

Trabajo Fin de Grado

Síntesis asimétrica de compuestos de interés biológico



Sara Orta Navarro

Departamento de Química Orgánica

Laboratorio de Síntesis Asimétrica

Zaragoza, Junio 2016



Este Trabajo Fin de Grado ha sido realizado por la alumna **Sara Orta Navarro** en el Laboratorio de Síntesis Asimétrica del departamento de Química Orgánica de la Universidad de Zaragoza durante el curso académico 2016-2017, y ha sido dirigido por el Prof. Pedro Merino Filella, Catedrático de Química Orgánica y por el Dr. Ignacio Delso Hernández, Técnico Superior Especializado del CSIC.

Los directores autorizan la presentación de la memoria adjunta de Sara Orta Navarro correspondiente al “Trabajo Fin de Grado”.

En Zaragoza, a 28 de Junio de 2017.

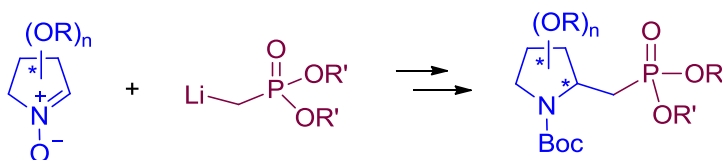
ABREVIATURAS

t.a.	Temperatura ambiente
Anh.	Anhidro
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SN2	Sustitución Nucleófila Bimolecular
PG	Grupo protector
$[\alpha]_D$	Rotación específica
dr	Razón diastereomérica
CCF	Cromatografía en capa fina
Et	Etilo
Me	Metilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Nu	Nucleófilo
DMF	Dimetilformamida
DCM	Diclorometano
THF	Tetrahidrofurano
Hex	Hexano
Py	Piridina
TEA	Trietilamina
MsCl	Cloruro de mesilo
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
DMP	Dimetoxipropano
TBDMSOTf	Triflato de <i>tert</i> -butildimetilsilano
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano
TBDPSCl	Cloruro de tetrabutildifenilsilano
DMAP	Dimetilaminopiridina
Boc	<i>Terc</i> -butiloxicarbonilo

RESUMEN

La adición nucleófila de derivados fosforilados a nitronas cíclicas es una reacción que permite obtener nuevos sistemas nitrogenados cíclicos de cinco miembros que, como intermedios sintéticos avanzados, son susceptibles de ser incorporados en estructuras más complejas de interés biológico. En particular, en el grupo de investigación donde se ha realizado este trabajo, dichos intermedios se utilizarán en la síntesis de inhibidores de glicosiltransferasas, enzimas encargadas de glicosilar proteínas en una etapa post-traslacional y que están relacionadas con una gran variedad de funciones biológicas de gran importancia a nivel estructural, de almacenamiento o señalización celular.

En este Trabajo Fin de Grado se ha llevado a cabo la síntesis de ácidos β -aminofosfónicos protegidos utilizando como reacción clave la adición de litiometilfosfonatos a nitronas cíclicas polisustituidas.



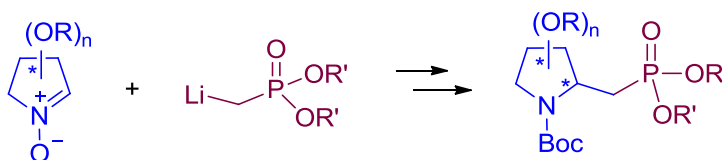
Síntesis de ácidos β -aminofosfónicos

Como sustratos de dicha reacción se escogieron diversas nitronas con diferentes sustituciones y estereoquímicas en los sustituyentes. La preparación de dichas nitronas cíclicas se llevó a cabo a partir de derivados comerciales de fuentes naturales. Posteriormente, se estudió la reacción de adición y se elaboraron los correspondientes aductos para obtener los ácidos β -aminofosfónicos protegidos.

SUMMARY

The nucleophilic addition of phosphorylated derivatives to cyclic nitrones allows obtaining novel five-membered nitrogenated cyclic systems that, as advanced synthetic intermediates, can be incorporated into complex structures of biological interest. In particular, the research group in which this work has been carried out, will use those intermediates for the synthesis of glycosyltransferases inhibitors. Glycosyltransferases are important enzymes that glycosylate proteins in the post-translational stage. They are related with a great variety of biological functions including structural stability, storage or cell-signaling.

In the present work we have carried out the synthesis of protected β -aminophosphonic acids using as a key reaction the nucleophilic addition of lithiummethyl phosphonates to polysubstituted cyclic nitrones.



Synthesis of β -aminophosphonic acids

Several nitrones with different substitution patterns and configurations at the carbon atoms bearing the substitutes were chosen as starting materials. The synthesis of the cyclic nitrones was carried out from commercial derivatives from natural sources. Furthermore, the addition reaction was studied and the corresponding adducts were elaborated to obtain the target β -aminophosphonic acids.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	1
1.1. Estructura y reactividad de nitronas.....	1
1.2. Adiciones nucleófilas a nitronas.....	2
2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.....	5
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
3.1. Síntesis de sustratos de partida.....	6
3.1.1. Síntesis de nitronas cíclicas.....	6
3.1.1.1. Síntesis de la nitrona 1.....	6
3.1.1.2. Síntesis de las nitronas 2 y 3.....	7
3.1.2. Síntesis de metilfosfonatos no comerciales.....	9
3.2. Reacciones de adición nucleófila de metilfosfonatos a nitronas cíclicas.....	10
3.3. Reducción de hidroxilaminas y protección de aminas.....	12
4. CONCLUSIONES.....	13
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	13
5.1. Aspectos generales.....	13
5.2. Síntesis de sustratos de partida.....	14
5.2.1. Síntesis de nitronas cíclicas.....	14
5.2.2. Síntesis de metilfosfonatos no comerciales.....	20
5.3. Reacciones de adición nucleófila de metilfosfonatos a nitronas cíclicas.....	21
5.4. Reducción de hidroxilaminas y protección de aminas.....	25
6. ANEXOS.....	26

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1. Estructura y reactividad de nitronas

Las nitronas (también denominadas *N*-óxidos de imina, Figura 1), son compuestos de gran interés, debido a su reactividad y su utilidad como intermedio sintético en Química Orgánica.¹ Son fáciles de preparar, y tienen una elevada estabilidad y resistencia en presencia de otros grupos funcionales, lo cual les convierte en reactivos muy convenientes; por ello, han sido ampliamente utilizados en el campo de la síntesis orgánica como precursores o intermedios sintéticos para la preparación de distintos tipos de sistemas heterocíclicos de interés biológico,² productos naturales³ o análogos de aminoácidos,⁴ carbohidratos⁵ y nucleósidos.⁶

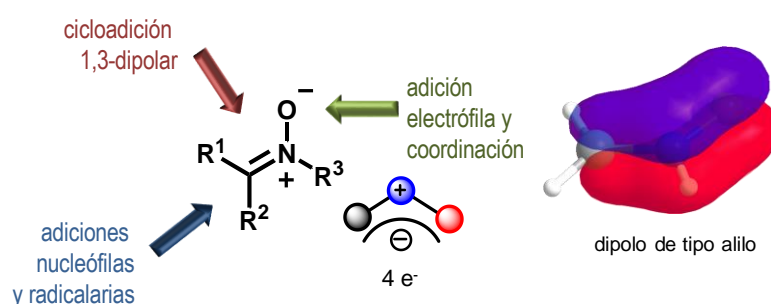


Figura 1. Estructura general del grupo funcional nitrona y reactividad

Las nitronas están formadas por un sistema de 3 átomos y 4 electrones π , siendo isoelectrónicas con aniones alilo y enolatos. Dicha estructura electrónica es la responsable de su variada reactividad (Esquema 1),⁷ la cual permite obtener una gran variedad de compuestos a través de reacciones de cicloadición,⁸ adiciones nucleófilas,⁹ radicalarias¹⁰ y otras más particulares.¹¹ En este Trabajo Fin de Grado nos centraremos en las adiciones nucleófilas.

¹ (a) A. Padwa, S. Bur, *Chem. Het. Comp.* **2016**, 52, 616-626. (b) Hamer, J.; Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 473-495. (c) Grigorev, I. A. In *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: 2nd Edition*; Feuer, H., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **2008**, p 129.

² Juste-Navarro, V.; Delso, I.; Tejero, T.; Merino, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 11527-11532.

³ Wang, F. X.; Du, J. Y.; Wang, H. B.; Zhang, P. L.; Zhang, G. B.; Yu, K. Y.; Zhang, X. Z.; An, X. T.; Cao, Y. X.; Fan, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 4282-4285.

⁴ Merino, P.; Tejero, T.; Diez-Martinez, A.; Gultekin, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6567-6573.

⁵ Delso, I.; Marca, E.; Mannucci, V.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9910-9919.

⁶ Romeo, G.; Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Merino, P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3337-3370.

