



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE γ -ESPIROLACTAMAS
FUSIONADAS A INDANOS**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ COLÍN

TUTOR PRINCIPAL:

DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO,

ENERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 ENANTIOSELECTIVA DE γ -ESPIROLACTAMAS
FUSIONADAS A INDANOS**

T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ COLÍN



Ciudad de México, enero de 2024

Jurado asignado

Presidente	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Moisés Romero Ortega	Universidad Autónoma del Estado de México
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Fernando León Cedeño	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dr. Rubén Omar Torres Ochoa	Instituto de Química, UNAM

Este trabajo se realizó en el Laboratorio 1-2, parte del departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Marcos Hernández Rodríguez. Con los financiamientos de CONAHCyT (CF-2023-I-1087) y DGAPA-UNAM (IN222924). El sustentante agradece al CONAHCyT por la beca de maestría otorgada (CVU 1027134).



Dr. Marcos Hernández Rodríguez
Tutor



Q. Juan Carlos Rodríguez Colín
Sustentante

Contenido

Publicaciones y presentaciones	iii
Agradecimientos	iv
Abreviaturas y acrónimos	vi
Introducción	- 1 -
Antecedentes.....	- 3 -
1. Organocatalisis	- 3 -
1.1 Organocatálisis por enlace de hidrógeno.....	- 5 -
1.2. Organocatálisis bifuncional	- 6 -
2. Grupo Nitro. Su versatilidad en síntesis orgánica.....	- 9 -
2.1. Adición conjugada	- 10 -
2.2 Reacción Conia-eno.....	- 14 -
2.3 Grupo nitro como grupo saliente.....	- 16 -
2.4. La naturaleza camaleónica del grupo nitro en una reacción en cascada.....	- 19 -
3. Presencia de indanos, dihidrofuranos, lactamas y compuestos espiro en productos con actividad biológica.....	- 21 -
Hipótesis.....	- 25 -
Objetivos.....	- 26 -
Objetivo general	- 26 -
Objetivos particulares	- 26 -
Discusión y resultados	- 27 -
1. Síntesis de dihidrofuranos fusionados a indanos.....	- 27 -
2. Obtención de espiro γ -lactamas fusionadas a indanos de forma racémica.	- 30 -
2.1. Obtención de β -cetoamidas con cetonas cíclicas.	- 30 -
3. Obtención de espiro γ -lactamas fusionadas a indanos de forma enantioselectiva.....	- 36 -
4. Estudio del alcance de la metodología enantioselectiva para la obtención de espiro γ -lactamas fusionadas a indanos.....	- 44 -
5. Estudios computacionales.....	- 47 -
5.1. Perfil energético de la reacción en cascada promovida por base.....	- 47 -
5.2. Estudio de átomo nucleofílico en la reacción S_N2	- 49 -
5.3. Cálculo del espectro de dicroísmo circular electrónico teórico.....	- 51 -
6. Pruebas biológicas de citotoxicidad	- 52 -
Conclusiones	- 55 -

Parte experimental.....	- 56 -
1. Consideraciones generales.....	- 56 -
2. Síntesis de electrófilos (compuesto del tipo 84).	- 56 -
2.1 Síntesis de 2-alquini- β -nitroestirenos.	- 56 -
2.2. Síntesis de 2-alquini- β -nitroestirenos (84c-d)	- 58 -
2.3. Obtención de electrófilos 104a-b.....	- 59 -
3. Síntesis de β -cetoamidas (92).	- 61 -
3.1 Método general empleado para la obtención de β -cetoamidas.	- 61 -
4. Reacción en cascada Michael/Conia-eno/ S_N2	- 64 -
5. Síntesis racémica de γ -espirolactamas fusionadas a indanos.....	- 66 -
6. Síntesis enantioselectiva de γ -espirolactamas fusionadas a indanos.....	- 68 -
Anexos	- 73 -
Referencias	- 107 -

Publicaciones y presentaciones

Algunos de los compuestos sintetizados en este proyecto fueron incluidos en el manuscrito del siguiente artículo:

- Díaz-Salazar, Howard; Rodríguez-Colín, Juan; Vazquez-Chavez, Josué; Hernández-Rodríguez, Marcos. The chameleonic nature of the nitro group applied to a base-promoted cascade reaction to afford indane-fused dihydrofurans. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 8150-8162 <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00132>.

Además, a lo largo del desarrollo del proyecto los avances de este fueron divulgados en los siguientes eventos:

- Juan C. Rodríguez-Colín, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Síntesis enantioselectiva de γ -espirolactamas fusionadas a Indanos*” (Poster). Simposio 2023 del Instituto de Química. Ciudad Universitaria (diciembre, **2023**).
- Juan C. Rodríguez-Colín, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Síntesis enantioselectiva de γ -espirolactamas fusionadas a Indanos*” (Poster). XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica (AMQO). San Nicolás de los Garza, Nuevo León (octubre, **2023**).
- Juan C. Rodríguez-Colín, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Stereoselective Synthesis of Indane-fused γ -Spiro Lactams*” (Poster). Simposio de innovación científica y tecnológica Merck 2023. Ciudad Universitaria, CDMX (junio, **2023**).
- Juan C. Rodríguez-Colín, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Stereoselective Synthesis of Indane-fused γ -Spiro Lactams*” (Poster). UNAM-SU Catalysis Summer School 2023. Ciudad Universitaria, CDMX (junio, **2023**).
- Juan C. Rodríguez-Colín, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Reacción en cascada Michael/Conia-eno/ S_N2 para la obtención de indanos fusionados a dihidrofuranos y γ -lactamas*” (Poster). Simposio 2022 del Instituto de Química. Ciudad Universitaria (diciembre, **2022**).
- Juan C. Rodríguez-Colín, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Reacción en cascada Michael/Conia-eno/ S_N2 para la obtención de indenos fusionados a dihidrofuranos con presencia de diversos sustituyentes aromáticos*” (Poster). XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica (AMQO). Puebla de los Ángeles, Puebla (agosto, **2022**).

Agradecimientos

A la UNAM y al Instituto de Química, por ser mi casa estos dos años y permitirme desarrollar el presente proyecto, así como a todos los profesores e investigadores de los que recibí invaluable conocimiento en esta máxima casa de estudios.

Al CONAHCyT por la beca otorgada (CVU 1027134)

Al personal técnico del Instituto de Química: A la Q. María de los Angeles Peña y a la M. en C. Elizabeth Huerta, por la capacitación para usar los equipos de RMN y experimentos realizados por ellas. A la Dra. Ma. Isabel Chávez Uribe, la Dra. Beatriz Quiroz García y la Dra. Martha Elena García Aguilera por los análisis realizados de RMN. A la Dra. María del Carmen García y al Dr. Francisco Javier Pérez Flores, su capacitación y análisis de muestras en MS-DART. A la Dra. Adriana Romo Pérez por los análisis realizados de rotación óptica y dicroísmo circular. A la M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso, Quím. Eréndira García Ríos y la M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz por los análisis realizados de HPLC.

A los miembros del jurado: Dr. José Norberto Farfán García, Dr. Moisés Romero Ortega, Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, Dr. Fernando León Cedeño y Dr. Rubén Omar Torres Ochoa por todas sus aportaciones con comentarios para la mejora de esta Tesis.

A mi asesor, el Doc. Marcos Hernández Rodríguez, por todo su empeño y profesionalismo diario con todos los miembros del grupo. Por todo su apoyo estos dos años, sus enseñanzas e ideas que platicamos en la oficina proyectaron mi pasión por la orgánica a otro nivel. Por todo el tiempo que faltará para desarrollar dichas ideas. Gracias por aceptarme en su grupo e inspirarme siempre.

A los muchachos del laboratorio, que siempre me han hecho la vida más fácil en la ciudad, que a diario me hacen reír y a su vez ríen de los chistes simplones de los dos Carlos. Porque aprendí y me llevaré algo de todos ellos (nada material, no se preocupen). A Alan, Ivanhoe, Mayte, Dylan, Karen, Mario y Fernando. Espero que todos vean en mí a un amigo, tal como lo veo en cada uno de ustedes.

Particularmente a Howard y Eduardo, por toda su disposición en tiempo y actitud para guiarme en el uso de la química computacional. De nuevo a Howard, porque mi proyecto es una continuación directa del suyo y siempre me apoyo resolviendo cualquier tipo de duda. A Diego, por ser una enciclopedia humana de técnicas, reacciones y experiencias en torno a la síntesis, sus valiosas sugerencias me sacaron más de una vez de aprietos. Muchas gracias a ustedes mis senseis por tantas lecciones.

A Denisse Torres por su amistad y calidez, por todas las risas y todas las frases norteñas piratonas. Gracias por todo hija, te quiero.

A Carlos Contreras (Carlitos, Mickey, don Contreras o simplemente mi buen bro) que considero mi mejor amigo, cuando no está en el laboratorio no me hallo. Gracias por escucharme, por las pláticas de ciencia, series, la maquinaola, el Toluca y demás aficiones que compartimos. Perdón por estar aburrido en mi casa y traerte desde Tabasco tan pronto pero definitivamente nada hubiera sido lo mismo sin ti. Te quiero mucho mi bro.

Y mientras escribo esto en un camión que me lleva de Metepec a Observatorio no puedo dejar pasar a los que siempre han estado ahí en mi primera casa. A mis padres Silvia y Juan, quienes formaron la persona que soy y que nunca me dejaron de brindar amor y apoyo incondicional. A Chivis y Marco, con los que siempre extraño jugar, ver videos, disfrutar de cine de alta y baja cultura o simplemente reírnos juntos. También a Pingui y Maya. Los amo mucho a los cuatro y gracias por recibirme siempre en casa como si nunca me hubiera ido.

A Jona, Devis, Itzel, Adrian, Alan (mi pimo) y a Came, por su amistad que ha trascendido años. Los quiero mucho y soy afortunado de que sigan en mi vida.

A Guago, por escucharme estos años, por compartir juntos tanto en la olimpiada y por hacerme creer con su ejemplo que siempre es tiempo para lograr nuestros sueños. Te extraño, pero espero verte pronto allá.

Termino de escribir esto desde el subsuelo (línea 3 del metro de la Ciudad de México), en las entrañas de esta loca ciudad que me ha dado tanto. Gracias también Ciudad querida.

Sinceramente,

Juan

Abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
$[\alpha]_D^{25}$	Rotación óptica específica usando la línea D del sodio a 25 °C
[M]	Concentración molar
$[M+H]^+$	Ión molecular más un protón
°C	Grados Celsius
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Ar	Grupo arilo
Bn	Grupo bencilo
Cat.	Catalizador
CD	Dicroísmo circular
CSA	Ácido canforsulfónico
CSP	Fase quiral estacionaria
DART	Desorción y Ionización Atmosférica Directa
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DFT	Teoría del funcional de la densidad
Diast.	Diasterómero
ee	Porcentaje de exceso enantiomérico
EH	Enlace de hidrógeno
<i>epi-</i>	Epímero
ET	Estado de transición
EtOH	Etanol
EtONa	Etóxido de sodio
exp.	Experimento

FAB	Bombardeo rápido de átomos
g	Gramos
h	Horas
HMPA	Hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
Hz	Hercio
IBX	Ácido 2-Yodoxibenzoico
Intra-S_N2	Sustitución nucleofílica intramolecular
IR	Espectroscopia de infrarrojo
LDA	Diisopropil amiduro de Litio
May.	Mayoritario
min.	Minutos
minor.	Minoritario
mg	Miligramos
PCC	Clorocromato de piridinio
PhMe	Tolueno
R_f	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.d.	Relación de diasterómero
SMD	Modelo de densidad del disolvente
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMG	Tetrametilguanidina
t_R	Tiempo de retención
<i>t</i>-Bu	Sustituyente tert-butilo
UV	Ultravioleta
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

Introducción

Un elemento fascinante que ha sido explicado mediante la química orgánica, específicamente con el estudio de la estructura molecular de compuestos orgánicos, es la capacidad de los seres vivos para diferenciar moléculas con idéntica fórmula molecular y conectividad pero que presentan diferentes efectos debido a como se encuentran ordenados sus átomos en el espacio (estereoisómeros).

La (*R*)-carvona que es una sustancia con un olor característico a menta, tanto que en la (*S*)-carvona huele a anís, son casi iguales estructuralmente, pero la orientación espacial de cuatro sustituyentes diferentes en un átomo de carbono (centro quiral) en su estructura, permite que puedan diferenciarse por nuestros sentidos. Como la (*R*)- y la (*S*)-carvona son isómeros especulares no superponibles, reciben el nombre de enantiómeros. Sin embargo, hay ejemplos de enantiómeros donde la naturaleza hace diferenciaciones que no se limitan a un fenómeno sensorial. A nivel bioquímico encontramos que las proteínas que constituyen nuestros músculos y tejidos están formadas solo por aminoácidos con configuración *L*, y no *D*. En un ámbito farmacológico, el caso de la talidomida fue analizado ampliamente porque al ser vendido como mezcla de enantiómeros (racemato) a mujeres embarazadas, se presentaron severas consecuencias y se descubrió que la (*R*)-talidomida tiene un efecto terapéutico mientras que la (*S*) tiene efectos teratogénicos en el feto.

La misión de un químico orgánico es poder manipular la estructura de las moléculas, mediante la unión o ruptura de enlaces, además de poder transformar entre grupos funcionales diversos. Asimismo, no es de sorprender que también se desarrollaron diversas estrategias que permiten obtener exclusiva o mayoritariamente un solo estereoisómero. Las estrategias estereoselectivas abarcan las resoluciones y la síntesis asimétrica. Esta última incluye el estudio de reacciones donde una nueva unidad quiral es creada en un compuesto procediendo con la formación en mayor proporción de uno de los estereoisómeros posibles.¹

La síntesis asimétrica se divide en diferentes aproximaciones, una de ellas es la catálisis asimétrica que consiste en la activación por un compuesto quiral en cantidad subestequiométrica para dirigir la formación de un producto estereoisomérico favorecido.² La catálisis asimétrica se puede clasificar de acuerdo con la naturaleza de la sustancia quiral que se emplea: enzimas, complejos metálicos y organocatalizadores. Estos tres tipos de activación conforman los pilares de la catálisis asimétrica.

La organocatálisis es la más joven de estas ramas, ya que cobró relevancia a inicios del milenio. Más concretamente, la organocatálisis se define como la aceleración de reacciones químicas a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico relativamente pequeño³ (organocatalizador). El tipo de organocatalizadores empleados usualmente son amigables con el medio ambiente

y baratos de producir en comparación con los complejos metálicos, y son más versátiles en reactividad que el uso de enzimas; por lo que rápidamente esta área entró en auge. El número de publicaciones con el término organocatálisis se ha incrementado desde el año 2000 hasta la fecha y este hecho fue mundialmente reconocido cuando en 2021 Benjamín List y David MacMillan recibieron el premio Nobel de química por ser pioneros en la organocatálisis asimétrica.

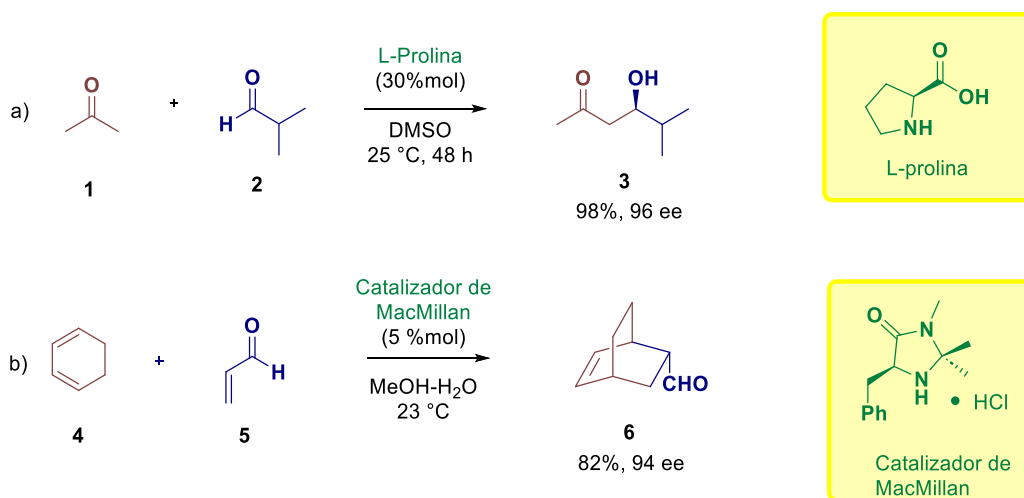
El conocimiento de la reactividad de los grupos funcionales es la principal herramienta con la que un químico cuenta para transformar moléculas de forma creativa. Dentro de los numerosos grupos funcionales con los que nos podemos encontrar en la química orgánica encontramos algunos muy versátiles como el grupo nitro. El grupo nitro puede ser un sustituyente electroattractor que hace electrofílico a un doble enlace en un nitroalqueno; puede por otro lado, estabilizar cargas negativas haciendo nucleofílicos los carbonos en α por desprotonación y sorprendentemente también pueden fungir como grupo saliente en algunos escenarios muy específicos.

Por lo tanto, el conocimiento de la reactividad del grupo nitro junto con herramientas estereoselectivas que ofrece la organocatálisis nos puede dar acceso a moléculas objetivo con complejidad estructural y configuración espacial deseada. Este punto se vuelve realmente relevante porque dentro de la amplia diversidad de estructuras de los productos naturales y sintéticos con actividad biológica que se conocen, la mayoría de ellos cuentan con elementos de simetría que hacen necesario desarrollar metodologías estereoselectivas.

Antecedentes

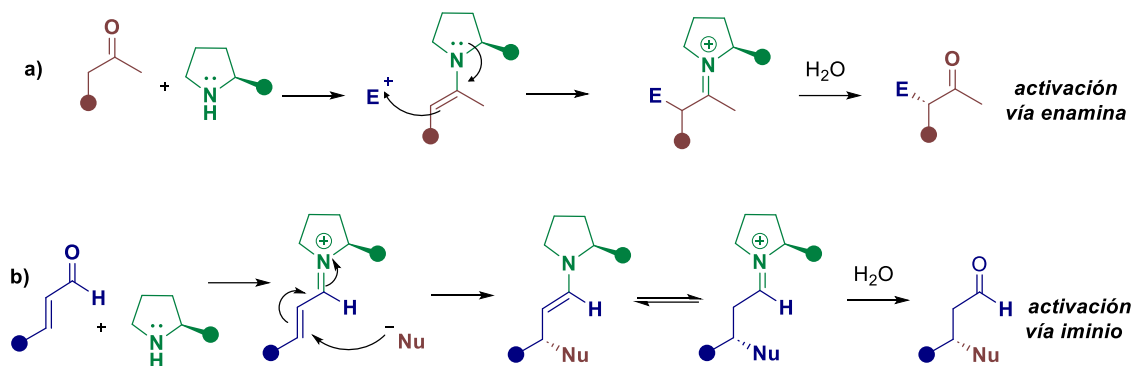
1. Organocatálisis

El uso de compuestos químicos pequeños para catalizar reacciones orgánicas tuvo su origen con 2 trabajos importantes publicados en el año 2000. Por un lado, Benjamín List mostró que la *L*-prolina al 30% puede catalizar reacciones aldólicas de forma enantioselectiva⁴ (**Esquema 1a**). Por otro lado, MacMillan y colaboradores desarrollaron una imidazolidinona quiral que mostró ser un buen catalizador en las reacciones de cicloadición Diels-Alder⁵ (**Esquema 2b**). Cabe señalar que esta publicación de MacMillan fue la primera en proponer el término organocatálisis.



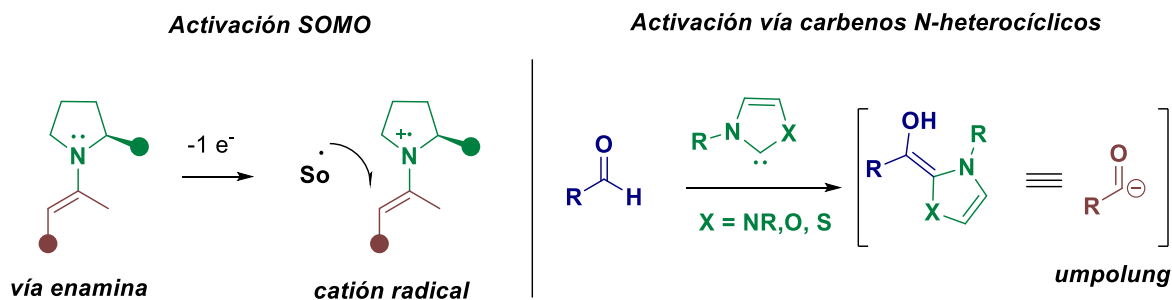
Esquema 1. Trabajos pioneros en organocatálisis. a) Reacción aldólica de List promovida con *L*-prolina. b) Diels-Alder de MacMillan promovida por su imidazolidinona.

Cada uno de estos 2 casos tiene una forma particular en la cual el aminocatalizador activa los sustratos. En el trabajo de List (**Esquema 2a**) la prolina se condensa con la cetona **1** para formar la sal de iminio, la cual a través de una tautomería forma la enamina correspondiente, que fungirá como nucleófilo. Debido a ello este tipo de activación recibe el nombre de *activación vía enamina*.⁶ En la propuesta de MacMillan (**Esquema 2b**) la amina secundaria se condensa con el carbonilo α,β -insaturado **5** formando un ion iminio el cual es un electrófilo más reactivo que el aldehído, por lo que esta activación recibe el nombre de *activación vía iminio*.⁷ Estas 2 formas de catalizar reacciones pertenecen a la llamada aminocatálisis, ya que el grupo funcional amina es la parte del catalizador que reacciona con el sustrato a catalizar. En ambas situaciones, los sustituyentes del catalizador inducen quiralidad a la reacción y el organocatalizador es removido en un paso final mediante hidrólisis.



Esquema 2. Mecanismos por aminocatálisis. (a) Activación vía enamina. (b) Activación vía iminio.

A su vez, la catálisis *vía iminio* y *enamina* forman parte de una clasificación más amplia denominada organocatálisis covalente.⁸ Como su nombre lo indica este tipo de organocatálisis se caracteriza por la formación de al menos un enlace covalente entre el catalizador y uno de los sustratos de la reacción. Otros ejemplos de organocatálisis covalente son la *activación vía carbenos quirales N-heterocíclicos*,⁹ el cual es una notable forma de realizar *umpolung*; y la *activación SOMO*,¹⁰ que permite la adición de aceptores de radicales a un radical catiónico de enamina (**Esquema 3**).



Esquema 3. Otros tipos de organocatálisis covalente. Activación SOMO (izquierda) y vía carbenos N-heterocíclicos.

Por otro lado, la organocatálisis no covalente, como su nombre lo indica, abarca los organocatalizadores que interactúan con los sustratos sin formar enlaces covalentes con los reactivos durante el proceso catalítico. Entre este tipo de catalizadores encontramos los que actúan por *enlace de hidrógeno* (EH), por *ácidos de Brønsted*, por *unión a aniones*, entre otros. Algunos catalizadores reconocidos que ejemplifican este tipo de catálisis son los que se muestran en la **Figura 1** junto con su modo de activación. Los estados de transición (ET) en esta catálisis no covalente inducen la estereoquímica a los productos por interacciones no covalentes atractivas o repulsivas y por consecuencia ejercen un control cinético en la formación del producto.¹¹

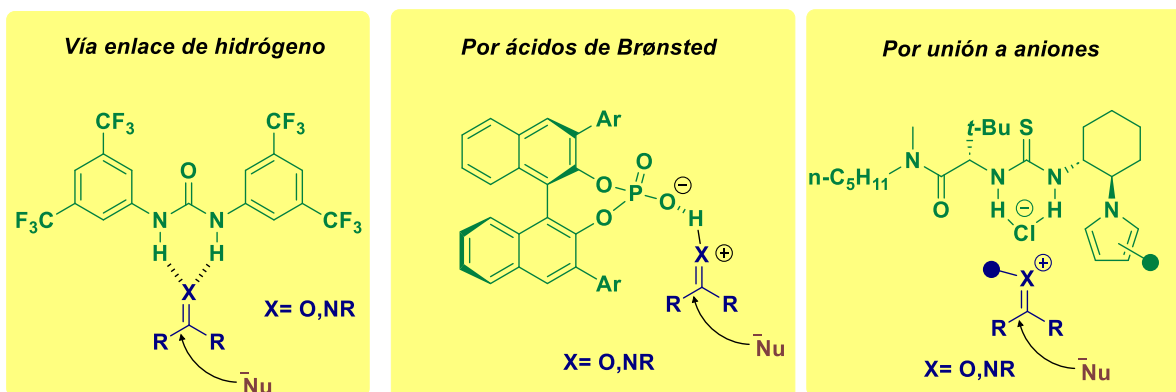
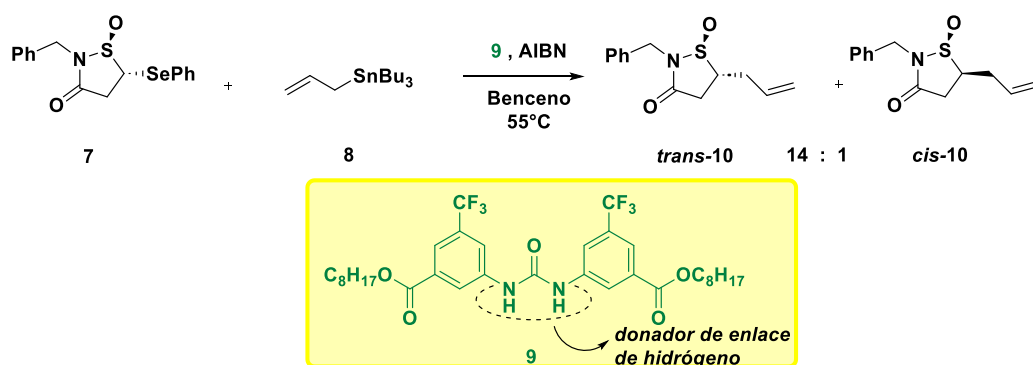


Figura 1. Algunos catalizadores no covalentes representativos y sus respectivos modos de activación.

1.1 Organocatálisis por enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno se define como una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o de un fragmento molecular X-H, en donde X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma o en una molécula diferente, en donde hay evidencia de la formación de un enlace.¹² La presencia de grupos X-H en compuestos orgánicos, con X siendo nitrógeno u oxígeno es muy común por lo que hay muchas especies capaces de formar EH para llevar funciones no estructurales sino catalíticas. Esta interacción intermolecular aumenta la reactividad de los electrófilos ya que disminuye la energía del LUMO y adicionalmente esta estabilización direccionada permite que el proceso asimétrico sea altamente selectivo.¹³

Uno de los primeros trabajos que aprovecharon el enlace de hidrógeno para catalizar una reacción orgánica fue el reportado por Curran 1994.¹⁴ En esta publicación se observa el uso de ureas para catalizar la reacción radicalaria mostrada en el **Esquema 4**.

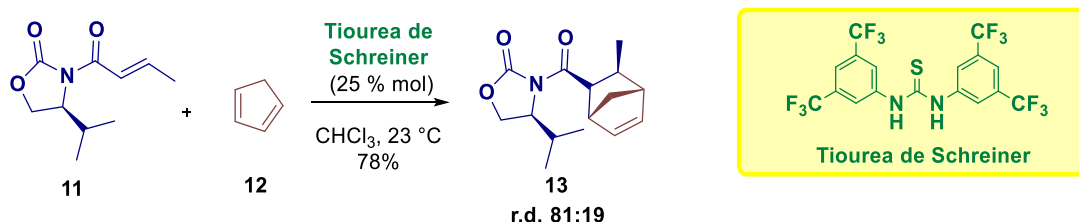


Esquema 4. Primera reacción catalizada por ureas.

Sin embargo, las ureas no se desarrollaron por completo como organocatalizadores debido a que rápidamente se desarrollaron catalizadores que aprovecharon el *modus operandi* de las ureas, pero si como otro grupo funcional: las tioureas. Las

ventajas de las tioureas sobre las ureas son amplias: mayor acidez en el enlace N-H (pK_a tiourea = 21 vs pK_a urea = 27),¹⁵ lo que promueve un enlace de hidrógeno más fuerte; hay una menor dimerización por parte de las tioureas,¹⁶ lo cual causa una mayor solubilidad de las mismas en disolventes orgánicos.

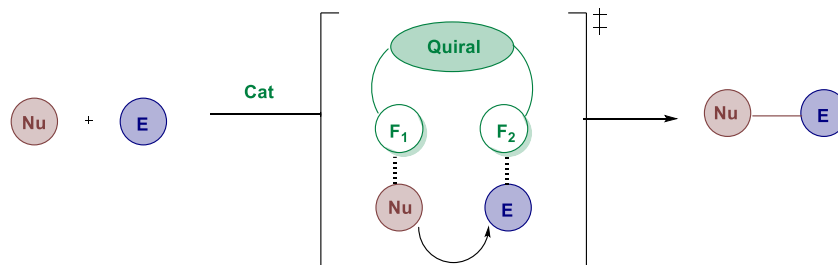
El trabajo pionero de Schreiner en 2002 estableció la utilidad y generalidad de la organocatálisis por enlace de hidrógeno.¹⁷ En su artículo encontró que un derivado de la tiourea que incorpora el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo aumenta la capacidad para donar EH lo cual se reflejó en el rendimiento y condiciones de reacción para una cicloadición de Diels-Alder. Sin catalizador ocurre a 130 °C con un 55% de rendimiento mientras que con la tiourea a temperatura ambiente se obtiene 78% del compuesto **13** (**Esquema 5**). Por ello el sustituyente 3,5-bis(trifluorometil)fenilo es muy utilizado en el diseño de catalizadores por enlace de hidrógeno.



Esquema 5. Uso de la tiourea de Schreiner para catalizar una reacción Diels-Alder.

1.2. Organocatálisis bifuncional

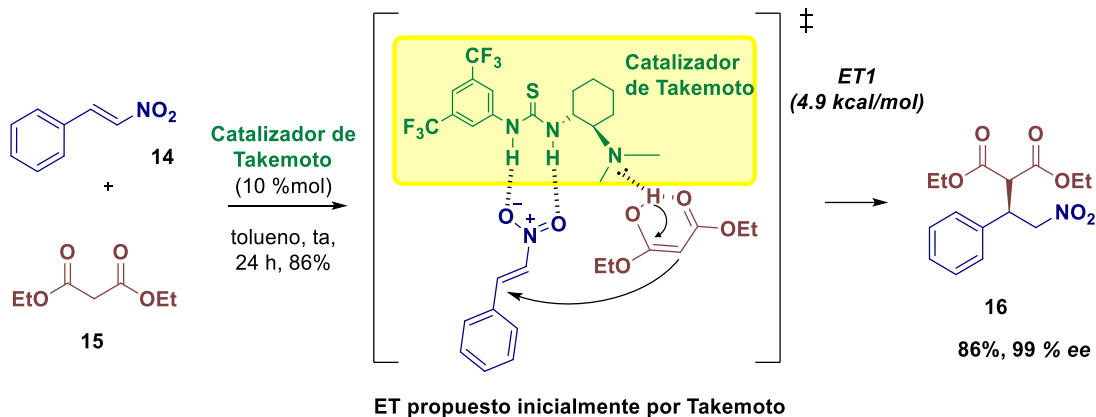
Los catalizadores que se han mencionado activan al nucleófilo o al electrófilo en la reacción. Por otro lado, Takemoto diseñó un organocatalizador en 2003¹⁸ que puede tener dos grupos funcionales de diferente naturaleza electrónica (F_1 y F_2) dentro del mismo compuesto y que cada uno interactúa con el nucleófilo y el electrófilo de manera simultánea en el ET. Este tipo de catálisis recibe el nombre de organocatálisis bifuncional. Si el catalizador es quiral se tiene la posibilidad de promover la reacción de manera estereoselectiva. El esquema general de una reacción por organocatálisis bifuncional se resume en el **Esquema 6**.



Esquema 6. Esquema general de una reacción por organocatálisis bifuncional.

El organocatalizador de Takemoto incorpora la idea de Schreiner de usar el sustituyente 3,5-bis(trifluorometil)fenilo para aumentar la capacidad donadora de EH en la tiourea para activar el electrófilo y, por otro lado, con una amina terciaria como

una base de Brønsted para activar el nucleófilo. La reacción en la que fue probado este catalizador fue en la adición de malonato de dietilo **15** a β -nitroestireno **14**. Esta reacción junto con el ET propuesto inicialmente por Takemoto (ET1) se resume en el **Esquema 7**.



Esquema 7. Adición de Michael de malonatos a nitroalquenos mediada por catalizador de Takemoto.

Sin embargo, Pápai realizó un análisis teórico con cálculos DFT para calcular la energía del ET1 propuesto por Takemoto y otro ET2 donde el nucleófilo es desprotonado primero y luego migra a la cavidad de la tiourea para que el amonio formado active al nitroalqueno¹⁹ (**Figura 2**). En esta segunda propuesta, el ET2 resultó ser 2.7 kcal/mol más estable que el ET1, por lo que es aceptado como mecanismo para catalizadores bifuncionales de tiourea. Adicionalmente, hay datos experimentales reportados por el mismo Takemoto que apoyan el ET2.¹⁹

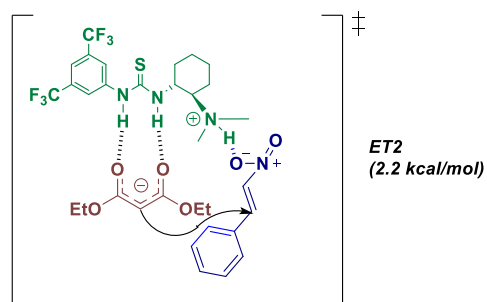


Figura 2. ET2 propuesto por Pápai es 2.7 kcal/mol más estable que el ET1. Calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).²⁰

A lo largo de los años siguientes a la innovación de Takemoto, se desarrollaron e implementaron una gran cantidad de catalizadores bifuncionales de tiourea en síntesis asimétrica. Una importante incorporación fue 2008 cuando Rawal emplea escuaramidas en lugar de tioureas como donador de EH.²¹ Este donador tiene una estructura cíclica de cuatro miembros conformacionalmente rígida por la hibridación sp^2 de los cuatro átomos de carbono que lo constituyen formando amidas vinílogas

como donadores de EH. Las escuaramidas se diferencian de las ureas y tioureas en 5 importantes aspectos (**Figura 3**):²²

- Dualidad de unión: Los grupos carbonilo que la conforman pueden ser aceptores de EH lo cual hace que se autoasocien y sean menos solubles en disolventes orgánicos.
- Espaciamiento del enlace de hidrógeno: La distancia entre los hidrógenos de los N-H es mayor para la escuaramida. La *N,N'*-dimetiltiourea tiene una distancia de 2.1 Å entre sus hidrógenos N-H, y la *N,N'*-dimetilescuaramida tiene una distancia de 2.7 Å.
- Mayor rigidez: La deslocalización en las escuaramidas se da a través de un sistema parcialmente aromático. Como consecuencia de esta restricción conformacional, los grupos carbonilo y amina son coplanares en su estructura.
- Ángulo en que donan enlaces de hidrógeno: La geometría cuadrada de la ciclobutendiona induce una orientación convergente de los grupos N-H, a diferencia de la orientación paralela en las tioureas.
- Acidez en el enlace N-H: Las escuaramidas tienen un pKa menor que las respectivas tioureas, y con ello, un aumento en la capacidad donadora de enlaces de hidrógeno.

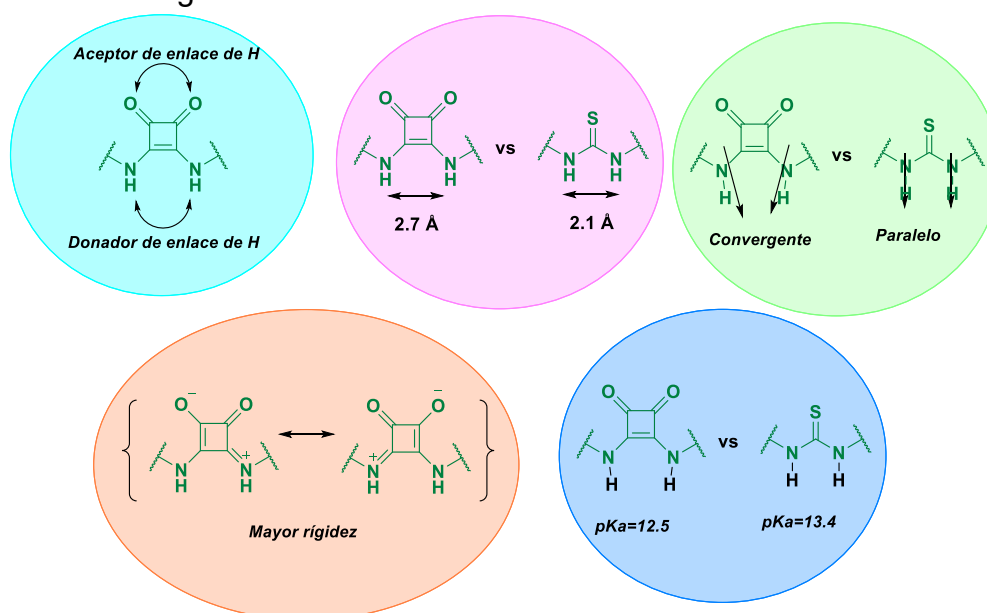


Figura 3. Principales diferencias entre escuaramidas y tioureas.

Otro aspecto que debe ser considerado al diferenciar tioureas y escuaramidas es la estabilidad conformacional entre los sustituyentes de los nitrógenos. En la **Figura 4** podemos ver el equilibrio conformacional de escuaramidas (arriba) y tioureas (abajo). De acuerdo con los ETs mencionados arriba vemos que el conformero que favorece de mejor manera la donación de enlace de hidrógeno es el *anti-anti*. Ho y colaboradores describieron mediante cálculos computacionales de energías libres de Gibbs en uno de sus trabajos, que las

tioureas suelen tener como conforméromos más estables los *syn-syn*; mientras que los valores que obtuvieron para las escuaramidas suelen ser más bajos para el *anti-anti*.²³ De acuerdo con estos autores esto explica la mayor afinidad a aniones por parte de la escuaramida.

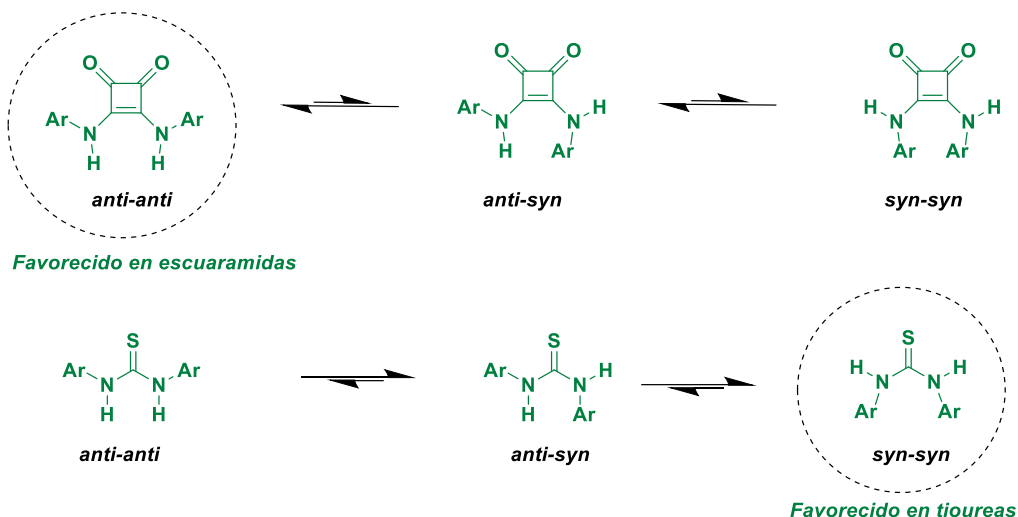
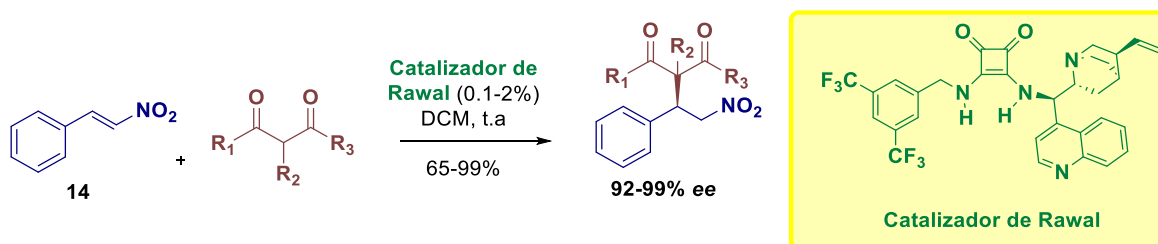


Figura 4. Diferencias en estabilidad conformacional entre escuaramidas y tioureas.

Como ya se mencionó, fue Rawal quien en 2008 empleó un fragmento de escuaramida para el diseño de un catalizador bifuncional.²¹ El diseño de este catalizador empleó a la amina derivada del alcaloide cinchonina, el cual era ya había sido estudiado en organocatálisis, y un fragmento bencílico del ya mencionado 3,5-bis(trifluorometil)fenilo. El primer uso del catalizador de Rawal fue en adiciones conjugadas tipo Michael de 1,3-dicarbonilos sobre nitroalquenos, que requirieron una menor carga catalítica (**Esquema 8**).



Esquema 8. Primer uso de escuaramidas en organocatálisis bifuncional por Rawal.

2. Grupo Nitro. Su versatilidad en síntesis orgánica

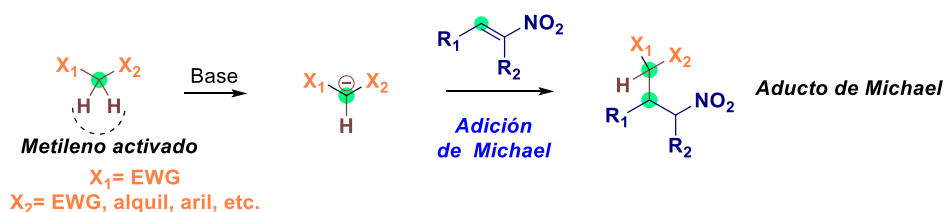
El grupo nitro tiene una importancia notable en la química orgánica. Históricamente, los compuestos nitro, especialmente aquellos aromáticos, son importantes precursores para colorantes azo y explosivos; y aunque esta aplicación sigue vigente, actualmente han sido empleados como precursores para la síntesis de moléculas objetivo con un alto grado de complejidad. La principal razón para usar compuestos nitro en el desarrollo de nuevas metodologías es la versatilidad de este

grupo funcional, teniendo la capacidad de transformarse en diferentes grupos funcionales. A continuación, se mencionará algunas de estas transformaciones en diversas metodologías sintéticas.

2.1. Adición conjugada

La adición conjugada de nucleófilos sobre alquenos deficientes de electrones es una herramienta importante para la creación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Este tipo de reacciones es llamado de forma genérica adición de Michael. Debido a que el nitro es un grupo funcional fuertemente electroattractor, los nitroalquenos sirven como buenos aceptores de Michael en la posición β al nitro. Por otro lado, los aniones α al grupo nitro en los nitroalcanos pueden fungir como buenos donadores de Michael. Estas reacciones proceden en condiciones suaves a moderadas y toleran la presencia de varios grupos funcionales.

Un arquetipo de adición de Michael es utilizar compuestos con metilenos activados por grupos electroattractores (EWG) como compuestos 1,3-dicarbonílicos, los cuales se desprotonan en condiciones básicas para formar el nucleófilo, el cual se adiciona a nitroalquenos.²⁴ Al producto de una adición de Michael se le suele llamar aducto de Michael.

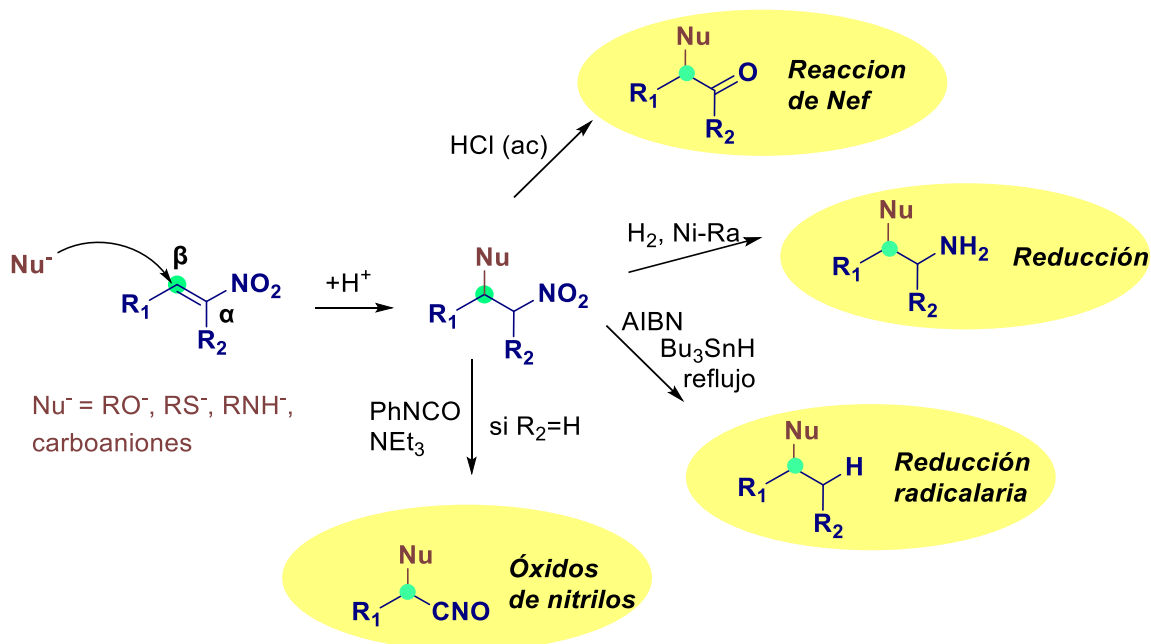


Esquema 9. Reacción de adición tipo Michael de un metileno activado sobre nitroalquenos.

Como se puede observar en el **Esquema 9**, la adición de un carbanión de este tipo genera un centro quiral en el átomo de carbono marcado con un punto verde en el nitroalqueno y puede generar un segundo centro quiral en el carbono marcado con verde del nucleófilo, si su sustituyente X_1 es diferente a X_2 . Es por esto que este tipo de reacciones son utilizadas como modelos en el diseño de organocatalizadores. Ejemplos exitosos en adiciones de Michael sobre nitroalquenos ya fueron mencionadas en la sección **1.2 (Esquema 7, pág. 7 y Esquema 8, pág. 9)**.

Parte de la versatilidad que tiene el grupo nitro radica en su capacidad para ser transformado en otros grupos funcionales después de ya haberlo empleado en una primera transformación. El **Esquema 10** muestra de manera general como sucede una adición de Michael sobre nitroalquenos y algunas de las transformaciones más habituales que se efectúan al grupo nitro después de dicha adición. La reacción de Nef con condiciones clásicas de ácido clorhídrico permite transformar el grupo nitro en un carbonilo.²⁵ Se puede reducir el nitro de dos formas, la primera reducción es a una amina primaria, y las condiciones más típicas para esta transformación son H_2 en presencia de níquel Raney.²⁶ El segundo tipo de reducción es la sustitución

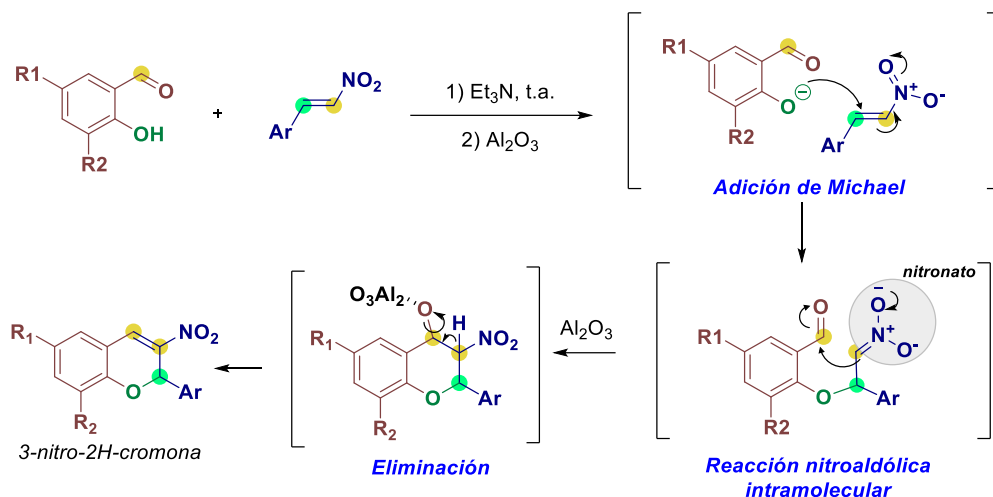
del grupo nitro por -H, y para esto se utiliza AIBN y Bu₃SnH en un proceso radicalario.²⁷ Finalmente podemos mencionar la formación de óxidos de nitrilos, para aquellos nitroalquenos sin sustituyentes en la posición α, con isocianato de fenilo y NEt₃.²⁸



Esquema 10. Adición de Michael a nitroalquenos y posibles transformaciones subsecuentes al grupo nitro.

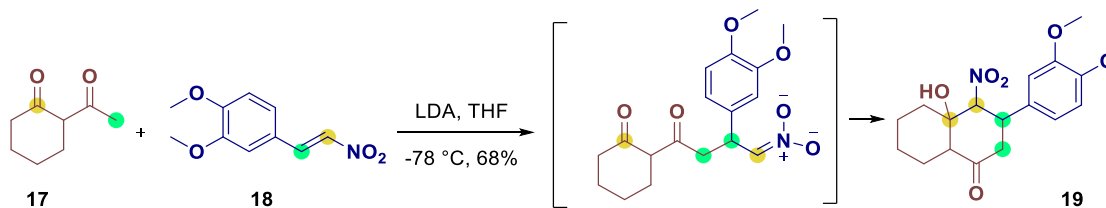
Otro aspecto importante para destacar de los nitroalquenos es que se han desarrollado varias reacciones en cascada o procesos *one-pot* con éstos. Las reacciones en cascada son procesos químicos que involucran por lo menos dos reacciones consecutivas, de tal manera que cada reacción subsecuente ocurre solo en virtud del intermediario de reacción formado en el paso anterior.²⁹ Las reacciones en cascada con nitroalquenos aprovechan la versatilidad del grupo nitro primero como electroattractor en reacciones de Michael intermoleculares y luego como nucleófilo en una adición intramolecular.

Por ejemplo, la obtención de 3-nitro-2H-cromonas con varios sustituyentes se puede llevar a cabo empleando salicilaldehídos y nitroalquenos en presencia de una base.³⁰ En una primera etapa, la posición β del nitroalqueno funge como sitio electrofílico con el oxígeno fenólico del salicilaldehído como su respectivo nucleófilo, formando un nuevo enlace C-O (color verde en el **Esquema 11**). Después de la adición, la carga se deslocaliza para formar un nitronato que ahora actuará como nucleófilo en una reacción nitroaldólica y formará un nuevo enlace C-C (carbonos resaltados en dorado en el **Esquema 11**) al atacar al aldehído del salicilaldehído. El último paso de esta secuencia *one-pot* es una eliminación para formar la 3-nitro-2H-cromona al agregar alumina.



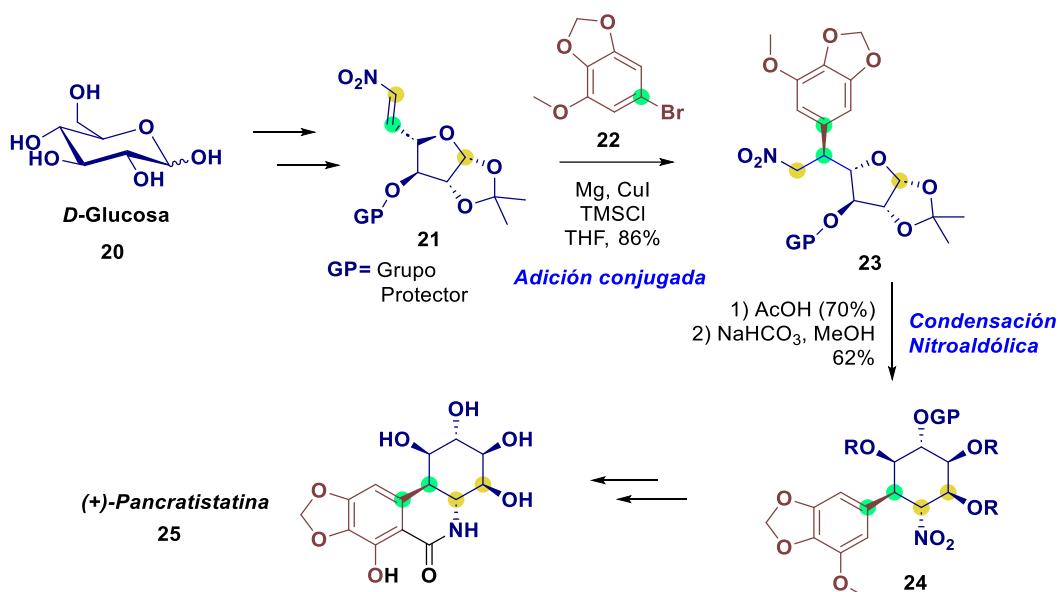
Esquema 11. Reacción cascada Michael/Nitroaldólica/eliminación para la formación de 3-nitro-2H-cromonas.

Otra reacción en cascada interesante es la Michael-nitroaldol entre dienolatos de compuestos 1,3-dicarbonílicos **17** y el nitroalqueno **18**. Se realiza la adición de Michael para posteriormente llevar a cabo una ciclación con una reacción nitroaldólica intramolecular del nitronato a una de las cetonas.³¹ (**Esquema 12**).

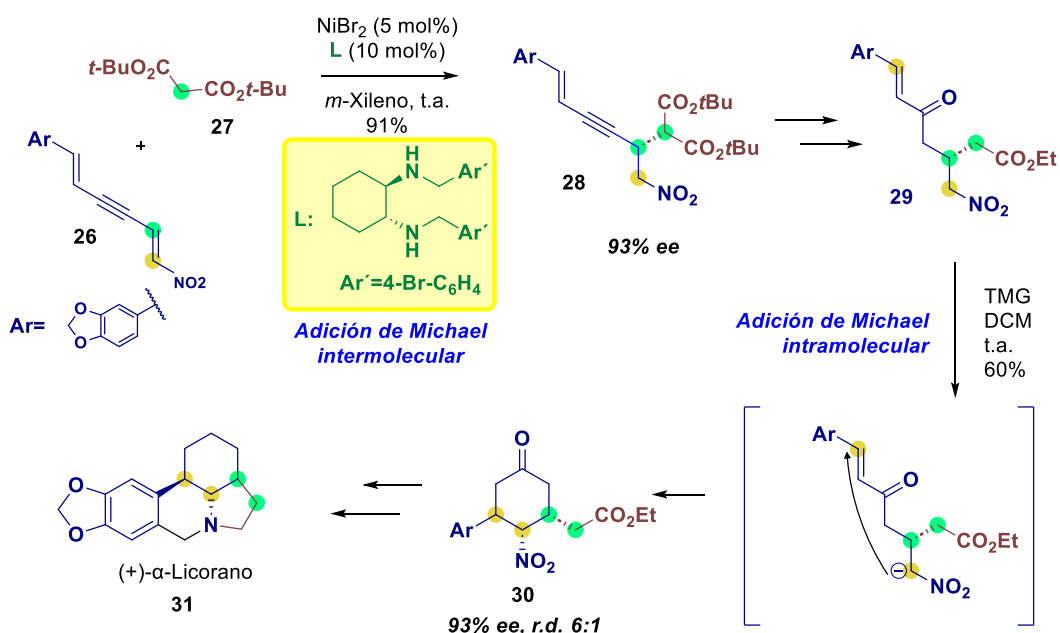


Esquema 12. Reacción en cascada Michael-nitroaldólica entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y nitroalquenos.

Otro ejemplo de reacción de adición conjugada seguida de otra nitroaldólica es la reportada por Sato y colaboradores para la síntesis total de la (+)-pancratistatina **25** (**Esquema 13**). La síntesis parte de la *D*-glucosa **20** la cual se transforma en el nitroalqueno **21** en un paso intermedio de la síntesis.³² Sobre el nitroalqueno **21** se llevó a cabo una adición conjugada diastereoselectiva con un reactivo organometálico generado *in situ* a partir de **22**. El compuesto nitro **23** obtenido fue sometido a condiciones básicas para formar un nitronato y termina atacando al acetal cíclico, expandiendo el anillo de 5 a 6 miembros en el compuesto **24**. Tras posteriores transformaciones desde **24** se obtiene la (+)-Pancratistatina.



Esquema 13. Síntesis total de la (+)-Pancratistatina que aprovecha la reactividad del grupo nitro.



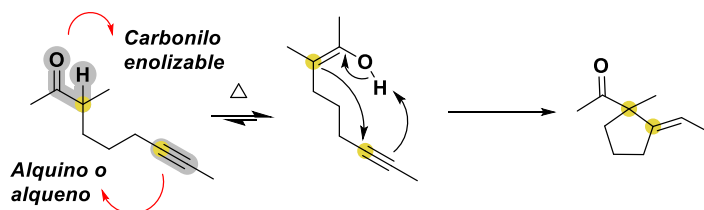
Esquema 14. Síntesis total del (+)-α-Licorano con dos adiciones de Michael en el proceso.

Otros productos naturales han sido obtenidos gracias a esta estrategia sintética, tal es el caso de la síntesis reportada por Shao del alcaloide (+)-α-licorano **31** y varios de sus derivados (**Esquema 14**).³³ En esta síntesis total, un producto intermedio es el nitroalqueno conjugado **26** el cual lleva a cabo una adición del malonato **27** asistida por el complejo de níquel obteniendo un 93% ee. Nuevamente se obtiene un nitronato en presencia de una base (TMG), proveniente de la funcionalidad nitro; pero en esta ocasión algunas transformaciones previas fueron necesarias para que el compuesto nitro **29** pudiera llevar a cabo una segunda adición de Michael, ahora

intramolecular, para obtener el compuesto **30**. Algunas reacciones más desde **30** conducen a la obtención del (+)- α -licorano **31** o a alguno de sus derivados.

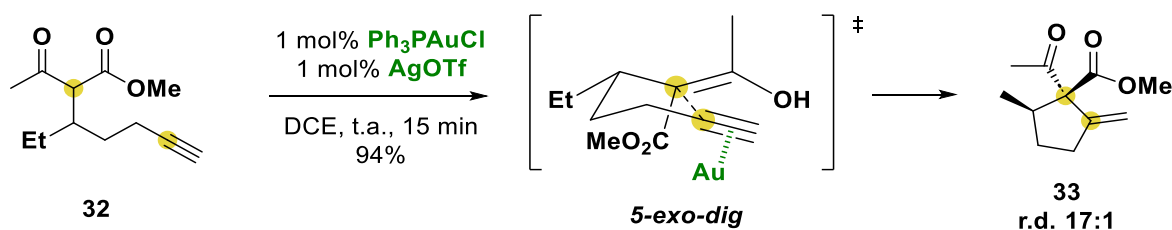
2.2 Reacción Conia-eno

La reacción Conia-eno fue descrita por primera vez en 1975 por Conia y Le Perchec. La versión original de esta reacción se refiere a la ciclación intramolecular térmica de un compuesto carbonílico enolizable con un alquino o alqueno para formar un carbociclo de 5 o 6 miembros. Esta transformación y su mecanismo de reacción está sintetizada en el **Esquema 15**.



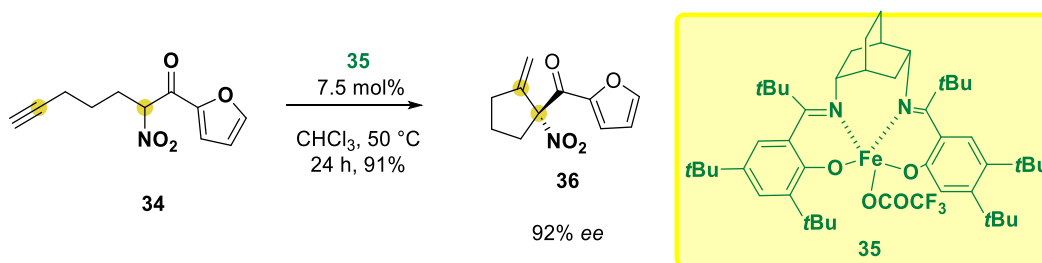
Esquema 15. Reacción Conia-eno térmica y su mecanismo de reacción.

Dado que originalmente la reacción Conia-eno necesitaba temperaturas altas para favorecer el equilibrio que promueve la ciclación, su uso se vio limitado en sus primeros años. Una versión de la reacción que pudiera proceder a temperatura ambiente y en condiciones neutras incrementaría dramáticamente la utilidad de ésta. Por este motivo, en 2004, Toste y colaboradores reportaron el uso de $\text{Ph}_3\text{PAu}[\text{OTf}]$ al 1% mol como catalizador para la adición intramolecular de un β -cetoéster sobre un alquino desactivado.³⁴ El catalizador se genera por metátesis de aniones utilizando Ph_3PAuCl y AgOTf para activar al mencionado alquino. La reacción, así como su respectivo ET se muestran en el **Esquema 16**.



