



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“SÍNTESIS DE 3-PIRROLINAS A PARTIR DE
ADUCTOS DE UGI Y SU APLICACIÓN EN LA
OBTENCIÓN DE 3,4-DIHIDROXIPIRROLIDINAS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA

PRESENTA:

GEMMA FLORES CONSTANTE



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: ANA ADELA SÁNCHEZ MENDOZA
VOCAL: Profesor: JOSÉ FEDERICO DEL RÍO PORTILLA
SECRETARIO: Profesor: LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA
1er. SUPLENTE: Profesor: JOSÉ ALFREDO VÉZQUEZ MARTÍNEZ
2° SUPLENTE: Profesora: CLAUDIA INÉS RIVERA CÁRDENAS

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 2-3 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM, BAJO LA ASESORÍA DEL DR. LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA.

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. EN C. ANAHÍ CAROLINA SÁNCHEZ CHÁVEZ

SUSTENTANTE:

GEMMA FLORES CONSTANTE

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer de la manera más atenta a mi asesor, el Dr. LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA, por haberme permitido tener la valiosa oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, además de su apoyo en el ámbito académico y personal.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, al igual que al personal académico y administrativo del Instituto de Química. En especial a los técnicos académicos: M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Q. Ma. De los Ángeles Peña Gonzalez, M. en C. Lucía del Carmen Márquez, Q. Eréndira García Ríos, M. en C. Lucero Rios Ruiz – Analista, Dra. María del Carmen García González, M. en C. Simón Hernández Ortega y al Dr. Rubén Alfredo Toscano.

Agradezco de manera especial Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) por la beca otorgada durante la realización de este trabajo (PAPIIT IA200817).

A mi familia, amigos y colegas que estuvieron conmigo en este proceso. ¡GRACIAS!

ÍNDICE

Abreviaturas.....	1
Resumen	2
1. Introducción.....	3
2. Antecedentes.....	4
2.1. 3,4-Dihidroxipirrolidinas	4
2.1.1. Síntesis de 3,4-dihidroxipirrolidinas	5
2.2. 3-Pirrolinas	13
2.2.1. Síntesis de 3-pirrolinas	14
2.3. Reacciones de Multicomponentes	19
2.3.1. Reacción de Ugi-4C	20
3. Objetivos	24
3.1. Objetivo general	24
3.2. Objetivos particulares	24
4. Equipos y reactivos	25
4.1. Equipos.....	25
4.1.1. Microondas.....	25
4.1.2. Resonancia magnética nuclear (RMN)	25
4.1.3. Espectroscopía de infrarrojo (IR)	25
4.1.4. Espectrometría de masas.....	25
4.1.5. Difracción de Rayos X.....	25
4.1.6. Cromatografía HPLC.....	25
4.1.7. Punto de fusión	25
4.2. Reactivos	25
4.2.1. Reactivos.....	25
4.2.2. Disolventes.....	26
5. Planteamiento del Proyecto.....	27
5.1. Estandarización de la reacción de multicomponentes (Ugi-4CR).....	27
5.2. Síntesis de 3-pirrolinas	27
5.3. Síntesis de 3, 4-dihidroxipirrolidinas	28
6. Resultados y discusión.....	29
6.1. Síntesis de aductos de Ugi (Primera etapa)	29

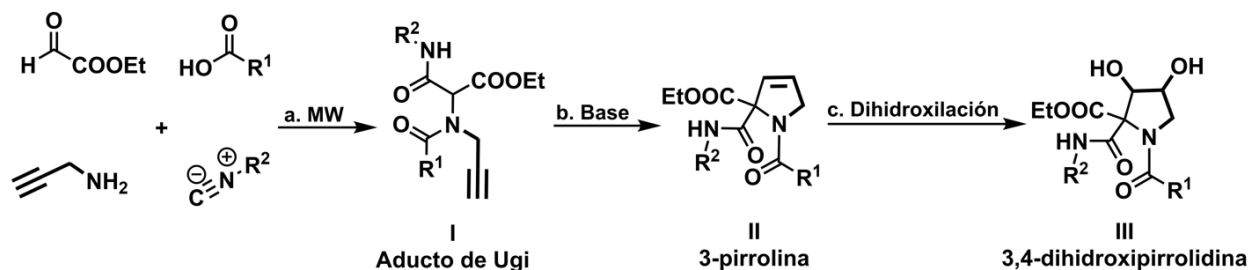
6.2. Síntesis de 3-pirrolinas (segunda etapa)	39
6.3. Síntesis de 3,4-dihidroxipirrolidinas (tercera etapa)	52
7. Conclusiones	66
8. Bibliografía	67
9. Publicación	70
10. Procedimiento Experimental	76
10.1. Metodología general	76
10.2. Metodologías	76
10.2.1. <i>Procedimiento general A: Síntesis de Aductos de Ugi 157a-r</i>	76
10.2.1.1. Datos espectroscópicos	76
10.2.2. <i>Procedimiento general B: Síntesis de las 3-pirrolinas 158a-r</i>	81
10.2.2.1. Datos espectroscópicos	82
10.2.3. <i>Procedimiento general C: Síntesis de las 3,4-dihidroxipirrolidinas 1,2-disustituidas</i> <i>159a-r: 160a-r</i>	87
10.2.3.1. Datos espectroscópicos	87
11. Anexo	93

Abreviaturas	Nombre químico
°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
Boc	<i>t</i> -Butiloxicarbonilo
cat.	Catalizador
CC	Cromatografía en columna
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
COSY	Experimento de correlación RMN ¹ H- ¹ H (Correlated spectroscopy)
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
EtOH	Etanol
HMBC	Correlación heteronuclear de múltiples enlaces (Heteronuclear multiple bond correlation)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High-resolution mass spectrometry)
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple (Heteronuclear single quantum coherence)
InCl ₃	Tricloruro de indio
IR	Espectroscopía de infrarrojo
M	Molaridad
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
mL	Mililitros
MW	Microondas
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	Espectroscopía de efecto de sobrecarga nuclear (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
OsO ₄	Tetraóxido de osmio
ppm	Parte por millón
RM-4C	Reacción multicomponente de cuatro sustratos
RMC's	Reacción de multicomponentes
RMN	Resonancia magnética nuclear
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography)

Resumen

Las 3,4-dihidroxipirrolidinas son heterociclos nitrogenados que forman parte de un grupo importante de moléculas de origen natural con actividades biológicas relevantes. Estas se han empleado en el tratamiento de diversos padecimientos como el cáncer, la diabetes, infecciones virales y en algunos trastornos de almacenamiento de tipo lisosómico. Dichas actividades son atribuidas a su gran similitud estructural con los azúcares naturales, permitiendo que esta clase de moléculas sean importantes inhibidores biológicos, en especial de las glicosidasas y glicosiltransferasas. Por lo anterior, resulta importante desarrollar nuevas metodologías eficientes para la obtención de este tipo de compuestos.

En el presente trabajo se describe una nueva ruta de síntesis para la generación de 3,4-dihidroxipirrolidinas 1,2-disustituidas (III) a partir de un proceso de dihidroxilación de 3-pirrolinas (II), las cuales, fueron obtenidas luego de una cicloisomerización de aductos de Ugi de tipo propargílico (I) (Esquema A).



Esquema A. Metodología general.

1. Introducción

Uno de los retos actuales en síntesis orgánica, consiste en desarrollar nuevas metodologías que adopten diversas características del concepto de “*química verde*”, los cuales versan en la búsqueda de procesos que posean una alta economía atómica, baja producción de subproductos, facilidad operacional, precursores accesibles, amigable con el medio ambiente, entre otras.¹

Tomando estos criterios en consideración, las reacciones de multicomponente (RMC's) cumplen con algunos de los puntos anteriormente descritos, lo cual, ha generado que su uso en síntesis orgánica haya aumentado en años recientes. Esta variación se puede observar por el número creciente de publicaciones que usan este tipo de reacciones a partir del año 2000.²

Una RMC's, se realiza por lo general en un solo recipiente (*one-pot*) empleando más de dos precursores, donde la mayoría de los átomos de los reactivos de partida se incorporarán a la molécula final.³ Dentro de las RMC's, destaca la reacción de Ugi (Ugi-4C), la cual puede ensamblar cuatro componentes de distintas funcionalidades (amina, aldehído o cetona, ácido carboxílico e isonitrilo) hasta un producto de tipo peptídico que se conoce como *aducto de Ugi*. Esta transformación, permite la creación de bibliotecas moleculares de manera rápida y eficiente, logrando generar diversas moléculas con solo la variación de alguno de los materiales de partida.⁴

En la actualidad, existen diversos reportes para el proceso de post-funcionalización de aductos de Ugi, sin embargo, hasta la fecha no se ha abordado la síntesis de *3-pirrolinas* empleando esta reacción como andamio molecular. Las *3-pirrolinas* son usadas como bloques constructores en la síntesis de moléculas de alta relevancia, por ejemplo, en la obtención de *3,4-dihidroxipirrolidinas*.

A continuación, se abordará de manera resumida la importancia de dichos núcleos en síntesis orgánica, así como la metodología desarrollada en el presente trabajo para la construcción de *3,4-dihidroxipirrolidinas 1,2-disustituidas* a partir de *3-pirrolinas 1,2-disustituidas*, las cuales, pueden ser sintetizadas a partir de una reacción de cicloisomerización de *aductos de Ugi* de tipo propargílico.

2. Antecedentes

Actualmente, gran parte de los medicamentos comercialmente disponibles presentan en su estructura núcleos heterocíclicos que poseen átomos de nitrógeno, generando un creciente interés por el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que permitan la obtención de dichos núcleos de manera sencilla y eficiente.⁵ Dentro de este grupo de heterociclos se destacan los derivados de imino-azúcares, los cuales presentan importantes propiedades biológicas como inhibidores de las glicosidasas, esto, debido a su analogía estructural con los azúcares naturales.⁶ Las glicosidasas se han descrito como un conjunto de enzimas claves para el procesamiento y biosíntesis de las glicoproteínas, la cuales se encargan del control, adhesión y reconocimiento de estructuras biológicas ajenas a las células.⁷ Por lo tanto, los imino-azúcares han sido evaluados como agentes quimioterapéuticos claves para diversas enfermedades, tales como la diabetes tipo II, cáncer, infecciones virales y bacterianas, entre otras.⁸

2.1. 3,4-Dihidroxipirrolidinas

El núcleo base de los imino-azúcares está constituido por un anillo de 5-miembros que posee un átomo de nitrógeno y el cual es denominado pirrolidina. Usualmente, este núcleo se encuentra mono- o di-hidroxilado en la posiciones 3 y/o 4;⁹ siendo las 3,4-*trans*-dihidroxipirrolidinas las más estudiadas (**Figura 1**).

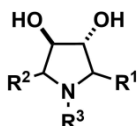


Figura 1. Estructura de la 3,4-*trans*-dihidroxipirrolidina.

Cabe mencionar que el interés en el estudio de los imino-azúcares surgió a partir de las importantes propiedades biológicas¹⁰ presentadas por el metabolito secundario 2,5-dihidroximetil-3,4-*trans*-dihidroxipirrolidina **1** (**DMDP**) aislado de leguminosas, el cual resultó ser un inhibidor selectivo para la glicosidasa al igual que la 1,4-didesoxi-1,4-imino-*D*-arabinitol **DAB** (**2**).^{11, 12} En conexión, se han identificado una gran variedad de análogos dihidroxilados de fuentes naturales con las mismas características biológicas, convirtiéndose en un campo creciente de estudio (**Figura 2**).¹³

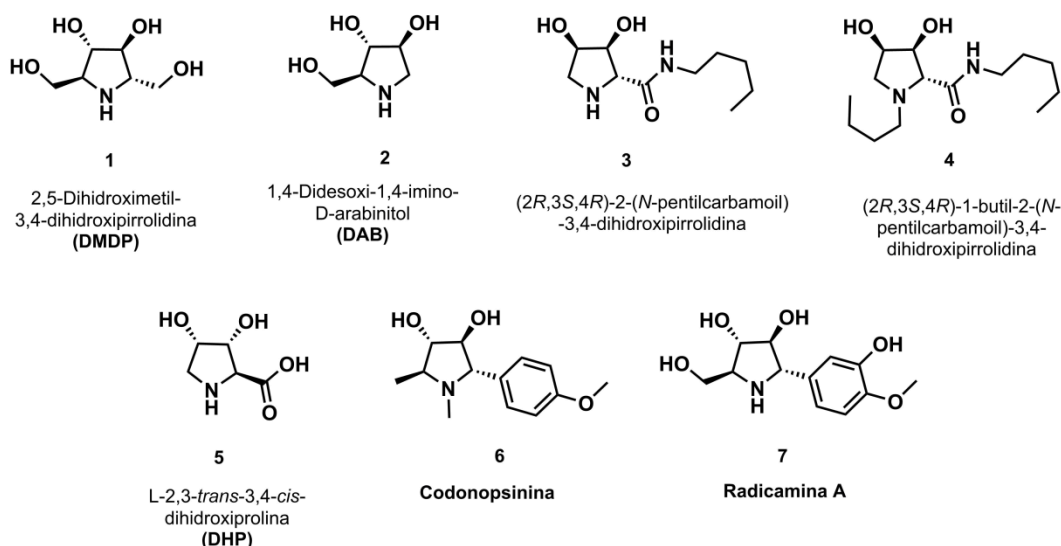


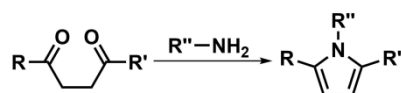
Figura 2. Ejemplos de 3,4-dihidroxi-pirrolidinas con actividad inhibidora de glicosidasas.

Por ejemplo, las dihidroxi-pirrolidinas **3** y **4** se identificaron como inhibidores de la glicosiltransferasa, específicamente de la enzima partícipe en la enfermedad de Gaucher, glucosilceramida sintetasa (GCS) con valores de IC_{50} de 117 y 140 μ M, respectivamente.¹⁴ De igual manera, la **DHP** (**5**) es el sexto residuo de una cadena deca-peptídica aislada del mejillón marino *Mytilus edulis* (Mefp1), resultando ser la primera 3,4-cis-dihidroxi-pirrolidina aislada de una proteína.¹⁵ También, se han reportado el uso de las pirrolidinas **6** y **7** en tratamientos contra la diabetes.

Los ejemplos previamente expuestos demuestran la importancia que poseen las 3,4-dihidroxi-pirrolidinas en términos biológicos. Por lo anterior, la investigación en el diseño de nuevas rutas sintéticas para la obtención de este tipo de imino-azúcares, los cuales podrían emplearse como medicamentos potenciales contra una diversa gama de enfermedades, se ha convertido en un tema prioritario en síntesis orgánica. A continuación, se abordarán algunos métodos sintéticos reportados en la literatura para este núcleo.

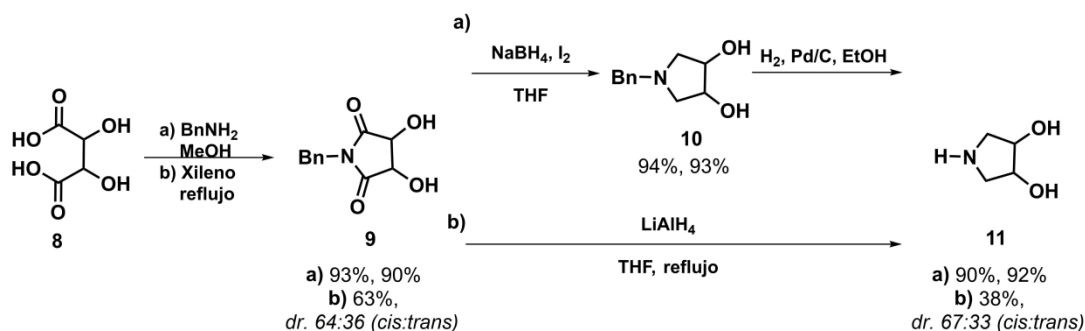
2.1.1. Síntesis de 3,4-dihidroxi-pirrolidinas

Uno de los trabajos pioneros en la síntesis de sistemas heterocíclicos fue el reportado por Paal y Knorr, en donde se llevó a cabo la construcción de pirroles 1,2,5-trisustituidos mediante la condensación entre 1,4-dicetonas y aminas primarias (**Esquema 1**).



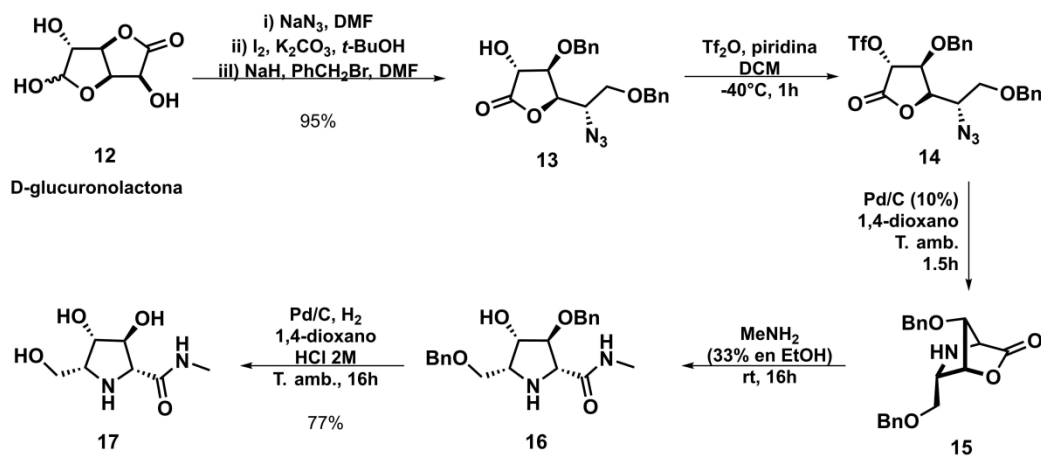
Esquema 1. Síntesis de pirroles mediante la reacción de Paal-Knorr.

Inspirados en esta transformación, dos grupos de investigación sintetizaron el núcleo de 3,4-dihidropirrolidinas a partir del ácido tartárico **8** y bencilamina bajo condiciones de calentamiento a reflujo en xileno, obteniendo como intermediario clave la pirrolin-1,2-diona **9**. Por ejemplo, Rosenberg y colaboradores¹⁶ reportaron la reducción de los carbonilos de amida en **9** con borohidruro de sodio-yodo hasta el dihidroxilado **10**, seguido de un proceso de hidrogenólisis del grupo bencilo hasta **11** (**Esquema 2a**). En un segundo método, Wünsch y colaboradores¹⁷ emplearon hidruro de litio y aluminio como agente reductor en condiciones de reflujo en THF para la reducción del intermediario **9** hasta **11** (**Esquema 2b**).



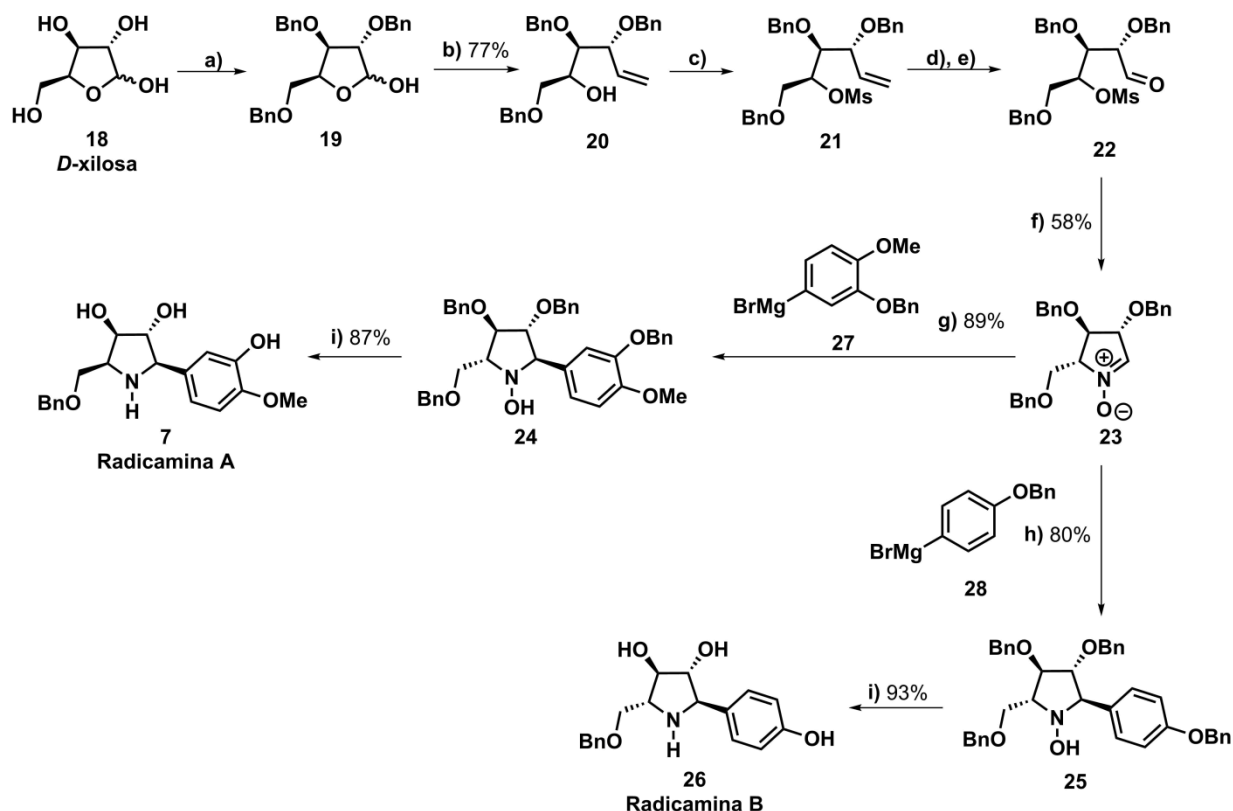
Esquema 2. Síntesis de la 3,4-dihidropirrolidina **11** a partir del ácido tartárico **8**.

En el mismo contexto, Fleet y colaboradores reportaron la obtención de 3,4-dihidropirrolidinas a partir de derivado de la glucosa denominado D-glucuronolactona **12**.^{18, 19} Esta ruta de cinco pasos proporcionó una manera más directa para la formación de derivados polihidroxilados de imino-azúcares del tipo **17** (**Esquema 3**).



Esquema 3. Síntesis de *L*-glucopirrolidinamida **17** a partir de *D*-glucuronolactona **12**.

Otro ejemplo importante en la construcción estereoselectiva de este tipo de núcleos, fue el reportado por Yu y Huang en la síntesis de las radicaminas A (**7**) y B (**26**) a partir de la *D*-xilosa **18**. Este protocolo sintético de ocho etapas, incluyó como paso clave la adición de organomagnesianos **27-28** al *N*-óxido de la 1-pirrolina **23** (Esquema 4).²⁰

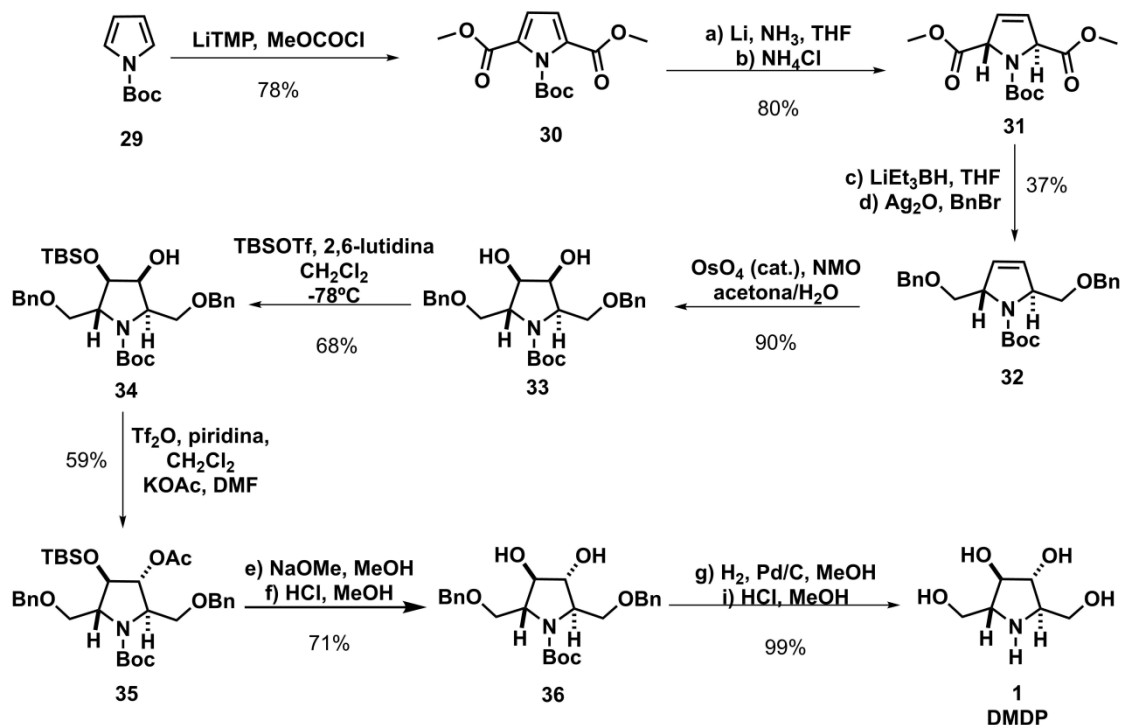


Esquema 4. Síntesis de las radicaminas A **7** y B **26** a partir de *D*-xilosa **18**. Condiciones de reacción: (a) BnBr, MeOH, 3 pasos; (b) Ph₃PCH₃Br, *n*-BuLi, THF; (c) MsCl, piridina, DCM; (d) O₃/O₂, DCM, -40 °C; (e) Me₂S; (f) NH₂OH, HCl, Et₃N, H₂O-MeOH, T. amb. → 60 °C, tres pasos; (g) **27**, THF, 0 °C; (h) **28**, THF, 0 °C; (i) H₂, 10% Pd/C, MeOH.

Es preciso señalar que actualmente la síntesis de compuestos cuya bioactividad está bien establecida se realiza de manera estereoselectiva, siendo uno de los métodos predilectos en los que se han enfocado los químicos orgánicos.

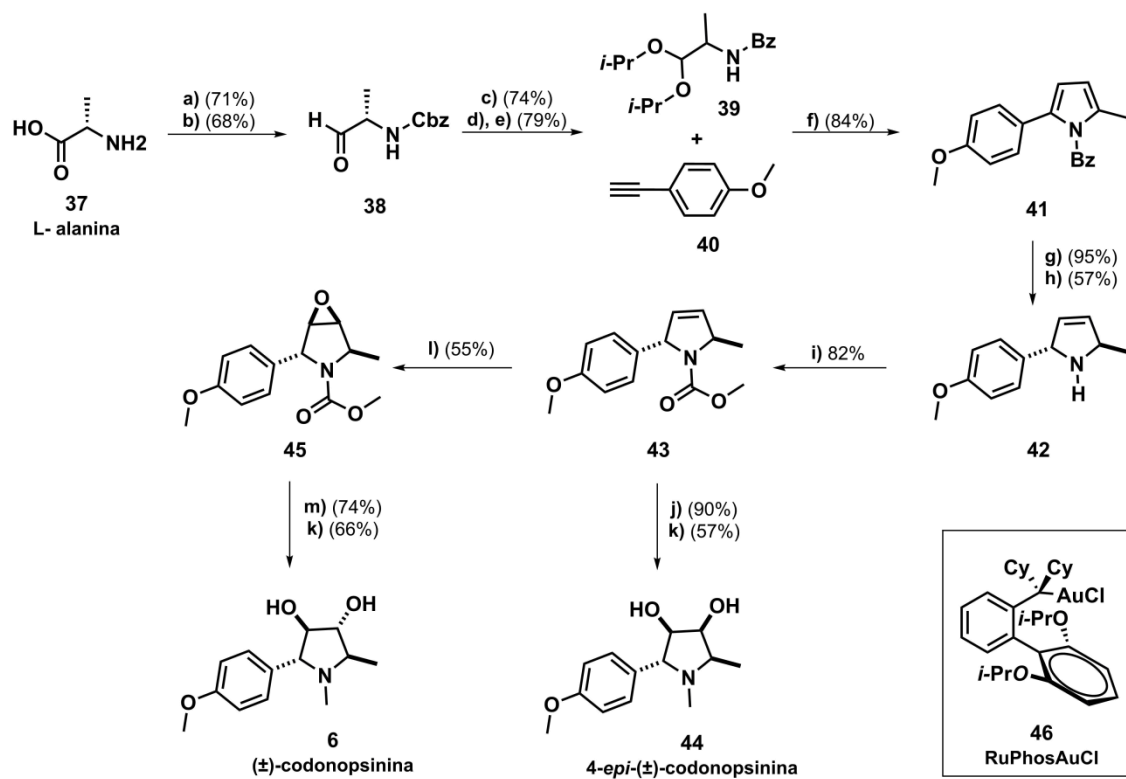
Otra síntesis estereoselectiva de 3,4-*cis*-dihidropirrolidinas fue la reportada por Donohoe y colaboradores en la obtención del análogo *cis* de la **DMDP** (**1**). En este proceso se utilizó una reacción de 2,5-diacilación del pirrol *N*-Boc **29** mediante el uso de LiTMP/cloroforniato de metilo hasta el diéster **30**. Luego de un proceso de reducción del sistema aromático y subsecuente reducción del éster metílico y protección de los alcoholes, se

obtuvo la 3-pirrolina **32**. Dicho núcleo se transformó a la correspondiente 3,4-dihidroxi-pirrolidina **33** mediante la reacción entre el doble enlace con tetraóxido de osmio en presencia de *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina (NMO por sus siglas en inglés). Finalmente, luego de 5 pasos de reacción se logró acceder al DMDP (**1**) (**Esquema 5**).²¹



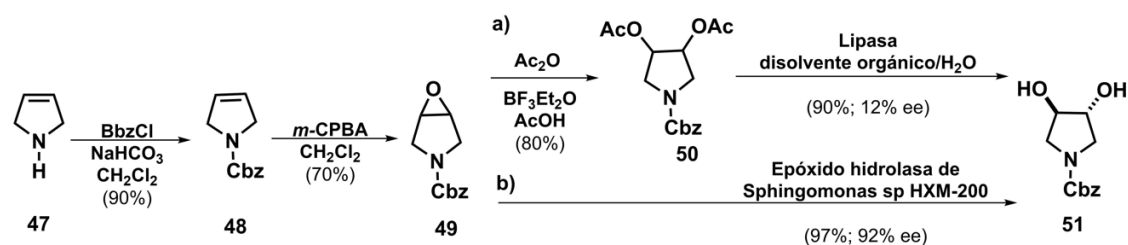
Esquema 5. Síntesis de 2,5-dihidroxi-metil-3,4-dihidroxi-pirrolidina **1** a partir del pirrol *N*-Boc.

El grupo de Yamaguchi reportó la síntesis de las 3,4-dihidroxi-pirrolidina de interés farmacológico llamado (\pm)-codonopsinina **6**, además de su epímero **44**.²² Dicha ruta sintética empleó el intermediario clave avanzado 2-aryl-3-pirrolina **43**, el cual fue obtenido luego de 9 pasos a partir de la *L*-alanina. La *trans*-dihidroxi-lación de dicho sustrato en posiciones 3 y 4 se realizó de manera estereoselectiva vía la formación y apertura de un epóxido **45** para favorecer la adición *anti*, de igual manera, el epímero **44** se logró obtener mediante el uso de OsO₄/NMO para proveer la adición *syn* (**Esquema 6**).



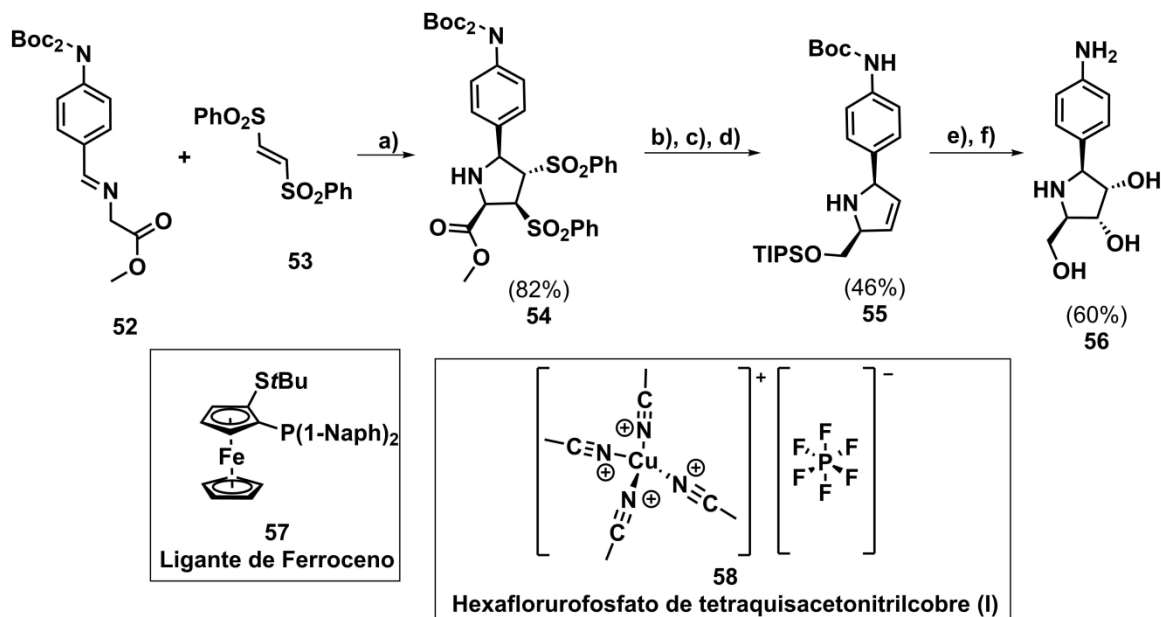
Esquema 6. Síntesis total de la (±)-codonopsinina **6** y su epímero **44**. Condiciones: (a) (i) MeOH, SOCl₂; (ii) CbzCl, NaHCO₃; (b) DIBAL-H, tolueno, -78°C; (c) PPTS (cat.), *i*-PrOH, reflujo; (d) H₂, Pd/C (cat.), AcOEt, T. amb.; (e) BzCl, Et₃N, 0°C; (f) **40** (5 eq.), **46** (10 mol%), AgBF₄, xileno, 140°C; (g) KOH, H₂O, EtOH/CH₂Cl₂, 50°C; (h) Zn (9 eq.), H₂SO₄ (conc.), MeCN (0.1 M), 70°C; (i) ClCO₂Me, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C o T, amb.; (j) OsO₄ (cat.), NMO, acetona/H₂O, T. amb.; (k) Red-Al, tolueno, reflujo; (l) MCPBA, tolueno, 0 °C o T. amb.; (m) H₂SO₄ (conc.), 1,4-dioxano/H₂O, 90°C.

Como se mostró en la síntesis anterior, la reacción de epoxidación es una de las herramientas primordiales para la generación de dioles vecinales con estereoquímica *trans* a partir de olefinas. Existen diversos métodos estereoselectivos de apertura de epóxidos reportados en la literatura, siendo los más relevantes los procesos quimio-enzimáticos, los cuales pretenden la formación controlada de diastereoisómeros. En este contexto, los grupos de Brieva²³ y Li,²⁴ emplearon el núcleo **47** como plataforma en el proceso de epoxidación usando ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA), seguido de la apertura del epóxido. Por ejemplo, Brieva empleó dos tipos de lipasas comerciales (*Pseudomonas cepacia*, *Candida antarctica*) para realizar una hidrólisis quimioselectiva del diacetilo **50** y estudiar la estereoselectividad obtenida en la formación del *trans*-dihidroxiado deseado **51** (Esquema 7, inciso a). El segundo grupo estudió la enzima epóxido-hidrolasa (*Sphingomonas sp.HXN-200*) para la apertura del ciclo de tres miembros y poder así, generar la *trans*-3,4-dihidroxi-pirrolidina **51** de manera diastereoselectiva (Esquema 7, inciso b).



Esquema 7. Reacciones estereoselectivas de *trans*-dihidroxilación a partir de un método quimio-enzimático. Condiciones: (a) Lipasas usadas: *Pseudomonas cepacia* (PSL-C y PSL-D) y *Candida antarctica* lipasa A y B (CAL-A y CAL-B). Las reacciones se efectuaron a 30 °C. (b) Se usó la enzima epóxido hidrolasa extraída de una cepa bacteriana *Spingomonas sp. HXM-200*.

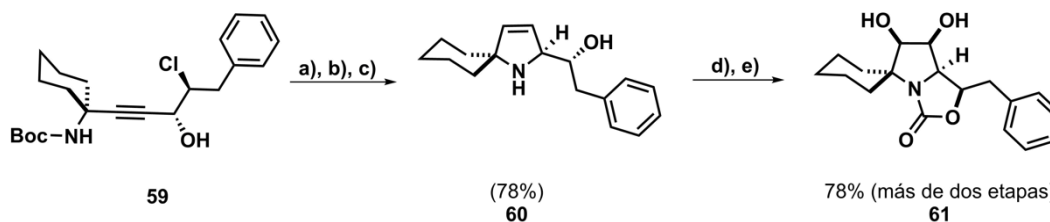
Otros métodos para la síntesis del núcleo de pirrolidina presente en las 3,4-*cis*-dihidroxi-1-(Cbz)pirrolidinas se basan en el empleo de catalizadores organometálicos. Carretero y colaboradores²⁵ reportaron el uso del catalizador de cobre (I) **58** y el ligante bidentado de ferroceno (II) **57** para la generación de la pirrolidina **54** vía una cicloadición [3+2], la cual fue transformada posteriormente en una secuencia de tres etapas hasta la 3-pirrolina **55**. Finalmente, dicha 3-pirrolina se sometió al proceso de *syn*-dihidroxilación/desprotección hasta **56**. Básicamente, dichos catalizadores organometálicos se emplean para generar el ciclo de cinco miembros con la estereoquímica deseada (**Esquema 8**).



Esquema 8. Síntesis de azanucleósidos del tipo **56** usando un catalizador asimétrico.

Condiciones: (a) **57** (3 mol%), **58** (3 mol%), Et₃N (20 mol%), CH₂Cl₂, 48h, -78°C; (b) LiAlH₄, THF, 0°C; (c) TIPSOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, 0°C; (d) Na(Hg), Na₂HPO₄, MeOH/THF; (e) OsO₄, TMEDA, CH₂Cl₂, -78°C; (f) HCl/MeOH, T. amb.

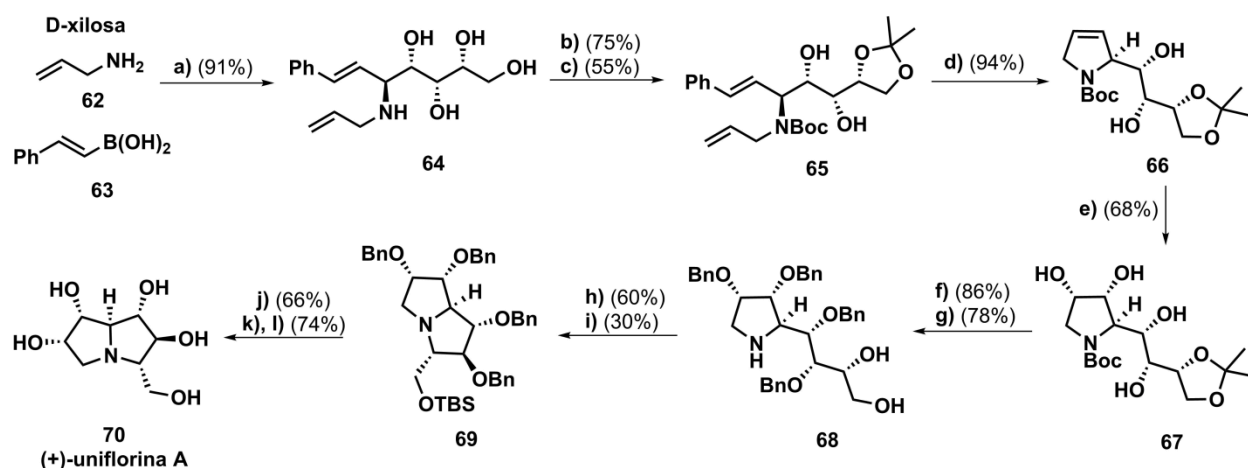
También, se han reportado las rutas sintéticas para la obtención de spiro-biciclos de 3,4-dihidroxipirrolidinas del tipo **61**. Britton y colaboradores²⁶ lograron la síntesis de este tipo de análogos de imino-azúcares, por medio de la reducción de la α -alquinilclorohidrina **59** mediada por el catalizador de Lindlar. El alqueno intermediario que se genera es parte en un proceso secuencial de tres pasos que incluye la formación de un epóxido, apertura y ciclación que conlleva a la 3-pirrolina *N*-desprotegida **60**. Subsecuentemente, dicho intermediario es sometido a un proceso de protección del alcohol vía un carbamato y *syn*-dihidroxiación del doble enlace para generar el producto esperado **61** (**Esquema 9**).



Esquema 9. Síntesis de imino-azúcares spiro-biciclos **61** a partir de α -alquinilclorohidrina **59**.

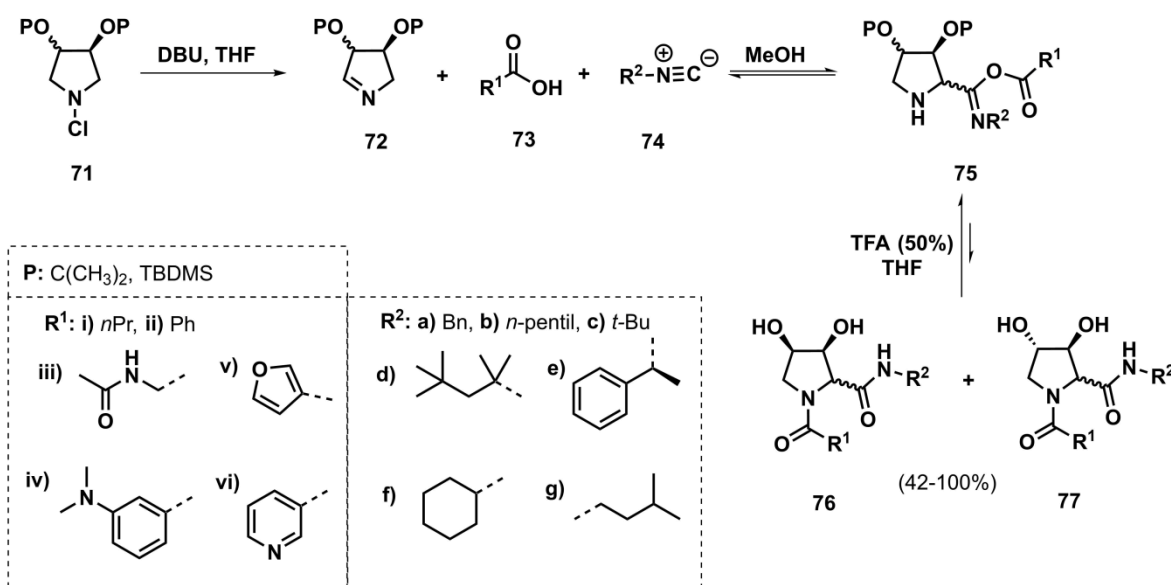
Condiciones: (a) H₂, Lindlar (cat.), quinolina, EtOH; (b) HCl (ac) 2M; (c) NaOH (ac) 2M; (d) COCl₂, Et₃N, PhCH₃, THF; (e) OsO₄ (cat.), NMO, acetona/H₂O.

De igual manera, Pyne y colaboradores²⁷ realizaron la síntesis del alcaloide (+)-uniflorina A (**70**), partiendo de las materias primas comercialmente disponibles D-xilosa, alilamina **62** y el ácido borónico **63**; las cuales se acoplaron mediante la reacción Borono-Mannich hasta el intermediario **64**. La subsecuente protección quimioselectiva de la amina secundaria y del diol terminal proporcionó el intermediario **65**, el cual se transformó a la correspondiente 3-pirrolina **66**, mediante una reacción de metátesis con el catalizador de Grubbs de primera generación. La pirrolina **66** se sometió a una secuencia de *syn*-dihidroxiación con OsO₄/NMO y protección de los alcoholes secundarios hasta **68**. Posteriores etapas que incluyeron una ciclación en condiciones de Mitsunobu y desprotección, permitieron la síntesis total de la (+)-uniflorina A (**70**) (**Esquema 10**).



Esquema 10. Síntesis de la (+)-uniflorina A (**70**) a partir de la D-xilosa. Condiciones: (a) EtOH, 3 días, T. amb.; (b) Boc₂, MeOH, Et₃N, 3 días, T. amb.; (c) DMP, PPTS, acetona, 20 h., T. amb.; (d) Catalizador de primera generación de Grubbs, CH₂Cl₂, 50°C, 20h; (e) K₂OsO₄-H₂O, NMO, acetone/H₂O, T. amb., 24h; (f) NaH, BnBr, Bu₄I, THF; (g) HCl/MeOH, 24 h., T. amb.; (h) TBSCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 5 h., T. amb.; (i) DIAD, Ph₃P, piridina, 3 días, T. amb.; (j) HCl/MeOH, 5 h., T. amb.; (k) PdCl₂, H₂, MeOH, 3 h., T. amb.; (l) intercambio iónico.

Recientemente, el grupo de Davis empleó la reacción multicomponente 3-C “Ugi-Joullié” para la síntesis de imino-azúcares. En este trabajo se empleó la cloroamina dihidroxilada protegida **71** como precursor en la formación de la imina correspondiente **72** (núcleo de 3,4-dihidroxi-1-pirrolina), la cual, se hizo reaccionar con el ácido carboxílico **73** y el isonitrilo **74** para obtener las 3,4-dihidroxipirrolidinas 1,2-disustituidas **76-77** (Esquema 11).¹⁴



Esquema 11. Síntesis de 3,4-dihidroxipirrolidinas **76-77** mediante la reacción Ugi-Joullié (RM-3C).

Como se observó en los diversos métodos sintéticos para la obtención del núcleo de 3,4-dihidroxipirrolidina previamente expuestos, se puede señalar a la **3-pirrolina** como un intermediario crucial en la síntesis de análogos de los imino-azúcares. Por lo tanto, a continuación se abordarán los detalles más relevantes sobre este núcleo.

2.2. 3-pirrolina

Al igual que las 3,4-dihidroxipirrolidinas, se ha descrito importante actividad biológica para moléculas que poseen el núcleo 3-pirrolina. Por ejemplo, está el metabolito secundario de la phomopsina A (**Figura 3a**) aislado de la micotoxina *Phomopsis leptostromiformis*²⁸ y el cual es responsable de la enfermedad de lupimosis en animales,²⁹ presenta importantes propiedades antimitóticas. Otras 3-pirrolinas se han estudiado en los siguientes contextos: 1) Como antagonista del receptor κ -opioide y empleado en el tratamiento de dolor visceral causado por la infección de VIH-1;³⁰ 2) Como plataforma para el estudio de la modificación del ADN con diversos fármacos (**Figura 3b**);³¹ 3) Para el tratamiento de problemas de coagulación debido a propiedades inhibitorias contra la trombina (enzima tipo peptidasa) (**Figura 3c**)³² y también el núcleo de pirrolina (**78**) se ha empleado como marcador biológico en estudios de retina gracias a su acoplamiento con las proteínas.³³

Cabe mencionar que estos son solo algunos de los diversos ejemplos de 3-pirrolinas con actividad biológica, lo que alienta su obtención a partir de nuevos métodos sintéticos.

