



**Universitat**  
de les Illes Balears

# Síntesis de $\alpha$ -ureido fosfonatos

Raúl Bugarín Pérez

Memoria del Trabajo de Fin de Máster

Máster Universitario en Ciencia y Tecnología Química  
(Especialidad/Itinerario Orgánico)

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curso Académico 2015/16

Fecha: 5-9-2016

Nombre del Tutor del Trabajo: José Manuel Saá Rodríguez

## **Síntesis de $\alpha$ -ureido fosfonatos**

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Resumen .....               | 3  |
| Introducción.....           | 3  |
| Resultados y Discusión..... | 9  |
| Materiales y Métodos .....  | 12 |
| Conclusiones.....           | 17 |
| Bibliografía.....           | 18 |
| Anexo .....                 | 20 |

# Síntesis de $\alpha$ -ureido fosfonatos

---

## Resumen

Con el objetivo último de acceder a  $\alpha$ -ureido fosfonatos enantioméricamente puros, poseedores de propiedades farmacológicas relevantes, hemos procedido, como paso previo necesario, a examinar una nueva vía de síntesis racémica de  $\alpha$ -ureido fosfonatos. Como resultado de un análisis retrosintético simple se ha procedido a estudiar la viabilidad de la reacción Pudovik entre una arilidenurea preformada e hidrógeno fosfonato de dialquilo (también denominado fosfito de dialquilo), así como también de una metodología “one pot” que utiliza  $\alpha$ -ureido sulfonas como precursores adecuados de las arilidenureas. Como consecuencia de este estudio se puede afirmar que disponemos de una nueva metodología de acceso sintético a  $\alpha$ -ureido fosfonatos racémicos.

---

## Introducción

El presente trabajo se construye sobre la investigación previamente realizada por el equipo de José Manuel Saá acerca de la reactividad de iminoureas (ureidoiminas). Su trabajo gira en torno al empleo del precursor **1**, debido a la facilidad de obtención de la imina pertinente a partir de él. La reacción de adición de nucleófilos (NuH) sobre la imina conduce a derivados de urea. Este trabajo se ha centrado en el estudio de la reacción que actualmente da el título al trabajo, la obtención de  $\alpha$ -ureido fosfonatos mediante la adición de un hidrógeno fosfonato de dialquilo (fosfito de dialquilo). La razón última por la que nos decidimos por la síntesis de  $\alpha$ -ureido fosfonatos fue reconocer su actividad como pesticidas<sup>1</sup>, agentes antitumorales<sup>2,3,4</sup>, agentes quelantes<sup>5</sup> y bactericidas<sup>6,7,8</sup>. Dicha actividad es resultado de la analogía química de los  $\alpha$ -ureido fosfonatos con otros fosfonatos naturales<sup>9</sup>.

El equipo de Saá, en un esfuerzo por estudiar la reactividad de las ureidoiminas, obtuvo un precursor poco estudiado hasta el momento<sup>10</sup>, la  $\alpha$ -sulfonilurea **1** (Fig. 1), el cual

---

<sup>1</sup> W. Meyer, B. Bohner, D. Dawes. *U.S. Patent Number* US 3 957 924, **1976**.

<sup>2</sup> X.-C. Huang, M. Wang, Y.-M. Pan, G.-Y. Yao, H.-S. Wang, X.-Y. Tian, J.-K. Qin, Y. Zhang. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, *69*, 508-520

<sup>3</sup> M. Gnant, P. Clézardin, *Cancer Treatment Reviews*, **2012**, *38*, 407-415

<sup>4</sup> L. Gu, C. Jin, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 7098

<sup>5</sup> Y. Zhu, C. Sun, W. Wu. *J. Univ. Sci. Technol. Beijing*, **2007**, *14*, 1.

<sup>6</sup> H. R. Hudson, F. Ismail, M. Pianka. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2001**, *173*, 143.

<sup>7</sup> N. ali S. Ali, S. Zakir, M. Patel, M. Farooqui. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, *50*, 39-43

<sup>8</sup> L. Ning, W. Wang, Y. Liang, H. Peng, L. Fu, H. He. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, *48*, 379-384

<sup>9</sup> R. Engel. *Chemical Reviews*, **1977**, *77* (3), 349-367

<sup>10</sup> H. Meijer, R. M. Tel, J. Strating, J. B. F. N. Engberts, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1973**, *92*, 72.

resulta más manejable en el laboratorio que la imina propiamente dicha habida cuenta que puede convertirse en la imina fácilmente a través de la acción de una base apropiada. Esta capacidad resulta ventajosa puesto que las  $\alpha$ -sulfonilureas **1** se pueden almacenar durante un tiempo prolongado y no hace falta prepararlas en el mismo momento de necesidad. Se ha comprobado, además, mediante un seguimiento por RMN, que la formación de la imina es total e inmediata en presencia de una base.<sup>11</sup>

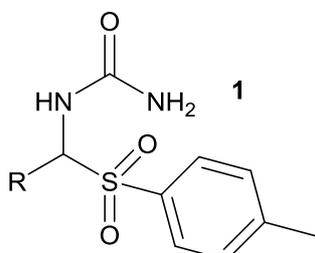
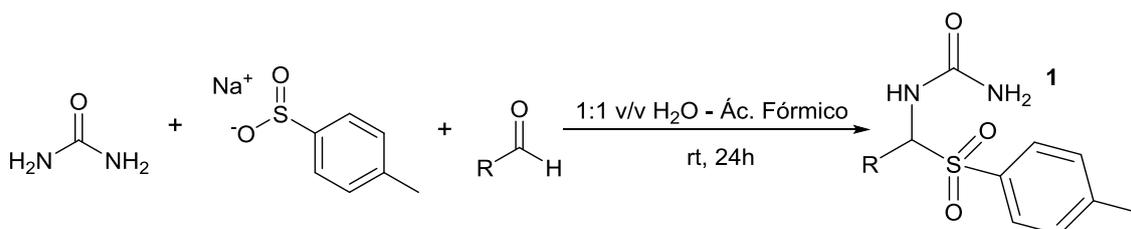


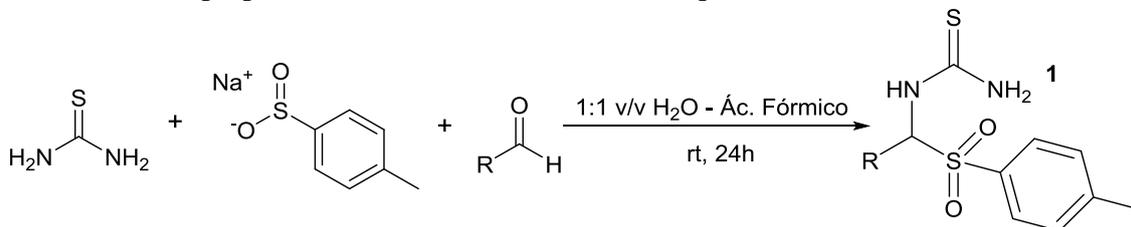
Figura 1. Estructura genérica de una alfa-sulfonilurea racémica **1**.

La reacción de formación de  $\alpha$ -sulfonilureas **1** es una reacción multicomponente que, en concreto, requiere tres componentes: urea, un aldehído y p-toluensulfinato sódico como nucleófilo (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de  $\alpha$ -sulfonil ureas

Por regla general, el grupo R del aldehído en el esquema 1 suele ser un grupo aromático. Se ha empleado benzaldehído por ser el grupo aromático más simple y asequible, pero también otros aldehídos aromáticos sustituidos. Por otro lado, el empleo de aldehídos alifáticos se ve bastante limitado debido a la isomerización del doble enlace de la imina a lo largo de la cadena alifática. Ello genera una mezcla de subproductos desconocidos o incluso impide la reacción. Por último, es oportuno mencionar que la reacción puede extenderse a la preparación de  $\alpha$ -sulfonil tioureas (Esquema 2)<sup>12</sup>.

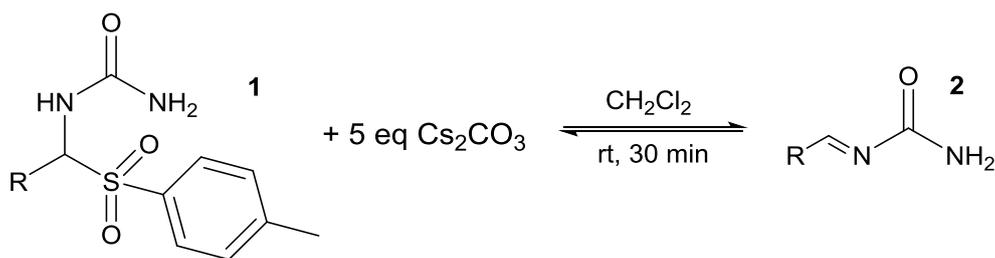


Esquema 2. Síntesis de  $\alpha$ -sulfonil tioureas

El producto de esta reacción tricomponente, la  $\alpha$ -sulfonilurea **1**, se emplea como precursor de las arilidenureas **2** (Esquema 3).

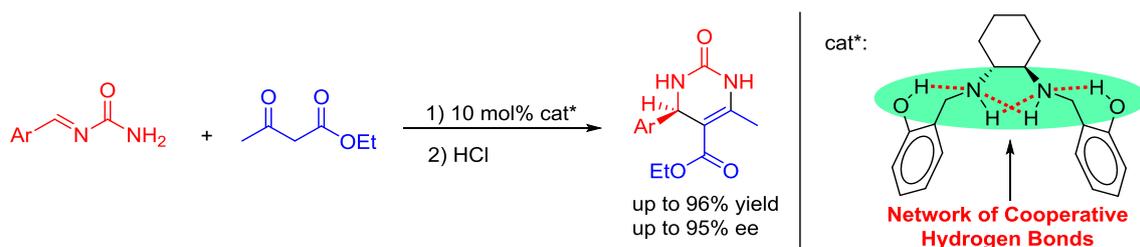
<sup>11</sup> V. J. Lillo, J. Mansilla, and J. M. Saá. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 4312–4316

<sup>12</sup> V.J. Lillo, resultados sin publicar



Esquema 3. Síntesis de arilidenureas **2** a partir de  $\alpha$ -sulfonilureas **1**

Es particularmente relevante señalar que las iminoureas **2** consecuentemente formadas, son aislables y almacenables en la nevera por un tiempo no superior a una semana, son capaces de reaccionar con una serie de nucleófilos presentes en el medio. Asimismo, dado que las iminoureas **2** son especies aquirales proquirales, la reacción con nucleófilos aquirales debiera conducir a derivados quirales (poseerían un centro estereogénico) y, por tanto, cabría la posibilidad de diseñar un plan de síntesis enantioselectivo. Pues bien, en dos trabajos muy recientes del grupo de investigación del Dr. Saá,<sup>13,14</sup> los autores han logrado demostrar que las arilidenureas preformadas **2**, reaccionan con acetoacetatos y sustancias afines en medio neutro para dar lugar así al correspondiente aducto Mannich, el cual, sin necesidad de aislamiento, por tratamiento en medio ácido acuoso evoluciona de forma simple a las correspondientes dihidropirimidinonas (DHPMs, también denominados productos Biginelli<sup>15</sup>), que sin duda emulan la acción enzimática (el título de una de las publicaciones así lo resalta: "Towards enzyme-like, sustainable catalysis: switchable, highly efficient asymmetric synthesis of enantiopure Biginelli dihydropyrimidones or hexahydropyrimidinones"). Los autores han demostrado asimismo que esta reacción es susceptible de ser catalizada por organocatalizadores poseedores de redes de enlaces de hidrógeno cooperativos, y, con ello acceder a DHPMs enantioméricamente enriquecidos ("Organocatalysis of networks of cooperative hydrogen bonds: enantioselective, direct, Mannich addition upon preformed arylideneureas"). (Esquema 4)



Esquema 4. Síntesis de DHPMs

El argumento fundamental en el que se apoyó el trabajo fue que dichas iminoureas **1** no solo poseían una unidad urea capaz de facilitar la coordinación con un nucleófilo (coordinación detectable computacionalmente; en <sup>1</sup>H RMN tan solo se observa anchemiento de la señal del enol de acetoacetato de etilo), sino que las iminoureas posiblemente serían capaces de comportarse como bases frente a nucleófilos NuH dando lugar con ello a especies intermedias reconocibles como pares de iones  $\text{EH}^+\cdots\text{Nu}^-$  (pares

<sup>13</sup> V. J. Lillo, J. Mansilla, J. M. Saá. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 4312–4316

<sup>14</sup> V.J. Lillo, J.M. Saá. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17182-17186

<sup>15</sup> P. Biginelli. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, *24*, 2962-2967

de iones significativamente más altos en energía que productos de partida, y, por tanto, no detectables experimentalmente), en ruta hacia los aductos finales EH-Nu. En las publicaciones señaladas se han aportado pruebas (cálculos mecanocuánticos a nivel B3LYP/6-31G\* con incorporación puntual de dispersión) de que, en efecto, la química transcurre de la manera indicada y, más importante si acaso, que los catalizadores poseedores de redes de enlaces de hidrógeno cooperativos, catalizan dicha la reacción, haciéndola eficaz en el caso de emplear catalizadores enantioméricamente puros de estas características (Figura 2). La figura muestra asimismo la diferencia entre un catalizador bifuncional y un catalizador poseedor de una red cooperativa de enlaces de hidrógeno.

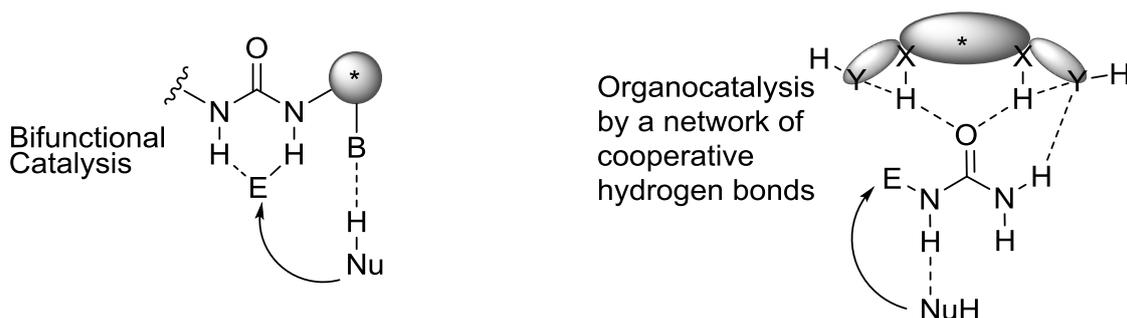
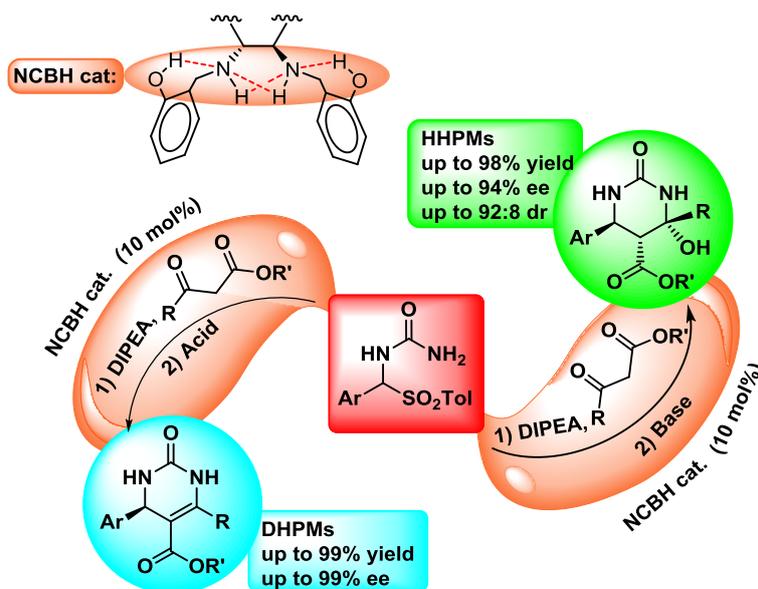


Figura 2. Organocatalisis mediada por redes de enlaces de hidrogeno

Más aún, los autores han demostrado asimismo que no es necesario emplear arilidenureas preformadas, pudiéndose utilizar como productos de partida las  $\alpha$ -sulfonilureas precursoras **1**, en presencia de una base orgánica adecuada. En ese caso, los autores han demostrado que el tratamiento del crudo Mannich en medio ácido conduce a DHPMs de forma enantioselectiva, mientras que el tratamiento del crudo en medio básico permite acceder a hexahidropirimidinonas (HHPMs) enantioméricamente enriquecidas en lo que se considera la primera síntesis one-pot, enantioselectiva, de HHPMs (Esquema 6)<sup>16,17</sup>.

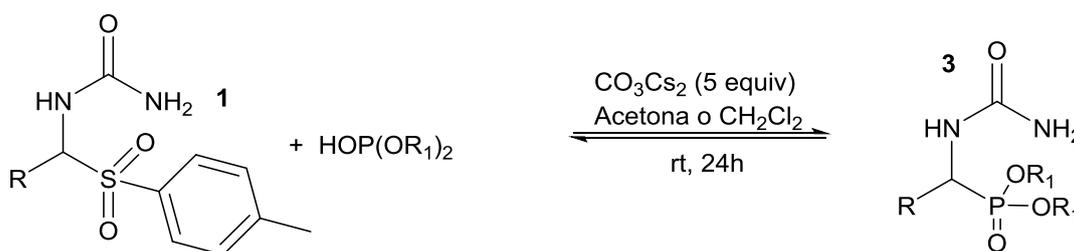


Esquema 5. Metodología de obtención de DHPMs y HHPMs.

<sup>16</sup> B. List y L. Liu. *Synfacts*, **2016**, 12 (5), 528

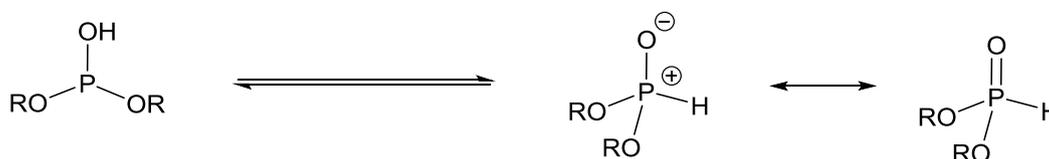
<sup>17</sup> V. J. Lillo, J. Mansilla, J. M. Saá. *Cheminform*, DOI: 10.1002/chin.201630199

Pues bien, con estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo de TFM ha sido explorar la reactividad de las arilidenureas **2** frente a otros reactivos nucleófilos NuH diferentes del acetoacetato de etilo empleado en la reacción Biginelli modificada. Sobre la base de los antecedentes citados, se consideró a priori que estas operaciones podrían llevarse a cabo con arilidenureas preformadas **2**, o con  $\alpha$ -sulfonilureas **1**, precursoras de aquellas. El resultado final esperado era, naturalmente, la sustitución del grupo sulfona por el nuevo nucleófilo<sup>18</sup>. Como ya se ha mencionado, nuestro plan concreto se centró en el empleo de nucleófilos NuH de fósforo (III) poseedores de una unidad HO relativamente ácida. Elegimos diésteres del ácido fosforoso: HOP(OR)<sub>2</sub> que, en línea con lo ya comentado, deberían conducirnos a la síntesis de  $\alpha$ -ureido fosfonatos **3** (Esquema 6), cuyo interés ya hemos comentado.



Esquema 6. Plan de síntesis “one-pot” de derivados  $\alpha$ -ureidofosfonatos **3**.

Es preciso, brevísimamente, recordar que nuestro plan se fundamentaba asimismo en el bien conocido equilibrio entre las formas P(III) y P(V) de los diésteres del ácido fosforoso (fosfitos de dialquilo) así como en la nucleofilia de un átomo de fósforo frente a un átomo de oxígeno (Esquema 8)<sup>19</sup>.



Esquema 7. Equilibrio del fosfito.

Esta metodología de acceso a  $\alpha$ -ureidofosfonatos **3** aparecía como ventajosa respecto a otras publicadas (Esquema 8, Esquema 9)<sup>20,21,22</sup> respecto a la ausencia de calentamiento, empleo de catalizadores o condiciones extremas, lo que puede dar lugar a una gran variedad de subproductos. En el caso de este trabajo, se estudia la viabilidad de la reacción de fosfonilación exclusivamente, sin profundizar en la obtención enantioselectiva del producto.

