



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

“Uso de N-(difenilmentilen)fosfoglicinato de dietilo como precursor valioso en la síntesis de ácidos α -aminofosfónicos y derivados”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADO EN DISEÑO MOLECULAR Y NANOQUÍMICA

PRESENTA:

EDSON JESÚS DÍAZ GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS

CUERNAVACA, MORELOS

DICIEMBRE, 2020

Contenido

1. Introducción	1
2. Preparación del <i>N</i> -(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo	3
3. Síntesis de ácidos α -aminofosfónicos acíclicos y derivados.....	4
2.1 Procesos no estereoselectivos	5
2.2 Procesos estereoselectivos	11
4. Síntesis de ácidos α -aminofosfónicos azacíclicos y derivados	16
3.1 Procesos no estereoselectivos	17
3.2 Procesos estereoselectivos	20
4. Discusión	22
5. Conclusiones.....	24

1. Introducción

Desde que Píkl reportó en 1943 la síntesis del primer ácido α -aminofosfónico, el ácido aminometilfosfónico (fosfoglicina, Gly^P),¹ la química de esta familia de compuestos se ha desarrollado ampliamente, debido principalmente a su similitud con los α -aminoácidos presentes en la naturaleza y la amplia variedad de actividades biológicas que presentan.

Los ácidos α -aminofosfónicos son análogos estructurales de los α -aminoácidos, en donde el grupo carboxílico, el cual es plano y poco voluminoso, es reemplazado por un grupo fosfónico, tetraédrico y considerablemente más grande. Tanto los α -aminoácidos, como sus análogos fosfónicos, tienen en común la formación de especies zwitteriónicas debido a la transferencia intramolecular de un protón entre los grupos P-OH y los grupos amino (Figura 1).²

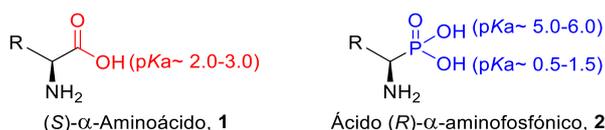


Figura 1.

La distribución de los sustituyentes alrededor del átomo de fósforo, permite a esta familia de compuestos participar como inhibidores o falsos sustratos en diferentes procesos fisiológicos, debido a su capacidad para actuar como análogos estructurales del intermediario de reacción que se genera durante el proceso de hidrólisis enzimática de péptidos.³ Por lo anterior, estos compuestos puedan presentar diferentes actividades biológicas, como agentes anticancerígenos,⁴ antibacteriales,⁵ anti-VIH,⁶ antimaláricos,⁷ antifúngicos,⁸ antibióticos,⁹ y herbicidas.¹⁰ Dada su importancia, se han desarrollado diferentes procedimientos para la síntesis de ácidos α -aminofosfónicos en forma racémica

¹ Píkl, J. *Chem. Abstr.* **1944**, 38, 754.

² Ordoñez, M.; Sayago, F. J.; Cativeira, C. Viveros-Ceballos, J. L. *Molecules*. **2016**, 21, 1141.

³ Ordoñez, M.; Torres, F.; Viveros-Ceballos, J.L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 44, 7378-7383.

⁴ Tusek-Bozic, Lj. *Current Med. Chem.* **2013**, 20, 2096–2117.

⁵ Sampath, C.; Vani, K. V.; Kotaiyah, Y.; Krishna, N. H.; Raju, C. N.; Rao, C. V.; *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4, 1375–1382.

⁶ Bhattacharya, A. K.; Rana, K. C.; Pannecouque, C. *ChemMedChem* **2012**, 7, 1601–1611.

⁷ Sivaraman, K. K.; Paiardini, A.; Sieńczyk, M.; Ruggeri, C.; Oellig, C. A.; Dalton, J. P.; Scammells, P. J.; Drag, M.; McGowan, S. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 5213–5217.

⁸ Devineni, S. R.; Doddaga, S.; Donka, R.; Chamarthi, N. R.; *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 759–763.

⁹ Lejczak, B.; Kafarski, P.; Sztajer, H.; Mastalerz, P. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2212–2217.

¹⁰ Nska, H.; Bonarska, D.; Bielecki, K.; Sarapuk, J. *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2002**, 7, 929–935.

y estereoselectiva.¹¹ Esto último, al considerar que la actividad biológica de los ácidos α -aminofosfónicos y derivados, depende de la configuración absoluta del carbono esterogénico adyacente al átomo de fósforo.¹²

Una molécula que ha demostrado ser un precursor valioso de este tipo de compuestos, es el *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo, el cual podemos considerar como un análogo de la glicina *N*-protegido, el cual se ha utilizado como intermediario en la síntesis de compuestos con actividad inhibitoria enzimática (Figura 2).¹³

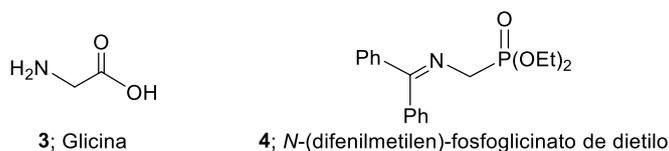


Figura 2.

Hasta donde sabemos, no se ha realizado una revisión bibliográfica de las distintas aplicaciones sintéticas de **4**, por lo que, considerando la importancia de los productos que se pueden obtener a partir de este compuesto, resulta necesario seleccionar, organizar y presentar los trabajos que describen su uso en la obtención de ácidos α -aminofosfónicos y derivados. De acuerdo con lo anterior, en esta revisión se presentan los trabajos publicados en el período de 1998 a 2018. Inicialmente, estos procesos han sido clasificados considerando la estructura del producto final. De esta manera, es posible obtener ácidos α -aminofosfónicos acíclicos y azacíclicos; a su vez, dentro de cada categoría, los procesos han sido clasificados como estereoselectivos y no estereoselectivos. Finalmente, en cada sección, los reportes son agrupados de acuerdo con el tipo de reacción utilizada.

En este trabajo se realiza una revisión detallada de todas las estrategias de síntesis de α -aminofosfónicos en las que se ha visto involucrado este intermediario, lo cual podrá servir de referencia para futuros trabajos en el área de química orgánica sintética, así como,

¹¹ Ordoñez, M.; Viveros, J.L.; Cativeira, C.; Sayago, F.J. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 1745–1784

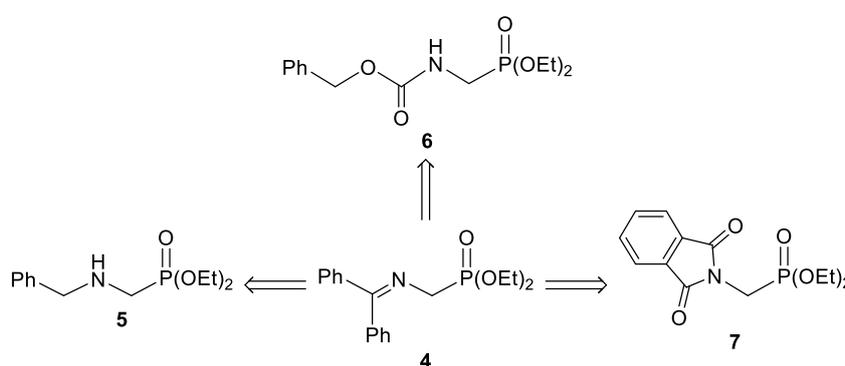
¹² Drag, M.; Pawelczak, M.; Kafarski, P. *Chirality* **2003**, *15*, S104–S107.

¹³ (a) Burchacka, E.; Skorenski, M.; Sienczyk, M.; Oleksyszyn, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1412–1415; (b) Steere, J. A.; Sampson, P. B.; Honek, J.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 457–460.

ayudar a identificar las posibles áreas de oportunidad de desarrollo, en cuanto a la explotación de su potencial.

2. Preparación del *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo

A pesar de aún no estar disponible comercialmente, el *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo **4**, puede ser preparado fácilmente por condensación de un derivado *N*-protegido del éster etílico de la fosfoglicina¹⁴ con benzofenona, o bien, un derivado sintético que permita la incorporación del grupo difenilmetileno (Esquema 1).¹⁵



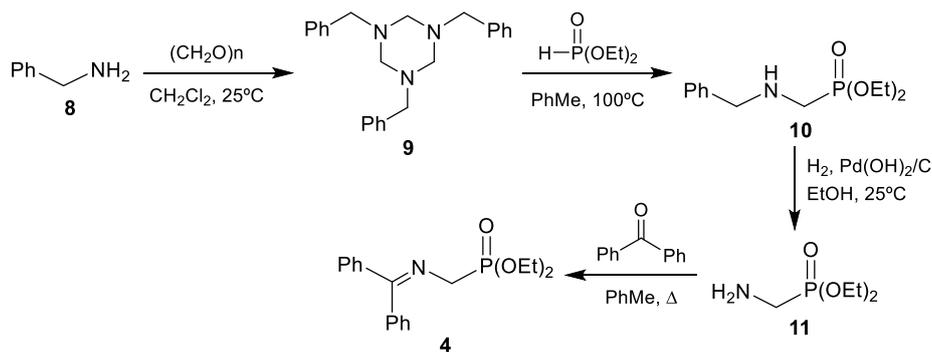
Esquema 1.

