



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE BICICLOS QUIRALES MEDIANTE ORGANOCATALIZADORES
BIFUNCIONALES TIPO TAKEMOTO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. DIEGO ALFONSO CRUZ AGUILAR

TUTOR: DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

México, Cd. Mx., junio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado

Presidente	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Jesús Armando Luján Montelongo	CINVESTAV, IPN
Secretario	Dr. Fernando León Cedeño	Facultad de Química, UNAM



Dr. Marcos Hernández Rodríguez
Tutor



Q. Diego Alfonso Cruz Aguilar
Alumno

Este trabajo se realizó en el Laboratorio 1-2 del edificio A del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Marcos Hernández Rodríguez. Con financiamientos de CONACyT (254014) y DGAPA-UNAM (IN207318). Se agradece al CONACyT por la beca de maestría (609075).

Agradecimientos

A la UNAM, por todas las oportunidades, herramientas, conocimientos y vivencias que me ha otorgado para desarrollarme, tanto académica, como personalmente. Es un honor pertenecer a ti, mi *alma máter*.

A mi tutor, el Dr. Marcos Hernández Rodríguez, por su guía, enseñanzas, consejos, correcciones, los buenos momentos con nuestro grupo y mi reciente afición por los Rubik. Por darme la libertad de explorar mi capacidad científica.

Al CONACyT, por la beca otorgada (609075).

Al personal técnico del Instituto de Química:

A la Q. María de los Ángeles Peña, al M. en C. Héctor Ríos y especialmente a la M. en C. Elizabeth Huerta, por el gran apoyo y conocimientos que me brindaron para que pudiera realizar los estudios de resonancia magnética nuclear.

A la Dra. María del Carmen García, por el apoyo y conocimientos que me brindó para que pudiera efectuar los análisis de MS-DART. Al Dr. Francisco Javier Pérez y al I.Q. Luis Velasco, por los análisis con otras técnicas de espectrometría de masas.

A la QFB. María del Rocío Patiño, por el apoyo y conocimientos que me brindó para que pudiera llevar a cabo los análisis de IR.

A los miembros de mi jurado, que con sus comentarios y observaciones enriquecieron este trabajo.

Con todo mi amor:

A mis padres, por siempre ser un ejemplo para mí, por su apoyo y amor incondicionales, por todo lo que me enseñaron e inculcaron. Todos mis logros son gracias a ustedes.

A Amy, por todo tu amor, apoyo y comprensión. Por mi vida en CMYK.

Presentaciones

XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica (AMQO). Cartel: “*Síntesis orientada a la diversidad estructural de piperidinas quirales*” Mérida, Yucatán (2018).

Simposio del Instituto de Química 2018. Cartel: “*Síntesis orientada a la diversidad estructural de piperidinas quirales*” Ciudad de México, México (2018).

Índice

1. Antecedentes.....	1
2. Hipótesis.....	3
3. Objetivos.....	3
3.1 Objetivo general.....	3
3.2. Objetivos particulares.....	3
4. Resultados y discusión.....	4
4.1 Obtención de las materias primas (β -cetoésteres derivados de piperidina).....	4
4.2 Síntesis de los organocatalizadores.....	4
4.2.1 (<i>N,N</i> -Dimetil)- <i>trans</i> -1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> -diaminociclohexano.....	4
4.2.2 Tioureas.....	6
4.2.3 Escuaramida C.....	7
4.3 Adición de Michael.....	7
4.4 Derivatización del aducto de Michael: Síntesis de heterobiciclos de piperidina.	11
4.4.1 Descomposición del aducto: Retro-Michael.....	11
4.4.2 Protección del aducto de Michael.....	13
4.4.3 Reducción del intermediario protegido.....	13
4.4.4 Lactamización de la amina primaria.....	13
4.4.5 Hidrólisis de los dioxolanos 24b y 25	14
4.4.6 Síntesis de pirazolonas.....	14
4.4.7 Reducción ácida del intermediario clave.....	16
4.4.8 Reducción de la imina 32	16
4.4.9 Cicloadición dipolar [2+3] de la nitrona 22b	17
4.5 Adición de Michael enantioselectiva.....	17
5. Conclusiones.....	18
6. Sección experimental.....	18
6.1 Aspectos generales.....	18
6.2 Síntesis de los β -cetoésteres derivados de piperidina 1b y 1c	19
6.3 Adición de Michael.....	20
6.4 Derivatización del aducto de Michael.....	21
7. Referencias.....	24

Síntesis de bicíclor quirales mediante organocatalizadores bifuncionales tipo Takemoto

1. Antecedentes

La catálisis efectuada por moléculas orgánicas pequeñas es un área de gran interés en química orgánica. Denominada como organocatálisis, ésta nueva forma de promover reacciones se ha convertido rápidamente en uno de los pilares en los que se sustentan la catálisis moderna y la síntesis enantioselectiva.^[1,2]

El acelerado desarrollo que ha tenido la organocatálisis refleja su utilidad y ventajas. Entre sus características destacan: condiciones de reacción suaves, catalizadores fáciles de sintetizar y manipular, buena tolerancia de grupos funcionales, estabilidad al aire y humedad. Más importante aún, sus diferentes mecanismos de activación pueden actuar de manera cooperativa, incluso simultáneamente. Tienen, además, la capacidad de reconocer múltiples puntos en los sustratos. Esta última, es una característica que comparten con las enzimas.^[2-4]

La activación vía enlace de hidrógeno es central en catálisis biológica y una de las más importantes en organocatálisis, teniendo un papel fundamental en la promoción de una variedad de importantes transformaciones, incluyendo procesos pericíclicos,

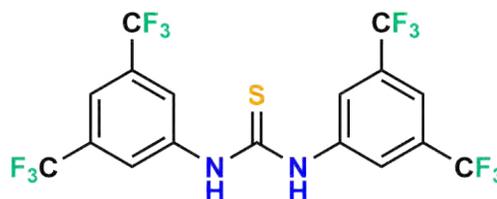


Figura 1. Tiourea de Schreiner.

reacciones de sustitución y adiciones a enlaces C=C y C=X.^[2,5] La comprensión del tremendo potencial que ofrece la activación por enlace de hidrógeno, ha estimulado el rápido desarrollo y aplicación de un gran número de organocatalizadores cimentados en dicho modo de activación.^[5]

Los primeros catalizadores donadores de enlace de hidrógeno consistieron en moléculas simétricas,^[6-8] siendo la tiourea de Schreiner el ejemplo más representativo (Figura 1).^[7] El éxito que obtuvieron condujo a la inclusión de esqueletos quirales en catalizadores subsecuentes, logrando transferir información estereoquímica en los productos formados.^[9-16] Posteriormente, siguiendo las observaciones realizadas en catálisis con metales,^[17,18] el grupo de Takemoto hizo una de las contribuciones más significativas del área al reportar los primeros organocatalizadores bifuncionales, que activan tanto al electrófilo como al nucleófilo y los posicionan en proximidad uno del otro, consiguiendo rendimientos mayores, mejor estereoselectividad y condiciones de reacción más suaves.^[4,19,20] En este caso emplea enlaces de hidrógeno para la activación de electrófilos y una amina terciaria para activar pro-nucleófilos (Figura 2).

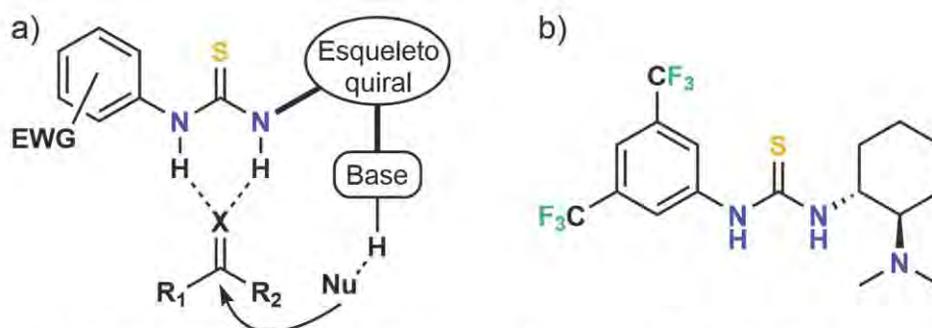
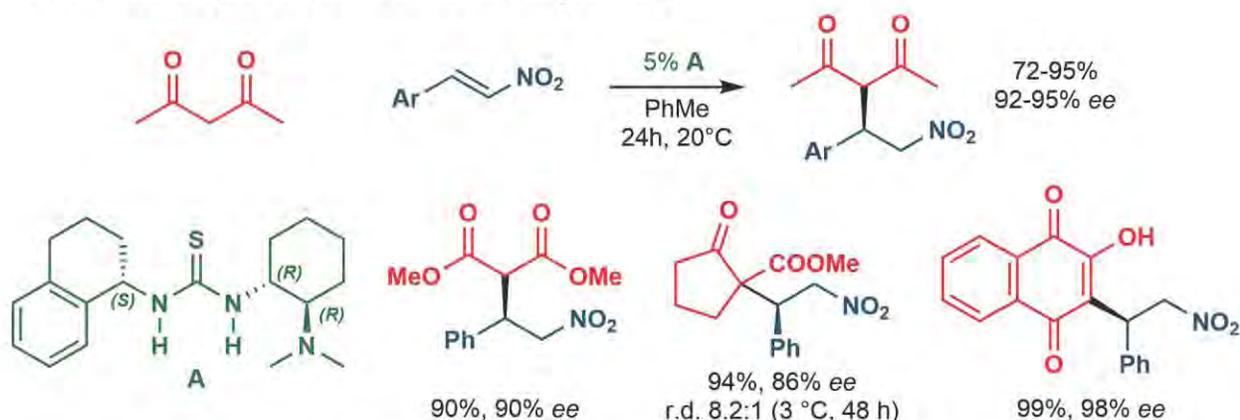


Figura 2. a) Activación dual de un catalizador bifuncional. b) Tiourea de Takemoto.

Existe un gran número de ejemplos en los que se utilizan con éxito organocatalizadores bifuncionales, tanto en reacciones modelo como en síntesis totales.^[21-25] Entre las reacciones con mayor potencial destaca la adición conjugada o de Michael, ya que es una de las transformaciones más útiles dada su capacidad para construir estructuras enantioenriquecidas, con un alto grado de funcionalización.^[23,26-32] El uso de nitroalquenos como aceptores de Michael es particularmente atractivo, pues el grupo nitro ofrece dos ventajas notables: es el mejor grupo electroattractor para adiciones conjugadas y ha sido denominado como un “camaleón sintético” debido a su capacidad para transformarse fácilmente en diversos grupos funcionales.^[26,33]

Con base en un diseño para maximizar interacciones CH \cdots π , en nuestro grupo de investigación se estudió el desempeño de la tiourea bifuncional **A** en reacciones de Michael, obteniendo muy buenos resultados. (Esquema 1).^[34,35]



Esquema 1. Adiciones de Michael promovidas por el catalizador bifuncional **A**.

