



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE CICLOS FUSIONADOS EN LAS POSICIONES
3 Y 4 DE LA 2-QUINOLONA MEDIANTE ORGANOCATÁLISIS BIFUNCIONAL**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. GERARDO RAÚL MUÑIZ SALAS

TUTOR: DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., SEPTIEMBRE 2021



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE CICLOS FUSIONADOS EN LAS
POSICIONES 3 Y 4 DE LA 2-QUINOLONA MEDIANTE
ORGANOCATÁLISIS BIFUNCIONAL.**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. GERARDO RAÚL MUÑIZ SALAS



Ciudad de México, SEPTIEMBRE, 2021

JURADO ASIGNADO

Presidente: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Vocal: Dr. José Luis Viveros Ceballos	CIQ-UAE Morelos
Vocal: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal: Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM
Secretario: Dr. Luis Ángel Polindara García	Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 1-2 del edificio A del Instituto de Química de la UNAM con el financiamiento económico de los proyectos CONACyT Ciencia Básica (254014) y DGAPA-UNAM (IN206621) y la beca otorgada para los estudios de maestría de CONACyT (996973).

Este trabajo fue presentado en el Simposio virtual 2020 del Instituto de Química, UNAM en la modalidad de póster.

TUTOR

DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

SUSTENTANTE

Q. GERARDO RAÚL MUÑIZ SALAS

AGRADECIMIENTOS

A la máxima casa de estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México por el privilegio de brindarme una formación académica de calidad desde mis 15 años al lograr ingresar al CCH SUR hasta la actualidad, a través de los profesores precisos que sin duda me llevaré parte de ellos en mi mente gracias al conocimiento que me compartieron no solamente en química sino también como personas, así como también por las amistades que formé en mi trayectoria dentro de la UNAM.

Al Instituto de Química, por motivarme día con día a mejorar como químico gracias a las personas con bastante conocimiento y habilidades que conocí durante mi trayectoria en el IQ, así como también por todo el apoyo para lograr cierta independencia al hacer uso de todos los recursos brindados y así materializar ideas en proyectos de investigación.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría (CVU: 996973).

A mi asesor, el Dr. Marcos Hernández Rodríguez, por haberme brindado la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación, por todo el conocimiento que me compartió durante el tiempo que ha sido mi guía tanto en el laboratorio como en las clases, dejándome para siempre bien aprendidas sus valiosas aportaciones en mi formación académica, así como también por su apoyo brindado en situaciones personales, demostrándome con cosas tan valiosas y significativas que su interés en compartirme todo el conocimiento que necesité a cada paso, estaba al mismo nivel con que me demostró su interés en mi bienestar y estabilidad como persona. Sin duda alguna puedo afirmar de usted aprendí mucho más que química. Le agradezco la confianza que me brindo al abrirme las puertas de su laboratorio, así como la paciencia infinita que tuvo hacia mí durante el desarrollo de mis proyectos. Por último, aunque es más que evidente que no soy bueno para expresar sentimientos, quiero que sepa que lo aprecio bastante como guía académico pero principalmente como persona. Gracias por todo doctor.

A mis compañeros del Laboratorio 1-2, por el tiempo y conocimientos compartidos.

A mis sinodales: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Dr. José Luis Viveros Ceballos, Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, Dr. Héctor García Ortega, Dr. Luis Ángel Polindara García; por sus valiosas aportaciones para la realización del presente manuscrito.

A mi mamá Guadalupe por todo el apoyo incondicional que me ha brindado en estos 26 años

A los técnicos académicos del Instituto de Química por los *servicios analíticos*, capacitación y asesorías en **RMN**: Q. Ma. De los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dr. Rubén Gaviño Ramírez, Dra. Isabel Chávez Uribe y a la Dra. Beatriz Quiroz García. **Espectroscopia y Polarimetría**: Q.F.B. Ma. Del Rocío Patiño Maya (QEPD), Q. Ma. De la Paz Orta Pérez. **Espectrometría de masas**: Dra. Ma. Del Carmen García González, **I.Q.** Luis Velasco Ibarra, Dr. Francisco Javier Pérez Flores.

“A mi esposa Michelle con todo mi esfuerzo y amor “

ÍNDICE

JURADO ASIGNADO	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ÍNDICE.....	V
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	7
RESUMEN.....	9
RESUMEN GRÁFICO	10
1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. ANTECEDENTES	16
1. 2.1. CATÁLISIS ASIMÉTRICA.....	16
2. 2.2. ORGANOCATÁLISIS.....	18
2.2.1. Organocatálisis covalente y no covalente.....	20
2.2.2. Organocatálisis bifuncional en la adición de Michael.....	21
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	36
3. 3.1. HIPÓTESIS.....	36
4. 3.2. OBJETIVO GENERAL.	37
5. 3.3. OBJETIVOS PARTICULARES.....	37
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
6. 4.1. SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES.....	38
4.1.1. Síntesis de (R,R)-1-dimetilamino-2-aminociclohexano 7.....	39
4.1.2. Obtención de organocatalizadores C-1, C-2 y C-3.....	40
7. 4.2. SUSTRATOS 1,3-DIELECTROFÍLICOS	42
4.2.1. Obtención del aducto de Baylis-Hillman O-acetilado 15.....	42
4.2.2. Síntesis de 4-bencilidenazlactona 18.....	44
4.2.3. Síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos- α,β -insaturados.....	45
8. 4.3. ADICIONES DE MICHAEL EN CASCADA DE LA N-METIL-4-HIDROXI-2- QUINOLONA A SUSTRATOS 1,3-DIELECTROFÍLICOS.....	46

4.3.3. *Reacción en cascada con los aceptores de Michael bencilidenazlactona 18, bencilidenmalonato 23 y ftalimida 29*.....52

5. CONCLUSIONES..... 55

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL..... 57

9. 6. 1. INFORMACIÓN GENERAL.....57

10. 6.2. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO QUIRAL (7).....58

11. 6.3. SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES.....60

12. 6. 4. SÍNTESIS DE SUSTRATOS 1,3-DIELECTRÓFILOS.....63

13. 6.5. SÍNTESIS DE PIRANO-[3,2-C]-QUINOLONAS.....65

7. BIBLIOGRAFÍA..... 69

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$: Rotación específica utilizando la línea D del sodio a 20 °C
- °C: Grados Celsius
- **AcCl**: Cloruro de acetilo
- **AcO₂**: Anhídrido acético
- **AcOEt**: Acetato de etilo
- **AcOH**: Acido acético
- **AcONa**: Acetato de sodio
- **BzCl**: Cloruro de benzoílo
- **CAT**: Organocatalizador
- **CCF**: Cromatografía en capa fina
- **D**: Días
- **d**: Doblete
- **DCE**: Dicloroetano
- **DCM**: Diclorometano
- **DMAP**: 4-Dimetilaminopiridina
- **E⁺**: Electrófilo
- **EH**: Enlace de hidrógeno
- **Equiv**: Equivalentes
- **Esc**: Escuaramida
- **ET_R[‡]**: Estado de transición en la formación del producto *R*
- **ET_S[‡]**: Estado de transición en la formación del producto *S*
- **Exp**: Experimento
- **GEA**: Grupo electroattractor
- **GF₁**: Grupo funcional 1
- **GF₂**: Grupo funcional 2
- **HPLC**: Cromatografía de líquidos de alta eficiencia, por sus siglas en inglés
- **m**: Señal múltiple
- **MeOH**: Metanol

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **Nu:** Nucleófilo
- **PhCHO:** Benzaldehído
- **q:** Señal cuádruple
- **r.d.:** Relación de diastereómeros
- **r.e.:** Relación de enantiómeros
- **RMN:** Resonancia magnética nuclear
- **s:** Señal simple
- **t :** Señal triple
- **t.a.:** Temperatura ambiente
- **T:** Tiourea
- **THF:** Tetrahidrofurano
- **$\Delta\Delta G^\ddagger$:** Diferencia de energías de los estados de transición diastereoméricos en una reacción catalítica enantioselectiva

RESUMEN

Actualmente, la síntesis de compuestos quirales se lleva cabo a través de diferentes estrategias, entre las cuales se encuentra la organocatálisis. Ésta se basa en el uso de moléculas orgánicas en cantidades subestequiométricas para catalizar reacciones químicas en las que se forma al menos un elemento de quiralidad. Un ejemplo de una reacción promovida por organocatalizadores bifuncionales es la adición de Michael. Esta reacción forma un enlace entre un electrófilo y un nucleófilo, pero si se emplean sustratos 1,3-dinucleofílicos con 1,3-dielectrófilos se pueden formar heterociclos quirales de 6 miembros mediante reacciones en cascada.

Por ejemplo, las características estructurales y electrónicas de las 4-hidroxi-2-quinolonas, permiten que este núcleo funcione como un sustrato 1,3-dinucleofílico (por C3 y el OH) y que reaccione con aceptores de Michael 1,3-dielectrofilicos de manera estereoselectiva, usando organocatalizadores bifuncionales. Este proceso permite la síntesis de anillos de pirano fusionados a las quinolinonas, los cuales se denominan pirano-[3,2-c]-quinolonas. Asimismo, estas estructuras han mostrado una amplia variedad de actividades biológicas.

En la presente investigación, se estudiaron 5 diferentes sustratos 1,3-dielectrofilicos con el objetivo de formar anillos quirales de dihidropirano, pirano y dihidropiranona fusionados en las posiciones 3 y 4 de la 2-quinolona.

- Al usar el acetato de 3-fenil-2-nitro-2-propeno **G**, como aceptor de Michael a través de una secuencia Michael/Michael, se obtuvo un dihidropirano **D** con 2 estereocentros contiguos, logrando los mejores resultados cuando la reacción se realiza en THF y con la tiourea de Takemoto como catalizador.
- Se sintetizó un pirano quiral **E** con un estereocentro en la posición 4 usando benciliden-malononitrilo **H** como electrófilo, mediante una secuencia Michael/ciclación/tautomerización en buen rendimiento y selectividad.
- Los electrófilos que se utilizaron para obtener el núcleo de dihidropiranona **F** (bencilidenazlactonas **I**, *N*-fenilmaleimida **J** y bencilidenmalonato de dietilo **K**) no fueron reactivos en las reacciones organocatalíticas

RESUMEN GRÁFICO

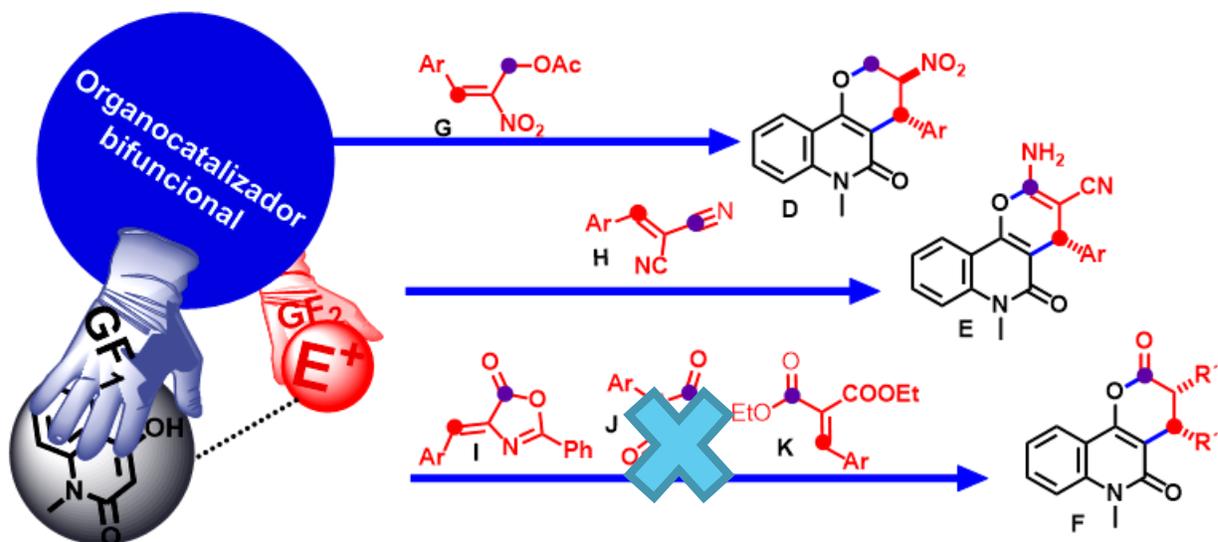


Figura 1. Resumen gráfico

1. INTRODUCCIÓN

El término **quiralidad** se define como la propiedad geométrica de un objeto rígido de no ser superponible con su imagen especular. En estructuras químicas también se presenta esta propiedad por el arreglo espacial de átomos.¹

Usualmente, cuando los químicos hacen uso de este término se refieren a las moléculas, sin embargo, la quiralidad no es exclusiva de éstas, ya que también se observa en objetos macroscópicos. Por ejemplo, se puede encontrar en formaciones tan grandes como galaxias en espiral, en partes del cuerpo humano como las orejas y objetos de la vida diaria como guantes, flores, etc. (**Figura 2**).



Figura 2. Galaxia en espiral, oreja de humano, molécula y sus imágenes especulares no superponibles.

A nivel molecular, existen compuestos que comparten la misma fórmula y conectividad, sin embargo, difieren en la disposición espacial de sus átomos, este tipo de moléculas se les denomina estereoisómeros. Estos, se clasifican en dos categorías, enantiómeros y diastereoisómeros. La primera categoría, se refiere a **las moléculas que son imágenes especulares no superponibles entre sí**. Mientras que la segunda, **los diastereoisómeros, son todos los estereoisómeros que no son enantiómeros**.² De acuerdo a esta definición, las moléculas que tienen enantiómeros son considerados compuestos quirales.

INTRODUCCIÓN

Generalmente, en las moléculas orgánicas la quiralidad se presenta cuando: en su estructura existe un átomo de carbono asimétrico, es decir, un carbono con hibridación sp^3 enlazado a 4 sustituyentes distintos. Este átomo de carbono recibe el nombre de estereocentro o centro de quiralidad. Por ejemplo, el bromocloriodometano posee un átomo de carbono asimétrico, debido a que este se enlaza a 4 sustituyentes distintos (Br, Cl, I, H), generando la propiedad de quiralidad para este par de enantiómeros (**Figura 3**).

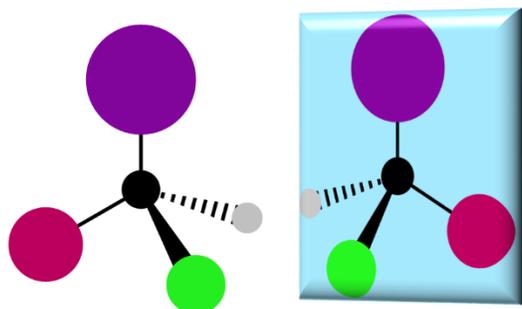


Figura 3. Bromocloriodometano y su imagen especular no superponible.

Es importante mencionar que los diastereómeros presentan propiedades físicas y químicas diferentes. Por el contrario, los pares de enantiómeros poseen propiedades fisicoquímicas indistinguibles, a excepción de la capacidad de cada enantiómero de rotar la luz polarizada con la misma magnitud en dirección opuesta. No obstante, en un ambiente quiral, cada enantiómero interactúa de manera distinta con el entorno. Como consecuencia, en un medio quiral los pares de enantiómeros presentan propiedades fisicoquímicas distintas entre sí.³

En este sentido, los sistemas biológicos al estar constituidos principalmente por L-aminoácidos y D-azúcares, a nivel molecular poseen un ambiente quiral enantioméricamente puro. Esta característica hace que los enantiómeros de un compuesto presenten diferentes propiedades biológicas.^{3,4}

INTRODUCCIÓN

Por ejemplo, la estructura de la carvona tiene un estereocentro, por lo que existen dos enantiómeros de esta molécula los cuales presentan diferentes propiedades organolépticas. Por un lado, el enantiómero de configuración *R* posee un aroma dulce parecido al de la hierbabuena, mientras que, el estereoisómero de configuración *S*, posee un aroma similar a comino (**Figura 4**).⁵

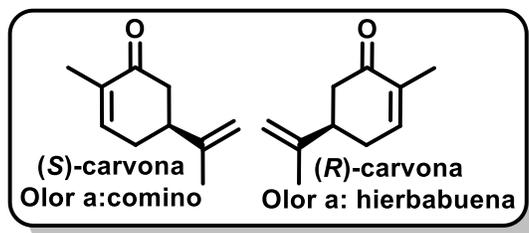


Figura 4. Estructura de los enantiómeros de la carvona.

Por otra parte, cuando un compuesto quiral posee actividad farmacológica, los enantiómeros de éste pueden presentar diferentes propiedades biológicas entre sí, ya sean favorables o desfavorables. En otras palabras, dos enantiómeros de un mismo compuesto quiral pueden presentar diferente actividad fisiológica y perfil farmacocinético. Esta diferencia, se debe a que mientras un isómero genera el efecto buscado su enantiómero podría degradarse por una ruta metabólica distinta. Dando como resultado una disminución de la actividad biológica o desencadenar efectos secundarios altamente tóxicos.⁵

Por ejemplo, el ofloxacino es un antibiótico sintético de amplio espectro del grupo de las fluoroquinolonas que contiene un estereocentro, y por lo tanto, dos formas enantioméricas (**Figura 5**). El enantiómero puro de configuración (*R*) no se comercializa como medicamento, mientras que, la mezcla racémica y el enantiómero puro de configuración (*S*) mejor conocido como levofloxacino, se encuentran a la venta en el mercado. Este presenta menos efectos secundarios y al mismo tiempo resulta ser más potente como antibiótico comparado con su enantiómero.^{6,7}

INTRODUCCIÓN

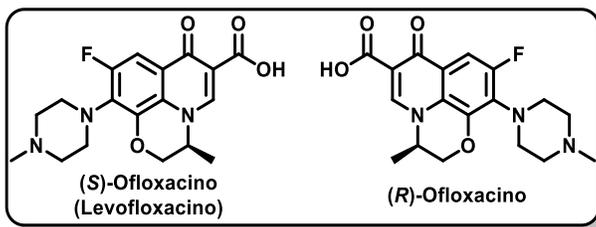


Figura 5. Enantiómeros del antibiótico Ofloxacino.

En este sentido, se pueden obtener compuestos quirales puros a través de la síntesis asimétrica o síntesis estereoselectiva, es decir, mediante transformaciones químicas en las que se forman uno o más elementos de quiralidad, obteniendo productos estereoisoméricos en cantidades desiguales.⁸ Asimismo, industrias como la farmacéutica,⁹ la agroquímica¹⁰ y la alimentaria,¹¹ desarrollan cada vez más productos quirales con aplicaciones comerciales mediante rutas sintéticas asimétricas.

La síntesis estereoselectiva de un compuesto quiral se puede llevar a cabo de acuerdo a tres diferentes estrategias, la primera de ellas hace uso del acervo quiral. En este tipo de síntesis se usan sustratos enantioméricamente puros provenientes de alguna fuente natural (**Figura 6**). Es importante mencionar que, la estructura elegida del acervo quiral formará parte del producto final, por lo tanto, se debe elegir el sustrato estructuralmente correcto y éste no debe perder la información estereoquímica durante las reacciones efectuadas.¹²

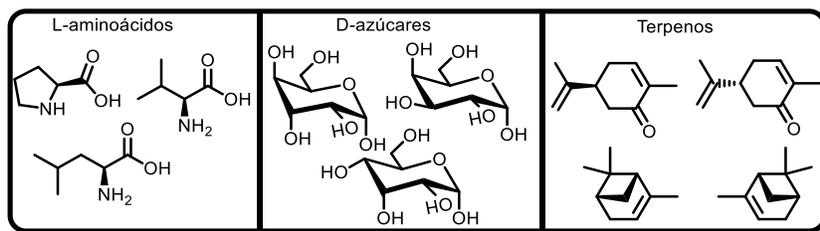


Figura 6. Ejemplos de moléculas del acervo quiral.

INTRODUCCIÓN

La segunda estrategia se basa en el estereocontrol que aportan los auxiliares o inductores quirales (**Figura 7**). Estos son compuestos quirales enantioméricamente puros que en una primera reacción se unen covalentemente a un sustrato. Posteriormente, el compuesto formado se somete a una o varias reacciones químicas en las que se generan nuevos elementos de quiralidad con buena estereoselectividad. Por último, en la tercera etapa se remueve el inductor y se obtiene el producto enantioméricamente enriquecido. Los auxiliares quirales son una excelente herramienta pero requiere cantidad estequiométrica del inductor con respecto al sustrato.¹³

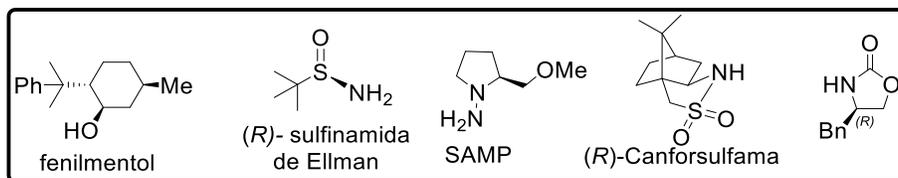


Figura 7. Ejemplos de inductores quirales relevantes en síntesis orgánica.