Con la finalidad de explorar el potencial del *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo **4** como intermediario sintético, en nuestro grupo de investigación realizamos su síntesis, siguiendo el procedimiento descrito previamente en la literatura por Beletskaya y colaboradores.¹⁶ De esta manera, se realizó la síntesis de la hexahidrotiazina **9**, a partir de la reacción entre bencilamina **8** y paraformaldehído a una temperatura de 25 °C. Una vez obtenido **9**, se hizo reaccionar con fosfito de dietilo en tolueno, bajo condiciones de reflujo, para generar el fosfoglicinato *N*-bencilado **10**. La hidrogenólisis de **10**, en presencia de cantidades catalíticas de hidróxido de paladio sobre carbono [Pd(OH)₂/C], en etanol a 25 °C, permitió obtener el éster etílico de la fosfoglicina **11**. A continuación, se preparó el iminofosfoglicinato **4**, a través de la condensación de **11** con benzofenona en tolueno a reflujo (Esquema 2).

¹⁴ Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310–341.

¹⁵ (a) Oleksyszyn, J.; Burchacka, E.; Skorenski, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1412–1415; (b) Goulioukina, N. S.; Mitrafanov, A.; Beletskaya, I. P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *136*, 26–31; (c) McCleery, P. P.; Tuck, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1989**, 1319–1329.

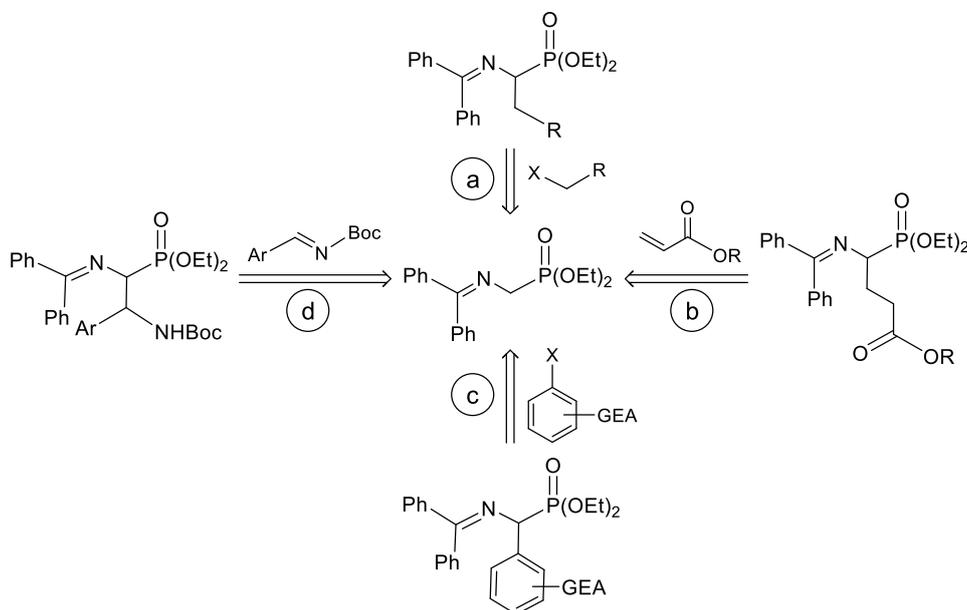
¹⁶ Goulioukina, N. S.; Mitrafanov, A.; Beletskaya, I. P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *136*, 26–31.



Esquema 2.

3. Síntesis de ácidos α -aminofosfónicos acíclicos y derivados

Muchos de los ácidos α -aminofosfónicos acíclicos presentan actividades biológicas como antidiabéticos,¹⁷ inhibidores de enzimas,¹⁸ anti-VIH,¹⁹ antimaláricos,²⁰ entre otras. Las estrategias que se han utilizado para la obtención de estos compuestos, a partir de este precursor valioso, incluyen procesos que implican: (a) alfa alquilaciones por sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), (b) adición tipo Michael, (c) sustitución nucleofílica aromática y (d) adición de Mannich, generalmente en medios básicos (Esquema X).



¹⁷ Miguel Angel H. "Diseño, síntesis y caracterización polifarmacológica de azaheterociclos y carbociclos híbridos de tirosina con acción antidiabética". Tesis de Doctorado en Farmacia. UAEM. **2019**.

¹⁸ Kafarski B, P. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *1*, 301–312.

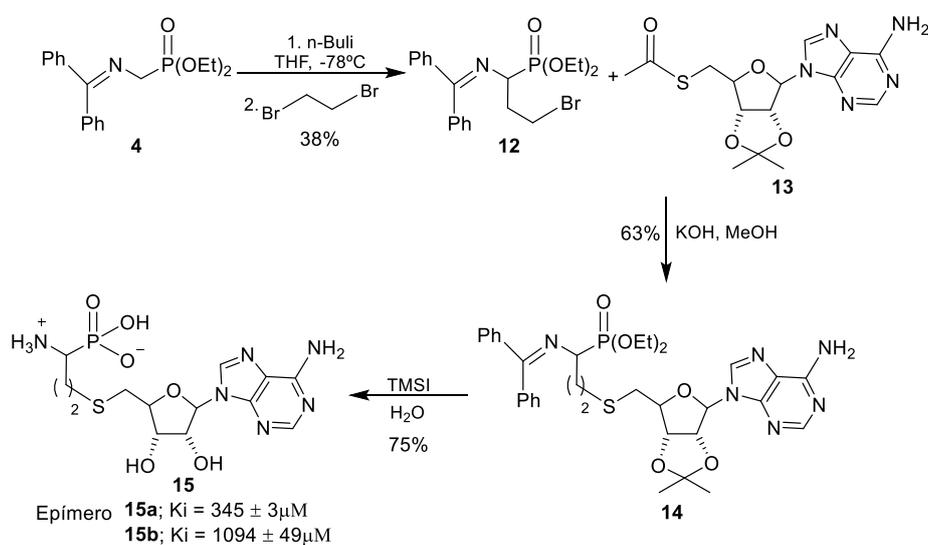
¹⁹ Bhattacharya, A. K.; Rana, K. C.; Pannecouque, C. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1601–1611.

²⁰ Sivaraman, K. K.; Paiardini, A.; Sięńczyk, M.; Ruggeri, C.; Oellig, C. A.; Dalton, J. P.; Scammells, P. J.; Drag, M.; McGowan, S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5213–5217

Esquema 3.

2.1 Procesos no estereoselectivos

Honek y colaboradores, reportaron la síntesis del nucleósido α -aminofosfonato **15**, como un inhibidor de la (*S*)-adenosil-L-homocisteína (AdoHcy), a partir del *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo **4**. De esta manera, el tratamiento de **4** con *n*-Buli en tetrahidrofurano a -78°C , en presencia de un exceso de 1,2-dibromoetano, dio lugar al producto de alfa alquilación **12**, con un rendimiento del 38%. En la siguiente etapa, se adicionó lentamente el compuesto **12** a una solución del tiolato generado a partir de la reacción entre el análogo nucleósido **13** e hidróxido de potasio en metanol, obteniendo el producto de sustitución del halogenuro **14**, con un rendimiento químico de 63%. Posteriormente, la reacción con yodotrimetilsilano, permitió obtener el correspondiente éster de silicio, que a través de hidrólisis generó el ácido α -aminofosfónico **15** con un rendimiento químico de 75%, como una mezcla de epímeros, los cuales fueron separados utilizando cromatografía con resina de intercambio iónico (Esquema 4).²¹

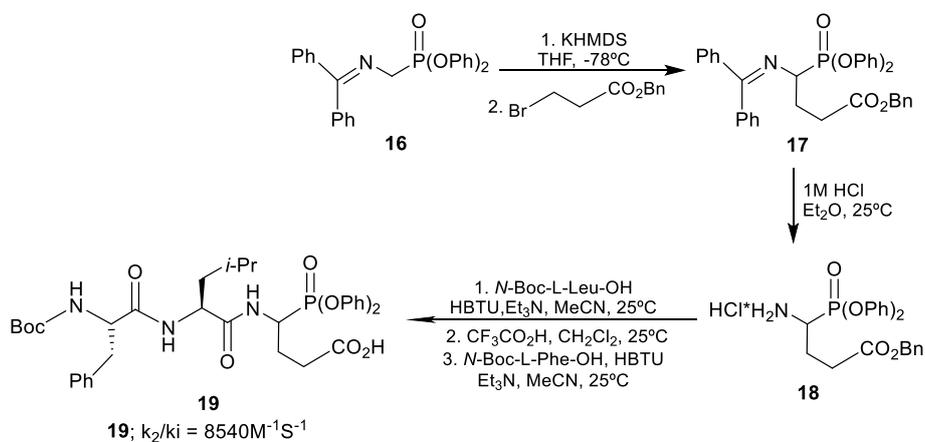


Esquema 4.