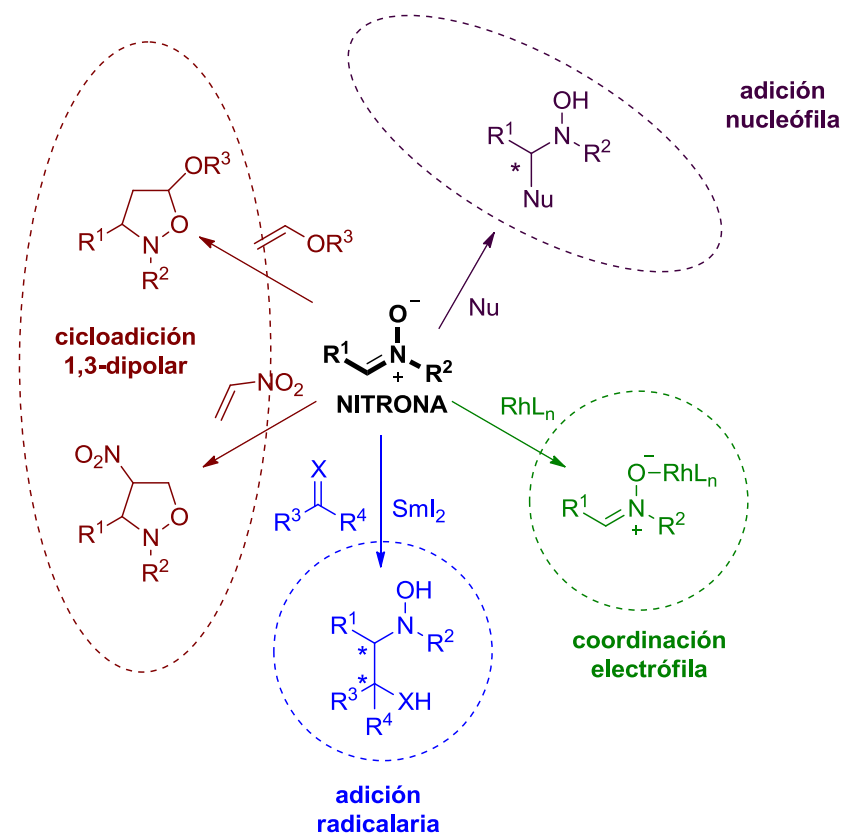
⁷ Merino, P.; Tejero, T.; Delso, I.; Matute, R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 3355-3530.

⁸ Prieto, L.; Juste-Navarro, V.; Uria, U.; Delso, I.; Reyes, E.; Tejero, T.; Carrillo, L.; Merino, P. Vicario, J. L. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 2764-2768. *Chemistry toward Heterocycles and Natural Products, Vol. 59* (Eds.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, Chichester, UK, **2002**, pp. 1-81.

⁹ (a) Matute, R.; Garcia-Viñuales, S.; Hayes, H.; Ghirardello, M.; Daru, A.; Tejero, T.; Delso, I.; Merino, P. *Curr. Org. Synth.* **2016**, 13, 669. (b) Merino, P., Tejero, T. *Synlett* **2011**, 1965-1977.

¹⁰ Racine, E.; Burchak, O. N.; Py, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 4003-4012.

¹¹ Yang, J. *Synlett* **2012**, 23, 2293-2297.



Esquema 1. Reactividad de nitronas

1.2. Adiciones nucleófilas a nitronas

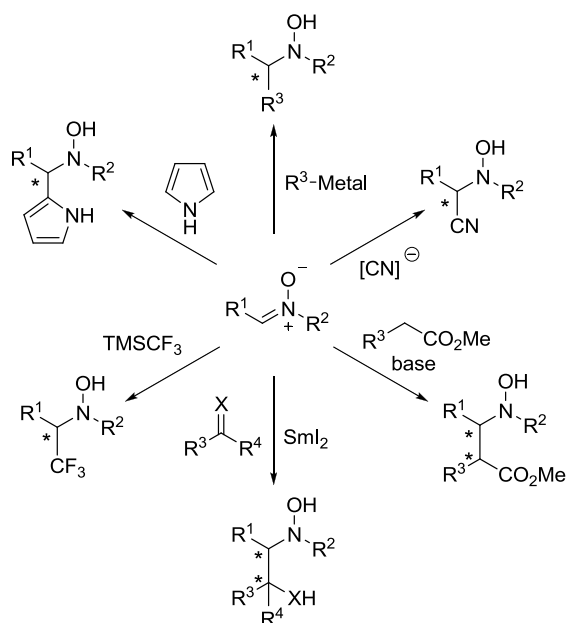
La reacción de adición nucleófila sobre sistemas C=N ha sido muy explorada,¹² tanto por la variedad de sustratos posibles (iminas, sales de iminio, hidrazonas, oximas o nitronas) como por la posibilidad sintética para preparar aminas secundarias, terciarias, hidracinas e hidroxilaminas primarias o secundarias.

En este contexto, las reacciones de adición nucleófila sobre nitronas¹³ permiten obtener hidroxilaminas que pueden ser reducidas a aminas u oxidadas nuevamente a nitronas, para posteriores etapas de reacción (Esquema 2). Este tipo de reacciones son de gran utilidad sintética ya que a partir de sustratos enantioméricamente puros, pueden prepararse hidroxilaminas quirales de forma estereoselectiva.¹⁴

¹² Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.

¹³ a) Merino, P. *Compt. Rend. Chim.* **2005**, *8*, 775-788. (b) Merino, P. In *Targets in Heterocyclic Systems - Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry: Rome, Italy, 2003; Vol. 7.(c) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759-774.

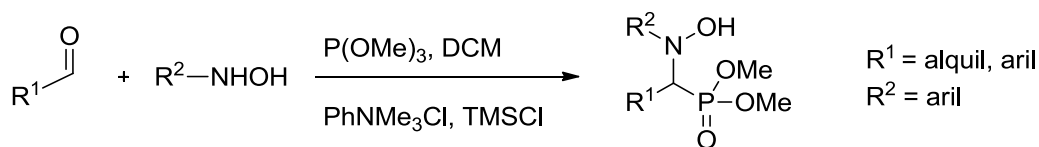
¹⁴ (a) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808-7821. (b) Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485-504.



Esquema 2. Adiciones nucleófilas y radicalarias a nitronas

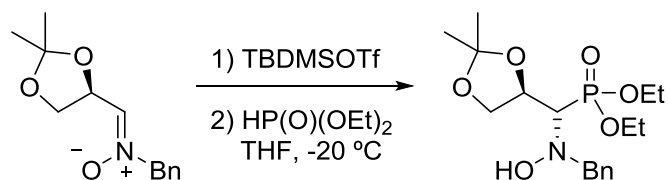
De la gran variedad de adiciones nucleófilas a nitronas, en este Trabajo Fin de Grado nos hemos interesado por aquéllas que permiten incorporar un grupo fosforilado al sustrato nitrogenado que aporta la nitrona.

En este contexto, ya se han preparado α -*N*-hidroxi aminofosfonatos por reacción de fosfito de dimetilo con nitronas generadas *in situ*, utilizando para ello cloruro de feniltrimetilamonio como catalizador¹⁵ y TMSCl para activar la nitrona (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de α -*N*-hidroxi aminofosfonatos

La activación de la nitrona con *tert*-butildimetilsililtriflato se ha utilizado en la adición directa de fosfito de dietilo, dando lugar a ácidos α -aminofosfónicos (Esquema 4).¹⁶

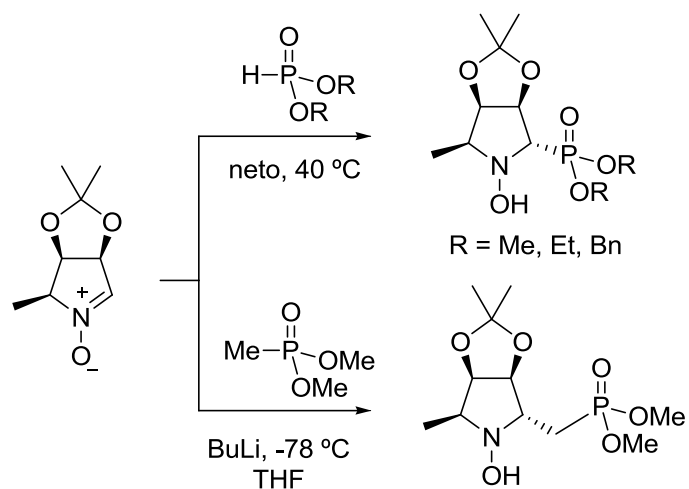


Esquema 4. Síntesis de α -*N*-hidroxi aminofosfonatos por adición de fosfito de alquilo

¹⁵ Heydari, A.; Arefi, A. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1023-1026.

¹⁶ (a) De Risi, C.; Perrone, D.; Dondoni, A.; Pollini, G. P.; Bertolasi, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1904-1914. (b) De Risi, C.; Dondoni, A.; Perrone, D.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3033-3036.

La adición de alquilfosfitos también se ha descrito para nitronas cíclicas.¹⁷ En el mismo trabajo, los autores describen el único ejemplo de la bibliografía de adición de litioalquilfosfonatos a nitronas (Esquema 5).



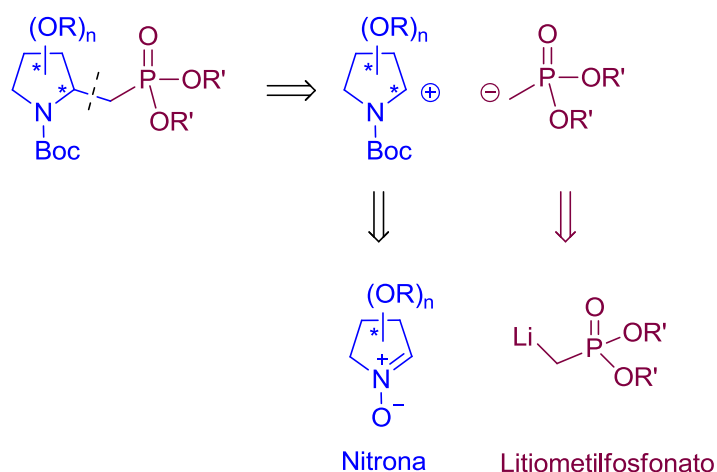
Esquema 5. Adiciones de nucleófilos fosforilados

¹⁷Chevrier, C.; Le Nouen, D.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2384-2392

2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es la **preparación de nuevos sistemas nitrogenados cíclicos de cinco miembros con un grupo fosfonato**, en concreto ácidos β -aminofosfónicos.

De acuerdo con la retrosíntesis mostrada en el Esquema 6, la obtención de los ácidos β -aminofosfónicos se llevará a cabo a partir de nitronas cíclicas y metilfosfonatos de litio.