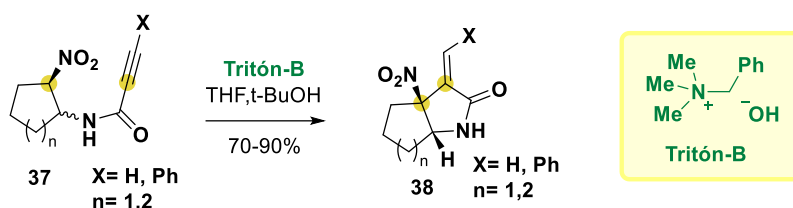
Esquema 16. Uso de un catalizador de oro (I) para promover la reacción Conia-eno.

En la mayoría de la literatura concerniente a reacciones tipo Conia-eno, se usan compuestos 1,3-dicarbonílicos como la parte nucleofílica de la molécula.³⁵ Sin embargo, la funcionalidad del grupo nitro no ha pasado desapercibida, siendo utilizada como un grupo electroattractor en posición α a compuestos carbonílicos para incrementar su enolización. Por ejemplo, en 2014 White reporta una serie de reacciones Conia-eno asimétricas, con diversos sustituyentes electroattractores α al carbonilo, catalizadas por un complejo de hierro (III) (**35** en el **Esquema 17**).³⁶ El compuesto **34** es en este caso de especial interés por la presencia del grupo nitro como electroattractor.



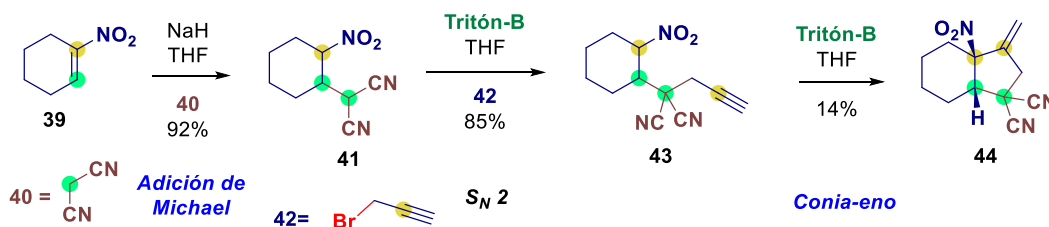
Esquema 17. Uso del grupo nitro como electroattractor en reacciones Conia-eno.

Otra manera de promover la reacción Conia-eno es a través de condiciones básicas. De los primeros ejemplos está el trabajo de Chatterjee en 1991 para obtener α -metileno- γ -lactamas **38** (**Esquema 18**).³⁷ En esta estrategia ocurre la adición de nitronatos sobre alquinos para formar anillos de 5 miembros. La estereoquímica del carbono α al grupo nitro define la estereoquímica del producto obtenido.



Esquema 18. Adición intramolecular de nitronatos sobre acetilenos.

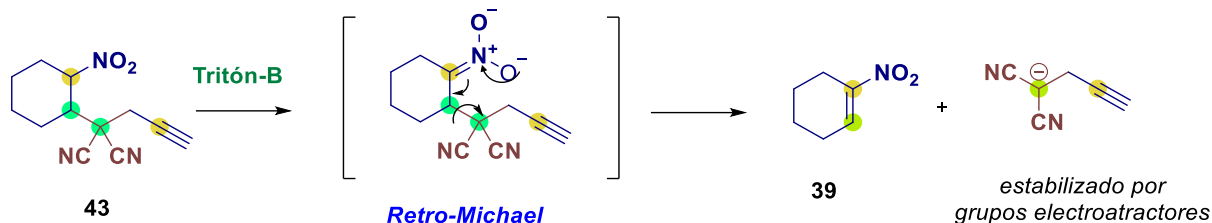
En 2009, Rodríguez y colaboradores reportaron una secuencia de reacciones para obtener el bicyclo **44** (**Esquema 19**). El primer paso es una adición Michael sobre el nitroalqueno **39** por parte de la base conjugada del malononitrilo **40** para aislar como producto el aducto **41**.³⁸ Una segunda desprotonación con Tritón-B al fragmento del malononitrilo de **41** permite su propargilación formando **43**. Finalmente, la desprotonación α al nitro promueve la ciclación Conia-eno para obtener el producto.



Esquema 19. Secuencia de reacción Michael, S_N2 y Conia-eno con nitroalquenos como materia prima.

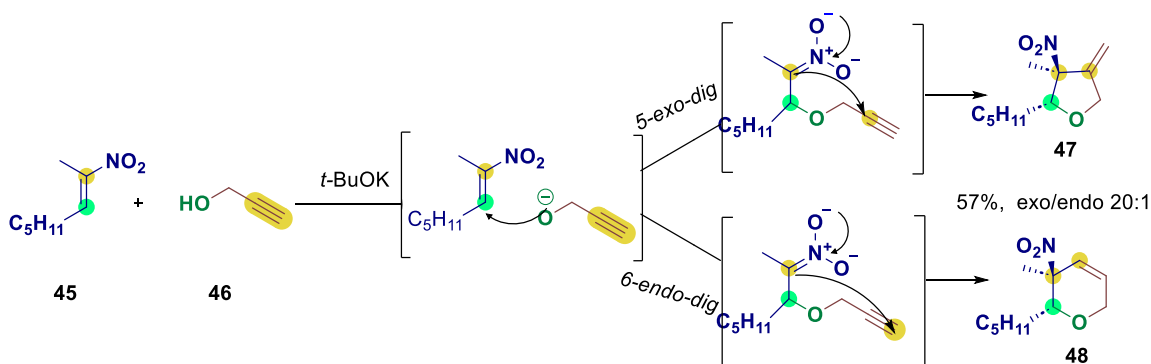
Los autores explican que el bajo rendimiento del último paso se debe a una reacción retro-Michael que compite con la formación del producto (**Esquema 20**). Este proceso sucede al formar el nitronato el cual expulsa al malononitrilo alquilado regenerando el nitroalqueno **39**. Esta eliminación se favorece debido a que el

carbanión generado como grupo saliente esta estabilizado por los grupos nitrilo provenientes originalmente del compuesto **40**.



Esquema 20. Reacción retro-Michael del compuesto **43**.

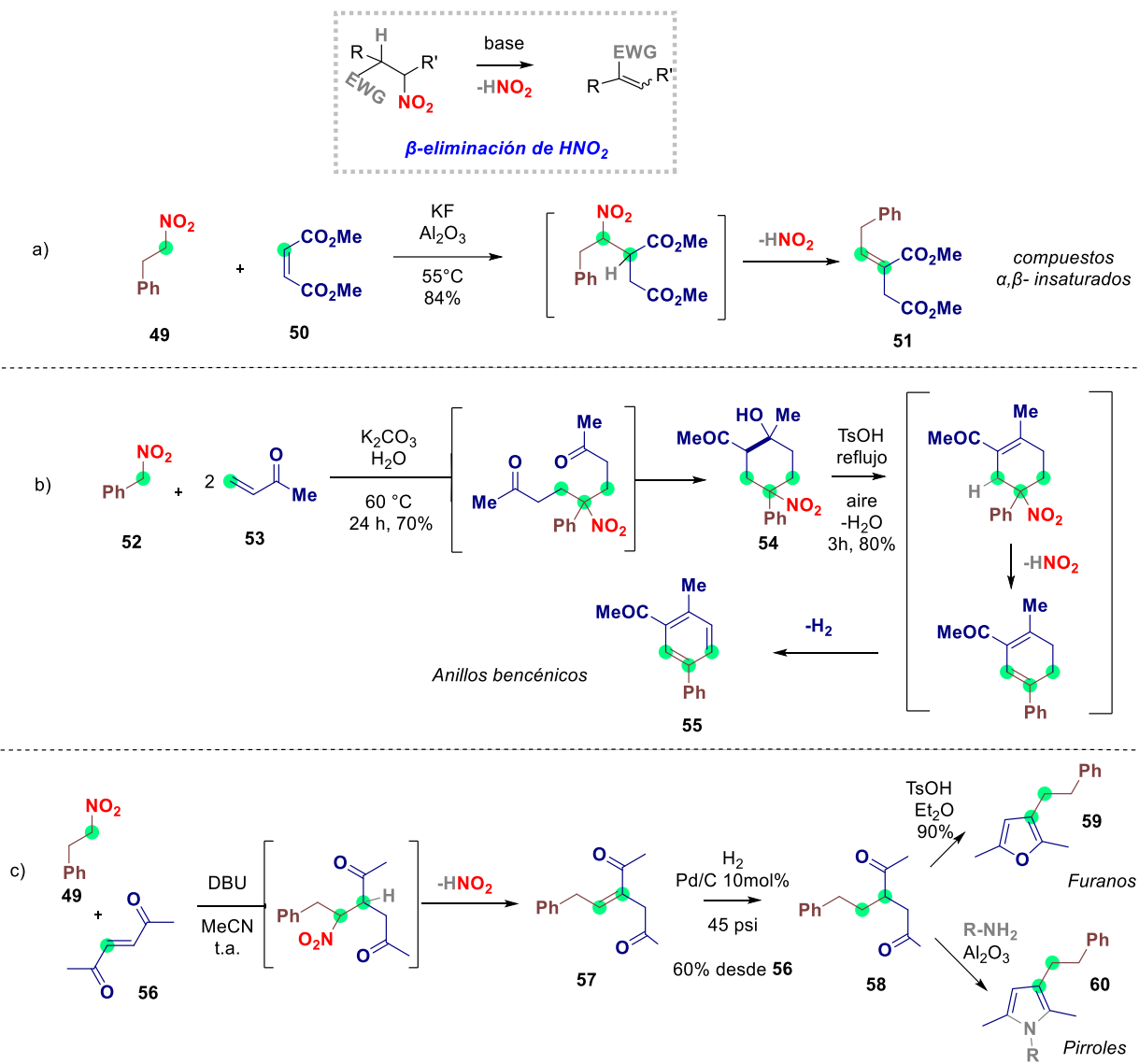
En la misma publicación Rodríguez reporta una reacción en cascada oxa-Michael/Conia-eno entre nitroalquenos y alcoholes propargílicos.³⁷ En esta reacción el oxígeno del compuesto **46** es desprotonado con *t*-butóxido de potasio y el anión resultante se adiciona al aceptor de Michael **45**. El intermediario de reacción es un nitronato que se adiciona sobre el alquino en una reacción Conia-eno, la protonación del anión vinílico resultante da como resultado el compuesto **47**. Cabe mencionar que en este caso ocurren las dos ciclaciones posibles sobre el alquino *5-exo-dig* y *6-endo-dig* siendo mayoritaria la primera (**Esquema 21**).



Esquema 21. Reacción en cascada Michael/Conia-eno entre nitroalquenos y alcoholes propargílicos.

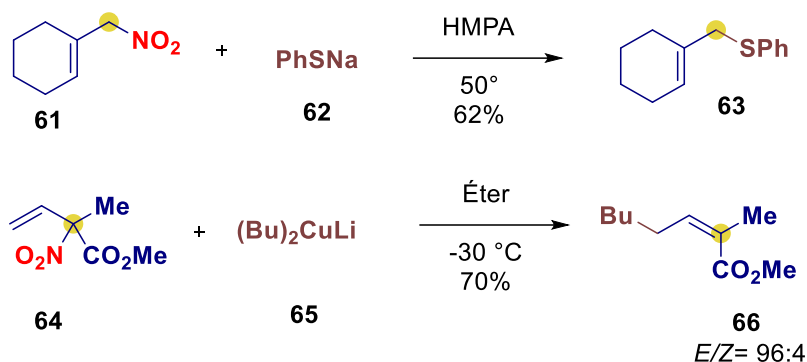
2.3 Grupo nitro como grupo saliente

Las moléculas con grupos nitro alifáticos pueden llevar a cabo una β -eliminación formando un alqueno y perdiendo HNO_2 . La fuerza motriz de esta eliminación es formar un compuesto conjugado o por la acidez del CH debido a un grupo que acidifica el hidrógeno (**Esquema 22**). Esta reactividad ha sido aprovechada en una gran variedad de metodologías sintéticas para obtener varios productos de importante utilidad como compuestos α,β -insaturados,³⁹ anillos bencénicos⁴⁰ y algunos compuestos heterocíclicos como furanos,⁴¹ pirroles⁴² entre otros.



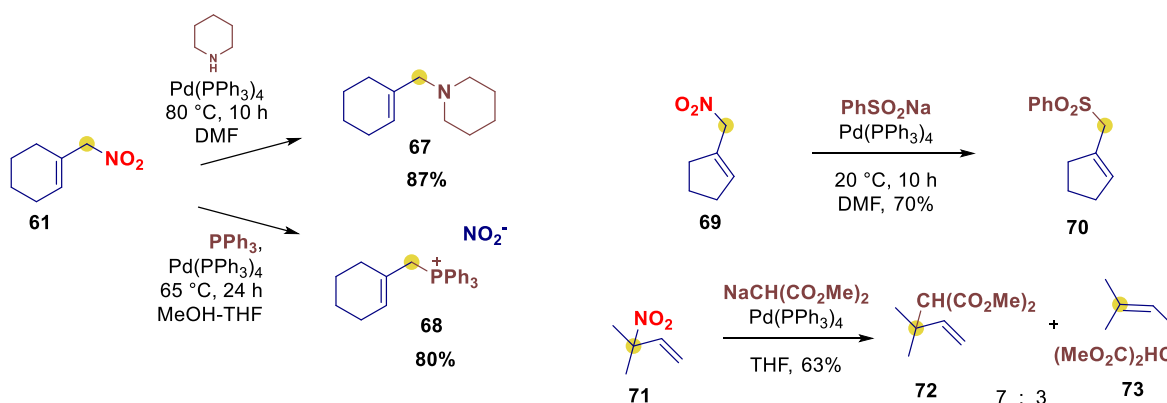
Esquema 22. β -Eliminación de HNO_2 en compuestos nitro alifáticos y su uso para obtener diferentes tipos de compuestos.

Además de las β -eliminaciones mencionadas, en otros tipos de sustratos y condiciones de reacción el grupo nitro actúa como grupo saliente en sustituciones nucleofílicas. Nitroalcanos como el nitrometano, 1-nitropropano o 2-nitropropano son generalmente malos electrófilos para reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$. En contraste, grupos nitro en posiciones alílicas son fácilmente desplazados por iones tiolato⁴³ o dialquilcupratos de litio⁴⁴ (**Esquema 23**).



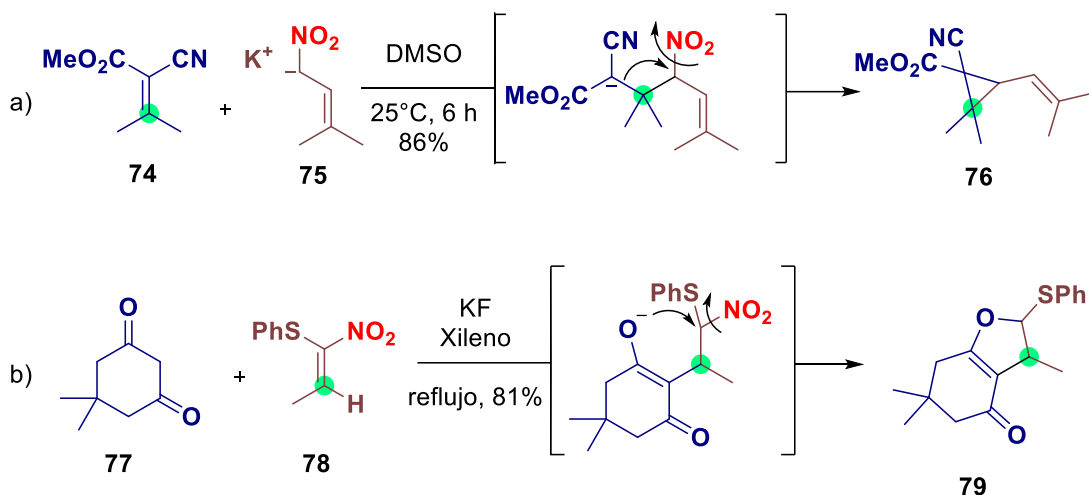
Esquema 23. Reacciones S_N2 y S_N2' con compuestos nitro alílicos con grupo nitro como grupo saliente.

Otra manera de sustituir el grupo nitro alílico es mediante protocolos de Tsuji-Trost. Bajo esta estrategia, en 1982 Tamura y Ono reemplazaron el grupo nitro por varios nucleófilos de carbono, nitrógeno, azufre y fósforo empleando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) como catalizador (**Esquema 24**).^{45,46}



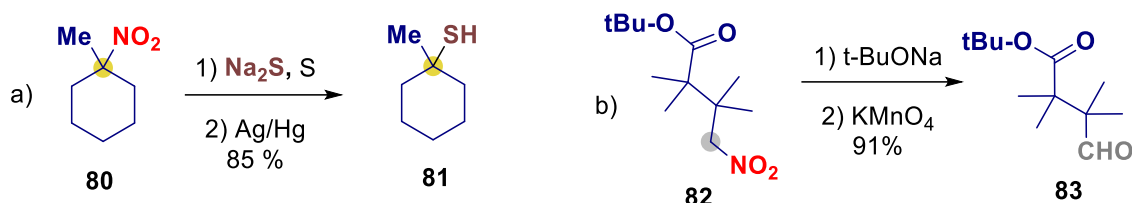
Esquema 24. Reacciones S_N2 con compuestos nitro alílicos asistida por catalizador de paladio(0).

Usar el nitro como grupo saliente es más fácil en reacciones de sustitución nucleofílica intramolecular (intra- S_N). Un ejemplo es la reacción de ciclopropanación sobre el aducto de Knoevenagel **74** con el nitronato de potasio **75** (**Esquema 25a**) que fue reportada por Ono y colaboradores.⁴⁷ La primera parte de esta reacción involucra la adición de Michael de un nucleófilo sobre el α,β -insaturado. La presencia de dos grupos electroattractores permite deslocalizar la carga que en el siguiente paso lleva a cabo el proceso de intra- S_N sobre el carbono α al grupo nitro, el cual funge como grupo saliente para dar el ciclopropano **76**. Por otro lado, también se ha demostrado que el uso de nitroalquenos en secuencias Michael/ intra- S_N . Si el nucleófilo es un compuesto doblemente enolizable (por ejemplo un compuesto 1,3-dicarbonílico como **77**) podemos obtener dihidrofuranos **79**⁴⁸ (**Esquema 25b**).



Esquema 25. Ejemplos de intra- S_N con grupo nitro como grupo saliente. a) Obtención de ciclopropanos y b) obtención de dihidrofuranos.

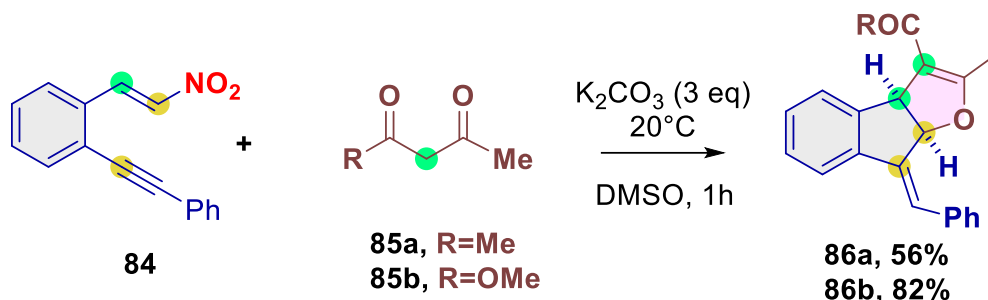
También se encuentra reportada la sustitución de nitros en carbonos cuaternarios por polisulfuro de sodio, como es el caso del compuesto **80**, el cual posteriormente se reduce al tiol **81** con amalgama de plata-mercurio (**Esquema 26a**).⁴⁹ Cabe mencionar que el grupo nitro también puede ser transformado en otros grupos funcionales, por ejemplo mediante reacción de Neff (**Esquema 26b**).⁵⁰



Esquema 26. Reacciones con grupo nitro como grupo saliente en sustratos alifáticos. a) Sustrato con grupo nitro unido a carbono cuaternario. b) Reacción de Neff sobre compuesto nitro primario.

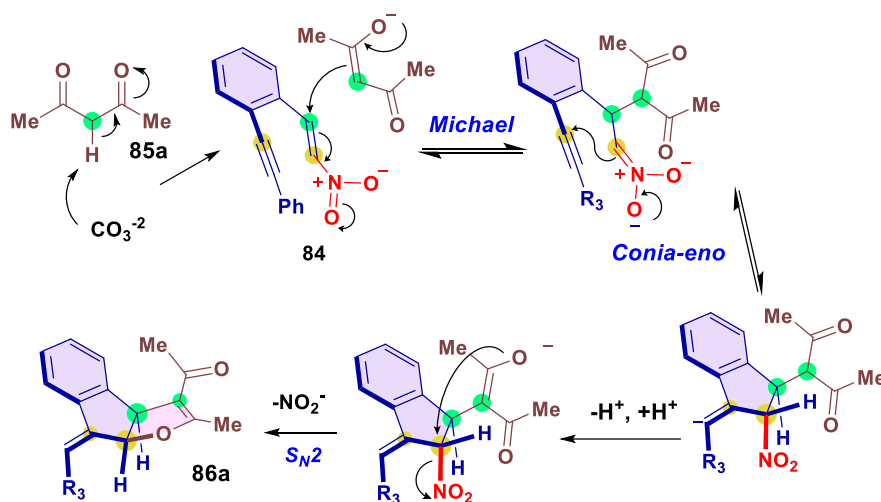
2.4. La naturaleza camaleónica del grupo nitro en una reacción en cascada

En las secciones anteriores se describieron numerosos trabajos en los que se aprovecha al grupo nitro como electroattractor en adiciones de Michael, como nucleófilo por el nitronato en ciclaciones tipo Conia-eno y finalmente como grupo saliente; mostrando así su naturaleza camaleónica en diferentes entornos químicos. En 2022, el grupo de Hernández-Rodríguez publicó un trabajo que aprovecha esta naturaleza en una reacción en cascada Michael/Conia-eno/ S_N2 para la obtención de dihidrofuranos fusionados a indanos **86a-b** (**Esquema 27**).⁵¹ La reacción usa el nitroestireno sustituido con *o*-feniletinilo **84** y como nucleófilo un compuesto 1,3-dicarbonílico como **85a-b**, mostrando mejores rendimientos con β -cetoésteres. Las condiciones de esta reacción son 3 equivalentes de carbonato de potasio en DMSO a 20 °C durante una hora.



Esquema 27. La naturaleza camaleónica del grupo nitro aplicada a una reacción en cascada promovida por base para obtener dihidrofuranos fusionados a indenos.

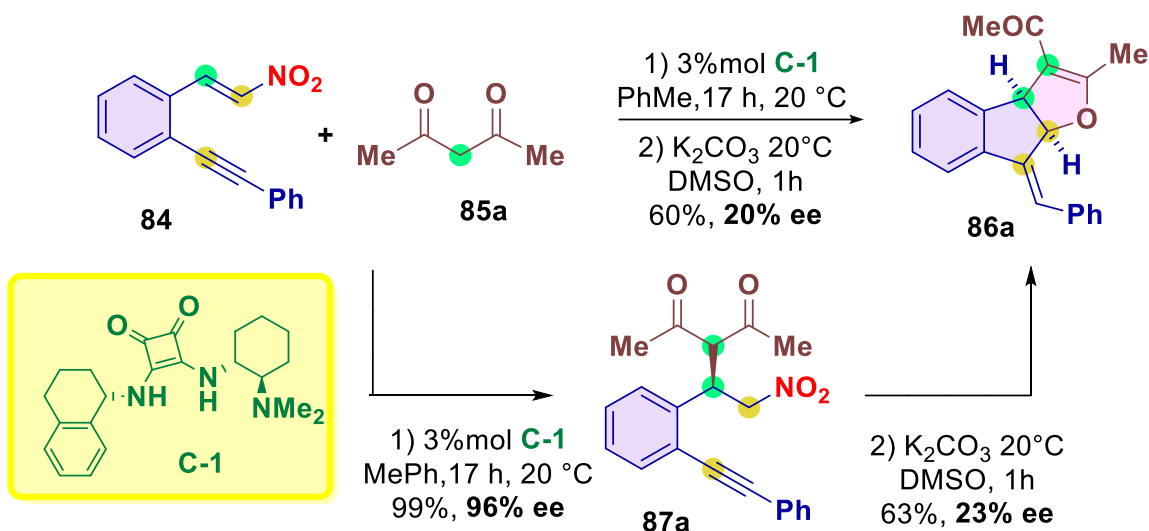
El mecanismo de esta transformación se ilustra en el **Esquema 28** y consiste primero en la deprotonación del compuesto 1,3-dicarbonílico para formar un enolato que llevará a cabo una adición de Michael sobre la parte de nitroalqueno del electrófilo. El siguiente paso consiste en el ataque del nitronato resultante sobre el grupo alquino en una reacción *5-exo-dig* para formar el indano. La última etapa consiste en la reacción S_N2 por parte del enolato al carbono con el grupo nitro, que funge como grupo saliente. Este enolato es formado después de un intercambio de hidrogeno con el carbanión vinílico del paso anterior.



Esquema 28. Mecanismo de reacción de la reacción en cascada Michael/Conia-eno/ S_N2 .

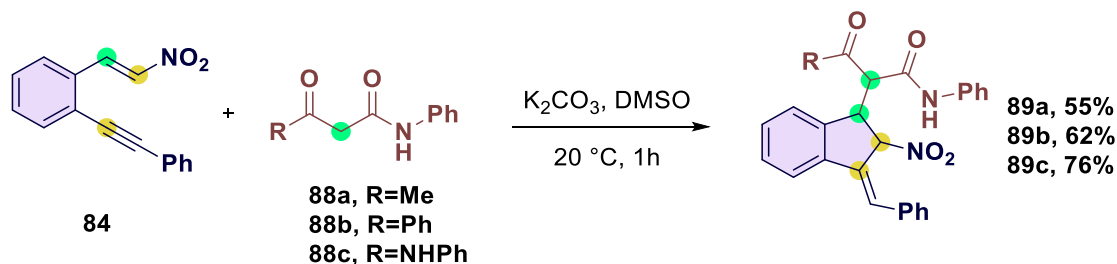
Como se mencionó en la primera parte de este trabajo, la obtención de productos con una estereoquímica definida, en síntesis orgánica, no se puede ignorar en la actualidad, siendo la organocatálisis una de las herramientas más importantes para lograr esto. Por esta razón, se trató de llevar a cabo una reacción asimétrica *one-pot* asistida por el catalizador **C-1** mostrado en el **Esquema 29**. Sin embargo, esto resultó en la formación del producto **86a** con baja enantioselectividad de 20% ee. Por otro lado, cuando se llevó a cabo primero una adición de Michael, se obtuvo el aducto **87a** con un ee alto, pero con las condiciones de la reacción necesarias para la cascada la pureza enantiomérica en el producto final **86a** disminuyó. Es probable que una reacción retro-Michael promovida por el carbonato de potasio sea la

responsable de este resultado (similar al proceso mostrado en el **Esquema 20**, página 17).



Esquema 29. Intento de una reacción one-pot para obtener **86a**.

Por otro lado, el uso de β -cetoamidas o de malonamidas (**Esquema 30**), sorprendentemente no generó ni dihidrofuranos. La reacción con este tipo de nucleófilos solo involucra una adición de Michael y luego la formación del indano con la Conia-eno.



Esquema 30. Síntesis de indanos nitroalílicos usando β -cetoamidas y malonamidas como nucleófilos.

3. Presencia de indanos, dihidrofuranos, lactamas y compuestos espiro en productos con actividad biológica

La arquitectura de los productos obtenidos con la reacción en cascada presentada en el **Esquema 26** está constituida por dihidrofuranos fusionados a indanos. La presencia de ambas estructuras se encuentra incorporada a varias moléculas con actividad biológica. Individualmente tenemos un dihidrofurano en la hiperlactona C,⁵² con actividad anti-VIH y, por otro lado, un indeno presente en el Sulindac, con actividad antitumoral y antiinflamatoria.⁵¹ También encontramos ejemplos en la literatura donde ambas estructuras se encuentran fusionadas entre ellas, la Strigolactona GR₂₄, una fitohormona involucrada en el crecimiento de muchas

plantas,⁵³ la lactona **90**, usado en el tratamiento de lesiones pancreáticas,⁵⁴ la Rubriflordilactona B, también con actividad anti-VIH⁵⁵ y la Phaeosperina B que presenta citotoxicidad en contra del cáncer de próstata⁵⁶ (**Figura 5**).

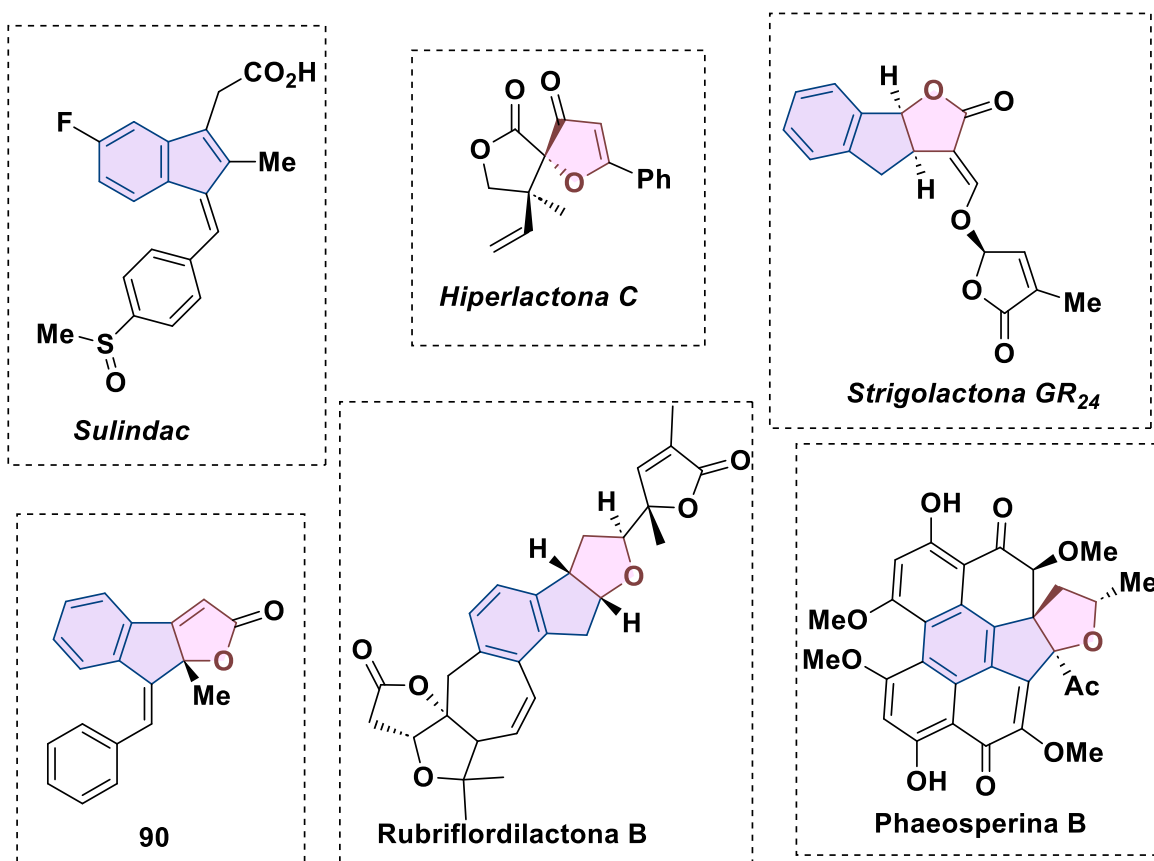


Figura 5. Diversos productos naturales y sintéticos con presencia de indanos y dihidrofuranos en su estructura.

Por otro lado, existen también algunos compuestos con actividad biológica que presentan γ -lactamas fusionadas a indanos en su estructura. Entre estos compuestos podemos encontrar la Clauselansina C aislada de los tallos del árbol *Clausena lansium* con efectos neuroprotectivos;⁵⁷ la Strigolactama tipo II como regulador en el crecimiento de plantas,⁵⁸ y la Obtusolactama, un alcaloide esteroidal aislado de la planta *Cryptolepis obtusa*.⁵⁹ Por otro lado, existen compuestos nitrogenados estructuralmente similares como las Pilemartinas A y B con efectos de inhibición de la enzima α -glucosidasa,⁶⁰ y la Paxdafnia A que cuenta además con una funcionalidad espiro.⁶¹ Estos compuestos se muestran en la **Figura 6**.

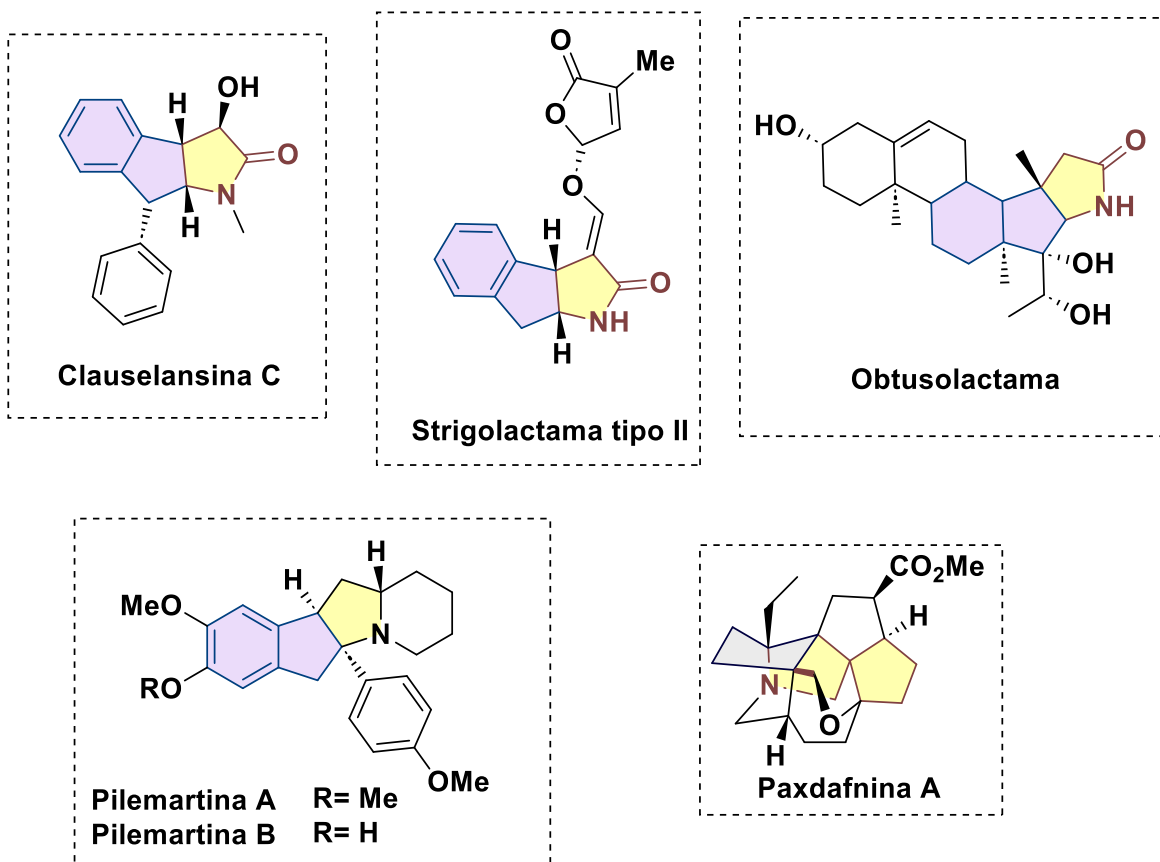


Figura 6. Productos naturales o sintéticos con ciclos nitrogenados fusionados a indanos

Algunos compuestos con espiro γ -lactamas con similitud estructural que poseen actividad biológica son la Altercrasina A y la Pirospirona A, las cuales muestran actividad citotóxica contra células cancerosas,^{62,63} mientras que la Spilidona inhibe la acumulación de lípidos en células.⁶⁴

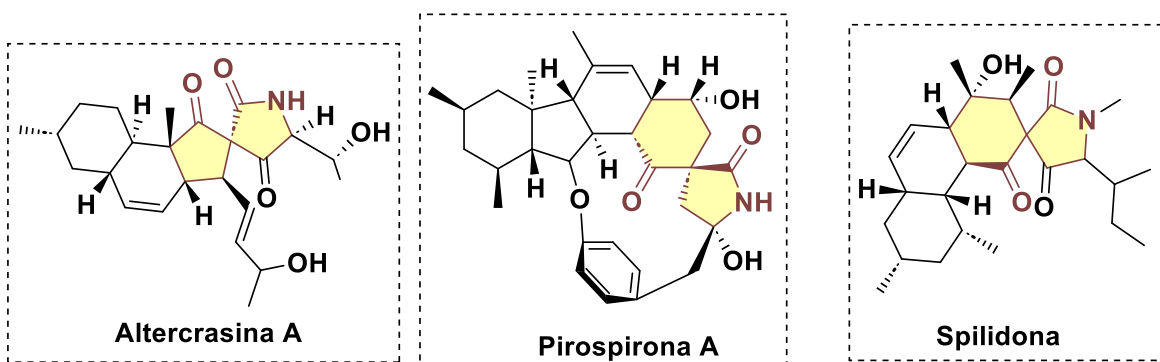
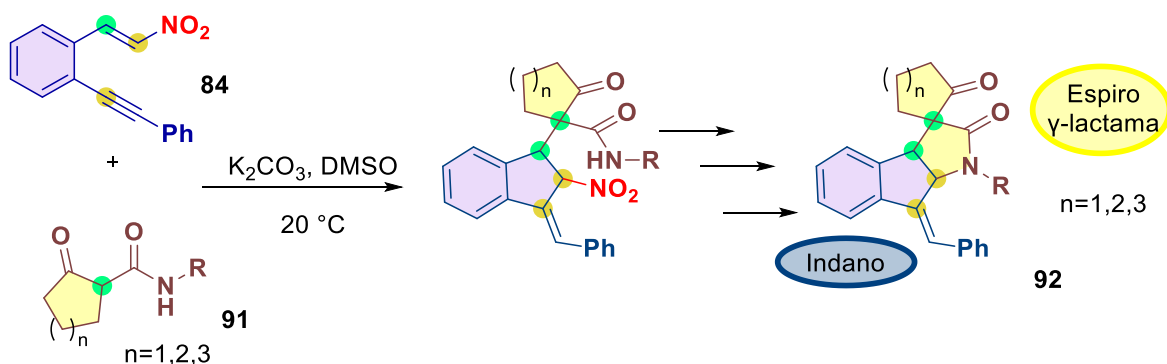


Figura 7. Productos naturales o sintéticos con espiro γ -lactamas en su estructura.

La complejidad estructural de las posibles γ -lactamas fusionadas a indanos que se podrían obtener en una ruta sintética a partir de los compuestos nitroalílicos

(Esquema 30) podría aumentar si se utilizaran β -cetoamidas como nucleófilos (Esquema 31) que tengan una cetona cíclica, pues los productos serían espiro γ -lactamas fusionadas a indanos **92**. Aunque no hay productos naturales o sintéticos reportados con este esqueleto **92**, la presencia de una estructura tipo espiro podría aumentar la posibilidad de que los productos cuenten con actividad biológica.

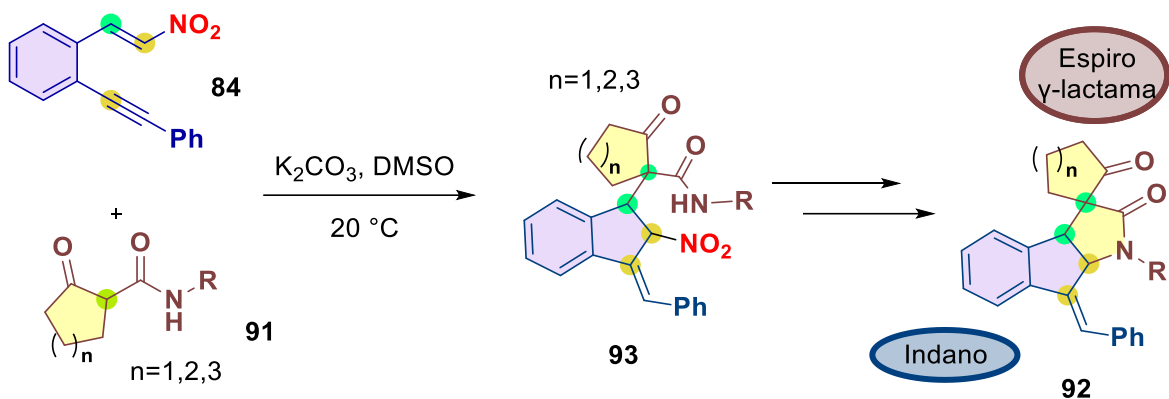


Esquema 31. Propuesta sintética para obtener espiro γ -lactamas fusionadas a indanos.

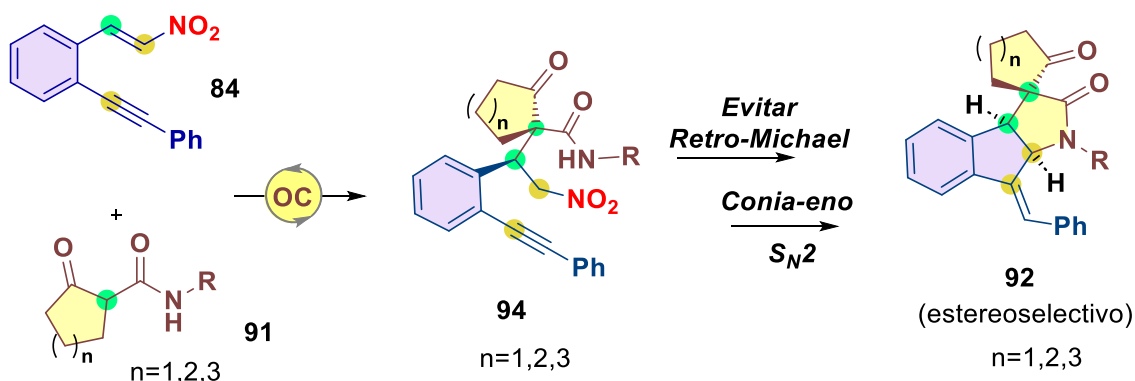
Por último, es notable observar que casi todos los productos naturales y sintéticos mostrados en las **Figuras 5-7** cuentan con al menos un carbono asimétrico. Por este motivo se torna importante utilizar los productos nitro alílicos obtenidos en el **Esquema 29** e intentar inducir una estereoquímica específica a los productos deseados por medio de alguna de las herramientas que la organocatálisis nos puede proporcionar. Es en este punto donde los conceptos revisados sobre síntesis asimétrica y organocatálisis en la primera sección, y la versatilidad del grupo nitro en metodologías sintéticas de la segunda, se tornan importantes para la obtención de productos con similitud estructural a los mostrados en esta tercera sección.

Hipótesis

1. La reacción entre β -cetoamidas cíclicas y *o*-feniletinilnitroestirenos en condiciones básicas de K_2CO_3 en DMSO generará un compuesto nitro alílico, el cual posteriormente se podrá ciclar por diferentes estrategias por el nitrógeno de la amida para formar γ -espirolactamas fusionadas a indanos.



2. Empleando organocatálisis bifuncional se puede llevar a cabo la adición de Michael estereoselectiva de β -cetoamidas cíclicas y *o*-feniletinilnitroestirenos. Reduciendo el carbonilo de la cetona se puede evitar la retro-Michael y como el nitrógeno es otro nucleófilo presente en la molécula, se podrá seguir la secuencia estudiada para formar compuestos de γ -espirolactama-indano fusionados de manera enantioselectiva.



Objetivos

Objetivo general

Desarrollar una metodología sintética para la obtención de espiro γ -lactamas fusionadas a indanos.

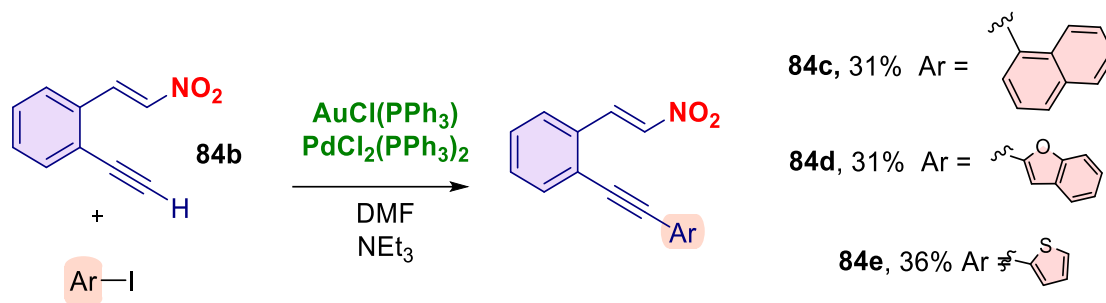
Objetivos particulares

- Realizar la reacción en cascada previamente reportada para formar dihidrofuranos fusionados a indanos con otros compuestos aromáticos, así como con el compuesto sin el anillo de benceno del indano.
- Obtener el indano nitro alílico **93** con las condiciones básicas de reacción de la cascada desarrollada previamente.
- Explorar diferentes condiciones en **93** que promuevan la reacción S_N2 con el nitrógeno de la amida como nucleófilo y el grupo nitro como grupo saliente para obtener espiro γ -lactamas fusionadas a indanos.
- Realizar la adición de Michael enantioselectiva de cetoamidas a *o*-feniletinilnitroestireno para formar el aducto **94**.
- Usar el aducto enantioenriquecido **94** para encontrar una estrategia que evite la reacción retro-Michael y con esto abrir la posibilidad del desarrollo de una metodología enantioselectiva para la obtención de espiro γ -lactamas fusionadas a indanos.
- Explorar el alcance de las metodologías que se desarrollen a lo largo de este proyecto.

Discusión y resultados

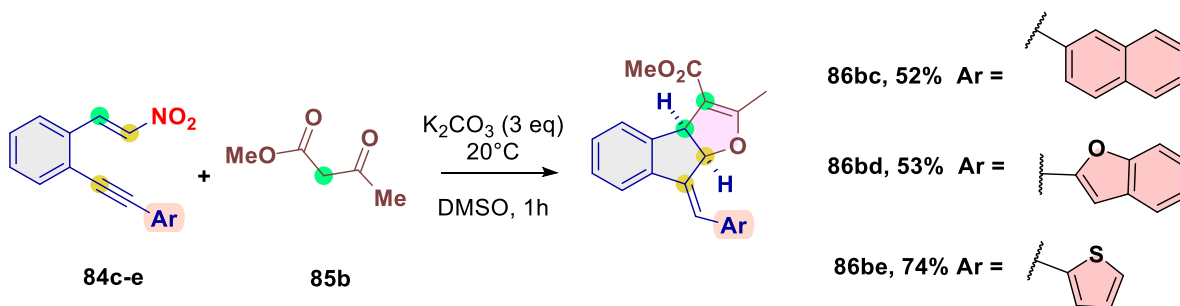
1. Síntesis de dihidrofuranos fusionados a indanos

Con el fin de ampliar el alcance de la reacción en cascada para obtener dihidrofuranos se buscó cambiar el fenilo por otros arilos y heteroarilos. La introducción de estos grupos se realizó mediante la reacción de Sonogashira (con sistema $\text{Pd}^{+2}/\text{Au}^{+1}$)⁶⁵ empleando el nitroalqueno con alquino terminal **84b** y el yoduro de arilo correspondiente (**Esquema 32**).



Esquema 32. Obtención de electrófilos **84b-d** con diversos anillos aromáticos como sustituyentes en el alquino.

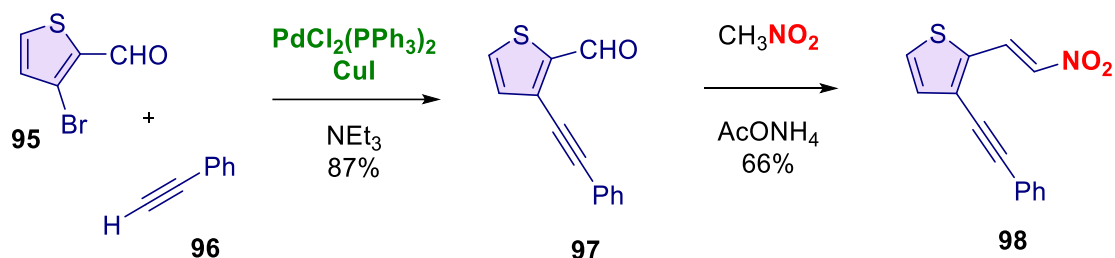
Una vez obtenidos y caracterizados estos electrófilos **84b-d** se hicieron reaccionar con acetoacetato de metilo (**85b**) con las condiciones óptimas de la cascada: 3 equivalentes de carbonato de potasio en DMSO a temperatura ambiente. Se pudieron caracterizar los productos como dihidrofuranos fusionados a indanos **86bb-bd** obteniendo un solo 1 diastereómero con rendimientos que van de moderados a buenos. Esta serie de experimentos permitió observar que la reacción en cascada es compatible con diversos sustituyentes aromáticos dentro de la estructura del electrófilo y el producto final. Estos resultados se resumen en el **Esquema 33**.



Esquema 33. Reacción en cascada de los electrófilos **84b-d** con diversos anillos aromáticos como sustituyentes en el alquino.

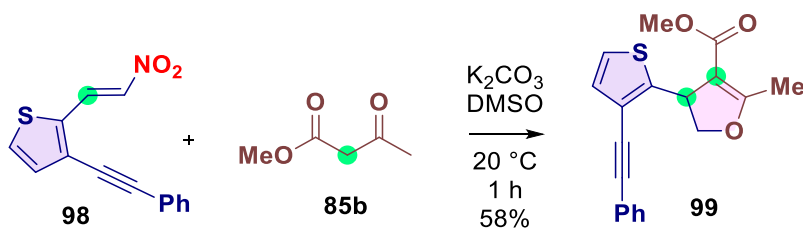
Por otro lado, se sintetizó el electrófilo **98** con la misma funcionalidad, pero con un anillo de tiofeno en lugar del anillo bencénico que sostiene al nitroalqueno y al

alquino; esto con el fin estudiar anillos de menor tamaño heteroaromáticos en la reacción en cascada. Para este objetivo se usó como materia prima el 3-bromotiofeno-2-carboxaldehído **95** y fenilacetileno **96** en una reacción de Sonogashira dando el producto **97** con 87% de rendimiento. Finalmente, el aldehído en el compuesto **97** puede ser transformado a un nitroalqueno mediante una reacción de Henry con nitrometano y acetato de amonio como base para formar el nitroalqueno, dando el producto **98** con un rendimiento de reacción de 61%. Esta secuencia se resume en el **Esquema 34**.



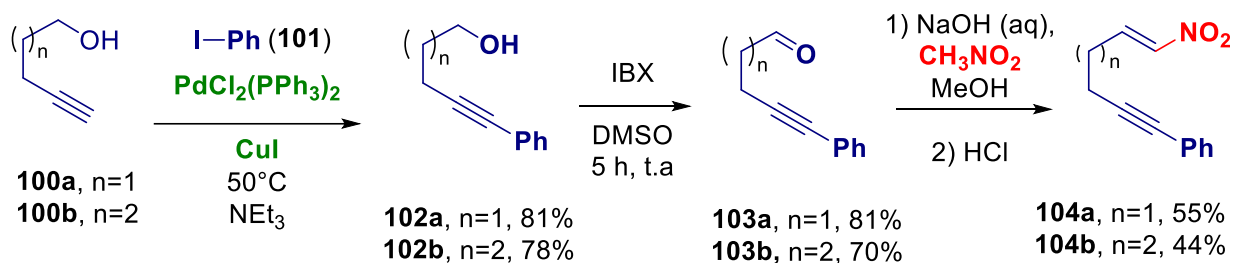
Esquema 34. Obtención de electrófilo **98**.

El electrófilo **98** fue probado para la reacción en cascada con acetoacetato de metilo como nucleófilo, dando como resultado el producto correspondiente a la secuencia adición de Michael- S_N2 ; es decir, la ciclación *5-exo-dig* no toma lugar y el producto obtenido es solamente el dihidrofurano **99**. Se piensa que pueden existir dos razones por las que no se formó el anillo de indano: (1) la separación entre los sustituyentes vecinales es mayor en los anillos de 5 respecto a los de 6; y (2) podría existir alguna tensión anular por 3 anillos de 5 miembros consecutivos (**Esquema 35**).



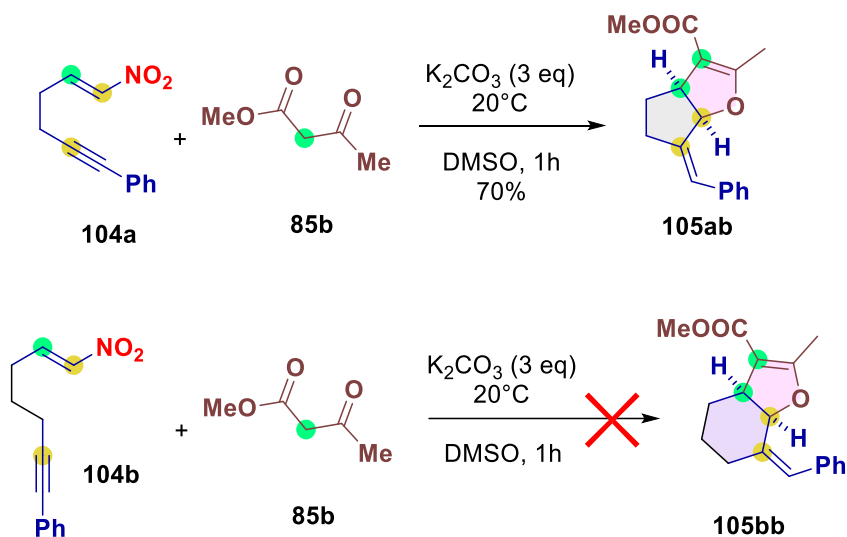
Esquema 35. Obtención del dihidrofurano **99**.

Adicionalmente se buscó la obtención de electrófilos sin el anillo aromático que sostiene al nitroalqueno y al alquino. Para este objetivo se partió de alcoholes de 5 y 6 átomos de carbono y un alquino terminal **100a-b**. Estos fueron acoplados primero con yodobenceno, la subsecuente oxidación al aldehído se hizo con IBX, y por último la reacción de Henry generó los nitroalquenos **104a-b** (**Esquema 36**).



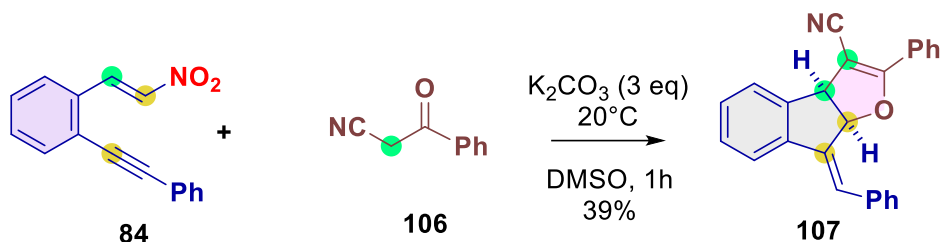
Esquema 36. Obtención de los electrófilos **104a-b**.

Los electrófilos **104a-b** fueron probados individualmente con K_2CO_3 en DMSO con acetoacetato de metilo como nucleófilo para la reacción en cascada. Por un lado, el compuesto **104a** fue compatible con la reacción en cascada planeada formando el dihidrofurano fusionado a un ciclopentano **105ab**. Sin embargo, la reacción de **104b** no dió el dihidrofurano **105bb** ni ningún producto aislable sino descomposición. Esto indica que la rapidez cinética para la formación del anillo es importante para evitar las reacciones de descomposición ya que por reglas de Baldwin ambas son permitidas (**Esquema 37**).



Esquema 37. Experimentos para obtener dihidrofuranos fusionados ciclopentanos (arriba) y ciclohexanos (abajo).

Finalmente, se hizo reaccionar benzoilacetonitrilo **106** con el electrófilo **84**. La caracterización del producto obtenido nos condujo a un ejemplo más de un dihidrofurano fusionado a indano **107** con un buen rendimiento de reacción. Esta transformación se muestra en el **Esquema 38**.

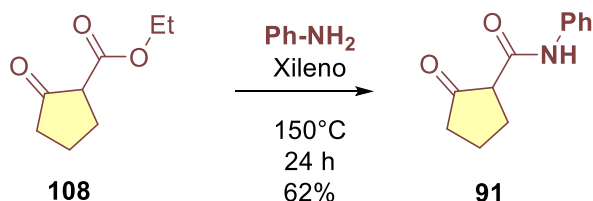


Esquema 38. Obtención del dihidrofurano fusionado a indano **107**.

2. Obtención de espiro γ -lactamas fusionadas a indanos de forma racémica

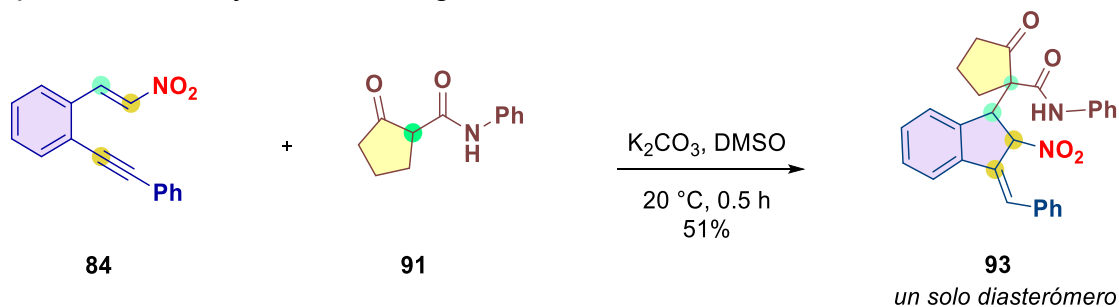
2.1. Obtención de β -cetoamidas con cetonas cíclicas

Se decidió emplear β -cetoamidas cíclicas como materia prima para la síntesis de las γ -espirolactamas fusionadas a indanos. Lo primero fue sintetizar la molécula modelo **91** a partir de la reacción de amonólisis del β -cetoéster **108** y anilina en condiciones de reflujo de xilenos (150 °C). Inicialmente la β -cetoamida **91** fue difícil de obtener por este método; sin embargo, se observó que la destilación de la anilina era necesaria para garantizar buenos rendimientos. Esta reacción se describe en el **Esquema 39**.



Esquema 39. Método de obtención de β -cetoamidas.

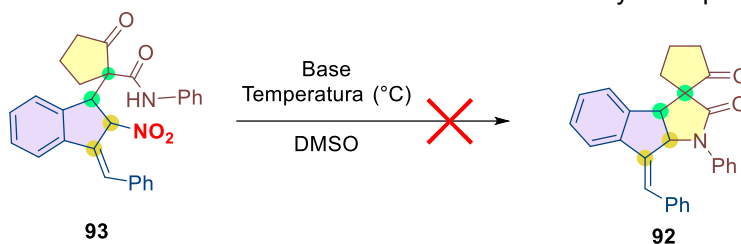
Una vez obtenida **91** se probó su reactividad con el electrófilo **84**, buscando que procediera la reacción en cascada con K_2CO_3 en DMSO. Tal como se esperaba de acuerdo con la reactividad mostrada por β -cetoamidas y malonamidas en el **Esquema 30**, el producto obtenido fue el compuesto nitro alílico **93** (**Esquema 39**). Cabe mencionar que en este caso no era posible la formación del dihidrofurano, ya que solo hay un hidrógeno en el carbono entre los carbonilos.



Esquema 40. Obtención de compuesto nitro alílico **93** con las condiciones de la reacción en cascada.

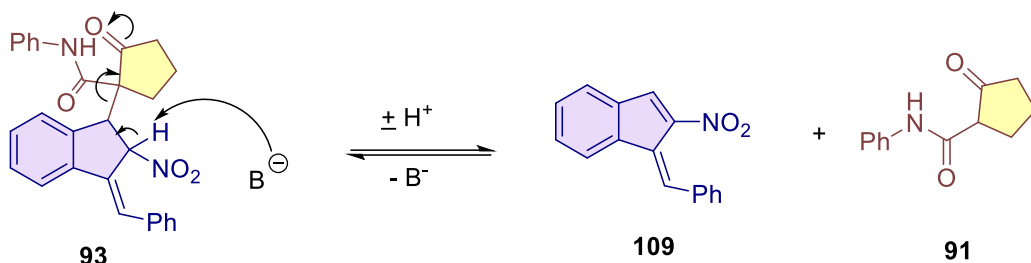
El objetivo de obtener la γ -lactama se intentó de diversas formas con el uso de diferentes bases y condiciones de reacción, considerando como un pronucleófilo el NH de la amida. Los experimentos y sus observaciones se recopilan en la **Tabla 1**. Inicialmente se buscó la ciclación de **93** a temperatura ambiente con K_2CO_3 y otras dos bases (NaH y EtONa) en tres pruebas diferentes. Cuando las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente ninguna de las tres pruebas mostró modificación alguna del compuesto **93** por TLC al cabo de una hora. Debido a esto, se decidió calentar las tres reacciones a 50 °C durante una hora más. Mientras que el K_2CO_3 mostró descomposición de la materia prima; NaH y EtONa mostraron la formación de la β -cetoamida **91** y de un producto menos polar que la materia prima, que se piensa es el nitroalqueno **109**.