Con el objetivo de sintetizar compuestos enantioméricamente puros a través de métodos más robustos y eficientes en tiempo, economía, residuos generados, etc., la comunidad de químicos sintéticos ha evolucionado de reacciones diastereoselectivas estequiométricas a reacciones enantioselectivas empleando sustratos proquirales y cantidades subestequiométricas de catalizador quiral

2. ANTECEDENTES

2.1. Catálisis asimétrica.

En la actualidad, los químicos sintéticos cuentan con una estrategia sintética eficaz y eficiente para sintetizar compuestos quirales. Esta estrategia es conocida como catálisis asimétrica o catálisis enantioselectiva y se puede definir como: ***el proceso mediante el cual se acelera una reacción química de manera estereoselectiva a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto quiral enantiopuro que favorece la formación de un producto estereoisomérico por medio de estados de transición con diferente geometría y energía determinadas por la interacción entre el catalizador y un sustrato proquiral en el paso determinante de la estereoquímica del producto.***

De acuerdo a la definición anterior, la estereoselectividad de una reacción catalizada enantioselectivamente es proporcional a la diferencia de energía ($\Delta\Delta G^\ddagger$) entre los estados de transición diastereoméricos que conducen a cada enantiómero, es decir, el paso que determina la estereoquímica será más selectivo a una mayor diferencia de las energías de activación ($\uparrow\Delta\Delta G^\ddagger \propto \uparrow\%e.e.$).

De manera general, el paso determinante de la estereoquímica del producto mayoritario en una reacción catalítica y enantioselectiva, de un sustrato proquiral que se transforma mayoritariamente en uno de los dos posibles productos enantioméricos (*R* y *S*), se puede representar mediante el perfil energético simplificado de la **Figura 8**, en donde se observa que la formación de ambos productos ocurre a través de estados de transición diferentes entre el catalizador y el sustrato, que en este caso guardan una relación diastereomérica. Los diferentes estados de transición se forman como resultado de una interacción más eficiente entre el catalizador quiral con el sustrato en una conformación y orientación específicas (ET_S^\ddagger), que conllevan a la formación del **producto S**; mientras que, la interacción catalizador-sustrato (ET_R^\ddagger) para la formación del **producto R** se da de manera más lenta debido a repulsión estérica y/o electrónica. Como resultado, se favorece cinéticamente la reacción con estado de transición de menor energía.¹⁴

ANTECEDENTES



Figura 8. Perfil energético simplificado de una reacción catalítica enantioselectiva.

Para llevar a cabo la formación estereoselectiva de centros asimétricos mediante catálisis, los químicos disponen de tres principales herramientas: **1) biocatálisis**, uso de células y enzimas, **2) catálisis con metales de transición**, en la cual se usan compuestos de coordinación en donde el centro metálico posee la actividad catalítica, mientras que, los elementos inductores de quiralidad se encuentran en los ligantes, y la **3) organocatálisis**, que hace uso de moléculas orgánicas para promover reacciones químicas (**Figura 9**).

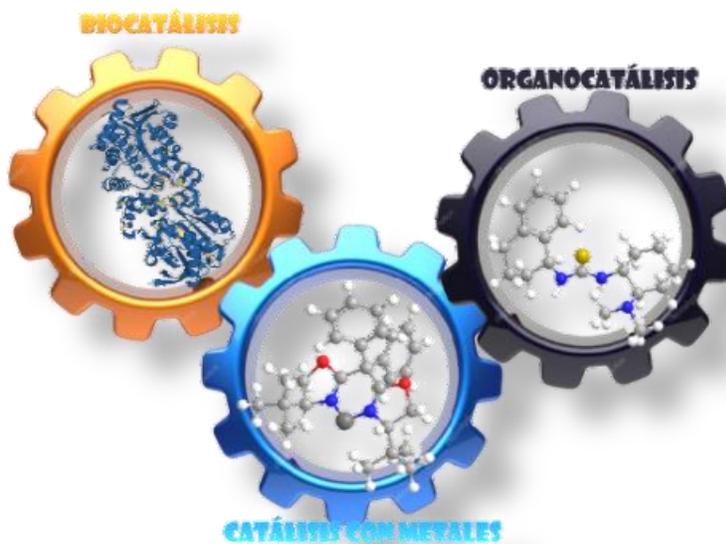


Figura 9. Herramientas de la catálisis asimétrica de acuerdo al tipo de catalizador.

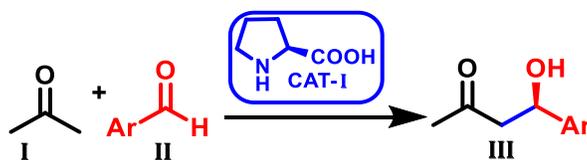
ANTECEDENTES

Cada una de estas herramientas presenta diferentes ventajas y desventajas, por lo tanto, al momento de elegir qué tipo de catalizador usar en la síntesis de un compuesto quiral se debe tomar en cuenta la naturaleza de la transformación y las características estructurales de los sustratos.¹⁵⁻¹⁷

2.2. Organocatálisis.

Peter Dalko define el término organocatálisis como, “la aceleración de reacciones químicas a través de la adición de cantidades subestequiométricas de un compuesto orgánico, llamado organocatalizador”.¹⁸

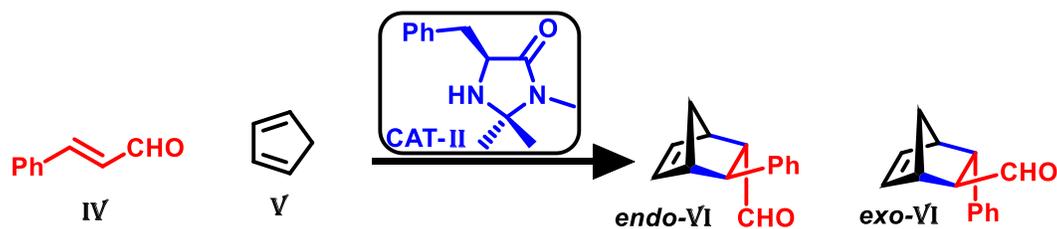
Durante el siglo XX se reportaron diferentes reacciones estereoselectivas catalizadas por moléculas orgánicas. A pesar de ello, los químicos de la época creían que se trataba de casos específicos ya que los estudios se publicaron de manera esporádica. Sin embargo, al llegar el año 2000 este pensamiento dio un giro radical gracias a B. List y colaboradores, quienes interesados en imitar la actividad de las aldolasas en la reacción aldólica cruzada, lograron demostrar que el aminoácido L-prolina **CAT-I**, es capaz de catalizar esta reacción entre acetona **I** y aldehídos aromáticos **II**, para formar el aldol **III** (*Esquema 1*).¹⁹



Esquema 1. Reacción aldólica cruzada que dio pie al desarrollo de la organocatálisis.

De manera simultánea, David MacMillan y colaboradores reportaron la primer reacción de Diels-Alder enantioselectiva, entre el cinamaldehído **IV** y el 1,3-ciclopentadieno **V** promovida por el organocatalizador **CAT-II**. Formando mayoritariamente los productos *exo-VI* y *endo-VI* (*Esquema 2*).²⁰

ANTECEDENTES



Esquema 2. Reacción de Diels-Alder promovida por el organocatalizador de MacMillan **CAT-II**

A partir de los reportes de List y MacMillan, múltiples grupos de investigación alrededor del mundo se han dedicado a estudiar la catálisis con moléculas orgánicas y en tan solo 2 décadas, sus investigaciones han causado un impacto entre los científicos, tal que hoy en día se reconoce a la organocatálisis como la tercer herramienta complementaria a la biocatálisis y a la catálisis con metales de transición en la síntesis asimétrica de compuestos quirales.

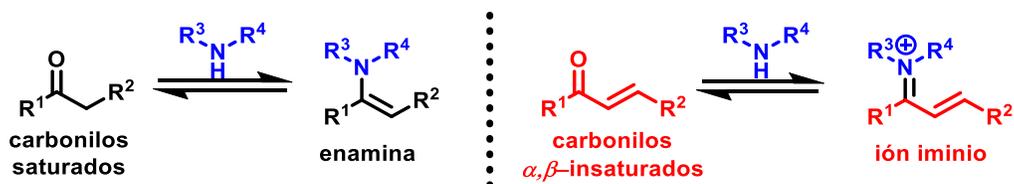
Se ha observado que a diferencia de los catalizadores metálicos y enzimáticos, los organocatalizadores son relativamente más económicos y fáciles de obtener, además, suelen tener baja toxicidad. Por otro lado, operacionalmente su manipulación resulta más sencilla, ya que en general, son estables en condiciones ambientales, inclusive, se han reportado reacciones organocatalizadas que se llevan a cabo de manera eficiente en presencia de agua.^{16,21}

ANTECEDENTES

2.2.1. Organocatálisis covalente y no covalente.

Una manera de clasificar a la organocatálisis es de acuerdo al tipo de interacción que existe entre el catalizador y el sustrato en el estado de transición. Con base en lo anterior, la organocatálisis se divide en dos grupos: **covalente** y **no covalente**.

En la organocatálisis covalente como su nombre lo indica, se forma un intermediario de este tipo entre el sustrato y el organocatalizador. En esta categoría se encuentran los aminocatalizadores que realizan la activación de compuestos carbonílicos (aldehídos o cetonas), aumentando el carácter nucleofílico de la posición α -carbonilo mediante la formación de una enamina o mediante la activación de la posición β de carbonilos α,β -insaturados a través de iones iminio (*Esquema 3*).^{22,23}



Esquema 3. Activación de cetonas y aldehídos en aminocatálisis.

Por otro lado, la organocatálisis no covalente, agrupa a los catalizadores que se asocian a los sustratos mediante interacciones únicamente de este tipo. Las interacciones no covalentes más comunes en catálisis asimétrica, incluyen la atracción electrostática entre pares iónicos, las interacciones $\pi-\pi$, las transferencias de protón (ácidos y bases de Brønsted) y los enlaces de hidrógeno.²⁴

En este contexto, diferentes tioureas y escuaramidas han sido estudiadas en organocatálisis no covalente como donadores de enlace de hidrógeno **EH**, que se enlaza con los pares libres del electrófilo modificando su densidad electrónica, lo cual se traduce en un aumento del carácter electrofílico del sustrato en reacciones con nucleófilos (*Figura 10*).²⁵

ANTECEDENTES

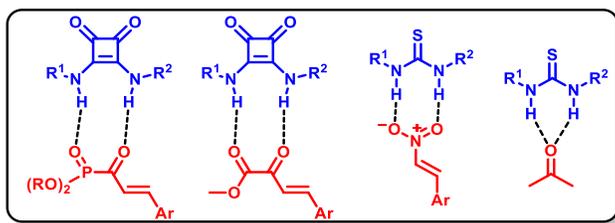


Figura 10. Ejemplos de interacción entre **donadores de enlace de hidrógeno** y **compuestos electrofílicos**.

2.2.2. Organocatálisis bifuncional en la adición de Michael.

De acuerdo a los criterios establecidos por Dixon en 2016, el término organocatálisis bifuncional se refiere al uso de moléculas orgánicas estructuralmente definidas que poseen dos grupos funcionales (sitios activos) para generar una nueva reactividad y/o selectividad. Generalmente, en este tipo de catálisis se promueven adiciones polares de pronucleófilos a electrófilos, en donde, idealmente se emplean materias primas de bajo costo que se transforman en productos de alto valor agregado con estereoquímica definida, esto, por efecto del organocatalizador bifuncional.²⁶

Usualmente, la participación de este tipo de sistemas organocatalíticos en el estado de transición de una reacción de adición, se da mediante un grupo funcional **GF₁** que interactúa con el nucleófilo **Nu**. Simultáneamente, un segundo grupo funcional **GF₂** interacciona con el electrófilo **E⁺** (**Figura 11**), de modo que, las interacciones catalizador-sustrato en el estado de transición determinan la posición en el espacio de ambas especies reactivas, para generar el producto con mayor rapidez y estereoselectividad.

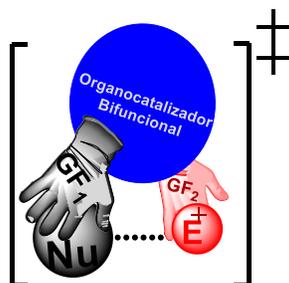
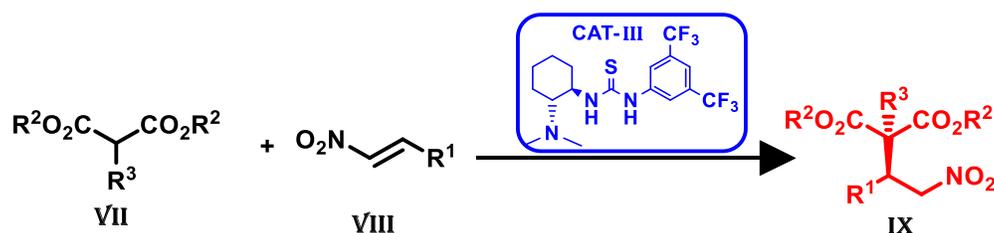


Figura 11. Representación de las interacciones entre **organocatalizador bifuncional**, **electrófilo** y **nucleófilo** en el estado de transición.

ANTECEDENTES

La organocatálisis bifuncional surgió con el estudio realizado por Takemoto y colaboradores, quienes en 2003 reportaron el primer organocatalizador bifuncional capaz de promover estereoselectivamente la adición de Michael de malonatos **VII**, a nitroalquenos **VIII**, para formar el aducto quiral **IX**. El organocatalizador bifuncional reportado por el grupo de Takemoto es un compuesto quiral (**CAT-III**) que contiene el fragmento *trans*-1,2-diamino-ciclohexano como elemento de stereocontrol, y grupos tiourea y amina terciaria como estructuras que proporcionan reactividad al nucleófilo y al electrófilo de manera simultánea (**Esquema 4**).²⁷



Esquema 4. Primer reacción promovida por un organocatalizador bifuncional.

A partir del trabajo seminal de Takemoto, los químicos sintéticos han desarrollado una amplia variedad de reacciones enantioselectivas con catalizadores tipo Takemoto con diferentes andamios quirales, donadores de enlace de hidrógeno y grupos que funcionan como base de Brønsted (**Figura 12**). En relación a los donadores de enlace de hidrógeno **EH**, cabe mencionar que los derivados de tiourea (**T**) y escuaramida (**E**), dominan el área. Debido a la acidez y disposición espacial de los hidrógenos enlazados a los átomos de nitrógeno (**N-H**) en Tioureas y Escuaramidas, estas funcionan como estructuras donadoras de enlace de hidrógeno frente a entidadesceptoras de **EH**.^{24,28}

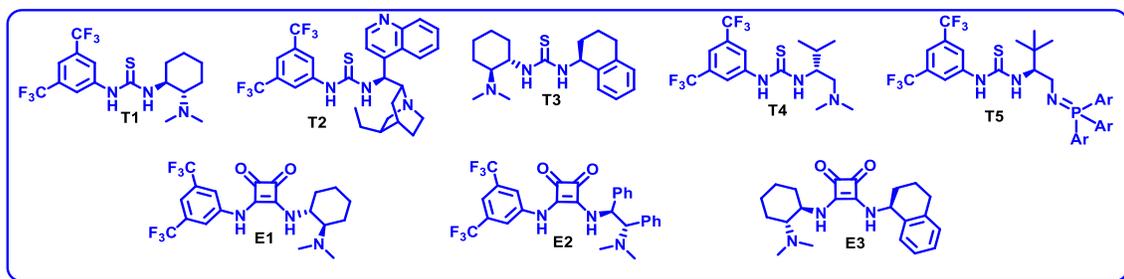
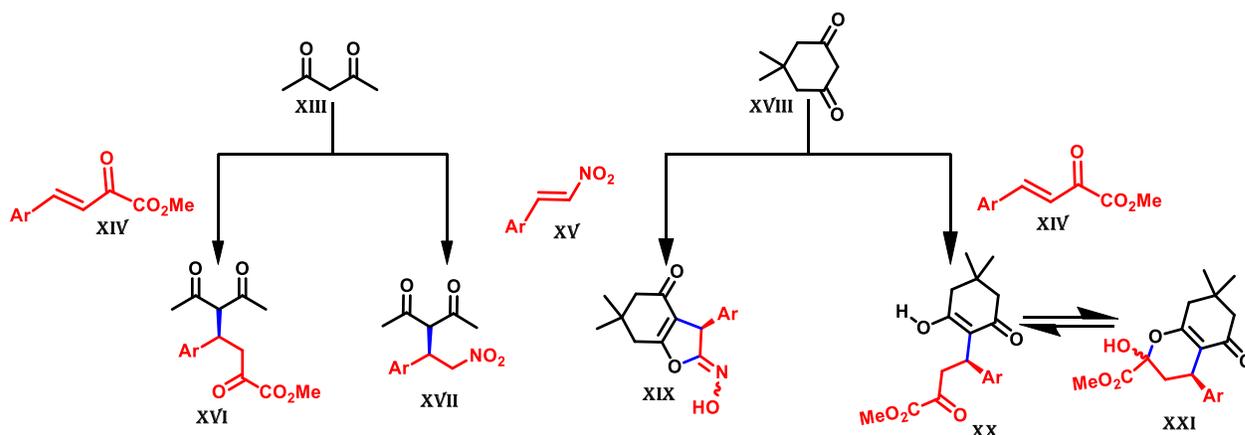


Figura 12. Ejemplos de organocatalizadores bifuncionales

ANTECEDENTES

Por ejemplo, la 2,4-pentanonodiona **XIII** se adiciona a electrófilos como α -cetoésteres- β,γ -insaturados **XIV** y β -nitroestireno **XV** para formar los aductos de Michael abiertos **XVI** y **XVII**. Sin embargo, al emplear el análogo cíclico **XVIII** (dimedona) se obtienen los compuestos bicíclicos **XIX** y **XXI**, a través de la formación intramolecular de un enlace C-O posterior a la adición del donador. Esto mediante la reacción entre el enol del aducto y el sitio electrofílico restante. En el caso del producto **XVI**, se da una reacción de deshidratación adicional a la formación del enlace C-O, mientras que el hemiacetal cíclico **XXI** se encuentra en equilibrio con la cetona **XX** (*Esquema 7*).



Esquema 7. Adición conjugada de 2 nucleófilos 1,3-dicarbonílicos a 2 aceptores de Michael diferentes.

Cabe señalar que ciertos compuestos 1,3-dicarbonílicos se comportan como dinucleófilos lo que motivó el estudio de reacciones con aceptores de Michael dielectrofílicos. En particular, empleando organocatálisis bifuncional ha permitido a formar bicíclicos de pirano quirales fusionados en posiciones α y β .

2.1.2.1. Reacción de Michael en cascada para sintetizar bicírculos quirales de pirano fusionados en posiciones α y β .

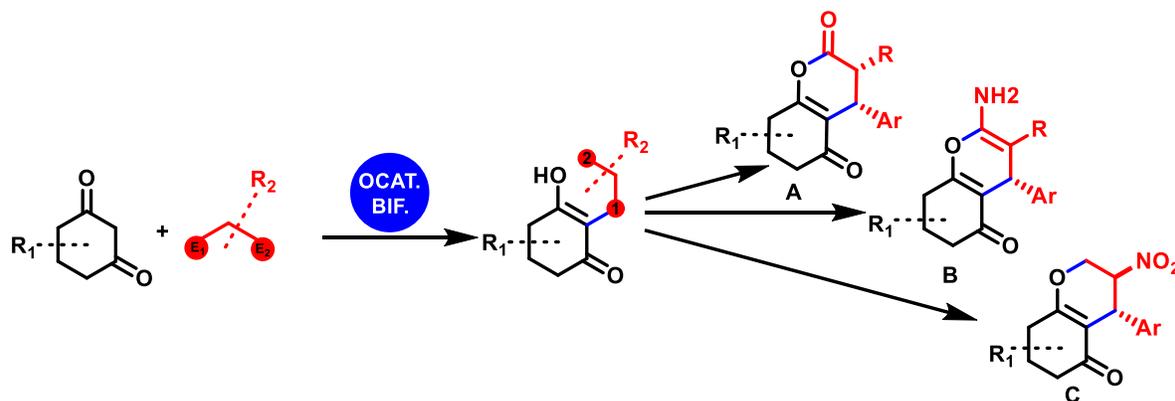
De acuerdo con Nicolau, el término reacción en cascada se refiere a, una secuencia de transformaciones químicas en las que el sustrato de partida está diseñado de tal manera que al llevar a cabo una reacción el producto formado se convierte en el sustrato para el siguiente paso, el segundo producto se vuelve a convertir en el sustrato para el siguiente paso, y así sucesivamente, hasta que se forma un producto estable en las condiciones de reacción.²⁹

Es importante mencionar que la parte operacional de las reacciones en cascada consiste en mantener las mismas condiciones de reacción de principio a fin, es decir, no se debe adicionar ningún reactivo o aditivo, así como tampoco se deben modificar variables del medio de reacción.