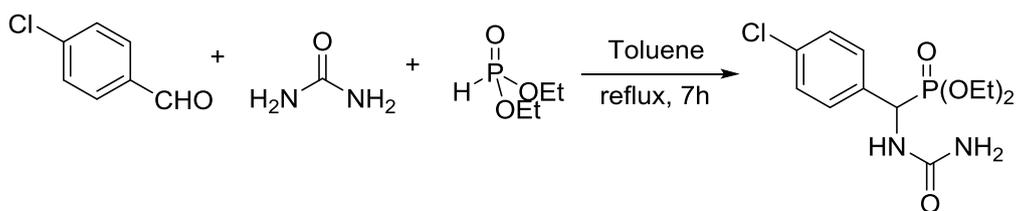
<sup>18</sup> R. Mazurkiewicz, A. Październiak-Holewa, J. Adamek, K. Zielińska. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2014**, *111*, 65-69

<sup>19</sup> R. S. Edmundson, “Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 2, I. O. Sutherland, ed.”, *Pergamon Oxford*, **1979**, 1189

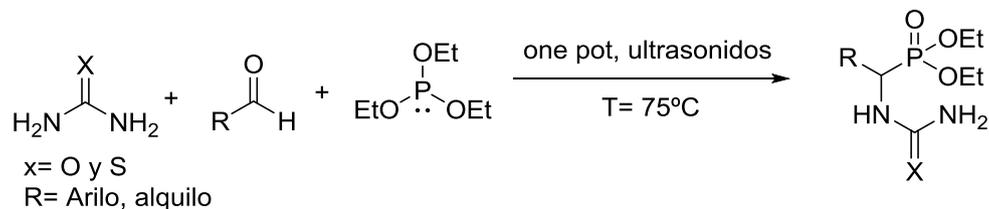
<sup>20</sup> B. Kaboudin, M. B. Afsharinezhad, T. Yokomatsu, *ARKIVOC*, **2012**, *IV*, 44-53

<sup>21</sup> A. Bouzina, M. Berredjem, S. Bouacida, H. Merazig, N. Aouf. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 99775-99780

<sup>22</sup> A. U. Borsea, N. L. Patila, M. N. Patila, R. S. Malib. *Der Pharma Chemica*, **2016**, *8* (5), 256-261

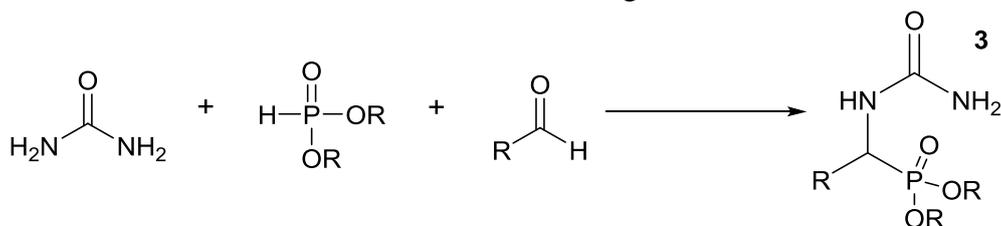


Esquema 8. Metodología empleada por Kaboudin et al.



Esquema 9. Metodología empleada por Bouzina et al.

Una metodología ya estudiada para la formación de  $\alpha$ -ureido fosfonatos es la reacción Kabachnik –Fields, esencialmente la reacción tricomponente de un aldehído, urea y un fosfito de dialquilo o hidrogenofosfito<sup>23</sup> (Esquema 10). Por regla general suele emplearse fosfito de dietilo, mientras que nosotros emplearemos fosfito de dimetilo. El mecanismo que se ha propuesto para la reacción Kabachnik–Fields (se llama así en honor de sus descubridores Kabachnik y Fields que trabajando independientemente la descubrieron en 1952) transcurre de forma similar a una reacción Mannich donde primeramente se da una adición nucleófila de la amina sobre carbonilo y se forma la imina (una arilidenurea) a consecuencia de la pérdida de agua. De hecho, la publicación de Fields en 1952 prueba que el uso de iminas preformadas es factible, dando lugar a los correspondientes  $\alpha$ -aminofosfonatos<sup>24</sup>. Asumimos, pues, que fruto de un equilibrio ácido-base, se transfiere el protón del fosfito a la imina, activándola. Esta forma activada de la imina reacciona con el fosfito, a través del átomo de fósforo, dando lugar al aducto **3**.<sup>25, 26</sup>



Esquema 10. Reacción Kabachnik –Fields.

La reacción Pudovik se puede considerar como análoga, pero fue descubierta con anterioridad (1950)<sup>27</sup>. Se trata esencialmente de una adición nucleofílica de un fosfito de dialquilo, en medio básico, a un grupo electrófilo carbonílico de aldehídos o cetonas. La reacción se ha extendido a iminas en 1970<sup>28</sup>. En la actualidad se ha desarrollado una

<sup>23</sup> R. A. Cherkasov, V. I. Galkin, *Russian Chemical Reviews*, **1998**, 67 (10), 857- 882

<sup>24</sup> E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74 (6), 1528–1531

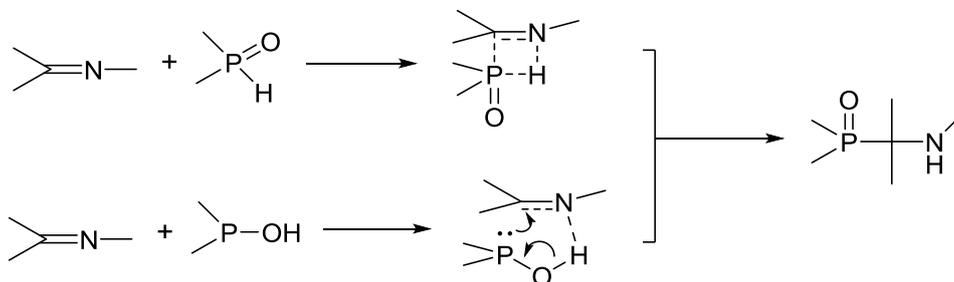
<sup>25</sup> B.-L. Wang, J.-X. Zhang, N.-K. Li, G.-G. Liu, Q. Shen, X.-W. Wang. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 4671–4674

<sup>26</sup> A. V. Vinyukov, M. E. Dmitriev, V. V. Ragulin. *Russian Journal of General Chemistry*, **2015**, 85 (2), 366–369

<sup>27</sup> A. N. Pudovik y B. A. Arbuzov. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1950**, 73, 327

<sup>28</sup> R. Tyka. *Tetrahedron Letters*, **1970**, 11 (9), 677-680.

variante enantioselectiva mediante un catalizador de aluminio<sup>29</sup>. Se ha propuesto que esta reacción transcurre a través de un mecanismo concertado de 4 o 5 átomos, como se muestra a continuación (Esquema 9). Desde luego una discusión más detallada tanto del mecanismo como de la actividad biológica de los  $\alpha$ -aminofosfonatos debe buscarse en la revisión bibliográfica de Cherkasov y Galkin anteriormente referenciada<sup>30</sup>.



Esquema 11. Mecanismos alternativos de la reacción Pudovik.

## Resultados y Discusión

Tal como se ha indicado en la introducción, como continuación al trabajo del equipo de Saá se estudia la obtención de  $\alpha$ -ureidofosfonatos racémicos **3** derivados de la interacción directa entre fosfonato de dimetilo e iminoureas, o bien entre fosfonato de dimetilo y un precursor adecuado de dichas iminoureas (Figura 3), con el objetivo último de, eventualmente, lograr su obtención como enantiómeros puros en un proceso de organocatálisis:

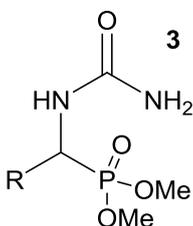


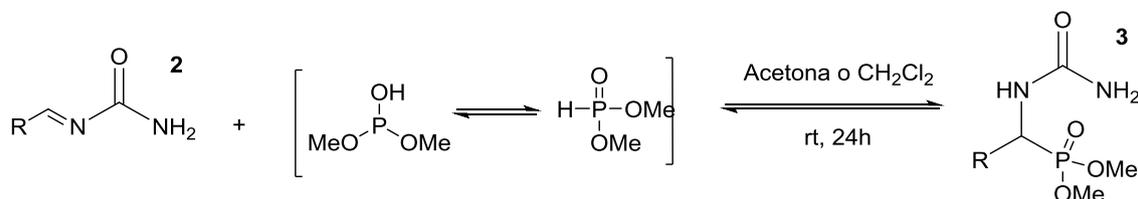
Figura 3.  $\alpha$ -Ureidofosfonatos.

En primera instancia, haciendo un análisis retrosintético del compuesto se observa más de una posibilidad de síntesis. Puesto que el trabajo anteriormente realizado para la obtención de compuestos enantioméricamente puros parte de las iminoureas **2**, establecimos, a priori, tres posibles rutas para su síntesis. Preveíamos que pudiera llevarse a cabo: a) una reacción directa de tres componentes o “one-pot” (Kabachnik-Fields); b) una reacción de tipo Pudovik entre la arilidenurea preformada y un fosfito de dialquilo; c) una reacción tipo Pudovik utilizando, no la arilidenurea preformada, sino un precursor apropiado como las  $\alpha$ -sulfonil urea **2**. Siguiendo los pasos y experiencias del grupo hemos explorado en este trabajo fin de master las opciones b) y c).

<sup>29</sup> J. P. Abell, H. Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10521–10523

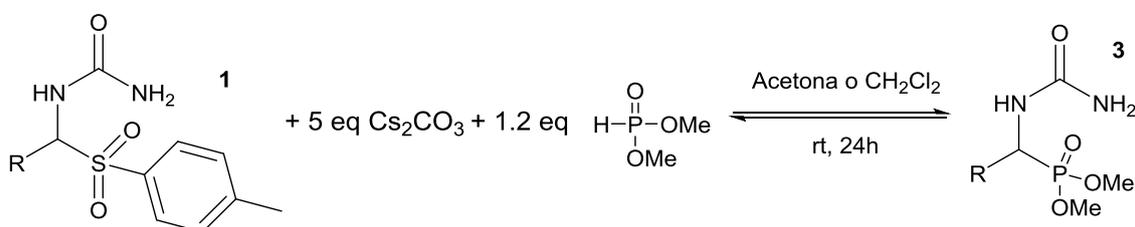
<sup>30</sup> R. A. Cherkasov, V. I. Galkin, *Russian Chemical Reviews*, **1998**, *67* (10), 857- 882

Para la opción b), exploramos una reacción Pudovik entre las iminourea **2** preformada y fosfito de dimetilo como nucleófilo (método Fields, luego empleado por Tyka), si bien en ausencia de base, puesto que como ya se ha comentado esperábamos que la iminourea actuase como tal y desprotonase el fosfito de dialquilo (Esquema 10). Es conocido que el fosfito de dialquilo se encuentra en equilibrio con el correspondiente hidrógeno fosfonato, como se muestra en el esquema de la reacción siguiente, el cual funciona a modo de nucleófilo si es capaz de ser desprotonado.



Esquema 12. Reacción Pudovik.

Por otra parte, como ya se ha dicho, la opción c), esto es la reacción Pudovik mediante un precursor de la iminourea, implica la formación de la imina en el medio de reacción. Para el caso que nos incumbe, pretendíamos emplear carbonato de cesio (o similar) en exceso para promover la conversión de la sulfonilurea **1** en la iminourea **2** (Esquema 3) que habría de actuar en dos direcciones: arranca un átomo de hidrógeno de la sulfonilurea **1**, y por otra parte desprotonar el fosfito de dimetilo. Con la eliminación del sulfonato se forma la imina, la cual es atacada por el anión fosfonato, que a su vez genera el producto desprotonado. Posteriormente, en la elaboración de la reacción, se conseguirá que se protone la urea.



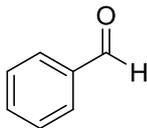
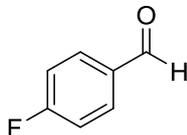
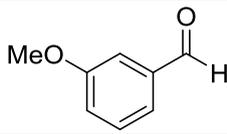
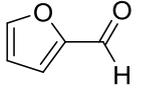
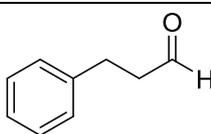
Esquema 13. Reacción Pudovik a través del precursor **1**.

Examinamos una reacción patrón para poner a prueba la viabilidad de estas metodologías. A tal fin, comparamos los rendimientos de ambas reacciones empleando como reactivo la  $\alpha$ -ureidosulfona convencional, 1-(fenil(tosil)metil)urea (**1a**). Después de 24 horas en agitación, se obtuvo un rendimiento del 65% para la reacción Pudovik a partir del precursor  $\alpha$ -sulfonilurea **1** mientras que para la reacción Pudovik sobre la iminourea preformada **2** se obtuvo un rendimiento menor al 40% además de una serie de productos secundarios no identificados. En base a estos resultados se decidió proseguir el trabajo con la reacción sobre la  $\alpha$ -ureidosulfona precursora **1**, visto su mejor rendimiento y la facilidad añadida al no tener que sintetizar la iminourea **2** de forma previa, habida cuenta de su inestabilidad frente a la hidrólisis.

En concordancia con ello, se escogieron un grupo de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos, a partir de los cuales se sintetizaron sus respectivas  $\alpha$ -ureidosulfonas **1**. Los aldehídos aromáticos se escogieron de acuerdo a la actividad citotóxica exhibida

por algunos productos señalados en otra investigación.<sup>31</sup> En ella, se estudiaba la capacidad inhibitoria de ácido dehidroabiético (AHD), al cual se le fijaron grupos derivados de  $\alpha$ -tioureidosulfonas. Los aldehídos sustituyentes que demostraron mejor capacidad citotóxica fueron el 4-fluorofenilo y el 3-metoxifenilo. Además, se escogieron otros dos aldehídos con diferentes propiedades (un heterociclo y un aldehído alifático como dihidrocinamaldehído) para ampliar el estudio. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en la Tabla 1:

Tabla 1. Rendimientos de los diversos  $\alpha$ -ureido fosfonatos **3**.

| $\alpha$ -Ureidosulfonas | Aldehído  | $\alpha$ -Ureidofosfonato <b>3</b> (Rdto) |
|--------------------------|---|---|
| <b>1a</b>                |    | <b>3a</b> (65%)                           |
| <b>1b</b>                |    | <b>3b</b> (87.6%)                         |
| <b>1c</b>                |   | <b>3c</b> (60%)                           |
| <b>1d</b>                |  | <b>3d</b> (40.2%)                         |
| <b>1e</b>                |  | <b>3e</b> (81%)                           |

Hay que advertir que los rendimientos químicos mostrados de los productos de reacción **3** obtenidos son solamente aceptables, y corresponden tan solo a un único experimento. Asumimos en este momento que, al menos, durante la elaboración se produce la pérdida de una parte del producto, posiblemente debido a su solubilidad parcial en agua. Es por ello que creemos que podrán ser mejorados. La pureza de cada producto **3**, obtenidos como sólidos de color blanco, se ha comprobado mediante espectroscopia de RMN y la estructura propuesta se fundamenta en sus propiedades espectroscópicas (principalmente en un análisis de los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{15}\text{N}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN) y espectrometría de masas. En particular, la estructura de **3a** se asignó sobre la base de los espectros bidimensionales de COSY, ROESY,  $^{13}\text{C}$  y  $^{15}\text{N}$  HMBC,  $^{13}\text{C}$  y  $^{15}\text{N}$  HSQC. La estructura de los restantes **3** se asignó por analogía. Estos espectros y las asignaciones correspondientes se encuentran descritas en el anexo.

Además de grupos aromáticos, también se ha comprobado la viabilidad de la metodología con heterociclos, aunque, como se puede ver para el caso **1b**, el rendimiento baja. En

<sup>31</sup> X.-C. Huang, M. Wang, Y.-M. Pan, G.-Y. Yao, H.-S. Wang, X.-Y. Tian, J.-K. Qin, Y. Zhang, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, 69, 508-520.

cuanto a los aldehídos alifáticos, se debe proceder con cautela. Es relativamente frecuente que el doble enlace de una iminourea alifática sufra reordenamiento y, por ello, el doble enlace se desplace a lo largo de la cadena, razón por la cual se pueden obtener mezclas de productos indeseados. Pues bien, es oportuno destacar en el caso del 3-fenilpropanal (ver tabla 1) se ha obtenido el producto deseado **3e** con un rendimiento bastante elevado y libre de otros isómeros.

Como conclusión señalo que, si bien todavía escasea en número de ejemplos, la aplicabilidad de la reacción parece ser amplia a la luz de los ejemplos explorados.

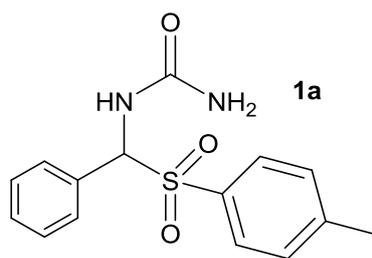
## Materiales y Métodos

Los reactivos se compraron a Sigma-Aldrich y se emplearon tal como se recibieron. Para los espectros de RMN monodimensionales se empleó el aparato de RMN Bruker Avance 300, mientras que para los bidimensionales se empleó el RMN Bruker Avance III 600. Para los espectros de masa se empleó un espectrómetro de masas Micromass Autospec 3000. La pureza de los productos se corroboró a través del <sup>1</sup>H-RMN.

### Síntesis de $\alpha$ -ureidosulfonas **1**<sup>32,33</sup>

En un balón de 25 cm<sup>3</sup> con agitador magnético se disolvieron 0.2 mol de urea y 0.012 mol de para-toluensulfonato sódico en 15 ml de agua y otros 15 ml de ácido fórmico. Se añadieron 0.01 mol de aldehído y continuó agitando a temperatura ambiente. Se observa pronto la precipitación de un sólido blanco. Una vez transcurridas 24 horas, se filtra al vacío y se lava con agua (100 ml aproximadamente) y pentano (50 ml aproximadamente). Se deja secar.

#### - **1-(fenil(tosil)metil)urea (1a)**<sup>34</sup>:



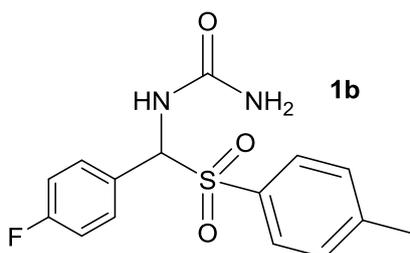
Sólido blanco, rendimiento del 80%; punto de fusión: 130°C (descomposición); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.79 (2H, s ancho, NH<sub>2</sub>), 6.12 (1H, d, J = 10.6, CHNH), 7.38–7.46 (7H, m, 7'ArH), 7.68–7.78 (3H, m, 2'ArH, CHNH); <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 21.1 (CH<sub>3</sub>), 73.1 (CH), 124.5, 128.2, 129.0, 129.1, 129.5 (ArCH), 131.6, 134.4, 144.4 (ArC), 156.2 (CO); HRMS (ESI<sup>+</sup>) Masa exacta calculada para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: 327.0779, experimental: 327.0774.

<sup>32</sup> A.D. Shutalev, E.A. Kishko, N.V. Sivov, A.Y. Kuznetsov, *Molecules* **1998**, *3*, 100–106.

<sup>33</sup> V. J. Lillo, J. Mansilla, and J. M. Saá. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 4312–4316

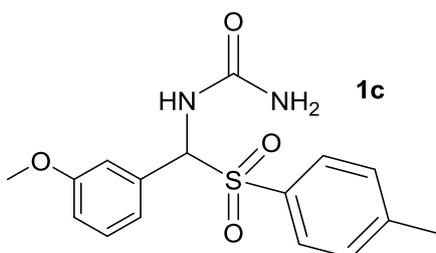
<sup>34</sup> F. Chemla, V. Hebbe, J. F. Normant, *Synthesis* **2000**, 75–77.

- **1-(4-fluorofenil(tosil)metil)urea (1b):**



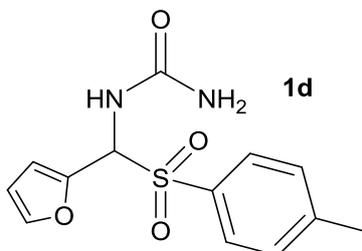
Sólido blanco, rendimiento del 98%; punto de fusión: 105°C (descomposición);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 2.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5.78 (2H, s ancho,  $\text{NH}_2$ ), 6.16 (1H, d,  $J = 10.5$ , CH), 7.23–7.54 (6H, m, 6'ArH), 7.69–7.78 (3H, m, 2'ArH, CHNH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 72.4 (CH), 115.1, 115.4 (ArCH), 126.0 (ArC), 128.0, 129.1, 131.3, 131.4 (ArCH), 134.2, 144.5 (ArC), 156.2 (CO), 161.0, 164.3 (ArC); HRMS (ESI $^+$ ) Masa exacta calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 323.0866, experimental: 323.0866.