Por otra parte, Oleksyszyn y colaboradores, informaron sobre un compuesto que actúa como inhibidor irreversible de la enzima Endoproteinasa GluC de *Staphylococcus aureus*. Así, la reacción de **16** con hexametildisilazano de potasio en tetrahidrofurano a -78°C y posterior adición del 3-bromopropionato de bencilo, dio lugar al producto de α -

²¹ Honek, J. F.; Steere, J.A.; Sampson, P. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 457–460.

alquilación **17**. A continuación, la hidrólisis ácida con HCl 1M y éter etílico a 25 °C, permitió obtener el clorhidrato **18**, el cual fue sometido a una reacción de acoplamiento con *N*-Boc-L-Leu-OH, en presencia de tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) y trietilamina en acetonitrilo a 25° C. La posterior remoción del grupo protector *N*-*t*-butoxicarbonilo con ácido trifluoroacético, permitió liberar al grupo amino y efectuar un segundo acoplamiento, ahora con *N*-Boc-L-Phe-OH utilizando el sistema HBTU/Et₃N en acetonitrilo a 25° C, obteniendo el tripéptido **19**, el cual presentó una inhibición cinética $k_2/k_i = 8540\text{M}^{-1}\text{S}^{-1}$ (Esquema 5).²²

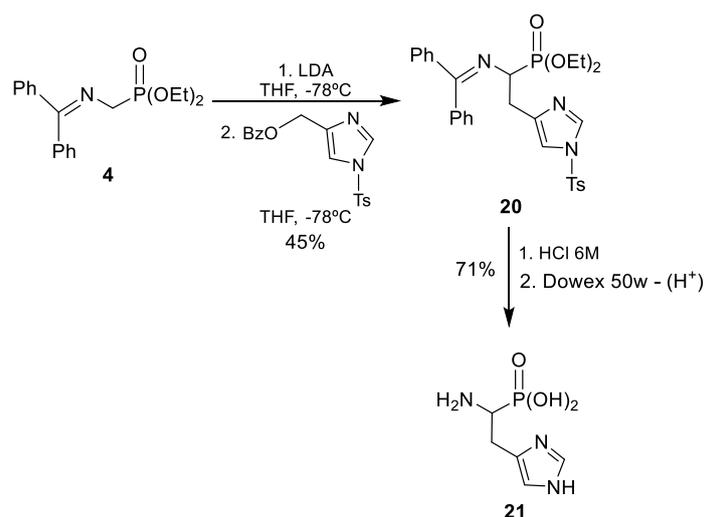


Esquema 5.

La reacción de alquilación del compuesto **4** con el 4-benzoiloximetil-1-tosilimidazol, utilizando diisopropilamido de litio (LDA) como base, en tetrahidrofurano a -78°C, generó el α -aminofosfonato α -sustituido **20**, con un rendimiento químico de 45%. A continuación, la reacción de **20** con una disolución de ácido clorhídrico 6 M, permitió remover el grupo *N*-tosilo, para obtener, después de la purificación usando una resina de intercambio iónico, el análogo fosfónico de histidina **21** con un rendimiento químico de 71% (Esquema 6).²³

²² Oleksyszyn, J.; Burchacka, E.; Skorenski, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1412–1415.

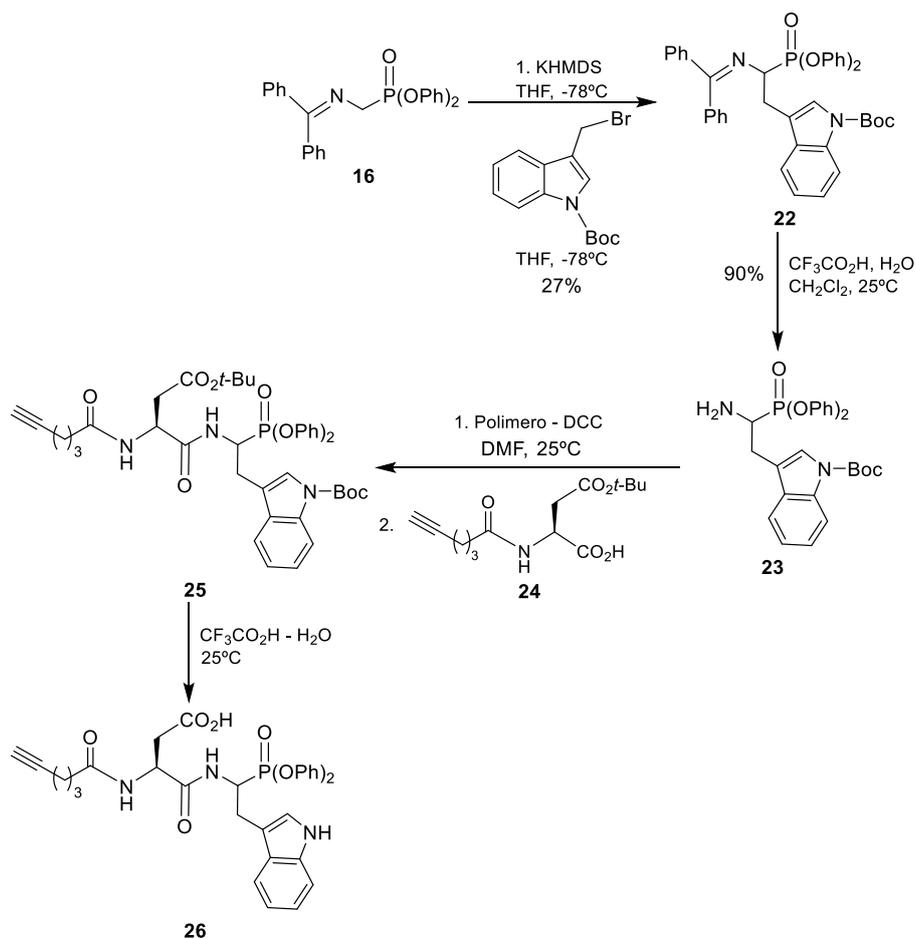
²³ McCleery, P.P.; Tuck, B. *J. Chem. Soc.* **1989**, 1319–1329.



Esquema 6.

Giral y colaboradores reportaron la síntesis de **26**, el cual puede actuar como sonda para la detección de proteasas. El tratamiento de **16** con hexametildisilazano de potasio (KHMDs) como base, en tetrahidrofurano a -78°C , generó el correspondiente anión, que en presencia del 3-(bromometil)-1*H*-indol, proporcionó el α -aminofosfonato α -alquilado **22** con un rendimiento químico de 27%. A continuación, el tratamiento de **22** con ácido trifluoroacético generó la hidrólisis de la imina, dando lugar al α -aminofosfonato con el grupo amino libre **23** con 90% de rendimiento químico, que al hacerse reaccionar con el ácido **24**, en presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamiento en *N,N*-dimetilformamida (DMF), produjo el dipéptido **25**. Finalmente, el tratamiento de **25** con una disolución de ácido trifluoroacético, permitió efectuar simultáneamente la hidrólisis del éster *t*-butílico y la desprotección del nitrógeno indólico, generando la molécula objetivo **26** (Esquema 7).²⁴

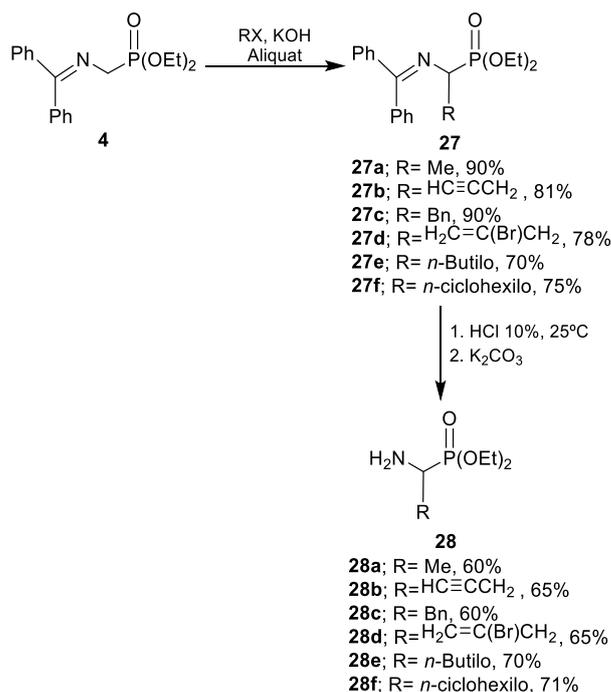
²⁴ Giral, E.; Sabidó, E.; Tarragó, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8350–8355.



Esquema 7.

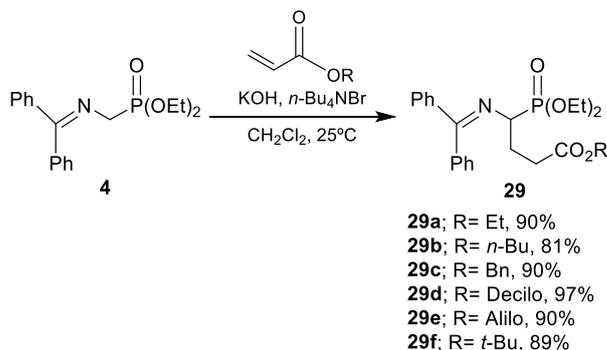
Por otro lado, Genet y col. llevaron a cabo la α -alquilación de **4** con diferentes haluros de alquilo primarios, utilizando cantidades catalíticas de hidróxido de potasio (KOH), los rendimientos químicos oscilaron entre 70-90%. La hidrólisis de la imina en los derivados **27a-f** se realizó con una disolución de ácido clorhídrico al 10% a temperatura ambiente, neutralizando la mezcla de reacción con la adición de carbonato de potasio (K_2CO_3), dando como resultado los α -aminofosfonatos **28a-f** con un rendimiento químico de 60-70% (Esquema 8).²⁵

²⁵ Genet, J. P.; Uziel, A. M. *Synthesis* **1990**, *1*, 41–43.



Esquema 8.