A diferencia de las rutas sintéticas de varios pasos, las síntesis que emplean reacciones en cascada para formar un intermediario o el producto objetivo, permiten un ahorro en tiempo, energía y recursos como disolventes y procesos de purificación. Además del ahorro evidente en el número de pasos que requieren de la manipulación de los intermediarios. Esta característica se traduce en un trabajo operacional más simple que implica menos pérdidas de producto por manipulación. Con base en lo anterior, las reacciones en cascada resultan atractivas para formar moléculas de alta complejidad estructural en un solo paso operacional para la síntesis de compuestos quirales.³⁰

ANTECEDENTES

Por otra parte, el concepto de reacción en cascada, permite describir a éstas de acuerdo a la secuencia de transformaciones que ocurren en la reacción neta. En este sentido, a continuación se muestran estrategias sintéticas seleccionadas de la literatura. En estas, se lleva a cabo una reacción de adición conjugada en cascada entre compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos de 6 miembros y aceptores de Michael 1,3-dielectrofílicos, en presencia de organocatalizadores bifuncionales para formar heterociclos quirales derivados de pirano fusionados en sus átomos α y β , con anillos de 6 miembros (**A-C**). El sitio etiquetado como E_1 en el aceptor de Michael, se refiere a la posición electrofílica susceptible de una adición conjugada, mientras que, E_2 corresponde al grupo funcional en donde se encuentra el átomo de carbono electrofílico capaz de reaccionar con el oxígeno del enol para formar el heterociclo derivado de pirano, esto, mediante la formación del enlace C-O (**Esquema 8**).



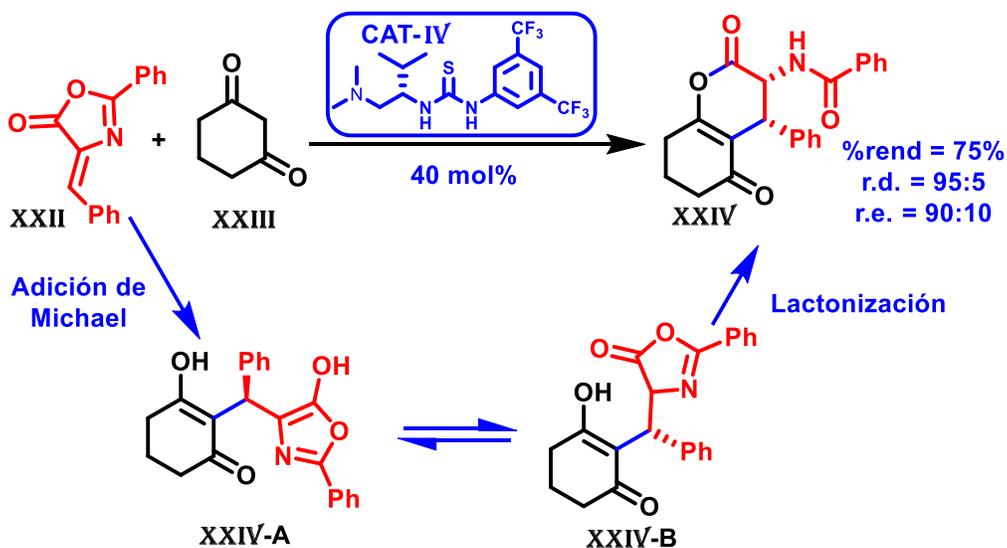
Esquema 8. Síntesis de dihidropirano **A**, pirano **B** y dihidropirano **C** fusionados con anillos de 6 miembros, mediante una adición de Michael en cascada.

2.1.2.2. Síntesis de dihidropirano fusionadas **A**.

La síntesis estereoselectiva de dihidropirano fusionadas **A** se puede llevar a cabo por la adición conjugada entre un donador de Michael 1,3-dicarbonílico cíclico de 6 miembros y diferentes carbonilos α,β -insaturados que tienen un grupo sustituible unido al carbonilo. De esta manera, se puede llevar a cabo una reacción de lactonización posterior, mediante una secuencia **Michael/lactonización**.

ANTECEDENTES

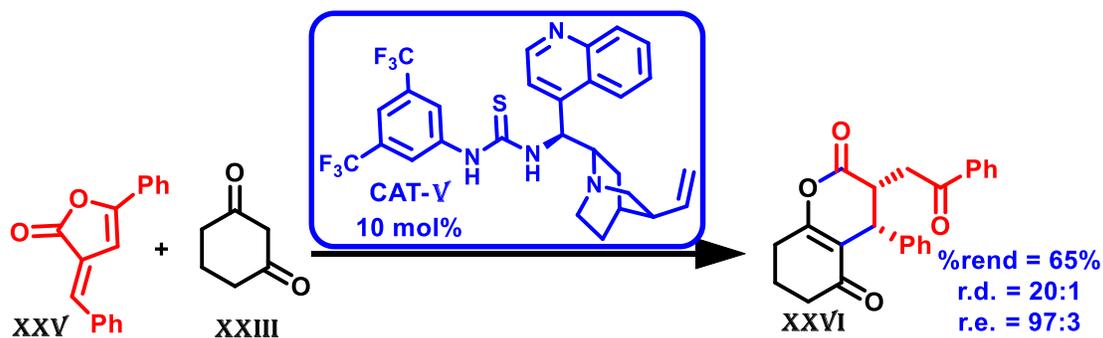
En este sentido, Yang y colaboradores demostraron que los derivados de oxazolona con un enlace doble *exo*-cíclico **XXII** son capaces de funcionar como aceptores 1,3-dielectrofílicos en adiciones conjugadas con compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos como la ciclohexanodiona **XXIII**, en presencia de organocatalizadores bifuncionales **CAT-IV**. Este proceso genera el compuesto aromático **XXIV-A**, que se encuentra en equilibrio con su forma tautomérica **XXIV-B**. Este a su vez, es capaz de llevar a cabo la reacción de lactonización con el oxígeno del enol para formar la lactona bicíclica **XXIV**. Sin embargo, la carga catalítica usada para promover la transformación sugiere una reactividad poco favorecida, aún en presencia de organocatalizadores bifuncionales tipo Takemoto. (*Esquema 9*).³¹



Esquema 9. Reacción estereoselectiva de la oxazolona **XXII** con la 1,3-ciclohexanodiona **XXIII**.

ANTECEDENTES

Por otro lado, si se cambia el átomo de nitrógeno de la oxazolona por un carbono tenemos la furanona **XXV**. Este tipo de compuestos fueron estudiados por Albrecht y colaboradores en la reacción de adición conjugada con 1,3-ciclohexanodiona **XXIII** catalizada por **CAT-V** para formar el producto bicíclico **XXVI** con excelente enantioselectividad y un rendimiento moderado. La carga catalítica usada para promover la transformación es menor que en el ejemplo anterior, lo que sugiere un sistema catalítico con mayor eficiencia (*Esquema 10*).³²



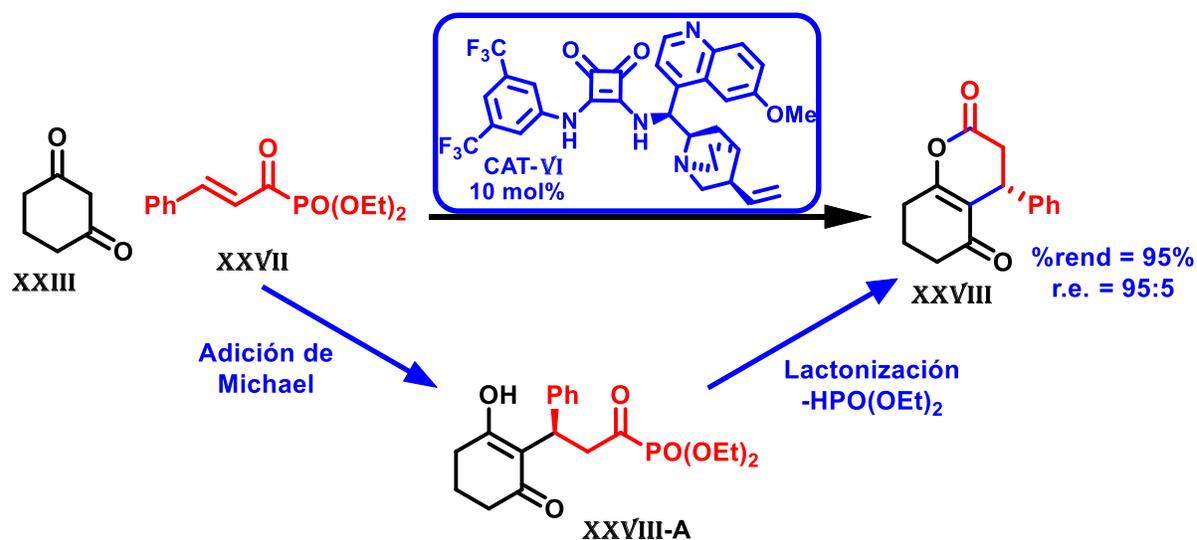
Esquema 10. Adición conjugada en cascada de **XXIII** a la furanona **XXV** catalizada por **CAT-V**.

En los dos ejemplos previos, los ésteres cíclicos α,β -insaturados actúan como aceptores de Michael, debido a que la adición de un nucleófilo a la posición β da lugar a la formación de un compuesto aromático, que en las condiciones de reacción se encuentra en equilibrio con su forma tautomérica tipo lactona. Este isómero lleva a cabo la reacción de transesterificación intramolecular con el oxígeno del enol para formar la lactona bicíclica correspondiente (*Esquema 9*).

Por otra parte, también se han utilizado aceptores de Michael 1,3-dielectrofílicos acíclicos, los cuales tienen la capacidad para llevar a cabo una reacción de sustitución intramolecular sobre el grupo acilo, posterior a la adición de Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos estereocontrolada por un organocatalizador bifuncional.

ANTECEDENTES

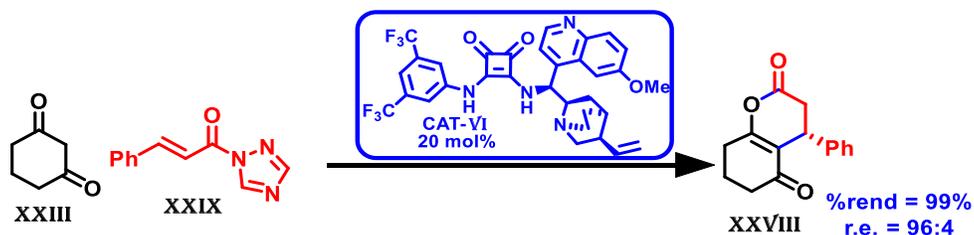
En este sentido, los acil-fosfonatos α,β -insaturados **XXVII** son un tipo de aceptores de Michael 1,3-dielectrofílicos acíclicos capaces de reaccionar con la 1,3-ciclohexanodiona **XXIII** en presencia del organocatalizador **CAT-VI**, para formar el aducto de Michael **XXVIII-A**. Este a su vez, lleva a cabo una reacción de sustitución intramolecular sobre el grupo acilo con la salida del grupo fosfito, formando la dihidropiranona bicíclica quiral **XXVIII** con buen rendimiento y enantioselectividad (*Esquema 11*).³³



*Esquema 11. Formación estereoselectiva dihidropiranonas fusionadas **XXVIII** mediante la adición conjugada de la ciclohexanodiona **XXIII** al acil-fosfonato **XXVII**.*

ANTECEDENTES

De igual manera, Xian y colaboradores reportaron la síntesis de dihidropironas **XXVIII** mediante el uso de *N*-acilpirazol **XXIX** derivado del ácido cinámico como aceptor 1,3-dielectrofílico en la reacción con 1,3-ciclohexanodiona **XXIII**. En presencia del catalizador **CAT-VI**, se obtuvo el producto con excelente rendimiento y enantioselectividad (*Esquema 12*).³⁴



Esquema 12. Síntesis estereoselectiva de la dihidropirona fusionada **XXVIII** a partir del *N*-acilpirazol **XXIX**.

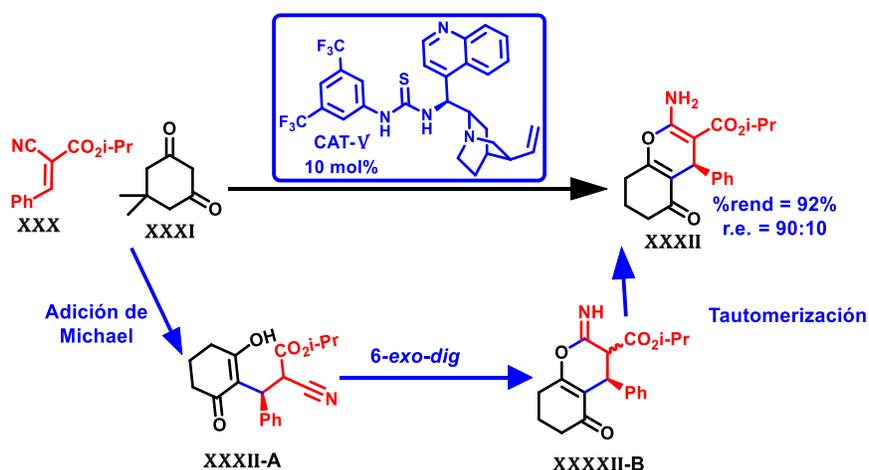
Como se puede observar, a partir de los sustratos aceptores de Michael **XXVII** y **XXIX**, se obtiene el mismo producto en presencia del catalizador **CAT-VI** y al analizar las reacciones se puede inferir que la carga catalítica y rendimiento obtenido indica que en general, los acil-fosfonatos **XXVII**, son más reactivos debido a la estabilidad de la base conjugada del grupo saliente.

2.1.2.2. Obtención de piranos fusionados B.

La síntesis de piranos quirales fusionados **B** mediante la estrategia organocatalítica de reacciones conjugadas en cascada entre compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos como donadores de Michael y aceptores 1,3-dielectrofílicos, se ha llevado a cabo mediante una secuencia de tipo **adición de Michael/ Ciclación 6-exo-dig/ Tautomerización**. Esto, empleando principalmente el grupo ciano como segundo electrófilo, en particular, derivados de acrilonitrilo α -sustituidos con grupos electroattractores.

ANTECEDENTES

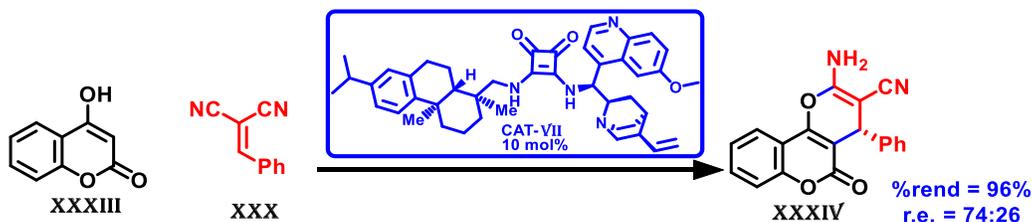
Por ejemplo, Zhao y colaboradores³⁵ reportaron en 2017 la reacción catalizada por **CAT-IV** entre el dielectrófilo derivado de acrilonitrilo **XXX** y la dimedona **XXXI** para formar el producto quiral **XXXII** a través de una reacción en cascada. Este proceso inicia con la adición conjugada del nucleófilo **XXXI** al compuesto α,β -insaturado **XXX** para formar el aducto **XXXII-A**. Posteriormente, el átomo de oxígeno del enol se adiciona al átomo de carbono del nitrilo para llevar a cabo una ciclación 6-exo-dig. De acuerdo a las reglas de Baldwin³⁶ se forma el iminoéster **XXXII-B**, el cual mediante una tautomerización forma la enamina del producto **XXXII** (**Esquema 13**).



Esquema 13. Síntesis estereoselectiva de piranos quirales **XXXII** mediante una reacción en cascada entre **XXX** y **XXXI**.

ANTECEDENTES

Por otra parte, los derivados de la 4-hidroxicumarina **XXXIII** tienen una acidez y características similares a los compuestos 1,3-dicarbonílicos, sirviendo como 1,3-dinucleófilos frente a compuestos 1,3-dielectrofílicos para formar el sistema tricíclico pirano-[3,2-c]-cumarina mediante la misma secuencia de reacciones que en el caso anterior. Un ejemplo de esta reactividad fue reportada por Zheng y colaboradores, en donde describen la adición conjugada de 4-hidroxicumarina **XXXIII** al arilidenmalononitrilo **XXX** catalizada por la escuaramida **CAT-VII**, para formar la pirano-[3,2-c]-cumarina **XXXIV**. Cabe mencionar que durante el desarrollo del estudio, los investigadores se dieron cuenta de que la estereoselectividad de la reacción depende en gran medida de la naturaleza del grupo aromático enlazado al aceptor de Michael (*Esquema 14*).³⁷



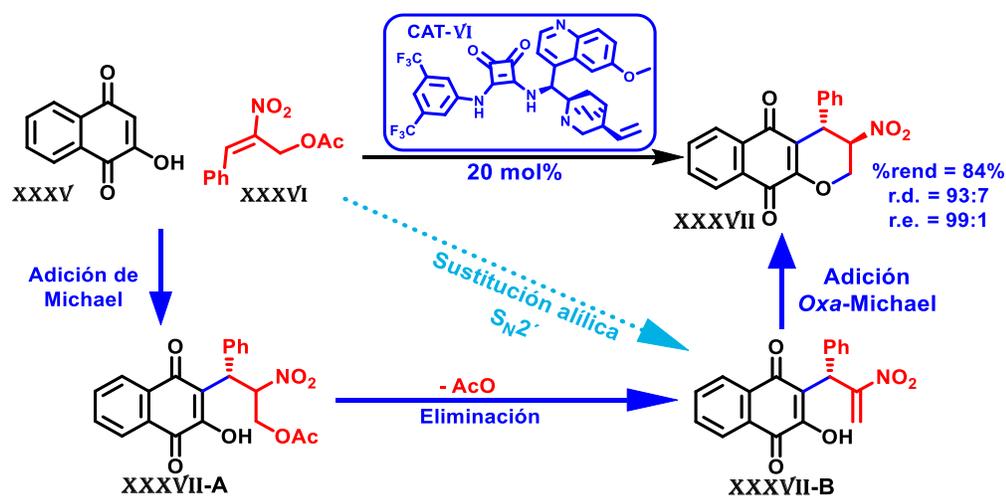
Esquema 14. Adición de 4-hidroxicumarinas **XXXIII**, a arilidenmalononitrilos **XXX** catalizada por **CAT-VII**.

2.1.2.3. Obtención de dihidropiranos fusionados C.

Se ha reportado que los aductos de Baylis-Hillman, en los cuales el grupo hidroxilo se ha transformado en un grupo saliente, sirven como aceptores de Michael 1,3-dielectrofílicos en reacciones promovidas por organocatálisis bifuncional. Esto, usando donadores de Michael 1,3-dicarbonílicos cíclicos de 6 miembros para formar bicícos fusionados derivados de dihidropiranos quirales con 2 estereocentros contiguos.

ANTECEDENTES

En este contexto, Nair y colaboradores reportaron en 2014 la reacción en cascada entre la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona **XXXV** y el aducto de Baylis-Hillman O-acetilado **XXXVI** catalizada por **CAT-VI**, para formar enantioselectivamente el producto tricíclico **XXXVII** con buen rendimiento y excelente enantioselectividad. La formación de **XXXVII** se puede describir mediante: (1) Adición conjugada de **XXXV** a **XXXVI**, en la cual se forma el intermediario **XXXVII-A**, que posteriormente realiza (2) la reacción de eliminación del ion acetato para generar el nitroalqueno **XXXVII-B**, que es capaz de funcionar como aceptor en la (3) adición de Michael del átomo de oxígeno del enol o adición oxa-Michael, generando así el producto **XXXVII** (*Esquema 15*).³⁸

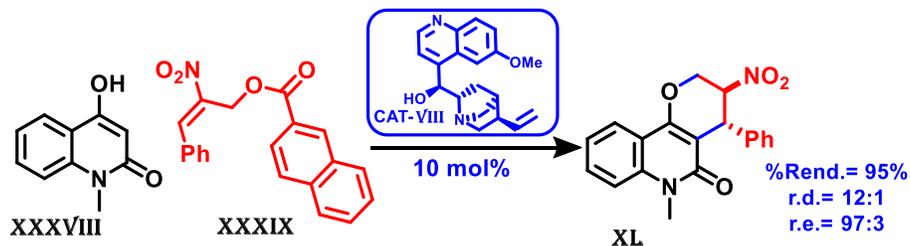


Esquema 15. Adición conjugada de **XXXV** al aceptor de Michael **XXXVI** y posibles compuestos formados en cada paso de la secuencia de transformaciones.