Por otra parte, los heterociclos de nitrógeno representan el componente estructural más significativo de fármacos y productos naturales; casi dos tercios de los fármacos autorizados por la FDA (*Food and Drug Administration: Administración de alimentos y fármacos de EU*) presentan algún sistema anular con nitrógeno.^[36] Entre los ciclos de nitrógeno destaca la piperidina, al ser utilizada en alrededor de 12,000 derivados durante la última década del

siglo pasado, ya sea en estudios clínicos o preclínicos.^[37] Adicionalmente, es el heterociclo con mayor presencia en los fármacos autorizados por la misma agencia (7.3% hasta 2014).^[36] Esta importancia ha atraído la atención de la comunidad sintética desde hace algunos años, pues su amplio uso hace necesario el diseño de nuevas y mejores rutas sintéticas, que tengan como objetivo la obtención de compuestos heterocíclicos estructuralmente más complejos, procurando una mayor estereoselectividad.^[38,39]

Para el presente proyecto, con el propósito de aprovechar la selectividad generada por el catalizador **A**, se sintetizaron heterociclos de piperidina estructuralmente diversos a partir de un intermediario común, cuya estereoquímica fue definida durante su formación en una adición de Michael organocatalítica entre un β -cetoéster y β -nitroestireno. Los grupos funcionales del intermediario clave, el aducto de Michael, se transformaron de tal forma que pudieron formarse los heterociclos deseados. Así mismo, se aprovechó la estereoquímica impartida por el catalizador, para generar estereoselectivamente nuevos centros estereogénicos por medio del control de sustrato.

2. Hipótesis

Si los grupos funcionales presentes en el producto de adición de Michael entre β -nitroestireno y un β -cetoéster, particularmente los grupos nitro, cetona y éster, pueden ser selectivamente transformados de diversas maneras, se podrán obtener varios heterociclos con diferencias estructurales a partir de un único intermediario común. Si, además, la reacción de adición se lleva a cabo de manera estereoselectiva, la estereoquímica generada en el aducto dirigirá la formación estereocontrolada de nuevos centros estereogénicos.

3. Objetivos

3.1 *Objetivo general*

Demostrar la utilidad del producto de adición de Michael, entre el β -nitroestireno y un β -cetoéster derivado de piperidina, como un intermediario común a una diversidad de estructuras con mayor complejidad y número de estereocentros.

3.2 *Objetivos particulares*

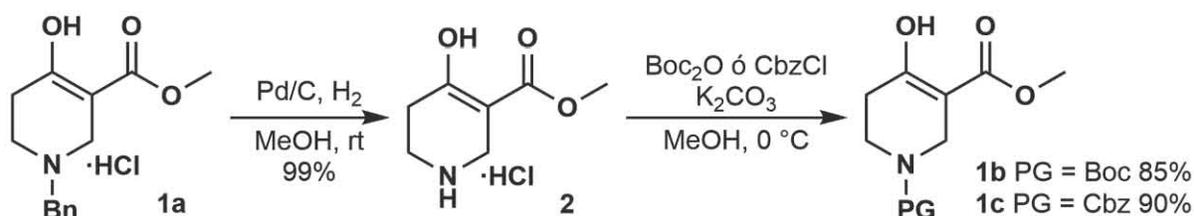
- Obtener las materias primas requeridas para la adición de Michael.
- Sintetizar los organocatalizadores bifuncionales requeridos.
- Optimizar el rendimiento y la estereoselectividad de la adición de Michael organocatalítica.

- Sintetizar el producto de adición a escala de gramos.
- Aprovechar los grupos funcionales presentes en el aducto de Michael para generar diversidad estructural en los productos.

4. Resultados y discusión

4.1 Obtención de las materias primas (β -cetoésteres derivados de piperidina)

Partiendo del β -cetoéster **1a**, comercialmente disponible, se sintetizaron los carbamatos **1b** y **1c** (Esquema 2). Los tres sustratos se probaron en la adición de Michael.

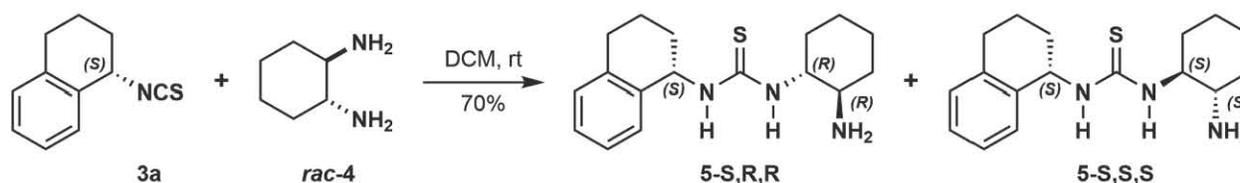


Esquema 2. Síntesis de los nucleófilos β -dicarbonílicos.

4.2 Síntesis de los organocatalizadores

4.2.1 (*N,N*-Dimetil)-*trans*-1*R*,2*R*-diaminociclohexano

La mezcla racémica de *trans*-1,2-diaminociclohexano **4** (DACH), fue resuelta según la técnica reportada por Larrow.^[40] La pureza enantiomérica de la sal obtenida se determinó mediante RMN de ¹³C, utilizando el isotiocianato de la 1*S*-aminotetralina **3** como agente derivatizante quiral (CDA: *Chiral Derivatizing Agent*. Esquema 3).



Esquema 3. Formación de tioureas diastereoméricas.

Las tioureas diastereoméricas formadas presentan una conformación preferencial en torno al enlace C₁-N₂, esto debido al efecto de tensión alílica generada por el enlace C(S)-N₂. Este efecto provoca que el enlace C₁-H sea *syn* periplanar al enlace N₂-C(S).^[41] En diferentes análisis de (tio)ureas, tanto bifuncionales como simétricas, se ha observado que la conformación *EZ* de los enlaces tioamida predomina ligeramente.^[41,42] En esta conformación existe un enlace de hidrógeno intramolecular entre el N básico del DACH y el H₂, por lo que el fragmento de ciclohexano tiende a estar en conformación *E*^[42] (Figura 3). De esta manera, el anillo aromático ejerce un efecto anisotrópico diferente en cada diastereómero.

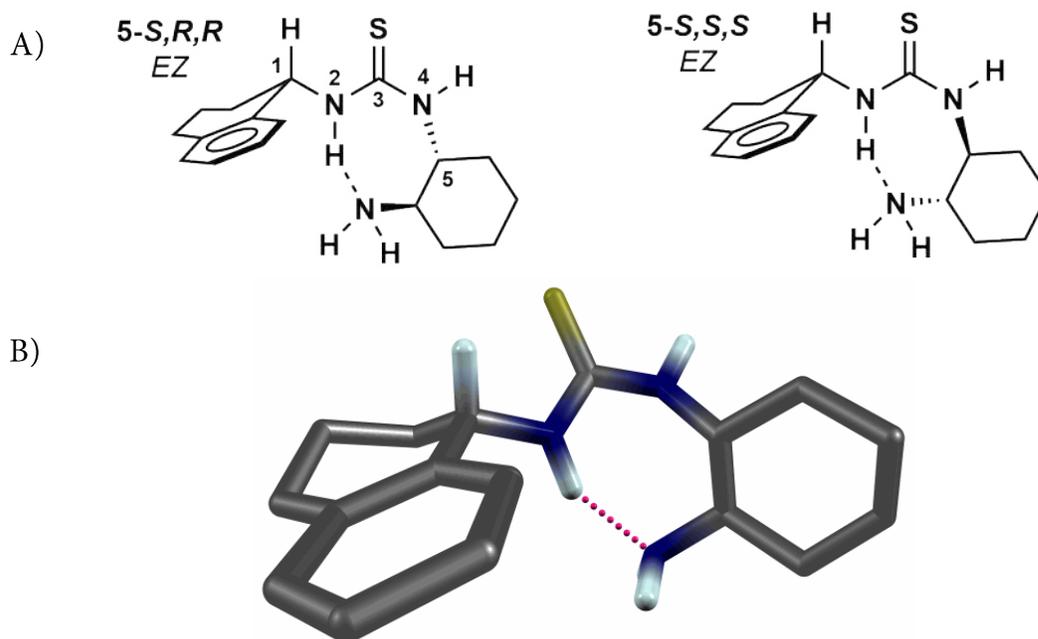


Figura 3. A) Conformación más estable de las tioureas diastereómeras. B) Estructura 3D del diastereómero *S,R,R* en conformación *EZ*.

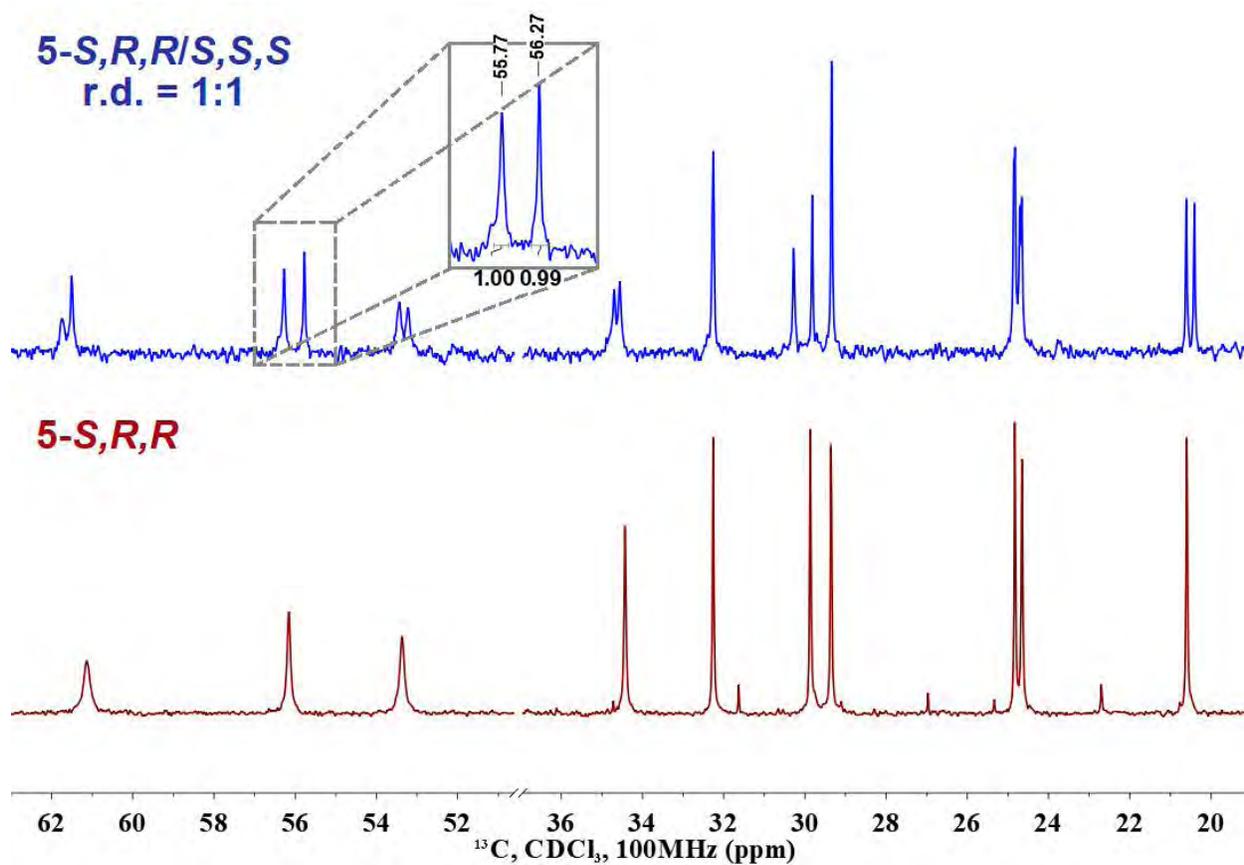
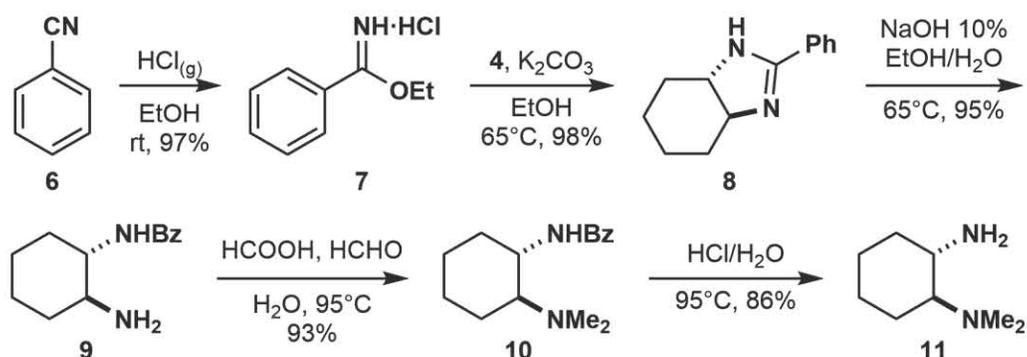