- **1-(3-metoxifenil(tosil)metil)urea (1c):**



Sólido blanco, rendimiento del 96%, Punto de fusión: 141°C (descomposición);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 2.40 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.75 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.79 (2H, br s,  $\text{NH}_2$ ), 6.11 (1H, d,  $J = 10.8$ , CH), 6.97–7.05 (3H, m, 3'ArH), 7.30–7.42 (3H, m, 3'ArH), 7.69–7.77 (3H, m, 2'ArH, CHNH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 22.2 ( $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 73.1 (CH), 114.5, 115.0, 121.4, 129.1, 129.3, 129.5 (ArCH), 133.1, 134.4, 141.4, 144.4, 156.2 (ArC), 159.0 (CO); HRMS (ESI $^+$ ) Masa exacta calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 357.0885, experimental: 357.0879.

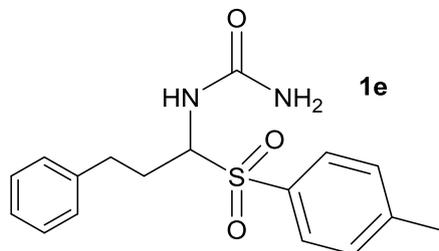
- **1-(furan-2-il(tosil)metil)urea (1d):**



Sólido marrón claro, rendimiento del 75%; punto de fusión: 136°C (descomposición);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5.87 (2H, s ancho,  $\text{NH}_2$ ), 6.13 (1H, d,  $J = 9.9$ , CH), 6.50–6.56 (2H, m, 2'CHFur), 7.40 (2H, d,  $J = 7.2$ , 2'ArH), 7.56–7.73 (4H, m, CHNH, CHFur, 2'ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 68.4 (CH),

111.1, 111.6 (FurCH), 129.0, 129.6 (ArCH), 133.9 (ArC), 144.4 (FurCH), 144.6, 145.1 (FurC, ArC), 156.0 (CO); HRMS (ESI<sup>+</sup>) Masa exacta calculada para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [2M+Na]<sup>+</sup>: 611.1246, experimental: 611.1243.

- **1-(3-fenil-1-tosilmetil)urea (1e)**<sup>35</sup>:

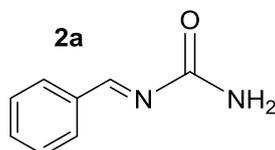


Sólido blanco, rendimiento del 85%; punto de fusión: 134-135°C (descomposición): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7.66 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.33-7.24 (2H, m), 7.24-7.13 (3H, m), 7.0 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.69 (2H, s ancho), 4.96-4.82 (1H, td, J = 2.8, 10.6 Hz), 2.79-2.65 (1H, m) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75.5 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 156.7, 144.2, 140.5, 134.2, 129.5, 128.9, 128.42, 128.35, 126.1, 69.6, 30.7, 30.0, 21.1 ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) Masa exacta calculada para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M-H]<sup>+</sup>: 333.12674, experimental: 333.12671

*Síntesis de arilidenureas 2*<sup>36</sup>:

Secar un balón de 50 cm<sup>3</sup> con una pistola de calor hasta observar que se elimina toda la humedad y pesar 5 equivalentes de carbonato de cesio en dicho balón una vez frío. Disponemos un agitador magnético en el balón. Añadir un equivalente de α-ureidosulfona (1.2 mol) **1** y cerrar el balón. Introducir argón y extraer el aire. Repetir la operación una segunda vez. Verter 24 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con jeringa y agitar. Transcurrida media hora, parar la reacción y filtrar con ayuda de lana de vidrio y una pequeña cantidad de celita, creando vacío para una mayor velocidad. El líquido filtrado se evapora en el rotavapor a una temperatura no superior a 30°C para evitar su descomposición (las iminureas **2** son muy fácilmente hidrolizables) y se recoge el sólido.

- **1-bencilidenurea (2a)**:



Sólido blanco, rendimiento del 89%; punto de fusión: 75°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.56 (1H, s ancho, NHH), 5.79 (1H, s ancho, NHH), 7.45–7.62 (3H, m, 3'ArH), 7.89–7.94 (2H, m, 2'ArH), 9.12 (1H, s, CH); <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 129.1, 130.4,

<sup>35</sup> “Aplicación de complejos quirales de sales lantánidas en reacciones aza-Henry catalíticas enantioselectivas” (Tesis doctoral). J. Mansilla, Universidad de las Islas Baleares. **2016**, Anexo I, compuesto **3e**

<sup>36</sup> V. J. Lillo, J. Mansilla, and J. M. Saá. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 4312–4316

133.5 (ArC), 134.3 (ArC), 164.3 (CO), 170.2 (CH); HRMS (ESI<sup>+</sup>) Masa exacta calculada para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup>: 148.0631, experimental: 148.0637.

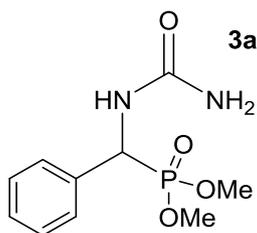
*Síntesis Fields de  $\alpha$ -ureidofosfonatos 3<sup>37</sup>:*

En un balón de 25 cm<sup>3</sup> provisto de agitador magnético se disuelven 0.2 mmol de arilidenurea **2** recién sintetizada en 2 ml de acetona seca y se le añade 0.22 mmol de fosfito de dimetilo. Una vez transcurridas 24 horas, eliminamos la acetona por evaporación a vacío en el rotavapor y lavamos el sólido obtenido con dietil éter y hexano.

*Síntesis Pudovik de  $\alpha$ -ureidofosfonatos **3** mediante el precursor **1**:*

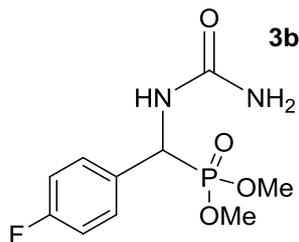
Pesar 0.2 mmol de  $\alpha$ -ureido sulfona **1** y 0.8 mmol de carbonato de cesio. Verter 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y posteriormente 0.22 mmol de fosfito de dimetilo. Después de 24 horas agitando, se extrae el producto con acetato de etilo. Una vez finalizado, secamos el acetato de etilo con sulfato sódico anhidro y filtramos al vacío. El disolvente se evapora en el rotavapor y se recoge el sólido. Este sólido puede presentar impurezas, en cuyo caso se limpia mediante un simple lavado con dietil éter o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hexano. Se decanta el líquido sobrenadante y se seca el sólido.

- **Fenil(ureido)metil fosfonato de dimetilo (3a):**



Sólido blanco, rendimiento del 65%; punto de fusión: 203'5°C (descomposición). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.474 (3H, doblete, J = 10.5, P-O-CH<sub>3</sub>), 3.651 (3H, doblete, J = 10.5, P-O-CH<sub>3</sub>), 5.212 (1H, doblete, J = 22.1, 10.1, P-C-H), 5.755 (2H, singlete ancho, NH<sub>2</sub>), 7.107 (1H, doblete, J = 10.1, 3.5, NH), 7.347-7.363 (5H, multiplete, hidrógenos aromáticos). <sup>13</sup>C-RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 157.91 (C=O), 137.35 (ArC-H), 128.22, 128.18, 127.95, 127.94 (ArCH<sub>2</sub>), 53.77, 53.44 (P-O-CH<sub>3</sub>), 50.42, 49.41 (C-H). <sup>31</sup>P RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 25.33; FTMS (ESI) Masa exacta calculada para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaP: 281.0662, experimental: 281.0661.

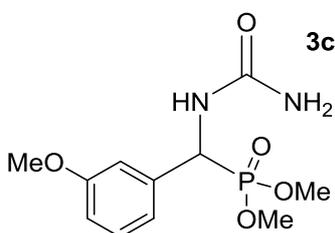
- **para-Fluorofenil(ureido)metil fosfonato de dimetilo (3b):**



<sup>37</sup> E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74 (6), 1528–1531

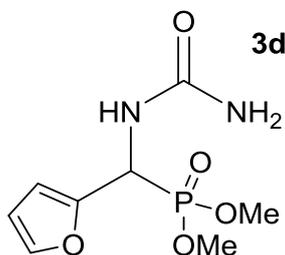
Sólido blanco, rendimiento del 87.6%; punto de fusión: 175°C (descomposición).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  3.491 (3H, doblete,  $J = 10.5$ , P-O- $\text{CH}_3$ ), 3.657 (3H, doblete,  $J = 10.5$ , P-O- $\text{CH}_3$ ), 5.228 (1H, doblete,  $J = 21.9, 9.9$ , P-C-H), 5.749 (2H, singlete ancho,  $\text{NH}_2$ ), 7.103 (1H, doblete,  $J = 9.9, 3.6$ , NH), 7.164-7.410 (4H, multiplete, hidrógenos aromáticos).  $^{13}\text{C}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 163.001, 162.961, 159.774, 159.734 (ArC), 157.337, 157.209 (C=O), 133.013, 132.997, 132.973, 132.956, 129.601, 129.527, 129.492, 129.418, 115.072, 115.044, 114.788, 114.759 (ArC), 54.730, 53.249, 53.156, 52.910, 52.821 (P-O- $\text{CH}_3$ ), 49.613, 47.570 (C-H). FTMS (ESI) Masa exacta calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2\text{FNaP}$ : 299.0567, experimental: 299.0566.

- **meta-Metoxifenil(ureido)metil fosfonato de dimetilo (3c):**



Sólido blanco, rendimiento del 60%; punto de fusión: 155°C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  3.489 (3H, doblete,  $J = 10.5$ , P-O- $\text{CH}_3$ ), 3.652 (3H, doblete,  $J = 10.5$ , P-O- $\text{CH}_3$ ), 3.7448 (3H, singlete, Ar- $\text{CH}_3$ ), 5.186 (1H, doblete,  $J = 21.9, 9.9$ , P-C-H), 5.751 (2H, singlete ancho,  $\text{NH}_2$ ), 7.065 (1H, doblete,  $J = 10.3, 3.2$ , NH), 6.847-7.294 (4H, multiplete, hidrógenos aromáticos).  $^{13}\text{C}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 158.957, 158.930 (ArC-OMe), 157.337, 157.210 (C=O), 138.235, 138.216, 129.136, 129.107, 119.885, 119.810 (ArC), 113.562, 113.490, 112.505, 112.469 (CH $_3$ -O-ArC), 54.904, 53.201, 53.108, 52.891, 52.800 (P-O- $\text{CH}_3$ ), 50.237, 48.206 (C-H). FTMS (ESI) Masa exacta calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_2\text{NaP}$ : 311.0767, experimental: 311.0765.

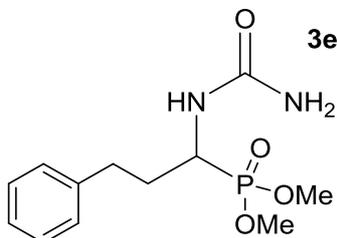
- **Furan-2-il(ureido)metil fosfonato de dimetilo (3d):**



Sólido marrón, rendimiento del 40.2%; punto de fusión: 143°C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 3.559 (3H, doblete,  $J = 10.8$ , P-O- $\text{CH}_3$ ), 3.668 (3H, doblete,  $J = 3.668$ , P-O- $\text{CH}_3$ ), 5.320 (1H, doblete,  $J = 21.6, 9.9$ , P-C-H), 5.779 (2H, singlete ancho,  $\text{NH}_2$ ), 6.423 (1H, doblete,  $J = 1.8$  NH), 6.343-7.632 (4H, multiplete, hidrógenos aromáticos).  $^{13}\text{C}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 157.161, 157.056 (C=O), 149.468, 149.438, 142.705, 142.670, 110.591, 110.565, 107.929, 107.841 (ArC), 53.245, 53.156, 52.948,

52.856 (P-O-CH<sub>3</sub>), 44.724, 42.591 (C-H). FTMS (ESI) Masa exacta calculada para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>NaP: 271.0454, experimental: 271.0452.

- **3-fenil-1-ureidopropil fosfonato de dimetilo (3e):**



Sólido viscoso, rendimiento del 81%; punto de fusión: 137°C (descomposición). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>) δ: 1.873-2.105 (2H, multiplete, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.632-2.901 (2H, multiplete, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.732 (3H, doblete, J = 10.5, P-O-CH<sub>3</sub>), 3.771 (3H, doblete, J = 10.5, P-O-CH<sub>3</sub>), δ 4.351-4.391 (1H, multiplete, P-C-H), 5.333 (2H, singlete ancho, NH<sub>2</sub>), 6.830 (1H, singlete ancho, NH), 7.164-7.285 (5H, multiplete, hidrógenos aromáticos). <sup>13</sup>C-RMN (300 MHz, CD<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>) δ: 158.88, 158.84 (C=O), 141.06, 128.61, 128.47, 128.44, 128.35, 126.08 (ArC), 54.13, 54.09, 52.66, 52.61 (P-O-CH<sub>3</sub>), 45.50, 44.47 (C-H), 32.13, 32.10, 31.84, 31.76, 29.71 (CH<sub>2</sub>). FTMS (ESI) Masa exacta calculada para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaP: 309.0975, experimental: 309.0973.

## Conclusiones

Se ha logrado la obtención de los α-ureidofosfonatos racémicos **3** mediante una metodología sencilla que implica el uso de α-ureidosulfonas **1** como precursoras de arilidenureas **2**, que sufren un proceso de adición de tipo Mannich por acción de fosfitos de dialquilo. No se necesitan condiciones extremas para su síntesis (como temperatura elevada o ultrasonidos) y los fosfonatos así obtenidos presentan un posible potencial como agentes farmacéuticos, de acuerdo con los datos bibliográficos.<sup>38</sup> El rendimiento de la síntesis parece depender del aldehído empleado y de la naturaleza aromática o alifática del mismo. El siguiente paso es trabajar con el objetivo de descubrir el potencial de esta reacción, variando tanto el aldehído como el nucleófilo. Eventualmente, el objetivo a perseguir es la obtención enantioselectiva de α-ureidofosfonatos **3** mediante el empleo de organocatalizadores enantioselectivamente puros apropiados.

<sup>38</sup> X.-C. Huang, M. Wang, Y.-M. Pan, G.-Y. Yao, H.-S. Wang, X.-Y. Tian, J.-K. Qin, Y. Zhang, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, 69, 508-520

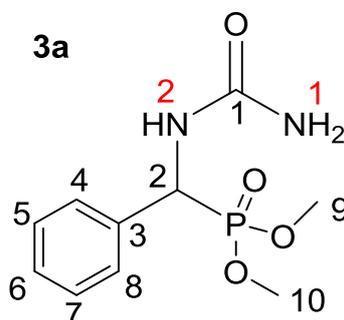
## Bibliografía

1. W. Meyer, B. Bohner, D. Dawes. *U.S. Patent Number* US 3 957 924, **1976**.
2. X.-C. Huang, M. Wang, Y.-M. Pan, G.-Y. Yao, H.-S. Wang, X.-Y. Tian, J.-K. Qin, Y. Zhang. *Eur. J. of Med. Chem.*, **2013**, 69, 508-520
3. M. Gnant, P. Clézardin, *Cancer Treatment Reviews*, **2012**, 38, 407–415
4. L. Gu, C. Jin, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 7098
5. Y. Zhu, C. Sun, W. Wu. *J. Univ. Sci. Tecnol. Beijing*, **2007**, 14, 1.
6. H. R. Hudson, F. Ismail, M. Pianka. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2001**, 173, 143.
7. N. Ali, S. Ali, S. Zakir, M. Patel, M. Farooqui. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 50, 39-43
8. L. Ning, W. Wang, Y. Liang, H. Peng, L. Fu, H. He. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 48, 379-384
9. R. Engel. *Chemical Reviews*, **1977**, 77 (3), 349-367
10. H. Meijer, R. M. Tel, J. Strating, J. B. F. N. Engberts, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1973**, 92, 72.
11. V. J. Lillo, J. Mansilla, and J. M. Saá. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 4312 – 4316
12. V.J. Lillo, resultados sin publicar
13. V.J. Lillo, J.M. Saá. *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 17182-17186
14. P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, 24, 2962-2967
15. B. List, L. Liu. *Synfacts*, **2016**, 12 (5), 528
16. V. J. Lillo, J. Mansilla, J. M. Saá. *Cheminform*, DOI: 10.1002/chin.201630199
17. R. Mazurkiewicz, A. Październiak-Holewa, J. Adamek, K. Zielińska. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2014**, 111, 65-69
18. R. S. Edmundson, “Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 2, I. O. Sutherland, ed.”, *Pergamon Oxford*, **1979**, 1189
19. B. Kaboudin, M. B. Afsharinezhad, T. Yokomatsu, *ARKIVOC*, **2012**, IV, 44-53
20. A. Bouzina, M. Berredjem, S. Bouacida, H. Merazig, N. Aouf. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 99775-99780
21. A. U. Borsea, N. L. Patila, M. N. Patila, R. S. Malib. *Der Pharma Chemica*, **2016**, 8 (5), 256-261
22. R. A. Cherkasov, V. I. Galkin. *Russian Chemical Reviews*, **1998**, 67 (10), 857-882
23. E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74 (6), 1528–1531
24. B.-L. Wang, J.-X. Zhang, N.-K. Li, G.-G. Liu, Q. Shen, X.-W. Wang. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 4671–4674
25. A. V. Vinyukov, M. E. Dmitriev, V. V. Ragulin. *Russian Journal of General Chemistry*, **2015**, 85 (2), 366–369
26. A. N. Pudovik y B. A. Arbuzov. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1950**, 73, 327
27. R. Tyka. *Tetrahedron Letters*, **1970**, 11 (9), 677-680.
28. J. P. Abell, H. Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 10521–10523
29. X.-C. Huang, M. Wang, Y.-M. Pan, G.-Y. Yao, H.-S. Wang, X.-Y. Tian, J.-K. Qin, Y. Zhang, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, 69, 508-520
30. A.D. Shutalev, E.A. Kishko, N.V. Sivov, A.Y. Kuznetsov, *Molecules*, **1998**, 3, 100–106.
31. F. Chemla, V. Hebbe, J. F. Normant, *Synthesis*, **2000**, 75–77.

32. “*Aplicación de complejos quirales de sales lantánidas en reacciones aza-Henry catalíticas enantioselectivas*” (Tesis doctoral). J. Mansilla, Universidad de las Islas Baleares. **2016**, Anexo I, compuesto 3e

## Anexo

- Datos espectroscópicos de fenil(ureido)metil fosfonato de dimetilo **3a**:



### $^1\text{H}$ RMN

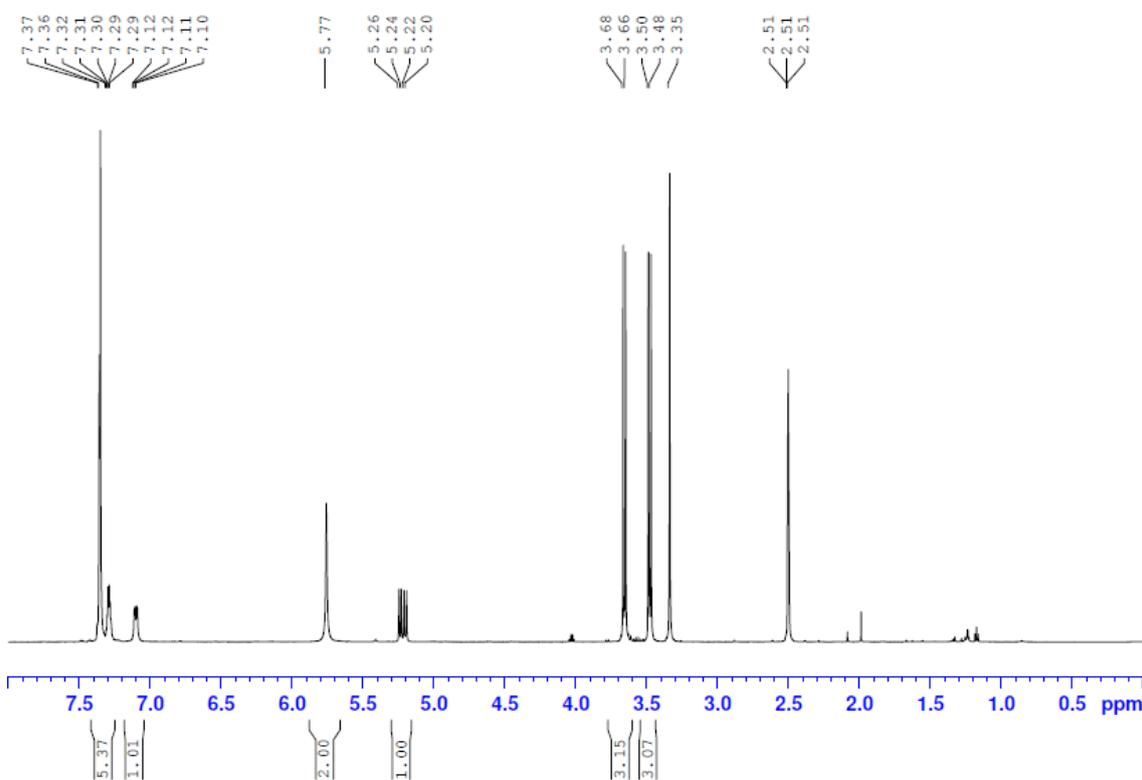


Figura 4.  $^1\text{H}$ -RMN de **3a**.