Esquema 6. Análisis retrosintético de ácidos β -aminofosfónicos

Para alcanzar el objetivo principal se plantean los siguientes **subobjetivos**:

1. Síntesis de los reactivos de partida, es decir, de las nitronas cíclicas quirales enantioméricamente puras y de los metilfosfonatos no disponibles comercialmente.
2. Estudiar las reacciones de adición nucleófila de litiometilfosfonatos sobre nitronas cíclicas.
3. Elaborar las hidroxilaminas obtenidas para obtener algún producto protegido susceptible de poder utilizarse como intermedio sintético.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Síntesis de sustratos de partida

De acuerdo con el Esquema 6, se utilizarán como sustratos de partida, nitronas cíclicas y metilfosfonatos. Las nitronas de partida, se obtendrán a partir de los correspondientes derivados comerciales de fuentes naturales, usando los métodos de síntesis establecidos en el grupo de investigación donde se ha desarrollado este Trabajo Fin de Grado. Los metilfosfonatos que no sean accesibles comercialmente se prepararán a través de los métodos descritos en la bibliografía.

3.1.1. Síntesis de nitronas cíclicas

Como sustratos de partida se eligieron las nitronas cíclicas de 5 miembros **1-3** (Figura 2). Dichas nitronas se eligieron por su patrón de sustitución y por sus grupos protectores.

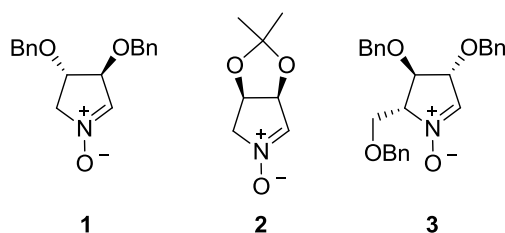


Figura 2. Nitronas sintetizadas

3.1.1.1. Síntesis de la nitrona 1

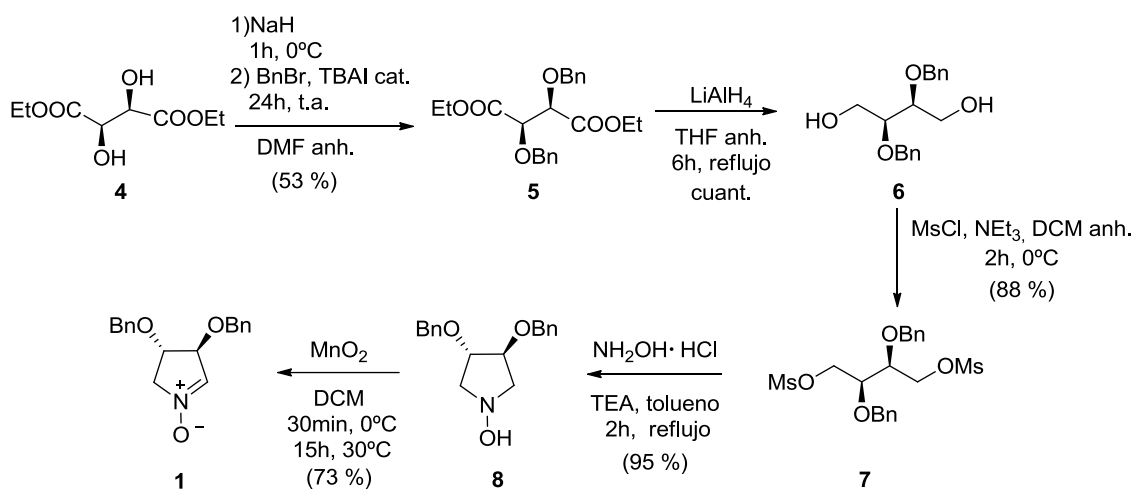
La oxidación de aminas e hidroxilaminas es uno de los métodos más habituales de síntesis de nitronas cíclicas.¹⁸ Las *N*-hidoxipirrolidinas pueden ser oxidadas fácilmente a las nitronas correspondientes con óxido de mercurio (II). Sin embargo, debido a la alta toxicidad que presentan los derivados de mercurio, en la actualidad se prefiere usar óxido de manganeso (IV) ya que es igual de versátil y eficiente.¹⁹

La nitrona **1**,²⁰ se sintetizó a partir de L-tartrato de dietilo siguiendo la ruta sintética representada en el Esquema 7.

¹⁸Merino, P., in *Science of Synthesis*, Vol. 27 (Eds.: A. Pawda, D. Bellus), Georg Thieme, Stuttgart-New York, **2004**, pp. 511-580. Update: Merino, P. in *Science of Synthesis 2010/4*, Vol. 2010/4 (Eds.: J. W. Bode, E. M. Carreira, K. Ishihara, J. J. Li, I. Marek, M. Oestreich, E. Schaumann, M. Yus), Georg Thieme, Stuttgart-New York, **2011**, pp. 325-403.

¹⁹Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743.

²⁰Wu, S. F.; Zheng, X.; Ruan, Y. P.; Huang P.Q. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2967-2975.



Esquema 7. Síntesis de la nitrona **1**

La bencilación del tartrato de dietilo y posterior reducción de los ésteres dio lugar a un diol intermedio que se mesiló y mediante el tratamiento con clorohidrato de hidroxilamina proporcionó la hidroxilamina cíclica, a través de una doble sustitución nucleófila, la segunda de carácter intramolecular. La oxidación de la hidroxilamina dio lugar a la nitrona **1** con un rendimiento global de 32% (5 pasos).

3.1.1.2. Síntesis de la nitrona **2** y **3**

La *N*-alquilación de oximas puede emplearse para preparar tanto nitronas acíclicas como cíclicas. No obstante, en la síntesis de nitronas acíclicas²¹ suele ser más difícil controlar la formación de regiosímeros no deseados, alquilados en el oxígeno, por lo que éste método se emplea casi exclusivamente para sintetizar nitronas cíclicas ya sean de 5 ó 6 miembros.²² En cualquier caso, además, se pueden emplear oximas protegidas en el átomo de oxígeno, forzando de ese modo la ciclación por el átomo de nitrógeno.

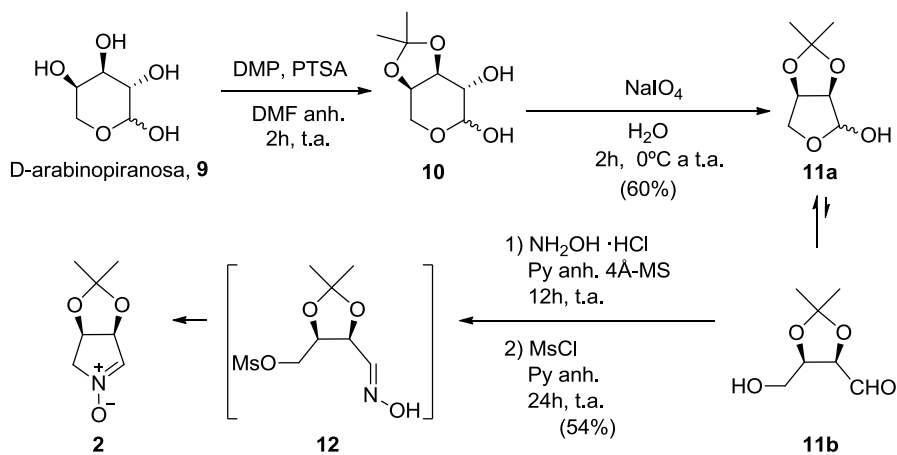
La nitrona **2**²³ se sintetizó a partir de D-arabinosa siguiendo la ruta sintética representada en el Esquema 8. El tratamiento con dimetoxipropano (DMP) en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) proporcionó la arabinosa protegida parcialmente. La ruptura del diol resultante con periodato de sodio, seguidas del tratamiento con cloruro de mesilo y clorohidrato de hidroxilamina dio lugar a la nitrona **2**. Este último paso, en realidad son dos que se realizan *in situ*, ya que se produce la formación de la oxima, la

²¹ (a) Armstrong, P.; Grigg, R.; Heaney, F.; Surendrakumar, S.; Warnock, W. J. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4495-4518. (b) Grigg, R.; Hadjisoteriou, M.; Kennewell, P.; Markandu, J. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1992**, 1537-1538.

²² Grigg, R.; Hadjisoteriou, M.; Kennewell, P.; Markandu, J.; Thorntonpett, M. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1992**, 1388-1389.

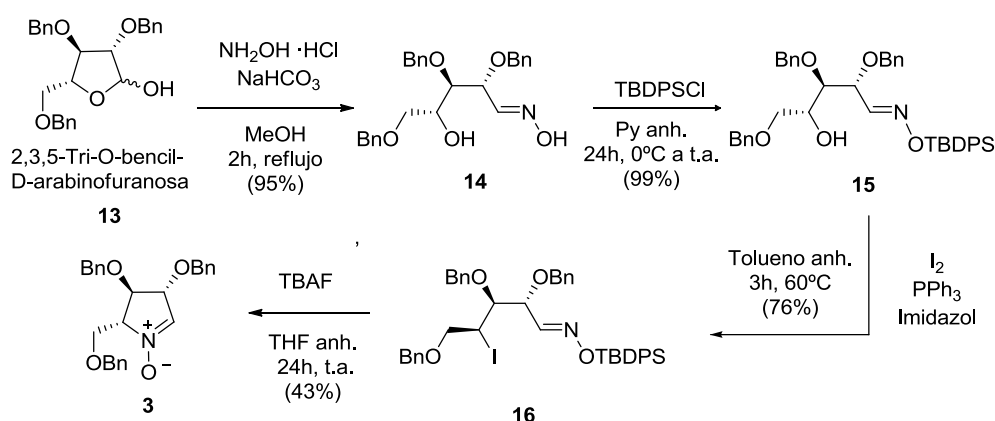
²³ Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1614-1619.

mesilación del grupo hidroxilo terminal y finalmente la ciclación intramolecular espontánea que da lugar a la formación de la nitrona con un rendimiento global del 32 % (3 pasos).