Figura 4. Comparación de los espectros de RMN ^{13}C de la tiourea 5 (Acercamiento a región alifática). Arriba, azul: Mezcla diastereomérica. Abajo, rojo: diastereómero *S,R,R* puro.

Una conformación mayoritaria genera un ambiente quiral y magnético más controlado, causando que la diferencia entre los desplazamientos químicos para el mismo carbono de cada diastereómero sea mayor.^[43] En la Figura 4, se puede observar que el ambiente quiral generado es adecuado para diferenciar ambos diastereómeros por su desplazamiento químico, y poder así concluir que el DACH fue resuelto correctamente.

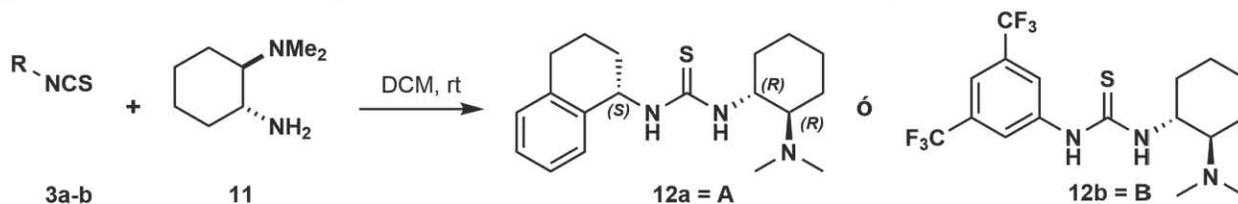
El DACH **4**, enantiopuro o racémico, se utilizó para obtener el (*N,N*-dimetil)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (DMDACH) siguiendo el procedimiento de Suez^[44]. Este consiste en hacer reaccionar al benzimidato de etilo **7** con el DACH **4** para formar el dihidroimidazol **8**, que tras ser hidrolizado en medio básico genera el DACH benzoil-monoprotegido **9**. La amina libre se metila en condiciones de Eschweiler-Clarke generando la amina terciaria **10**. Finalmente, este último intermediario se hidroliza en presencia de ácido clorhídrico concentrado, produciendo el DMDACH **11** (Esquema 4). Pese a que se requieren varios pasos, la síntesis es sencilla, no requiere purificaciones en pasos intermedios y los rendimientos son excelentes.



Esquema 4. Obtención del DMDACH **11**.

4.2.2 Tioureas

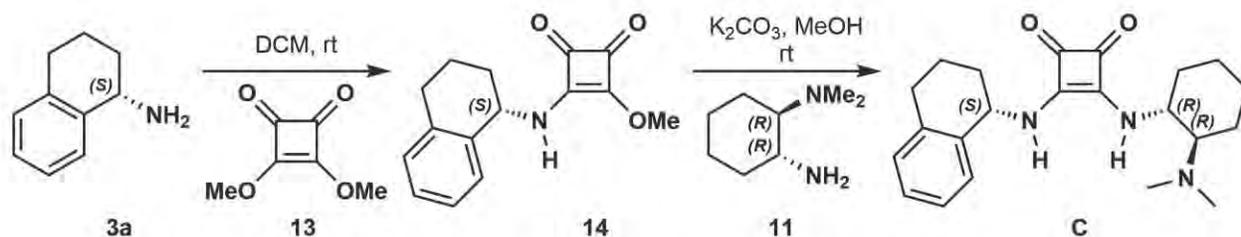
Utilizando el DMDACH **11**, se sintetizaron dos tioureas diferentes: **A** y Takemoto **B** (*R,R* y racémico; este último para formar estándares racémicos.) (Esquema 5).



Esquema 5. Tioureas sintetizadas.

4.2.3 Escuaramida C

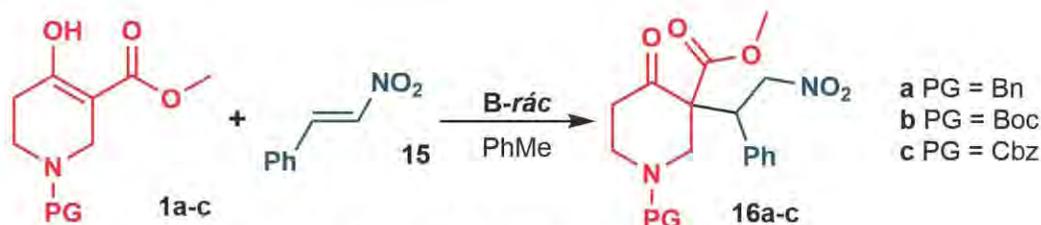
Desde hace tiempo se sabe que la acidez del catalizador repercute directamente en su efectividad.^[6,45,46] Por otra parte, las escuaramidas han sido reconocidas como excelentes catalizadores, pues gracias a su pseudoaromaticidad, son más ácidas y presentan asociaciones más fuertes.^[47] Teniendo en cuenta lo anterior, se sintetizó la escuaramida C, análoga a la tiourea A (Esquema 6).^[48]



Esquema 6. Formación de la escuaramida C, análoga a la tiourea A.

4.3 Adición de Michael

Se decidió comenzar el estudio de esta reacción formando el producto racémico (Esquema 7), mismo que fue utilizado en las subsecuentes reacciones.



Esquema 7. Adición de Michael.

En los primeros intentos para obtener el producto de adición **16b**, se utilizó trietilamina (TEA) como catalizador básico (experimentos 1-3, Tabla 1). La reacción no se llevó a cabo, ni siquiera al utilizar tiourea de Schreiner (catalizador **D**) como cocatalizador. Al disminuir la temperatura a 0 °C se logró apreciar la formación de una mínima cantidad del producto en TLC. El producto se logró obtener al utilizar el catalizador de Takemoto **B** racémico, con un 49% de rendimiento y una relación diastereomérica (r.d.) igual 91:9 (experimento 4). Lo anterior demuestra la efectividad de un catalizador bifuncional, al necesitar la activación simultánea de nucleófilo y electrófilo para llevar a cabo la reacción.

Tabla 1. Exploración de las condiciones de reacción para la obtención del aducto de Michael racémico.

Exp.	Cat.	%Cat.	%	r.d.
1	TEA	1	N.R. ^a	-
2	TEA / D ^b	1 / 30	N.R.	-
3	TEA / D ^b	1 / 30	Trazas ^c	-
4 ^d	B-rac ^e	12.5	49 ^f	91:9

Las reacciones se llevaron a cabo con 1 equiv. (0.2 mmol) del nucleófilo **1b** y 1 equiv. de nitroestireno en tolueno seco (0.5 M) a temperatura ambiente por 24 h. ^a La reacción no procede. ^b Tiourea de Schreiner. ^c Reacción a 0°C. ^d Concentración igual a 0.3 M. ^e Tiourea de Takemoto racémica. ^f Rendimiento tras purificación.

Una vez caracterizado el producto de adición, se procedió a optimizar la reacción, con el propósito de generar mejores rendimientos, una mayor diastereoselectividad y utilizar una menor carga catalítica. Comenzando con la evaluación de dicha carga (Tabla 2, experimentos 1–4) se notó que al utilizar una mayor cantidad de catalizador disminuye el rendimiento, la selectividad y aumenta la formación de subproductos, por lo que el mejor resultado se logra al emplear 5% de carga catalítica. En todos los casos, después de 22 h de reacción aún se observaba materia prima. Por otra parte, conforme aumentaba el tiempo de reacción se incrementaba la formación de subproductos. Por tal razón, se realizó un análisis multivariante para valorar los efectos de la concentración, la carga catalítica y el tiempo de reacción, así como la combinación de los tres (experimentos 5-12). En general, a mayores tiempos de reacción, concentración y carga catalítica, tanto los rendimientos como la estereoselectividad disminuyen, a la vez que se incrementa la formación de subproductos. Aparentemente, el catalizador provoca una ligera descomposición de la materia prima y el producto.

El tiempo de reacción es el factor más determinante para el rendimiento, mientras que la selectividad se ve mayormente afectada por la carga catalítica. Cabe mencionar que la reacción es reversible bajo las condiciones de reacción; esto fue probado al colocar el diastereómero mayoritario puro en presencia del catalizador (5%). Después de 18 h en agitación, se detectó por RMN ¹H la formación de un 5% del nucleófilo **1b** y un 4% del diastereómero minoritario.

Tabla 2. Optimización de las condiciones de reacción para la adición de Michael.