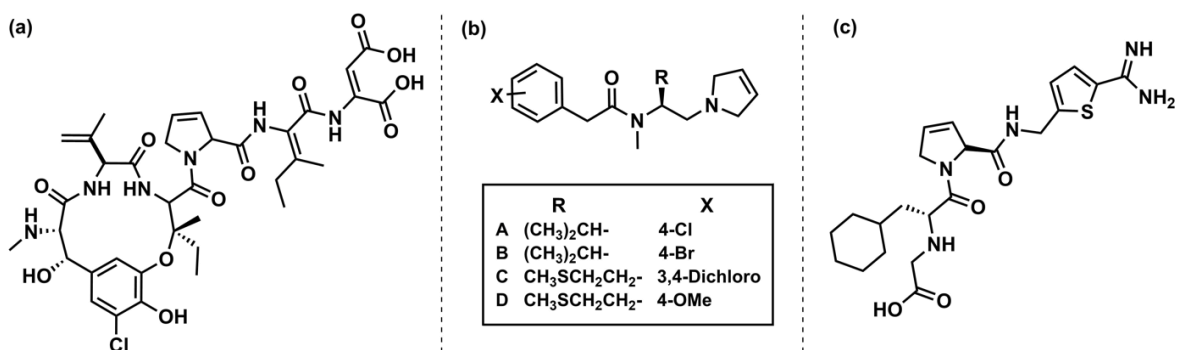


Figura 3. (a) Phomopsina A; (b) 3-pirrolinas usadas en tratamiento contra dolor causado por infección de VIH-1; (c) Inhibidor selectivo de la trombina.

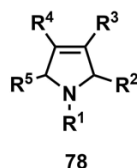
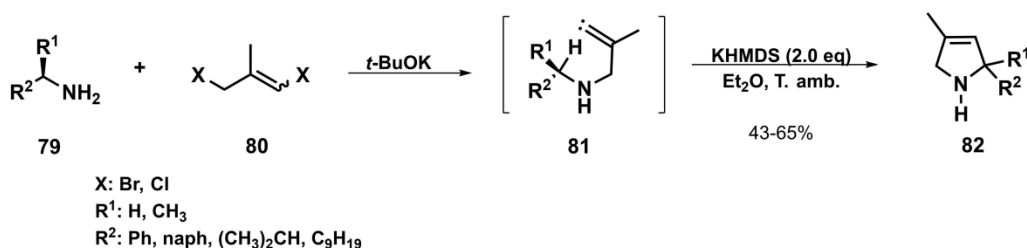


Figura 4. Estructura del núcleo de 3-pirrolina.

La 3-pirrolina **78** es un heterociclo de cinco miembros con un átomo de nitrógeno que presenta un enlace doble en la posición 3 (**Figura 4**). Es interesante que también son importantes precursores para moléculas más complejas que presentan heterociclos con nitrógeno en su estructura.³⁴ A continuación, se presentan las metodologías más importantes para la síntesis de este tipo de núcleo.

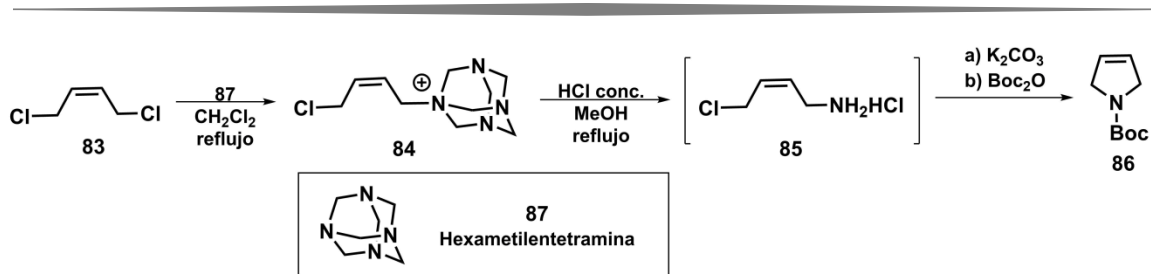
2.2.1. Síntesis de 3-pirrolinas

Los carbenoides son especies altamente reactivas y de gran aplicación en la síntesis de heterociclos.^[35, 36] Green y colaboradores, sintetizaron una gama de 3-pirrolinas **82** a partir de la amina primaria **79** y la olefina activada **80** mediante una reacción secuencial de dos pasos llamada alquilación/inserción 1,5-CH empleando el carbenoide de tipo alquilidénico **81**. Esta metodología permitió el uso de aminas alifáticas o aromáticas (**Esquema 12**).³⁷



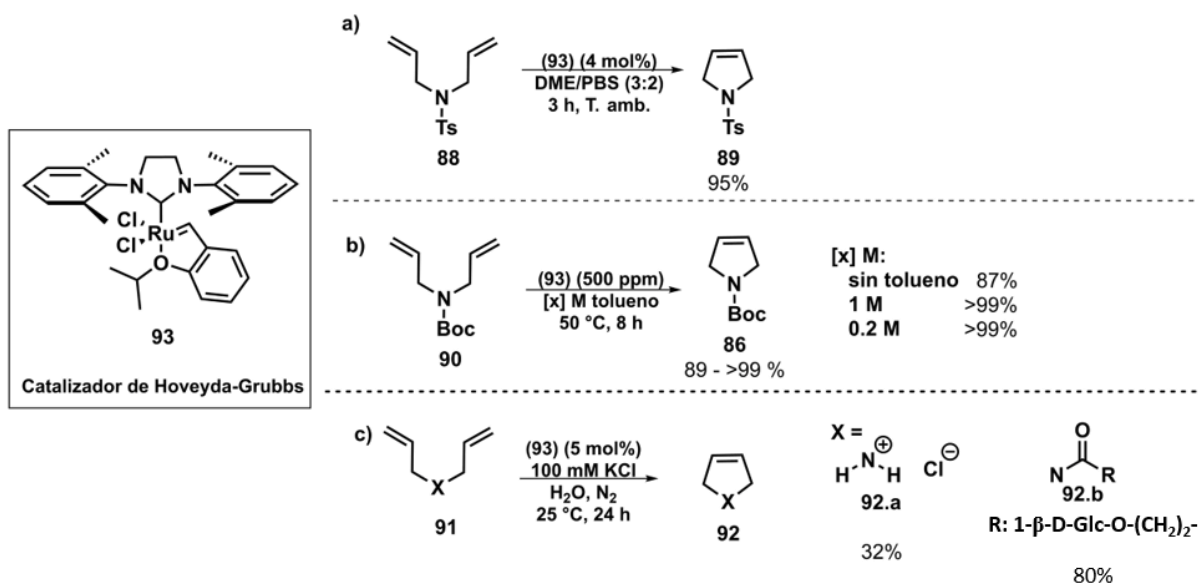
Esquema 12. Síntesis de la 3-pirrolina **82** vía un proceso de alquilación/inserción C-H usando un carbeno.

Mukkanti y colaboradores, reportaron la síntesis de la *N-t*-Butoxicarbonil-3-pirrolina **86** a partir del *cis*-1,4-dicloro-2-buteno **83** y la amina cíclica **87** vía la reacción de Delépine. La amina primaria en forma de hidrocloreuro **85** generada luego de la hidrólisis de **84**, lleva a cabo una ciclación intramolecular en presencia de carbonato de potasio, seguido de la protección de la amina hasta el producto deseado **86** (**Esquema 13**).³⁸



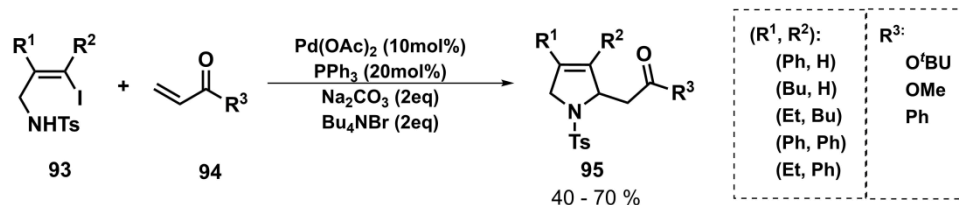
Esquema 13. Síntesis de la *N*-*t*-butoxicarbonil-3-pirrolina **86** vía la reacción de Delépine.

En el mismo contexto, se ha reportado la obtención de las 3-pirrolinas (**89**, **86**, **92**) a partir de las dialilaminas **88**, **90** y **91** mediante una reacción de metátesis catalizada por un compuesto coordinado de rutenio **93** conocido como el catalizador de Hoveyda-Grubbs (**Esquema 14 a-c**). De manera remarcable, estas metodologías permiten el uso de pequeñas cantidades de catalizador en disolventes acuosos, esto, debido a que el catalizador es soluble en dichos sistemas (ppm³⁹ o mol%⁴⁰). Se ha estudiado la aplicación de estos protocolos en química verde y en sistemas biológicos.⁴¹



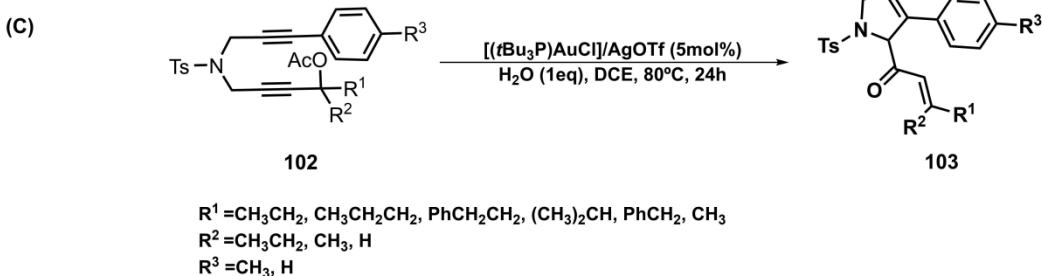
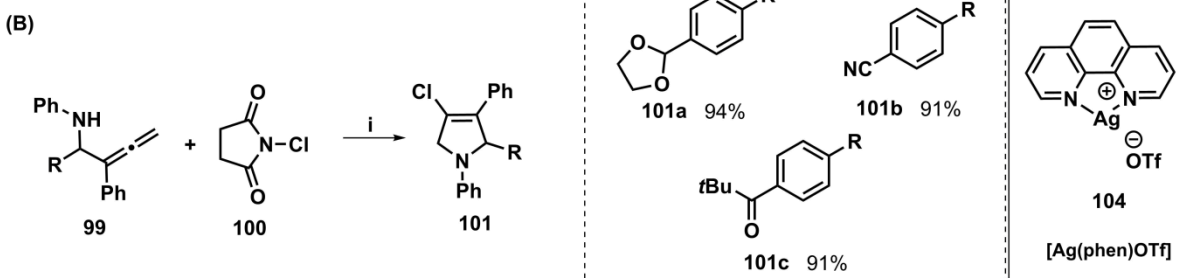
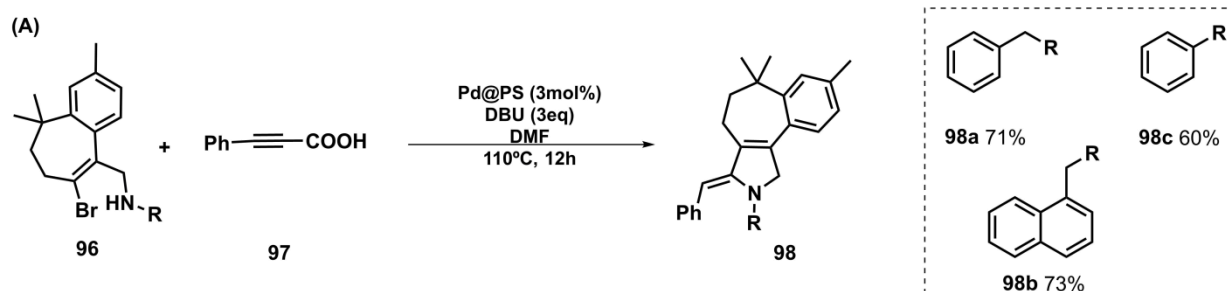
Esquema 14. Síntesis de 3-pirrolinas (**89**, **86**, **92**) vía metátesis de olefinas: **(a)** Empleando una mezcla homogénea de disolvente orgánico y una disolución salina (PBS: buffer salino de fosfatos) **(b)** Mediante variación de la concentración molar del disolvente. **(c)** Mediante la influencia del uso de KCl en el cierre del anillo.

Interesantemente, también se ha descrito el uso de reacciones tándem de acoplamiento de tipo Heck-aza-Michael en la construcción de este núcleo de importancia (**Esquema 15**).⁴²



Esquema 15. Síntesis de 3-pirrolinas vía una reacción de Heck-aza-Michael catalizada por paladio.

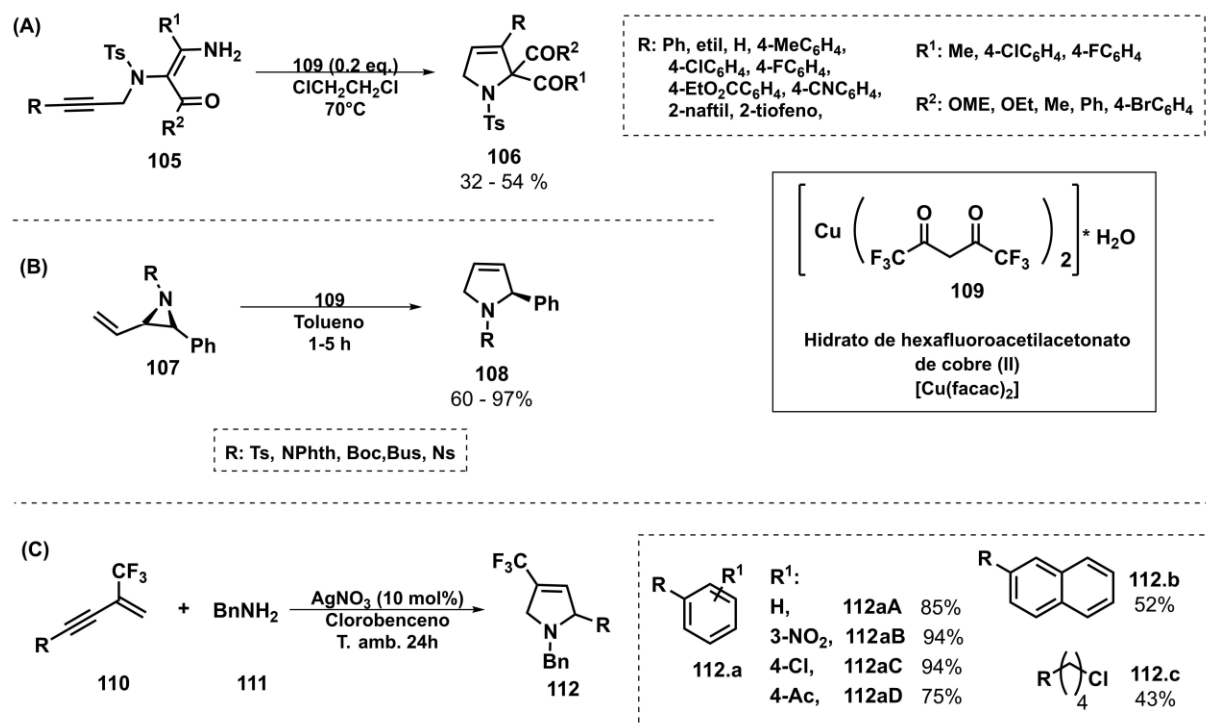
Como se muestra en el esquema anterior se han obtenido 3-pirrolinas polisustituidas mediante ciclaciones catalizadas por metales de transición a partir de precursores sintéticos avanzados que poseen dobles o triples enlaces en su estructura. Se ha descrito el uso de catalizadores de paladio (nanopartículas de paladio Pd@Ps)⁴³ (**Esquema 16-A**), compuestos coordinados de plata (fenantrolintriflato de plata (I))⁴⁴ (**Esquema 16-B**) y de complejos de oro (cloruro de tri-*t*-butilfosfina de oro (I))⁴⁵ (**Esquema 16-C**).



Esquema 16. Síntesis de 3-pirrolinas empleando metales de transición: **A)** Vía una reacción

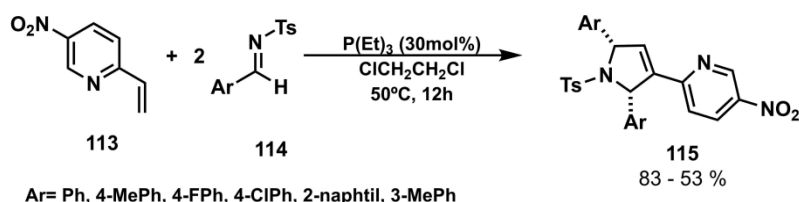
dominó de acoplamiento-ciclación descarboxilativo (DCC) catalizada por paladio; **B**) Ciclación 5-*endo-trig* de una alenilamina catalizada por plata, Condiciones: (i) NCS (0.65 mmol), 2,6-lutidina (40 mol%), **104** (10 mol%), MeCN, 80°C, 30 min; **C**) Ciclación intramolecular de propargilaminas empleando catálisis con oro (I).

Otras rutas eficientes para la síntesis de este núcleo se han centrado en el uso de ciclaciones intramoleculares y de reacciones de expansión de anillo catalizadas por cobre (hidrato de hexafluoroacetilacetato de cobre (II))^{46, 47} (**Esquema 17, A-B**), además de ciclaciones a partir de eninos usando sales de plata (nitrato de plata (I))⁴⁸ (**Esquema 17-C**).



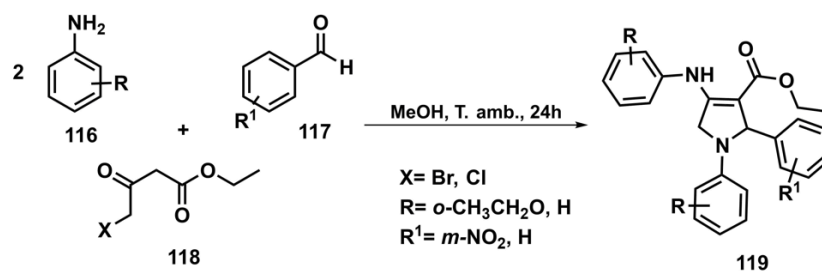
Esquema 17. Síntesis de 3-pirrolinas empleando metales de transición: **A**) Reacción de acoplamiento cruzado intramolecular catalizada por **109**, **B**) Vía una expansión de anillo catalizada por **109**, **C**) Ciclación de eninos mediante catálisis con plata (I).

Recientemente, Guo y colaboradores reportaron la síntesis de 3-pirrolinas polisustituidas mediante una reacción aza-Morita-Baylis-Hillman entre la 2-vinilpiridina **113** y tosyliminas **114**, mediante catálisis con trietilfosfina. Esta metodología permitió la construcción de diversas pirrolinas polisustituidas **115** en buenos rendimientos y sin la necesidad de emplear catalizadores metálicos (**Esquema 18**).⁴⁹



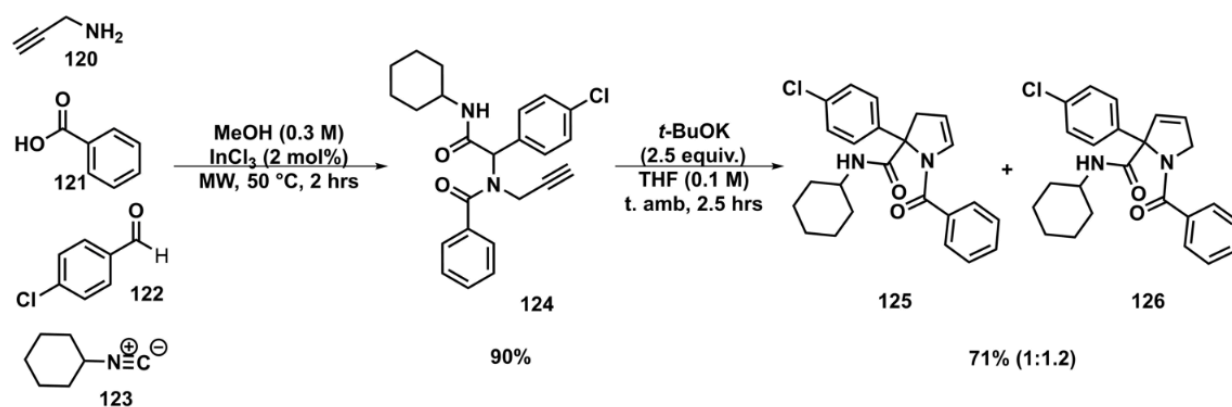
Esquema 18. Síntesis de 3-pirrolinas **115** a partir de 2-vinilpiridinas **113** por medio de una reacción aza-Morita-Baylis-Hillman.

Otro tipo de metodología que se ha reportado en la literatura para la formación de 3-pirrolinas son las reacciones de multicomponentes (RM-3C y RM-4C). Para el primer caso, Sobolev y colaboradores, lograron acoplar dos equivalentes de anilina **116**, diversos benzaldehídos **117** y sistemas 1,3-dicarbonílicos **118** para obtener 3-pirrolinas tetrasustituidas **119**. Este proceso transcurre inicialmente vía la adición nucleofílica de un γ -halo-cetoéster sobre la correspondiente imina generada *in situ* y la subsecuente reacción dominó de amidación/condensación hasta **119** (Esquema 19).⁵⁰



Esquema 19. Síntesis de 3-pirrolinas tetrasustituidas mediante una RM-3C.

Por medio de una reacción de Ugi (4C), Miranda y Polindara-García⁵¹ llevaron a cabo la síntesis de 2 y 3-pirrolinas mediante un proceso de cicloisomerización de aductos de Ugi. Inicialmente, se obtuvo el aducto **124** mediante la reacción entre la propargilamina **120**, ácido benzoico **121**, *p*-clorobenzaldehído **122** y ciclohexilisonitrilo **123** en metanol. Posteriormente, el anión obtenido en la posición peptídica reacciona de manera intramolecular con una alenamida vía un proceso de cicloisomerización 5-endo-*dig*. Este trabajo reportó la obtención de las 2-pirrolinas **125** principalmente, pero con algunos casos se obtuvo la mezcla de 2 y 3 pirrolinas (1:1.2) (esquema 20).



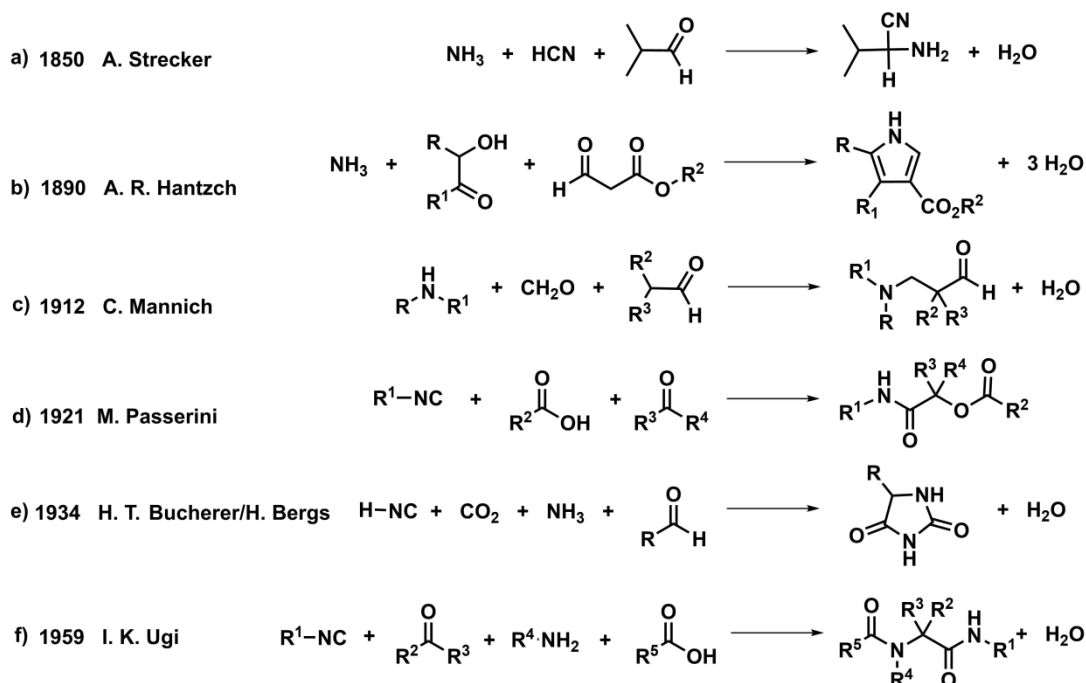
Esquema 20. Síntesis de 2 y 3-pirrolinas **125-126** a partir de una RM-4C.

De acuerdo con la síntesis de 3-pirrolinas previamente descritas, se puede argumentar que el empleo de reacciones de multicomponentes provee una forma sencilla, eficiente y económica para la síntesis de dichos núcleos, el cual evita la utilización de materias primas complejas o que presenten poca estabilidad química, así como el uso de catalizadores metálicos que incrementan el valor económico del proceso. Cabe destacar que hasta el momento las reacciones descritas por Sobolev y Miranda, constituyen los únicos reportes de síntesis de dicho núcleo mediante el uso de **RCM**. El desarrollo de nuevos procesos con base en este tipo de reacciones podría permitir la síntesis de derivados de 3-pirrolinas multisustituidas con potencial importancia biológica. A continuación, se abordarán los antecedentes más relevantes sobre este tema.

2.3. Reacciones de Multicomponentes

Las reacciones de multicomponentes son procesos en donde tres o más reactivos se acoplan para generar una molécula que incorpora porciones sustanciales de cada reactante, esta molécula final es conocida como “aducto”. Estas reacciones se caracterizan por poseer una alta economía atómica y por reducir de manera notoria la generación de subproductos no deseados, haciendo parte de conceptos modernos como la “Química verde”.⁵² La primera reacción de este tipo fue reportada por A. Strecker en 1850,⁵³ en donde se logró obtener α -cianoaminas a partir de la condensación entre amoníaco, aldehído y cianuro de hidrogeno con la generación de H₂O como subproducto (**Esquema 21a**). A partir de esta reacción, otras variaciones de este concepto fueron llevadas a cabo a lo largo del siglo XX, destacando la reacción de Hantzsch (3C) para obtención de pirroles y la de Mannich (3C) para la síntesis de β -aminocarbonilos (**Esquema 21b-c**). De igual manera, se han reportado el empleo de RMC's a

base de isonitrilos como la de Passerini (3C) y Ugi (4C) (**Esquema 21d, f**), además de otras variantes de cuatro componentes para la síntesis de imidazolidinonas como la de Bucherer-Bergs (**Esquema 21e**).

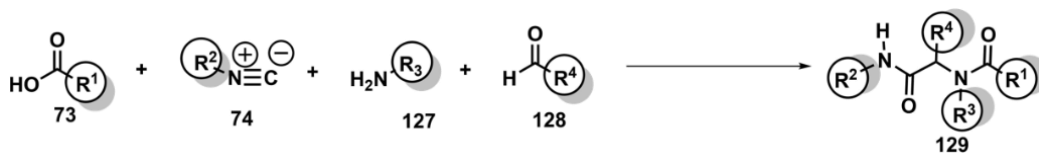


Esquema 21. Primeras RMC's.

A partir de los reportes anteriores se han dado a conocer una gran gama de RMC's. No obstante, para fines prácticos del presente trabajo se abordará con más detalle la reacción RMC's de Ugi (RM-4C).

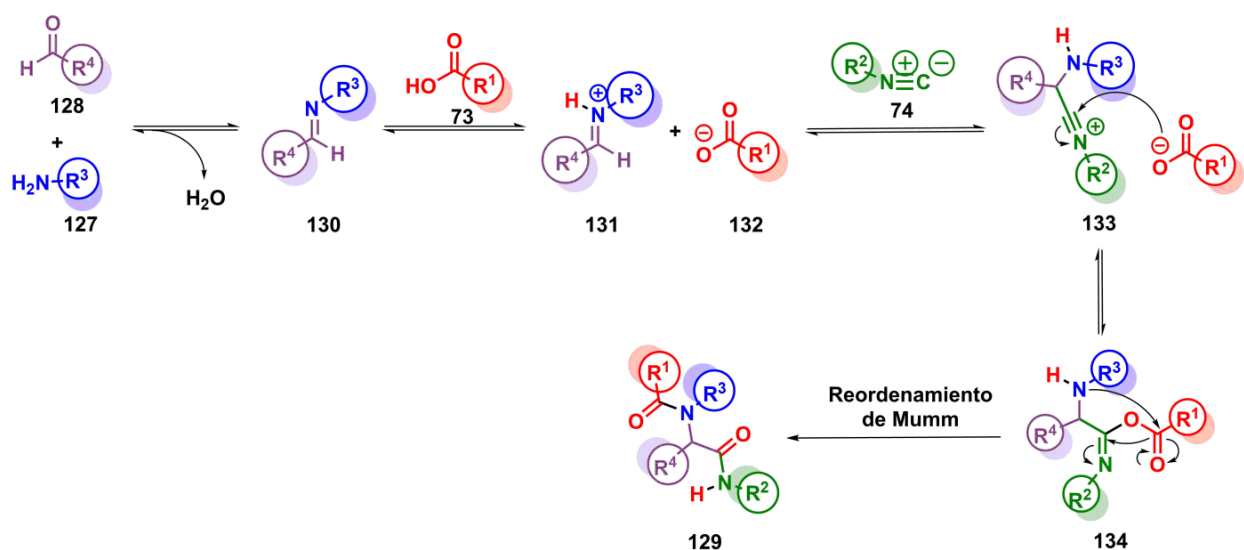
2.3.1. Reacción de Ugi-4C

Una de las RMC's más empleadas en la actualidad es la transformación a base de isonitrilos descubierta por Ivan. K. Ugi en 1959 y se caracteriza por la elaboración de moléculas de tipo peptídico. La facilidad operacional y su alta economía atómica han permitido la síntesis de una gran diversidad de moléculas (bibliotecas moleculares) mediante variaciones de los reactivos de partida. La reacción de Ugi permite la condensación de cuatro componentes: un ácido carboxílico **73**, una amina primaria **127**, un grupo carbonilo (aldehído **128** o cetona) y un isonitrilo **74**,³ para producir un aducto de tipo α -acilaminoamida **129** (**Esquema 22**).⁵⁴



Esquema 22. Reacción general de Ugi-4CR.

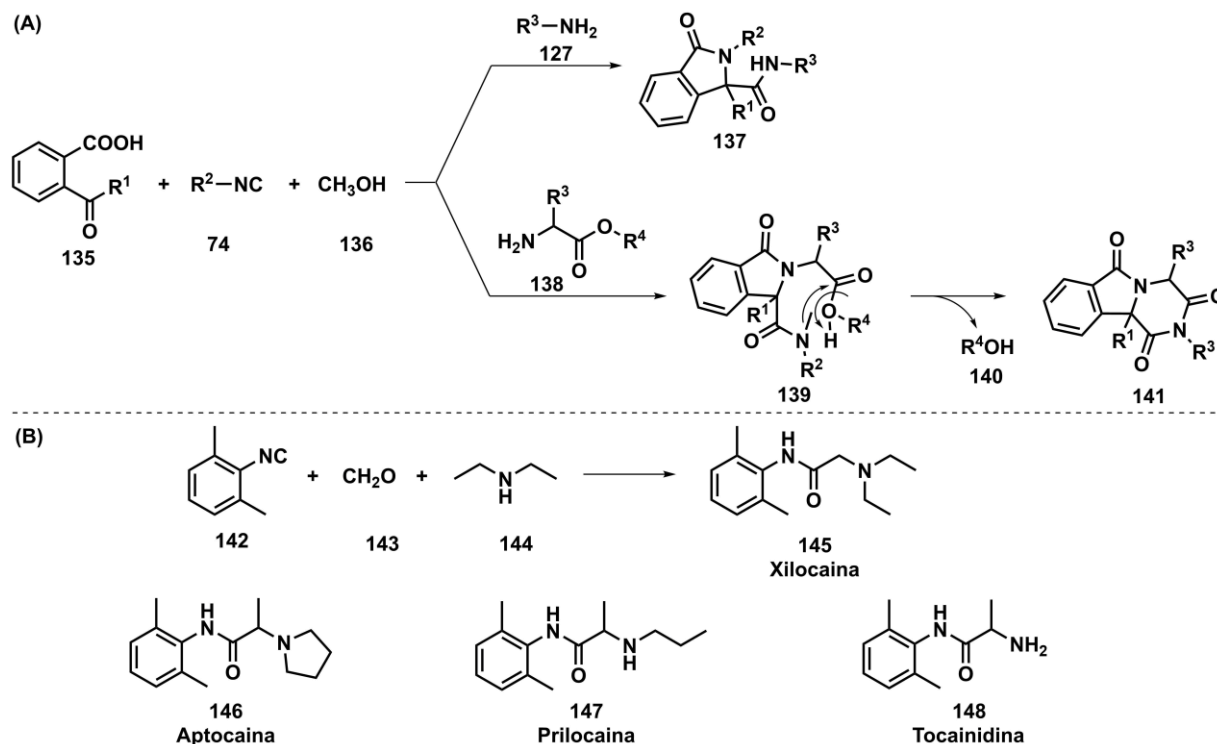
El mecanismo más aceptado para esta transformación sigue siendo el propuesto originalmente por Ugi (**Esquema 23**).⁵⁵ En el primer paso, el aldehído **128** (o cetona) y la amina **127** reaccionan para formar la imina **130** correspondiente. Inmediatamente, la imina formada puede desprotonar al ácido carboxílico **73** para aumentar el carácter electrofílico del enlace C=N (ión iminio) y facilitar el ataque nucleofílico del carbono del isonitrilo **74** hasta la obtención del ión nitrilo **133** como intermediario. Este intermediario altamente reactivo, se transforma en un *o*-acilimidato **134** mediante la adición del anión carboxilato. El paso final y no reversible, es conocido como el reordenamiento de Mumm, el cual consiste en la transferencia intramolecular del acilo al átomo de nitrógeno vía un anillo de cinco miembros hasta el **aducto de Ugi** final **129** (**Esquema 23**).⁵⁶



Esquema 23. Mecanismo propuesto para la reacción de RM-4C.

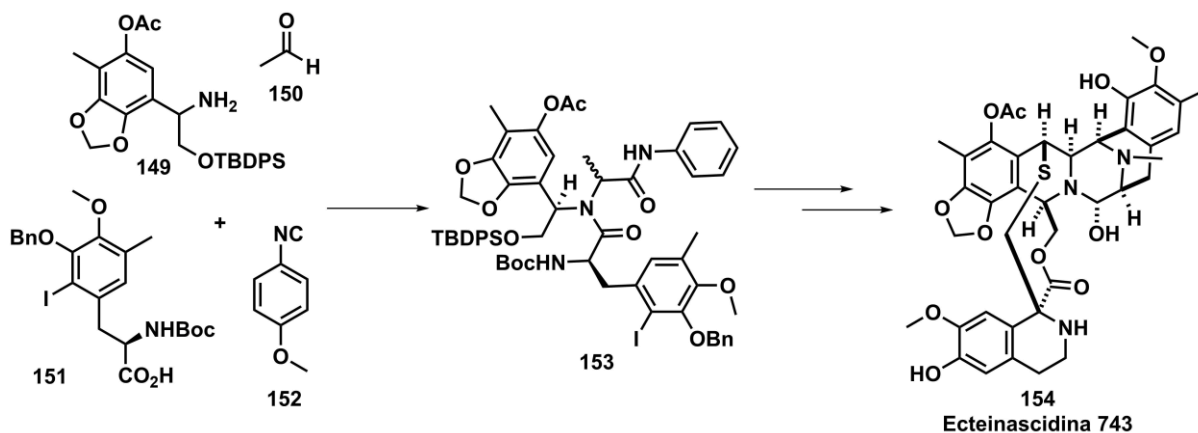
De manera interesante, esta reacción se usa ampliamente en la industria farmacéutica para crear colecciones de compuestos, debido a que el producto final **129** es de tipo peptídico y ha servido como plataforma para la construcción de sistemas heterocíclicos que poseen bioactividad.^{57, 58} Estas dos características hacen que la reacción de Ugi sea muy versátil, teniendo como ejemplo las síntesis de isoindolinonas⁵⁹ (**137**, **141**), las cuales presentan una importante actividad antibacteriana y antiviral (**Esquema 24-A**). Además, el empleo de esta

estrategia ha permitido la obtención de fármacos con actividades anestésicas como es el caso de la Xilocaina **145**, además de otros análogos (**146-148**)⁶⁰ (**Esquema 24-B**).



Esquema 24. Síntesis de compuestos con actividad biológica por medio de la reacción de Ugi-4C: **A)** Obtención de isoindolinonas; **B)** Síntesis de xilocaina **145** (analgésico).

Finalmente, Fukuyama⁶¹ y colaboradores emplearon este concepto en la síntesis del producto natural denominado ecteinascidina **743** (**154**), el cual posee importantes propiedades anticancerígenas (**Esquema 25**).



Esquema 25. Uso de la reacción de Ugi en la síntesis de ecteinascidina **743** (**154**).

Haciendo una recapitulación de los antecedentes y con la idea de proporcionar una nueva metodología para la síntesis de los núcleos de 3-pirrolinas y 3,4-*cis*-dihidroxipirrolidinas mediante el empleo de RMC's, específicamente la RU-4C, se planteó un protocolo programado de dos reacciones. Inicialmente, se pretende llevar a cabo una ciclación intramolecular del aducto de Ugi de tipo propargílico mediado por base para generar las correspondientes 3-pirrolinas, las cuales bajo condiciones de *syn*-dihidroxiación (OsO_4/NMO) proporcionarían las 3,4-*cis*-dihidroxipirrolidinas. Dichos compuestos podrían evaluarse a futuro como potenciales análogos de los imino-azúcares. Bajo la anterior premisa, se plantearon los siguientes objetivos.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Desarrollar una nueva ruta de síntesis para la obtención de 3-pirrolinas, empleando un proceso Ugi-4C/ciclación y su aplicación en la construcción de 3,4-dihidroxipirrolidinas.

3.2. Objetivos particulares

- ❖ Estandarizar una metodología para la síntesis de los aductos de Ugi.
- ❖ Estandarizar el proceso de ciclación de dichos aductos para la síntesis de las 3-pirrolinas.
- ❖ Evaluar el proceso de dihidroxilación del núcleo de 3-pirrolina empleando tetraóxido de osmio (OsO_4).
- ❖ Una vez determinadas las mejores condiciones de ciclación y dihidroxilación, se evaluará el alcance de la metodología sintetizando diversos compuestos.
- ❖ Llevar a cabo la elucidación estructural de las moléculas sintetizadas mediante las diferentes técnicas espectroscópicas (IR, RMN) y espectrometría de masas.

4. Equipos y reactivos

4.1. Equipos

4.1.1. Microondas

Microondas: CEM. Discover System

4.1.2. Resonancia magnética nuclear (RMN)

JEOL, Eclipse 300MHz ¹H y 75MHz ¹³C.
BRUKER, AVANCE III 400MHz ¹H y 100MHz ¹³C.
BRUKER, AVANCE III HD 500MHz ¹H y 125MHz ¹³C Sonda BBFO BB/19F-1H/2H de 5mm
BRUKER, ASCEND III HD 700MHz ¹H y 175MHz ¹³C Criosonda TCI 700 H-C/N-D de 5mm
Referencia ¹H Tetrametilsilano (Me₄Si, 0.00 ppm).

4.1.3. Espectroscopía de infrarrojo (IR)

BRUKER, Tensor 27

BRUKER FT-IR- ALPHA-Platinum

4.1.4. Espectrometría de masas

JEOL, The AccuTOF JMS-T100LC, SX-102A (DART⁺)

JEOL GCmate (EI⁺, 70 Ev, Referencia interna: PFK) e instrumentos Agilent G1969A ESI-TOF

4.1.5. Difracción de Rayos X

BRUKER, Smart APEX II CCD; difractómetro con irradiación de Mo K α monocromática de grafito

4.1.6. Cromatografía HPLC

Waters 1525 con detector UV-arreglo de diodos (detector Waters 2996), con columna quiral

4.1.7. Punto de fusión

Fisher Scientific. V~115; A~1.14; Hz 50/60 Termómetro 300°C

4.2. Reactivos

4.2.1. Reactivos

Propargilamina 98% Aldrich
Glioxalato de etilo 50% en Tolueno Aldrich
Ácido benzóico \geq 99.5% Aldrich
Ácido 2-yodobenzóico 98%Aldrich
Ácido 3-metilbenzóico 99% Aldrich

Ácido 2-naftóico	≥97.0% Aldrich
Ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico	99%Aldrich
Ácido 2-bromobenzóico	97% Aldrich
Ácido 2-fenilacético	≥99% Aldrich
Ácido 6-bromohexanóico	97% Aldrich
Ácido 4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanóico	
Ácido <i>N-t</i> -butoxicarbonil- <i>D</i> -valina	
Ácido 4- <i>N-t</i> -butoxicarbonil-aminobutanóico	
Ácido deoxicólico	≥99% Aldrich
<i>t</i> -Butil isonitrilo	98% Aldrich
<i>n</i> -Butil isonitrilo	97% Aldrich
Ciclohexil isonitrilo	98% Aldrich
Bencil isonitrilo	98% Aldrich
1,1,3,3-Tetrametilbutil isonitrilo	98% Aldrich
Tricloruro de indio (III)	98% Aldrich
<i>t</i> -Butóxido de potasio	99.99% Aldrich
Fluoruro de cesio	99% Aldrich
Hidróxido de potasio	≥85% Aldrich
Carbonato de cesio	99% Aldrich
<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina	97% Aldrich
Tetraóxido de osmio (VIII)	Ampolleta sellada (Aldrich)

4.2.2. *Disolventes*

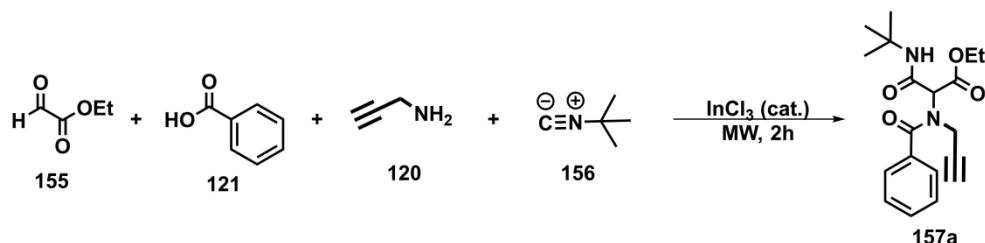
Trifluoroetanol (≥99% Aldrich)	EtOH
Tetrahidrofurano (≥99.9% Aldrich)	Acetona
Acetonitrilo (99% Aldrich)	Agua destilada
Dimetilformamida (99.85% Aldrich)	Hexano
<i>t</i> -Butanol (≥99.5% Aldrich)	Diclorometano
MeOH	Acetato de etilo

El metanol, etanol, acetona, hexano, diclorometano y acetato de etilo fueron purificados por medio de una destilación simple, empleando como agentes desecantes hidróxido de potasio (acetato de etilo y hexano), cloruro de calcio (diclorometano) y magnesio (metanol).

5. Planteamiento del proyecto

5.1. Estandarización de la reacción de multicomponentes (Ugi-4CR).

Una disolución de ácido benzóico **121** (1.80 mmol), glioxalato de etilo (50% en tolueno) **155** (1.80 mmol), propargilamina **120** (2.16 mmol), *t*-butil isonitrilo **156** (1.80 mmol) y 2 mol% de tricloruro de indio (catalizador), en MeOH ó 2, 2, 2-trifluoroetanol (TFE) (0.3 M), se hizo reaccionar durante 2 horas bajo condiciones de calentamiento por microondas (50 ó 70 °C). Concluido el tiempo de reacción, a la disolución se le retiró el disolvente bajo presión reducida y el crudo se purificó por CC (sílica gel Flash 230-400 mesh) (**Esquema 26**).



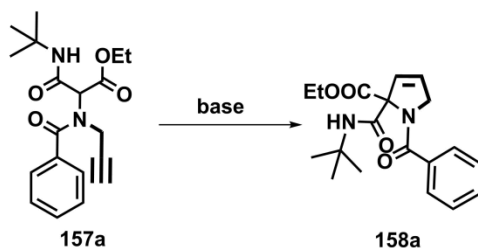
Esquema 26. Síntesis del aducto de Ugi.

5.2. Síntesis de 3-pirrolinas.

Para esta sección, se realizaron dos métodos para la ciclación 5-*endo*-dig del aducto de Ugi **157a**, en donde se evaluaron diferentes bases y disolventes (0.3 M). Al final, a los crudos de reacción se les retiró el disolvente bajo presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía por CC (sílica gel 230-400 mesh).

Primer método: Una disolución del aducto de Ugi **157a** (50 mg), la base (1.2-1.5 equivalentes) en el correspondiente disolvente (0.3 M) se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante el tiempo indicado (**Esquema 27**).

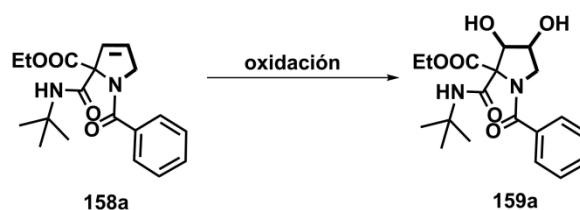
Segundo método: Una disolución del aducto de Ugi **157a** (60 mg), la base (2.0 equivalentes) en el correspondiente disolvente (0.3 M) se mantuvo en agitación constante a 50 °C durante el tiempo indicado (**Esquema 27**).



Esquema 27. Ciclación del aducto de Ugi (**157a**) (síntesis de 3-pirrolinas).

5.3. Síntesis de 3, 4-dihidroxipirrolidinas.

Una disolución de la 3-pirrolina **158a** (1.0 equivalentes) y NMO (1.5 equivalentes) en acetona-H₂O (1.5:1) ó acetona-H₂O-tBuOH (1:1:0.5) (0.3 M), se enfrió en baño de hielo (0 °C), posteriormente se adicionaron diferentes cantidades de una disolución de OsO₄ (Acetona-H₂O 1.5:1, 0.3M). La reacción se mantuvo en agitación contante a temperatura ambiente hasta el consumo de la materia prima. Terminado el tiempo de reacción, se adicionaron 3 mL de una disolución saturada de tiosulfato de sodio y se dejó por 1 hora en agitación constante a temperatura ambiente. Después, se realizaron extracciones usando CH₂Cl₂ (3x 5 mL), las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. El crudo obtenido se purificó por CC (Silica gel 230-400 mesh) (**Esquema 28**). “Nota: La reacción de dihidroxilación se debe llevar a cabo bajo estrictas condiciones de seguridad”



Esquema 28. Oxidación del doble enlace en la 3-pirrolina **158a** (síntesis de 3,4-dihidroxipirrolidinas).

6. Resultados y discusión

A continuación, se describen los resultados obtenidos durante las tres etapas de reacción utilizadas para la síntesis de las 3,4-dihidroxi-pirrolidinas. En la primera etapa, se establecieron las condiciones adecuadas para obtener los aductos de Ugi; en la segunda, se obtuvo el núcleo de las 3-pirrolina mediante una ciclación intramolecular mediada por base y en la tercera, se obtuvieron las condiciones apropiadas de oxidación hasta las 3,4-dihidroxi-pirrolidinas.