Esquema 8. Síntesis de la nitrona **2**

La nitrona **3**²⁴ se sintetizó a partir de D-arabinosa protegida, accesible comercialmente siguiendo la ruta sintética representada en el Esquema 9.



Esquema 9. Síntesis de la nitrona **3**

El compuesto de partida **13** fue transformado en su correspondiente oxima **14** con clorhidrato de hidroxilamina, obteniendo una mezcla de oximas *E* y *Z*. A continuación, se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilamino con un éter de silicio voluminoso, dando lugar a **15** de forma casi cuantitativa. Tras esto, se llevó a cabo la sustitución del grupo alcohol con inversión de la configuración en C₄ usando yodo, trifenilfosfina e imidazol, obteniéndose **16**. Finalmente, la eliminación del éter de silicio con TBAF, dio lugar, a través de un ataque nucleófilo intramolecular, a la formación de la nitrona **3**, con un rendimiento global del 31% (4 pasos).

²⁴Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315-2318.

3.1.2. Síntesis de metilfosfonatos no comerciales

Para llevar a cabo el estudio de la reacción de adición sobre las nitronas cíclicas sintetizadas anteriormente, se decidió usar diversos metilfosfonatos con diferentes grupos protectores que proporcionaran ortogonalidad a los productos finales. Los metilfosfonatos elegidos se muestran en la Figura 3.

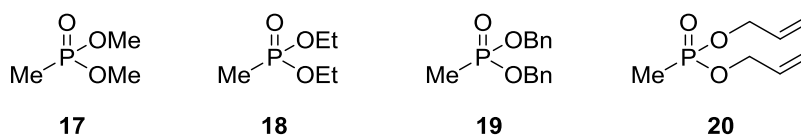


Figura 3. Metilfosfonatos usados

Los metilfosfonatos de dimetilo y de dietilo son comerciales y por lo tanto no fue necesario sintetizarlos. La desprotección de los grupos alquilo, no suele ser fácil, aunque hay diversos métodos descritos en los que se emplean haluros de silicio.²⁵

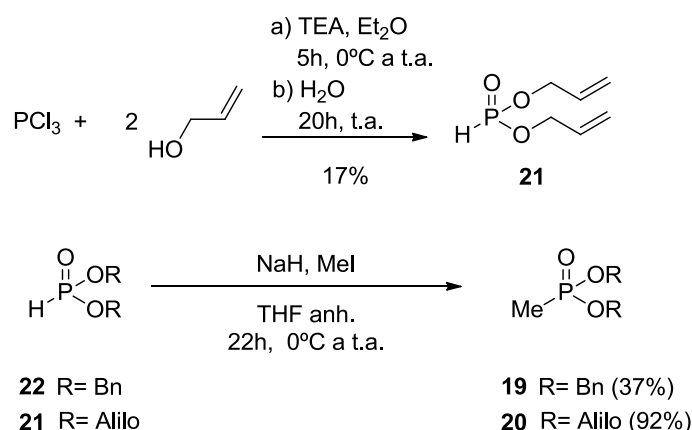
Los metilfosfonatos de dibencilo y de dialilo, en principio, podrían desprotegerse fácilmente mediante hidrogenación²⁶ y reacción con Pd(PPh₃)₄,²⁷ respectivamente. El primero, permitiría desproteger simultáneamente sustratos que estuvieran bencilados, ahorrando pasos de síntesis en caso de necesitar sustratos completamente desprotegidos. Si por el contrario, fuera necesario conservar grupos bencilo en el sustrato, el empleo del derivado de alilo, permitiría una desprotección selectiva del grupo fosfonato.

Los metilfosfonatos de dibencilo y de dialilo no son comerciales y por lo tanto, tuvieron que sintetizarse mediante una reacción de tipo S_N2, usando los fosfitos correspondientes, hidruro de sodio como base y yodometano como agente alquilante, tal y como se muestra en el Esquema 10. Mientras que el fosfito de dibencilo es comercial, el fosfito de dialilo no lo es y por consiguiente tuvo que sintetizarse previamente a partir de tricloruro de fósforo y alcohol alílico.

²⁵ (a) Blot, V.; Jacquemard, U.; Reissig, H.-U.; Kleuser, B. *Synthesis* **2009**, 759-766. (b) Wong, A.; Munos, J. W.; Devasthali, V.; Johnson, K. A.; Liu, H.-w. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3625-3628.

²⁶ (a) Yamaguchi, T.; Amin, M. N.; Toonstra, C.; Wang, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11017-11030. (b) Lin, G.-M.; Sun, H. G.; Liu, H.-w. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3438-3441.

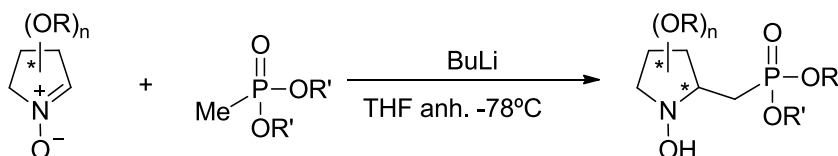
²⁷ (a) Trost, B. M.; Biannic, B.; Brindle, C. S.; O'Keefe, B. M.; Hunter, T. J.; Ngai, M.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11594-11597. (b) Hollaus, R.; Kosma, P.; Zamyatina, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 78-81.



Esquema 10. Síntesis de metilfosfonatos de dibencilo y dialilo no comerciales

3.2. Reacciones de adición nucleófila de metilfosfonatos a nitronas cíclicas

Como se ha comentado anteriormente, en la bibliografía existen muy pocos ejemplos de adiciones de metilfosfonatos a nitronas. Por ello, decidimos emplear las condiciones habituales de adición de nucleófilos litiados a nitronas (Esquema 11).²⁸



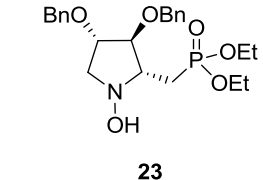
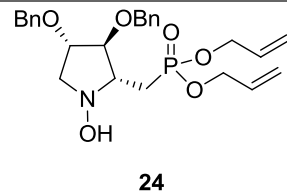
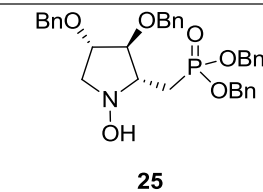
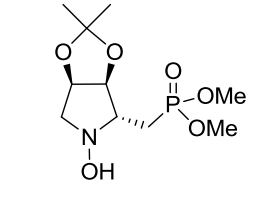
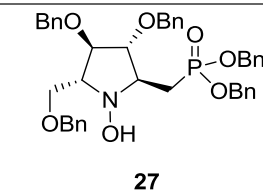
Esquema 11. Adiciones de metilfosfonatos a nitronas cíclicas

El BuLi, al ser una base fuerte²⁹ desprotona al metilfosfonato, formado *in situ* el derivado de litio que ataca al carbono electrófilo de la nitrona, dando lugar a la hidroxilamina correspondiente. Se trabaja a -78°C para favorecer la mayor diastereoselectividad posible correspondiente al ataque del reactivo litiado por la cara menos impedida. Siguiendo la metodología indicada en el Esquema 11, se llevaron a cabo las correspondientes adiciones con excelentes resultados (Tabla 1).

²⁸ Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4221-4224.

²⁹ El BuLi es una base fuerte y debe trabajarse siempre en condiciones anhidras y bajo atmósfera de argón.

Tabla 1. Adición de metilfosfonatos a nitronas cíclicas polisustituidas^a

Entrada	Nitrona	Metilfosfonato	Hidroxilamina	Rdto. ^b	dr (%) ^c
1	1	18	 23	86%	>95:5
2	1	20	 24	92%	>95:5
3	1	19	 25	93%	>95:5
4	2	17	 26	95%	>95:5
5	3	19	 27	78%	>95:5

a: Se utilizaron 1.0 eq de nitrona, 2 eq de *n*-BuLi y 2 eq de metilfosfonato. b: Aislado después de purificar por columna el diastereoisómero mayoritario. c: Medido por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

Las adiciones tuvieron lugar con buenos rendimientos y total diastereoselectividad, observándose en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción un único diastereoisómero. La estereoquímica del nuevo estereocentro creado, se determinó mediante experimentos de NOESY donde se observó correlación de los protones del carbono en α al fósforo con H₃ en todas las hidroxilaminas sintetizadas (Figura 4).

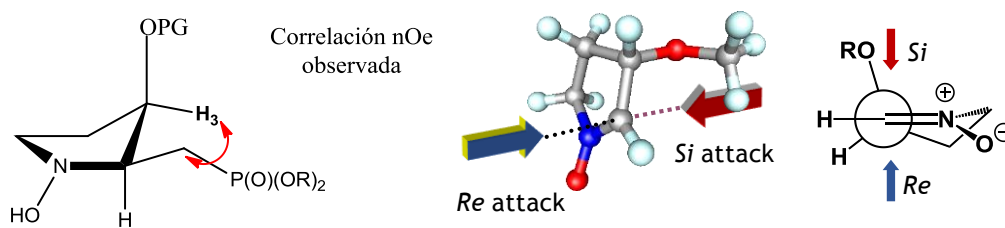


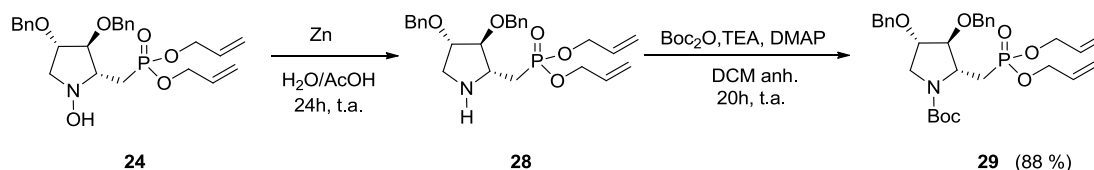
Figura 4. NOESY observado y caras diastereotópicas

El transcurso estereoquímico de la reacción es el esperado ya que el ataque nucleófilo tiene lugar por la cara menos impedida, es decir, aquella opuesta al sustituyente en posición alfa del carbono de la nitrona.