Exp .	Producto	Tiempo (h)	Conc. (M)	%Cat. (B-rac.)	%	r.d.
1	16b	22	0.5	25	64	62:38
2	16b	22	0.5	20	70	86:14
3	16b	22	0.5	10	70	92:8
4	16b	22	0.5	5	80	92:8
5	16b	30	1→0.5 ^a	3	68	93:7
6	16b	30	0.5	3	71	92:8
7	16b	30	1→0.5 ^a	1	76	96:4
8	16b	30	0.5	1	81	96:4
9	16b	6	0.5	1	96	96:4
10	16b	6	1.0	1	93	96:4
11	16b	6	1→0.8 ^a	3	85	96:4
12	16b	6	0.5	3	81	95:5
13	16a	6	0.5	1	40 ^{b, c}	93:7
14	16c	3	0.5	1	97	96:4

Las reacciones se llevaron a cabo con 1 equiv. (0.2 mmol) del nucleófilo y 1 equiv. de nitroestireno en tolueno seco a temperatura ambiente. Rendimientos y selectividad determinados mediante ¹H NMR.
^a La mezcla de reacción (1M) fue diluida debido a que solidificó por la precipitación del producto.
^b Rendimiento tras purificación. ^c Se recuperó 48% de materia prima.

El mejor resultado se obtuvo al utilizar 1% del catalizador y una concentración 0.5 M (experimento 9). Estas mismas condiciones se utilizaron con los nucleófilos **1a** y **1c**; el primero mostró una menor reactividad al formar tan solo el 40% del producto esperado, con r.d. 93:7 (experimento 13); mientras que el segundo reaccionó según lo previsto, generando el 97% del aducto **16c** con r.d. de 96:4 (experimento 14).

Una vez optimizada la reacción de adición, se procedió a escalarla a gramos de producto, esperando obtener los mismos resultados. Sin embargo, al usar las condiciones optimizadas, el rendimiento obtenido fue mucho menor (Tabla 3, experimento 1), incluso con mayores tiempos de reacción (experimentos 2-3), por lo que se debieron reajustar los parámetros de la reacción.

Tabla 3. Ajuste de las condiciones de reacción para la adición de Michael a mayor escala.

Exp.	Producto	Escala (g) ^a	Tiempo (h)	Conc. (M)	%Cat. (B-rac.)	%
1	16b	1.20	6	0.5	1	<10 ^b
2	16b	1.20	24	0.5	1	<25 ^b
3	16b	1.20	96	0.5	1	66
4	16b	0.85	24	1.0	1	<20 ^b
5	16b	0.85	24	1.0	2.5	76
6	16b	0.85	0.25 ^c	2.0 ^c	2.5	82
7	16b	0.85	0.25	2.0	5	91 (96:4) ^d
8	16c	0.93	0.25	2.0	2.5	85
9	16c	1.00	0.25	1.5	2.5	79
10	16c	2.80	1 ^d	2.0 ^d	2.5	93 (96:4) ^d

Las reacciones se efectuaron en tolueno seco, con 1 equiv. del nucleófilo y 1 equiv. de nitroestireno a temperatura ambiente. Rendimiento de producto aislado.

^a Referente al producto. ^b Estimación cualitativa por TLC; se dejó continuar la reacción. ^c Precipita una gran cantidad de producto, solidificándose la mezcla de reacción. ^d Relación diastereomérica.

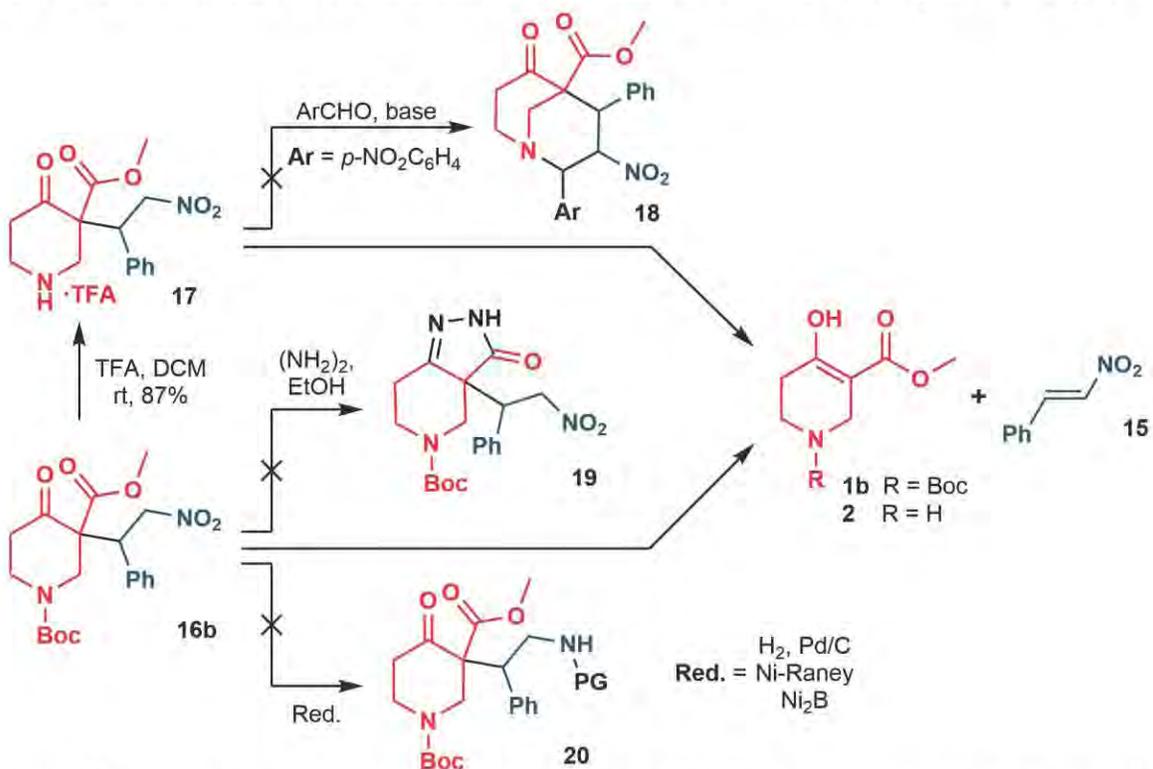
^e Se utilizó una mezcla 1:3 CHCl₃/Tolueno como disolvente.

Los resultados de la Tabla 3 muestran el diferente comportamiento de la reacción en escala superior a 1 g de producto (experimentos 1–3). Al disminuir ligeramente la cantidad a 0.85 g se encontraron resultados semejantes (experimentos 4–7). Puede observarse que, aunque una carga catalítica de 1% es suficiente para que la reacción proceda eficientemente a pequeña escala, el catalizador parece ser menos activo a una escala superior, por lo que para producir una mayor cantidad de producto es necesario al menos 2.5% del catalizador. También puede apreciarse que la actividad del catalizador depende notablemente de la concentración, aumentando el rendimiento al incrementarse la concentración. Ambos aductos, **16b** y **16c**, son considerablemente insolubles en tolueno, por lo que a concentración igual o mayor a 1M precipitan, al grado de solidificar la mezcla de reacción (experimentos 6-9). Al observar que, al usar una carga catalítica de 2.5% los rendimientos no superaron el 85%, se pensó en la posibilidad de que la mezcla de reacción solidificara antes de completarse la reacción. Por tanto, se empleó una mezcla de cloroformo/tolueno como disolvente, aumentando la solubilidad del producto. De esta forma se logró un 93% de producto aislado, a una escala considerable de 2.8 g y con una excelente diastereoselectividad igual a 96:4 (experimento 10).

4.4 Derivatización del aducto de Michael: Síntesis de heterobiciclos de piperidina.

4.4.1 Descomposición del aducto: Retro-Michael

Las primeras aproximaciones hacia la derivatización del aducto consistieron en tres diferentes transformaciones: 1) liberar la amina secundaria para formar **17**, la cual reaccionaría con un aldehído para generar el biciclo **18** mediante una reacción nitro-Mannich; 2) ciclación con hidracina para formar la pirazolona **19** y 3) la reducción del grupo nitro (Esquema 8). Sin embargo, en los tres casos se observó la descomposición del sustrato vía una reacción retro-Michael, obteniendo los materiales de partida **1b** y **15**.

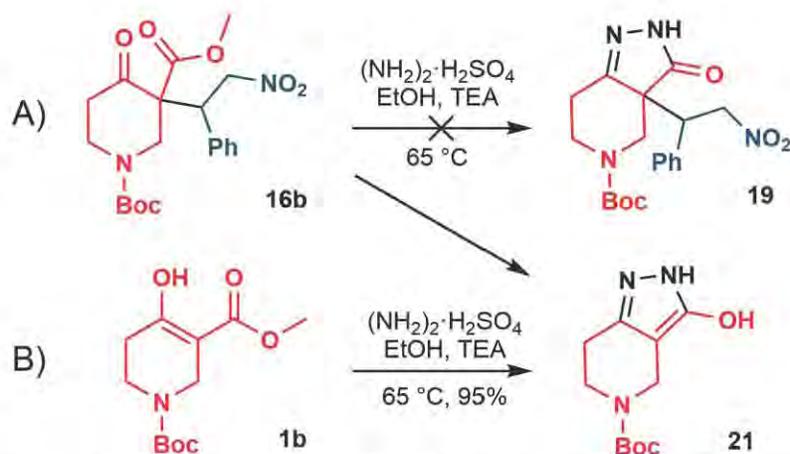


Esquema 8. Primeros intentos para derivatizar el producto de adición y su descomposición vía retro-Michael.

En el caso de la ciclación vía nitro-Mannich para obtener el biciclo **18**, se intentaron diversas condiciones (temperatura ambiente o calentamiento, uso de desecantes); bases (KOH, TEA) y disolventes (DCM, piridina, tolueno, metanol). Sin embargo, aún en ausencia de base^[49] o al estar presente el catalizador de Takemoto,^[50] la reacción no procedió o bien, se llevó a cabo la descomposición.

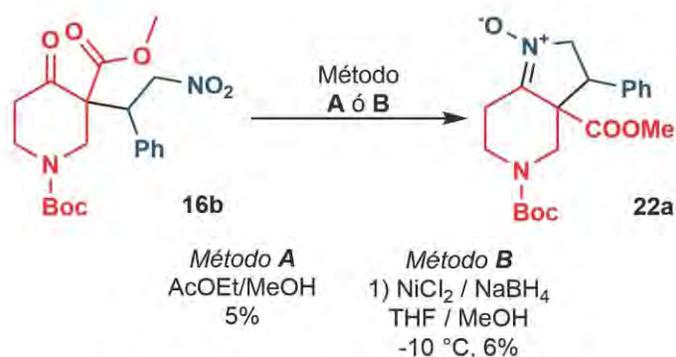
Al probar la ciclación con hidracina para obtener la pirazolona **19**, se observó, además de un número importante de subproductos y la descomposición del aducto, la formación de un 15% de la tetrahidropirazolopiridina **21**. Se buscaron mejores condiciones para la obtención de este último biciclo a partir del β-cetoéster **1b**, logrando una transformación cuantitativa.

Estas condiciones se utilizaron para la pirazolona **19**, sin embargo, no se logró su obtención (Esquema 9).



Esquema 9. A) La ciclación para formar la pirazolona **19** no procede, se obtiene una pequeña cantidad del pirazol **21**. B) Obtención de **21** a partir de **1b**.