6.1. Síntesis de aductos de Ugi (Primera etapa)

Inicialmente, se planteó la síntesis del aducto de Ugi modelo **157a** con base en condiciones previamente utilizadas en el grupo de investigación (**Tabla 1**).⁵¹

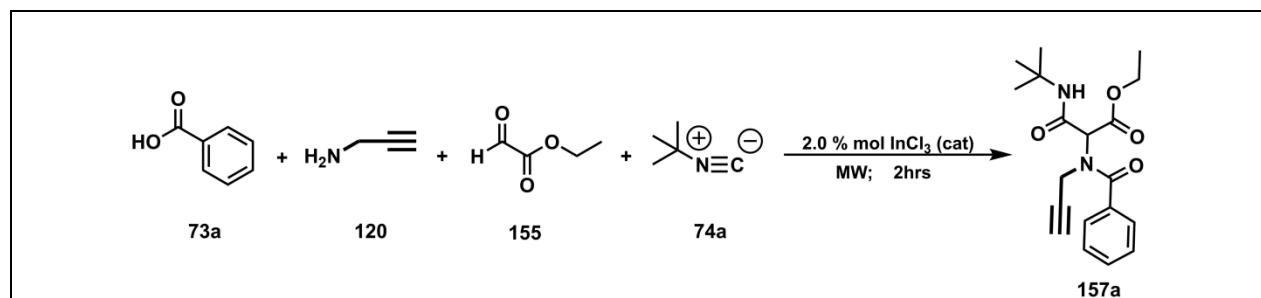


Tabla 1. Estandarización de la reacción de Ugi.

Exp.	Disolvente [0.3 M]	Glioxalato de etilo (155) (Equivalentes)	Propargilamina (120) (Equivalentes)	Temperatura (°C)	Rendimiento %
1	MeOH	1.0	1.0	50	25
2	MeOH	1.25	1.0	50	32
3	MeOH	1.16	1.0	50	27
4	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	1.25	1.0	50	44
5	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	1.0	1.0	50	13
6*	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	1.0	1.2	70	45
7	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	1.0	1.2	70	55

*Condiciones: 55 °C (30 min) → 65 °C (1 h) → 70 °C (1 h).

De esta manera, se llevó a cabo la reacción de Ugi empleando inicialmente cantidades equimolares de los reactivos (ácido benzoico **73a**, propargilamina **120**, *t*-butil isonitrilo **74a** y glioxaldehído **155**) bajo condiciones de calentamiento en microondas [MW, 50°C, 2 h, InCl_3 (2 mol%)] usando metanol anhidro (Entrada 1, **Tabla 1**). Desafortunadamente, se obtuvo el aducto **157a** con bajo rendimiento.

Una de las principales modificaciones realizadas en la síntesis del aducto, fue el establecer la cantidad de aldehído (**155**) y amina (**120**) necesarias para mejorar la reacción; esto se debe al hecho de que la primera etapa consiste en la condensación entre estos dos compuestos para generar una imina y así dar paso a la obtención del aducto de Ugi deseado, y también evitar la presencia de subproductos como lo es el aducto de Passerini.⁶²

En conexión, se evaluó la influencia de los equivalentes del aldehído, observando pobres resultados en metanol (Entradas 2-3, **Tabla 1**). También, se determinó que el trifluoroetanol (TFE) funciona mejor como disolvente, debido a que tiene un carácter más ácido que el MeOH, favoreciendo la generación de la imina (Entradas 4-5, **Tabla 1**).

El aumento de equivalentes de la propargilamina y de la temperatura mostró mejores resultados en la síntesis del aducto de Ugi **157a** (Entrada 6, **Tabla 1**). Finalmente, se determinó que llevar a cabo la reacción en TFE empleando de 1.2 equivalentes de propargilamina bajo condiciones de calentamiento por microondas (70 °C, 2 horas), generó los mejores resultados (Entrada 7, **Tabla 1**).

Para confirmar la obtención del producto **157a** se utilizaron herramientas como espectroscopía de RMN de una y dos dimensiones, espectrometría de masas, IR y cromatografía de capa fina (TLC). A continuación, se presenta los espectros obtenidos de dichos análisis.

Al realizar el análisis del espectro de RMN de ¹H del Ugi **157a**, se observó un singulete en 1.39 ppm que integra para nueve protones, la cual se asignó inequívocamente para los metilos **1** del grupo *t*-butilo; así mismo, en 1.30 ppm se observó una señal triple que integra para tres protones, la cual corresponde al metilo **8**. En 2.32 ppm se observó una señal simple ancha que integra para un protón atribuible al protón terminal del alquino **9**; de 4.11 a 4.37 ppm se observó una señal multiplete que integra para cuatro protones, la cual se asignó para los metilenos base de oxígeno y nitrógeno **7** y **11**, respectivamente. En 4.85 ppm se observó un singulete que integra para un hidrógeno y que corresponde al metino **5** (enlace peptídico), siendo esta señal concluyente para corroborar la obtención del compuesto deseado.

A campo bajo, se observó un multiplete de 7.36 a 7.60 ppm, el cual integra para 5 hidrógenos y que corresponden a las señales del anillo aromático **14-16**. Al ampliar el espectro, se observó que las señales **15** y **16** están sobrepuestas y la señal múltiple **14** se logra diferenciar debido a encuentra en posición *orto* al carbonilo. Finalmente, en 7.64 ppm se observó un singulete ancho que integra para un hidrógeno y que es atribuible a la amida **3** (**Figura 5**).

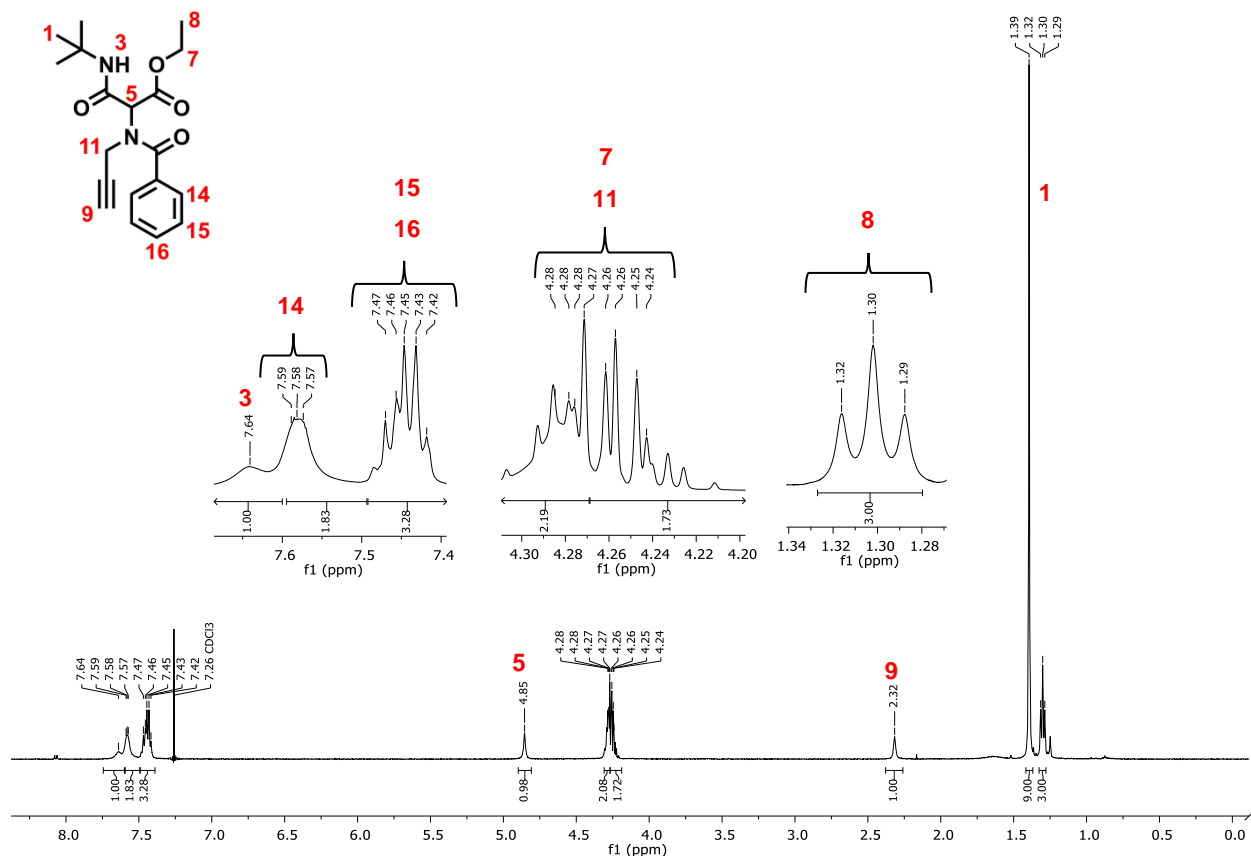


Figura 5. Espectro de RMN ^1H del aducto de Ugi **157a** (500 MHz, CDCl_3).

De igual manera, en el espectro de RMN de ^{13}C se observó en 14.1 ppm la señal del metilo **8** y en 28.7 ppm la señal del grupo *t*-butilo **1**. En 41.2 y en 51.8 ppm se observaron las señales atribuibles al metileno **11** y al carbono cuaternario del grupo *t*-butilo **2**, respectivamente. Con ayuda del espectro HSQC se determinó que en 62.3 ppm se sobreponen dos señales que pertenecen, una al metino **5** y otra al metileno **7** del éster. Dicho traslape de los carbonos se debe, por un lado, a que el metileno **7** al estar en posición α a un átomo electronegativo (oxígeno) se desplaza hacia campo bajo, por otro lado, el carbono **5** al estar en posición α a un grupo 1,3-dicarbonílico tiende a desplazarse hacia la misma parte del espectro (alrededor de 60 ppm). En 73.7 y 78.4 ppm se observaron las señales para para los carbonos del alquino **9** y **10**, respectivamente. Las señales en 127.3 (*meta*- Φ , **15**), 128.7 (*orto*- Φ , **14**), 130.7 (*para*- Φ , **16**) y 134.4 (*ipso*- Φ , **13**) ppm se asignaron para el grupo aromático. Finalmente, se tienen las señales correspondientes a los grupos carbonilos, en 163.9 ppm para el éster **6**, en 168.5 para la amida **12** y en 172.0 ppm para la amida **4**.

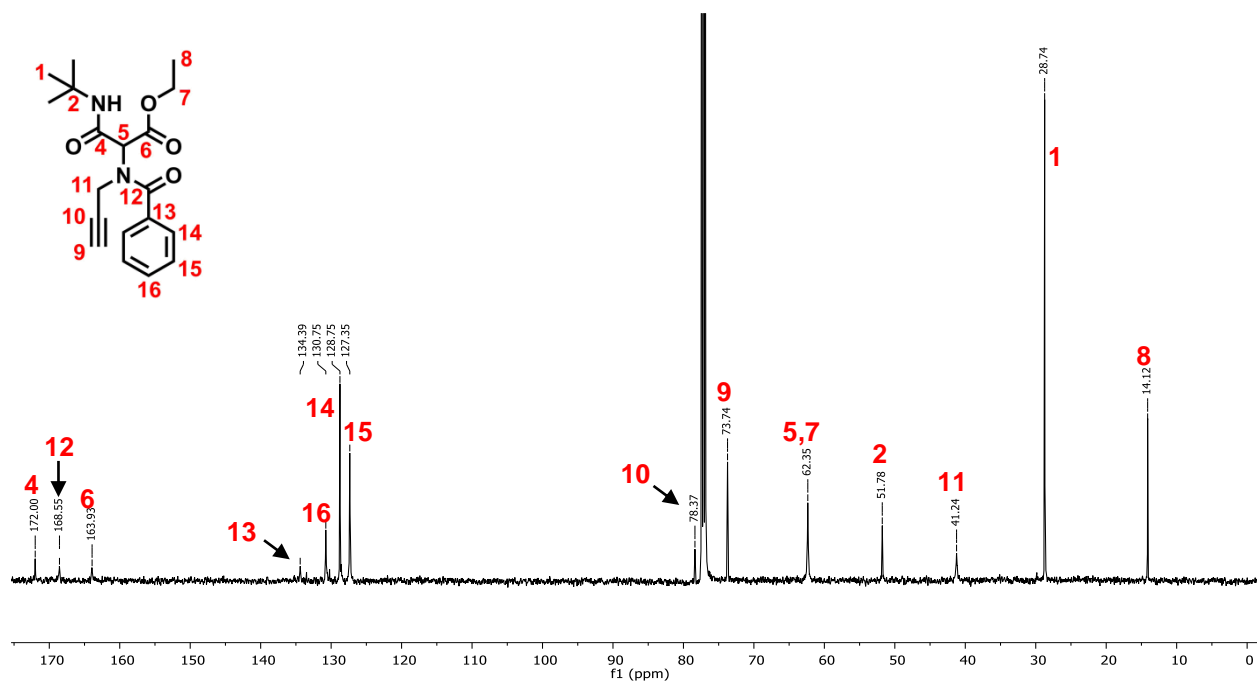


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **157a** (125 MHz, CDCl_3).

En el espectro en dos dimensiones RMN-COSY, el cual muestra el acoplamiento escalar ^1H - ^1H a máximo 3 enlaces, se determinó la correlación entre los hidrógenos del grupo éster etílico **7** y **8** (Figura 7).

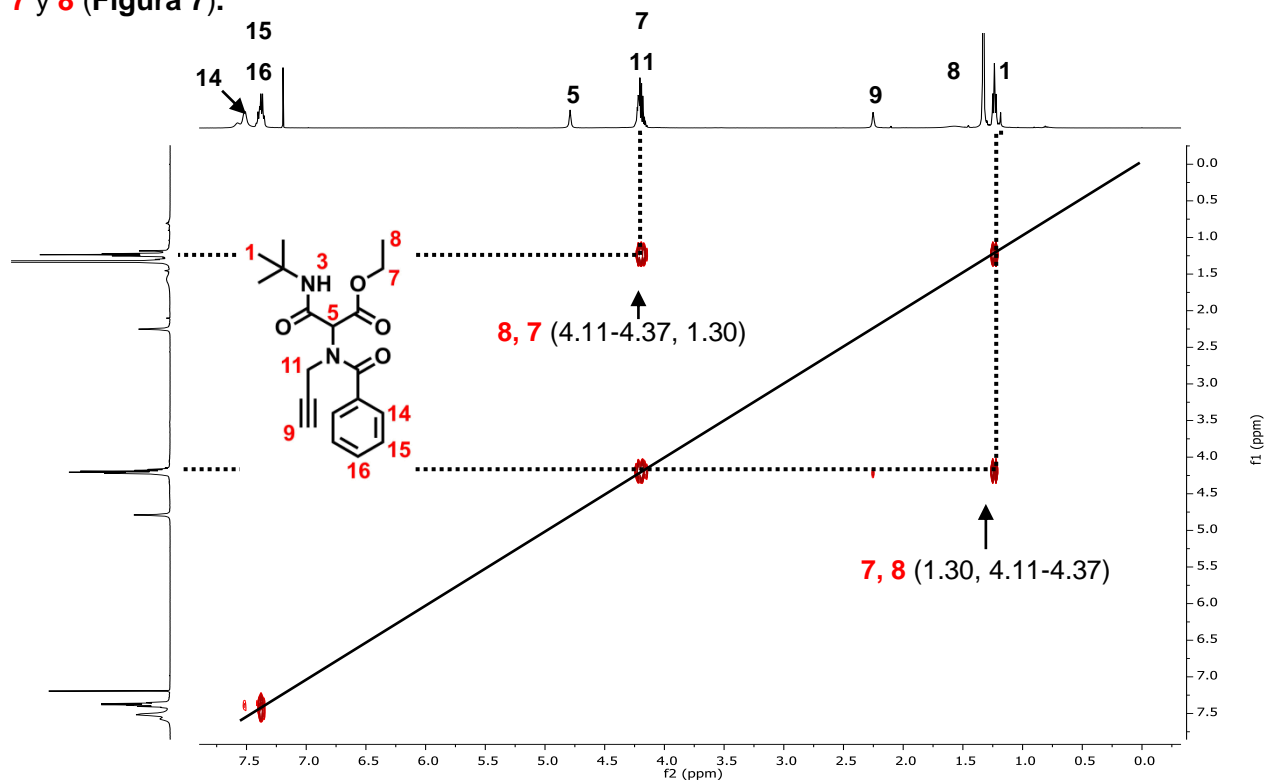


Figura 7. Espectro de COSY para el compuesto **157a** (500 MHz, CDCl_3).

Mediante el espectro de dos dimensiones RMN-HSQC, el cual muestra el acoplamiento escalar $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ a un enlace, se realizaron las asignaciones que se mostraron en los espectros de ^1H y ^{13}C . Por ejemplo, en las coordenadas (1.30 ppm, 14.12 ppm) se tiene una correlación de los hidrógenos del grupo metilo (éster) con su correspondiente carbono sp^3 a la cual se señaló como **8**. Para los metilos **1** del *t*-butilo se tiene claramente la relación de las señales en (1.93 ppm, 28.7 ppm), de igual manera, las coordenadas en (2.32 ppm, 73.7 ppm) corresponden al hidrógeno del alquino **9** y a su carbono con hibridación sp .

La correlación en las coordenadas (4.11-3.37 ppm, 41.2 ppm) permitieron asignar este carbono al metileno **11**, interesantemente, las señales de carbono del metileno **7** (4.11-4.37 ppm, **62.3 ppm**) y del metino peptídico **5** (4.85 ppm, **62.3 ppm**), presentan el mismo desplazamiento químico en el espectro de ^{13}C . Por último, la correcta asignación de las señales del anillo aromático se realizó mediante las correlaciones entre los hidrógenos y carbonos en el espectro de HSQC, observando que los enlaces C-H de **14**, **15** y **16** se encuentran en (7.36-7.60 ppm, 127.3, 128.7 y 130.7 ppm) (**Figura 8**).

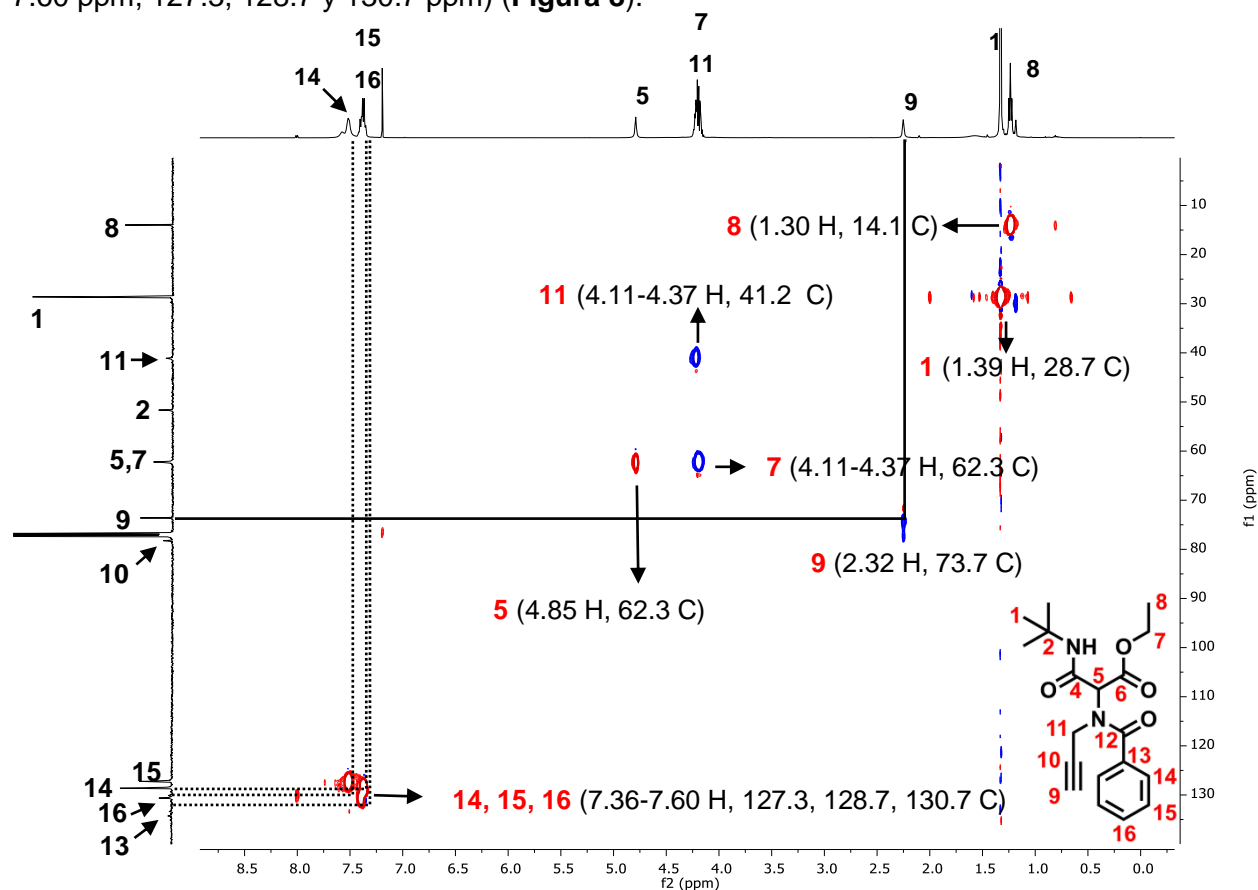


Figura 8. Espectro de HSQC del compuesto **157a**.

Así mismo, a través del espectro HMBC se determinó la correlación entre los átomos de hidrógenos y carbonos vecinales (acoplamiento escalar ^1H - ^{13}C a dos o tres enlaces de distancia). Lo que permitió la confirmación del Ugi **157a** (Figura 9).

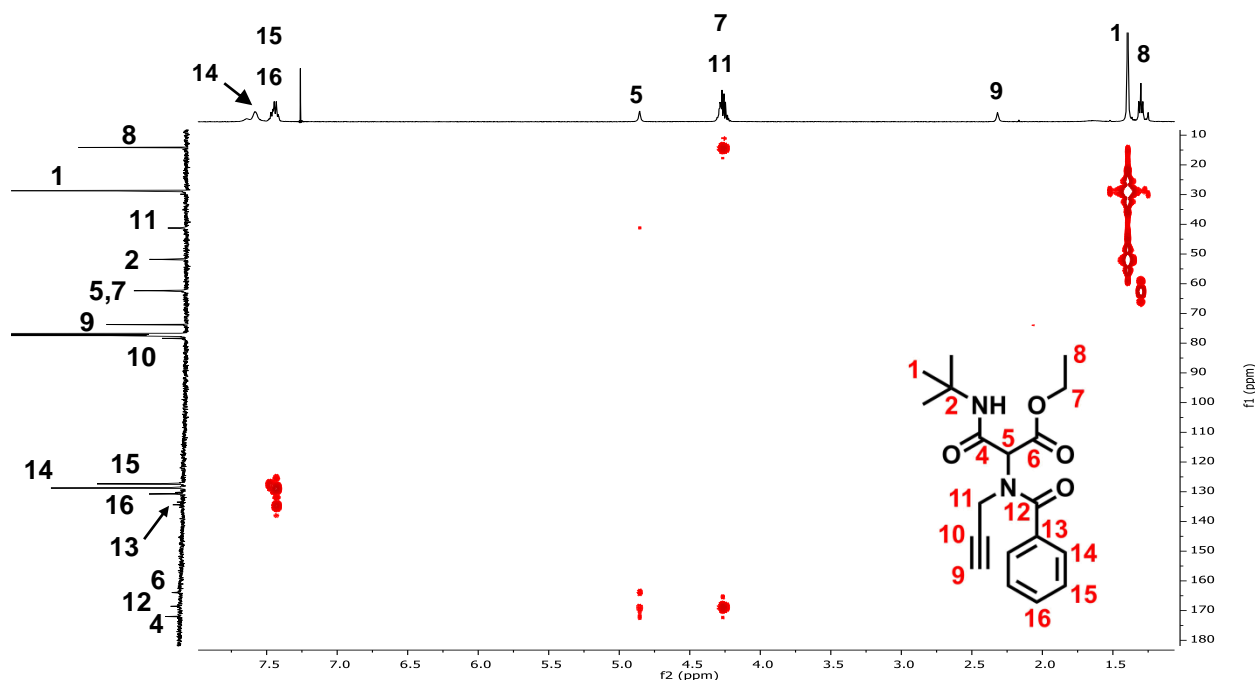


Figura 9. Espectro de HMBC del compuesto **157a**.

En la primera ampliación del espectro de HMBC (Figura 10) comprendida de 10 ppm a 75 ppm, se puede observar la primera señal en (1.30 ppm, 62.3 ppm) muestra la relación entre los H del metilo **8** con el C del metileno **7**, lo que confirma la presencia del grupo $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ en el éster; también en (4.11-4.37 ppm, 14.1 ppm) está la señal de la interacción de los protones CH_2 **7** y el carbono del CH_3 **8**. Por otra parte, se observó la correlación de los metilos **1** con el carbono cuaternario **2** en (1.39 ppm, 51.7 ppm).

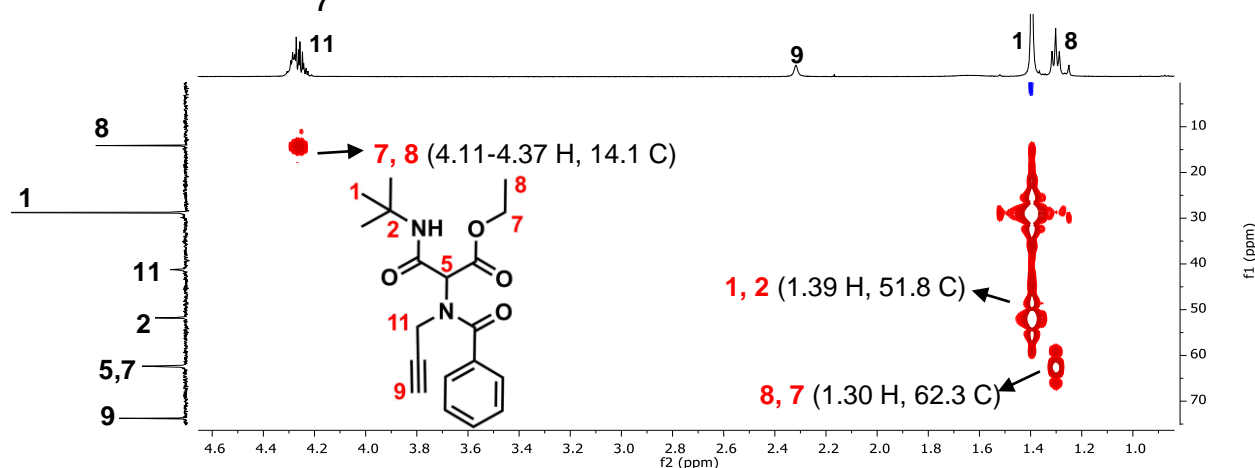


Figura 10. Ampliación del espectro de HMBC del compuesto **157a**.

En la segunda ampliación del espectro de HMBC comprendida entre 120 ppm y 180 ppm, se también, se observó de manera clara el acoplamiento entre los carbonos e hidrógenos de la zona aromática **13, 14, 15** y **16**. Sin embargo, no se logró ver la correlación de estas señales con el carbonilo **12**, pero si se ve la relación entre el carbonilo **12** con los hidrógenos del CH₂ del alquino **11**. Finalmente, la señal del metino peptídico **5** presentó un acoplamiento con los carbonilos adyacentes **4, 6** y **12** (4.85 ppm, 172.0, 168.5 y 163.9 ppm), estas señales confirman la presencia del aducto de Ugi **157a** (**Figura 11**).

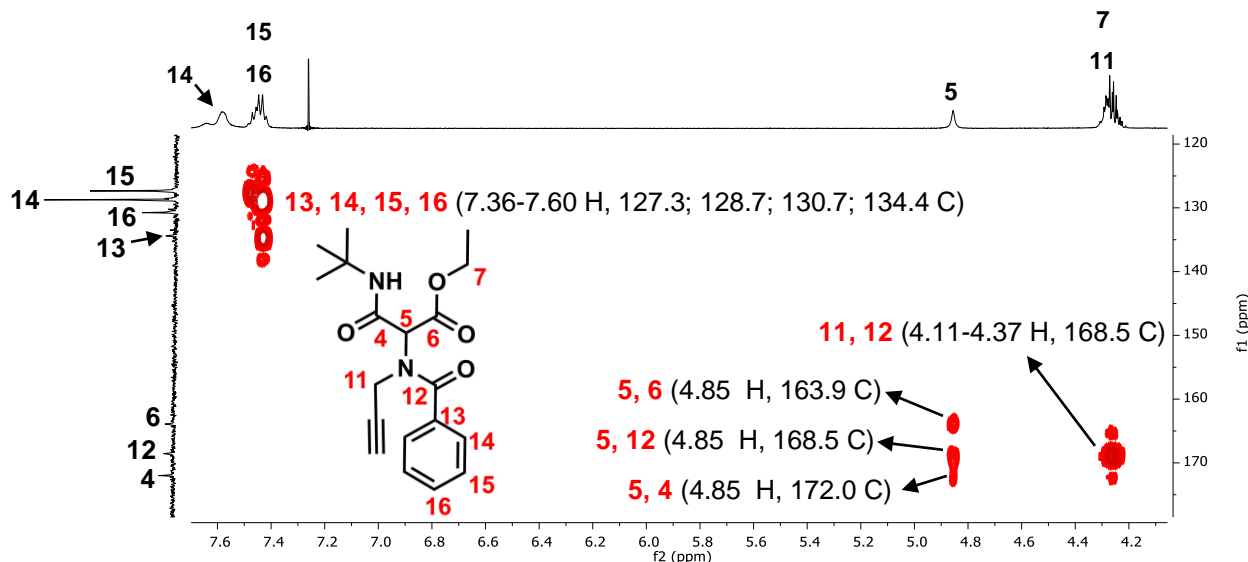


Figura 11. Segunda ampliación del espectro de HMBC del compuesto **157a**.

Para darle continuidad a la correcta elucidación estructural del aducto de Ugi **157a**, se utilizó la espectroscopía de infrarrojo (IR), con la cual se identifican los grupos funcionales de un compuesto mediante el análisis de sus señales de absorción. Por ejemplo, el grupo éster presentó tres bandas características de estiramiento (ν): en 1724 cm^{-1} para el enlace C=O, en 1183 cm^{-1} para C-O-C y en 1222 cm^{-1} para C-O. De igual manera, se identificaron las bandas de estiramiento de las amidas, así, en 3302 cm^{-1} se observó la banda para el enlace N-H, en 1682 cm^{-1} para N-C=O y en 1028 cm^{-1} para C-N, además, la banda de flexión (σ) en 1544 cm^{-1} para el N-H.

Por último, las bandas características de los enlaces alifáticos, como la banda de estiramiento en 3063 cm^{-1} para el =C-H, en 2933 cm^{-1} para C-H, en 2116 cm^{-1} para -C \equiv C-, en 1449.38 cm^{-1} para el enlace C=C presente en el anillo aromático y la banda intensa en 700 cm^{-1} por la flexión de un enlace \equiv C-H (**Figura 12**).

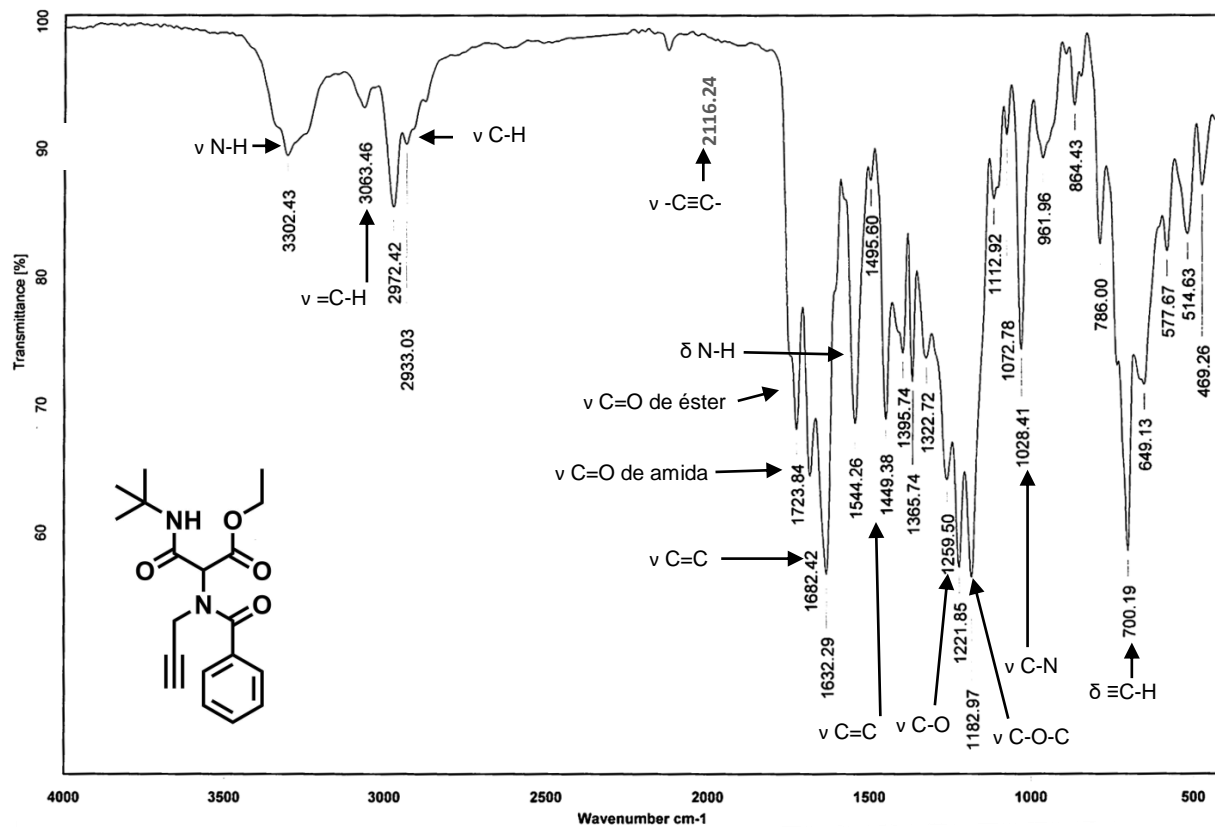
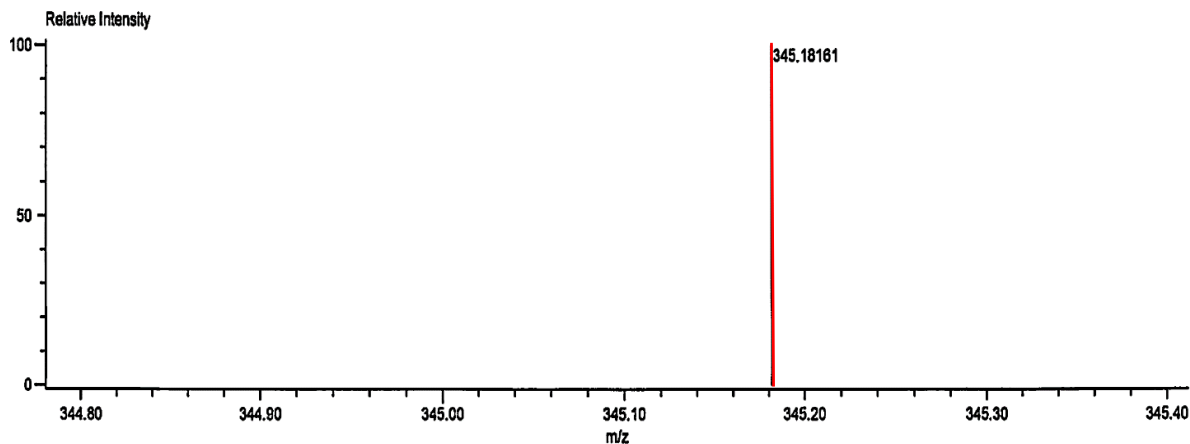


Figura 12. Espectro de IR del compuesto **157a**.

El análisis estructural se concluyó con la obtención del espectro de masas (DART⁺ H⁺) de alta resolución de **157a**, en el cual se observó un pico con valor de 345.18161 *m/z*, correspondiente a la masa exacta de fórmula condensada C₁₉H₂₅N₂O₄ (Figura 13).



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
345.18161	265159.96	345.18143	0.18	0.52	¹² C ₁₉ ¹ H ₂₅ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₄	8.5

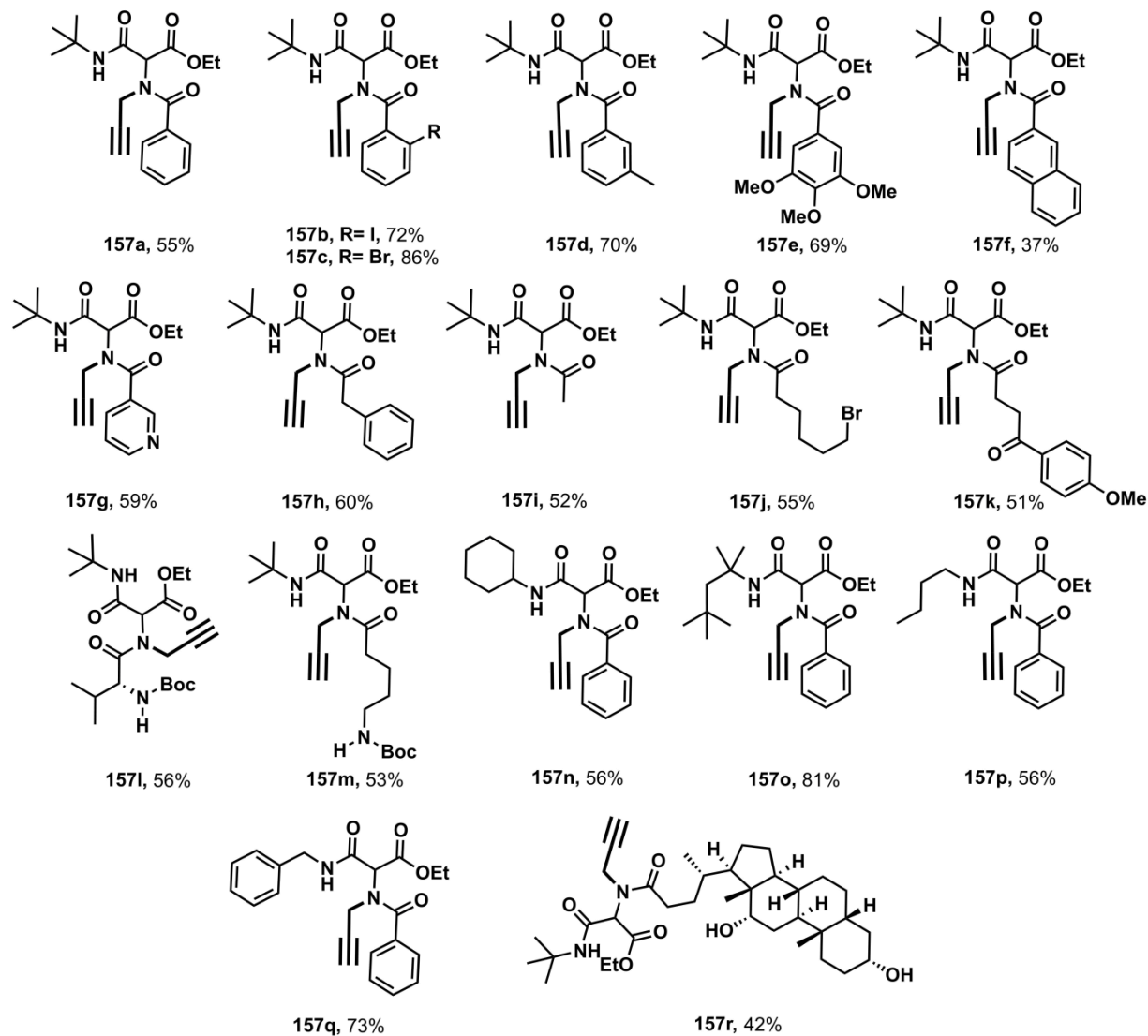
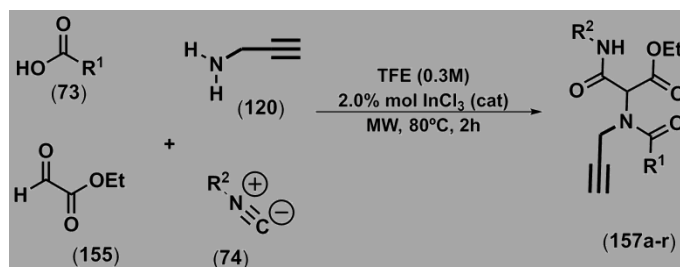
Figura 13. Espectro de masas de alta resolución del aducto de Ugi **157a** (DART⁺).

A partir de los resultados descritos anteriormente, se puede confirmar la estructura del aducto de Ugi **157a**. Una vez establecidas las condiciones óptimas, se llevó a cabo la síntesis de una pequeña biblioteca de diferentes aductos de Ugi **157a-r** empleando diversos ácidos carboxílicos e isonitrilos (**Tabla 2**).

Los primeros aductos de Ugi **157a-e** sintetizados se obtuvieron en buenos rendimientos a partir de ácidos benzoicos con grupos electro-atractores **157b-c** (2-I, 2-Br) y grupos electro-donadores **157d-e** (3-CH₃ y 3,4,5-tri-OCH₃) (69-86%). También, se evaluaron ácidos poliaromáticos y heteroaromáticos como el ácido 2-naftoico y el nicotínico, respectivamente, obteniendo los aductos de Ugi **157f-g** de manera eficiente (37-59%). La preparación de aductos a partir de ácidos alifáticos o derivados de estos fue exitosa, aunque no con rendimientos altos como los obtenidos con sistemas aromáticos. Por ejemplo, se evaluó el fenilacético, ácido acético, 2-bromohexanóico y 4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanóico en la síntesis de los aductos **157h-k**, observando rendimientos aceptables (51-60%). De manera complementaria, se evaluó el uso de aminoácidos *N*-Boc protegidos **157 l-m**, generando resultados favorables (53-56%).

Se evaluaron otros isonitrilos en la reacción como el ciclohexil, 1,1,3,3-tetrametilbutil, *n*-butil y bencilisonitrilo, permitiendo la obtención de los aductos de Ugi **157n-q** en buenos rendimientos (56-81%). De manera interesante, se llevó a cabo la síntesis de un aducto derivado del ácido deoxicólico **157r** (esteroide), demostrando la facilidad de síntesis de sistemas complejos (42%). Por lo anterior, se puede argumentar que el proceso de multicomponentes permite generar una diversidad estructural importante con solo cambiar los componentes iniciales (**Tabla 2**).

Tabla 2. Biblioteca de aductos de Ugi.

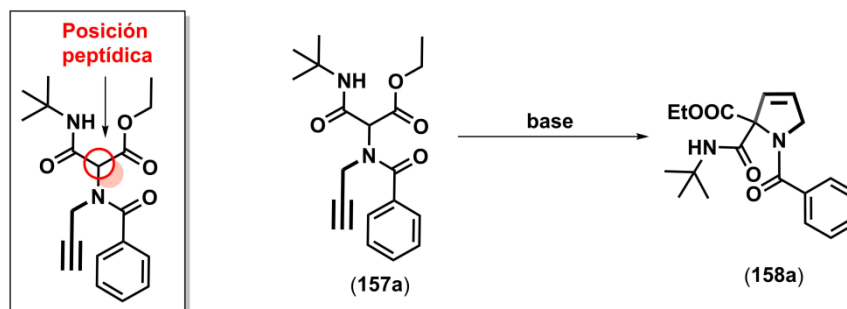


Una vez que se consiguió la síntesis de los aductos de Ugi, se prosiguió con la evaluación de la reacción de ciclación intramolecular hasta el ciclo de cinco miembros (*3-pirrolina*).

6.2. Síntesis de 3-pirrolinas (segunda etapa)

Para la síntesis de las 3-pirrolinas, se evaluó una ciclación aniónica de tipo 5-endo-dig mediada por base a partir del aducto de Ugi modelo **157a**, lo anterior, debido a que el hidrógeno presente en la posición peptídica es lo suficientemente ácido para ser desprotonado, generando subsecuentemente el proceso de ciclación intramolecular. Los resultados de la evaluación de diversas bases en la ciclación se describen a continuación (**Tabla 3**).

Tabla 3. Ciclación de aductos de Ugi, para la obtención de 3-pirrolina (**157a**).



Exp.	Disolvente [0.3 M]	Base / Eq		Técnica	T. (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	THF	<i>t</i> -BuOK	1.5	agitación	25	26	0
2	CH ₃ CN	CsF	1.5	agitación	25	46	40
3	CH ₃ CH ₂ OH	KOH	1.5	agitación	25	3	39
4	DMF	Cs ₂ CO ₃	1.2	agitación	25	35	76
5	THF	Cs₂CO₃	2.0	MW	50	1	70

Se dio inicio a la estandarización empleando condiciones previamente reportadas en 2012 por Miranda y Polindara-García para la síntesis de 2-pirrolinas.⁵¹ En este protocolo se describió el aislamiento del núcleo de 3-pirrolina como subproducto en algunos casos, empleando 2.5 equivalentes de *t*-BuOK en THF [0.1 M] (25 °C, 2h). De acuerdo con lo anterior, se evaluó la influencia de 1.5 equivalentes de *t*-BuOK en metanol a temperatura ambiente, observando la descomposición de la materia prima **157a** luego de 26 horas (**Tabla 3**, entrada 1).

Para nuestro gusto, la evaluación de una base no nucleofílica de menor basicidad como CsF en un disolvente polar aprótico (CH₃CN), generó la 3-pirrolina esperada **158a** en un rendimiento del 40% (**Tabla 3**, entrada 1). En otro experimento, el uso de KOH en un disolvente polar prótico (CH₃CH₂OH) generó resultados similares en términos de rendimiento (39%) (**Tabla 3**, entrada 3).

Posteriormente, se evaluó el efecto del Cs_2CO_3 en la ciclación, observando que al emplear DMF (25 °C, 35 h) como disolvente, la reacción procede en buenos rendimientos (76%) (**Tabla 3**, entrada 4). La evaluación de condiciones de calentamiento bajo microondas (MW, 50 °C, 1 h) usando THF ofreció resultados similares a los obtenidos con DMF, solo que en un menor tiempo de reacción (**Tabla 3**, Entrada 4). Por lo anterior, se eligieron las condiciones usadas en el experimento 5, debido a que se acorta el tiempo de reacción y el proceso de purificación se hace más amigable respecto a la remoción de la DMF.

A continuación, se describen los diversos análisis espectrométricos y espectroscópicos que se realizaron para ratificar la estructura del compuesto ciclado **158a**.

El análisis de RMN ^1H de **158a** mostró las señales esperadas para el compuesto, de las cuales varias señales son similares a las observadas en el espectro del compuesto **157a** (**Figura 14**), así como los 3H (**8**) que corresponde al triplete del metilo del éster en 1.30 ppm; en 1.38 ppm que pertenece a los 9 hidrógenos del *t*-butilo **1**; para el metileno del éster **7** la cual se ve como un multiplete en 4.29 ppm que integra para 2 hidrógenos; además, para la zona de los aromáticos se tiene un multiplete a campo bajo (7.41 - 7.52 ppm) que integra para 5H, realizando una ampliación de esta zona se puede ver la separación de las señales, donde **14** y **15** aparecen como un doble de dobles para los hidrógenos *orto*- y *meta*- C_6H_5 y **16** como un multiplete que corresponde al hidrogeno *para*- C_6H_5 del anillo; por último, se tiene la señal singulete que refiere al hidrogeno de la amina **3** en 8.20 ppm.

Las señales que permite observar la transformación del Ugi a la 3-pirrolina son los protones que forman el ciclo; en 5.89 y 6.01 ppm se tienen dos dobles con una $J=6.3$ Hz lo que confirma la presencia de hidrógenos vinílicos **9** y **10** que forman el doble enlace en el anillo. Y para el metileno α al nitrógeno (**11**) se tienen dos señales de dobles (d) en 4.25 y 4.47 ppm con una constante de acoplamiento geminal de $J=14.5$ Hz; estas señales son las que permiten identificar de forma definitiva la formación del ciclo (**Figura 14**).

