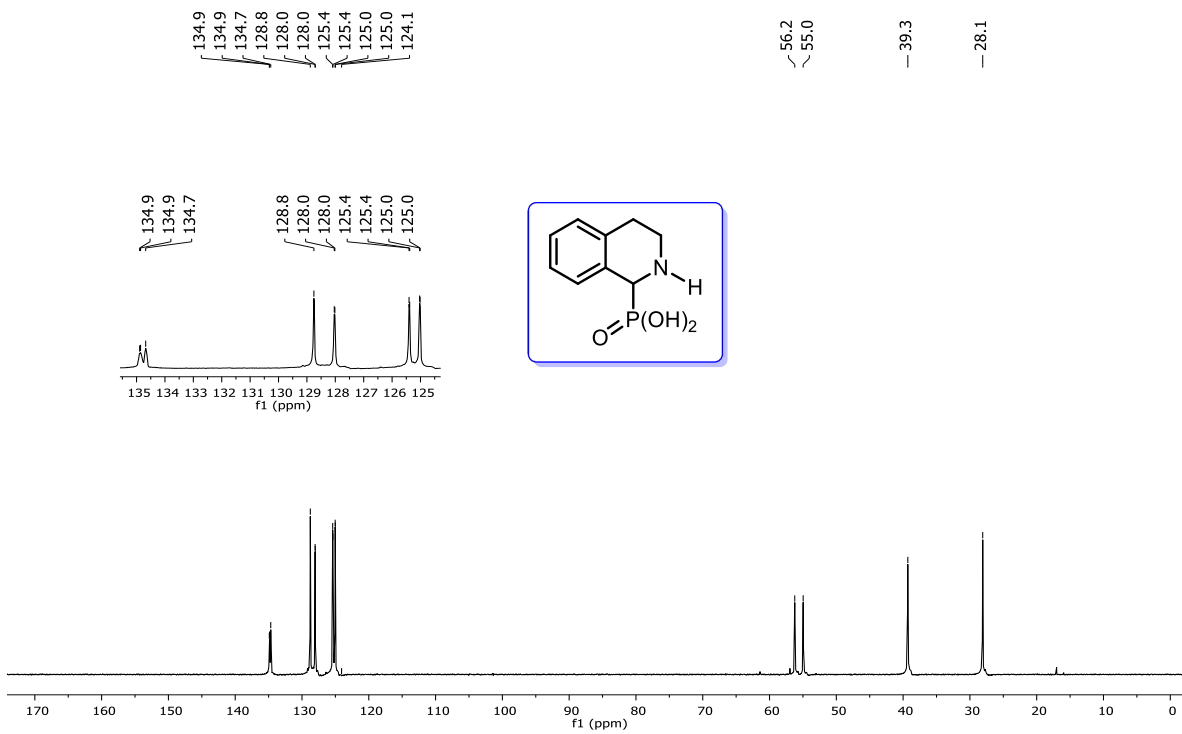
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la 3,4-dihidroisoquinolina **41**.





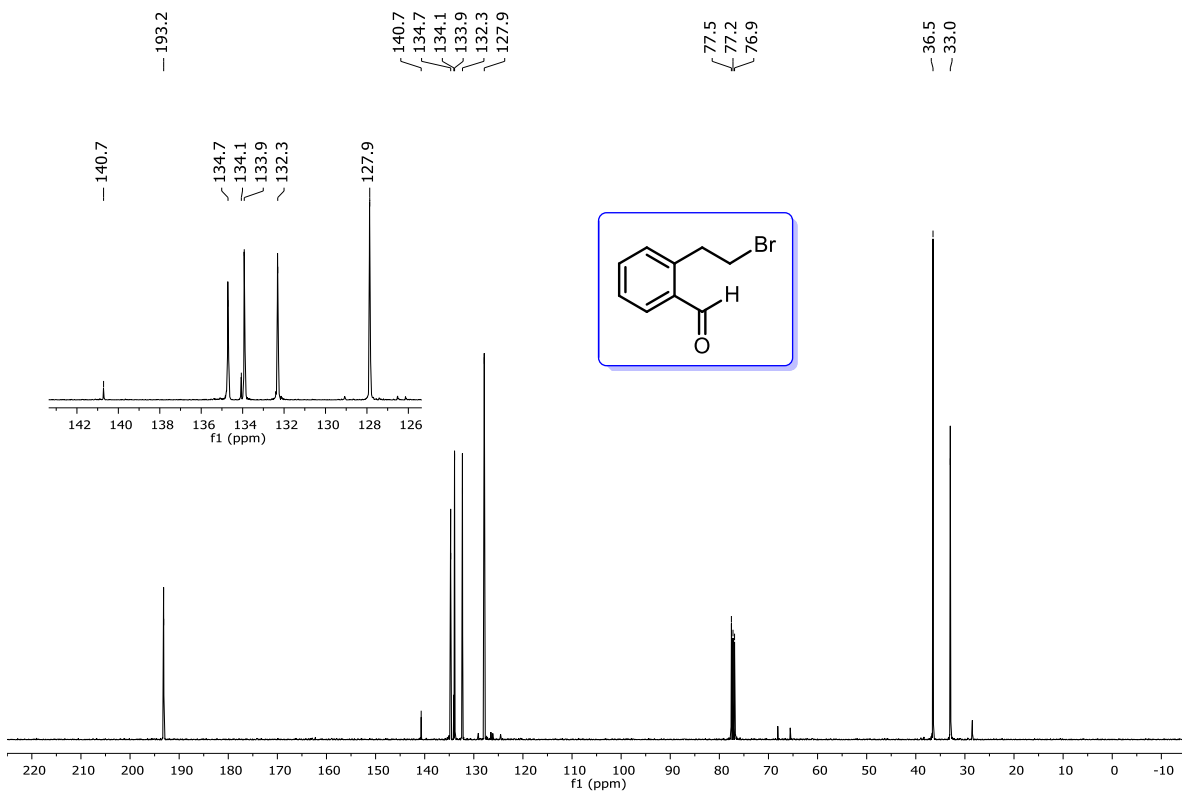
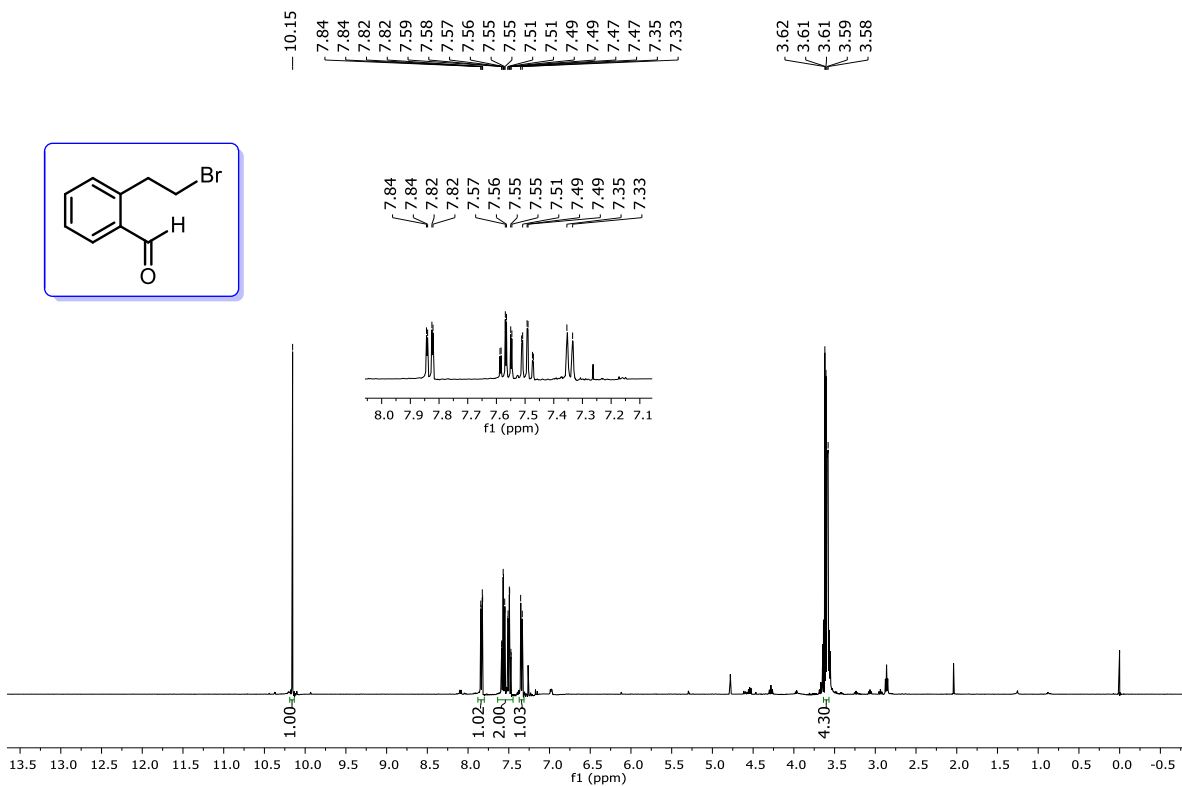
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{31}\text{P}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-benciloxycarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **35**.



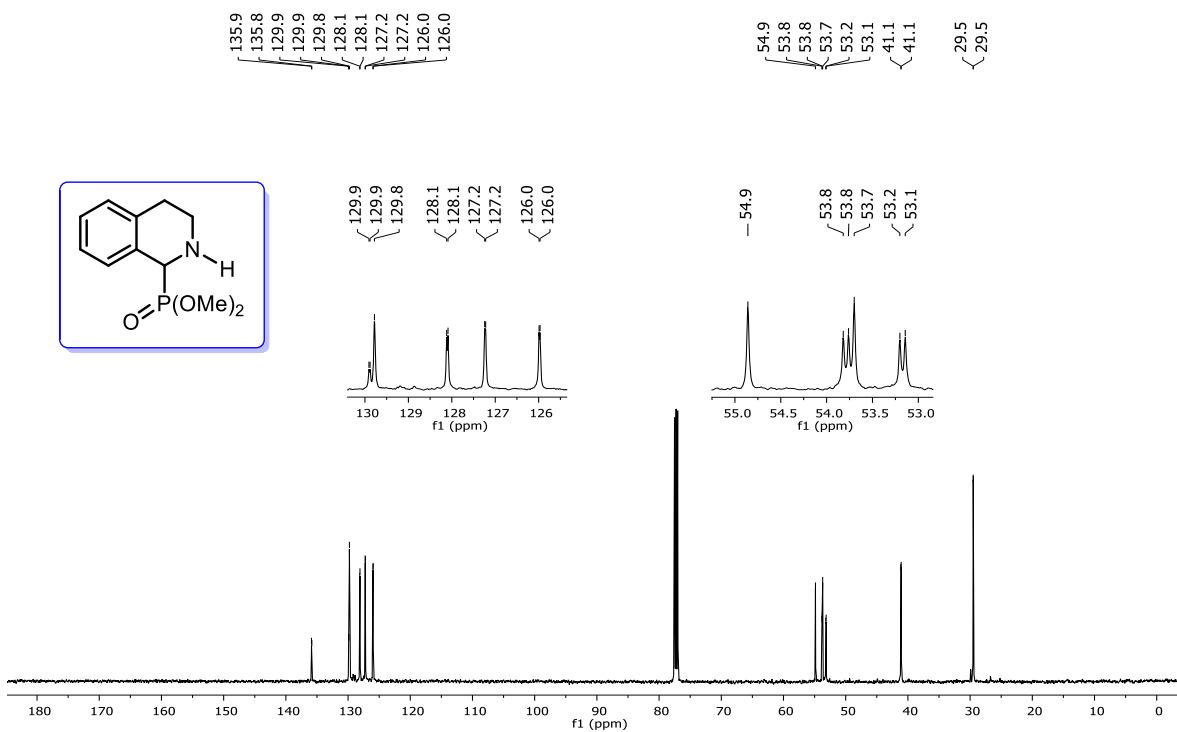
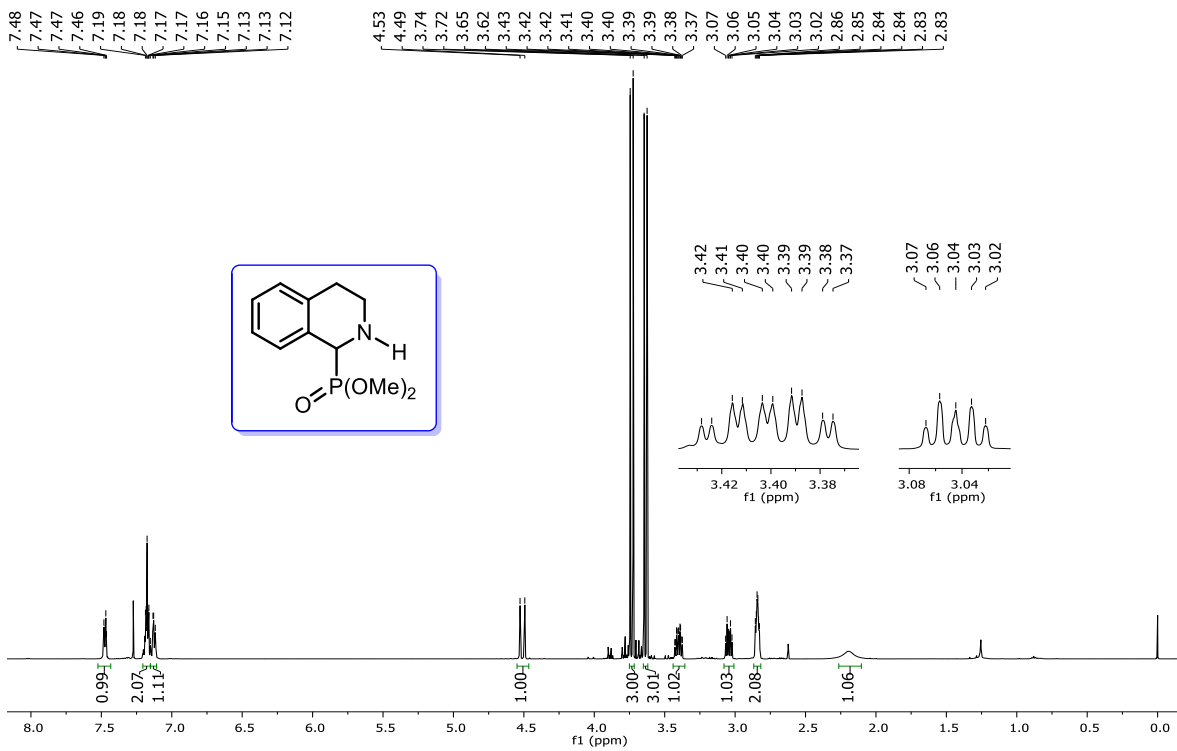


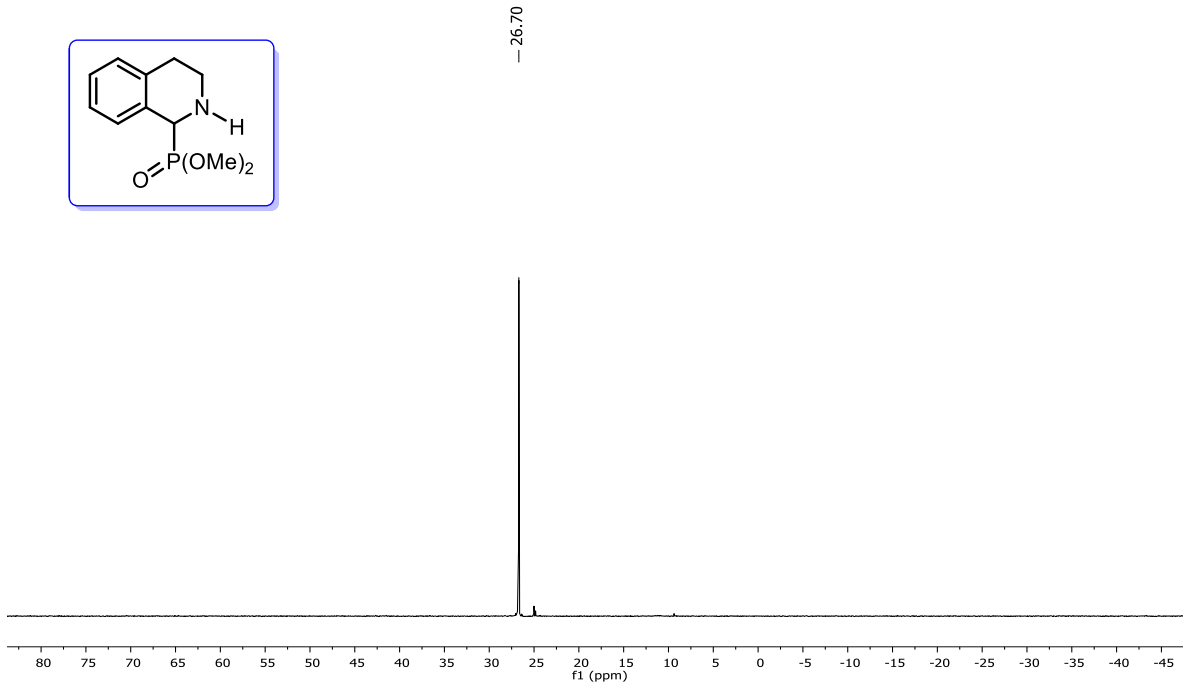
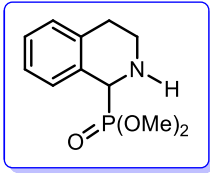
Espectros de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O), <sup>13</sup>C (100 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O) y <sup>31</sup>P (81 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O) del ácido 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfónico **1**.





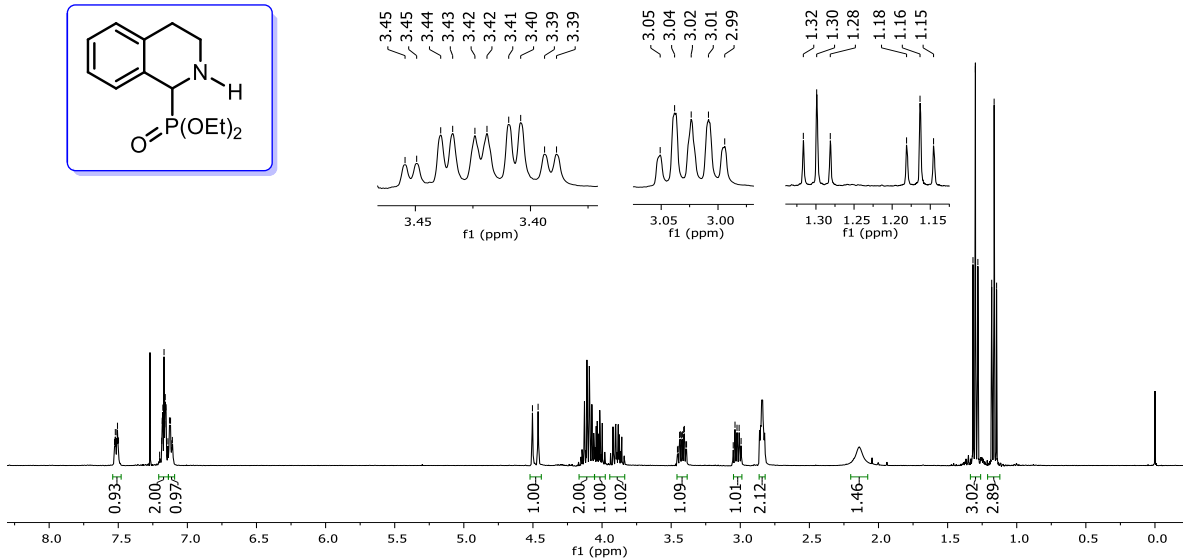
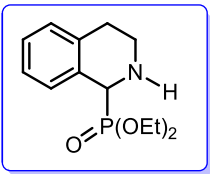
Espectros de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del 2-(2-bromoetil)-benzaldehído **37**.

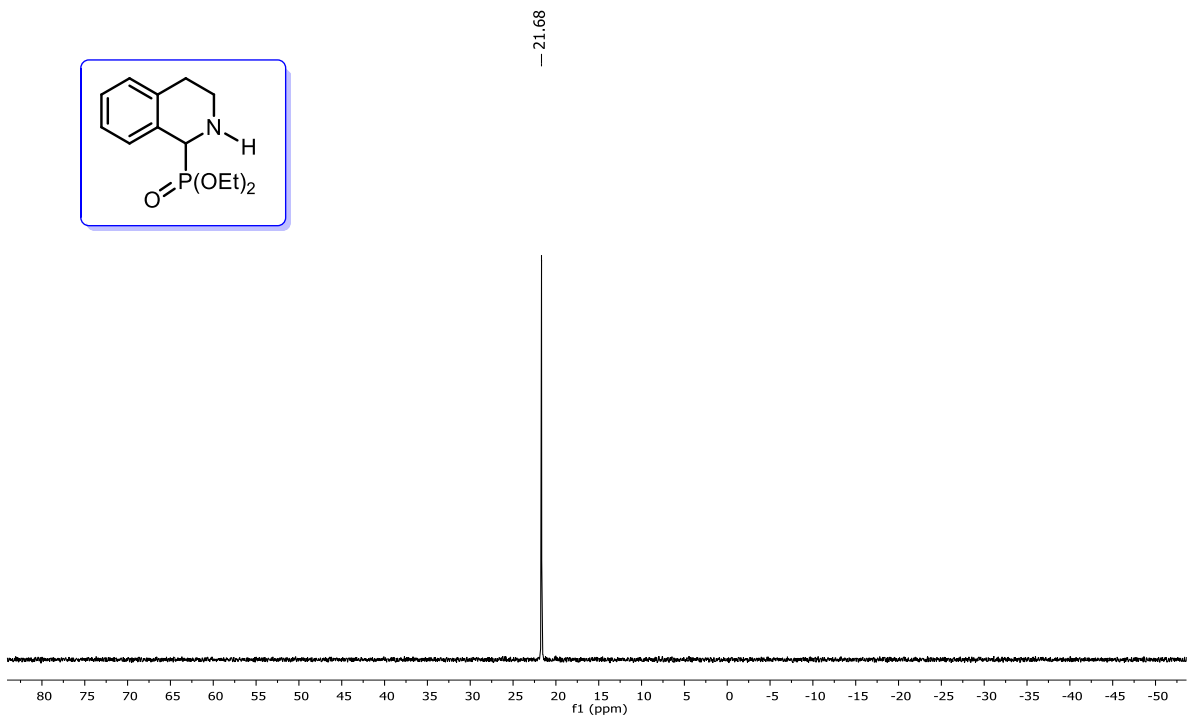
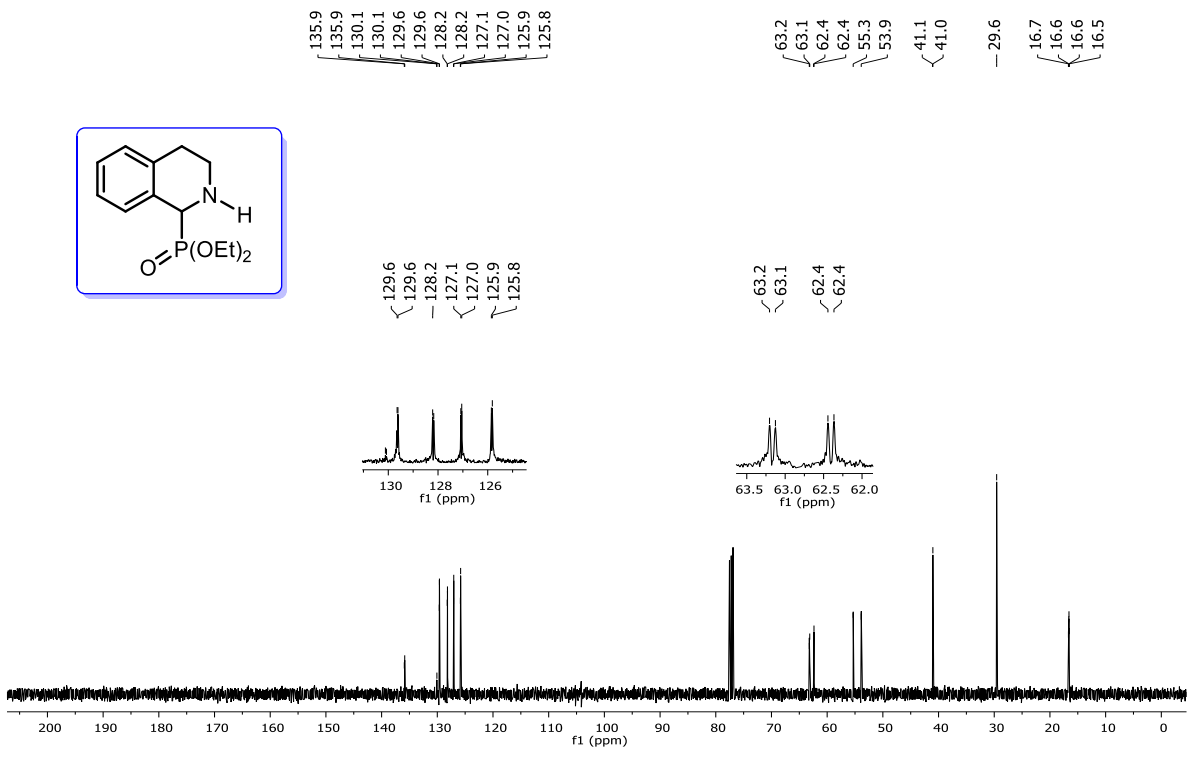