Por otra parte, se probó la reducción del grupo nitro con tres diferentes reductores: Ni-Raney/ H_2 , boruro de níquel (Ni_2B)^[51] y Pd/C con atmósfera de hidrógeno; ninguno generó el producto deseado. El primer reductor causó descomposición vía retro-Michael, mientras que los últimos dos generaron una mínima cantidad (<5%) de un producto que posteriormente fue identificado como la nitrona **22a** (Esquema 10). Al usar Pd/C se puede recuperar **16b**; en cambio, con Ni_2B se obtienen diversos subproductos que no fueron visibles bajo luz UV en TLC. No se intentó aislarlos.



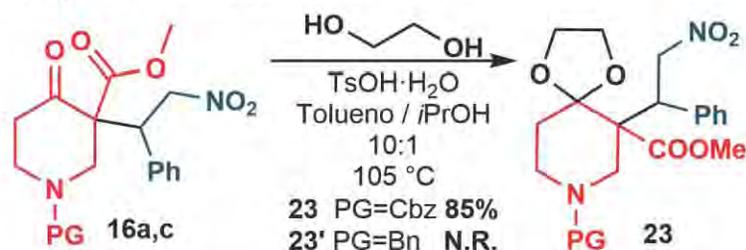
Esquema 10. Formación de la nitrona **22a**.

El Ni-Ra está descrito como un reactivo alcalino;^[51,52] considerando además, las otras condiciones bajo las cuales se había intentado transformar el aducto de Michael, se llegó a la conclusión de que los intermediarios clave **16** son inestables en medios básicos y que, probablemente, la pirazolona **19** ni siquiera tuvo oportunidad de formarse. Hasta donde se sabe, este problema no ha sido encontrado en otros aductos de Michael.

Dos soluciones se plantearon para sortear la descomposición debida a la reacción de retro-Michael: (1) disminuir la estabilidad del enolato, que actúa como grupo saliente, protegiendo el carbonilo de la cetona y (2) realizar la reducción del nitro en medio ácido.

4.4.2 Protección del aducto de Michael

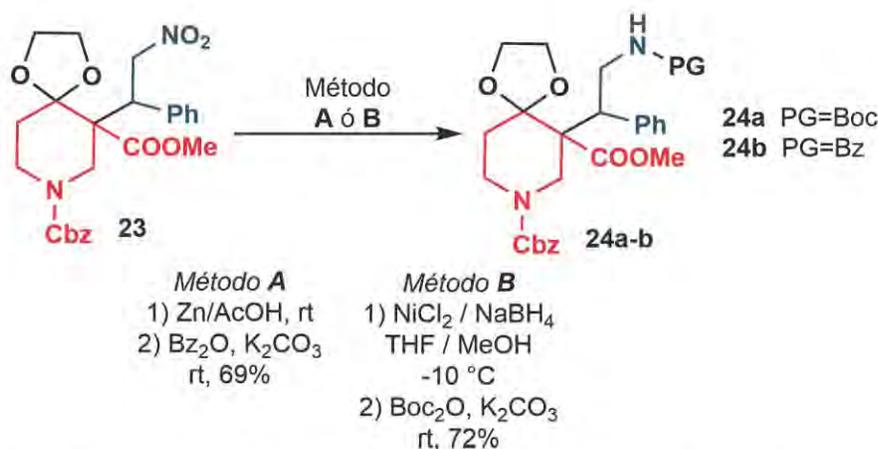
Se decidió proteger el grupo cetona formando un cetal cíclico. Al ser necesarias condiciones ácidas y alta temperatura, se empleó el aducto protegido con Cbz **16c** (Esquema 11). Cabe mencionar que, empleando la materia prima con *N*-bencilo **16a** no se formó el acetal, pues el nitrógeno es básico y no permite la catálisis ácida.



Esquema 11. Protección de la cetona del aducto de Michael mediante la formación de un dioxolano.

4.4.3 Reducción del intermediario protegido

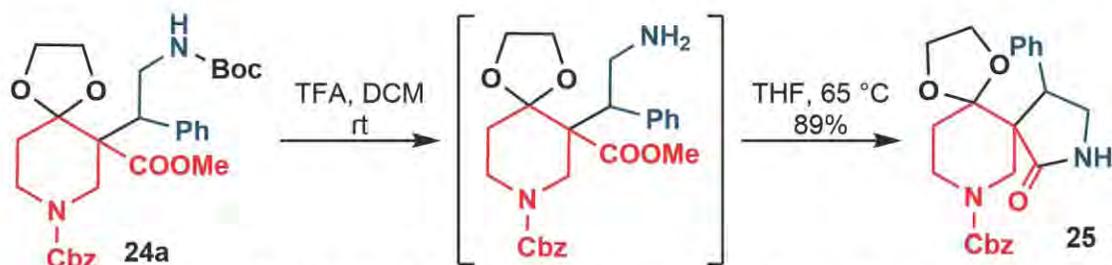
El grupo nitro del producto protegido se redujo exitosamente con dos diferentes reductores: Ni₂B^[51] y Zn/AcOH. La amina primaria generada se protegió en el mismo medio de reacción para facilitar su aislamiento y caracterización (Esquema 12).



Esquema 12. Reducción del nitro hasta la amina primaria y su subsecuente protección.

4.4.4 Lactamización de la amina primaria

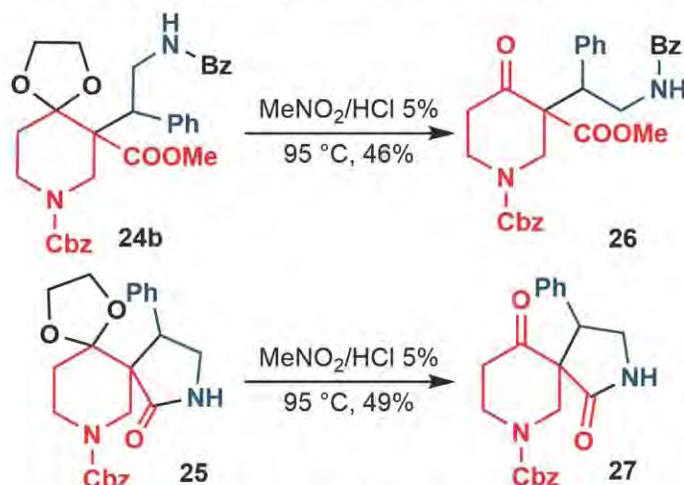
El carbamato **24a** fue fácilmente desprotegida con TFA y mediante calentamiento se llevó a cabo la formación de la espiro-γ-lactama protegida **25** (Esquema 13).



Esquema 13. Ciclación de la amina primaria para obtener la espirolactama 19.

4.4.5 Hidrólisis de los dioxolanos **24b** y **25**

A diferencia de la reacción de protección del carbonilo, la transformación inversa resultó problemática, siendo necesarios muchos experimentos para poder liberar el carbonilo. Se probaron diversos métodos reportados: condiciones ácidas de Brønsted^[53–58] o de Lewis,^[59,60] así como neutras óxido-reducción,^[61–63] todas sin éxito. Después de varios intentos se consiguió realizar la desprotección, aunque en rendimientos moderados (Esquema 14). El cetal resultó ser sumamente estable, además de que ambos sustratos poseen varios grupos funcionales hidrolizables, causando que la desprotección no fuera limpia y que se observara la formación de varios subproductos.

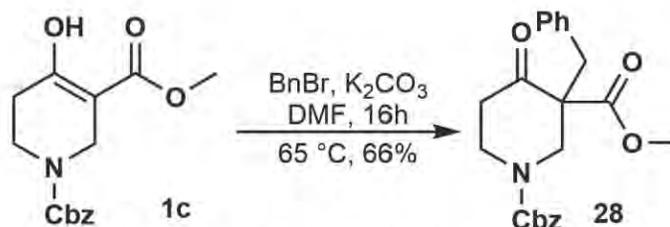


Esquema 14. Desprotección de **24b** y de la espirolactama **25**.

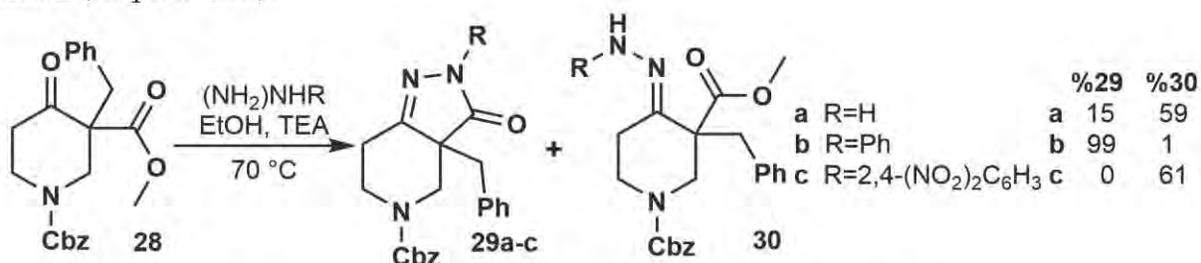
La espiro- γ -lactama **27** representa el primer biciclo derivado de piperidina sintetizado.

4.4.6 Síntesis de pirazolonas

Dado que para obtener el β -cetoéster **26** son necesarias seis reacciones, se decidió estudiar la síntesis de pirazolonas con una molécula más sencilla, utilizando el sustrato **28** (Esquema 15).

Esquema 15. Síntesis del β -cetoéster 28.

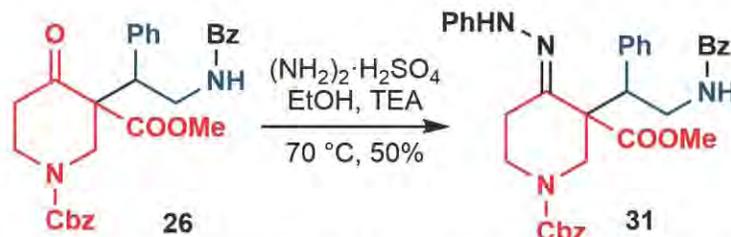
La ciclación se probó con sulfato de hidracina, 2,4-dinitrofenilhidracina (DNPH) y fenilhidracina. Los resultados variaron según el sustituyente de la hidracina utilizada, obteniendo preferencialmente la hidrazona (con las dos primeras) o la pirazolona con la última (Esquema 16).



Esquema 16. Estudio modelo para la obtención de pirazolonas.

Las hidrazonas se aislaron y sometieron a mayor calentamiento en DMF o tolueno, en presencia de catalizador ácido o básico (en el caso de DNPH). No obstante, solo se observó descomposición y no se observó formación significativa del producto deseado.