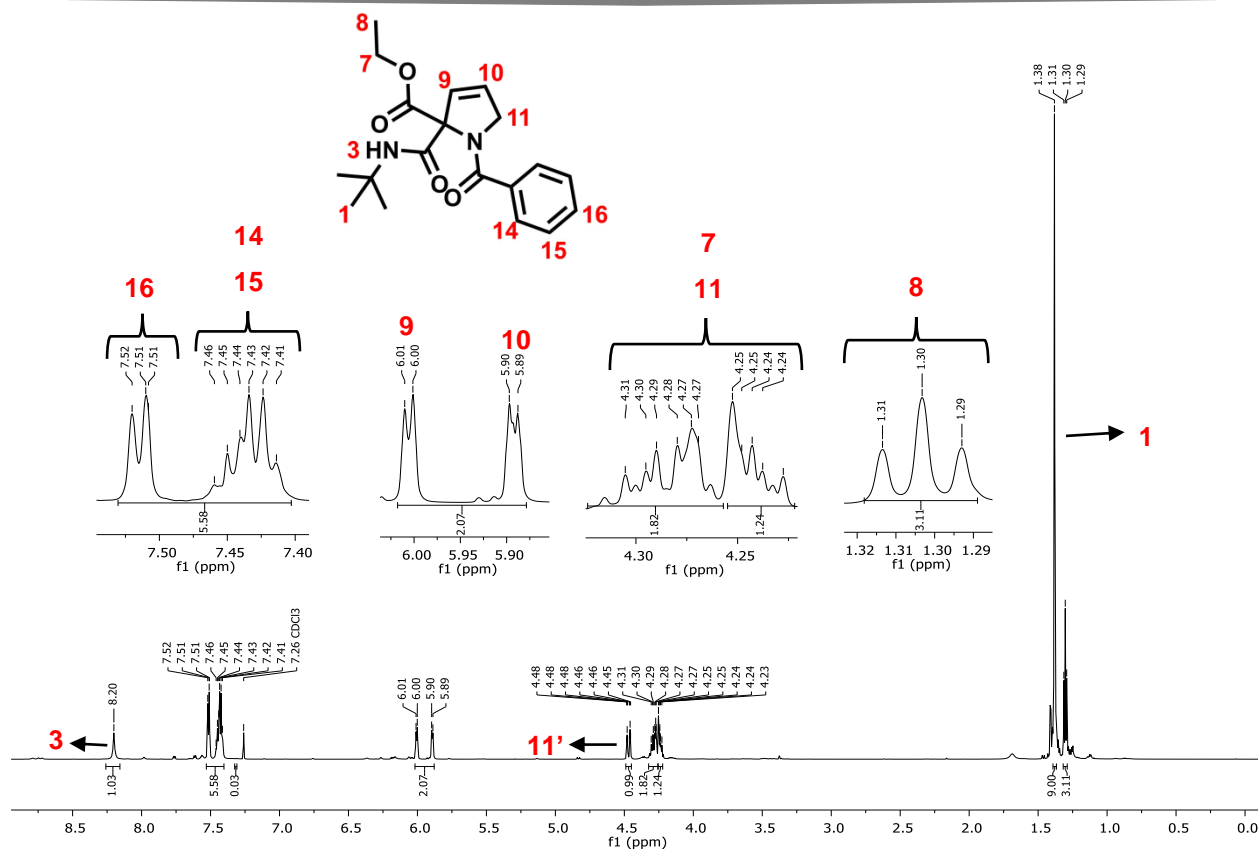


Figura 14. Espectro de RMN ¹H del ciclado **158a** (700 MHz, CDCl₃).

En el espectro de RMN de ¹³C se observaron en la zona alifática dos señales a 14.2 y 28.7 ppm, atribuibles al grupo metilo del éster **8** y los del grupo *t*-butilo **1**. En 51.5 y 57.5 ppm se observaron dos señales correspondientes al carbono cuaternario del grupo *t*-butilo **2** y al metileno del anillo de cinco miembros **11**, respectivamente. De igual manera, en 62.4 ppm y 79.7 ppm se observó la presencia de dos señales que corresponden al metileno del éster **7** y carbono cuaternario de la pirrolina **5**, respectivamente. En la zona de señales de carbonos con hibridación *sp*², se observaron en 126.7, 128.7, 130.4 y 135.9 ppm las señales correspondientes a los carbonos *meta*-Φ **15-15'**, *orto*-Φ **14-14'**, *para*-Φ **16** y el cuaternario **13**, respectivamente.

Dos señales significativas en este compuesto son las que conforma el doble enlace en la pirrolina; así, en 127.9 y 128.9 ppm se observaron las señales atribuibles a los carbonos **10** y **9**, este último está más desplazado por su cercanía al carbono cuaternario que posee dos carbonilos alfa. Finalmente, en 166.3, 169.5 y 170.6 ppm se observó la presencia de tres señales atribuibles a los carbonilos **6**, **4** y **12**, respectivamente (**Figura 15**).

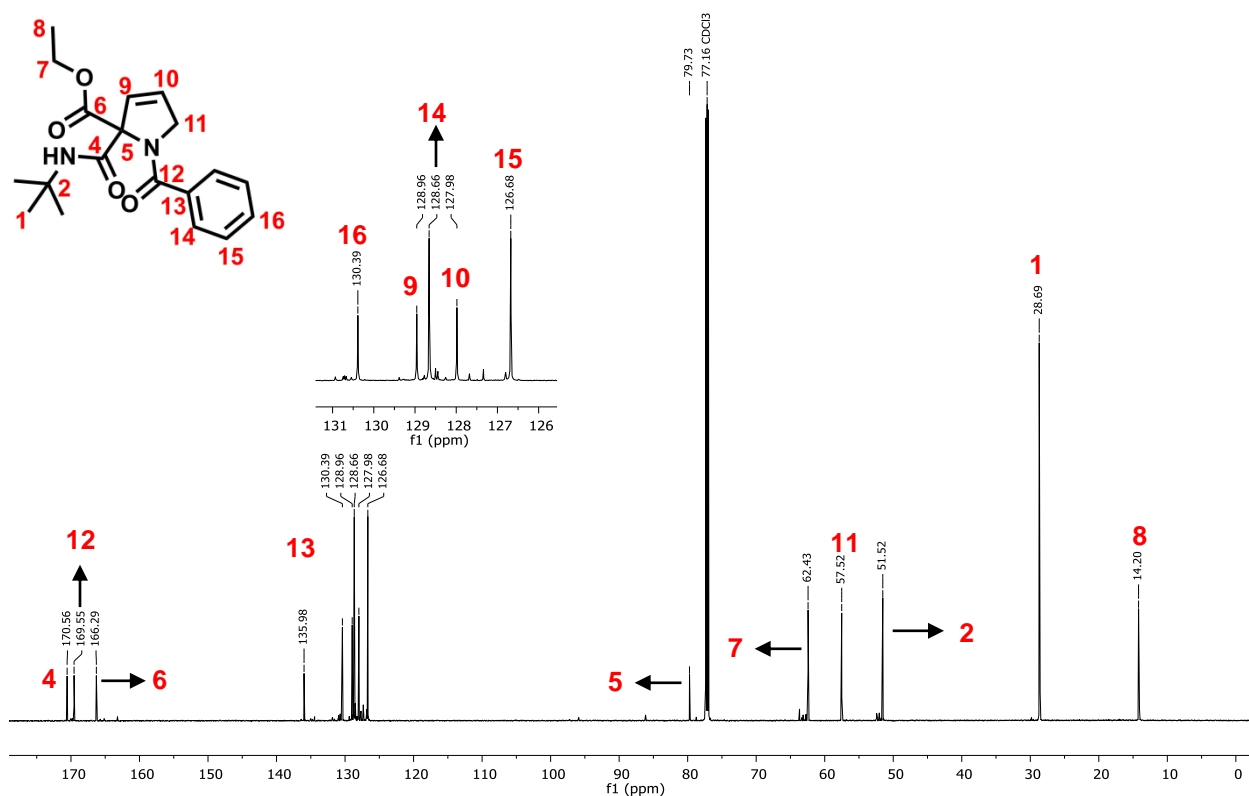


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C del ciclado **158a** (175 MHz, CDCl_3).

En el espectro COSY (**Figura 16**) se observa la relación espacial entre los hidrógenos presentes en el compuesto **158a**, así, las marcas respectivas de los hidrógenos en las mismas posiciones se pueden distinguir porque forman una diagonal en el espectro y las señales que están fuera de la diagonal corresponden a los hidrógenos en carbonos vecinos y su interacción con los otros. Las señales entre protones que son relevantes resaltar en el espectro son las que permiten mostrar la interacción entre enlaces vecinos; por ejemplo, se demuestra la correlación entre el grupo metilo **8** y metileno **7** del éster. También, en el espectro se observaron dos grupos de señales importantes en las coordenadas (6.01, 4.25 ppm) -(5.89, 4.47 ppm) y (4.25, 5.95 ppm)-(4.47-5.95 ppm) que permiten identificar la correlación de los hidrógenos del metileno base de nitrógeno **11** con los del doble enlace (**9** y **10**).

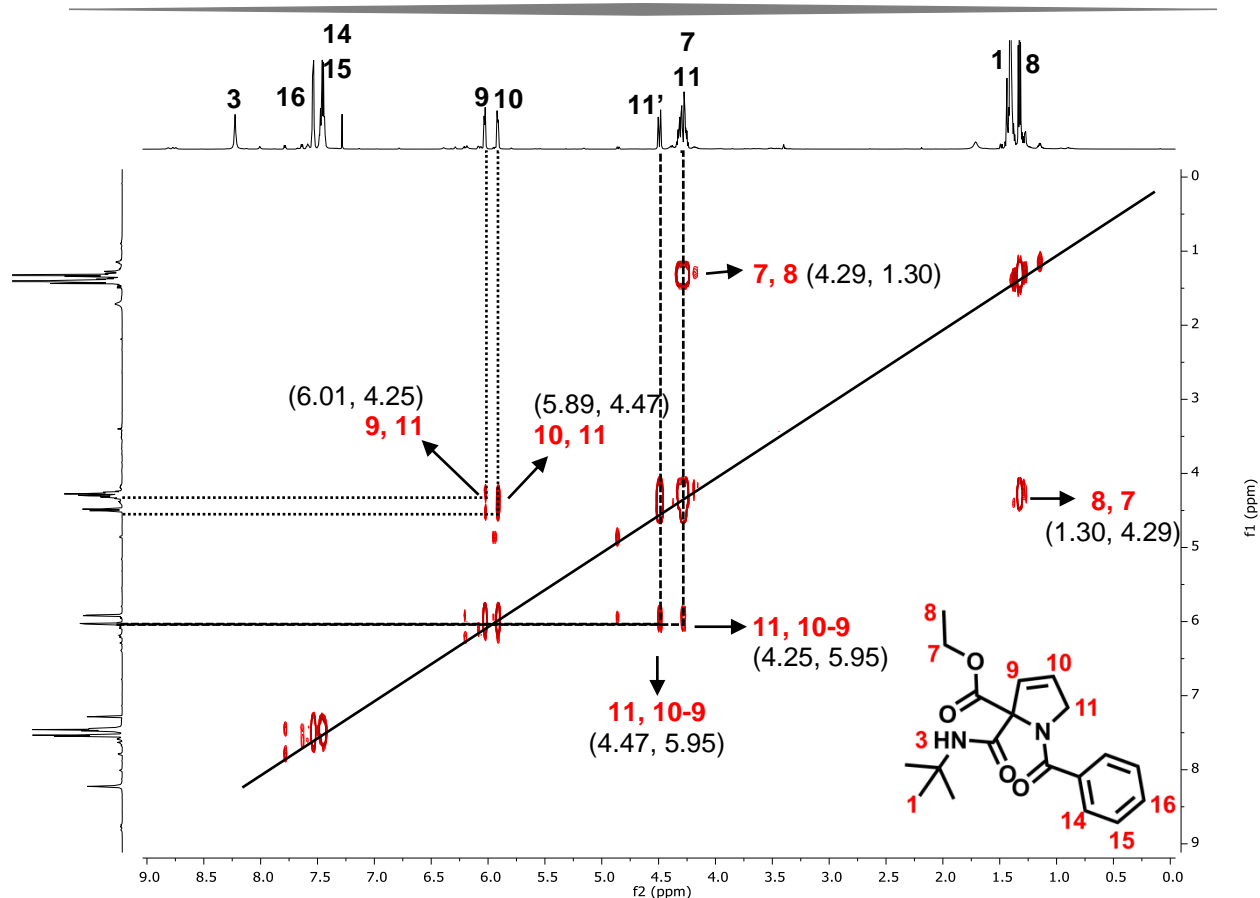


Figura 16. Espectro de RMN ^1H en dos dimensiones (COSY) del compuesto **158a** (175 MHz, CDCl_3).

Por medio del espectro de HSQC se determinó la relación de los carbonos y sus respectivos hidrógenos, confirmando las asignaciones hechas en los espectros anteriores (^1H y ^{13}C). En las coordenadas (1.30, 14.2 ppm), (1.38, 28.7 ppm) y (4.29, 62.4 ppm) se observaron las correlaciones pertenecientes al metilo del grupo éster **8**, a los metilos del grupo *t*-butilo **1** y al metileno **7**, respectivamente. Una de las señales que confirman la obtención del heterociclo es la correspondiente a los hidrógenos del metileno α al nitrógeno **11**, las cuales tienen un desplazamiento químico distinto. El espectro HSQC confirmó que la señal en 57.5 ppm corresponde a dicho metileno, dada por las interacciones observadas con las señales de hidrógeno en 4.25 ppm (**11**) y 4.47 ppm (**11'**) (Figura 17).

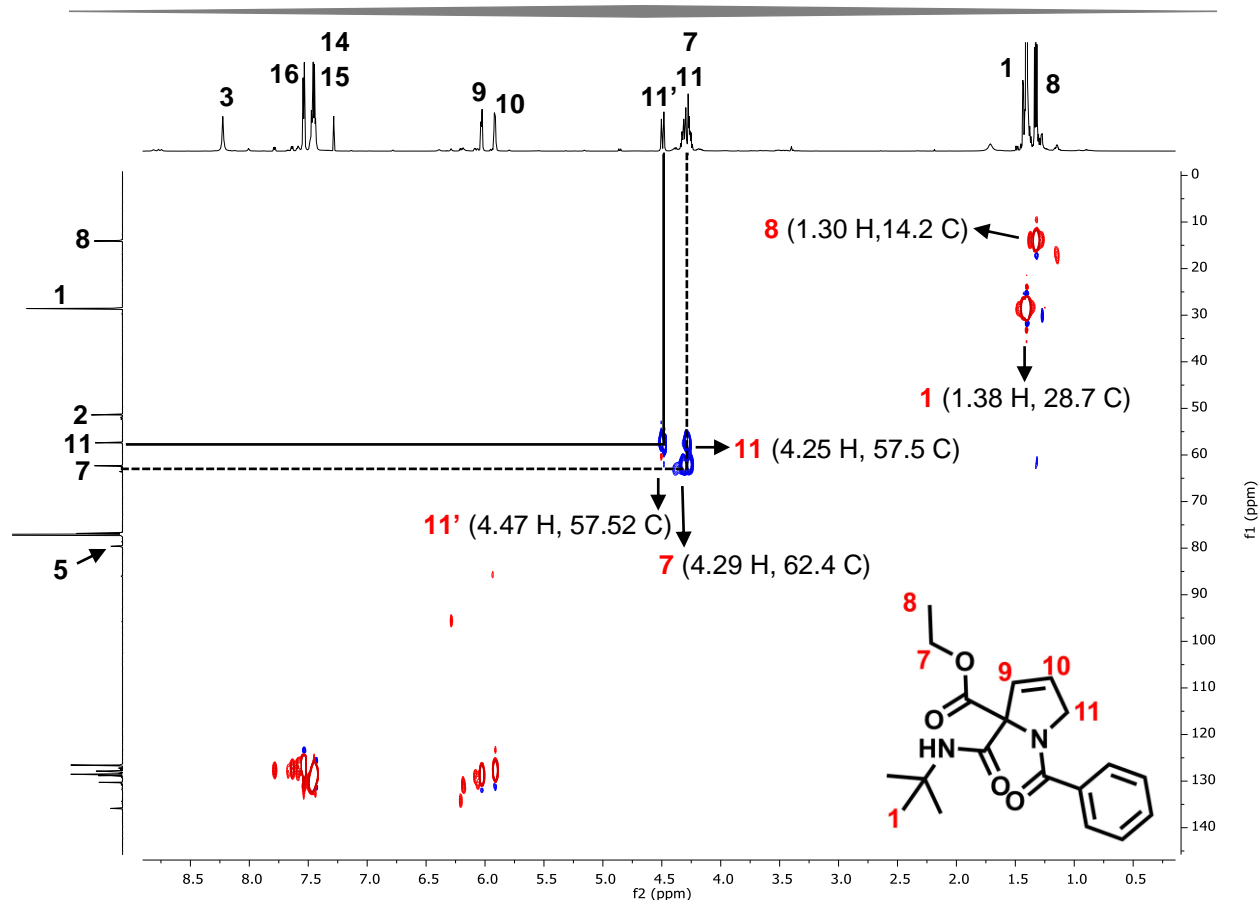


Figura 17. Espectro de HSQC del compuesto **158a**.

La ampliación del espectro HSQC permite apreciar que la señal de hidrógeno **10** y su correspondiente carbono de se encuentran en las coordenadas (5.89, 127.9 ppm), de igual manera, para **H-9** la marca está ligeramente desplazada a campo bajo debido a su cercanía con el carbono cuaternario que tiene unido los carbonilos del éster y la amida, por lo que su coordenada corresponde a (6.01, 128.9 ppm). En la zona de las señales del anillo aromático, se tiene una marca en (7.41-7.46 ppm) que contiene a los hidrógenos de las posiciones **14** y **15**, los cuales pueden ser claramente relacionados con sus respectivos carbonos en las posiciones 128.7 y 130.4 ppm, respectivamente. Para el hidrógeno en posición *orto*, le pertenece el carbono con un menor desplazamiento que los otros, dando como coordenada para **16** (7.51, 126.7 ppm) (**Figura 18**).

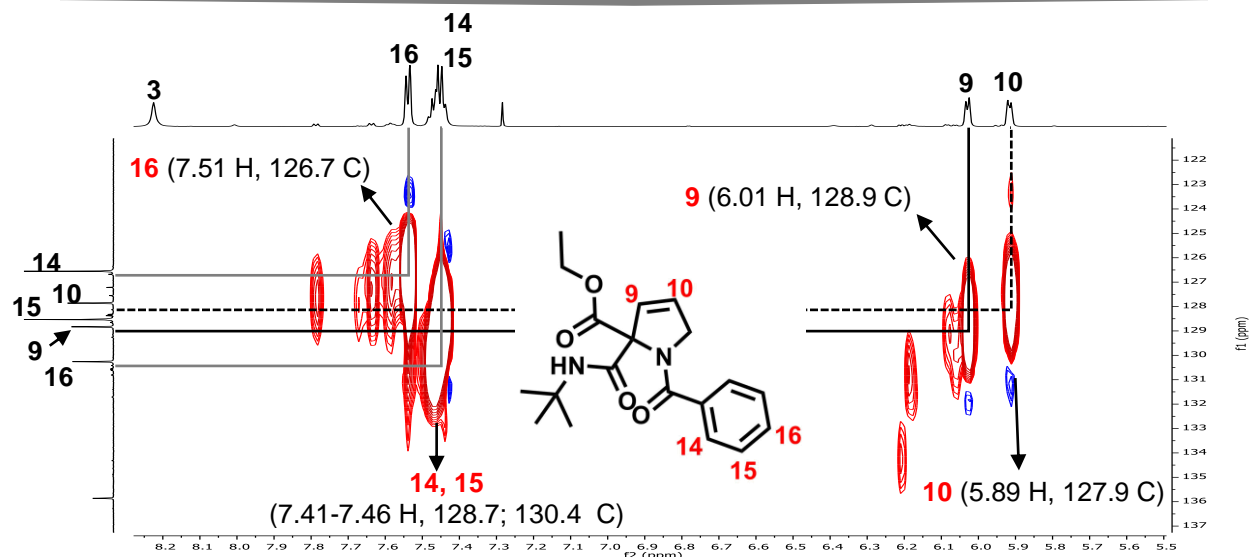


Figura 18. Ampliación del espectro de HSQC del compuesto 158a.

Mediante el espectro de HMBC se pudo establecer la correlación de los átomos de hidrógeno y carbono a 2 y tres enlaces de distancia, lo que ratificó la estructura del compuesto 158a (Figura 19).

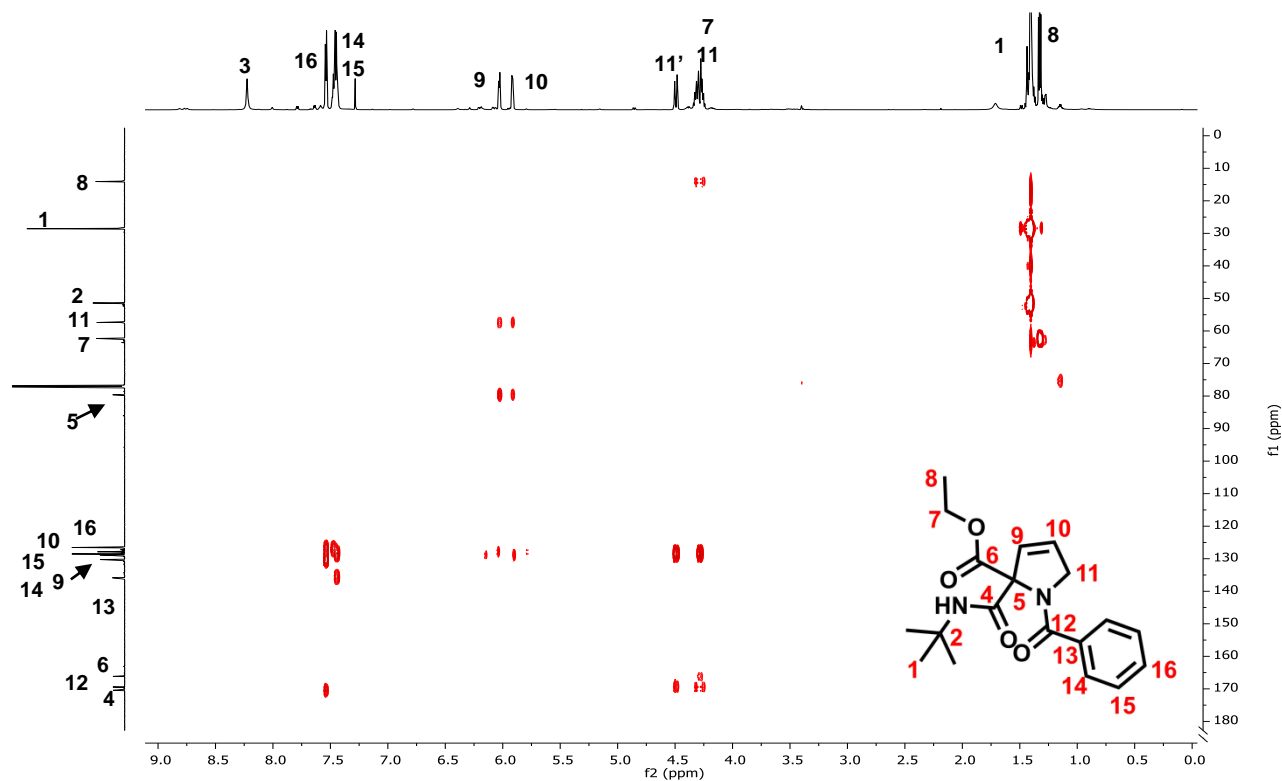


Figura 19. Espectro de HMBC del compuesto 158a.

En la primera expansión del espectro de HMBC comprendida entre 10 ppm y 85 ppm, se observó para el grupo *t*-butilo dos señales con coordenadas en (1.38, 28.7 ppm) y (1.38, 51.5 ppm), las cuales muestran la relación entre los nueve hidrógenos equivalentes con los carbonos metílicos **1** y el carbono cuaternario **2**. Para el grupo éster, se observaron tres interacciones representativas que corroboran su presencia en la molécula **158a**. La primera señal muestra la correlación entre los hidrógenos del grupo metilo **8** con el carbono del metilo **7** en (1.30, 62.4 ppm); la segunda, procede de los hidrógenos del $-CH_2-$ **7** y el carbono del $-CH_3$ **8** en (4.29, 14.2 ppm). La tercera señal permite apreciar el nexo entre los hidrógenos **7** con el carbono del carbonilo **6** en (4.29, 166.3 ppm). De manera complementaria, se observaron las correlaciones de los metinos (**9** y **10**) en 5.95 ppm con el metileno **C-11** en 57.5 ppm y con el carbono cuaternario **C-5** en 79.7 ppm (**Figura 20**).

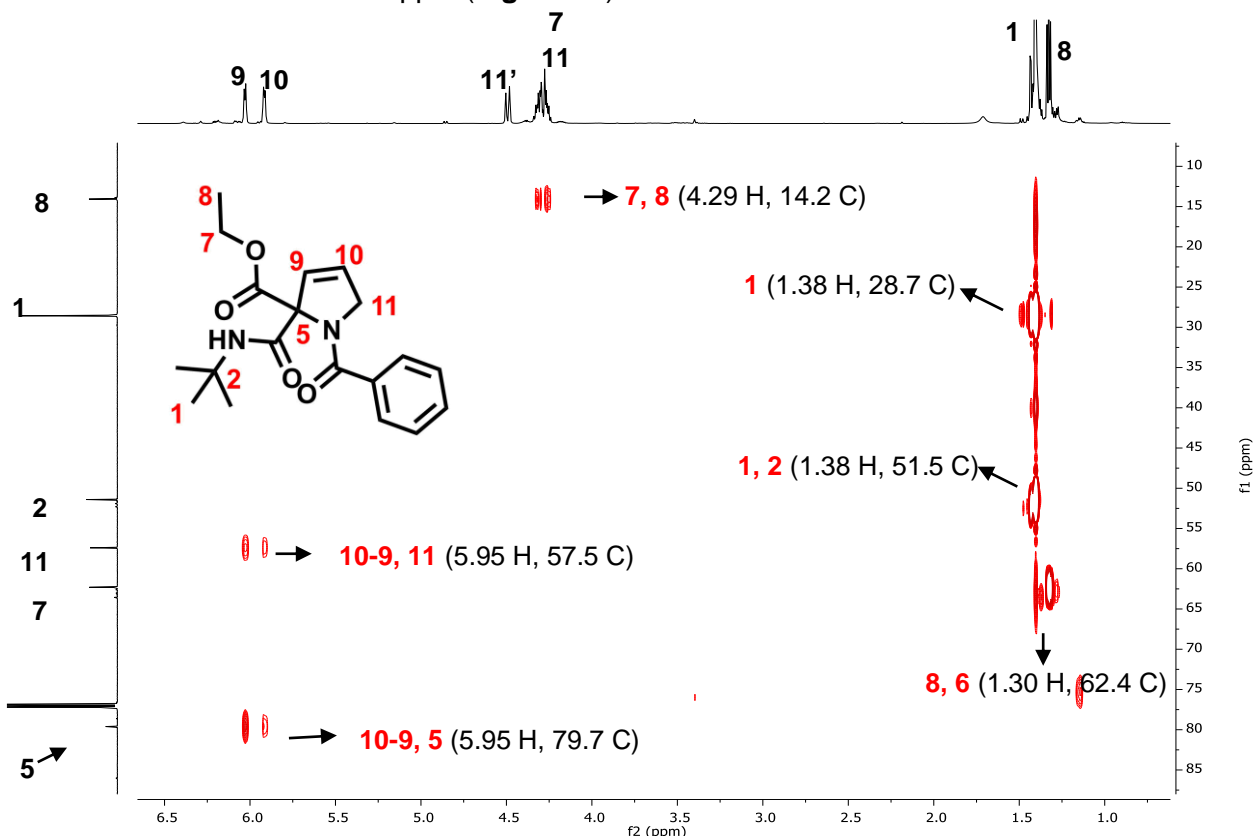


Figura 20. Ampliación del espectro de HMBC del compuesto **158a**.

En la segunda ampliación del espectro de HMBC comprendida entre 125 ppm y 175 ppm, se observaron cuatro señales con coordenadas en (4.25, 127.9 ppm) (**11, 10**) y (4.47, 128.9 ppm) (**11', 9**), las cuales son atribuidas a la interacción de los hidrógenos (**11** y **11'**) con los carbonos que conforman al doble enlace (**9** y **10**). El mismo metileno **11** correlacionó a 4 enlaces con el

carbonilo de la amida **4**, dando las señales en (4.25; 4.47 – 169.5 ppm). De igual manera, se observaron las interacciones que tiene el hidrógeno **10** con el carbono **9** (5.89, 128.9 ppm) y la del hidrógeno **9** con el carbono **10** (6.01, 127.9 ppm). Finalmente, se observó que los hidrógenos aromáticos **14** y **15** en (7.41-7.52 ppm) correlacionan con el carbono cuaternario **13** (135.9 ppm) y los hidrógenos **16** con el carbonilo **12** (170.5 ppm) (**Figura 21**).

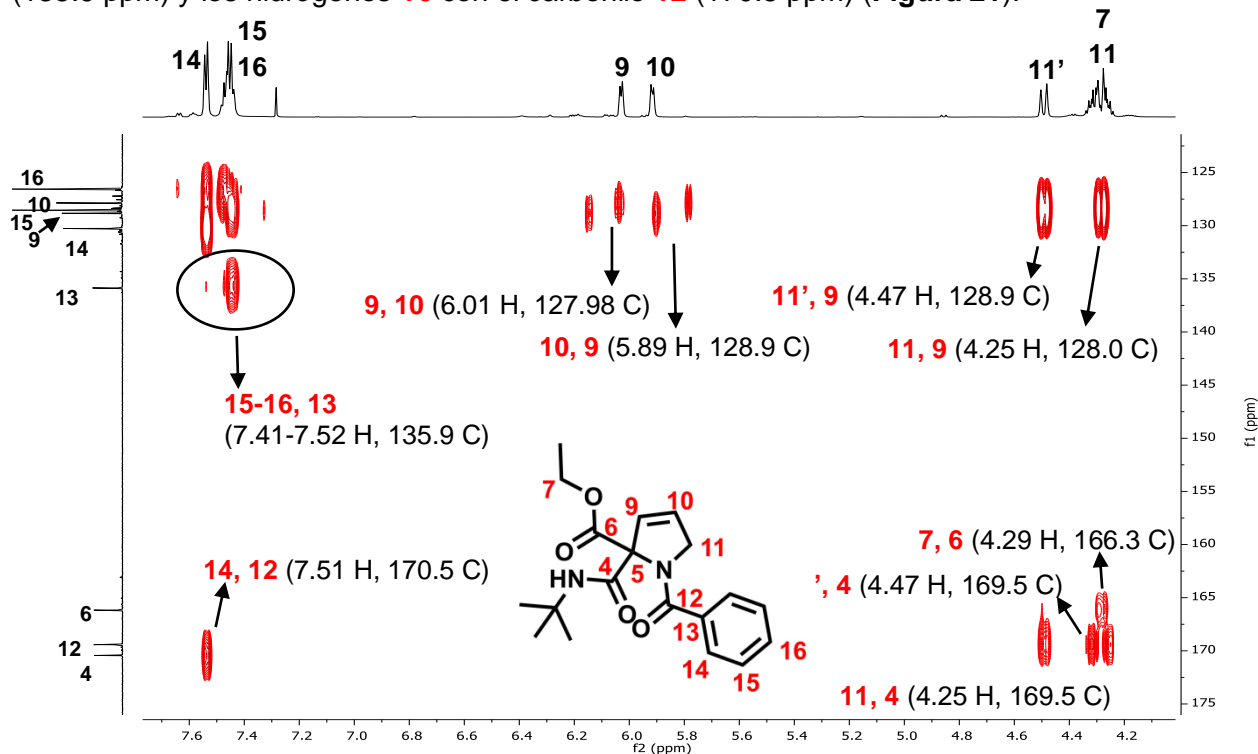


Figura 21. Segunda ampliación del espectro de HMBC del compuesto **158a**.

Por medio de la espectroscopía infrarroja (IR) se confirmó la presencia de los grupos funcionales que conforman a la pirrolina **158a**. En 3344 y 699 cm^{-1} se observaron dos bandas atribuibles a la amida secundaria. También, se observaron en 3062, 2963 y (2930, 2871) cm^{-1} bandas de estiramiento (ν) C-H del sistema aromático, de C-H metílicos simétricos y asimétricos, respectivamente. En 1721 cm^{-1} (ν C=O), 1223 cm^{-1} (ν C-O) y 1037 cm^{-1} (C-O-C) se observaron las tres bandas características del carbonilo de tipo éster. Además, se observó la banda característica del carbonilo de tipo amida en 1640 cm^{-1} . Finalmente, se observaron las bandas para enlaces dobles, en 1679 cm^{-1} se tiene la banda para el ν de C=C, en 1538 cm^{-1} la banda para C=C en aromáticos y la en 1397 cm^{-1} la banda para enlaces =C-H (**Figura 22**).

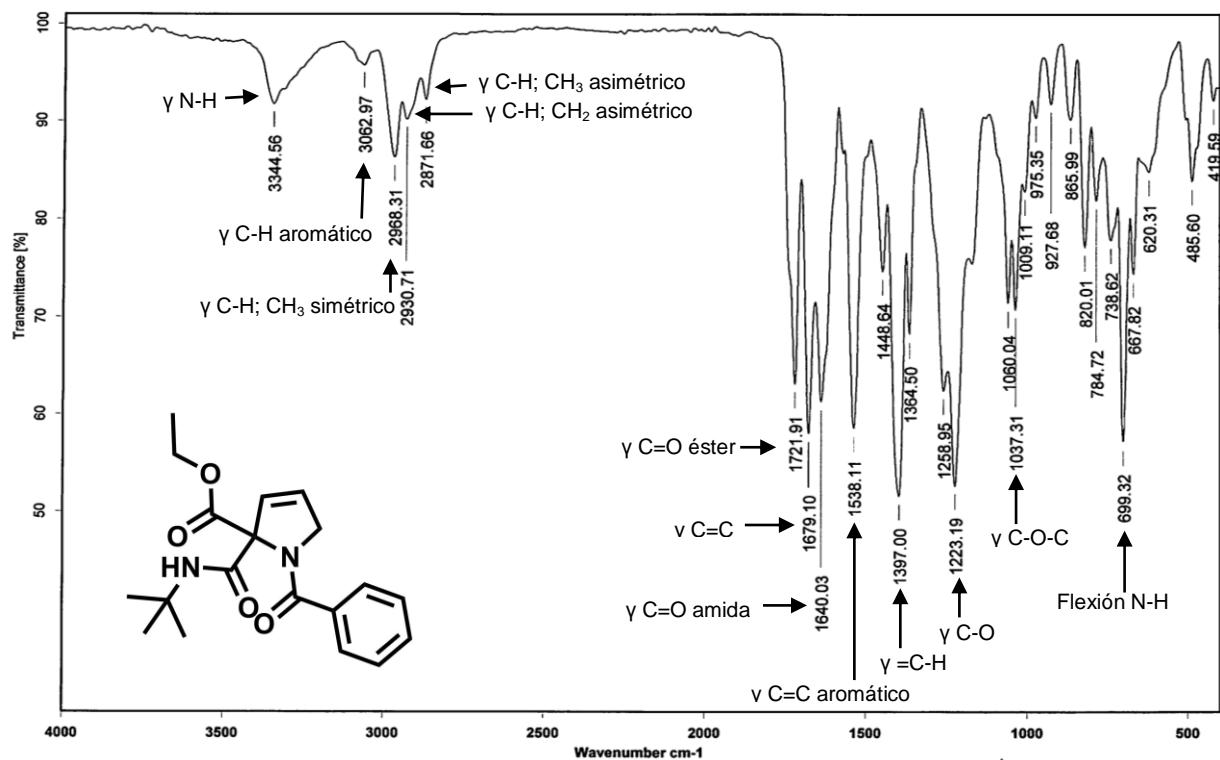


Figura 22. Espectro de IR del compuesto 158a.

En el espectro de masas de alta resolución (DART+ H+) se observó la presencia de un pico con 100% de intensidad relativa que tiene una relación m/z de 345.18143 y que corresponde a la fórmula molecular condensada C₁₉H₂₅N₂O₄, confirmando la formación de la 3-pirrolina 158a (Figura 23).

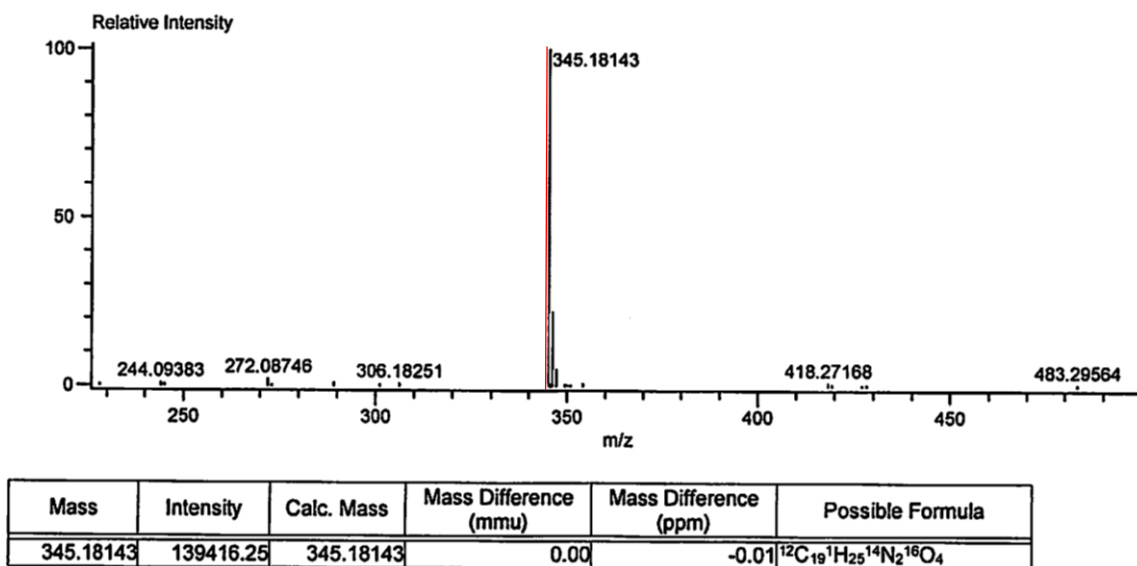
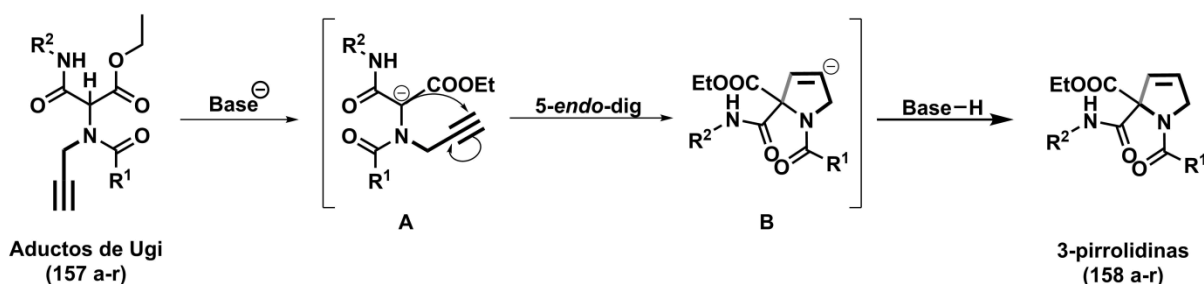


Figura 23. Espectro de masas de alta resolución del ciclado 158a (DART+).

A continuación, se plantea un mecanismo plausible para el proceso de ciclación del aducto de Ugi hasta la pirrolina **158a** (**Esquema 29**). Inicialmente, se sustrae el hidrógeno peptídico del aducto de Ugi mediado por base, generándose la especie aniónica correspondiente **A**; dicha especie **A** sufre una reacción de cicloisomerización intramolecular 5-*endo-dig*⁶³ con el triple enlace de la propargilamina formado la especie **B**, la cual abstrae un protón del medio para generar el núcleo de 3-pirrolina. Cabe destacar que la presente metodología genera de manera exclusiva el isómero 3-pirrolina. **158** (**Esquema 29**).⁶³



Esquema 29. Mecanismo plausible para la ciclación tipo 5-*endo-dig* de aductos de Ugi.

Con base en lo anterior y para mostrar de manera clara el cambio que se obtiene del aducto de Ugi a la pirrolina, en la **figura 24** se presenta la comparación de los espectros de RMN ¹H de los compuestos **157a** y **158a**. Los cambios más representativos es la ausencia del protón **5** del aducto de Ugi que como ya se mencionó pertenece al protón peptídico y la señal del protón terminal **9** del alquino, los cuales participan en la reacción de cicloisomerización. Así mismo, en el espectro de la pirrolina **158a** se observan dos señales dobles (**9** y **10**) que no se tenían en el espectro del aducto de Ugi, los cuales pertenecen al heterociclo sintetizado.

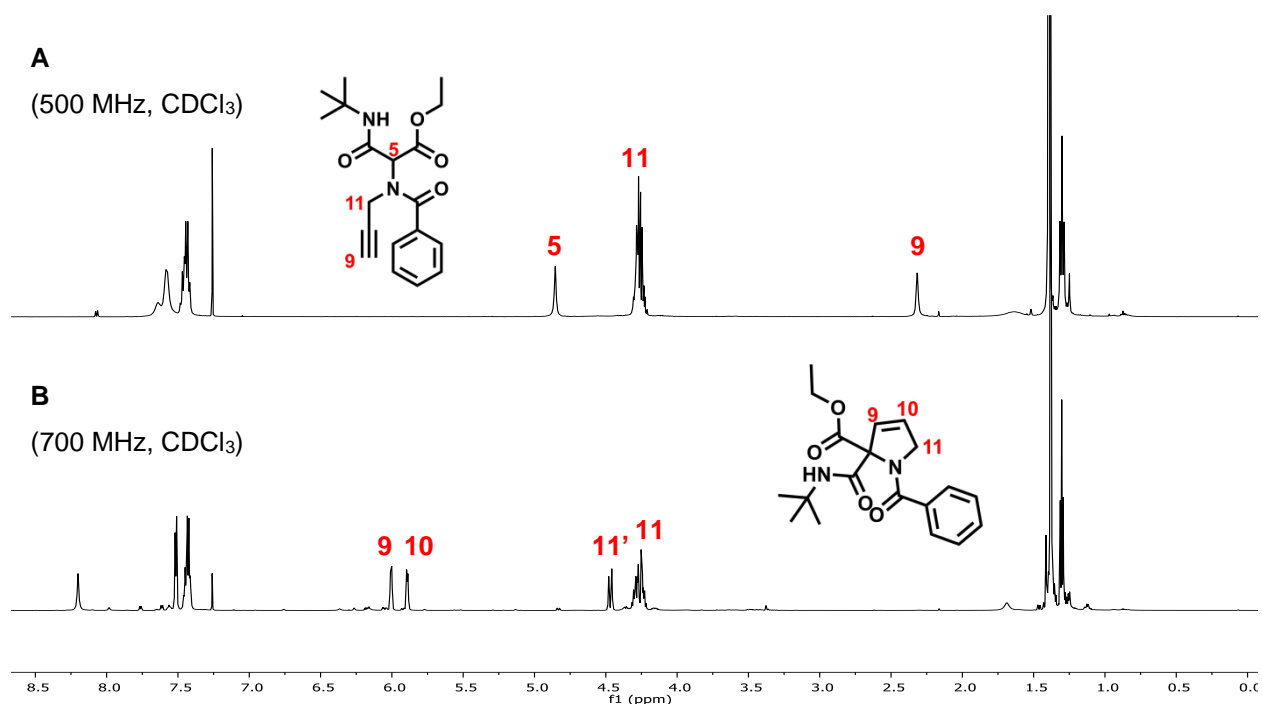
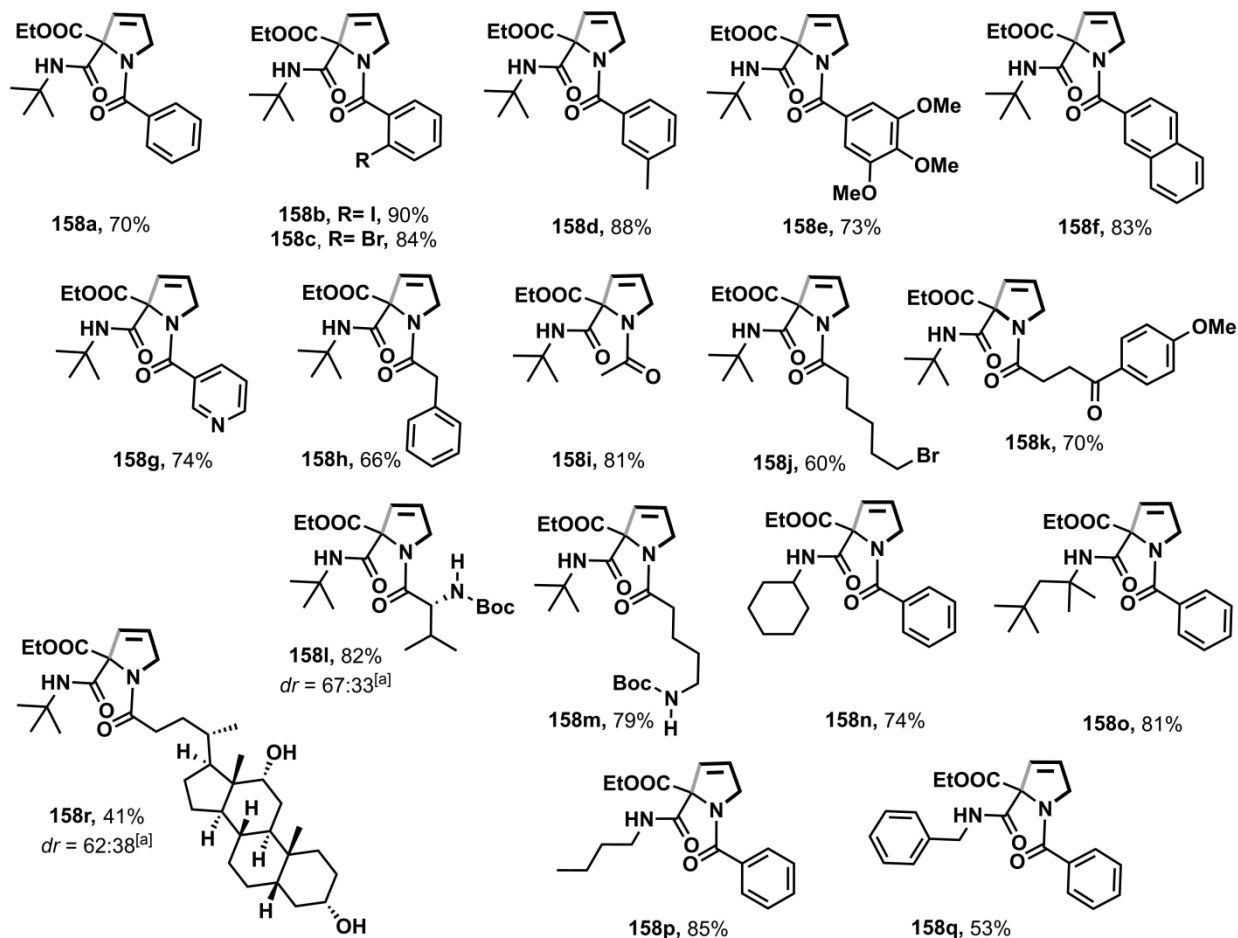
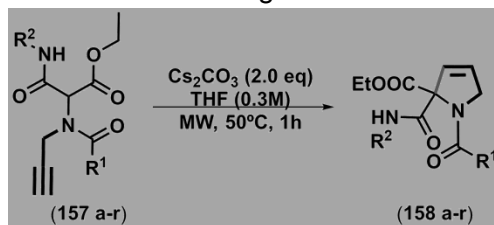


Figura 24. Espectros de RMN ¹H del aducto de Ugi **157a** y el ciclado **158a**.