Tabla 1. Intentos de ciclación de **93** con diferentes bases y/o temperaturas.



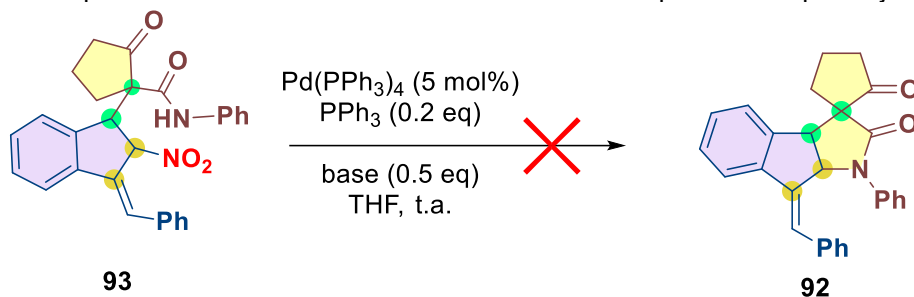
Exp.	Base	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Observaciones por TLC
1	K_2CO_3	t.a. → 50	1 1	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios en la materia prima a la hora. • Descomposición de materia prima, el punto de aplicación no muestra elución incluso en disolventes polares.
2	NaH	t.a. → 50	1 1	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios en la materia prima la hora. • Se observa la formación de la cetoamida 91 y de un producto menos polar que la materia prima.
3	EtONa	t.a. → 50	1 1	<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios en la materia prima a la hora. • Se observa la formación de la cetoamida 91 y de un producto menos polar que la materia prima.

Los resultados mostrados para los experimentos 2 y 3 de la **Tabla 1** al calentar, sugieren una posible reacción de retro-Michael como la responsable de la formación de los productos observados. La presencia de base y calor da lugar a una β -eliminación del hidrógeno en posición α al grupo nitro del compuesto **93** y por consiguiente la eliminación de la β -cetoamida **91** (ver **Esquema 41**) para dar el nuevo nitroalqueno **109**.



Esquema 41. Retro-Michael propuesta para explicar los resultados de los experimentos 2 y 3 de la **Tabla 1.**

Tabla 2. Aproximaciones de ciclación de **93** con diferentes protocolos tipo Tsuji-Trost.



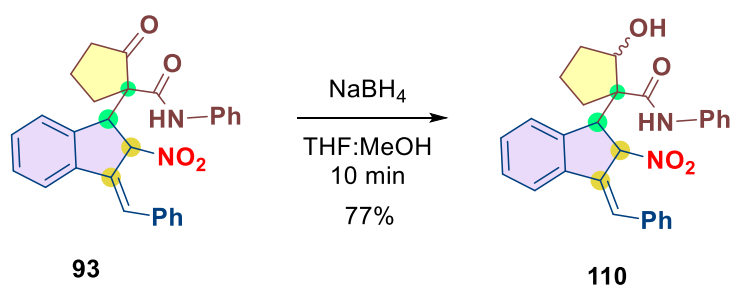
Exp.	Base	Tiempo (h)	Observaciones por TLC
1	Sin base	1 20	<ul style="list-style-type: none"> Sin cambios en la materia prima. Descomposición de materia prima, el punto de aplicación muestra una mancha que eluye solo en un sistema Hexano:AcOEt 3:7.
2	NEt ₃	1 20	<ul style="list-style-type: none"> Se observa un producto menos polar y materia prima Se observa la formación de la cetoamida 91 y de un producto menos polar que la materia prima. También se observa que el punto de aplicación muestra una mancha que eluye solo en un sistema Hexano:AcOEt 3:7.
3	DBU	1 20	<ul style="list-style-type: none"> Se observa un producto menos polar y materia prima No se observa más el producto menos polar y tampoco materia prima, el punto de aplicación muestra una mancha que eluye solo en un sistema Hexano:AcOEt 3:7.

Otra idea que se tuvo para ciclar el compuesto **93** a la respectiva lactama fue desarrollar un protocolo Tsuji-Trost el cual no recae la reactividad del electrófilo que es la capacidad del grupo nitro como grupo saliente. Este tipo de metodologías se caracteriza por la sustitución de un grupo saliente en posición alílica asistida por un catalizador de paladio. En este caso, la molécula **93** cuenta con un grupo nitro alílico como electrófilo y con el nitrógeno de la amida como nucleófilo. Siguiendo esta idea

se realizaron algunos experimentos con el compuesto **93**, Pd(PPh₃)₄, PPh₃ y diversas bases en THF. Aunque en algunos de estos experimentos se observó por TLC la aparición de manchas diferentes a la materia prima, ninguna de ellas resultó ser el compuesto deseado **92** (Tabla 2).

Los resultados de estos experimentos en la Tabla 2 denotan que el principal problema para realizar la sustitución alílica deseada es nuevamente la reacción retro-Michael descrita en el Esquema 41. Primero, en el experimento con NEt₃, el producto menos polar observado a la hora coincide con el *R.f.* descrito para **109** en los experimentos 2 y 3 de la Tabla 2. La detección en TLC de la cetoamida **91** en el mismo experimento con NEt₃ podría corroborar que este proceso ocurre. La posible presencia de **109** en el medio de reacción puede ser la causante de la descomposición observada en los tres experimentos de la Tabla 2, ya que al ser este compuesto un nuevo aceptor de Michael y a su vez una fuente de nitronato, deriva en polimerización de la reacción. Múltiples señales aromáticas y sin integrales definidas para el espectro de RMN de ¹H para el compuesto separado con el sistema Hexano:AcOEt 3:7 apoyan la idea de la descomposición por polimerización.

La razón por la cual este proceso es favorecido, junto con la acidez del hidrógeno α al grupo nitro en **93**, es que la base conjugada de la cetoamida **91** es estabilizada por los dos grupos carbonilo vecinos de modo que se vuelve buen grupo saliente. Con esta idea en mente se propuso una estrategia para evitar la reacción retro-Michael que consistió en la desestabilización de la base conjugada antes descrita mediante la reducción de la cetona a un alcohol. Para llevar a cabo este proceso se hizo reaccionar al compuesto **93** con NaBH₄ en una mezcla de metanol:THF 1:1 durante 10 minutos a 0°C para dar el compuesto **110** en un rendimiento de 77% (Esquema 42).

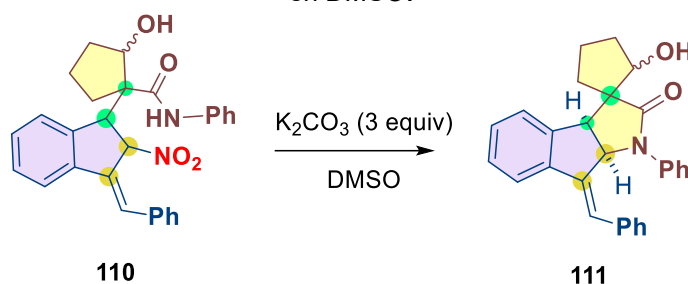


Esquema 42. Reducción de la cetona en **93** para dar el alcohol en **110**.

Dado que para **110** se elimina la posibilidad de una reacción retro-Michael, y con esto la formación del nitroalqueno **109**, quedaría libre de interferencias la formación de la lactama deseada. Para probar esta hipótesis **110** fue expuesto a 3 equivalentes de K₂CO₃ en DMSO. Inicialmente se probó esta reacción a temperatura ambiente pero el análisis por TLC no mostró reacción alguna al cabo de un día. Al calentar la reacción a 75 °C se observó la formación de un producto

más polar, pero con bastante materia prima después de una hora. Al cabo de aproximadamente 30 horas se observó que la materia prima se había agotado por lo que se purificó y caracterizó el compuesto visualizado por TLC. Este correspondió a la estructura **111** (**Tabla 3**), siendo esto confirmado mediante su caracterización por RMN de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas e IR, por lo que se procedió a la optimización de temperatura descrita en la **Tabla 3**. Los resultados arrojan que la temperatura óptima es $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1.5 horas con un rendimiento de 61%. Cabe mencionar que un mayor tiempo de reacción, así como a temperaturas mayores disminuye el rendimiento.

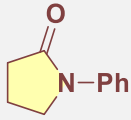
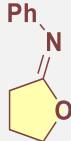
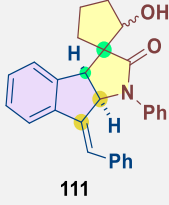
Tabla 3. Optimización de la temperatura de reacción para la lactamización de **110** con K_2CO_3 en DMSO.



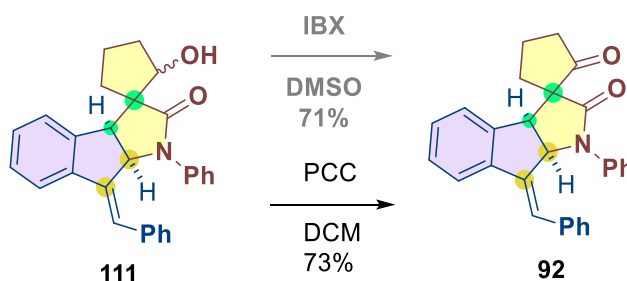
<i>Exp.</i>	<i>Temperatura</i> ($^\circ\text{C}$)	<i>Tiempo</i> (h)	<i>Rendimiento</i> (%)
1	25	24	Sin reacción
2	75	30	37
3	100	3	56
4	120	1.5	61
5	140	1	45

Para comprobar que la ciclación deseada ocurrió por el nitrógeno para formar la lactama y no por el oxígeno, se comparó con moléculas regioisoméricas descritas en la literatura, la lactama **112** y el iminoéster **113**. Las señales de IR para el elongamiento del enlace doble $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{N}$ así como los desplazamientos de RMN ^{13}C del carbono que forma el doble enlace con el heteroátomo fueron los parámetros analizados.^{66,67} Al comparar estos datos con los obtenidos de forma experimental para el compuesto **111** (**Tabla 4**) observamos que no hay diferencia significativa en la información obtenida a través del espectro de IR. Sin embargo, el desplazamiento del carbono ($\text{C}=\text{O}$) de la amida en **110** se asemeja mucho más a la reportada para la γ -lactama **112** que para el éster imídico cíclico **113**, por lo que se comprueba que la lactamización deseada ocurrió.

Tabla 4. Comparación de número de onda para el enlace (C=X; X=O, N) en IR y de desplazamientos (C de C=X; X=O, N) en RMN de ^{13}C de la γ -lactama **112** y del éster imídico cíclico **113**, con el compuesto obtenido **111**.

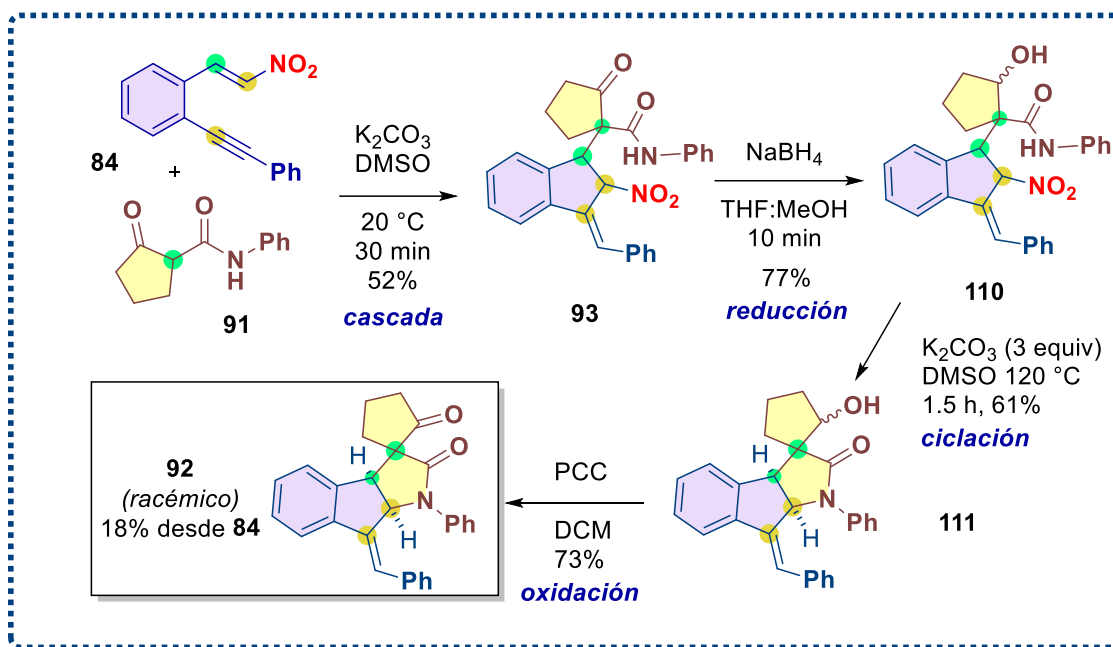
			
	*	*	
IR (C=X) / cm^{-1}	1683	1687	1665
RMN ^{13}C (C de C=X) / ppm	174.3	163.0	176.7

Con la obtención de la espirolactama **111** llegamos a un precursor directo para la síntesis de la molécula objetivo **92**. Para obtener dicho producto se propuso una re-oxidación del alcohol secundario, evaluando dos agentes oxidantes para dicha transformación (**Esquema 43**). La reacción con IBX derivó en la obtención del producto deseado **92** con un rendimiento de 71%; sin embargo, se observó la formación de un producto secundario difícil de caracterizar. Por otro lado, la re-oxidación con PCC condujo a un rendimiento de reacción de 73%, que además no presentó subproducto alguno. Por lo que se consideró al PCC como una mejor opción para futuras re-oxidaciones.



Esquema 43. Pruebas de re-oxidación para la obtención de la molécula objetivo **92**.

Con esta aproximación se logró llevar a cabo por primera vez una síntesis racémica de γ - espirolactamas fusionadas a indanos descrita en el **Esquema 44** de manera global que consta de 4 reacciones: cascada Michael/Conia-eno, reducción, ciclación y re-oxidación. El rendimiento global de esta metodología fue de 18%.



Esquema 44. Síntesis racémica de la γ -espirolactama fusionada a indano **92**.

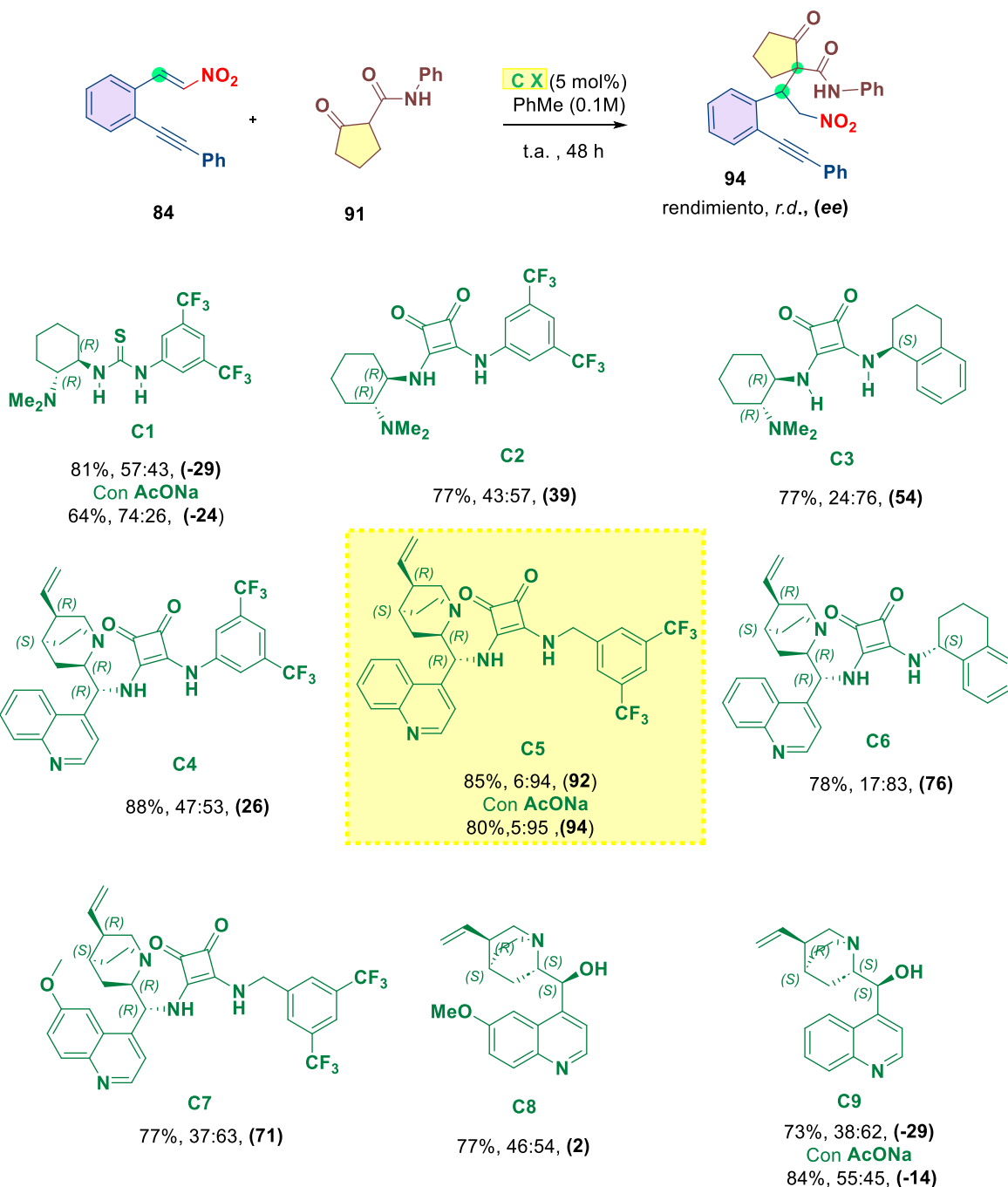
3. Obtención de espiro γ -lactamas fusionadas a indanos de forma enantioselectiva

Con la obtención del compuesto **111** se logró evitar la reacción retro-Michael que impedía la lactamización deseada y con ello se retomó la idea de desarrollar la misma secuencia pero de manera enantioselectiva. La idea general fue esbozada en el trabajo previo: inducir quiralidad en los sustratos mediante una adición de Michael asistida por organocatálisis (**Esquema 29**).

Se estudiaron distintos organocatalizadores para determinar el que tuviera mejor desempeño en la adición de Michael objetivo, evaluando el rendimiento y la estereoselectividad (*r.d.* y *ee*) medida por CSP-HPLC. En el **Esquema 45** se describen los resultados para esta serie de experimentos, los números debajo de la estructura de cada catalizador representan el rendimiento, la *r.d.* y el *ee*. Para cada reacción se emplearon 1.1 equivalentes del electrófilo **84** por cada equivalente de la β -cetoamida **91**, esto facilitó la purificación del aducto en cada experimento pues el *R.f.* de este es cercano al de **91**.

En la comparación de estructuras donadoras de EH entre tiourea y escuaramida (**C1** vs **C2**), la escuaramida tuvo resultados claramente mejores por lo que los demás sistemas estudiados fueron utilizando escuaramidas. Analizando los catalizadores con diaminociclohexano **C2** y **C3**, el sustituyente de aminotetralina fue mejor que el organocatalizador que tiene el arilo directamente unido. Cuando se cambió el andamio quiral a la cinchonina (**C4-C6**) nuevamente aquel con el sustituyente arilo directamente unido no fue bueno (**C4**) pero con el que presenta el fragmento de aminotetralina **C6** se logró un 76*ee*. En el caso del catalizador que tiene un sustituyente bencilo con trifluorometilos **C5** (Cat. de Rawal) se consiguió

una muy buena estereoselectividad (*r.d.* 6:94, *ee* = 92%). Por último, con el análogo que tiene el residuo de quinina **C7** disminuyó considerablemente la selectividad, en tanto que los aminoalcoholes naturales **C8** y **C9** fueron poco selectivos



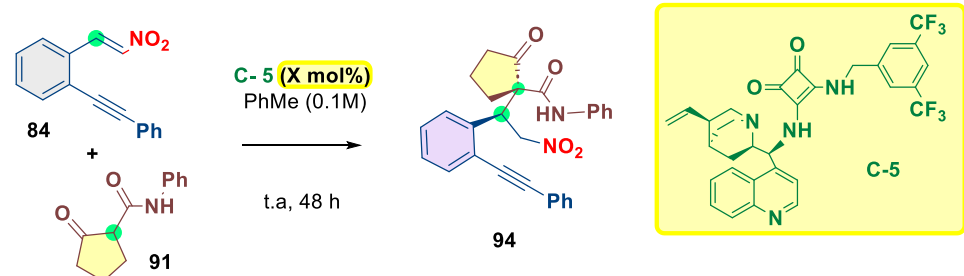
Esquema 45. Evaluación de *r.d.* y *ee* por HPLC y rendimiento de los organocatalizadores **C1-9** para la adición de Michael de **91** a **84**.

En la literatura, así como en el grupo de investigación se ha encontrado que el añadir AcONa a la reacción aumenta la reactividad y la estereoselectividad. Se evaluó por ello este aditivo con **C1**, **C5** y **C9** sin que tuviera un impacto significativo.

Con estos resultados, podemos afirmar que dentro de los organocatalizadores estudiados, solo **C5** mostró un buen desempeño en cuanto a estereoselectividad, posiblemente debido a factores estructurales que le permiten interactuar mejor con el nucleófilo y electrófilo en el ET de la adición de Michael. Pese a que el desempeño de **C5** tuvo una ligera mejora con AcONa como aditivo, la disminución en rendimiento de reacción motivó a no usarlo y en su lugar, buscar la mejora de la selectividad con la optimización de las demás condiciones de reacción.

La primera variable para optimizar fue el porcentaje de catalizador. Para este propósito se realizaron otros tres experimentos (exp. **1**, **2** y **4** de la **Tabla 5**) usando 1, 3 y 10 mol% del catalizador **C5** y manteniendo las mismas condiciones que en las reacciones del **Esquema 45** (reacción en tolueno con concentración 0.1 M, 48 horas a temperatura ambiente) y se midieron *r.d.*, *ee* de cada reacción por HPLC. Los experimentos **1** y **2** mostraron que disminuir la concentración de catalizador no afecta de manera significativa las *r.d.* observadas con el experimento con 5 mol%. Por otro lado, aumentar la concentración de catalizador a 10 mol% deriva en una disminución significativa en la selectividad. Siendo el experimento **1** muy similar en resultados a lo observado en la entrada **3**, se optó por usar 1 mol% de **C5** para continuar la optimización de la reacción.

Tabla 5. Optimización de la concentración de **C5** para la adición de Michael, mediante la medición de *r.d.* y *ee* por HPLC.

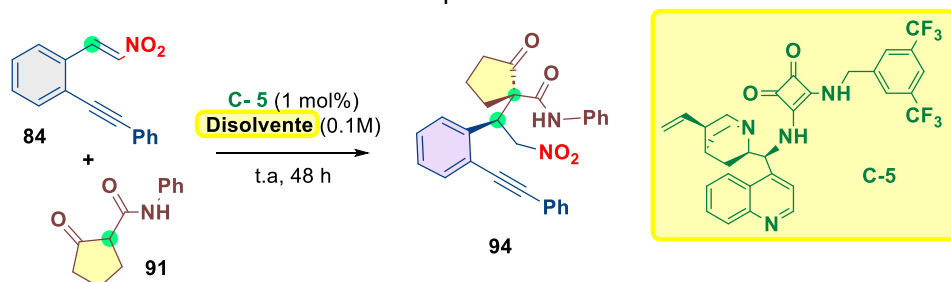


Exp.	C-5 mol%	rendimiento%	<i>r.d.</i>	<i>ee</i>
1	1%	77	7:93	92
2	3%	80	8:92	89
3	5%	85	6:94	92
4	10%	64	10:90	86

La siguiente variable para optimizar fue el disolvente a utilizar (**Tabla 6**) y para esto se hizo una selección de disolventes apróticos disponibles en el laboratorio. La elección de disolventes no próticos se debe a la naturaleza del organocatalizador bifuncional, pues éste actúa como donador y aceptor de enlace de hidrógeno, por lo que el uso de un disolvente prótico disminuiría la interacción de éste con los sustratos. Si bien el tolueno representó una buena aproximación pues el rendimiento y la selectividad fueron buenos, todos los demás disolventes evaluados mostraron

un mejor rendimiento de reacción. Dentro de estos disolventes, la acetona fue la que peor selectividad presentó con un *r.d.* de 13:87 y un *ee* de 69. Por otro lado, aunque el acetato de etilo tuvo un mejor desempeño en *r.d.* con 4:96; su *ee* bajó considerablemente a 87. Finalmente podemos mencionar que tanto el trifluorotolueno como 1,2-dicloroetano (DCE) con *r.d.* de 5:95; y un *ee* de 92 y 94 respectivamente fueron los disolventes probados con mejor desempeño. Por la selectividad mostrada con los análisis de HPLC y su mayor disponibilidad en el laboratorio, se decantó por el uso de DCE sobre trifluorotolueno para las subsecuentes adiciones a realizar.

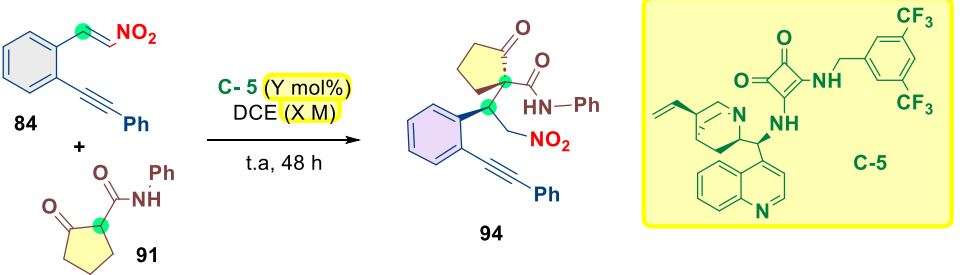
Tabla 6. Optimización del disolvente para la adición de Michael mediante la medición de *r.d.* y *ee* por HPLC.



Exp.	Disolvente	rendimiento%	<i>r.d.</i>	<i>ee</i>
1	Tolueno	77	7:93	92
2	1,2-Dicloroetano (DCE)	88	5:95	94
3	Acetona	98	13:87	69
4	AcOEt	82	4:96	87
5	PhCF ₃	93	5:95	92

La siguiente variable para optimizar fue la concentración de los reactivos y su acción sinérgica con el porcentaje de catalizador **C-5** a utilizar (**Tabla 7**). Los rendimientos y análisis por HPLC arrojaron que concentrar a 1 M con 1 o con 5 mol % de catalizador derivan en una notable disminución en el *ee* (ver experimentos 2 y 5 de **Tabla 7**). Por otro lado, un aumento de la carga catalítica a 5 mol% en DCE (experimento 4) también arrojó una pérdida en la estereoselectividad. Aunque las condiciones obtenidas en la optimización de disolvente eran buenas (experimento 1), se observó una ligera mejora en la *r.d.*, con valores de 96:4 cuando la concentración de los reactivos se disminuyó a 0.05 M con carga catalítica de 1 mol%; por lo que se mantuvieron estas condiciones para futuras adiciones de Michael.

Tabla 7. Optimización de la concentración [M] de los reactivos y carga catalítica (mol%) mediante la medición de *r.d.* y *ee* por HPLC.



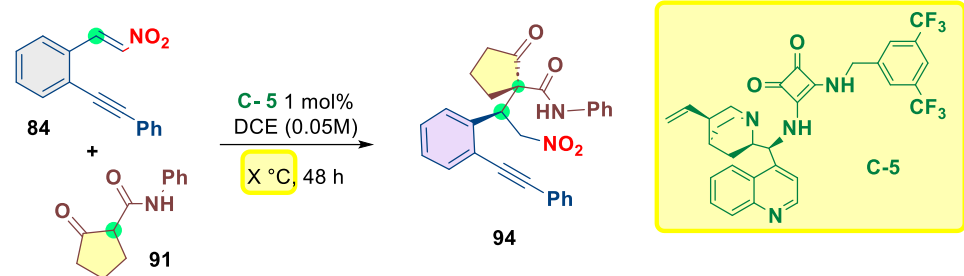
Exp.	[M]	CAT mol%	rendimiento%	<i>r.d.</i>	<i>ee</i>
1	0.10	1	88	5:95	94
2	1.00	1	82	7:93	85
3	0.05	1	87	2:96	93
4	0.10	5	68	9:91	84
5	1.00	5	99	16:84	62

Finalmente, se decidió evaluar el efecto de la temperatura en la reacción organocatalítica estudiada. Para esto se realizaron tres experimentos a temperaturas de 0, 40 y 70 °C (**Tabla 8**). Primero se observó que pese a mantener la selectividad en buenos valores de *r.d.* y *ee*, al bajar la temperatura de reacción, el rendimiento bajó considerablemente a 66%. Este resultado se puede explicar dado que a una menor temperatura no se alcanza de manera eficiente la energía de activación que requiere el ET de esta catálisis. Después, se determinó que la selectividad y rendimiento de la reacción disminuyen considerablemente en los experimentos donde se elevó la temperatura (**3** y **4**). Las temperaturas altas probablemente ocasionan la ruptura de los enlaces de hidrógeno necesarios para formar el ET de la reacción. Dada la naturaleza de estos resultados se consideró la temperatura ambiente como la óptima para realizar esta adición conjugada.

El siguiente paso para evaluar fue la reducción del aducto **94** con el fin de evitar la reacción retro-Michael descrita anteriormente (**Tabla 9**). Inicialmente se pensó en realizar una reducción diastereoselectiva (ya que la reducción de la cetona en dicho aducto deriva en la formación de otro centro asimétrico). Esto con el fin de prescindir de la re-oxidación usada como paso final en el **Esquema 43**. Para este propósito se realizó una búsqueda bibliográfica para determinar agentes reductores que pudieran dar alcoholes de manera diastereoselectiva.^{68,69} Se probaron tres agentes reductores diferentes: NaBH₄, NMe₄BH₄ y NaCNBH₃. Tanto NaBH₄ como NMe₄BH₄ resultaron en un buen rendimiento de reacción. Por otro lado, el uso de NaCNBH₃ no mostró modificación en el aducto **94**, pese a los reportes que describen a este agente como un reductor estereoselectivo para β-cetoamidas.⁶⁹ También se probó el uso de sales inorgánicas como fuente de iones metálicos, en este caso MnBr₂ con NaBH₄ para tener Mn²⁺ en el medio de reacción y así aumentar la selectividad

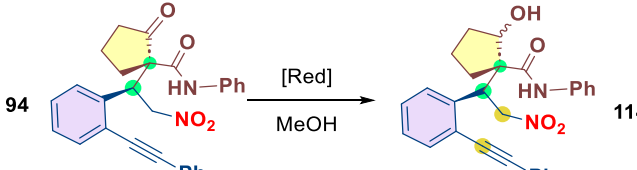
por efecto quelato, lo cual no se consiguió al obtenerse el mismo rendimiento que en el experimento donde no se utilizó la sal de manganeso.

Tabla 8. Optimización de la temperatura de reacción mediante la medición de *r.d.* y *ee* por HPLC.



Exp.	Temperatura °C	rendimiento%	<i>r.d.</i>	<i>ee</i>
1	0	66	4:96	92
2	25	87	4:96	93
3	40	64	6:94	87
4	70	60	18:82	74

Tabla 9. Prueba de diferentes agentes reductores para el aducto de Michael **94**.

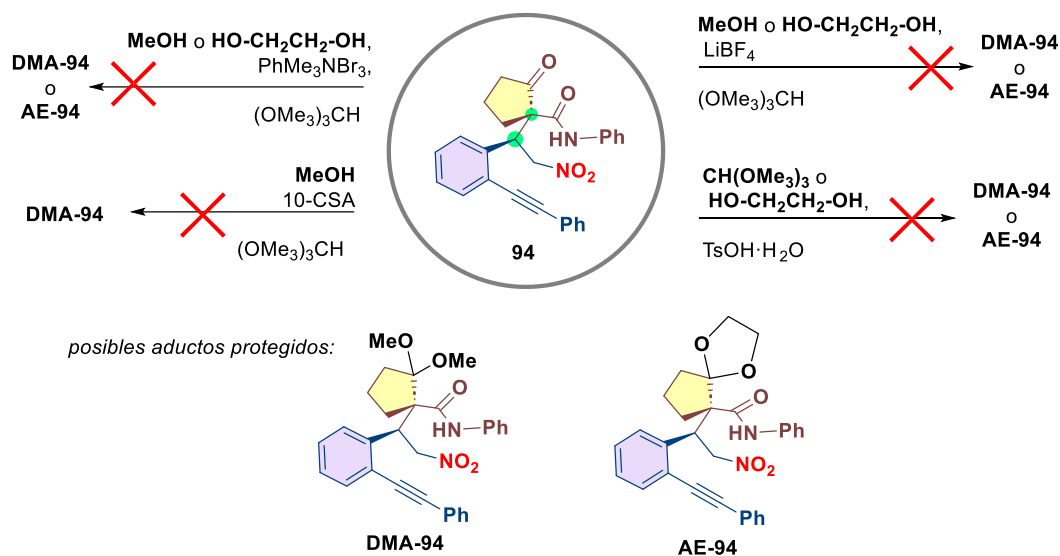


Exp.	Reductor	rendimiento%
1	NaBH ₄	80
2	NMe ₄ BH ₄	82
3	NaCNBH ₃	Sin reacción
4	NaBH ₄ + MnBr ₂	80

Sin embargo, el análisis de la diastereoselectividad no es confiable por RMN ¹H o ¹³C para asignar un valor numérico, pero se puede aseverar que en ningún caso se tiene una distereoselectividad mayor al 70-80%, lo cual también se pudo observar por TLC al detectar hasta 4 manchas en el crudo de reacción correspondientes a los cuatro diastéromeros observables.

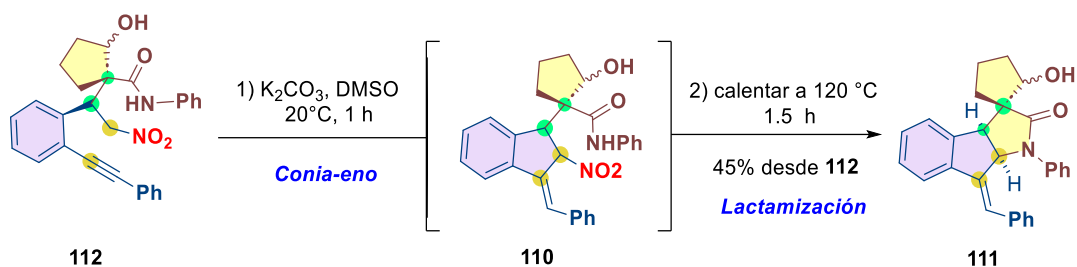
Otra forma de evitar la creación de un nuevo centro asimétrico y a su vez la reacción retro-Michael en el aducto **94** es mediante la formación de un acetal sobre el carbono de la cetona. Sin embargo, ninguno de los experimentos realizados resultó

en la obtención de un producto aislable, cabe mencionar que en algunos casos la escala de la transformación (50 mg) puede ser la razón por la cual no funcionó la reacción. (e.g. mal funcionamiento de trampa Dean-Stark). En el **Esquema 46** se resumen algunos de los intentos para llevar a cabo la protección deseada. Podemos mencionar entre estos intentos el uso de etilenglicol, para obtener el dimetilacetal de **94** (**DMA-94**); y metanol para la formación del acetal de etileno de **94** (**AE-94**), trimetilortoformiato como agente desecante, LiBF₄ o TsOH como ácidos de Lewis o Brønsted para activar la cetona, entre otros. A pesar del uso de una trampa de Dean-Stark (en las reacciones que involucraron calentamiento a reflujo) y de disolventes secos, un control más estricto en las condiciones anhidras de algunas de estas reacciones podría derivar en resultados más favorables. Por motivos de tiempo y logística del proyecto, se optó por dejar de lado una exploración mas profunda de las condiciones propicias para formar el acetal de **94**.



Esquema 46. Exploración fallida de protección de la cetona en aducto **94**

En este punto del proyecto se decidió reconsiderar la re-oxidación del alcohol tras lactamizar a **111** con PCC tal como se presentó en la ruta racémica. Para esto, primero se debía obtener el γ -lactama fusionada a indano (**111**) a partir de **112**. El aducto reducido **112** se colocó con 3 equivalentes de K₂CO₃ en DMSO y se monitoreó la formación del producto de la Conia-eno **110** a temperatura ambiente. Una vez observada la formación de **110**, la reacción se llevó a una temperatura de 120 °C para acceder al producto **111**, acción que se logró con un rendimiento de 45% (**Esquema 47**).



Esquema 47. Formación de la γ -lactama fusionada a indano **111** a partir de **112**.

Comprobando que la reactividad de esta ruta enantioselectiva era idéntica a la presentada en la ruta racémica, se pudo completar la misma con un total de cuatro pasos, que incluye la re-oxidación con PCC para obtener la γ -espirolactama fusionada a indano **92** (**Esquema 48**); este último paso permitió eliminar el centro asimétrico creado en la reducción, y con ello terminar con un producto **92** cuya estereoquímica depende enteramente de la adición de Michael inicial. Por un lado, los carbonos 1 y 2 marcados en verde (**Figura 8**) tienen una configuración inducida directamente por la adición de Michael y, por otro lado, el carbono asimétrico 3 marcado en amarillo ocurre por control del sustrato. En este caso sólo (**S**)-**110** puede lactamizar por estar *trans* el nitro y la amida, además de la mayor estabilidad de la fusión *cis* de los anillos de 5 miembros. Cabe mencionar que, aunque el carbono 3 que contiene el nitro en el intermediario nitro alílico **110** tiene las dos configuraciones, las condiciones básicas de la reacción de lactamización aseguran, dada la alta acidez del carbono α al nitro, un equilibrio constante que epimeriza al estereoisómero (**R**)-**110a** que no es propicio a realizar la fusión *cis*, hacia aquel que si lo es (**S**)-**110** (**Figura 8**).

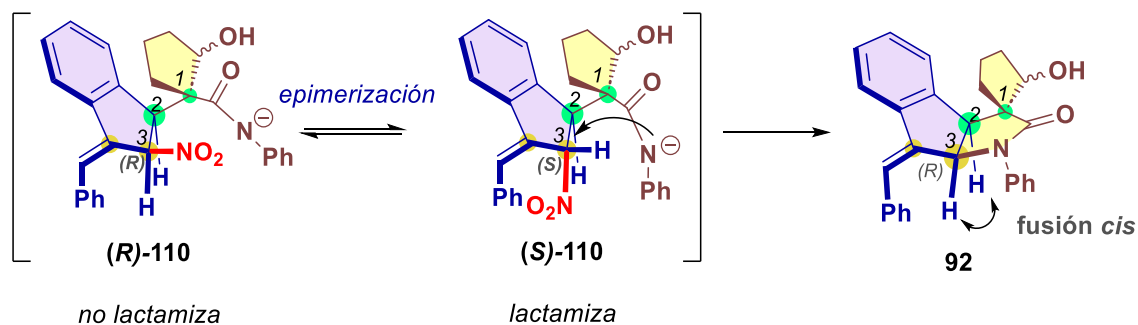
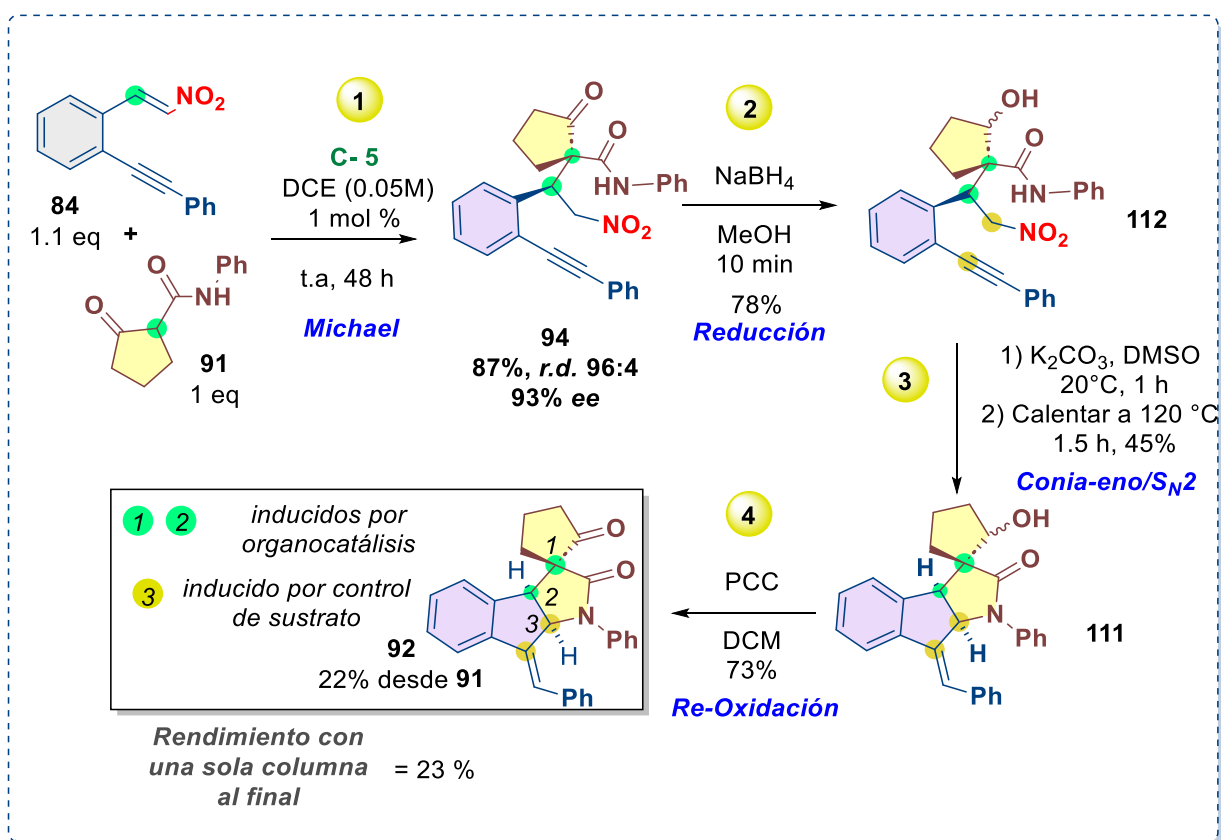


Figura 8. Lactamización por S_N2 del nitrógeno de amida sobre carbono asimétrico 3.

El rendimiento global de la metodología que incluye (1) adición de Michael, (2) reducción, (3) Conia-eno/Lactamización y (4) re-oxidación fue de 22% desde las materias primas **84** y **91** (**Esquema 48**). Con estos datos en mano se probó facilitar la metodología a nivel experimental saltando la purificación de cada uno de los intermediarios de reacción y dejando una sola purificación final por cromatografía en columna. Es importante mencionar que para esta aproximación se monitoreó el

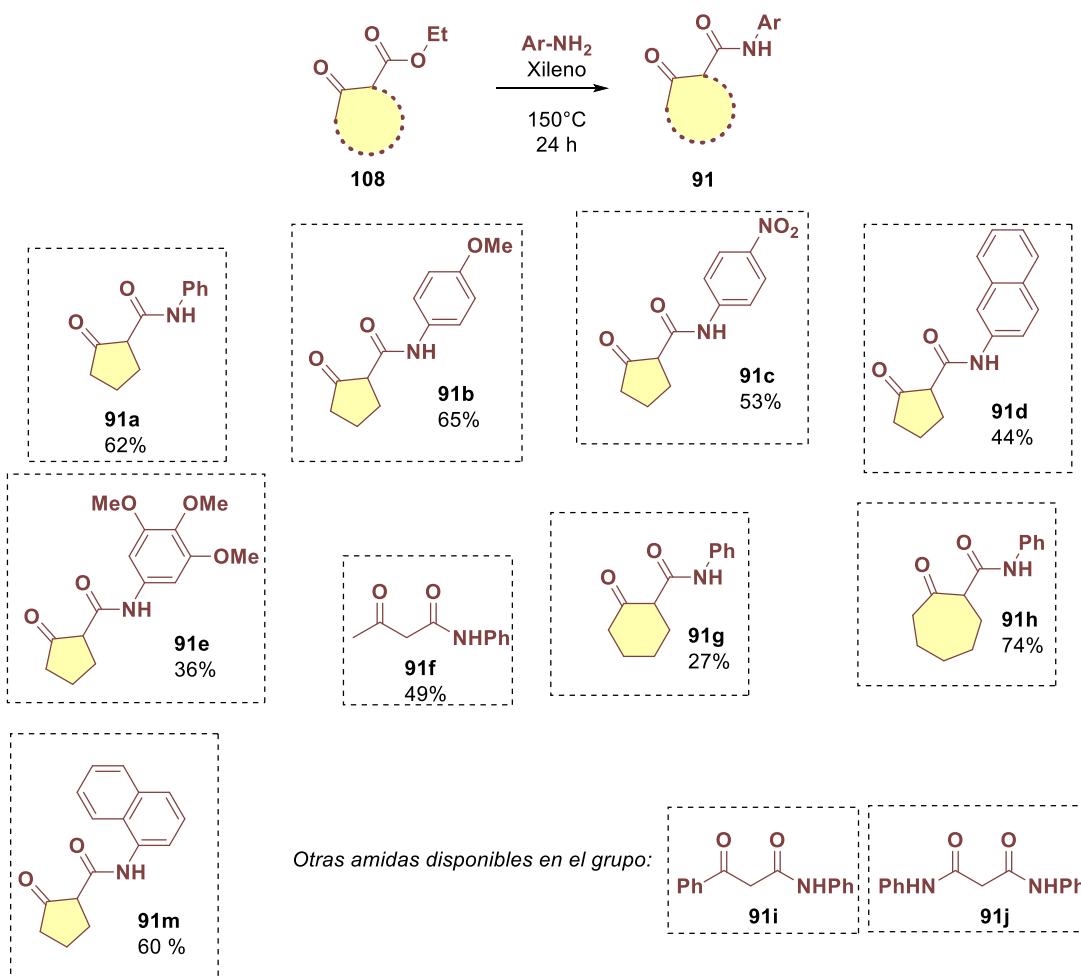
avance de reacción por TLC entre cada paso de reacción y en las etapas de reducción (2) y de Conia-eno/S_N2 (3) se realizaron los respectivos *work-up* y extracciones antes de seguir con el paso siguiente. El resultado de estas consideraciones y pruebas fue la obtención de la γ -espirolactama fusionada a indano **92** con un rendimiento del 23% y una sola cromatografía en columna en la etapa final. Este resultado coincide con lo obtenido al purificar todos los intermediarios de la ruta.



Esquema 48. Síntesis enantioselectiva de la γ -espirolactama fusionada a indano **92**.

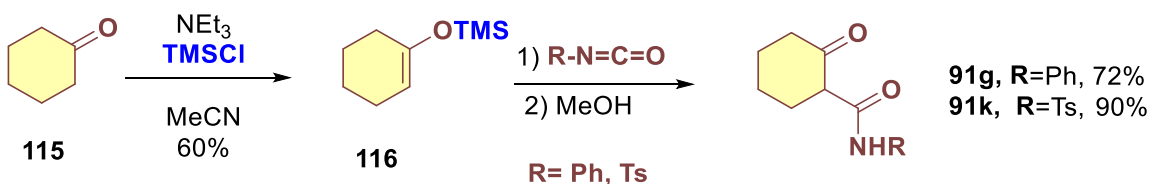
4. Estudio del alcance de la metodología enantioselectiva para la obtención de espiro γ -lactamas fusionadas a indanos

Con el fin de evaluar los alcances de la metodología desarrollada se procedió a la síntesis de múltiples materias primas. Para esto se consideró la síntesis de diversas β -cetoamidas empleando la metodología descrita en el **Esquema 38**. Para esto se usaron diversos β -cetoésteres de metilo o etilo y anilinas. Entre las modificaciones que se buscaron evaluar se encontraron el tamaño del anillo de la cetona (**91g-h**) o la ausencia de este tipo de anillos (**91f**); la presencia de grupos electroattractores (**91c**) o electrodonadores (**91b,e**) en la periferia del anillo aromático unido al nitrógeno de la amida y el efecto de un anillo aromático más voluminoso en el mismo (2-naftilo en **91d** y 1-naftilo en **92k**). Algunas de las cetoamidas obtenidas por este método se muestran en el **Esquema 49**.



Esquema 49. Método general empleado para la obtención de β -cetoamidas.

Dado que el rendimiento promedio de reacción al obtener β -cetoamidas a partir de amonólisis del éster fue inferior al 50% se evaluó otro método de obtención de estas que consistió en la adición del éter de enol de silicio **116**, formado a partir de la reacción entre la cetona cíclica **115** y TMSCl, a un isocianato (**Esquema 50**). Por este método se obtuvieron las cetoamidas **91g** y **91k** siguiendo lo reportado en la literatura⁷⁰ a partir del isocianato de fenilo y el de tosilo respectivamente en rendimientos de moderados a buenos.



Esquema 50. Obtención de β -cetoamidas a partir de éteres enol protegidos con TMS e isocianatos.

El uso de las β -cetoamidas derivadas de ciclopentanona **91a-f** siguiendo la secuencia de reacciones desarrollada permitió la obtención de las γ -espirolactamas fusionadas a indanos **92aa-ae**. Entre los resultados obtenidos podemos destacar buenos *r.d.* y *ee* para los compuestos **92aa** y aquellos con grupos electrodonadores (**92ab** y **92ae**). Por otro lado, tenemos que la selectividad bajó dramáticamente con el grupo electroattractor nitro en el compuesto **92ac** tanto en su *r.d.* como en *ee*, por lo que resultaría interesante evaluar el efecto de otros grupos electroattractores para encontrar una posible correlación con este resultado. Además, se observa que para el compuesto **92ad**, la presencia de un sustituyente 2-naftilo deriva en un buen *r.d.* pero una pérdida en la enantioselectividad. Asimismo, se obtuvo el compuesto **92am** con presencia del sustituyente 1-naftilo. Cuando se estudió la cetoamida acíclica **91f** también se obtuvo el compuesto deseado **92af** (el estereocentro entre los carbonilos es epimerizable y se equilibró al más estable que es aquel que posee el acetilo del lado convexo del biciclo, verificado por la $^3J_{\text{H-H}}$ de 1.2 Hz del hidrógeno localizado entre ambos carbonilos). Cabe mencionar, que los electrófilos **84c-e** aún quedan pendientes de ser probados. Más modificaciones en la estructura de los electrófilos del tipo **84** aún están por considerarse para su posterior uso como materias primas en la ruta enantioselectiva implementada.

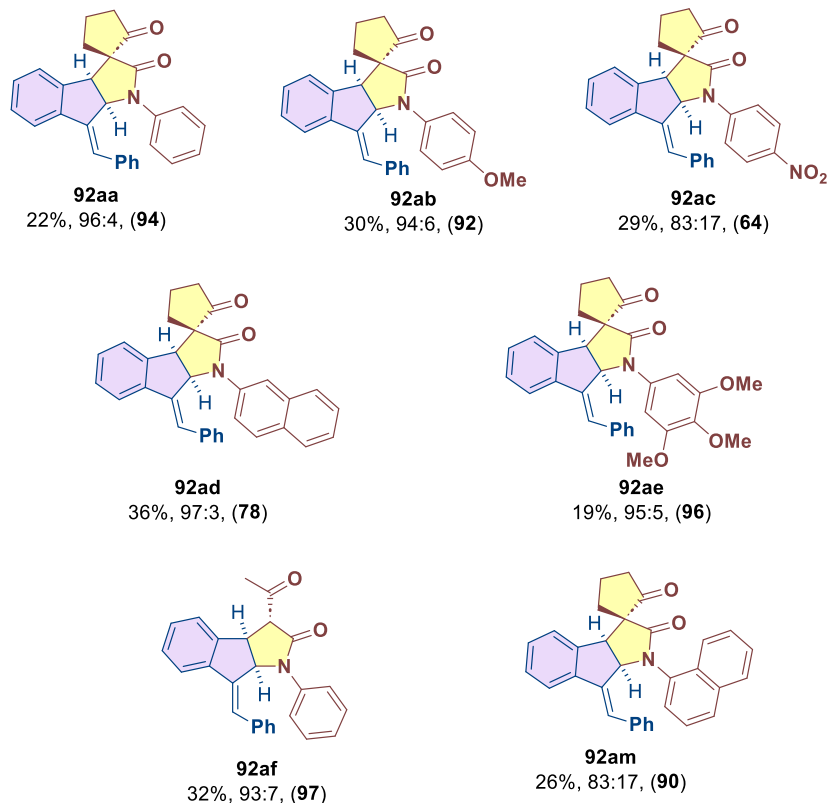
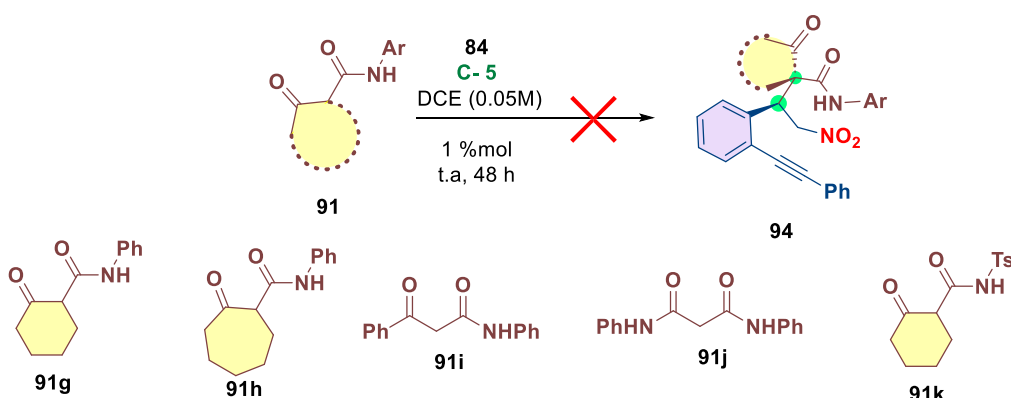


Figura 9. γ -Espirolactamas sintetizadas con la metodología desarrollada Michael organocatalítica, reducción- Conia-eno/ S_N2 y reoxidación. Se muestra rendimiento global desde la reacción de Michael, *r.d.* y *ee* para cada compuesto.

Dentro de este análisis se encontró que algunas cetoamidas no permitieron que se llevara a cabo la adición de Michael y por lo tanto no se intentaron las siguientes etapas (**Esquema 51**). Considerando que se optimizó la reacción para ciclopentanona tal vez sea necesaria otra optimización dependiendo del tamaño del anillo. Entre las materias primas que no reaccionaron se encuentran aquellas con anillos de 6 y 7 miembros en la cetona (**91g** y **91h**), la β -cetoamida **91i**, la malonamida **91j** y la β -cetoamida con tosilo **91k**.



Esquema 51. Nucleófilos que no realizaron la adición de Michael inicial de la metodología.

5. Estudios computacionales

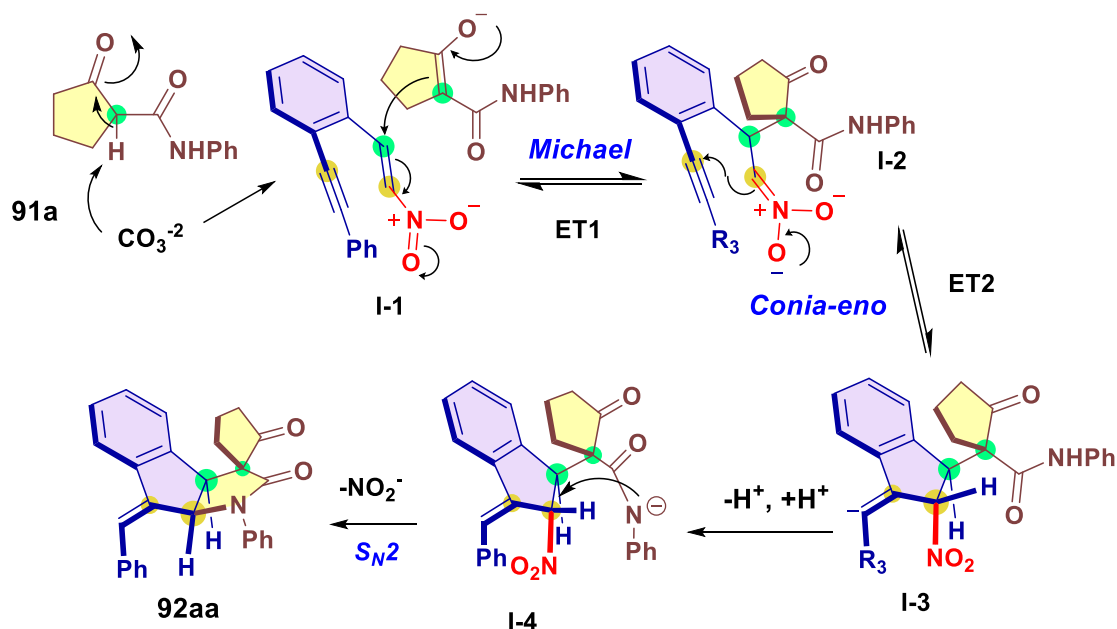
Con el fin de tener un marco teórico de referencia y explicar la reactividad de los diversos intermediarios involucrados en las reacciones de esta metodología se decidió realizar diversos estudios computacionales. En cada caso, las geometrías fueron optimizadas con el funcional M06-2X y el conjunto de bases 6-31+G(d,p), ya que este incorpora funciones difusas útiles para describir aniones. También se utilizó un sistema de solvatación SMD de DMSO.

5.1. Perfil energético de la reacción en cascada promovida por base

Se decidió comparar el perfil energético del mecanismo de reacción en cascada promovida con base con el uso de la β -cetoamida **91a** como nucleófilo, con el perfil energético calculado anteriormente en el grupo para la obtención de dihidrofuranos, el cual consideró la 2,5-pentanodiona **85a** como nucleófilo (**Esquema 28**). Por medio de cálculos de DFT con el nivel de teoría descrito previamente se pudo calcular la energía libre de Gibbs de cada reactivo, estado de transición, intermediarios y producto en el mecanismo propuesto para la β -cetoamida **91a** (**Esquema 52**). Para esta propuesta se consideraron las especies aniónicas en ausencia del ion potasio y por simplicidad se dejó el carbonilo y no el alcohol.

Para el cálculo del perfil de reacción del mecanismo propuesto en el **Esquema 52** se usó un sistema de solvatación SMD con DMSO, dado que este es el disolvente

experimental. Además, los ΔG de formación de cada intermediario **I1-4** fueron determinados a partir de la energía libre de Gibbs de los reactivos ($\Delta G = 0$).



Esquema 52. Propuesta mecanística para la reacción entre la β-cetoamida **91a** y el electrófilo **84a** con CO₃²⁻ como base.

La **Figura 10** muestra los resultados de este estudio, donde se observa una concordancia con el perfil de reacción de la cascada con la dicetona **85a** para la formación de los intermediarios **I1-3** y para los estados de transición de la adición de Michael (**ET1**) y para la Conia-eno (**ET2**). La formación de la lactama **92aa** se ve favorecida termodinámicamente al tener un ΔG de formación de -53.2 kcal/mol. Al analizar la barrera energética de la **S_N2** (**ET3**) podemos encontrar otro argumento para explicar la no lactamización a temperatura ambiente a partir de **I4** ya que tiene el ET más alto (+23.9 kcal/mol respecto a los reactivos) mientras que para la ciclación con el compuesto dicarbonílico para obtener el dihidrofurano es considerablemente inferior.