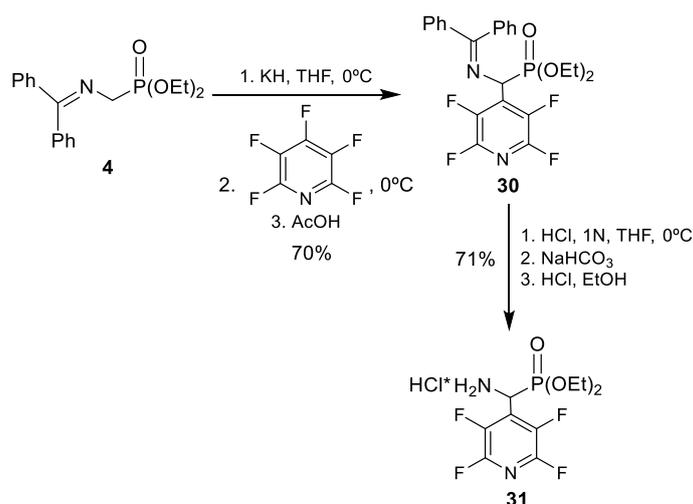
Así mismo, Kim y col., describieron un proceso de α -alquilación simple y conveniente para la síntesis de distintos α -imino propilfosfonatos **29a-f**. De esta manera, **4** se hizo reaccionar con una variedad de acrilatos como aceptores de Michael, en presencia de bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase e hidróxido de potasio, en diclorometano a temperatura ambiente, obteniendo los correspondientes productos de adición conjugada **29a-f** con un rendimiento químico de 80 a 97% (Esquema 9).²⁶



Esquema 9.

²⁶ Dae, Y. K.; Ki, H. S. Sun, C. H. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3315–3320.

Por otra parte, Goulioukina y col., reportaron la síntesis del derivado perfluorado **31**. Así, el tratamiento de **4** con hidruro de potasio como base, en tetrahidrofurano a 0 °C, generó el anión correspondiente, que en presencia del pentafluoro piridina y posterior neutralización con ácido acético, generó el producto de sustitución nucleofílica aromática **30** con un 70% de rendimiento químico. Finalmente, la desprotección de **30**, utilizando condiciones de hidrólisis ácida, permitió generar el clorhidrato del α -aminofosfonato **31** con un rendimiento químico de 70% (Esquema 10).²⁷

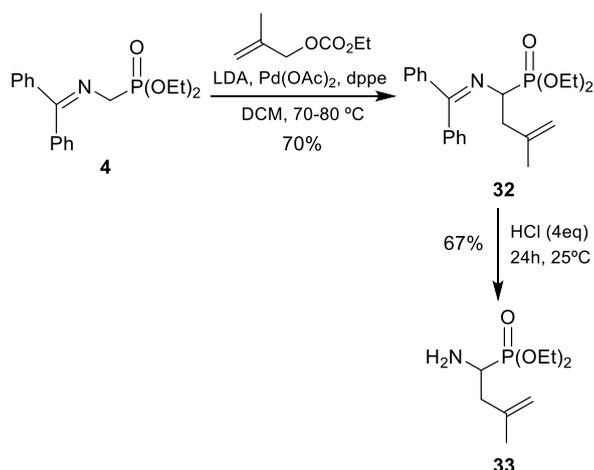


Esquema 10.

Genet y col. describieron la α -alquilación del compuesto **4** en presencia de 2-metilalil carbonato de etilo, utilizando diisopropilamiduuro de litio como una base fuerte, catalizada por acetato de paladio II y difenil fosfino etano, en dimetil éter a una temperatura de 70-80°C, dando como resultado el producto **32** con un rendimiento del 70%. En un segundo paso, la desprotección de **32** en condiciones ácidas, usando 4 equivalentes de ácido clorhídrico a 25°C, generó el producto **33**, con un rendimiento del 67% (Esquema 11).²⁸

²⁷ Goulioukina, N. S.; Mitrafanov, A.; Beletskaya, I. P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *136*, 26–31.

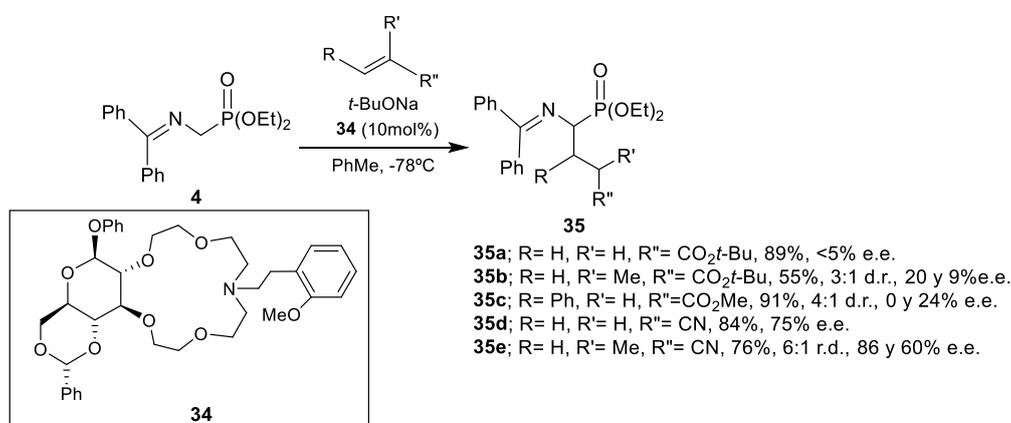
²⁸ Genet, J. P.; Juge, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4559–4562.



Esquema 11.

2.2 Procesos estereoselectivos

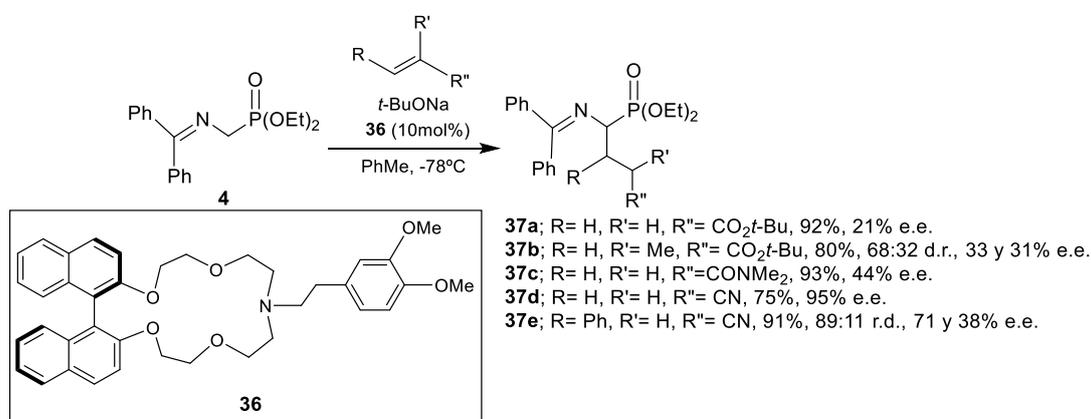
Con respecto a la síntesis de α -aminofosfonatos a partir del *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo **4**, Jaszay y col. implementaron por primera vez una síntesis estereoselectiva, utilizando éteres corona derivados de azúcares como catalizadores en reacciones de adición tipo Michael. De acuerdo con el protocolo establecido, la reacción de **4** con diferentes aceptores de Michael, en presencia de *t*-butóxido de sodio y el éter corona **34** (10% mol), a baja temperatura (-75 °C), proporcionó los α -aminofosfonatos **35a-e** con buenos rendimientos químicos (55-99%) y diastereoselectividades (3:1 a 6:1 r.d.). Lamentablemente, los excesos enantioméricos fueron bajos, con excepción de los derivados de acrilonitrilo, donde los excesos enantioméricos fueron de 75 y 60% (Esquema 10).²⁹



Esquema 12.

²⁹ Jaszay, Z.; Pham, T. S.; Nemeth, G.; Bako, P. *Synlett*. **2009**, 9, 1429–1432.

Así mismo, Jaszay y col., reportaron la síntesis estereoselectiva de diversos α -aminofosfonatos, a través de una adición de Michael catalítica. Utilizando como material de partida **4**, realizaron la reacción con cinco derivados de acrilatos, utilizando *t*-butóxido de sodio como base y **36** como catalizador (10% mol), en tolueno a una temperatura de -78°C, dando como resultado los productos **37a-e** con resultados variables. Es importante mencionar que el uso de acrilonitrilo como aceptor de Michael, permitió obtener el producto esperado **37d** como único diastereoisómero y un exceso enantiomérico de 95% (Esquema 13).³⁰

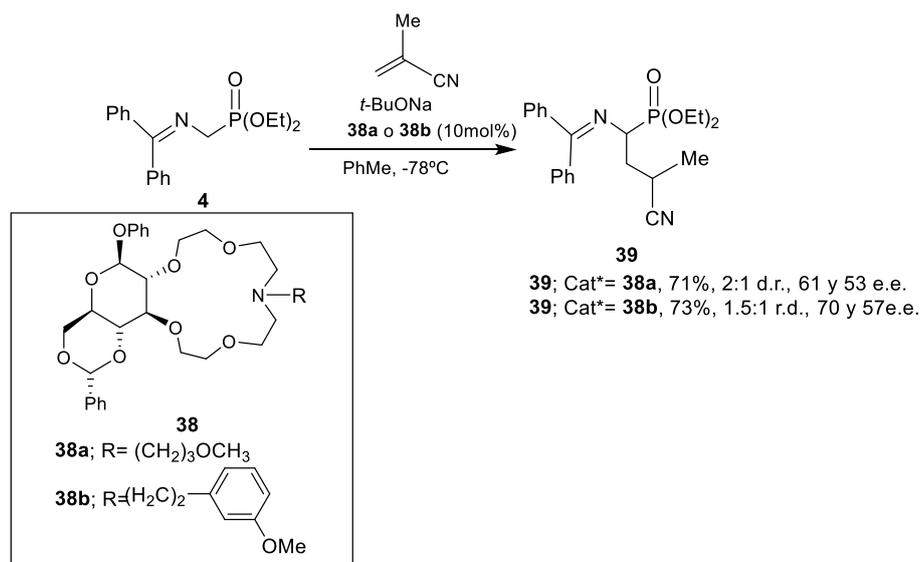


Esquema 13.