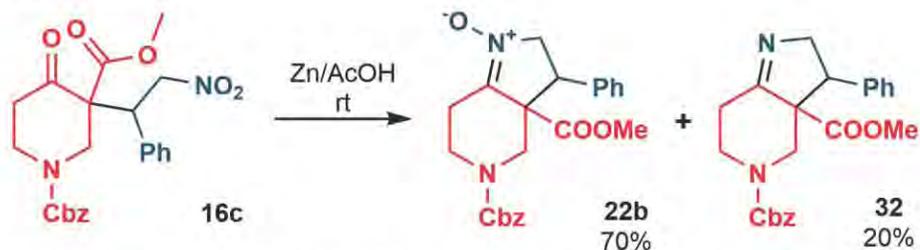
Ya que la ciclación se obtuvo eficazmente con fenilhidracina, se aplicaron las mismas condiciones con el β -cetoéster 26. Sin embargo, no se tuvo éxito en la obtención del heterociclo, consiguiendo simplemente la fenilhidrazona 31. Al igual que en la reacción modelo, el intermediario se llevó a calentamiento sin lograr conseguir el producto de interés (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de la hidrazona 31. No fue posible lograr la ciclación hacia la pirazolona.

4.4.7 Reducción ácida del intermediario clave

Dado que el aducto de Michael tolera bien los medios ácidos, se probó llevar a cabo la reducción del grupo nitro en tales condiciones.^[64] Contrario a lo que se esperaba, la nitrona **22b** fue el producto mayoritario, con un 70% de rendimiento; se aisló también la imina **32** (Esquema 18).

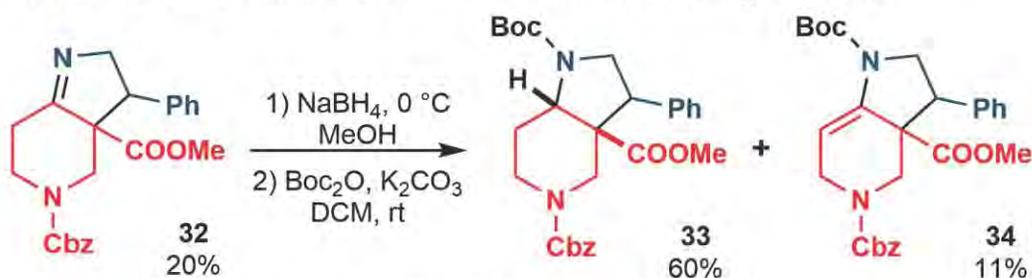


Esquema 18. Reducción ácida del grupo nitro en el aducto de Michael.

Aparentemente, la condensación de la hidroxilamina intermediaria con la cetona es sumamente rápida, evitando la reducción total del nitrógeno. No se logró detectar la amina libre, ni la espirolactama **27**.

4.4.8 Reducción de la imina **32**

La imina **32** resultó ser menos reactiva de lo que se esperaba, requiriéndose 4 equiv. de NaBH_4 para su reducción. Pese al exceso de reductor, no se consumió toda la imina, recuperándose un 20%, además de 11% de la enamina **34** (Esquema 19).

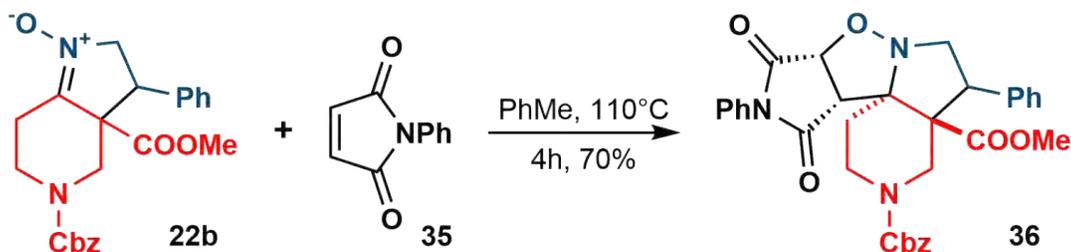


Esquema 19. Reducción de la imina **26**.

Gracias al control del sustrato ejercido por la enamina **32**, la reducción procede de manera diastereoselectiva, produciendo exclusivamente el bicyclo *cis*-fusionado **33**. No se observan diastereómeros en RMN ^1H . El compuesto **33** fue el segundo bicyclo sintetizado.

4.4.9 Cicloadición dipolar [2+3] de la nitrona **22b**

Aunque no se esperaba que la nitrona **22b** fuera el producto mayoritario en la reducción del nitro, al ser un dipolo se pensó en su aplicación en una cicloadición dipolar, pues se ha observado la amplia utilidad de las isoxazolidinas generadas.^[65-67] Por lo anterior, se empleó *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo en la cicloadición con la nitrona **22b**, produciendo el tetraciclo **36**, con cuatro estereocentros contiguos, dos de ellos cuaternarios (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis del tetraciclo **36**.

Al igual que en la reducción de la enamina **32**, se espera que la cicloadición se lleve a cabo por la cara convexa de **22b**, favoreciéndose el aducto *exo* gracias al impedimento estérico que genera el éster metílico.^[66,68] No se observan diastereómeros en RMN de ¹H.

4.5 Adición de Michael enantioselectiva

Una vez que se sintetizaron diversos biciclo a partir del aducto de Michael como intermediario común, se procedió a analizar la reacción de manera enantioselectiva, para lo cual, se probaron los catalizadores **A**, **B** y **C** (Tabla 4).

Tabla 4. Condiciones evaluadas para la adición de Michael enantioselectiva.

Exp.	Cat.	%Cat.	%	r.d. ^a	e.e. ^b
1	B-rac	1	60	96:4	0.0
2	B-R,R	2.5 ^c	73	95:5	51
3	A	2.5	71 ^d	82:18	31
4	A	5	82 ^e	85:15	64
5	A	5	78 ^{e, f}	86:14	64
6	C	5	65	96:4	94

Las reacciones se efectuaron con **1c** (0.2 mmol) y nitroestireno (1 equiv.), en tolueno seco (0.5 M) a temperatura ambiente por 24 h. Rendimientos correspondientes a la masa de producto puro obtenido.

^a Valores obtenidos por HPLC (diastereómero mayoritario) y RMN ¹H. ^b Analizado por HPLC (diastereómero mayoritario). ^c Bajo las mismas condiciones de reacción, **B-R,R** es mucho menos activo que **B-rac**, por lo que se elevó la carga catalítica.

^d Se dejó proceder la reacción por 48 h. ^e La reacción se llevó a cabo a escala de 1 mmol a concentración 2 M en una mezcla 19:1 de tolueno/CHCl₃.

^f Reacción a 0 °C.

Al comparar el catalizador de Takemoto **B** con la tiourea basada en la aminotetralina **A**, se notó una menor actividad con el último catalizador, esto se esperaba dada la menor acidez de **A**. Cualitativamente, a las 24 h de reacción, se observó una menor formación del producto con la tiourea **A**, por lo que se dejó proseguir la reacción por 48 h. La estereoselectividad de **A** resultó ser menor que la de **B** (experimento 3). Se decidió evaluar las condiciones de reacción a mayor escala con el catalizador **A**, a temperatura ambiente y a 0 °C. Puede notarse que la temperatura no parece tener efecto sobre la diastereoselectividad, sólo ligeramente sobre el rendimiento. Se aprecia también una relación diastereomérica similar a pequeña escala, sin embargo, el exceso enantiomérico (*e.e*) fue notablemente mayor a escala de 1 mmol, lo cual podría deberse al tiempo de reacción o a la carga catalítica. Por otra parte, la escuaramida **C** fue notablemente más selectiva, logrando un *e.e.* igual a 94 y r.d. de 96:4. Aunque hace falta estudiar con detalle los efectos de las condiciones de reacción sobre la enantioselectividad, es evidente que puede obtenerse el aducto de Michael con una gran selectividad.

5. Conclusiones

Se sintetizaron tres diferentes biclos con diversidad estructural, a partir de un único intermediario común. Este intermediario clave, el aducto de Michael, fue obtenido a gran escala mediante organocatálisis bifuncional, con excelentes rendimientos y una alta diastereoselectividad (93%, r.d. = 96:4). También, se demostró que es posible obtener el producto de adición con una enantioselectividad muy buena (*e.e.* = 94).

6. Sección experimental

6.1 Aspectos generales

Los disolventes utilizados fueron de grado comercial y fueron destilados antes de usarse. El tolueno se secó sobre sodio y benzofenona como indicador. Las purificaciones se llevaron a cabo mediante precipitación, recristalización o cromatografía en columna: flash (FCC: *Flash Column Chromatography*) o al vacío (DCVC: *Dry Column Vacuum Chromatography*^[69]), con sílica gel Sigma-Aldrich 60Å (0.40-0.63 mm, 230-400 mesh) como fase estacionaria. Las cromatografías en capa fina se realizaron en placas con soporte de aluminio Merck® con indicador 60GF254, se visualizaron al ser irradiadas con luz UV. Se emplearon disoluciones reveladoras de vainillina, ninhidrina, KMnO₄, DNPH y de Seebach (PMA/Ce(SO₄)₂).

Los análisis de RMN ^1H se realizaron a 300 y 400 MHz, los de RMN ^{13}C a 100 y 75 MHz. Se emplearon como disolventes CDCl_3 y $\text{DMSO}-d_6$. Los espectros se registraron a temperatura ambiente salvo que se indique algo diferente. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm (δ) y las multiplicidades se indican como: (s) singulete, (d) doblete, (dd) doble de dobles, (ddd) doble de doble de dobles, (dt) doble de triples, (t) triplete, (m) multiplete y (br: *broad*) señal ancha. Las constantes de acoplamiento J se reportan en Hz. Se utilizó DART como método de ionización en espectrometría de masas.

Los catalizadores^[34,35,44] y nitroestireno^[70] se sintetizaron según las metodologías reportadas.

6.2 Síntesis de los β -cetoésteres derivados de piperidina 1b y 1c.

Hidrogenólisis de 1a: Se agregó Pd/C (600 mg, 10%_w) a una disolución de **1a** (6 g, 21.1 mmol) en MeOH (0.2M). El matraz contenedor se purgó con N_2 y posteriormente se cargó con H_2 . La atmósfera de hidrógeno se preservó con ayuda de un globo y la reacción se agitó a temperatura ambiente y presión atmosférica por 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celita compactada y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniendo la piperidina **2** como un sólido beige (4.087 g, 21.1 mmol). Se observa mayormente al tautómero enol en RMN de ^1H y ^{13}C .

1a: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (enol) = 2.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 10.40 (br, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (enol) = 25.35, 38.65, 39.19, 52.03, 92.55, 167.90, 169.27.

1b: Se siguió la metodología de Christoffers.^[71] El compuesto se obtuvo con 84% de rendimiento. La caracterización concuerda con lo reportado.

1c: A una disolución de **2** (4.1 g, 21.1 mmol) en una mezcla 14:1 DCM/MeOH (42 mL), se adicionó K_2CO_3 (8.8 g, 3 equiv) y se colocó en un baño de hielo. Se agregó gota a gota una disolución 1M de ClCbz en cloroformo y se agitó durante 16 h, permitiendo que se alcanzara gradualmente la temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, se lavó la fase orgánica con agua (25 mL, x3) y posteriormente se removió el exceso de agua al lavar con salmuera (25 mL, x1). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El remanente se adsorbió en cantidad suficiente de celita. Se purificó mediante DCVC en gradiente de hexano/AcOEt 90:10 hasta 75:25, obteniéndose **1c** como un aceite viscoso incoloro (5.6 g, 90%). El producto se conserva en refrigeración. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.40 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.36 (m, 5H), 11.97 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.85, 40.07, 40.70, 51.75, 67.52, 121.11, 128.16, 128.25, 128.67, 128.75, 136.70, 171.03.