Las primeras señales en asignar son los hidrógenos de los nitrógenos. La señal ancha en 5.77 ppm se corresponde con el  $\text{N}_1\text{H}_2$  debido a que estos hidrógenos no se acoplan con ningún otro. Por otro lado, la señal en 7.12 se corresponde con el  $\text{N}_2\text{H}$ . Siguiendo el análisis, podemos correlacionar las señales acumuladas entre 7.40 y 7.29 con las señales producidas por los hidrógenos aromáticos ( $\text{C}_{4-8}$ ) del grupo fenilo. La siguiente señal, un cuartete sobre 5.2 ppm, proviene del hidrógeno del  $\text{C}_2$ , que se acopla con el fósforo y con el hidrógeno del  $\text{N}_2$ . A continuación, aparecen dos dobletes idénticos en 3.67 y 3.49 que corresponden cada uno a un grupo metoxilo distintito, los carbonos 9 y 10. Esto nos señala que existe una diferencia entre ambos grupos en cuanto a su disposición espacial. La señal en 2.51 corresponde al disolvente, el DMSO deuterado, y la de 3.35 se debe al agua.

## <sup>13</sup>C RMN

Probe: 5 mm CPTCI 1H-13C/15N/D Z-GRD Z75812/0016      Sample depth:21      Gas: nit  
Sample: F3 in DMSO (T=298K)  
Experiment: 1H-NMR  
Data: 13/07/16

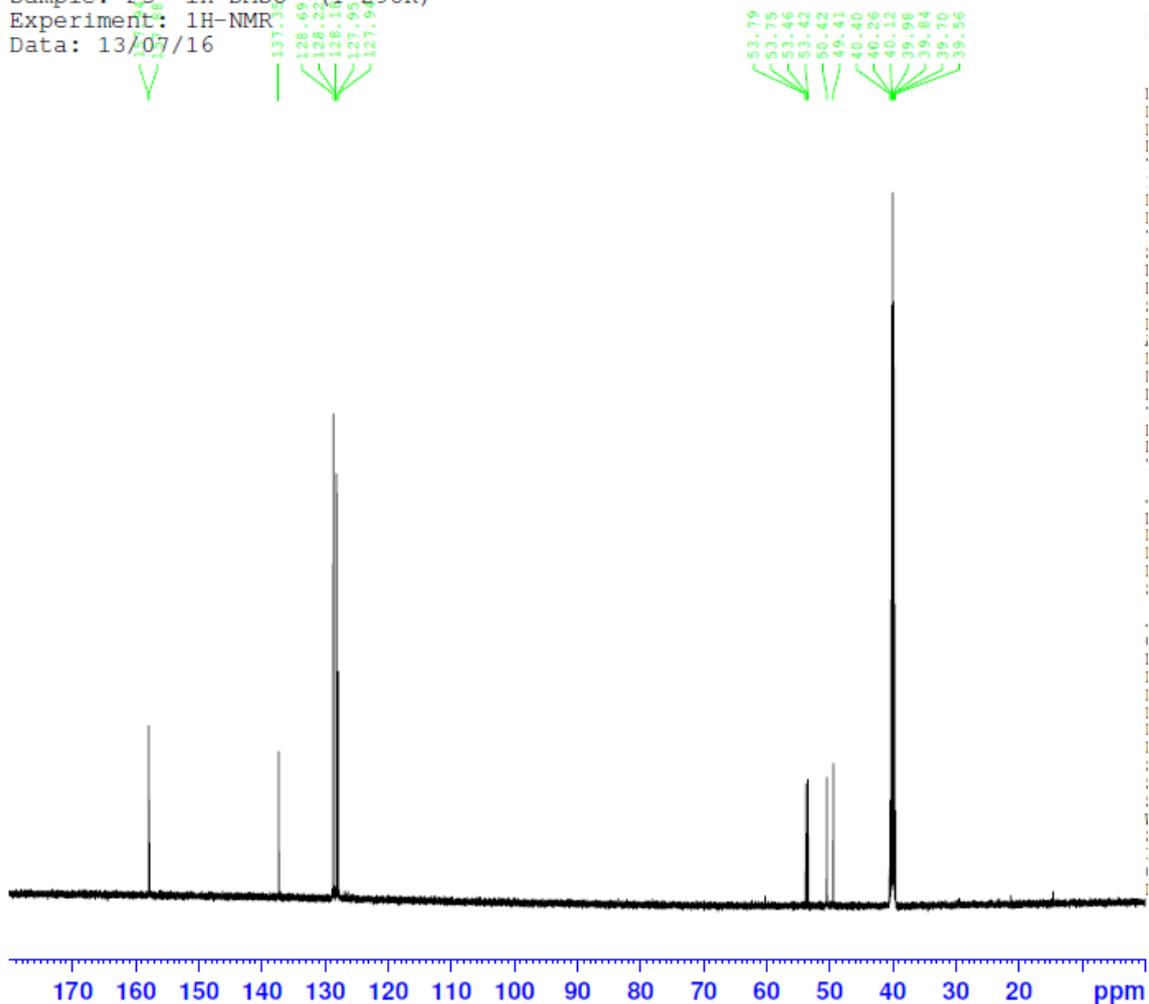


Figura 5. <sup>13</sup>C-RMN de 3a.

Comenzando por el disolvente, la señal en 40 ppm se corresponde con el DMSO deuterado. Nuestra molécula tiene diez carbonos, seis de los cuales son aromáticos. Estos deberían localizarse en campo bajo y deberían dar cuatro señales diferentes, puesto que 5 – 7 y 4 – 8 son equivalentes por efectos de simetría del anillo. De los otros cuatro carbonos, dos son grupos metoxilo, uno es el de la urea y otro es un carbono terciario.

Para comenzar, la señal a campo más bajo, cerca de 160 ppm, corresponde al C<sub>1</sub> de la urea. Por otro lado, las dos señales a campo más alto, que se encuentran sobre 50 ppm, corresponden al C<sub>2</sub>. Tal como se propone, este carbono presenta quiralidad, lo cual se traduce en un desplazamiento ligeramente diferente para cada enantiomero. La siguiente señal, sobre 55 ppm, se corresponde con los grupos metoxilo, los C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Por último, la señal en 137 ppm correspondería con el C<sub>3</sub> mientras que el multiplete compuesto por tres señales en 128 ppm provendría de los carbonos 4 – 8, 5 – 7 y 6.

# $^{31}\text{P}$ RMN

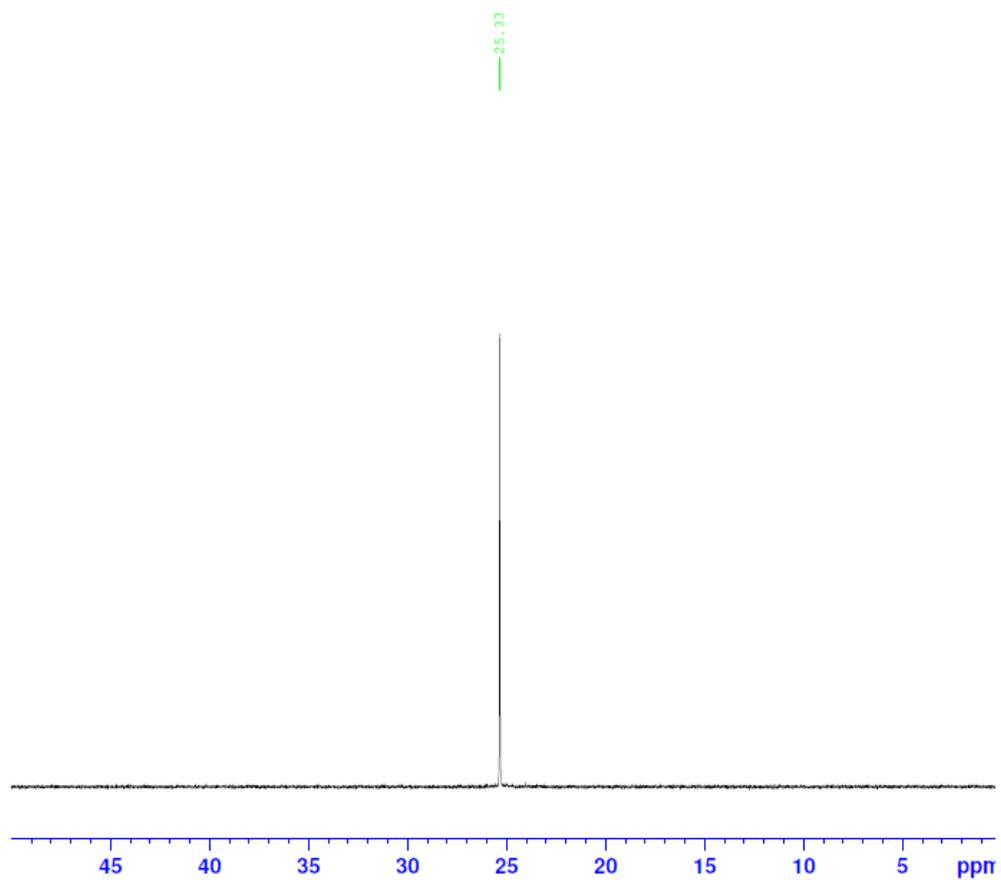


Figura 6.  $^{31}\text{P}$ -RMN de 3a.

Como era de esperar, se observa una única señal correspondiente al fósforo.

## COSY RMN

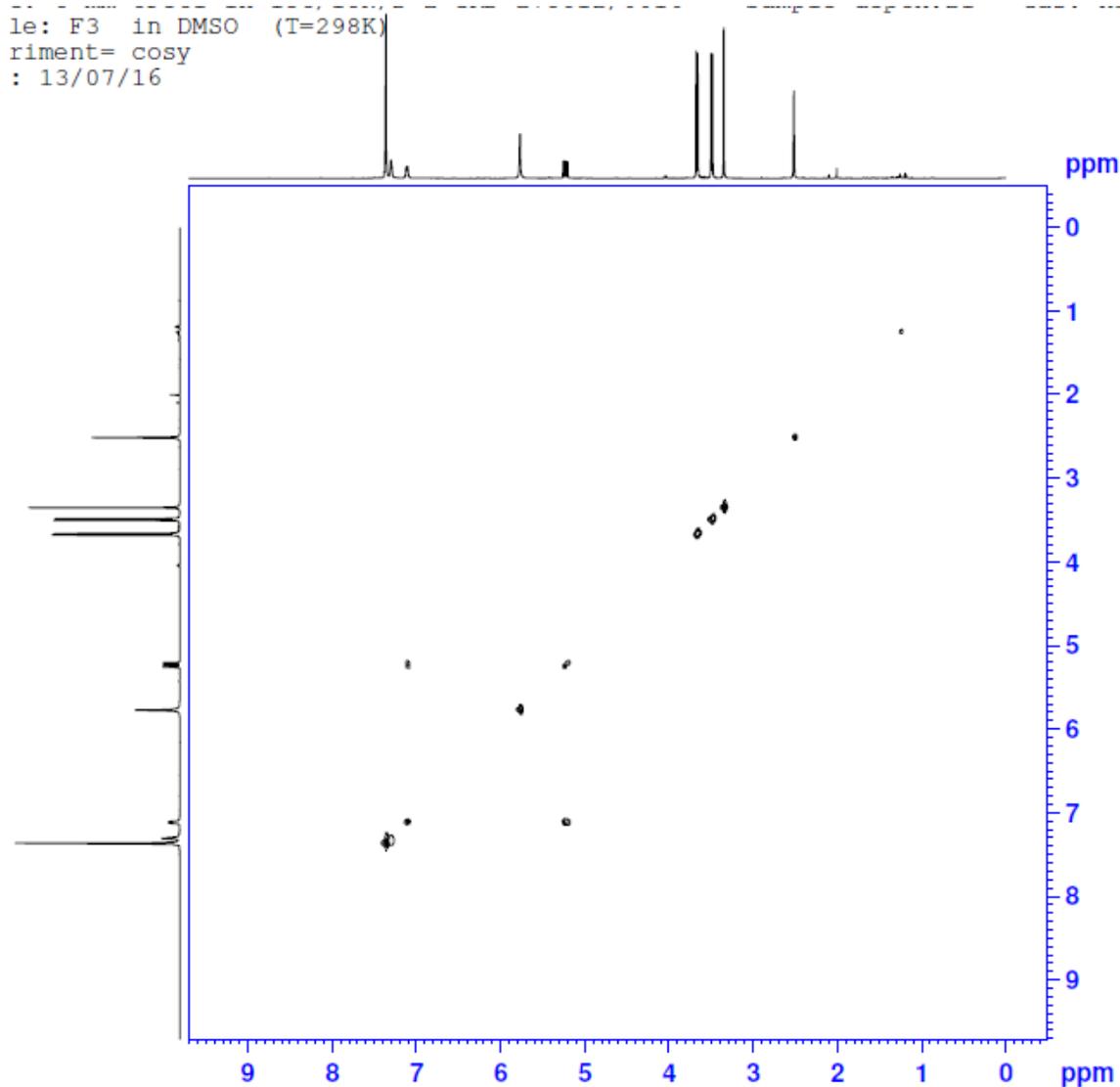


Figura 7. COSY de 3a.

El COSY muestra la relación entre hidrógenos a tres enlaces de distancia. Como sería de esperar, la zona aromática presenta una señal intensa debido a la distancia de tres enlaces entre hidrógenos vecinos. Por otro lado, se observa una relación entre el hidrógeno en C<sub>2</sub> y aquel del N<sub>2</sub>. Acorde a nuestra propuesta de molécula, ambos C<sub>2</sub> y N<sub>2</sub> son átomos unidos entre sí, por lo cual se cumpliría la distancia de tres enlaces entre hidrógenos.

## ROESY RMN

6. 5 mm CP101 in 100/100/0 4 GPC 270012/0010 Sample depth: 21 Gas: N<sub>2</sub>  
le: F3 in DMSO (T=298K)  
riment: roesy (mt=400ms)  
: 13/07/16

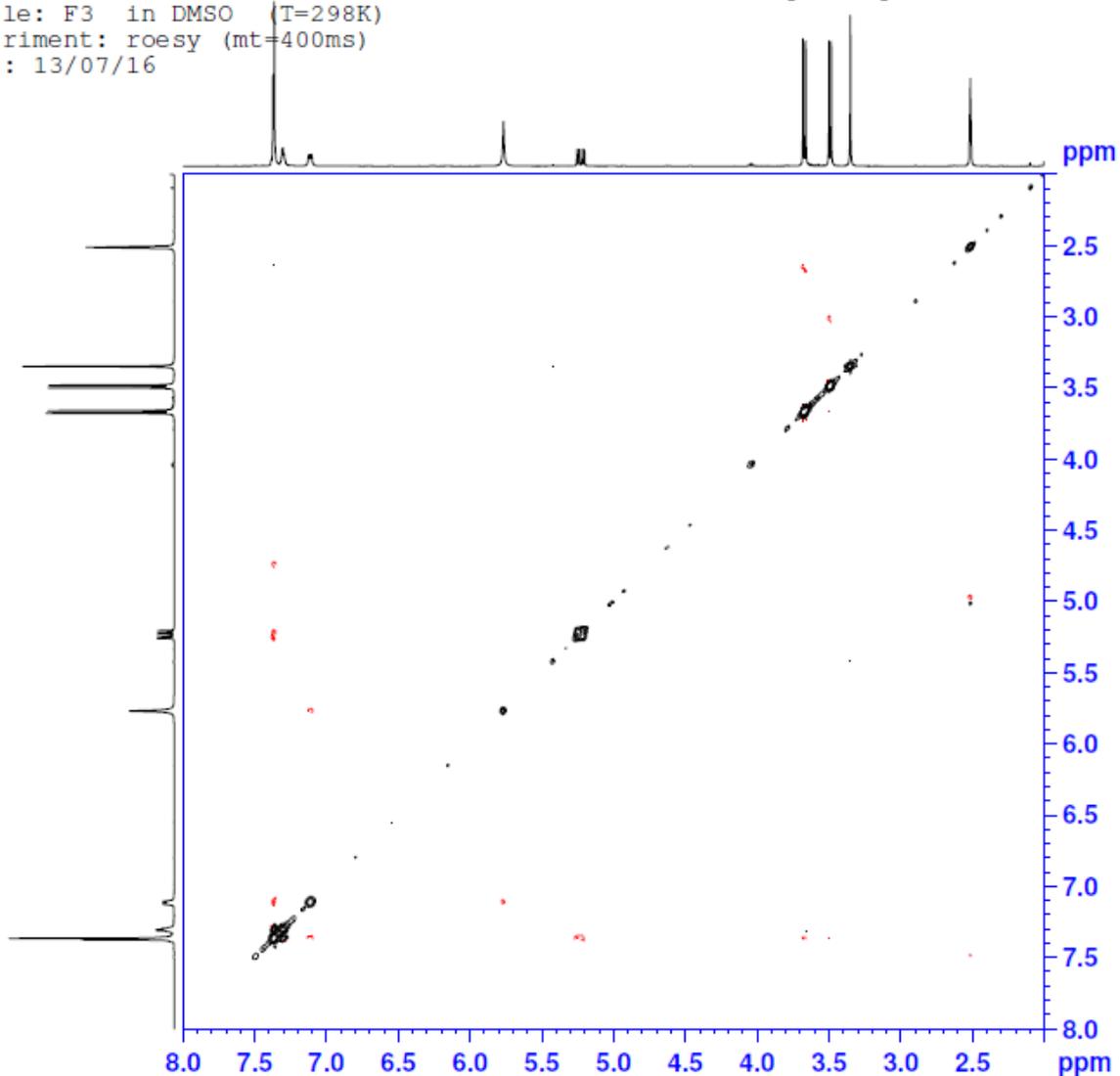


Figura 8. ROESY de 3a.

El ROESY muestra los hidrógenos cercanos en cuanto a proximidad física. Empezando desde campo bajo, observamos que los hidrógenos aromáticos están próximos a los del N<sub>2</sub> y C<sub>2</sub>. Por otra parte, se observa cercanía entre los hidrógenos de ambos nitrógenos, **1** y **2**. Puede, por tanto, relacionarse estos datos con la propuesta de molécula.

## $^{13}\text{C}$ -HSQC RMN

Experiment= 13C-hsqc  
Data: 13/07/16

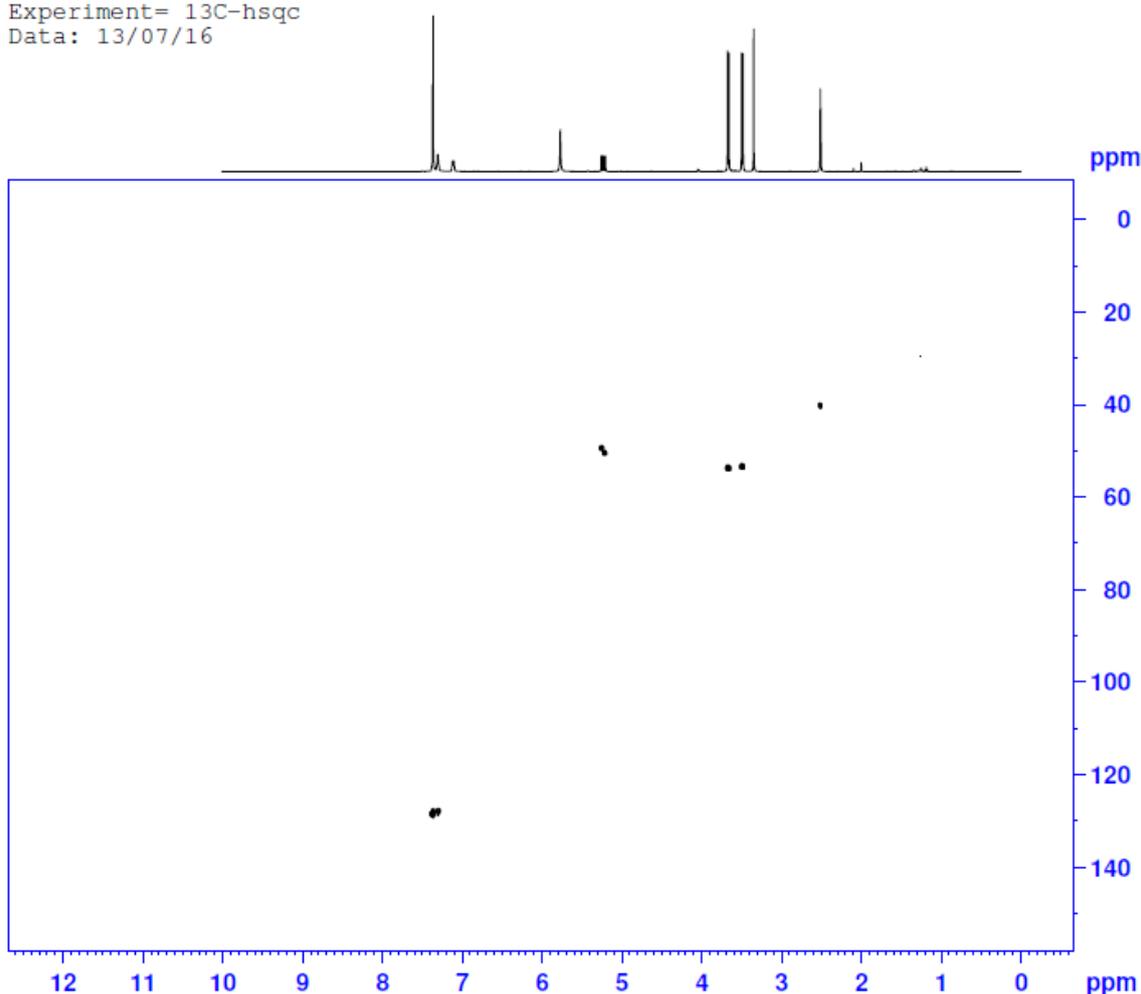


Figura 9.  $^{13}\text{C}$ -HSQC de 3a.