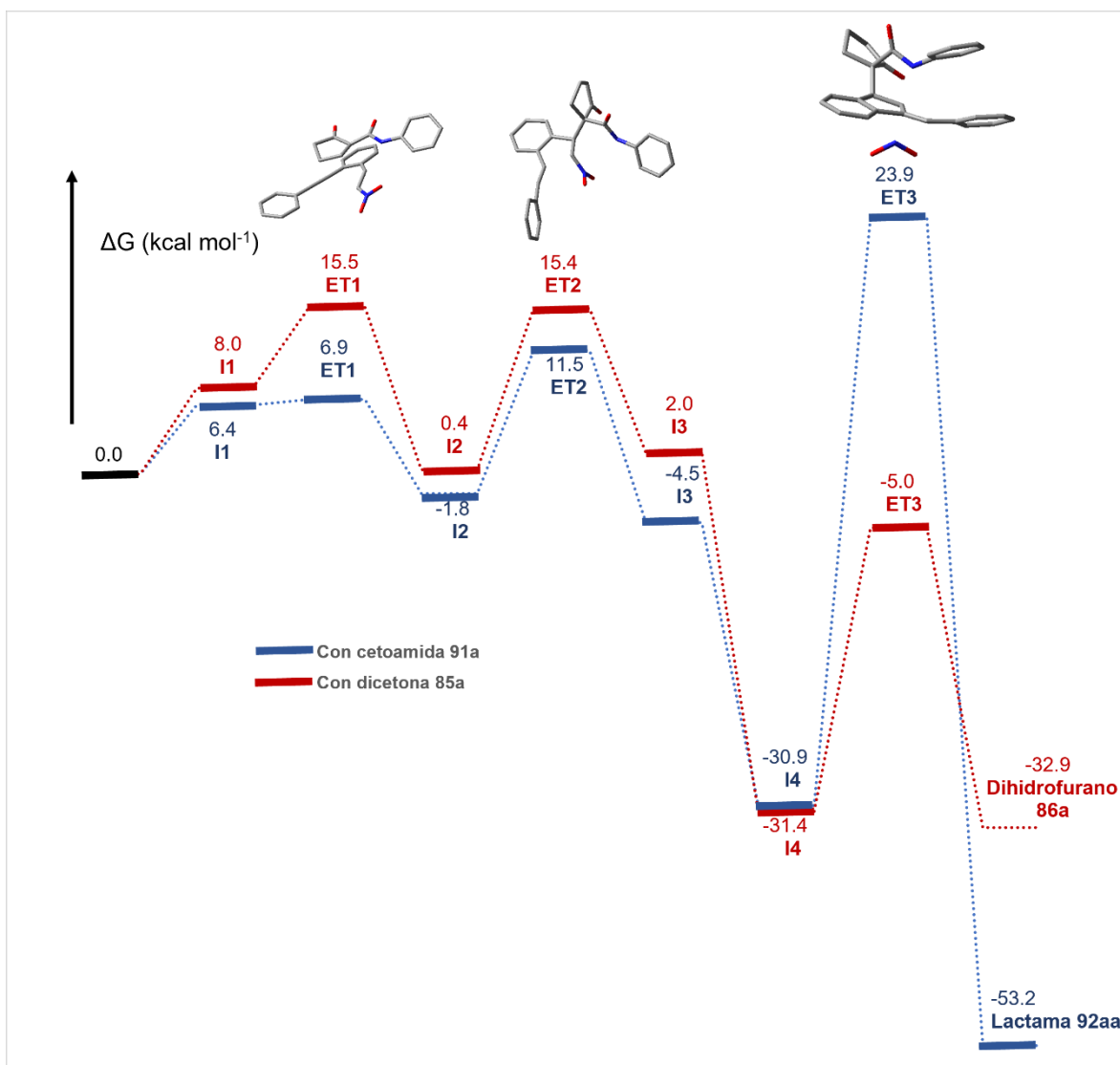
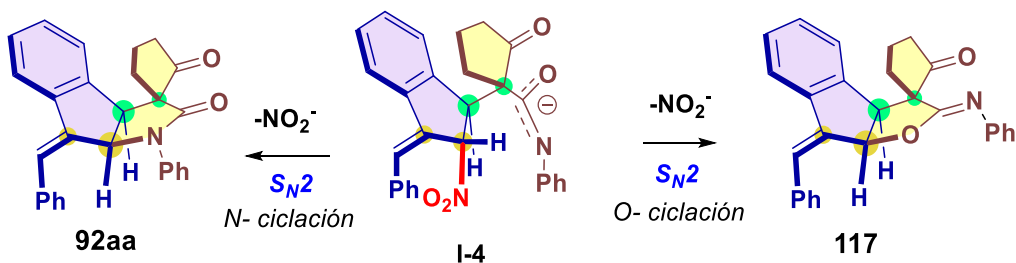


Figura 10. Perfil energético usando los reactivos como referencia para la reacción en cascada con β -cetoamida **91a** (azul) contra la reacción con la dicetona **85a** (rojo) en kcal/mol. Calculado al nivel de teoría SMD(DMSO)-M06-2X/def2TZVPP//SMD(DMSO)-M06-2X/6-31+G(d,p).

5.2. Estudio de átomo nucleofílico en la reacción S_N2

En la **Tabla 4** se discutió la evidencia experimental de porque la reacción de ciclación S_N2 tiene por átomo nucleofílico al nitrógeno de la amida y no al oxígeno de esta. Mientras que la ciclación por nitrógeno nos conduce a la lactama **92aa** deseada, el mismo proceso por oxígeno nos llevaría al imino éster **117** (**Esquema 53**).



Esquema 53. Dos opciones para la reacción S_N2 final.

Para apoyar la idea de que la formación de la lactama es más viable, se realizaron los cálculos DFT para determinar el perfil energético de la reacción S_N2 para la formación del imino éster **117** y se comparó el calculado en la sección 5.1. para la lactama **92aa**. El cálculo se realizó con el nivel de teoría antes descrito, las ΔG del intermediario **I4** y de los productos **P** están calculadas con respecto a la energía de las materias primas.

En la **Figura 12** se muestran los resultados obtenidos de este estudio, donde se observa que hay una preferencia cinética para formar la lactama por 3.6 kcal/mol lo cual indica una formación cercana al 0.1% del iminoéster, adicionalmente la lactama es termodinámicamente favorable por 16.4 kcal/mol por lo que si ocurriera un control termodinámico el iminoéster simplemente no se formaría (**Figura 12**).

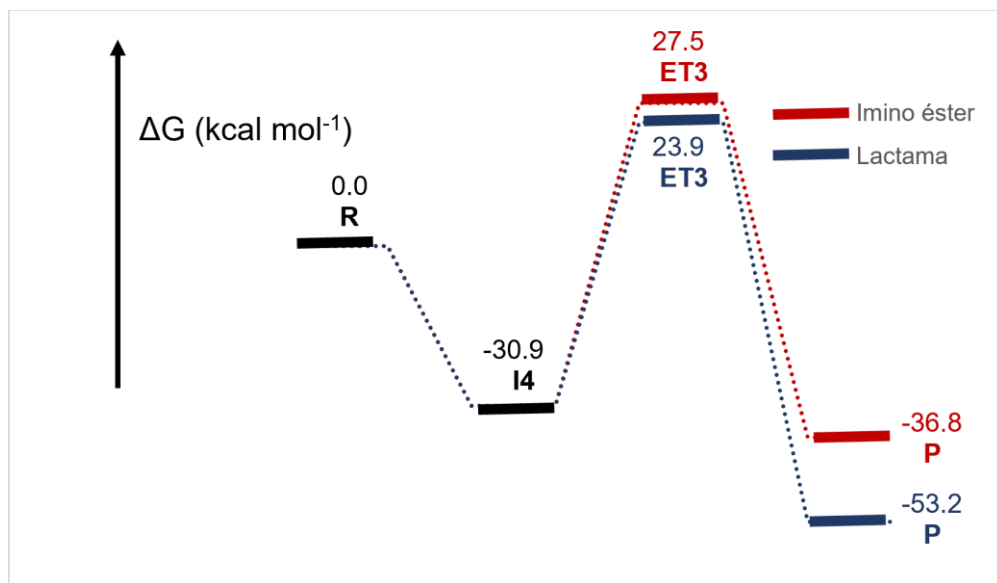


Figura 12. Comparación energética teórica de la formación del imino éster **117** y de la lactama **92aa** a partir de **I4**. Calculado al nivel de teoría SMD(DMSO)-M06-2X/def2TZVPP//SMD(DMSO)-M06-2X/6-31+G(d,p).

Otro cálculo realizado para comprobar la mayor nucleofilicidad del átomo de nitrógeno en la amida de **I4** a la del átomo de oxígeno fue considerando la densidad de spin obtenidas por Orbitales Naturales de Enlace (NBO). En la **Figura 13** se muestran la densidad de spin de cada átomo. Podemos observar que los átomos

con mayor valor son precisamente los del oxígeno (rojo) de la amida (0.217 u.a.) y del nitrógeno (azul) de la misma (0.401 u.a), por lo que este análisis también indica que el nitrógeno es más nucleofílico al tener una mayor densidad electrónica y la formación de la lactama está más favorecida.

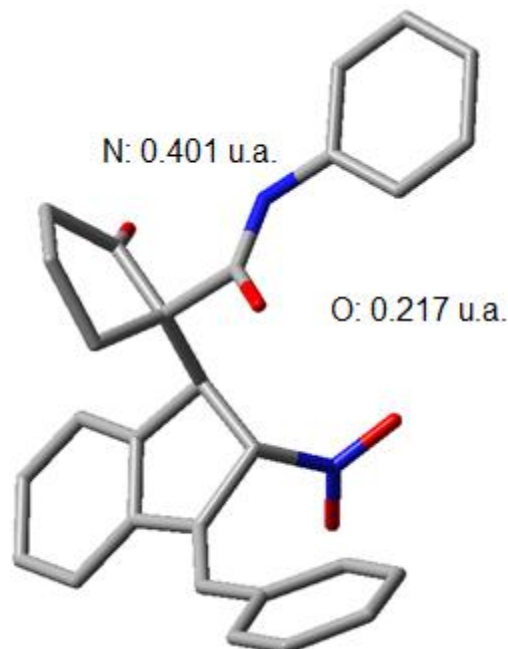


Figura 13. Cálculo de la carga de los NBO de **14** para determinar el átomo más nucleofílico de la molécula. Calculado con el nivel de teoría SMD(DMSO)-UM06-2X/6-31+G(d,p).

5.3. Cálculo del espectro de dicroísmo circular electrónico teórico

La estereoquímica del producto se asignó por comparación a productos Michael ya conocidos con el mismo catalizador. Para fortalecer esa asignación se exploró la asignación de la configuración absoluta usando un análisis conformacional teórico y posterior cálculo de los espectros de dicroísmo circular electrónico (CD) de 3 diferentes estereoisómeros del compuesto **92** siendo el CD teórico cotejado con el experimental. Estos se muestran en la **Figura 14** y consisten en el compuesto **92** con la estereoquímica propuesta, el compuesto *epi-92* que alterna la configuración de uno de sus centros asimétricos (carbono 1 en verde), por lo que es el epímero de **92** y finalmente el compuesto *E-92* que alterna la configuración del doble enlace unido al indano de *Z* a *E*.

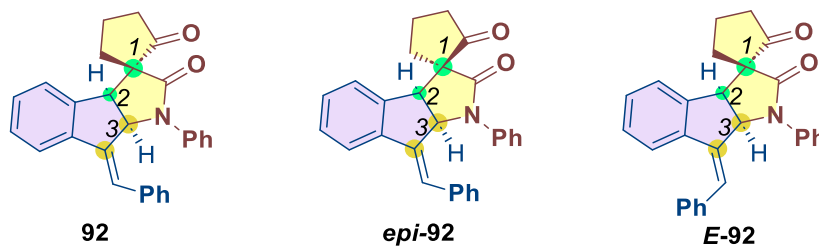


Figura 14. Estructuras analizadas teóricamente para la obtención de su respectivo espectro de CD.

Tras determinar el espectro de CD experimental del compuesto obtenido en la ruta de reacción desarrollada y determinar cada espectro de CD teórico para las estructuras de la **Figura 14** con un nivel de teoría de SMD(MeOH)-M06-2X/6-31+G(d,p) se obtuvo la **Figura 15**. Los resultados de este análisis no fueron concluyentes debido a que los tres espectros muestran una tendencia similar con solo 1 efecto Cotton positivo mientras que la experimental muestra 2 positivos y un negativo. Adicionalmente la longitud de onda de estos efectos positivos no coincide con el experimental excepto para **E-92**, aunque la forma no coincide y concluimos que esta simulación del ECD se tiene que llevar a cabo con otro método de cálculo. Adicionalmente, se busca obtener por difracción de rayos X la estructura de alguno de los compuestos sintetizados.

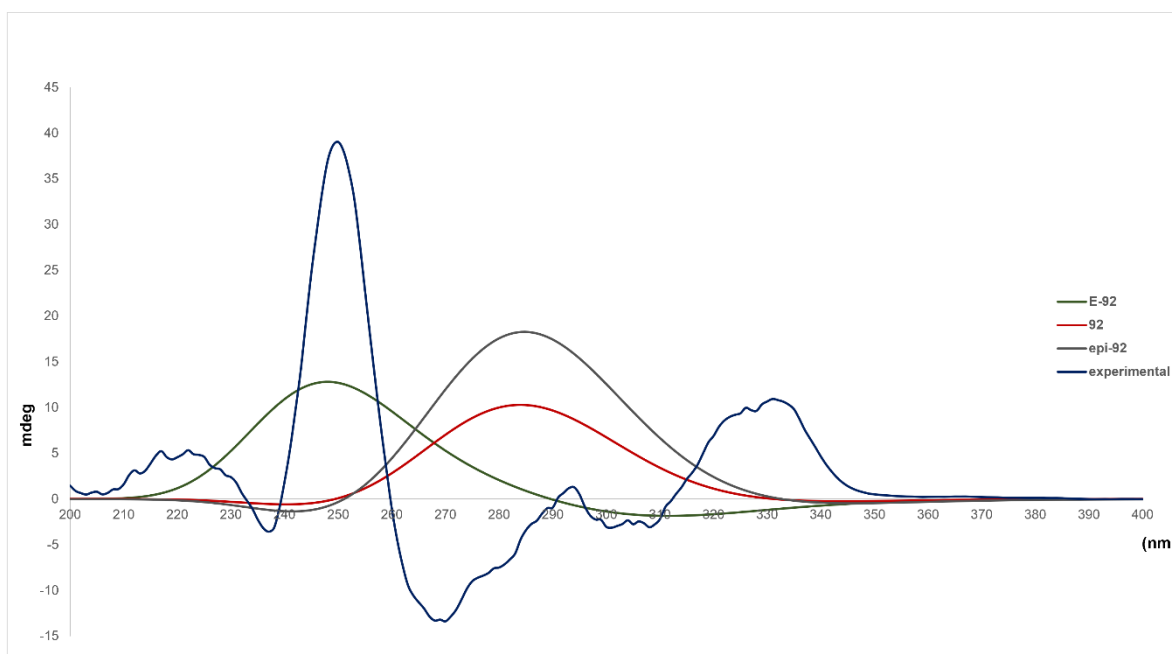


Figura 15. Comparación del espectro de EDC experimental del compuesto **92** con los espectros teóricos de sus posibles estructuras configuracionales. Calculado con un nivel de teoría de SMD(MeOH)-M06-2X/6-31+G(d,p).

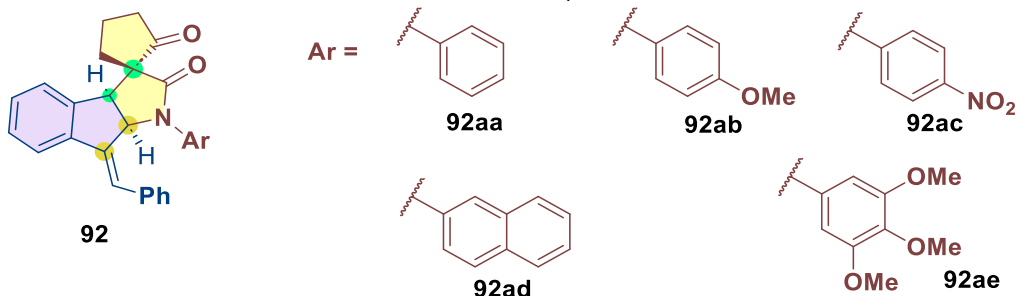
6. Pruebas biológicas de citotoxicidad

Con el fin de evaluar la posible actividad biológica de algunas de las γ -espirolactamas fusionadas a indanos obtenidas, en el presente trabajo se realizó un screening primario de citotoxicidad contra células cancerosas de los compuestos obtenidos por medio de la determinación del porcentaje de inhibición de crecimiento en este tipo de células. Dentro de las líneas celulares que se analizaron se encuentran glía del sistema nervioso central (**U251**), próstata (**PC-3**), leucemia (**K562**), colon (**HCT-15**), mama (**MCF-7**) y pulmón (**SKLU-1**). Además, se determinó el porcentaje de inhibición en el crecimiento de la línea celular de riñón de mono (**COS-7**), una línea celular no cancerosa; esto con el fin de obtener una idea general

del comportamiento de los compuestos sintetizados sobre células sanas. La concentración de los compuestos de tipo **92** para este análisis fue 25 μM y usando como vehículo DMSO. Los resultados para los compuestos **92aa-ae** se resumen en la **Tabla 10**.

Para que un compuesto tenga potencial como agente anticancerígeno debe contar con un porcentaje de inhibición alto (mayor a 50%) en alguna de las líneas celulares. Si el porcentaje alto se presenta en una sola línea celular indica selectividad en dicha línea. Además, es necesario que el compuesto muestre un porcentaje de inhibición bajo en la línea de celular no cancerosa (en este caso **COS-7**). Siguiendo este razonamiento, y de acuerdo con los resultados mostrados en la **Tabla 10** el compuesto **92aa**, con ninguna línea celular cancerosa con porcentaje de inhibición mayor a 50%; y el compuesto **92ab** con un porcentaje alto en **COS-7** no se tomaron en cuenta como potenciales agentes anticancerígenos.

Tabla 10. Pruebas de citotoxicidad de compuestos **92aa-ae** en diversas líneas celulares. **U251**= glía de sistema nervioso central, **PC-3**= próstata, **K562**= leucemia, **HCT-15**= colon, **MCF-7**= mama, **SKLU**= pulmón. **COS-7**: línea celular de riñón de mono (no cancerosa).



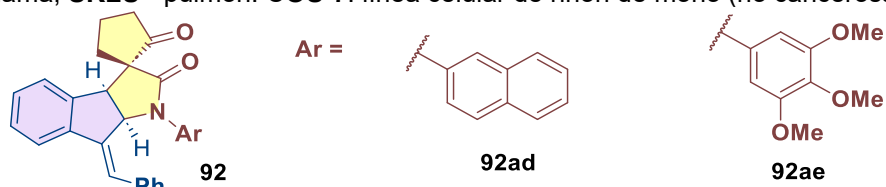
Compuesto	% de inhibición del crecimiento por la línea celular.						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
92aa	9.0	42.8	48.1	32.7	43.8	29.7	34.2
92ab	51.0	70.6	63.8	62.7	75.5	62.2	59.4
92ac	16.7	28.3	53.2	25.7	65.4	42.6	57.4
92ad	6.2	22.1	41.3	22.5	51.5	27.9	24.9
92ae	14.5	29.9	68.6	53.4	60.7	51.2	39.9

Por otro lado, el compuesto con grupo nitro **92ac** tiene selectividad para la línea celular de mama (**MCF-7**) y de leucemia (**K562**) pero un alto valor de inhibición en la línea de células sanas. El compuesto con naftilo **92ad** parece ser el más selectivo de los compuestos sintetizados, pues tiene 51.47% de inhibición en la línea celular contra cáncer de mama y un porcentaje relativamente bajo en **COS-7**. Finalmente, el compuesto **92ae** presenta inhibición en cuatro de las líneas estudiadas (**K562**, **HCT-15**, **MCF-7** y **SKLU-1**) por lo que, a pesar de tener actividad citotóxica, no

parece ser un compuesto selectivo. Basado en estos resultados se solicitó el análisis de determinación de IC₅₀ de los compuestos **92ad** y **92ae** (Tabla 11). El IC₅₀ es una medida de la concentración necesaria de una sustancia para inhibir el crecimiento celular en un proceso biológico en un 50%, por lo que es usado en farmacología como una medida de potencial de una sustancia como agente antagonista⁷¹ (en este caso de células cancerosas). El *cis*-platino es usado como estándar para comparar la efectividad.

Para el compuesto **92ad**, la única línea celular de la que se determinó su IC₅₀ fue **MCF7**, pero el resultado fue un IC₅₀ de 33.83±4.5 µM, el cual es un valor inferior al del *cis*-platino. Por otro lado, dentro de las cuatro líneas celulares analizadas para **92ae** solo la de **K562** mostró un valor inferior al del *cis*-platino, siendo este de 21.81±0.6 µM.

Tabla 11. IC₅₀ de compuestos **92ad** y **92ae** en diversas líneas celulares. **U251**= glía de sistema nervioso central, **PC-3**= próstata, **K562**= leucemia, **HCT-15**= colon, **MCF-7**= mama, **SKLU**= pulmón. **COS-7**: línea celular de riñón de mono (no cancerosa).



Compuesto	IC ₅₀			
	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
92ad			33.83±4.5	
92ae	21.81±0.6	19.98±1.0	14.96±1.3	17.74±1.0
Cis-platino	25.4±2.9	9.25±0.5	9.54±0.25	4.28±0.30

Conclusiones

Se amplió el alcance de la reacción en cascada sintetizando dihidrofuranos fusionados con sustituyentes heteroaromáticos, y también empleando un sustrato que genera un dihidrofurano fusionado a pentano.

La reacción en cascada racémica conduce a un compuesto nitro alílico el cual puede usarse para ciclar por nitrógeno. Esto se logró reduciendo el carbonilo de la cetona para evitar la reacción retro-Michael.

Se estudio y establecio la ruta enantioselectiva empleando una reacción de Michael asistida por organocatálisis hasta una *r.d.* 96:4 y 93% *ee.* La secuencia de reacciones posteriores (reducción-Conia-eno-S_N2-oxidación) permitió obtener γ -espirolactamas fusionadas a indanos con 3 estereocentros contiguos.

La secuencia de reacciones se puede hacer de manera global con solo una purificación por cromatografía en columna con rendimiento global de 22% y mostró ser eficiente en la obtención de diversas γ -espirolactamas fusionadas a indano **92**. Particularmente se exploró una buena diversidad de sustituyentes arilo en el nitrógeno de la lactama, los cuales incluyeron fragmentos electroattractores, electrodonadores y de mayor tamaño. La evaluación de sustituyentes (hetero)aromáticos en el doble enlace y la adaptación de condiciones para cetoamidas de seis y siete miembros quedan como perspectivas de este proyecto.

El modelado en DFT identificó la reacción S_N2 de la amida como el proceso más lento de la reacción y por ello la temperatura alta para la ciclación. Además, se determinó que la ciclación por nitrógeno es cinética y termodinámicamente más viable que el proceso por oxígeno.

Dentro de los compuestos finales obtenidos, las γ -espirolactamas fusionadas a indano **92ac-ae** han mostrado ligera actividad citotóxica contra algunas líneas celulares cancerosas, por lo que se continuarán explorando y estudiando biológicamente este tipo de estructuras. (e.g. determinación de IC₅₀).

Parte experimental

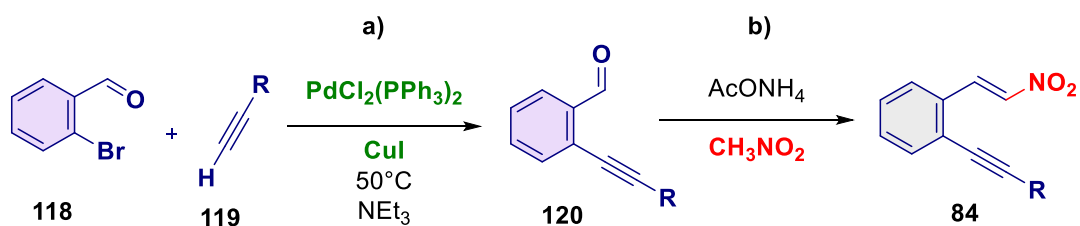
1. Consideraciones generales

Los compuestos de partida provienen directamente de Merck/Sigma-Aldrich Co. y a menos de que se indique en cada caso, no se requirió purificación adicional. Los disolventes utilizados fueron de grado reactivo. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (TLC por sus siglas en inglés), empleando placas de aluminio recubiertas de sílice E. Merck 60 F254 (0.25 mm) visualizándose con lámpara de luz UV y utilizando reveladores químicos como vainillina y permanganato de potasio según fuera el caso. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (40-60 μm , malla 230-400).

Los espectros de RMN se adquirieron con los equipos JEOL Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, Bruker 500 MHz Ascend y Bruker 700 MHz Ascend. Los desplazamientos están reportados en ppm (δ), usando el trimetilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (J) están reportadas en Hertz (Hz). La multiplicidad en los espectros de ^1H se indica con abreviaturas; s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), c (señal cuadruple), q (señal quíntuple), m (señal múltiple) y sa (señal ancha). Los espectros MS-DART de baja y alta resolución fueron obtenidos en un equipo JEOL AccuTOF JMS-T100LC y los valores de las señales se expresan en unidades de masa/carga (m/z). Para la determinación de los puntos de fusión (no corregidos) se empleó un equipo de Fisher-Johns. Los cromatogramas de HPLC fueron obtenidos con un equipo Jasco LC-4000 series o en un instrumento Waters 1525 con una columna quiral descrita para cada compuesto. La rotación óptica se determinó con un polarímetro Perkin Elmer 343.

2. Síntesis de electrófilos (compuesto del tipo 84)

2.1 Síntesis de 2-alquinil- β -nitroestirenos

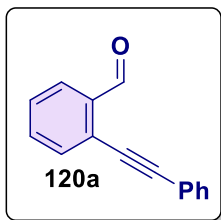


a) Procedimiento general para la síntesis de 2-alquinilbenzaldehídos 120:

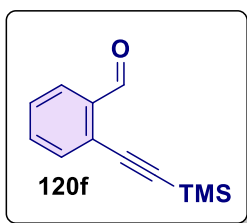
En un matraz seco y bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (119 mg, 0.17 mmol, 1 mol %) y CuI (65 mg, 0.34 mmol, 2 mol %) en 57 mL de Et_3N desoxigenada (0.3 M). La mezcla resultante se agitó durante 5 min. Posteriormente, se adicionaron el 2-bromobenzaldehído **118** (1.97 mL, 17.00 mmol, 1.0 equiv) y el alquino terminal **119** (18.7 mmol, 1.1 equiv.) secuencialmente. La reacción se calentó a 50°C y se monitoreó por cromatografía en capa fina. Al consumirse la

materia prima (aproximadamente 2 h), la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró sobre celita. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida el rotavapor y se purificó por cromatografía flash con un sistema eluyente hexano/AcOEt en la proporción que se indica en cada producto.

2-(Feniletinil)benzaldehído (**120a**). **Purificación:** hexano/AcOEt 99:1. Aceite naranja (3.02 g, 86% de rendimiento). **Rf:** 0.48 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 10.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 7.8, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 191.8, 136.0, 133.9, 133.3, 131.8, 129.2, 128.7, 128.7, 127.4, 127.0, 122.5, 96.5, 85.0. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 207 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₁O 207.0810; encontrado 207.0809.



2-((Trimetilsilil)etnil)benzaldehído (**120f**). **Purificación:** hexano/AcOEt 99:1. Sólido blanco (3.10 g, 90% de rendimiento). **p.f.:** 44-45 °C. **Rf:** 0.59 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 10.56 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.43 (dddd, *J* = 7.8, 7.0, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 0.28 (s, 9H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 191.9, 136.3, 133.8, 133.6, 129.0, 127.0, 126.9, 102.6, 100.2, -0.1. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 203 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₅OSi 203.0892 encontrado 203.0890.

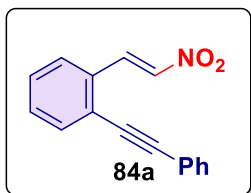


2-Etnilbenzaldehído (**120b**). En un matraz de fondo redondo se disolvió el 2-((Trimetilsilil)etnil) benzaldehído **120f** (2660 mg, 13.17 mmol, 1.0 equiv.) en 38.7 mL de MeOH y después se adicionó K₂CO₃ (55 mg, 0.40 mmol, 3 mol %). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Al finalizar, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 95:5. Sólido blanco (1.45, 85% de rendimiento). **p.f.:** 54-56 °C. **Rf:** 0.47 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 10.54 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 191.5, 136.7, 134.0, 133.8, 129.3, 127.4, 125.6, 84.4, 79.3. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 131 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₉H₇O 131.0497; encontrado 131.0502.

b) Procedimiento general para la síntesis de 2-alquinil-β-nitroestirenos. En un vial de 4 mL se adicionó el **2-alquinilbenzaldehído** (1.80 mmol, 1.0 equiv.), AcONH₄ (1.80 mmol, 1.0 equiv.) y nitrometano (1.8 mL, 1.0 M). El vial cerrado se calentó a 110 °C hasta el agotamiento de la materia prima (aproximadamente 1.5

h), luego se dejó enfriar a temperatura ambiente; se adicionaron 4 mL de de agua destilada y el producto se extrajo con AcOEt (3 x 8 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y el crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt, en la proporción indicada para cada producto.

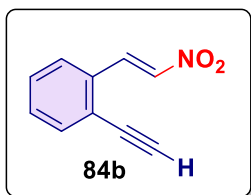
(*E*)-1-(2-Nitrovinil)-2-(feniletinil)benceno (**84a**). **Purificación:** hexano/AcOEt 99:1.



Sólido amarillo (165 mg, 57% de rendimiento). **p.f.:** 59-60 °C. **Rf:** 0.27 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 8.53 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 4H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 4H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 138.4, 137.3, 133.4, 131.8, 131.6, 131.3, 129.3, 128.9, 128.7, 127.9, 125.4, 122.4, 97.1,

86.5. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) =250 (50) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₂NO₂ 250.0868; encontrado 250.0878.

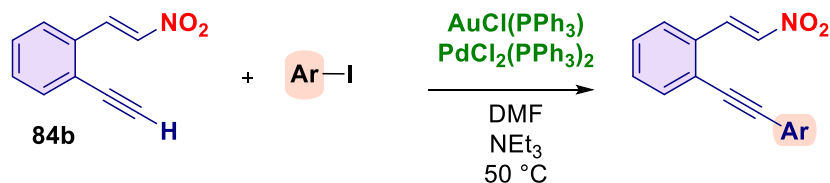
(*E*)-1-Etinil-2-(2-nitrovinil)benceno (**84b**). **Purificación:** hexano/AcOEt 99:1. Sólido



amarillo claro (159 mg, 51% de rendimiento). **p.f.:** 87-89 °C. **Rf:** 0.30 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 8.45 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 3.53 (s, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 138.6, 136.8, 134.2, 132.1, 131.6, 129.5, 127.6, 124.2, 84.9, 80.7. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) =174 (92)

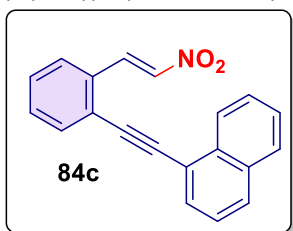
[M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₈NO₂ 174.0555; encontrado 174.0549.

2.2. Síntesis de 2-alquini-β-nitroestirenos (**84c-d**)



En un matraz seco y bajo atmosfera de nitrógeno se colocaron el alquino terminal **84b** (154 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv.), el correspondiente haluro de arilo (0.89 mmol, 1.0 equiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (14 mg, 0.02 mmol, 2 mol%), AuCl(PPh₃) (13 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) y trietilamina (2.67 mmol, 3.0 equiv) en 2.7 mL d DMF (0.33M). La reacción se calentó a 50 °C y se monitoreó por TLC. Al consumirse la materia prima, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se adicionó agua destilada y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con rotavapor y se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt, en la proporción indicada para cada producto.

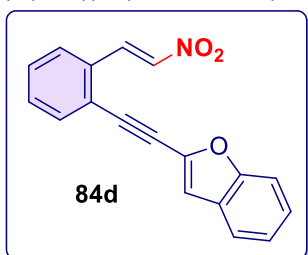
(*E*)-1-((2-(2-Nitrovinil)fenil)etnil)naftaleno (**84c**). **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10.



Sólido amarillo (144 mg, 55% de rendimiento). **p.f.:** 97-99 °C. **Rf:** 0.30 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 8.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.72 (m, 5H), 7.70 – 7.55 (m, 3H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 138.4, 137.3, 133.5, 133.4, 133.2, 131.7, 131.3, 131.2, 129.8, 129.0, 128.6, 127.6, 127.5, 126.8, 126.1, 125.7, 125.4, 120.1, 95.4,

91.4. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 250 (50) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₄NO₂ 300.1025; encontrado 300.1026.

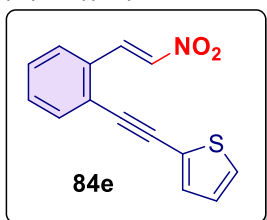
(*E*)-2-((2-(2-Nitrovinil)fenil)etnil)benzofurano (**84d**). **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10.



Sólido amarillo (123 mg, 49% de rendimiento). **p.f.:** 72-74 °C. **Rf:** 0.30 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 8.47 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52 – 7.35 (m, 4H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 155.3, 138.7, 137.8, 136.7, 133.5, 131.7, 131.5, 129.7, 128.0, 127.6,

126.3, 123.8, 123.6, 121.6, 113.2, 111.5, 92.1, 87.0. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 290 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₂NO₃ 290.0817; encontrado 290.0825.

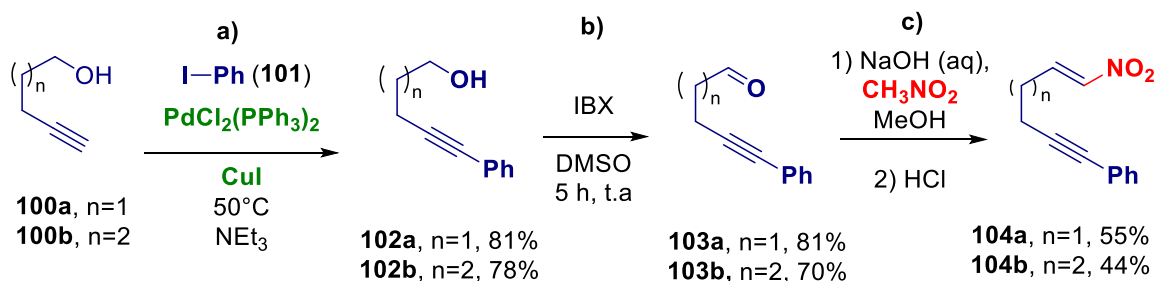
(*E*)-2-((2-(2-Nitrovinil)fenil)etnil)tiofeno (**84e**). **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10.



Sólido amarillo (140 mg, 62% de rendimiento). **p.f.:** 81-83 °C. **Rf:** 0.30 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 8.47 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 4H), 7.07 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 138.5, 137.1, 133.3, 133.1, 131.6, 131.2, 129.0, 128.7, 128.1, 127.6, 125.0, 122.2,

90.4, 90.3. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 256 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₀NO₂S 256.0432; encontrado 256.0444.

2.3. Obtención de electrófilos 104a-b



a) Se utilizó el **Procedimiento general para la síntesis de 2-alquinilbenzaldehídos** de la sección 2.1. utilizando un alcohol **100** (2.4 mmol, 1.2 equiv.), yoduro de fenilo (2.0 mmol, 1 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.02 mmol, 1 mol %) y Cul (0.06 mmol, 3 mol %) en 2 mL de Et₃N desoxigenada. **Purificación:** cromatografía flash con un sistema de eluyentes Hexano:AcOEt 80:20. Los intermediarios aislados coinciden con los descritos en la literatura.⁷²

5-Fenilpent-4-in-ol (**102a**): **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Aceite amarillo. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 7.36-7.40 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 3.81 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.67 (s, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ= 131.7, 128.3, 127.8, 123.8, 89.4, 81.3, 61.9, 31.5, 16.1.

6-Fenilhexan-5-in-ol (**102b**): **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Aceite amarillo. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 7.38-7.40 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.65-1.79 (m, 4H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ= 131.6, 128.3, 127.7, 124.0, 90.0, 81.1, 62.6, 32.0, 25.1, 19.3.

b) Oxidación con IBX: En un vial de 4 mL seco se colocaron 50 mg de **102a-b** (0.31 mmol, 1 equiv.) y 95 mg de IBX (0.34 mmol, 1.1 equiv.) en 1.2 mL de DMSO (1.32 M) y se dejó en agitación durante aproximadamente 5 horas. A la reacción se le agregaron 5 mL de salmuera y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL), se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con rotavapor. **Purificación:** cromatografía flash con un sistema de eluyentes Hexano:AcOEt 95:5. Los intermediarios aislados coinciden con los descritos en la literatura.^{73,74}

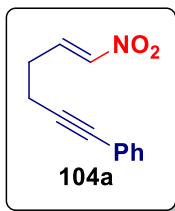
5-Fenilpent-4-in-al (**103a**): **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Aceite amarillo. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 9.88 (t, *J* = 1.90 Hz, 1H), 7.39- 7.42 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 3H), 2.75-2.81 (m, 4H); **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ= 200.63, 131.68 (2C), 128.35 (2C), 128.00, 123.45, 87.82, 81.56, 42.74, 12.80.

6-Fenilhexan-5-in-al (**103b**): **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Aceite amarillo. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 9.84 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.28 (cd, *J* = 4.3, 2.4 Hz, 3H), 2.65 (dt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.94 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ= 202.0, 131.6, 131.5, 128.3, 128.2, 127.8, 123.6, 88.7, 77.3, 742.8, 21.2, 18.8.

c) Formación de nitroestireno: En un matraz seco en baño de hielo se colocó nitrometano (0.79 mmol, 2.5 equiv.), el aldehído **103** correspondiente (0.32 mmol, 1.0 equiv.) y metanol (3.2 mL, 0.1 M). Una disolución de NaOH se preparó disolviendo (0.79 mmol, 2.5 equiv.) en 0.31 mL de agua y se enfrió. Luego se diluyó con 0.31 mL de hielo antes de ser añadida a la mezcla de reacción. La solución resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 2 horas. Una disolución de HCl 6 M (1.28 mL) con hielo se coloca en un vaso de precipitados de 50 mL y la mezcla de reacción se vierte gota a gota sobre esta disolución. A la reacción se le agregaron 5 mL de salmuera y se extrajo (3 x 5 mL) con AcOEt, se secó con Na₂SO₄ y el

disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con rotavapor sin elevar la temperatura del baño de agua a más de 40 °C.

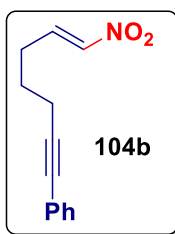
(*E*)-(6-Nitrohex-5-en-1-in-1-il)benceno (**104a**). **Purificación:** hexano/AcOEt 95:5.



Aceite amarillo claro (37 mg, 55% de rendimiento). **Rf:** 0.30 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.10 (dt, *J* = 13.4, 1.5 Hz, 1H), 2.78 – 2.59 (m, 3H), 2.59 – 2.50 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 140.5, 140.3, 131.6, 128.4, 128.1, 123.1, 86.9, 82.6, 27.7, 18.2. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 202 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):**

m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₂NO₂ 202.08680; encontrado 202.08611

(*E*)-(7-Nitrohept-6-en-1-in-1-il)benceno (**104b**). **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10.



Aceite amarillo (30.3 mg, 44% de rendimiento). **Rf:** 0.32 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.20 (m, 4H), 7.03 (dt, *J* = 13.4, 1.6 Hz, 1H), 2.57 – 2.34 (m, 4H), 1.86 – 1.77 (m, 2H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 141.7, 140.0, 131.6, 128.3, 127.9, 123.5, 88.2, 82.0, 27.5, 26.7, 18.9. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 216 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₄NO₂ 216.10245;

encontrado 216.10251.

3. Síntesis de β-cetoamidas (**92**)

3.1 Método general empleado para la obtención de β-cetoamidas

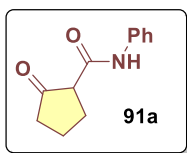


Recristalización de anilinas: En caso de ser sólida y presentar impurezas, se hizo reaccionar la anilina correspondiente disuelta en DCM con una disolución de HCl 10 % hasta formar el clorhidrato. Se procedió con filtración del sólido obtenido y es tratado con una disolución de NaOH 10% en un matraz Erlenmeyer hasta obtener un pH básico. Finalmente, la anilina purificada es aislada por extracción, secada con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con el rotavapor.

En un matraz de dos bocas seco se colocaron el β-cetoéster **108** (2.56 mmol, 1 equiv.) y la anilina recién destilada o recristalizada (2.5 mmol, 0.9 equiv.) disueltos en 13 mL de xileno (0.20 M). El matraz provisto de un refrigerante se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación con calentamiento a reflujo a 150 °C durante 24 horas. Una vez observada el consumo

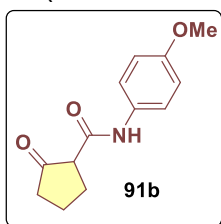
de materias primas por TLC se dejó enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con rotavapor y se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt, en la proporción indicada para cada producto.

2-Oxo-N-fenilciclopentano-1-carboxamida (**91a**). **Purificación:** hexano/AcOEt



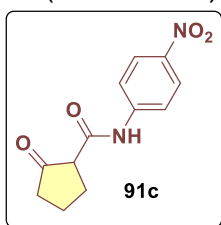
80:20. Sólido blanco aperlado (315 mg, 62%) **p.f.:** 108-110 °C. **Rf:** 0.25 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 8.76 (sa, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.50 -2.23 (m, 4H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.93 -1.77 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 217.1, 164.6, 137.8, 129.1, 124.4, 120.0, 54.8, 39.2, 25.8, 20.3. **MS-DART (positivo):** m/z (%) =204 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₄NO₂ 204.10245; encontrado 204.10154.

N-(4-Metoxifenil)-2-oxociclopentano-1-carboxamida (**91b**). **Purificación:**



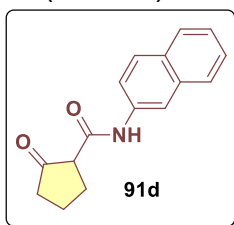
hexano/AcOEt 80:20. Sólido blanco aperlado (379 mg, 65%) **p.f.:** 125-126 °C. **Rf:** 0.20 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz):** δ = 8.65 (s, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 3H), 2.34 (ddd, J = 18.7, 9.7, 8.7 Hz, 1H), 2.10 (dddt, J = 12.8, 8.5, 6.7, 4.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 176 MHz):** δ = 217.1, 164.5, 156.4, 130.9, 121.6, 114.1, 55.5, 54.6, 39.1, 25.8, 20.3. **MS-DART (positivo):** m/z (%) =234 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₆NO₃ 234.11302; encontrado 234.11211.

N-(4-Nitrofenil)-2-oxociclopentano-1-carboxamida (**91c**). **Purificación:**



hexano/AcOEt 80:20. Sólido amarillo (328 mg, 53%) **p.f.:** 152-153 °C. **Rf:** 0.20 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz):** δ = 9.22 (s, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 3.23 (ddd, J = 10.1, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 2.56 – 2.34 (m, 4H), 2.14 (tdd, J = 12.5, 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 176 MHz):** δ = 216.6, 165.1, 143.5, 125.1, 119.3, 113.4, 54.9, 39.1, 25.5, 20.1. **MS-DART (positivo):** m/z (%) =249 (55) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₃N₂O₄ 249.08753; encontrado 249.08633.

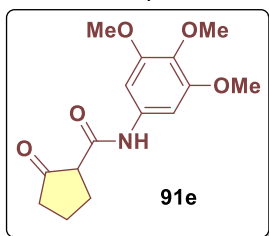
N-(2-Naftil)-2-oxociclopentano-1-carboxamida (**91d**). **Purificación:** hexano/AcOEt



80:20. Sólido café (278 mg, 44%) **p.f.:** 155-156 °C. **Rf:** 0.39 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 9.00 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 3H), 7.56 – 7.31 (m, 3H), 3.18 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.53 – 2.20 (m, 4H), 2.08 (dddt, J = 12.6, 8.4, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 1.94 – 1.76 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 216.8, 165.1, 135.4, 133.9, 130.7, 128.8, 127.8, 127.6, 126.5, 125.0, 120.0, 116.7, 55.0, 39.1, 25.9, 20.4. **MS-DART (positivo):** m/z

(%) = 254 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₆NO₂ 254.11810; encontrado 254.11769.

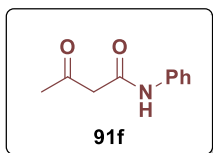
2-Oxo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)ciclopentano-1-carboxamida (**91e**). **Purificación:**



hexano/AcOEt 65:35. Sólido blanco (218 mg, 36%) **p.f.:** 170-172 °C. **Rf:** 0.42 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz):** δ = 8.71 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.14 (td, *J* = 9.3, 1.3 Hz, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 2.32 (ddd, *J* = 18.8, 9.8, 8.7 Hz, 1H), 2.09 (dddd, *J* = 12.8, 8.4, 6.4, 4.2 Hz, 1H), 1.85 (dddd, *J* = 12.9, 9.7, 8.2, 5.9 Hz, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 176 MHz):** δ = 216.9, 166.8, 164.69,

159.4, 153.4, 153.3, 60.9, 56.1, 54.8, 39.0, 25.7, 20.2. **MS-DART (positivo):** m/z (%) = 294 (100) [M+H]⁺.

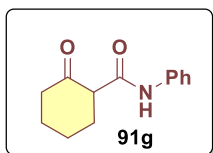
3-Oxo-N-fenilbutanamida (**91f**). **Purificación:** hexano/AcOEt 80:20. Sólido blanco



(217 mg, 49%) **p.f.:** 70-72 °C. **Rf:** 0.6 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 9.16 (sa, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 176 MHz):** δ = 205.2, 163.8, 137.6, 129.1, 124.7, 120.3, 50.0, 31.3. **MS-DART (positivo):** m/z (%) =

178 (100) [M+H]⁺.

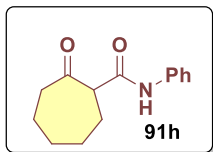
2-Oxo-N-fenilciclohexano-1-carboxamida (**91g**). **Purificación:** hexano/AcOEt



80:20. Sólido amarillo pálido (147 mg, 27%) **p.f.:** 99-100 °C. **Rf:** 0.52 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ 9.30 (s, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 7.01 (m, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 1H), 2.57 – 2.37 (m, 2H), 2.08 – 1.84 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 4H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 211.4, 167.3,

137.8, 129.0, 124.5, 120.3, 55.8, 42.5, 32.1, 27.6, 24.6. **MS-DART (positivo):** m/z (%) = 218 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₆NO₂ 218.11810; encontrado 218.11786.

2-Oxo-N-fenilcicloheptano-1-carboxamida (**91h**). **Purificación:** hexano/AcOEt

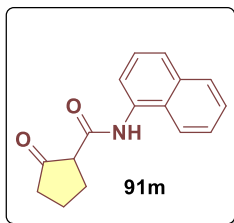


80:20. Sólido blanco (428 mg, 74%) **p.f.:** 95-97 °C. **Rf:** 0.55 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 8.88 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 2.04 – 1.83 (m, 4H), 1.74 – 1.53 (m, 1H), 1.53 – 1.35

(m, 2H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 213.5, 167.0, 137.8, 129.0, 124.4, 120.1, 59.6, 43.8, 29.4, 29.1, 28.4, 24.3. **MS-DART (positivo):** m/z (%) = 232 (100) [M+H]⁺.

EMAR (DART/TOF): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₈NO₂ 232.13375; encontrado 232.13271.

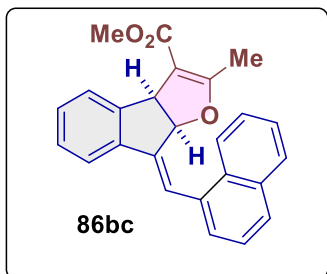
N-(1-Naftil)-2-oxociclopentano-1-carboxamida (**91m**). **Purificación:** hexano/AcOEt 80:20. Sólido café (278 mg, 44%) **p.f.:** 155-156 °C. **Rf:** 0.36 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 9.39 (s, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.86 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.40 (m, 4H), 3.32 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.30 (m, 4H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 217.8, 165.0, 134.2, 132.5, 128.8, 126.5, 126.1, 125.8, 125.3, 120.8, 119.4, 55.0, 39.2, 25.8, 20.3. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 254 (100) [M+H]⁺.



4. Reacción en cascada Michael/Conia-eno/S_N2

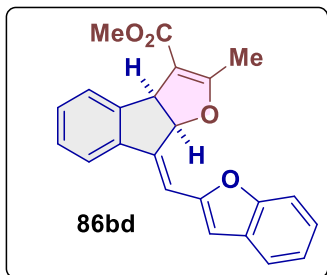
En un vial de 2 mL se colocaron el 2-alquiniil-β-nitroestireno **84** (0.20 mmol, 1.0 equiv.), el compuesto 1,3- dicarbonílico (0.40 mmol, 2.0 equiv.), K₂CO₃ (0.60 mmol, 3.0 equiv.) y DMSO (2.0 mL, 0.1 M). Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, la reacción se trató con una solución saturada de NH₄Cl, y se extrajó con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt, en la proporción que se indica para cada producto.

(*Z*)-2-Metil-8-(naftalen-1-ilmetilen)-3a,8a-dihidro-8*H*-indano[2,1-*b*]furan-3-



carboxilato de metilo (**86bc**). A partir del electrófilo **84c** y acetoacetato de etilo. **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Sólido amarillo (38 mg, 52% de rendimiento). **p.f.:** 161-163 °C **Rf:** 0.3 (hexano/AcOEt 90:10). **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 8.13–8.07 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.93–7.83 (m, 3H), 7.79–7.73 (m, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.60–7.49 (m, 3H), 7.34 (pd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.24 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 169.7, 166.7, 146.2, 141.7, 139.6, 133.7, 133.2, 132.1, 129.6, 128.8, 128.7, 128.0, 127.2, 126.4, 126.2, 126.1, 125.8, 124.5, 124.0, 120.9, 105.8, 86.7, 51.1, 50.9, 14.9. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 369 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₁O₃ 369.1491; encontrado 369.1503.

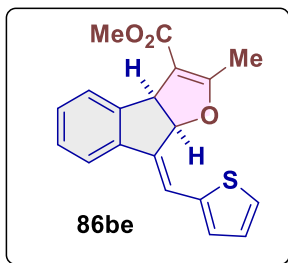
(*Z*)-2-Metil-8-(benzofuran-1-ilmetileno)-3a,8a-dihidro-8*H*-indano[2,1-*b*]furan-3-



carboxilato de metilo (**86bd**). A partir del electrófilo **84d** y acetoacetato de etilo. **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Sólido amarillo (38 mg, 53% de rendimiento). **p.f.:** 159-161 °C **Rf:** 0.3 (hexano/AcOEt 90:10). **¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 7.70–7.65 (m, 1H), 7.62–7.57 (m, 2H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.33–7.27 (m, 3H), 7.26–7.20 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.23 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.21 (d, *J* =

1.1 Hz, 3H). **¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 169.6, 166.5, 155.4, 154.1, 147.1, 141.4, 138.9, 129.9, 129.2, 128.1, 126.3, 125.0, 123.2, 121.2, 120.8, 113.0, 111.3, 107.3, 105.5, 86.2, 51.1, 51.0, 14.9. **MS-DART (positivo):** m/z (%) = 359 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₁₉O₄ 359.1283; encontrado 359.1295.

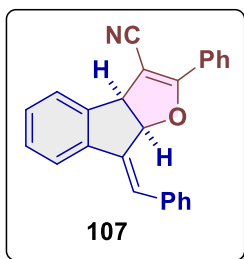
(Z)-2-Metil-8-(tiofen-1-ilmetileno)-3a,8a-dihidro-8H-indano[2,1-b]furan-3-carboxilato



de metilo (**86be**). A partir del electrófilo **84e** y acetoacetato de etilo. **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Sólido amarillo (48 mg, 74% de rendimiento). **p.f.:** 124 - 126 °C **Rf:** 0.3 (hexano/AcOEt 90:10). **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 7.67–7.61 (m, 1H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s,

3H), 2.20 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 169.4, 166.5, 146.1, 140.0, 139.2, 138.0, 129.1, 128.3, 127.9, 126.9, 126.1, 120.2, 118.0, 105.4, 85.8, 51.2, 51.0, 29.7, 14.7. **MS-DART (positivo):** m/z (%) = 325 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₇O₃S 325.0898; encontrado 325.0901.

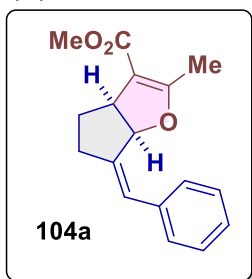
(3a*S*,8a*R*)-8-((Z)-benciliden)-2-fenil-3a,8a-dihidro-8H-indano[2,1-b]furan-3-



carbonitrilo. (**107**). A partir del electrófilo **84a** y benzoilacetoneitrilo. **Purificación:** hexano/AcOEt 80:10. Sólido naranja (27 mg, 39 % de rendimiento). **p.f.:** 195-198 °C **Rf:** 0.36 (hexano/AcOEt 80:20). **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 7.93 (dt, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.33 (m, 8H), 7.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 166.8, 143.3, 139.5,

138.7, 135.9, 131.5, 129.6, 128.9, 128.8, 128.6, 128.6, 128.2, 127.8, 127.3, 127.2, 124.7, 120.9, 117.6, 86.4, 83.4, 52.4 **MS-DART (positivo):** m/z (%) = 348 (100) [M+H]⁺.

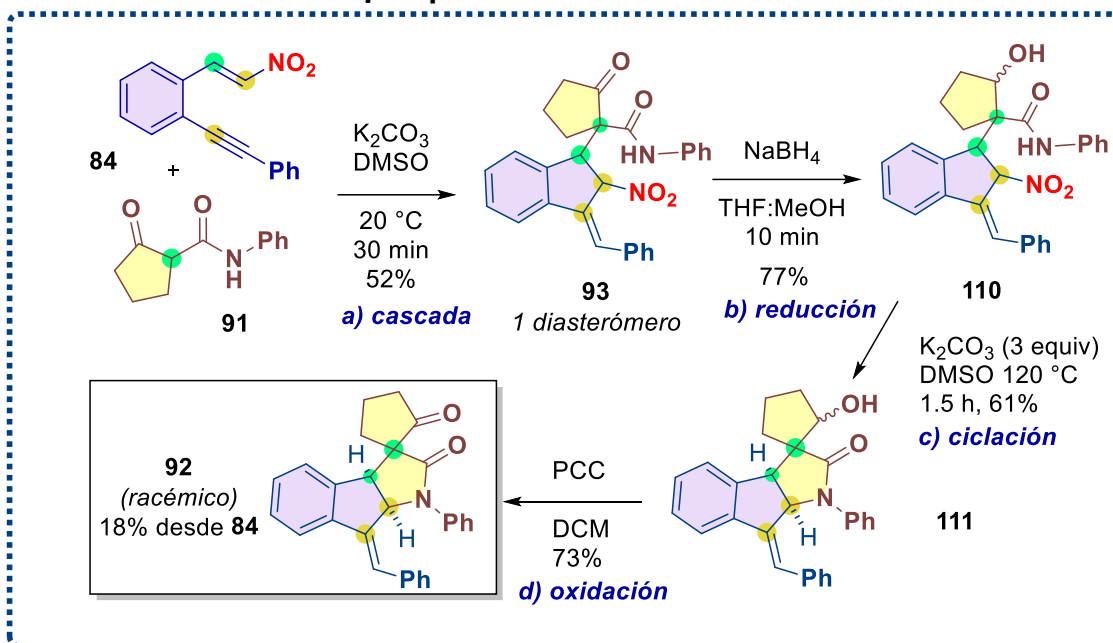
(Z)-Benciliden-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxabicyclo[3.3.0]2-octeno (**105a**). A partir



del electrófilo **104a** y acetoacetato de etilo. **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Aceite amarillo (38 mg, 53% de rendimiento). **p.f.:** 159-161 °C **Rf:** 0.3 (hexano/AcOEt 90:10). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 4.46 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 3.32 (tt, *J* = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.06 (dtd, *J* = 15.0, 7.5, 3.2 Hz, 1H), 1.80 – 1.61 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75**

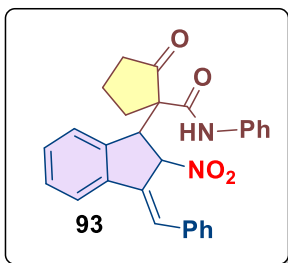
MHz): δ = 169.65, 166.51, 131.58, 128.30, 127.72, 123.90, 105.75, 89.59, 81.07, 75.66, 50.83, 41.94, 32.58, 17.05, 14.41. **MS-DART (positivo):** m/z (%) = 271 (100) [M+H]⁺.

5. Síntesis racémica de γ -espirolactamas fusionadas a indanos



a) Cascada: Se utilizó el procedimiento descrito en 4. **Reacción en cascada Michael/Conia-eno/S_N2** empleando como electrófilo el compuesto **84a** (1.0 equiv.) y la β -cetoamida **91a** (2.0 equiv.) con K₂CO₃ (3.0 equiv.) en DMSO (1.0 M).

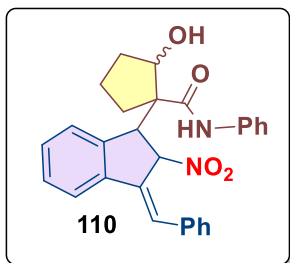
1-(Fenilcarbamoil)-1-(3-benciliden-2-nitro-1-indanil)-2-ciclopentanona (**93**). A partir del electrófilo **84a** y la β -cetoamida **91a**. **Purificación:**



hexano/AcOEt 90:10. Sólido naranja (47 mg, 52% de rendimiento). **Rf:** 0.38 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 8.62 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 10H), 7.24 – 7.08 (m, 3H), 5.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.64 – 2.35 (m, 3H), 2.11 – 1.92 (m, 2H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 220.5, 164.8, 142.0, 139.3, 137.1, 135.0, 134.1, 129.6, 129.6, 129.3, 129.2, 129.2, 128.9, 128.8, 125.4, 125.3, 121.1, 120.9, 88.2, 66.0, 56.8, 40.4, 26.2, 19.7.

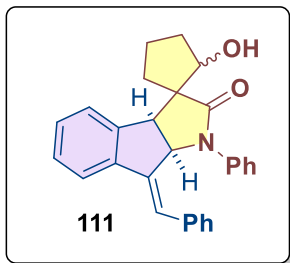
b) Reducción: En un vial seco de 4 mL se disolvió 90 mg del compuesto nitro alílico **93** (0.2 mmol, 1.0 equiv.) en 1 mL de una mezcla 1:1 de THF y MeOH (0.20 M). La reacción se enfrió a 0 °C y se colocó en agitación antes de adicionar lentamente en pequeñas porciones 38 mg NaBH₄ (0.4 mmol, 2.0 equiv.). Tras completar la adición de NaBH₄, la reacción se dejó en agitación por otros 10 minutos hasta dejar de observar desprendimiento de gas. La reacción fue tratada con 2 mL de HCl 1M, extraída con AcOEt (3 x 2 mL), secada con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida en rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 80:20.

(*Z*)-1-(3-Benciliden-2-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-hidroxi-*N*-fenilciclopentano-1-carboxamida (**110**). **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Sólido amarillo pálido (70 mg, 77% de rendimiento). **Rf:** 0.30 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (ddd, *J* = 12.6, 7.9, 6.2 Hz, 4H), 7.20 – 7.12 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.89 – 6.75 (m, 2H), 6.17 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.32 (dt, *J* = 13.3, 9.3 Hz, 1H), 2.15 (ddt, *J* = 13.7, 10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.63 (m, 2H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 170.4, 142.3, 141.4, 137.0, 135.3, 134.2, 129.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.5, 125.4, 124.6, 121.4, 120.0, 89.5, 76.1, 63.1, 53.8, 32.7, 32.1, 21.4.



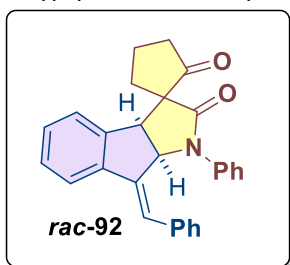
c) Ciclación: En un vial seco de 4 mL seco se disolvió el producto reducido **110** (0.15 mmol, 1.0 equiv.) en 1.5 mL de DMSO (0.1 M), se selló el vial y se dejó en agitación a 120 °C durante 1.5 horas. La reacción se trató con una disolución saturada de NH₄Cl, y se aisló por extracción con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 65:35.

8'-((*Z*-Benciliden)-2-hidroxi-1'-fenil-1',3*a'*,8',8*a'*-tetrahidro-2'*H*-espiro[ciclopentano-1,3'-indano[2,1-*b*]pirrol]-2'-ona (**111**). **Purificación:** hexano/AcOEt 65:25. Sólido café (37 mg, 61% de rendimiento). **Rf:** 0.22 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.38 (dt, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 5H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.91 – 6.78 (m, 4H), 5.79 (dd, *J* = 5.8, 1.3 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.32 – 2.09 (m, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 2H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 176.8, 142.8, 141.4, 140.0, 137.1, 136.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.4, 127.3, 126.8, 126.0, 121.0, 79.8, 62.8, 59.1, 46.1, 32.5, 28.0, 20.1. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 408 (100) [M+H]⁺.