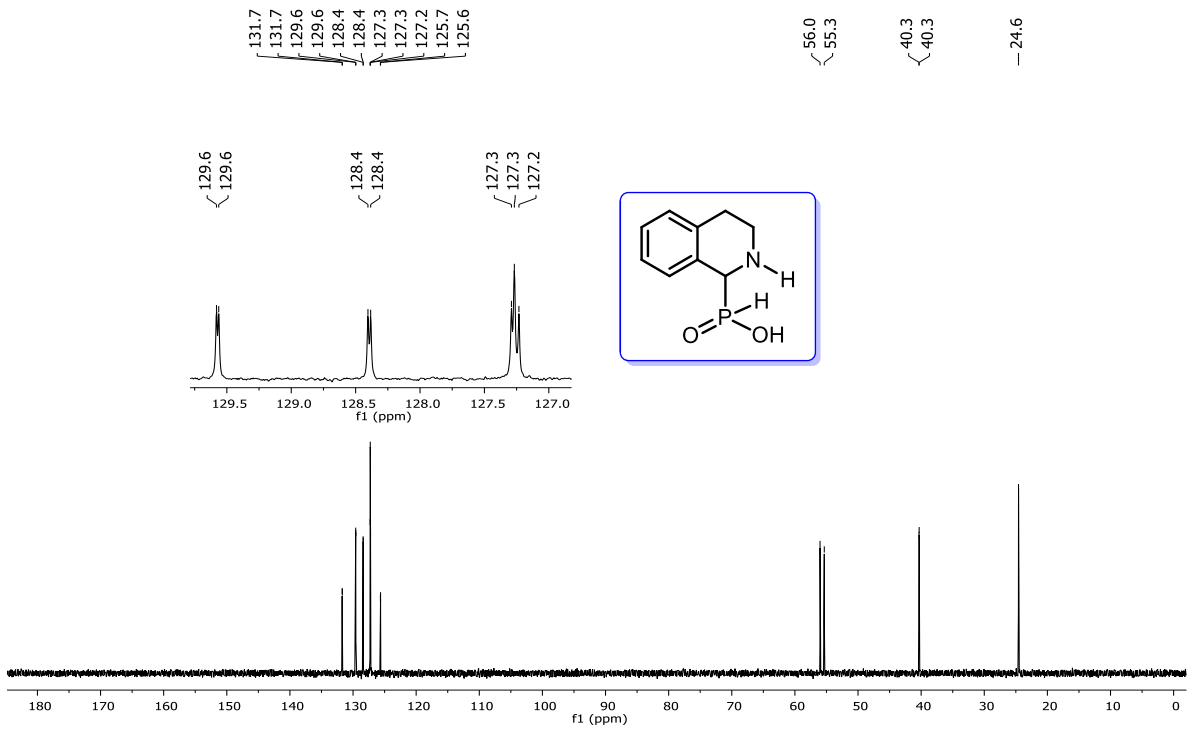
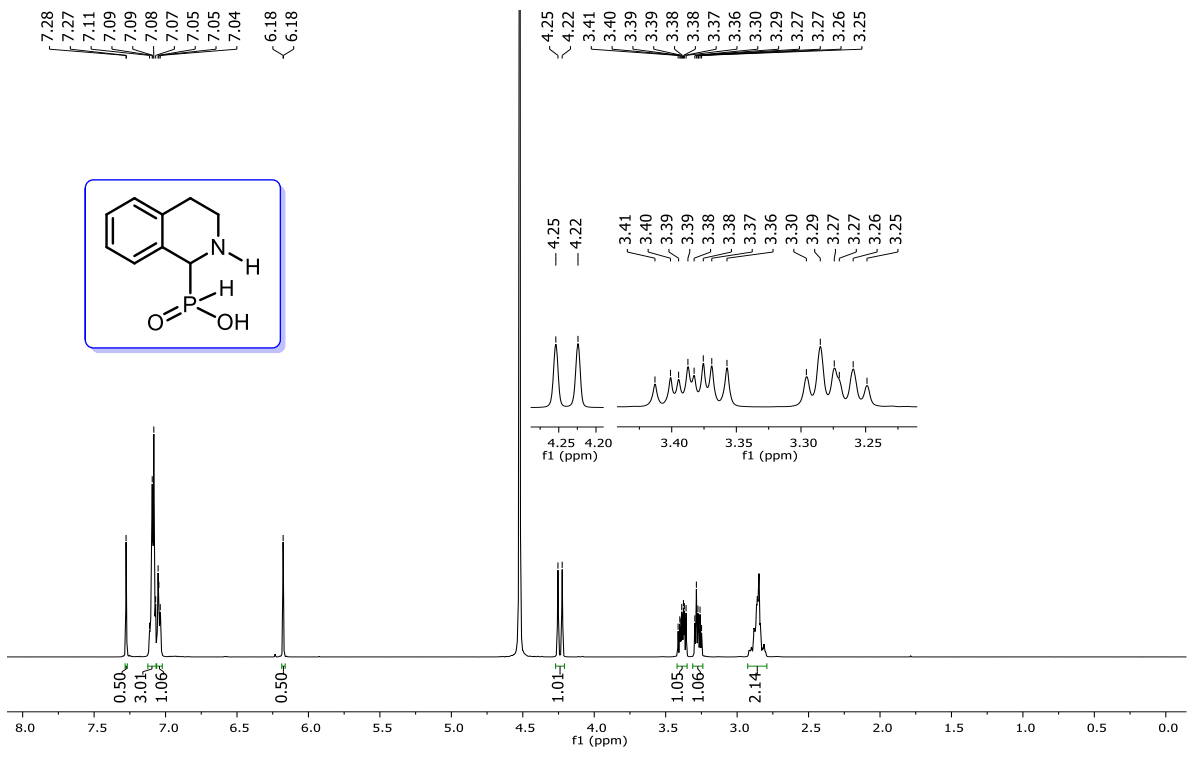
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dimetilo **39**.

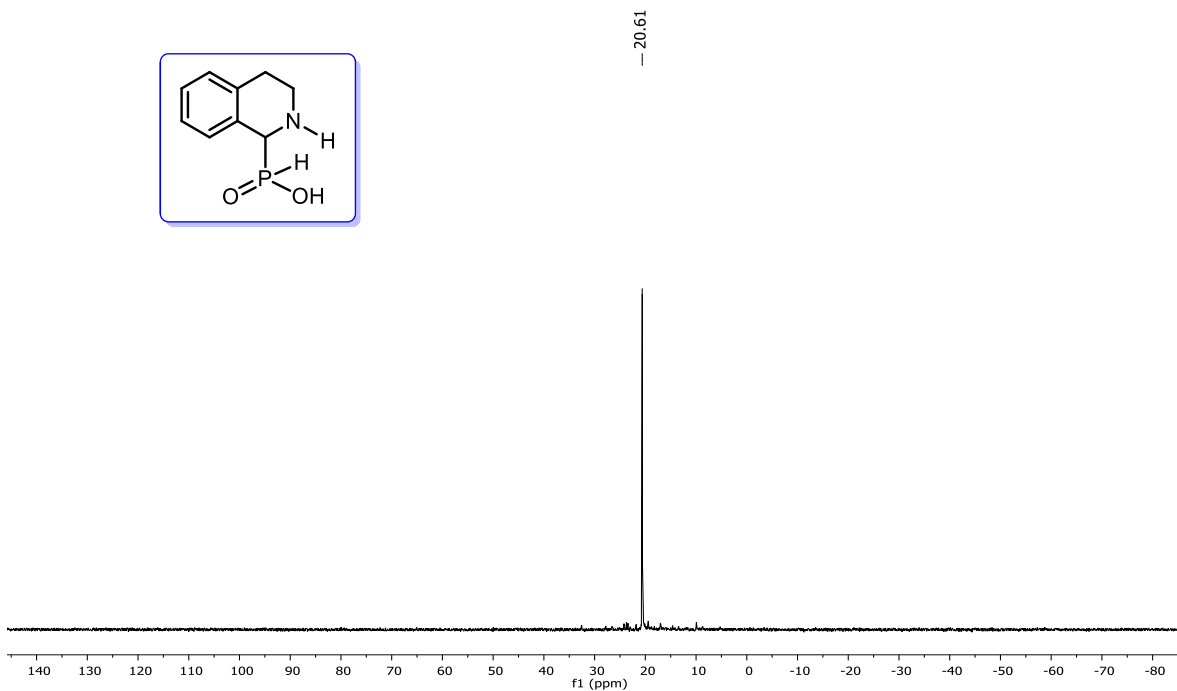
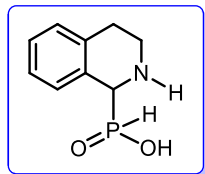
7.53, 7.52, 7.51, 7.50, 7.20, 7.19, 7.18, 7.17, 7.16, 7.15, 7.14, 7.13, 7.12, 7.11, 7.11, 4.50, 4.46, 3.45, 3.44, 3.43, 3.42, 3.41, 3.40, 3.39, 3.39, 3.42, 3.41, 3.40, 3.39, 3.39, 3.05, 3.04, 3.02, 3.01, 2.99, 1.32, 1.30, 1.28, 1.18, 1.16, 1.15



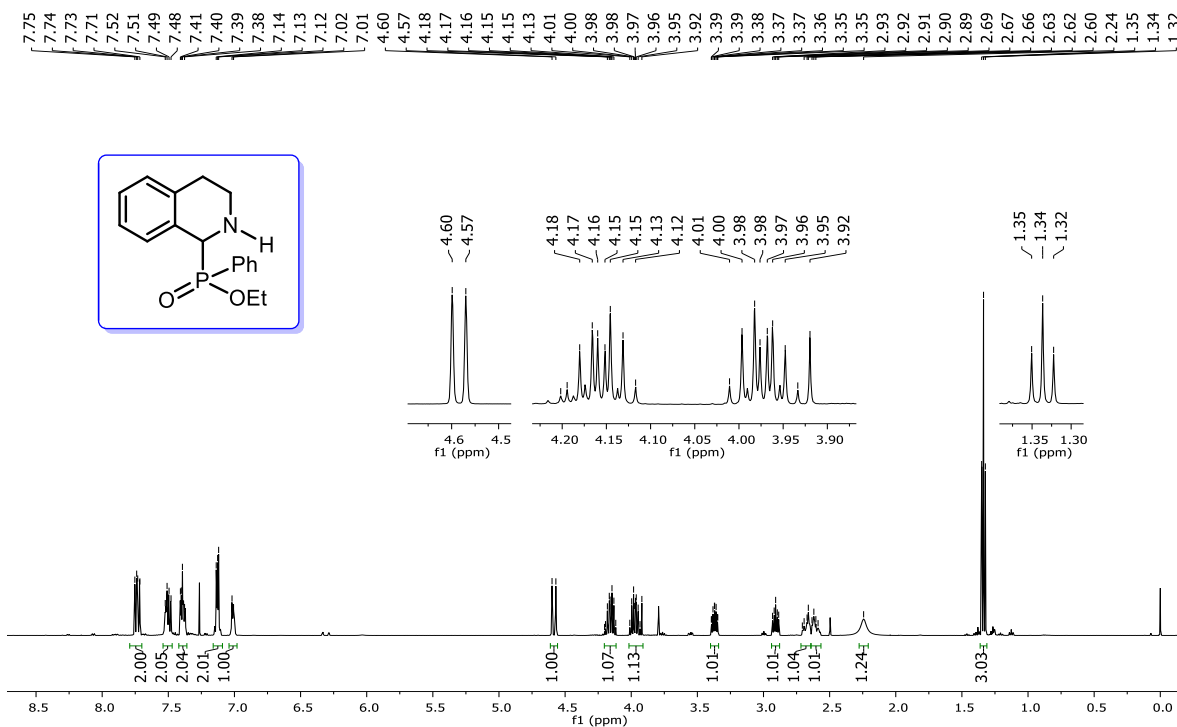


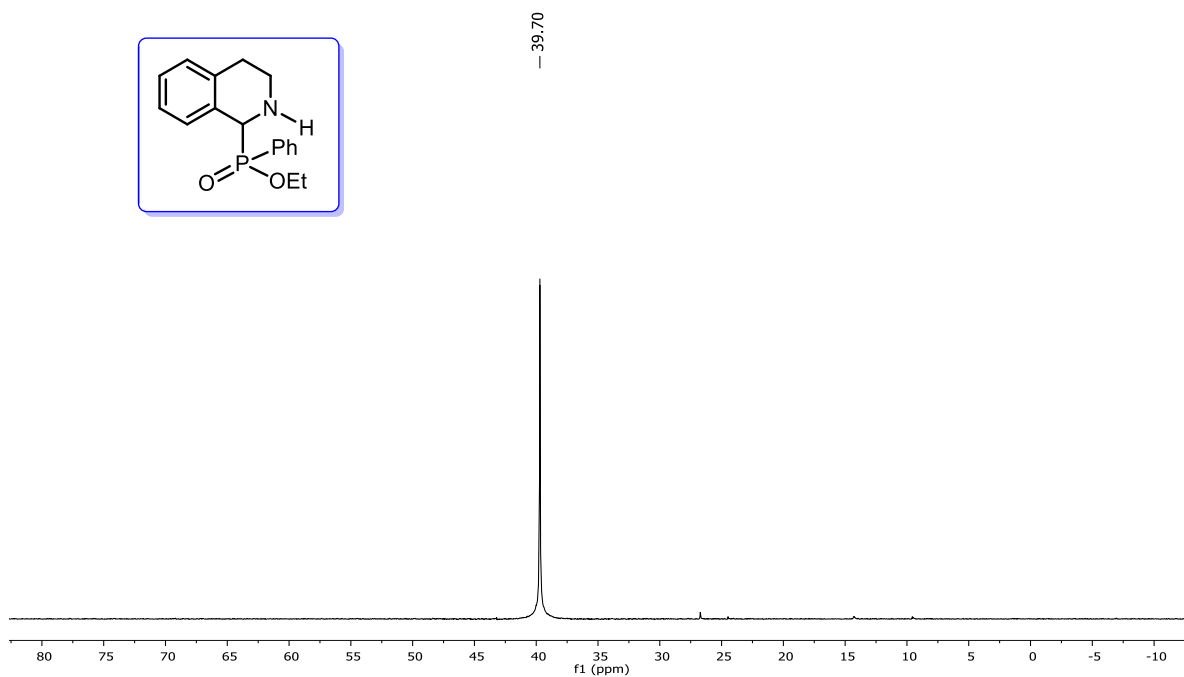
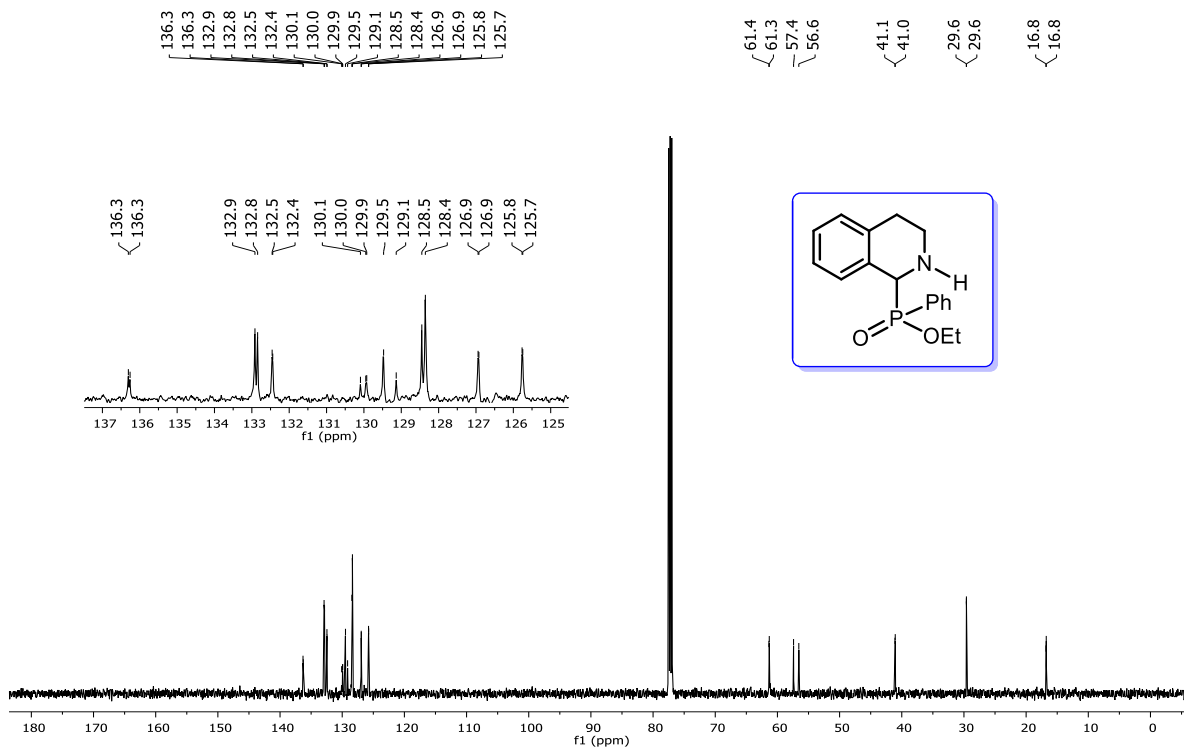
Espectros de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y <sup>31</sup>P (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **43**.





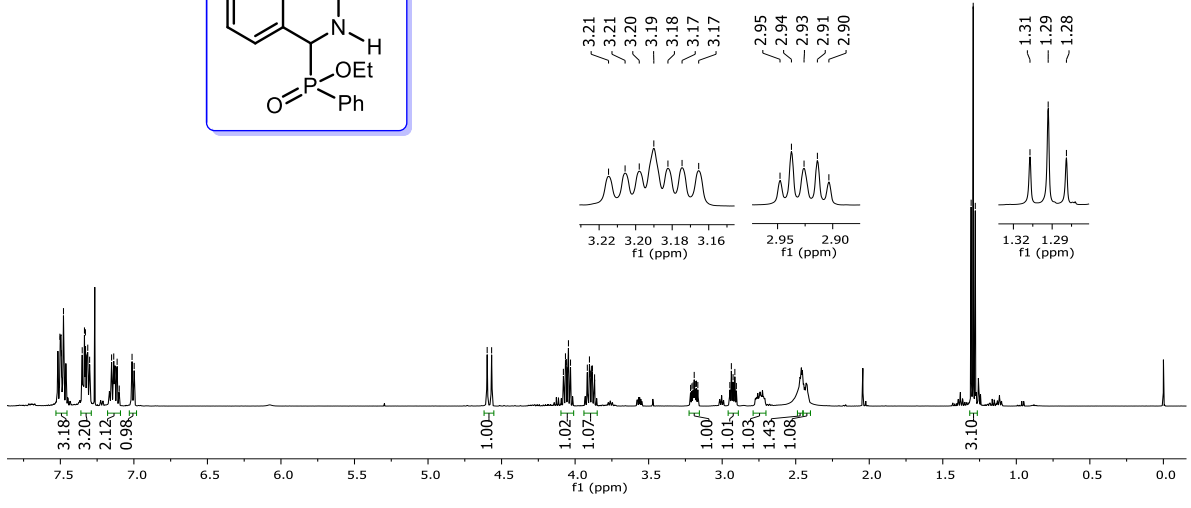
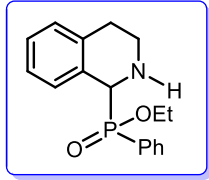
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ ),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ ) y  $^{31}\text{P}$  (81 MHz,  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ ) del ácido 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-*H*-fosfínico **2**.



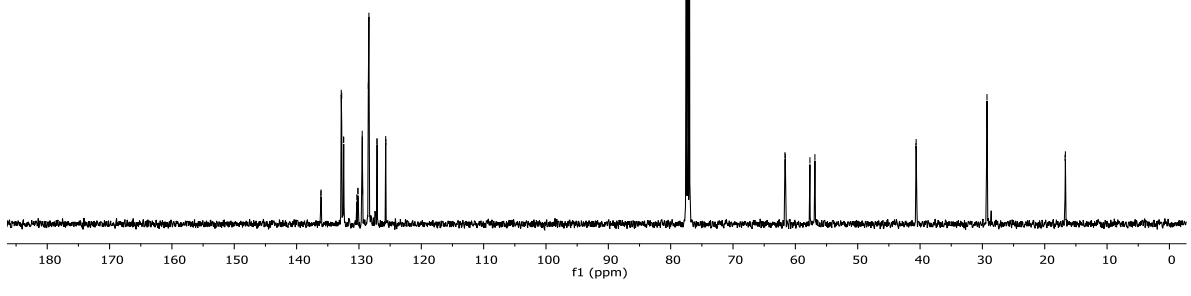
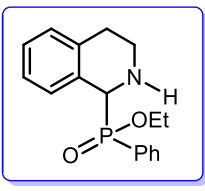
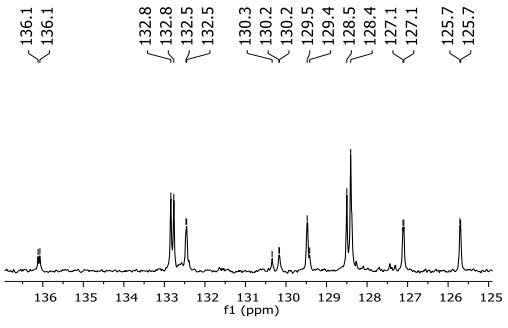


Espectros de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo (diastereoisómero menos polar) **53**.