En el HSQC podemos observar los enlaces directos entre carbono e hidrógeno, lo cual nos confirmaría la asignación de carbonos e hidrógenos anteriormente señalada. Lo primero de todo es recordar que no se van a observar los hidrógenos unidos a nitrógenos. La señal más singular es la aromática, que se encuentra alejada del resto, hacia un campo bajo. La siguiente señal, con el hidrógeno en 5.20 ppm, correspondería al  $\text{C}_2$  mientras que ambas señales sobre 3.50 ppm pertenecen a ambos grupos metoxilo, los cuales se encuentran ligeramente desplazados hacia campo más bajo que el  $\text{C}_2$ .

También debemos fijarnos en que tanto el  $\text{C}_1$  de la urea como el  $\text{C}_3$  del anillo aromático no presentan señal, es decir, no se encuentran enlazados a un hidrógeno.

## $^{13}\text{C}$ -HMBC RMN

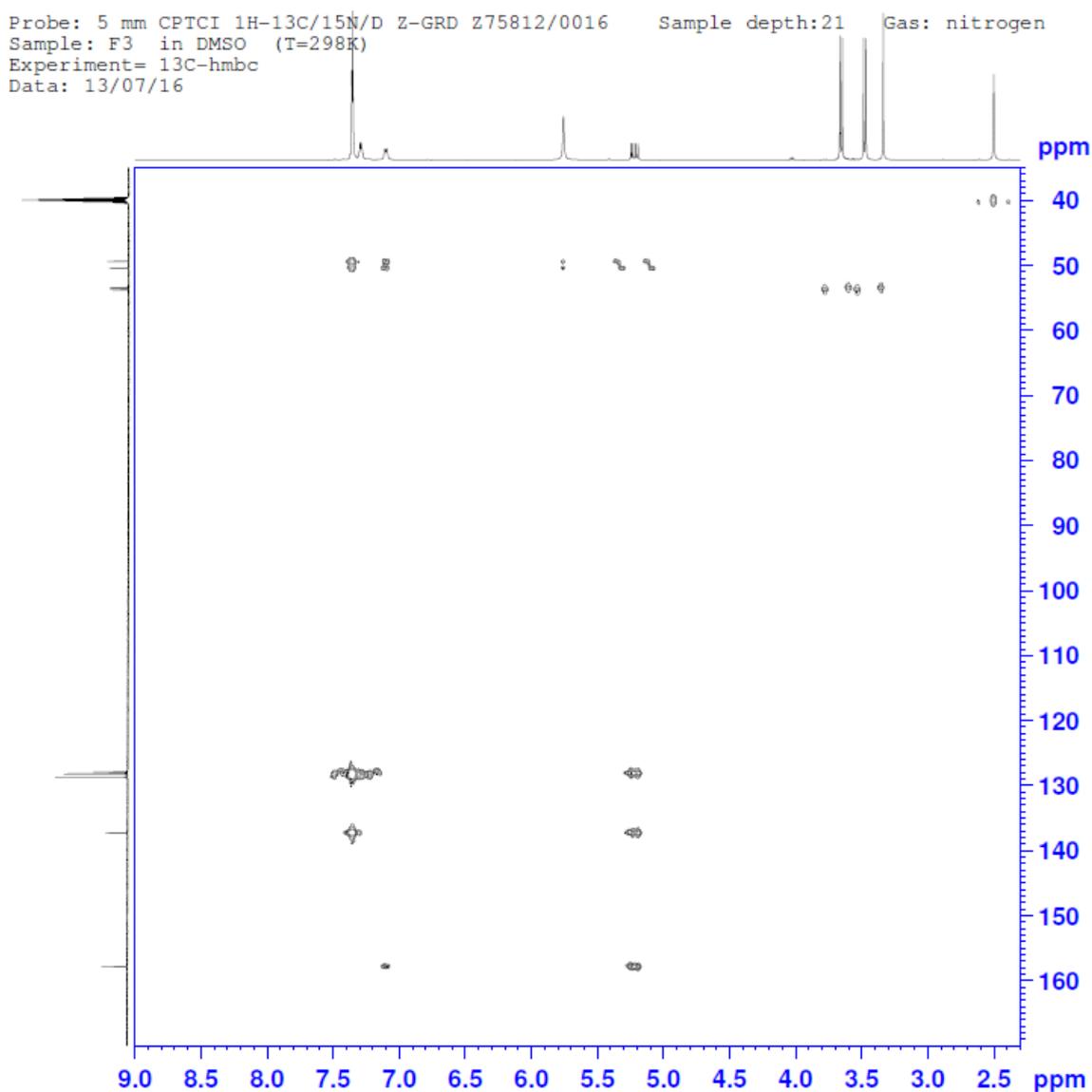


Figura 10.  $^{13}\text{C}$ -HMBC de 3a.

El HMBC muestra los carbonos a tres enlaces de un hidrógeno. Los hidrógenos aromáticos muestran relación con carbonos del mismo anillo y con el  $\text{C}_2$ . El hidrógeno de  $\text{N}_2$  presenta una interacción con el  $\text{C}_2$  y el  $\text{C}_1$  mientras que los hidrógenos de  $\text{N}_1$  interaccionan con el  $\text{C}_2$ . A continuación, el hidrógeno del  $\text{C}_2$  presenta una relación con los carbonos aromáticos y con  $\text{C}_1$ . Por último, los hidrógenos de los grupos metoxilo interaccionan con los carbonos del otro metoxilo, el  $\text{C}_9$  o  $\text{C}_{10}$ .

## $^{15}\text{N}$ -HSQC RMN

Experiment= 15N-hsqc  
Data: 13/07/16

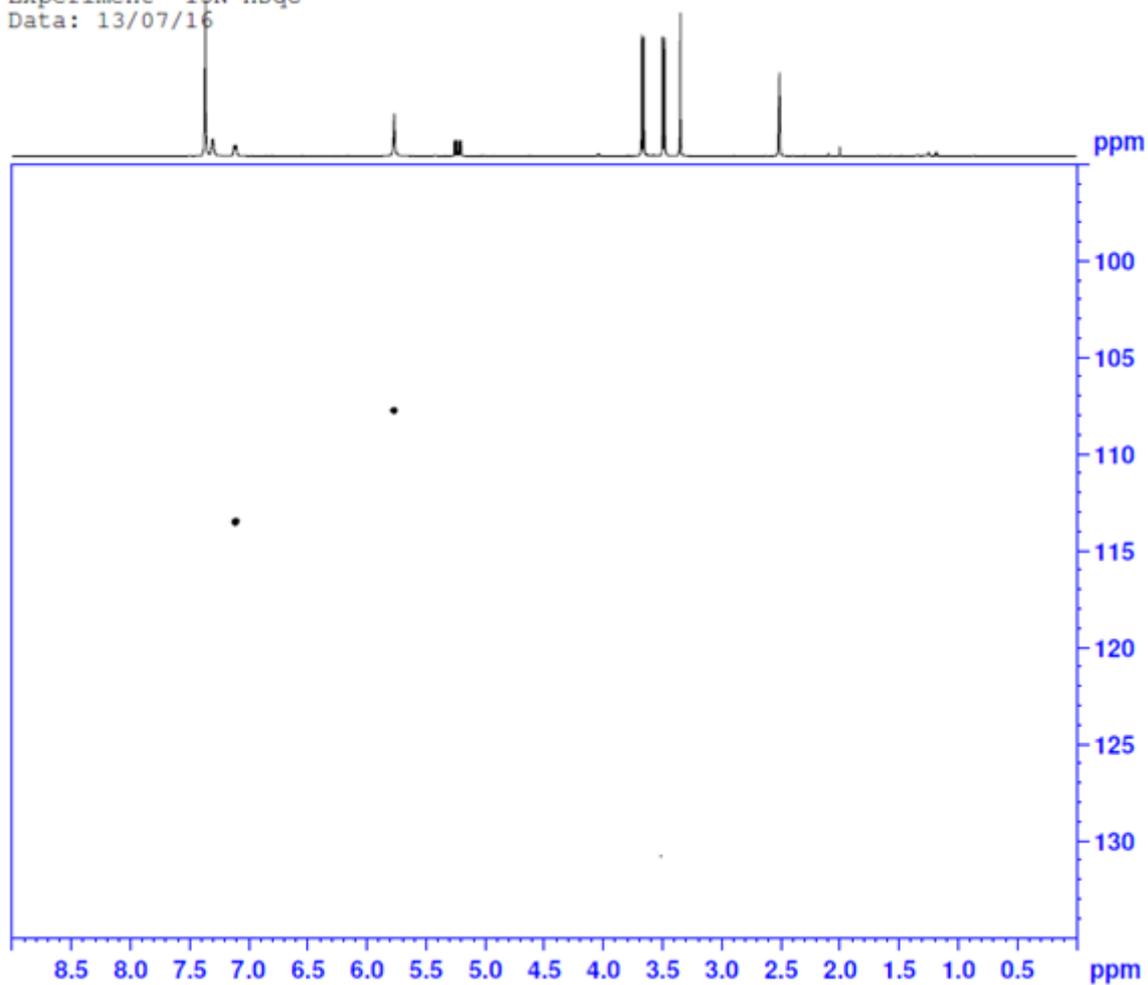


Figura 11.  $^{15}\text{N}$ -HSQC de 3a.

El HSQC nos muestra los hidrógenos directamente enlazados a nitrógenos. La señal de hidrógeno sobre 5.8 ppm se corresponde con un nitrógeno sobre 107 ppm, el  $\text{N}_1$ , mientras que la señal sobre 7.1 ppm se corresponde con un nitrógeno sobre 113 ppm, el  $\text{N}_2$ .

## $^{15}\text{N}$ -HMBC RMN

Experiment=  $^{15}\text{N}$ -hmbc  
Data: 13/07/16

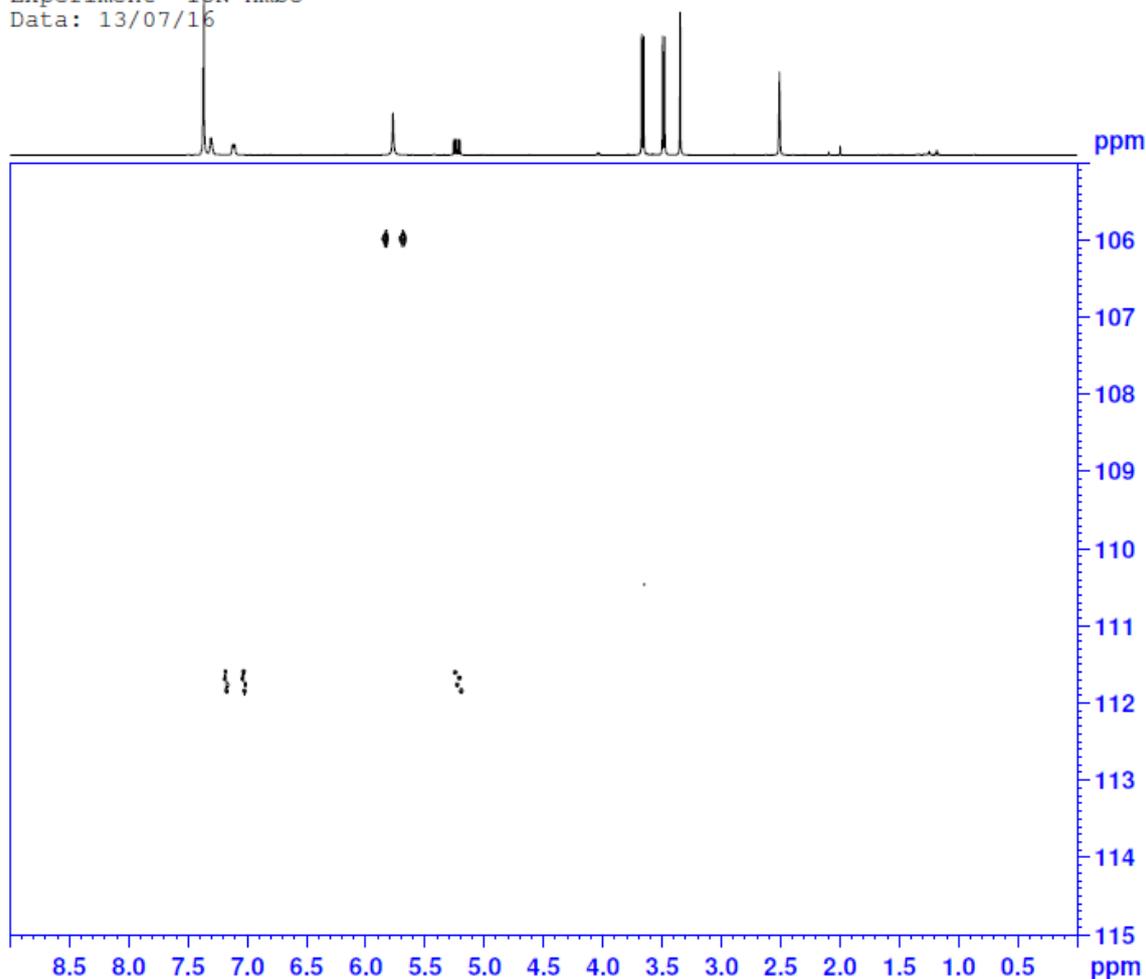


Figura 12.  $^{15}\text{N}$ -HMBC de 3a.

El HMBC muestra hidrógenos a tres enlaces de un nitrógeno. Primeramente, la única señal que presenta el  $\text{N}_1$ , tal como era esperado por nuestra propuesta, ha de deberse al hidrógeno del  $\text{N}_2$ . Curiosamente, esta señal se encuentra desdoblada, lo cual da a entender que este hidrogeno presenta quiralidad. En cuanto al  $\text{N}_2$ , este ofrece dos señales, una que corresponde a los hidrógenos del  $\text{N}_1$  y otra que corresponde con el hidrógeno del  $\text{C}_2$ . Cabe mencionar que el hidrógeno del  $\text{C}_2$  se encuentra a tan solo dos enlaces de distancia del  $\text{N}_2$ , por ello la señal puede parecer más débil. Por otro lado, la señal de los hidrógenos del  $\text{N}_1$  se desdobra, lo cual significa que ambos hidrógenos podrían diferenciarse.

## Espectrometría de masas

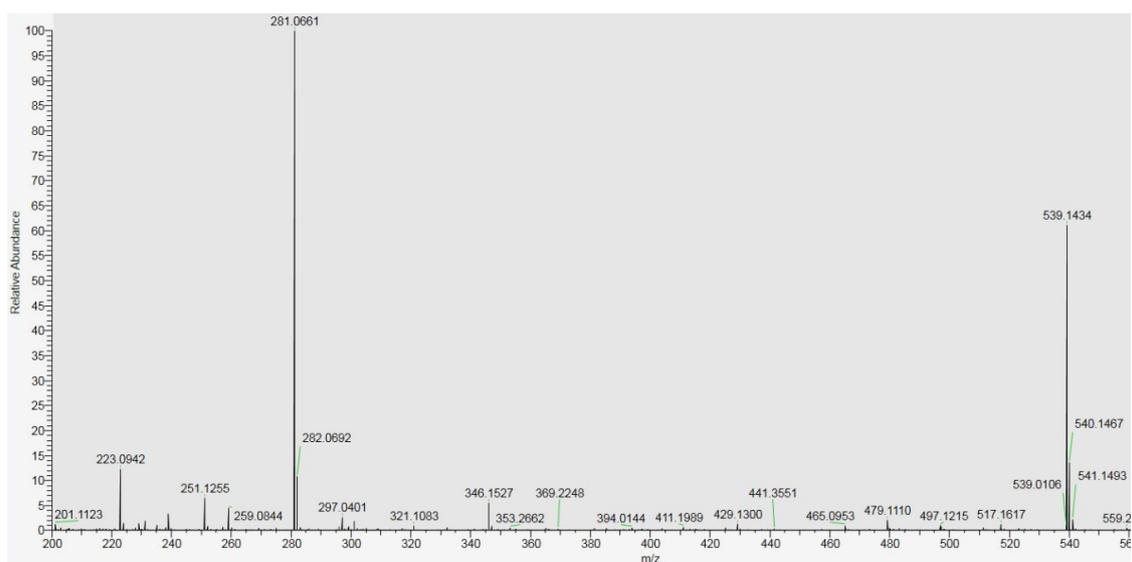
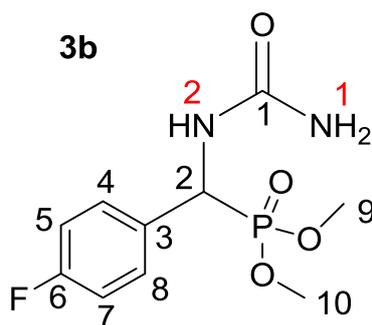


Figura 13. Espectro de masas de 3a.

Se observa una señal a 281.0661, correspondiente al compuesto de interés, y una segunda señal en 539.1434 relativa al dímero del mismo compuesto. Dicho dímero se puede observar en los demás compuestos sintetizados.

- Datos espectroscópicos de para-fluorofenil(ureido)metil fosfonato de dimetilo **3b**:



### <sup>1</sup>H RMN

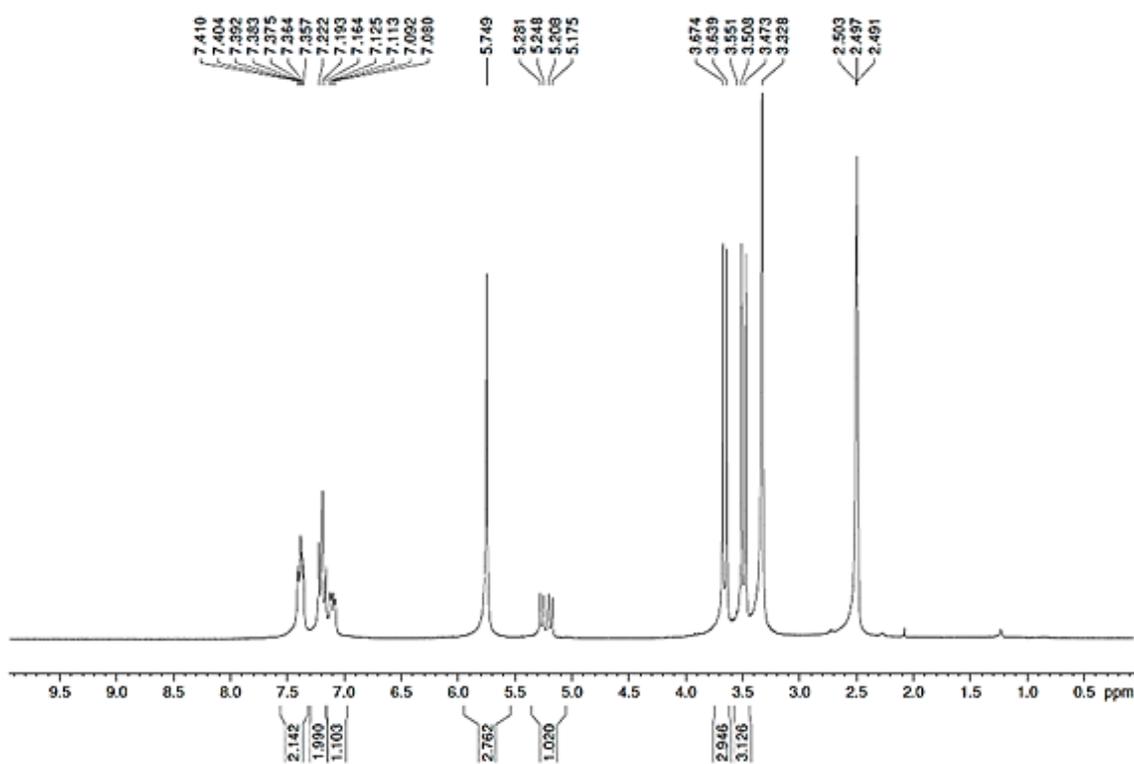


Figura 14. <sup>1</sup>H-RMN de 3b.