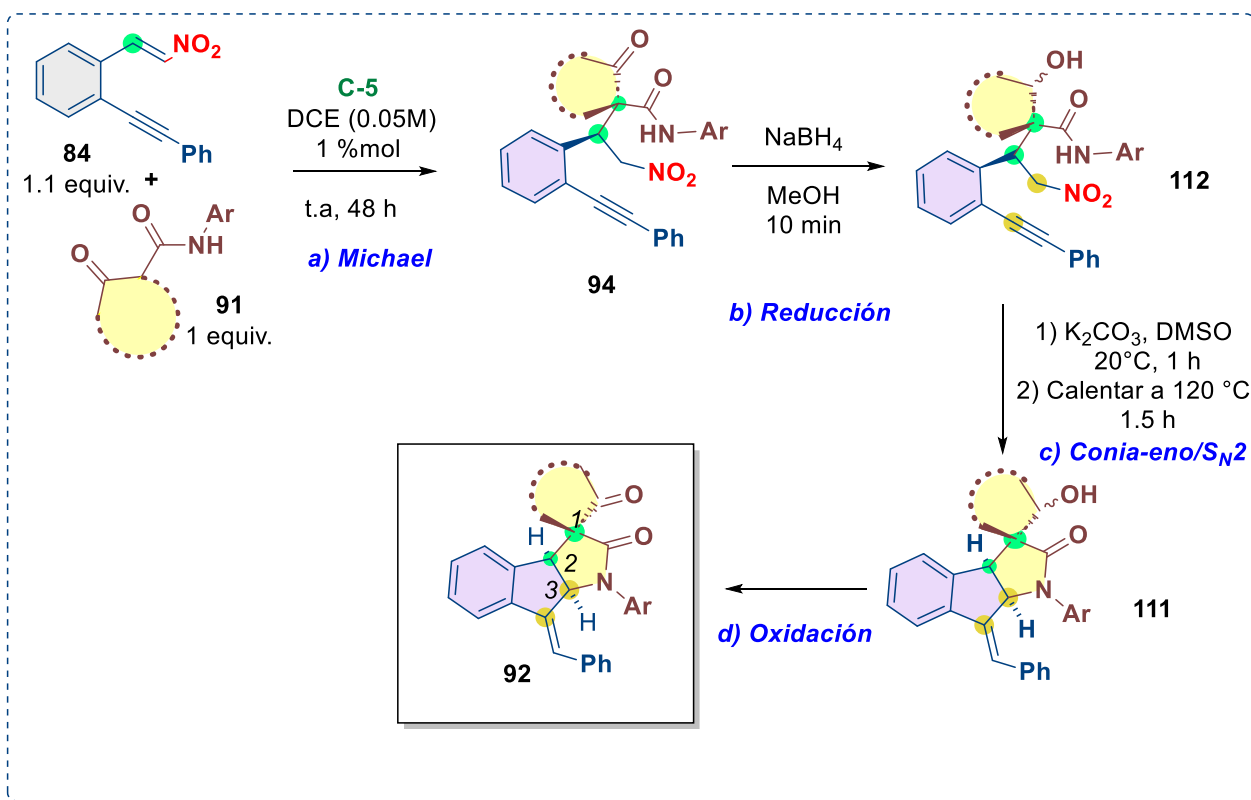
d) Oxidación: En un vial seco de 4 mL se disolvió el producto ciclado **111** (0.09 mmol mg, 1.0 equiv) en 0.20 mL de DCM (0.45 M), se añadió PCC (0.099 mmol, 1.1 equiv) y se dejó en agitación por aproximadamente 7 horas. La reacción se filtró sobre celita utilizando DCM para raspar y limpiar las paredes del vial. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 80:20.

8'-((Z)-Benciliden)-1'-fenil-1',3a',8',8a'-tetrahydro-2'H-espiro[ciclopentano-1,3'-



indeno[2,1-*b*]pirrol]-2,2'-diona (**rac-92**). A partir del electrófilo **84a** y la β-cetoamida **91a**. **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Sólido amarillo (27 mg, 73% de rendimiento). **p.f.:** 218-220 °C **Rf:** 0.28 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 3H), 7.15 – 7.02 (m, 6H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (m, 4H), 5.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 2.13 (dd, *J* = 9.4, 3.9 Hz, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 216.8, 171.2, 141.3, 141.1, 139.0, 136.6, 136.1, 131.6, 128.7, 128.5, 128.2, 128.2, 128.1, 127.7, 127.0, 126.8, 126.7, 121.2, 63.1, 62.9, 48.5, 37.7, 30.0, 20.2. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 406 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₄NO₂ 406.18070; encontrado 406.17975.

6. Síntesis enantioselectiva de γ-espirolactamas fusionadas a indanos



Los productos finales del tipo **92** se purificaron y caracterizaron hasta la etapa final (después del paso **d**) de la ruta descrita.

a) Adición de Michael: En un vial seco de 20 mL se adicionaron el electrófilo de tipo **84** (0.33 mmol, 1.1 equiv.), la β-cetoamida de tipo **91** (0.3 mmol, 1.0 equiv.)

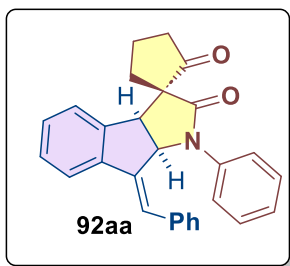
y 1.8 mg del catalizador **C5** (0.003 mmol, 1 mol%) en 6 mL de DCE (0.05 M), se cerró el vial y se dejó en agitación durante 48 horas. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con rotavapor en el mismo vial de 20 mL y se prosiguió al siguiente paso sin purificación.

b) Reducción: Disolviendo el crudo de la adición de Michael sin purificar en 1.6 mL de metanol (0.20 M), se siguió el protocolo **b) Reducción** de la sección **5**, añadiendo 25 mg de NaBH₄ (0.66 mmol, 2.2 equiv.). La reacción fue tratada con 3 mL de HCl 1M, extraída con AcOEt (3 x 3 mL), secada con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con rotavapor. Se prosiguió al siguiente paso sin purificación.

c) Conia-eno/S_N2: El crudo de la reacción anterior se transfirió en un vial de 7 mL seco y se adicionaron 3.3 mL de DMSO para disolverlo. A esta disolución se le añadieron 137 mg de K₂CO₃ (0.99 mmol, 3 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante 1 hora para formar el compuesto **110**. Transcurrido este tiempo la reacción se llevó a un calentamiento de 120 °C durante 1.5 horas para formar el compuesto **111**. La reacción se trató con una disolución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con rotavapor. El crudo se percoló en 2 g de sílice con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 65:35 para eliminar el remanente de DMSO antes de pasar a la etapa final.

d) Oxidación: Disolviendo el crudo percolado del paso anterior en 0.7 mL de DCM (0.45 M), se siguió el protocolo **d) Oxidación** de la sección **5**, añadiendo 78 mg de PCC (0.36 mmol, 1.1 equiv.) y dejando agitar toda una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró sobre celita utilizando DCM para raspar y limpiar las paredes del vial. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt indicado para cada caso.

(1*R*,3*a'**S*,8*a'**R*)-8'-((*Z*)-Benciliden)-1'-fenil-1',3*a'*,8',8*a'*-tetrahidro-2'*H*-

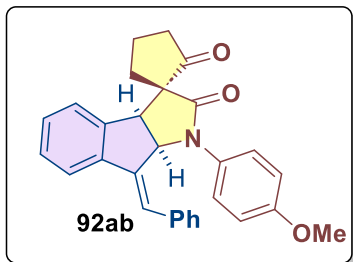


espiro[ciclopentano-1,3'-indeno[2,1-*b*]pirrol]-2,2'-diona (**92aa**). A partir del electrófilo **84a** y la β-cetoamida **91a**.

Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Sólido blanco (32 mg, 26% de rendimiento). **p.f.:** 218-220 °C **Rf:** 0.28 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 3H), 7.15 – 7.02 (m, 6H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (m, 4H), 5.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 2.13 (dd, *J* = 9.4, 3.9 Hz, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 216.85, 171.21, 141.33, 141.06, 139.05, 136.63, 136.08, 131.64, 128.70, 128.51, 128.25, 128.21, 128.12, 127.66, 127.05, 126.83, 126.74, 121.15, 63.14, 62.86, 48.47, 37.66, 29.99, 20.16. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 406 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₄NO₂ 406.18070; encontrado 406.17975. **HPLC:** (Chiralpak IA, hexano/2-propanol 80:20, 1 mL/min, 210 nm). *t_R* (Diast. May, enant. May) = 14.9 min, *t_R* (Diast.

May, enant. minor.) = 9.9 min, 93 % ee. t_R (Diast. minor., enant. May) = 10.9 min, t_R (Diast. minor., enant. minor) = 12.5 min, *r.d.* 96:4. $[\alpha]_D^{25}$ -17.7° ((0.13), MeOH).

(1*R*,3*a'**S*,8*a'**R*)-8'-((*Z*)-Benciliden)-1'-(4-metoxifenil)-1',3*a'*,8',8*a'*-tetrahidro-2'*H*-



espiro[ciclopentano-1,3'-indeno[2,1-*b*]pirrol]-2,2'-diona (92ab). A partir del electrófilo 84a y β-cetoamida 91b.

Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Sólido blanco aperlado (39 mg, 30% de rendimiento). **p.f.:** 160-162 °C

Rf: 0.25 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 500**

MHz): δ = 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.42 (dq, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.31 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H),

7.13 – 7.07 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.90

(m, 2H), 6.82 – 6.73 (m, 2H), 6.59 – 6.51 (m, 2H), 5.93 (dd, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 1H),

3.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.64 – 2.26 (m, 5H), 2.19 – 2.03 (m, 1H). **RMN**

¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ = 216.9, 171.4, 158.9, 141.3, 141.2, 139.1, 136.2, 129.4,

129.3, 128.7, 128.4, 128.1, 128.1, 127.0, 126.8, 126.5, 121.1, 114.0, 63.1, 62.9,

55.3, 48.3, 37.7, 29.9, 20.1. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 436 (100) [M+H]⁺.

EMAR (DART/TOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₆NO₃ 436.19127; encontrado

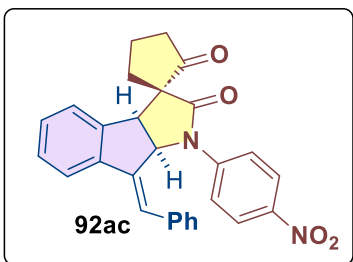
436.18925. **HPLC:** (Chiralpak IA, hexano/2-propanol 80:20, 1 mL/min, 210 nm). t_R

(Diast. May, enant. May) = 18.4 min, t_R (Diast. May, enant. minor.) = 40.2 min, 92%

ee. t_R (Diast. minor., enant. May) = 17.3 min, t_R (Diast. minor., enant. minor) = 23.9

min, *r.d.* 94:6. $[\alpha]_D^{25}$ -4.7° ((0.17), DCM).

(1*R*,3*a'**S*,8*a'**R*)-8'-((*Z*)-Benciliden)-1'-(4-nitrofenil)-1',3*a'*,8',8*a'*-tetrahidro-2'*H*-



espiro[ciclopentano-1,3'-indeno[2,1-*b*]pirrol]-2,2'-diona (92ac). A partir del electrófilo y la β-cetoamida.

Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Sólido blanco aperlado (39 mg, 29% de rendimiento). **p.f.:** 97-99 °C

Rf: 0.25 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 700**

MHz): δ = 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.26 –

7.22 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 6.6 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H),

7.00 – 6.97 (m, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 6.23 (dd, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* =

5.6 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 5H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz):**

δ = 216.2, 170.7, 146.2, 142.6, 140.8, 140.6, 138.9, 136.4, 129.0, 128.7, 128.5,

128.2, 128.1, 127.5, 126.8, 126.2, 123.6, 121.2, 63.3, 61.8, 48.1, 37.6, 29.7, 20.1.

MS-DART (positivo): *m/z* (%) = 451 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺

calculado para C₂₈H₂₃N₂O₄ 451.16578; encontrado 451.16360. **HPLC:** (Chiralpak

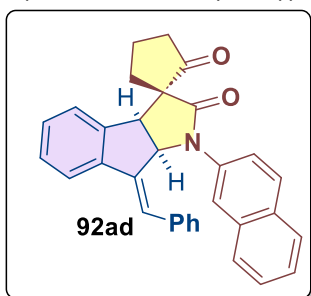
IA, hexano/2-propanol 80:20, 1 mL/min, 210 nm) t_R (Diast. May, enant. May) = 19.9

min, t_R (Diast. May, enant. minor.) = 37.5 min, 64% ee. t_R (Diast. minor., enant. May)

= 17.0 min, t_R (Diast. minor., enant. minor) = 43.5 min, *r.d.* 83:17. $[\alpha]_D^{25}$ -35.8° ((0.24),

DCM).

(1*R*,3*a'**S*,8*a'**R*)-8'-((*Z*)-Benciliden)-1'-(4-naftalen-2-il)-1',3*a'*,8',8*a'*-tetrahidro-2'*H*-

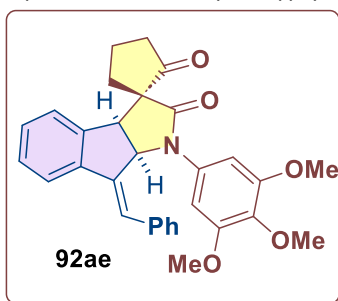


espiro[ciclopentano-1,3'-indeno[2,1-*b*]pirrol]-2,2'-diona (**92ad**). A partir del electrófilo **84a** y la β-cetoamida **91d**.

Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Sólido blanco aperlado (49 mg, 36% de rendimiento). **p.f.:** 123-125 °C **Rf:** 0.26 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz):** δ = 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 5H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.89 – 6.87 (m, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 6.13

(dd, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.68 – 2.34 (m, 5H), 2.22 – 2.00 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz):** δ = 216.9, 171.2, 141.2, 139.1, 136.1, 134.0, 133.2, 132.5, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.4, 127.2, 126.9, 126.9, 126.5, 126.1, 125.9, 125.7, 121.2, 63.2, 62.6, 48.3, 37.7, 30.0, 20.2. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 456 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado C₃₂H₂₆NO₂ para 456.19635; encontrado 456.19683. **HPLC:** (Chiralpak IA, hexano/2-propanol 80:20, 1 mL/min, 210 nm) *t_R* (Diast. May, enant. May) = 14.9 min, *t_R* (Diast. May, enant. minor.) = 21.8 min, 78% ee. *t_R* (Diast. minor., enant. May) = 16.4 min, *t_R* (Diast. minor., enant. minor) = 26.2 min, *r.d.* 97:3. **[α]_D²⁵** -15.5° ((0.11), DCM).

(1*R*,3*a'**S*,8*a'**R*)-8'-((*Z*)-Benciliden)-1'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',3*a'*,8',8*a'*-tetrahidro-

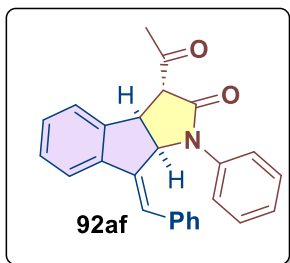


2'*H*-espiro[ciclopentano-1,3'-indeno[2,1-*b*]pirrol]-2,2'-diona (**92ae**). A partir del electrófilo **84a** y la β-cetoamida **91e**.

Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Sólido blanco aperlado (28 mg, 19% de rendimiento). **p.f.:** 95-97 °C **Rf:** 0.20 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz):** δ = 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.38 (tt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.96 (dd, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H),

3.73 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 2.65 – 2.41 (m, 5H), 2.15 (ddt, *J* = 13.7, 8.9, 3.4 Hz, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz):** δ = 217.0, 171.0, 153.1, 141.2, 141.0, 139.1, 137.5, 136.2, 132.1, 128.8, 128.6, 128.1, 128.0, 127.0, 127.0, 126.4, 120.9, 105.8, 63.1, 62.8, 60.6, 55.9, 48.2, 37.7, 29.9, 20.1. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 496 (75) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₀NO₅ 496.21240; encontrado 496.21257. **HPLC:** (Chiralpak IA, hexano/2-propanol 80:20, 1 mL/min, 210 nm) *t_R* (Diast. May, enant. May) = 10.0 min, *t_R* (Diast. May, enant. minor.) = 29.4 min, 96% ee. *t_R* (Diast. minor., enant. May) = 11.3 min, *t_R* (Diast. minor., enant. minor) = 13.8 min, *r.d.* 95:5. **[α]_D²⁵** -44.0° ((0.1), DCM).

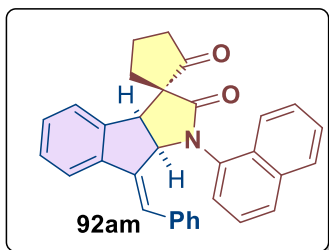
(3*R*,3*aR*,8*aR*)-3-Acetil-8-((*Z*)-benciliden)-1-fenil-3,3*a*,8,8*a*-tetrahidroindano[2,1-



b]pirrol-2(1*H*)-ona (**92af**). A partir del electrófilo **84a** y la β -cetoamida **91f**. **Purificación:** hexano/AcOEt 90:10. Sólido blanco aperlado (32 mg, 32% de rendimiento). **p.f.:** 76-78 °C **Rf:** 0.28 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz):** δ = 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 7H), 6.91 – 6.88 (m, 2H), 6.81 – 6.78 (m, 2H), 5.80 (dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.39 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 175 MHz):**

δ = 203.2, 168.5, 143.6, 140.3, 139.4, 136.1, 129.3, 128.8, 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.1, 126.9, 124.8, 121.0, 64.4, 63.2, 43.7, 29.9. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 232 (100) [M+H]⁺. **EMAR (DART/TOF):** *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₂NO₂ 380.16505; encontrado 380.16353. **HPLC:** (Chiralpak IA, hexano/2-propanol 80:20, 1 mL/min, 220 nm) *t_R* (Diast. May, enant. May) = 16.3 min, *t_R* (Diast. May, enant. minor.) = 11.9 min, 97% ee. *t_R* (Diast. minor., enant. May) = 12.0 min, *t_R* (Diast. minor., enant. minor) = 12.0 min, *r.d.* 93:7. **[α]_D²⁵** -26.5° ((0.26), DCM).

(1*R*,3*a'S*,8*a'R*)-8-((*Z*)-Benciliden)-1'-(4-naftalen-1-il)-1',3*a'*,8',8*a'*-tetrahidro-2'*H*-

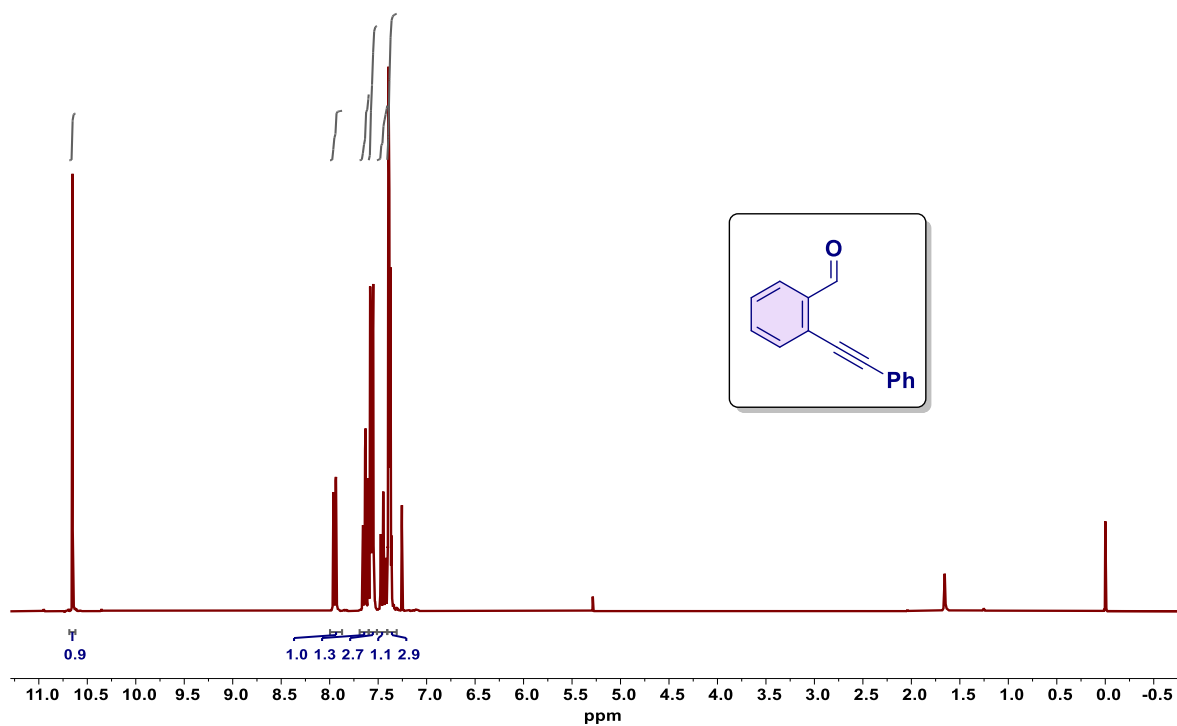


espino[ciclopentano-1,3'-indeno[2,1-*b*]pirrol]-2,2'-diona (**92ad**). A partir del electrófilo **84a** y la β -cetoamida **91m**.

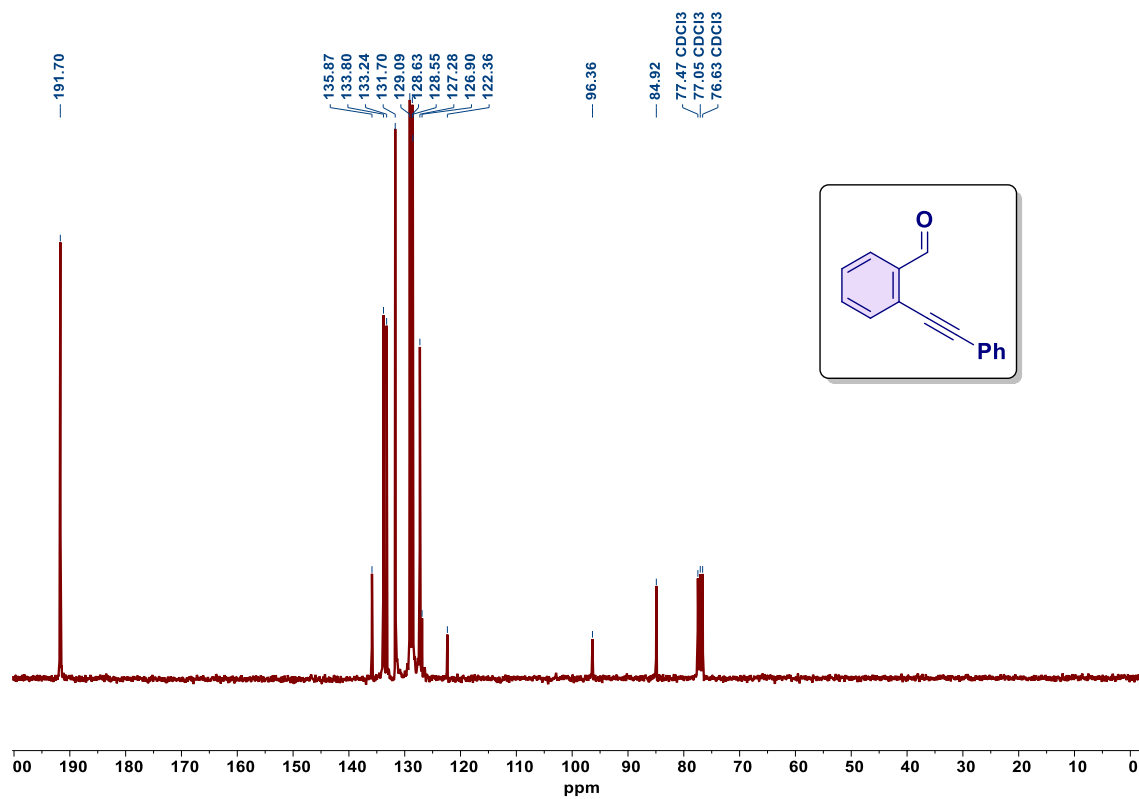
Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Sólido blanco aperlado (49 mg, 36% de rendimiento). **Rf:** 0.26 (hexano/AcOEt 75:25). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) reportado para dos diastereómeros:** δ = 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.50 (m, 5H), 7.50 – 7.37 (m, 4H), 7.34 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.14 – 6.87

(m, 3H), 6.71 – 6.58 (m, 2H), 6.58 – 6.45 (m, 3H), 6.17 (ddd, *J* = 8.9, 5.6, 1.3 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.77 – 2.43 (m, 5H), 2.17 (m, 1H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) reportado para dos diastereómeros:** δ = 217.9, 171.4, 141.6, 141.2, 139.0, 134.8, 134.4, 134.0, 132.2, 131.0, 129.2, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 127.1, 127.1, 126.7, 126.6, 126.4, 126.0, 125.9, 125.8, 125.5, 124.9, 123.6, 122.2, 121.3, 121.2, 63.3, 63.2, 62.6, 48.9, 48.4, 38.1, 37.8, 31.7, 30.2, 22.8, 20.4, 20.3, 14.2. **MS-DART (positivo):** *m/z* (%) = 456 (100) [M+H]⁺. **HPLC:** (Chiralpak IA, hexano/2-propanol 80:20, 1 mL/min, 210 nm) *t_R* (Diast. May, enant. May) = 23.0 min, *t_R* (Diast. May, enant. minor.) = 23.0 min, 90% ee. *t_R* (Diast. minor., enant. May) = 17.2 min, *t_R* (Diast. minor., enant. minor) = 26 min, *r.d.* 83:17 **[α]_D²⁵** 5.4° ((0.131), Metanol).

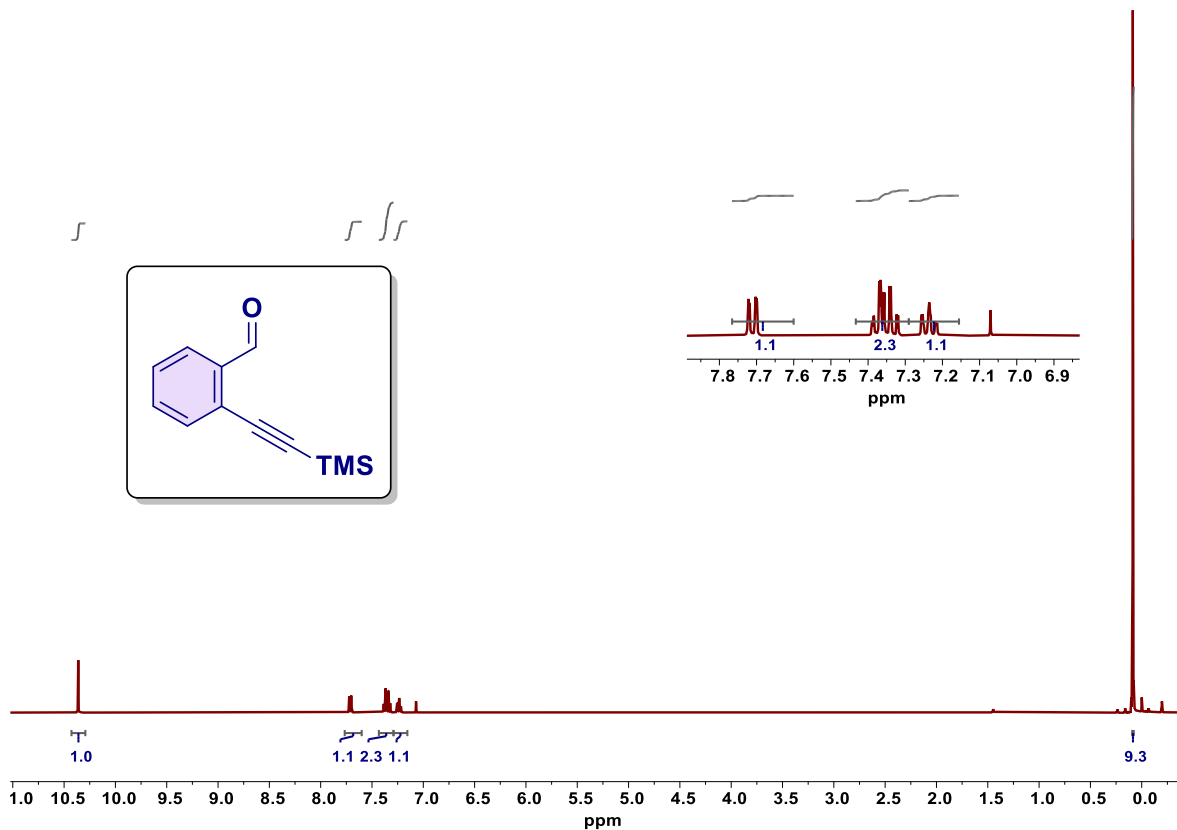
Anexos



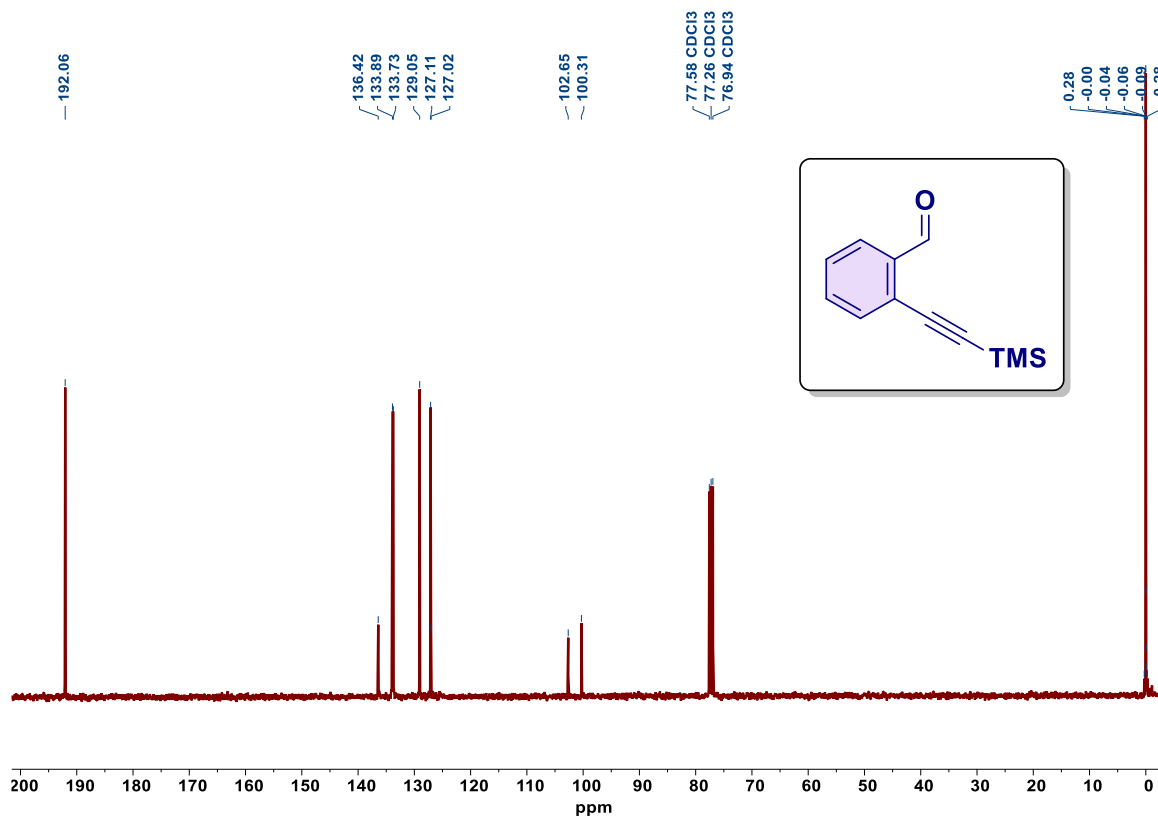
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)



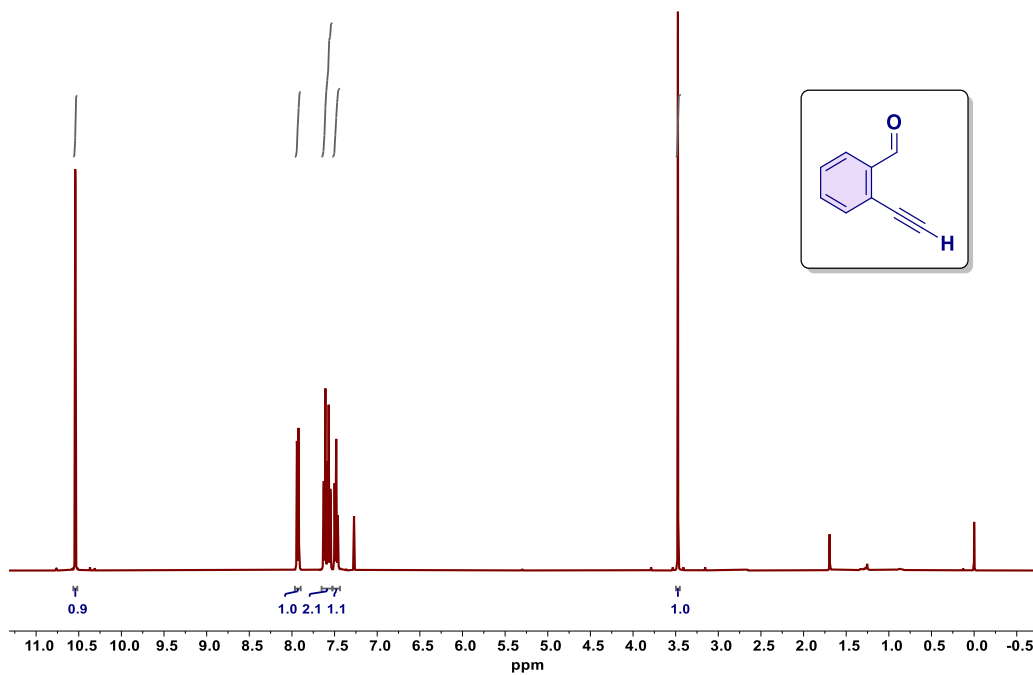
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)



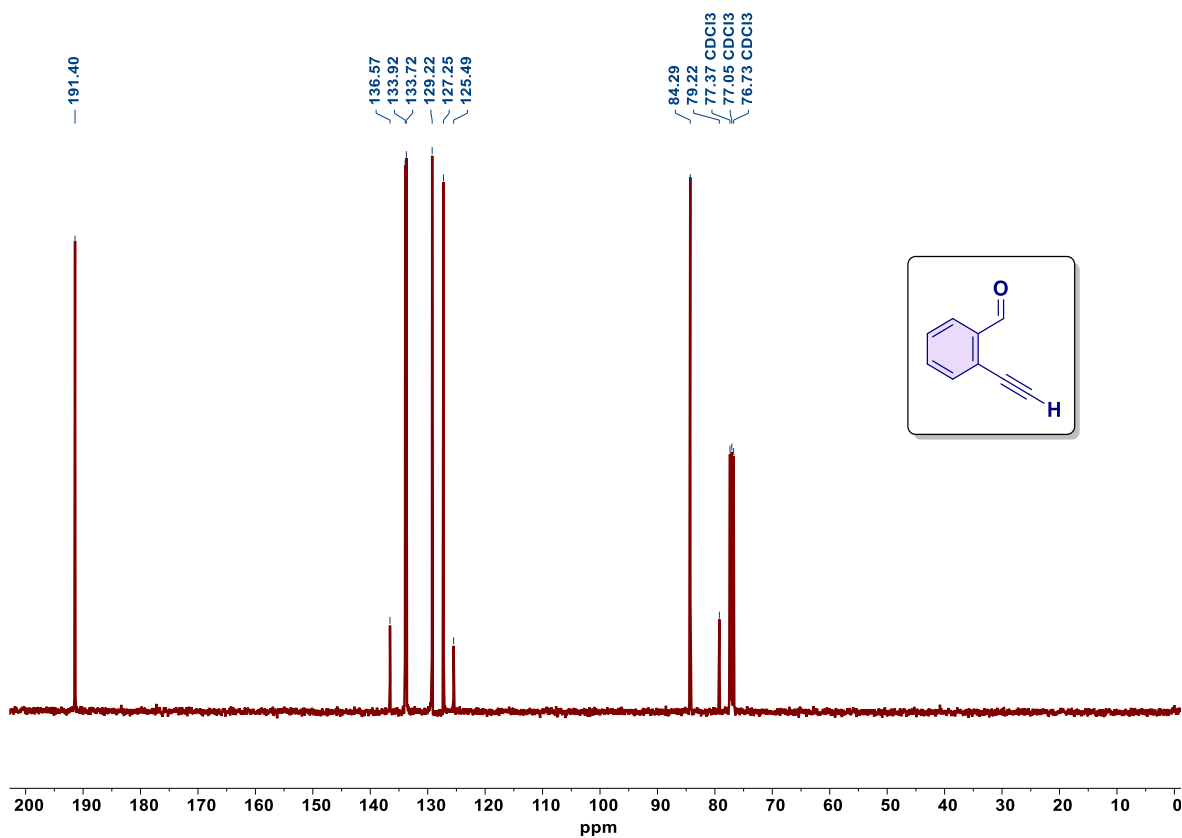
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)



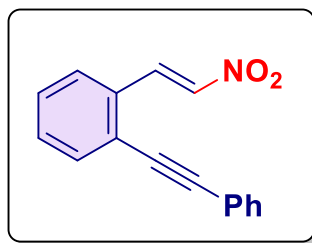
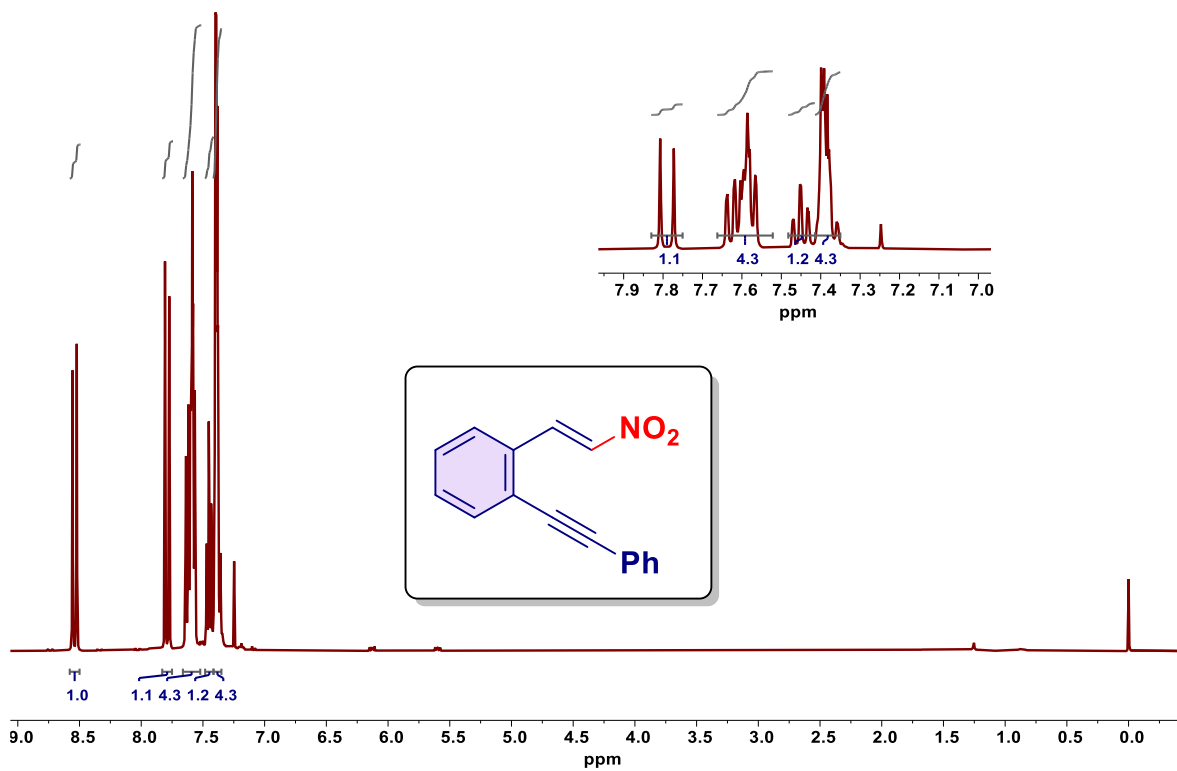
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)



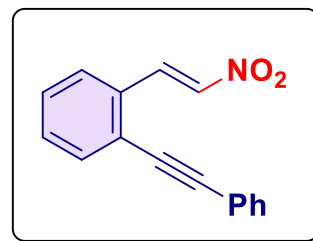
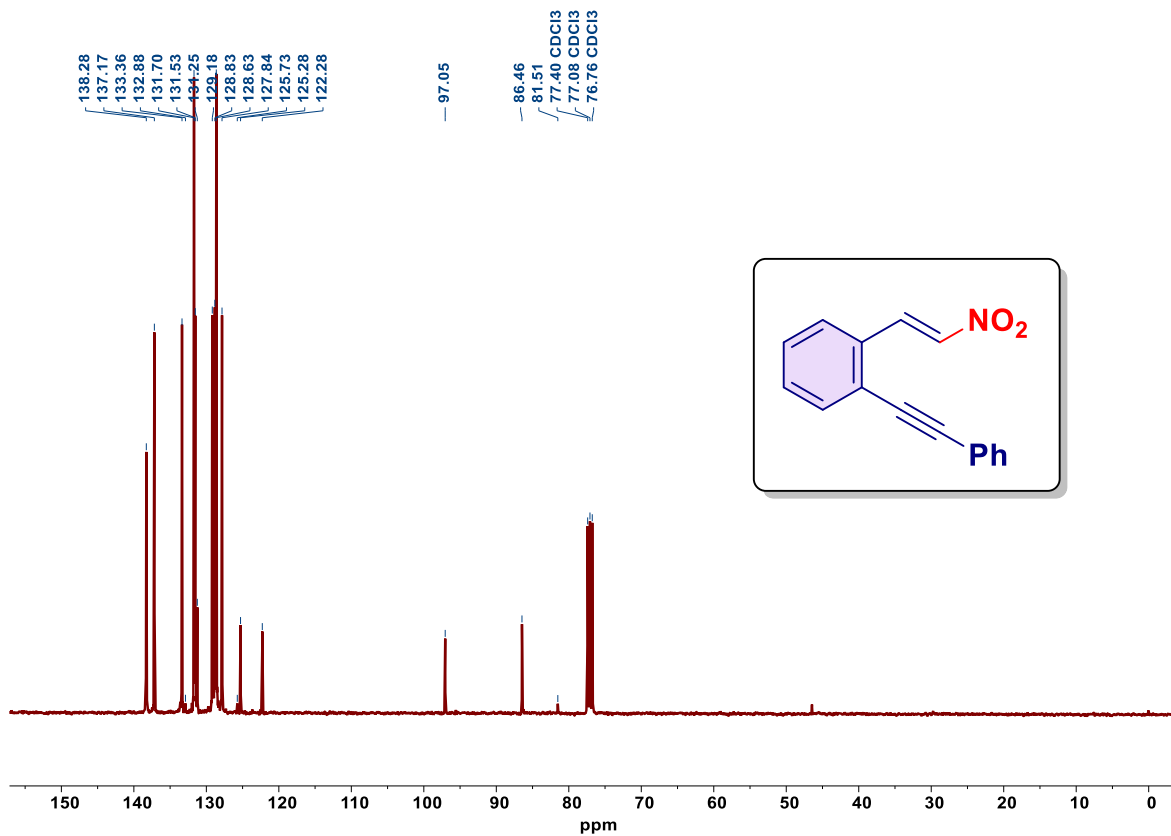
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)



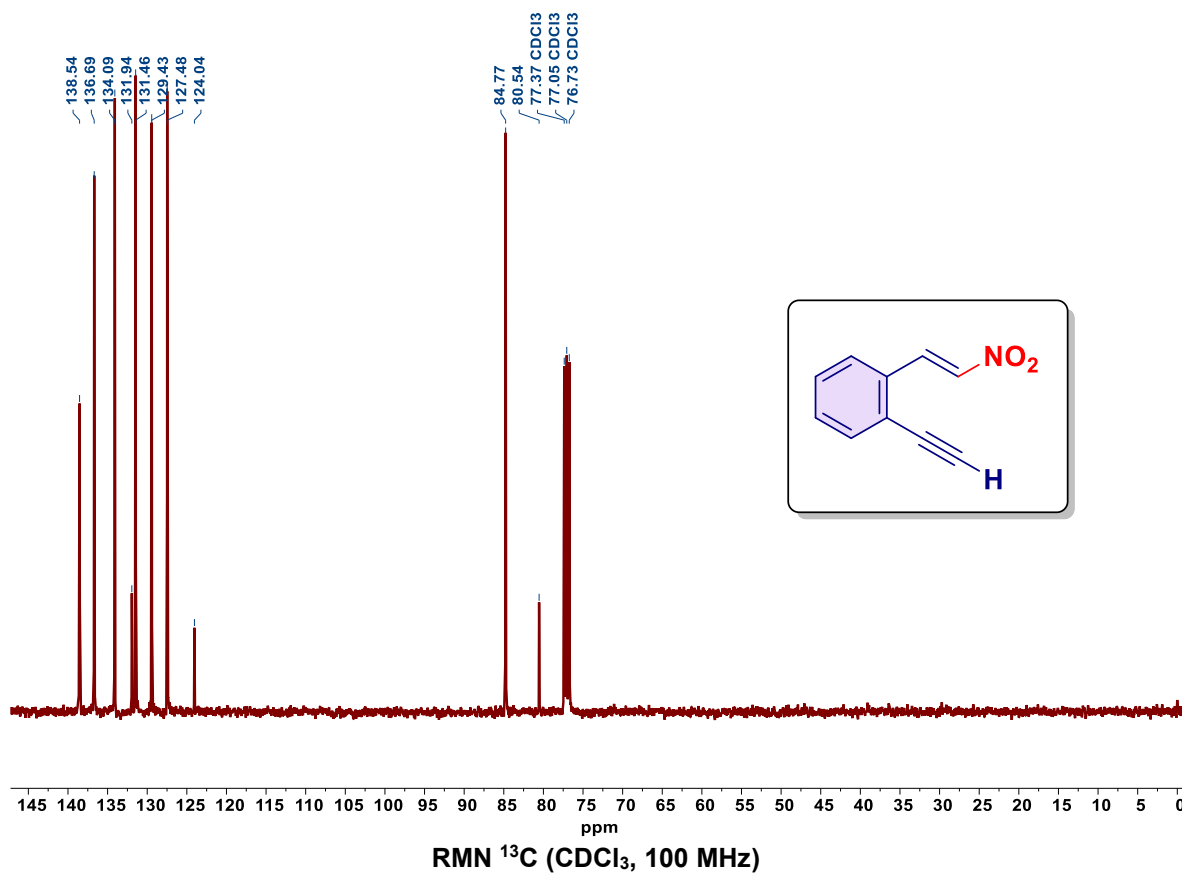
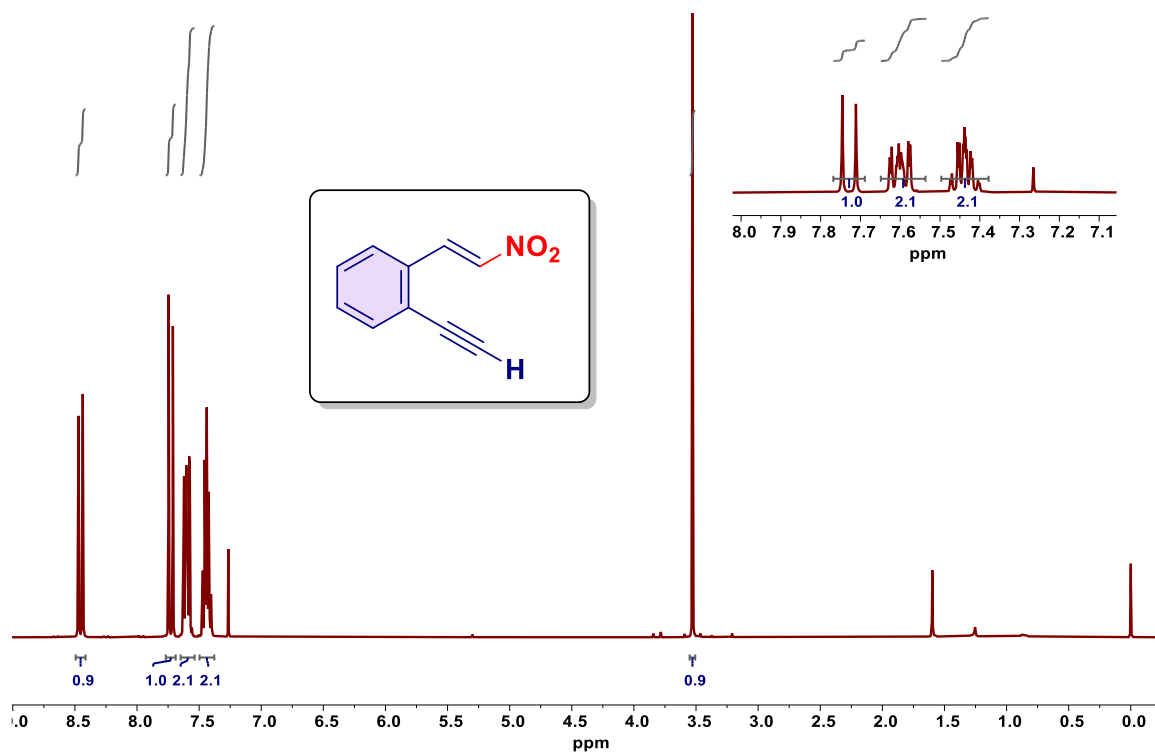
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)

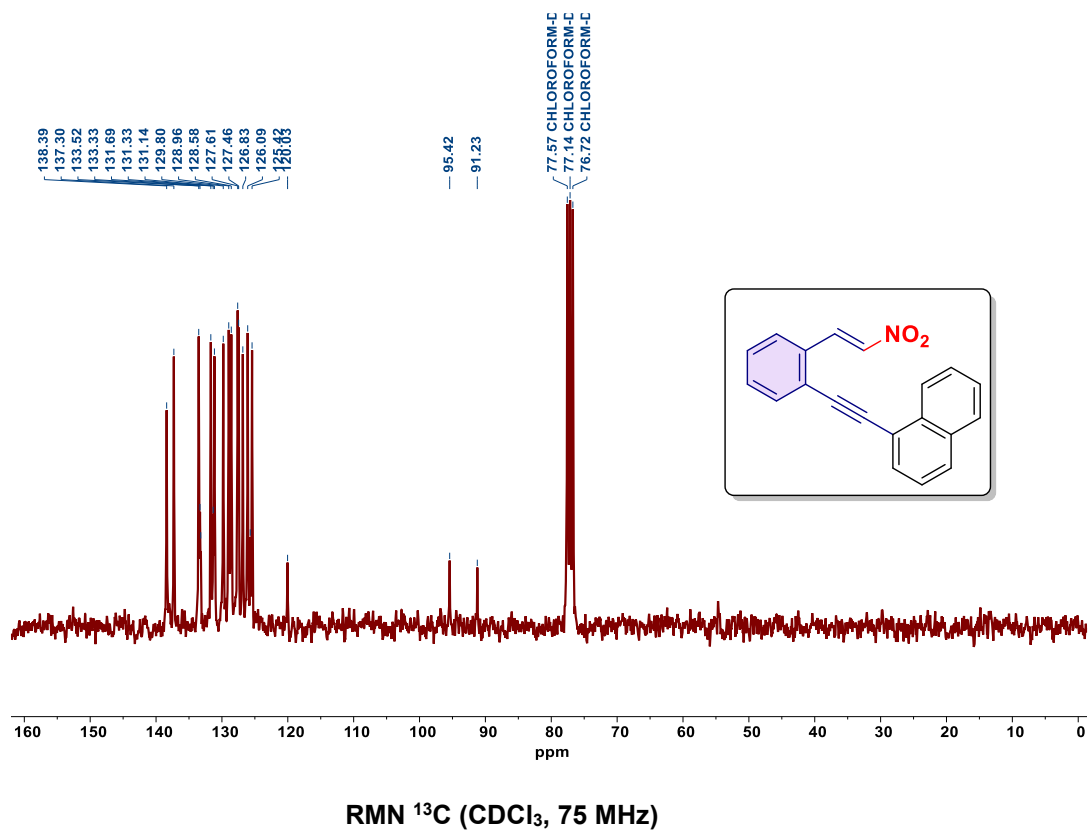
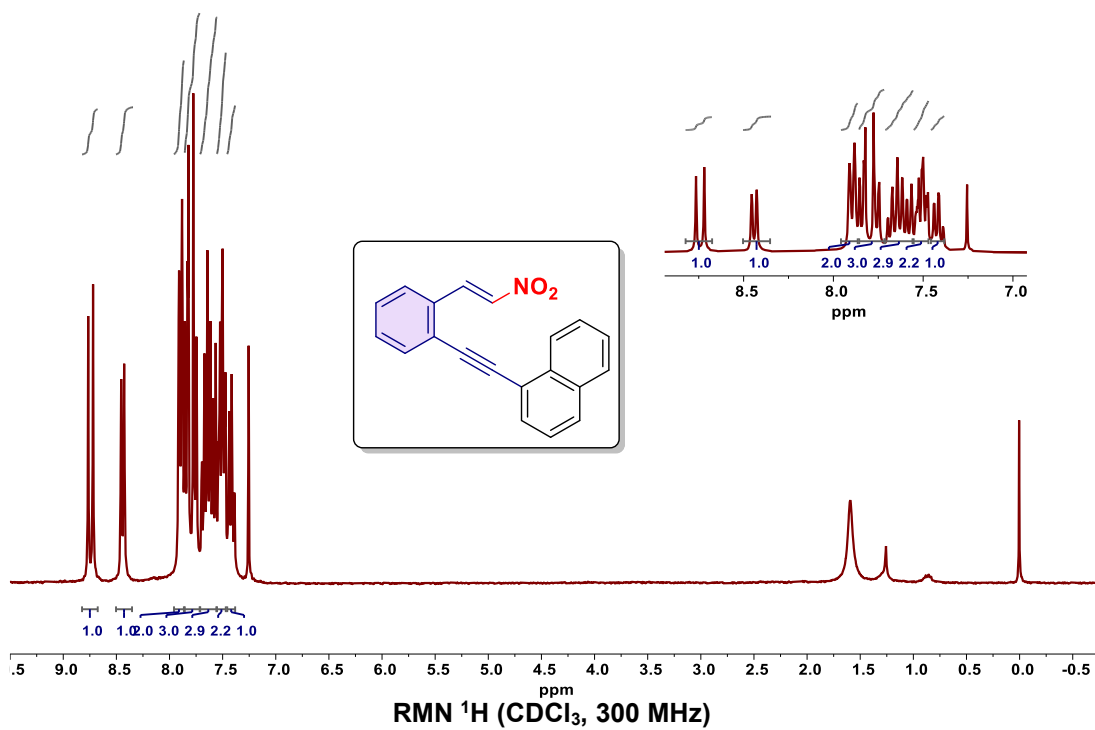


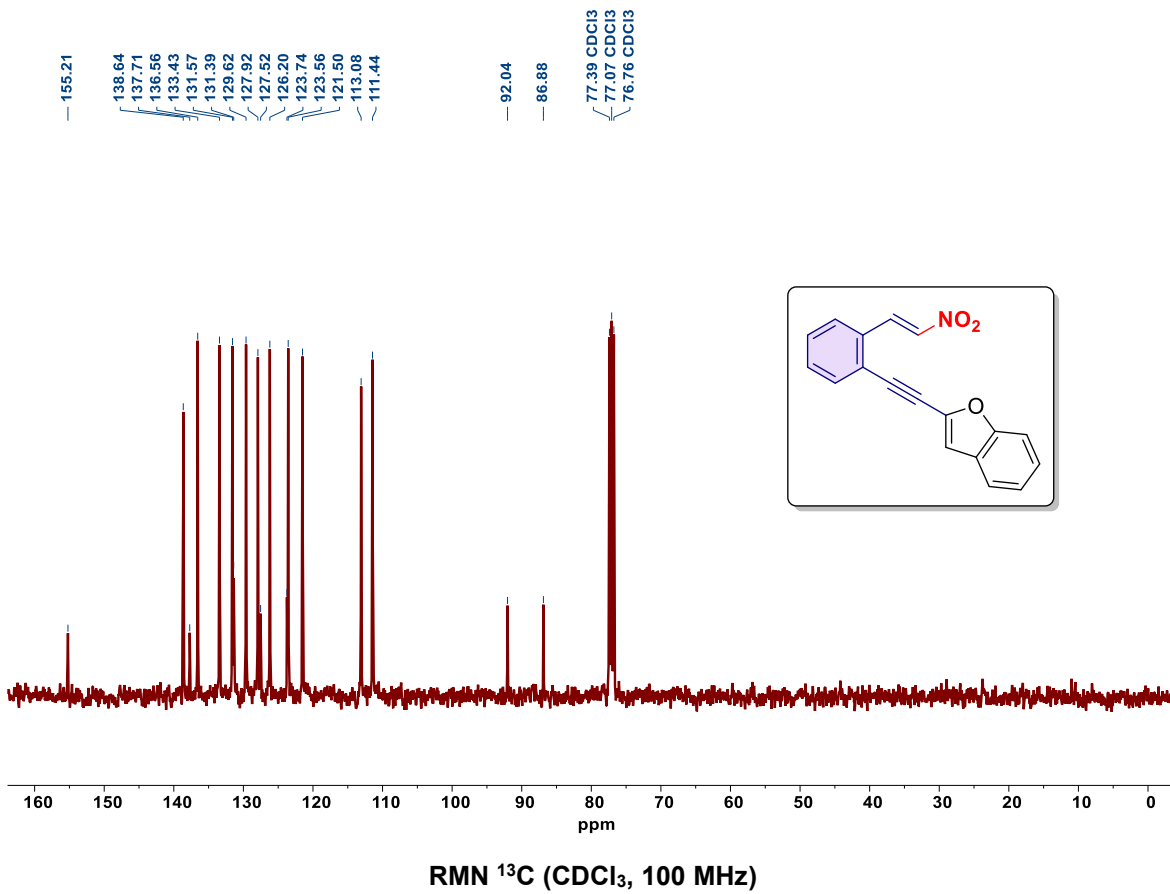
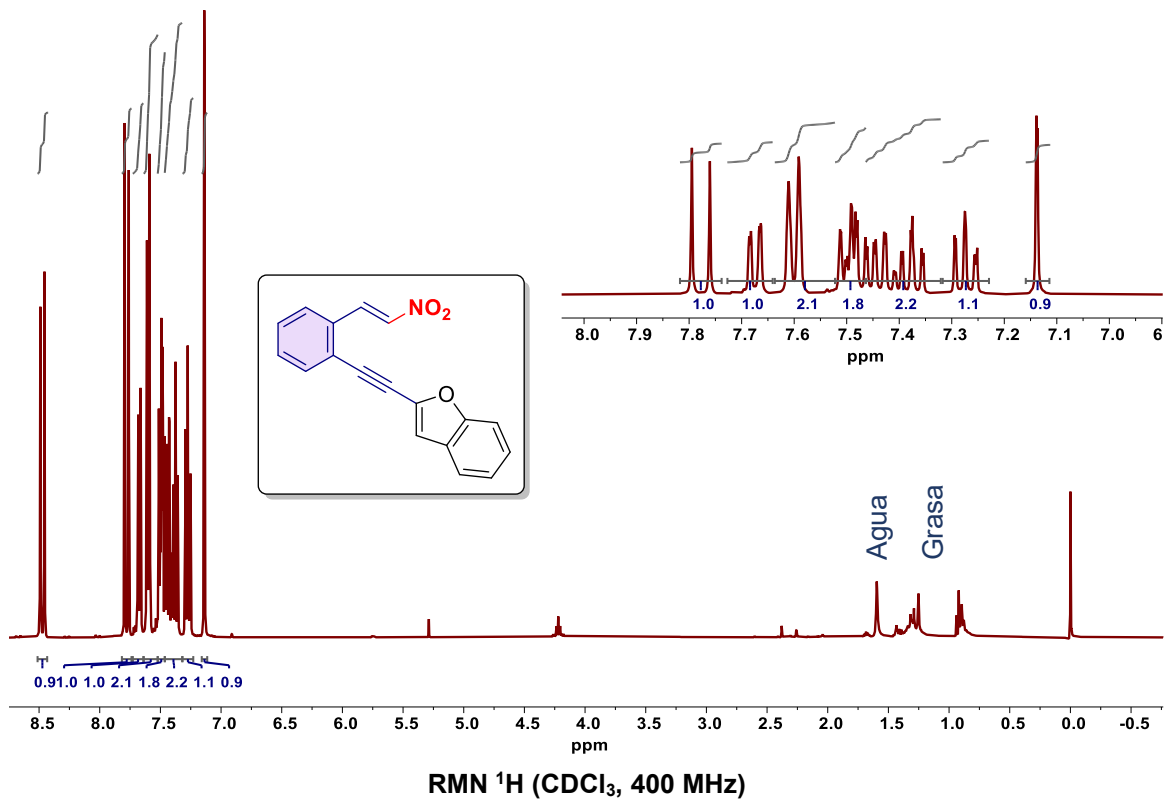
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