Por otro lado, Stirling y col., siguiendo con su línea de investigación en la síntesis estereoselectiva de este tipo de sistemas, desarrollaron una serie de catalizadores tipo éter corona, obteniendo los mejores resultados con los compuestos **38a** y **38b**. Así, la reacción del *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo **4** con metacrilonitrilo, en presencia de *t*-butóxido de sodio como base, en tolueno a -78 °C, utilizando como catalizador el éter corona **38a** o **38b** (10% mol), dio lugar al producto **39** con resultados comparables en cuanto a rendimiento (71 y 73%), diastereoselectividad (2:1 y 1.5:1 r.d.) y excesos enantioméricos (53 y 57% e.e.) (Esquema 14).³¹

³⁰ Jászay, Z.; Pham, T. S.; Czirok, J. B.; Balazs, L.; Pal, K. Miklos, K. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2011**, *22*, 480–486.

³¹ Stirling, A.; Pham, T. S.; Rapi, Z.; Bako, P.; Petnehazy, I. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 14945–14953.



Esquema 14.

Los autores proponen que, el arreglo espacial del sistema “aducto de Michael-catalizador”, determina la configuración en C-3 después del proceso de protonación, ya que el catalizador bloquea eficientemente una de las caras proquirales en el intermediario. Con respecto a una posible explicación para el estereocontrol observado, señalan que el factor más importante es la posición del brazo lateral (R) del éter corona. De esta manera, la Figura X muestra una estructura típica en la cual el sustituyente R interactúa con el catión por la cara opuesta, con respecto a aquella por donde se aproxima el sustrato. En esta conformación, el catión metálico (Na⁺) puede interactuar de forma simultánea con la forma aniónica del sustrato y el anillo aromático del brazo lateral (R). En esta situación, el catión permanece muy cercano al anillo del éter corona, los cálculos indican que existe un desplazamiento de 0.5 Å con respecto al plano del éter corona. En contraste, cuando la orientación del brazo lateral no permite tal interacción simultánea, el desplazamiento promedio del Na⁺ es de 1.44 Å. Este efecto tiene una implicación importante, ya que el catalizador puede ejercer mayor control en la generación del nuevo centro quiral en el sustrato, cuando este último se mantiene más cerca al éter corona a través del catión metálico.

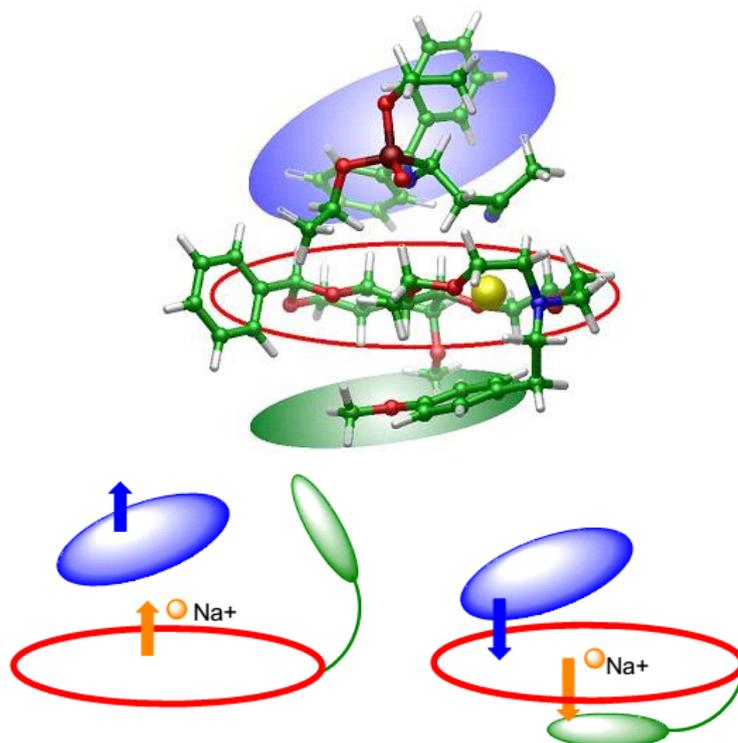
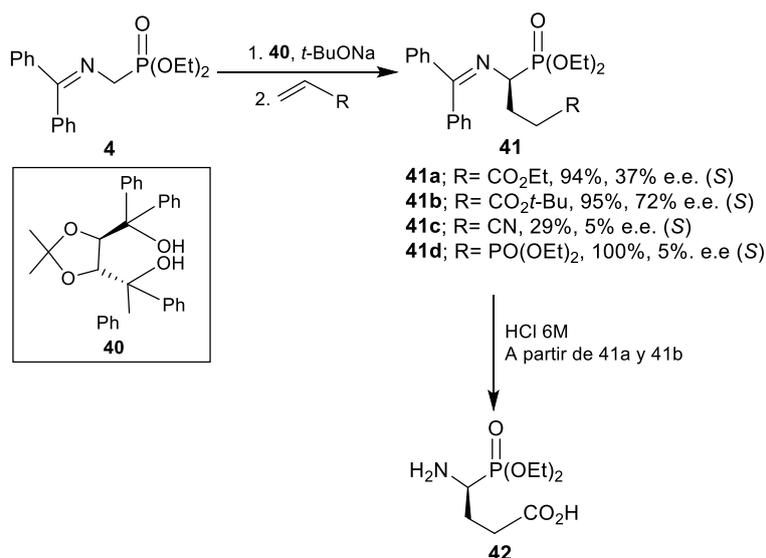


Figura 3.

Jaszay y col., reportaron la síntesis estereoselectiva de los (*S*)- α -aminofosfonatos **41a-d**, a partir de **4**, a través de una reacción de adición 1,4 con diferentes sistemas α,β -insaturados, en medio básico y cantidades catalíticas del (4*R*,5*R*)-4,5-bis(difenilhidroximetil)-2,2-dimetildioxolano (TADDOL, **40**). Los resultados obtenidos fueron variables, mientras que el derivado **41b** se obtuvo con un 95% de rendimiento y 72% de exceso enantiomérico; el producto derivado de acrilonitrilo sólo se obtuvo con un 29% de rendimiento y con baja pureza óptica (5% de exceso enantiomérico). En la etapa final, la hidrólisis de **41a** y **41b** con una disolución de HCl 6 M, permitió obtener el análogo fosfónico del ácido glutámico **42** con rendimientos químicos cuantitativos (Esquema 15).³²

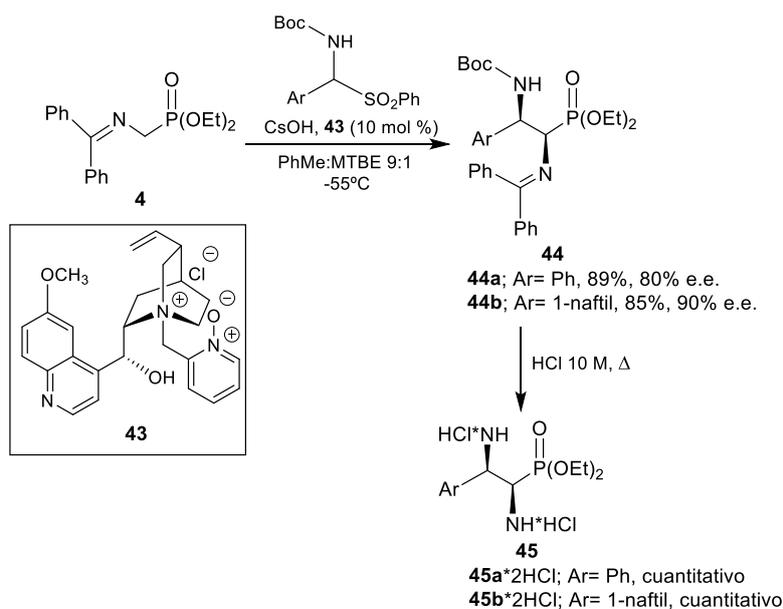
³² Jaszay, Z. M.; Nemeth, G.; Pham, T. S.; Petneházy, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3837–3840.



Esquema 15.

Por su parte, Bernardi y col., sintetizaron dos aductos de Mannich **45a,b**, a través de una variante de la reacción de Mannich entre **4** con diferentes α -amido sulfonas, en presencia de hidróxido de cesio y el catalizador derivado de quinidina **43** (10% mol), en una mezcla 9:1 de tolueno y éter metil *t*-butílico a baja temperatura (-55 °C). De esta manera, los productos **44a** y **44b**, se obtuvieron con rendimientos de 89 y 85% y excesos enantioméricos de 80 y 90%, respectivamente. Como último paso, se realizó la hidrólisis de los derivados **44a** y **44b** con ácido clorhídrico 10 M bajo condiciones de reflujo, obteniendo los clorhidratos **45a,b** con rendimientos cuantitativos (Esquema 16).³³

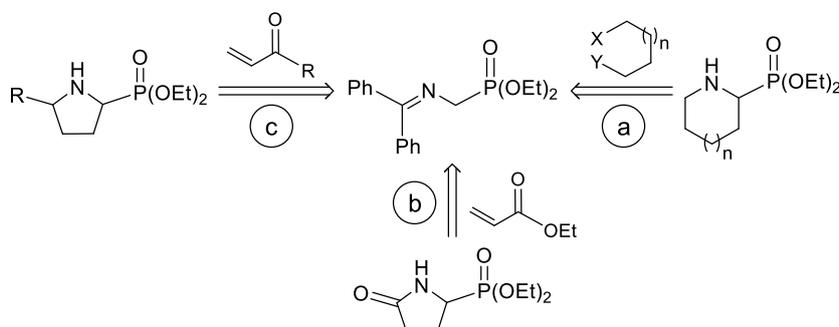
³³ Bernardi, L.; Momo, R. D.; Fini, F.; Ricci, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2283–2287.