Presenta un espectro idéntico al de **3a**, exceptuando la zona aromática, donde ahora observamos una mayor diferenciación entre los hidrógenos de los carbonos 5 – 7, que están a campo menor y 4 – 8.

### $^{13}\text{C}$ RMN

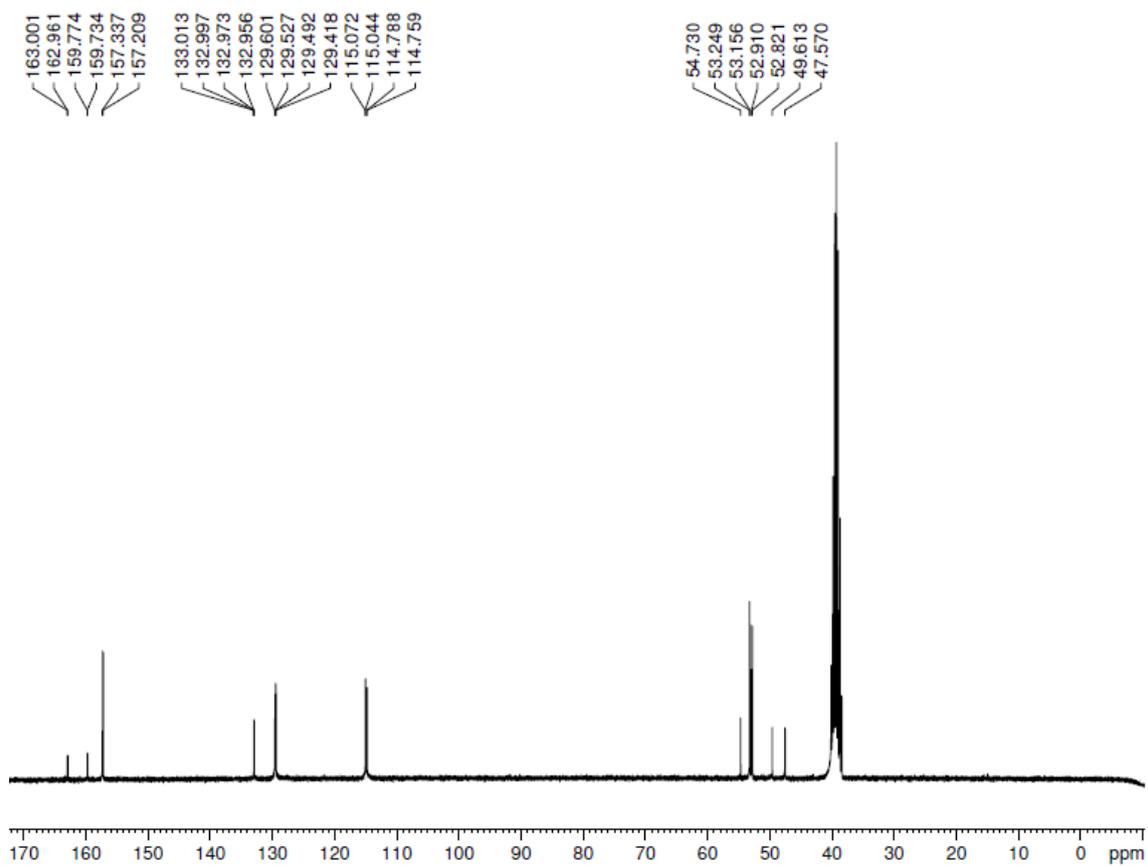


Figura 15.  $^{13}\text{C}$  RMN de 3b.

Como cabe esperar, la diferencia principal respecto a **3a** se encuentra en la zona aromática, donde el acoplamiento con el isotopo  $^{19}\text{F}$  ocasiona el desdoblamiento de los picos aromáticos. La presencia del halógeno provoca un cambio de las señales aromáticas a campo bajo.

## Espectrometría de masas

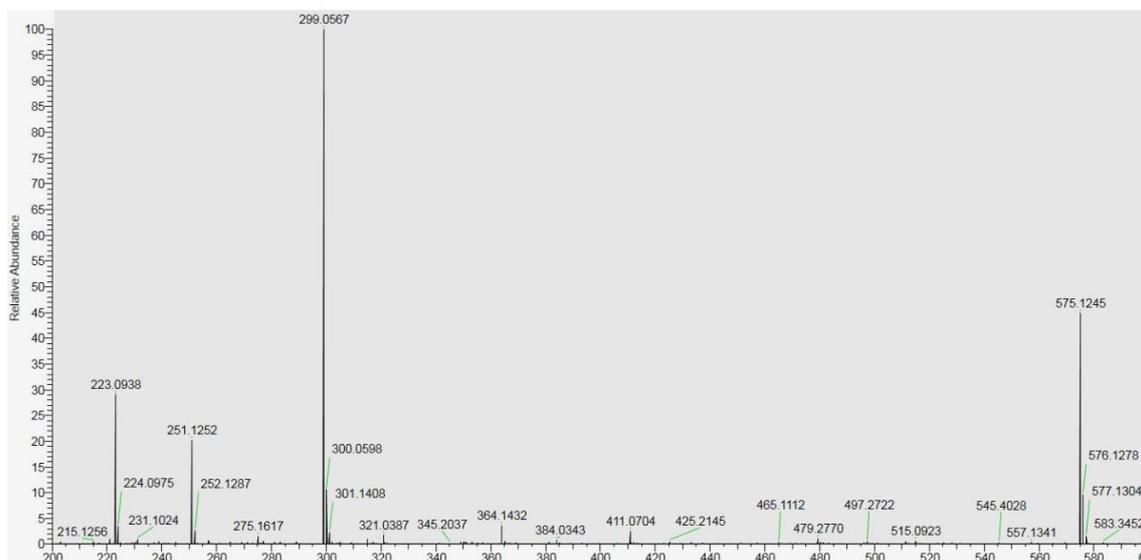
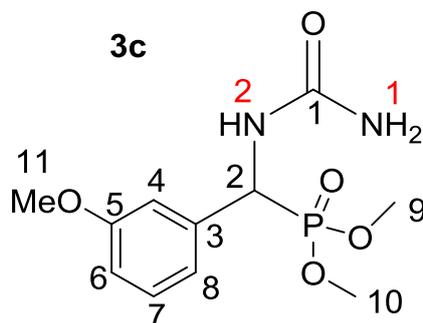


Figura 16. Espectro de masas de 3b.

Se observa una señal a 299.0567, correspondiente al compuesto de interés, y una segunda señal en 575.1245 relativa al dímero del mismo compuesto.

- Datos espectroscópicos de meta-metoxifenil(ureido)metil fosfonato de dimetilo **3c**:



### $^1\text{H}$ RMN

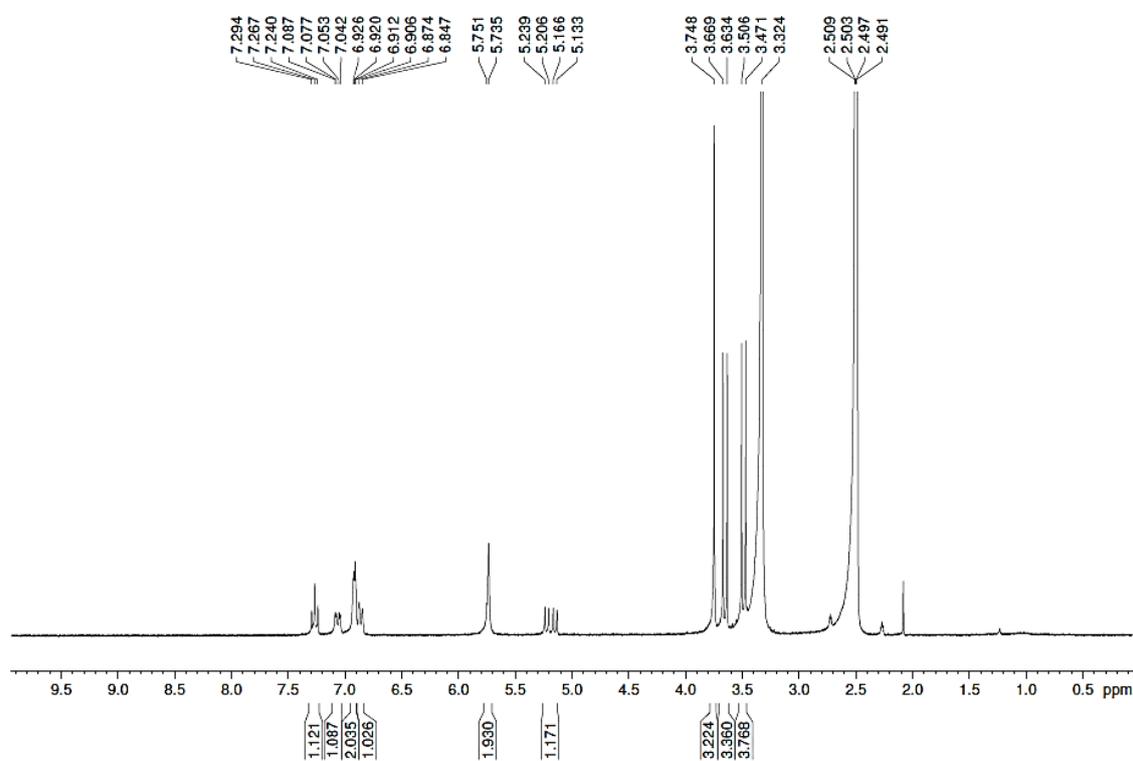


Figura 17.  $^1\text{H}$ -RMN de **3c**.

En este caso, la diferencia más perceptible en comparación con **3a**, además de la influencia del sustituyente en las señales aromáticas, se detecta en la nueva señal en 3.748 ppm, la cual corresponde a los tres hidrógenos adicionales del grupo metoxilo.

### $^{13}\text{C}$ RMN

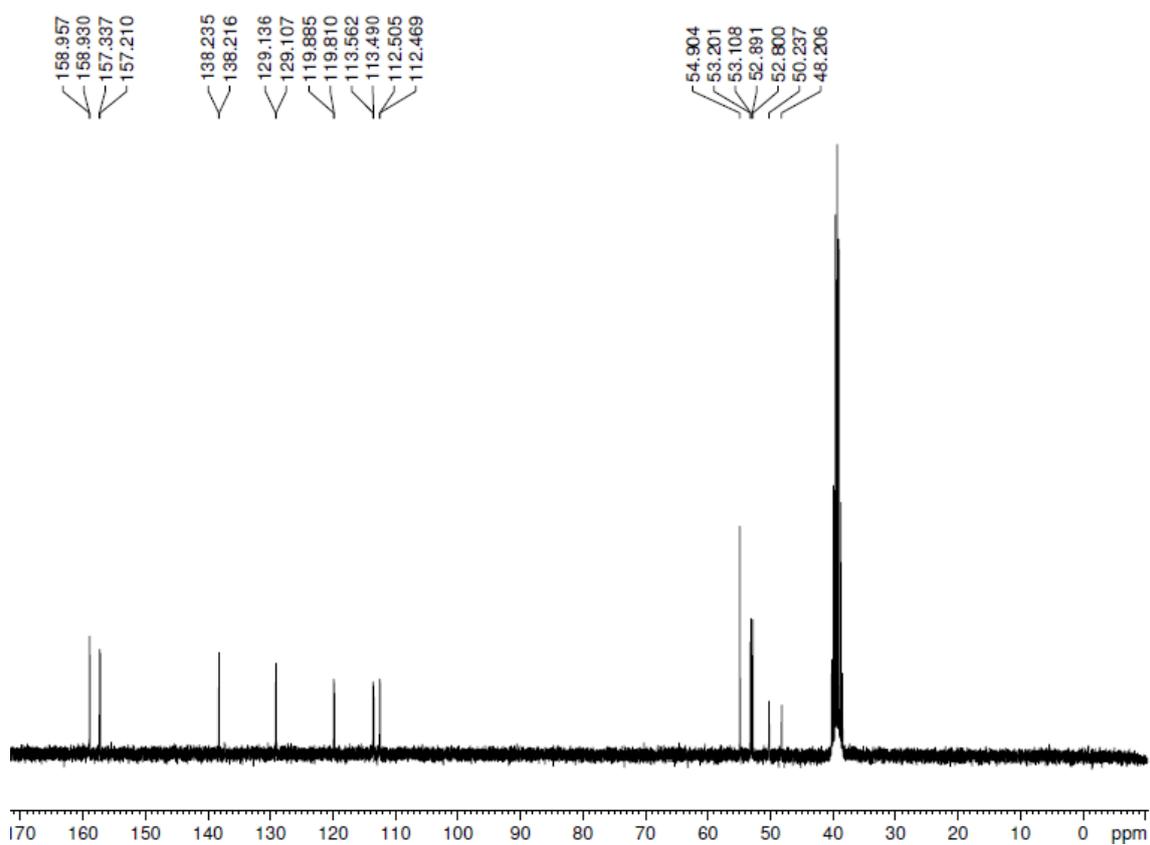


Figura 18.  $^{13}\text{C}$  RMN de **3c**.

Las principales diferencias respecto al espectro de **3a** es la presencia de una señal adicional de los hidrogenos del grupo metoxilo presente a 54.9 ppm y el desplazamiento a campo bajo de las señales aromáticas.

## Espectrometría de masas

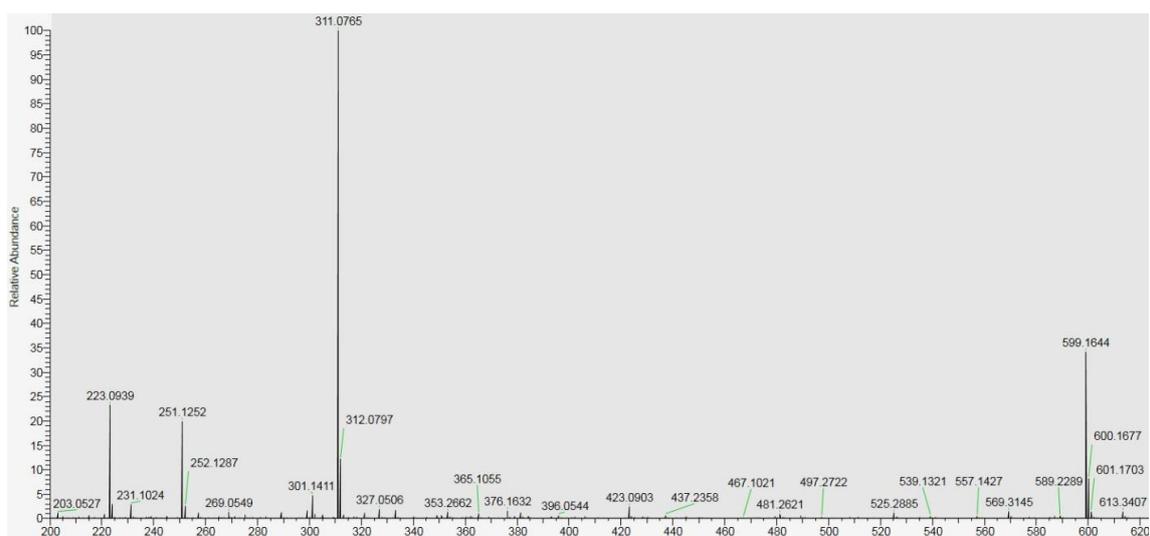
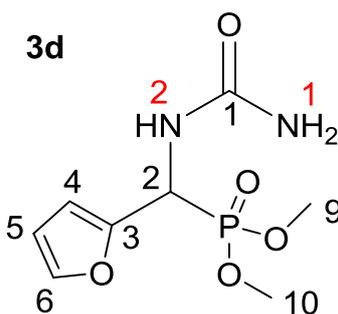


Figura 19. Espectro de masas de 3c.

Se observa una señal a 311.0765, correspondiente al compuesto de interés, y una segunda señal en 599.1644 relativa al dímero del mismo compuesto.

- Datos espectroscópicos de furan-2-il(ureido)metil fosfonato de dimetilo **3d**:



### <sup>1</sup>H RMN

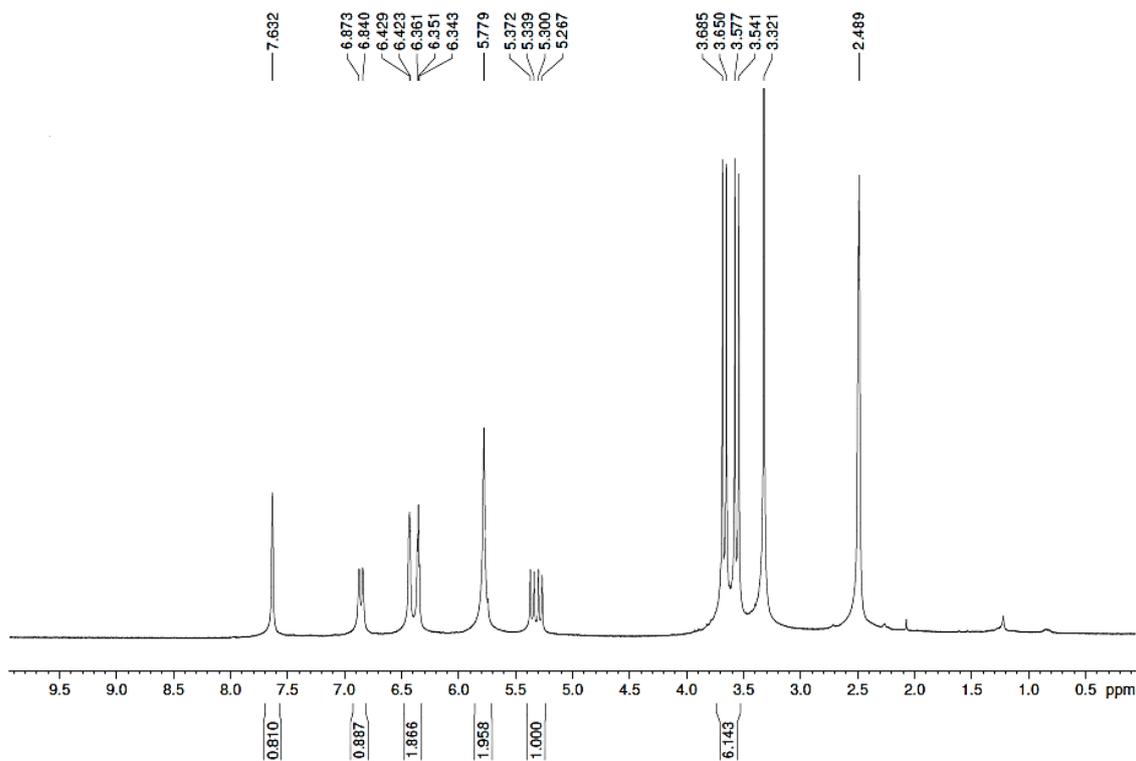


Figura 20. <sup>1</sup>H-RMN de **3d**.

En este caso, hemos sustituido el fenilo por un heterociclo, un furano. En este caso solo se observan tres señales de hidrógenos procedentes del heterociclo, un doblete en 6.8 ppm correspondiente al hidrógeno en C<sub>5</sub> y dos señales procedentes de los hidrógenos enlazados a C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub> en 6.42 y 6.35 ppm.