3.3. Reducción de hidroxilaminas y protección de aminas.

Con el fin de elaborar los aductos deseados, se decidió continuar con la hidroxilamina **24**, ya que el grupo alilo puede eliminarse de forma sencilla, sin desproteger los grupos bencilo de la pirrolidina.

De entre los diversos métodos de reducción del grupo hidroxilamina, se escogió la reducción con zinc en medio ácido.³⁰ Esta reacción transcurre a temperatura ambiente usando como disolvente una mezcla de agua/ácido acético en proporción 1:1. De este modo, se obtuvieron las correspondientes aminas de forma cuantitativa. La protección del grupo amino como *tert*-butoxicarbonilo se realizó de forma consecutiva sin purificación previa de las aminas, ya que su pureza era elevada. La reacción se llevó a cabo en DCM, usando dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de TEA y DMAP que actúa como catalizador (Esquema 12). De este modo, se obtuvo el derivado de pirrolidina **29** con un rendimiento del 88% (2 pasos).



Esquema 12. Reducción de hidroxilamina y protección de amina

³⁰ X.-L. Li, Z.-B. Qin, R. Wang, H. Chen, P. -Z. Zhang, *Tetrahedron* **2011**, 67, 1792-1798.

4. CONCLUSIONES

- Las nitronas cíclicas son fácilmente accesibles a partir de productos comerciales, obteniéndose con buenos rendimientos globales.

- La adición de litiometilfosfonatos a nitronas cíclicas transcurre con buenos rendimientos y excelente diastereoselectividad. Los estereoisómeros obtenidos están de acuerdo con el modelo que predice la entrada del nucleófilo por la cara menos impedida (contraria) al sustituyente situado en posición alfa del carbono de la nitrona.

- Es posible funcionalizar y/o proteger de forma sencilla, las N-hidroxipirrolidinas obtenidas mediante la adición de litiometilfosfonatos a nitronas cíclicas, por lo que resultan sustratos de gran utilidad como intermedios sintéticos en la preparación de moléculas más complejas.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Aspectos generales

Productos comerciales y disolventes

-Todos los productos comerciales empleados, fueron usados directamente sin purificación previa.

-Todos los disolventes usados como eluyentes en cromatografía se emplearon de calidad Multisolvent® o HPLC preparativo.

-El DCM, Et₂O y THF anhidros se prepararon a partir de disolvente de calidad HPLC preparativo y fueron secados con un sistema SPS de Innovative.

Instrumentación

-Los poderes ópticos rotatorios fueron medidos en un polarímetro Jasco DIP-370 a la temperatura indicada y usando disolventes de calidad HPLC.

-Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en los siguientes espectrómetros:

- Bruker AVANCE-II de 300 MHz.
- Bruker AVANCE-III de 300 MHz.
- Bruker AVANCE de 400 MHz.

-Para disolver las muestras, se emplearon disolventes deuterados comerciales. Los valores de los desplazamientos químicos se expresaron en δ (ppm) tomando como referencia tetrametilsilano y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dieron en

Hz. Los espectros de ^1H están referenciados respecto a la frecuencia de resonancia del disolvente CDCl_3 residual (7.26 ppm) para los ^1H RMN y de la línea central de CDCl_3 (77 ppm) para los ^{13}C RMN.

-Se describen los espectros de ^{13}C RMN de los sustratos (nitronas y metilfosfonatos), así como de los productos de adición y derivado, que son de nueva síntesis.

-La cromatografía en capa fina se realizó sobre placas de sílica gel Polygram® SILG/UV254 (Macherey-Nagel) sobre aluminio, visualizando las manchas con luz UV de 254 nm o bien usando una disolución reveladora ácida de *p*-anisaldehído al 2%.

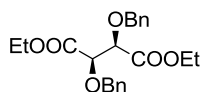
-La cromatografía en columna se llevó a cabo usando como soporte sólido sílica gel Chromagel (SDS, 40-60 μm y 70-230 μm).

5.2. Síntesis de sustratos de partida

5.2.1. Síntesis de nitronas cíclicas

5.2.1.1. *Síntesis de la nitrona 1*

5.2.1.1.1. (2R,3R)-2,3-bis(benciloxi)succinato de dietilo, 5

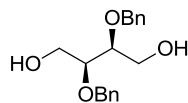


5

Se disolvió L-tartrato dietilo (3.00 g, 14.34 mmol) en DMF anhidra bajo atmósfera de argón y la mezcla se enfrió en baño de hielo, hasta alcanzar los 0°C . Luego, se añadió NaH (2.29 g, 57.36 mmol) y la mezcla se dejó agitando 1 hora. Pasado éste tiempo, se retiró del baño de hielo, se adicionó el BnBr (4.09 mL, 34.42 mmol) gota a gota y una cantidad catalítica de TBAI. La mezcla de reacción se agitó 24 horas a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Cuando por CCF se observó que el reactivo de partida había desaparecido, se añadió lentamente MeOH, hasta que la disolución dejó de desprender gas. Luego, se añadió más MeOH (5 mL), NaOMe (2.36 g, 43.65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Por último, se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica (Hex/AcOEt 9:1), obteniendo **5** como un aceite amarillo (2.94 g, Rdto. = 53%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33-7.27 (m, 10H, H_{Ar}), 4.90-4.85 (m, 2H, CH_2Ph), 4.49-4.43 (m, 2H, CH_2Ph), 4.42-4.39 (m, 2H, CHOBn), 4.25-4.04 (m, 4H, CH_2CH_3), 1.22-1.15 (m, 6H, CH_3).

5.2.1.1.2. (2S,3S)-2,3-bis(benciloxi)butano-1,4-diol, 6

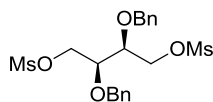


6

Se disolvió **5** (2.94 g, 7.61 mmol) en THF anhidro y se enfrió en un baño de hielo y bajo atmósfera de argón, hasta que la mezcla alcanzó una temperatura próxima a los 0°C. A continuación, se añadió LiAlH₄ (0.58 g, 15.22 mmol) y la mezcla se mantuvo agitando a reflujo y bajo atmósfera inerte durante 6 horas. Pasado éste tiempo, se enfrió la reacción y se adicionó secuencialmente MeOH (3 mL), NaOH al 15% (1.18 mL) y H₂O (2.5 mL). Tras esto, se filtró sobre Celite y se evaporó a presión reducida obteniéndose **6** (2.30 g), como un aceite amarillo de forma cuantitativa.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.28 (m, 10H, H_{Ar}), 4.68-4.55 (m, 4H, CH₂OBn), 3.84-3.65 (m, 4.5H, CH₂Ph, CH₂OH), 3.45 (s, 1.5H, CHOBn).

5.2.1.1.3. (2S,3S)-2,3-bis(benciloxi)butano-1,4-diil dimetanosulfonato, 7

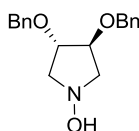


7

Se disolvió **6** (2.30 g, 7.61 mmol) en DCM anhidro a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. A continuación, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió MsCl (1.44 mL, 18.26 mmol), TEA (4.29 mL, 30.44 mmol) gota a gota y se dejó agitando en baño de hielo 2 horas. La mezcla se lavó con HCl 1N para eliminar la trietilamina, una disolución acuosa saturada en NaHCO₃ y una disolución acuosa saturada en NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo **7** como un aceite marrón (3.07 g, Rdto. = 88%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44-7.26 (m, 10H, H_{Ar}), 4.72-4.67 (m, 2H, CH₂Ph), 4.62-4.55 (m, 2H, CH₂Ph), 4.46-4.35 (m, 2H, CH₂OMs), 4.35-4.25 (m, 2H, CH₂OMs), 3.89-3.78 (m, 2H, CHOBn), 2.94 (s, 6H, CH₃).

5.2.1.1.4. (3S,4S)-3,4-bis(benciloxi)pirrolidin-1-ol, 8



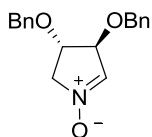
8

Se disolvió **7** (3.07 g, 6.70 mmol) en tolueno y se añadió sobre la mezcla clorhidrato de hidroxilamina (1.86 g, 26.80 mmol) y TEA (16 mL, 113.90 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación a reflujo durante 2 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se

enfrió durante toda la noche, se filtró sobre Celite lavando con Et₂O y se evaporó a presión reducida obteniendo **8** como un aceite marrón claro (1.90 g, Rdto. = 95%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39-7.27 (m, 10H, H_{Ar}), 4.55-4.49 (m, 4H, CH₂Ph), 4.15-4.08 (m, 2H, H₄, H₃), 3.49-3.30 (m, 2H, H₅), 3.21-3.04 (m, 2H, H₂).

5.2.1.1.5. N-óxido de (3S,4S)-3,4-bis(benciloxi)-3,4-dihidro 2H-pirrol, 1



1

Se disolvió la hidroxilamina **8** (1.90 g, 6.35 mmol) en DCM (10 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C. A continuación, se añadió MnO₂ (0.83 g, 9.52 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C. Pasado éste tiempo, la mezcla se calentó a 30°C y se dejó agitando toda la noche. Una vez que se comprobó por CCF que el reactivo de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se filtró sobre una columna compuesta por varias capas alternadas de Celite y MgSO₄ anhidro, se fue lavando con AcOEt hasta que dejó de salir el producto. A continuación, se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica (de Hex/AcOEt 2:8 hasta AcOEt/MeOH 95:5), obteniéndose obteniendo un sólido marrón, **1** (1.38 g, Rdto. = 73%).

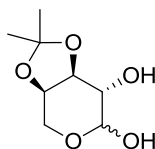
$[\alpha]_D^{20} = -38$ (C = 1.0000g/ml; CHCl₃). R_f = 0.26 (Hex/AcOEt 2:8).

¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42-7.27 (m, 10H, H_{Ar}), 6.90 (s, 1H, H₅), 4.67 (s, 1H, H₄), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 4.53 (s, 2H, CH₂Ph), 4.30-4.22 (m, 2H, H₂), 3.88-3.86 (m, 1H, H₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.9 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 132.4 (C₅) 128.6 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 83.7(C₄), 78.3 (C₃), 71.9 (CH₂Ph), 71.8 (CH₂Ph), 66.8 (C₂).

5.2.1.2. *Síntesis de la nitrona 2*

5.2.1.2.1. 3,4-di-O-isopropiliden-D-arabinopiranososa (mezcla de anómeros), 10



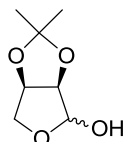
10

Se disolvió D-arabinosa (15 g, 100 mmol) en DMF anhidra (200 ml) y a continuación, se añadió DMP (40.90 ml, 330 mmol) y PTSA (0.28 g, 1.5 mmol). La mezcla se agitó bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que concluida la reacción se añadió carbonato sódico (0.50 g, 5 mmol) para neutralizar el ácido.

Finalmente se destiló la DMF a vacío, obteniéndose un aceite naranja, mezcla de epímeros que se empleó sin purificación.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) anómero mayoritario 5.19 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_1), 4.32-4.06 (m, 5H, H_2, H_3, H_4, H_5), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3); anómero minoritario 4.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_1), 3.91-3.78 (m, 4H, H_3, H_4, H_5), 3.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_2), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3).

5.2.1.2.2. (2R, 3S)-2,3-di-O-isopropiliden-D-eritrosa (mezcla de anómeros), 11



11

Se disolvió el crudo de la reacción anterior (19.02 g, 100 mmol) en agua (100 mL). La fase acuosa se enfrió en baño de hielo y se añadió lentamente peryodato sódico (25.67 g, 120 mmol). Cuando la mezcla se tornó de color blanco se retiró del baño de hielo y se mantuvo en agitación durante 2 horas más a temperatura ambiente. Pasado dicho tiempo, se volvió a enfriar en baño de hielo y se añadió carbonato sódico en pequeñas dosis hasta alcanzar un pH superior a 7 y se mantuvo una hora más en agitación. Por último, se filtraron las sales formadas, lavando con AcOEt. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x500 mL). El combinado de fases orgánicas sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para obtener **11** como un aceite rojizo. (9.61 g, Rdto. = 60% en los dos pasos).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) anómero mayoritario δ (ppm) 5.40 (s, 1H, H_1), 4.82 (dd, $J = 7.1$, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_3), 4.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_2), 4.07-4.01 (m, 2H, H_4), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3).

5.2.1.2.3. N-óxido de (3R,4S)-3,4-di-O-isopropiliden-3,4-dihidro-2H-pirrol, 2



2

En un matraz se colocó **11** (9.61 g, 59.99 mmol), tamices moleculares activados de 4 Å (14 g) y clorohidrato de hidroxilamina (1.5 g, 21 mmol), bajo atmósfera de argón. Se añadió Py anhidra (35 mL) y se mantuvo en agitación durante una noche, a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. A continuación se preparó, bajo atmósfera de argón una disolución de MsCl (1.60 mL, 21 mmol) en Py anhidra (20 mL) y se vertió rápidamente sobre el mezcla anterior, agitándolo 24 horas más a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, la mezcla se filtró sobre Celite, lavando con AcOEt y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (DCM/AcOEt/MeOH 17:5:1) para obtener la nitrona **2** como un sólido marrón claro (5.09 g, Rdto. = 54%).

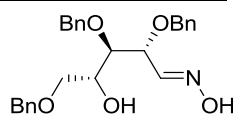
$[\alpha]_D^{20} = -30$ (C = 1.3500 g/ml; CHCl₃). R_f = 0.12 (AcOEt/MeOH 9:1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.86 (s, 1H, H₅), 5.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H₄), 4.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H, H₃), 4.11 (dd, J = 15.0, J = 4.3 Hz, 1H, H₂), 4.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H₂), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 132.8 (C₅), 112.0 (C(CH₃)₂), 79.7 (C₄), 73.5 (C₃), 67.9 (C₂), 27.1 (CH₃), 25.6 (CH₃).

5.2.1.3. Síntesis de la nitrona 3

5.2.1.3.1. 2,3,5-tri-O-bencil-D-arabinosaldoxima, 14

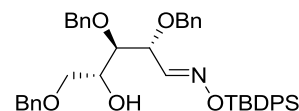


14

Sobre una disolución de 2,3,5-tri-O-bencil-D-arabinofuranosa (6 g, 14.27 mmol) en MeOH (210 mL), se añadió clorhidrato de hidroxilamina (4 g, 57.08 mmol) y bicarbonato sódico (4.79 g, 57.08 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo (80°C) durante 2 horas. Pasado este tiempo, se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se redisolvió en Et₂O, formándose un nuevo precipitado, que se volvió a filtrar sobre Celite, lavándolo con abundante Et₂O. Tras evaporar el disolvente a vacío, se obtuvo un aceite amarillo, identificándose **14** como una mezcla de isómeros *E* y *Z* que no necesitó posterior purificación (5,88 g, Rdto. = 95%).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) Mezcla de oximas *E* y *Z* (4:1). 7.50 (d, J = 7.90 Hz, 0.8H, H₁), 7.38-7.26 (m, 15H, H_{Ar}), 6.98 (d, J = 6.10 Hz, 0.2 H, H₁), 4.67-4.37 (m, 7H, H₅, CH₂Ph), 4.06-4.00 (m, 1H, H₅), 3.70-3.58 (m, 3H, H₂, H₃, H₄).

5.2.1.3.2. 2,3,5-tri-O-bencil-D-arabinosa-O-(terc-butildifenilsilil)-oxima, 15

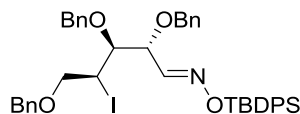


15

La oxima **14** (5.88 g, 13.50 mmol) se disolvió en piridina anhidra (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A continuación, se añadió TBDPSCI (3.65 mL, 13.77 mmol) gota a gota y se retiró el baño de hielo. Se mantuvo en agitación durante 24 horas bajo atmósfera de argón. Una vez que en CCF no se observó producto de partida, se añadió tolueno (37.5 ml) sobre la mezcla para precipitar sales y se filtró sobre Celite. El filtrado obtenido se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se trató de nuevo con tolueno (40 ml), se filtró sobre Celite y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica (Hex/AcOEt 7:3). Tras esto, se obtuvo **15** como un aceite incoloro puro (9.00 g, Rdto. = 99%).

^1H RMN (400M Hz, CDCl_3) δ (ppm) 7.72-7.59 (m, 10H, $H_{\text{Ph-Si}}$), 7.32-7.12 (m, 16H, H_{Ar} , H_1), 4.50-4.30 (m, 6H, CH_2Ph), 4.19-4.10 (m, 1H, H_4), 3.94-3.88 (m, 1H, H_3), 3.60-3.45 (m, 3H, H_5 , H_2), 1.02 (s, 9H, CH_3).

5.2.1.3.3. **2,3,5-tri-*O*-bencil-4-desoxi-4-yodo-L-xilosa-*O*-(*terc*-butildifenilsilil)-oxima, 16**

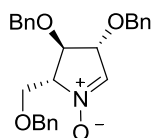


16

Se disolvió **15** (9.00 g, 13.36 mmol) en tolueno anhidro (55 mL) y se añadió PPh_3 (4.55 g, 17.36 mmol), imidazol (2.73 g, 40.07 mmol) y yodo (5.08 g, 20.03 mmol). Esta mezcla se mantuvo en agitación a 60°C bajo atmósfera de argón durante 3 horas, controlando el avance de la reacción por CCF. Cuando se observó la desaparición del producto de partida, se añadió con agitación vigorosa una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico hasta que la mezcla perdió su color, adquiriendo un tono amarillo pálido de forma persistente. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica (Hex/AcOEt 7:3). Se obtuvo **16** como un aceite incoloro puro (8.00 g, Rdto. = 76 %).

^1H RMN (400M Hz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1 H, H_1), 7.44-7.35 (m, 10 H, $H_{\text{Ph-Si}}$), 7.25-7.23 (m, 15H, H_{Ar}), 4.96-4.86 (m, 1H, H_5), 4.75-4.67 (m, 1H, H_5), 4.54-4.46 (m, 1H, CH_2Ph), 4.39-4.31 (m, 3H, CH_2Ph), 4.30-4.26 (m, 1H, H_4), 4.20-4.11 (m, 1H, H_3), 3.78-3.71 (m, 1H, CH_2Ph), 3.65-3.58 (m, 1H, CH_2Ph), 3.57-3.51 (m, 1H, H_2), 1.18-1.14 (s, 9H, CH_3).

5.2.1.3.4. **N-óxido de (2R,3R,4R)-3,4-bis(benciloxi)-2-(benciloximetil)-3,4-dihidro-2H-pirrol, 3**



3

Se disolvió **16** (8.00 g, 10.21 mmol) en THF anhidro (55 mL) y se añadió bajo atmósfera de argón una disolución de TBAF 1M en THF (10.22 mL). La mezcla se mantuvo agitando durante 24 horas. Tras comprobar por CCF que la reacción había finalizado, se añadió agua destilada (50 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 60 mL) y el combinado de fases orgánicas, se lavó con una disolución acuosa saturada en NaCl. Tras esto, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica (Hex/AcOEt 7:3). Se obtuvo **3** como un sólido blanco (1.85 g, Rdto. = 43 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43$ (C = 0.6 g/ml; CHCl_3). $R_f = 0.37$ (AcOEt/MeOH 9:1).