Esquema 16.

4. Síntesis de ácidos α -aminofosfónicos azacíclicos y derivados

Dentro de los derivados de los ácidos α -aminofosfónicos, se encuentra el grupo de compuestos azacíclicos, los cuales son de gran importancia en el diseño y síntesis de peptidomiméticos, como herramientas en el descubrimiento de nuevos fármacos.³⁴ Las estrategias que se han utilizado para la síntesis de estos derivados, a partir del *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo, son: a) *C*- y *N*-dialquilación a partir de dihalogenuros de alquilo, (b) adición tipo Michael seguida por una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo a partir de acrilatos y (c) adición tipo Michael seguida por una reacción de aminación reductiva a partir de cetonas α,β -insaturadas (Esquema X).



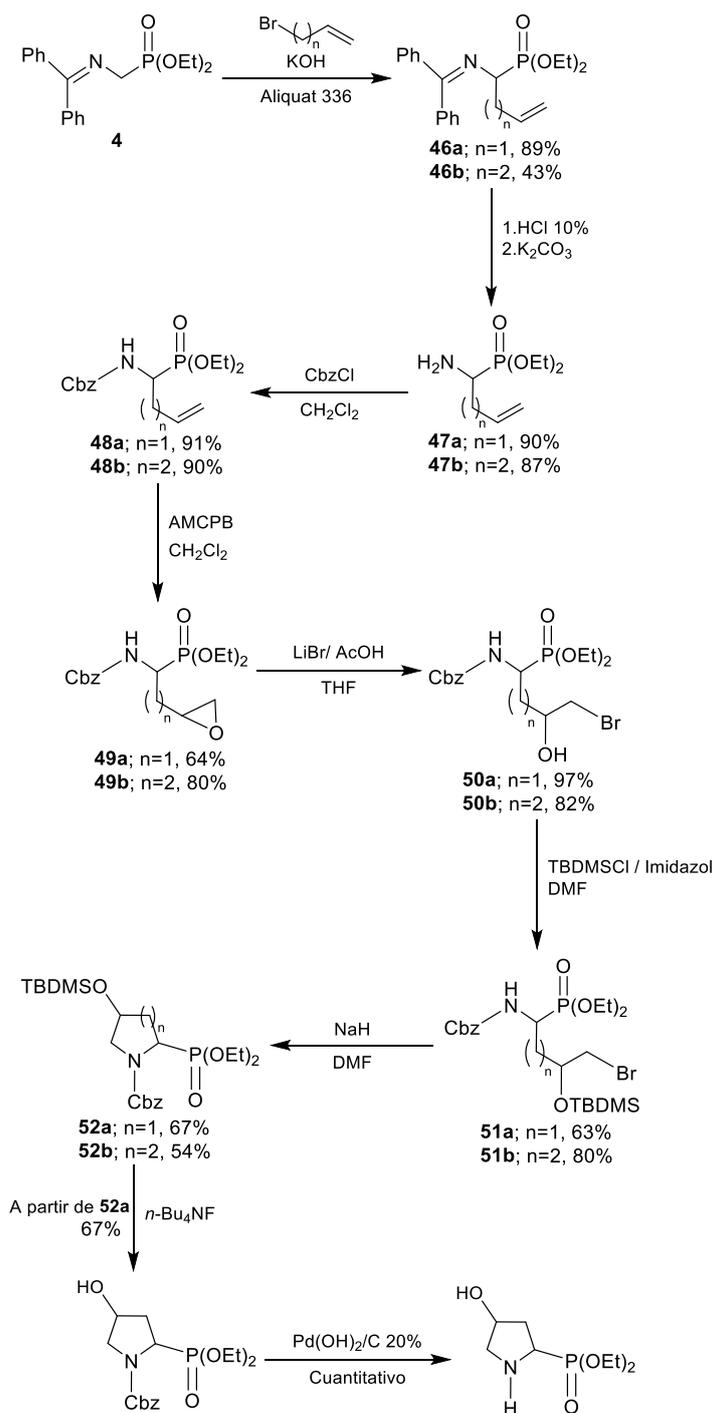
Esquema 17.

³⁴ Ordoñez, M.; Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Cativela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1140.

3.1 Procesos no estereoselectivos

Por otra parte, Hallaoui y col., desarrollaron una metodología para la síntesis de análogos fosfónicos de prolina y ácido pipercolico. La ruta inició con la α -alquilación del fosfoglicinato **4** con bromuro de alilo y bromuro de homoalilo, utilizando hidróxido de potasio como base y Aliquat 336 como catalizador de transferencia de fase, obteniendo los productos **46a** y **46b** con rendimientos químicos de 89 y 43%, respectivamente, que a través de hidrólisis con una disolución de ácido clorhídrico al 10% y posterior reacción con cloroformiato de bencilo en diclorometano, generaron los correspondientes derivados *N*-Cbz protegidos **47a,b**, con buenos rendimientos químicos. A continuación, la epoxidación con ácido metacloroperbenzoico, seguida de la apertura en medio ácido con LiBr, permitió generar las correspondientes bromohidrininas con rendimientos químicos de 62 y 66% a partir de **48a,b**, respectivamente. En la siguiente etapa se realizó la protección del grupo alcohol como éter de silicio, en presencia de cloruro de *t*-butildimetilsilicio e imidazol en *N,N*-dimetilformamida, obteniendo los productos esperados **51a,b** con rendimientos químicos de 63 y 80%. El tratamiento de **51a,b** con hidruro de sodio en *N,N*-dimetilformamida, promovió la sustitución nucleofílica intramolecular para generar los heterociclos **52a** y **52b**, con rendimientos químicos de 67 y 54%, respectivamente. Finalmente, la *O*-desprotección de **52a** con fluoruro de tetrabutilamonio y posterior hidrogenólisis para remover el grupo benciloxicarbonilo, permitió obtener el análogo fosfónico de la 4-hidroxi prolina **52a** con buen rendimiento químico (Esquema 18).³⁵

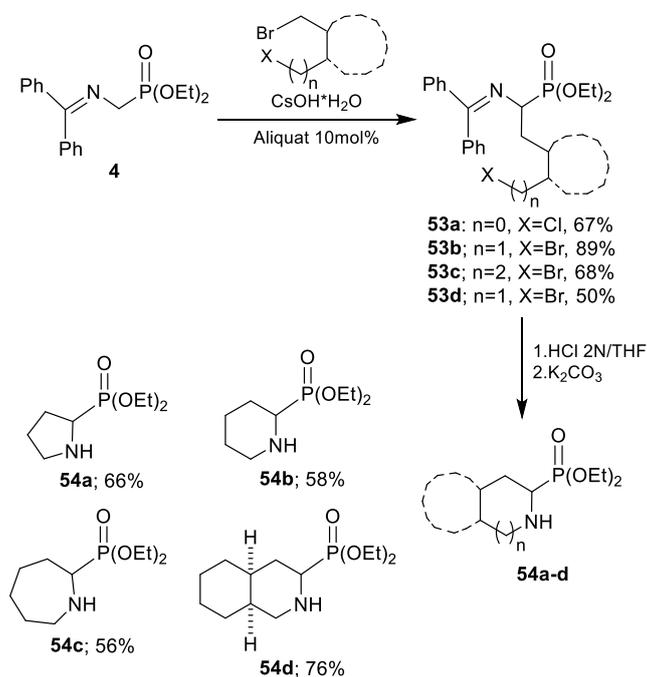
³⁵ Hallaoui, A.; Khalabi, E.; Ouazzani, F.; Elachqar. *Prep. Biochem. Biotech.* **2000**, *30*, 295–304.



Esquema 18.

Ordóñez y col., lograron sintetizar los análogos azacíclicos **54a-d**, a partir de **4**, utilizando hidróxido de cesio en agua, Aliquat 336 como catalizador de transferencia de fase y halogenuros de alquilo como agentes alquilantes, dando como resultado los correspondientes productos α -alquilados con buenos rendimientos químicos (50-89%). A continuación, la hidrólisis del grupo imino con una disolución de HCl 2 N en los compuestos **53a-d** y posterior alcalinización del medio con carbonato de potasio, permitió

obtener los productos de ciclación **54a-d** con rendimientos químicos moderados (Esquema 19).³⁶

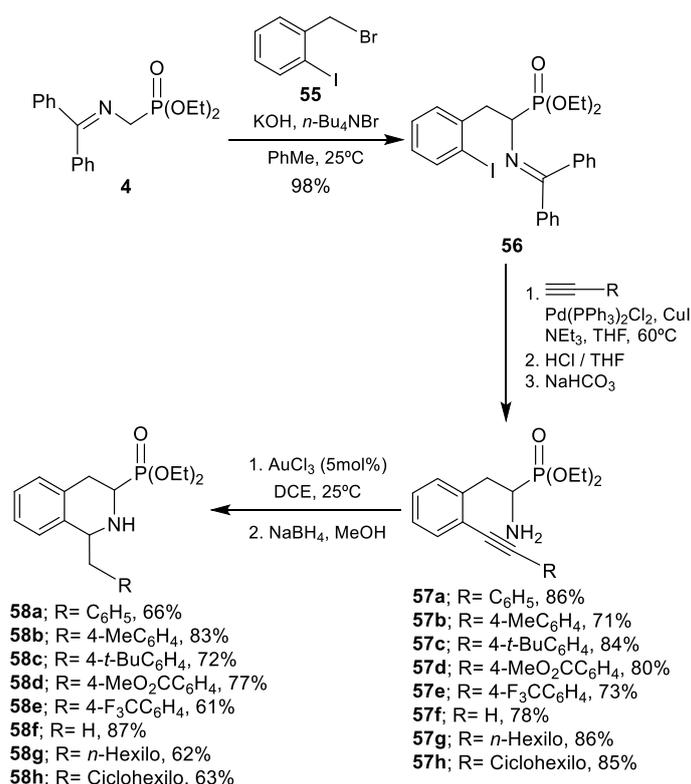


Esquema 19.