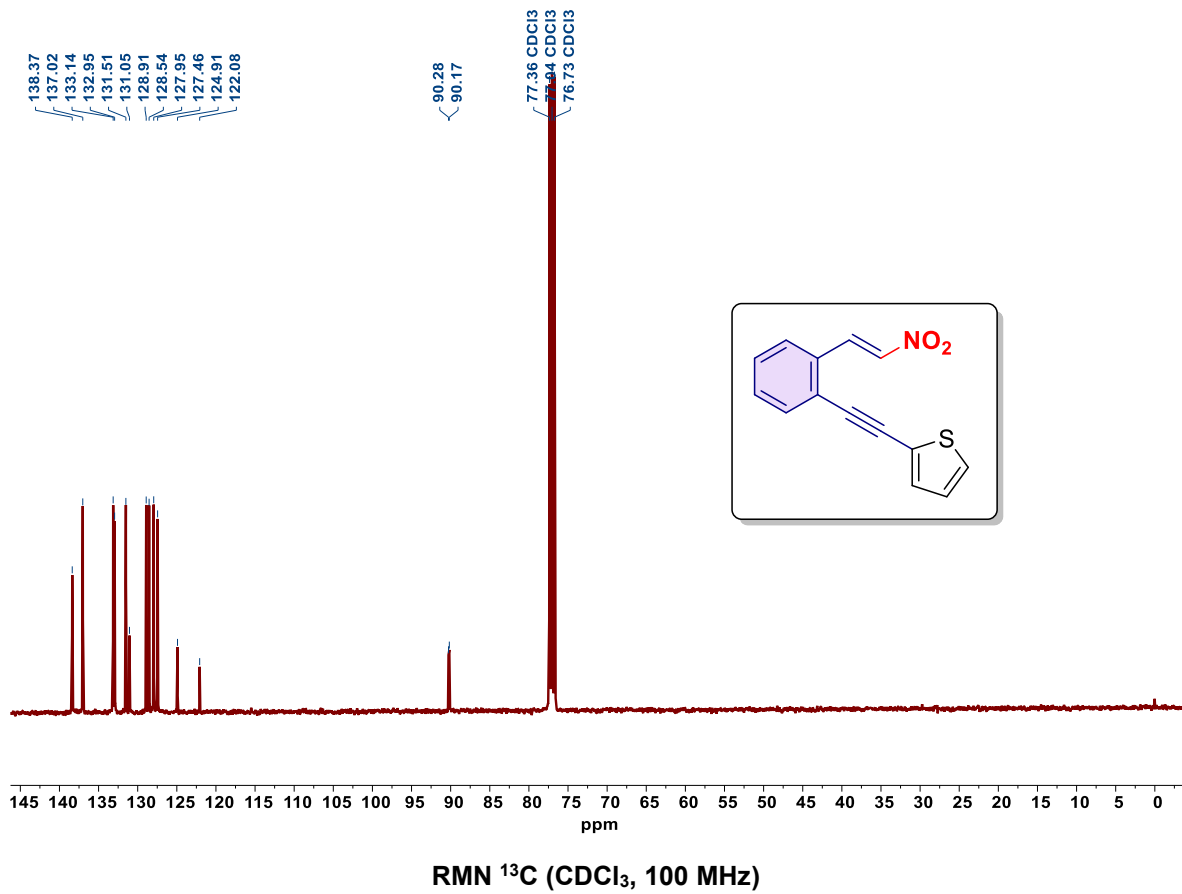
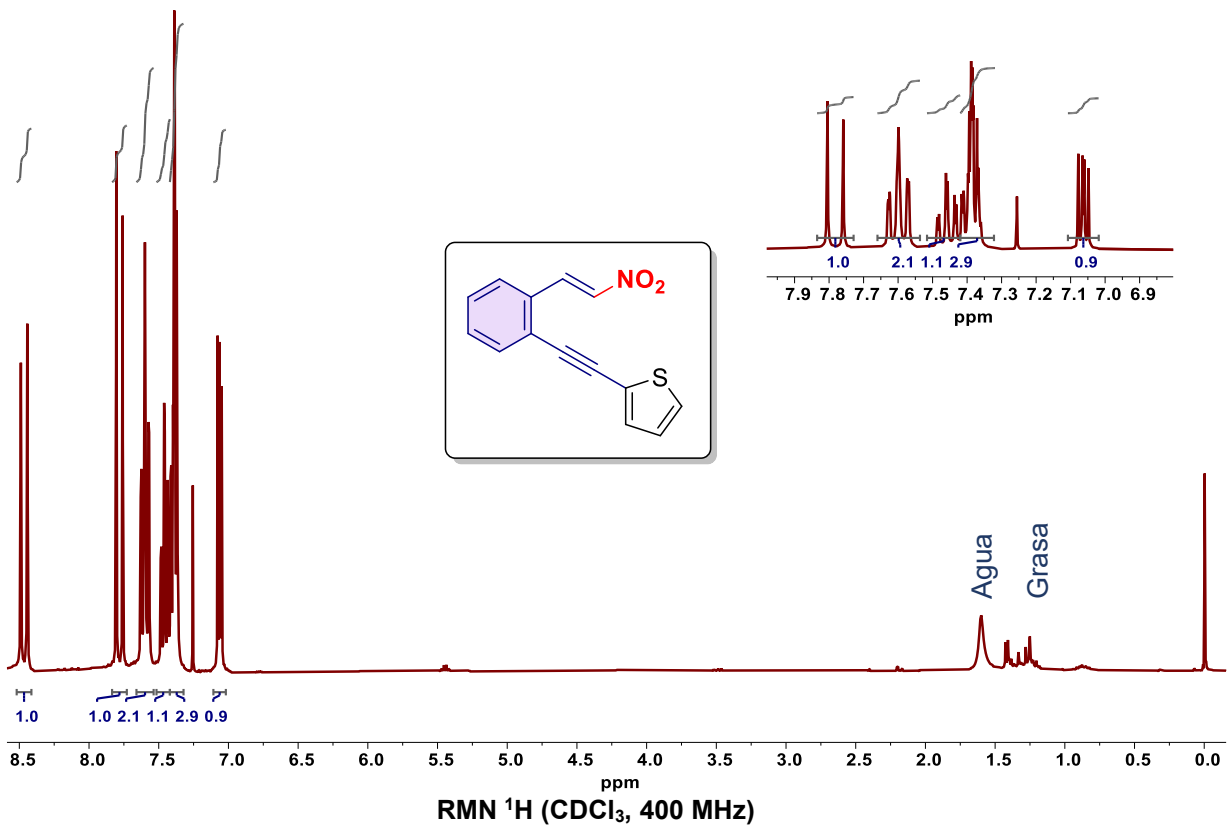


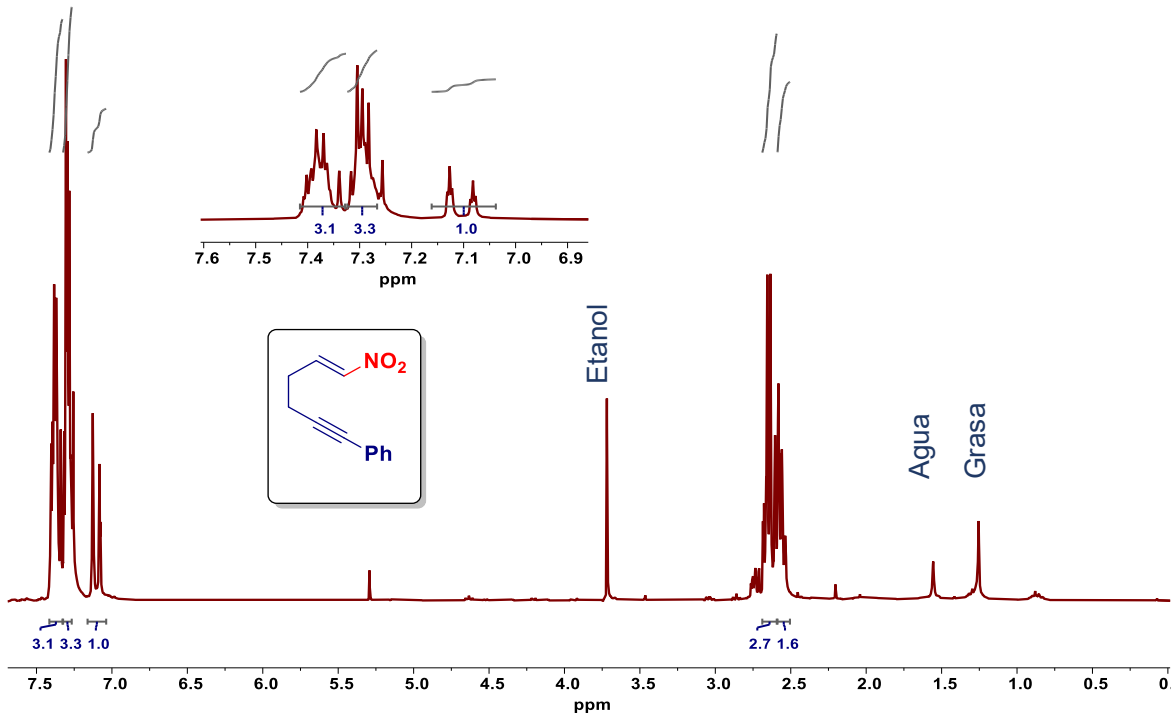
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz)







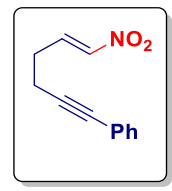


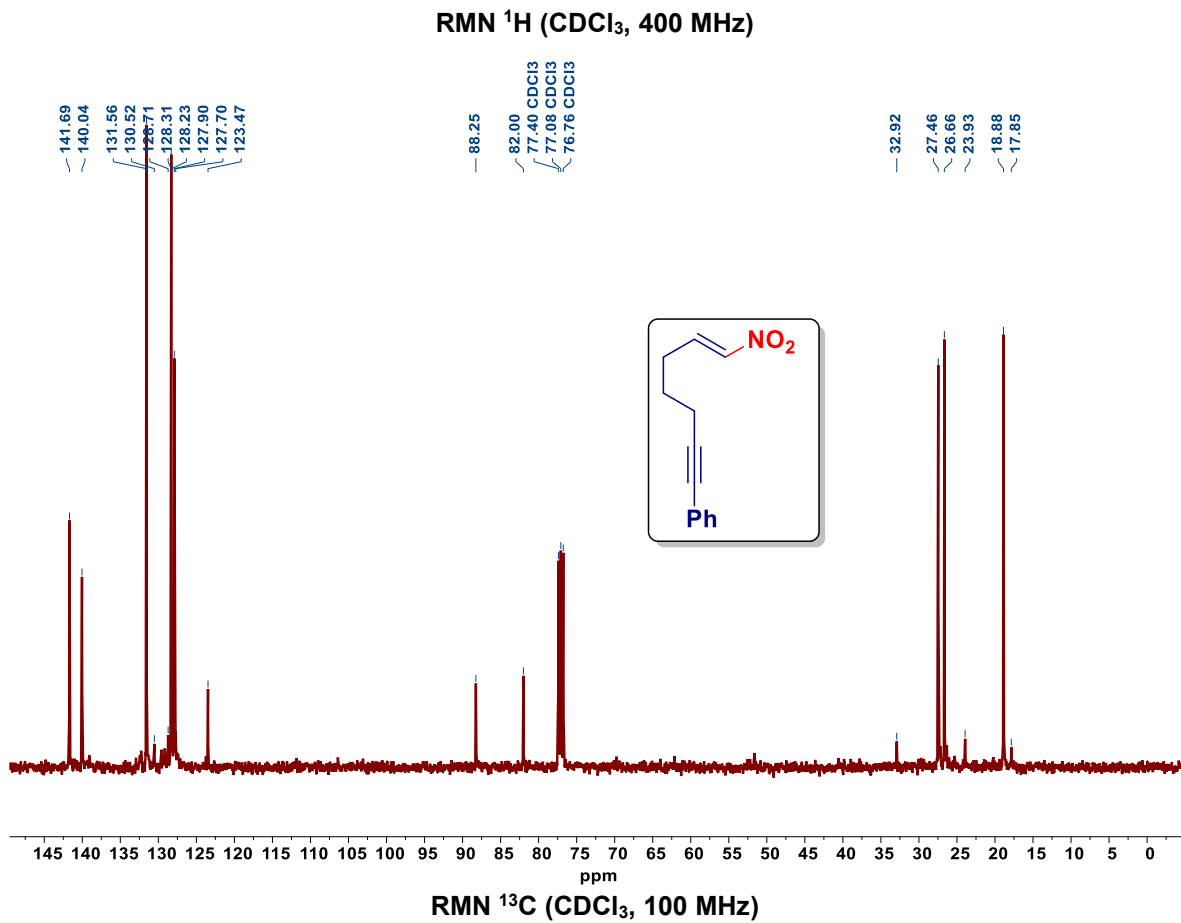
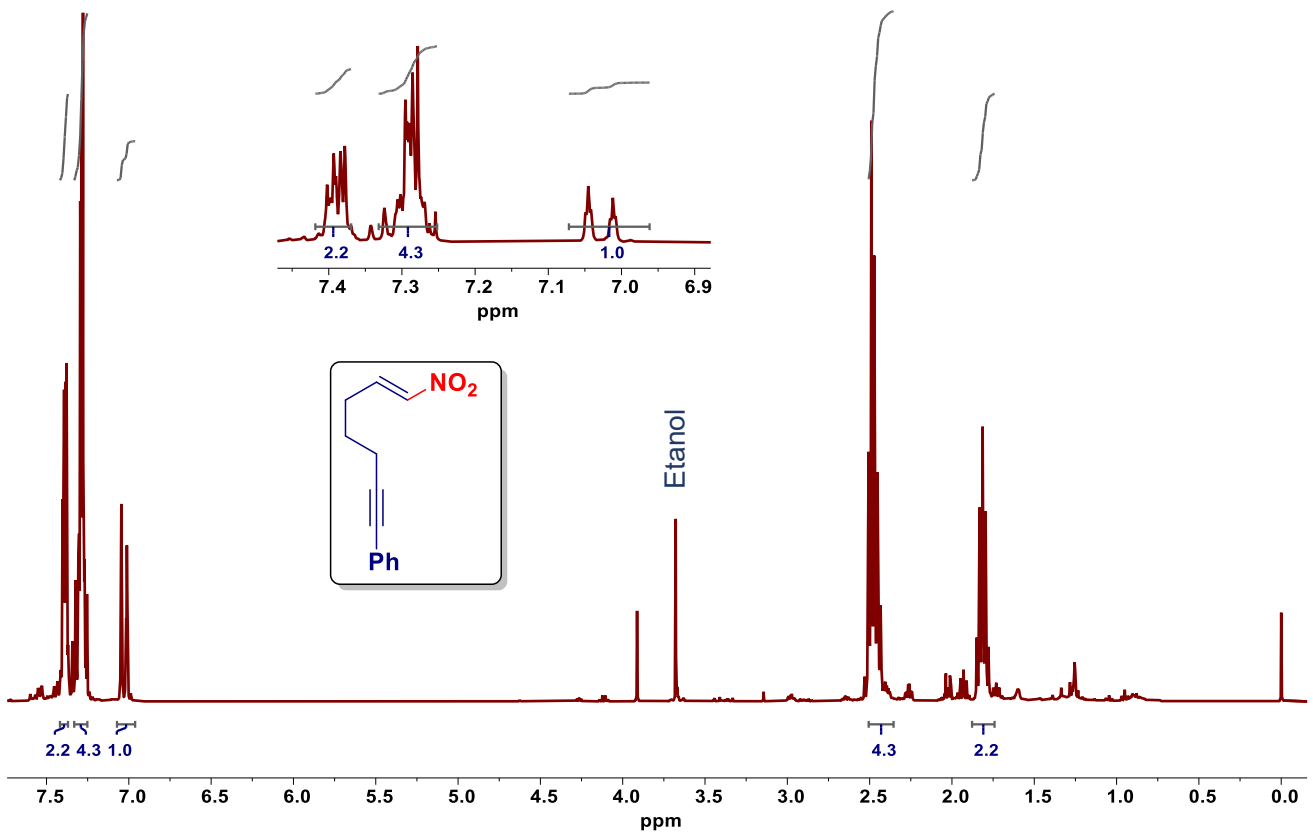


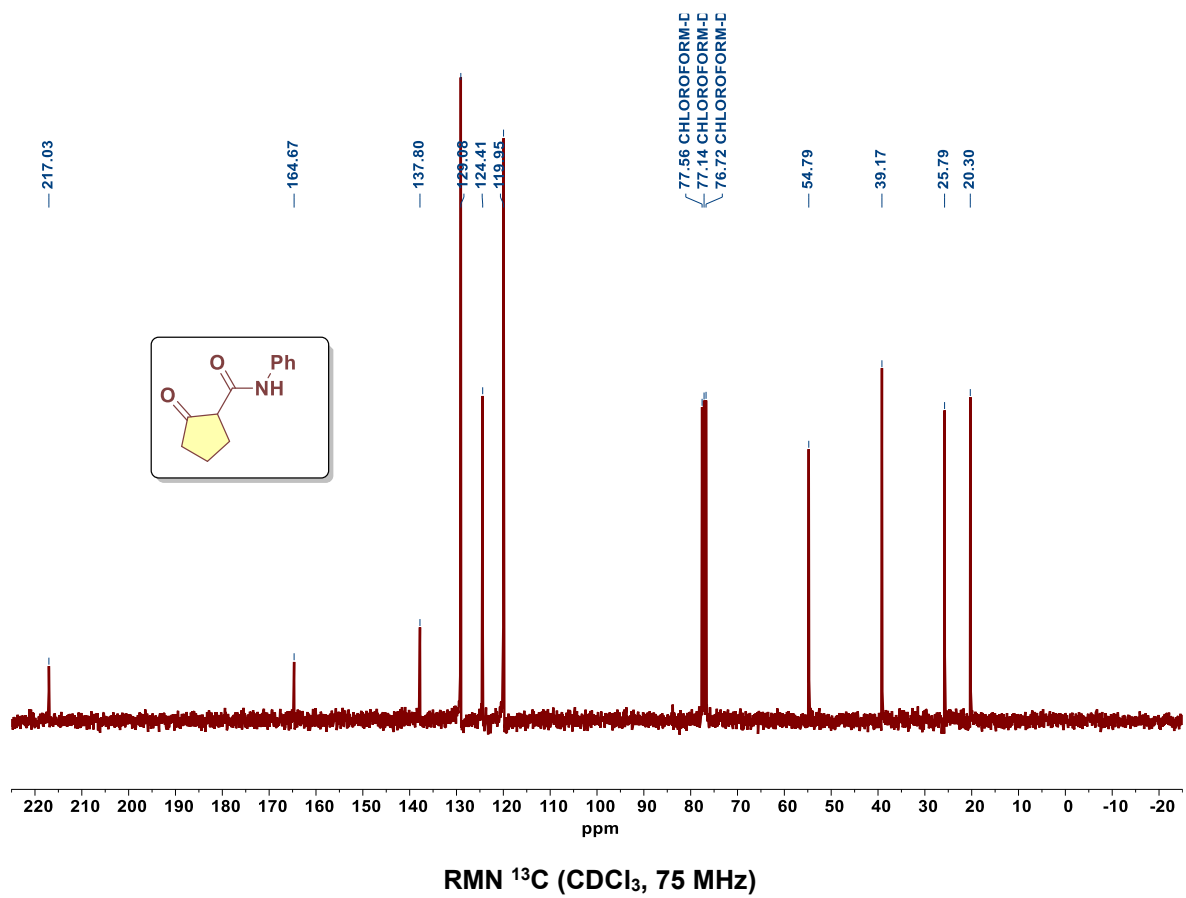
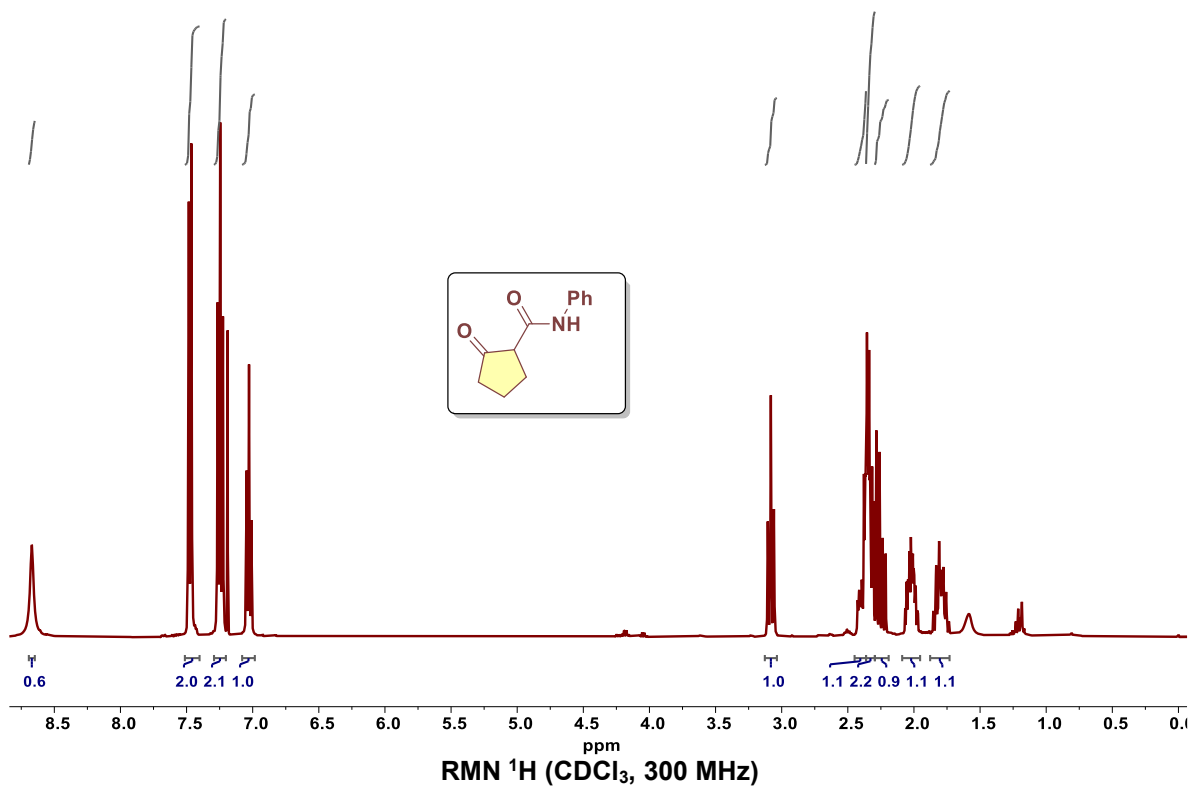
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

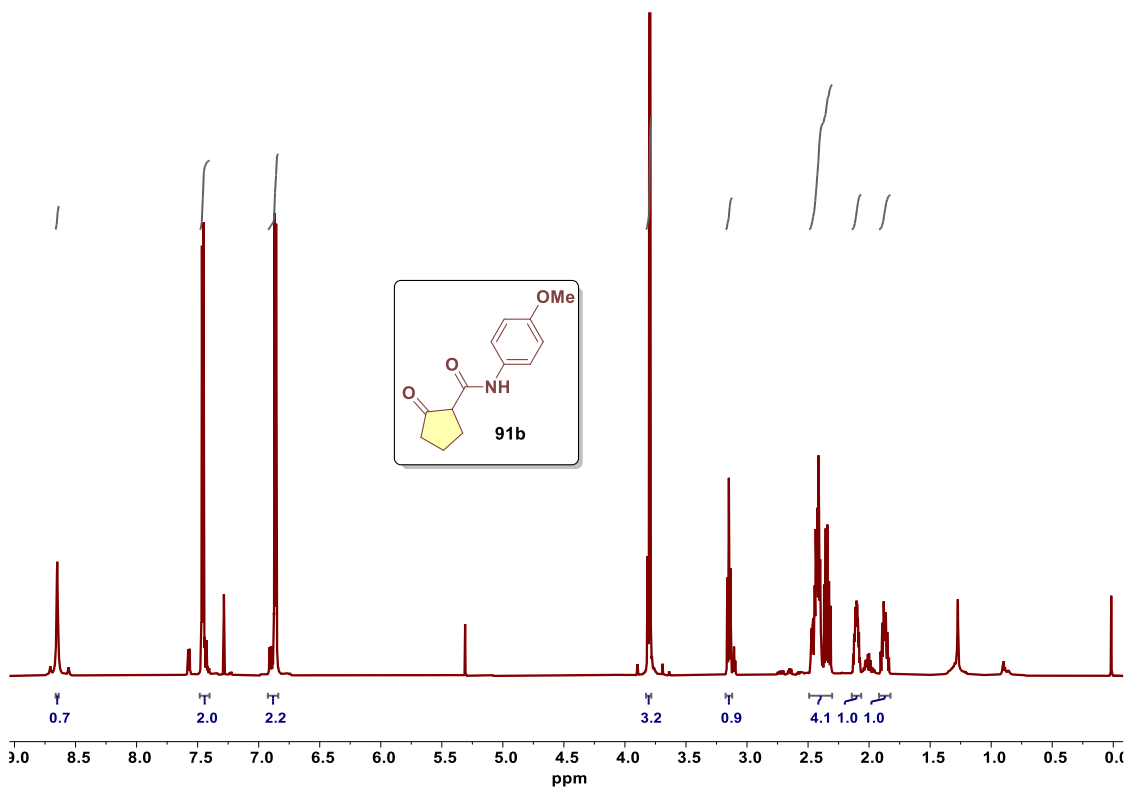


RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz)

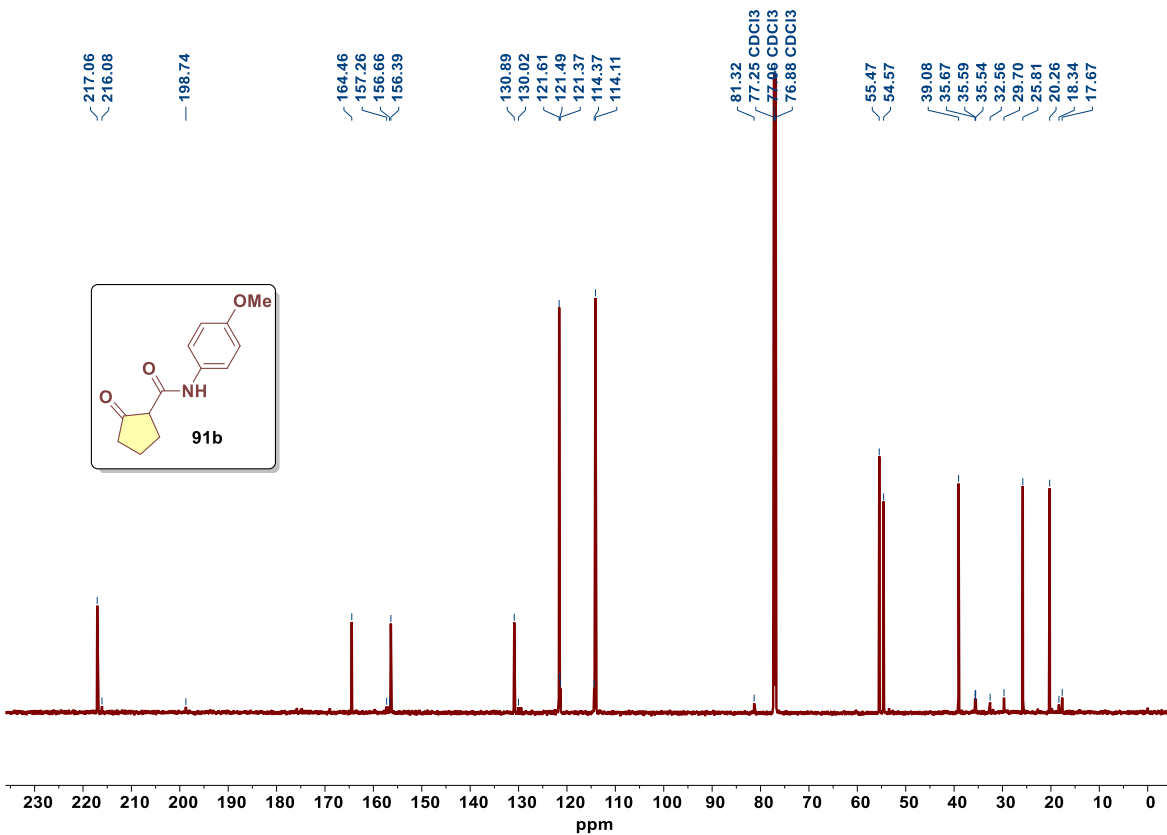




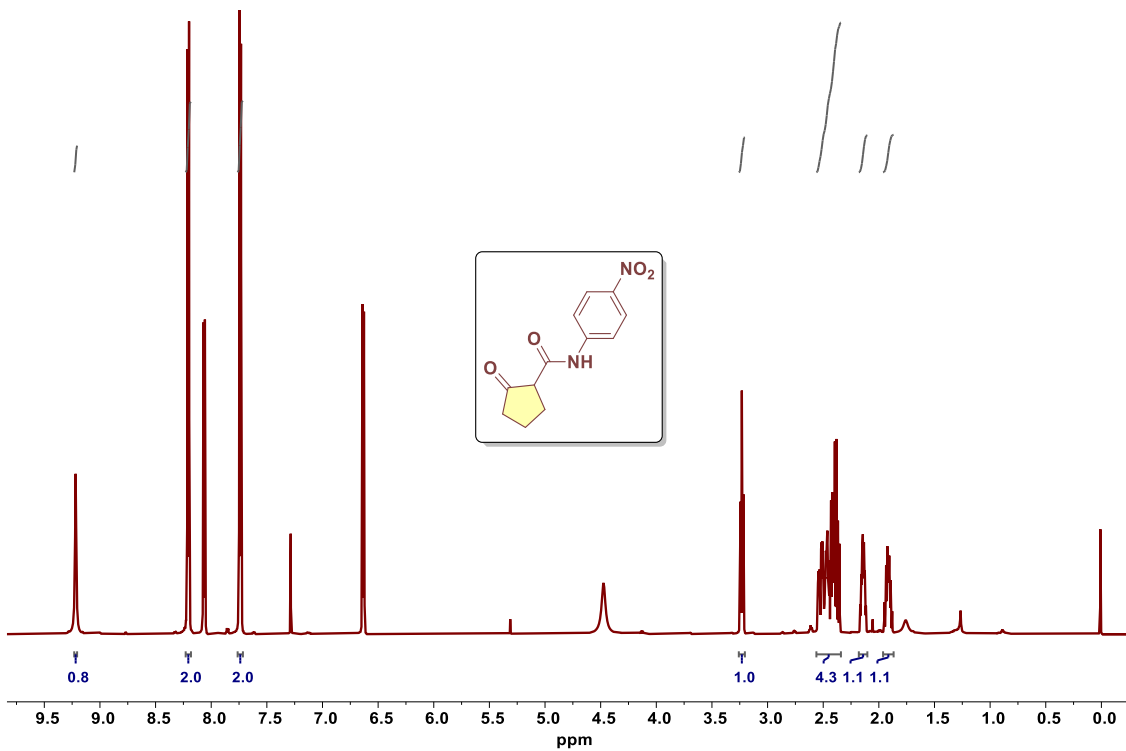




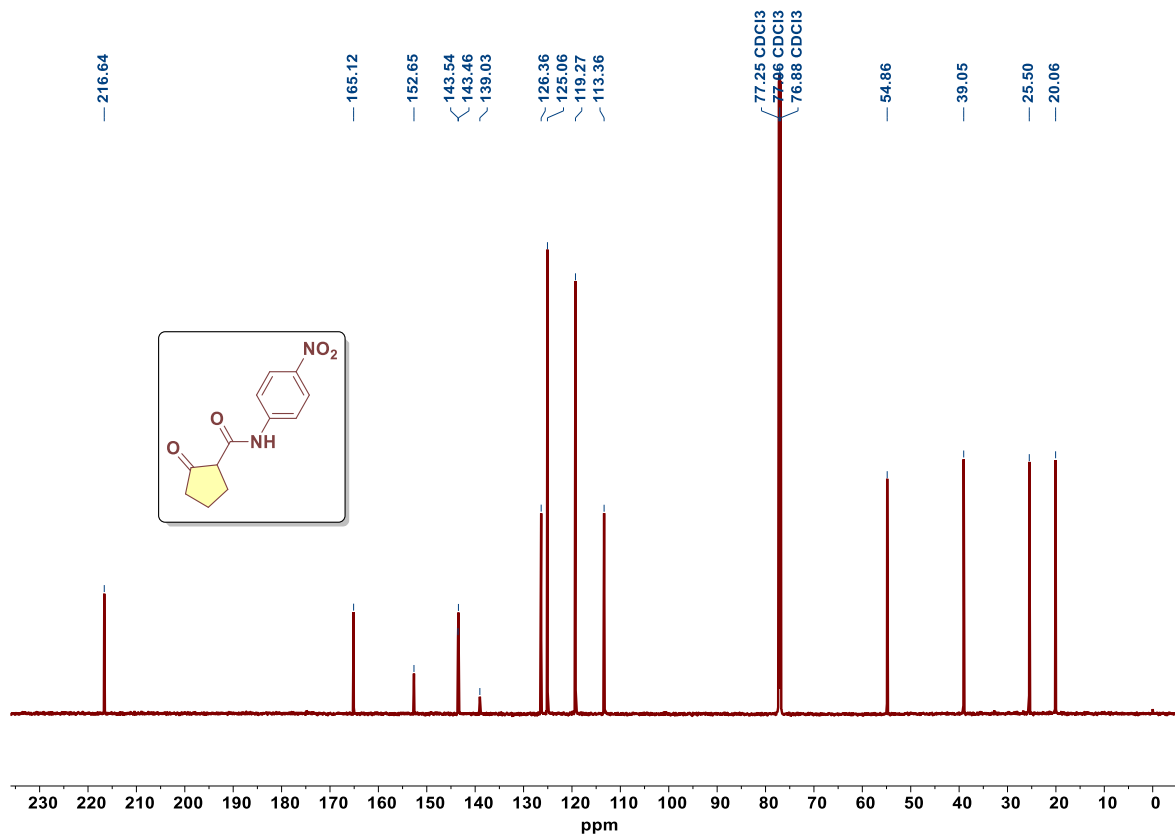
RMN ^1H (CDCl_3 , 700 MHz)



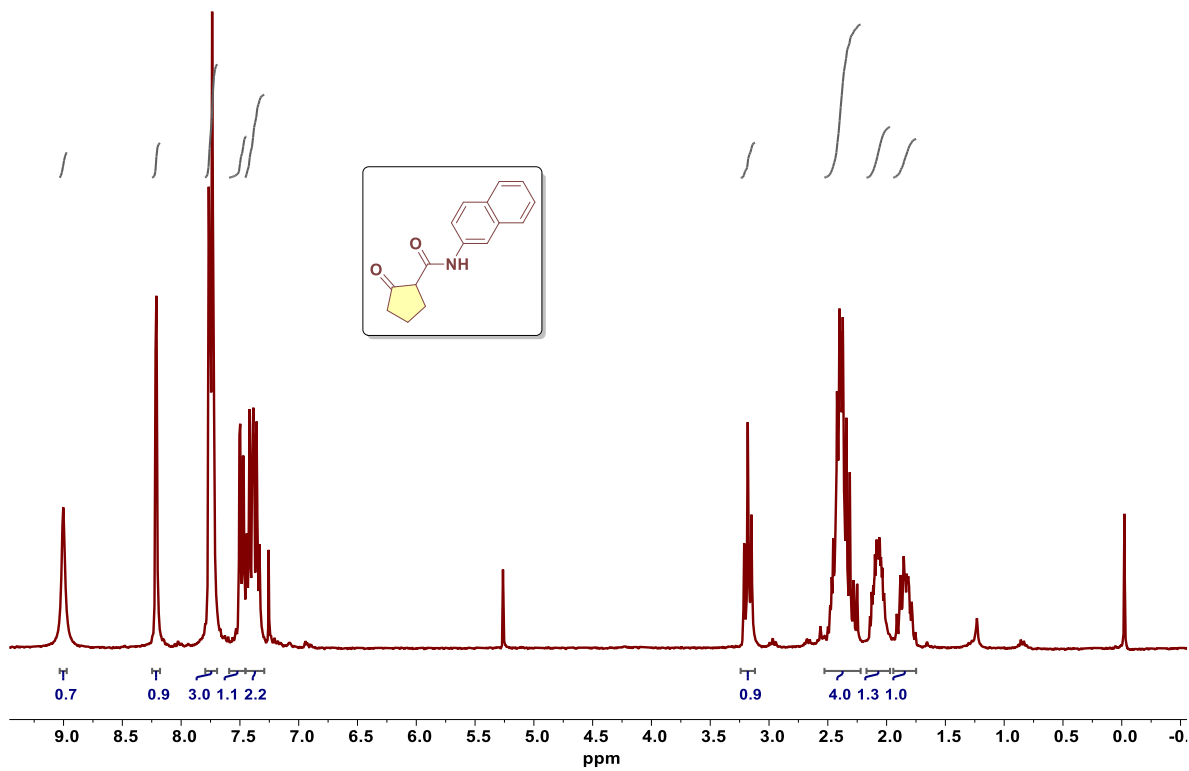
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 175 MHz)



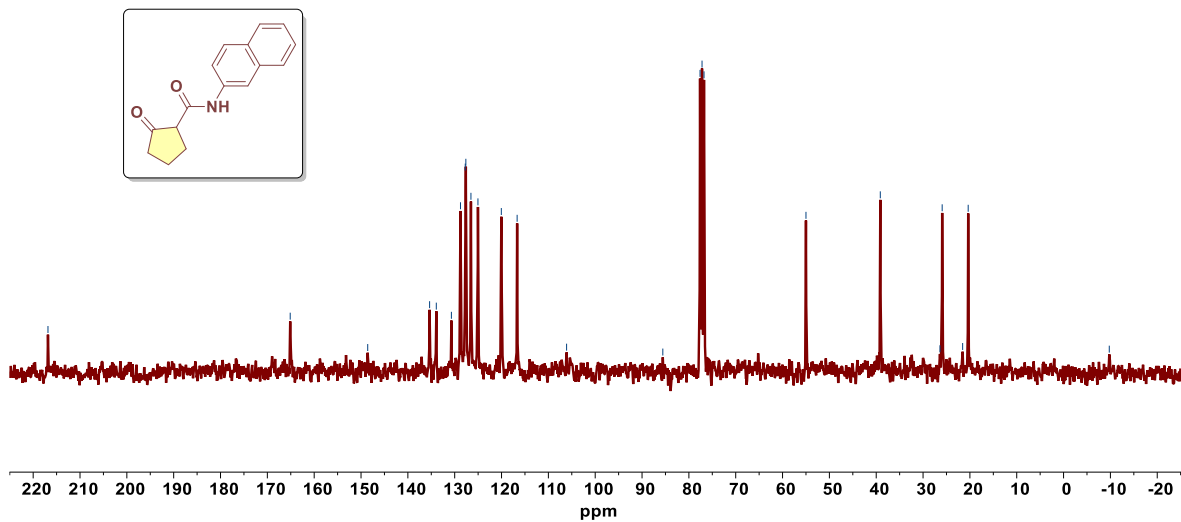
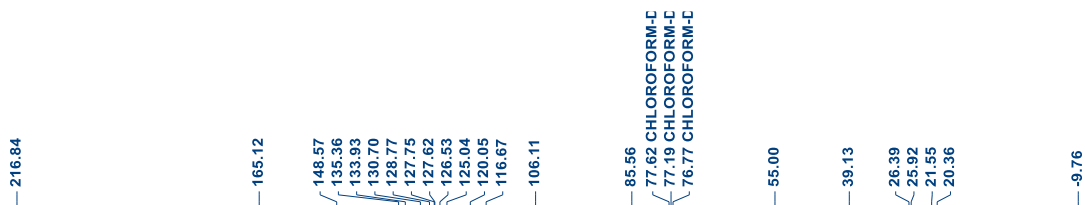
RMN ¹H (CDCl₃, 700 MHz)



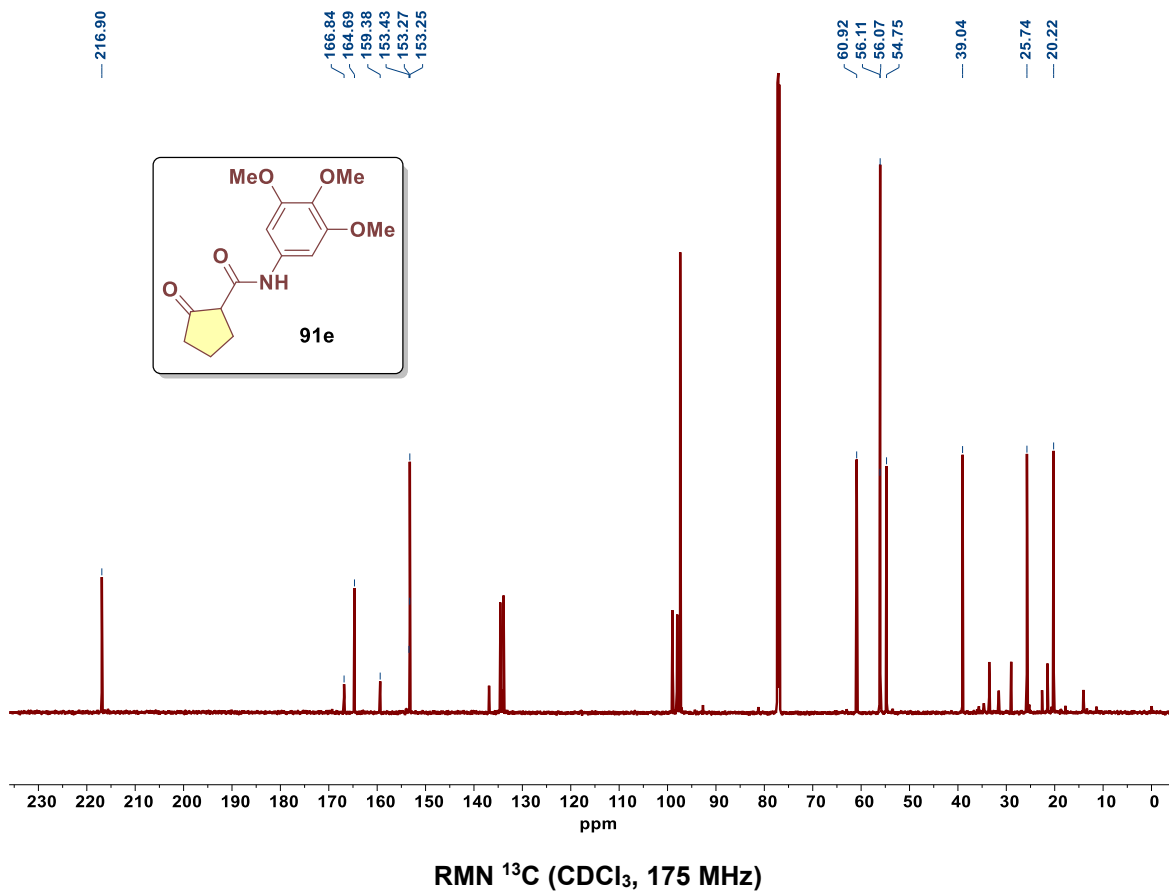
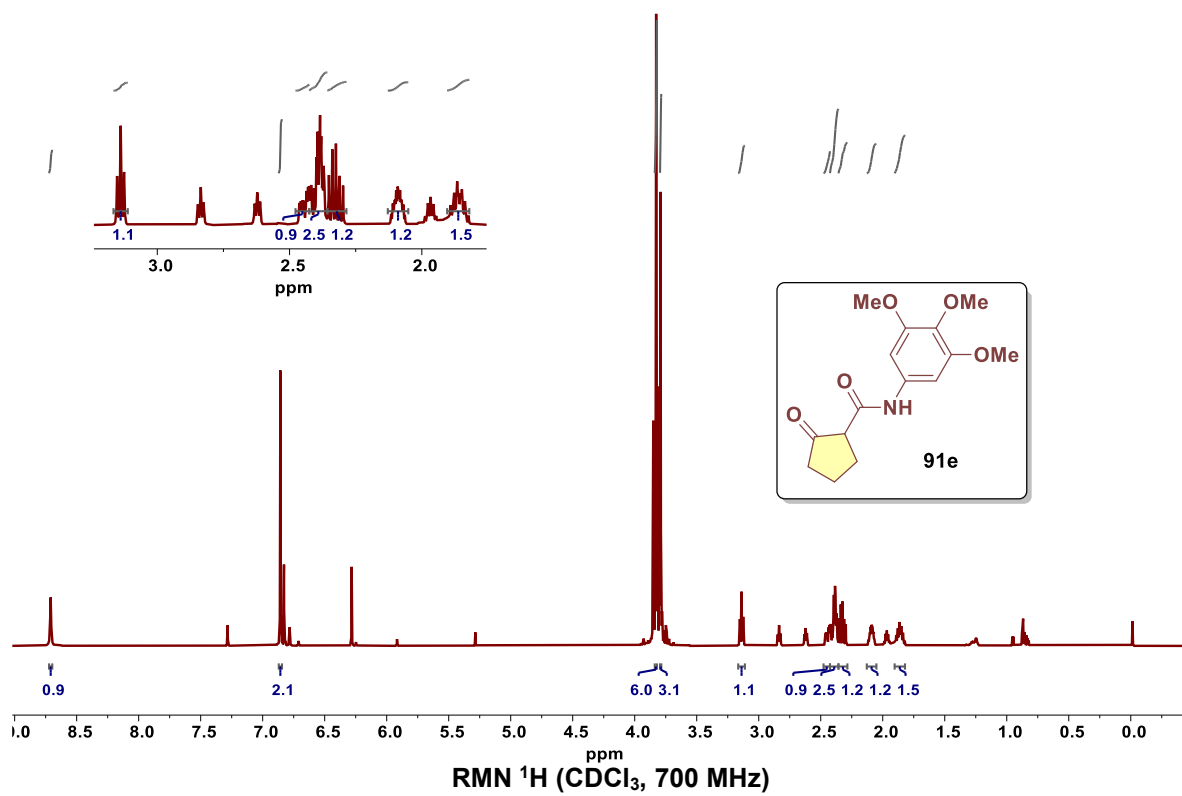
RMN ¹³C (CDCl₃, 175 MHz)

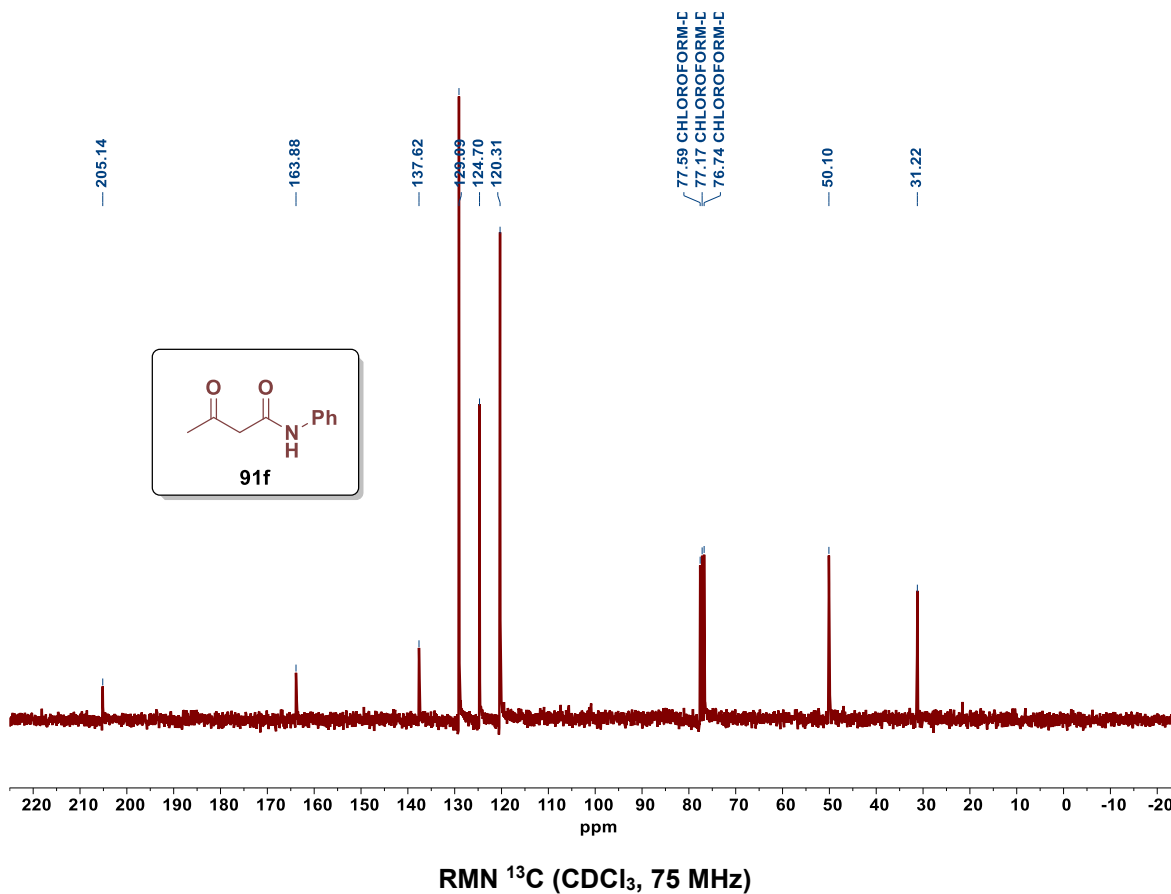
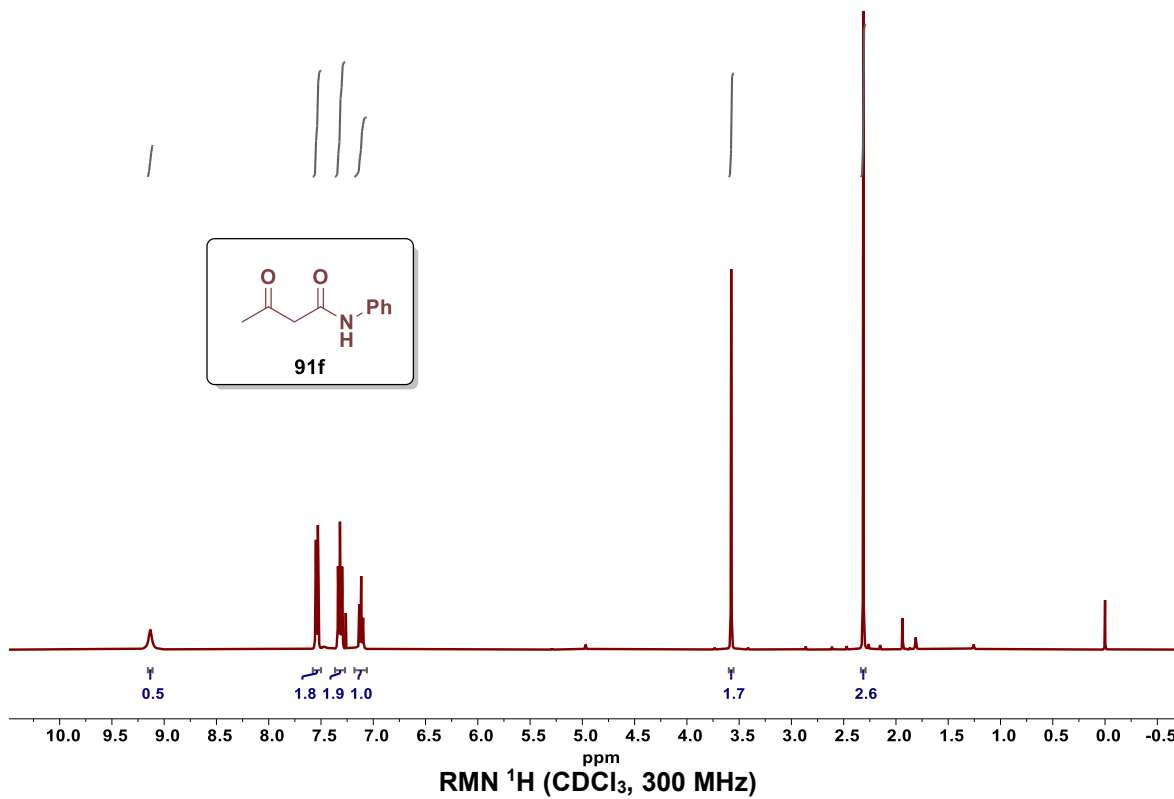


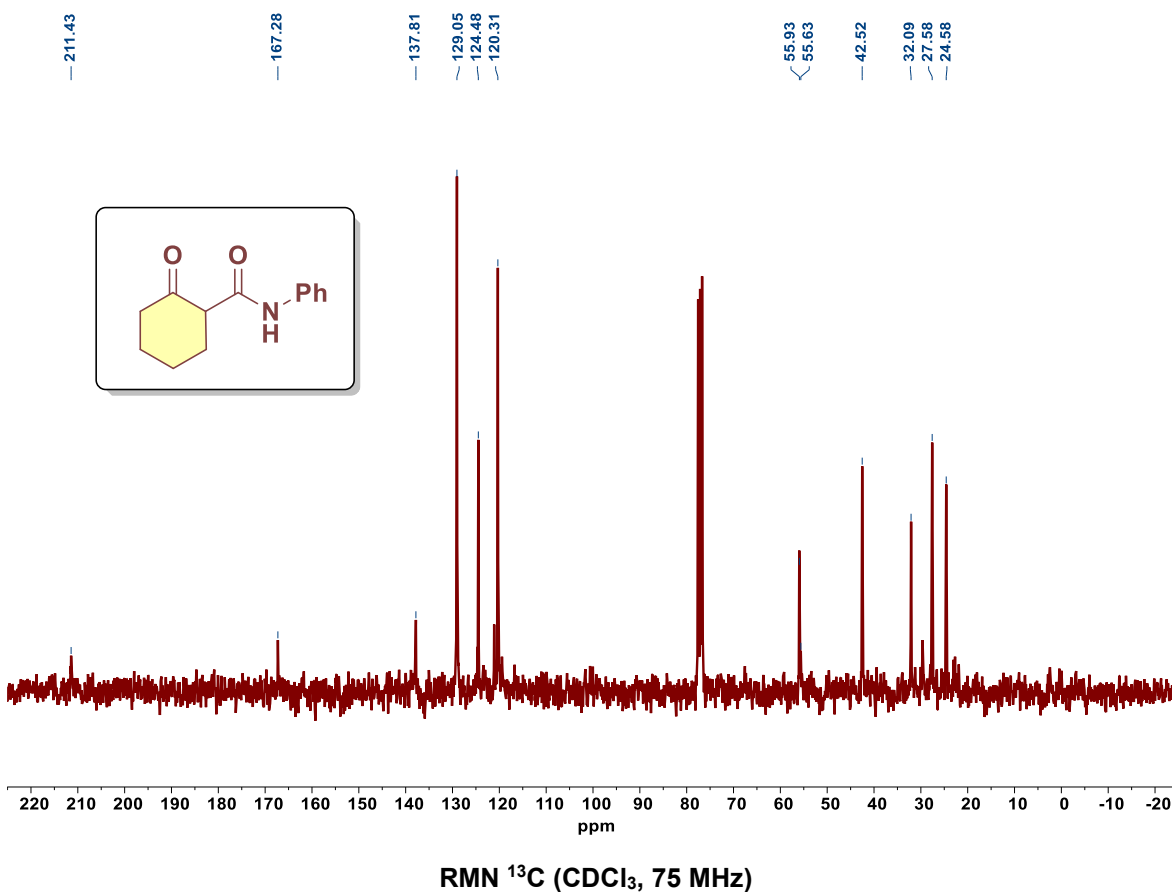
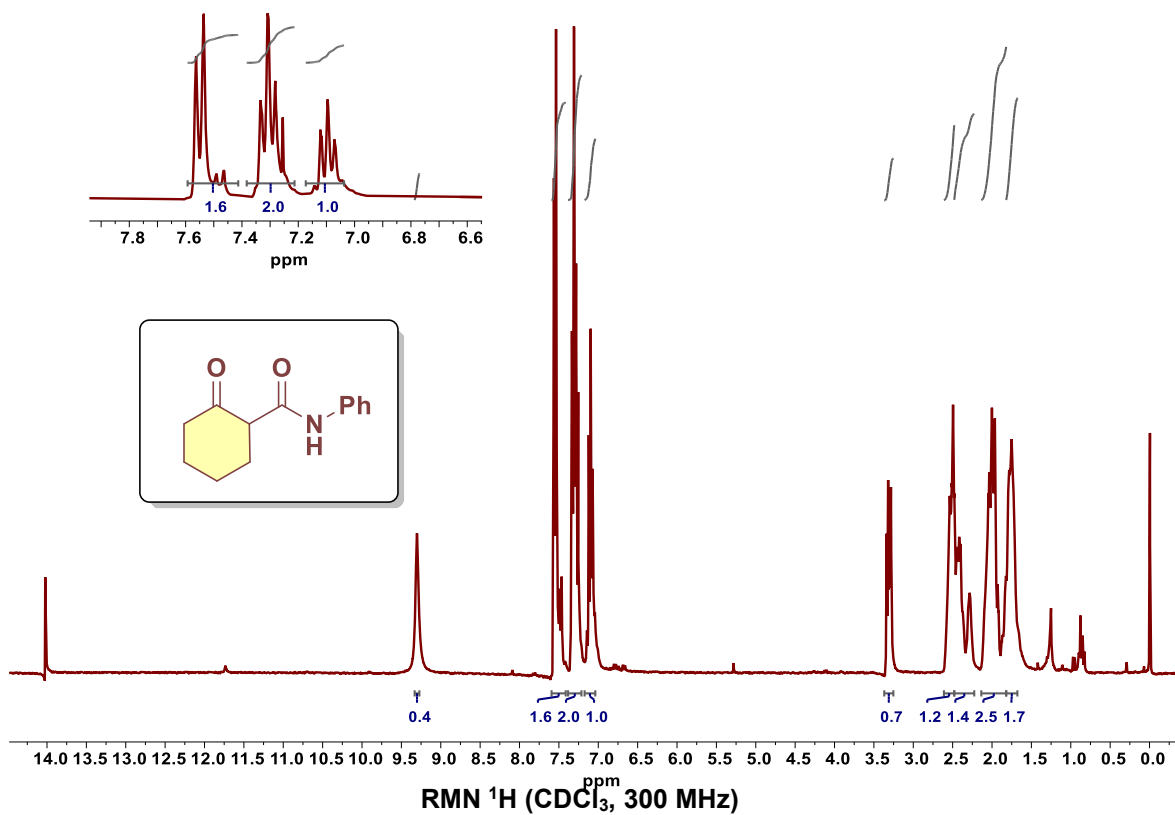
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