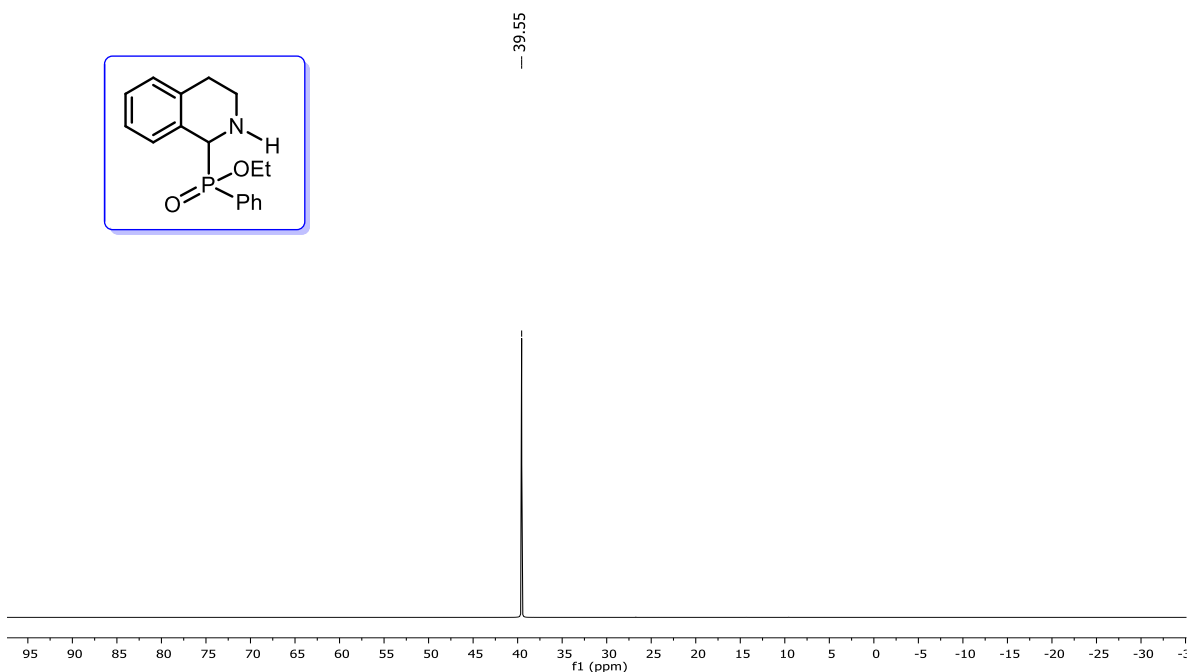
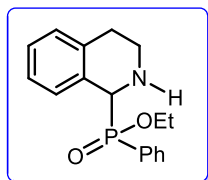
7.50, 7.49, 7.48, 7.35, 7.34, 7.33, 7.31, 7.30, 7.15, 7.14, 7.11, 7.10, 7.01, 7.00, 4.60, 4.57, 4.08, 4.07, 4.06, 4.05, 4.05, 4.03, 3.92, 3.90, 3.90, 3.89, 3.88, 3.87, 3.21, 3.21, 3.20, 3.19, 3.18, 3.17, 3.17, 3.19, 3.18, 3.17, 3.17, 2.95, 2.94, 2.93, 2.94, 2.93, 2.91, 2.91, 2.90, 2.90, 1.31, 1.29, 1.28



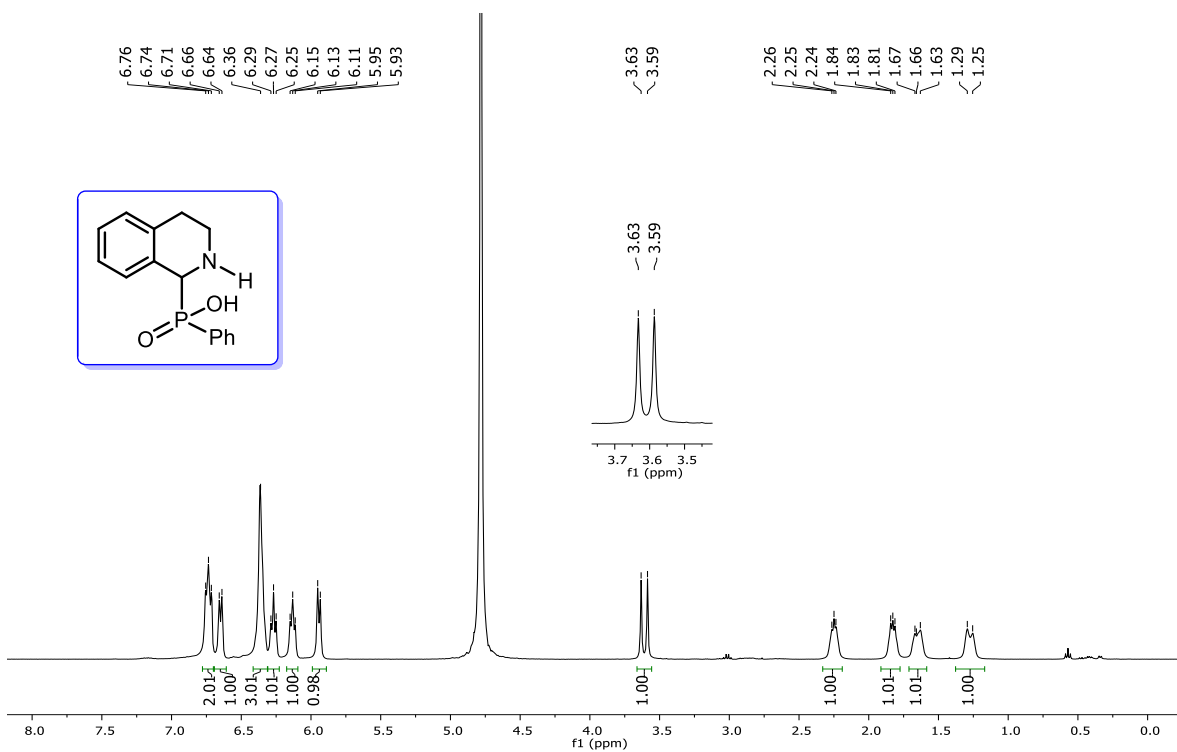
136.1, 136.1, 132.8, 132.8, 132.5, 132.5, 130.3, 130.2, 130.2, 129.5, 129.4, 128.5, 128.4, 127.1, 127.1, 125.7, 125.7, 77.5, 77.2, 77.0, 61.7, 61.6, 57.7, 56.9, 40.7, 40.6, 29.3, 16.7, 16.7

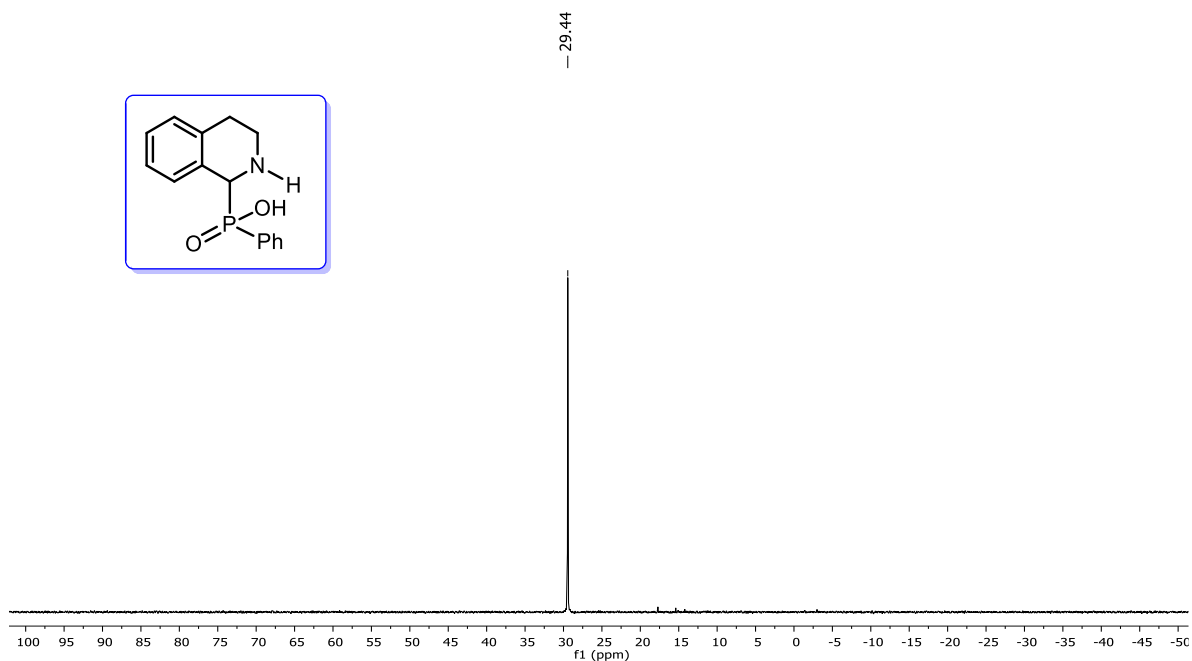
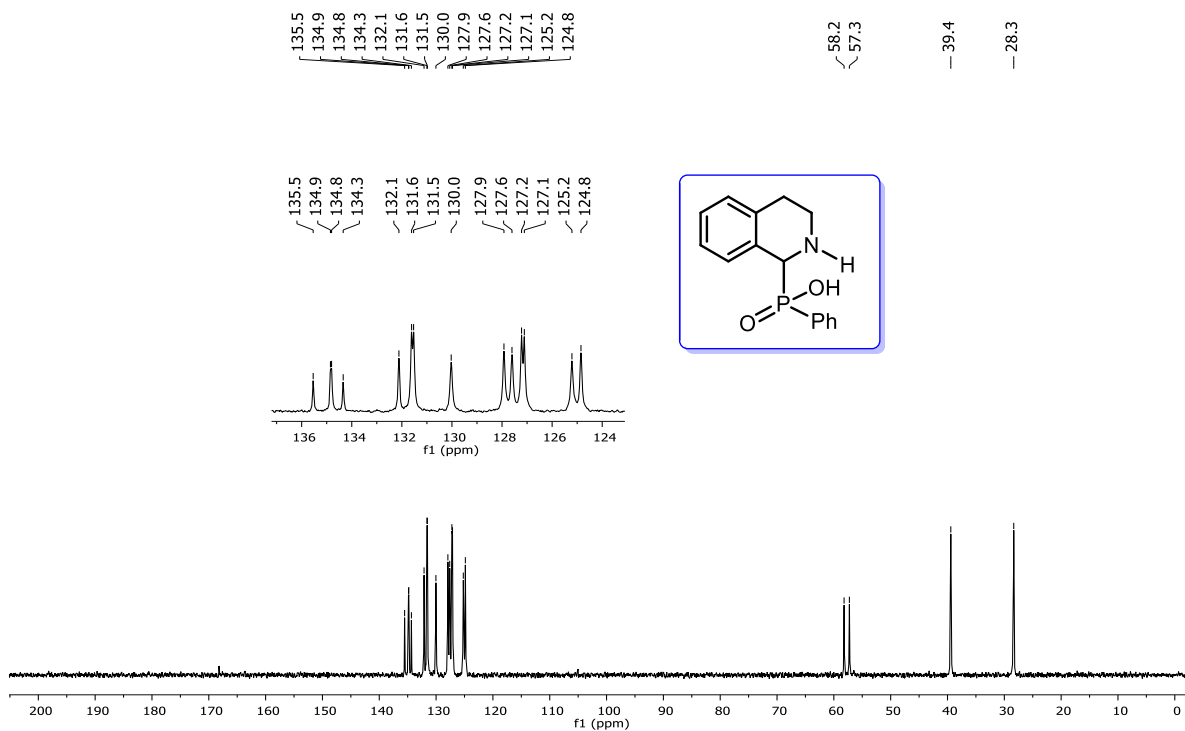




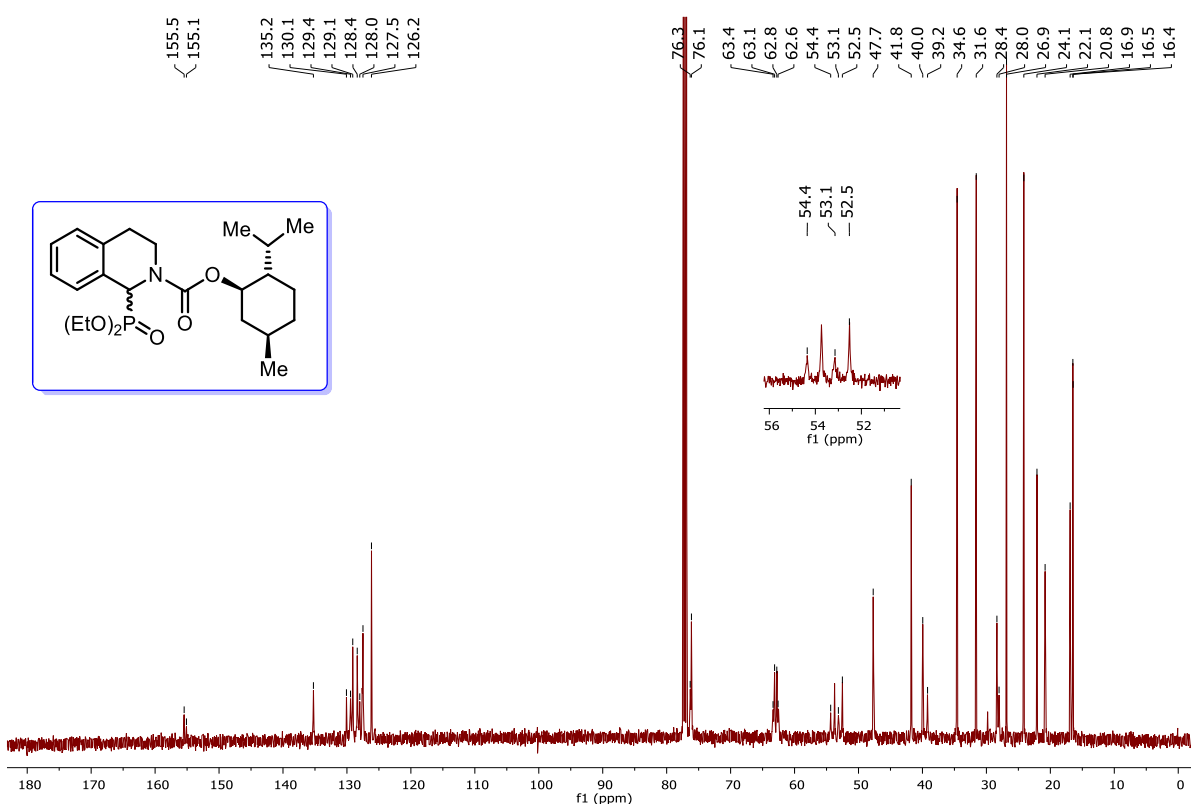
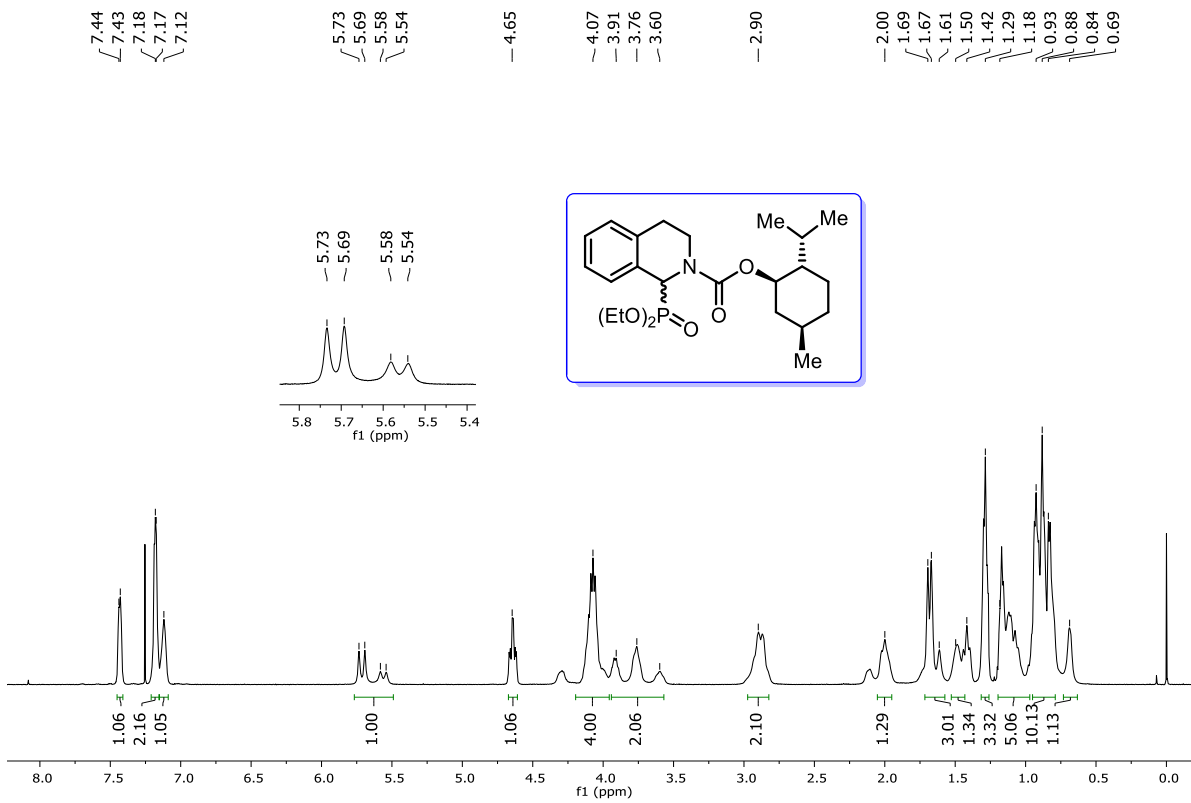


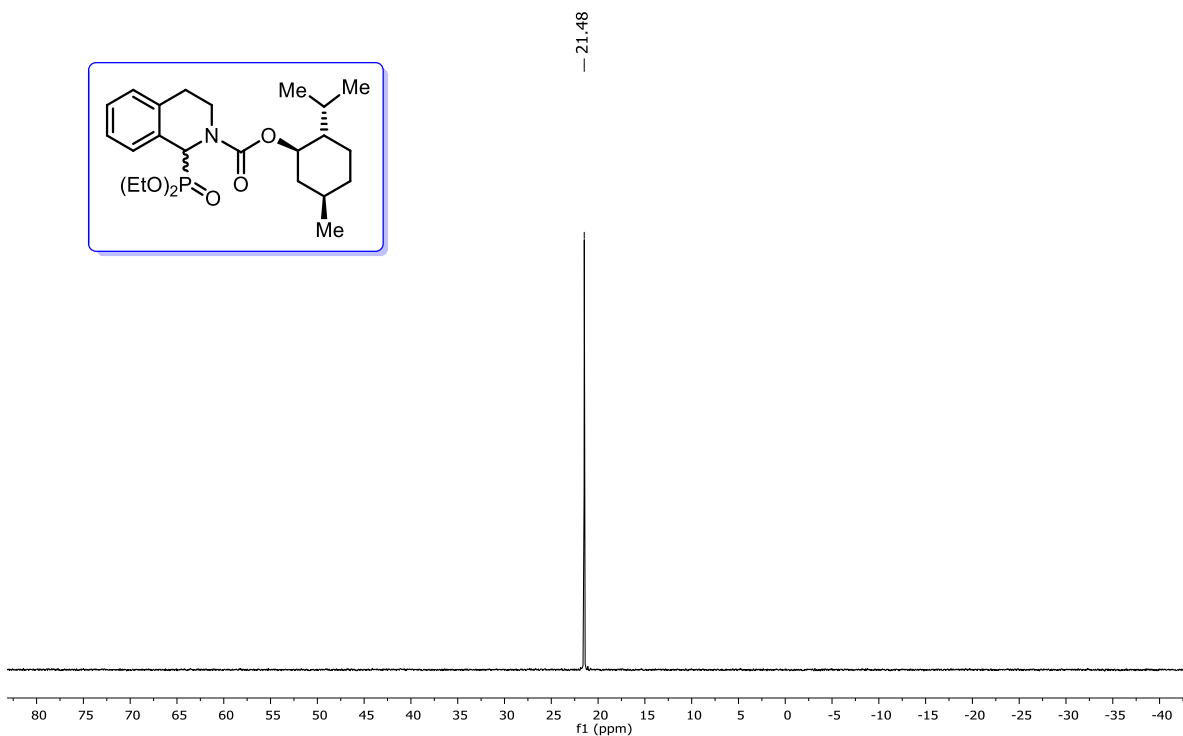
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-fenilfosfinato de etilo (diastereoisómero más polar) **53**.



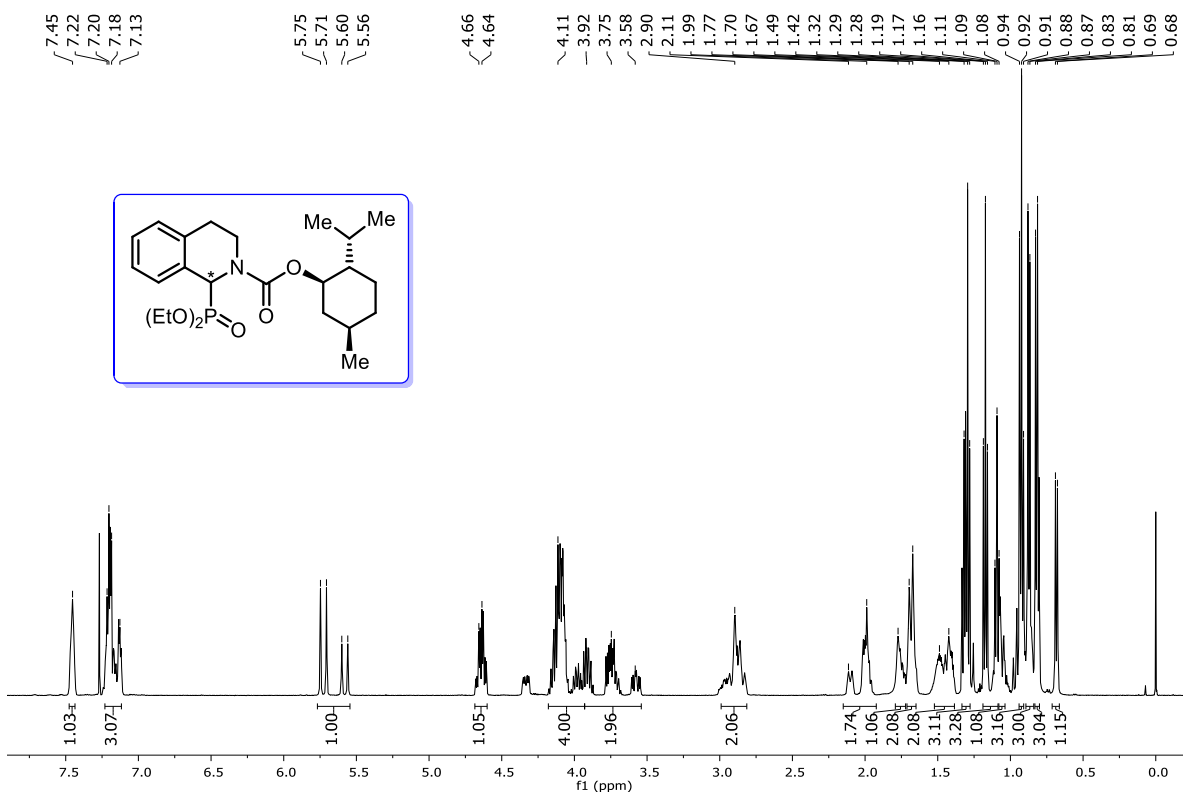


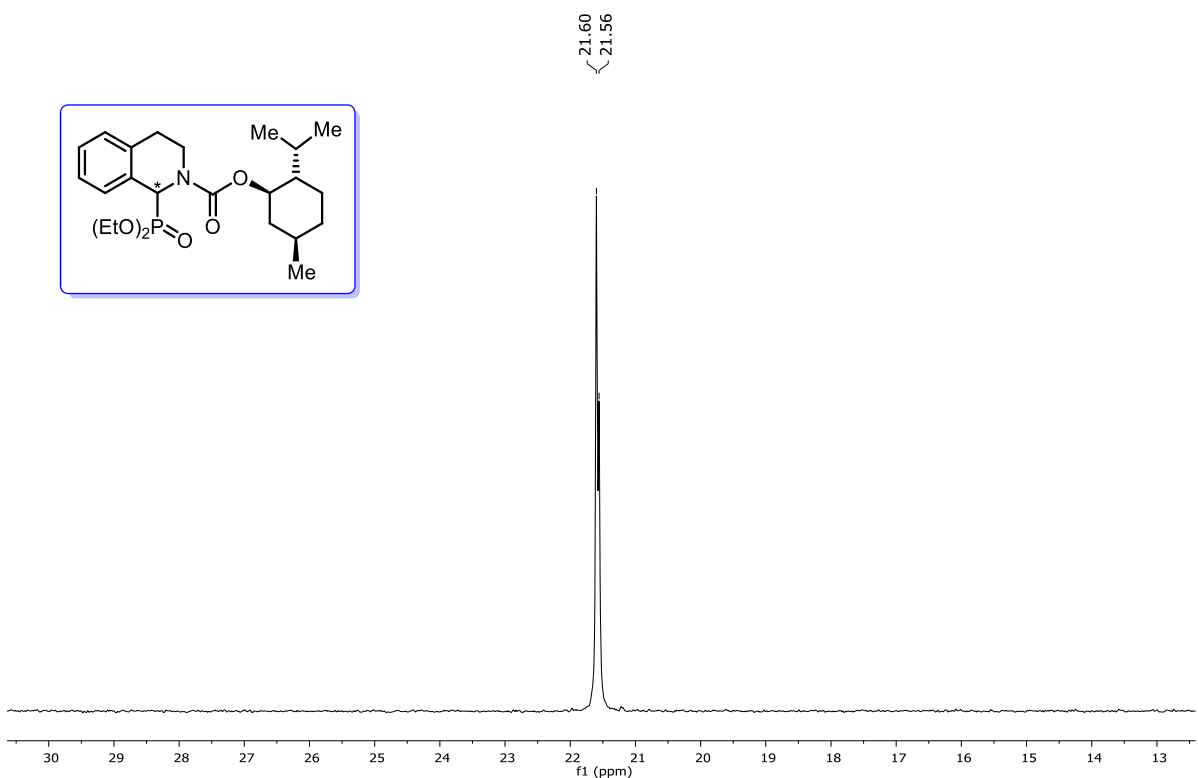
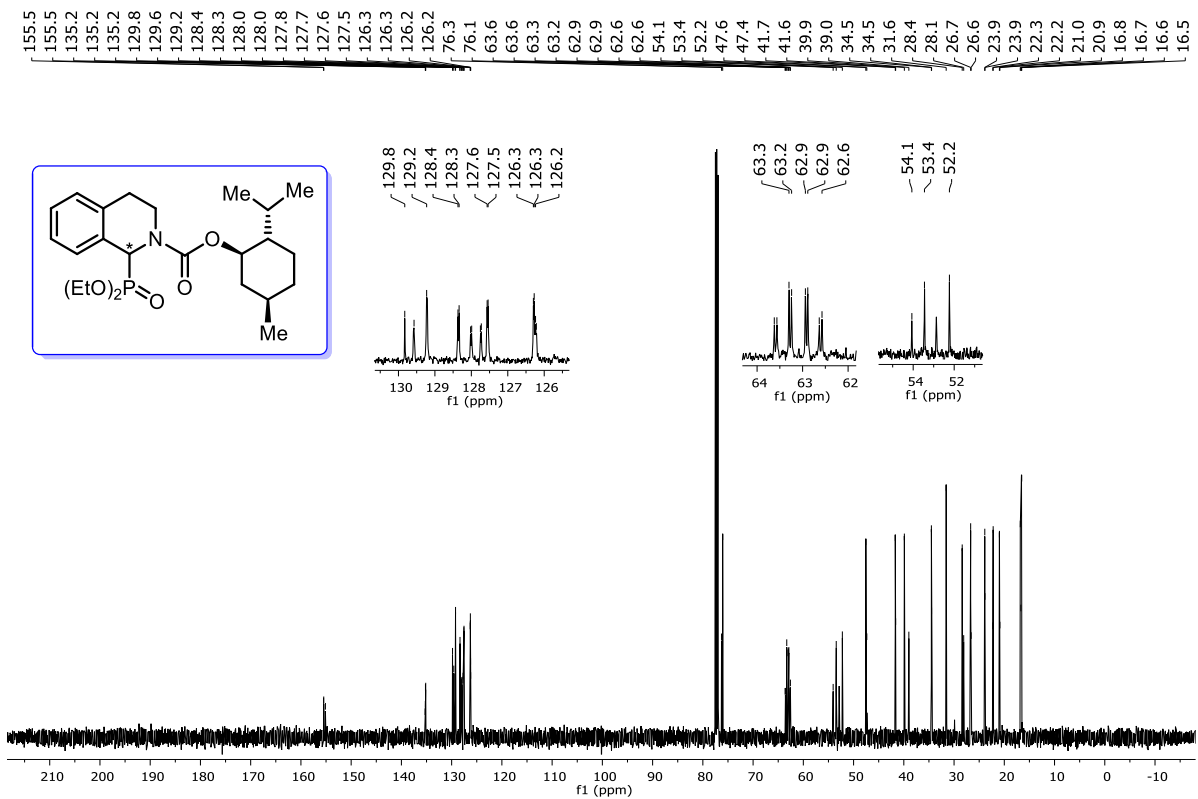
Espectros de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O), <sup>13</sup>C (100 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O) y <sup>31</sup>P (202 MHz, NaOD/D<sub>2</sub>O) del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **3**.