Se prosiguió con la construcción de una serie de 3-pirrolinas (**158a-r**) sintetizadas de igual manera que **158a**. Así, se evaluó la ciclación en aductos de Ugi sintetizados a partir de diversos ácidos benzóicos que poseen grupos electroattractores y electrodonadores, obteniendo las correspondientes pirrolinas (**158 b-e**) en buenos rendimientos (73-90%). También, se evaluó la influencia de ácidos poliaromáticos, heteroatómicos y alifáticos en los aductos de partida, generando buenos rendimientos de las 3-pirrolinas (**158 f-k**; 60-83%). Para los aductos sintetizados a partir de aminoácidos *N*-protegidos como la *L*-valina y GABA, la formación del ciclo de pirrolina fue favorable (**158 l-m**, 79-82%). También, se evaluó la influencia de diversos isonitrilos en la cicloisomerización como el ciclohexil, 1,1,3,3-tetrametil, *n*-butil y bencilisonitrilo, en donde se observó un buen comportamiento en el proceso de ciclación de los aductos de Ugi, generando las correspondientes pirrolinas (**158 n-q**) (53-85%). Por último, el aducto de Ugi sintetizado con el ácido deoxicólico, se sometió al proceso de ciclación, lográndose obtener el producto deseado sin la necesidad de proteger los grupos hidroxilos presentes en la estructura. Los resultados de los ciclados obtenidos **158 a-r** y sus rendimientos se presentan a continuación (**Tabla 4**).

Tabla 4. Biblioteca de ciclados de aductos de Ugi.



^[a] Proporción diastereomérica obtenida a partir de la integración de las señales (singulete) del *t*-butil en RMN ¹H en el crudo de la reacción.

Las estructuras de las 3-pirrolinas se confirmaron mediante los mismos análisis realizados para la 3-pirrolina **158a** usada como ejemplo (RMN ¹H y ¹³C, IR y espectrometría de masas). Se logró la obtención de un cristal adecuado para realizar el análisis de difracción de Rayos X de la pirrolina **158q**, confirma de forma exacta la estructura del producto ciclado (**Figura 25**).

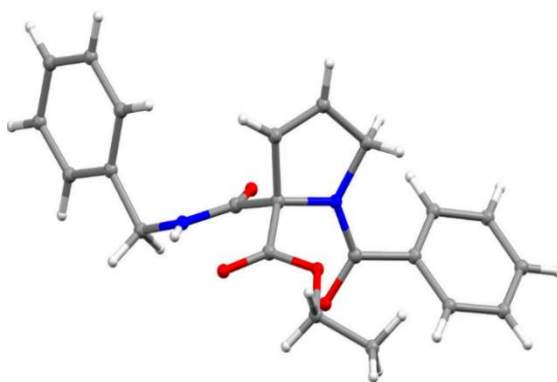
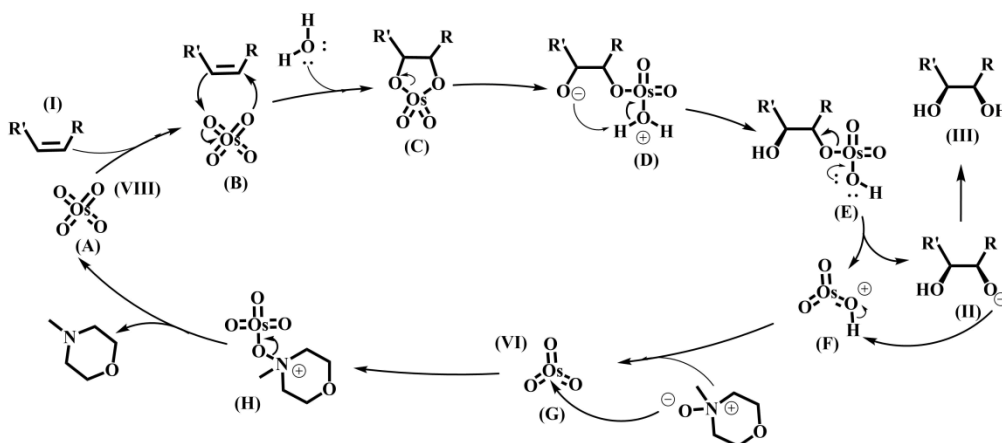


Figura 25. Estructura obtenida por difracción de Rayos-X del ciclado **158q** (CCDC 1841885).

Una vez determinadas las condiciones adecuadas para realizar la ciclación intramolecular en los aductos de Ugi y tener una pequeña biblioteca de 3-pirrolinas, se procedió a evaluar una metodología que permita la dihidroxilación de manera *syn* del doble enlace hasta las 3,4-dihidroxipirrolidinas objetivo.

6.3. Síntesis de 3,4-dihidroxipirrolidinas (tercera etapa)

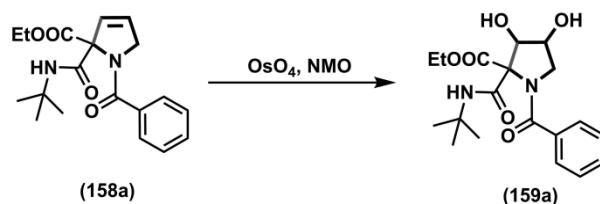
Con respecto a lo anterior, se continuó el proceso de *syn* 3,4-dihidroxiación sobre las 3-pirrolinas previamente sintetizadas. Hay que mencionar que en la sección de antecedentes se describieron diferentes procedimientos para la obtención de este tipo de moléculas, siendo la *Dihidroxiación de Upjohn*⁶⁴ uno de los métodos más conocidos. Esta reacción consiste en usar cantidades catalíticas de OsO₄ (oxidante) en presencia de NMO (**Esquema 30**).⁶⁵ El mecanismo propuesto para este proceso, inicia con la formación del osmiato cíclico (**C**) luego de la reacción entre la doble ligadura (**I**) y el tetraóxido de osmio (**A**). Luego del proceso de hidrólisis, se logra obtener el correspondiente diol (**III**) y la especie de osmio (VI) (**G**) intermedia, la cual, reacciona con el NMO para regenerar la especie activa de osmio (VIII) (**A**) (**Esquema 30**).



Esquema 30. Mecanismo de la reacción de *Dihidroxilación de Upjohn*.

Se inició la exploración del proceso de dihidroxilación empleando OsO_4 y NMO como condiciones oxidantes y la 3-pirrolina **158a** como modelo (**Tabla 5**). (Nota: *El tetraóxido de osmio en un reactivo altamente tóxico, por lo que su manipulación debe realizarse bajo estrictas medidas de seguridad*)

Tabla 5. Dihidroxilación de la 3-pirrolina **158a**.



Exp.	Disolvente [0.3 M]	NMO (Eq)	OsO_4 [0.3 M]	%mol	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	Acetona- H_2O (1.5:1.0)	1.53	crystal	-	68	75
2	Acetona- H_2O - <i>t</i> -BuOH (1.0:1.0:0.5)	1.5	disolución	4.0	18	0
3	Acetona- H_2O - <i>t</i> -BuOH (1.0:1.0:0.5)	1.5	disolución	4.0	12	0
4	Acetona- H_2O (1.5:1.0)	1.5	disolución	4.0	16	62
5	Acetona-H_2O (1.5:1.0)	1.5	disolución	4.0	18	80
6	Acetona- H_2O (1.5:1.0)	1.5	disolución	13	18	52

Inicialmente, se evaluó el empleo directo de cristales de osmio en la oxidación de **158a**, sin embargo, se presentaron problemas de reproducibilidad debido al tamaño variado de los cristales y a su rápida sublimación, haciendo difícil su manipulación (entrada 1, Tabla 5). Por lo anterior y sabiendo de la literatura que la reacción de Upjohn procede de manera eficiente usando mezclas de acetona, agua y en algunos casos *t*-BuOH se decidió hacer dos disoluciones de osmio empleando acetona-agua (1.5:1.0) y acetona-agua-*t*-butanol (1.0:1.0:0.5), con el objeto de manejar este reactivo de una manera más segura.

Por consiguiente, se efectuaron diversos experimentos usando combinaciones de disolventes, pero manejando siempre una concentración final de 0.3 M. Así, el uso de *t*-BuOH en la mezcla de disolventes (tanto en el medio de reacción como en la disolución del osmio) dio como resultado una descomposición de la materia prima (**Entradas 2-3, Tabla 5**). Afortunadamente, el uso de acetona-agua generó resultados positivos en la dihidroxilación luego de 16 horas de reacción (62%) (**Entrada 4, Tabla 5**). La evaluación del aumento en el tiempo de reacción generó los mejores resultados en la oxidación, logrando obtener 80% de la 3,4-dihidroxipirrolidina **159a** (Entrada 5, Tabla 5). Posteriormente, se evaluó el aumento de las cantidades de OsO₄ de 4 a 13 mol%, observando una disminución del rendimiento (52 %) (**Entrada 6, Tabla 5**). Al parecer, la reacción se ve favorecida al usar una pequeña cantidad de catalizador.

De acuerdo con los ensayos previos, el uso de 4 mol% de la disolución de OsO₄ [0.3 M] y 1.5 equivalentes de NMO, en una mezcla de acetona-agua 1.5:1.0 [0.3 M] por 18 horas a temperatura ambiente, resultaron ser las mejores condiciones para la dihidroxilación de la 3-pirrolina (**Entrada 5, Tabla 5**).

Así mismo para corroborar la obtención de la *3,4-cis-dihidroxipirrolidina* deseada **159a**, se hizo un análisis por espectroscopía de RMN de ¹H (**Figura 26**). En el espectro se observó una mezcla de diastereoisómeros, ya que se observaron dos señales del grupo *t*-butilo **1** (aprox. 1.42 ppm) en distinta proporción, así mismo, de 1.30-1.33 ppm se observan dos tripletes que se solapan los cuales pertenecen al metilo **8** de ambos diastereoisómeros.

De manera similar, se observaron diferencias en cuanto a desplazamiento químico del metileno **11** del isómero mayoritario con el minoritario, observándose 4 señales doble de dobles, en 3.43 y 3.80 ppm para **11** (isómero mayoritario) y en 3.68 y 3.75 ppm para **11*** (isómero minoritario). También, se diferencian las señales del hidrógeno de la amina, en 8.62

ppm para **3** y en 8.64 ppm para **3***. Para los demás hidrógenos, tanto de la zona alifática (**7**, **9** y **10**, 4.26 - 4.38 ppm) como aromática (**14**, **15** y **16**, 7.49-7.59 ppm) las señales se encuentran sobrepuestas en un multiplete, por lo cual se dificulta la correcta asignación para cada estereoisómero.

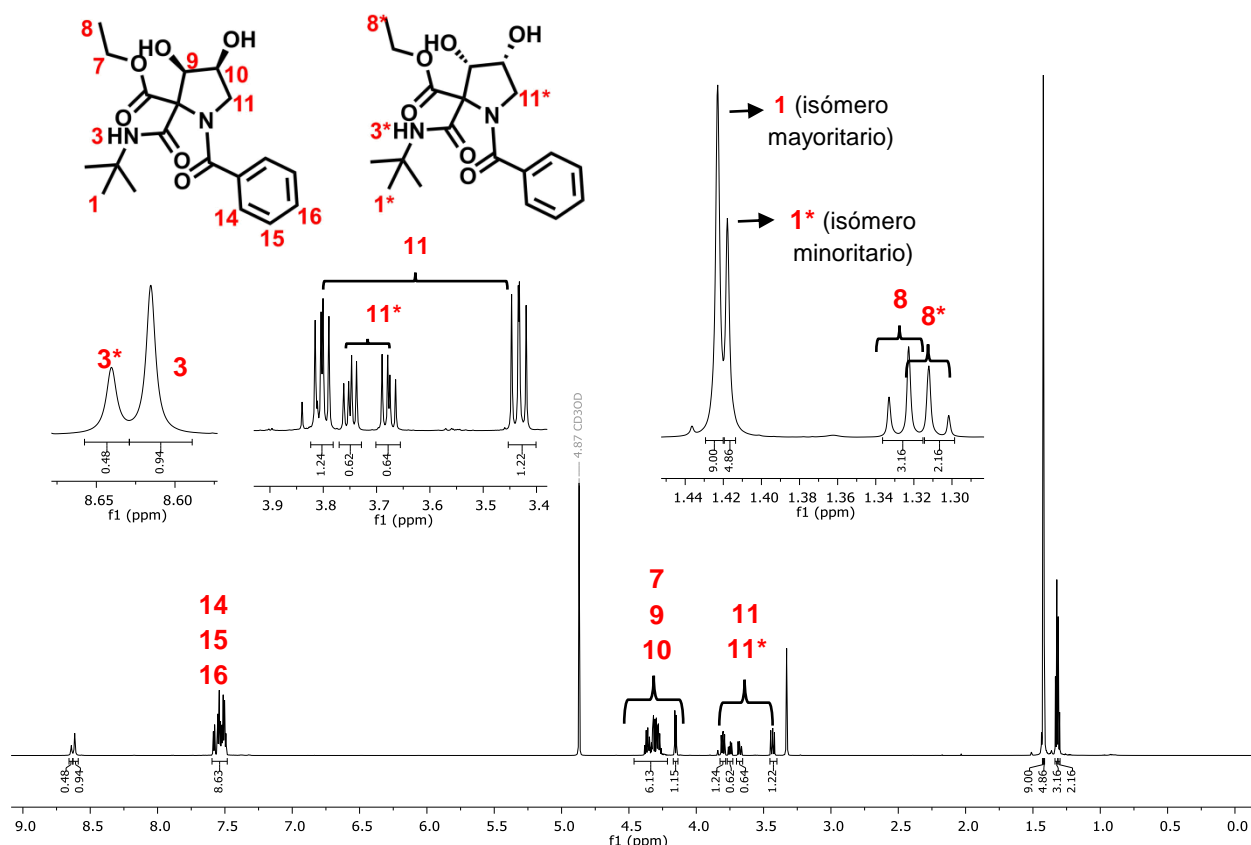


Figura 26. Espectro de RMN ^1H del compuesto **159a** (700 MHz, CDCl_3).

Haciendo una comparación de los espectros de la pirrolina **158a** y la 3,4-dihidroxipirrolidina **159a**, se observaron las principales diferencias entre 3.2 - 6.2 ppm de los espectros de RMN ^1H , los cuales se muestran en la **figura 27**. En dicha figura se pueden observar las señales de los hidrógenos que forman parte del anillo de la pirrolina, los protones **9** (6.06 ppm) y **10** (5.29 ppm) que pertenecen al doble enlace en la posición 3,4 del ciclo, y se modifican en el espectro de la 3,4-dihidroxipirrolidina **159a**; al desplazarse a campo alto debido a que pasan a ser protones base de oxígeno y se encuentran en la región de 4.15-4.39 ppm. También las señales para los hidrógenos **11** y **11'** disminuyen en su desplazamiento (3.43 y 3.80 ppm), lo cual confirma la transformación. anterior muestra que la dihidroxilación se llevó a cabo sin mayor complicación bajo las condiciones establecidas.

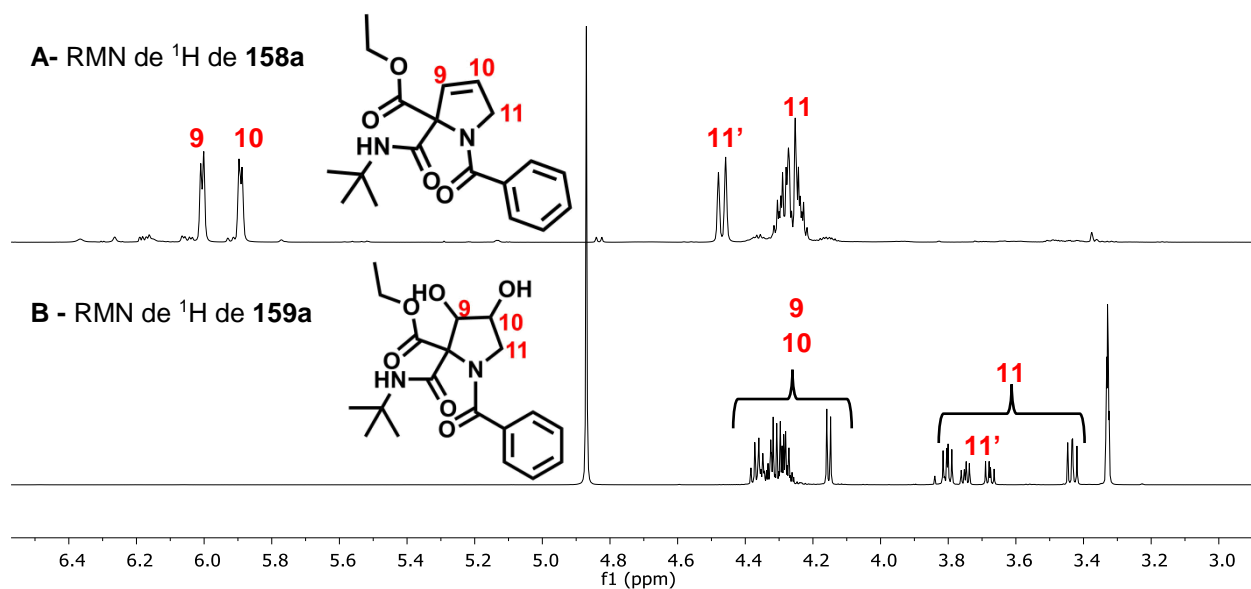


Figura 27. Comparación entre los espectros de RMN ^1H (A) **158a** (700 MHz, CDCl_3) y (B) **159a** (700 MHz, CD_3OD)

A partir del resultado anterior, se decidió llevar a cabo la síntesis de las 3,4-dihidroxipirrolidinas **159b-r** mediante la reacción de *Upjohn* con las condiciones previamente establecidas. La metodología resultó efectiva para los ejemplos realizados con grupos aromáticos, heteroatómicos y alifáticos (**Tabla 6**). Las estructuras obtenidas se presentan en la tabla **6**, al igual que el rendimiento con el que se obtuvieron.

Esta nueva metodología sintética permitió la obtención de moléculas peptidomiméticas como el dipéptido dihidroxilado **159i** (71%), además de sistemas dihidroxilados como **159o**, el cual presenta una gran similitud a moléculas previamente reportadas que poseen importantes actividades antivirales (BVDV IC_{50} : 25 M).¹⁴

La metodología permite la obtención de sistemas polihidroxilados derivados de ácidos biliares como el ácido deoxicólico (**159r**; 67%). Cabe mencionar que estos sistemas hidroxilados son importantes en términos biológicos, ya que se han empleado en tratamientos terapéuticos para controlar procesos metabólicos, de inflamación y de proliferación celular.

Con el fin de conocer la estereoquímica absoluta del aducto mayoritario de la mezcla de diastereoisómeros y al percibir que algunos productos presentaban características de sólido, se llevó a cabo una cristalización para obtener cristales óptimos para difracción de rayos X. Una

vez realizado el experimento, sorprendentemente, se observó que se habían obtenido aductos del diol con estereoquímica *trans*, lo cual, por el mecanismo de la dihidroxilación *UpJohn* era imposible. Por lo tanto, fue preciso proponer un proceso como la reacción “retroaldol-aldol” para explicar este evento, el cual se discutirá más adelante. También, fue posible obtener una estructura por difracción de rayos X de un aducto con estereoquímica *cis* (**Figura 28**).

De acuerdo, a las imágenes de rayos X del aducto **159n** se puede inferir que la reacción de dihidroxilación se llevó a cabo de manera *syn* preferentemente por la cara del sustituyente éster, la cual sería la parte menos impedida de la molécula.

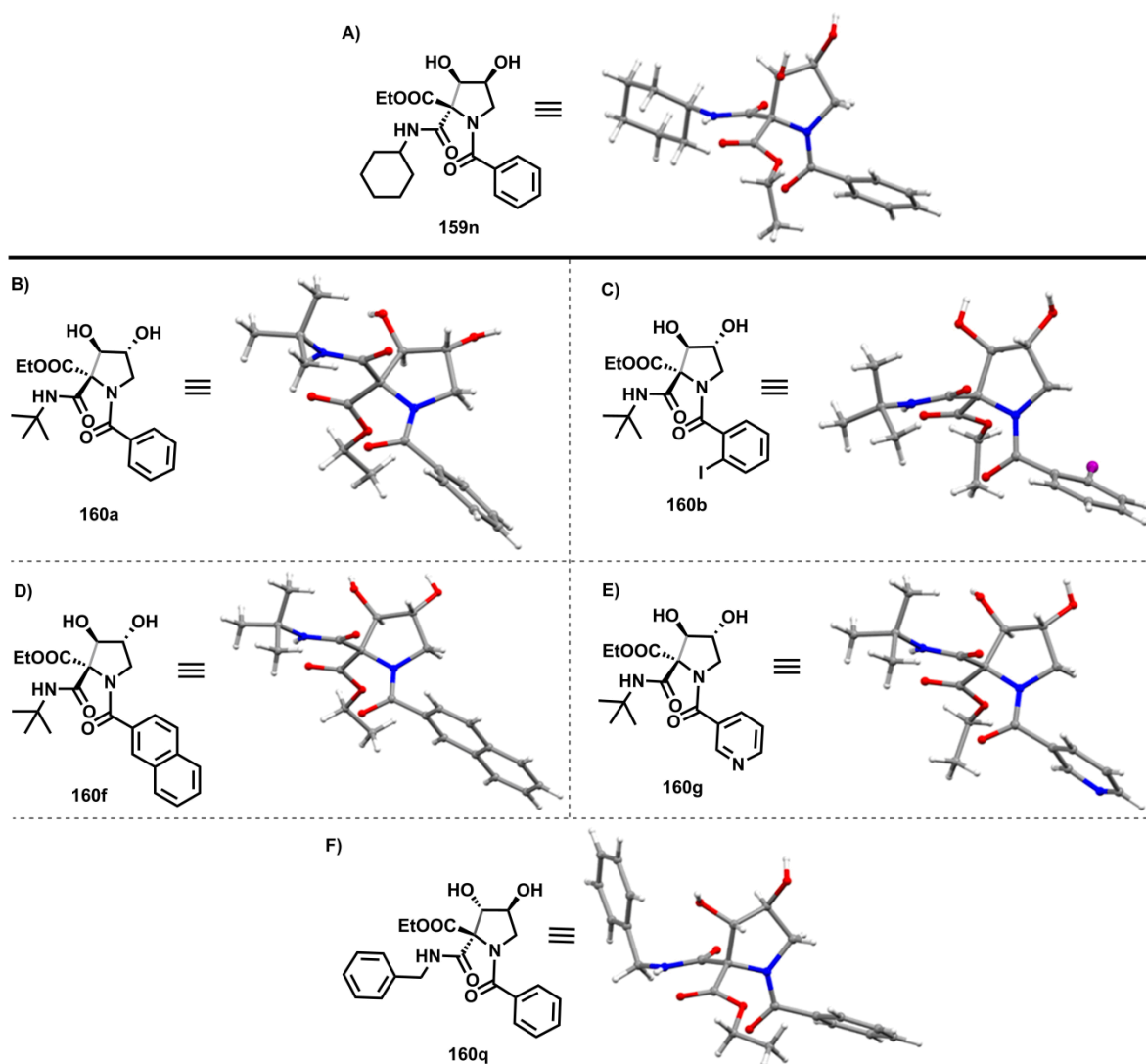
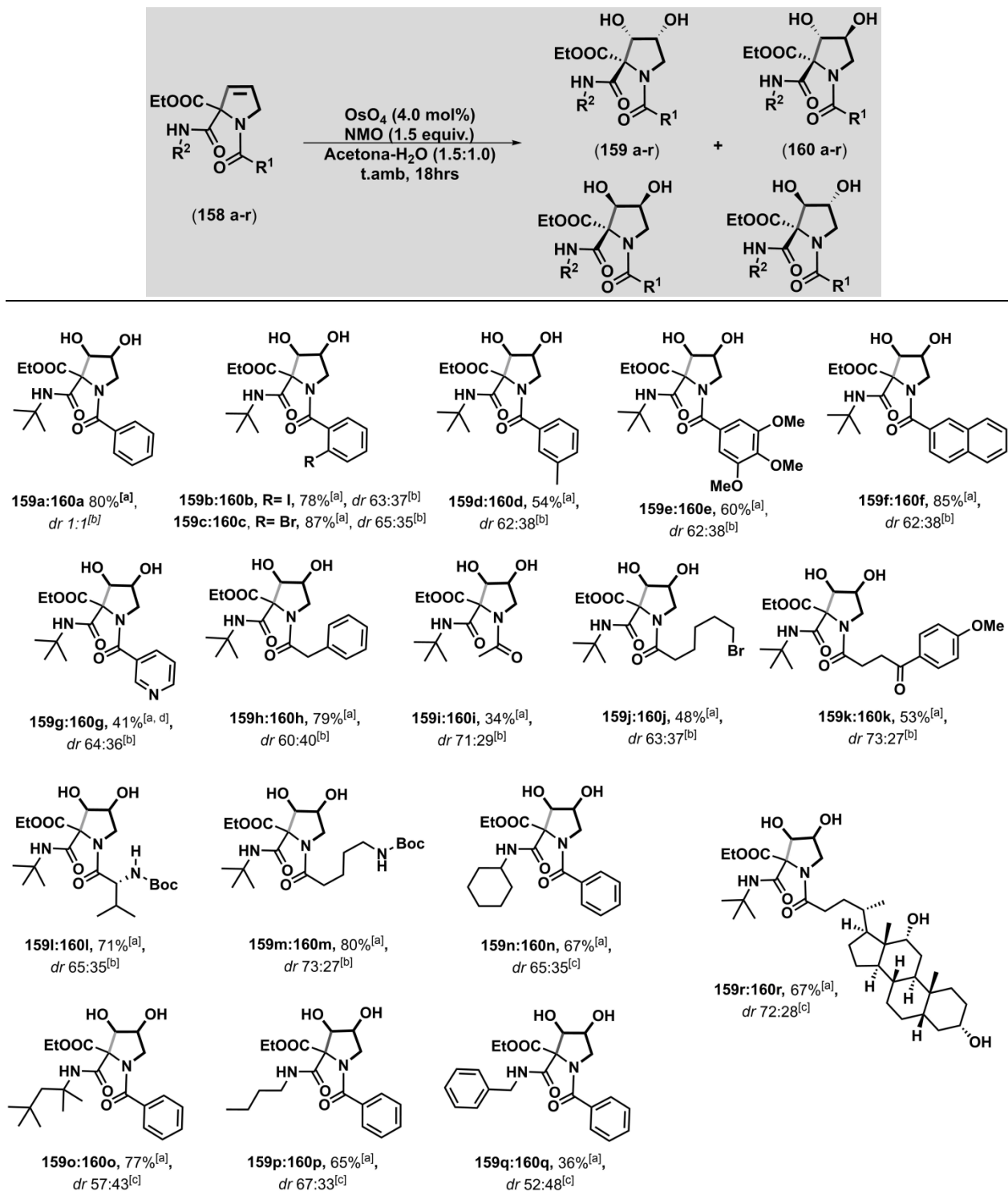


Figura 28. Estructuras cristalográficas de difracción de Rayos-X del *cis*-3,4-diol **159n** (CCDC1841890) y de los *trans*-3,4-diol **160a** (CCDC 1841886), **160b** (CCDC 1841887), **160f** (CCDC 1841888), **160g** (CCDC 1841889) y **160q** (CCDC 1841891).

Tabla 6. Biblioteca de dihidroxipirrolidinas.



^[a]Rendimiento de los productos aislados como una mezcla diastereomérica. ^[b]Proporción diastereomérica obtenida a partir de la integración de las señales (singulete) del *t*-butil en RMN ¹H en el crudo de la reacción. ^[c] Proporción diastereomérica obtenida a partir de la integración de las señales (CH₃ singulete) del etil éster en RMN ¹H en el crudo de la reacción. ^[d]Reacción llevada a cabo con 8 mol% de OsO₄ por 48 hrs.

Debido a la inesperada epimerización de uno de los hidroxilos, se tuvieron que reanalizar los espectros de RMN del producto **159a** para corroborar este hecho, que daba a entender que el producto de la reacción *UpJonh* era una mezcla inseparable de los diastereoisómeros en forma *cis* (**159a-r**, aductos mayoritarios) y los inesperados diastereoisómeros *trans* (**160a-r**, aductos minoritarios).

En el espectro de RMN ^1H del producto **159a** las señales que pertenecen a los protones α a heteroátomos se encuentran sobrepuestas, lo cual impide visualizar de manera clara cuales forman al isómero *cis* y cual al *trans*; debido a esto se realizó un análisis del espectro de RMN ^1H del compuesto **159h:160h**, porque este posee la separación adecuada en las señales de los hidrógenos en la región de 3.25 a 4.5 ppm y con esto se logró identificar cuales señales son de cada producto.

Como en la **figura 26** del producto **159a** se pueden observar las mismas señales para el metilo del éster (**8**) en 1.16 ppm que en este caso se puede determinar que es para el producto mayoritario y en 1.18 ppm para el producto minoritario (**8***). De igual manera para las señales de los metilos del *t*-butilo (**1*** y **1**), las cuales se utilizaron para calcular la proporción diastereomérica del producto (*dr* 60:40) mostrada en la **tabla 6**. Finalmente, en 8.62 ppm se observó la señal ancha de la amina **3*** y en 8.64 ppm para **3**.

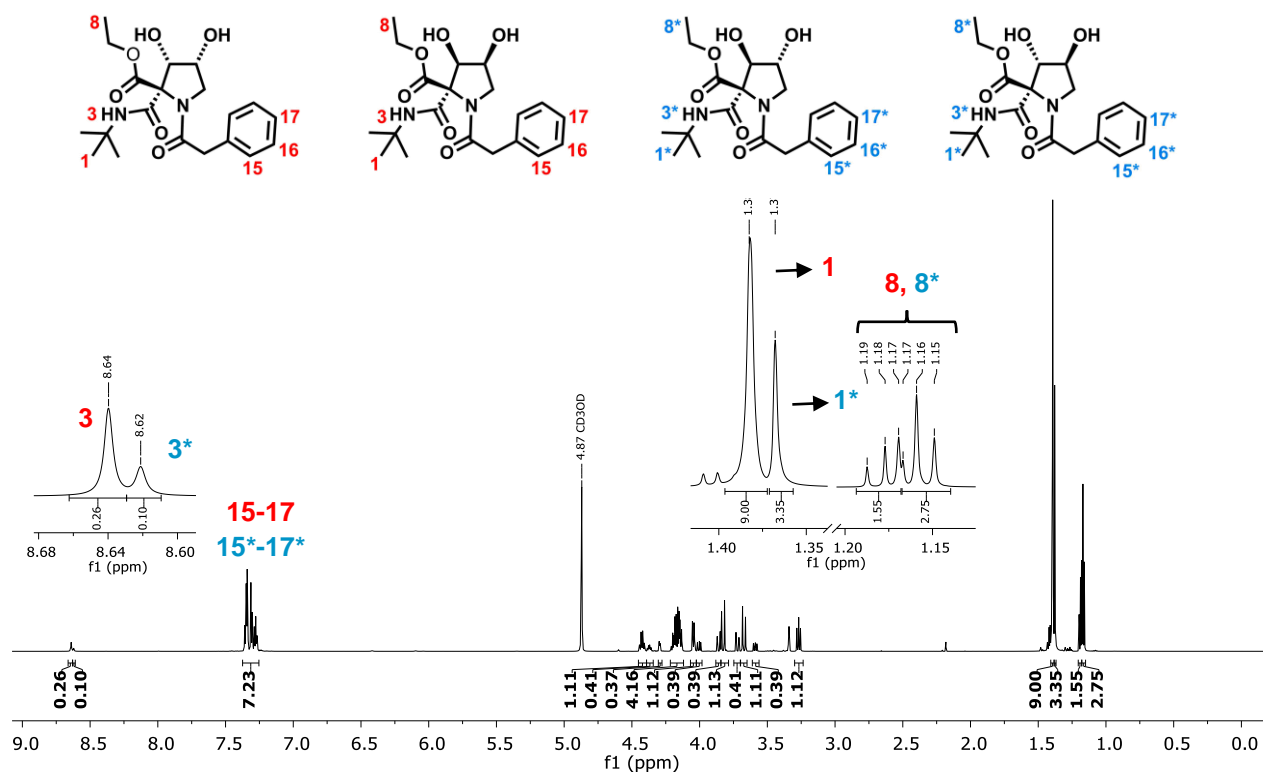


Figura 29. Espectro de RMN ^1H de las 3, 4-dihydroxipirrolidinas **159h:160h** (700 MHz, CD_3OD).

La parte del espectro que ayudó a identificar las señales de los metilenos y metinos que componen a las moléculas se presentan en una ampliación del espectro (**Figura 30**, las cuales por medio de las constantes de acoplamiento (**Tabla 6**) se logra explicar de buena manera la relación entre cada una y realizar su correcta asignación. Sin embargo, dicha ampliación no muestra de manera clara la presencia de cuatro estereoisómeros.

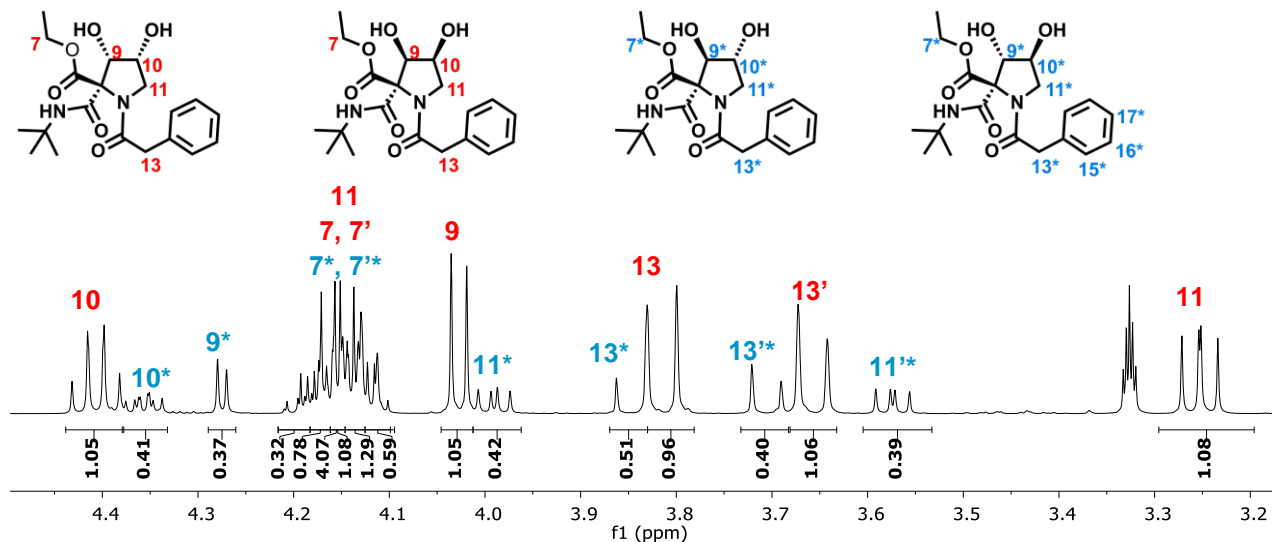


Figura 30. Ampliación del espectro de RMN ^1H de las 3,4-dihidroxi-pirrolidinas 159h:160h (700 MHz, CD_3OD).

Tabla 7. Constantes de acoplamiento de los protones de la región de (3.2 – 4.5)ppm.			
Protón	δ (ppm)	Multiplicidad	Constante(s) de acoplamiento (Hz)
7	4.13	d	$J_{7, 7'} = 1.5$
7'	4.11	d	$J_{7', 7} = 1.5$
7*	4.18	d	$J_{7', 7^*} = 3.6$
7'*	4.19	d	$J_{7^*, 7'} = 3.6$
9	4.03	d	$J_{9, 10} = 8.1$
9*	4.27	d	$J_{9^*, 10^*} = 3.6$
10	4.41	dt	$J_{10, 11'} = 8.8$; $J_{10, 9} = 8.1$
10*	4.36	ddd	$J_{10^*, 11^*} = 7.6$; $J_{10^*, 11^*} = 6.7$; $J_{10^*, 9^*} = 4.7$
11	4.15	dd	$J_{11, 11'} = 9.9$; $J_{11, 10} = 7.1$
11'	3.25	dd	$J_{11', 11} = 10.0$; $J_{11', 10} = 8.8$
11*	3.99	dd	$J_{11^*, 11^*} = 10.0$; $J_{11^*, 10^*} = 6.7$
11'*	3.57	dd	$J_{11^*, 11^*} = 10.0$; $J_{11^*, 10^*} = 7.6$
13	3.81	d	$J_{13, 13'} = 15.3$
13'	3.66	d	$J_{13', 13} = 15.1$
13*	3.85	d	$J_{13^*, 13^*} = 15.2$
13'*	3.71	d	$J_{13^*, 13^*} = 15.2$

El análisis del espectro de ^{13}C resultó contundente para corroborar la presencia de cuatro estereoisómeros mostrando las señales que se esperaban obtener para los compuestos **159h** y **160h** en desplazamiento químico ligeramente diferente. El primer indicio se observó en la parte de las señales de los grupos *t*-butilo, donde en 28.7 ppm donde se observaron dos señales que se asignaron para los aductos minoritarios **1-cis** y **1*-trans** y en 28.9 ppm las dos señales de los aductos mayoritarios **1-cis** y **1*-trans**; Otra señal que ayudó a ratificar la formación de cuatro estereoisómeros fue el carbono cuaternario del *t*-butilo (**2**), siendo estas señales las que presentaron la mayor diferencia en desplazamiento químico entre los aductos, en 52.3 ppm se observó la señal del diastereoisómero *cis* minoritario, en 52.4 ppm el *trans* minoritario, en 52.45 ppm el *cis* mayoritario y en 52.5 ppm el *trans* mayoritario, tal como se muestra en la **figura 31**.

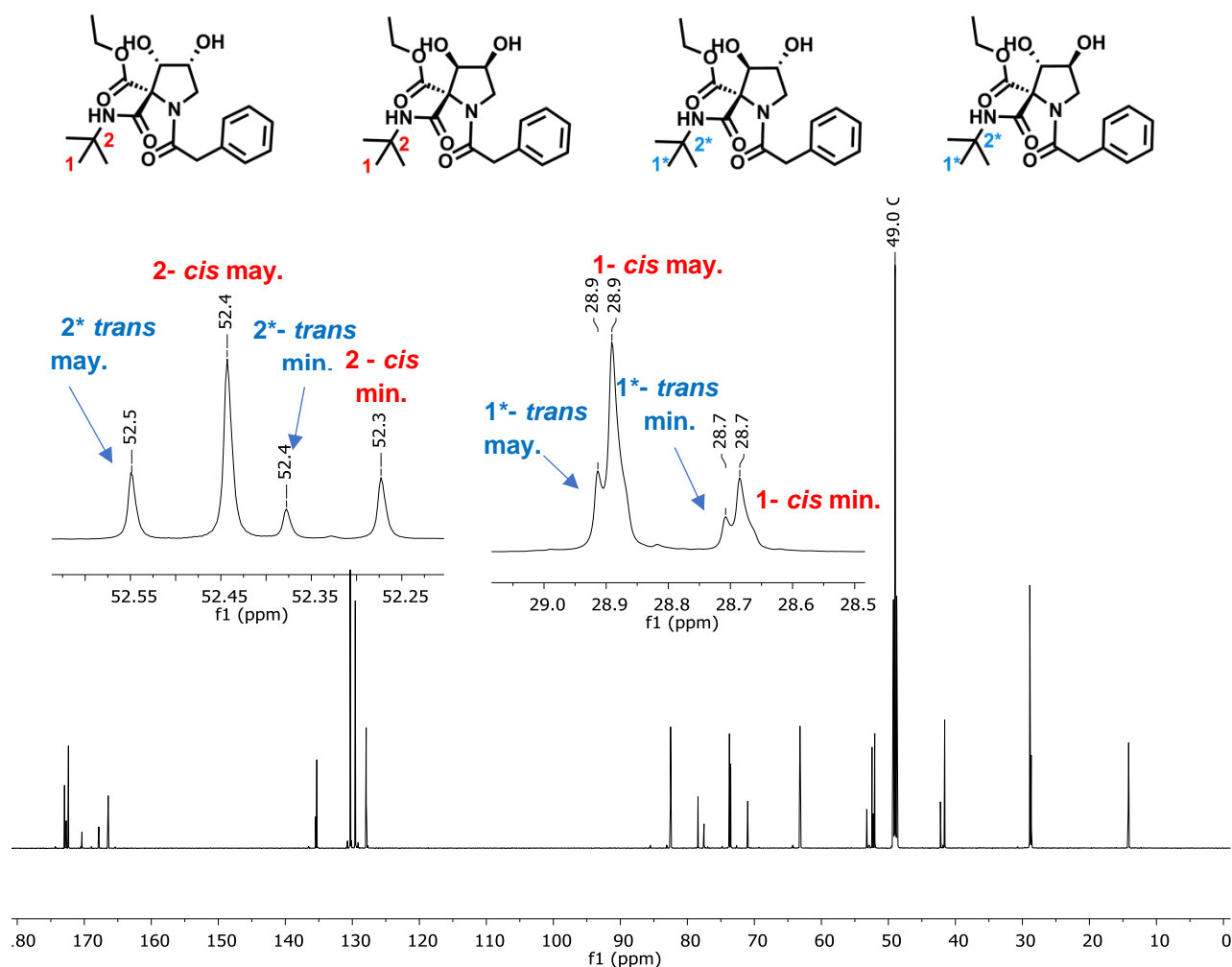


Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C de los compuestos **159h:160h** (700 MHz, CD_3OD).

El análisis de las *J* de acoplamiento en el espectro de RMN de ^1H , permitió la asignación de las señales del metileno **11** y los metino **9** y **10** de los estereoisómeros *trans* y *cis*, tal como

se muestra en la **figura 31**. La mayor diferencia en J la presentaron los protones **9**, ya que en el estereoisómero *cis* tiene un valor de 8.1 Hz y en el *trans* de 4.7 Hz, lo cual concuerda con la ecuación de Karplus (**Tabla 8**).

Tabla 8. Contantes de acoplamiento en los H del anillo de la pirrolidina en <i>cis</i> y <i>trans</i>			
<p>Hb-Hc = ángulo diedro de aprox. 25°</p>			
Protón	δ (ppm)	Multiplicidad	Constante de acoplamiento
Hb	4.03	d	$J_{b,c} = 8.1$ Hz
Hc	4.41	app q	$J_{b,c} = 8.1$ Hz, $J_{c,d} \approx J_{c,d'} = 8.8$ Hz
Hd	4.15	dd	$J_{c,d} = 8.8$ Hz, $J_{d,d'} = 10.0$ Hz
Hd'	3.25	dd	$J_{c,d'} = 8.8$ Hz, $J_{d,d'} = 10.0$ Hz
<p>Hb-Hc = ángulo diedro de aprox. 130°</p>			
Protón	δ (ppm)	Multiplicidad	Constante de acoplamiento
Hb	4.27	d	$J_{b,c} = 4.7$ Hz
Hc	4.36	ddd	$J_{b,c} = 4.7$ Hz, $J_{c,d} = 6.7$ Hz, $J_{c,d'} = 7.6$ Hz
Hd	3.99	dd	$J_{c,d} = 6.7$ Hz, $J_{d,d'} = 10.0$ Hz
Hd'	3.57	dd	$J_{c,d'} = 7.6$ Hz, $J_{d,d'} = 10.0$ Hz

En la **figura 32** se muestra la asignación de los protones 9, 10 y 11 de la mezcla diastereoisomérica de **159h** (estereoisómeros *cis*- *dr* 60:40) y **160h** (estereoisómeros *trans*- *dr* 60:40).

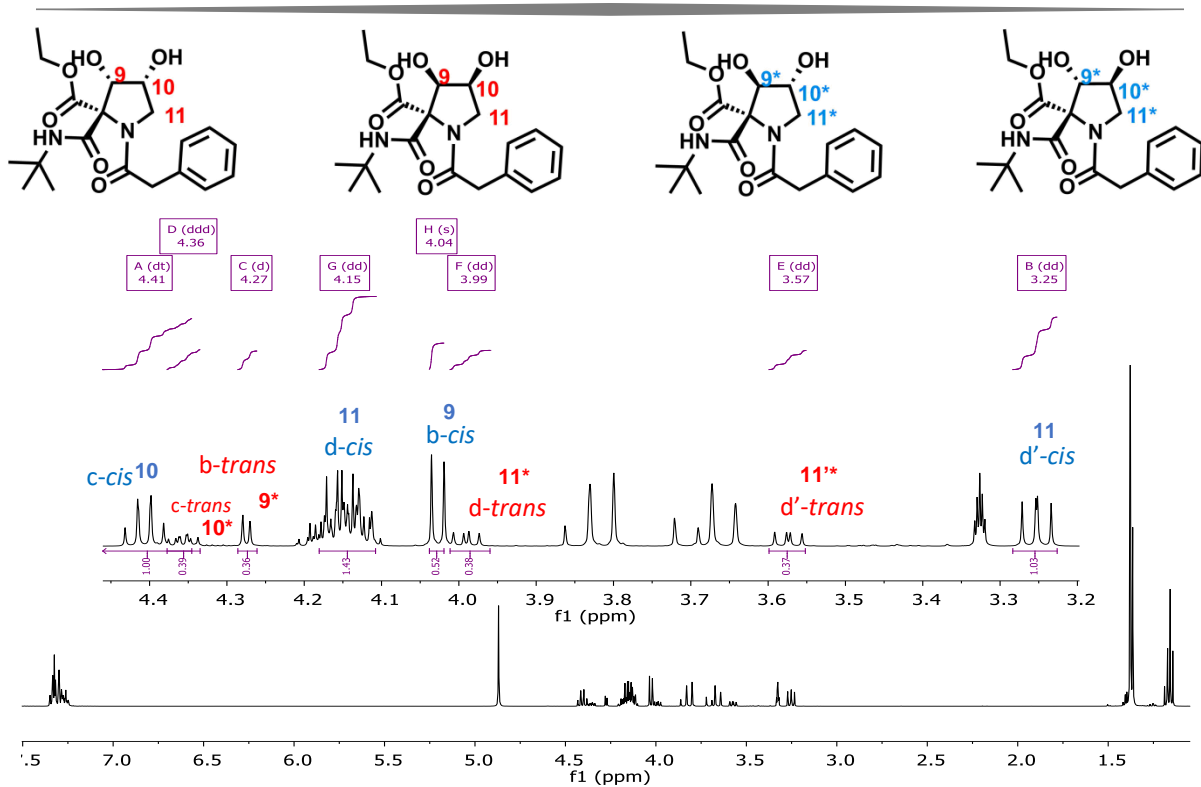


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H de la mezcla diastereomérica de **159h:160h** (700 MHz, CD_3OD)

Para finalizar se realizó una ampliación de 3.2-4.5 ppm del espectro de RMN-NOESY, el cual muestra la correlación espacial ^1H - ^1H , observan correlación entre los hidrógenos que tienen cercanía espacial ($>5 \text{ \AA}$) en el anillo de la pirrolina como se muestra en la **figura 33**, donde se marcaron las relaciones que los protones tienen con una configuración y en contraste con la otra. (**Figura 34**).