Cabe mencionar que las transformaciones **1** y **2** de la secuencia anterior, se pueden agrupar en una sola si se considera como una reacción de sustitución alílica o S_N2' . Sin embargo, con fines explicativos, en este trabajo se considera el proceso neto como una secuencia de tres transformaciones: **Adición de Michael/ Eliminación/ Adición Oxa-Michael**.

ANTECEDENTES

En este contexto, Li y colaboradores³⁹ reportaron en 2020 la reacción en cascada de la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona **XXXVIII** al naftoato del aducto de Baylis-Hillman **XXXIX** catalizada por quinidina **CAT-VIII**, dando como resultado la formación estereoselectiva de la tetrahidropiranoquinolona **XL**, con excelente selectividad y rendimiento (**Esquema 16**).



Esquema 16. Síntesis de la pirano-[3,2-*c*]-quinolona **XL**.

Por otra parte, la estructura heterocíclica base del donador 1,3-dinucleofílico **XXXVIII** es conocida como quinolina **XLI**. En química medicinal, la quinolina es considerada una estructura privilegiada, debido a que se encuentra presente en una amplia variedad de compuestos biológicamente activos.^{40,41} Así mismo, el sistema tricíclico **XLII** denominado pirano-[3,2-*c*]-quinolona se puede identificar tanto en productos naturales como sintéticos biológicamente activos. Por ejemplo, los alcaloides *flindersina* **XLIII** y *huajjaosimulina* **XLIV** presentan propiedades antimicrobianas⁴² y citotóxicas⁴³ respectivamente, mientras que, el compuesto **XLV** de origen sintético, posee propiedades antiinflamatorias (**Figura 13**).⁴⁴

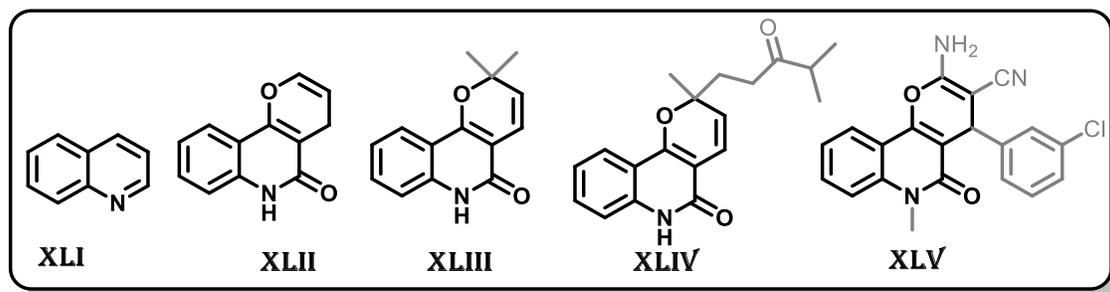


Figura 13. Estructura de la quinolina **XLI**, pirano-[3,2-*c*]-quinolona **XLII** y algunos derivados bioactivos **XLIII-XLV**.

ANTECEDENTES

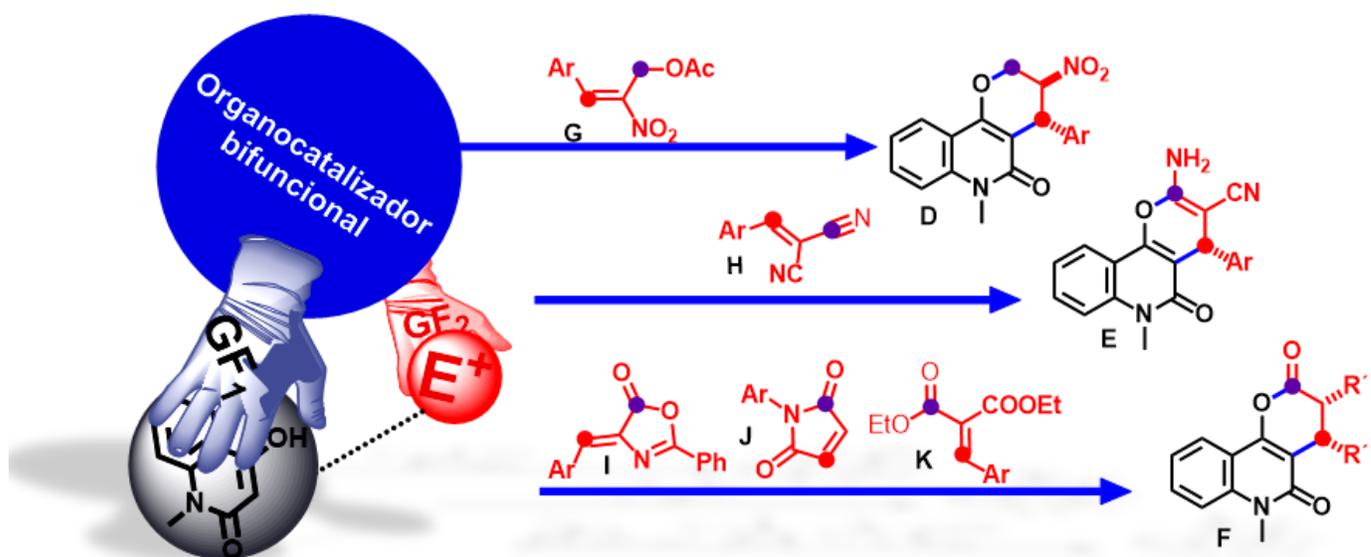
Con base en la información anterior, queda claro que las quinolonas fusionadas con anillos de pirano tienen importancia biológica, lo cual ha motivado a la comunidad de químicos sintéticos a diseñar metodologías cada vez más eficaces y eficientes que permitan la síntesis de pirano-[3,2-*c*]-quinolonas con diferentes funcionalidades.⁴⁵⁻⁵¹ Sin embargo, a pesar del amplio rango de actividad biológica observada en compuestos derivados de la pirano-[3,2-*c*]-quinolona **XLII**; la formación estereoselectiva de este sistema tricíclico mediante organocatálisis bifuncional ha sido poco estudiada.

Al analizar las investigaciones mostradas hasta el momento, se infiere que los derivados de la 4-hidroxi-2-quinolona son capaces de funcionar como donadores de Michael 1,3-dinucleofílicos en reacciones de Michael en cascada con sustratos 1,3-dielectrofílicos, para formar diferentes sistemas tricíclicos quirales con la estructura base de la pirano-[3,2-*c*]-quinolona mediante organocatálisis bifuncional.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis.

La 1-metil-4-hidroxi-2-quinolona puede ser usada como un reactivo 1,3-dinucleofílico y podrá reaccionar con sustratos 1,3-dielectrofilicos en una reacción en cascada que comienza con una reacción de adición de Michael promovida por organocatálisis bifuncional. De esta manera se pueden obtener pirano-[3,2-c]-quinolonas quirales.



Esquema 17. Reacciones estudiadas entre la N-metil-4-hidroxiquinolona y diferentes aceptores de Michael 1,3-dielectrofilicos mediante organocatálisis bifuncional..

3.2. Objetivo general.

A partir de la ***N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona** y sustratos 1,3-dielectrofílicos sintetizar pirano-[3,2-*c*]-quinolonas de tipo **D**, **E** y **F** a través de reacciones de Michael en cascada promovidas por organocatálisis bifuncional.

3.3. Objetivos particulares.

- Sintetizar los organocatalizadores bifuncionales **C-1**, **C-2** y **C-3** a partir de la mezcla racémica del *trans*-1,2-diaminociclohexano.
- Sintetizar sustratos 1,3-dielectrofílicos para llevar a cabo reacciones de Michael en cascada con la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona.
- Emplear el aducto de Baylis-Hillman *O*-acetilado **G** para formar la pirano-[3,2-*c*]-quinolona **D** por una secuencia **Michael/eliminación/oxa-Michael**.
- Utilizar arilidenmalonitrilos **H** para formar pirano-[3,2-*c*]-quinolonas **E** por una secuencia **Michael/ciclación/tautomerización**.
- Estudiar la síntesis de pirano-[3,2-*c*]-quinolonas **F** a partir de azlactona **I**, ftalimida **J** y bencilidenmalonato **K**, por una secuencia **Michael/lactonización**.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Síntesis de organocatalizadores.

Con el objetivo de contar con una variedad de organocatalizadores bifuncionales, previamente reportados en la literatura, capaces de promover reacciones de Michael en cascada, se realizó la síntesis de los derivados de tiourea y escuaramida **C-1**, **C-2** y **C-3**. Cabe mencionar que se evaluó un total de 6 organocatalizadores, de los cuales cuatro comparten el fragmento quiral (*R,R*)-2-dimetilaminociclohexilo. Este andamio no presenta otros conformeros por inversión del anillo, lo cual repercutiría en la estereoselectividad. Por otra parte, los catalizadores **C-4**, **C-5** y **C-6** no se sintetizaron, debido a que se encontraban disponibles en el grupo de investigación del Dr. Marcos Hernández (*Figura 14*).

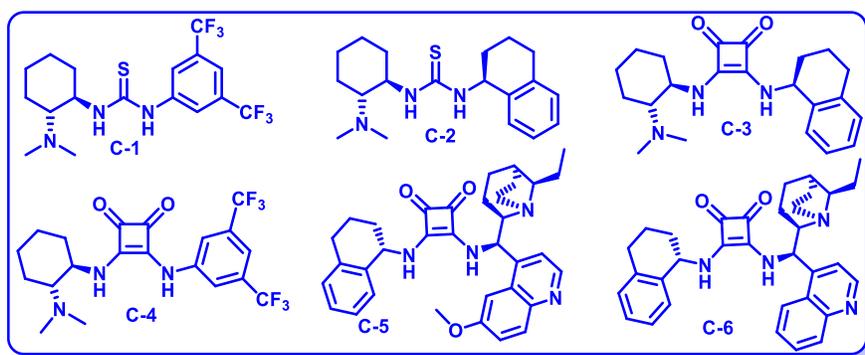


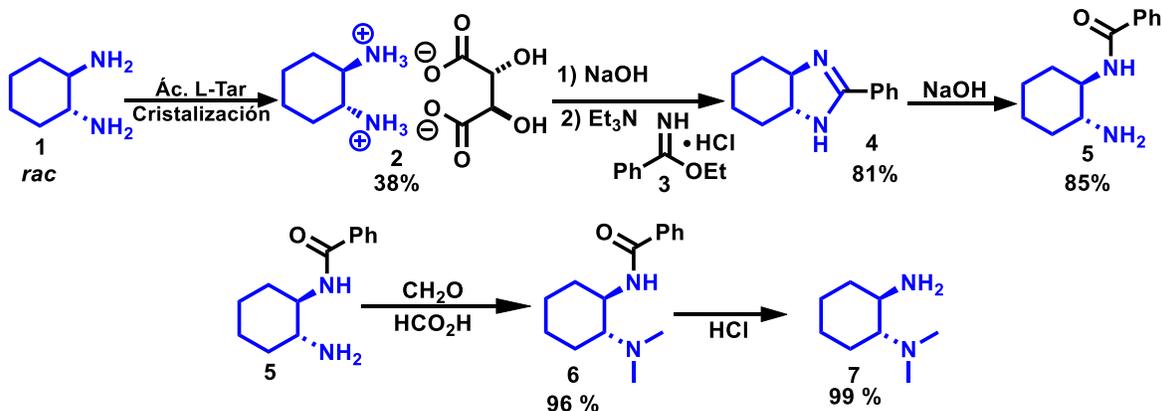
Figura 14. Organocatalizadores estudiados en adiciones de Michael enantioselectivas en cascada.

Por otro lado, los catalizadores obtenidos presentan las siguientes diferencias: La tiourea **C-1** contiene el fragmento 3,5-(bis-trifluorometil)fenilo que tiene la capacidad de aumentar la acidez de los hidrógenos unidos al nitrógeno (**N-H**) favoreciendo así la formación de EH, mientras que, **C-2** y **C-3** difieren en la naturaleza del grupo donador de enlace de hidrógeno y comparten el grupo tetrahidronaftilo. Dicho andamio ha sido estudiado en el grupo del Dr. Marcos Hernández ya que favorece las interacción **CH...π** entre el catalizador y el electrófilo.⁵²

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1.1. Síntesis de (*R,R*)-1-dimetilamino-2-aminociclohexano **7**.

La síntesis de los organocatalizadores **C-1**, **C-2** y **C-3** se inició con la obtención del fragmento quiral (*R,R*)-1-dimetilamino-2-aminociclohexano **7**, mediante la ruta previamente descrita en la literatura.⁵³ Esta comienza con la cristalización diferencial mezcla racémica del *trans*-1,2-diaminociclohexano **1**, con ácido L-tartárico para generar la sal **2** en un rendimiento del 38%. Posteriormente, el tartrato **2** se disolvió en una disolución acuosa de hidróxido de sodio para liberar la diamina de configuración (*R,R*), la cual se hizo reaccionar con benciimidato de etilo **3** en un medio básico para formar el derivado de benciimidazol **4**. Este heterociclo se llevó a temperatura de reflujo en hidróxido de sodio acuoso formando así la monoamida **5**, que al calentar con un exceso de formaldehído y ácido fórmico el grupo amino primario se transformó en la amina terciaria **6**. Por último, se hidrolizó la amida **6** usando una disolución acuosa de ácido clorhídrico bajo condiciones de calentamiento a reflujo, generando la diamina quiral **7** (**Esquema 18**).

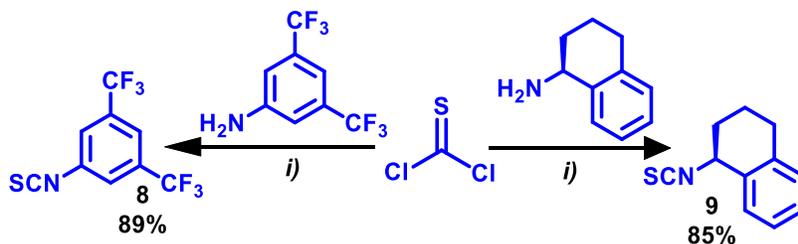


Esquema 18. Síntesis de la diamina quiral **7** presente en los organocatalizadores.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1.2. Obtención de organocatalizadores C-1, C-2 y C-3.

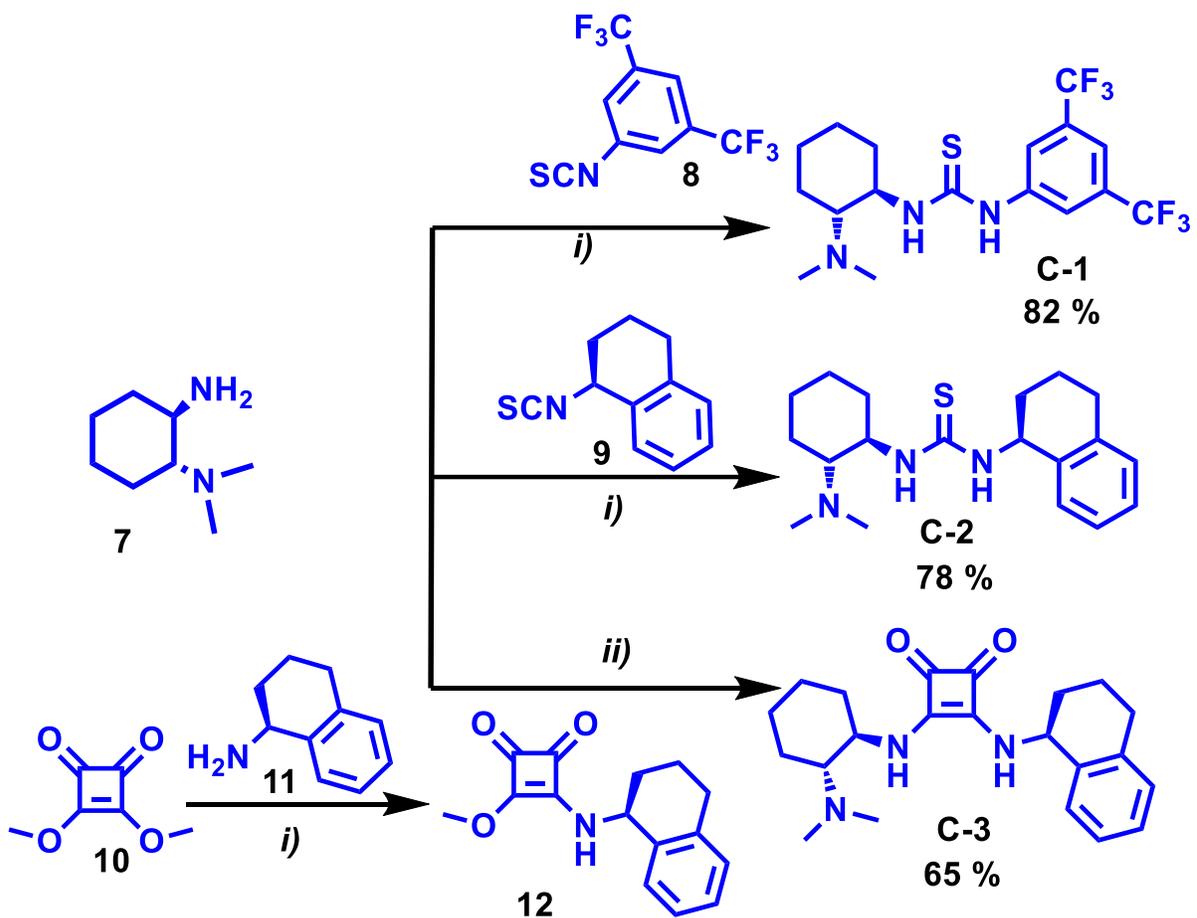
Para obtener los organocatalizadores de tiourea se requiere la formación previa de los isotiocyanatos **8** y **9**. Estos se obtuvieron en buen rendimiento a través de la reacción de la amina correspondiente con tiofosgeno en una mezcla bifásica de diclorometano y una disolución saturada de NaHCO_3 (**Esquema 19**).



Esquema 19. Síntesis de los isotiocyanatos **8** y **9** i) Mezcla 1:1 de DCM y una disolución saturada de NaHCO_3 1.0 equiv. de la amina correspondiente, t.a. 24 h.

Con los isotiocyanatos **8** y **9** ya sintetizados, se procedió a formar las tioureas **C-1** y **C-2** mediante la reacción de condensación con la diamina quiral **7**. Por otra parte, la escuaramida **C-3** se sintetizó mediante una reacción tipo *one-pot* a partir del escuarato de dimetilo **10**, que a través de una primer reacción de sustitución de un grupo metoxilo por la (*S*)-aminotetralina **11** se transformó al intermediario **12**. Este compuesto, se hizo reaccionar con la diamina quiral **7** para formar el organocatalizador **C-3** (**Esquema 20**).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 20. Síntesis de tioureas C-1 y C-2 y escuaramida C-3 a partir de la diamina quiral 7. i) 24 h, t.a. DCM 1.0 equiv. de amina

ii) 24h, t.a. MeOH 1.0 equiv. de amina

4.2. Sustratos 1,3-dielectrofílicos

De acuerdo con los antecedentes presentados, se planteó utilizar a la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona como dinucleófilo (por carbono y oxígeno) en reacciones de Michael en cascada promovidas por organocatalizadores bifuncionales con aceptores 1,3-dielectrofílicos, para formar quinolonas fusionadas con anillos de pirano, mejor conocidas como pirano-[3,2-*c*]-quinolonas. Para ello, se evaluaron los aceptores de Michael 1,3-dielectrofílicos mostrados en la **Figura 15**. La primera reacción de Michael ocurre en el carbono metínico denotado con un punto rojo y la segunda reacción ocurre entre el oxígeno de la hidroxiquinolona y el átomo marcado con el punto morado. Cabe mencionar que en el laboratorio se contaba con algunos de estos sustratos, mientras que para aquellos que no se encontraban disponibles, a continuación se muestra cómo fueron sintetizados.