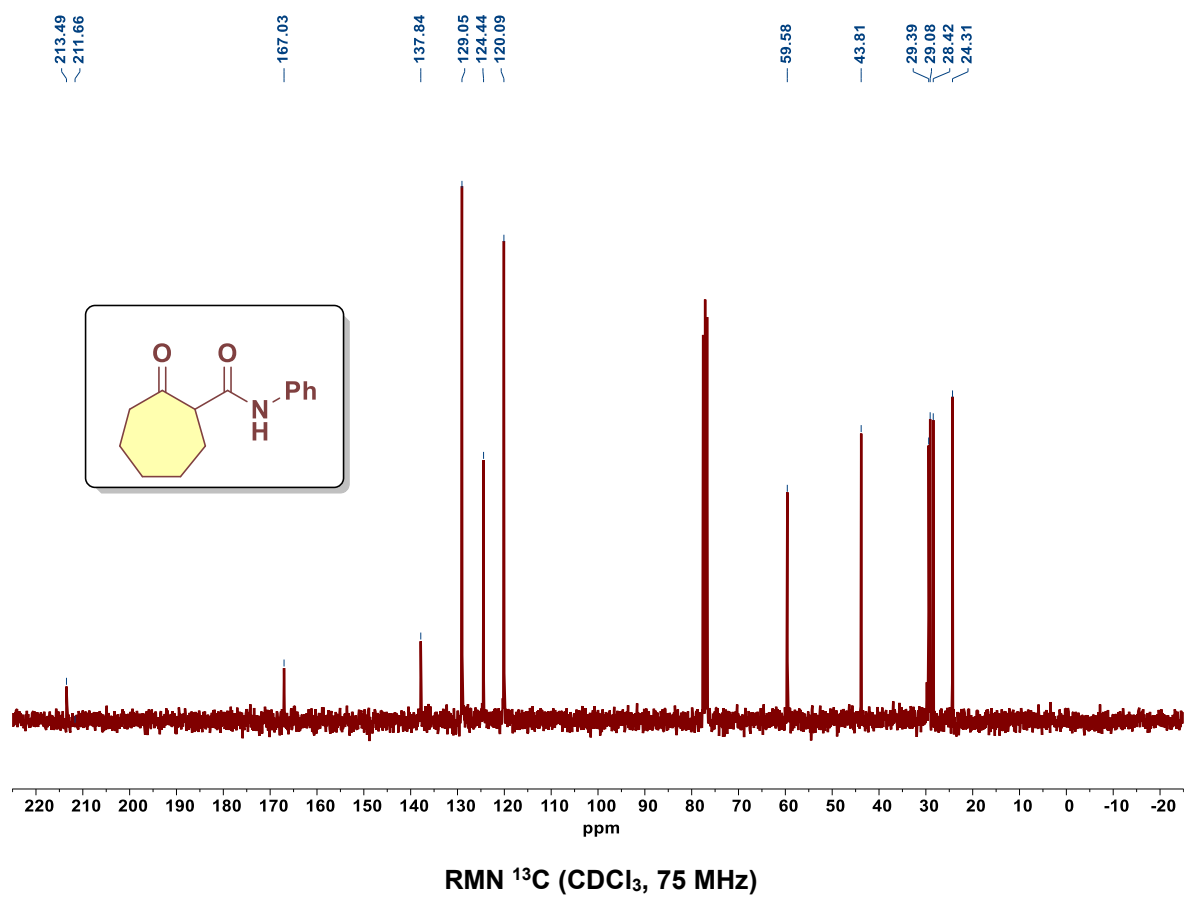
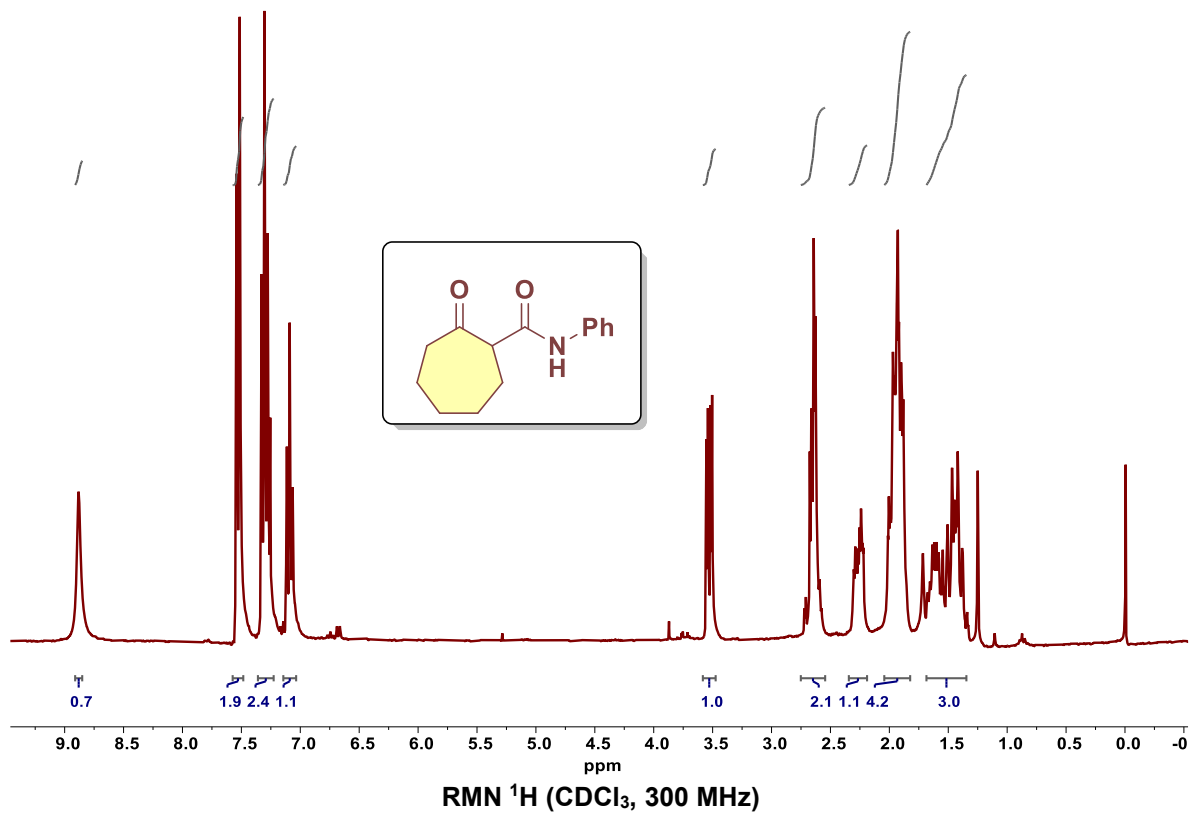


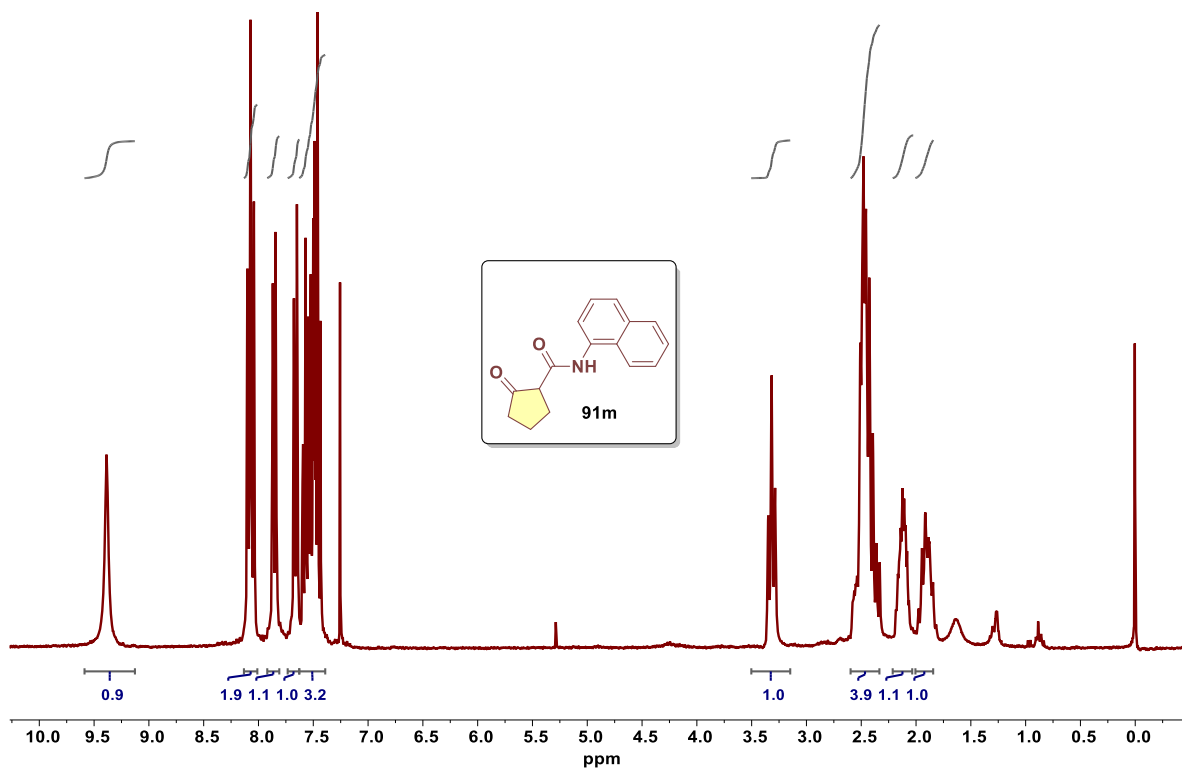
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)



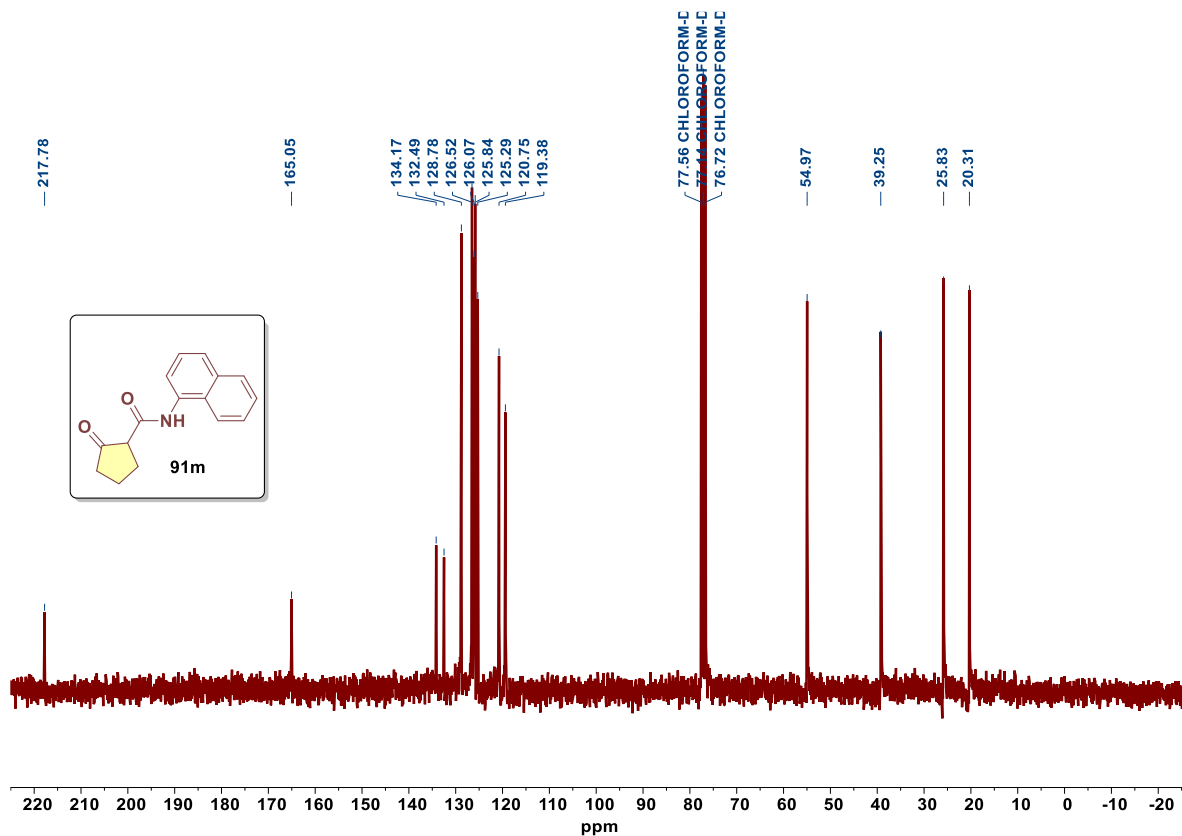




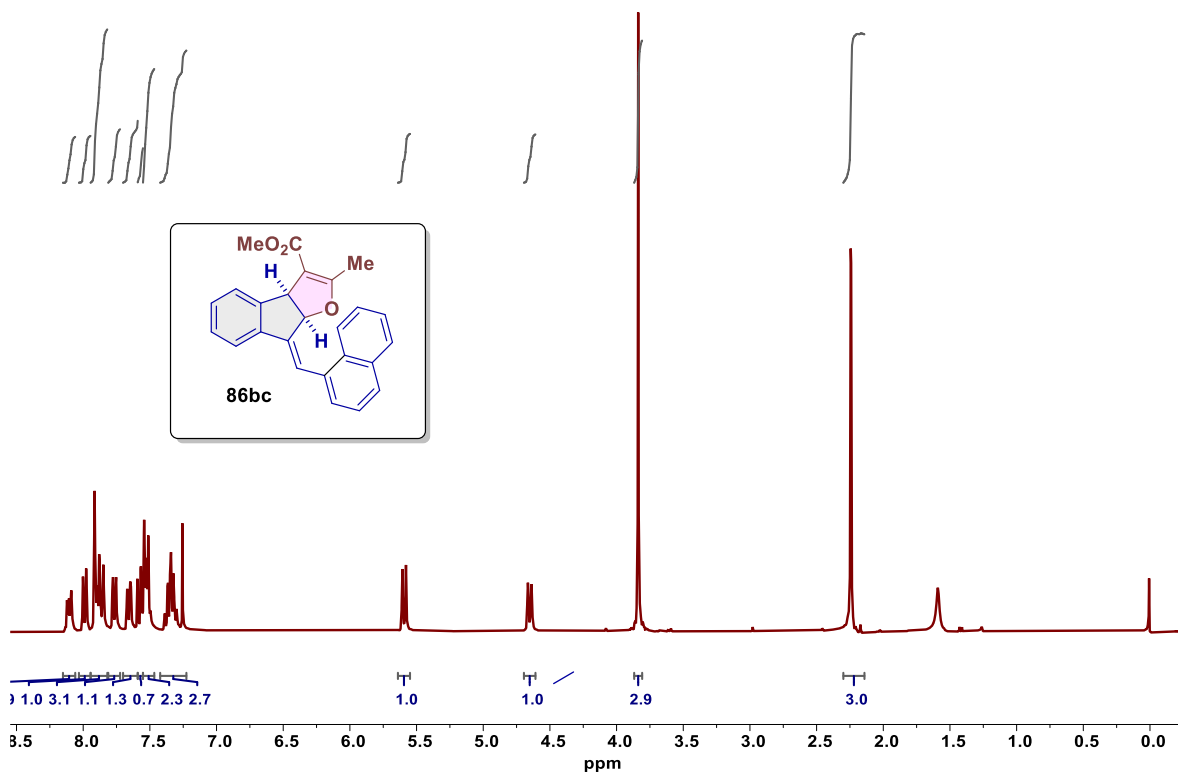




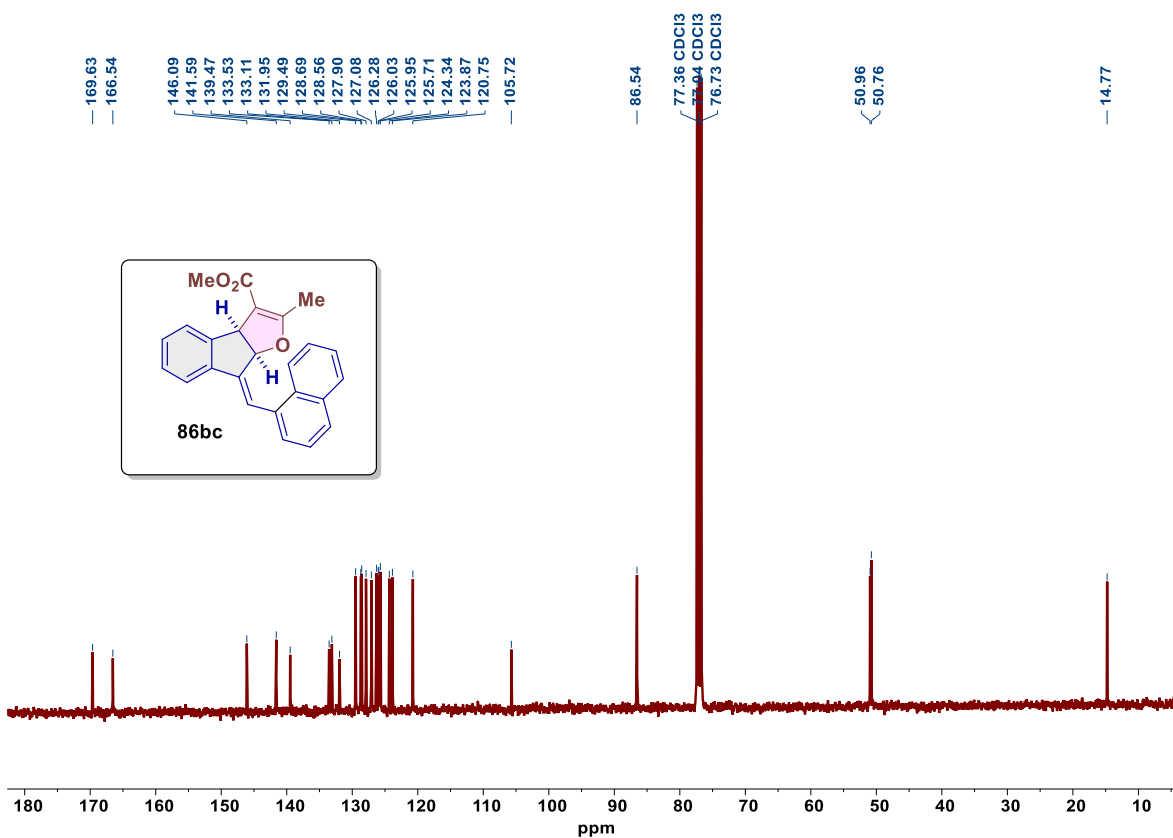
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)



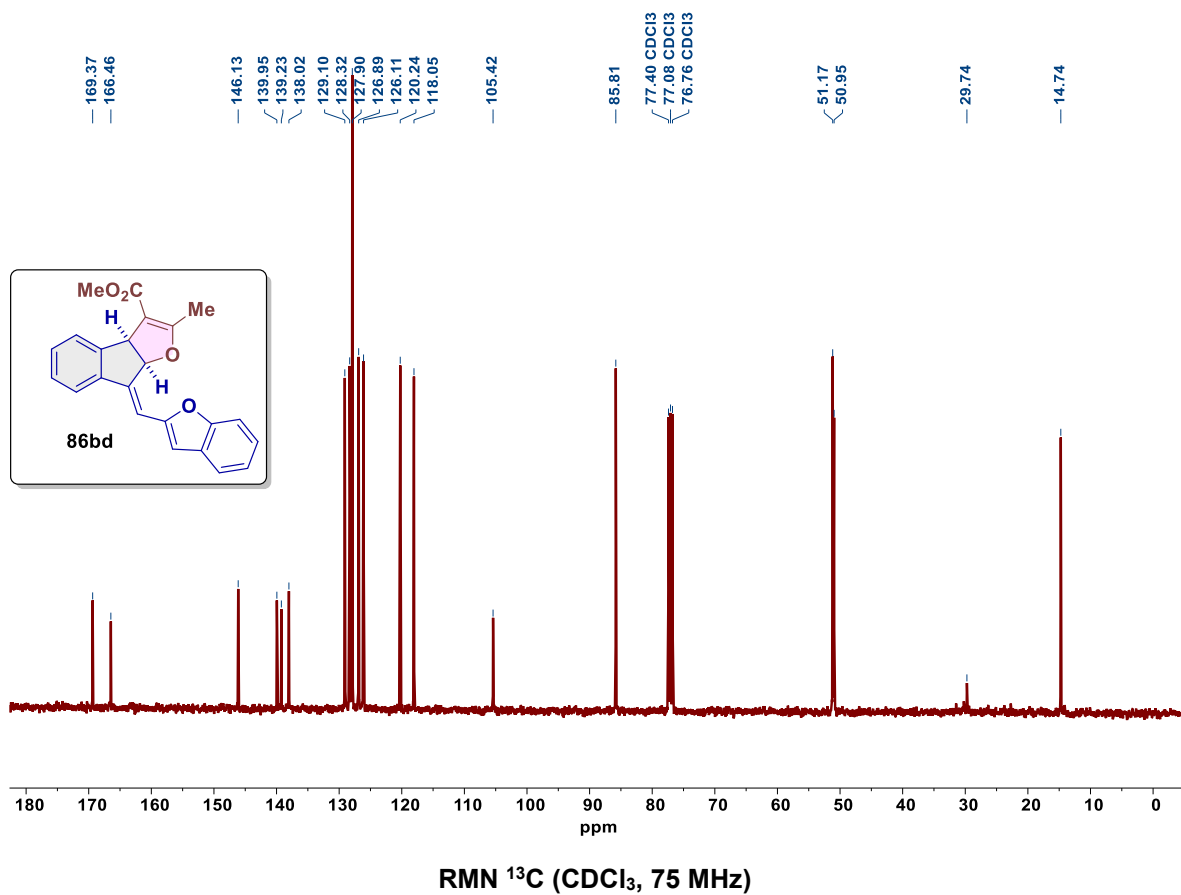
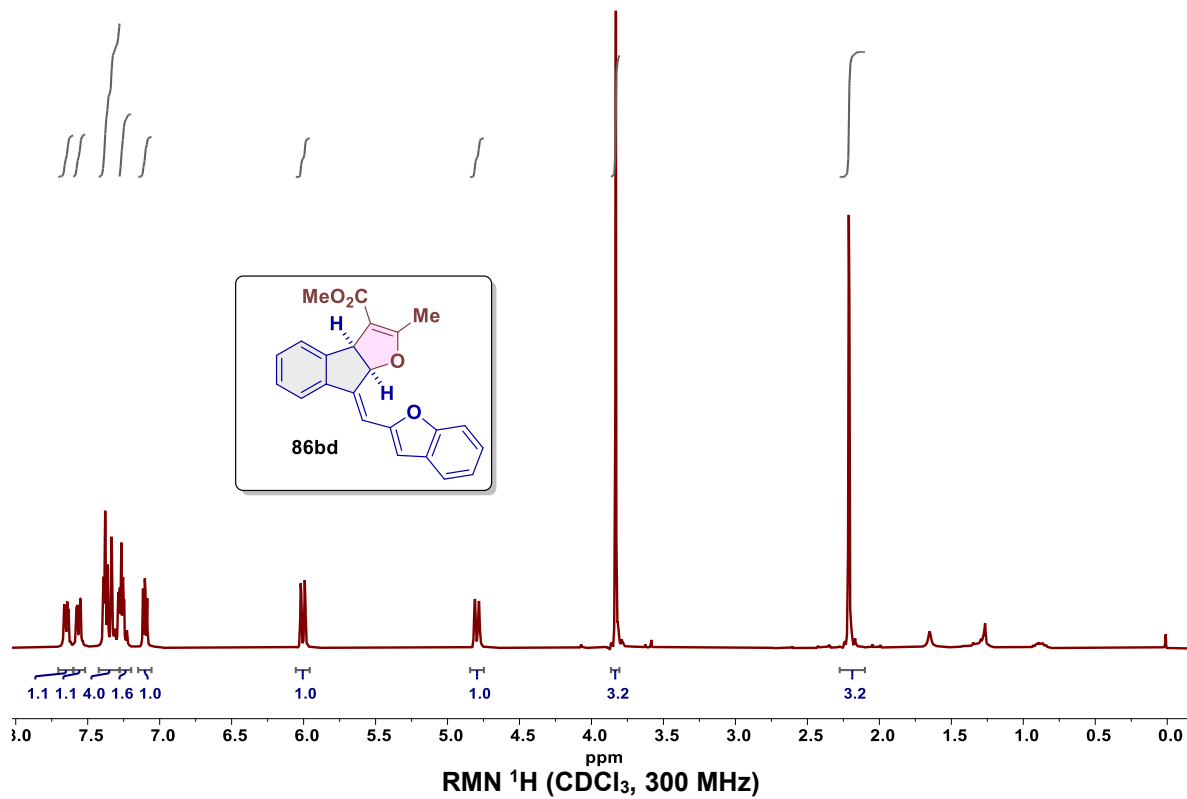
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)

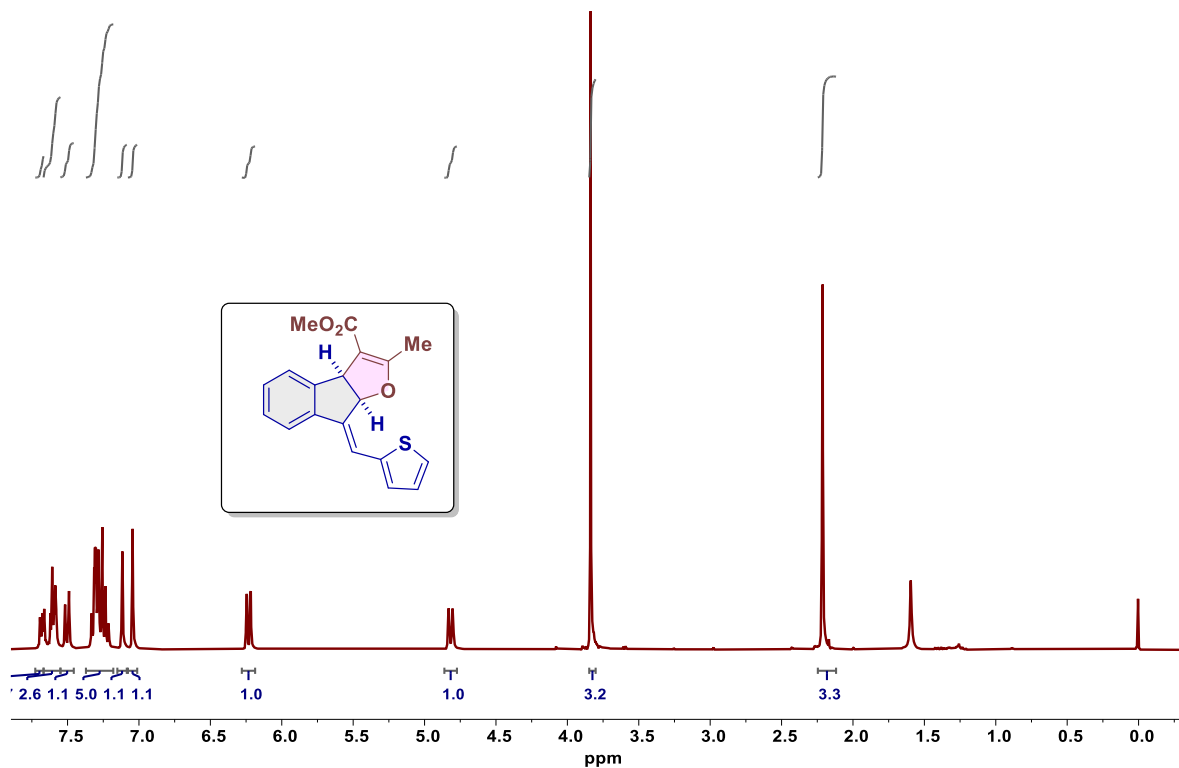


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

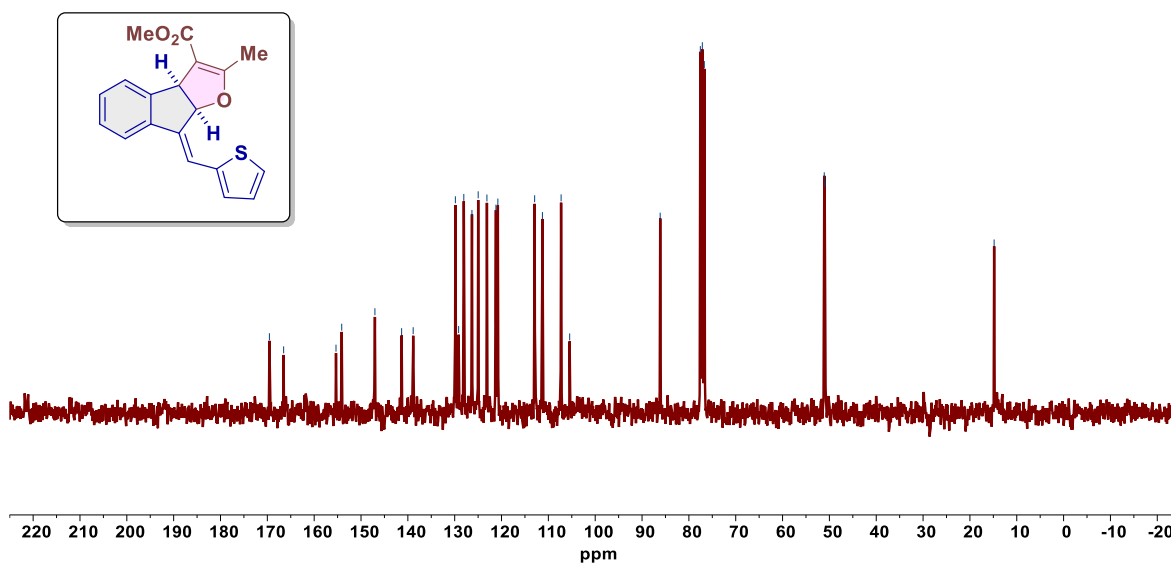
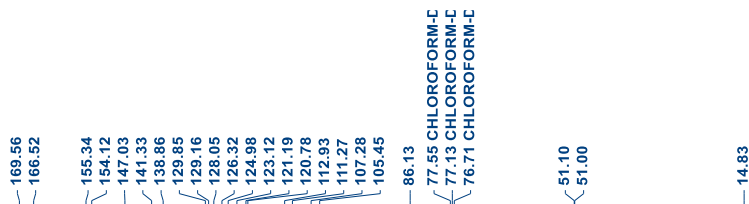


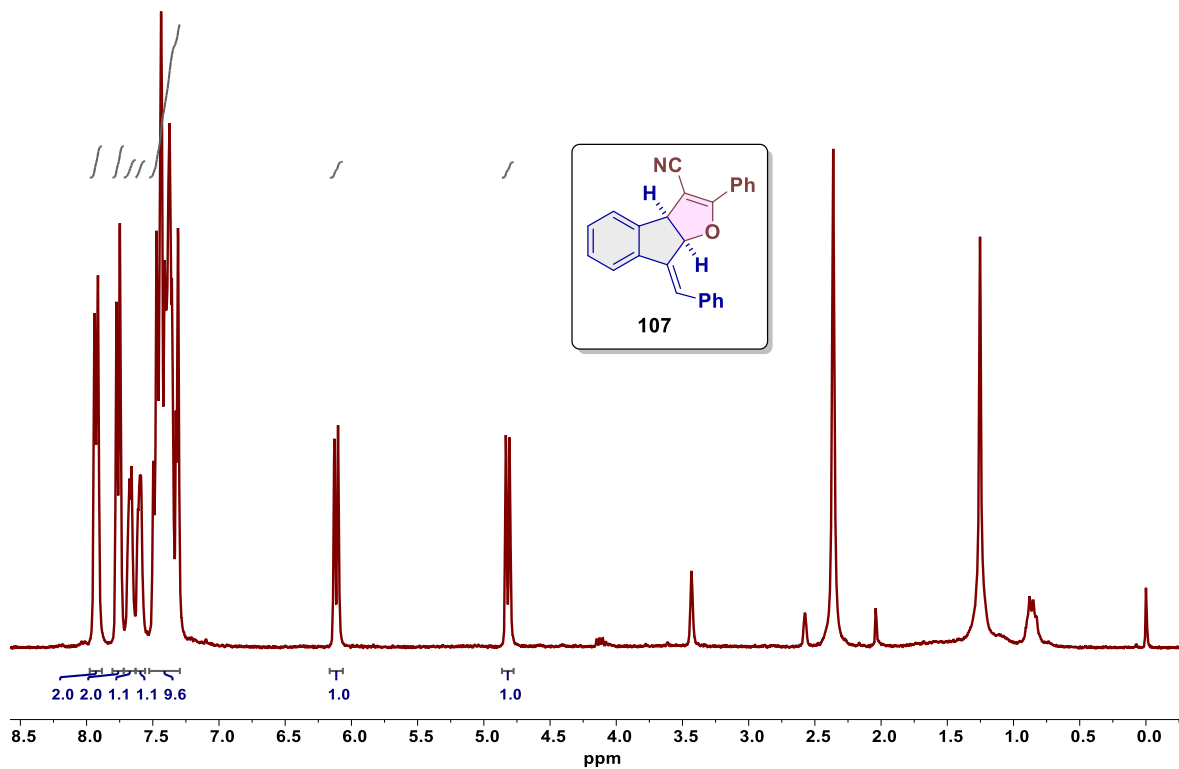
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)



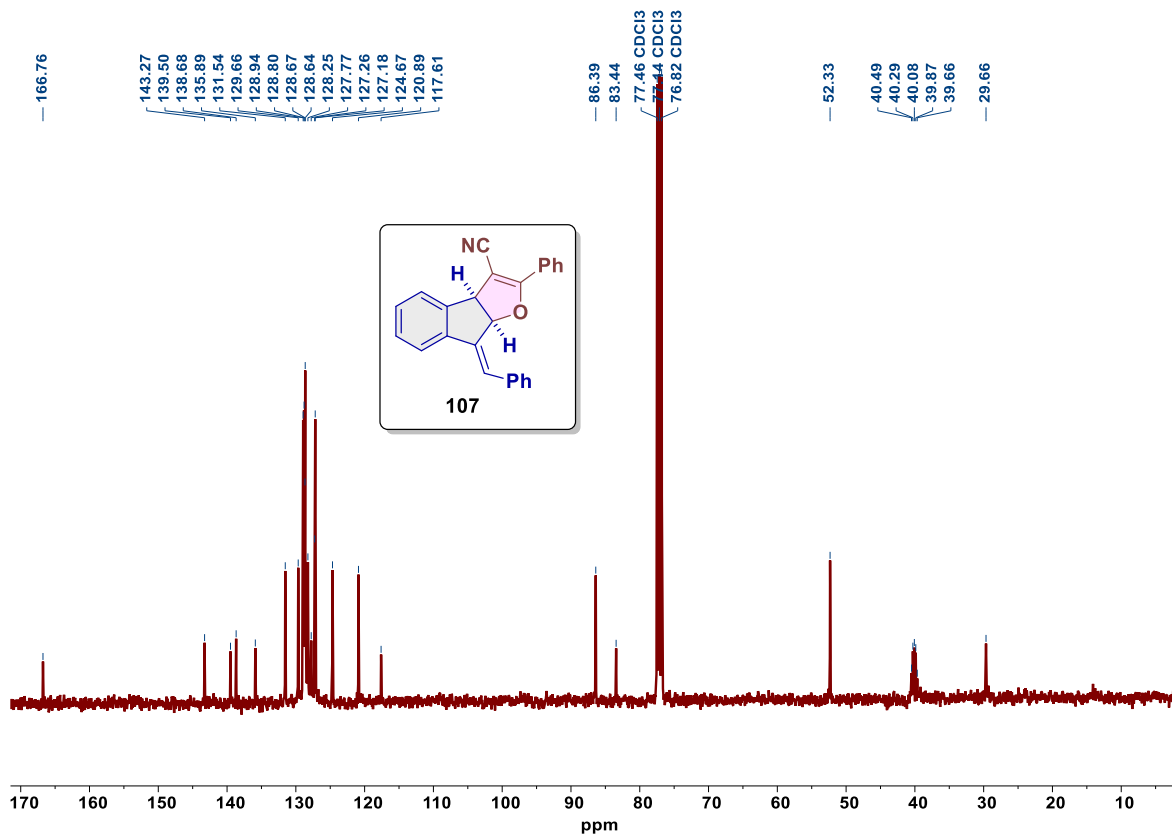


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

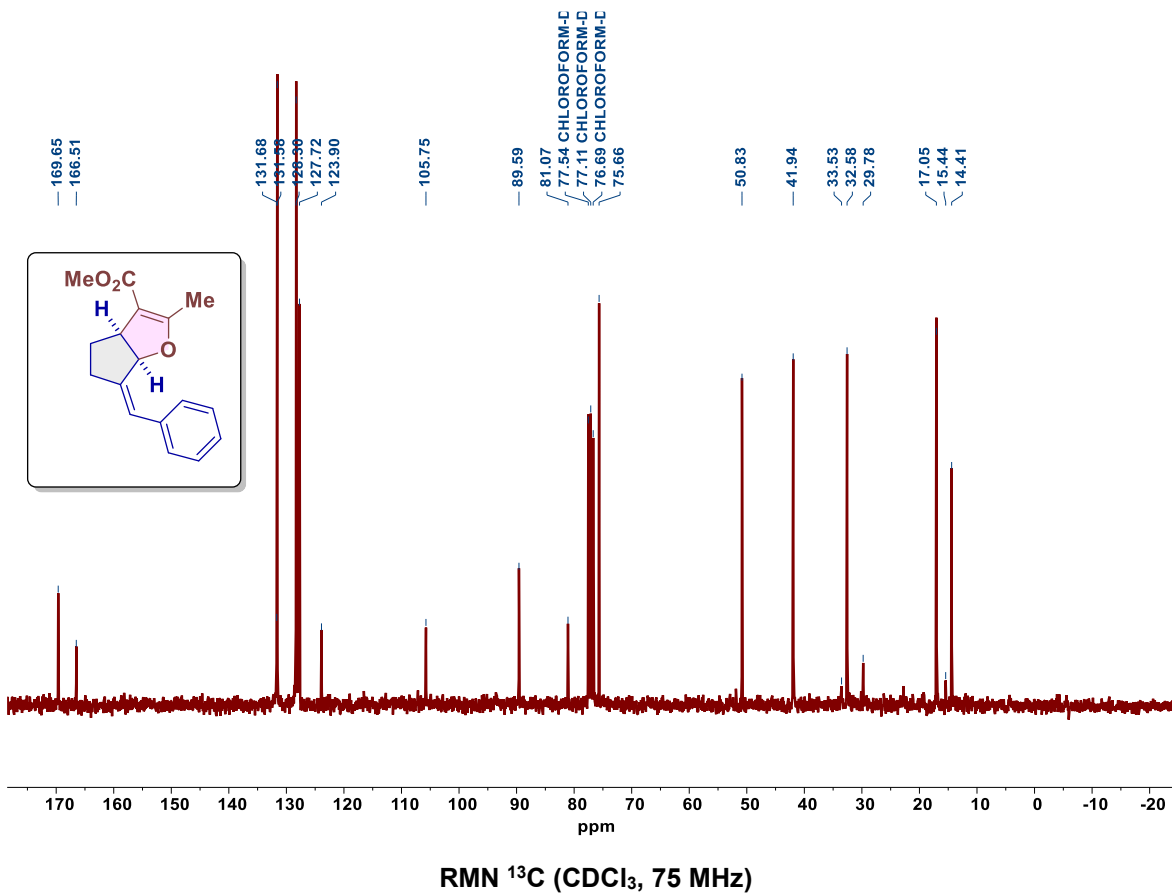
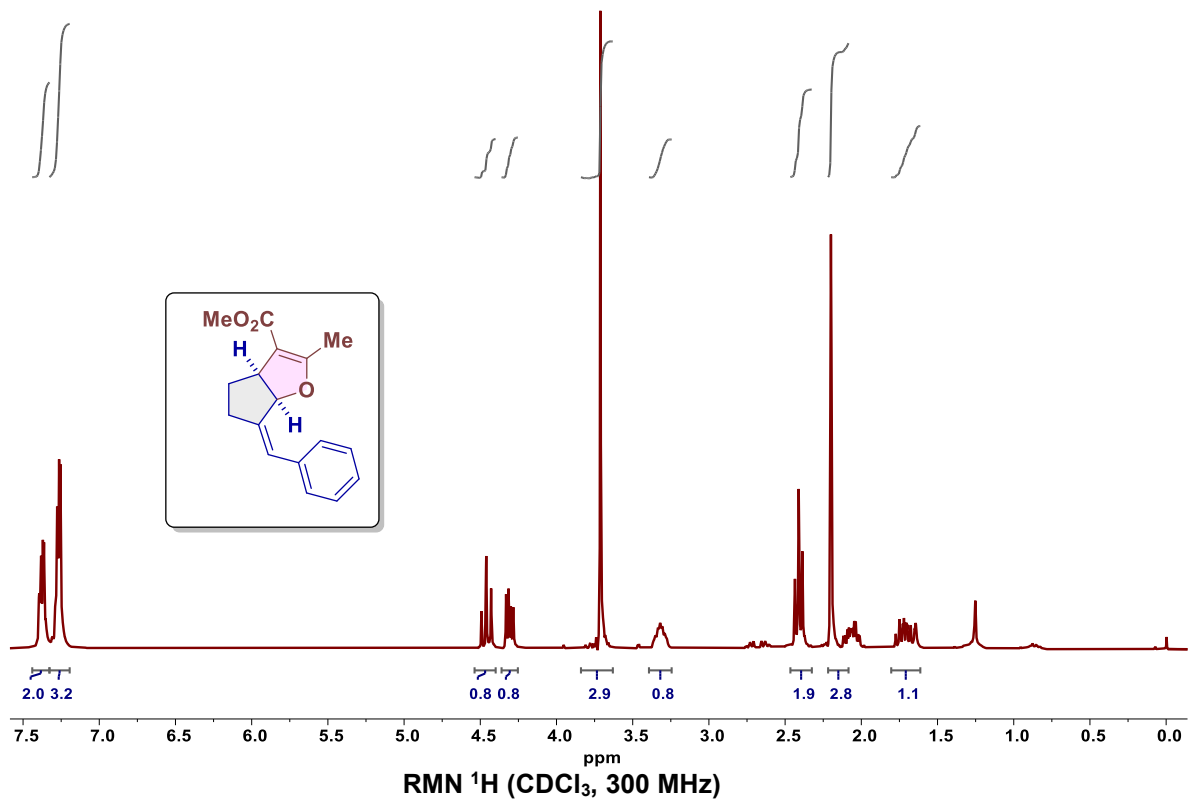


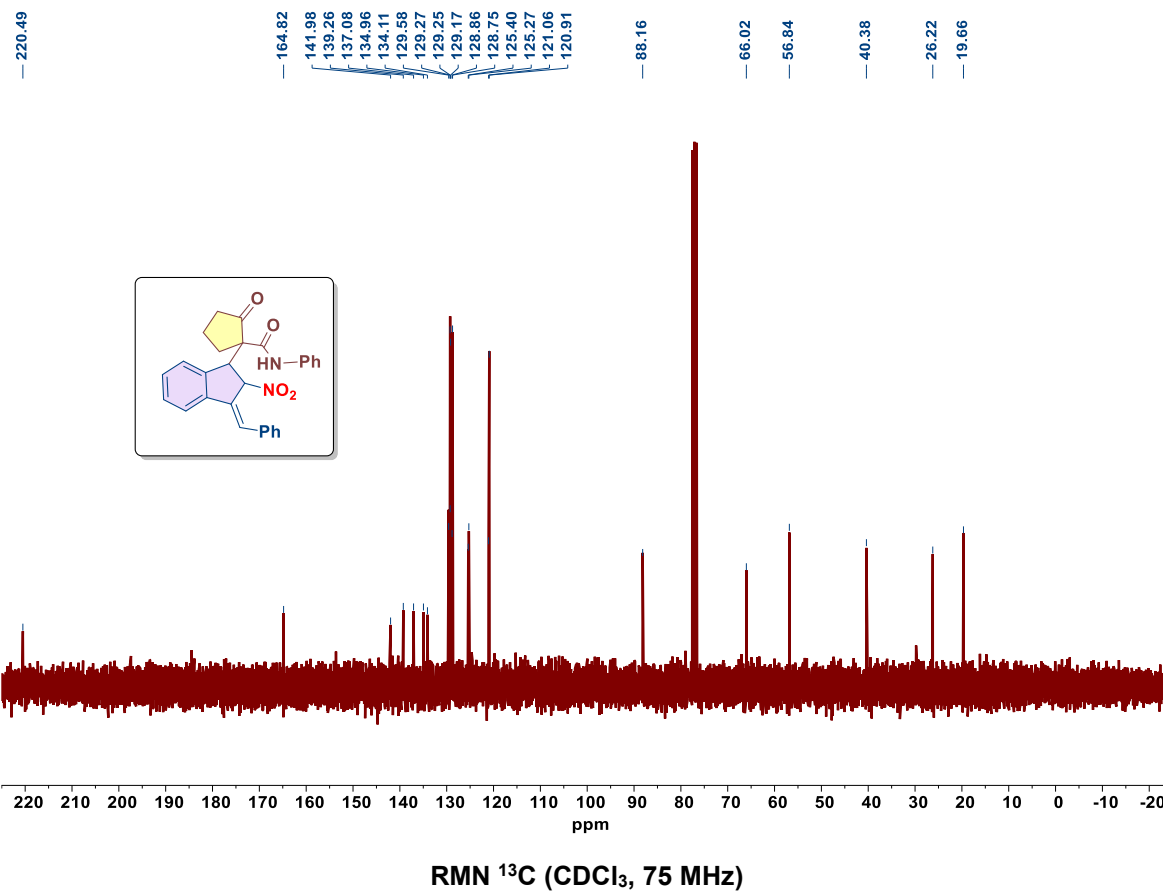
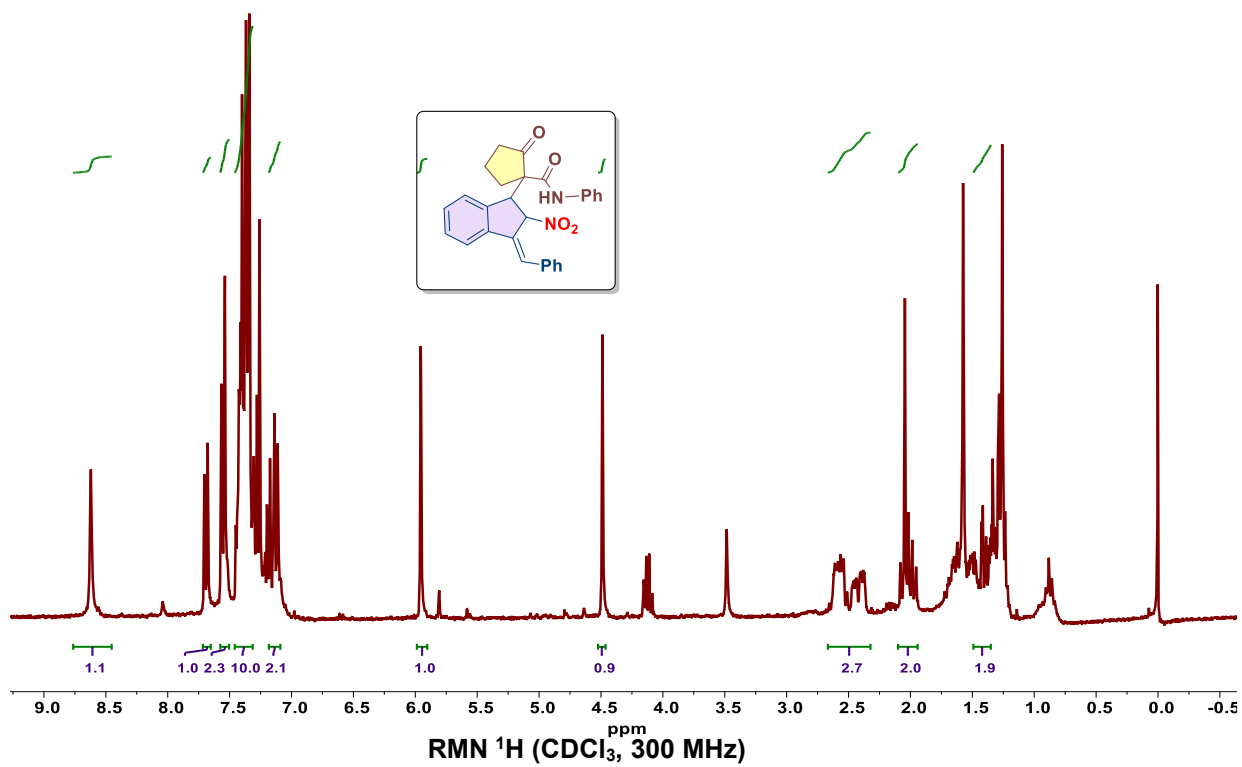


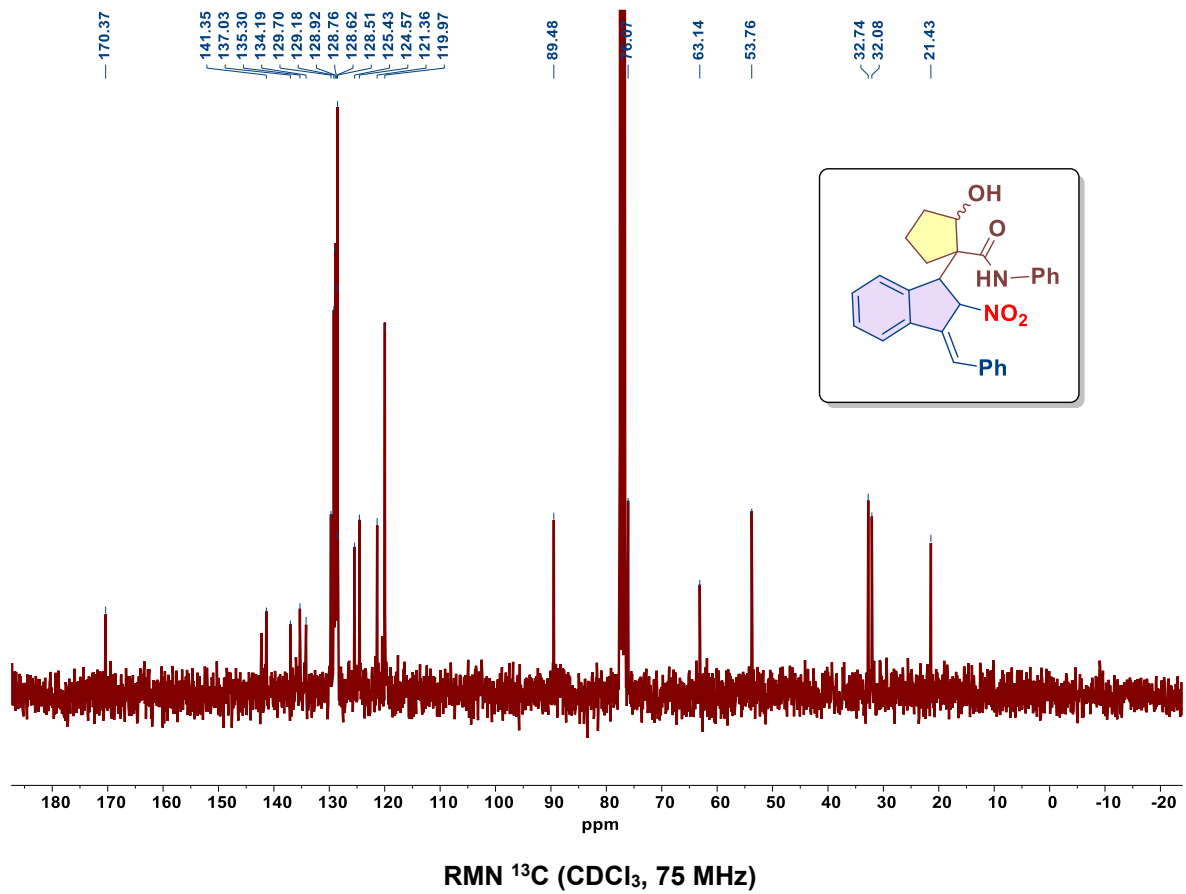
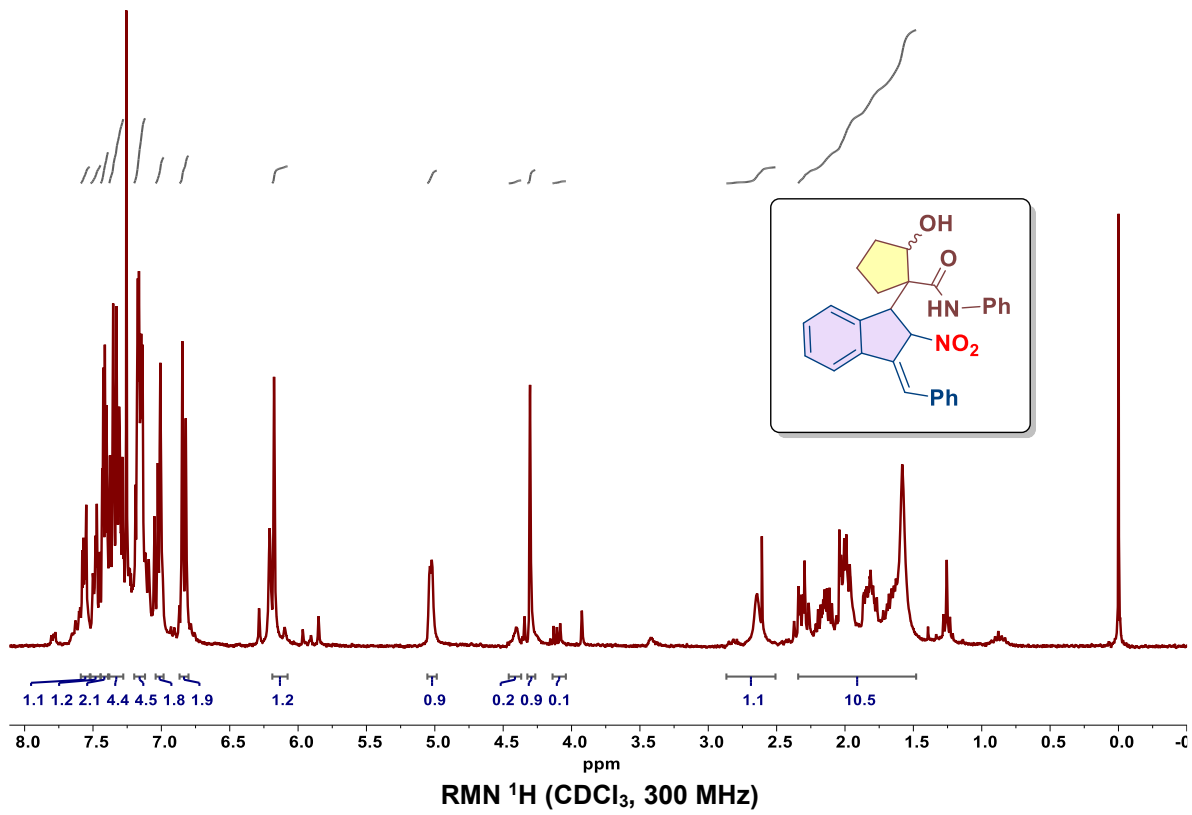
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

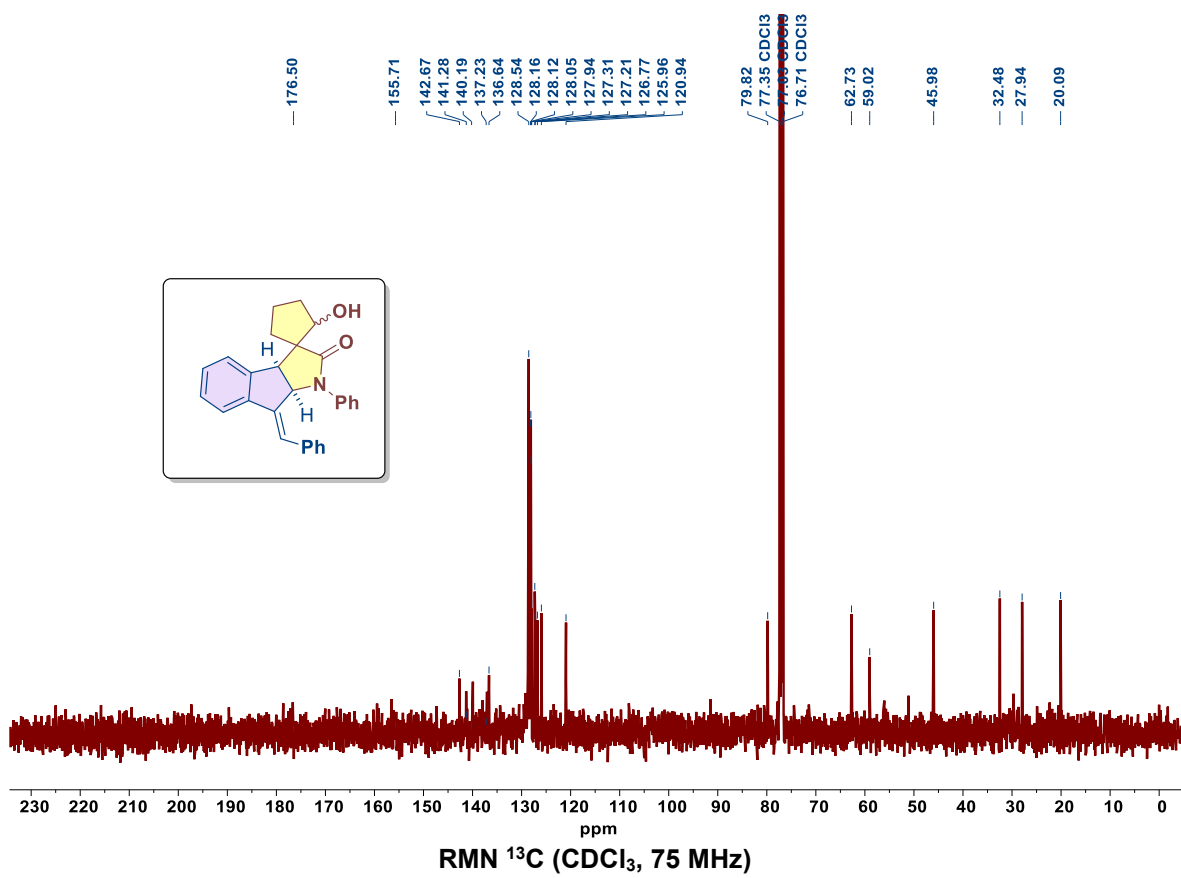
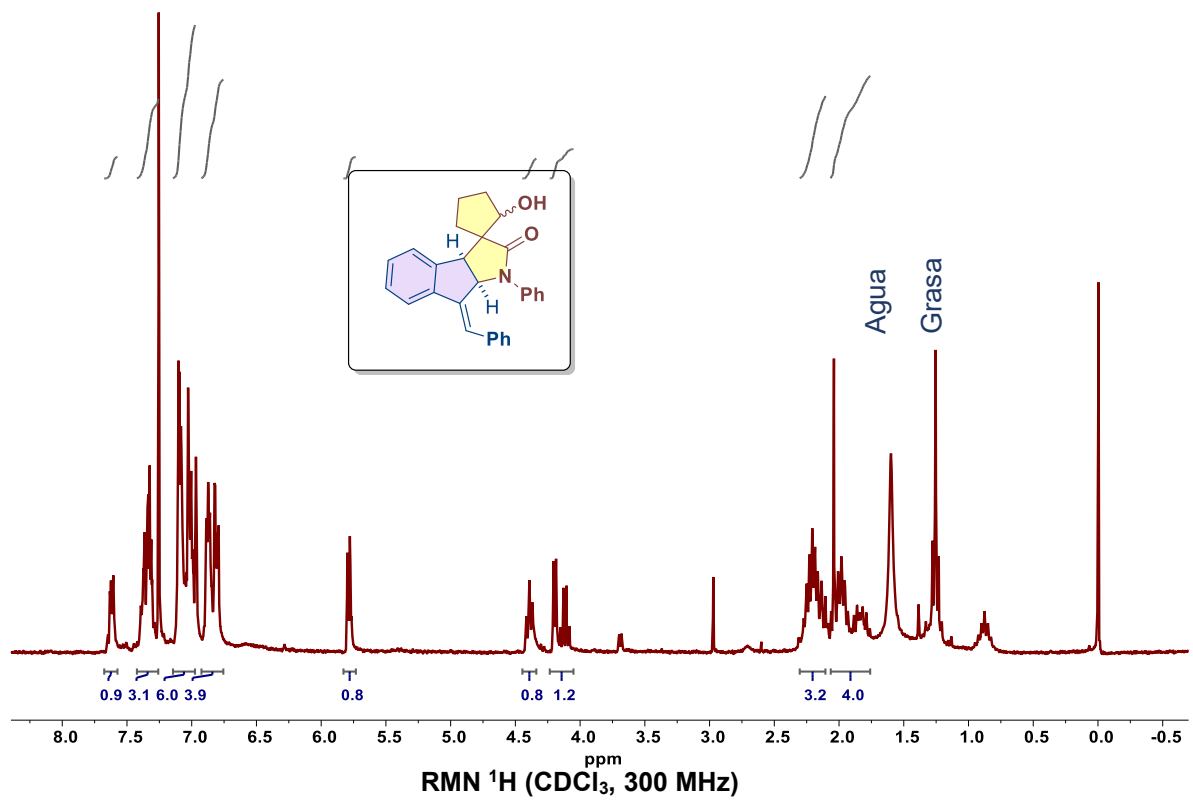


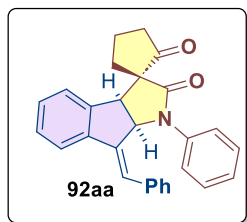
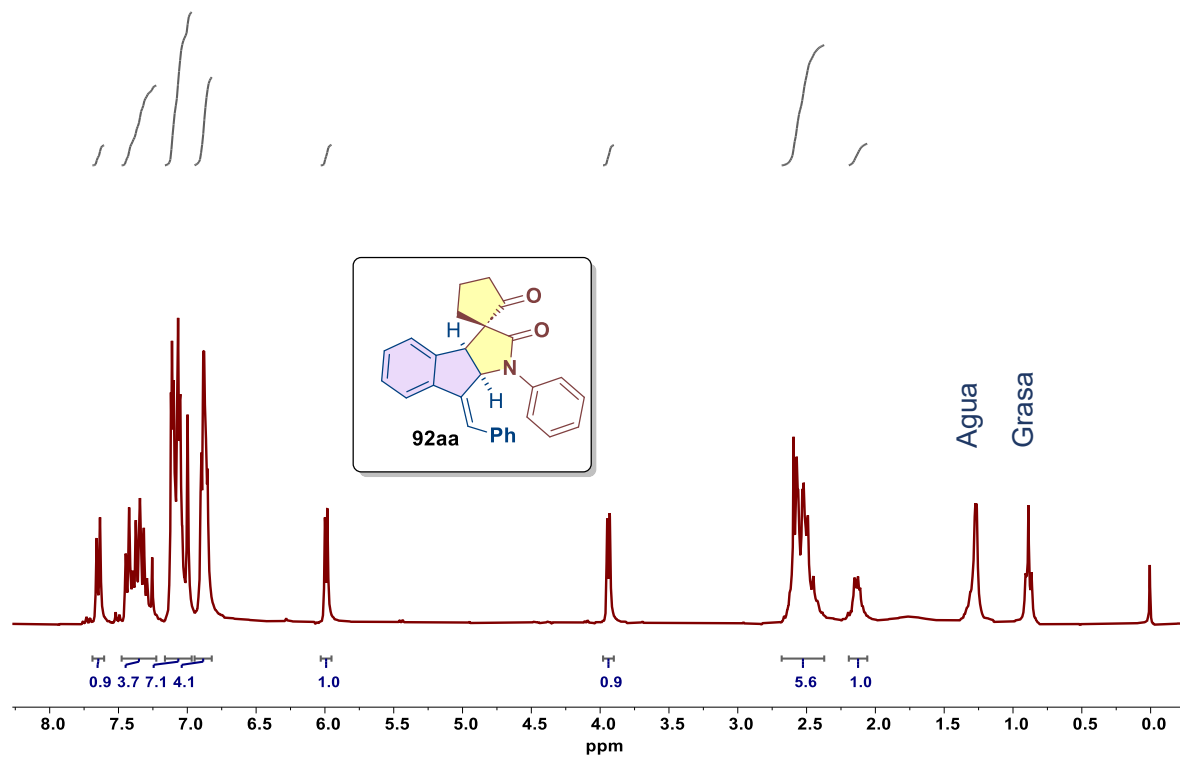
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)