# $^{13}\text{C}$ RMN

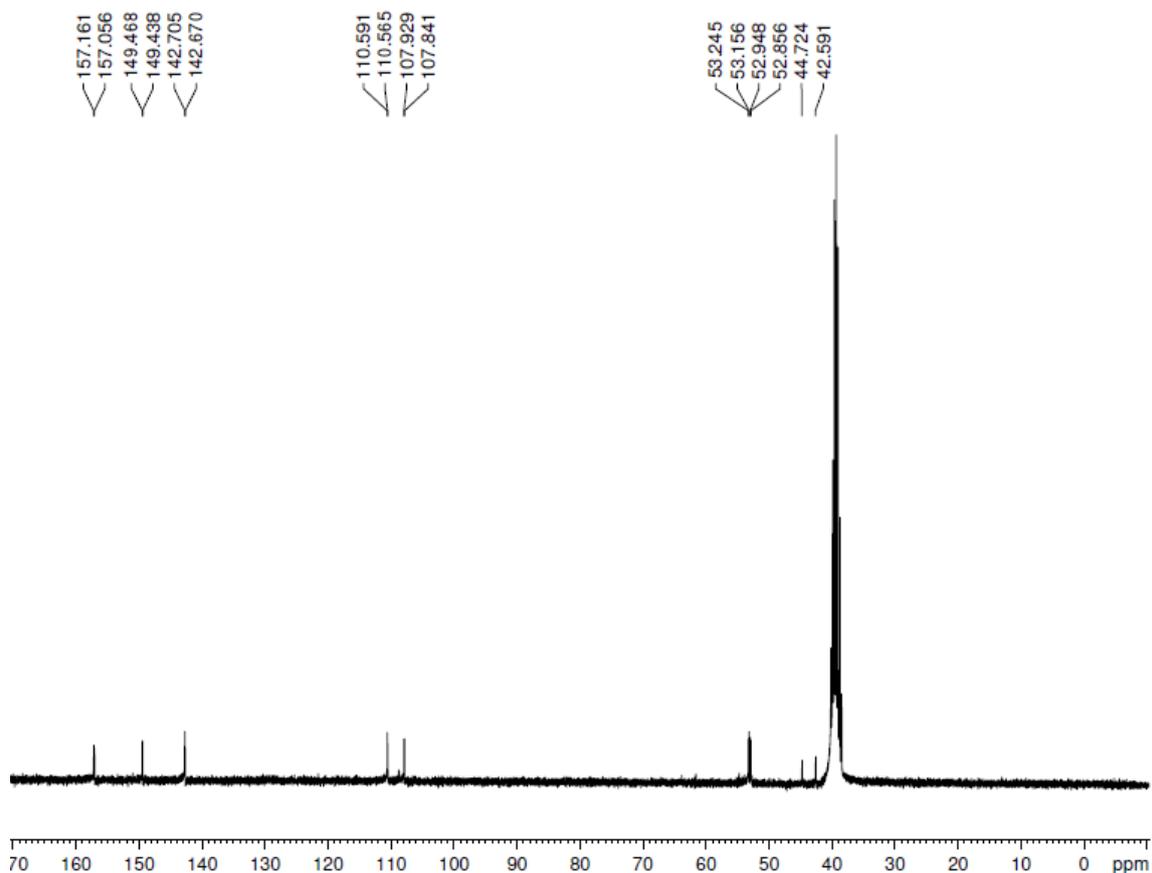


Figura 21.  $^{13}\text{C}$  RMN de 3d.

A diferencia del espectro de **3a**, se observan diferencias importantes en la zona de señales aromáticas puesto que se ha sustituido un benceno por un furano, por lo que ahora solo se observan 4 señales de carbonos aromáticos.

## Espectrometría de masas

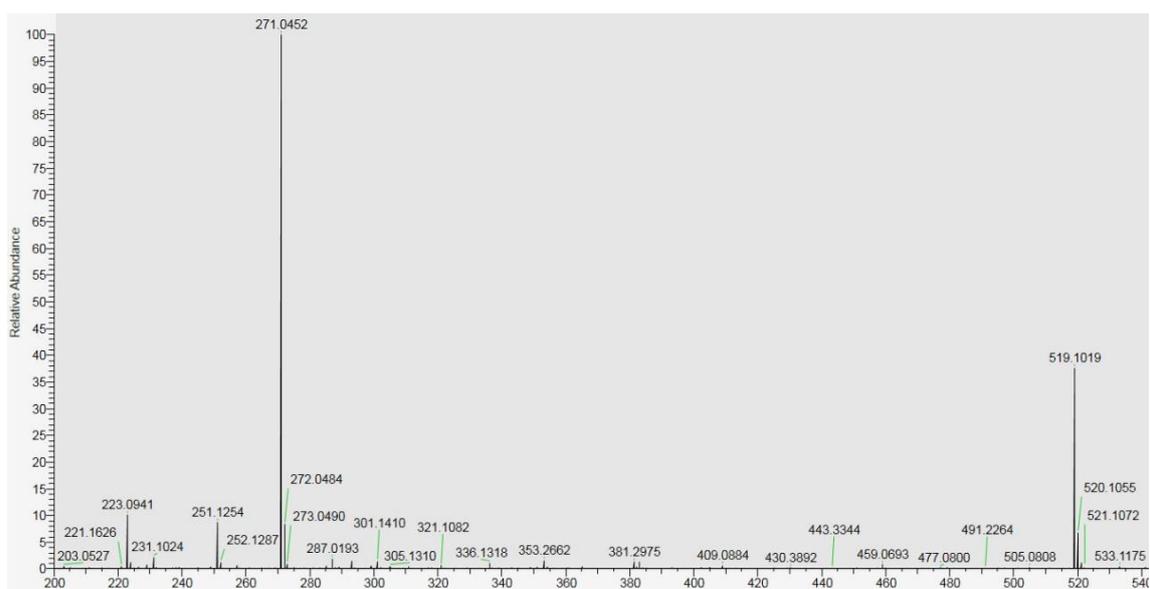
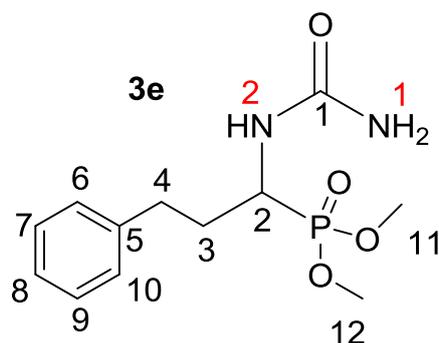


Figura 22. Espectro de masas de 3d.

Se observa una señal a 271.0452, correspondiente al compuesto de interés, y una segunda señal en 519.1019 relativa al dímero del mismo compuesto.

- Datos espectroscópicos de 3-fenil-1-ureidopropil fosfonato de dimetilo **3e**:



### $^1\text{H}$ RMN

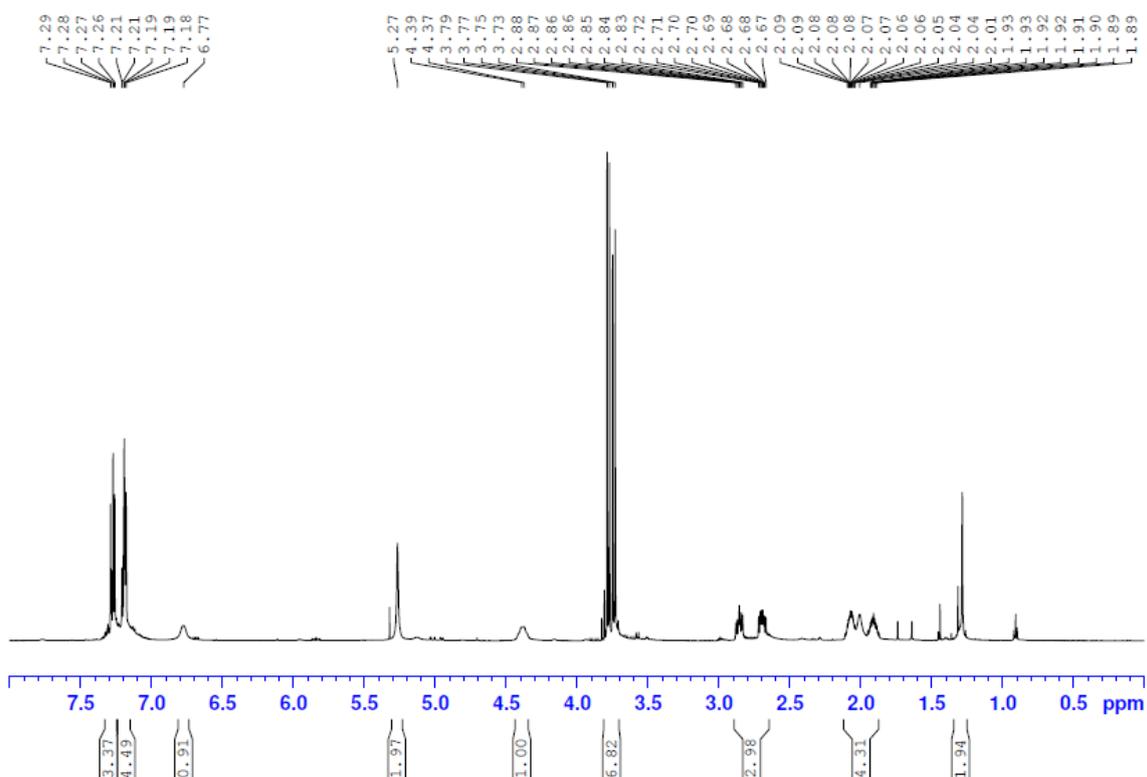


Figura 23.  $^1\text{H}$ -RMN de **3e**.

A grandes rasgos, se puede observar un cierto paralelismo del espectro de **3a** con este. Posee un grupo de señales sobre 7.2 ppm correspondiente al anillo aromático, seguido de la señal del  $\text{N}_2\text{H}$  en 6.77 ppm. El siguiente pico situado sobre 5.3 ppm pertenece a los dos hidrógenos de  $\text{N}_1\text{H}_2$ . En 4.4 ppm se encuentra el multiplete correspondiente al hidrogeno del  $\text{C}_2\text{H}$ . A continuación, observamos una agrupación de señales alrededor de 3.7 que provienen de ambos grupos metoxilos,  $\text{C}_{11}$  y  $\text{C}_{12}$ .

A partir de este punto, se detectan dos multipletes que se desdoblán a su vez. El primero lo observamos alrededor de 2.80 ppm y el siguiente alrededor de 2.00 ppm. Por cercanía al anillo aromático, la señal en campo más bajo corresponde al  $\text{C}_4$ .

## $^{13}\text{C}$ RMN

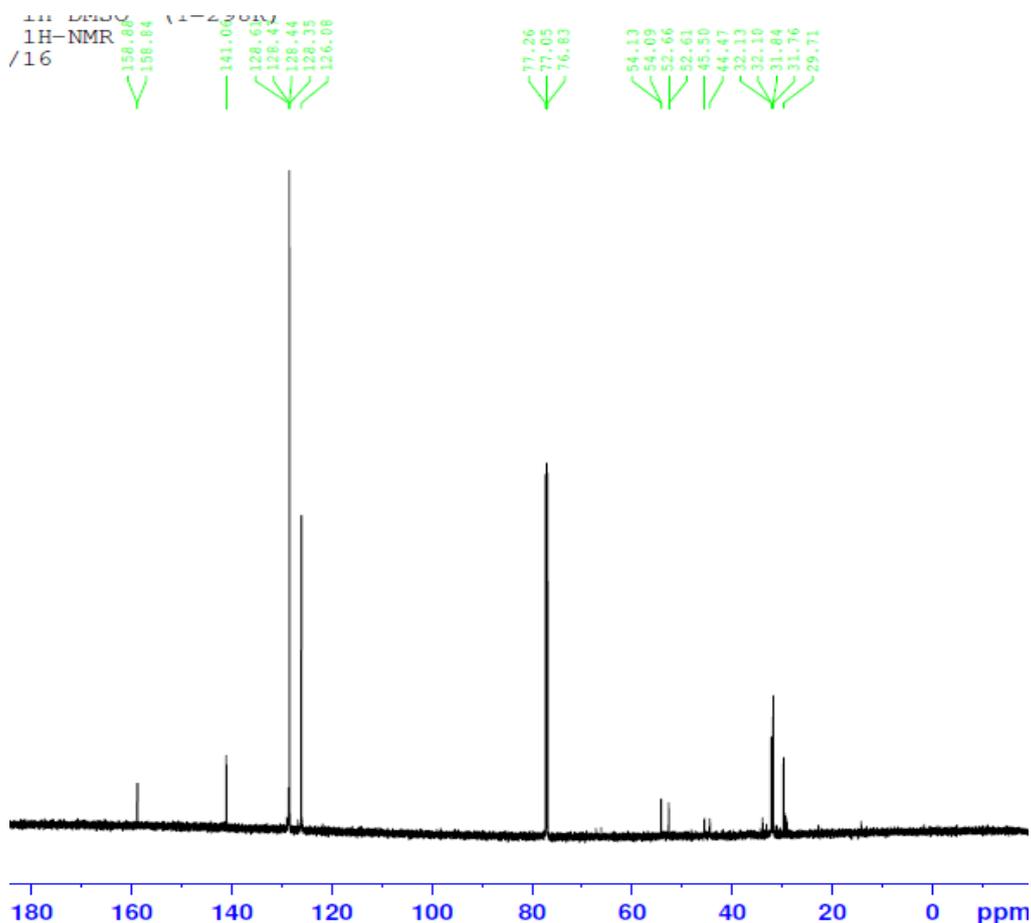


Figura 24.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 3e.

La molécula presenta 12 carbonos, por lo que se esperan dos señales adicionales a las que ya presentaba **3a**. Para comenzar, la señal a campo más bajo, cerca de 160 ppm, corresponde al  $\text{C}_1$  de la urea. La señal en 141 ppm correspondería al  $\text{C}_5$  mientras que el multiplete compuesto por cuatro señales en 128 ppm provendría de los carbonos 6, 7, 9 y 10. Por consiguiente, la señal a 126 ppm correspondería al  $\text{C}_8$ .

La señal en 77 ppm se corresponde con el cloroformo deuterado. Por otro lado, las dos señales que se encuentran sobre 53 ppm corresponden a los grupos metoxilo, los  $\text{C}_9$  y  $\text{C}_{10}$ . La siguiente señal, sobre 42 ppm, corresponde al  $\text{C}_2$ . Por último, las señales en 31 ppm provienen de los  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ .

## COSY RMN

le: F7 in DMSO (T=298K)  
riment= cosy  
: 13/07/16

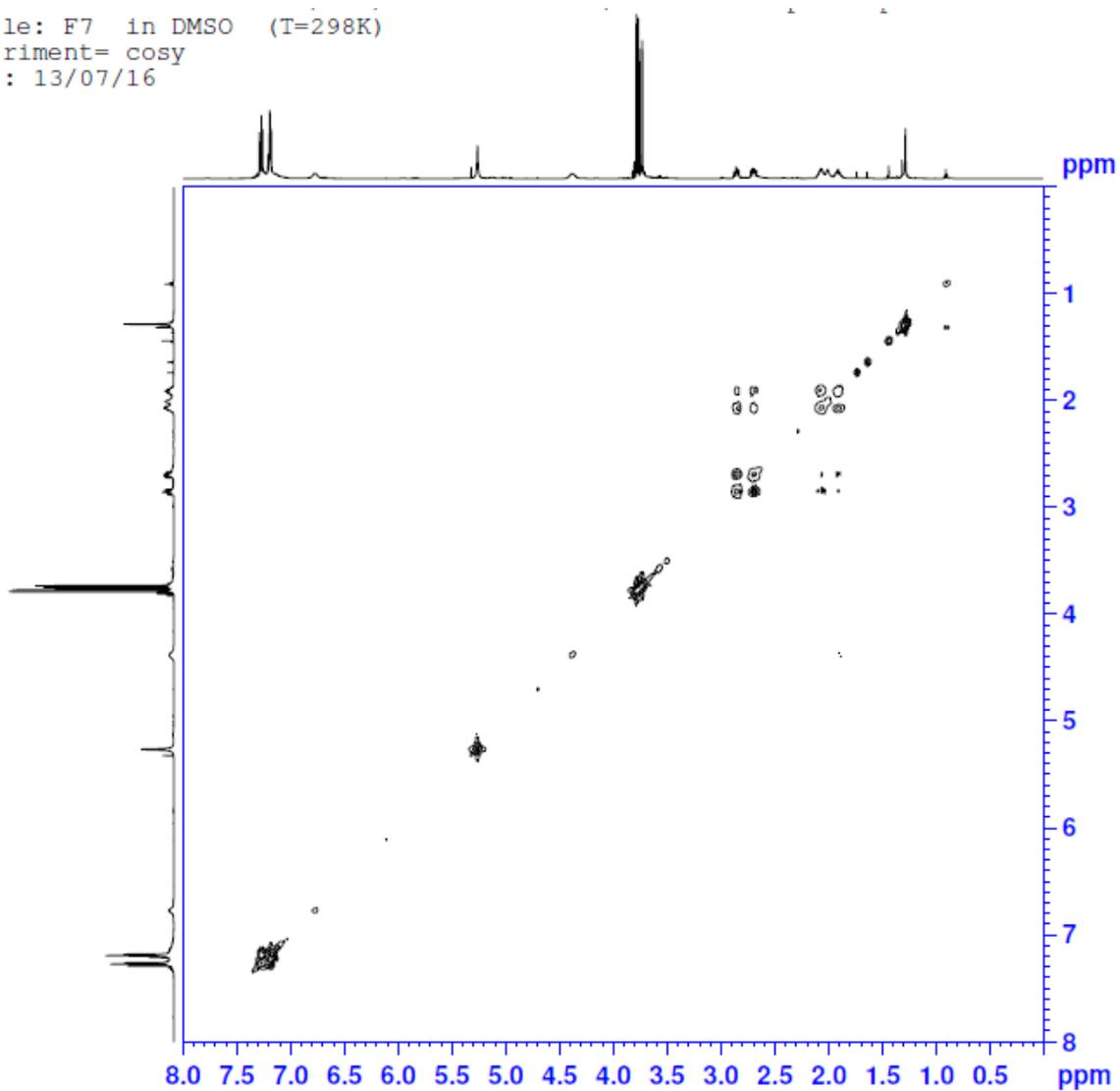


Figura 25. COSY de 3e.

El COSY muestra la relación entre hidrógenos a tres enlaces de distancia. La zona aromática presenta una señal intensa debido a la distancia de tres enlaces entre hidrógenos vecinos. Asimismo, se observa una interacción entre los hidrógenos de C<sub>11</sub> y C<sub>12</sub>.

## ROESY RMN

File: F3 in DMSO (T=298K)  
Experiment: roesy (mt=400ms)  
Date: 13/07/16

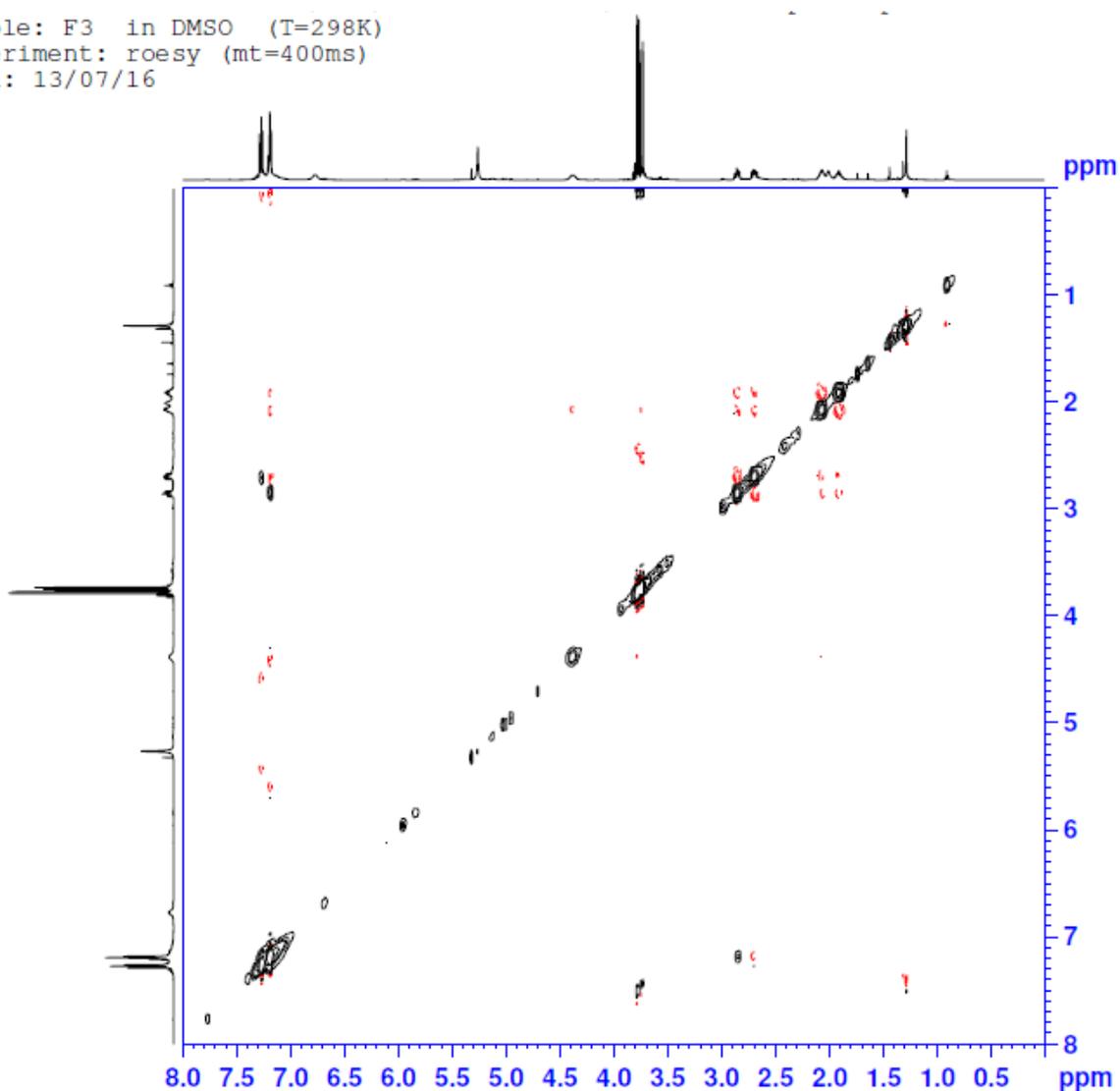


Figura 26. ROESY de 3e.