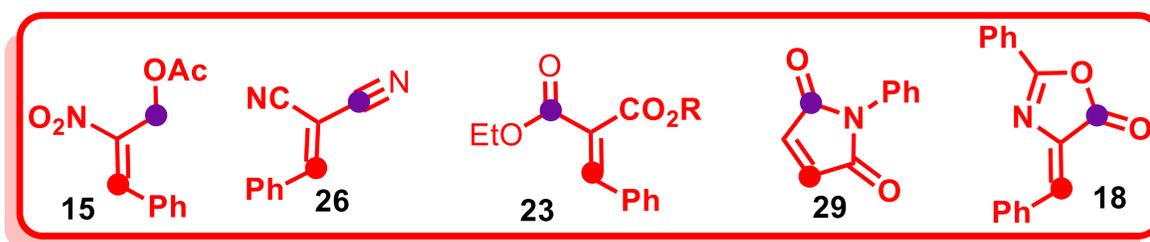


Figura 15. Sustratos aceptores de Michael estudiados en la reacción con la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona.

4.2.1. Obtención del aducto de Baylis-Hillman *O*-acetilado 15.

El aducto de Baylis-Hillman *O*-acetilado **15** se obtuvo a través de dos reacciones partiendo del β -nitroestireno **13**. El nitroalqueno reacciona con un exceso de formaldehído en presencia de imidazol para formar el alcohol alílico **14**. Para llevar a cabo esta reacción, también conocida como reacción de Baylis-Hillman, fue necesario un exceso de formaldehído, usando una disolución de THF : CH₂O (38%) (1:1) como medio de reacción. En donde se añadieron cantidades equimolares del nitroestireno **13** e imidazol para aumentar la cinética de la reacción. En la **Tabla 1** se muestran diferentes condiciones de reacción para obtener el compuesto **14**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Influencia de aditivos, tiempo y escala en la obtención del alcohol alílico **14**.



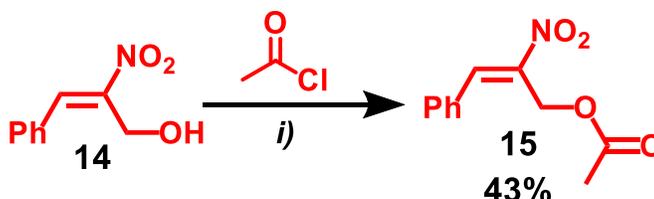
Exp ^a	Aditivo (10 mol%)	Tiempo (días)	Escala (mmol)	Rend. 14 (%) ^b
1	Ninguno	4	0.5	14
2 ^c	DMAP	1	0.5	N.R.
3 ^{c, d}	DMAP	1	0.5	N.R.
4	Ác. Antranílico	1	0.5	31
5	Et ₃ N/PhCOOH	1	0.5	28
6	Et ₃ N/PhCOOH	2	0.5	30
7	Ác. Antranílico	2	0.5	31
8	Ác. Antranílico	4	0.5	33
9	Ác. Antranílico	1	1.5	34
10	Ác. Antranílico	1	5.0	36

a) La reacción a escala de 0.5 mmol del nitroestireno **13** se llevó a cabo con 1.0 mL de THF y 1.0 mL de formaldehído acuso al 38%, 1 equiv. de imidazol a t.a. **b)** Rendimiento del producto aislado después de columna cromatográfica. **c)** Se añadió 1 equiv. de DMAP en lugar del imidazol. **d)** la reacción se realizó a 60 °C.

En el experimento sin otro aditivo (**Exp 1, Tabla 1**), se tuvo un rendimiento muy bajo después de 4 días de reacción. Por otra parte, se realizó la reacción sustituyendo el imidazol por DMAP. Sin embargo, no se observó la formación de algún producto incluso a mayor temperatura (**Exp 2-3**). Posteriormente, se evaluó como cocatalizador al ácido antranílico (ácido 2-aminobenzóico) en una proporción del 10 mol%, obteniendo un rendimiento del **31%** (**Exp 4**). Como el ácido antranílico tiene un grupo amino y un ácido carboxílico se planteó la idea de utilizar estos grupos funcionales en dos moléculas independientes (Et₃N y BzOH). No obstante, el rendimiento fue ligeramente menor y no aumento aunque se incrementara el tiempo de reacción (**Exp 5-6**). Debido a la simplicidad y una menor generación de residuos se eligió usar solo ácido antranílico como aditivo. Finalmente, al aumentar el tiempo de reacción, el rendimiento para el producto **14** no aumentó de manera significativa (**Exp-7-8**) y al escalar la reacción se mantuvo un rendimiento semejante (**Exp 9-10**).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

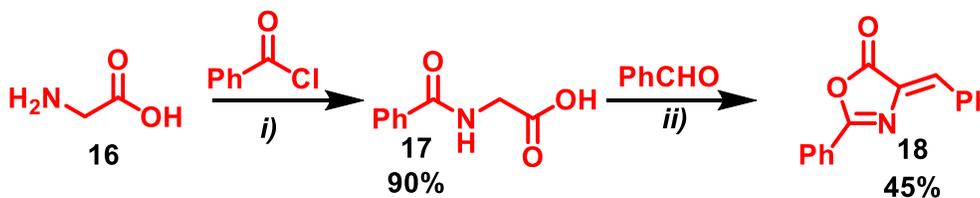
A pesar de que no se logró aumentar de manera significativa el rendimiento para el producto **14**, este se obtuvo en cantidad suficiente para continuar trabajando en la obtención del alcohol alílico acetilado **15**. Este se obtiene mediante una reacción de esterificación del alcohol **14**, el cual se trató con cloruro de acetilo en presencia de base, formando el aceptor de Michael 1,3-dielectrofilico **15** con un rendimiento moderado (**Esquema 21**).



Esquema 21. Obtención del dielectrófilo **15** i) 2.5 equiv. de AcCl, 2.5 equiv. piridina, una noche, t.a.

4.2.2. Síntesis de 4-bencilidenazlactona **18**.

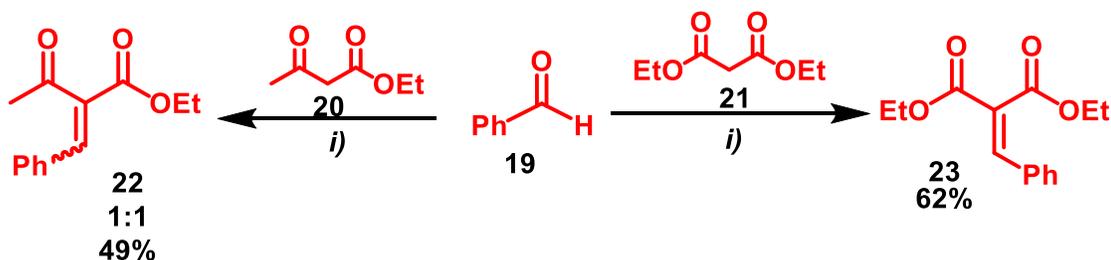
Por otra parte, se preparó la azlactona **18** a través de la síntesis de Erlenmeyer-Plöchl, a partir del aminoácido glicina **16**, el cual se trató con cloruro de benzoilo en presencia de base para formar ácido hipúrico (**17**) en buen rendimiento. Posteriormente, el compuesto **17** se condensó con benzaldehído en presencia de anhídrido acético y acetato de sodio como reactivos para obtener la bencilidenazlactona **18** en rendimiento moderado (**Esquema 22**).



Esquema 22. Síntesis de 4-bencilidenazlactona **18**, i) 1.3 equiv. de BzCl, 30 min, t.a. ii) 1.2 equiv. PhCHO, 1.0 equiv. AcONa, 3.5 equiv. AcO₂, reflujo, 3 h.

4.2.3. Síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos- α,β -insaturados.

Por último, se prepararon dos compuestos 1,3-dicarbonílicos- α,β -insaturados **22** y **23** mediante una condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído **19** y el acetoacetato de etilo **20** o el malonato de dietilo **21**. En el primer caso, se obtuvo el compuesto **22** como mezcla de estereoisómeros que no se logró separar. La mezcla de estos compuestos podría generar problemas en la enantioselectividad, debido a que cada estereoisómero genera un enantiómero diferente. Por ello, se sintetizó con malonato el producto **23** que se obtuvo con rendimiento moderado (**Esquema 23**).



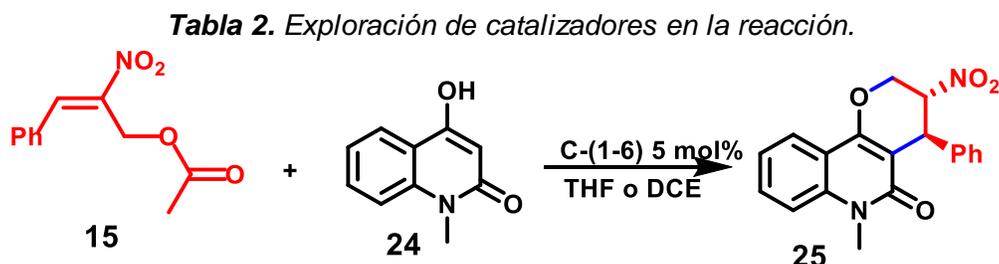
Esquema 23. Síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos- α,β -insaturados **22** y **23** i) 1.5 equiv. del compuesto 1,3-dicarbonílico 0.1 equiv. de piperidina, 0.1 equiv. de AcOH reflujo 24 h.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3. Adiciones de Michael en cascada de la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona a sustratos 1,3-dielectrofilicos.

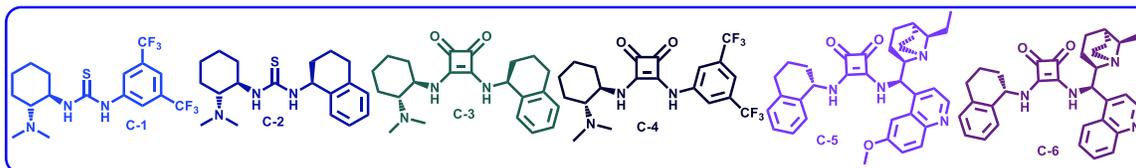
4.3.1. Reacción de Michael en cascada con aducto de Baylis-Hillman acetilado **15**.

Una vez obtenidos los sustratos 1,3-dielectrofilicos se procedió a evaluarlos en la reacción de Michael en cascada con la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona **24**. En primer lugar, se estudió el aducto de Baylis-Hillman acetilado **15**, el cual funciona como doble aceptor de Michael para generar la piranoquinolona **25**. En la **Tabla 2** se muestran los resultados de la reacción promovida por los organocatalizadores (**C-1** a **C-6**) en 5 mol% en dos disolventes distintos DCE y Tetrahidrofurano.



CAT ^a	DCE			THF		
	Rend(%) ^b	r.d. ^c	r.e. ^d	Rend(%) ^b	r.d. ^c	r.e. ^d
C-1	79%	92:8	27:73	84%	94:6	22:78
C-2	32%	89:11	28:72	77%	92:8	25:75
C-3	64%	95:5	38:62	94%	94:6	30:70
C-4	61%	92:8	37:63	87%	97:3	32:68
C-5	96%	92:8	28:72	18%	ND	ND
C-6	93%	92:8	35:65	95%	94:6	22:78

a) La reacción se llevó a cabo con 0.1 mmol de **15**, 1.5 equiv de **24** y 0.05 equiv del catalizador en 0.5 mL de disolvente agitando la reacción a t.a. por 3 días. b) Rendimiento aislado posterior a la purificación cromatográfica. c) Se determinó mediante RMN de ¹H d) Se determinó por HPLC con una fase estacionaria quiral.

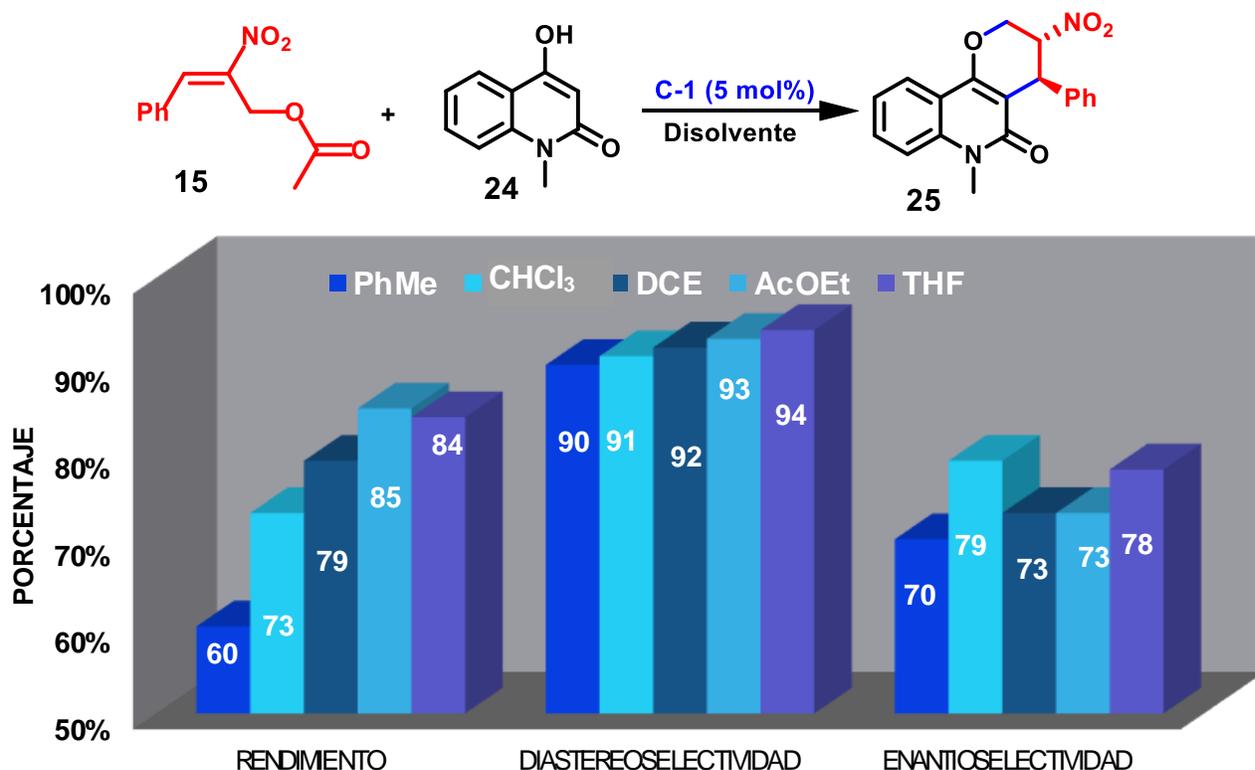


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos se encontró que la estereoselectividad y los rendimientos obtenidos son mejores en THF (excepto con la escuaramida **C-5**). Así mismo, al comparar los resultados, se determinó que las tioureas generaron mejores selectividades que las escuaramidas análogas (**C-1** vs **C-4** y **C-2** vs **C-3**) y únicamente la escuaramida **C-6** tiene selectividad semejante a **C-1**. Por otra parte, al analizar el efecto de los fragmentos 3,5-bistrifluorometilfenil y (*S*)-tetrahidronaftil se observan mejores resultados con el sustituyente no quiral. Este resultado probablemente se debe a que el fragmento quiral de (*S*)-aminotetralina es más voluminoso, por lo tanto, este fragmento contribuye con mayor impedimento estérico al sistema, dificultando el acomodo entre las especies reactivas y el organocatalizador en el estado de transición.

Posteriormente, teniendo como criterio diseñar metodologías sintéticas eficientes tanto en la parte experimental como económica, se decidió usar el catalizador **C-1** para continuar con la optimización de las condiciones, ya que este genera la misma selectividad que **C-6** y por otra parte, el rendimiento se puede mejorar con otros parámetros como tiempo y temperatura. Adicionalmente, la tiourea de Takemoto **C-1** se obtiene en menos pasos y con reactivos menos caros.

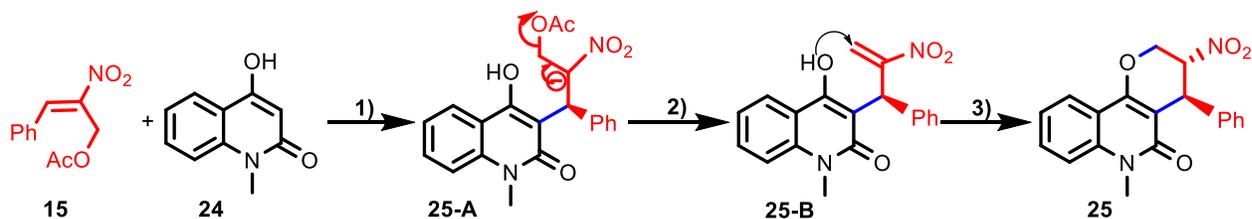
Figura 16. Efecto del disolvente en la reacción entre el nitroestireno **15** y la hidroxiquinolona **24**.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **Figura 16**, se muestra el estudio con diversos disolventes para obtener el compuesto **25**. Lo común para las reacciones promovidas por organocatalizadores bifuncionales son disolventes poco polares no aceptores de **EH**. Sin embargo, en esta reacción en particular, se encontró que los disolventes que son aceptores de **EH** (**AcOEt** ($\epsilon=6$) y **THF** ($\epsilon=7.5$)) tienen mejor desempeño. Entre los disolventes que no son aceptores de **EH** se encontró que a mayor polaridad aumenta el rendimiento y la selectividad (**Tolueno** ($\epsilon= 2.4$), **CHCl₃** ($\epsilon=4.8$) y **DCE** ($\epsilon=10.4$)). Adicionalmente, se observó que la diastereoselectividad es semejante en todos los disolventes. Esto puede ser porque se obtenga por un proceso de equilibración y no sea efecto del catalizador.

La formación del producto **25**, se puede describir a través de 3 transformaciones: **(1)** Adición de Michael de la hidroxiquinolona **24** al compuesto **15**, para formar la estructura **25-A**. **(2)** Esta estructura lleva a cabo la eliminación del grupo acetato para formar el aceptor de Michael **25-B**. **(3)** El cual es capaz de llevar a cabo la adición conjugada del átomo de oxígeno del enol para formar la piranoquinolona **25** (**Esquema 24**).



Esquema 24. Transformaciones propuestas durante la formación de la piranoquinolona **25**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **Figura 17**, se muestra el estado de transición de la adición de Michael de la hidroxiquinolona **24** al aceptor **15**, promovida por el organocatalizador **C-1**. Con base en los resultados obtenidos, se puede decir que sólo la formación del primer estereocentro es controlada por el organocatalizador, mientras la formación del segundo estereocentro, está controlada por efectos de equilibración que no dependen del organocatalizador.

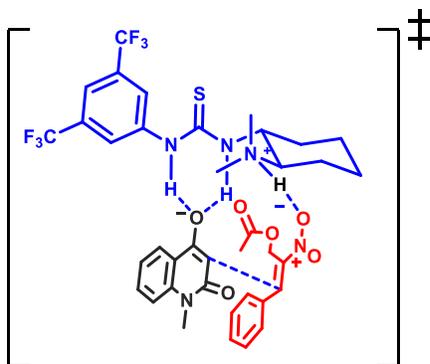


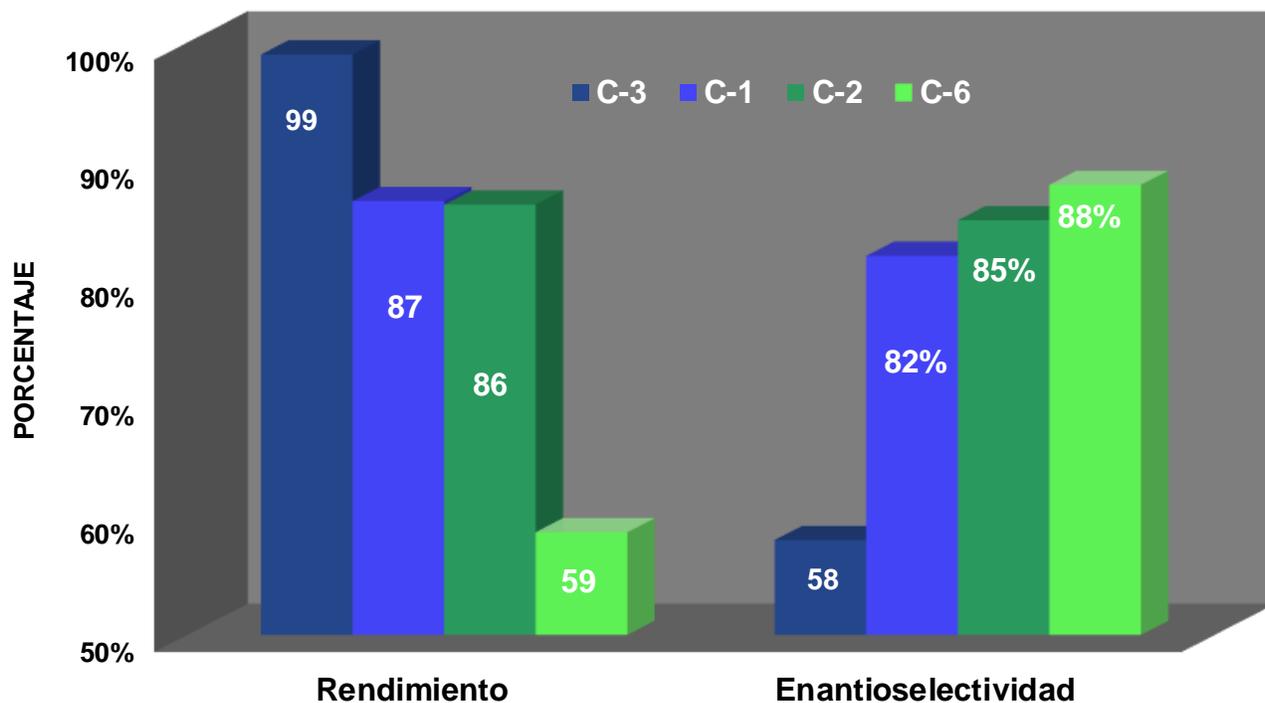
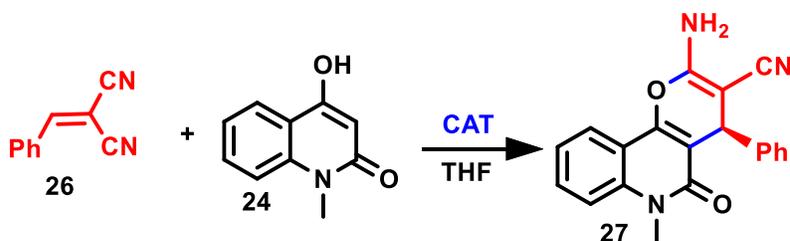
Figura 17. Estado de transición en la adición de la hidroxiquinolona **24** al aceptor de Michael **15**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3.2. Reacción en cascada entre el bencilidenmalononitrilo **26** y la hidroxiquinolona **24**.