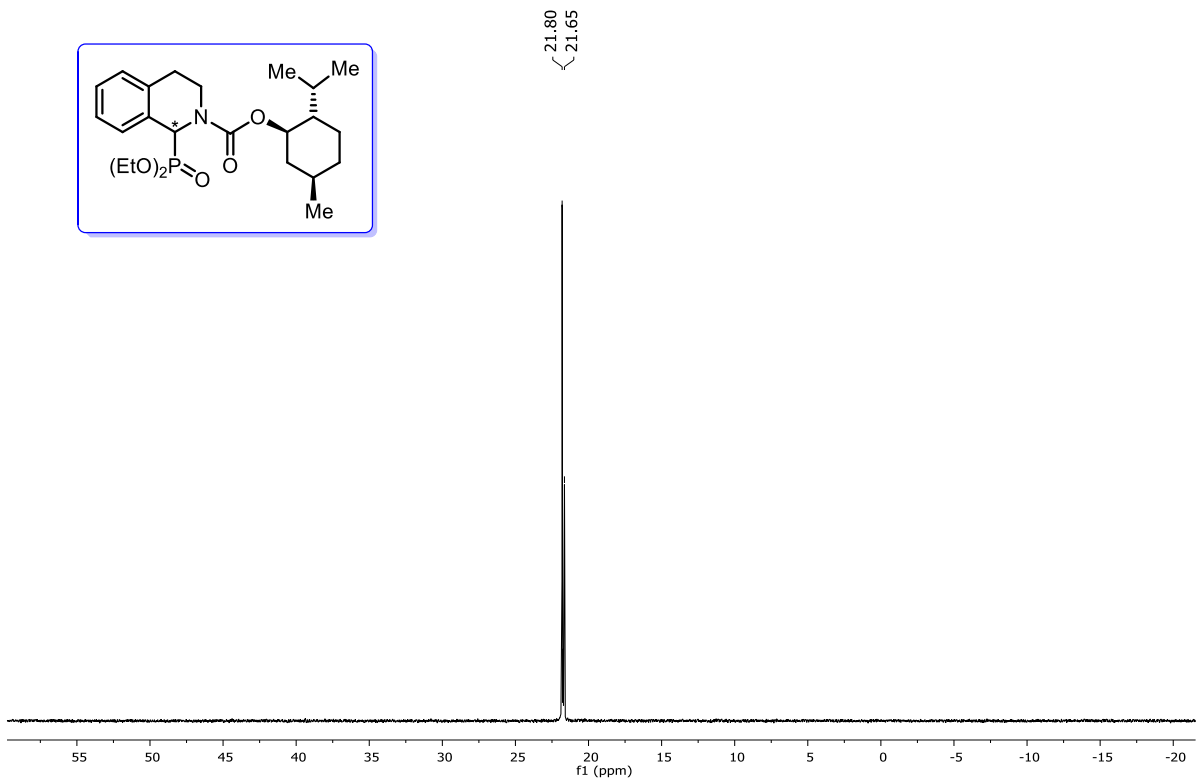
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 50 °C),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 50 °C) y  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 50 °C) de la mezcla de diastereoisómeros (*R,S*)-**55** y (*R,R*)-**56**.



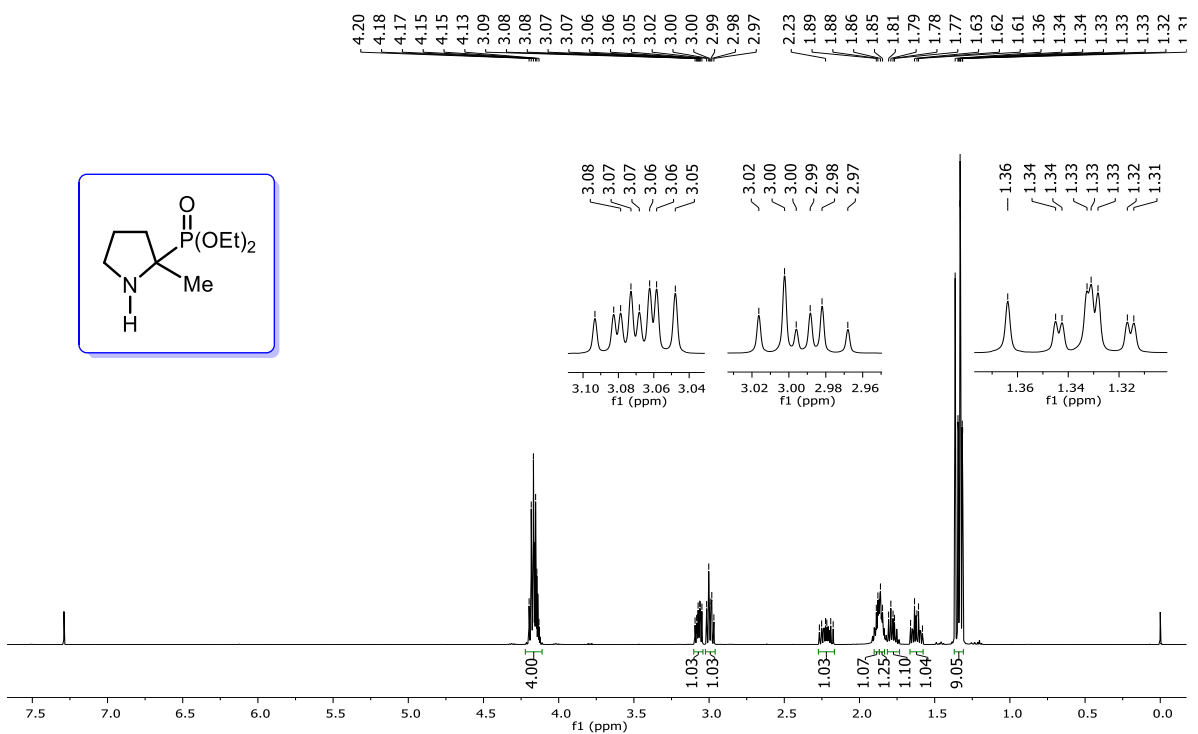


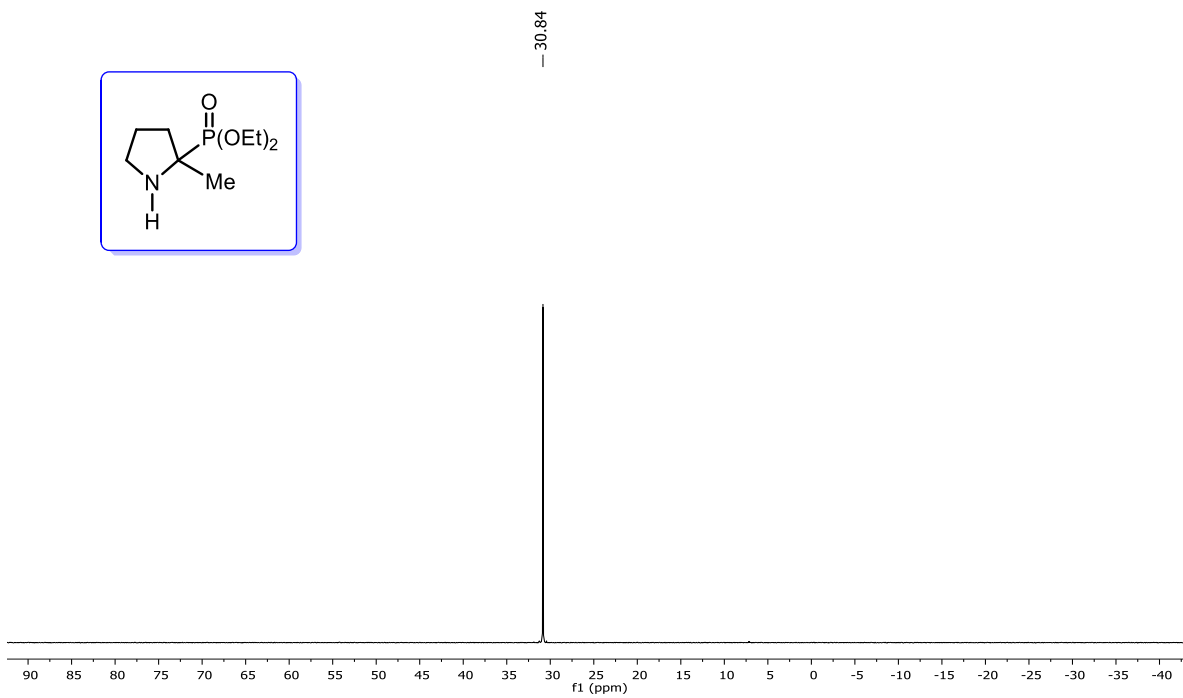
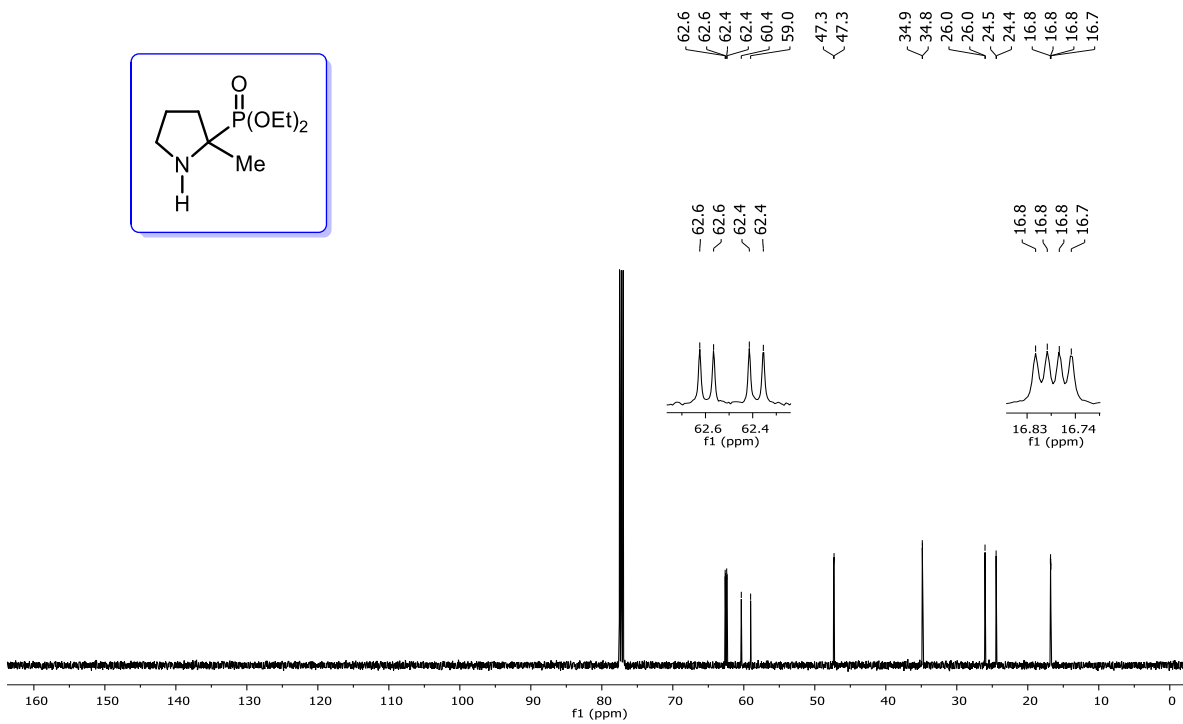
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diastereoisómero menos polar enriquecido (98:2 r.d.) (**55** y **56**)





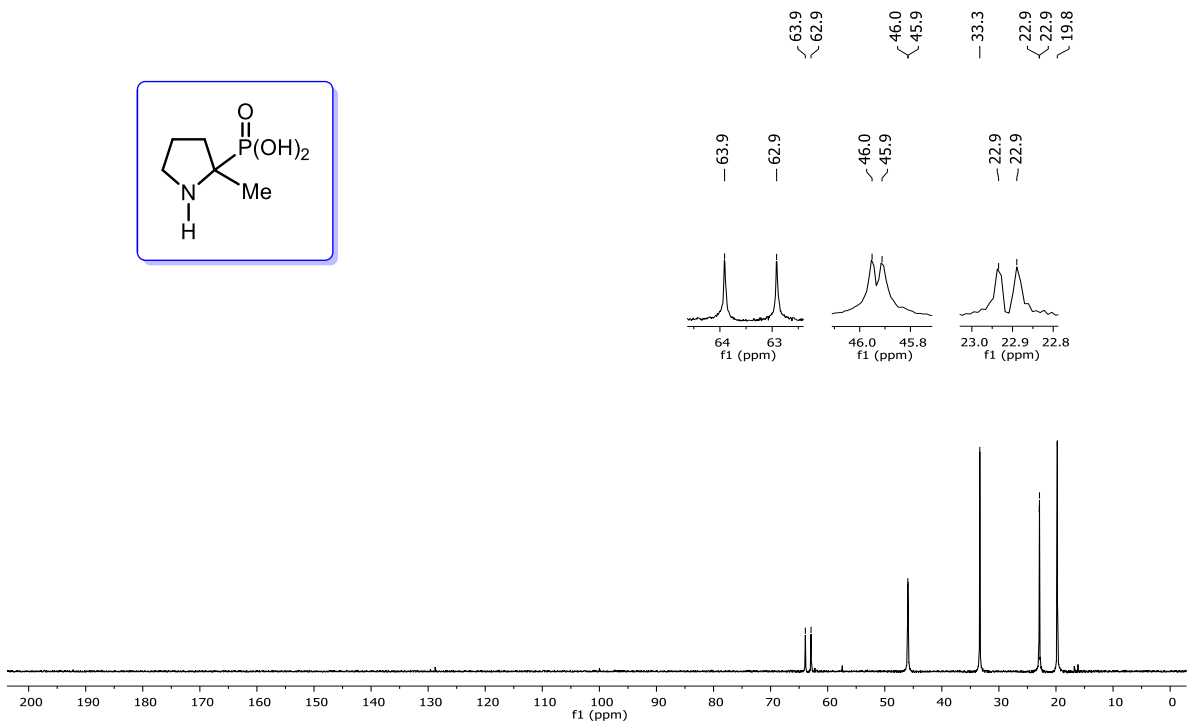
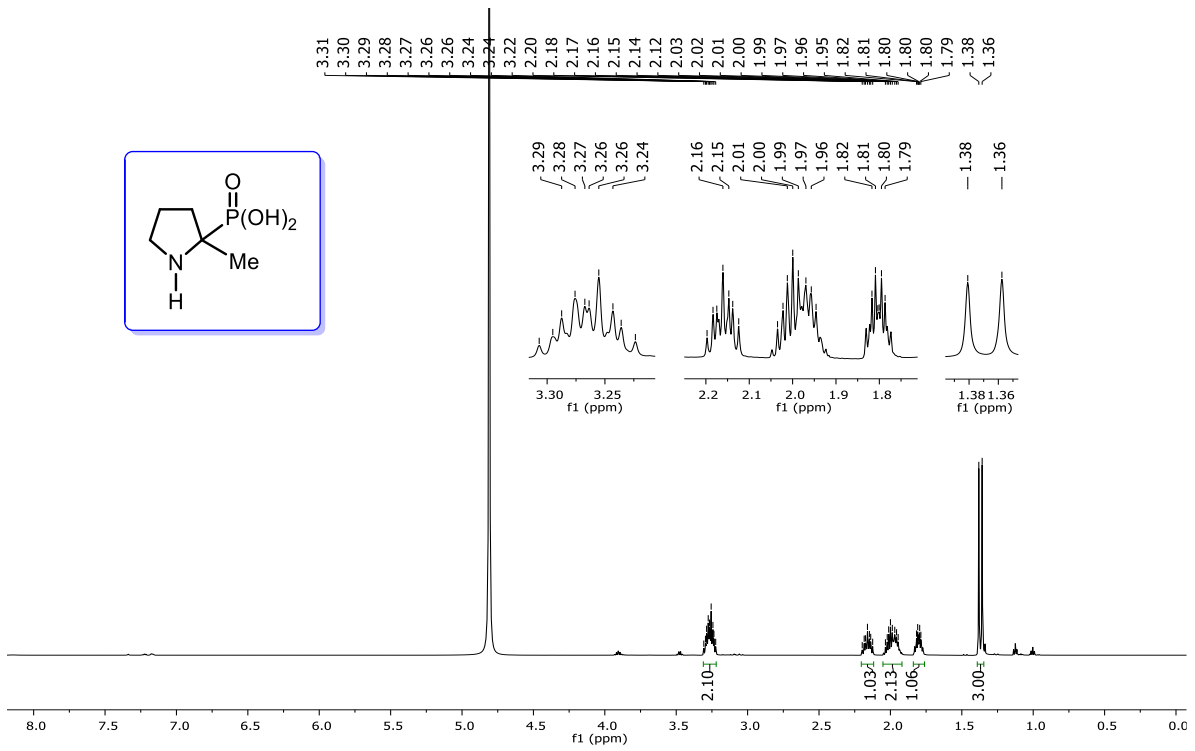
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diastereoisómero más polar enriquecido (6:94 r.d.) (**55** y **56**)

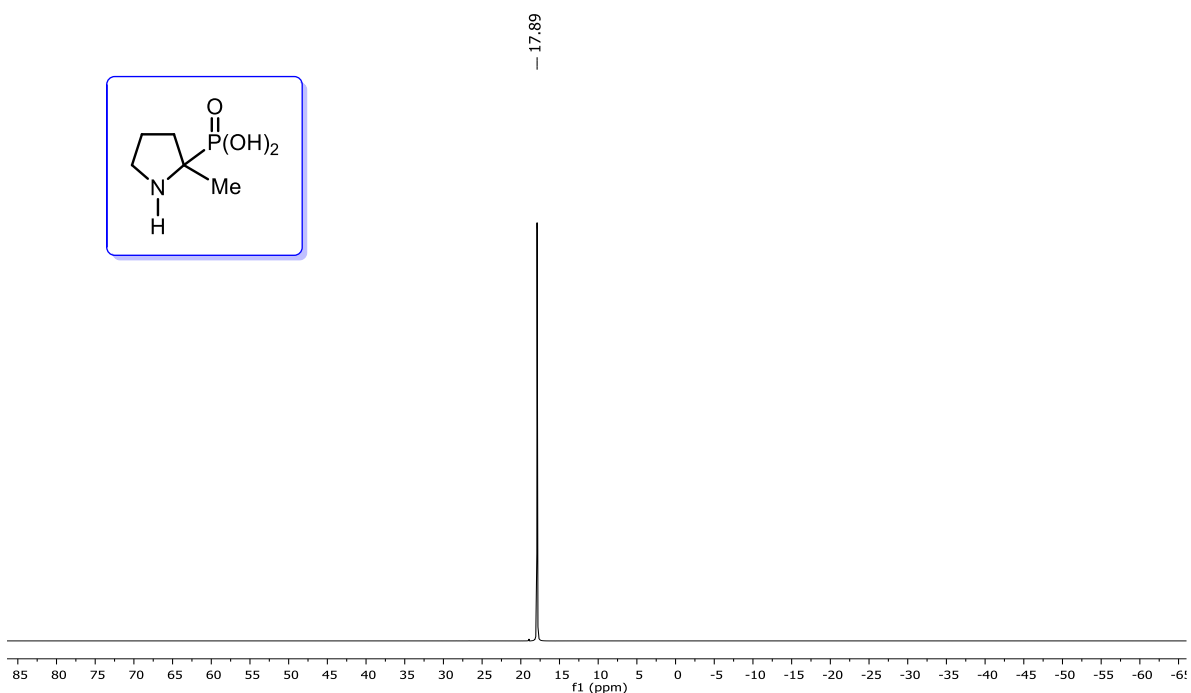




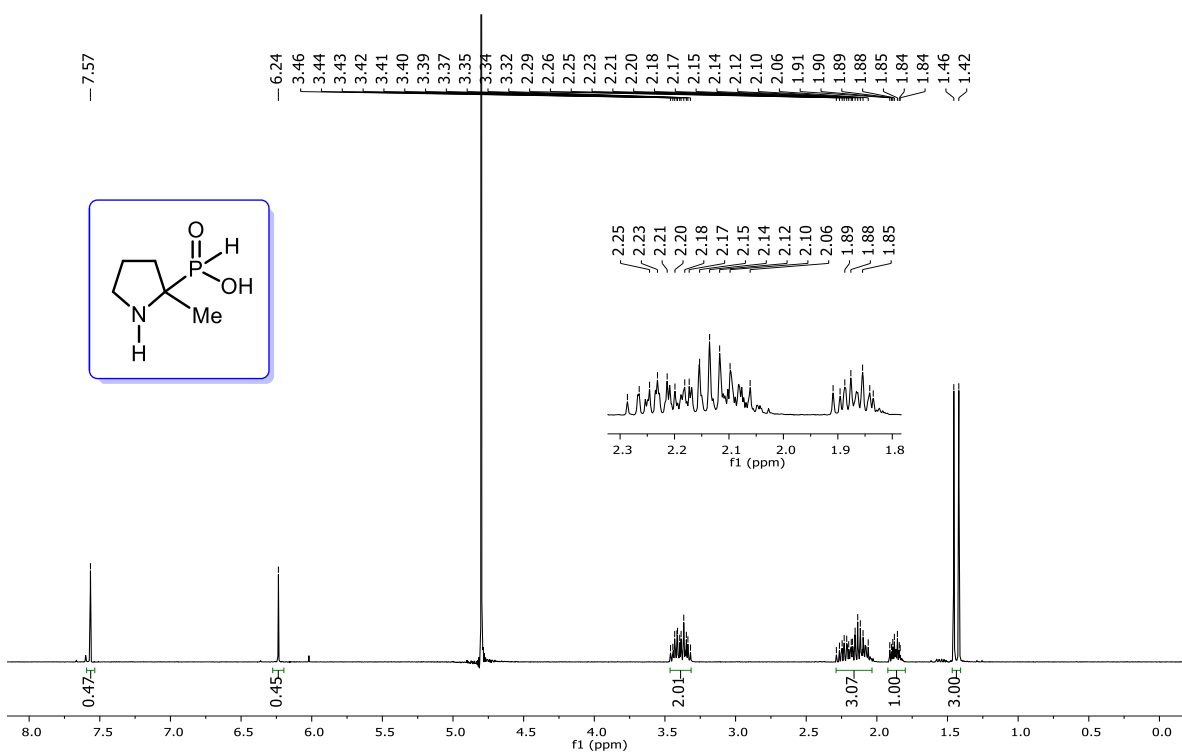
Espectros de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del 2-metilpirrolidin-2-fosfonato de dietilo **70**.