6.3 Adición de Michael

Procedimiento a escala pequeña con catalizador C: El nucleófilo **16c** (58.3 mg, 0.2 mmol), el nitroestireno (30 mg, 1 equiv.) y el catalizador **C** (3.7 mg, 5% mol) se disolvieron en tolueno seco (0.4 mL, 0.5 M). La reacción se agitó en baño de agua a 20 °C por 19 h. Al término, se agregó DCM suficiente para disolver el producto y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante FCC, en gradiente de hexano/AcOEt desde 80:20 hasta 60:40, obteniéndose **16c** como un sólido blanco (57.3 mg, 65%). Los diastereómeros son inseparables mediante cromatografía.

Procedimiento a escala de gramos, 16c con catalizador B-rác: El nucleófilo **16c** (1.8g, 6.3 mmol), el nitroestireno (938 mg, 1 equiv.) y el catalizador **B-rác** (65 mg, 2.5% mol) se disolvieron en una mezcla de tolueno seco/CHCl₃ 3:1 (4 mL, 1.6 M). La reacción se agitó en baño de agua a 20 °C por 1 h. Al término, se agregaron 5 mL de DCM y se eliminó el disolvente a presión reducida. El remanente se suspendió en hexano y se colocó en baño de ultrasonido por 5 min. El producto se filtró, lavó con hexano y posteriormente con MeOH frío, obteniéndose exclusivamente el diastereómero mayoritario de **16c** como un sólido blanco fino (2.2 g, 79%). Las aguas madres se concentraron a sequedad y el residuo se purificó mediante DCVC, empleando una gradiente de hexano/AcOEt 80:20 hasta 60:40, consiguiendo la mezcla diastereomérica de **16c** como un sólido blanco (410.6 mg, 14%, r.d.=74:26). Para recuperar el catalizador, se dejaron pasar 4 fracciones de AcOEt a la columna y a continuación se eluyó con una gradiente de DCM/MeOH/NH₄OH desde 95:5:0.5 hasta 85:15:1, recuperándose el catalizador prácticamente en su totalidad.

16a: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.51 (m, *J* = 13.6, 10.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.26 (dd, *J* = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 13.6, 11.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 10H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 40.36, 45.86, 52.50, 52.83, 60.52, 61.75, 64.46, 77.56, 127.67, 128.50, 128.71, 129.11, 129.04, 134.95, 137.30, 169.72, 205.59.

16b: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 9H), 2.54 (dt, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.09 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.15 (br, 1H), 4.21 (d, *J* = 13.7, 1H), 4.84 (dd, *J* = 13.5, 11.0 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (m, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.22, 40.27, 43.87, 45.38, 50.65, 52.96, 63.18, 77.46, 80.95, 128.75, 128.93, 129.20, 129.50, 129.70, 134.38, 154.07, 168.91, 204.25.

16c: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50 °C): δ = 2.55 (dt, J = 14.3, 4.5 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 14.4, 10.4, 6.5 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 13.8, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.10 (dd, J = 10.7, 3.6), 4.23 (br, 1H), 4.34 (dd, J = 13.8, 2.2, 1H), 4.84 (dd, J = 13.8, 10.9, 1H), 5.05 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 40.19, 44.14, 45.31, 50.79, 53.00, 63.01, 67.81, 77.30, 128.24, 128.62, 128.68, 128.84, 128.97, 129.41, 134.18, 136.15, 154.89, 168.79, 203.57. Se analizó en columna quiral HPLC Chiracel IA, hexano/EtOH = 80:20, flujo = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, tR (mayor) = 17.40 min, tR (menor) = 20.35 min.

6.4 Derivatización del aducto de Michael

Formación del dioxolano 23: El aducto **16c** (437 mg, 0.99 mmol) y TsOH·H₂O (46 mg, 25% mol) se disolvieron en 7.9 mL de tolueno (0.125M) y 0.8 mL de iPrOH. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C con una trampa Dean-Stark por 19 h. Al finalizar la reacción, se añadieron 7 mL de AcOEt y se extrajo de $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ (10 mL, x3). Las fases orgánicas se juntaron, secaron con Na_2SO_4 y concentraron a sequedad. El remanente se adsorbió en celita y se purificó mediante DCVC usando un gradiente de hexano/AcOEt desde 70:30 hasta 50:50. Tras concentrar las fracciones, se agregó un poco de hexano/DCM para precipitar el producto **23** como un sólido blanco (378.5 mg, 79%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50 °C): δ = 1.78 (ddd, J = 14.0, 6.1, 4.4 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J = 13.8, 8.9, 4.7 Hz, 1H), 3.44 (td, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.77 (dt, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.92 – 4.04 (m, 2H), 4.04 – 4.20 (m, 3H), 4.91 – 5.07 (m, 2H), 5.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 7.06 – 7.37 (m, 10H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 31.59, 41.77, 44.60, 47.95, 52.11, 56.31, 64.61, 65.49, 67.35, 78.92, 110.00, 127.92., 128.07, 128.11, 128.38, 128.55, 128.69, 129.27, 130.04, 135.52, 136.48, 155.65, 170.80. HRMS (DART) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8$ 485.19239; encontrado 485.19135.

Carbamato 24a: Se preparó una disolución del dioxolano **23** (80 mg, 0.165 mmol) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (39.3 mg, 1 equiv.) en 2.5 mL de una mezcla de THF/MeOH 1:2. La solución se colocó en un baño de hielo/NaCl a -20°C y se agitó por 10 min. La temperatura se mantuvo por debajo de 0°C y se adicionó NaBH_4 (31.2 mg, 5 equiv.) en pequeñas fracciones; inmediatamente se forma un fino sólido negro que obscurece la mezcla. Se dejó agitar por una hora, permitiendo que la temperatura del baño aumentara gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiental. Transcurrida la hora, se agregó Boc_2O (44.6 mg, 1.2 equiv) y K_2CO_3 (11.4 mg, 0.5 equiv.) y se dejó agitar por 2 h más. Se añadieron 5 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{sat})$ y se extrajo el producto con AcOEt. Se purificó mediante FCC con un gradiente de hexano/AcOEt desde 65:35 hasta 50:50, obteniéndose **24a** como un sólido blanco (65.6 mg, 72%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 9H), 1.78 (m, 1H), 1.93 (dt, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 3.36 – 3.69 (m, 7H), 3.98 (m, 1H), 4.04 – 4.39 (m, 6H), 4.90 – 5.24 (m, 2H), 7.00 – 7.25 (m, 6H), 7.27 – 7.39 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.50, 31.81, 41.72, 42.39, 46.63, 48.73, 51.68, 56.84, 64.70, 65.34, 67.22, 77.16, 78.99, 110.09, 127.54, 127.83, 128.00, 128.11, 128.46, 128.54, 129.89, 130.06, 136.73, 138.29, 155.81, 171.34. HRMS (DART) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8$ 555.27064; encontrado 555.26897.

Espirolactama 25: En 0.33 mL de una mezcla de DCM/TFA 2:1 se disolvió **24a** (43.4 mg, 0.08 mmol) y se agitó por 30 min. Se agregó NaOH 10% y se ajustó el pH hasta 12. La amina libre se extrajo con DCM. Una vez que se eliminó el disolvente a presión reducida, se volvió a disolver en 1.2 mL de THF; la disolución se mantuvo en agitación a 65 °C por 2h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó mediante FCC usando una gradiente de hexano/AcOEt/MeOH desde 25:75:1 hasta 5:95:1, generando la lactama protegida **25** como un aceite incoloro (29.2 mg, 88%). Se observa una mezcla de confómeros en RMN. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.54 – 2.91 (m, 3H), 3.12 (br, 1H), 3.29 – 4.31 (m, 10H), 4.54 – 5.17 (m, 2H), 6.96 – 7.51 (m, 10H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 30.78, 41.39, 44.67, 45.40, 46.30, 46.75, 47.89, 64.49, 64.97, 65.35, 66.90, 110.38, 109.96, 127.20, 127.51, 127.61, 127.71, 128.23, 128.34, 128.47, 128.90, 137.05, 139.51, 140.64, 155.31. MS (DART) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.

Espirolactama 27: El dioxolano **25** (28.9 mg, 0.07mmol) se disolvió en una mezcla $\text{MeNO}_2/\text{DMSO}$ 6:4 y se le adicionaron 0.7 mL de HCl 5%, formándose dos fases. La mezcla se colocó en agitación a 95 °C, con lo cual se homogeneizó rápidamente. La reacción se monitoreó por TLC, hasta que se consumió la materia prima. Tras mezclarse con $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$, se realizaron lavados con AcOEt y posteriormente se removió el exceso de agua con $\text{NaCl}(\text{sat})$. El producto se purificó mediante FCC empleando un gradiente de hexano/AcOEt desde 50:50 hasta 35:65, proveyendo la espirolactama desprotegida **27** como un sólido blanco (12.1 mg, 45%). Al igual que con la lactama protegida **25**, las señales de **27** se duplican. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.40 – 2.59 (m, 1H), 2.62 – 2.90 (m, 1H), 3.02 – 3.35 (m, 2H), 3.53 – 3.80 (m, 2H), 4.08 – 4.63 (m, 3H), 4.95 – 5.21 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.20 – 7.40 (m, 10H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 39.47, 39.82, 43.08, 43.18, 43.30, 43.52, 43.68, 44.61, 47.26, 47.48, 60.75, 61.13, 67.65, 127.92, 127.89, 128.16, 128.55, 128.94, 136.11, 136.61, 137.06, 155.49, 155.53, 173.15, 173.32, 204.24. MS (DART) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.

β -cetoéster 26: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.67 (dd, J = 12.6, 6.1 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 3.49 – 3.68 (m, 6H), 3.82 (ddd, J = 13.9, 9.5, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 13.6, 5.9 Hz, 1H), 4.22 (br, 1H), 5.14 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.31 (m, 12H), 7.44 (m, 1H), 7.55 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 39.86, 42.26, 44.21, 47.44, 50.48, 52.65, 64.47, 67.77, 126.88, 128.03, 128.12, 128.22, 128.60, 128.65, 128.81, 130.00, 131.58, 134.39, 136.30, 155.17, 167.58, 169.62, 205.30$.