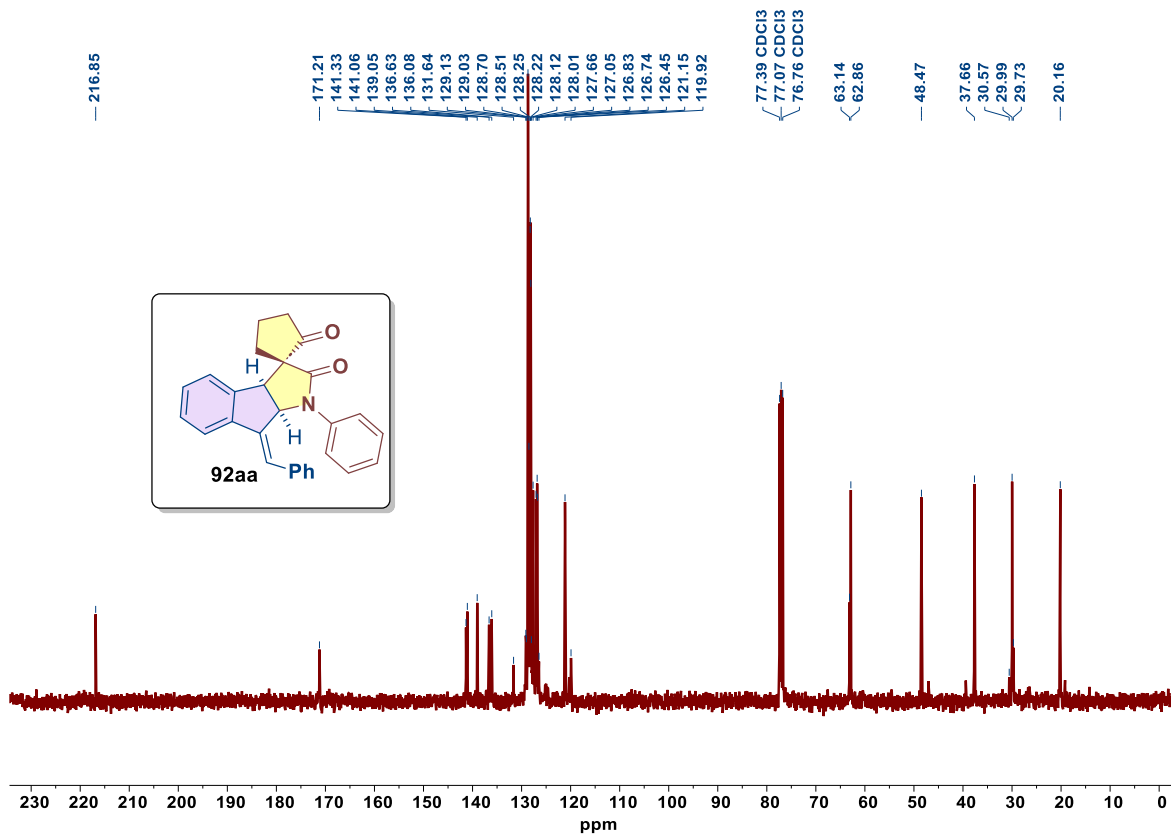




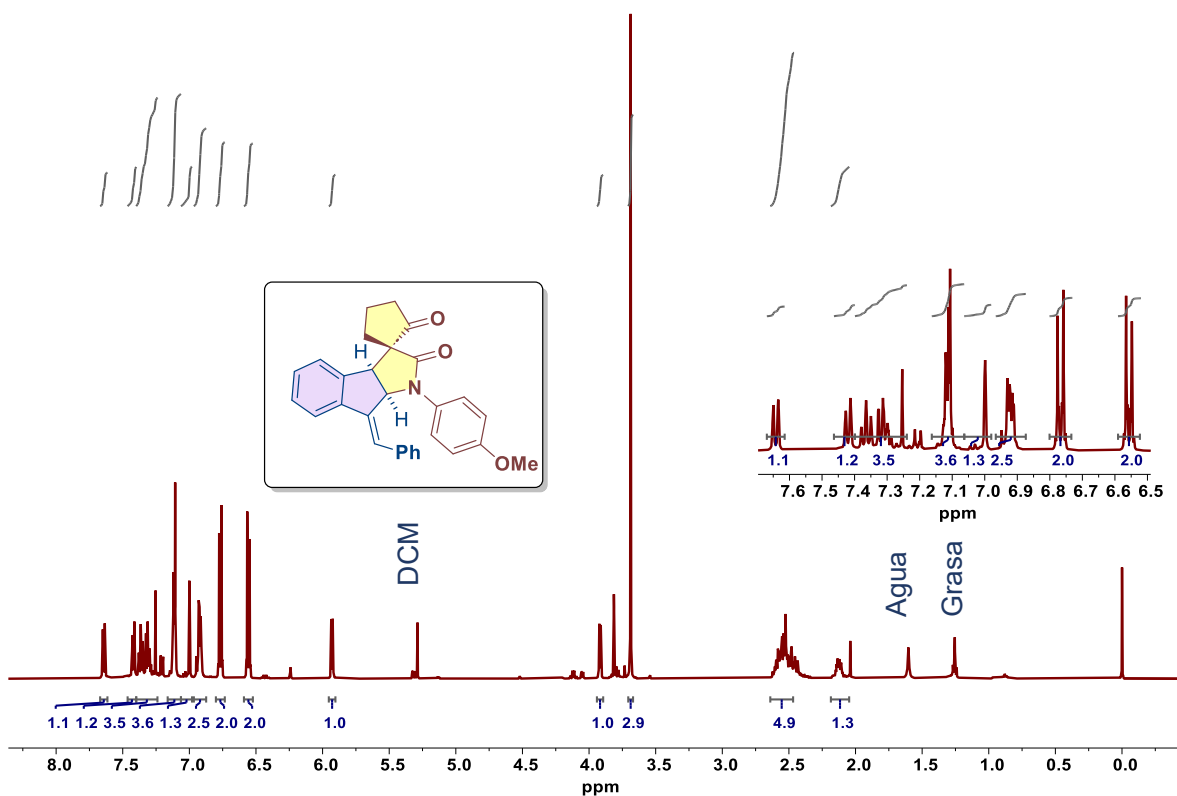




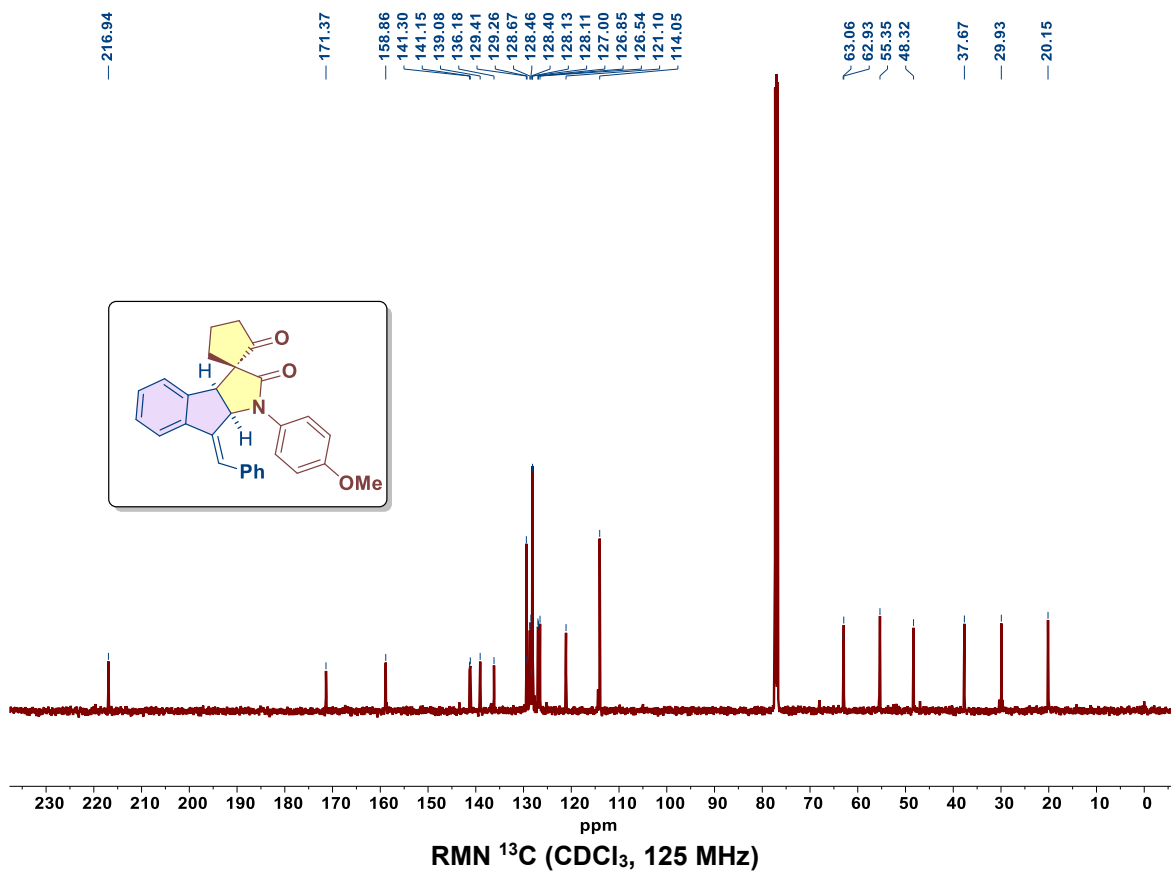
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

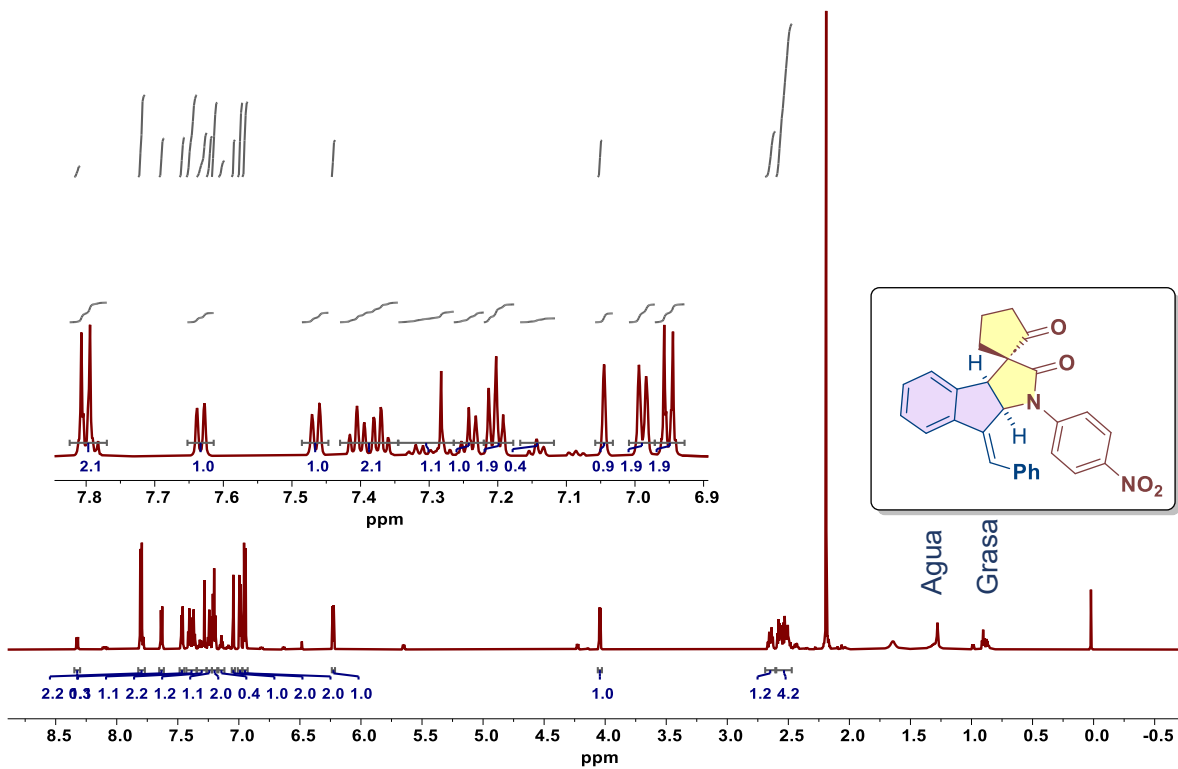


RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

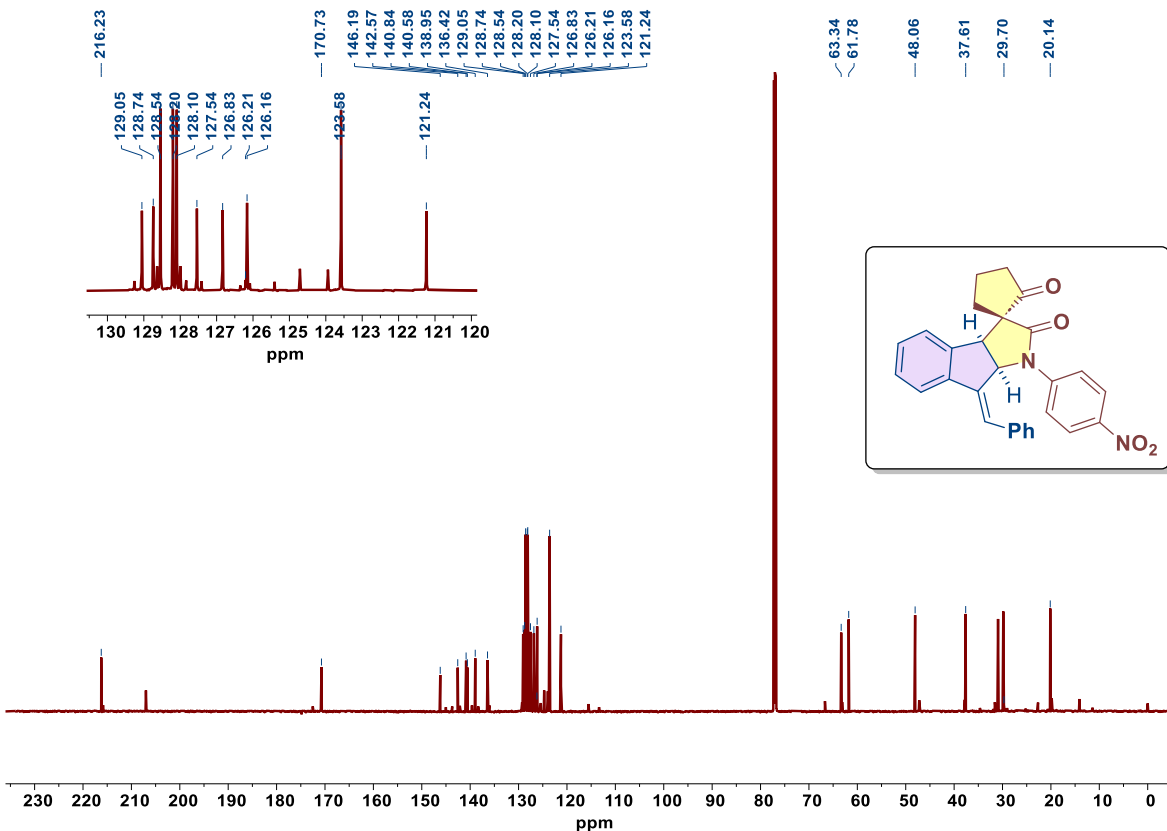


RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz)

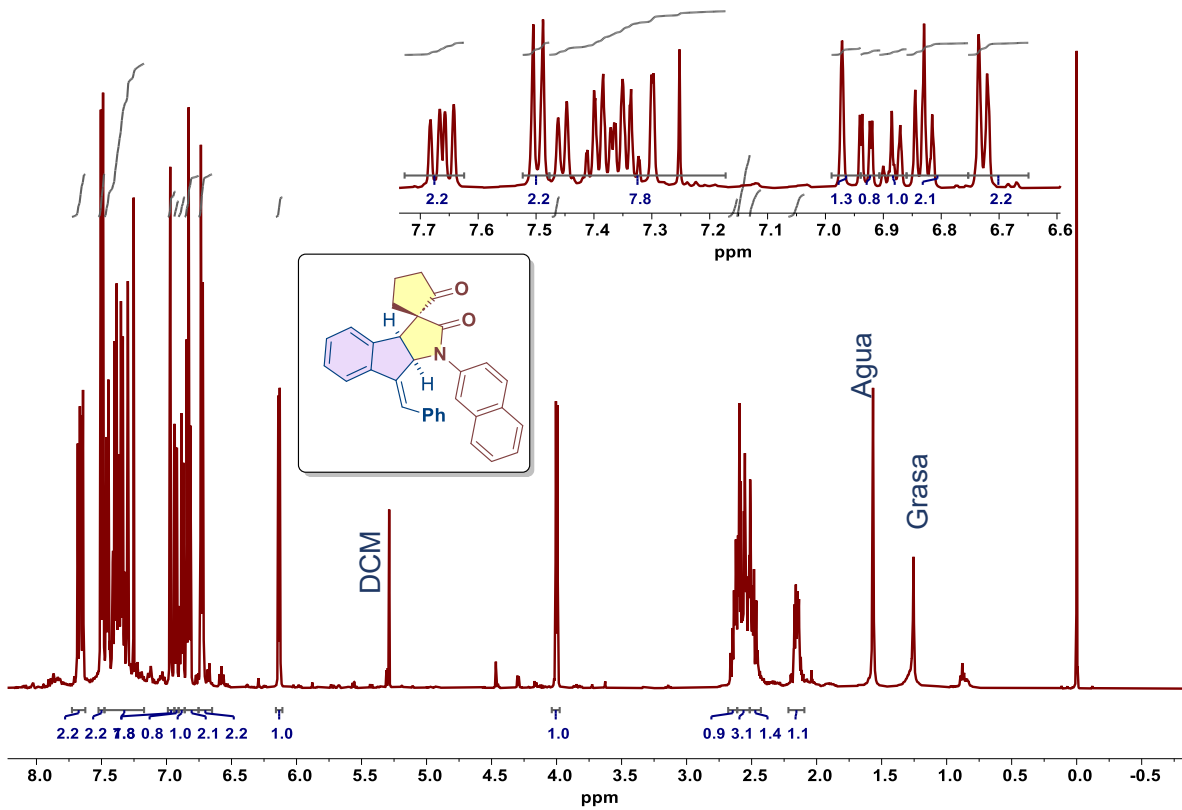




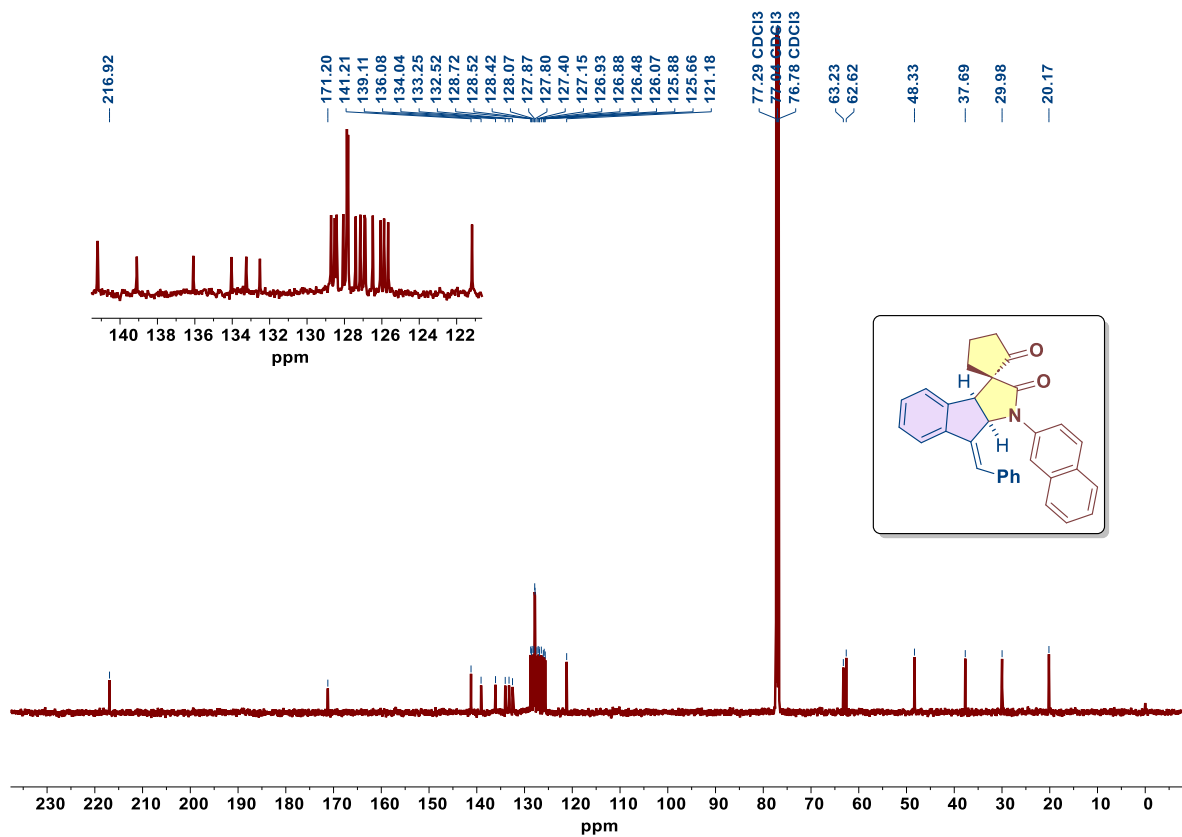
RMN ^1H (CDCl_3 , 700 MHz)



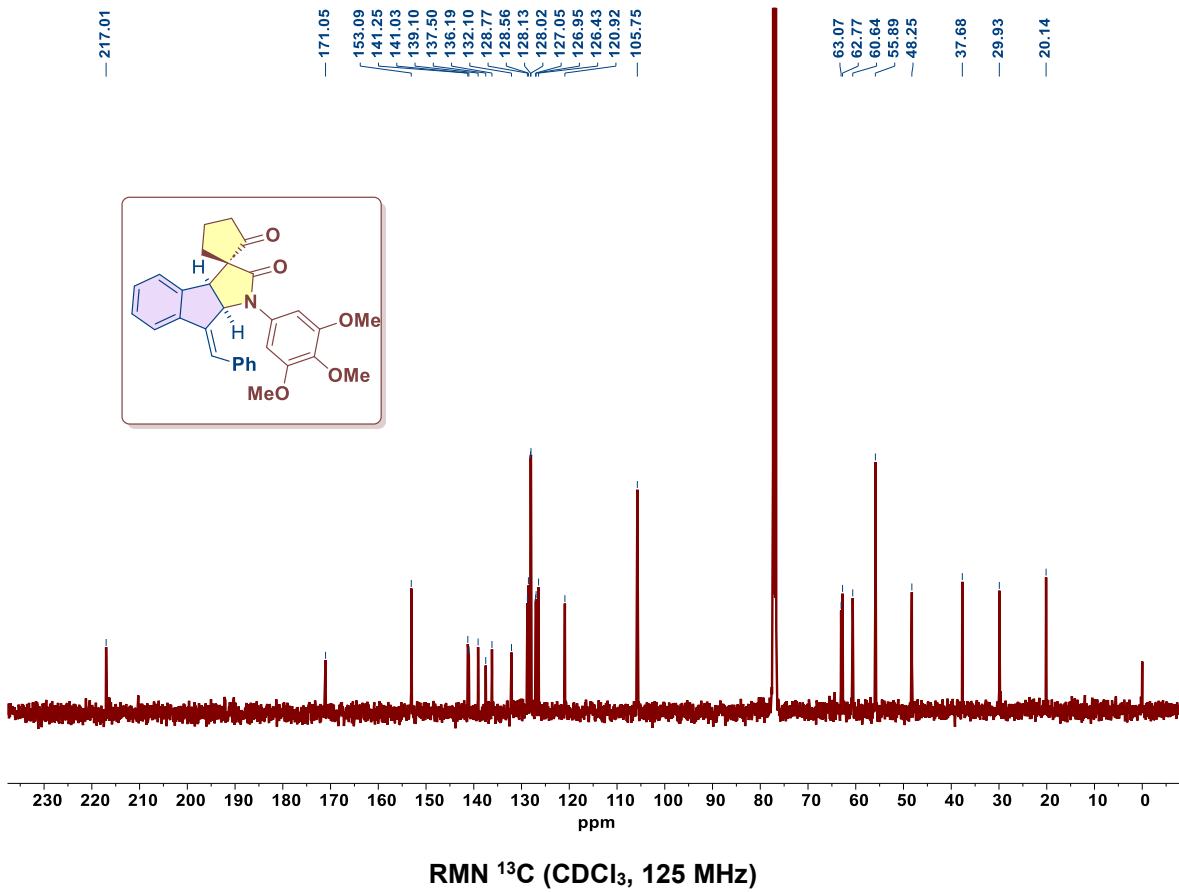
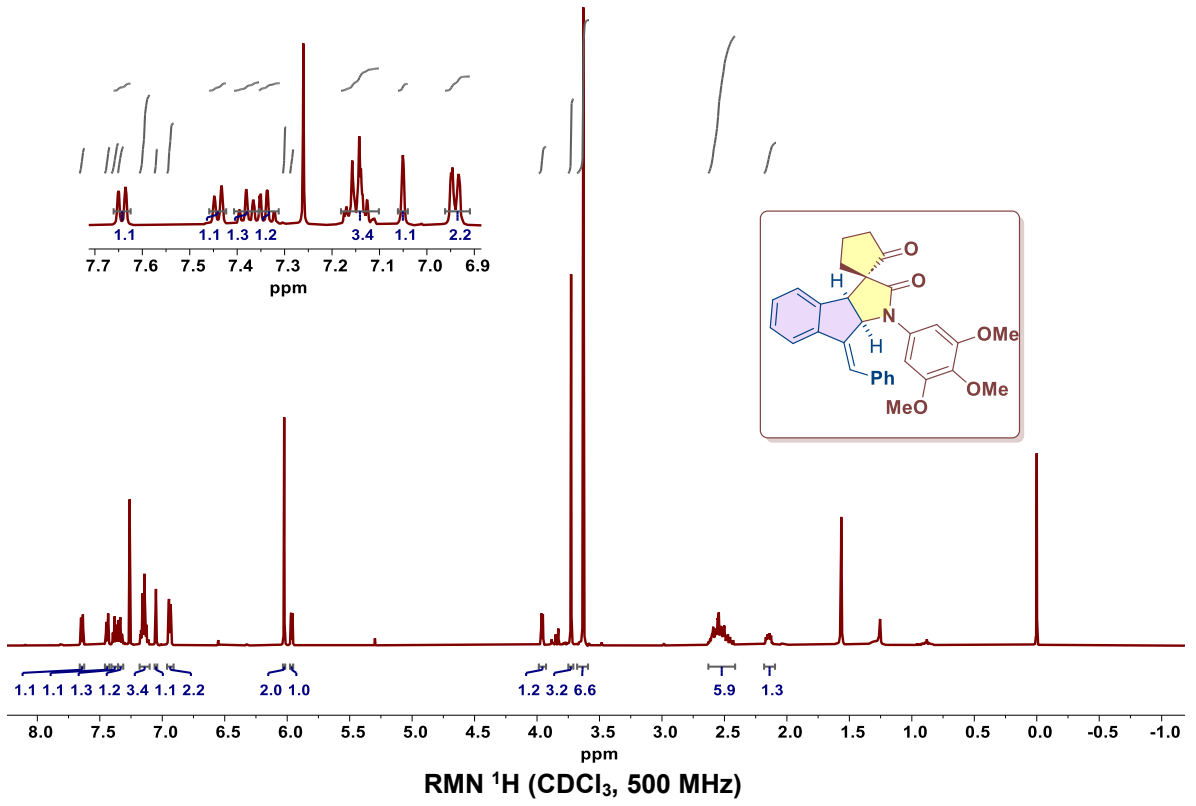
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 175 MHz)

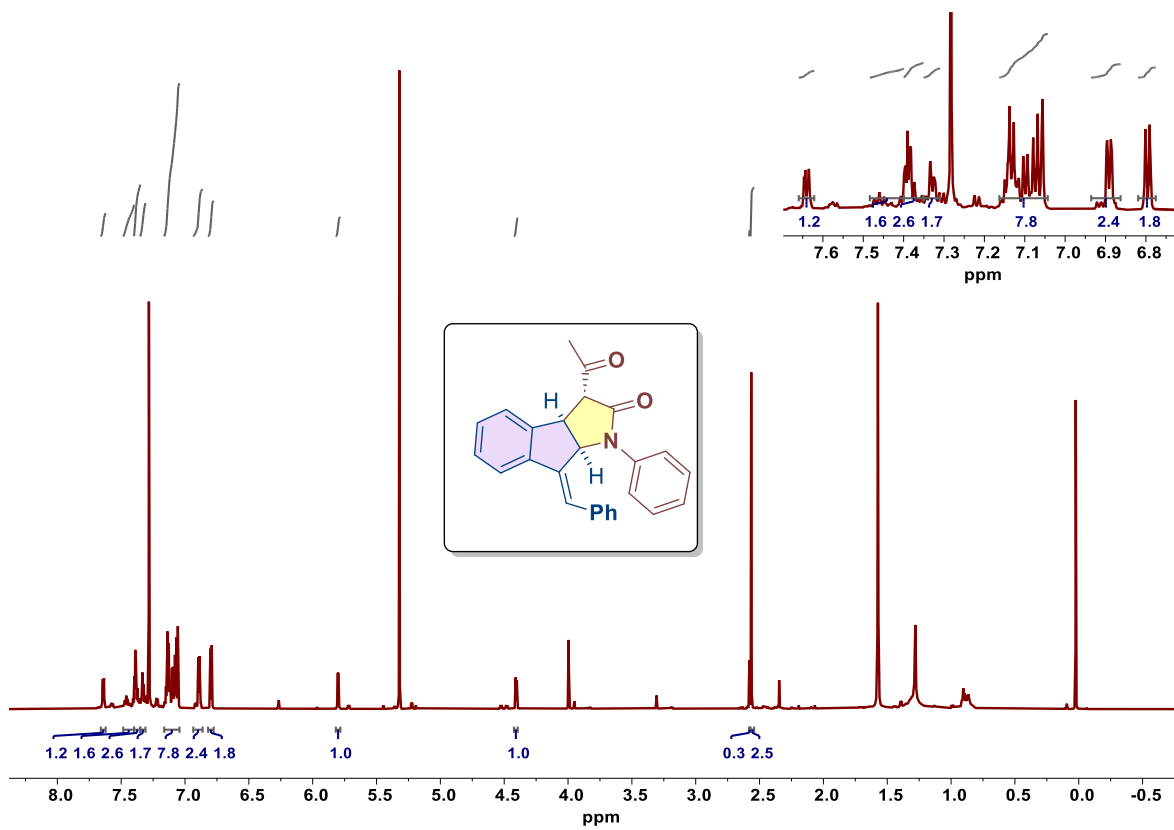


RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz)

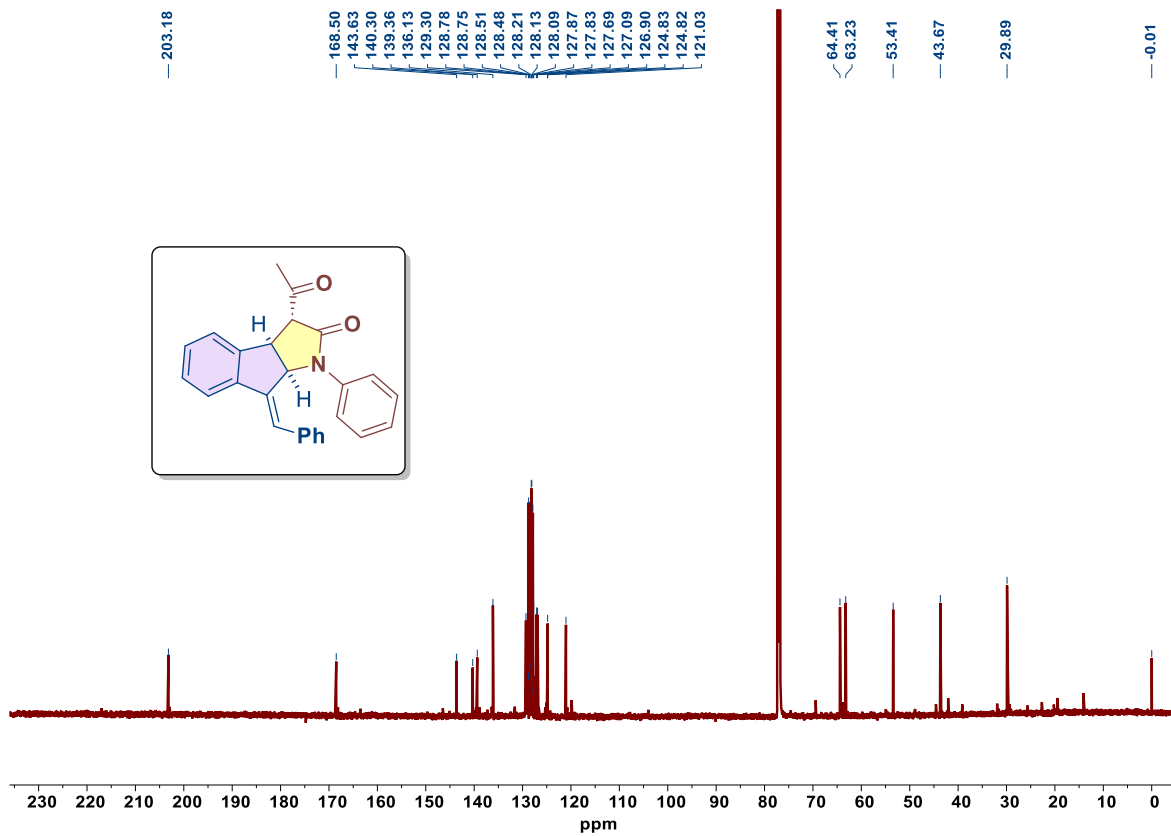


RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz)

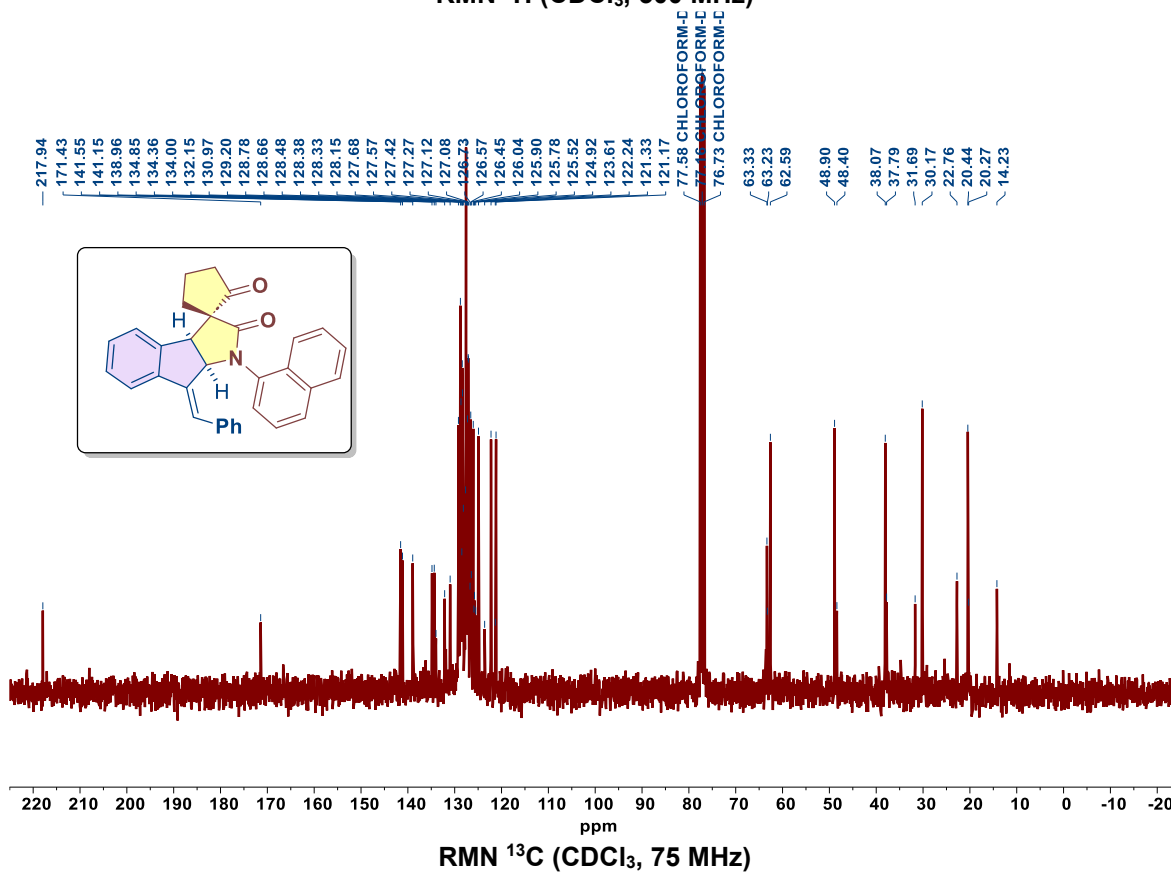
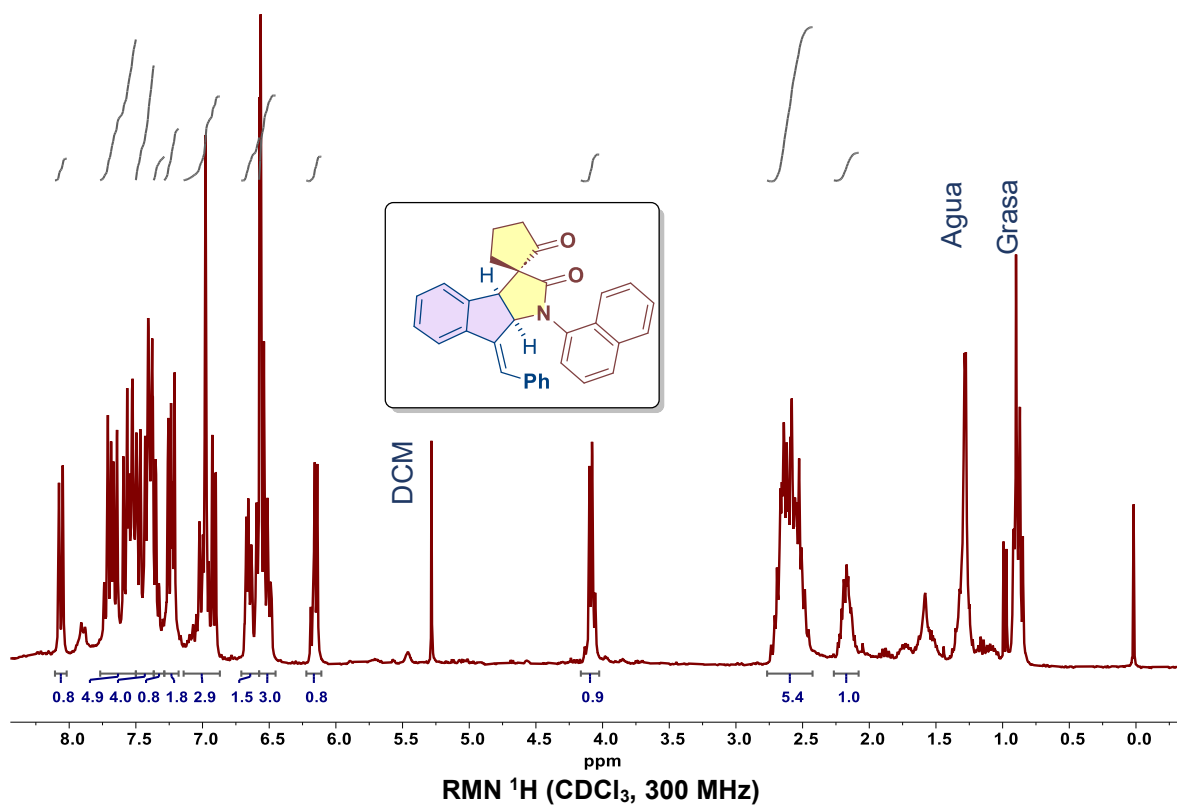




RMN ^1H (CDCl_3 , 700 MHz)



RMN ^{13}C (CDCl_3 , 175 MHz)



Referencias

- (1) Karnik, A. V.; Hasan, M. Chapter 10 - Diastereomeric Transition States and Stereoselectivity. In *Stereochemistry*; Karnik, A. V., Hasan, M., Eds.; Elsevier, 2021; pp 407–463. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821062-8.00012-0>.
- (2) *Asymmetric catalysis - Latest research and news* | *Nature*. <https://www.nature.com/subjects/asymmetric-catalysis> (accessed 2023-03-28).
- (3) Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (39), 5138–5175. <https://doi.org/10.1002/anie.200400650>.
- (4) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (10), 2395–2396. <https://doi.org/10.1021/ja994280y>.
- (5) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (17), 4243–4244. <https://doi.org/10.1021/ja000092s>.
- (6) Marigo, M; Jørgensen, K.A. *Organocatalytic direct asymmetric α -heteroatom functionalization of aldehydes and ketones - Chemical Communications (RSC Publishing)*. *Chem. Commun.*, **2006**, 2001-2011 <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2006/cc/b517090g> (accessed 2023-03-30).
- (7) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. Organocatalytic Enantioselective Michael and Hetero-Michael Reactions. *Synthesis* **2007**, *2007* (14), 2065–2092. <https://doi.org/10.1055/s-2007-983747>.
- (8) MacMillan, D. W. C. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304–308. <https://doi.org/10.1038/nature07367>.
- (9) Hopkinson, M. N.; Glorius, F. An Overview of NHCs. In *N-Heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2018; pp 1–35. <https://doi.org/10.1002/9783527809042.ch1>.
- (10) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; Macmillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalysis Using SOMO Activation. *Science* **2007**, *316* (5824), 582–585. <https://macmillan.princeton.edu/wp-content/uploads/SOMOScience.pdf>
- (11) Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. Attractive Noncovalent Interactions in Asymmetric Catalysis: Links between Enzymes and Small Molecule Catalysts. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107* (48), 20678–20685. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006402107>.
- (12) Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011): *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83* (8), 1637–1641. <https://doi.org/10.1351/PAC-REC-10-01-02>.
- (13) Guerrero-Corella, A.; Fraile, A.; Alemán, J. Intramolecular Hydrogen-Bond Activation: Strategies, Benefits, and Influence in Catalysis. *ACS Org. Inorg. Au* **2022**, *2* (3), 197–204. <https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.1c00053>.
- (14) Curran, D. P.; Kuo, L. H. Altering the Stereochemistry of Allylation Reactions of Cyclic. Alpha-Sulfinyl Radicals with Diarylureas. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (12), 3259–3261. <https://doi.org/10.1021/jo00091a007>.
- (15) Bordwell, F. G.; Ji, G. Z. Effects of Structural Changes on Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the Hydrogen-Nitrogen Bonds in Amidines, Carboxamides, and Thiocarboxamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (22), 8398–8401. <https://doi.org/10.1021/ja00022a029>.
- (16) Obrzud, M.; Rospenk, M.; Koll, A. Self-Association of N,N'-Dialkylthiourea Derivatives in Non-Polar Solvents. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1018*, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.01.042>.
- (17) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. H-Bonding Additives Act Like Lewis Acid Catalysts. *Org. Lett.* **2002**, *4* (2), 217–220. <https://doi.org/10.1021/ol017117s>.
- (18) 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. <https://doi.org/10.1021/ja036972z>.

- (19) Azuma, T., Kobayashi, Y., Sakata, K., Sasamori, T., Tokitoh, N., & Takemoto, Y. Synthesis and Characterization of Binary-Complex Models of Ureas and 1,3-Dicarbonyl Compounds: Deeper Insights into Reaction Mechanisms Using Snap-Shot Structural Analysis. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4, 1805–1817 <https://pubs-acsc-org.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1021/jo4028775> (accessed 2023-12-07).
- (20) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. Theoretical Studies on the Bifunctionality of Chiral Thiourea-Based Organocatalysts: Competing Routes to C–C Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (40), 13151–13160. <https://doi.org/10.1021/ja063201x>.
- (21) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. Chiral Squaramide Derivatives Are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (44), 14416–14417. <https://doi.org/10.1021/ja805693p>.
- (22) Alemán, J., Parra, A., Jiang, H., & Jørgensen, K. A. Squaramides: Bridging from Molecular Recognition to Bifunctional Organocatalysis. *Chemistry - A European Journal*, **2011**, *17*(25), 6890–6899. https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chem.201003694?casa_token=stsjvpbplZwAAA:11UfVfHIZfirpsXkDqqKU3_pEGoMXVvu2xN59g1QNK2qmkRbqMI7IRT43zPG5gGXt5SaY90SPaFrMyPw (accessed 2023-04-01).
- (23) Sandler, I.; Larik, F. A.; Mallo, N.; Beves, J. E.; Ho, J. Anion Binding Affinity: Acidity versus Conformational Effects. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (12), 8074–8084. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00888>.
- (24) Baer, H. H.; Urbas, L. Activating and Directing Effects of the Nitro Group in Aliphatic Systems. In *Nitro and Nitroso Groups (1970)*; John Wiley & Sons, Ltd, 1970; pp 75–200. <https://doi.org/10.1002/9780470771174.ch3>.
- (25) Noland, W. E. The NEF Reaction. *Chem. Rev.* **1955**, *55* (1), 137–155. <https://doi.org/10.1021/cr50001a003>.
- (26) Poupart, M.-A.; Fazal, G.; Goulet, S.; Mar, L. T. Solid-Phase Synthesis of Peptidyl Trifluoromethyl Ketones. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (4), 1356–1361. <https://doi.org/10.1021/jo9815204>.
- (27) Ono, N.; Miyake, H.; Tamura, R.; Kaji, A. A New Synthetic Method: Direct Replacement of the Nitro Group by Hydrogen or Deuterium. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (18), 1705–1708. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)90417-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90417-4).
- (28) Belen'kii, L. I. Nitrile Oxides. In *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 1–127. <https://doi.org/10.1002/9780470191552.ch1>.
- (29) Tietze, L. F.; Beifuss, U. Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32* (2), 131–163. <https://doi.org/10.1002/anie.199301313>.
- (30) Dauzonne, D.; Royer, R. A Convenient One-Pot Synthesis of 2-Unsubstituted 3-Nitro-2H-Chromenes. *Synthesis* **1984**, *1984* (4), 348–349. <https://doi.org/10.1055/s-1984-30841>.
- (31) Ehrig, V., & Seebach, D. Reaktionen polymetallierter Carbonylverbindungen mit Nitroolefinen Eine neue Ringschluß- und Anellierungsmethode. *Chemische Berichte*, **1975**, *108*(6), 1961–1973. doi:10.1002/cber.19751080617
- (32) Akai, S.; Kojima, M.; Yamauchi, S.; Kohji, T.; Nakamura, Y.; Sato, K. A Concise Total Synthesis of (+)-Pancratistatin from D-Glucose Featuring the Henry Reaction. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2* (4), 299–302. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201300023>.
- (33) Sun, Z.; Zhou, M.; Li, X.; Meng, X.; Peng, F.; Zhang, H.; Shao, Z. Catalytic Asymmetric Assembly of Octahydroindolones: Divergent Synthesis of Lycorine-Type Amaryllidaceae Alkaloids (+)- α -Lycorane and (+)-Lycorine. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20* (20), 6112–6119. <https://doi.org/10.1002/chem.201400178>.
- (34) Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. Gold(I)-Catalyzed Conia-Ene Reaction of β -Ketoesters with Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (14), 4526–4527. <https://doi.org/10.1021/ja049487s>.
- (35) Hack, D., Blümel, M., Chauhan, P., Philipps, A. R., & Enders, D. Catalytic Conia-ene and related reactions. *Chemical Society Reviews*, **2015**, *44*(17), 6059–6093. doi:10.1039/c5cs00097a
- (36) Shaw, S., & White, J. D. A New Iron(III)–Salen Catalyst for Enantioselective Conia-ene Carbocyclization. *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, *136*(39), 13578–13581. doi:10.1021/ja507853f

- (37) Patra, R.; Maiti, S. B.; Chatterjee, A.; Chakravarty, A. K. Carbanion Addition to Acetylenes : An Efficient Stereoselective Route to α -Methylene- γ -Lactams. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (10), 1363–1366. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)79668-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)79668-7).
- (38) Dumez, E.; Durand, A.-C.; Guillaume, M.; Roger, P.-Y.; Faure, R.; Pons, J.-M.; Herbet, G.; Dulcère, J.-P.; Bonne, D.; Rodriguez, J. Michael Addition Initiated Carbocyclization Sequences with Nitroolefins for the Stereoselective Synthesis of Functionalized Heterocyclic and Carbocyclic Systems. *Chem. – Eur. J.* **2009**, 15 (45), 12470–12488. <https://doi.org/10.1002/chem.200901433>.
- (39) Ballini, R., & Palmieri, A. Potassium Fluoride/Basic Alumina as Far Superior Heterogeneous Catalyst for the Chemoselective Conjugate Addition of Nitroalkanes to Electron-Poor Alkenes Having Two Electron-Withdrawing Groups in α - and β -Positions. *ChemInform*, **2006**, 37(47). doi:10.1002/chin.200647061
- (40) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G. Nitroalkanes as a New, Convenient Source of 1-Acyl-2,5-Dialkylbenzene Derivatives, in Two Steps. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (19), 6261–6263. <https://doi.org/10.1021/jo0006324>.
- (41) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Giario, G. Synthesis of 3-Alkyl-2,5-Dimethylfuran Derivatives by Indirect Alkylation of 2,5-Dimethylfuran with Aliphatic Nitrocompounds. *Synthesis* **2001**, 2001 (13), 2003–2006. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17714>.
- (42) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Petrini, M. 2,5-Dialkylfurans and Nitroalkanes as Source of 2,3,5-Trialkylpyrroles. *Synlett* **2000**, 2000 (3), 391–393. <https://doi.org/10.1055/s-2000-6532>.
- (43) Ono, N.; Hamamoto, I.; Yanai, T.; Kaji, A. Direct Conversion of Allylic Nitro Compounds into Allyl Sulphides and Allyl Sulphones. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, No. 8, 523–524. <https://doi.org/10.1039/C39850000523>.
- (44) Ono, N.; Hamamoto, I.; Kaji, A. Regio- and Stereo-Selective γ -Substitution of Allylic Nitro Compounds with Lithium Dialkylcuprates. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, No. 5, 274–275. <https://doi.org/10.1039/C39840000274>.
- (45) Tamura, R.; Hegedus, L. S. Palladium(0)-Catalyzed Allylic Alkylation and Amination of Allylnitroalkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (13), 3727–3729. <https://doi.org/10.1021/ja00377a034>.
- (46) Tamura, R.; Kai, Y.; Kakihana, M.; Hayashi, K.; Tsuji, M.; Nakamura, T.; Oda, D. Palladium-Catalyzed Substitutions of Allylic Nitro Compounds. Regiochemistry. *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (23), 4375–4385. <https://doi.org/10.1021/jo00373a008>.
- (47) Ono, N.; Yanai, T.; Hamamoto, I.; Kamimura, A.; Kaji, A. Nitro Compounds as Nucleophilic Alkylidene Transfer Reagents. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (15), 2806–2807. <https://doi.org/10.1021/jo00215a052>.
- (48) Mélot, J. M.; Texier-Boullet, F.; Foucaud, A. Alumina Supported Potassium Fluoride Promoted Reaction of Nitroalkanes with Electrophilic Alkenes: Synthesis of 4,5-Dihydro Furans and Isoxazoline n-Oxides. *Tetrahedron* **1988**, 44 (8), 2215–2224. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)81729-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)81729-4).
- (49) Kornblum, N.; Widmer, J. Substitution Reactions Which Proceed via Radical Anion Intermediates. 19. Direct Conversion of Nitro Compounds to Thiols. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100 (22), 7086–7088. <https://doi.org/10.1021/ja00490a063>.
- (50) Kornblum, N.; Erickson, A. S. The Synthesis of Quaternary Carbon Compounds. *J. Org. Chem.* **1981**, 46 (5), 1037–1039. <https://doi.org/10.1021/jo00318a044>.
- (51) Díaz-Salazar, H.; Rodríguez-Colín, J. C.; Vazquez-Chavez, J.; Hernández-Rodríguez, M. The Chameleonic Nature of the Nitro Group Applied to a Base-Promoted Cascade Reaction To Afford Indane-Fused Dihydrofurans. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 13, 8150–8162. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00132>.
- (52) Nicolaou, K. C.; Wu, T. R.; Sarlah, D.; Shaw, D. M.; Rowcliffe, E.; Burton, D. R. Total Synthesis, Revised Structure, and Biological Evaluation of Biyouyanagin A and Analogues Thereof. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (33), 11114–11121. <https://doi.org/10.1021/ja802805c>.
- (53) Ge, Y.; Chen, X.; Dong, Y.; Wang, H.-N.; Li, Y.; Chen, G. Access to Benzene-Modified 2nd Generation Strigolactams and GR24 by Merging C–H Olefination with Decarboxylative Giese Cyclization. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19 (33), 7141–7146. <https://doi.org/10.1039/D1OB01234G>.

- (54) Gross, P.; Sperl, G.; Pamukcu, R.; Brendel, K. Lactone Compounds for Treating Patient with Precancerous Lesions. US5776962A, July 7, 1998. <https://patents.google.com/patent/US5776962A/en> (accessed 2023-07-05).
- (55) Xiao, W.-L.; Yang, L.-M.; Gong, N.-B.; Wu, L.; Wang, R.-R.; Pu, J.-X.; Li, X.-L.; Huang, S.-X.; Zheng, Y.-T.; Li, R.-T.; Lu, Y.; Zheng, Q.-T.; Sun, H.-D. Rubriflordilactones A and B, Two Novel Bisnortriterpenoids from *Schisandra Rubriflora* and Their Biological Activities. *Org. Lett.* **2006**, *8* (5), 991–994. <https://doi.org/10.1021/ol060062f>.
- (56) Li, G.; Wang, H.; Zhu, R.; Sun, L.; Wang, L.; Li, M.; Li, Y.; Liu, Y.; Zhao, Z.; Lou, H. Phaeosphaerins A–F, Cytotoxic Perylenequinones from an Endolichenic Fungus, *Phaeosphaeria* Sp. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75* (2), 142–147. <https://doi.org/10.1021/np200614h>.
- (57) Liu, J.; Du, Y.-Q.; Li, C.-J.; Li, L.; Chen, F.-Y.; Yang, J.-Z.; Chen, N.-H.; Zhang, D.-M. Alkaloids from the Stems of *Clausena Lansium* and Their Neuroprotective Activity. *RSC Adv.* **2017**, *7* (56), 35417–35425. <https://doi.org/10.1039/C7RA06753D>.
- (58) Ge, Y.; Chen, X.; Khan, S. N.; Jia, S.; Chen, G. Synthesis and Germination Activity Study of Novel Strigolactam/Strigolactone Analogues. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *115*, 154315. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.154315>.
- (59) Paulo, A.; Jimeno, M. L.; Gomes, E. T.; Houghton, P. J. Steroidal Alkaloids from *Cryptolepis Obtusa*. *Phytochemistry* **2000**, *53* (3), 417–422. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00568-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00568-3).
- (60) Thuy, A. D. T.; Thanh, V. T. T.; Mai, H. D. T.; Le, H. T.; Litaudon, M.; Chau, V. M.; Pham, V. C. Pileamartines A and B: Alkaloids from *Pilea* Aff. *Martinii* with a New Carbon Skeleton. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (20), 1909–1912. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.070>.
- (61) Fan, C.-Q.; Yin, S.; Xue, J.-J.; Yue, J.-M. Novel Alkaloids, Paxdaphnines A and B with Unprecedented Skeletons from the Seeds of *Daphniphyllum Paxianum*. *Tetrahedron* **2007**, *63* (1), 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.10.042>.
- (62) Yamada, T.; Kikuchi, T.; Tanaka, R. Altercrasin A, a Novel Decalin Derivative with Spirotetramic Acid, Produced by a Sea Urchin-Derived *Alternaria* Sp. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (10), 1229–1232. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.01.066>.
- (63) Shiono, Y.; Shimanuki, K.; Hiramatsu, F.; Koseki, T.; Tetsuya, M.; Fujisawa, N.; Kimura, K. Pyrrospirones A and B, Apoptosis Inducers in HL-60 Cells, from an Endophytic Fungus, *Neonectria Ramulariae* Wollenw KS-246. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (23), 6050–6053. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.10.032>.
- (64) Koyama, N.; Nagahiro, T.; Yamaguchi, Y.; Ohshiro, T.; Masuma, R.; Tomoda, H.; Ōmura, S. Spylidone, a Novel Inhibitor of Lipid Droplet Accumulation in Mouse Macrophages Produced by *Phoma* Sp. FKI-1840. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2005**, *58* (5), 338–345. <https://doi.org/10.1038/ja.2005.42>.
- (65) Pagire, S. K.; Kreitmeier, P.; Reiser, O. Visible-Light-Promoted Generation of α -Keto Radicals from Vinyl-Bromides and Molecular Oxygen: Synthesis of Indenones and Dihydroindeno[1,2-c]Chromenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (36), 10928–10932. <https://doi.org/10.1002/anie.201702953>.
- (66) Saitō, H., & Nukada, K. (1966). NMR measurements of the anisotropy effect of the phenylimino group. *Tetrahedron*, **1966**, *22*(10), 3313–3320. <https://www.sciencedirect.com/pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0040402001925177>
- (67) Kundu, D.; Bhadra, S.; Mukherjee, N.; Sreedhar, B.; Ranu, B. C. Heterogeneous Cu(I)-Catalysed Solvent-Controlled Selective N-Arylation of Cyclic Amides and Amines with Bromo-Iodoarenes. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (46), 15759–15768. <https://doi.org/10.1002/chem.201302645>.
- (68) Fraga, C. A. M.; Teixeira, L. H. P.; Menezes, C. M. de S.; Sant'Anna, C. M. R.; Ramos, M. da C. K. V.; Neto, F. R. de A.; Barreiro, E. J. Studies on Diastereoselective Reduction of Cyclic β -Ketoesters with Boron Hydrides. Part 4: The Reductive Profile of Functionalized Cyclohexanone Derivatives. *Tetrahedron* **2004**, *60* (12), 2745–2755. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.01.079>.
- (69) Taniguchi, M.; Fujii, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. Stereoselective Reduction of 2-Methyl-3-Oxo Esters (or Amides) with Sodium Borohydride Catalyzed by Manganese(II) Chloride or Tetrabutylammonium Borohydride. A Practical Preparation of Erythro and Threo-3-Hydroxy-2-Methyl Esters (or Amides). *Tetrahedron* **1993**, *49* (48), 11169–11182. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)81804-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)81804-4).

- (70) Inaba, S.-I., Ojima, I., Yoshida, K., & Nagai, M. Reactions of silyl enol ethers and ketene silyl ketals with isocyanates. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1979**, 164(2), 123–134. <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0022328X00866966>
- (71) Aykul, S.; Martinez-Hackert, E. Determination of Half-Maximal Inhibitory Concentration Using Biosensor-Based Protein Interaction Analysis. *Anal. Biochem.* **2016**, *508*, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.06.025>.
- (72) A. Fanourakis, N.J. Hodson, A. R. Lit, R. J. Phipps. Substrate-Directed Enantioselective Aziridination of Alkenyl Alcohols Controlled by a Chiral Cation. *Journal of the American Chemical Society* **2023** *145* (13), 7516-7527 <https://pubs-acso-rg.pbidi.unam.mx:2443/action/showCitFormats?doi=10.1021%2Fjacs.3c00693&href=/doi/10.1021%2Fjacs.3c00693>
- (73) Jana, R.; Tunge, J. A. A Homogeneous, Recyclable Rhodium(I) Catalyst for the Hydroarylation of Michael Acceptors. *Org. Lett.* **2009**, *11* (4), 971–974. <https://doi.org/10.1021/ol802927v>.
- (74) M. Swain, T. B. Bunnell, J. Kim, O. Kwon. Dealkenylative Alkynylation Using Catalytic Fe^{II} and Vitamin C. *Journal of the American Chemical Society*. **2022** *144* (32), 14828-14837. <https://pubs-acso-rg.pbidi.unam.mx:2443/action/showCitFormats?doi=10.1021%2Fjacs.2c05980&href=/doi/10.1021%2Fjacs.2c05980>