Recientemente, Beletskaya y col., desarrollaron un método para la síntesis de derivados sustituidos del análogo fosfónico del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico. De esta forma, la reacción de **4** con el bromuro de bencilo **55**, en presencia de hidróxido de potasio y fluoruro de tetrabutilamonio, en tolueno a temperatura ambiente, permitió obtener el análogo fosfónico de la fenilalanina **56** con un rendimiento químico prácticamente cuantitativo. A continuación, la reacción de acoplamiento con diferentes alquinos, mediada por dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II), yoduro de cobre y trietilamina, en tetrahidrofurano a 60 °C, y posterior hidrólisis de la imina en medio ácido, generó los arilalquinos **57a-h** con buenos rendimientos químicos (71-86%). Finalmente, el tratamiento de los derivados **57a-h** con cloruro de oro (III), en 1,1-dicloroetano a temperatura ambiente, seguido de la reducción con borohidruro de sodio en metanol, permitió acceder a las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas **58a-h** con buenos rendimientos químicos (61-87%) (Esquema 20).³⁷

³⁶ Ordóñez, M.; Ramirez, O. A.; Romero, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cattivela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2, 308–313.

³⁷ Beletskaya, I. P.; Murashkina, A. V.; Mitrafanov, A. Y.; Grishin, Y. K. *ChemistrySelect.* **2018**, 24, 6810–6813.

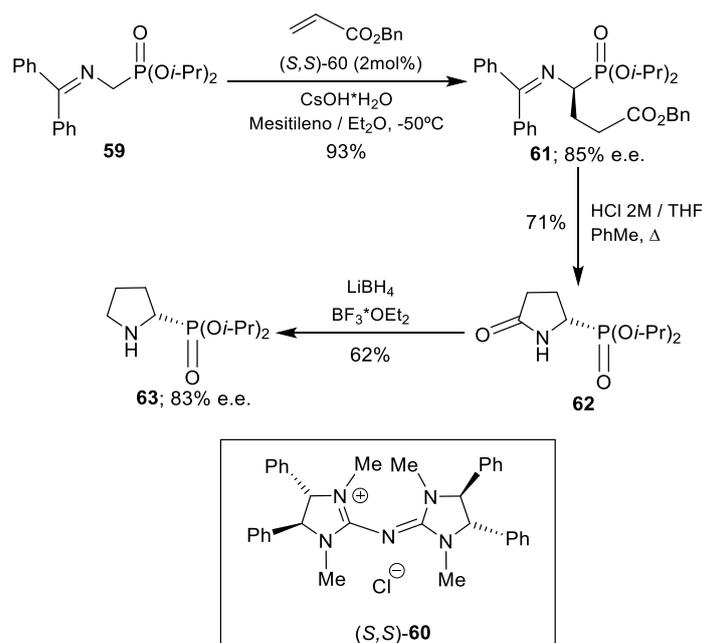


Esquema 20.

3.2 Procesos estereoselectivos

Tan y col., reportaron la síntesis estereoselectiva del éster isopropílico del análogo fosfónico de prolina **63**. De esta manera, la reacción de adición tipo Michael del fosfoglicinato **59** al acrilato de bencilo, en presencia de la sal de pentanidio (*S,S*)-**60**, como catalizador, generó el derivado α -alquilado **61** con un rendimiento químico de 93% y un exceso enantiomérico de 85%. Posteriormente, la hidrólisis del enlace imino en **61** con ácido clorhídrico 2 M en tetrahidrofurano y posterior ciclación intramolecular *in situ*, bajo condiciones térmicas, generó la γ -lactama **62** con un rendimiento químico de 71%. Finalmente, la reducción del grupo amida en **62** se realizó utilizando el sistema LiBH₄/BF₃·OEt₂, obteniendo el derivado de fosfoprolina **63** con un rendimiento químico moderado (62%) y 83% de exceso enantiomérico (Esquema 21).³⁸

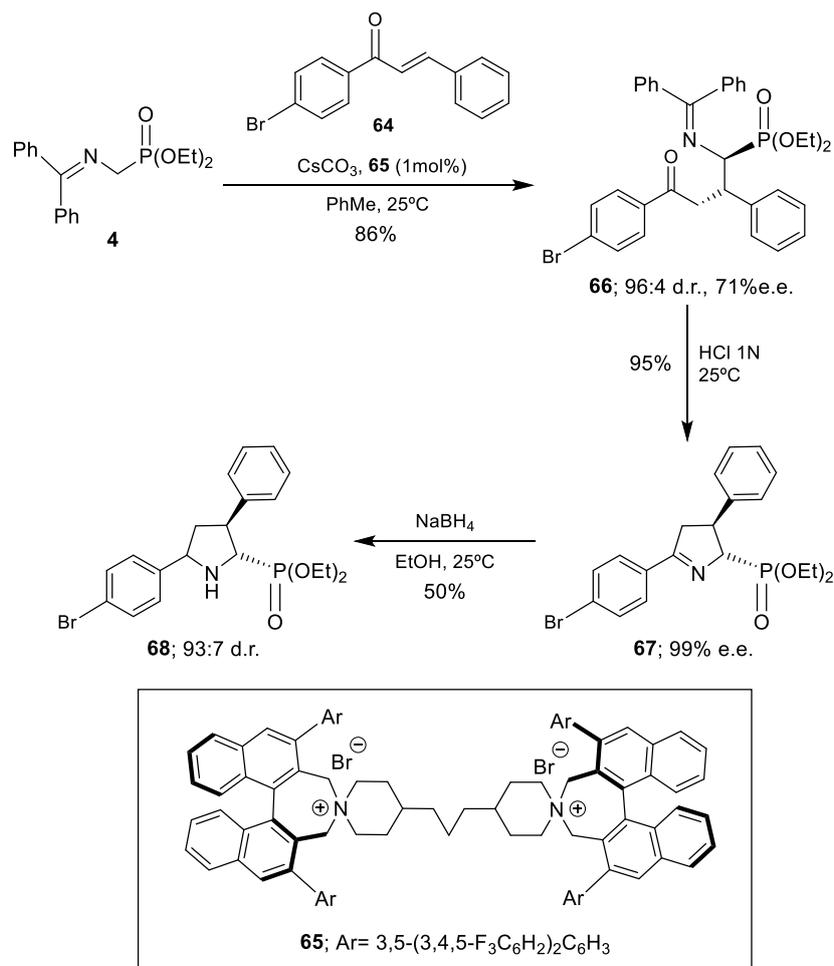
³⁸ Tan, C.; Ma, T.; Fu, X.; Kee, C. W.; Zoong, L.; Pan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2828–2831.



Esquema 21.

El trabajo más reciente a la fecha, en cuanto a la síntesis estereoselectiva de fosfoprolinas sustituidas partiendo del *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo **4**, se atribuye a Ma y col., quienes obtienen el derivado de prolina **67** con alta pureza óptica. De acuerdo con el protocolo optimizado, la reacción de **4** y la (*E*)-chalcona **64**, en presencia de carbonato de cesio, en tolueno a temperatura ambiente y en presencia de la sal quiral **65**, como catalizador de transferencia de fase, generó el producto de adición conjugada **66** con un 86% de rendimiento químico, una alta diastereoselectividad (96:4 r.d.) y 71% de exceso enantiomérico. En la siguiente etapa, el tratamiento de **66** con una disolución de ácido clorhídrico 1 N a temperatura ambiente, promovió la hidrólisis del grupo imino y posterior condensación intramolecular para rendir la imina cíclica **67** con un rendimiento químico de 95% y excelente exceso enantiomérico (99%). Finalmente, la reducción de la imina en **67**, utilizando borohidruro de sodio como agente reductor, en etanol a temperatura ambiente, dio como resultado el análogo fosfónico de prolina **68** con un rendimiento químico moderado (50%) y una relación diastereoisomérica de 93:7 (Esquema 22).³⁹

³⁹ Ma, J.; Li, J.; Cui, H.; Zhang, K.; Nie, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *17*, 2545–2552.



Esquema 22.