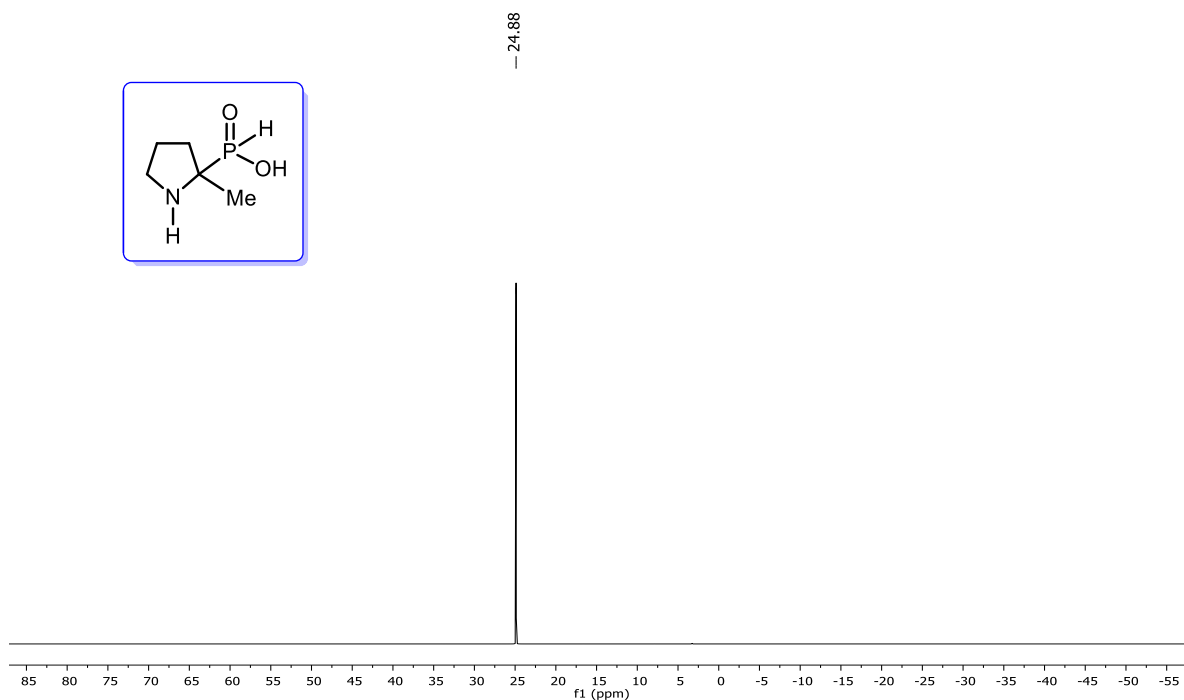
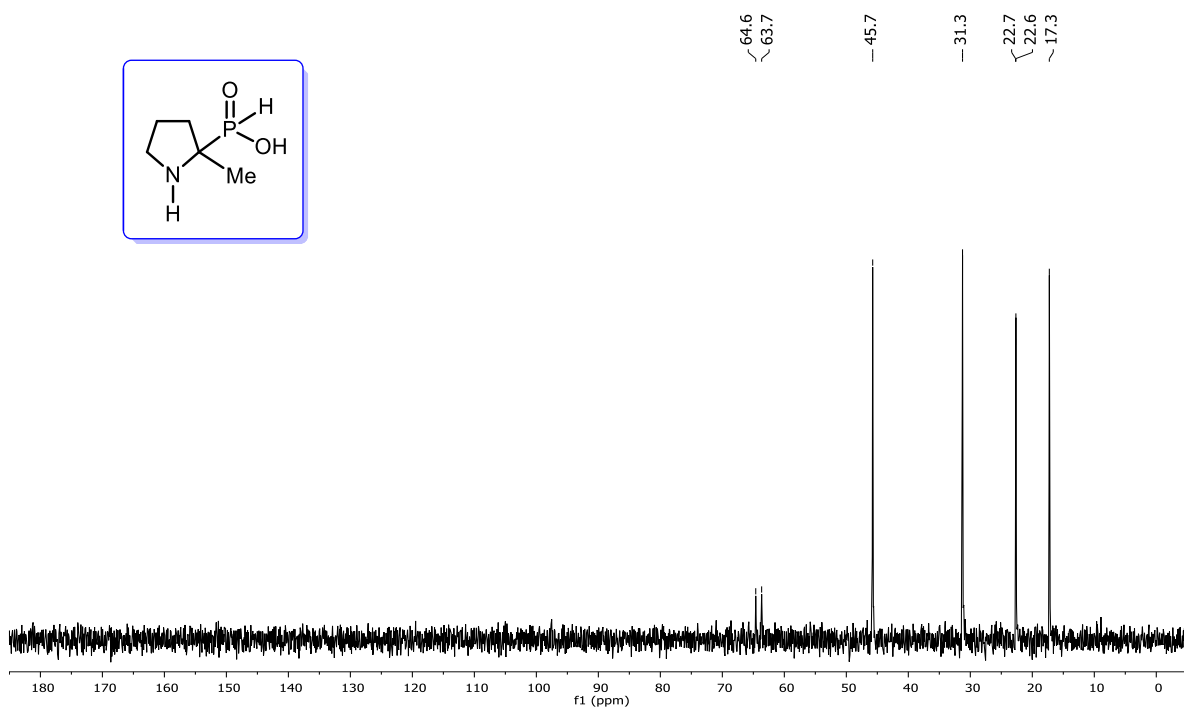




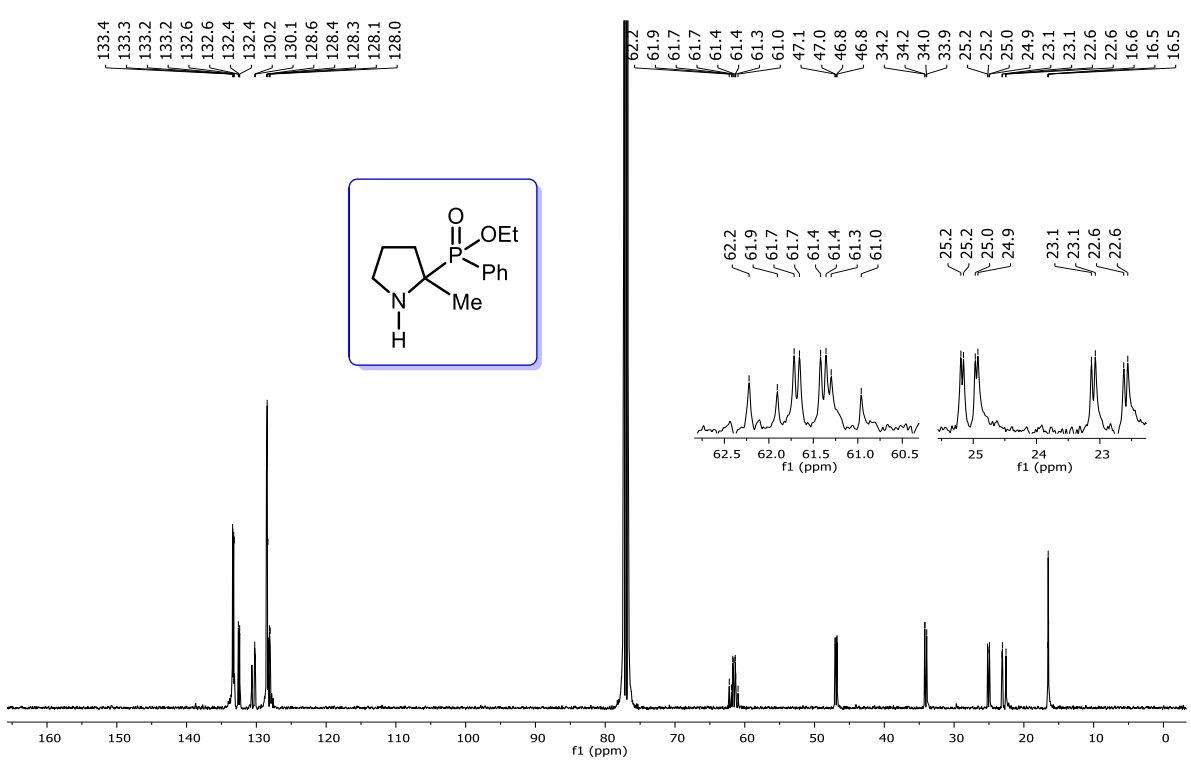
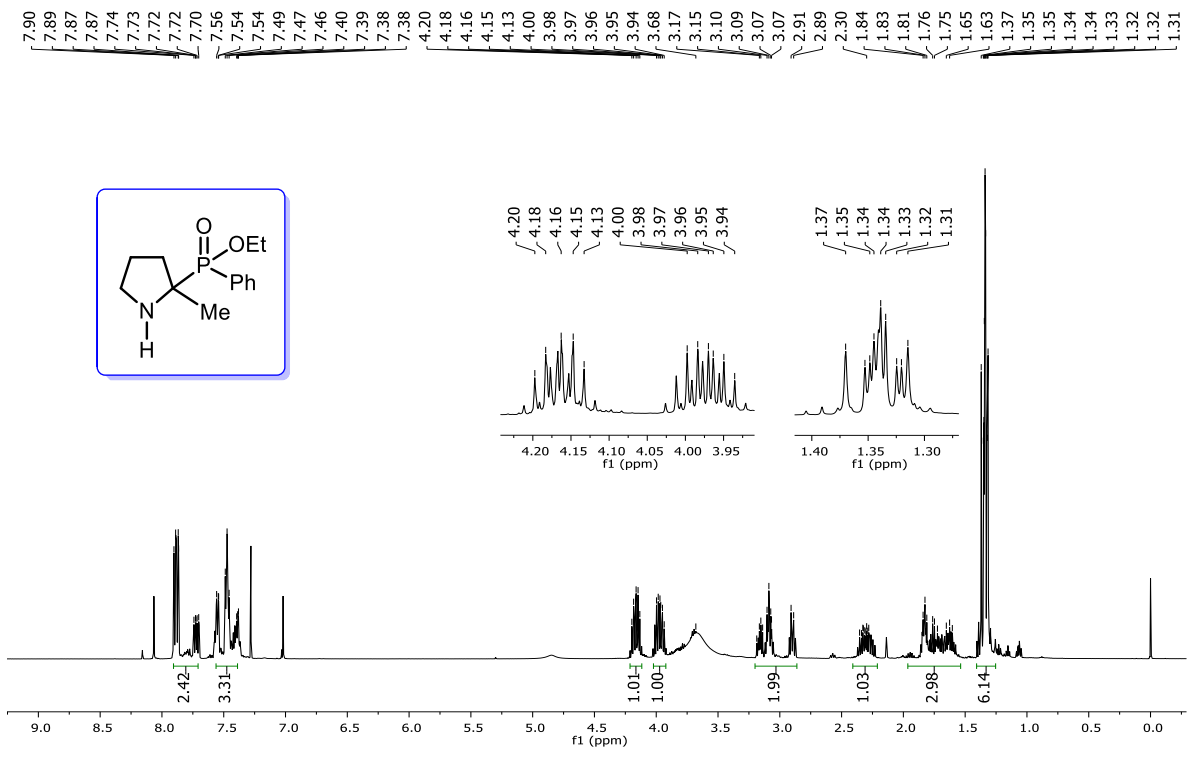


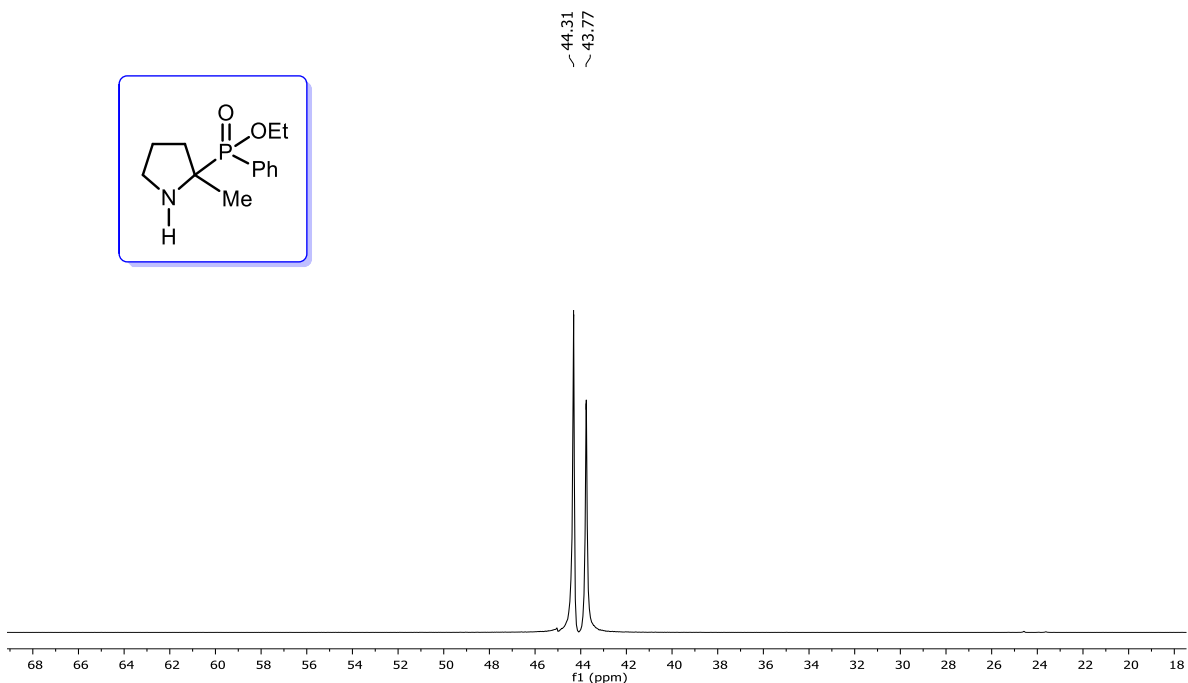
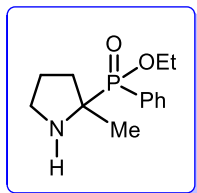
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DCI/D $_2$ O),  $^{13}\text{C}$  (150 MHz, DCI/D $_2$ O) y  $^{31}\text{P}$  (243 MHz, DCI/D $_2$ O) del ácido 2-metilpirrolidin-2-fosfónico **46**.



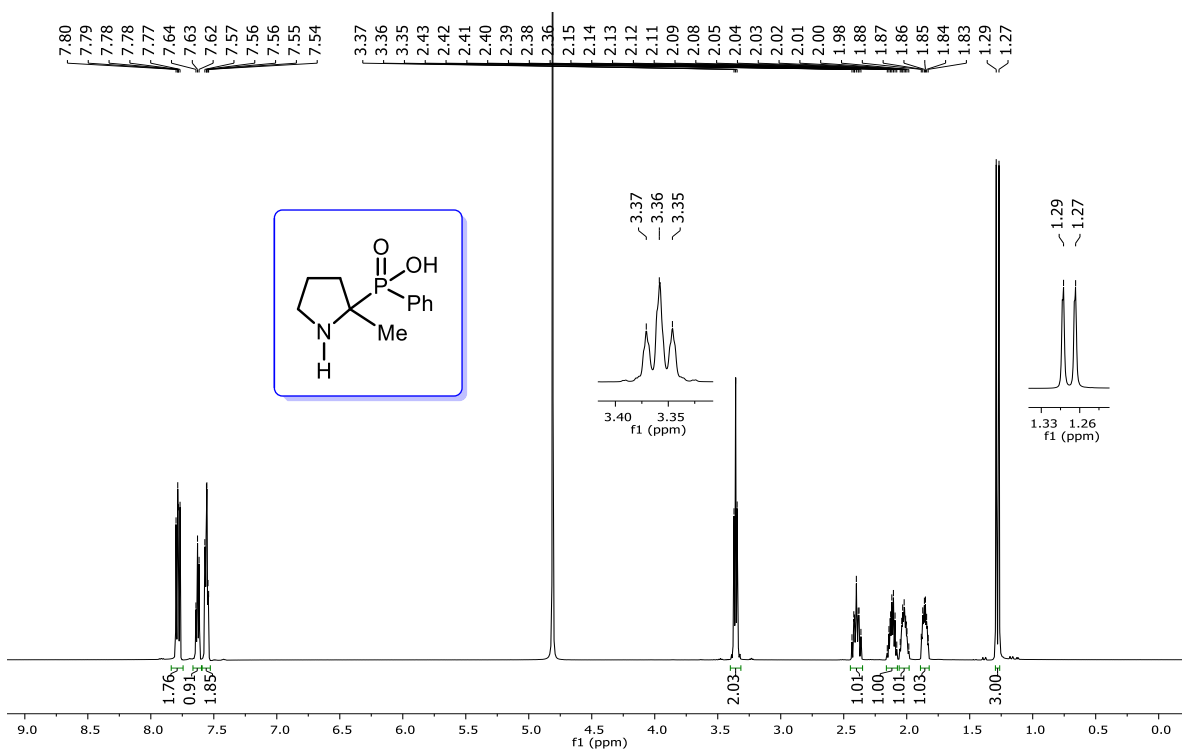


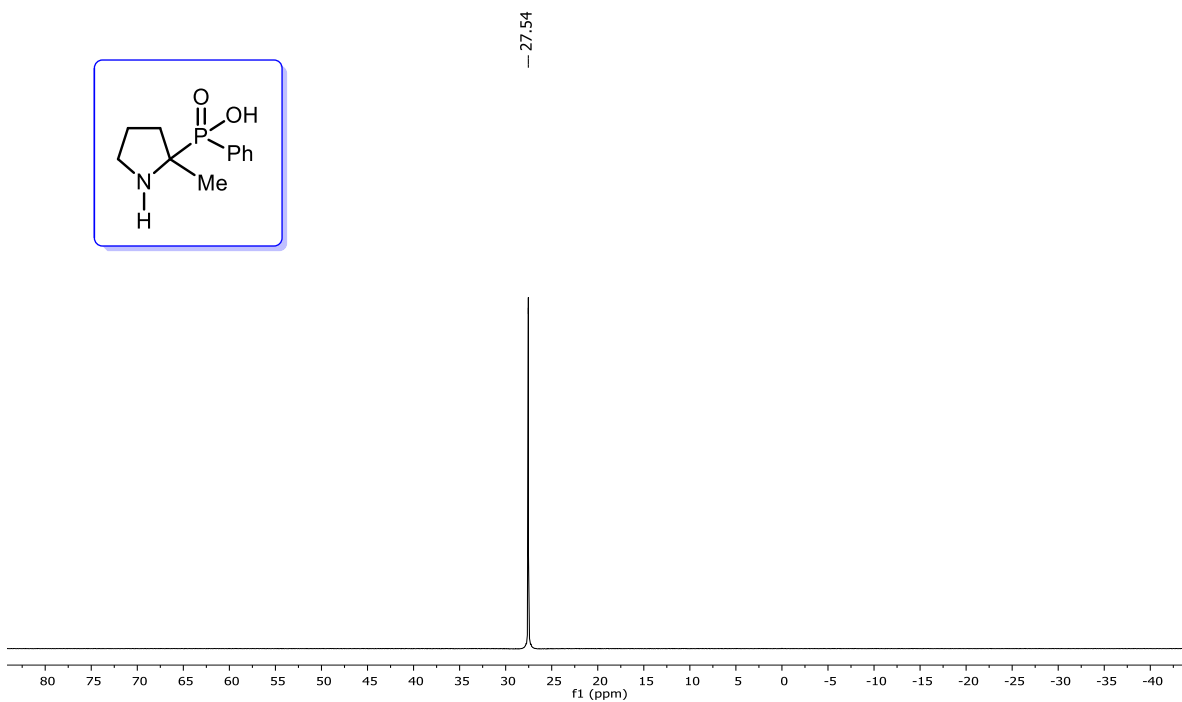
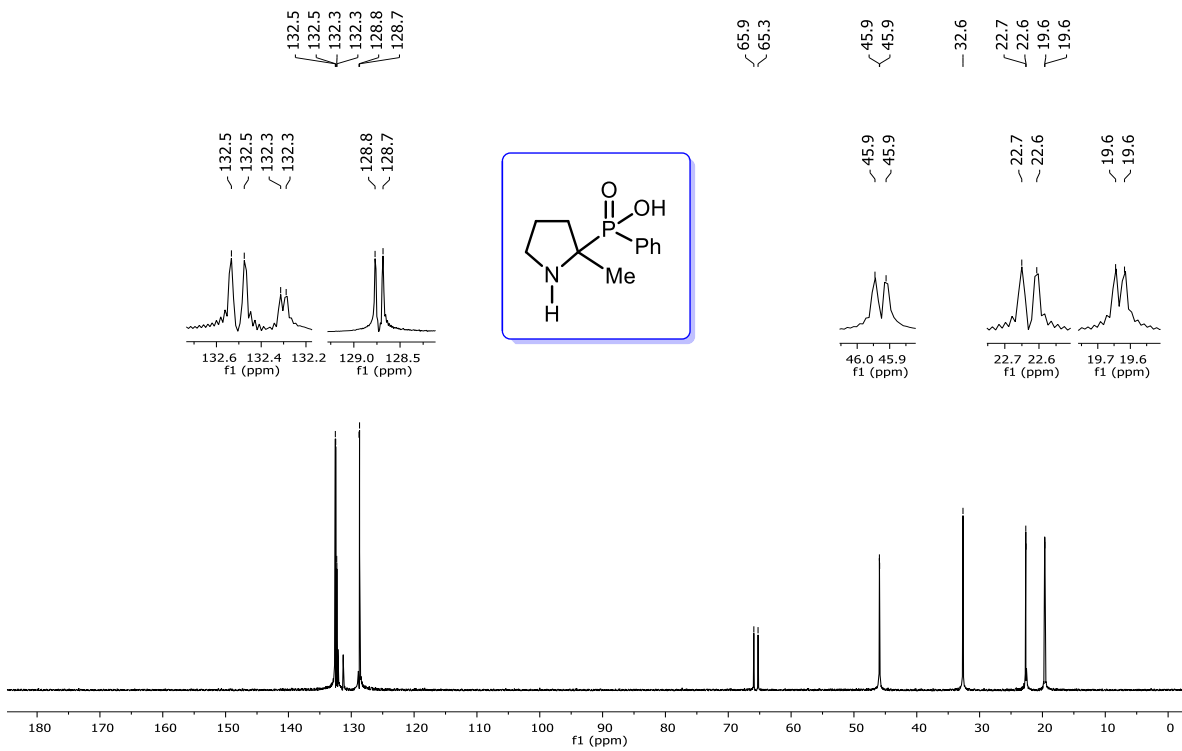
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) y  $^{31}\text{P}$  (243 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del ácido 2-metilpirrolidin-2-*H*-fosfínico **47**.



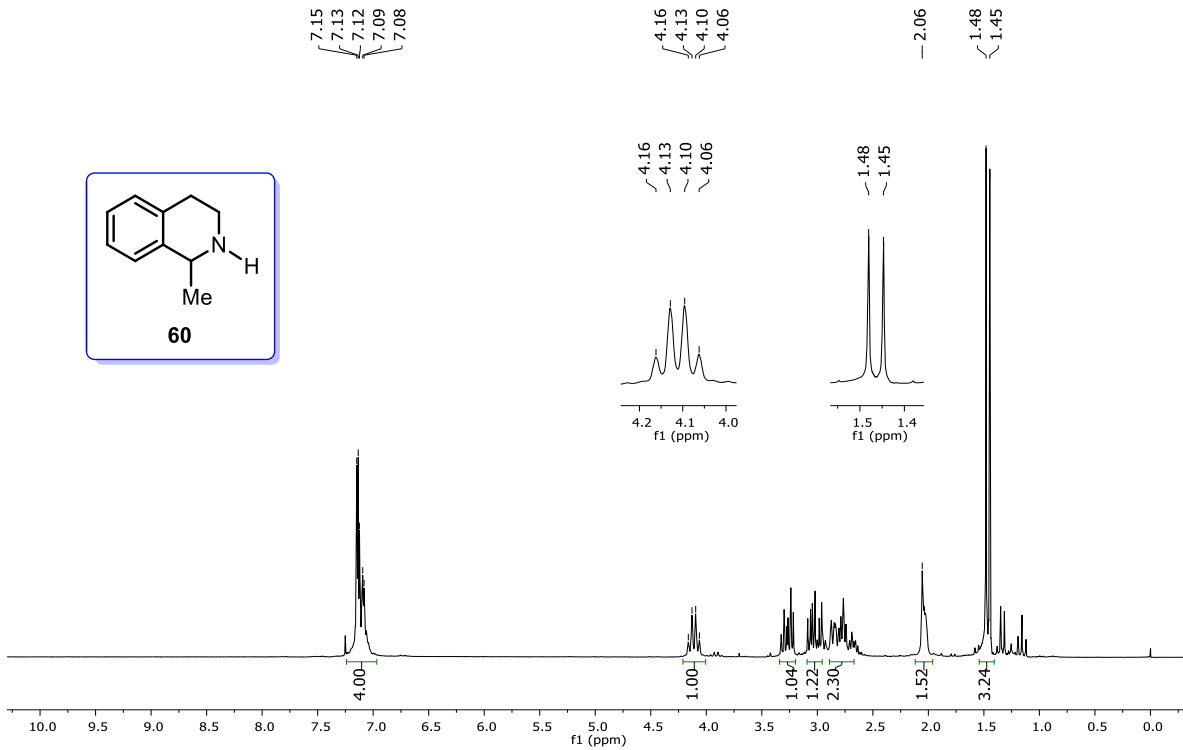


Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfinato de etilo **71**.