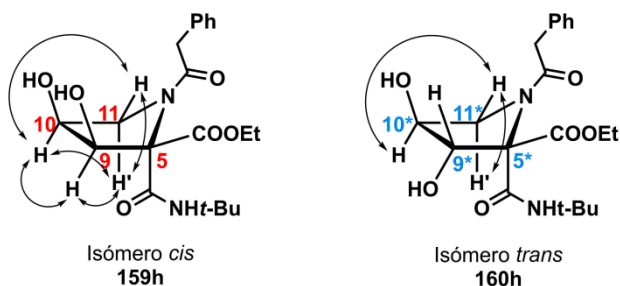


Figura 33. Estructuras en bote de los diastereómeros **159h: 160h**.

Con respecto a la **figura 34** se puede observar que para el isómero *cis* presenta cinco correlaciones espaciales, por ejemplo, en la coordenada (4.03, 4.41) ppm que muestra la correlación entre **9** y **10**; en (4.03, 3.25) ppm para **9**, **11'**; por la posición de los protones, no hay una relación entre **9**, **11**; en (3.25, 4.41) ppm y (4.41, 4.15) ppm están las señales para **11'**, **10** y **10**, **11** respectivamente; la última señal de esta molécula es de **11**, **11'** en (4.15, 3.25) ppm.

Para el diastereómero **160h** (*trans*), se tienen solo dos señales en (3.57, 3.99) y (4.36, 3.99) ppm que corresponden a la interacción de **11'**, **11*** y **10***, **11***.

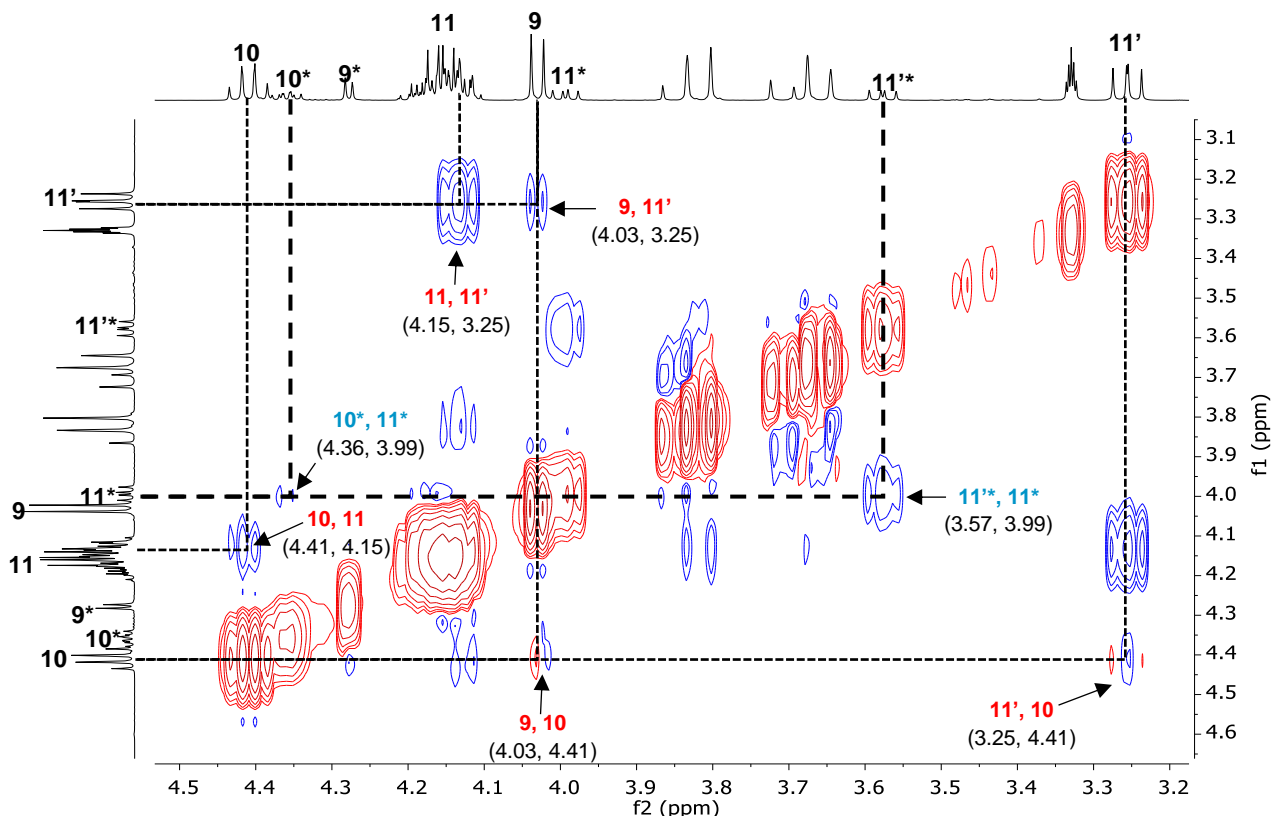


Figura 34. Ampliación del espectro de RMN-NOESY de los compuestos **159h:160h**.

Así mismo, los análisis de cromatografía HPLC quiral de las muestras **159h:160h** y **159q:160q**, permitieron determinar la contribución de cada estereoisómero en la mezcla de reacción. En la **figura 35**, se muestra el cromatograma para **159h: 160h**, en el cual se determinó una proporción diastereomérica de 60:40 entre el isómero mayoritario y minoritarios *cis* y, así mismo, 60:40 entre los isómeros minoritarios *trans*, lo cual corrobora la *dr* obtenida por RMN de protón.

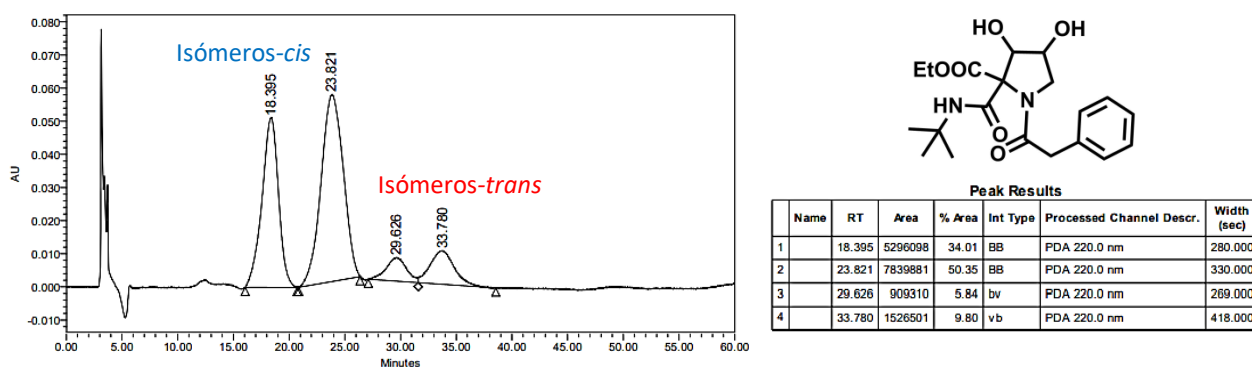


Figura 35. Cromatograma de HPLC quiral de la mezcla diastereomérica **159h: 160h**.

También, en la **figura 36** se muestra el cromatograma HPLC quiral de la mezcla **159q:160q**, observándose una *dr* de 51:49 para los isómeros *cis* y *trans*.

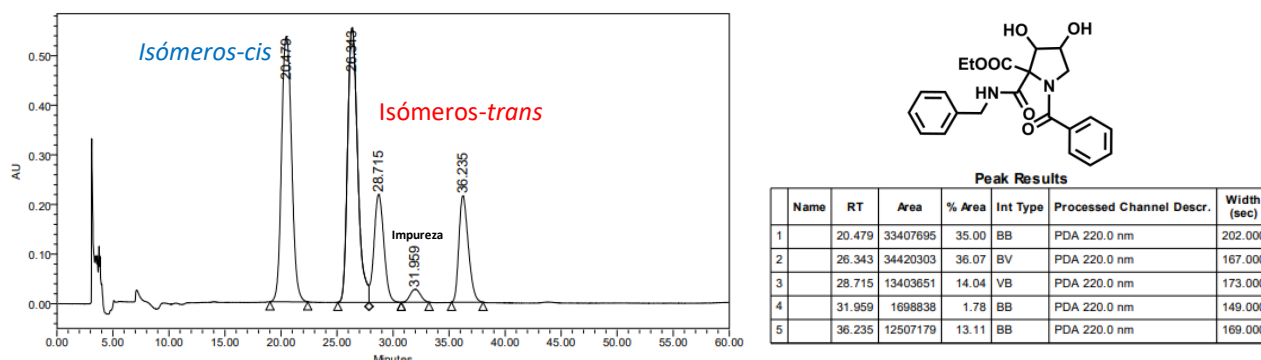
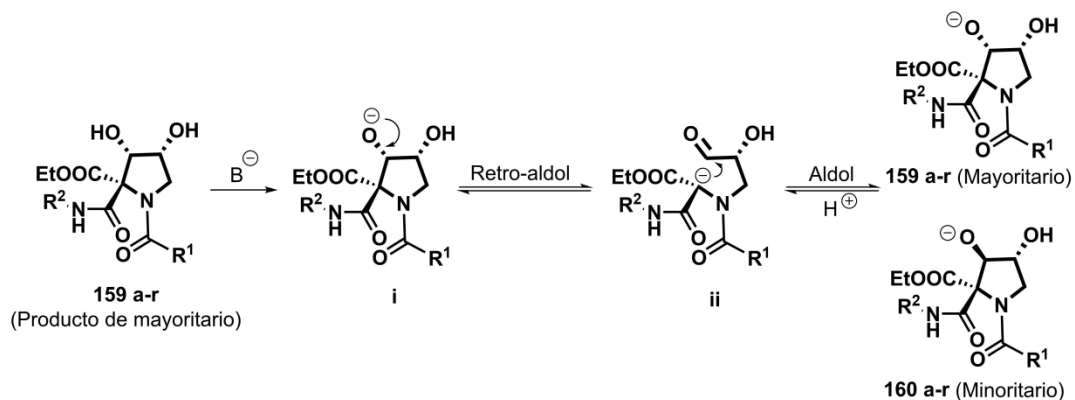


Figura 36. Cromatograma de HPLC quiral de **159q:160q**.

Esta epimerización inesperada se explicó a través de una reacción "retro-aldol-aldol"⁶⁶ promovida por la presencia del sistema **α,α -dicarbonilo- β -hidroxilo** en el anillo de la pirrolidina. Inicialmente, se propone la formación del alcóxido **i**, posiblemente por la sustracción del protón del hidroxilo en posición 3. Posteriormente, la especie aniónica altamente estabilizada **ii** (1,3-dicarbonilo) impulsaría el proceso de apertura del anillo, favoreciendo a su vez la formación de *cis*-isómero como componente principal en el equilibrio *cis-trans*, tal vez debido a factores estéricos. (**Esquema 31**).



Esquema 31. Mecanismo plausible del proceso de retroaldol-aldol en el anillo de las 3,4-dihidroxipirrolidinas.

A pesar de que se obtuvo una mezcla de estereoisómeros *cis* y *trans* durante la síntesis de las 3,4-dihidroxipirrolidinas, el presente trabajo muestra un proceso eficiente y sencillo de 3 etapas para la obtención de compuestos con potenciales de interés biológico.

7. Conclusiones

Se logró establecer las condiciones óptimas para llevar a cabo la síntesis de los aductos de Ugi con base de propargilamina, con los cuales se desarrolló una pequeña biblioteca de estos aductos, que presentan grupos con propiedades químicas distintas, consiguiendo de moderados a buenos rendimientos.

Además, se sintetizaron las pirrolinas **158a-r** mediante una reacción de cicloisomerización aniónica intramolecular tipo 5-*endo*-dig, a partir de las condiciones optimizadas en el presente estudio.

Se logró la síntesis de las 3,4-dihidroxi-pirrolidinas **160a-r** a partir de las 3-pirrolinas **158a-r** empleando la reacción de *Upjohn*. Al obtener una mezcla de diastereoisómeros en las dihidroxi-pirrolidinas, esto fue explicado por un proceso “retro-aldol - aldol”

Se utilizaron herramientas como RMN, IR, Difracción de rayos X y HRMS para realizar análisis espectroscópico y espectrométrico de las moléculas sintetizadas.

El presente trabajo ha sido publicado en la revista **European Journal of Organic Chemistry** con la siguiente cita:

Gemma Flores-Constante, Anahí C. Sánchez-Chávez, Luis A. Polindara-García*, A convenient synthesis of 1,2-disubstituted-*cis*-3,4-dihydroxypyrrolidines via an Ugi-4CR/cycloisomerization/dihydroxylation protocol. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 4586-4591.

DOI:[10.1002/ejoc.201800756](https://doi.org/10.1002/ejoc.201800756)).

8. Bibliografia

- (1) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135.
- (2) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. - A Eur. J.* **2000**, *6*, 3321–3329.
- (3) Dömling, A. *Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry*; 2006; Vol. 106.
- (4) Patil, P.; Khoury, K.; Herdtweck, E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5736–5739.
- (5) Scalacci, N.; Black, G. W.; Mattedi, G.; Brown, N. L.; Turner, N. J.; Castagnolo, D. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1295–1300.
- (6) Fleet, G. W. J.; Nicholas, S. J.; Smith, P. W.; Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1985**, *26*, 3127–3130.
- (7) Kraehenbuehl, K.; Picasso, S.; Vogel, P. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 893–896.
- (8) Cardona, F.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P.; Brandi, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 585–601.
- (9) Carreiro, E. P.; Louro, P.; Adriano, G.; Guedes, R. A.; Vannuchi, N.; Costa, A. R.; Antunes, C. M. M.; Guedes, R. C.; Burke, A. J. *Bioorg. Chem.* **2014**, *54*, 81–88.
- (10) Asari, A. A.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9383–9395.
- (11) El-Ashry, E. S. H.; El Nemr, A. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2265–2290.
- (12) Lahiri, R.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5102–5118.
- (13) Kumar, V.; Ramesh, N. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1877–1885.
- (14) Chapman, T. M.; Davies, I. G.; Gu, B.; Block, T. M.; Scopes, D. I. C.; Hay, P. A.; Courtney, S. M.; McNeill, L. A.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 506–507.
- (15) Weir, C. A.; Taylor, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1554–1558.
- (16) Rejman, D.; Kocalka, P.; Budesinsky, M.; Pohl, R.; Rosenberg, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1243–1253.
- (17) Fricke, Y.; Kopp, N.; Wunsch, B. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, *5*, 0791–0796.
- (18) Ayers, B. J.; Ngo, N.; Jenkinson, S. F.; Martínez, R. F.; Shimada, Y.; Adachi, I.; Weymouth-Wilson, A. C.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7777–7792.
- (19) Ayers, B. J.; Glawar, A. F. G.; Mart, R. F.; Ngo, N.; Liu, Z.; Fleet, G. W. J.; Butters, T. D.; Nash, R. J.; Yu, C.; Wormald, M. R.; Nakagawa, S.; Adachi, I.; Kato, A.; Jenkinson, S. F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3398–3409.
- (20) Yu, C.; Huang, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3021–3024.
- (21) Donohoe, T. J.; Headley, C. E.; Cousins, R. P. C.; Cowley, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 999–1002.
- (22) Yamaguchi, M.; Itagaki, D.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2016**, *69*, 253–258.

-
- (23) Rodríguez-Rodríguez, J. A.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6789–6796.
- (24) Xu, Y.; Li, A.; Jia, X.; Li, Z. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2452–2458.
- (25) López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084–10085.
- (26) Dhand, V.; Draper, J. A.; Moore, J.; Britton, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1914–1917.
- (27) Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2769–2771.
- (28) Stohlmeyer, M. M.; Tanaka, H.; Wandless, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6100–6101.
- (29) Mackay, M. F.; Donkelaar, A. Van; Culvenor, C. C. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1219–1221.
- (30) Mou, Q.; Chen, J.; Zhu, Y.-C.; Zhou, D.-H.; Chi, Z.-Q.; Long, Y.-Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2287–2290.
- (31) Lu, X.; Fan, L.; Phelps, C. B.; Davie, C. P.; Donahue, C. P. *Bioconjug. Chem.* **2017**, *28*, 1625–1629.
- (32) Lange, U. E. W.; Zechel, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1571–1573.
- (33) Goncalves do Couto, S.; Oliveira, M. D. S.; Alonso, A. *Biophysical Chem.* **2005**, *116*, 23–31.
- (34) Desmarchelier, A.; Coeffard, V.; Moreau, X.; Greck, C. *Chem. A Eur. J.* **2012**, *18*, 13222–13225.
- (35) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 3122–3172.
- (36) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.
- (37) Green, M. P.; Prodger, J. C.; Sherlock, A. E.; Hayes, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3377–3379.
- (38) Rajesh, T.; Azeez, S. A.; Naresh, E.; Madhusudhan, G.; Mukkanti, K. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 638–640.
- (39) Kuhn, K. M.; Champagne, T. M.; Hong, S. H.; Wei, W.; Nickel, A.; Lee, C. W.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H.; Pederson, R. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984–987.
- (40) Matsuo, T.; Yoshida, T.; Fujii, A.; Kawahara, K.; Hirota, S. *Organometallics* **2013**, *32*, 5313–5319.
- (41) Binder, J. B.; Blank, J. J.; Raines, R. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4885–4888.
- (42) Wu, P.; Liu, H.; Tong, X. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4673–4675.
- (43) Reddy, C. B.; Bharti, R.; Kumar, S.; Das, P. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 71117–71121.
- (44) Sai, M.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4676–4679.
- (45) Zhang, D.-H.; Yao, L.-F.; Wei, Y.; Shi, M. *Angew. Commun.* **2011**, *50*, 2583–2587.
- (46) Brichacek, M.; Villalobos, M. N.; Plichta, A.; Njardarson, J. T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1110–1113.
- (47) Zheng, C.; Wang, Y.; Fan, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 916–919.
-

-
- (48) Zhou, X.; Huang, C.; Zeng, Y.; Xiong, J.; Xiao, Y.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1084–1087.
- (49) Chen, J.; Li, J.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W.; Guo, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2214–2217.
- (50) Cekavicus, B.; Kore, K.; Jakovele, L.; Plotniece, A.; Pajuste, K.; Petrova, M.; Belyakov, S.; Sobolev, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6246–6249.
- (51) Polindara-García, L. A.; Miranda, L. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5408–5411.
- (52) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.
- (53) Ugi, I.; Dmling, A.; Hrl, W.; Hrl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115–122.
- (54) *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH.; Zhu, J., Bienayme, H., Eds.; Weinheim, 2005.
- (55) Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglioni, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem Commun.* **2014**, *50*, 338–340.
- (56) Alemán, J.; Cbrera, S.; Alvarado, C. *Recent Advances in the Ugi Multicomponent Reactions*; Herrea, R. P., Marqués-López, E., Eds.; 2015.
- (57) Simila, S. T. M.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4501–4504.
- (58) Doemling, A. *Isocyanide - Based Multicomponent Reactions (IMCRs) as a Valuable Tool with which to Synthesize Nitrogen - Containing Compounds*, Wiley-VHC.; Ricci, A., Ed.; Weinheim.
- (59) Hanusch-Kompa, C.; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725–2728.
- (60) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51–80.
- (61) Kawagishi, F.; Toma, T.; Inui, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684–13687.
- (62) Wang, Q.; Wang, D.-X.; Wang, M.; Zhu, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290–1300.
- (63) Baldwin, B. J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- (64) Vanrheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, No. 23, 1973–1976.
- (65) Deubel, D. V.; Frenking, G. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 645–651.
- (66) Bengtsson, C.; Wetzel, A.; Bergman, J.; Brånalt, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 708–714.

Ugi Reaction

A Convenient Synthesis of 1,2-Disubstituted-*cis*-3,4-Dihydropyrrolidines via an Ugi-Four-Component-Reaction/Cycloisomerization/Dihydroxylation Protocol

Gemma Flores-Constante,^[a] Anahí C. Sánchez-Chávez,^[a] and Luis A. Polindara-García*^[a]

Abstract: Dihydropyrrolidines constitute an important group of biologically active molecules that are found in nature. In this paper, we report the development of a selective method for the synthesis of 1,2-disubstituted-*cis*-3,4-dihydropyrrolidines

from Ugi four-component-reaction/propargylamine adducts through a 5-*endo-dig* cycloisomerization and subsequent *cis*-dihydroxylation process.

Introduction

1,2-Disubstituted-3,4-*cis*-dihydropyrrolidines are important nitrogen-based five-membered-ring compounds that are found in many diverse biologically active molecules of natural origin. Examples include the polyhydroxylated pyrrolizidine alkaloids uniflorine A (**1**),^[1,2] hyacinthacine **2**,^[3] swainsonine **3**,^[4,5] and (–)-steviamine **4**.^[6,7] These natural products have been promoted as leading molecules for the treatment of cancer, diabetes, viral infections, and lysosomal storage disorders such as Gaucher's and Fabry's diseases, due to their properties as potent inhibitors of glycosidases and glycosyltransferases (Figure 1A).^[8]

In addition, this structure has served as a platform for the construction of the unnatural (–)-*cis*-(3*S*,4*R*)-dichloro-L-proline nucleus that is present in the cyclopentapeptide islanditoxin **5**,^[9] a member of the astin family (**6**; Figure 1B).^[10]

The *cis*-3,4-dihydropyrrolidine motif can be classed as an azasugar. These compounds make up an important class of carbohydrate-mimicking (glycomimetic) basic inhibitors with remarkable biological profiles due to their structural similarity with natural sugars.^[11] In this context, Davis and coworkers showed that *trans*-3,4-dihydroxyprolyl peptide **7**, assembled by a three-component Joullié–Ugi reaction from cyclic chloramines, has potent antiviral properties, specifically against the bovine diarrhea virus (BVDV; IC₅₀ = 25 μM).^[12] In the same study, *cis*-dihydroxy isomers **8** and **8a** were found to inhibit the glycosyltransferase glucosylceramide synthase (GCS) with IC₅₀ values of 117 and 140 μM, respectively.

Similarly, Banfi's group used the same approach (Joullié–Ugi three-component reaction) for the synthesis of various *cis*-3,4-dihydroxylated compounds **9** in a highly diastereoselective manner (*de* > 88 %) by using a dimethyl-acetal-protected chiral imine as a key building block.^[13]

On the other hand, Murrizzu and coworkers reported the synthesis of compound **10** by an OsO₄-catalyzed dihydroxylation of 3-pyrrolines.^[14] Interestingly, the strategic position of the double bond in this heterocycle offers a unique opportunity as a platform for the synthesis of relevant molecules (imino-sugars) through processes such as stereoselective dihydroxylation reactions.^[5,15–17]

However, although several different synthetic approaches to the 3-pyrrolidine core have been reported to date, including metal-mediated reactions (Ru,^[18–21] Pd,^[22,23] Au,^[24] Cu,^[25–27] Ag,^[28–30] Cr^[31]), cycloaddition reactions,^[32–35] carbene-insertion reactions,^[36] dehydration reactions,^[37] organocatalytic processes,^[38] and other miscellaneous reactions,^[39–41] no MCRs, and specifically Ugi four-component-reactions, have been reported.

In this paper, we describe the combinatorial synthesis of biologically important 1,2-disubstituted-*cis*-3,4-dihydropyrrolidine derivatives **17a–17r**. The 3-pyrrolidine core is accessed through a base-mediated cycloisomerization reaction of Ugi four-component-reaction/propargylamine adducts. We also report the subsequent use of these products as building blocks in a stereoselective *cis*-dihydroxylation process.

To achieve this goal, we considered the use of ethyl glyoxalate (an α-oxoester)^[42] as a key component for the formation of the Ugi adduct.^[43] This should increase the acidity of the hydrogen at the position α to the peptide carbonyl group,^[44–46] and in turn, this should mean that treatment with a weak base would favor 5-*endo-dig* cycloisomerization. To the best of our knowledge, this approach represents the first selective method for the synthesis of the 3-pyrrolidine core using isocyanide-based multicomponent reactions (IMCRs; Scheme 1).

[a] Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F., México
E-mail: lpolindara@iquimica.unam.mx
<http://www.iquimica.unam.mx/departamentos/qorg/95-deps/qa/>
650-polindara-organicaElectronic

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800756>.

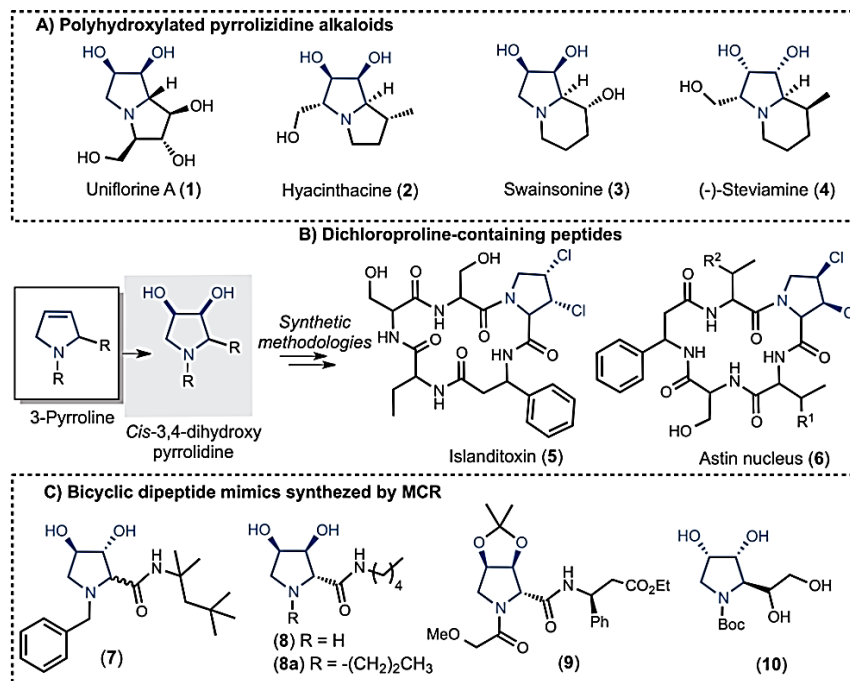
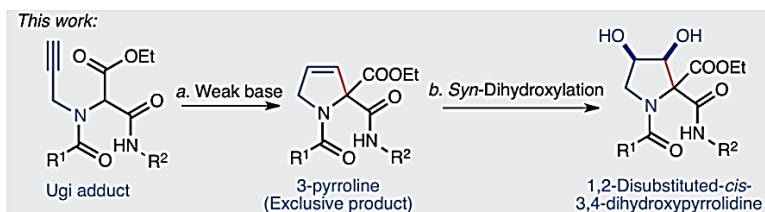


Figure 1. (A) Polyhydroxylated biologically active molecules 1–4. (B) The importance of 3,4-*cis*-dihydroxypyrrolidines in the synthesis of natural products 5 and 6. (C) Unnatural 3,4-*cis*-dihydroxypyrrolidine-type molecules with potential antiviral properties 7–10.



Scheme 1. Synthesis of five-membered heterocycles from Ugi four-component-reaction/propargylamine adducts.

Results and Discussion

First, the synthesis of Ugi model compound **15a** was carried out in 45 % yield through a modification of a procedure reported by Miranda and coworkers.^[47] Thus, propargylamine (**11**), ethyl glyoxalate (**12**; 50 % in toluene; 1.2 equiv.), benzoic acid (**13**), and *tert*-butyl isocyanide (**14**) were heated in 2,2,2-trifluoroethanol (0.3 M) in the presence of InCl₃ (2 mol-%) under microwave irradiation (MW; 70 °C, 2 h; Table 1). We observed that using 2,2,2-trifluoroethanol instead of methanol gave higher yields.

Next, to carry out the cycloisomerization of Ugi adduct **15a**, we briefly screened a number of bases; the use of *t*BuOK (1.5 equiv.), a strong nonnucleophilic base, did not lead to successful cycloisomerization, but rather to decomposition (Table 1, entry 1). We were pleased to find that the use of a weaker base (KOH) in dipolar protic solvents (EtOH) gave the expected product **16a** in 39 % yield (Table 1, entry 2). In same way, the use of Cs₂CO₃ in DMF led to 3-pyrroline **16a** in 76 %

Table 1. Optimization of the cyclization reaction conditions.^[a]

Entry ^[a]	Solvent [0.3 M]	Base	T [°C], source	Time [h]	Yield of 16a [%] ^[b]
1	THF	<i>t</i> BuOK (1.5)	25, r.t.	35	–
2	EtOH	KOH (1.5)	25, r.t.	3.0	39
3	DMF	Cs ₂ CO ₃ (1.2)	25, r.t.	35	76
4	THF	Cs ₂ CO ₃ (2.0)	50, MW	1.0	70
5	CH ₃ CN	CsF (1.5)	25, r.t.	35	41

[a] All reactions were carried out on a 0.1 mmol scale. [b] Yields of isolated products. MW = microwave; TFE = 2,2,2-trifluoroethanol.

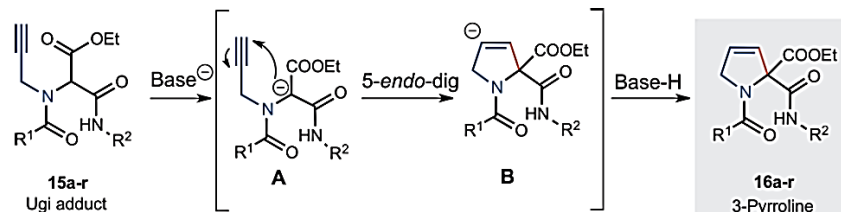
yield after 35 h at room temperature (Table 1, entry 3). Subsequently, we tested Cs_2CO_3 in THF, and under these conditions the cyclization product was obtained under microwave heating conditions in a short reaction time with no detrimental effect on the yield (70 %; Table 1, entry 4). The use of CsF did not improve the cycloisomerization result (41 % yield; Table 1, entry 5). Interestingly, the 3-pyrrolidine core was formed as the exclusive product.

Having optimized the reaction conditions for the cyclization, we synthesized a series of Ugi adducts **15b–15r** in good to moderate yields (37–86 %) using the same conditions as for **15a** (see Supporting Information). These Ugi adducts were then subjected to the cyclization reaction under the conditions described above to give **16a–16r** (Scheme 2).

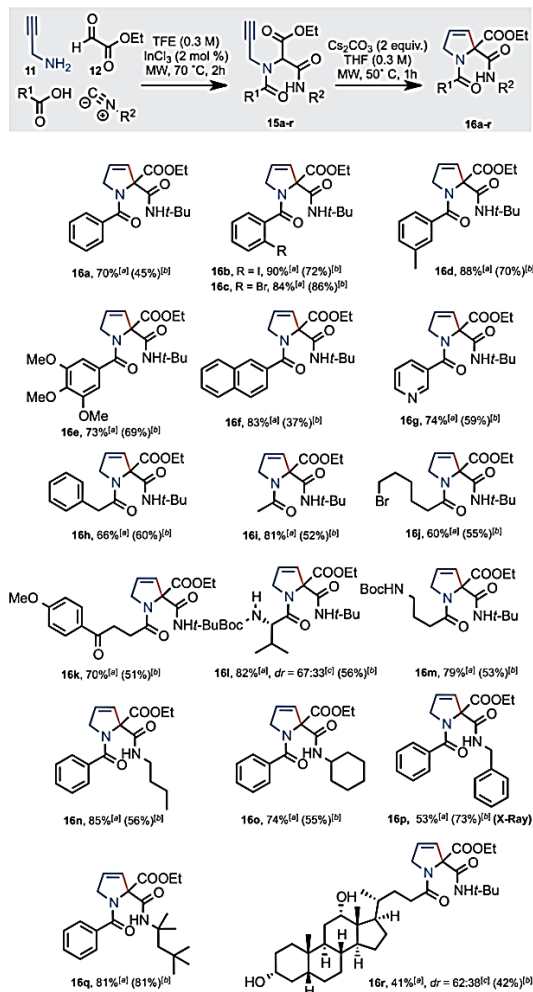
Initially, we evaluated the scope of the cyclization using compounds **15b–15e**. These Ugi adducts are derived from benzoic acids bearing electron-withdrawing (2-I, 2-Br) or electron-donating (3- CH_3 and 3,4,5-tri- O-Me) groups, and gave the expected products **16b–16e** in high yields (73–90 %). The use of polyaromatic and heteroaromatic acids (2-naphthoic and nicotinic acid) also gave good results in the synthesis of derivatives **16f** and **16g** (74–83 %). Adducts synthesized from acetic and phenylacetic acids (**15h** and **15i**) underwent the transformation, although there was a clear decrease in performance, perhaps due to steric factors (**16h** and **16i**; 66–81 %). Substrates derived from the aliphatic acids 2-bromohexanoic acid and 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutanoic acid (**16j** and **16k**), as well as the *N*-protected amino acids (S)-2-(Boc-amino)-3-methylbutyric acid (Boc-Val-OH; Boc = *tert*-butoxycarbonyl) and 4-(*tert*-butyl-carbonylamino)butyric acid (Boc-GABA) (**16l** and **16m**) also reacted successfully.

Various different isocyanides, including *n*-butyl, cyclohexyl, benzyl, and 1,1,3,3-tetramethylbutyl isocyanides were also used as the variable components for the synthesis of adducts **15n–15q**. These derivatives also gave consistent results in the desired transformation (**16n–16q**; 53–85 %). Interestingly, the synthesis of a 3-pyrroline bearing a structurally complex substituent, the secondary bile acid deoxycholic acid, was carried out efficiently without the use of protecting groups on the hydroxy groups (**16r**; 41 %; Scheme 2).

A plausible mechanism for the cyclization is given in Scheme 3. Initially, the stabilized anionic species **A** is formed after the base deprotonates the position α to the peptide carbonyl group. This then reacts intramolecularly at the terminal carbon of the alkyne in a 5-*endo-dig* cycloisomerization process to give species **B**. Subsequent protonation gives the 3-pyrroline nucleus.



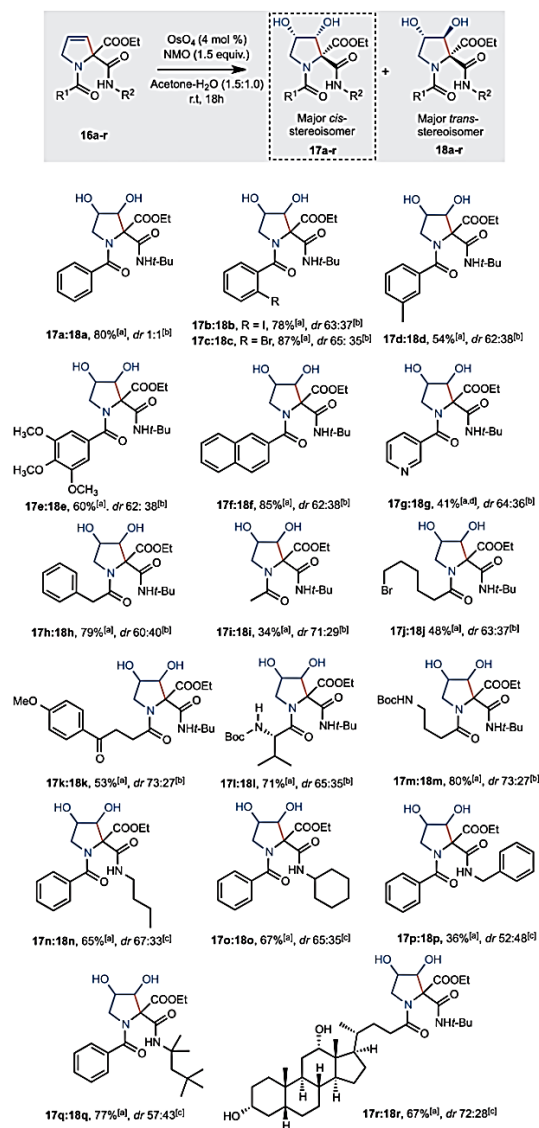
Scheme 3. A plausible mechanism for the cyclization process.



Scheme 2. Scope of the method (synthesis of 3-pyrrolines). ^(a) Isolated products. ^(b) Yields of the corresponding Ugi adduct in parentheses. ^(c) Diastereomeric ratio obtained by integration of the *tert*-butyl signal (singlet) in the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

Having completed the synthesis of 3-pyrrolines **16a–16r**, we went on to investigate the utility of these structures through the construction of a small library of medicinally valuable dihydroxylated molecules **17a–17r** and **18a–18r** (34–87 %, dr 1:1 to 75:25) through Upjohn dihydroxylation. Treatment with

a solution of OsO₄ (4 mol-%) and NMO (*N*-methylmorpholine *N*-oxide; 1.5 equiv.) in acetone/H₂O (1.5:1.0) turned out to be the best reaction conditions.^[48,49] The method proved to be general for substrates bearing aromatic (**17a–17f** and **18a–18f**), heteroaromatic (**17g** and **18g**), and aliphatic (**17h–17r** and **18h–18r**) motifs (Scheme 4). Remarkably, this route allowed the construction of dipeptide-type molecules such as 3,4-dihydroxypyrrolidine **17i** and **18i** (71 %), and thus it opens up new possibilities for the design of peptides.



Scheme 4. Scope of the method (synthesis of 1,2-disubstituted-3,4-dihydroxypyrrolidines). ^[a] Yields of isolated products as diastereomeric mixtures. ^[b] Diastereomeric ratio obtained by integration of the *tert*-butyl signal (singlet) in the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture. ^[c] Diastereomeric ratio obtained by integration of the ethyl ester signals (Me, triplet) in the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture. ^[d] Run with OsO₄ (8 mol-%) for 48 h.

Similarly, the rapid access to dihydroxypyrrolidines **17q** and **18q** (77 %) bearing a quaternary carbon at the 2-position opens up an attractive approach to the synthesis of previously reported analogs such as **7**.^[12,50] The synthesis of polyhydroxylated molecules such as **17r** and **18r** (67 %) derived from steroids could be biologically relevant, as bile acids have shown therapeutic potential in metabolism, inflammation, and the control of cell-proliferation processes.^[51] Thus, further chemical transformations of 3-pyrrolines **16a–16r** or 1,2-disubstituted-3,4-dihydroxypyrrolidines **17a–17r** and **18a–18r** offer new possibilities in the design of potential peptidomimetics (Scheme 4).^[52]

To our surprise, in all cases the dihydroxylation reaction gave an inseparable diastereoisomeric mixture of the *cis*-diol **17a–17r** (major) and the unexpected *trans*-diol **18a–18r** (minor). The stereochemistry of the major (*cis*-diol) and minor (*trans*-diol) isomers was unequivocally established based on single-crystal X-ray diffraction data^[53] (**17o**, **18a**) and NOESY experiments (**18p**) (see Supporting Information, Table S1 and Figure S55). Thus, the dihydroxylation reaction took place preferentially *syn* to C-2-ester substituent, which would be the least hindered position (Figure 2).

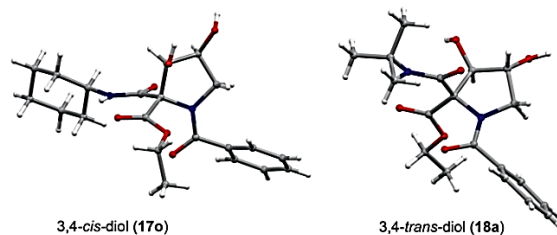
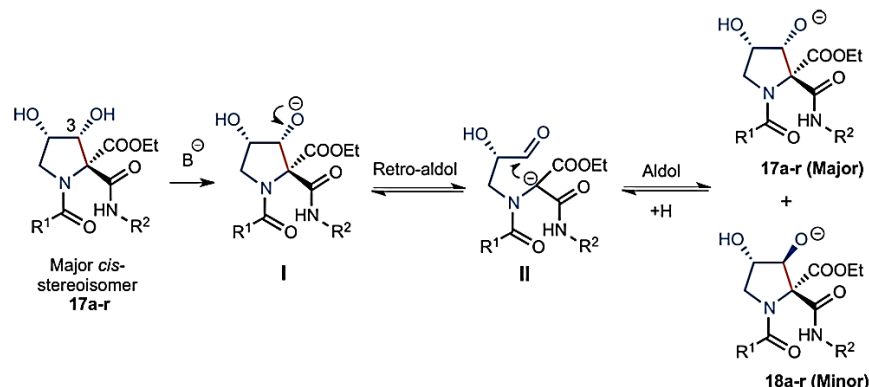


Figure 2. X-ray crystallographic structures of *cis*-3,4-diol **17o** and *trans*-3,4-diol **18a**.

This unexpected epimerization can be explained by a fast retroaldol–aldol reaction^[54] facilitated by the presence of an α,α -dicarbonyl- β -hydroxy system in the pyrrolidine ring. Initially, we propose that alkoxide **I** is formed after reaction of the 3-OH group with the *N*-methylmorpholine (weak base) generated in the dihydroxylation process. Subsequently, the highly stabilized anion **II** (1,3-dicarbonyl) facilitates the ring-opening process; the *cis* isomer is favored as the main component in the *cis*–*trans* equilibrium, maybe due to stereoelectronic factors (Scheme 5).^[52]

We also solved X-ray crystallographic structures for some other 3,4-*trans*-diol isomers (**18b**, **18f**, **18g**, and **18p**). This confirmed that the major stereoisomers have a 3,4-*cis* relative configuration in all cases. This is because the epimerized 3-OH group adopts an *anti* orientation with respect to the C-2-ester substituent after the ring-closing event (aldol reaction). In addition, chiral HPLC studies for the **17h/18h** and **17p/18p** dihydroxylated mixtures confirmed the presence of four diastereoisomers with *dr* values similar to those calculated by integration of the ethyl ester signals (Me, triplet) or *tert*-butyl signal (singlet) in the ¹H NMR spectra of the crude reaction mixtures (see Supporting Information, Figures S56 and S64).



Scheme 5. A plausible mechanism for the retroaldol-aldol process.

To the best of our knowledge, a retroaldol-aldol process in *cis*-3,4-dihydropyrrolidines has not been reported before. Further studies on this unexpected inversion in stereochemistry of the hydroxy group at C-3 in these systems are currently underway, and the results will be reported in due course.

Conclusions

We have developed a selective and efficient method for the synthesis of 3-pyrroline derivatives **16a–16r** from Ugi four-component-reaction/propargylamine adducts through a 5-*endo-dig* cycloisomerization reaction under mild conditions (41–90 %). This approach allowed the rapid assembly of a small library of potentially medicinally relevant 1,2-disubstituted-3,4-dihydropyrrolidine analogs (**17a–17r** and **18a–18r**) as inseparable mixtures of 3,4-*cis* (major) and 3,4-*trans* (minor) diols in good yields (34–87 %) after a dihydroxylation process. Interestingly, we observed an unexpected retroaldol-aldol process due to the presence of an α,α -dicarbonyl- β -hydroxy system in the pyrrolidine ring, which favored the formation of the *cis* isomer as the major component. We are convinced that this combinatorial method can broaden the use of these compounds in the design and synthesis of potential peptidomimetics.

Experimental Section

General Procedure for the Synthesis of Ugi Adducts 15a–15r: A solution of propargylamine **11** (1.0 equiv.), ethyl glyoxalate (**12**; 50 % in toluene; 1.25 equiv.), carboxylic acid (1.0 equiv.), isocyanide (1.0 equiv.), and indium(III) chloride (2 mol-%) in TFE (0.3 M) was heated in a vial at 70 °C under microwave irradiation (100 W) for 2 h. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography.

General Procedure for the Synthesis of 3-Pyrroline Analogs 16a–16r: Ugi adduct **15a–15r** (1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous THF (0.3 M), and Cs₂CO₃ (2.0 equiv.) was added in one portion. The resulting mixture was heated in a vial at 50 °C under microwave irradiation (100 W) for 2 h. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography.

General Procedure for the Synthesis of 1,2-Disubstituted-3,4-dihydropyrrolidine Analogs 17a–17r and 18a–18r: A freshly prepared OsO₄ solution (0.3 M in acetone/water; 4 mol-%) was added to a stirred solution of 3-pyrroline analog **16a–16r** (1.0 equiv.) and NMO (1.5 equiv.) in acetone/water (1.5:1.0; 0.3 M) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature, and was stirred for 18 h. The reaction was quenched with saturated Na₂S₂O₅ solution (3 mL per mmol of starting material). The mixture was stirred for a further 2 h, and then it was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). The organic layer was washed with brine, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Copies of the ¹H and ¹³C NMR spectra for all the products.

Acknowledgments

We thank DGAPA-UNAM for financial support (grant No. IA200817). We also thank Mary Paz Orta, Rocio Patiño, María A. Peña, Elizabeth Huerta, María C. García, Luis Velasco, Francisco Pérez, Beatriz Quiroz, Nuria Esturau (LURMN), Lucía C. Márquez, Eréndira García, Lucero Rios, Gladys Cortés (UCTIC), and Simón Hernández-Ortega (X-ray crystallography studies) from the “Instituto de Química-UNAM” for technical assistance.

Keywords: Multicomponent reactions · Nitrogen heterocycles · Isomerization · Peptidomimetics · Dihydroxylation

- [1] T. Ritthiwigrom, S. G. Pyne, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2769–2771.
- [2] T. Ritthiwigrom, A. C. Willis, S. G. Pyne, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 815–824.
- [3] L. Chabaud, Y. Landais, P. Renaud, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587–2590.
- [4] B. C. Qian, A. Kamori, K. Kinami, A. Kato, Y.-X. Li, G. W. J. Fleet, C.-Y. Yu, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4488–4498.
- [5] K. B. Lindsay, S. G. Pyne, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7774–7780.
- [6] A. Michalik, J. Hollinshead, L. Jones, G. W. J. Fleet, C. Y. Yu, X. G. Hu, R. Van Well, G. Horne, F. X. Wilson, A. Kato, S. F. Jenkinson, R. J. Nash, *Phytochem. Lett.* **2010**, *3*, 136–138.
- [7] M. Bergeron-Breik, M. Meanwell, R. Britton, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 1–6.
- [8] N. Asano, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 471–484.
- [9] S. Marumo, *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, *23*, 428–437.
- [10] K. K. Schumacher, J. Jiang, M. M. Joullié, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 47–53.