4. Discusión

El *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo es un precursor valioso en la síntesis de ácidos α -aminofosfónicos, porque permite la fácil alquilación en el carbono adyacente al fósforo, debido a las características ácidas de los protones de dicha posición. Estos protones se pueden extraer para generar la especie aniónica, utilizando bases suaves o intermedias como *t*-butóxido de sodio, hidróxido de cesio e hidróxido de potasio. Posteriormente, se puede realizar la hidrólisis del grupo imino para dar lugar a α -aminofosfonatos α -sustituídos (análogos acíclicos). Si el sustituyente incorporado en la posición α presenta la funcionalidad adecuada, pueden realizarse reacciones de ciclocondensación o sustitución nucleofílica intramolecular (análogos azacíclicos), obteniendo anillos de distinto tamaño variando únicamente el número de átomos presente en el agente alquilante. Además, existen reportes de la conversión del grupo fosfónico en el grupo fosfínico, transformación que permite acceder a los ácidos α -

aminofosfónicos y derivados, los cuales han recibido atención considerable en química farmacéutica, al considerarse como los análogos más cercanos a los α -aminoácidos naturales por su carácter monoácido.⁴⁰ Así, diversos ácidos α -aminofosfónicos han demostrado actuar como inhibidores enzimáticos eficientes.⁴¹ Este control en la reactividad del precursor es lo que lo hace tan valioso. Por otro lado, aparte de la α -alquilación,⁴² este intermediario puede utilizarse en estrategias sintéticas variadas como la reacción de Michael,⁴³ adición nucleofílica aromática⁴⁴ y reacción de Mannich,⁴⁵ las cuales pueden extrapolarse a procesos estereoselectivos. A pesar de que el *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo aún no se encuentra disponible comercialmente, se han desarrollado diferentes metodologías para su obtención, siendo particularmente ventajosa la síntesis desarrollada por Beletskaya y colaboradores,⁴⁶ que permite obtener el compuesto de interés en tres pasos de reacción y con buenos rendimientos químicos, a partir de la hexahidrotiazina **9**.

Considerando la bibliografía existente hasta el momento, las investigaciones a futuro podrían enfocarse en aquellas estrategias poco exploradas, como las reacciones de sustitución nucleofílica y las reacciones de acoplamiento cruzado, que actualmente son muy utilizadas bajo condiciones amigables con el medio ambiente.⁴⁷ Por otra parte, uno de los principales retos es la búsqueda de nuevos procesos estereoselectivos, particularmente, la generación de catalizadores quirales más eficientes, robustos, de fácil acceso y que permitan tener mayor estereocontrol. Además, es importante realizar estudios teóricos que nos permitan comprender el papel de los catalizadores quirales, información que contribuiría al diseño de catalizadores más eficientes.

El potencial que ofrece el *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo como intermediario en síntesis orgánica y el perfil farmacológico que han demostrado diversos análogos fosfónicos ya sintetizados, prometen el descubrimiento de sustancias activas más potentes y novedosas.⁴⁸

⁴⁰ Ordoñez, M.; Viveros, J. L.; Cativela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1141.

⁴¹ Clarke, M. O.; Fardis, M.; Rowe, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3568-3572

⁴² Sabidó, E.; Tarragó, T.; Giral, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8350-8355.

⁴³ Ma, T.; Fu, X.; Kee, C. W.; Zoong, L.; Pan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2828-2831.

⁴⁴ Goulioukina, N. S.; Mitrafanov, A.; Beletskaya, I. P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *136*, 26-31.

⁴⁵ Momo, R. D.; Fini, F.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2283-2287.

⁴⁶ Goulioukina, N. S.; Mitrafanov, A.; Beletskaya, I. P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *136*, 26-31.

⁴⁷ Oger, N.; Felpin, F. *Chem CatChem.* **2016**, *8*, 1998-2009

⁴⁸ Ordoñez, M.; Viveros, J. L.; Cativela, C. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310-341

5. Conclusiones

Esta revisión nos permite reconocer la importancia y versatilidad del fosfoiminoglicinato como intermediario en la preparación de ácidos α -aminofosfónicos y derivados. A pesar de la importancia que tienen los ácidos α -aminofosfónicos y sus derivados, aún no se ha realizado una revisión detallada del *N*-(difenilmetileno)-fosfoglicinato de dietilo como un precursor valioso para este tipo de compuestos. El presente trabajo tiene como finalidad, recopilar la información reportada del uso de este intermediario durante los últimos 20 años, para incentivar a la comunidad científica a considerar esta estrategia en futuras investigaciones. La información aquí presentada abre un sinfín de posibilidades para la obtención de nuevos compuestos con aplicaciones prometedoras.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS



Control Escolar de Licenciatura

VOTOS DE APROBATORIOS

Secretaria Ejecutiva del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
P r e s e n t e.

Por medio de la presente le informamos que después de revisar la versión escrita de la tesis que realizó el C. **DÍAZ GONZÁLEZ EDSON JESÚS** con número de matrícula **20154003236** cuyo título es:

“Uso de N-(difenilmentilen)fosfoglicinato de dietilo como precursor valioso en la síntesis de ácidos α -aminofosfónicos y derivados”

Consideramos que **SI** reúne los méritos que son necesarios para continuar los trámites para obtener el título de **LICENCIADO EN DISEÑO MOLECULAR Y NANOQUÍMICA.**

Cuernavaca, Mor a 09 de mayo de 2022

Atentamente
Por una universidad culta

Se adiciona página con la e-firma UAEM de los siguientes:

Dr. Thomas Werner Buhse
Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama
Dr. José Luis Viveros Caballos
Dra. Irma Linzaga Elizalde
Dr. Jean-Michel Grévy

PRESIDENTE
SECRETARIO
VOCAL
PRIMER SUPLENTE
SEGUNDO SUPLENTE



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

THOMAS WERNER BUHSE | Fecha:2022-05-09 13:33:38 | Firmante

gN90y9wac00AGQf1HQ5y/jz0TF3hT/3OuMXoB9e5eG8XTT8PqjpPvERxzKGHjZwNhVkkfvzHf85vxxU1yNagF7DGyLo+MkJb3JsHodKHZyXPmmPT1kYTE0LBYjt7rCCoFiYYUqKKVqrwztSZZkyybQDAwXkrF3EGOrTuFmLjAN24WfdQryctDd8cxNiFLy/6OKsBtxgkuGYmz7MwiWpclm4yNu6JCYZYddwGT2xGT+Z65UbPYTEPlbKd+7LAOQYneC4vNepncQlOca7v+fJkrO6zqEpxlGAKdVgsk6TG1sgZuW5jz3p0riQCzOdkwRPe1yNq1//UyU8nWHOIPORA==

JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS | Fecha:2022-05-09 15:01:21 | Firmante

frM113ceStOLVY3k4/E6a7wBrlsVTCOHlQkf92Li+kJTYh22438B+JHQBbfoW+VUYAGJcq/xEDg8PjvSsWDb+zdH6lsjB/lnK/DrhpvtCzbiw+3uDkyn8O0ClwFb8vx5go3Zliti8xK3axmY8Db5bryOYfYwyc8m56F0t7a3+0GSsxJ7nmIhuvq7flaxR6uU9w6JDQcylWZbAQvkuUJ4+Ui4EIlBmNv27Mupnr/UVJwPcD6ZYzxQJddM8YAbaxKHdlnxzZqZEV/rWPOwAz28GZomkcmNf8Cqz7ih58rLEKivoZCfwPkWTYb3YmFgTwrhlyzstqC6VypPV4G3j19TA==

ANGELICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA | Fecha:2022-05-09 17:35:25 | Firmante

mXmBvkinWdLc/9d6wSPXbaxOPzuQ3IN9qoA4H7oWVVVE+iLVj2oBi16WmKk/TuEmBUgcGrV1NgRPdXEoEcfXotzQbR3ekpc6/SdaEqxx7VJF3L/gC02Gy6eEO0F+YdafQtwVDhOdBlXn+mFTflolZE8kPqQodFK4YiwP3qY3F5B3cQMiBu/0TaubvJ3a4w8Yfe+Wu/e+jtQCblUtd+1yDj9GN7cAeujR69Aoaq5QQtW1/q3QM2PLbl0oIjWv54R9CBJ2Kx8Haagecnk0SwYyPXC9tGuAR5lb8azeOn7QWtLqkP4+le+ZvSPT+x+zUw6aikOjzJZWkLMqWUyoqy0eQ==

IRMA LINZAGA ELIZALDE | Fecha:2022-05-09 20:51:48 | Firmante

kgFs1YWbO+Tlg/JJ3Su41KQp8OnIHMLXvAJmlIv3NDxKxntin9kYUzG5k1qEjRZhXVIY5Ssp8+AvzpW4vDXpCwvoT5aPwUd99zEK8NLWao1srJ2fun9TM3rXiumsdcV5IgpOerkJqFtr35qSCaxBPh5eM/ddZBW9XmwoiH5pvHiEeVwod6RI0qj2s2gd9d24aCCITGNRpzRtt5jtm7cjZwQf7eJZ8YnS4T6gg5XXEblZij0gcWvLe/wAsh69lj3MIVm92K5LoDaIB7oS4D3CSzjfaCf9gkcXQRm4G3SSbxqBxTgVo9cJOHYzodJRG62c+jg3ai4eXQ1wWxu8xr7lg==

JEAN MICHEL GREVY MACQUART | Fecha:2022-05-11 13:43:30 | Firmante

XFoKdq/MFzyoabrXFOkSiQ9k0A6Az16yFlx0iMcNTUSLMba1h3F7oTuNjTeDGkFTWdQclx+NPyl6ErBd7DMU/MSj4Pq3usmxyF1+8psNeUm3KzGXl2ErOnVfj0SDpMejkFTow9VMLZlQ3LxudmbpjCDsPijZN1egSVYjjQgK++kx7OCOOnNWNoucpEHT/rlyKllogyHkU2CL977h1MyBZMP+7WoutmADfBIBW01qacY3aM2G5geWmouJ5XTGslDwlXeZyGlnN99YMFfkll05JlyearRNpgfzV40u3RfYArHGARZS6r+vLvtNb9ku62nFckUVDYUktfcREFMHckA==

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



Xvwl3fkEg

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/jD94YbvfR3JC0zDoDlDerd3JhNYPpTROK>