Nitrona 22b e imina 32: Se preparó una suspensión del aducto **16c** (80 mg, 0.18 mmol) en 0.7 mL de AcOH y se le añadió cuidadosamente Zn en polvo (237.5 mg, 20 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min, tras los cuales se le agregó NaHCO_3 (sat) y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron, secaron y concentraron a sequedad. Se purificó mediante FCC aplicando gradiente de hexano/AcOEt desde 20:80 hasta 0:100, y continuando con una gradiente de AcOEt/MeOH desde 100:0 hasta 75:25. Se obtiene la nitrona **22b** (51.4 mg, 69%) y la imina **32** (14.4 mg, 20%), ambos como sólidos blancos.

22b: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.53$ (dt, $J = 18.3, 9.2$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 15.5, 9.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.32 (ddd, $J = 15.5, 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.49 (br, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.21 (br, 1H), 7.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.30 (m, 8H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.36, 42.09, 46.51, 51.96, 52.53, 61.26, 65.46, 67.77, 127.84, 128.12, 128.25, 128.59, 128.65, 129.08, 133.93, 142.67, 154.85, 168.83$. MS (EI $^+$) m/z : 408 (5) [M^+], 364 (15) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{NO}$], 273 (21) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$], 91 (100) [PhCH_2^+].

32: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.53$ (dt, $J = 18.3, 9.2$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 15.5, 9.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.32 (ddd, $J = 15.5, 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.51 (br, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.21 (br, 1H), 7.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.30 (m, 8H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.27, 44.15, 52.04, 52.76, 52.95, 64.34, 66.77, 67.60, 127.73, 128.06, 128.16, 128.58, 128.65, 136.94, 154.98, 169.24, 172.71$. MS (EI $^+$) m/z : 392 (15) [M^+], 301 (100) [$\text{M}^+ - \text{PhCH}_2$], 257 (10) [$\text{M}^+ - \text{PhCH}_2 - \text{CO}_2$], 91 (87) [PhCH_2^+].

Carbamato 33: Se disolvió **32** (88.1 mg, 0.22 mmol) en 5 mL de MeOH y se colocó la disolución en baño de hielo. Se agregó NaBH_4 (40.7 mg, 4 equiv.) en pequeñas porciones y se agitó por 18 h, permitiendo que la temperatura se incrementara gradualmente hasta alcanzar la ambiental. Al finalizar, el borohidruro residual se desactivó mediante la adición de 2.2 mL de NH_4Cl (sat); el MeOH de la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con DCM/NaOH 10%; las fases orgánicas se juntaron, secaron y concentraron a sequedad. El remanente se redisolvió en 5 mL de DCM y se añadieron Boc_2O (58.8 mg, 1.2 equiv.) y K_2CO_3 (15.5 mg, 0.5 equiv.); la mezcla se agitó por 2 h. El carbonato se filtró y se aislaron los productos mediante FCC, utilizando un gradiente de hexano/AcOEt desde 80:20 hasta 65:35. Se obtuvo la amina Boc-prottegida **33** (66.0 mg, 60 %) y la enamina Boc-prottegida **34** (12.4 mg, 11%), ambos como sólidos blancos.

33: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 45 °C): δ = 1.49 (s, 9H), 1.90 (ddt, J = 17.3, 12.6, 4.9 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.75 (br, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.00 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.02 – 7.18 (m, 2H), 7.22 – 7.37 (m, 8H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 26.77, 27.68, 28.59, 42.94, 48.43, 48.70, 49.89, 50.33, 51.11, 58.52, 59.02, 66.16, 66.48, 66.95, 67.17, 77.16, 79.61, 80.04, 127.62, 127.94, 128.41, 128.65, 134.93, 136.83, 154.89, 155.21, 169.95. HRMS (DART) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$ 495.24951; encontrado 495.24685.

34: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 45 °C): δ = 1.54 (s, 9H), 2.83 (dd, J = 22.5, 12.2 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.77 (dd, J = 15.6, 11.9 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.13 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 16.2 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 21.3, 12.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.10 – 6.30 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.22 – 7.41 (m, 8H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.52, 42.14, 42.45, 47.77, 47.92, 48.84, 50.36, 51.94, 56.79, 67.01, 67.26, 77.16, 101.22, 127.74, 127.93, 128.30, 128.55, 128.91, 134.61, 137.00, 152.37, 155.60, 169.97, 170.14. HRMS (DART) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ 493.23386; encontrado 493.23040.

Formación del tetraciclo 36: La nitrona **22b** (20.0 mg, 0.05 mmol) y *N*-fenilmaleimida (29 mg, 3 equiv.) se disolvieron en 0.2 mL de tolueno; la disolución resultante se agitó a 110 °C por 4 h. El producto se purificó por FCC aplicando un gradiente de hexano/ AcOEt desde 85:15 hasta 60:40, proveyendo el producto como un sólido amarillo claro (20.0 mg, 70%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.81 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.46 – 3.67 (m, 4H), 3.82 – 3.97 (m, 2H), 4.33 – 4.70 (m, 2H), 5.11 – 5.22 (m, 1H), 5.22 – 5.42 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.23 – 7.52 (m, 13H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.03, 39.93, 40.27, 42.90, 43.49, 46.37, 52.21, 54.78, 54.86, 59.92, 67.58, 68.00, 78.68, 78.92, 126.37, 127.77, 127.91, 128.23, 128.39, 128.67, 129.01, 129.43, 131.19, 135.13, 136.18, 156.46, 171.10, 171.60, 172.90.

7. Referencias

- [1] B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5415.
- [2] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [3] B. F. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2133–2140.
- [4] Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593–601.
- [5] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.
- [6] J. Hine, S. M. Linden, V. M. Kanagasabapathy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1082–1083.
- [7] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur J.* **2003**, *9*, 407–414.
- [8] D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259–3261.
- [9] R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576–6579.
- [10] Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589–5592.
- [11] R. S. Klausen, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 887–890.
- [12] I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404–13405.
- [13] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559.
- [14] C. R. Jones, G. Dan Panto, A. J. Morrison, M. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7391–7394.
- [15] M. T. Robak, M. Trincado, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110–15111.
- [16] C. Uyeda, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9228–9229.

- [17] H. Gröger, *Chem. Eur J.* **2001**, *7*, 5246–5251.
- [18] J. A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583.
- [19] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125.
- [20] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [21] Y. L. Sun, Y. Wei, M. Shi, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 718–727.
- [22] T. Ooi, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 8980–8988.
- [23] G.-Q. Xu, G.-Q. Lin, B.-F. Sun, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2031–2033.
- [24] M. Tsakos, C. G. Kokotos, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10199–10222.
- [25] H. Chen, D. Zhang, F. Xue, Y. Qin, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3141–3148.
- [26] O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1877.
- [27] J. Song, D.-F. Chen, L.-Z. Gong, *Natl. Sci. Rev.* **2017**, *4*, 381–396.
- [28] J. Hu, M. Bian, H. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5519–5539.
- [29] T. Ling, F. Rivas, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6729–6777.
- [30] J. Merad, C. Lalli, G. Bernadat, J. Maury, G. Masson, *Chem. Eur J.* **2018**, *24*, 3925–3943.
- [31] C. Hui, F. Pu, J. Xu, *Chem. Eur J.* **2017**, *23*, 4023–4036.
- [32] M.-J. Cheng, J.-Q. Cao, X.-Y. Yang, L.-P. Zhong, L.-J. Hu, X. Lu, B.-L. Hou, et al., *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1488–1495.
- [33] G. Calderari, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1592–1604.
- [34] E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Narváez, C. A. Román-Chavarría, J. Vazquez-Chavez, T. Rocha-Rinza, M. Hernández-Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7419–7431.
- [35] E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Narváez, T. Rocha-Rinza, M. Hernández-Rodríguez, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4470–4477.
- [36] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- [37] P. S. Watson, B. Jiang, B. Scott, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679–3681.
- [38] M. G. P. Buffat, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701–1729.
- [39] P. M. Weintraub, J. S. Sabol, J. M. Kane, D. R. Borcharding, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953–2989.
- [40] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **1998**, *75*, 1.
- [41] M. Hernández-Rodríguez, R. Melgar-Fernández, E. Juaristi, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 792–799.
- [42] A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160.
- [43] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–117.
- [44] G. Suez, V. Bloch, G. Nisnevich, M. Gandelman, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2118–2122.
- [45] K. H. Jensen, M. S. Sigman, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 4748–4750.
- [46] K. H. Jensen, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7194–7201.
- [47] T. J. Auvil, A. G. Schafer, A. E. Mattson, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2633–2646.
- [48] H. Y. Díaz-Salazar, Aplicación de Escuaramidas Quirales En El Reconocimiento de Moléculas Quirales y Organocatálisis, Tesis de Maestría. Universidad Nacional Autónoma de México, **2017**.
- [49] J. C. Anderson, A. Noble, P. R. Torres, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5707–5710.
- [50] R. Maity, S. C. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6825–6831.
- [51] T. J. Caggiano, Caggiano, T. J., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2001**, 1–5.
- [52] T.-K. Yang, D.-S. Lee, J. Haas, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2006**, 1–8.
- [53] J. Aguilera, R. Gutiérrez-Abad, À. Mor, A. G. Moglioni, G. Y. Moltrasio, R. M. Ortuño, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2864–2869.
- [54] J. Liu, J. J. Swidorski, S. D. Peters, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3898–3902.
- [55] R. Kumar, D. Kumar, A. Chakraborti, *Synthesis.* **2007**, 299–303.
- [56] J. H. Babler, N. C. Malek, M. J. Coghlan, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1821–1823.
- [57] M. Kawano, T. Kiuchi, S. Negishi, H. Tanaka, T. Hoshikawa, J. Matsuo, H. Ishibashi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 906–910.
- [58] T. Nagata, M. Nakagawa, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7484–7485.
- [59] K. S. Kim, Y. H. Song, B. H. Lee, C. S. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 404–407.
- [60] A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J. M. Plancher, Y. Quesnel, J. C. Vanherck, I. E. Markó, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8989–8999.
- [61] C. Johnstone, W. J. Kerr, J. S. Scott, *Chem. Commun.* **1996**, 341–342.
- [62] J. J. Crawford, W. J. Kerr, M. McLaughlin, A. J. Morrison, P. L. Pauson, G. J. Thurston, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11360–11370.
- [63] L. Keller, F. Dumas, J. d'Angelo, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2488–2497.
- [64] K. Sivamuthuraman, N. Kumarswamyreddy, V. Kesavan, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10812–10822.
- [65] M. Berthet, T. Cheviet, G. Dujardin, I. Parrot, J. Martinez, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 15235–15283.
- [66] A. Brandi, F. Cardona, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2017**, pp. 1–321.

- [67] D. S. C. Black, R. F. Crozier, V. C. Davis, *Synthesis*. **1975**, 205–221.
- [68] M. Burdisso, R. Gandolfi, P. Grunanger, A. Rastelli, *J. Org. Chem.* **2002**, *55*, 3427–3429.
- [69] D. Pedersen, C. Rosenbohm, *Synthesis*. **2004**, *2001*, 2431–2434.
- [70] D. Worrall, *Org. Synth.* **1929**, *9*, 66.
- [71] J. Christoffers, H. Scharl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1505–1508.