- [11] V. K. Harit, N. G. Ramesh, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 109528–109607.
- [12] T. M. Chapman, I. G. Davies, B. Gu, T. M. Block, D. I. C. Scopes, P. A. Hay, S. M. Courtney, L. A. McNeill, C. J. Schofield, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 506–507.
- [13] V. Cerulli, L. Banfi, A. Basso, V. Rocca, R. Riva, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1255.
- [14] C. Murruzzu, A. Riera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 149–154.
- [15] A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084–10085.
- [16] C. Cinquin, M. Bortolussi, R. Bloch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3327–3332.
- [17] T. J. Donohoe, R. E. Thomas, M. D. Cheeseman, C. L. Rigby, G. Bhalay, I. D. Linney, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3615–3618.
- [18] J. B. Binder, J. J. Blank, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4885–4888.
- [19] K. M. Kuhn, T. M. Champagne, S. H. Hong, W. H. Wei, A. Nickel, C. W. Lee, S. C. Virgil, R. H. Grubbs, R. L. Pederson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984–987.
- [20] Z. B. Zhu, M. Shi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4462–4465.
- [21] S. Ishikawa, F. Noguchi, A. Kamimura, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3578–3586.
- [22] C. B. Reddy, R. Bharti, S. Kumar, P. Das, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 71117–71121.
- [23] P. Wu, H. Liu, X. Tong, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4673–4675.
- [24] D. H. Zhang, L. F. Yao, Y. Wei, M. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2583–2587; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2631–2635.
- [25] M. Brichacek, M. Navarro Villalobos, A. Plichta, J. T. Njardarson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1110–1113.
- [26] Y. H. Shin, M. Maheswara, J. Y. Hwang, E. J. Kang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2305–2311.
- [27] F. F. Tang, W.-L. Yang, X. Yu, W.-P. Deng, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 3568–3575.
- [28] M. Sai, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4676–4679.
- [29] S. Werner, D. Kasi, K. M. Brummond, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 677–683.
- [30] T. Xu, X. Mu, H. Peng, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8176–8179; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8326–8329.
- [31] H. Kagoshima, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11741–11742.
- [32] G. Tran, R. Meier, L. Harris, D. L. Browne, S. V. Ley, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11071–11078.
- [33] F. Shi, S. W. Luo, Z. L. Tao, L. He, J. Yu, S. J. Tu, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4680–4683.
- [34] W. Tan, X. T. Zhu, S. Zhang, G. J. Xing, R. Y. Zhu, F. Shi, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10875.
- [35] C. Draghici, Q. Huang, M. Brewer, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8410–8413.
- [36] M. P. Green, J. C. Prodder, A. E. Sherlock, C. J. Hayes, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3377–3379.
- [37] P. Evans, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1830–1833.
- [38] A. Desmarchelier, V. Coeffard, X. Moreau, C. Greck, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13222–13225.
- [39] E. Moreno-Clavijo, A. J. Moreno-Vargas, R. Kieffer, T. Sigstam, A. T. Carmona, I. Robina, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6244–6247.
- [40] X. Lei, H. Y. Xie, S. Y. Chen, K. S. Teng, X. Wen, Q. L. Xu, H. Sun, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4098–4101.
- [41] G. M. Okala Amombo, O. Flögel, S. Kord Daoroun Kalai, S. Schoder, U. Warzok, H. U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1965–1972.
- [42] B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 151–264.
- [43] C. Hulme, M. P. Cherrier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295–5299.
- [44] N. Sharma, Z. Li, U. K. Sharma, E. V. Van Der Eycken, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3884–3887.
- [45] L. A. Polindara-García, D. Montesinos-Miguel, A. Vazquez, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9065–9071.
- [46] A. Ben Abdesslem, R. Abderrahim, A. Agrebie, A. Dos Santos, L. El Kaim, A. Komesky, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1116–1119.
- [47] L. A. Polindara-García, L. D. Miranda, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5408–5411.
- [48] V. Dhand, J. A. Draper, J. Moore, R. Britton, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1914–1917.
- [49] C. Caupène, L. Ricard, T. Brigaud, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 209–212.
- [50] B. G. Davis, M. A. T. Maughan, T. M. Chapman, R. Villard, S. Courtney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 103–106.
- [51] C. Thomas, R. Pellicciari, M. Pruzanski, J. Auwerx, K. Schoonjans, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 678–693.
- [52] C. M. Taylor, R. Hardré, P. J. B. Edwards, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1306–1315.
- [53] CCDC 1841885 (for **16p**), 1841886 (for **18a**), 1841887 (for **18b**), 1841888 (for **18f**), 1841889 (for **18g**), 1841890 (for **17o**), and 1841891 (for **18p**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre.
- [54] C. Bengtsson, A. Wetzels, J. Bergman, J. Brånalt, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 708–714.

Received: May 16, 2018

10. Procedimiento experimental

10.1. Metodología general

El progreso de la reacción se monitoreo mediante TLC pre-recubierta con gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G / UV) reveladas con luz ultravioleta usando una lampara de 254 nm, o con ácido fosfomolibdico y vainillina. La purificación se realizó por medio de una CC usando gel de sílice Macherey-Nagel 60 (malla 230-400). Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un espectrómetro Jeol Eclipse (300 MHz) y Bruker Avance III (400 MHz), usando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las reacciones asistidas por microondas se realizaron usando una unidad CEM Discover Synthesis™ (CEM corp., Matthews, NC) con sistema mono-modal de vaso abierto. Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un instrumento Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en un instrumento JEOL SX-102A (DART⁺), JEOL GCmate (EI⁺, 70 eV, referencia interna: PFK) y Agilent G1969A ESI-TOF. Los espectros de IR se midieron en un espectrómetro Bruker Tensor 27 FT-IR con ATR usando métodos de disolución y de pastilla (KBr). Los datos de cristalografía de rayos X se adquirieron en un difractor Bruker Smart APEX II CCD con irradiación de Mo K α monocromática de grafito.

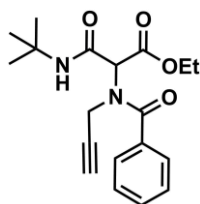
10.2. Metodologías

10.2.1. Procedimiento general A: Síntesis de Aductos de Ugi 157a-r.

Una disolución de propargilamina **120** (1.0 eq.), glioxalato de etilo (50% en tolueno) **155** (1.25 eq.), ácido carboxílico (1.0 eq.), isonitrilo (1.0 eq.) y tricloruro de indio (2 mol%) en TFE (0.33 M), se calentó en un vial bajo irradiación por microondas (100 W) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de una columna de cromatografía Flash.

10.2.1.1. Datos espectroscópicos

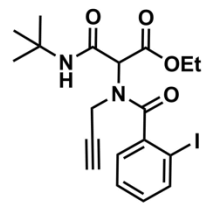
3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (157a). Usando el procedimiento general A, se obtuvo un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 55% (1.80



mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), R_f 0.50 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 4.29-4.15 (m, 4H), 2.30 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 169.8, 168.3, 132.8, 130.6, 129.9, 128.6, 128.2, 127.2, 78.3, 73.7, 62.2, 51.7, 40.9, 28.5, 14.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3302, 2972, 2933, 1723, 1682,

1632, 1544, 1449, 1221, 1182, 1028, 700. **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₁₉H₂₅N₂O₄: [M+1] 345.18161, encontrado 345.18143.

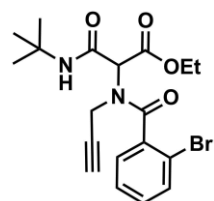
3-(*t*-Butilamino)-2-(2-yodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (157b).



Usando el procedimiento general A, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 72% (0.74 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), mp: 92-94 °C, *R_f* 0.4 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.29 (m, 3H), 7.16-7.06 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2, 6.3 Hz, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0, 167.4, 164.1, 140.3, 139.6, 131.1, 128.4, 127.8, 92.3, 74.1, 73.9, 63.3, 62.3, 51.8, 40.4, 28.7,

14.3. **IR** ν (cm⁻¹): 3299, 3215, 2966, 2923, 2116, 1740, 1678, 1619, 1219, 1029, 766, 585. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₁₉H₂₄I₂N₂O₄: [M+1] 471.07861, encontrado 471.07807.

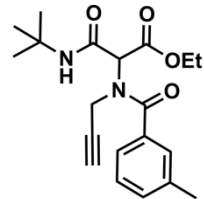
2-(2-Bromo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (157c).



Usando el procedimiento general A, se obtuvo un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 86% (1.51 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), mp: 100-102 °C, *R_f* 0.25 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (dt, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 1H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.27-4.08 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.6, 167.3, 163.9, 136.2, 133.0, 131.01, 128.1, 127.6, 119.3, 74.1, 73.8, 62.9, 62.2, 51.7, 39.9,

28.5, 14.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3295, 3216, 2975, 1742, 1677, 1623, 1444, 1219, 1029, 765, 737. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₁₉H₂₄BrN₂O₄: [M+1] 423.09243, encontrado 423.09194.

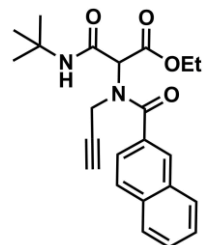
3-(*t*-Butilamino)-2-(3-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (157d).



Usando el procedimiento general A, se obtuvo un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 70% (1.50 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), mp: 69-71 °C, *R_f* 0.5 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.58 (s, 1H), 7.34-7.17 (m, 4H), 4.81 (s, 1H), 4.25-4.14 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.2, 168.5, 164.0, 138.6, 134.2, 131.4, 128.5,

127.9, 124.2, 78.4, 73.6, 62.3, 51.7, 41.2, 28.7, 21.4, 14.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3309, 2969, 2924, 1746, 1725, 1638, 1631, 1545, 1449, 1185, 1030, 747. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₀H₂₇N₂O₄: [M+1] 359.19564, encontrado 359.19708.

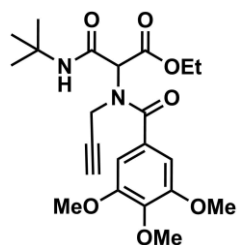
3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)-2-naftamido)propanoato de etilo (157e).



Usando el procedimiento general A, se obtuvo un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 37% (0.77 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), mp: 120-122 °C, *R_f* 0.30 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (br s, 1H), 7.95-7.83 (m, 3H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.44-4.21 (m, 4H), 2.45 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.1, 168.6, 163.9, 134.2, 132.7, 128.7, 127.9, 127.6, 126.9, 124.2, 78.4, 73.8, 62.4, 51.8, 41.3, 28.7, 14.1.

IR ν (cm⁻¹): 3304, 2971, 1744, 1726, 1682, 1630, 1543, 1223, 1185, 1028, 733, 477. HRMS (DART⁺, M⁺) calculado para C₂₃H₂₇N₂O₄: [M+1] 395.19851, encontrado 395.19708.

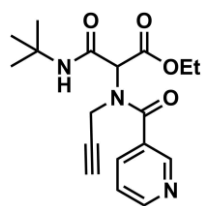
3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(3,4,5-trimetoxi-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (15f). Usando el procedimiento general A, se obtuvo un aceite naranja con un rendimiento de



69% (1.53 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), R_f 0.20 (30% AcOEt-Hexano). RMN ¹H (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.63 (br s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.72 (br s, 1H), 4.33-4.16 (m, 4H), 3.87-3.81 (m, 9H), 2.35 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.32-1.23 (m, 3H). RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.6, 169.9, 169.6, 168.5, 166.0, 163.6, 153.3, 140.0, 131.1, 129.1, 127.8, 104.9, 104.2, 78.9, 73.6, 62.3, 60.9, 56.3, 51.7, 41.4, 28.6, 14.0. IR ν (cm⁻¹): 3343, 3263, 2968, 2843, 1743, 1683, 1642, 1413, 1229, 1126, 1030, 1004.

HRMS (DART⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₃₁N₂O₇: [M+1] 435.21377, encontrado 435.21313.

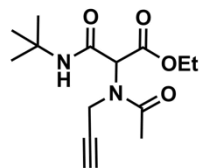
3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)nicotinamido)propanoato de etilo (157g). Usando



el procedimiento general A, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento de 59% (1.54 mmol) después de la purificación por CC (70% AcOEt-Hexano), R_f 0.30 (70% AcOEt-Hexano). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.28-4.18 (m, 4H), 2.32 (s, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 168.3, 163.2,

151.6, 148.1, 135.1, 130.5, 123.5, 77.9, 77.2, 74.1, 62.4, 61.8, 51.8, 40.9, 28.6, 14.0. IR ν (cm⁻¹): 3302, 3177, 2922, 1739, 1651, 1559, 1454, 1247, 1029, 715, 570. HRMS (DART⁺, M⁺) calculado para C₁₈H₂₄N₃O₄: [M+1] 346.17421, encontrado 346.17668.

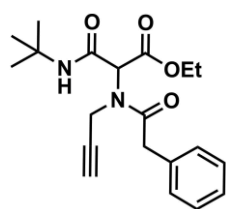
3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)propanoato de etilo (157h). Usando el



procedimiento general A, se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento de 52% (1.50 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), mp: 115-117 °C, R_f 0.15 (30% AcOEt-Hexano). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.71 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.36-4.17 (m, 4H), 2.31 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

172.0, 168.2, 164.1, 79.1, 73.0, 62.2, 61.5, 52.0, 38.3, 28.6, 21.6, 14.1. IR ν (cm⁻¹): 3301, 3223, 2976, 2925, 1733, 1643, 1558, 1418, 1300, 1179, 1030, 591, 537. HRMS (DART⁺, M⁺) calculado para C₁₄H₂₃N₂O₄: [M+1] 283.16626, encontrado 283.16578.

3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(2-fenil-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)propanoato de etilo (157i).



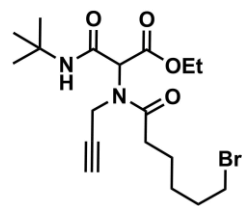
Usando el procedimiento general A, se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento de 60% (1.58 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), mp: 78-80 °C, R_f 0.33 (20% AcOEt-Hexano). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 6.86 (br s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.31 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.27-4.17 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.37 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): 172.2, 168.1, 164.1, 134.0, 129.0, 128.8, 127.2, 78.9, 73.4, 62.1, 62.0, 51.9, 40.5, 38.1, 28.6, 14.0. IR ν (cm⁻¹): 3327, 2973, 2932, 1743, 1638, 1630, 1551, 1452, 1317, 1185, 1025,

730, 537. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₀H₂₇N₂O₄: [M+1] 359.19897, encontrado 359.19708.

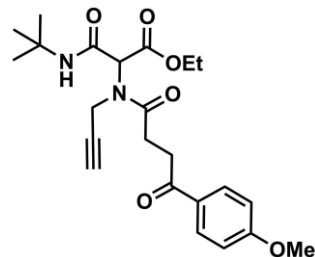
2-(6-Bromo-*N*-(prop-2-in-1-il)hexanamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (15j).

Usando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento de 55% (1.62 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f* 0.30 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.89 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.28 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.1, 168.3, 164.2, 79.0, 73.1, 62.1, 61.8, 51.9, 37.9, 33.7, 32.9, 32.6, 28.6, 27.8, 24.0, 14.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3341, 3244, 2962, 2939, 1742, 1643, 1552, 1450, 1218, 1185, 1027, 692. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₁₈H₃₀BrN₂O₄: [M+1] 417.13905, encontrado 417.13889.



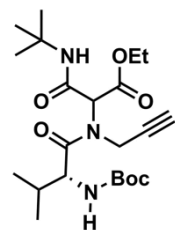
3-(*t*-Butilamino)-2-(4-(4-metoxifenil)-4-oxo-*N*-(prop-2-in-1-il)butanamido)-3-oxopropanoato de etilo (157k).

Usando el procedimiento general A, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 51% (1.51 mmol) después de la purificación por CC (40% AcOEt-Hexano), mp: 144-145 °C, *R_f* 0.50 (40% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.42 (dd, *J* = 5.4, 2.5 Hz, 2H), 4.20 (qd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.43-3.25 (m, 2H), 3.01 (ddd, *J* = 16.7, 7.4, 5.8 Hz, 1H), 2.84 (dt, *J* = 16.7, 6.2 Hz, 1H), 2.34 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197.2, 173.7, 168.0, 164.3, 163.7, 130.4, 129.7, 113.8, 79.0, 73.2, 62.0, 62.0, 55.5, 51.9, 37.7, 33.6, 28.6, 27.5, 14.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3310, 3275, 2962, 1730, 1641, 1552, 1363, 1255, 1171, 1025, 832, 580. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₃₁N₂O₆: [M+1] 431.21814, encontrado 431.21821.

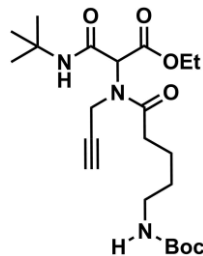


2-((*S*)-2-((*t*-Butoxicarbonil)amino)-3-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)butanamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (157l).

Usando el procedimiento general A, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento de 56% (1.55 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f* 0.35 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34-7.07 (m, 1H), 5.60-4.82 (m, 3H), 4.89-3.84 (m, 7 H), 2.33 (s, 1H), 2.25-1.86 (m, 2H), 1.51-1.11 (m, 33H), 1.05-0.71 (m, 10H). *dr* = 1.00: 0.50. **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.6, 173.3, 172.9, 168.4, 167.9, 167.5, 163.8, 163.6, 163.4, 156.6, 155.7, 80.5, 79.8, 79.7, 79.7, 78.1, 78.0, 74.0, 70.6, 64.5, 62.8, 62.1, 62.0, 61.7, 56.1, 55.5, 55.3, 52.2, 51.6, 38.8, 38.4, 35.0, 31.3, 30.7, 28.5, 28.3, 28.2, 19.7, 19.3, 19.1, 17.4, 17.1, 14.1, 13.9. **IR** ν (cm⁻¹): 3274, 3217, 2930, 1757, 1676, 1622, 1553, 1443, 1410, 1323, 1180, 701. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₃₈N₃O₆: [M+1] 440.27769, encontrado 440.27606.

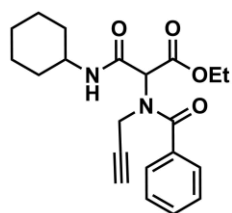


2-(4-((*t*-Butoxicarbonil)amino)-*N*-(prop-2-in-1-il)butanamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (157m).



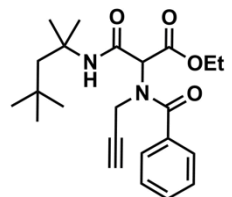
Usando el procedimiento general A, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 53% (1.54 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), mp: 80-82 °C, R_f 0.50 (40% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.88 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.11 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.8, 168.3, 164.0, 156.1, 79.2, 78.9, 73.2, 62.2, 61.8, 51.9, 40.0, 37.9, 30.3, 28.6, 28.5, 25.2, 14.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3333, 2974, 2933, 1745, 1675, 1521, 1452, 1365, 1167, 1028, 629. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6$: [M+1] 426.26060, encontrado 426.26041.

3-(Ciclohexilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (157n).



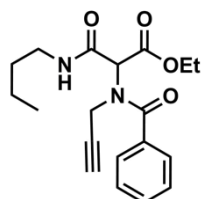
Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 55% (1.53 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), mp: 106-108 °C, R_f 0.35 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 4.31-4.20 (m, 4H), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.43-1.15 (m, 8H). **RMN ^{13}C** (175 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.1, 168.2, 164.1, 134.3, 130.7, 128.7, 127.3, 78.2, 73.7, 62.3, 61.9, 48.6, 41.2, 32.7, 32.5, 25.6, 24.6, 24.6, 14.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3277, 2965, 2933, 1661, 1623, 1557, 1490, 1449, 1398, 1258, 1050, 734, 705. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1] 371.19762, encontrado 371.19708.

3-Oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)-3-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)propanoato de etilo (157o).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 81% (1.51 mmol) después de la purificación por CC (10% AcOEt-Hexano), mp: 88-90 °C, R_f 0.30 (10% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (br s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.88-1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (175 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 168.3, 163.4, 134.3, 130.6, 128.6, 127.2, 78.2, 73.7, 62.8, 62.2, 55.6, 51.9, 41.2, 31.6, 31.5, 29.0, 28.9, 14.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3349, 3307, 2959, 1725, 1677, 1644, 1644, 1455, 1425, 1455, 1248. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1] 401.24415, encontrado 401.24403.

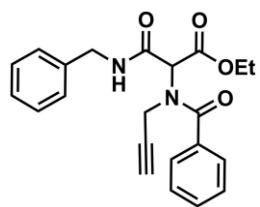
3-(Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (157p).



Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 56% (1.58 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), mp: 50-53 °C, R_f 0.30 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.63-7.29 (m, 4H), 4.94 (s, 1H), 4.29-4.11 (m, 2H) 3.31-3.17 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 167.9, 164.9, 134.1, 130.6, 128.5, 127.1, 78.2, 73.5, 62.1, 61.6, 40.8, 39.5, 31.1, 20.0, 13.8, 13.6. **IR** ν

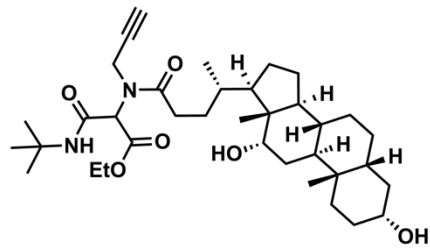
(cm^{-1}): 3365, 3307, 2963, 2935, 1727, 1674, 1645, 1541, 1454, 1327, 1285, 127, 1028. **HRMS** (**DART**⁺, **M**⁺) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 345.18092, encontrado 345.18143.

3-(Bencilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (157q). Usando el



procedimiento general A, se obtuvo un aceite naranja con un rendimiento de 73% (1.53 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), R_f 0.25 (30% AcOEt-Hexano). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.35 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.32-7.15 (m, 5H), 5.07 (s, 1H), 4.56-4.36 (m, 2H), 4.31-4.14 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 1.21 (td, $J = 7.1$, 2.9 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 167.6, 165.0, 137.6, 133.8, 130.5, 128.4, 128.3, 127.3, 127.1, 127.0, 78.1, 73.6, 62.1, 61.5, 43.5, 40.6, 13.7. **IR** ν (cm^{-1}): 3358, 3307, 1728, 1678, 1645, 1533, 1454, 1424, 1029. **HRMS** (**DART**⁺, **M**⁺) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 379.16418, encontrado 379.16578.

3-(*t*-Butilamino)-2-((*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)pentanamido)-3-oxopropanoato de etilo (157r). Usando el procedimiento general A, se obtuvo un sólido amarillo



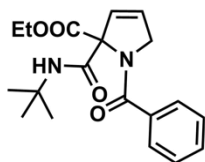
con un rendimiento de 42% (1.51 mmol) después de la purificación por CC (60% AcOEt-Hexano), mp: 78-80°C, R_f 0.50 (70% AcOEt-Hexano). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.97-6.90 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.73-2.35 (m, 4H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 7H), 1.64-1.16 (m, 27H), 1.13-0.89 (m, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). $d_r = 1.00: 1.00$. **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.9, 168.3, 164.2, 79.2, 73.0, 73.0, 71.6, 62.4, 62.0, 61.6, 53.5, 51.7, 48.1, 47.2, 46.5, 42.1, 37.7, 36.4, 36.0, 35.4, 35.3, 34.1, 33.6, 30.8, 30.4, 30.2, 28.7, 28.5, 27.6, 27.2, 26.2, 23.8, 23.2, 17.5, 14.0, 12.8. **IR** ν (cm^{-1}): 3419, 3310, 2936, 2866, 1744, 1677, 1647, 1549, 1521, 1452, 1219, 1040, 757. **HRMS** (**DART**⁺, **M**⁺) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}+1]$ 615.43723, encontrado 615.43731.

10.2.2. Procedimiento general B: Síntesis de las 3-pirrolinas 158a-r.

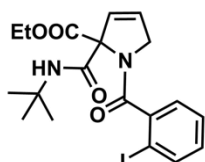
Una disolución del correspondiente aducto de Ugi **157a-r** (1.0 eq.) en THF anhidro (0.1 M) se le adicionó Cs_2CO_3 (2.0 eq.) en una sola porción. La mezcla resultante se calentó bajo irradiación por microondas en un vial a 50 °C (100 W) durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por CC.

10.2.2.1. Datos espectroscópicos

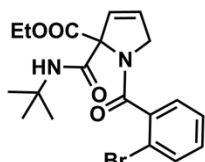
1-Benzoil-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158a). Usando el procedimiento general B, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento de 70% (0.17 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), R_f 0.35 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.19 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.3, 2.5$ Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 6.00 (dt, $J = 6.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.87 (dt, $J = 6.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.46 (dt, $J = 15.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.35-4.15 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.5, 169.5, 166.2, 135.9, 130.3, 129.0, 128.6, 127.9, 126.6, 79.7, 62.4, 57.5, 51.5, 28.7, 14.2. **IR** ν (cm^{-1}): 3344, 2968, 2930, 1721, 1679, 1640, 1538, 1397, 1258, 1223, 1060, 1037, 699. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1] 345.18143, encontrado 345.18143.



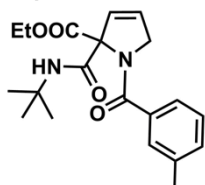
2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(2-yodobenzoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158b). Usando el procedimiento general B, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 90% (0.14 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), mp: 91-95 °C, R_f 0.30 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.25 (s, 1H), 7.82 (ddd, $J = 8.1, 1.1, 0.4$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.98-5.93 (m, 2H), 4.36-4.23 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (175 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.0, 168.3, 166.2, 142.1, 139.4, 130.9, 128.7, 128.2, 127.8, 127.1, 91.1, 79.8, 62.6, 57.1, 51.6, 28.7, 14.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3309, 3071, 2956, 2924, 1740, 1721, 1678, 1644, 1542, 1406, 1255, 1039, 767. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{IN}_2\text{O}_4$: [M+1] 471.07759, encontrado 471.07807.



1-(2-Bromobenzoil)-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158c). Usando el procedimiento general B, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 84% (0.21 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), mp: 95-97 °C, R_f 0.30 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.27 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 2.1$ Hz, 1H), 5.99-5.93 (m, 2H), 4.29 (qd, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.4, 166.0, 137.9, 133.0, 130.9, 128.1, 128.0, 127.5, 118.4, 79.5, 62.5, 56.6, 51.5, 28.6, 14.2. **IR** ν (cm^{-1}): 3282, 2965, 2924, 1739, 1669, 1637, 1549, 1409, 1229, 1026, 746. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_4$: [M+1] 423.09207, encontrado 423.09194.

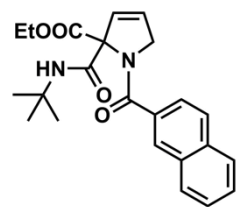


2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(3-metilbenzoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158d). Usando el procedimiento general B, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento de 88% (0.21 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f 0.35 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.14 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.18 (dddd, $J = 5.1, 4.5, 3.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.93 (dt, $J = 6.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.82 (dt, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.39 (dt, $J = 15.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.25-4.14 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 169.4, 166.3, 138.5, 135.9, 131.0, 128.9, 128.4, 127.9, 127.2, 123.5, 79.6, 62.3, 57.5, 51.4, 28.6, 21.4, 14.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3344, 2967, 2926, 2871, 1722,



1680, 1642, 1539, 1329, 1225, 1060, 1037, 747. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₀H₂₇N₂O₄: [M+1] 359.19659, encontrado 359.19708.

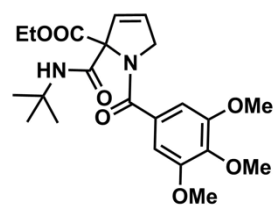
2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(2-Naftoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158e). Usando el



procedimiento general B, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento de 83% (0.14 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), *R_f* 0.40 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.25 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 6.01 (dt, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 5.91 (dt, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 4.55 (dt, *J* = 15.0, 2.2 Hz, 1H), 4.38-4.23 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.5, 169.6, 166.2, 134.0, 133.2, 132.7, 129.0, 128.6, 127.9, 127.4, 126.9, 126.6, 123.7, 79.8, 62.5, 57.5, 51.5, 28.7, 14.2. **IR** ν (cm⁻¹): 3345, 2966, 2925, 1721, 1679, 1642, 1538, 1406, 1403, 1224, 1260, 1224, 758, 479. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₇N₂O₄: [M+1] 395.19666, encontrado 395.19708.

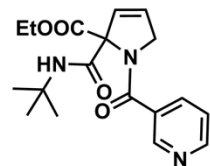
2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158f).



Usando el procedimiento general B, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 73% (0.21 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt-Hexano), mp: 131-133 °C, *R_f* 0.30 (50% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.38 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.23 (dt, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (dt, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 4.74 (dt, *J* = 15.0, 2.2 Hz, 1H), 4.56-4.40 (m, 3H), 4.07 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz,

3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.9, 169.5, 165.9, 153.3, 139.8, 131.0, 129.0, 127.8, 104.2, 79.6, 62.3, 60.9, 57.5, 56.4, 51.4, 29.7, 28.6, 14.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3292, 2962, 2920, 1733, 1674, 1587, 1541, 1404, 1233, 1126, 1006, 757. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₃₁N₂O₇: [M+1] 435.21413, encontrado 435.21313.

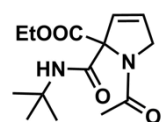
2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-nicotinoil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158g). Usando el



procedimiento general B, se obtuvo un sólido rojo pálido con un rendimiento de 74% (0.90 mmol) después de la purificación por CC (AcOEt), mp: 79-81 °C, *R_f* 0.45 (70% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.68 (dd, *J* = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 8.22-8.09 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 6.02 (dt, *J* = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 5.85-5.77 (m, 1H), 4.54-4.41 (m, 1H),

4.34-4.15 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 9H), 1.30-1.16 (m, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.6, 167.4, 165.3, 151.1, 147.5, 134.8, 131.8, 129.3, 127.8, 123.5, 79.4, 62.6, 57.0, 51.6, 28.6, 14.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3421, 3305, 2980, 2931, 1730, 1681, 1646, 1541, 1367, 1041. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₁₈H₂₄N₃O₄: [M+1] 346.17733, encontrado 346.17668.

1-Acetil-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158h). Usando el

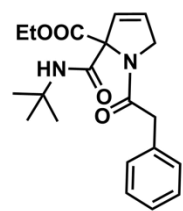


procedimiento general B, se obtuvo un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 81% (0.29 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt-Hexano), *R_f* 0.25 (50% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 6.03 (dt, *J* = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dt, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.25-4.12

(m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.1, 169.6, 166.3, 128.5, 79.2, 62.4, 55.9, 51.4, 28.6, 22.4, 14.0. **IR** ν (cm⁻¹): 3346, 2970, 2929,

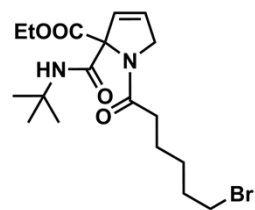
1725, 1678, 1655, 1538, 1411, 1364, 1223, 1037. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₁₄H₂₃N₂O₄: [M+1] 283.16644, encontrado 283.16578.

2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(2-fenilacetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158i). Usando el



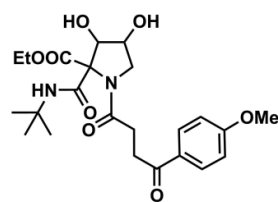
procedimiento general B, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 66% (0.94 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), mp: 144-145 °C, *R_f* 0.50 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.03 (dt, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.17 (qd, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3, 169.5, 166.2, 134.0, 129.0, 128.7, 128.6, 128.3, 127.1, 79.3, 62.4, 55.3, 51.4, 41.9, 28.6, 13.9. **IR** ν (cm⁻¹): 3370, 2962, 2922, 1728, 1684, 1644, 1551, 1453, 1415, 1241, 1209, 698. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₀H₂₇N₂O₄: [M+1] 359.19651, encontrado 359.19708.

1-(6-Bromohexanoil)-2-(*t*-butylcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158j). Usando



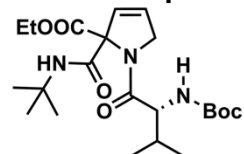
el procedimiento general B, se obtuvo un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 60% (0.20 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), *R_f* 0.40 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.57 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.46-1.33 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.15-1.07 (m, 3H). **RMN ¹³C** (175 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.8, 169.4, 166.0, 128.5, 128.0, 78.8, 62.0, 54.8, 51.0, 33.7, 33.4, 32.3, 28.3, 27.5, 23.4, 13.8. **IR** ν (cm⁻¹): 3348, 2964, 2932, 1729, 1690, 1534, 1265, 1226, 1041, 833. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₁₈H₃₀BrN₂O₄: [M+1] 417.13920, encontrado 417.13889.

2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158k). Usando el procedimiento general B, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de



70% (0.20 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt-Hexano), mp: 107-109 °C, *R_f* 0.15 (50% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.07 (dt, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 5.86 (dt, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 4.61-4.48 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (td, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.9, 171.5, 169.6, 166.3, 163.6, 130.3, 129.8, 128.6, 128.4, 113.8, 79.2, 62.3, 55.5, 55.1, 51.3, 33.0, 28.6, 28.4, 13.9. **IR** ν (cm⁻¹): 3351, 2963, 2919, 2852, 1709, 1682, 1599, 1536, 1436, 1242, 1173, 1033, 843. **HRMS (DART⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₃₁N₂O₆: [M+1] 431.21893, encontrado 431.21821.

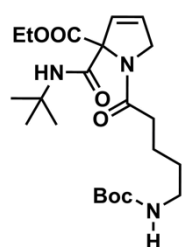
1-((*S*)-2-((*t*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-(*t*-butylcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158l). Usando el procedimiento general B, se obtuvo un aceite amarillo pálido



con un rendimiento de 82% (0.17 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), *R_f* 0.40 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15-8.00 (m, 1H), 6.07-6.00 (m, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, 2H), 4.47 (dt, *J* = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 4.28-

4.04 (m, 3H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 9H), 1.30 (s, 9H), 1.24-1.15 (m, 3H), 1.03-0.97 (m, 3H), 0.96-0.90 (m, 3H). $dr = 1.00:0.53$. **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.7, 169.6, 169.3, 165.8, 155.8, 129.0, 128.4, 128.2, 127.7, 79.8, 79.6, 79.4, 78.9, 62.5, 62.2, 57.0, 56.8, 55.0, 54.9, 51.4, 31.3, 30.9, 28.6, 28.6, 28.4, 28.4, 19.7, 19.3, 17.6, 17.5, 14.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3343, 2969, 1718, 1658, 1652, 1536, 1430, 1248, 1229, 1169, 1042. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$: [M+1] 440.27572, encontrado 440.27606.

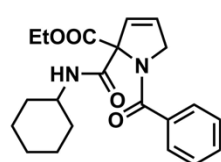
1-(4-((*t*-Butoxicarbonil)amino)butanoil)-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1H-pirrol (158m). Usando el procedimiento general B, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento



de 79% (0.14 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt-Hexano), mp: 98-100 °C, R_f 0.30 (50% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.19 (s, 1H), 6.03 (dt, $J = 6.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.79 (dt, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.37 (td, $J = 7.1, 4.3$ Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.8, 169.8, 166.1, 156.2, 128.8, 128.3, 79.1, 62.3, 55.0, 51.4, 40.0, 31.5, 29.8, 28.6, 28.5, 24.7, 14.0. **IR** ν (cm^{-1}):

3355, 3291, 2971, 2924, 2856, 1750, 1692, 1656, 1522, 1217, 1166, 1060, 1000, 822, 709, 578. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4$: [M+1] 426.25913, encontrado 426.26041.

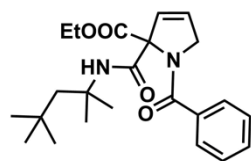
1-Benzoil-2-carboxietil-2-(ciclohexilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol (158n). Usando el



procedimiento general B, se obtuvo un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 74% (0.23 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), R_f 0.35 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 5.99 (dt, $J = 6.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.88 (dt, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.43 (dt, $J = 15.0, 2.1$ Hz,

1H), 4.32-4.17 (m, 3H), 3.80 (dddd, $J = 13.2, 9.4, 7.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.41-1.15 (m, 8H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.5, 169.3, 166.3, 135.9, 130.3, 128.9, 128.6, 127.8, 126.5, 79.1, 62.4, 57.4, 48.5, 32.5, 32.4, 29.7, 25.7, 24.5, 14.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3352, 2935, 1723, 1665, 1642, 1537, 1412, 1032. **HRMS (DART $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1] 371.19677, encontrado 371.19708.

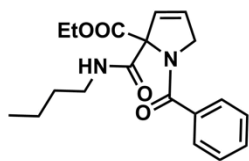
1-Benzoil-2-carboxietil-2-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)carbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol (158o).



Usando el procedimiento general B, se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento de 81% (0.22 mmol) después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f 0.25 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.14 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 5.96 (dt, $J = 6.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.88 (dt, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.39 (dt, $J = 15.0, 2.1$ Hz, 2H),

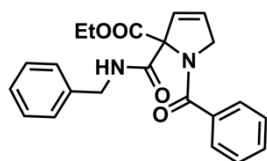
4.32-4.16 (m, 3H), 1.93 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.6, 169.2, 165.7, 136.0, 130.3, 128.6, 128.6, 128.0, 126.5, 79.8, 62.3, 57.5, 55.3, 51.4, 31.7, 31.5, 29.2, 28.9, 14.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3346, 2952, 2871, 1742, 1723, 1681, 1642, 1544, 1446, 1402, 1227, 1056, 701. **HRMS (ESI-TOF $^+$, M $^+$)** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1] 401.24332, encontrado 401.24348.

1-Benzoil-2-(butilcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1H-pirrol (158p). Usando el



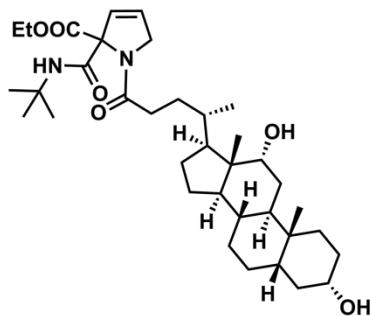
procedimiento general B, se obtuvo un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 85% (0.72 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), R_f 0.40 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17-8.10 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 5.92 (dt, $J = 6.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.78 (dt, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.34 (dt, $J = 15.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.25-4.06 (m, 3H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 1.44 (dtd, $J = 8.7, 7.3, 6.0$ Hz, 2H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.1, 169.1, 167.0, 135.5, 130.1, 128.9, 128.3, 127.3, 126.3, 78.8, 62.1, 57.0, 39.3, 31.1, 19.8, 13.8, 13.5. **IR ν** (cm^{-1}): 3360, 2959, 2933, 1723, 1678, 1642, 1538, 1403, 1248, 1050, 701. **HRMS (ESI-TOF $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 345.18127, encontrado 345.18088.

1-Benzoil-2-(bencilcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1H-pirrol (158q). Usando el



procedimiento general B, se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento de 53% (1.01 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-Hexano), mp: 91-93 °C, R_f 0.25 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.67-8.61 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.01 (dt, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.91 (dt, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 15.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 3H), 4.34-4.14 (m, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.2, 169.0, 167.2, 138.1, 135.5, 130.2, 129.2, 128.4, 127.2, 127.0, 126.3, 78.9, 62.2, 57.0, 43.5, 13.9. **IR ν** (cm^{-1}): 3356, 1723, 1679, 1641, 1534, 1407, 1250, 1064, 1028, 700. **HRMS (ESI-TOF $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 379.16479, encontrado 379.16523.

2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-((*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158r). Usando el procedimiento general B, se obtuvo un sólido amarillo con



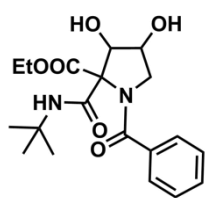
un rendimiento de 41% (0.63 mmol) después de la purificación por CC (AcOEt), mp: 116-118 °C, R_f 0.30 (AcOEt). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.27-8.20 (m, 1H), 6.06-6.00 (m, 1H), 5.84-5.77 (m, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.14 (qd, $J = 7.0, 0.8$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 2.45-2.02 (m, 2H), 1.90-1.66 (m, 8H), 1.63-1.32 (m, 13H), 1.30 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16-0.91 (m, 7H), 0.86 (s, 3H), 0.66-0.60 (m, 3H). $dr = 1.00: 0.69$. **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.0, 169.7, 166.5, 128.7, 128.3, 79.1, 79.1, 73.1, 73.0, 71.7, 62.2, 55.2, 51.3, 48.3, 48.3, 47.2, 47.1, 46.5, 42.1, 36.5, 36.1, 35.4, 35.3, 35.2, 34.2, 33.7, 31.3, 31.1, 30.4, 29.7, 28.8, 28.6, 27.6, 27.6, 27.2, 26.2, 23.8, 23.2, 17.6, 17.5, 14.0, 12.8. **IR ν** (cm^{-1}): 3432, 2931, 2864, 1722, 1674, 1642, 1546, 1542, 1261, 1226, 1042, 731. **HRMS (ESI-TOF $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}+1]$ 615.43708, encontrado 615.43676.

10.2.3. Procedimiento general C: Síntesis de las 3,4-dihidroxipirrolidinas 1,2-disustituidas 159a-r:160a-r.

A una disolución fría (0 °C) de la 3-pirrolina **159a-r** (1.0 eq.) en acetona/agua (1.5:1.0) (0.3 M) se le adicionó NMO (1.5 eq.), seguido de una disolución recién preparada de OsO₄ (4% mol, 0.3 M de acetona/agua). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 18 horas. La reacción se terminó con una disolución saturada de Na₂S₂O₅ (3 mL x mmol de S.M.), dejándose en agitación durante 2 horas adicionales. Posteriormente, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron con NaSO₄ anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el crudo se purificó por CC.

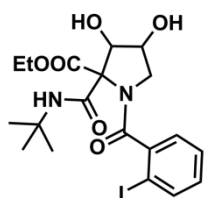
10.2.3.1. Datos espectroscópicos

1-Benzoil-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-3,4-dihidroxipirrolidina (159a:160a). Usando el



procedimiento general C, se obtuvo un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 80% (0.14 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt-Hexano), *R_f* 0.25 (50% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.66-8.68 (m, 1H), 7.62-7.45 (m, 5H), 4.37-4.09 (m, 4H), 3.83-3.37 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 9H), 1.32-1.26 (m, 3H). *dr* = 1.00: 1.08. **RMN ¹³C** (175 MHz, CD₃OD) δ 173.04, 173.00, 172.02, 171.79, 170.59, 170.57, 167.57, 167.50, 166.03, 165.95, 136.85, 136.37, 131.71, 131.70, 129.66, 129.61, 128.00, 127.89, 82.41, 78.76, 77.88, 77.86, 74.10, 74.09, 73.53, 70.93, 63.49, 63.48, 63.35, 63.34, 55.12, 53.91, 52.65, 52.55, 52.52, 52.41, 28.98, 28.96, 28.77, 28.75, 14.31, 14.30. **IR** ν (cm⁻¹): 3341, 2968, 2929, 1721, 1621, 1547, 1411, 1266, 1223, 1104, 1068, 1036, 700, 570. **HRMS (EI⁺, M⁺)** calculado para C₁₉H₂₆N₂O₆: [M⁺] 378.1791, encontrado 378.1779.

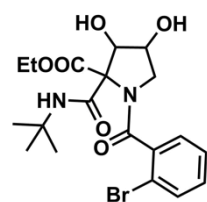
2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(2-yodobenzoil)-3,4-dihidroxipirrolidina (159b:160b).



Usando el procedimiento general C, se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento de 78% (0.10 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-CH₂Cl₂), mp: 145-147 °C, *R_f* 0.50 (30% AcOEt-CH₂Cl₂). **RMN ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.55 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.9, 3.3 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 22.9, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.42-4.14 (m, 4H), 3.60-3.18 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 9H), 1.38-1.32 (m, 3H). *dr* = 63: 37. **RMN ¹³C** (100 MHz, CD₃OD) δ 172.6, 171.2, 165.7, 142.7, 140.9, 132.2, 129.6, 128.8, 91.5, 82.9, 73.6, 73.4, 63.4, 53.0, 52.6, 29.0, 14.6. **IR** ν (cm⁻¹): 3338, 2968, 1721, 1651, 1627, 1549, 1409, 1365, 1221, 1103, 1037, 1015, 771. **HRMS (EI⁺, M⁺)** calculado para C₁₉H₂₅I N₂O₆: [M⁺-OC₂H₅] 459.0417, encontrado 459.0424.

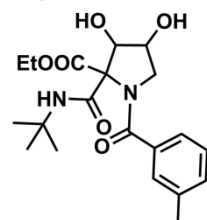
1-(2-Bromobenzoil)-2-(*t*-butylcarbamoil)-2-carboxietil-3,4-dihidroxi-pirrolidina (159c:160c).

Usando el procedimiento general C, se obtuvo un sólido café pálido con un rendimiento de 87% (0.22 mmol) después de la purificación por CC (40% AcOEt-Hexano), mp: 62-64 °C, R_f 0.50 (60% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.54 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.41-4.15 (m, 4H), 3.64-3.20 (m, 2H), 1.39 (m, 9H), 1.41-1.38 (m, 3H). $dr = 65 : 35$. **RMN ^{13}C** (175 MHz, CD_3OD) δ (ppm): δ 172.6, 171.2, 169.9, 167.2, 167.1, 165.7, 165.6, 143.1, 142.7, 140.9, 140.8, 139.0, 138.5, 134.2, 134.2, 132.4, 132.4, 132.2, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 129.1, 119.5, 119.4, 82.8, 73.6, 73.4, 70.8, 63.5, 63.4, 54.3, 52.7, 52.6, 52.4, 29.0, 29.0, 28.8, 28.8, 14.5, 14.5. **IR** ν (cm^{-1}): 3339, 2965, 2922, 1721, 1653, 1628, 1548, 1411, 1365, 1222, 1105, 1026, 770, 572. **HRMS (ESI-TOF $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_6$: $[\text{M}+1]$ 457.09684, encontrado 457.09684.



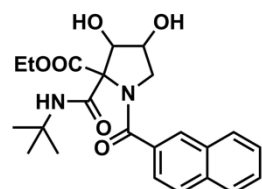
2-(*t*-Butylcarbamoil)-2-carboxietil-1-(3-metilbenzoil)-3,4-dihidroxi-pirrolidina (159d:16d).

Usando el procedimiento general C, se obtuvo un sólido naranja pálido con un rendimiento de 54% (0.26 mmol) después de la purificación por CC (60% AcOEt-Hexano), mp: 64-66 °C, R_f 0.50 (60% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.64-8.57 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 4H), 4.38-4.06 (m, 4H), 3.81-3.37 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.41-1.39 (m, 9H), 1.32-1.27 (m, 3H). $dr = 62 : 38$. **RMN ^{13}C** (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 173.0, 171.9, 170.6, 167.5, 166.0, 139.7, 139.7, 136.8, 136.3, 132.3, 129.5, 129.5, 128.4, 128.3, 125.0, 124.8, 82.4, 78.7, 77.8, 74.0, 73.5, 70.9, 63.5, 63.3, 55.1, 53.9, 52.6, 52.5, 29.0, 28.8, 21.4, 14.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3340, 2969, 2926, 1721, 1622, 1548, 1427, 1394, 1223, 1097, 1037, 744. **HRMS (EI $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5]$ 347.1607, encontrado 347.1620.



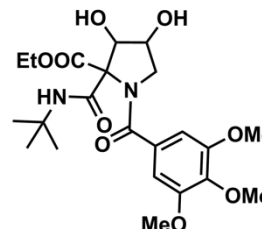
2-(*t*-Butylcarbamoil)-2-carboxietil-1-(2-naftoil)-3,4-dihidroxi-pirrolidina (159e:160e).

Usando el procedimiento general C, se obtuvo un aceite café con un rendimiento de 85% (0.10 mmol) después de la purificación por CC (60% AcOEt-Hexano), R_f 0.30 (60% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.67-8.60 (m, 1H), 8.13-7.87 (m, 4H), 7.65-7.51 (m, 3H), 4.42-4.14 (m, 4H), 3.89-3.47 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 9H), 1.34-1.29 (m, 3H). $dr = 62 : 38$. **RMN ^{13}C** (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 173.1, 172.0, 171.8, 170.6, 167.6, 166.1, 135.6, 135.5, 134.0, 133.5, 129.6, 129.5, 129.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 128.0, 124.8, 124.7, 82.4, 78.8, 78.0, 74.2, 73.6, 71.0, 63.5, 63.4, 55.2, 54.8, 54.0, 52.7, 52.5, 29.0, 28.8, 14.4. **IR** ν (cm^{-1}): 3356, 2923, 2598, 2506, 2468, 1719, 1674, 1607, 1541, 1482, 1446, 1253, 1105, 821, 758, 563, 471. **HRMS (EI $^+$, M^+)** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}^+]$ 428.1947, encontrado 428.1940.



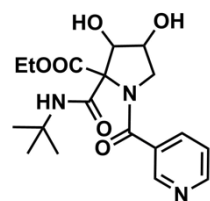
2-(*t*-Butylcarbamoil)-2-carboxietil-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3,4-dihidroxi-pirrolidina (159f:160f).