Por otra parte, se llevó a cabo la evaluación del bencilidenmalononitrilo **26** en la reacción con la hidroxiquinolona **24**, promovida por diferentes organocatalizadores utilizando THF como disolvente. En esta reacción se observó la formación de la pirano-[3,2-c]-quinolona **27**. Los resultados obtenidos se muestran a continuación.

Figura 18. Estudio con diversos catalizadores de la adición de la hidroxiquinolona **24** al bencilidenmalononitrilo **26** en THF.



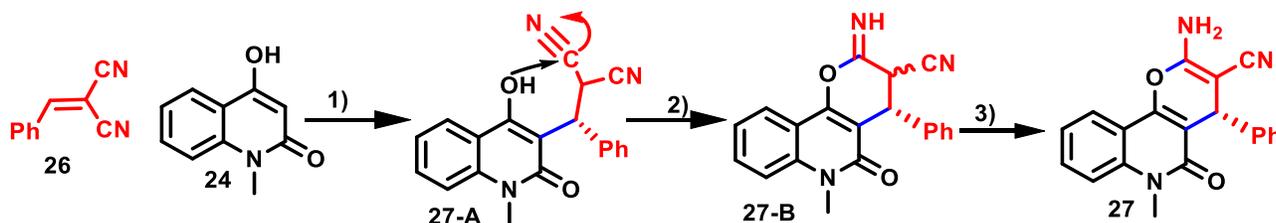
Condiciones de reacción: 0.1 mmol del bencilidenmalononitrilo **26**, 1.5 equiv. de **24** y 0.05 equiv. del catalizador en 0.5 mL de THF agitando la reacción a temperatura ambiente por 24 horas. Rendimiento determinado después de columna cromatográfica. Enantioselectividad determinada por HPLC con fase estacionaria quiral.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **Figura 18**, se puede observar que para esta reacción el rendimiento es inversamente proporcional a la estereoselectividad. En este punto, es importante mencionar que, en catálisis asimétrica se considera mejor catalizador aquel que es capaz de proporcionar un equilibrio entre la estereoselectividad y el rendimiento, es decir, para un proceso catalítico estereoselectivo, la obtención de un producto con excelente rendimiento, pero pobre enantioselectividad es poco deseable (**C-3**). Por otra parte, una reacción con excelente estereoselectividad y un rendimiento pobre (**C-6**) resulta en un proceso sintético poco redituable por lo que en este caso, **C-2** sería el mejor catalizador, no obstante, es necesario realizar un proceso de optimización de condiciones para mejorar la estereoselectividad.

Es importante mencionar que los datos se dividen en dos grupos (azules y verdes), debido a que al analizar la estereoselectividad de la reacción se observó que para los datos en color azul se obtuvo mayoritariamente un enantiómero, mientras que, en los experimentos de color verde se detectó en mayor proporción el enantiómero de configuración opuesta. Sin embargo, faltan estudios para confirmar esta tendencia.

Por otro lado, la formación de la piranoquinolona **27**, se puede explicar a través de una secuencia de 3 transformaciones químicas, que inician con **(1)** adición de Michael de **24** al compuesto **26**, para formar el aducto **27-A**. el cual tiene las características estructurales adecuadas para realizar una ciclación de tipo 6-*exo-dig* de acuerdo a las reglas de Baldwin. **(2)** Esto mediante la adición nucleofílica intramolecular del hidroxilo al carbono del grupo nitrilo, formando el intermediario **27-B**. **(3)** Finalmente, este compuesto realiza una tautomerización del grupo imino a la enamina conjugada **27** (**Esquema 25**).



Esquema 25. Propuesta de intermediarios formados en la obtención de la piranoquinolona **27**.

Debido a la ambigüedad en la estereoselectividad determinada, no es posible proponer un mecanismo de reacción que incluya el efecto del organocatalizador, de manera clara, para esta transformación.

4.3.3. Reacción en cascada con los aceptores de Michael bencilidenazlactona **18**, bencilidenmalonato **23** y ftalimida **29**.

Por último, se evaluaron 3 tipos de aceptores de Michael 1,3-dielectrofilicos, los cuales poseen como segundo sitio electrofilico un carbonilo, que a su vez se encuentra unido a un sustituyente que puede servir como grupo saliente. En el caso de la bencilidenazlactona **18** y ftalimida **23** es una amida. Mientras que, en el bencilidenmalonato **29** es un alcohol, los cuales pueden ser sustituidos por el hidroxilo de manera intramolecular (*Figura 19*).

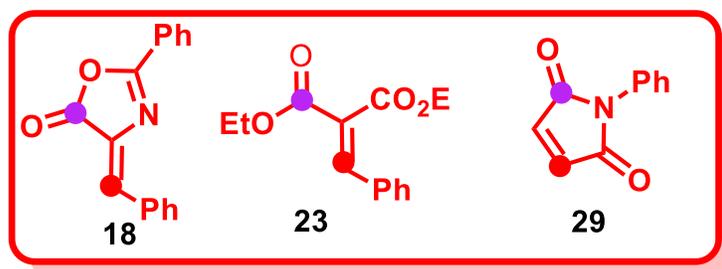
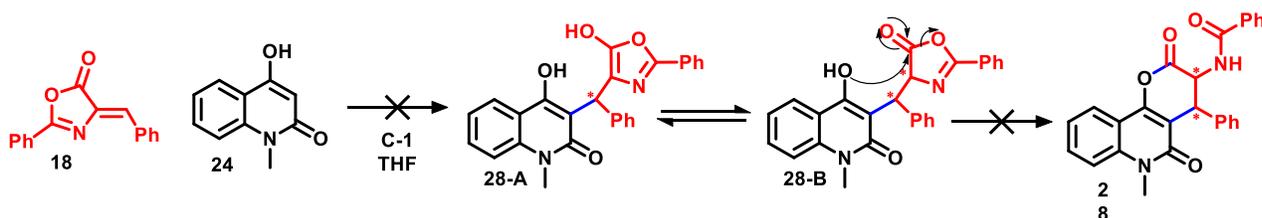


Figura 19. Aceptores de Michael evaluados en la formación de piranoquinolonas **F**.

Desafortunadamente, bajo diferentes condiciones de reacción y catalizadores bifuncionales no se logró ni siquiera la adición de Michael sobre estos electrofilos. Aun así, se explica en cada caso como se esperaba que se generara el producto de la reacción en cascada.

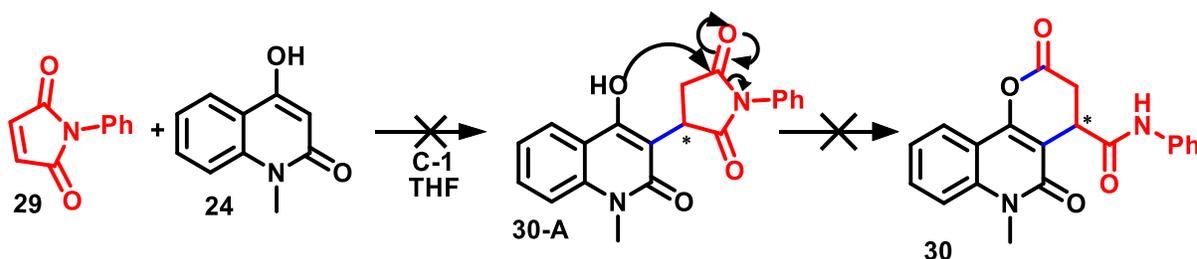
En el caso de la azlactona **18** se pensó que reaccionaría con relativa facilidad, dado que al adicionarse el nucleófilo en la posición β del aceptor de Michael **18** se forma un heterociclo aromático **28-A**, el cual en su forma tautomérica **28-B** puede llevar a cabo la reacción de lactonización, mediante la sustitución del átomo de oxígeno de la azlactona por el oxígeno del enol para formar el anillo quiral de dihidropirano **28** (*Esquema 26*). Sin embargo, tras varios experimentos a diferentes temperaturas y concentraciones no se observó la formación de algún producto.



Esquema 26. Propuesta de adición de Michael en cascada de **24** a la azlactona **18**.

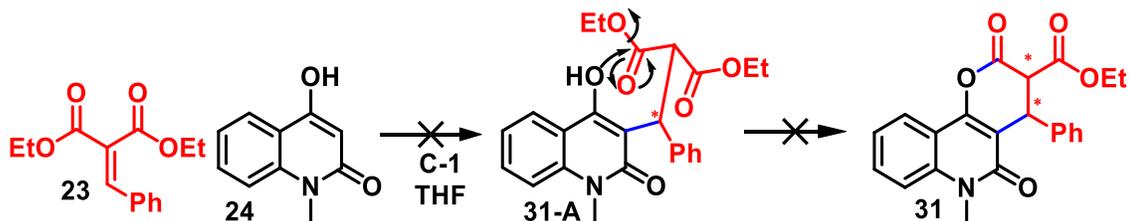
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De igual manera, se pensó en promover la adición conjugada de la hidroxiquinolona **24** a la *N*-fenilmaleimida **29** mediante el uso del organocatalizador **C-1** para formar el aducto de Michael **30-A**, el cual podría llevar a cabo la apertura de la imida cíclica mediante la adición intramolecular del átomo de oxígeno para formar el ciclo de dihidropirano del compuesto **30** (**Esquema 27**). Desafortunadamente, en este caso tampoco se logró promover la reacción tras evaluar diferentes condiciones de reacción.



Esquema 27. Propuesta de reacción de adición de Michael en cascada entre la hidroxiquinolona **24** y la *N*-fenilmaleimida **29**.

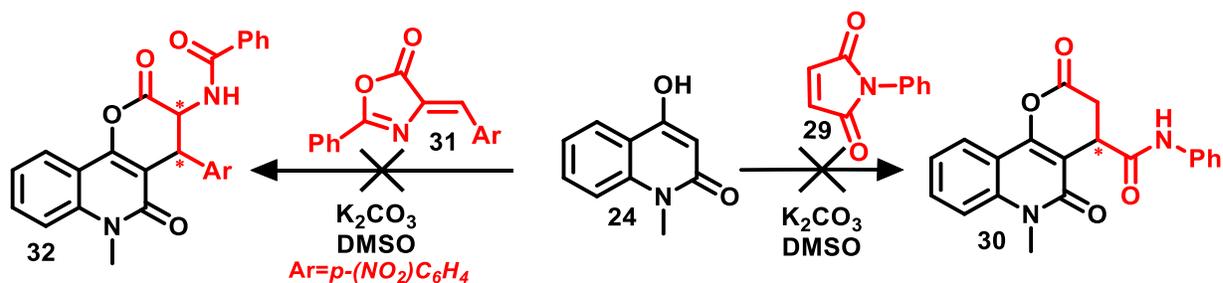
El tercer sustrato evaluado en esta sección fue el bencilidenmalonato de dietilo **23**, con este sustrato se pensó llevar a cabo la adición de Michael con la quinolona **24** para formar el aducto **31-A**, el cual bajo las condiciones de reacción puede llevar a cabo la reacción de lactonización mediante la transesterificación de un grupo etoxilo por el grupo hidroxilo para formar la dihidropirano **31** (**Esquema 28**). No obstante, con el sustrato **23** tampoco se logró promover la reacción mediante organocatálisis bifuncional.



Esquema 28. Propuesta de reacción de Michael en cascada de hidroxiquinolona **24** a **23**.

Debido a los resultados desfavorables obtenidos con los sustratos **18**, **23** y **29** y debido a que en la literatura revisada hasta el momento no se ha reportado la síntesis de los compuestos **28**, **30** y **32**, se pensó que la síntesis de los compuestos en su forma racémica que por sí sola sería valiosa. Para ello se emplearon las condiciones de reacción reportadas por Wu y colaboradores⁵⁴ empleando carbonato de potasio en DMSO a temperatura ambiente (**Esquema 29**).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 29. Evaluación de reactividad de la hidroxiquinolona **24** con los aceptores **31** y **29** en condiciones no estereoselectivas.

En el caso de la maleimida **29** se observó reacción, sin embargo, por cromatografía en capa fina se observaron muchos productos y adicionalmente se puso negro el medio de reacción. Se piensa que probablemente se pueden estar formando oligómeros y reacciones colaterales adicionales a la secuencia buscada. Por otra parte, con la bencilidenazlactona **31** no se observó avance en la reacción.

Estos resultados nos indican que cada electrófilo requiere explorar diferentes condiciones. En el caso de la maleimida con una menor concentración o temperatura para suprimir reacciones colaterales y en el caso de la azlactona al contrario aumentando concentración o temperatura.

5. Conclusiones.

En resumen, se logró la síntesis de los organocatalizadores **C-1**, **C-2** y **C-3** a partir de la mezcla racémica del *trans*-1,2-diaminociclohexano y la 3,5-bis(trifluorometil)anilina para **C-1** y (*S*)-aminotetralina en el caso de **C-2** y **C-3**. Además, se obtuvieron los sustratos aceptores de Michael 1,3-dielectrofilicos **15**, **18**, **22** y **23**, sin embargo, en el caso de **21** no se logró la separación de los estereoisómeros, en este sentido para evitar la formación de los isómeros *E* y *Z*, se optó por sintetizar el compuesto simétrico **23** derivado del dietilmalonato. A pesar de que los rendimientos obtenidos para los sustratos aceptores de Michael no buenos, la cantidad obtenida de estos compuestos fue suficiente para desarrollar la presente investigación (**Figura 20**).

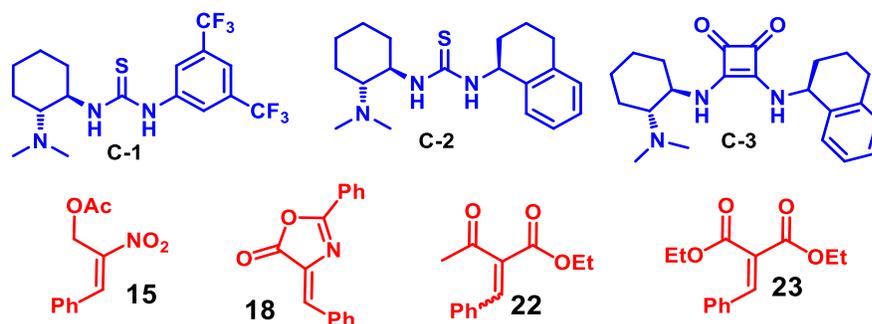


Figura 20. Organocatalizadores y aceptores de Michael 1,3-dielectrofilicos sintetizados.

Respecto a la obtención de los compuestos objetivo de la presente investigación, se logró la síntesis estereoselectiva de la pirano-[3,2-*c*]-quinolona **25** a partir del aducto de Baylis-Hillman *O*-acetilado **15**, obteniendo los mejores resultados con los catalizadores **C-1** y **C-6**. Se prefirió **C-1** para estudiarlo en otros disolventes por ser más rápida y económica su síntesis. Se encontró que utilizando disolventes aceptores de enlace de hidrógeno se logra mayor selectividad y rendimiento.

CONCLUSIONES

Por otro lado, se realizó la síntesis de la pirano-[3,2-*c*]-quinolona **27** a través de la reacción de Michael en cascada de la quinolona **24** y el aducto de Knoevenagel derivado de malononitrilo **26**. Al realizar la reacción en THF se observó se obtiene mayoritariamente un enantiómero al utilizar **C-1** y **C-3** mientras que con **C-2** y **C-6** se invierte la relación enantiomérica. Sin embargo, falta realizar un estudio profundo para corroborar este comportamiento, que de ser así, sería un aporte importante ya que hasta el momento no se ha reportado la obtención de diferentes enantiómeros promovida por organocatalizadores bifuncionales con el mismo esqueleto quiral de la diamina ciclohexano.

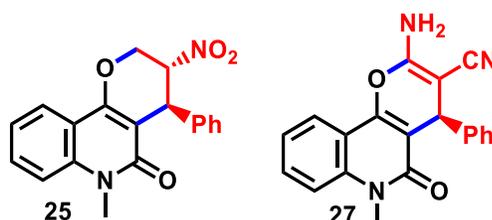


Figura 21. Pirano-[3,2-*c*]-quinolonas sintetizadas.

Por último, la obtención de quinolonas fusionadas a un anillo de piranona no se logró a partir de los sustratos estudiados en condiciones de organocatálisis bifuncional e incluso para obtener los compuestos racémicos se requiere de explorar diferentes condiciones de reacción.

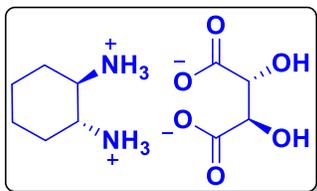
6. Desarrollo experimental.

6. 1. Información general.

Los reactivos se adquirieron de la compañía Sigma-Aldrich y se usaron directamente sin purificación adicional. Se emplearon disolventes grado reactivo analítico para realizar reacciones, mientras que para efectuar cromatografías flash y en capa fina se utilizaron disolventes químicamente puros destilados. Las reacciones se siguieron mediante cromatografías en capa fina (CCF) en placas de sílice F254 y se visualizaron mediante luz UV y/o tinción química con KMnO_4 (ac). Las cromatografías flash se efectuaron con sílice 60 (400-600 μm , malla 230-400). Las cromatografías líquidas de alta eficiencia (HPLC) se realizaron con las columnas quirales Chiralpak IC (3,5-diclorodifenilcarbamato de celulosa para los enantiómeros del compuesto **25**) y Chiralpak IA (tris(3,5-dimetilfenilcarbamoil)amilosa soportada en partículas de sílica-gel de 5 μm , para los enantiómeros del compuesto **27**). Los espectros de RMN de ^1H se adquirieron a 300 MHz y los de ^{13}C a 75 MHz. Los desplazamientos químicos δ se reportan en ppm y las constantes de acoplamiento J en Hz. La multiplicidad de las señales en espectros de RMN se indica con las abreviaturas s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), td (señal triple dobleteada), c (señal cuádruple), q (señal quintuple), m (señal múltiple) y sa (señal ancha). Los espectros de masas se adquirieron mediante la técnica de ionización DART

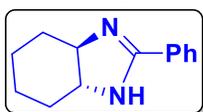
6.2. Síntesis del fragmento quiral (7)

(2*R*,3*R*)-2,3-Dihidroxisuccinato de (1*R*,2*R*)-ciclohexan-1,2-diamonio, (2)



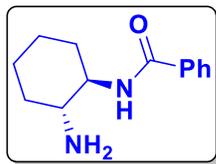
A 15 mL de una disolución acuosa de ácido *L*-tartárico (22.5 mmol, 0.5 eq.), se le adicionaron lentamente 5.4 mL del *trans*-1,2-diaminociclohexano **1**, procurando que la temperatura del medio no excediera los 70 °C. Posteriormente, se adicionaron 1.5 mL de ácido acético glacial, la disolución se dejó en agitación vigorosa por 3 horas y enseguida se llevó a refrigeración (≈ 5 °C) durante una noche. Al día siguiente, se observó la formación de un precipitado el cual se filtró y lavó con metanol frío. El sólido filtrado se recrystalizó de agua. Sólido blanco. 38% de rendimiento. **p.f.:** 238-241 °C (descompone). **RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm):** 4.33 (s, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 2.15 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.52 (c, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.43-1.27 (m, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz, D₂O) δ (ppm):** 178.5, 73.8, 52.1, 29.4, 22.8.