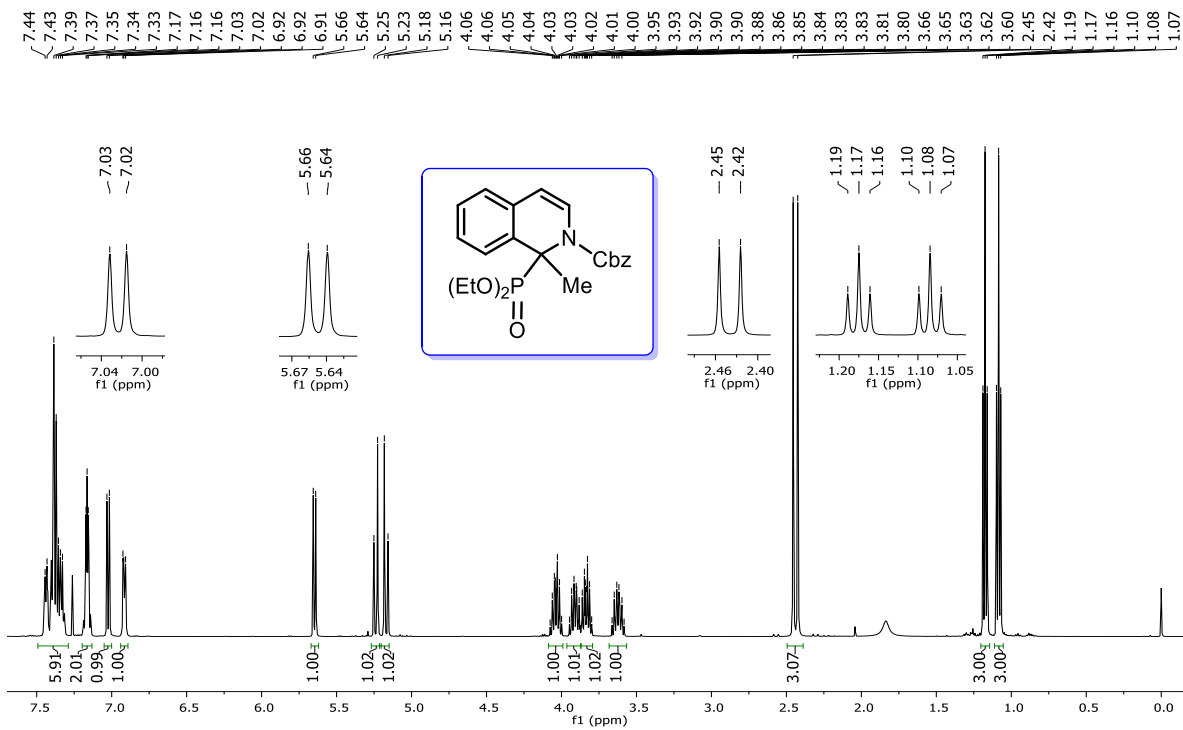


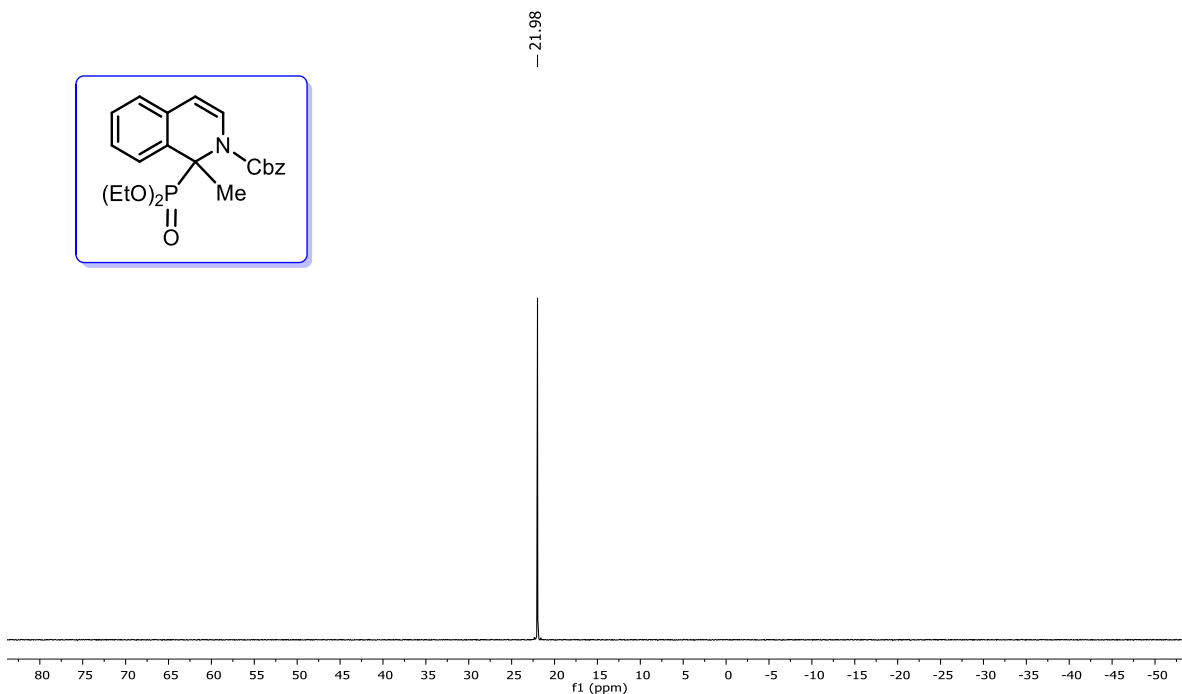
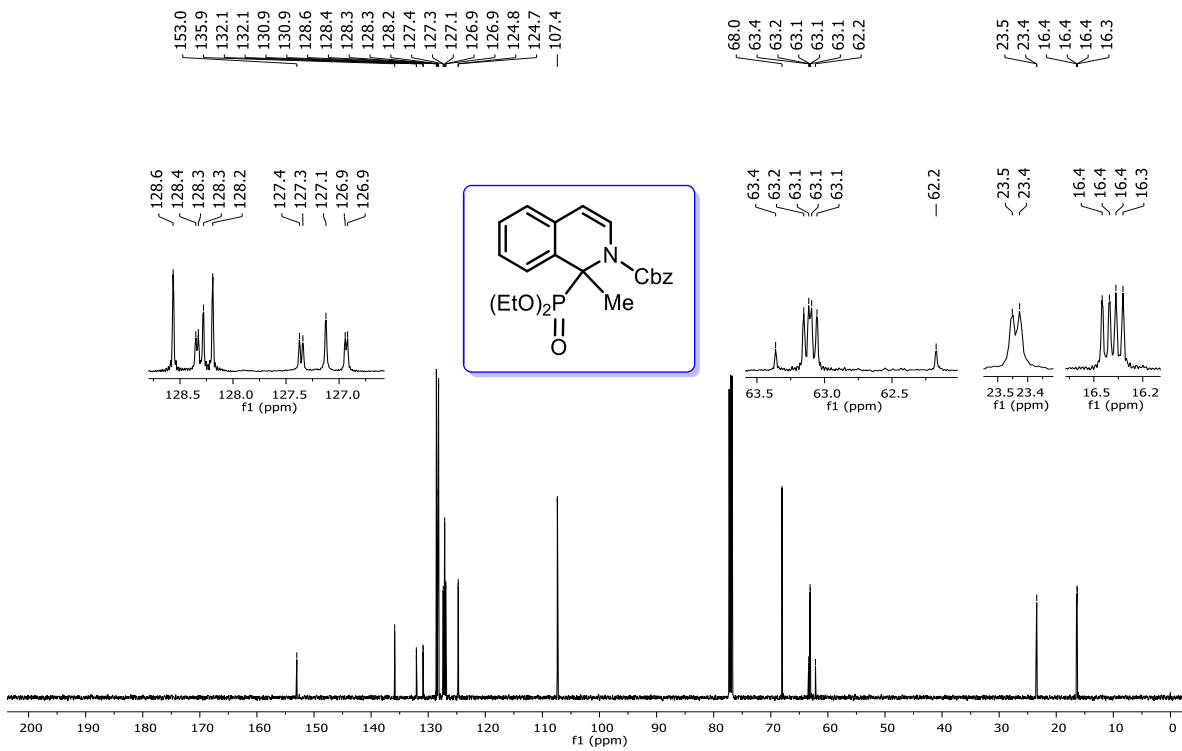


Espcetros de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) y  $^{31}\text{P}$  (243 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del ácidu 2-metilpirrolidin-2-fenilfosfínicu **48**.



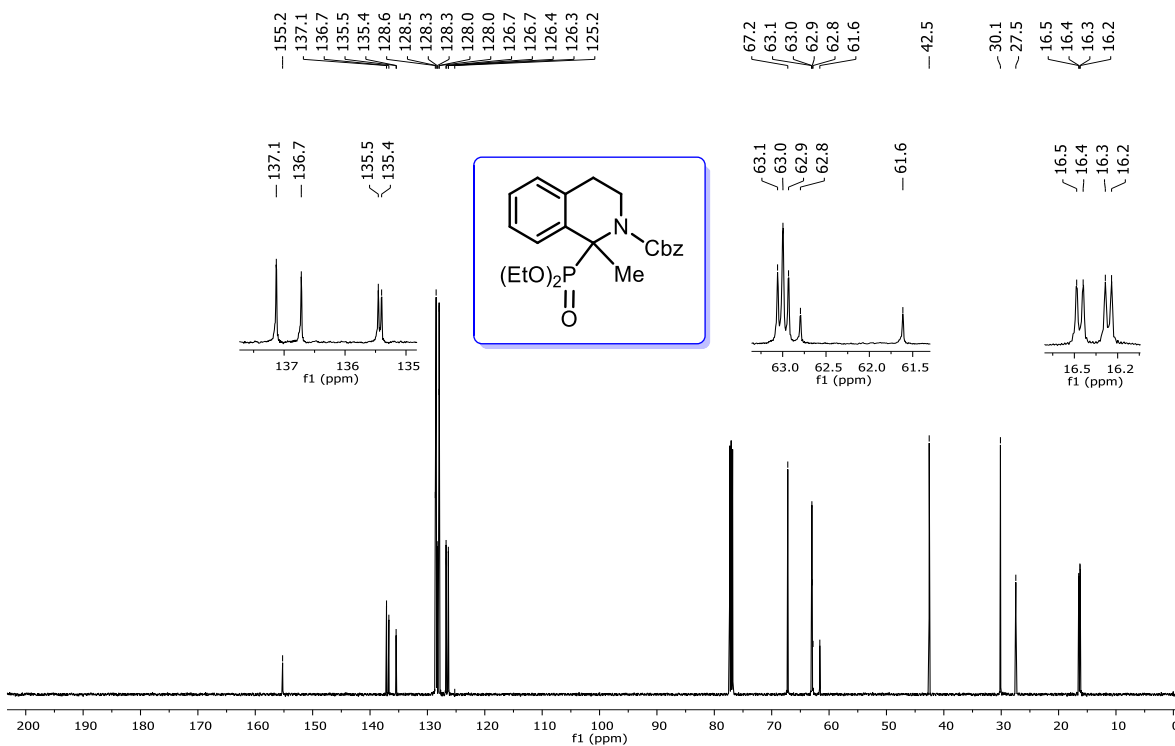
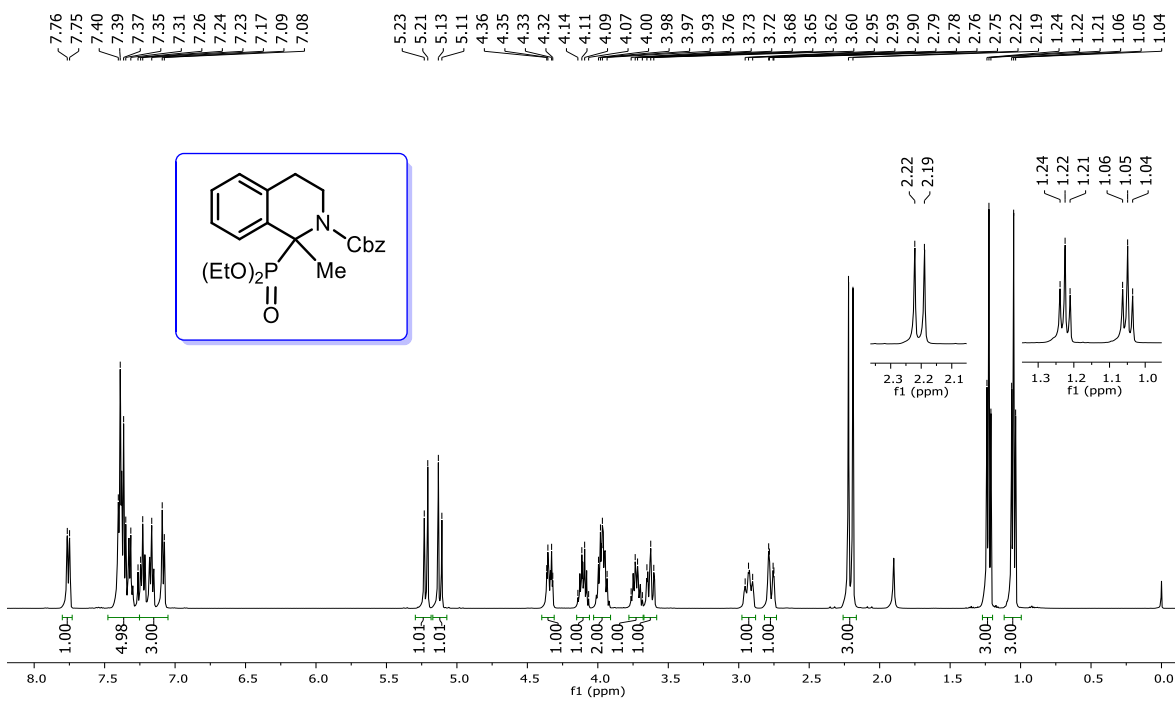
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), de la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 60.

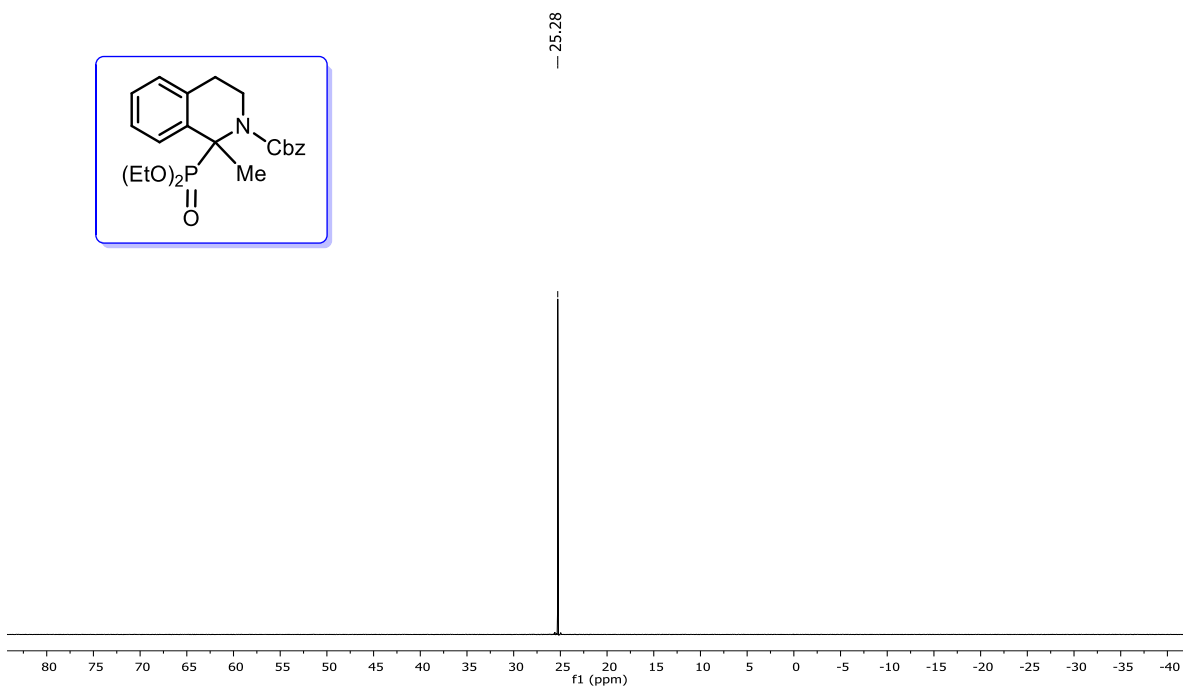




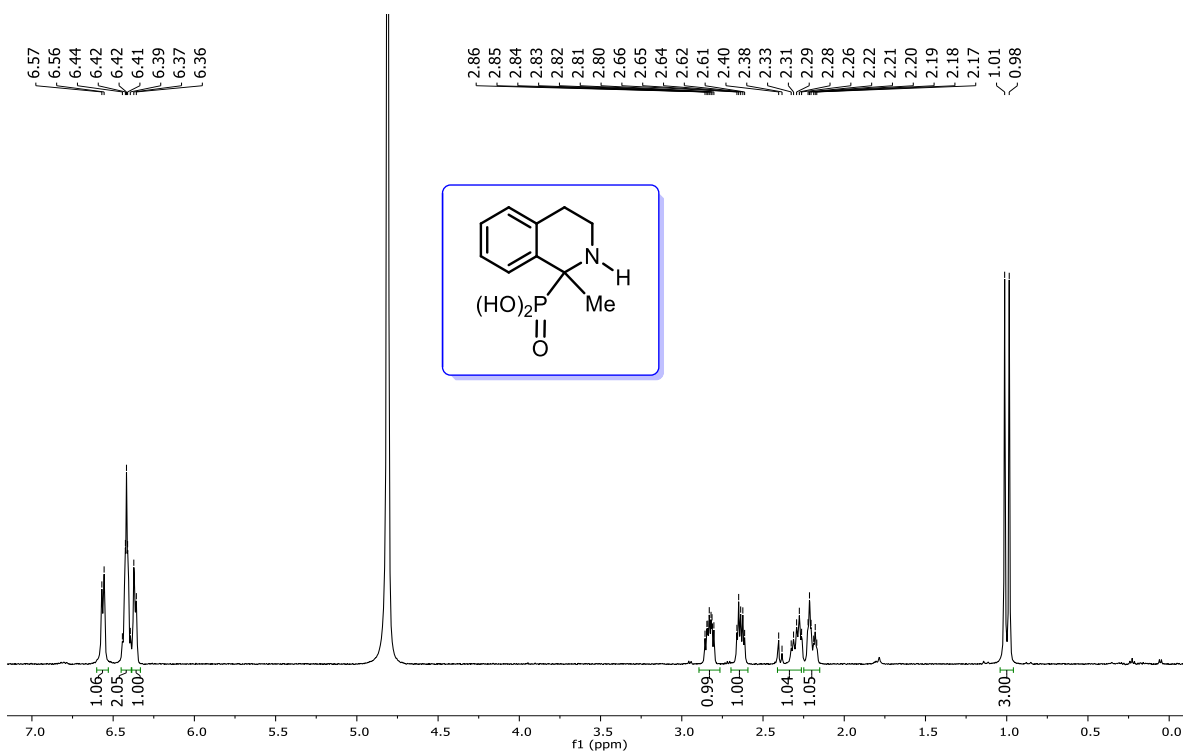
Espectros de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y <sup>31</sup>P (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del 2-benciloxycarbonil-1-metilisquinolin-1-fosfonato de dietilo **62**.

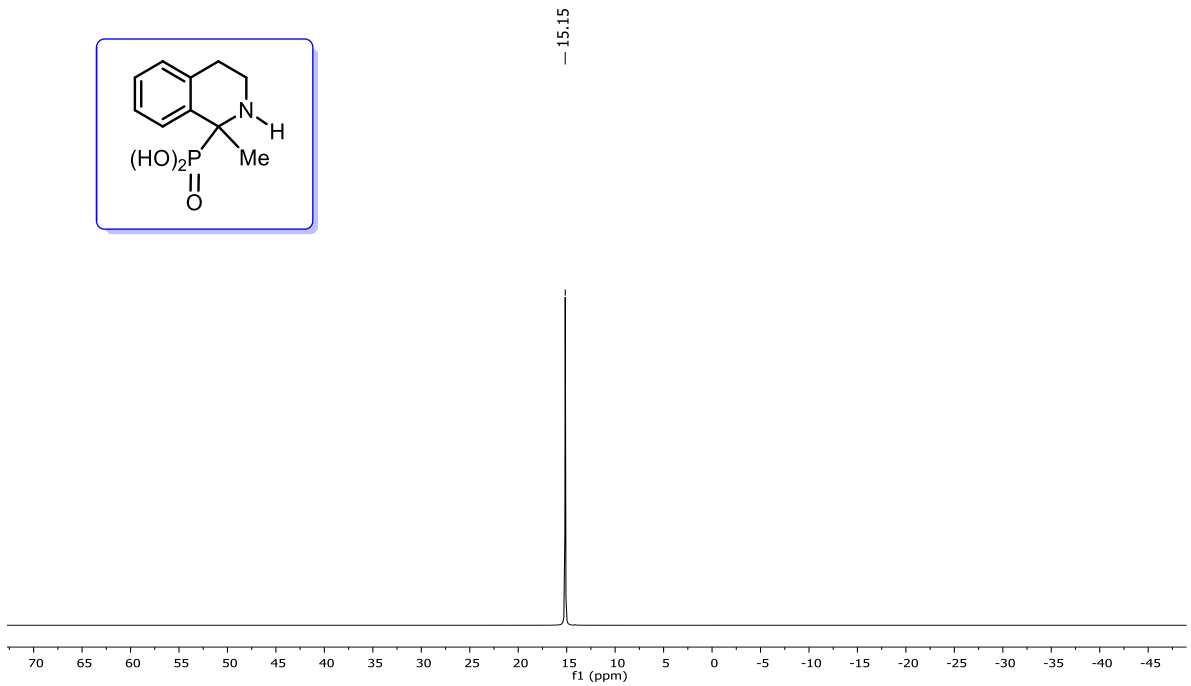
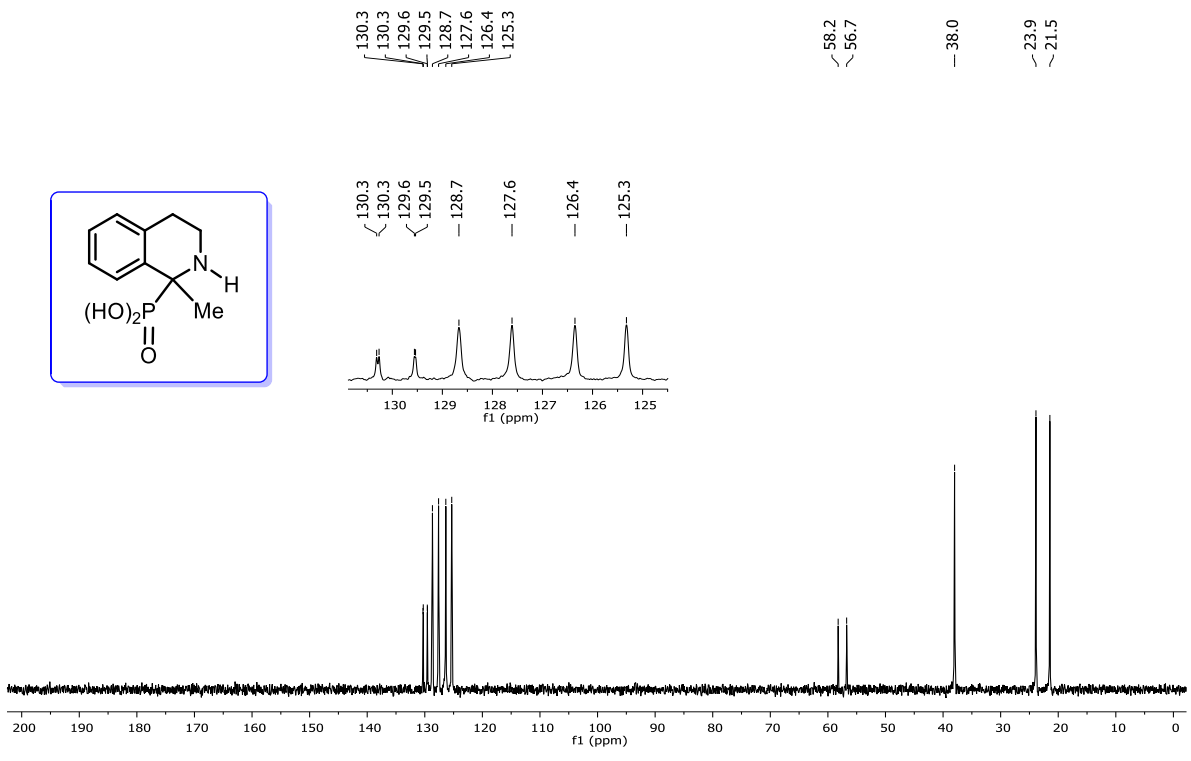