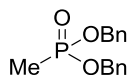
^1H RMN(00 MHz) δ (ppm) 7.39-7.27 (m, 15H, H_{Ar}), 6.93 (s, 1H, H_5), 4.69-4.66 (m, 1H, H_4), 4.63-4.49 (m, 6H, CH_2Ph), 4.42-4.35 (m, 1H, H_3), 4.12-3.99 (m, 2H, CH_2OBn , H_2) 3.82-3.72 (m, 1H, CH_2OBn).

^{13}C RMN(100 MHz) δ (ppm) 137.6 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 133.4 (C_5), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 82.7 (C_4), 80.3 (C_3), 77.4 (C_2), 73.4 (CH_2Ph), 71.9 (CH_2Ph), 71.7 (CH_2Ph), 66.0 (CH_2OBn).

5.2.2. Síntesis de metilfosfonatos no comerciales

Procedimiento general: se disolvió el correspondiente fosfito en THF anhidro (25 mL) y se enfrió en baño de hielo. A continuación, se añadió el NaH y tras unos minutos, se añadió gota a gota el MeI. La mezcla se dejó agitando en atmósfera de argón, durante 2 horas a 0°C y 20 horas a temperatura ambiente. Tras comprobar por CCF que la reacción había acabado, se añadió a la mezcla de reacción, agua destilada (10 mL) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida.

5.2.2.1. Síntesis de metilfosfonato de dibencilo, **19**



19

Siguiendo el procedimiento general, a partir de fosfito de dibencilo (4.00 g, 15.25 mmol), hidruro de sodio (1.22 g, 30.50 mmol) y yoduro de metilo (5.10 g, 38.13 mmol). El crudo se purificó por columna cromatográfica (Hex/AcOEt 3:7). Se obtuvo **19** como un aceite amarillo (1.54 g, Rdto. = 37 %).

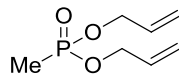
R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt 3:7).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.45-7.29 (m, 10H, H_{Ar}), 5.07 (dd, J = 11.9 Hz, J = 8.9 Hz, 2H, CH_2Ph), 4.97 (dd, J = 11.9 Hz, J = 8.4 Hz, 2H, CH_2Ph), 1.48 (d, J = 17.7 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136.2 (d, J = 6.2 Hz, C_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 67.1 (d, J = 5.8 Hz, CH_2Ph), 11.6 (d, J = 143.8 Hz, CH_3).

^{31}P RMN (121.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 31.7.

5.2.2.2. Síntesis de metilfosfonato de dialilo, **20**



20

Siguiendo el procedimiento general, a partir de fosfito de dialilo (1.82 g, 11.23 mmol), hidruro de sodio (0.90 g, 22.46 mmol) y yoduro de metilo (1.75 mL, 28.10 mmol). Se obtuvo **20** como un aceite amarillo puro (1.82 g, Rdto. = 92%).

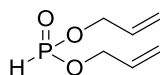
R_f = 0.27 (Hex/AcOEt 3:7).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.93 (ddt, $J = 17.1$ Hz, $J = 10.5$, $J = 5.5$ Hz, 2H, $H_{2\text{alilo}}$), 5.35 (ddd, $J = 17.1$ Hz, $J = 3.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, $H_{3\text{cisalilo}}$), 5.24 (ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 2H, $H_{3\text{transalilo}}$), 4.59-4.47 (m, 4H, $H_{1\text{alil}}$), 1.51 (d, $J = 17.6$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 132.9 (d, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}_{2\text{alilo}}$), 117.9 ($\text{C}_{3\text{alilo}}$), 65.9 (d, $J = 5.7$ Hz, $\text{C}_{1\text{alilo}}$), 11.4 (d, $J = 144.4$ Hz, CH_3).

$^{31}\text{P RMN}$ (121.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 31.5.

5.2.2.3. Síntesis de fosfito de dialilo, **21**



21

Se disolvió PCl_3 (5.8 mL, 65.81 mmol) en Et_2O anhidro (100 mL) y la mezcla se enfrió en baño de hielo. A continuación, se añadió TEA anhidra (18.53 mL, 131.62 mmol) lentamente con un embudo de adición y se lavó el embudo con Et_2O anhidro (10 mL). Luego, se adicionó gota a gota, alcohol alílico (9 mL, 131.62 mmol) diluido en Et_2O anhidro (30 mL) y una vez adicionado, se volvió a lavar el embudo con más Et_2O anhidro (15 mL). La mezcla, se dejó agitando a 0°C y bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Tras esto, se añadió agua destilada (15 mL) y se dejó agitando durante 17 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa saturada en NaHCO_3 (5 mL) y NaHCO_3 sólido, hasta alcanzar un $\text{pH} = 7$. La mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. De éste modo se obtuvo **21** como un aceite incoloro puro (1.82 g, Rdto. = 17%).

$R_f = 0.56$ (Hex/AcOEt 3:7).

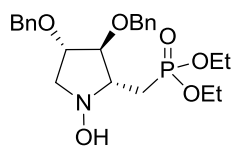
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.89 (d, $J = 703.2$ Hz, 1H, HP), 6.07-5.86 (m, 2H, $H_{2\text{alilo}}$), 5.45-5.21 (m, 4H, $H_{3\text{alilo}}$), 4.67-4.05 (m, 4H, $H_{1\text{alilo}}$).

$^{31}\text{P RMN}$ (121.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.6.

5.3. Reacciones de adición nucleófila de metilfosfonatos a nitronas cíclicas

Procedimiento general: sobre una disolución del metilfosfonato correspondiente en THF anhidro (2 mL), bajo atmósfera inerte y a -78°C , se adicionó BuLi. La mezcla se mantuvo en agitación a -78°C durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se adicionó sobre la mezcla poco a poco, una disolución de nitrona en THF anhidro (3 mL) y se mantuvo agitando a dicha temperatura hasta que por CCF se comprobó que no quedaba nitrona. A continuación, se adicionó sobre la mezcla y a esa temperatura una disolución acuosa saturada en NH_4Cl (5 mL) y se dejó a temperatura ambiente 15 minutos. Tras esto se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida.

5.3.1. Síntesis de dietil (((2R,3S,4S)-3,4-bis(benciloxi)-1-hidroxi-pirrolidin-2-il)metil)fosfonato, **23**



23

Siguiendo el procedimiento general, a partir de la nitrona **1** (0.10 g, 0.34 mmol), metilfosfonato de dietilo (0.101 mL, 0.67 mmol) y BuLi (0.42mL, 0.67 mmol), se obtuvo un crudo que fue purificado por columna cromatográfica (DCM/AcOEt 3:7). De éste modo se obtuvo **23**, como un aceite marrón (0.13g, Rdto. = 86%).

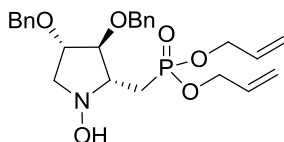
$[\alpha]_D^{23.2} = + 16$ (C = 0.7350 g/ml; CHCl₃). R_f = 0.37 (DCM/AcOEt 3:7).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40-7.26 (m, 10H, H_{Ar}), 4.61-4.45 (m, 4H, CH₂Ph), 4.17-4.03 (m, 4H, CH₂), 4.03-3.97 (m, 1H, H₄), 3.94 (d, J = 6.30 Hz, 1H, H₃), 3.58 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H₅), 3.20-3.35 (m, 2H, H₅, H₂), 2.40-2.13 (m, 2H, CH₂P), 1.33-1.26 (m, 6H, CH₃).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 137.6 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 86.8 (d, J = 10.0 Hz, C₃), 79.9 (C₄), 72.2 (CH₂Ph), 71.4 (CH₂Ph), 68.7 (d, J = 3.0 Hz, C₂), 62.3 (d, J = 6.1 Hz, CH₂), 62.0 (d, J = 5.7 Hz, CH₂), 60.3 (C₅), 27.7 (d, J = 143.1 Hz, CH₂P), 16.4 (CH₃), 16.3 (CH₃).

³¹P RMN (121.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 29.4.

5.3.2. Síntesis de dialil (((2R,3S,4S)-3,4-bis(benciloxi)-1-hidroxi-pirrolidin-2-il)metil)fosfonato, **24**



24

Siguiendo el procedimiento general, a partir de la nitrona **1** (0.50 g, 1.68 mmol), metilfosfonato de dialilo (0.59 g, 3.36 mmol) y BuLi (2.10 mL, 3.36 mmol), se obtuvo un crudo que fue purificado por columna cromatográfica (Acetato de etilo). De éste modo se obtuvo **24**, como un aceite marrón (0.73 g, Rdto. = 92%).

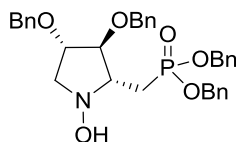
$[\alpha]_D^{22.4} = + 10.2135$ (C = 1.0000 g/ml; CHCl₃). R_f = 0.50 (AcOEt).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39-7.26 (m, 10H, H_{Ar}), 5.99-5.83 (m, 2H, H_{2alilo}), 5.38-5.16 (m, 4H, H_{3alilo}), 4.59-4.38 (m, 8H, CH₂Ph, H_{1alilo}), 4.00-3.94 (m, 1H, H₄), 3.86 (dd, J = 7 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, H₃), 3.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H₅), 3.18-3.05 (m, 2H, H₂, H₅), 2.24 (ddd, J = 19.3 Hz, J = 6.3 Hz, J = 3.6 Hz, 2H, CH₂P).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.7 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 133.0 (d, $J = 6.3$ Hz, $C_{2\text{alilo}}$), 132.9 (d, $J = 6.3$ Hz, $C_{2\text{alilo}}$), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 117.8 ($C_{3\text{alilo}}$), 117.8 ($C_{3\text{alilo}}$), 87.2 (d, $J = 10.5$ Hz, C_3), 80.1 (C_4), 72.0 (CH_2Ph), 71.2 (CH_2Ph), 67.7 (d, $J = 4.7$ Hz, C_2), 66.5 (d, $J = 6.4$ Hz, $C_{1\text{alilo}}$), 66.1 (d, $J = 6.4$ Hz, $C_{1\text{alilo}}$), 60.3 (C_5), 28.2 (d, $J = 142.2$ Hz, CH_2P).