(3*aR*,7*aR*)-2-Fenil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-benzimidazol (4)



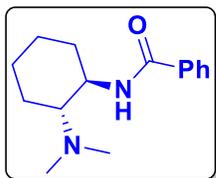
Se pesaron 2.64 g del compuesto **2** (10 mmol, 1 eq.) y se disolvieron en 35 mL de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% con pH mayor o igual a 13. La disolución acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. Posteriormente, en un matraz de fondo redondo de 250 mL con la diamina quiral (*R,R*)-1 liberada del tartrato se disolvió en 100 mL de DCM y se adicionó 2.04 g del bencimidato **3** (11 mmol, 1.1 equiv.), 6.9 mL de trietilamina (50 mmol, 5 eq.) y cuatro gotas de ácido acético como catalizador; la mezcla se colocó en agitación vigorosa por 3 días. Al finalizar el tiempo de reacción el producto se purificó por cromatografía flash con una fase móvil de DCM:MeOH (9:1), Sólido blanco, 81% de rendimiento. **p.f.:** 152-153 °C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 11.33 (s, 1H), 8.41 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 2.50 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 167.1, 134.6, 129.6, 129.1, 122.4, 65.2, 28.9, 23.9.

N-[(1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexil]benzamida (**5**)



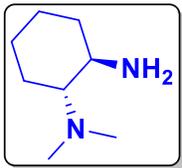
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se adicionaron 10 mmol (1 equiv.) del compuesto **4**, 5 mL de hidróxido de sodio acuoso al 10% y 10 mL de una mezcla de etanol:agua (2:1), la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 17 horas. Posteriormente se evaporó el etanol y la fase acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto **4** se purificó en cromatografía flash (DCM/MeOH, 9:1). Sólido blanco, 85% de rendimiento. **p.f.:** 175-177 °C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.79–7.75 (m, 2H), 7.49–7.44 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.73–3.63 (m, 1H), 2.52–2.44 (m, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 2.01–1.94 (m, 1H), 1.77–1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.35–1.17 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 167.9, 134.9, 131.5, 128.6, 127.0, 56.8, 55.7, 35.7, 32.6, 25.2, 25.2.

N-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]benzamida (**6**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se adicionaron 5.5 mL de agua destilada, 8 mmol (1 equiv.) del compuesto **5** y un exceso de formaldehído 64 mmol (8 equiv.) y ácido fórmico 80 mmol (10 equiv.) Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo por 20 horas, en seguida se enfrió a temperatura ambiente y el matraz se colocó en un baño de hielo para llevar la mezcla de reacción a pH>12 con hidróxido de sodio sólido, la disolución resultante se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío, el producto se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH, 9:1). Sólido blanco, 96% de rendimiento. **p.f.:** 119-121 °C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40–7.24 (m, 3H), 7.03 (sa, 1H), 3.63-3.45 (m, 1H), 2.64–2.47 (m, 1H), 2.40–2.23 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.86-1.67 (m, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 1H), 1.33 – 1.00 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 167.8, 135.4, 131.1, 128.4, 127.0, 66.5, 51.9, 39.9, 32.5, 25.4, 24.8, 21.2.

(1*R*,2*R*)-*N,N*-Dimetilciclohexano-1,2-diamina (**7**)



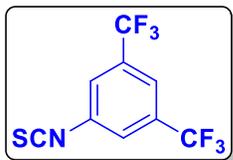
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadieron 1.23 g de **6** (5 mmol, 1 equiv.) y 50 mL de una mezcla de H₂O:HCl (1:1). La mezcla resultante se calentó a reflujo por 22 horas, en seguida se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a pH>12. La fase acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto **7** se purificó por cromatografía flash DCM:MeOH (9:1). Líquido amarillo, 99% de rendimiento. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.58 (td, *J*=10.2, 4.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.08 – 1.87 (m, 2H), 1.84–1.72 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.33–0.97 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 69.8, 51.5, 40.3, 35.2, 25.7, 25.2, 20.7.

6.3. Síntesis de organocatalizadores.

Síntesis de isotiocianatos.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se adicionaron 7.5 mL de una disolución de la amina correspondiente (1.5 mmol, 1 equiv.) en DCM y 7.5 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, posteriormente, se añadieron 0.12 mL de tiofosgeno (1.575 mmol, 1.05 equiv.) sobre la fase orgánica y se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente. Una vez terminado el tiempo de reacción se separaron ambas fases y la fase acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash Hex:AcOEt.

3,5-Bis(trifluorometil)fenilisotiocianato (**8**)



Líquido incoloro, rendimiento del 89%, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 141.1, 134.2, 133.6 (c, *J* = 34.2 Hz), 125.9 (sa), 122.6 (c, *J* = 273.2 Hz), 120.6 (hept, *J* = 3.9 Hz).

(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilisotiocianato (9)



Líquido rojo, rendimiento del 85%, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**

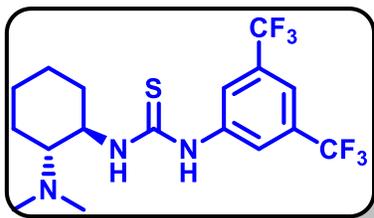
δ (ppm): 7.40-7.28 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.18-7.04 (m, 1H), 4.92 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 2.93 – 2.67 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 1H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)**

δ (ppm): 136.5, 133.4, 129.6, 128.7, 128.5, 126.6, 55.9, 31.0, 28.7, 19.5.

Síntesis de tioureas (C-1, C-2)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se adicionaron 5 mL de una disolución 0.2 M del DACH dimetilado **7** (1 mmol, 1.0 equiv) en DCM, posteriormente se adicionó el isotiocianato correspondiente (1.05 mmol, 1.05 equiv.) y se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía en columna DCM:MeOH (9:1).

1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)tiourea (C-1)



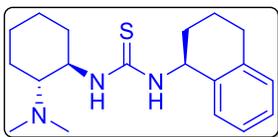
Sólido blanco, rendimiento del 75%, **p.f.:** 92-94 °C,

[α]_D²⁰ (C=0.96, CHCl₃): -8.96° **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**

δ (ppm): 8.02 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.59 – 2.36 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.96 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.37-1.00 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ**

(ppm): 180.4, 141.3, 131.6 (c, *J* = 33.3 Hz), 123.2 (c, *J* = 272.5 Hz), 122.3, 116.8 (hept, *J* = 4.1 Hz), 66.8, 55.3, 40.0, 32.5, 24.8, 24.5, 21.8.

1-((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)-3-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiourea (C-2)



Sólido blanco, rendimiento del 79%, **p.f.:** 72-74 °C,

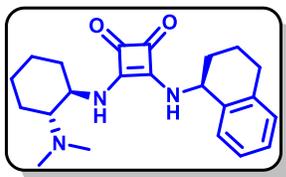
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.94 (s, 1H), 7.54 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 6.96 (m, 3H), 6.29 (sa, 1H), 5.33 (sa, 1H), 3.50 (sa,

1H), 2.79 (sa, 2H), 2.49 – 2.19 (m, 2H), 2.06 (s, 8H), 1.87 – 1.55 (m, 5H), 1.36 – 1.04 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 182.4, 137.4, 136.8, 129.1, 127.2, 126.2, 67.6, 56.2, 52.8, 40.1, 33.4, 29.5, 29.3, 24.8, 24.6, 22.2, 20.2.

Síntesis de escuaramida (C-3)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadieron 1.0 mmol del escuarato de dimetilo en 5 mL de DCM y 1 mmol de la (S)-aminotetralina (1.0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas, posteriormente se filtró al vacío y el sólido obtenido se redisolvió en 10 mL de DCM, la disolución se lavó con ácido clorhídrico al 10%. Ambas fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se redisolvió en el volumen necesario de MeOH para alcanzar una concentración igual a 0.2 M, en seguida se añadió 1.0 equiv. del compuesto **6** y la mezcla se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se evaporó al vacío, el sólido resultante se disolvió en *iso*-propanol y se añadió agua destilada hasta la aparición de precipitado, la mezcla se calentó hasta disolución total y se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido formado se filtró al vacío.

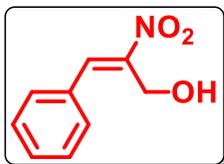
3-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (C-3)



Sólido blanco, rendimiento del 53%, p.f.: 241-243 °C (descompone), RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.92 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 5H), 5.22 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.50 (sa, 3H), 2.41-1.49 (m, 14H), 1.41–1.06 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 182.1, 181.8, 167.4, 166.4, 136.9, 136.7, 129.1, 127.5, 126.3, 66.1, 54.1, 50.8, 39.5, 34.9, 30.9, 28.5, 24.5, 24.3, 21.2, 18.3.

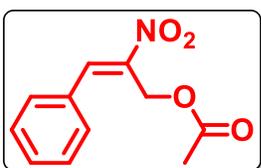
6. 4. Síntesis de sustratos 1,3-dielectrófilos

(*E*)-2-nitro-3-fenilprop-2-en-1-ol (**14**)



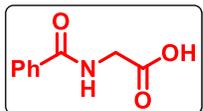
En un matraz de fondo Redondo de 50 mL se disolvieron 0.75 g (5.0 mmol, 1.0 equiv) de β -nitroestireno **13** en 10.0 mL de THF. Posteriormente, se adicionaron 10 mL (exceso) de formaldehído acuoso al 38%. Además, se adicionaron 0.34 g (5.0 mmol, 1.0 equiv) de imidazol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Una vez pasado este tiempo, se añadieron 15 mL de HCl al 10% a la mezcla de reacción, se separaron ambas fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó al vacío para purificar el producto mediante cromatografía flash Hex:AcOEt (8:2). Líquido aceitoso amarillo, rendimiento del 36%, **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8.21 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=4.0, 2.5$ Hz, 3H), 4.70 (s, 2H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 137.8, 133.8, 131.1, 130.3, 129.2, 128.6, 56.7.

Acetato de (*E*)-2-nitro-3-fenilalilo (**15**)



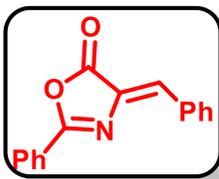
En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.27 g (1.5 mmol, 1.0 equiv) del aducto de Baylis-Hillman **14** en 7.5 mL de DCM, posteriormente, se adicionaron 0.3 mL (3.75 mmol, 2.5 equiv) de piridina, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron lentamente 0.2 mL (2.25 mmol, 1.5 equiv) de cloruro de acetilo manteniendo la temperatura constante. Al término de la adición se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla durante la noche. Posteriormente, se añadió salmuera y la fase acuosa se extrajo con DCM, las fracciones orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía flash Hex:AcOEt (95:5). Sólido amarillo pálido, 43 % de rendimiento, **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8.36 (s, 1H), 7.59 – 7.29 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

Ácido hipúrico (17)



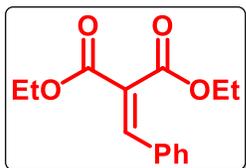
En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 3.0 mmol de glicina **16** en 3.0 mL de NaOH (ac, 10%). Posteriormente, bajo agitación vigorosa se goteo lentamente cloruro de benzoílo (1.3 equiv.), se mantuvo la agitación por 30 minutos. Finalmente, la mezcla se enfrió en baño de hielo, se ajustó el pH < 2 de la mezcla, el sólido formado se filtró y lavó con HCl (ac. 10%), el sólido recuperado se recristalizó de agua. Sólido cristalino blanco, rendimiento del 90%. **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6)** δ: 8.87 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.52–7.43 (m, 3H), 3.96 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*6)** δ: 171.5, 166.7, 134.0, 131.6, 128.5, 127.4, 41.4.

(*Z*)-4-Benciliden-2-feniloxazol-5(4H)-ona (18)



En un matraz de 25 mL de fondo redondo se adicionó benzaldehído (1.8 mmol, 1.2 equiv), ácido hipúrico **17** (1.5 mmol, 1.0 equiv), anhídrido acético (5.2 mmol,) y acetato de sodio (1.8 mmol, 1.0 equiv). La mezcla se agitó y calentó a reflujo por 3 h. Enseguida, la disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió una mezcla etanol/agua 1:1 (10 mL) y se agitó por 1 h. A continuación, el sólido formado se filtró y lavó con una mezcla etanol/agua. Finalmente, el sólido se disolvió en DCM, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. Sólido amarillo, rendimiento del 46%. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 8.25-8.09 (m, 4H), 7.64-7.39 (m, 6H), 7.25 (s, 1H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 167.6, 163.5, 133.5, 133.4, 133.3, 132.5, 131.8, 131.2, 129.0, 128.9, 128.4, 125.6.

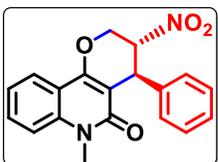
2-bencilidenemalonato de dietilo (23)



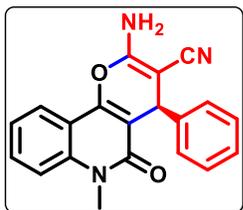
En un matraz de 25 mL de fondo redondo se colocaron 0.45 mL (3.0 mmol, 1.0 equiv) de malonato de dietilo, 0.46 mL (4.5 mmol, 1.5 equiv) de benzaldehído, 0.30 mL (0.3 mmol, 0.1 equiv) de piperidina y 0.17 mL (0.3 mmol, 0.1 equiv) de ácido acético en 3.0 mL de tolueno, finalmente se adaptó una trampa de Dean-Stark y se calentó a reflujo por 24 h. Posteriormente, se adicionó una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM, las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó al vacío, el producto se purificó mediante cromatografía flash Hex:AcOEt (9:1). Líquido aceitoso ligeramente amarillo, 62% de rendimiento **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.74 (s, 1H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 4.34 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.31 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)

6.5. Síntesis de pirano-[3,2-*c*]-quinolonas.

trans-6-metil-3-nitro-4-fenil-2,3,4,6-tetrahidro-5H-pirano-[3,2-*c*]-quinolin-5-ona (25)



En un vial de 4 mL se añadieron 22.1 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv) del aducto de Baylis-Hillman acetilado **15**, 26.3 mg (0.15 mmol, 1.5 equiv) de la hidroxiquinolona **24** y 2.1 mg (0.05 equiv) del catalizador **C-1**, finalmente se adicionaron 0.5 mL de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Posteriormente, el disolvente se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía flash Hex:AcOEt (7:3). Sólido blanco, 84% de rendimiento, r.d.=94:6, r.e.=84:16, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 7H), 5.13 (s, 1H), 5.05 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 3.66 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.8, 156.3, 140.4, 139.3, 131.5, 129.4, 128.1, 128.0, 123.3, 122.1, 115.0, 114.3, 104.6, 82.8, 62.5, 38.9, 29.6, **HPLC diastereómero mayoritario**: Chiralpak IC Hex/*i*-PrOH 80/20, 1.0 mL/min, λ=229 nm, tiempos de retención (minutos): 19.6 minoritario, 30.1 mayoritario. Estereoquímica determinada por comparación con la literatura.^{39,52}

2-amino-6-metil-5-oxo-4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirano-[3,2-c]-quinolin-3-carbonitrilo (27)

En un vial de 4 mL se añadieron 15.5 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv) del bencilidenmalononitrilo **26**, 26.3 mg (0.15 mmol, 1.5 equiv) de la hidroxiquinolona **24**, 2.1 mg (0.05 equiv) de **C-1** y 0.5 mL de **THF**, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.

Posteriormente, se evaporó el disolvente y el producto se purificó mediante cromatografía flash DCM: MeOH (97:3). Sólido blanco, **86%** de rendimiento y **r.e** 85:15. **¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 7H), 4.52 (s, 1H), 3.53 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*D*₆) δ (ppm):** 159.8, 158.9, 150.2, 144.4, 138.7, 131.7, 128.4, 127.5, 126.8, 122.2, 122.2, 119.8, 115.0, 112.7, 109.0, 57.9, 37.3, 29.3. **HPLC:** Chiralpak IA Hex/i-PrOH 70/30, 1.2 mL/min, λ=228 nm, tiempos de retención (minutos): 6.8 minoritario, 10.0 mayoritario

DESARROLLO EXPERIMENTAL

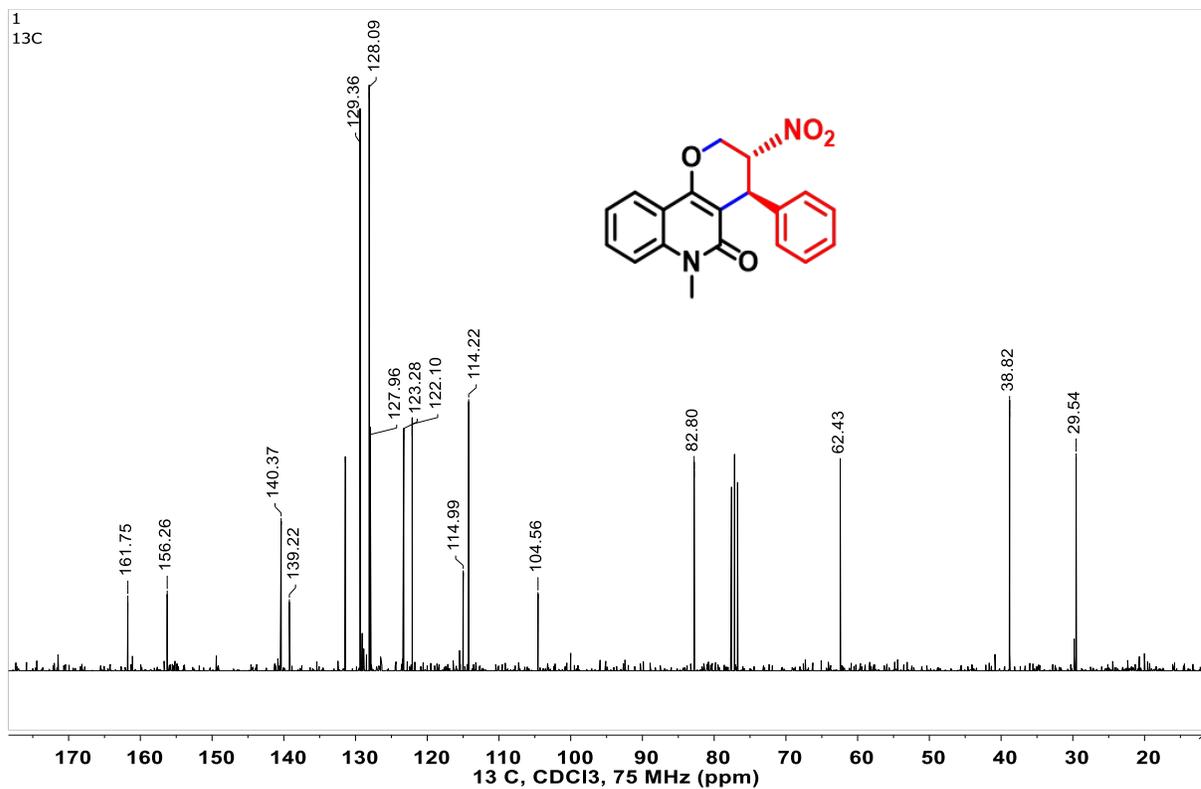
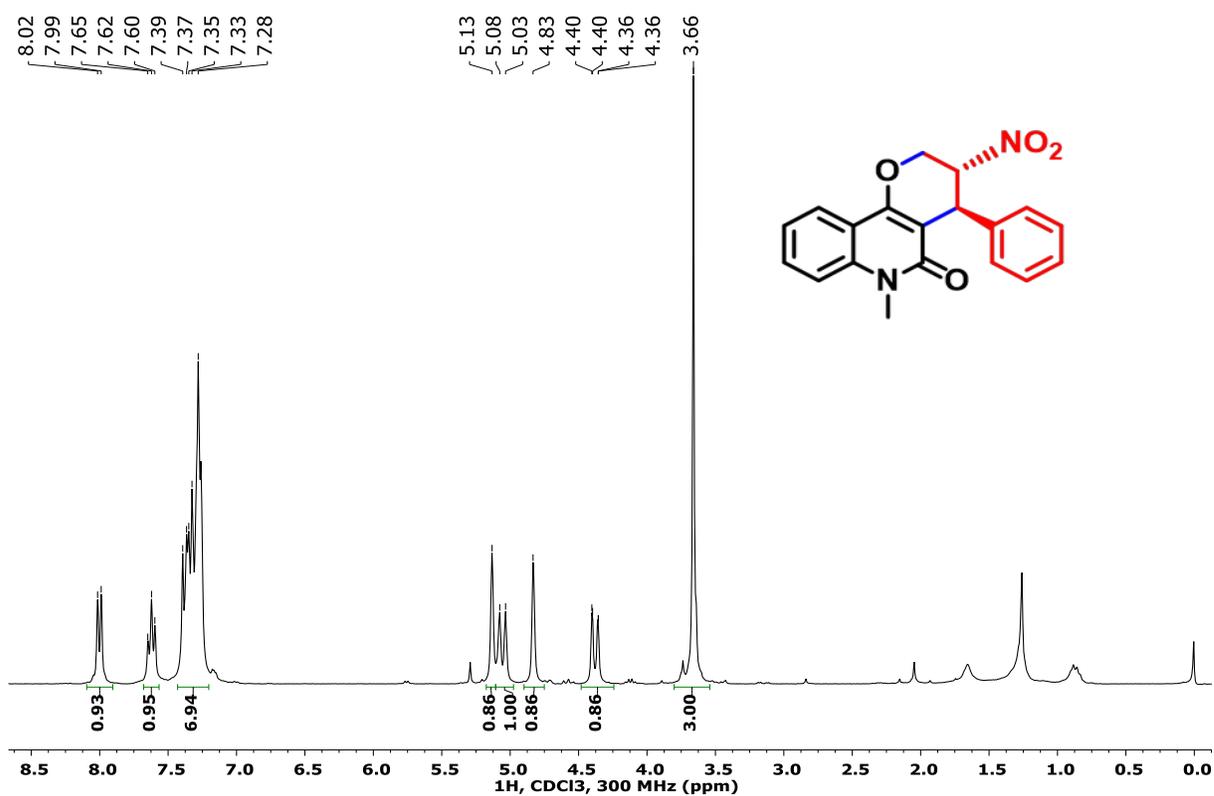