El ROESY muestra los hidrógenos cercanos en cuanto a proximidad física se refiere. Empezando desde campo bajo, observamos que los hidrógenos aromáticos están próximos a los del C<sub>4</sub>, pero no a los hidrógenos del N<sub>2</sub> y del C<sub>2</sub> como se observaba para **3a**. También se observa una señal que relaciona los hidrógenos de C<sub>11</sub> y C<sub>12</sub>.

### $^{13}\text{C}$ -HSQC RMN

Data: 22/02/13  
Temp: 298k

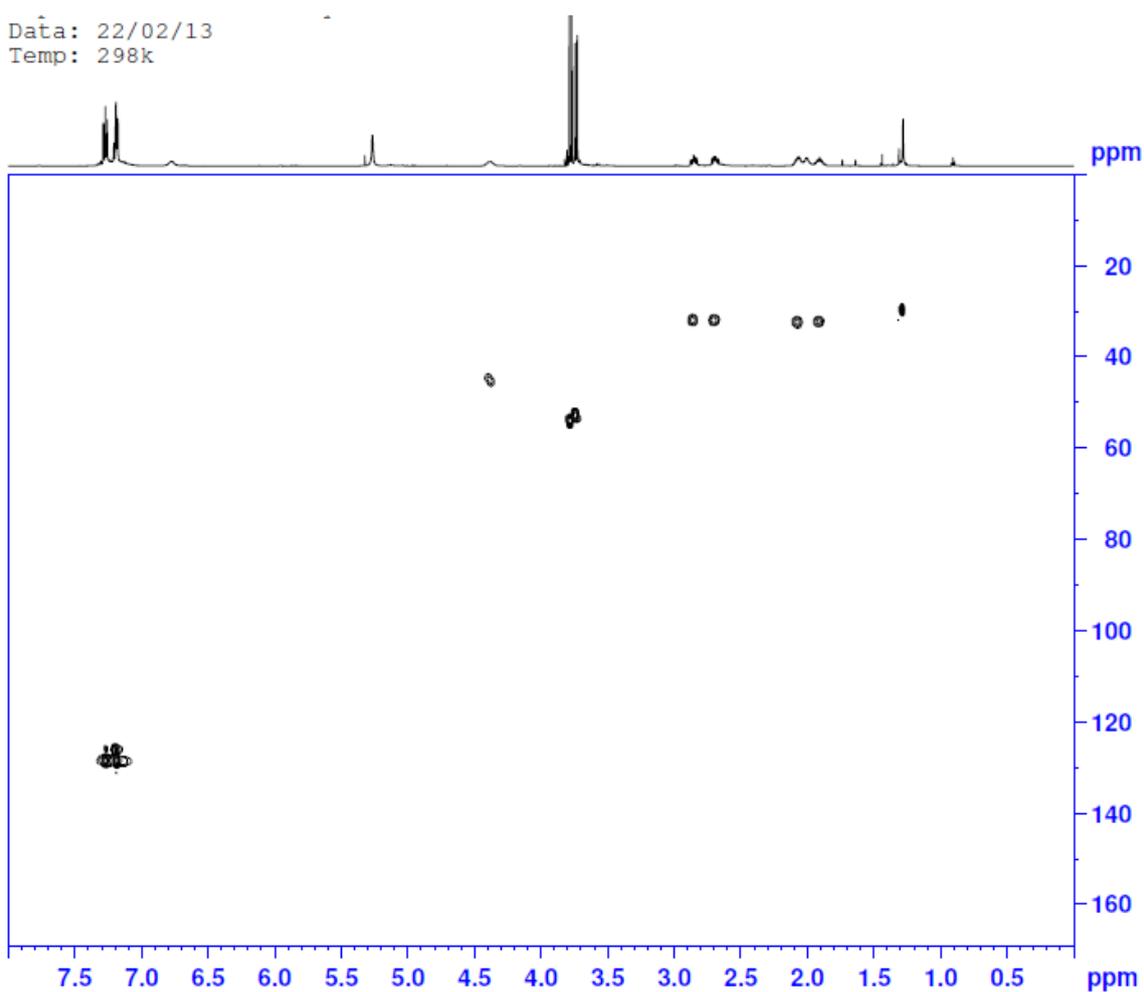


Ilustración 27.  $^{13}\text{C}$ -HSQC de 3e.

En el HSQC podemos observar los enlaces directos entre carbono e hidrógeno. Lo primero de todo es recordar que no se van a observar los hidrógenos unidos a nitrógenos. La señal más sencilla de discernir es la correspondiente a los hidrógenos y carbonos aromáticos, situada en campo bajo. A continuación, la señal de hidrógeno sobre 4.4 ppm se relaciona con la señal del  $\text{C}_2$  de 42 ppm. La siguiente señal en 3.7 ppm de hidrógeno se relaciona con la señal en 54 ppm de los metoxilos, los  $\text{C}_{11}$  y  $\text{C}_{12}$ . El siguiente multiplete en 2.7 ppm corresponde al  $\text{C}_4$  y el posterior en 2 ppm al  $\text{C}_3$ .

### $^{13}\text{C}$ -HMBC RMN

Experiment=  $^{13}\text{C}$ -hmbc  
Data: 13/07/16

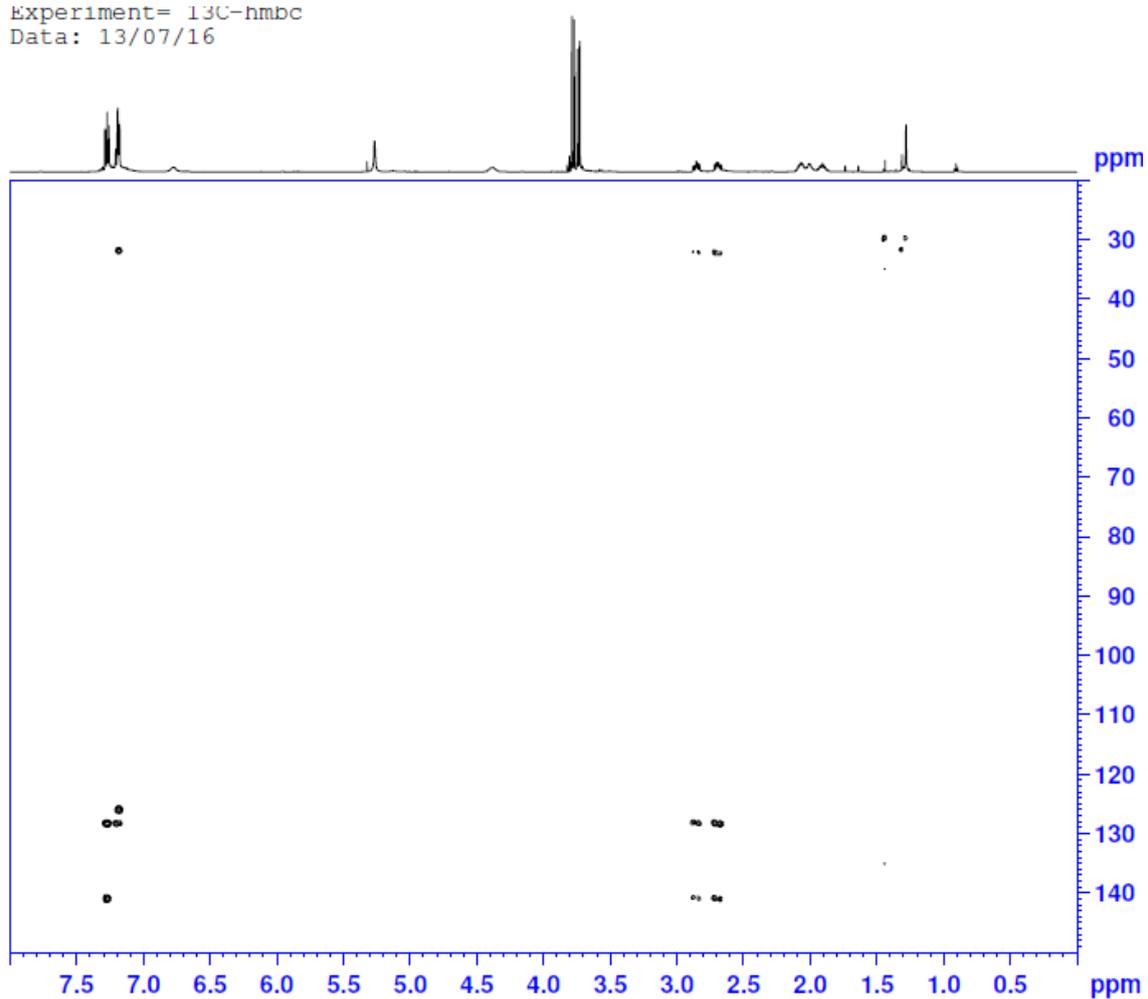
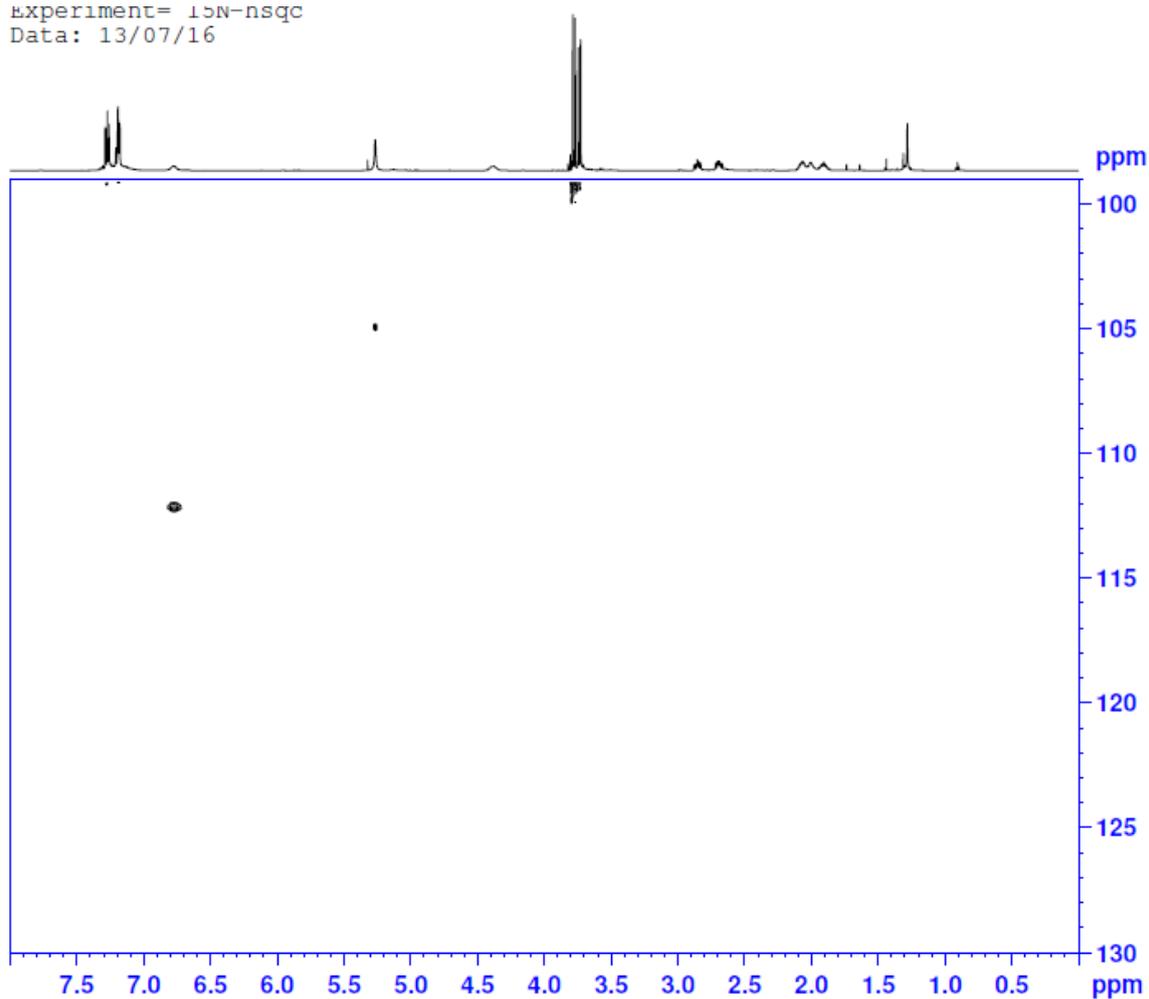


Figura 28.  $^{13}\text{C}$ -HMQC de 3e.

El HMBC muestra los carbonos a tres enlaces de un hidrógeno. Los hidrógenos aromáticos muestran relación con todos los carbonos del mismo anillo además de con el  $\text{C}_4$ . Los hidrógenos de  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$  muestran relación con los carbonos aromáticos y entre ellos.

# <sup>15</sup>N-HSQC RMN

experiment= 15N-hsqc  
Data: 13/07/16



El HSQC nos muestra los hidrógenos directamente enlazados a nitrógenos. La señal sobre 5.3 ppm se corresponde con el N<sub>1</sub> de 105 ppm, mientras que la señal sobre 6.8 ppm se corresponde con el N<sub>2</sub> de 112 ppm

## $^{15}\text{N}$ -HMBC RMN

Experiment= 15N-hmbc  
Data: 13/07/16

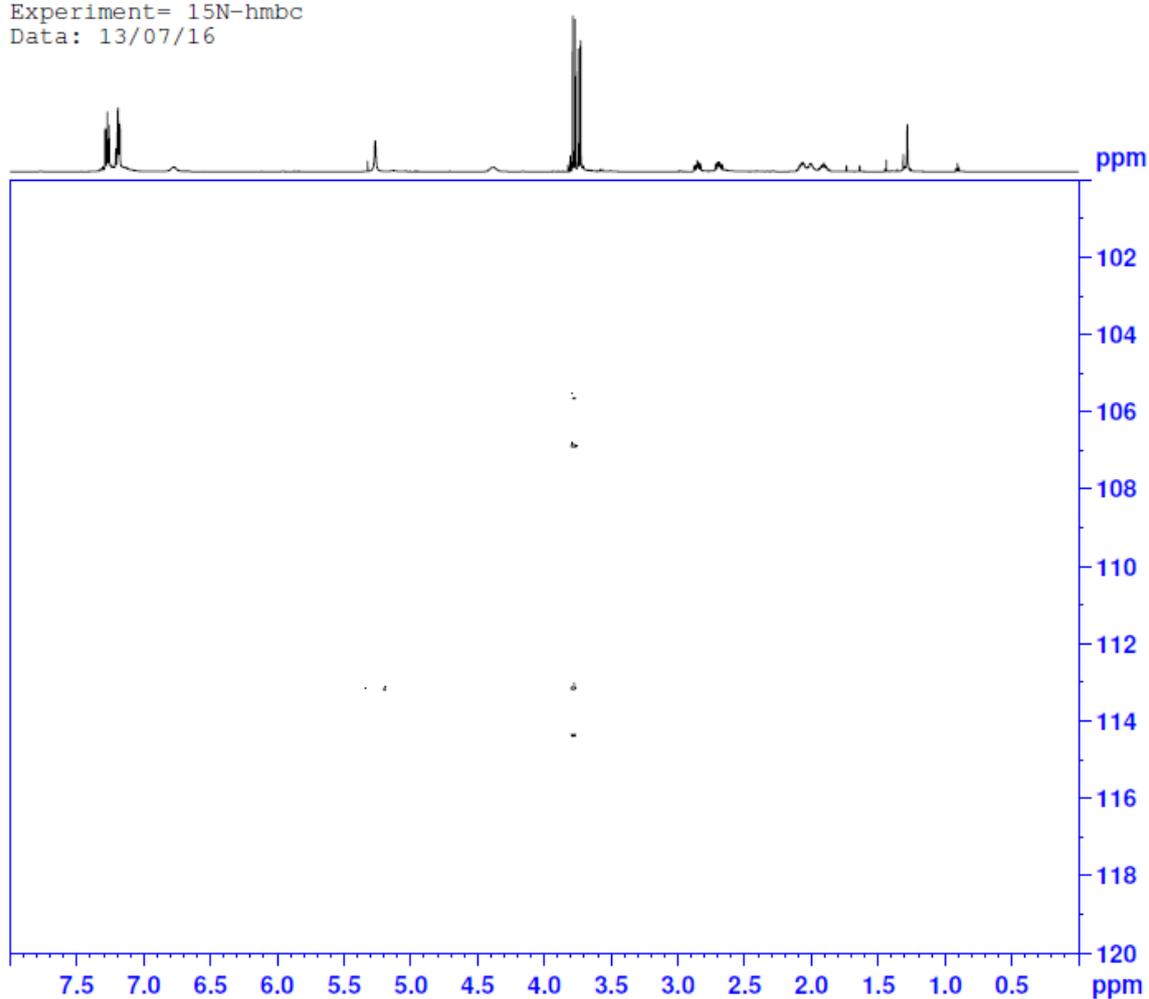


Figura 30.  $^{15}\text{N}$ -HMBC de 3e.

El HMBC muestra hidrógenos a tres enlaces de un nitrógeno. En el espectro se observa una interacción de los hidrógenos de  $\text{N}_1$  con el  $\text{N}_2$ . Además, se observa la interacción de los metoxilos con ambos nitrógenos.

## Espectrometría de masas

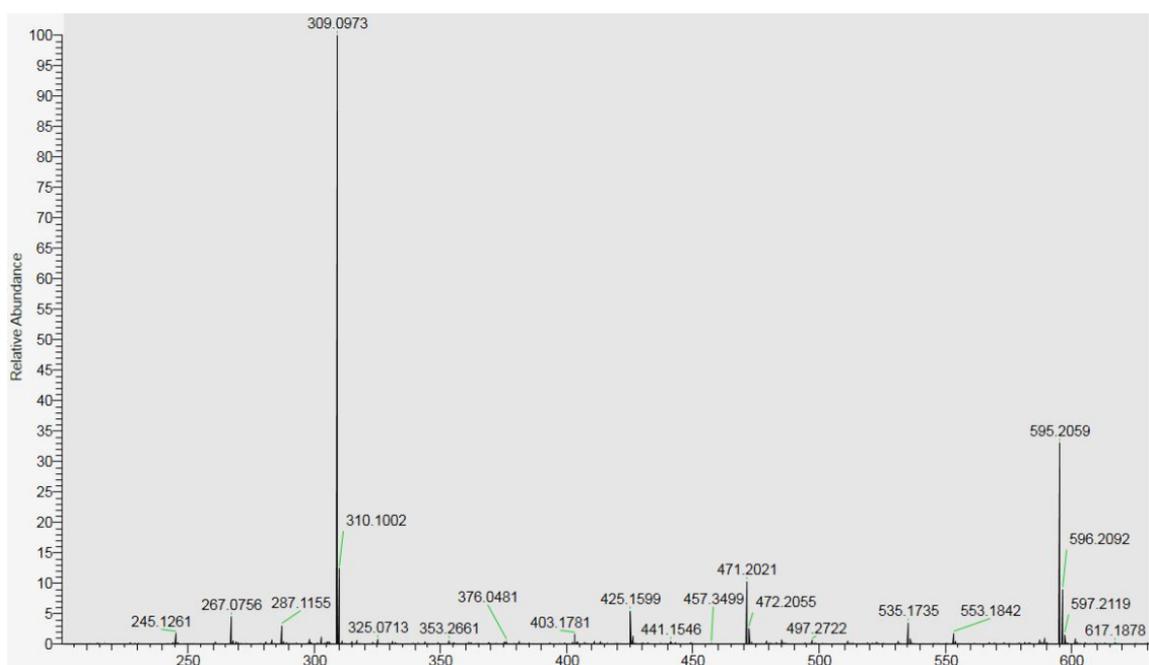


Figura 31. Espectro de masas de 3e.

Se observa una señal a 309.0973, correspondiente al compuesto de interés, y una segunda señal en 595.2059 relativa al dímero del mismo compuesto.