^{31}P RMN (121.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 31.4.

5.3.3. Síntesis de dibencil (((2R,3S,4S)-3,4-bis(benciloxi)-1-hidroxipirrolidin-2-il)metil)fosfonato, **25**



25

Siguiendo el procedimiento general, a partir de la nitrona **1** (0.10 g, 0.34 mmol), metilfosfonato de dibencilo (0.19 g, 0.67 mmol) y BuLi (0.42 mL, 0.67 mmol), se obtuvo un crudo que fue purificado por columna cromatográfica (Hex / AcOEt 3:7). De este modo se obtuvo **25**, como un aceite amarillo (0.18 g, Rdto. = 93%).

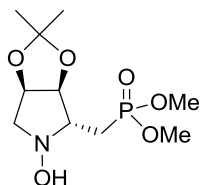
$[\alpha]_{\text{D}}^{23.6} = +7$ ($C = 1.0000$ g/mL, CHCl_3). $R_f = 0.57$ (AcOEt).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38-7.27 (m, 20H, H_{Ar}), 5.11-4.94 (m, 4H, CH_2Ph), 4.59-4.41 (m, 4H, CH_2Ph), 3.98-4.02 (m, 1H, H_4), 3.93 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_3), 3.52 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H_5), 3.26-3.11 (m, 2H, H_2 , H_5), 2.40-2.22 (ddd, $J = 19.4$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 2H, CH_2P).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.6 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 136.2 (d, $J = 5.7$ Hz, C_{Ar}), 136.1 (d, $J = 5.7$ Hz, C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 87.0 (d, $J = 9.9$ Hz, C_3), 80.1 (C_4), 71.9 (CH_2Ph), 71.2 (CH_2Ph), 67.7 (d, $J = 4.1$ Hz, C_2), 67.5 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2Ph), 67.1 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2Ph), 60.4 (C_5), 28.2 (d, $J = 139.6$ Hz, CH_2P).

^{31}P RMN (121.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 31.4.

5.3.4. Síntesis de dimetil (((3aS,4R,6aR)-5-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-il)metil)fosfonato, **26**



26

Siguiendo el procedimiento general, a partir de la nitrona **2** (0.10 g, 0.64 mmol), metilfosfonato de dimetilo (0.14 mL, 1.27 mmol) y BuLi (0.79 mL, 1.27 mmol), se obtuvo

un crudo que fue purificado por columna cromatográfica (AcOEt/ MeOH 9:1). De éste modo se obtuvo **26**, como un aceite amarillo (0.17 g, Rdto. = 95%).

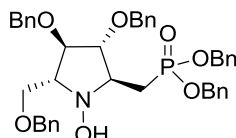
$$[\alpha]_D^{24.6} = +5 \text{ (C = 0.4850 g/ml; CHCl}_3\text{). } R_f = 0.37 \text{ (AcOEt/MeOH 9:1).}$$

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.84-4.74 (m, 1H, H_4), 4.58 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H_3), 3.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, OCH_3), 3.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, OCH_3), 3.62 (dd, $J = 12.3$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_5), 3.46-3.38 (m, 1H, H_2), 3.21 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, H_5), 2.43-2.28 (m, 1H, CH_2P), 2.20-2.08 (m, 1H, CH_2P), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 114.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 83.3 (d, $J = 10.7$ Hz, C_3), 77.2 (C_4), 68.1 (d, $J = 3.0$ Hz, C_2), 62.0 (C_5), 52.9 (d, $J = 6.7$ Hz, OCH_3), 52.7 (d, $J = 6.7$ Hz, OCH_3), 26.9 (CH_3), 24.8 (CH_3), 22.0 (d, $J = 140.5$ Hz, CH_2P).

$$^{31}\text{P RMN} \text{ (121.5 MHz, } \text{CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm) } 31.4.$$

5.3.5. Síntesis de dibencil (((2S,3R,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-1-hidroxipirrolidin-2-il)metil)fosfonato, **27**



27

Siguiendo el procedimiento general, a partir de la nitrona **3** (0.10 g, 0.24 mmol), metilfosfonato de dibencilo (0.13 g, 0.48 mmol) y BuLi (0.3 mL, 0.48 mmol), se obtuvo un crudo que fue purificado por columna cromatográfica (Hex/AcOEt 4:6). De éste modo se obtuvo **27**, como un aceite verde (0.13 g, Rdto. = 78%).

$$[\alpha]_D^{22.7} = -32 \text{ (C = 1.000 g/mL, CHCl}_3\text{). } R_f = 0.33 \text{ (Hex/AcOEt 4:6).}$$

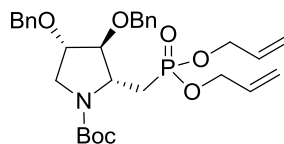
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.25 (m, 25H, H_{Ar}), 5.09-4.96 (m, 4H, CH_2Ph), 4.55-4.43 (m, 6H, CH_2Ph), 4.14 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_3), 3.98 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_4), 3.73 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH_2OBn), 3.69-3.63 (m, 1H, H_2), 3.61-3.52 (m, 2H, H_5 , CH_2OBn), 2.50 (ddd, $J = 19.0$ Hz, $J = 15.3$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH_2P), 2.21 (ddd, $J = 19.5$ Hz, $J = 15.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_2P).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.0 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 136.3 (d, $J = 6.2$ Hz, C_{Ar}), 136.2 (d, $J = 6.1$ Hz, C_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 85.8 (d, $J = 8.4$ Hz, C_3), 84.3 (C_4), 73.2 (CH_2Ph), 71.8 (CH_2Ph), 71.4 (CH_2Ph), 70.2 (C_5), 68.9 (CH_2OBn), 67.3 (d, $J = 6.4$ Hz, CH_2Ph), 64.5 (d, $J = 3.6$ Hz, C_2), 24.3 (d, $J = 139.7$ Hz, CH_2P).

$$^{31}\text{P RMN} \text{ (162 MHz, } \text{CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm) } 31.6.$$

5.4. Reducción de hidroxilaminas y protección de aminas

5.4.1. Síntesis de (2R,3S,4S)-tert-butil 3,4-bis(benciloxi)-2-((bis(aliloxi)fosforil)metil)pirrolidin-1-carboxilato, **29**



29

Sobre una disolución de la hidroxilamina **24** (0.76 g, 1.54 mmol) en una mezcla de H₂O/AcOH 1:1 (10 mL), se adicionó zinc en polvo. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez que la reacción terminó, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ hasta que la mezcla alcanzó un pH superior a 8. Luego, se extrajo con DCM y la fase acuosa se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniendo **28**. Tras esto, se disolvió **28** (0.70 g, 1.53 mmol) en DCM anhidro (10 mL) y bajo atmósfera de argón, se adicionó DMAP (catalítico), Boc₂O (0.42mL, 1.84 mmol) y TEA (0.26mL, 1.84 mmol). La mezcla se mantuvo agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 18 horas. Pasado éste tiempo, se lavó con una disolución de KHSO₄ 1N y con una disolución acuosa saturada en NaCl. Finalmente, el combinado de fases acuosas se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, se obtuvo un crudo de reacción que fue purificado por columna cromatográfica (Hexano/Acetato de etilo 6:4). De este modo se obtuvo **29** como un aceite marrón (0.76 g, Rdto. = 88%).

$[\alpha]_D^{22.7} = +12$ (C=1.0000 mg/ml; CHCl₃). R_f = 0.54 (Hex/AcOEt 6:4).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) Mezcla de rotámeros 1:1. 7.37-7.26 (m, 10H, H_{Ar}), 6.01-5.82 (m, 2H, H_{2alilo}), 5.40-5.27 (m, 2H, H_{3alilo}), 5.25-5.15 (m, 2H, H_{3alilo}), 4.71-4.41 (m, 8.5H, CH₂Ph, H_{1alilo}, H₄), 4.28-4.09 (m, 1.5H, H₂, H₃), 4.03-3.96 (m, 1H, H_{1alilo}, H₃), 3.70-3.46 (m, 2H, H₃), 2.66 (ddd, J = 20.5 Hz, J = 15.1 Hz, J = 3.1 Hz, 0.5H, CH₂P), 2.46-2.24 (m, 1.5H, CH₂P), 1.47 (s, 4.5H, C(CH₃)₃), 1.45 (s, 4.5H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) Mezcla de rotámeros 1:1. 154.1 (CO), 154.0 (CO), 138.0 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 132.8 (d, J = 6.5 Hz, C_{2alilo}), 132.9 (d, J = 5.9 Hz, C_{2alilo}), 132.8 (d, J = 5.9 Hz, C_{2alilo}), 132.7 (d, J = 6.0 Hz, C_{2alilo}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 118.0 (C_{3alilo}), 117.9 (C_{3alilo}), 117.9 (C_{3alilo}), 117.8 (C_{3alilo}), 83.2 (C₄), 81.6 (C₄), 81.3 (C₃), 80.2 (C₃), 80.0 (C(CH₃)₃), 79.5 (C(CH₃)₃), 71.2 (CH₂Ph), 71.2 (CH₂Ph), 71.1 (CH₂Ph), 71.1 (CH₂Ph), 66.0 (d, J = 5.1 Hz, C_{1alilo}), 65.9 (d, J = 5.3 Hz, C_{1alilo}), 57.9 (d, J = 1.4 Hz, C₂), 57.6 (d, J = 1.6 Hz, C₂), 50.9 (C₅), 50.3 (C₅), 28.5 (d, J = 133.6 Hz, CH₂P), 28.4 (CH₃), 28.4 (CH₃), 27.4 (d, J = 132.7 Hz, CH₂P).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ(ppm) Mezcla de rotámeros 1:1. 29.3, 29.2.