Figura 22. Espectros de RMN de ¹H y ¹³C de la piranoquinolona 25.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

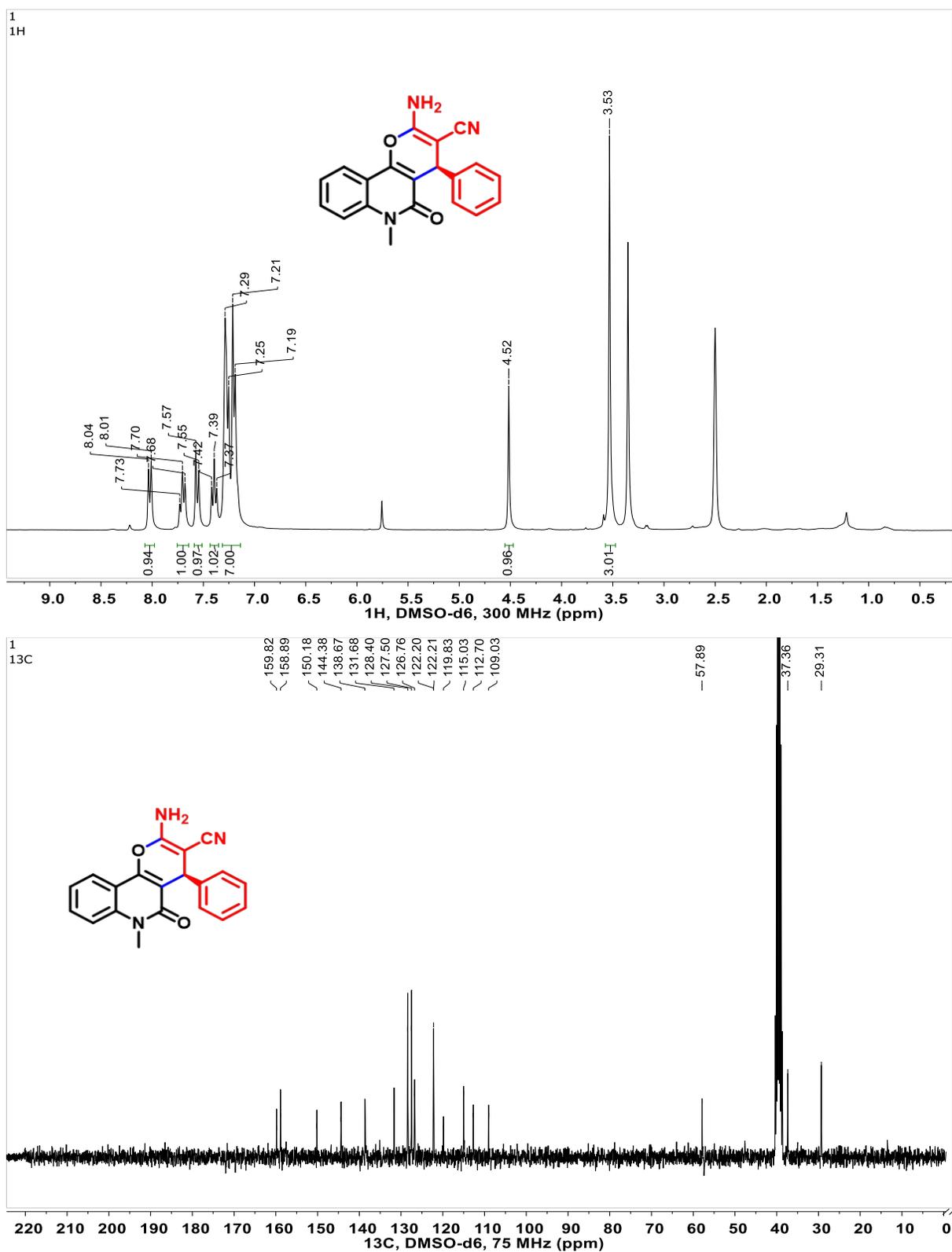


Figura 23. Espectros de RMN de ¹H y ¹³C de la piranoquinolona 27.

7. Bibliografía.

- (1) IUPAC. CHIRALITY. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68 (12), 2193–2222.
- (2) Fujita, S. THE STEREOISOGRAM APPROACH FOR REMEDYING DISCONTENTS OF STEREOCHEMICAL TERMINOLOGY. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, 25 (24), 1612–1623.
- (3) Song, L.; Pan, M.; Zhao, R.; Deng, J.; Wu, Y. RECENT ADVANCES, CHALLENGES AND PERSPECTIVES IN ENANTIOSELECTIVE RELEASE. *J. Control. Release* **2020**, 324, 156–171.
- (4) Testa, B.; Vistoli, G.; Pedretti, A.; Caldwell, J. ORGANIC STEREOCHEMISTRY. PART 5: STEREOSELECTIVITY IN MOLECULAR AND CLINICAL PHARMACOLOGY. *Helv. Chim. Acta* **2013**, 96 (5), 747–798.
- (5) Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. ENANTIOSELECTIVE PERCEPTION OF CHIRAL ODORANTS. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14 (1), 1–42.
- (6) Gascon, A. R.; Campo, E.; Hernandez, R. M.; Calvo, B.; Errasti, J.; Pedraz-Munoz, J. L. PHARMACOKINETICS OF OFLOXACIN ENANTIOMERS AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION FOR ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN BILIARY SURGERY. *J. Clin. Pharmacol.* **2000**, 40 (8), 869–874.
- (7) Morrissey, I.; Hoshino, K.; Sato, K.; Yoshida, A.; Hayakawa, I.; Bures, M. G.; Shen, L. L. MECHANISM OF DIFFERENTIAL ACTIVITIES OF OFLOXACIN ENANTIOMERS. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 40 (8), 1775–1784.
- (8) IUPAC. STEREOSELECTIVE SYNTHESIS. *IUPAC Compend. Chem. Terminol.* **2008**, 2193, 5990.
- (9) Sanganyado, E.; Lu, Z.; Fu, Q.; Schlenk, D.; Gan, J. CHIRAL PHARMACEUTICALS: A REVIEW ON THEIR ENVIRONMENTAL OCCURRENCE AND FATE PROCESSES. *Water Res.* **2017**, 124, 527–542.
- (10) Jeschke, P. CURRENT STATUS OF CHIRALITY IN AGROCHEMICALS. *Pest Manag. Sci.* **2018**, 74 (11), 2389–2404.

- (11) Sánchez-Valera, M.; Casas-Jaraíces, R.; Montejo, M.; Rodríguez-Ortega, P. G. VIBRATIONAL CIRCULAR DICHROISM STUDY OF CHIRAL FOOD ADDITIVES: γ -VALERO- AND γ -CAPROLACTONE. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol.* **2021**, 247.
- (12) Markovič, M.; Kooš, P.; Čarný, T.; Sokoliová, S.; Boháčiková, N.; Moncol', J.; Gracza, T. TOTAL SYNTHESIS, CONFIGURATION ASSIGNMENT, AND CYTOTOXIC ACTIVITY EVALUATION OF PROTULACTONE A. *J. Nat. Prod.* **2017**, 80 (5), 1631–1638.
- (13) Diaz-Muñoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; Rezende, D. C.; Nogueira-Diaz, M. USE OF CHIRAL AUXILIARIES IN THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS: A REVIEW. *Chirality* **2019**, 31 (10), 776–812.
- (14) Mahatthananchai, J.; Dumas, A. M.; Bode, J. W. CATALYTIC SELECTIVE SYNTHESIS. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, 51 (44), 10954–10990.
- (15) Reisinger, C.; Pan, S.; List, B. NEW CONCEPTS FOR CATALYSIS. *J. Syst. Chem.* **2009**, 35–64.
- (16) Xiang, S.H.; Tan, B. ADVANCES IN ASYMMETRIC ORGANOCATALYSIS OVER THE LAST 10 YEARS. *Nat. Commun.* **2020**, 11 (1), 3786–3791.
- (17) Rudroff, F.; Mihovilovic, M. D.; Gröger, H.; Snajdrova, R.; Iding, H.; Bornscheuer, U. T. OPPORTUNITIES AND CHALLENGES FOR COMBINING CHEMO- AND BIOCATALYSIS. *Nat. Catal.* **2018**, 1 (1), 12–22.
- (18) Dalko, P. I.; Moisan, L. IN THE GOLDEN AGE OF ORGANOCATALYSIS. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, 43 (39), 5138–5175.
- (19) Houk, K. N.; List, B. ASYMMETRIC ORGANOCATALYSIS. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37 (8), 487–487.

- (20) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. NEW STRATEGIES FOR ORGANIC CATALYSIS: THE FIRST HIGHLY ENANTIOSELECTIVE ORGANOCATALYTIC DIELS-ALDER REACTION. *Journal of the American Chemical Society*. 2000, pp 4243–4244.
- (21) MacMillan, D. W. C. THE ADVENT AND DEVELOPMENT OF ORGANOCATALYSIS. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304–308.
- (22) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. ASYMMETRIC AMINOCATALYSIS - GOLD RUSH IN ORGANIC CHEMISTRY. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (33), 6138–6171.
- (23) List, B. *ASYMMETRIC ORGANOCATALYSIS*; List, B., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2009; Vol. 291.
- (24) Žabka, M.; Šebesta, R. EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDIES IN HYDROGEN-BONDING ORGANOCATALYSIS. *Molecules* **2015**, *20* (9), 15500-15524.
- (25) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. ASYMMETRIC CATALYSIS BY CHIRAL HYDROGEN-BOND DONORS. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45* (10), 1520-1543.
- (26) Dixon, D. J. BIFUNCTIONAL CATALYSIS. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1079–1080.
- (27) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. ENANTIOSELECTIVE MICHAEL REACTION OF MALONATES TO NITROOLEFINS CATALYZED BY BIFUNCTIONAL ORGANOCATALYSTS. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12672–12673.
- (28) Núñez, M. G.; Farley, A. J. M.; Dixon, D. J. BIFUNCTIONAL IMINOPHOSPHORANE ORGANOCATALYSTS FOR ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS: APPLICATION TO THE KETIMINE NITRO-MANNICH REACTION. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (44), 16348–16351.

- (29) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. RAPID FORMATION OF MOLECULAR COMPLEXITY IN ORGANIC SYNTHESIS ISSUE REVIEWING THE LATEST ADVANCES IN REACTION DEVELOPMENT AND COMPLEX, TARGET-DIRECTED SYNTHESIS. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (11), 2993–3009.
- (30) Hayashi, Y. POT ECONOMY AND ONE-POT SYNTHESIS. *Chem. Sci.* **2016**, 7 (2), 866–880.
- (31) Yang, X.; Zhang, Y. C.; Zhu, Q. N.; Tu, M. S.; Shi, F. DIASTEREO- AND ENANTIOSELECTIVE CONSTRUCTION OF THE HEXAHYDROCOUMARIN SCAFFOLD VIA AN ORGANOCATALYTIC ASYMMETRIC [3 + 3] CYCLIZATION. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 5056–5065.
- (32) Kowalczyk, D.; Albrecht, Ł. AN ORGANOCATALYTIC: *cis*-SELECTIVE APPROACH TO BICYCLIC δ -LACTONES. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15 (35), 7286–7289.
- (33) Kowalczyk, D.; Albrecht, Ł. ENANTIOSELECTIVE ORGANOCATALYTIC APPROACH TO δ -LACTONES BEARING A FUSED CYCLOHEXANONE SCAFFOLD. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59 (27), 2636–2639.
- (34) Xian, J.; Chen, L.; Ye, L.; Sun, Y.; Shi, Z.; Zhao, Z.; Li, X. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF FUSED DIHYDROPYRANONES VIA SQUARAMIDE-CATALYZED MICHAEL ADDITION/LACTONIZATION CASCADE REACTION. *Tetrahedron* **2019**, 75 (15), 2350–2356.
- (35) Zhao, J.; Ramireddy, N.; Abbaraju, S.; Ding, D.; Arman, H. ORGANOCATALYZED ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF 2-AMINO-4H-CHROMENE DERIVATIVES. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54 (1), 677–691.
- (36) Juaristi, E.; Cuevas, G. A MNEMONICS FOR BALDWIN'S RULES FOR RING CLOSURE. *Rev. Soc. Quím. Méx* **1992**, 36 (1), 48.

- (37) Zheng, J.; He, M.; Xie, B.; Yang, L.; Hu, Z.; Zhou, H. B.; Dong, C. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF NOVEL PYRANO[3,2-*c*] CHROMENE DERIVATIVES AS ACHE INHIBITORS VIA AN ORGANOCATALYTIC DOMINO REACTION. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (3), 472–479.
- (38) Nair, D. K.; Barreto, R. F. S. M.; da Silva-Jônior, E. N.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. CHIRAL SQUARAMIDE-CATALYZED ASYMMETRIC SYNTHESIS OF PYRANONES AND PYRANONAPHTHOQUINONES VIA CASCADE REACTIONS OF 1,3-DICARBONYLS WITH MORITA–BAYLIS–HILLMAN ACETATES OF NITROALKENES. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (53), 6973–6976.
- (39) Li, J.; Hu, Q. L.; Chen, X. P.; Hou, K. Q.; Chan, A. S. C.; Xiong, X. F. ASYMMETRIC SYNTHESIS OF TETRAHYDROPYRAN[3,2-*c*]QUINOLINONES VIA AN ORGANOCATALYZED FORMAL [3 + 3] ANNULATION OF QUINOLINONES AND MBH 2-NAPHTHOATES OF NITROOLEFIN. *Chinese Chem. Lett.* **2020**, *31* (3), 697–700.
- (40) Bräse, S. *PRIVILEGED SCAFFOLDS IN MEDICINAL CHEMISTRY: DESIGN, SYNTHESIS, EVALUATION*; Bräse, S., Ed.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2016; Vol. 50.
- (41) Shang, X. F.; Morris-Natschke, S. L.; Liu, Y. Q.; Guo, X.; Xu, X. S.; Goto, M.; Li, J. C.; Yang, G. Z.; Lee, K. H. BIOLOGICALLY ACTIVE QUINOLINE AND QUINAZOLINE ALKALOIDS PART I. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38* (3), 775–828.
- (42) Duraipandiyan, V.; Ignacimuthu, S. ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF FLINDERSINE ISOLATED FROM THE TRADITIONAL MEDICINAL PLANT, TODDALIA ASIATICA (L.) LAM. *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *123* (3), 494–498.
- (43) Saeed, A. M.; Abdou, I. M.; Salem, A. A.; Ghattas, M. A.; Atatreh, N.; Al-Neyadi, S. S. ANTI-CANCER ACTIVITY AND MOLECULAR DOCKING OF SOME PYRANO[3,2-C]QUINOLINE ANALOGUES. *Open J. Med. Chem.* **2020**, *10* (01), 1–14.

- (44) Upadhyay, K. D.; Dodia, N. M.; Khunt, R. C.; Chaniara, R. S.; Shah, A. K. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL SCREENING OF PYRANO[3,2- C] QUINOLINE ANALOGUES AS ANTI-INFLAMMATORY AND ANTICANCER AGENTS. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9 (3), 283–288.
- (45) Zhu, S.; Wang, J.; Xu, Z.; Li, J. AN EFFICIENT ONE-POT SYNTHESIS OF PYRANO[3,2-C]QUINOLIN-2,5-DIONE DERIVATIVES CATALYZED BY L-PROLINE. *Molecules* **2012**, 17 (12), 13856–13863.
- (46) El-Sheref, E. M.; Aly, A. A.; Mourad, A. F. E.; Brown, A. B.; Bräse, S.; Bakheet, M. E. M. SYNTHESIS OF PYRANO[3,2-c]QUINOLINE-4-CARBOXYLATES AND 2-(4-OXO-1,4-DIHYDROQUINOLIN-3-YL)FUMARATES. *Chem. Pap.* **2018**, 72 (1), 181–190.
- (47) Asghari, S.; Ramezani, S.; Mohseni, M. SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ETHYL 2-AMINO-6-METHYL-5-OXO-4-ARYL-5,6-DIHYDRO-4H-PYRANO[3,2-c]QUINOLINE-3-CARBOXYLATE. *Chinese Chem. Lett.* **2014**, 25 (3), 431–434.
- (48) Radini, I. A.; Ramadan, E.-G. S.; Sabri Mostafa, M.; Alnagei, B.; Mudarbish, M.; Dash, S. ECOFRIENDLY AND SIMPLE SYNTHESIS OF PYRANO[3,2-c]QUINOLONE IN WATER VIA AN EFFICIENT ONE-POT THREE-COMPONENT REACTION. *Eur. J. Chem.* **2018**, 9 (1), 44–48.
- (49) Poursattar Marjani, A.; Khalafy, J.; Farajollahi, A. SYNTHESIS OF ETHYL 2-AMINO-4-BENZOYL-5-OXO-5,6-DIHYDRO-4H-PYRANO[3,2-c]QUINOLINE-3-CARBOXYLATES BY A ONE-POT, THREE-COMPONENT REACTION IN THE PRESENCE OF TPAB. *J. Org. Chem. Chem.* **2016**, 56 (1), 268–274.
- (50) Parmar, N. J.; Patel, R. A.; Teraiya, S. B.; Sharma, D.; Gupta, V. K. CATALYST- AND SOLVENT-FREE ONE-POT SYNTHESIS OF SOME NOVEL POLYHETEROCYCLES FROM ARYLDIAZENYL SALICYLALDEHYDE DERIVATIVES. *RSC Adv.* **2012**, 2 (7), 3069–3075.

- (51) Li, Y.; Hu, Y. C.; Zheng, H.; Ji, D. W.; Cong, Y. F.; Chen, Q. A. ACID-CATALYZED REGIODIVERGENT ANNULATION OF 4-HYDROXYCOUMARINS WITH ISOPRENE: ENTRY TO PYRANOCOUMARINS AND PYRANOCHROMONES. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (38), 6510–6514.
- (52) Díaz-Salazar, H.; Jiménez, E. I.; Vallejo-Narváez, W. E.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. BIFUNCTIONAL SQUARAMIDES WITH BENZYL-LIKE FRAGMENTS: ANALYSIS OF CH \cdots π INTERACTIONS BY A MULTIVARIATE LINEAR REGRESSION MODEL AND QUANTUM CHEMICAL TOPOLOGY. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (13), 3217–3227.
- (53) Muñiz-Salas, G. R. EVALUACIÓN DE PRONUCLEÓFILOS EN LA ADICIÓN DE MICHAEL PROMOVIDA POR ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES, Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, UNAM, 2019.
- (54) Wu, M.Y.; Wang, M.Q.; Li, K.; Feng, X.W.; He, T.; Wang, N.; Yu, X.Q. AN EFFICIENT, TRANSITION-METAL-FREE PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF SUBSTITUTED DIHYDROFURANS VIA A MICHAEL/CYCLIZATION TANDEM REACTION. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (6), 679–683.