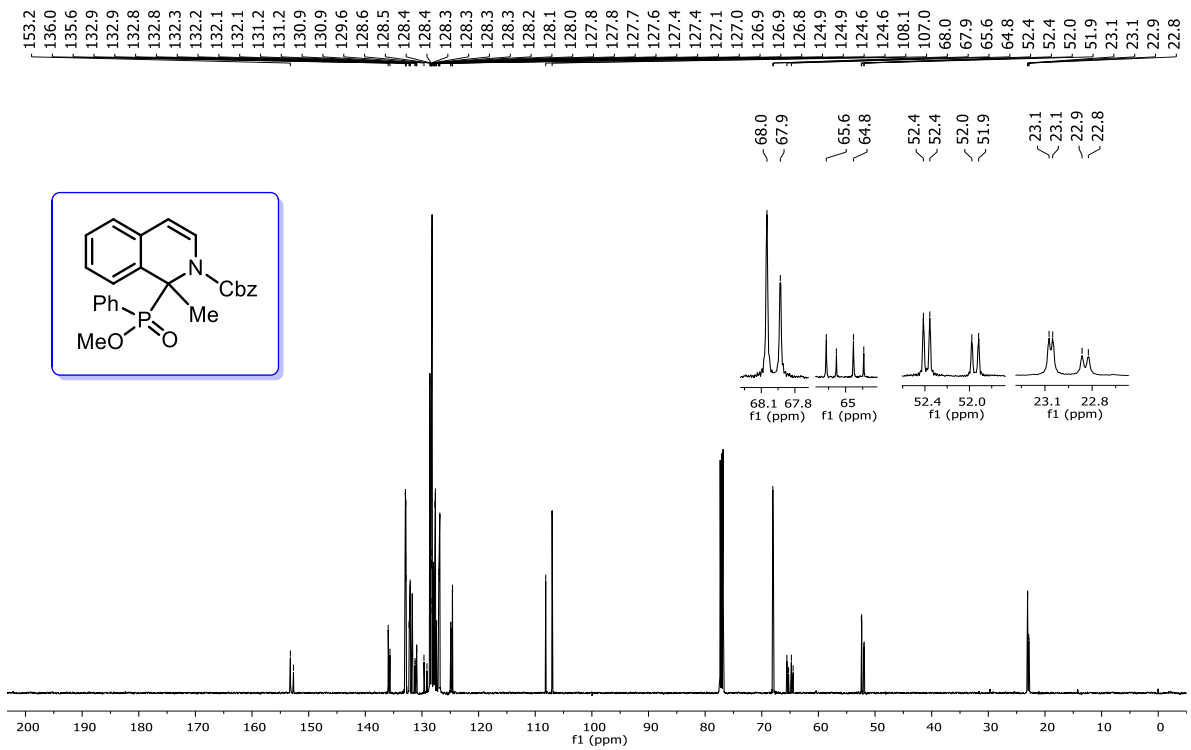
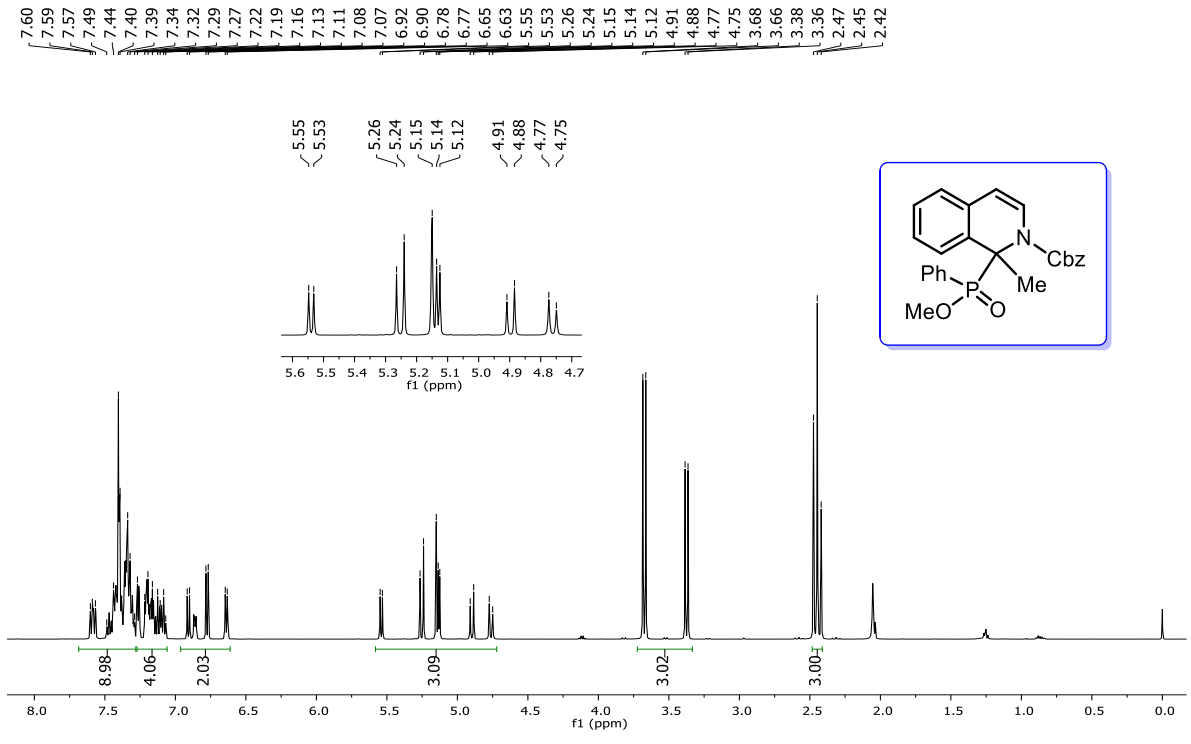


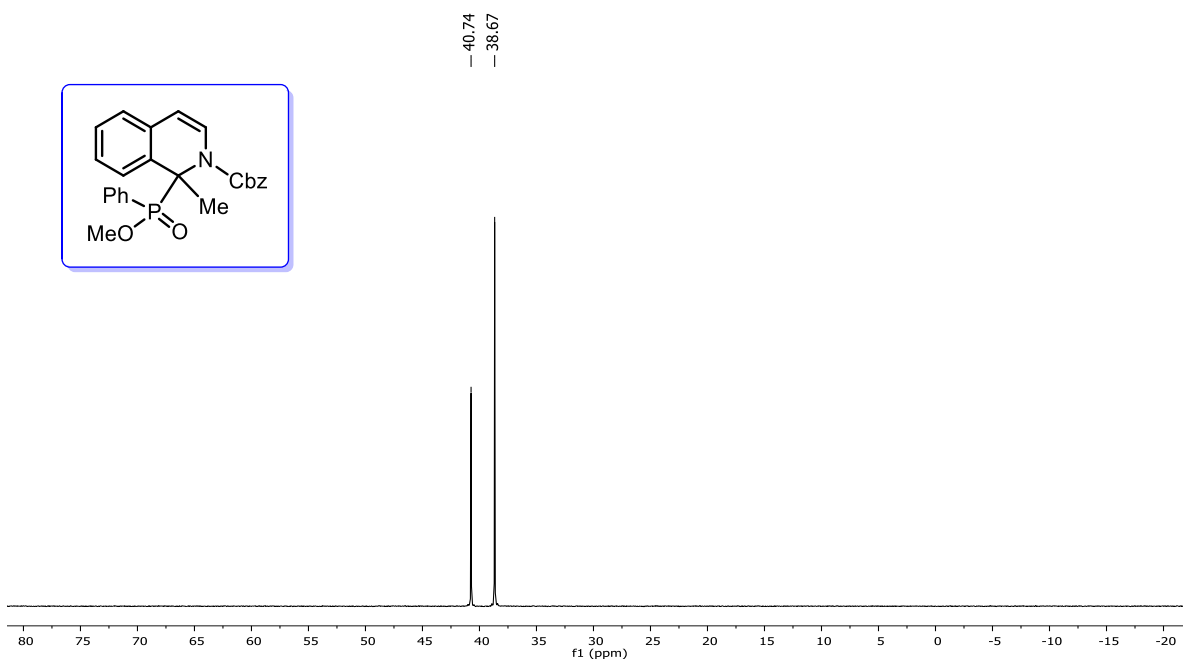
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{31}\text{P}$  (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-benciloxycarbonil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfonato de dietilo **63**.



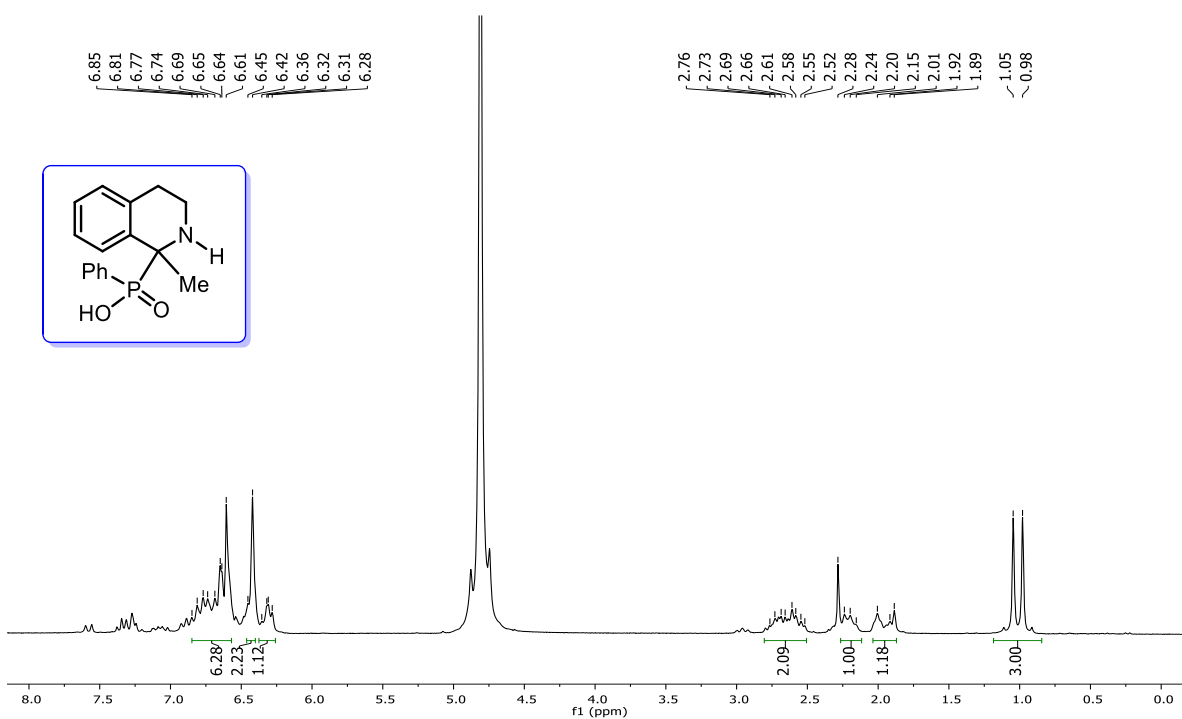


Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ ),  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ ) y  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ ) del ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fosfónico **44**.





Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{31}\text{P}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-benciloxycarbonil-1-metilisoquinolin-1-fenilfosfinato de metilo **65**.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DCI/D}_2\text{O}$ ) del ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-fenilfosfínico **45**.

# Practical Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic and -1-phosphinic Acids through Kabachnik–Fields and Aza-Pudovik Reaction

Jesús Tadeo Hernández-Moreno<sup>a</sup>

Ivan Romero-Estudillo<sup>a,b</sup>

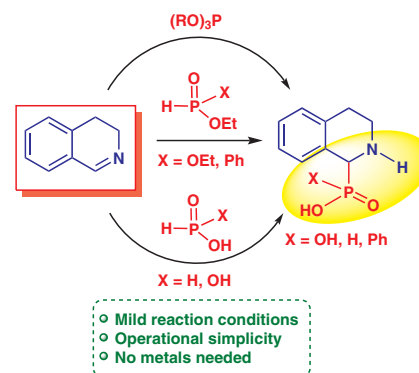
Carlos Cativiela<sup>c</sup>

Mario Ordóñez<sup>\*a</sup> 

<sup>a</sup> Centro de Investigaciones Químicas-ICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, Morelos 62209, Mexico  
palacios@uaem.mx

<sup>b</sup> CONACyT-Centro de Investigaciones Químicas-ICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, Morelos 62209, Mexico

<sup>c</sup> Departamento de Química Orgánica, Universidad de Zaragoza-CSIC, ISQCH, Zaragoza 50009, Spain



Received: 20.10.2019

Accepted after revision: 07.11.2019

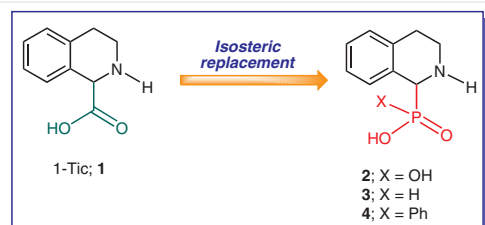
Published online: 26.11.2019

DOI: 10.1055/s-0039-1690755; Art ID: ss-2019-m0590-op

**Abstract** We report here an alternative and practical method for the preparation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid and the first synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-*H*-phosphinic and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphinic acids through Kabachnik–Fields and aza-Pudovik reaction. This methodology does not require any metallic catalyst and proceeds under mild reaction conditions.

**Key words**  $\alpha$ -aminophosphonic acids,  $\alpha$ -aminophosphinic acids, *N*-acyliminium ions, Kabachnik–Fields reaction, aza-Pudovik reaction

1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic acid (1-Tic, **1**; Figure 1) has been identified in several peptide-based drugs and constitutes the skeleton of various biologically active compounds with wide-ranging therapeutic applications.<sup>1</sup> 1-Tic (**1**) is also important as a conformationally constrained phenylglycine (Phg) analogue, present in the structure of diverse biologically active peptides, providing greater bioavailability, stability, and selectivity.<sup>2</sup>

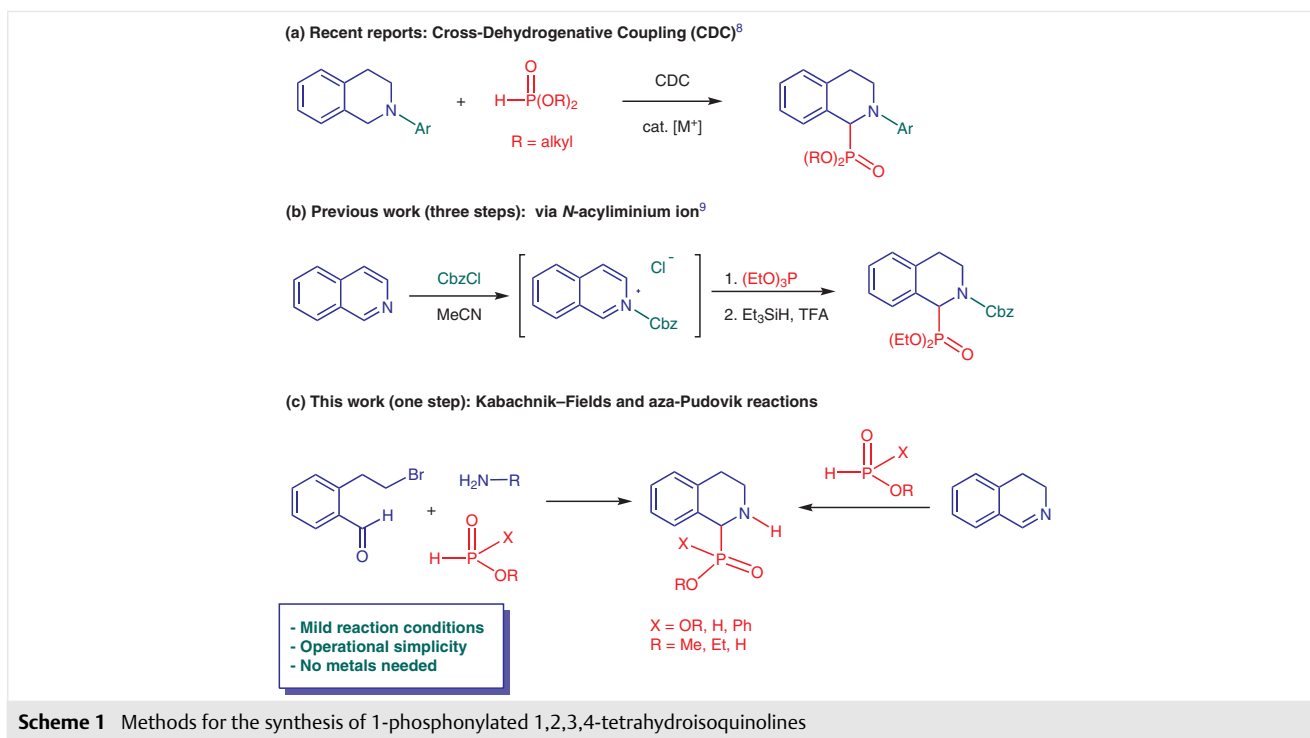


**Figure 1** 1-Tic (**1**) and phospho analogues

On the other hand, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic, -1-*H*-phosphinic, and -1-phenylphosphinic acids (**2–4**, respectively; Figure 1) are probably the most important analogues of 1-Tic (**1**), obtained by isosteric replacement of the planar carboxylic group (CO<sub>2</sub>H) by a tetrahedral and sterically more demanding phosphonic or phosphinic acid functionality (PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, or PO<sub>2</sub>HR).

These classes of compounds are currently attracting much interest in medicinal chemistry due to their important pharmacological activities against many diseases,<sup>3</sup> rendering these as privileged structures in the development of new therapeutic agents. Owing to the great importance of these compounds, several interesting reviews on the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonic<sup>4</sup> and  $\alpha$ -aminophosphinic acids<sup>5</sup> have been published. In this context, the Kabachnik–Fields<sup>6</sup> and Pudovik<sup>7</sup> reactions are the most widely used synthetic strategies for the preparation of  $\alpha$ -aminophosphonic and  $\alpha$ -aminophosphinic acids. Additionally, in recent reports, a variety of cross-dehydrogenative coupling (CDC)<sup>8</sup> methods for the synthesis of *N*-aryl-substituted 1-phosphonylated 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (THIQs) have been described, with significant limitations (Scheme 1a). Namely, the substrate scope is limited to *N*-aryl-substituted THIQs, the use of harsh oxidant conditions, or catalysis by expensive or toxic metals, thus limiting the synthesis and discovery of novel THIQs of biological importance.

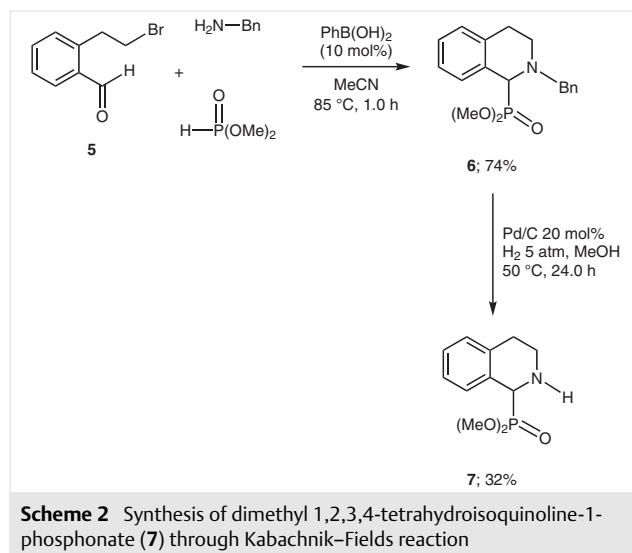
On the other hand, we have recently described a three-step method for the synthesis of 1-phosphonylated *N*-Cbz-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. In this method, benzyl chloroformate is added to isoquinoline to generate *N*-Cbz-isoquinolinium chloride which, by addition of triethyl phosphite followed by reduction of the double bond with triethylsilane in the presence of trifluoroacetic acid, affords diethyl *N*-Cbz-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate (Scheme 1b).<sup>9</sup> In view of the importance of the THIQ



moiety and as a part of our current efforts to develop sustainable methodologies for P–C bond formation,<sup>10</sup> we here-in report an alternative and practical method for the preparation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid (**2**) and, for first time, the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-*H*-phosphonic acid (**3**) and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphonic acid (**4**) through Kabachnik–Fields or aza-Pudovik methodology and under metal- and oxidant-free conditions (Scheme 1c).

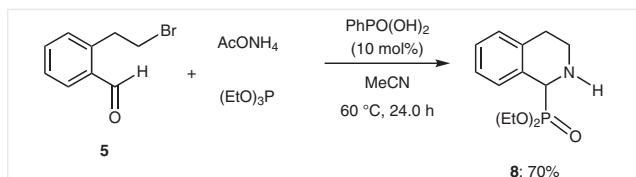
Based on our previous experience in the preparation of acyclic  $\alpha$ -aminophosphonates via ‘one-pot’ three-component reactions,<sup>11</sup> initially we proposed the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate **6** using 2-(2-bromoethyl)benzaldehyde (**5**) as starting material, which was easily obtained from isochroman.<sup>12</sup> Thus, the Kabachnik–Fields reaction of benzaldehyde **5** with benzylamine and dimethyl phosphite in the presence of phenylboronic acid ( $\text{PhB}(\text{OH})_2$ ) as catalyst (MeCN, 85 °C, 1.0 h) gave dimethyl 2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate (**6**) in 74% yield<sup>13,14</sup> which, by hydrogenolysis of the *N*-Bn bond with hydrogen (5 atm) using 20% Pd/C as catalyst (MeOH, 50 °C, 24.0 h), afforded the cyclic  $\alpha$ -aminophosphonate **7** in 32% yield (Scheme 2).

Considering these results, we decided to use ammonia as an alternative nitrogen source to avoid *N*-Bn bond hydrogenolysis. In this context, the Kabachnik–Fields reaction of benzaldehyde **5** with excess ammonium acetate and triethyl phosphite in the presence of catalytic amounts of



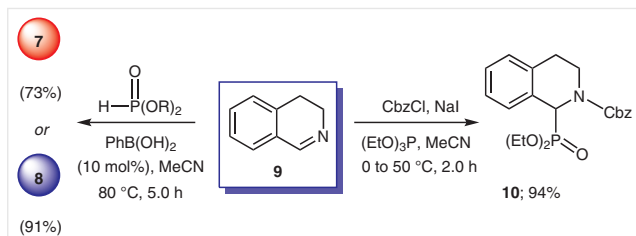
phenylphosphonic acid ( $\text{PhPO}(\text{OH})_2$ ) in MeCN at 60 °C for 24.0 hours produced diethyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate (**8**) in 70% yield (Scheme 3).<sup>15</sup>

On the other hand, the aza-Pudovik reaction of 3,4-dihydroisoquinoline (**9**), easily obtained by oxidation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,<sup>16</sup> with triethyl phosphite, benzyl chloroformate, and NaI in MeCN at 50 °C for 2.0 hours furnished diethyl 2-benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate (**10**) in 94% yield



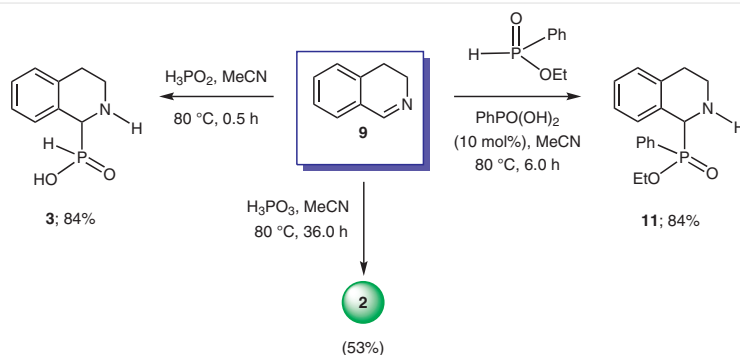
**Scheme 3** Synthesis of diethyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate (**8**) through Kabachnik–Fields reaction

(Scheme 4). Upon changing the order of reagent addition, 3,4-dihydroisoquinoline (**9**), benzyl chloroformate, and NaI in MeCN followed by the addition of triethyl phosphite at 50 °C for 2.0 hours, the cyclic diethyl phosphonate **10** was obtained in low yield. Taking this into account, and to minimize the number of reaction steps in the synthesis of the cyclic  $\alpha$ -aminophosphonates **7** and **8**, we carried out the direct addition<sup>8k</sup> of dimethyl or diethyl phosphite to 3,4-dihydroisoquinoline (**9**) in the presence of catalytic amounts of PhB(OH)<sub>2</sub> in MeCN at 80 °C for 5.0 hours to obtain phosphonates **7** and **8** in 73% and 91% yield, respectively (Scheme 4).



**Scheme 4** Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonates **7**, **8**, and **10** through aza-Pudovik methodology

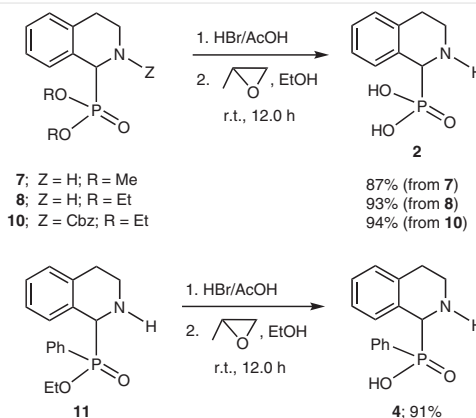
With the results described above, the direct hydrophosphonylation of **9** using different phosphorus nucleophilic sources was examined. Thus, the aza-Pudovik reaction of 3,4-dihydroisoquinoline (**9**) with phosphinic acid (H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>) in MeCN at 80 °C for 30 minutes gave the expected 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-*H*-phosphinic acid (**3**) in 84% yield (Scheme 5). In similar way, the reaction of imine **9** with phosphorous acid (H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) in MeCN at 80 °C for 36.0



**Scheme 5** Direct hydrophosphonylation of 3,4-dihydroisoquinoline (**9**)

hours furnished the target 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid (**2**) in 53% yield. Furthermore, the reaction of imine **9** with ethyl phenylphosphinate in the presence of catalytic amounts of PhPO(OH)<sub>2</sub> in MeCN at 80 °C for 6.0 hours gave the corresponding mixture of diastereomers **11** in 84% yield (Scheme 5).

Finally, hydrolysis of the cyclic  $\alpha$ -aminophosphonates **7**, **8**, **10** and the cyclic  $\alpha$ -aminophosphinate **11** with a 33% solution of hydrogen bromide in acetic acid, followed by treatment with propylene oxide in ethanol at room temperature for 12.0 hours, afforded the corresponding 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid (**2**, 87–94% yield) and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphonic acid (**4**) in 91% yield (Scheme 6).



**Scheme 6** Hydrolysis of cyclic  $\alpha$ -aminophosphonates **7**, **8**, **10** and cyclic  $\alpha$ -aminophosphinate **11**

In conclusion, we have developed an alternative and practical method for the preparation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic acid (**2**) and the first synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-*H*-phosphinic acid (**3**) and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphonic acid (**4**) through Kabachnik–Fields and aza-Pudovik reaction, demonstrating once more that *N*-acyliminium ions and imines are key intermediates for the synthesis of cyclic



$\alpha$ -aminophosphonic and cyclic  $\alpha$ -aminophosphinic acids and their derivatives. Due to the high potential pharmacological properties and the relevance of these kinds of compounds, studies are currently underway to develop an enantioselective synthesis.

All commercial materials were of analytical grade and used as received unless noted otherwise. Flash chromatography was performed using 230–400 mesh Silica Flash 60. TLC was done on pre-coated TLC sheets of silica gel 60 F254 (E. Merck, Germany), and two reagent alternatives were used for visualization: (a) iodine, (b)  $\text{KMnO}_4$  in water.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ , or  $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$  on a Varian MERCURY (200 MHz), Varian MERCURY plus (400 MHz) or Bruker AVANCE III HD (500 MHz) instrument using TMS as internal reference and  $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_3$  for  $^{31}\text{P}$  NMR. Chemical shifts ( $\delta$ ) were determined in parts per million and coupling constant ( $J$ ) values are given in hertz. Standard abbreviations are used for peak multiplicities. High-resolution  $\text{FAB}^+$  mass spectra (HRMS) and Electrospray Ionization Interface (ESI+) data of the new derivatives were obtained on a JEOL MStation MS-700 mass spectrometer and Synapt G2-Si, Waters Acquity Class I Inc.

#### Dimethyl 2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate (6)

A solution of 2-(2-bromoethyl)benzaldehyde<sup>12</sup> (**5**; 0.21 g, 1.0 mmol) in MeCN (3 mL) at 0 °C was treated with benzylamine (0.11 g, 1.0 mmol), dimethyl phosphite (0.12 g, 0.1 mL, 1.1 mmol), and phenylboronic acid (10 mg, 0.1 mmol). The reaction mixture was stirred at 26 °C for 10 min. After this time, the mixture was heated at 85 °C for 1 h. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc:hexane, 95:5), giving compound **6** (0.25 g, 74%) as a yellow oil. The spectroscopic  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR data are similar to those reported previously.<sup>13</sup>

#### Dimethyl 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate (7)

*From 6*: A mixture of **6** (2.0 g, 6.04 mmol) and 20% Pd/C (0.4 g) in MeOH (20 mL) was stirred under 5 atm pressure hydrogen gas at 50 °C for 24.0 h. The crude product was filtered over Celite and purified by flash chromatography (EtOAc:MeOH, 95:5), giving compound **7** (0.47 g, 32%) as a colorless oil.

*From 9*: A solution of 3,4-dihydroisoquinoline (**9**; 0.10 g, 0.76 mmol) in MeCN (3 mL) was treated with phenylboronic acid (10 mg, 0.08 mmol) and dimethyl phosphite (0.09 g, 0.08 mL, 0.84 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 min. After this time, the mixture was heated at 80 °C for 5.0 h. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc:MeOH, 95:5), giving compound **7** (0.13 g, 73%) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50–7.45 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.21–7.16 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.16–7.11 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.51 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1 H, *CHP*), 3.73 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.64 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.40 (ddd,  $J$  = 12.1, 6.3, 2.1 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.04 (ddd,  $J$  = 12.1, 5.3, 5.2 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.87–2.82 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.19 (br, 1 H, *NH*).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 135.9 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 6.8 Hz), 129.9 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 3.2 Hz), 129.8, 128.1 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 3.9 Hz), 127.2 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.9 Hz), 126.0 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.8 Hz), 54.3 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 145.9 Hz, *CHP*), 53.8 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.2 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 7.5 Hz,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 41.1 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 5.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.70.

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NNaO}_3\text{P}$ : 264.0765; found: 264.0766.

#### Diethyl 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate (8)

*From 5*: A mixture of benzaldehyde **5** (0.20 g, 0.94 mmol), ammonium acetate (0.54 g, 7.05 mmol), phenylphosphonic acid (14 mg, 0.09 mmol), and anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (1.0 g, 7.05 mmol) in anhydrous MeCN (5 mL) was stirred at r.t. for 15 min. After this time, triethyl phosphite (0.17 g, 0.18 mL, 1.03 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 24.0 h. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc:MeOH, 95:5), giving compound **8** (0.18 g, 70%) as a colorless oil. The spectroscopic  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR data are similar to those reported previously.<sup>15</sup>

*From 9*: A solution of imine **9** (0.10 g, 0.76 mmol) in MeCN (3 mL) was treated with phenylboronic acid (10 mg, 0.07 mmol) and diethyl phosphite (0.12 g, 0.11 mL, 0.84 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 min. After this time, the mixture was heated at 80 °C for 5.0 h. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc:MeOH, 95:5), giving compound **8** (0.19 g, 91%) as a colorless oil.

#### Diethyl 2-Benzoyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-phosphonate (10)

A solution of imine **9** (0.20 g, 1.52 mmol) and triethyl phosphite (0.28 g, 0.29 mL, 1.68 mmol) in anhydrous MeCN (2 mL) was cooled at 0 °C and treated with benzyl chloroformate (0.29 g, 0.24 mL, 1.68 mmol). Then, NaI (0.342 g, 2.287 mmol) was slowly added. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2.0 h. The crude product mixture was poured into saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  10 mL). The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc:hexane, 80:20), giving compound **10** (0.58 g, 94%) as a colorless oil. The spectroscopic  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR data are similar to those reported previously.<sup>9</sup>

#### Ethyl 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphinate (11)

A solution of imine **9** (0.20 g, 1.52 mmol) in MeCN (5 mL) was treated with phenylphosphonic acid (20 mg, 0.15 mmol) and ethyl phenylphosphinate (0.29 g, 0.25 mL, 1.68 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 min. After this time, the mixture was heated at 80 °C for 6.0 h. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc:MeOH, 99:1), giving a separable mixture of diastereomers, less polar (0.19 g, 42%) and more polar (0.19 g, 42%), as colorless oils.

#### Less Polar Diastereomer

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.77–7.70 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.54–7.47 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.42–7.36 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.16–7.09 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.04–6.98 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.58 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1 H, *CHP*), 4.22–4.11 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.02–3.91 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.40–3.34 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.94–2.87 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.72–2.64 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.64–2.56 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.24 (br, 1 H, *NH*), 1.34 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 136.3 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 5.7 Hz), 132.9, 132.8, 132.4 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.1 Hz), 130.1, 129.9 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 3.3 Hz), 129.5, 129.1, 128.5, 128.4, 126.9 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.7 Hz), 125.8 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.5 Hz), 61.3 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 7.3 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 57.0 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 106.0 Hz, *CHP*), 41.1 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 5.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 16.8 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 5.8 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.70.

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NNaO}_2\text{P}$ : 324.1129; found: 324.1139.

*More Polar Diastereomer*

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.53–7.45 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.36–7.29 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.18–7.09 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.03–6.98 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.58 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1 H, *CHP*), 4.10–4.01 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.94–3.85 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.22–3.16 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.96–2.89 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.78–2.70 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.50–2.45 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.44–2.24 (m, 1 H, *NH*), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 136.09 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 5.7 Hz), 132.84, 132.77, 132.46 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.0 Hz), 130.34, 130.17 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.8 Hz), 129.48, 129.42, 128.50, 128.40, 127.10 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.7 Hz), 125.70 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.4 Hz), 61.64 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 7.6 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 57.26 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 100 Hz, *CHP*), 40.64 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 4.5 Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 29.26 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 16.71 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 6.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.55.

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NNaO}_2\text{P}$ : 324.1129; found: 324.1129.

**1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-*H*-phosphinic Acid (3)**

A solution of imine **9** (0.20 g, 1.52 mmol) in MeCN (5 mL) was treated with a 60% solution of hypophosphorous acid in water (0.15 mL, 1.68 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 min. After this time, the mixture was heated at 80 °C for 30 min. The precipitate formed was filtered and washed with EtOAc and MeOH, giving compound **3** (252 mg, 84%) as a white solid; mp 236–238 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 7.13–7.06 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.06–7.02 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.73 (d,  $J$  = 549.6 Hz, 1 H, *HP*), 4.24 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1 H, *CHP*), 3.42–3.35 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.31–3.24 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.93–2.79 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 131.7 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 4.6 Hz), 129.6 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.3 Hz), 128.4 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.7 Hz), 127.3 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.8 Hz), 127.2 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 4.5 Hz), 125.7 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.9 Hz), 55.7 (d,  $J$  = 83.7 Hz, *CHP*), 40.3 (d,  $J$  = 2.7 Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 20.61.

HRMS (FAB<sup>+</sup>):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{P}$ : 198.0684; found: 198.0722.

**1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic Acid (2) and 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphinic Acid (4); General Procedure**

The appropriate cyclic phosphorus derivative (0.2 g, 1 equiv) was treated with a 33% solution of hydrogen bromide in acetic acid (2 mL) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at r.t. for 5 h. After this time, the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in EtOH (0.5 mL), and the resulting solution was treated with propylene oxide (2 mL) and stirred at r.t. for 12.0 h. The precipitate formed was filtered, washed with EtOH, and dried under reduced pressure, giving compound **2** or **4**.

*From 7*: According to the general procedure, compound **2** (0.15 g, 87%) was obtained as a white solid; mp 242–243 °C. The spectroscopic  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR data are similar to those reported previously.<sup>9</sup>

*From 8*: According to the general procedure, compound **2** (0.15 g, 93%) was obtained as a white solid; mp 242–243 °C. The spectroscopic  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR data are similar to those reported previously.<sup>9</sup>

*From 10*: According to the general procedure, compound **2** (0.10 g, 94%) was obtained as a white solid; mp 242–243 °C. The spectroscopic  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR data are similar to those reported previously.<sup>9</sup>

*From 11*: According to the general procedure, compound **4** (0.17 g, 91%) was obtained as a white solid; mp 223–225 °C.

**1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-phosphonic Acid (2)**

A solution of imine **9** (0.20 g, 1.52 mmol) in MeCN (5 mL) was treated with phosphorous acid (0.08 mL, 1.68 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 10 min. After this time, the mixture was heated at 80 °C for 36 h. The solid formed was filtered and washed with EtOAc and MeOH, giving compound **2** (0.17 g, 53%) as a white solid; mp 242–243 °C. The spectroscopic  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR data are similar to those reported previously.<sup>9</sup>

**1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-phenylphosphinic Acid (4)**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 6.78–6.69 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.68–6.61 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.42–6.31 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.31–6.23 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.17–6.09 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3.61 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 1 H, *CHP*), 2.31–2.19 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.89–1.77 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.72–1.57 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.36–1.20 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 135.5, 134.8 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 4.4 Hz), 134.3, 132.1, 131.6 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 8.1 Hz), 130.0, 127.9, 127.6, 127.2, 127.1, 125.2, 124.8, 57.7 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 93.3 Hz), 39.4, 28.3.

$^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 29.44.

HRMS (FAB<sup>+</sup>):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{P}$ : 274.0997; found: 274.0991.

**Funding Information**

The authors thank the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) for financial support through projects 286614, 807, and Cátedra contract 942, and Gobierno de Aragón-FEDER (Grupo Aminoácidos y Péptidos E19\_17R; FEDER 2014–2020 ‘Construyendo Europa desde Aragón’). J.T.H.-M. also wishes to thank CONACyT for Graduate Scholarship 335029.

**Acknowledgment**

The authors thank Victoria Labastida and Juan Monribot for their valuable technical support in obtaining mass spectrometric analyses.

**Supporting Information**

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690755>.

**References**

- (1) (a) Liu, R.; Liu, L.; Yang, X.; Fang, H. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102938. (b) Miller, E. J.; Jeccs, E.; Truax, V. M.; Katzman, B. M.; Tahirovic, Y. A.; Wilson, R. J.; Kuo, K. M.; Kim, M. B.; Nguyen, H. H.; Saindane, M. T.; Zhao, H.; Wang, T.; Sum, C. S.; Cvijic, M. E.; Schroeder, G. M.; Wilson, L. J.; Liotta, D. C. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 946. (c) Kotha, S.; Deodhar, D.; Khedkar, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9054. (d) Chrzanosowska, M.; Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12369. (e) Martin-Liberal, J.; Judson, I. *Expert Opin. Drug Saf.* **2013**, *12*, 905. (f) Hatano, H.; Takekawa, F.; Hashimoto, K.; Ishihara, M.; Kawase, M.; Qing, C.; Qin-Tao, W.; Sakagami, H. *Anticancer Res.* **2009**, *29*, 3079. (g) Paál, T. A.; Liljeblad, A.; Kanerva, L. T.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5269.

- (2) (a) Van der Poorten, O.; Van Den Hauwe, R.; Eiselt, E.; Betti, C.; Guillemyn, K.; Chung, N. N.; Hallé, F.; Bihel, F.; Schiller, P. W.; Tourwé, D.; Sarret, P.; Gendron, L.; Ballet, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1177. (b) Van der Poorten, O.; Knuhtsen, A.; Pedersen, D. S.; Ballet, S.; Tourwé, D. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10865. (c) Kim, K. S.; Zhang, L.; Williams, D.; Perez, H. L.; Stang, E.; Borzilleri, R. M.; Posy, S.; Lei, M.; Chaudhry, C.; Emanuel, S.; Talbott, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5022. (d) Zhang, Y.; Fang, H.; Xu, W. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2010**, *11*, 752. (e) Örtqvist, P.; Peterson, S. D.; Åkerblom, E.; Gossas, T.; Sabnis, Y. A.; Fransson, R.; Lindeberg, G.; Danielson, U. H.; Karlén, A.; Sandström, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1448.
- (3) (a) Prasad, G. S.; Rao, G. N. *J. Mod. Med. Chem.* **2013**, *1*, 49. (b) Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, Ł. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955. (c) Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264. (d) Naydenova, E. D.; Todorov, P. T.; Troev, K. D. *Amino Acids* **2010**, *38*, 23. (e) Lejczak, B.; Kafarski, P. *Top. Heterocycl. Chem.* **2009**, *20*, 31. (f) Sienczyk, M.; Oleksyszyn, J. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1673. (g) *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*; Kukhar, V. P.; Hudson, H. R., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, **2000**.
- (4) (a) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Romero-Estudillo, I. *Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonic Acids through Pudovik and Kabachnik-Fields Reaction*, In *Amino Acid - New Insights and Roles in Plant and Animal*; Asao, T.; Asaduzzaman, Md., Ed.; InTech: Rijeka (Croatia), **2017**, Chap. 3, 127 pp. (b) Abdel-Rahman, R. M.; Ali, T. E.; Abdel-Kariem, S. M. *ARKIVOC* **2016**, 183. (c) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745. (d) Ali, T. E.; Abdel-Kariem, S. M. *ARKIVOC* **2015**, (vi), 246. (e) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310. (f) Virieux, D.; Volle, J. N.; Pirat, J. L. *ARKIVOC* **2012**, (iv), 264. (g) Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369. (h) Kudzin, Z. H.; Kudzin, M. H.; Drabowicz, J.; Stevens, C. V. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2015. (i) Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17.
- (5) (a) Abdou, M. M.; El-Saeed, R. A. *Bioorg. Chem.* **2019**, *90*, 103039. (b) Abdou, M. M.; O'Neill, P. M.; Amigues, E.; Matziari, M. *Drug Discovery Today* **2019**, *24*, 916. (c) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Synthesis* **2017**, 49, 987. (d) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1141. (e) Mucha, A. *Molecules* **2012**, *17*, 13530.
- (6) (a) Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules* **2012**, *17*, 12821. (b) Zefirov, N. S.; Matveeva, E. D. *ARKIVOC* **2008**, 1. (c) Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, *83*, 689. (d) Fields, E. K. J. *Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528.
- (7) (a) Alfonsov, V. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 2644. (b) Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. *Synthesis* **1979**, 81.
- (8) For representative publications, see: (a) Xie, W.; Liu, N.; Gong, B.; Ning, S.; Che, X.; Cui, L.; Xiang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2498. (b) Zhi, Y.; Ma, S.; Xia, H.; Zhang, Y.; Shi, Z.; Mu, Y.; Liu, X. *Appl. Catal., B* **2019**, *244*, 36. (c) Zhang, R.; Qin, Y.; Zhang, L.; Luo, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2542. (d) Lin, B.; Lu, B.; Lin, R.; Cui, Y.; Liu, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. *Synlett* **2018**, 29, 2697. (e) Lin, B.; Shi, S.; Lin, R.; Cui, Y.; Fang, M.; Tang, G.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6754. (f) Chen, K.; Cheng, Y.; Chang, Y.; Li, E.; Xu, Q.-L.; Zhang, C. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 483. (g) Patil, M. R.; Dedhia, N. P.; Kapdi, A. R.; Kumar, A. V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4477. (h) Liang, H.-P.; Chen, Q.; Han, B.-H. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5313. (i) Liu, Y.; Wang, C.; Xue, D.; Xiao, M.; Li, C.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3051. (j) Dhineshkumar, J.; Samaddar, P.; Prabhu, K. R. *ACS Omega* **2017**, *2*, 4885. (k) Redmore, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 992.
- (9) Ordóñez, M.; Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1140.
- (10) (a) Arguello-Velasco, R.; Sánchez-Muñoz, G. K.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordoñez, M.; Kafarski, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 2068. (b) Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6781. (c) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2711. (d) Ramírez-Marroquín, O. A.; Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 308. (e) Viveros-Ceballos, J. L.; Sayago, F. J.; Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1084. (f) Bonilla-Landa, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 485. (g) Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3074.
- (11) (a) Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cazares-Carreño, O.; González-Morales, A.; Flores de Jesús, B.; López-Castillo, M.; Razo-Hernández, R. S.; Castañeda-Corral, G.; Ordóñez, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2376. (b) Bedolla-Medrano, M.; Hernández-Fernández, E.; Ordóñez, M. *Synlett* **2014**, 25, 1145. (c) Tibhe, G. D.; Bedolla-Medrano, M.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Synlett* **2012**, 23, 1931. (d) Tibhe, G. D.; Reyes-González, M. A.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *J. Mex. Chem. Soc.* **2012**, *56*, 183. (e) Tibhe, G. D.; Lagunas-Rivera, S.; Vargas-Díaz, E.; García-Barradas, O.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6573.
- (12) Zhou, M.-Y.; Kong, S.-S.; Zhang, L.-Q.; Zhao, M.; Duan, J.-A.; Ouyang, Z.; Wang, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3962.
- (13) Hu, G.; Chen, W.; Ma, D.; Zhang, Y.; Xu, P.; Gao, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1704.
- (14) Shinde, A. H.; Archith, N.; Malipatel, S.; Sharada, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6821.
- (15) Choudhury, A. R.; Mukherjee, S. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6940.
- (16) Pelletier, J. C.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 616.

**DR. JEAN MICHEL GRÉVY MACQUART  
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS  
PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada “**Síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos y  $\alpha$ -aminofosfínicos a partir de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2-metilpirrolina**” que presenta el alumno **Jesús Tadeo Hernández Moreno (5620140908)** para obtener el título de **Doctor en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. Mario Fernández Zertuche CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. José Luis Viveros Ceballos CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Joel Luis Terán Vázquez ICUAP-BUAP	APROBADO	
Dr. Marcos Hernández Rodríguez IQ-UNAM	APROBADO	
Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Ivan Omar Romero Estudillo CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. José Mario Ordóñez Palacios CIQ-UAEM	APROBADO	





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**ANGELICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA | Fecha:2021-01-04 15:00:51 | Firmante**

wMFzxB5flRj63BZhc/fkoZ8nbn7fEjsGUwww28T9m1UtoHgqC15WsG0Og3zmsY5Ga0GfWeOJGvTBaa69W7lpEb+gBiBVXkLo8jlyqQF1v4Are4dD4+D2ca7S0ykiYMLs27buB0sSU8R4pkhEn2WCGzH31PObj+pLVuPiJtHVDqAwnLcA36Ag5aj/rqXg2P7nRzWRTsnnfFslmvRhpAZFQt8JSJ3laSn9x06n1CEXtZmtbMlqMZVXJthclB5quaVHhfLIRJtq54lXX6XG7PM4DEIBIGX30m1UYxDilXRqILB+ltiwNGoaHE7VrmtR5XdLnj5rQl6hiCH2qYmlJA==

**MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ | Fecha:2021-01-04 18:54:31 | Firmante**

hCbPI2/xEcfAbSszopXGEjrs0bi7o0WdORxbDvPJZj+DBRoOdeiOtv6f9Jolu2LSQ1an7svaoMr7mbgL14GwCF6BTwdozmMRGCrSxpxj/w5LNXFH1JA3wZCqvku+fgUbjg5x00bOXCix8tmaIv7Y3YAlLyAC0TnQsnYrRTMHIDu0UZd/S8txJ/aaqfB4Bz/nzwRoa2zJJGRSK76kHPmZZYAPDW+FKU1rdsMD2Falldzvl2qze/YEYB5f5Ok/qkNwNEfJe93ykF7LlvqfdTUUtMiUbeqrxi1gaDYth18u/ejIKMcEiB+HaQhvpvLwrQHdpCknHM/gbs1JQhyozuQ==

**IVAN OMAR ROMERO ESTUDILLO | Fecha:2021-01-05 08:01:37 | Firmante**

rd4NYXF6NI4L816VWCBCDow3JP2PemYjFsxlp7TUw5Mn4usY8ouqfKkplmi+EYpDR6Vw674wSrgU5zgc9W14c0tFu2uXRFcopsU3FCHCGFYmeJSC+78iWfTULNKf/wjEAVVWwK59EvoH8Rc2BmMPQaWt67v0Q7eL+4lroT8m+cwHIA76TDO9blV1rLrPj1SsVvcQehsnw8A82noGujmgRce0IKb5Ch6cuxbthghJMo01DrLO5bnRp5vbo+hrW/TMHdPB2sHJuPhTeKXliH38FG/fN7fSq03VP9a2R7wgVj1NbDOPyBgrOyKqNkAeOeS6eThhQtOOUM5KaGAYifa==

**JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ | Fecha:2021-01-05 12:08:46 | Firmante**

krW5rC25pmeT+voZIWECulyRZuWMKIW+RNtSLlJOva+FPQlrf8qEzoQ9tK0NbKzumbLbuUzMAAxEOIStP3NLxkUNhydZHz7av1egdmOPQJ82+gklWioM6srV4fn45uwHG6dotVu3Ofp/maNNL6fBiyUa9PyJKyznY9b5j33utJ3kV5GF+nThrndi8MHfxHDrWercH5frjbEaGzP6OTwKGRETD9pY3pydy9MUmf3gpUqhahJ3B/16FqNNWJHWbplOJGbb7HnNvHy3a74GP73UShi7XfKd9D7FBoLGOuhbh9dWYlqxIEmki29liEFF+Wk+B7Xp5FH+IIVBOqzRRW==

**JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS | Fecha:2021-01-05 13:01:06 | Firmante**

CsfL9e2CtPSseFYgU/k67OZ6MJslxovDLfjao7LDXV7ttltQf16S13HVH3WlMr11wlejW9suVvQPvKf8/xCGG8zyOX6XDLsPAqlr/r2/q2ZrXPJUBpa1Nev2rqm9oslAAVAYBuvAABq1ZHI0o5uOURxB9Rs0SbwNe61Cmuca8FI52/nSVjlyGqM5GoC3lbKanUnWX1FLn9px0Qkkvsm2DqIHQCH3Tgs1EGmAp5leoQDNZLZe+7gbH272HOM6D+Qtm8OFCWZRhXzyFhyiUTijYEO8ul44X3p1wBWeaF+Tj/wtF90tx+zi/MTO1S2ZKefX/BKvH0QNGmJlfQgBow==

**JOSE MARIO ORDOÑEZ PALACIOS | Fecha:2021-01-05 14:42:46 | Firmante**

rc4HV2cEcuJZ7zKlxh4saaYM6+GE6YgeYbvsA74AaGj9iVEIXN46SycZMq/4ZH7qSV+HJfCf2/DLoAlXExqqhWaByZS8Bo8dnIWRuyMYG+eM28+ngLYfqs0Eq+U+UoQP/G042JC8YrFJeFtr8bPoo1nRPhlgSpk726tUKnMClq/zWglz9Ueyl8vv9U40xmizjEjJGisV1F9dRkREQ6xBfinokW6L0KL7T90FGHX205rA3ePsrdbXUBwvwlwBgP0j5cBqzmGat+yC6Scr76ZzuWiiKuzqZcCO0ftS8WY4ecLlvJaMplpWb7s8P5vFI0oLAYp+Fijjpb03jkrGCA==

**MARIO FERNANDEZ ZERTUCHE | Fecha:2021-01-10 18:19:24 | Firmante**

k0QYyVtPzLZ3nq8rZ1ZntSK3PmGdTyqaEm4pDq2kKjO8+KkzjWvGldSfRjcnN+//k1nwyfUkZGoWmHj+YXtTtKsOPD6VU6LkWJT4Save/frgmL/49FslogZO0BX7mtDsRfSsbCVzG4nnZTCYPingbbptcPAA2cQWUxnWomGDlwXD6fwzZMfio9pdeapNqyOBGyqxmGSj7Jb/zlFzIQPKBB64T7cA79215lXcqpUkKdKSnZvV8eqrGSFAua9RnuMiU5fk5uOTLS1Pwo9OmigLjmbT19z3pa5NR6arGcwUmy9tGUdMg1nhUB/SU9QtCHqqoL/SS6+sj89lrmMQ3gTgg==

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



G7qmAv

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/d5DlYjBH6N120bXeOG26eiWdEwkYHCbs>