Usando el procedimiento general C, se obtuvo un sólido café con un rendimiento de 60% (0.20 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt), mp: 70-72 °C, R_f 0.40 (30% AcOEt- CH_2Cl_2). **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.35-4.11 (m, 4H), 3.92-3.38 (m, 11H), 1.41-1.38 (m, 9H), 1.34-1.30 (m, 3H). $dr = 62 : 38$. **RMN ^{13}C** (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 172.9, 171.6, 171.3, 170.5, 167.5, 165.9,



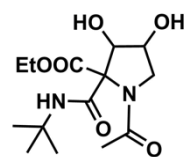
154.7, 154.6, 141.0, 132.1, 131.7, 105.6, 105.5, 82.4, 78.8, 77.8, 74.2, 73.5, 70.9, 63.5, 63.4, 61.1, 56.8, 55.2, 53.9, 52.7, 52.5, 29.0, 28.8, 14.4. **IR** ν (cm^{-1}): 3346, 2919, 2850, 1720, 1653, 1625, 1582, 1457, 1412, 1232, 1123, 762. **HRMS** (EI^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9$: [M^+] 468.2108, encontrado 468.2109.

2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-nicotinoil-3,4-dihidroxipirrolidina (159g:160g). Usando



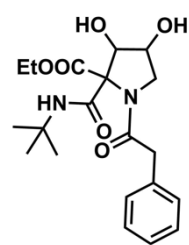
el procedimiento general C, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 41% (0.27 mmol) después de la purificación por CC (10% MeOH-AcOEt), mp: 191-192 °C, R_f 0.30 (10% MeOH-AcOEt). “**Nota:** Realizado con 8 mol % de OsO_4 por 48 h.” **RMN** ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.79-8.68 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 4.41-4.16 (m, 4H), 3.89-3.44 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 9H), 1.34-1.29 (m, 3H). $dr = 64 : 36$. **RMN** ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 172.7, 172.6, 170.3, 170.2, 169.1, 168.9, 168.8, 168.5, 167.2, 167.2, 165.7, 165.6, 152.3, 152.0, 148.8, 148.6, 148.5, 136.9, 136.8, 136.7, 133.3, 132.9, 125.2, 83.1, 82.4, 78.9, 78.0, 75.1, 74.4, 74.3, 73.5, 70.9, 63.6, 63.5, 63.3, 54.9, 54.6, 53.8, 52.7, 52.6, 52.5, 29.0, 28.9, 28.7, 28.7, 14.3. **IR** ν (cm^{-1}): 2922, 3332, 2433, 1722, 1643, 1553, 1428, 1404, 1221, 1102, 812, 715. **HRMS** (EI^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$: [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$] 334.1403, encontrado 334.1412.

1-Acetil-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-3,4-dihidroxipirrolidina (159h:160h). Usando el



procedimiento general C, se obtuvo un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 34% (0.35 mmol) después de la purificación por CC (AcOEt), R_f 0.30 (AcOEt). **RMN** ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4.44-4.16 (m, 3H), 4.12-3.84 (m, 2H), 3.68-3.33 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.39-1.37 (m, 9H), 1.30-1.25 (m, 3H). $dr = 71 : 29$. **RMN** ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 173.0, 172.6, 172.2, 172.2, 170.2, 168.0, 166.5, 82.7, 78.7, 73.7, 73.4, 71.0, 63.2, 63.1, 56.8, 53.6, 52.5, 52.3, 52.2, 28.9, 28.7, 22.1, 21.3, 14.2. **IR** ν (cm^{-1}): 3337, 2969, 2928, 1720, 1628, 1550, 1414, 1364, 1222, 1125, 1098, 1061, 1037, 553. **HRMS** (EI^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: [M^+] 316.1634, encontrado 316.1632.

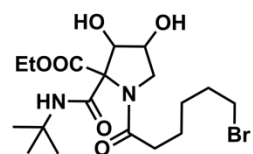
2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(2-fenilacetil)-3,4-dihidroxipirrolidina (159i:160i).



Usando el procedimiento general C, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 79% (0.32 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt- CH_2Cl_2), mp: 119-121 °C, R_f 0.30 (50% AcOEt- CH_2Cl_2). **RMN** ^1H (700 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.37-7.22 (m, 5H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 9H), 1.19-1.12 (m, 3H). $dr = 60 : 40$. **RMN** ^{13}C (175 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 173.0, 173.0, 172.7, 172.4, 170.4, 170.3, 167.9, 167.8, 166.5, 166.4, 135.5, 135.3, 130.3, 130.3, 129.6, 129.5, 127.9, 127.9, 82.5, 78.4, 77.5, 73.7, 73.5, 73.5, 71.0, 63.2, 63.1, 53.2, 52.5, 52.4, 52.4, 52.3, 52.0, 42.2, 41.6, 28.9, 28.9, 28.9, 28.7, 28.7, 28.7, 14.2, 14.1, 14.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3328, 2428, 1716, 1625, 1415, 1256, 1222, 1077, 719. **HRMS** (EI^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: [M^+] 392.1947, encontrado 392.1947.

1-(6-Bromohexanoil)-2-(*t*-butylcarbamoyl)-2-carboxietil-3,4-dihidroxipirrolidina (159j:160j).

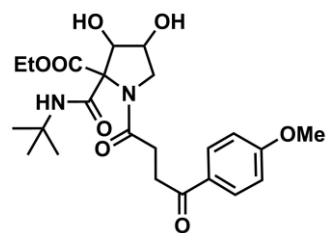
Usando el procedimiento general C, se obtuvo un aceite naranja pálido con un rendimiento de



48% (0.24 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt-CH₂Cl₂), *R_f* 0.30 (50% AcOEt-CH₂Cl₂). **RMN ¹H** (700 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.94-3.30 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.70-1.46 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 9H), 1.27-1.21 (m, 3H). *dr* = 63 : 37.

RMN ¹³C (175 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 174.6, 174.2, 173.2, 173.2, 170.5, 168.1, 166.6, 82.5, 78.5, 77.3, 73.7, 73.4, 71.1, 63.2, 63.1, 52.9, 52.5, 52.3, 51.6, 34.8, 34.1, 34.1, 34.0, 33.7, 33.7, 28.9, 28.9, 28.8, 28.8, 28.7, 24.8, 24.6, 14.3, 14.3. **IR** *v* (cm⁻¹): 3340, 2965, 2934, 1720, 1651, 1629, 1550, 1422, 1365, 1222, 1037, 559, 640. **HRMS (EI⁺, M⁺)** calculado para C₁₈H₃₁BrN₂O₆: [M⁺] 450.1365, encontrado 450.1363.

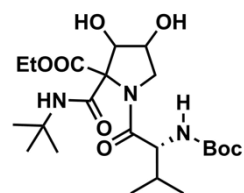
2-(*t*-Butylcarbamoyl)-2-carboxietil-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil)-3,4-dihidroxipirrolidina (159k:160k).



con un rendimiento de 53% (0.22 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt-CH₂Cl₂), mp: 125-127 °C, *R_f* 0.25 (50% AcOEt-CH₂Cl₂). **RMN ¹H** (700 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.58-8.49 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.56-3.11 (m, 3H), 2.89-2.64 (m, 9H), 1.30-1.23 (m, 3H). *dr* = 73 : 27. **RMN ¹³C** (175 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 198.8, 198.7, 174.1, 173.5, 173.0, 170.0, 168.2, 166.9, 165.3, 165.2, 131.4,

131.4, 131.0, 114.8, 82.6, 78.3, 77.5, 73.8, 73.3, 71.0, 63.2, 63.1, 56.0, 52.9, 52.5, 52.2, 51.6, 33.8, 33.6, 28.9, 28.6, 28.5, 14.2, 14.1. **IR** *v* (cm⁻¹): 3312, 2963, 2920, 1719, 1672, 1637, 1599, 1423, 1361, 1251, 1172, 1028, 557. **HRMS (EI⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₃₂N₂O₈: [M⁺] 464.2159, encontrado 464.2156.

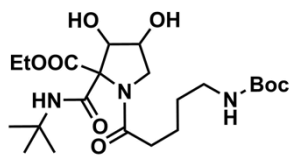
2-(*t*-Butylcarbamoyl)-1-((*S*)-2-((*t*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-carboxietil-3,4-dihidroxipirrolidina (159l:160l).



con un rendimiento de 71% (0.23 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt-CH₂Cl₂), mp: 77-79 °C, *R_f* 0.40 (50% AcOEt-CH₂Cl₂). **RMN ¹H** (700 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.66-8.45 (m, 1H), 4.49-3.82 (m, 6H), 3.61-3.38 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 9H), 1.39-1.33 (m, 9H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.03-0.98 (m, 3H), 0.97-0.92 (m, 3H). *dr* = 65 : 35. **RMN ¹³C** (175 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 172.3, 171.9, 171.7, 171.6, 171.6, 171.3, 169.3,

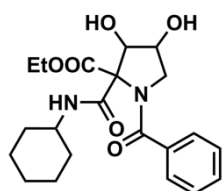
169.1, 168.3, 167.4, 166.5, 166.2, 165.0, 164.8, 156.5, 156.5, 156.4, 156.4, 81.5, 81.2, 81.0, 80.9, 79.1, 79.1, 79.1, 79.1, 79.1, 78.1, 77.9, 77.7, 77.0, 76.7, 76.6, 75.7, 73.3, 72.5, 72.1, 72.1, 69.9, 69.4, 69.2, 62.0, 61.8, 61.7, 61.6, 61.5, 57.6, 57.3, 56.8, 56.6, 56.6, 56.3, 54.7, 51.8, 51.4, 51.1, 51.1, 51.0, 50.9, 50.9, 50.9, 50.5, 50.3, 30.7, 30.5, 30.3, 30.1, 30.1, 30.0, 28.1, 27.6, 27.6, 27.5, 27.5, 27.5, 27.4, 27.3, 27.3, 27.2, 18.6, 18.5, 18.3, 18.3, 18.3, 16.9, 16.8, 16.7, 16.7, 13.0, 12.9, 12.9, 12.9, 12.8. **IR** *v* (cm⁻¹): 3343, 2969, 1718, 1651, 1548, 1396, 1365, 1252, 1167, 1118, 778. **HRMS (EI⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₄₀N₃O₈: [M⁺+H] 474.2815, encontrado 474.2825.

2-(*t*-Butylcarbamoil)-1-(4-((*t*-butoxicarbonil)amino)butanoil)-2-carboxietil-3,4-dihidroxi-pirrolidina (159m:160m).



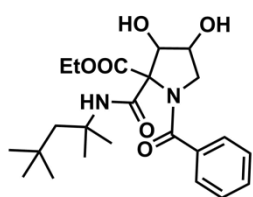
Usando el procedimiento general C, se obtuvo un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 80% (0.24 mmol) después de la purificación por CC (AcOEt), R_f 0.40 (AcOEt). **RMN ^1H** (700 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 4.45-4.02 (m, 5H), 3.57-3.31 (m, 1H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.49-1.43 (br s, 9H), 1.39-1.36 (m, 9H), 1.29-1.24 (m, 3H). $dr = 73$: 27. **RMN ^{13}C** (175 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 174.3, 174.0, 173.1, 173.1, 170.7, 170.4, 169.1, 168.1, 166.6, 158.5, 83.2, 82.5, 79.9, 78.5, 77.3, 74.8, 74.8, 73.7, 73.4, 71.0, 70.6, 63.2, 63.1, 63.1, 56.0, 52.9, 52.5, 52.3, 51.6, 40.7, 32.3, 32.1, 31.7, 31.6, 29.5, 28.9, 28.8, 28.7, 28.7, 25.9, 25.8, 14.4, 14.3, 14.3, 14.2. **IR** ν (cm^{-1}): 3351, 2972, 2920, 1715, 1653, 1419, 1365, 1250, 1224, 1159, 1123, 1039, 979, 864, 781. **HRMS** (EI^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$: $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$ 441.2475, encontrado 441.2477.

1-Benzoil-2-carboxietil-2-(ciclohexilcarbamoil)-3,4-dihidroxi-pirrolidina (159n:160n).



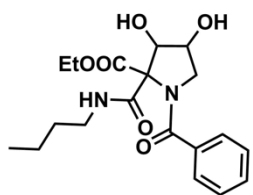
Usando el procedimiento general C, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 67% (0.26 mmol) después de la purificación por CC (50% AcOEt- CH_2Cl_2), mp: 70-72 °C, R_f 0.40 (50% AcOEt- CH_2Cl_2). **RMN ^1H** (700 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.58-7.44 (m, 5H), 4.42-4.14 (m, 4H), 3.88-3.37 (m, 3H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.50-1.26 (m, 8H). $dr = 65$: 35. **RMN ^{13}C** (175 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 172.8, 172.1, 171.8, 170.3, 167.8, 166.4, 136.8, 136.2, 131.8, 129.7, 129.6, 128.0, 127.9, 82.3, 78.7, 77.6, 73.8, 73.5, 70.9, 63.5, 63.4, 55.1, 53.9, 49.9, 49.9, 33.4, 33.4, 33.3, 33.2, 26.7, 26.6, 14.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3352, 2929, 2854, 1718, 1621, 1410, 1254, 1101, 1044, 723. **HRMS** (EI^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5]$ 359.1607, encontrado 359.1608.

1-Benzoil-2-carboxietil-2-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidroxi-pirrolidina (159o:160o).



Usando el procedimiento general C, se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento de 77% (0.27 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt- CH_2Cl_2), mp: 53-54 °C, R_f 0.40 (30% AcOEt- CH_2Cl_2). **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.69-8.56 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 5H), 4.42-4.13 (m, 4H), 3.83-3.36 (m, 2H), 1.97-1.54 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 6H), 1.33-1.27 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 9H). $dr = 57$: 43. **RMN ^{13}C** (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 172.8, 172.1, 171.7, 170.3, 166.9, 165.7, 136.8, 136.4, 131.7, 131.6, 129.6, 129.6, 128.1, 127.9, 127.9, 127.8, 82.5, 78.3, 78.0, 74.0, 73.5, 70.8, 63.4, 63.3, 56.8, 56.6, 55.1, 54.1, 53.9, 53.0, 32.4, 32.4, 32.1, 32.0, 32.0, 29.3, 29.3, 29.1, 28.8, 14.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3342, 2952, 1722, 1652, 1622, 1547, 1403, 1224, 1101, 1069, 2042, 699, 572. **HRMS** (EI^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}^+]$ 434.2417, encontrado 434.2429.

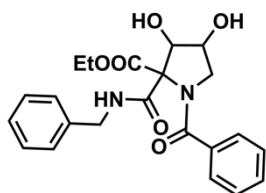
1-Benzoil-2-(butylcarbamoil)-2-carboxietil-3,4-dihidroxi-pirrolidina (159p:160p).



Usando el procedimiento general C, se obtuvo un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 65% (0.32 mmol) después de la purificación por CC (40% AcOEt- CH_2Cl_2), R_f 0.30 (40% AcOEt- CH_2Cl_2). **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.62-7.45 (m, 5H), 4.39-4.13 (m, 4H), 3.86-3.43 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 3H), 1.00-0.94 (m, 3H). $dr = 67$: 33. **RMN ^{13}C** (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 172.6, 172.0,

171.8, 170.2, 168.7, 167.3, 136.7, 136.2, 132.0, 131.8, 129.7, 129.6, 129.5, 128.1, 128.0, 127.9, 83.0, 82.3, 78.7, 77.6, 74.3, 73.8, 73.4, 70.8, 63.5, 63.3, 63.1, 55.0, 54.8, 53.9, 40.6, 40.5, 32.4, 21.1, 14.3, 14.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3354, 2958, 2933, 1720, 1622, 1410, 1255, 1101, 1042, 976, 701. **HRMS** (EI⁺, M⁺) calculado para C₁₉H₂₆N₂O₆: [M⁺] 378.1791, encontrado 378.1798.

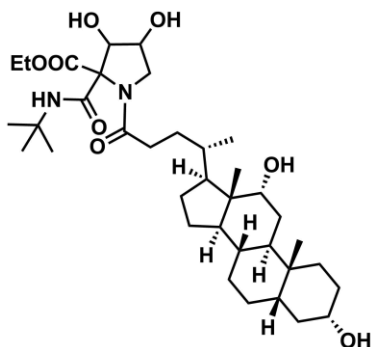
1-Benzoil-2-(bencilcarbamoi)-2-carboxietil-3,4-dihidroxipirrolidina (159q:160q). Usando el



procedimiento general C, se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 36% (0.28 mmol) después de la purificación por CC (30% AcOEt-CH₂Cl₂), mp: 128-130 °C, *R_f* 0.25 (30% AcOEt-CH₂Cl₂). **RMN** ¹H (700 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.62-7.17 (m, 10H), 4.64-4.17 (m, 6H), 3.88-3.40 (m, 2H), 1.33-1.18 (m, 3H). *dr* = 52 : 48. **RMN** ¹³C (175 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 172.6, 172.1, 171.9, 170.1, 169.0, 167.8, 139.5, 139.4, 136.7, 136.2,

131.8, 131.8, 129.7, 129.6, 129.5, 128.3, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 82.5, 78.7, 77.7, 74.0, 73.5, 70.9, 63.6, 63.4, 55.0, 54.0, 44.6, 14.3, 14.3. **IR** ν (cm⁻¹): 3360, 3030, 1710, 1636, 1537, 1408, 1256, 1105, 1047, 728, 696. **HRMS** (EI⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₄N₂O₆: [M⁺] 412.1634, encontrado 412.1652.

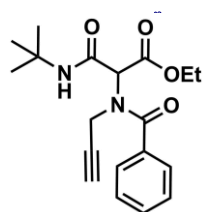
2-(*t*-Butilcarbamoi)-2-carboxietil-1-((*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]phenandren-17-il)pentanoil)-3,4-dihidroxipirrolidina (159r:160r). Usando el procedimiento general C, se obtuvo un sólido café



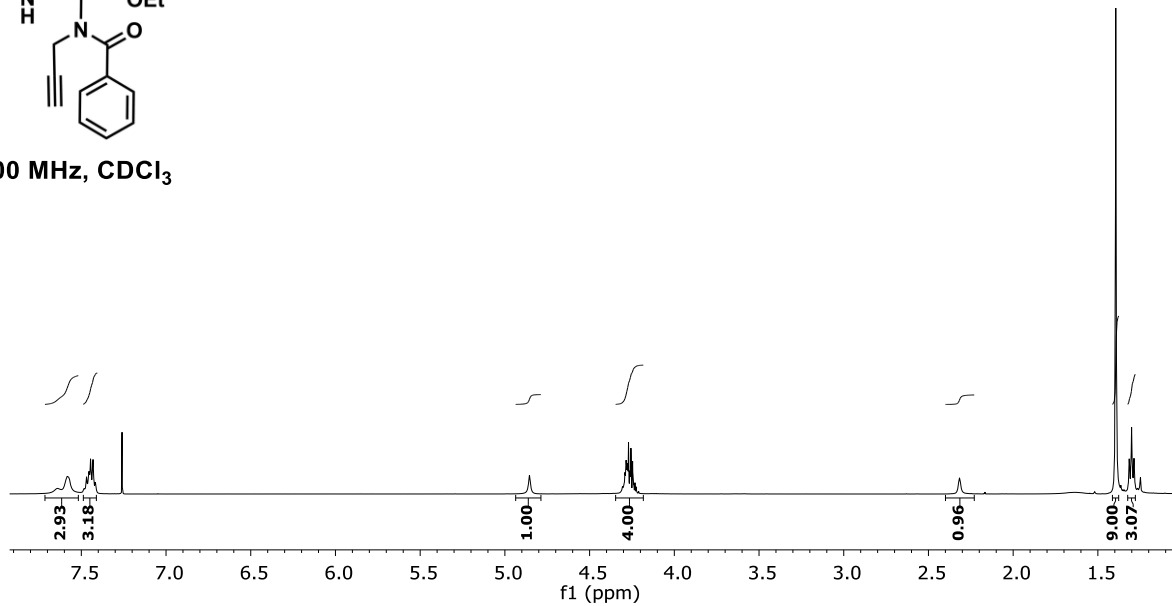
con un rendimiento de 67% (0.12 mmol) después de la purificación por CC (10% MeOH-AcOEt), mp: 129-131 °C, *R_f* 0.30 (10% MeOH-AcOEt). **RMN** ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.61 (br s, 1H), 4.43-4.28 (m, 1H), 4.27-3.99 (m, 4H), 3.96 (br s, 1H), 3.95-3.31 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.98-1.70 (m, 9H), 1.69-1.26 (m, 24H), 1.26-1.20 (m, 3H), 1.20-1.00 (m, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). *dr* = 72 : 28. **RMN** ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 175.4, 175.3, 175.0, 174.9, 173.2, 170.5, 168.2, 166.7, 82.5, 78.4, 77.3, 74.0, 74.0, 73.7, 73.4, 73.3, 72.5, 71.1, 63.1, 63.0, 61.5, 53.0, 52.5, 52.3, 51.7, 48.1, 47.9, 47.6, 43.6, 37.4, 37.2, 36.8,

36.7, 36.4, 35.3, 34.8, 32.2, 31.8, 31.7, 31.4, 31.3, 31.0, 29.9, 28.9, 28.7, 28.7, 28.4, 27.5, 24.9, 23.7, 17.8, 17.7, 14.5, 14.3, 13.3, 13.2. **IR** ν (cm⁻¹): 3341, 2930, 2864, 1720, 1654, 1631, 1425, 1636, 1251, 1223, 1118, 1091, 1039, 977, 565, 469. **HRMS** (EI⁺, M⁺) calculado para C₃₆H₆₀N₂O₈: [M⁺] 648.4350, encontrado 648.432.

11. Anexo
11.1. Espectroscopía de aductos de Ugi 157a-r.



500 MHz, CDCl₃



125 MHz, CDCl₃

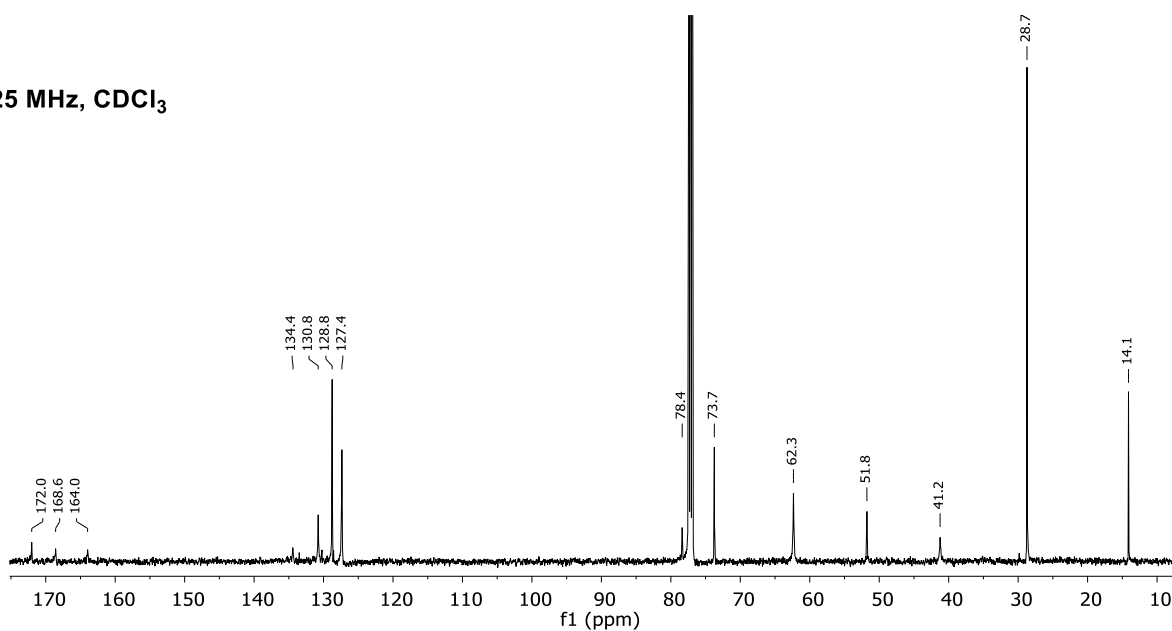
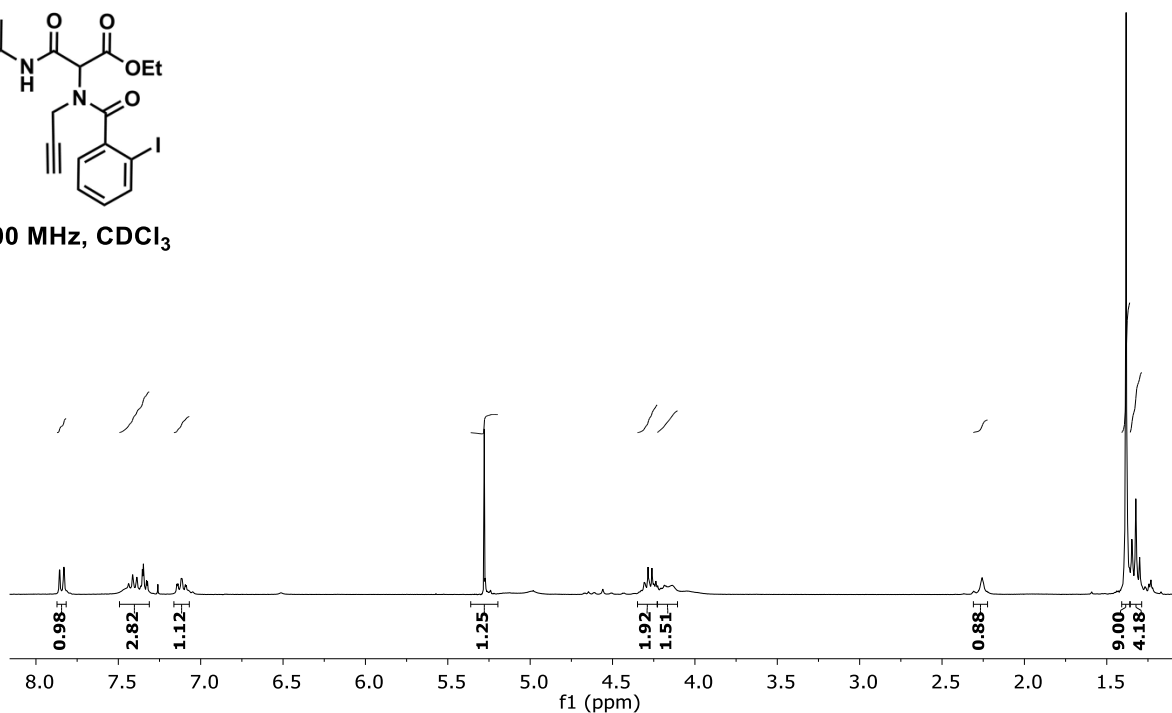
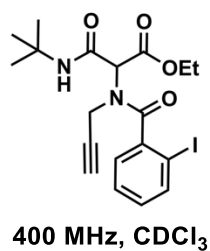


Figura S1. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (**157a**).



100 MHz, CDCl₃

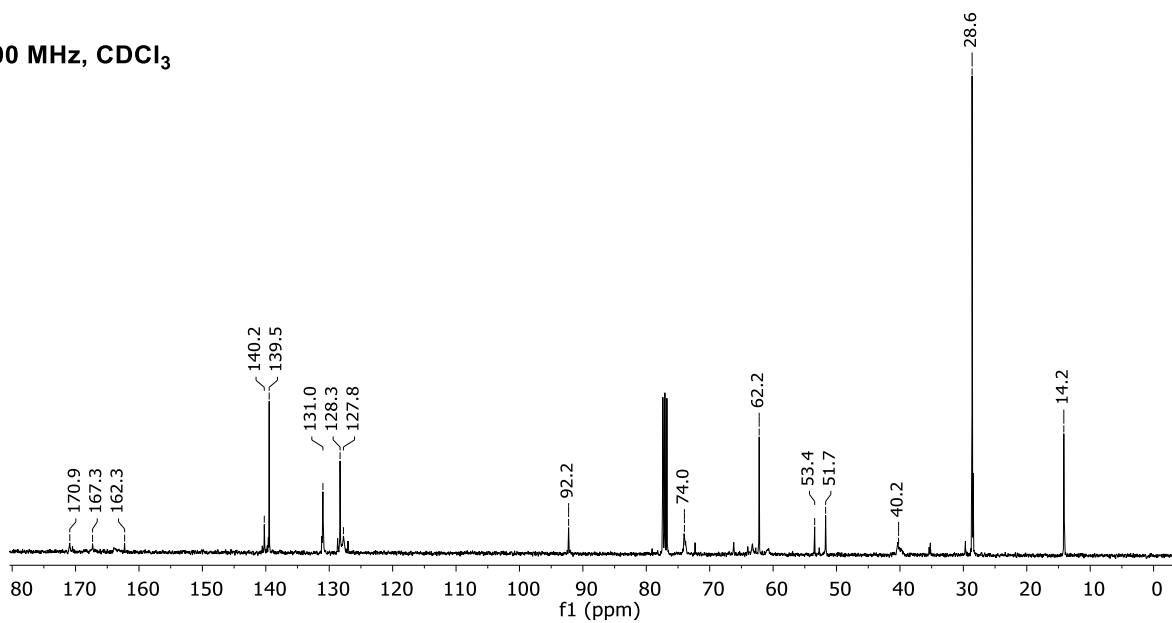
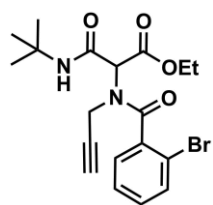
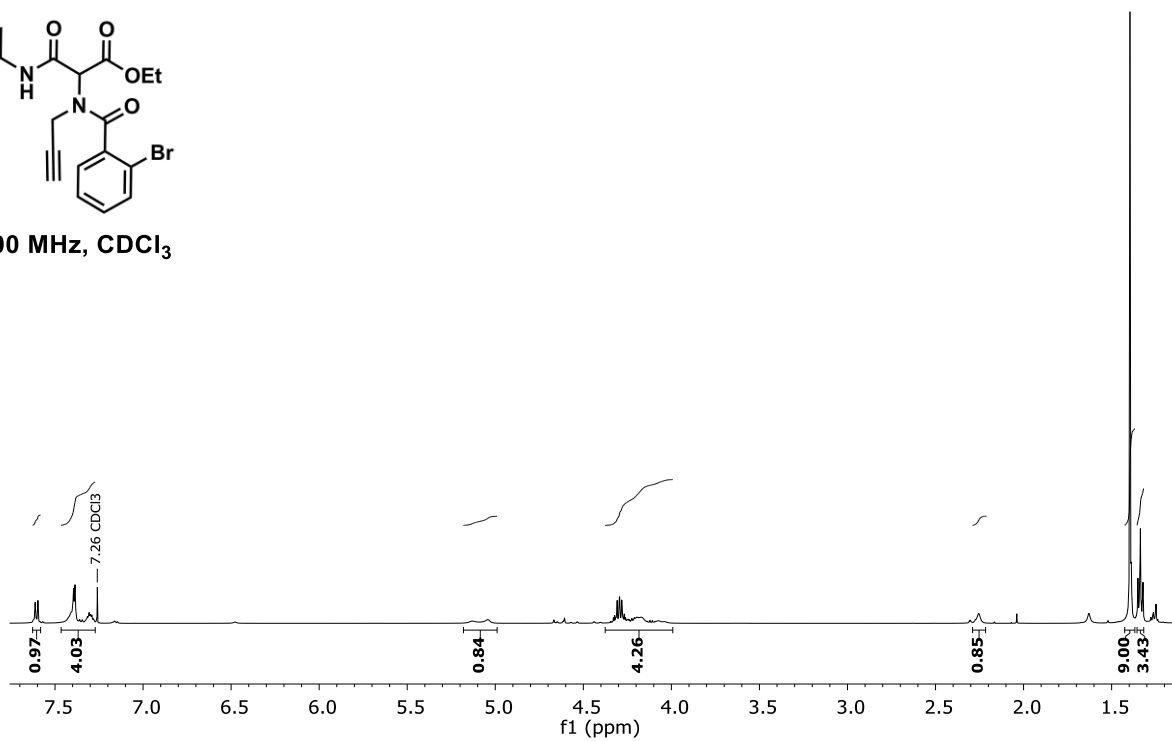


Figura S2. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-2-(2-yodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (**157b**).



500 MHz, CDCl₃



125 MHz, CDCl₃

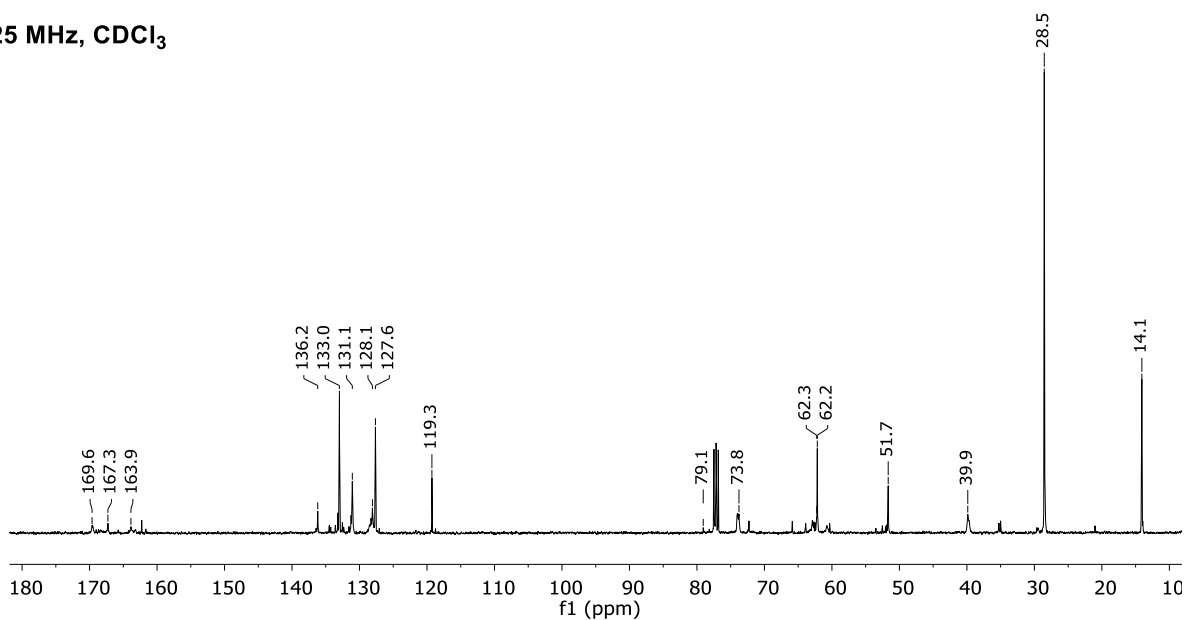
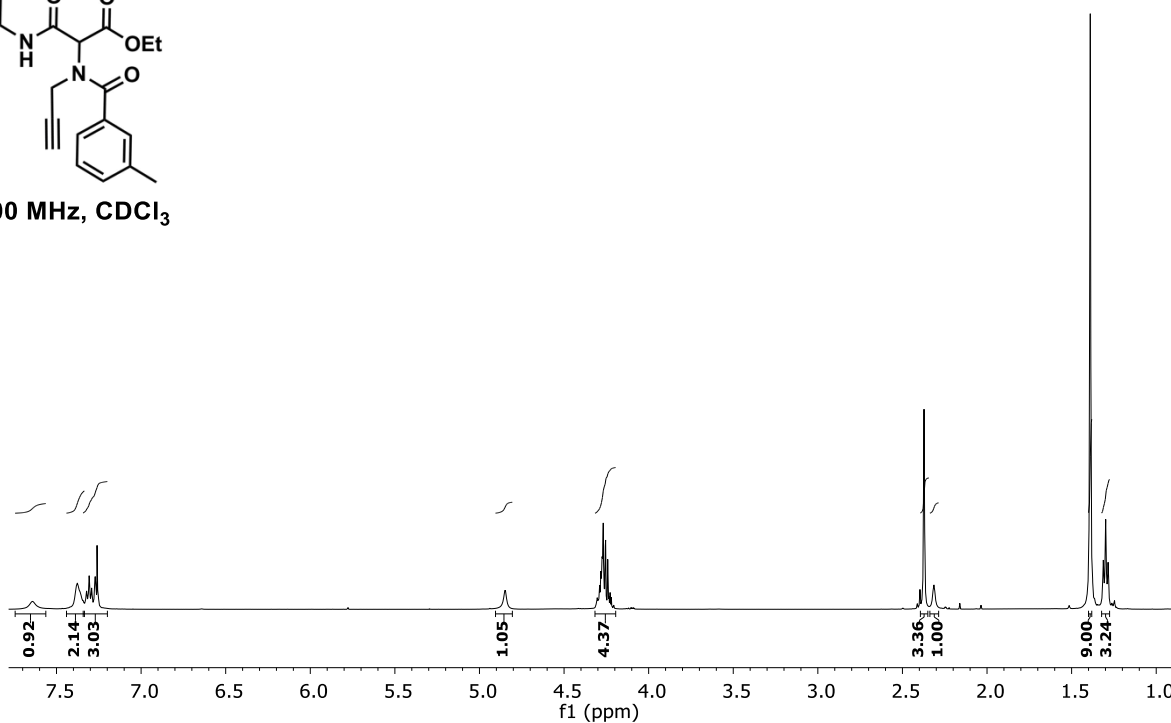
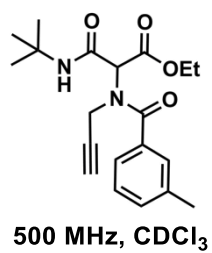


Figura S3. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(2-Bromo-N-(prop-2-in-1-il)benzamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (**157c**).



125 MHz, CDCl₃

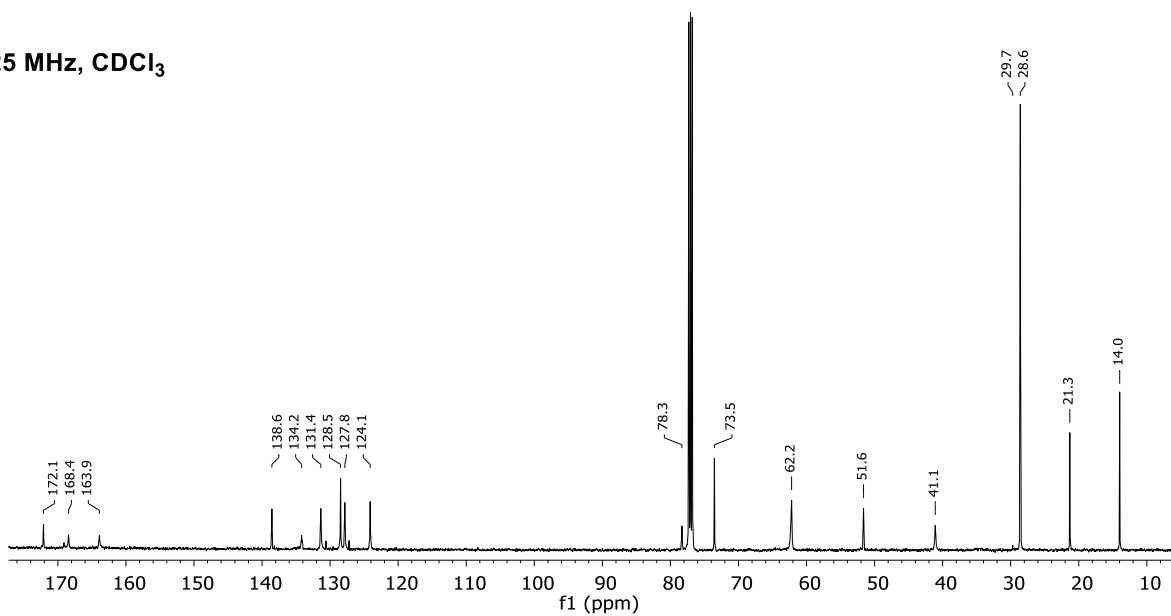
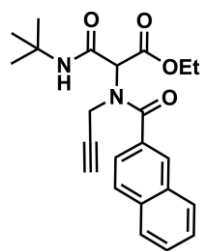
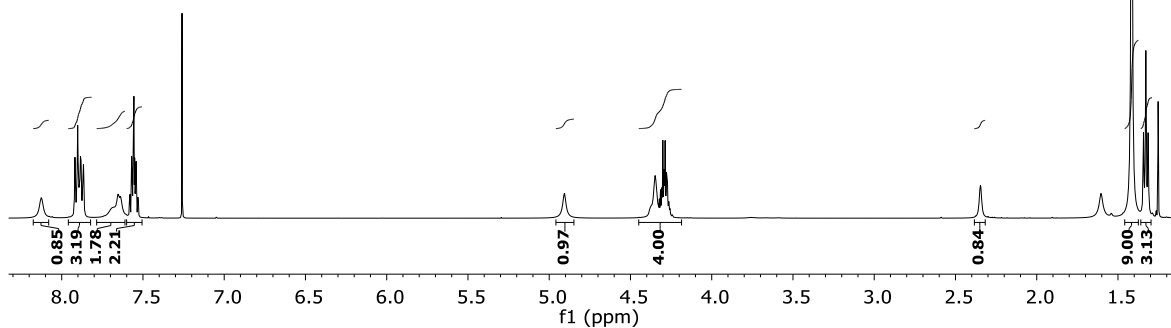


Figura S4. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-2-(3-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)-3-oxopropanoato de etilo (**157d**).



500 MHz, CDCl₃



125 MHz, CDCl₃

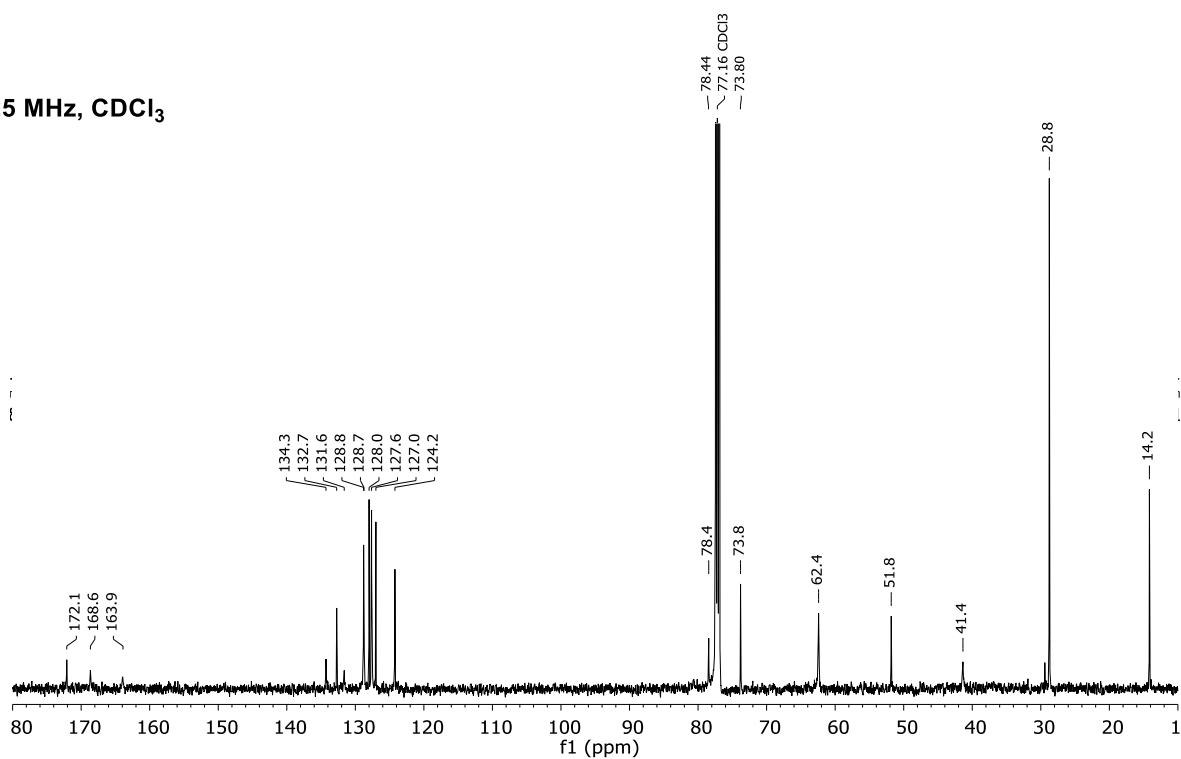


Figura S5. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)-2-naftamido)propanoato de etilo (**157e**).

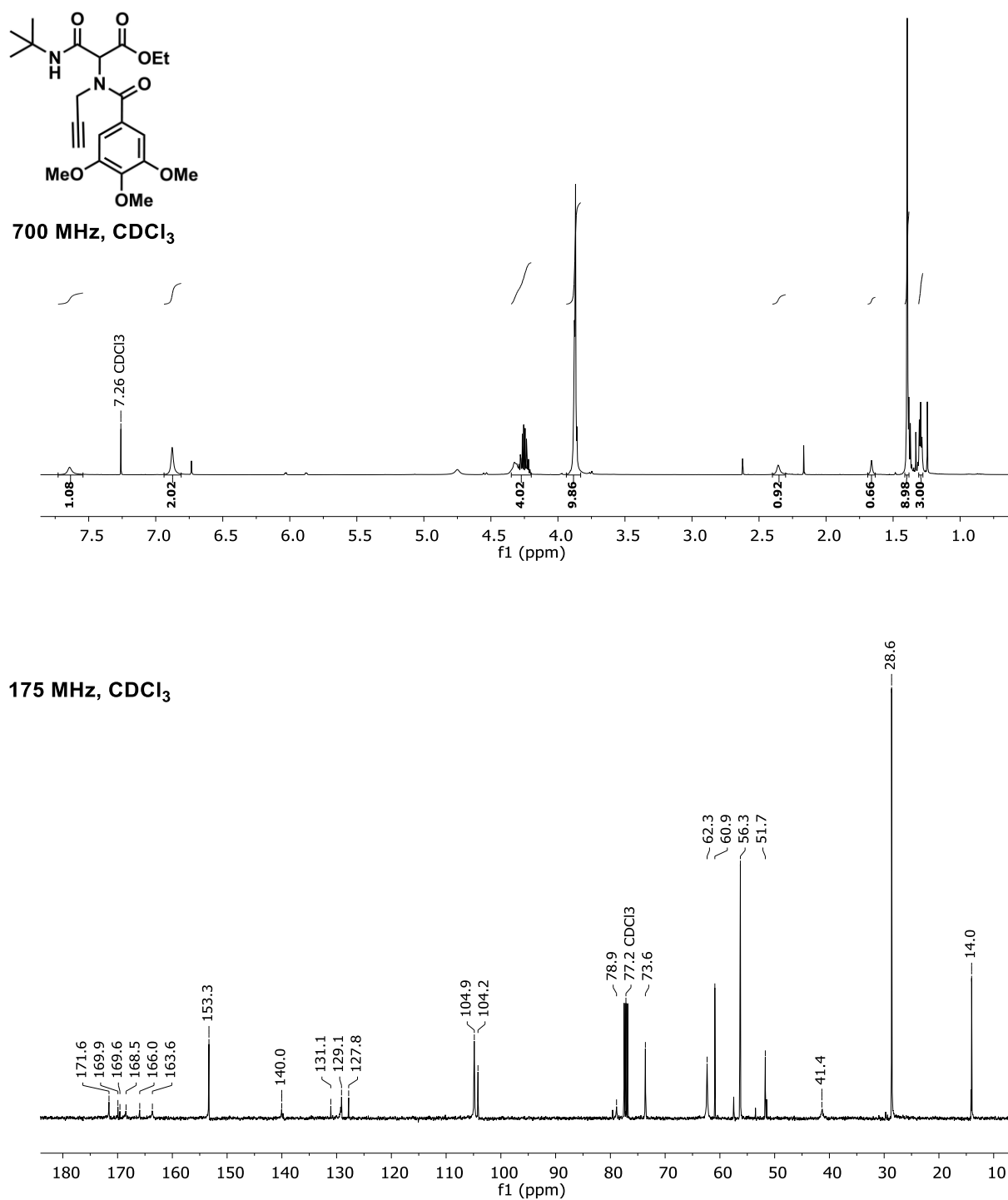
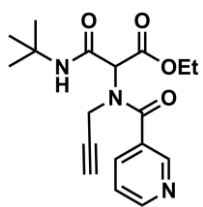
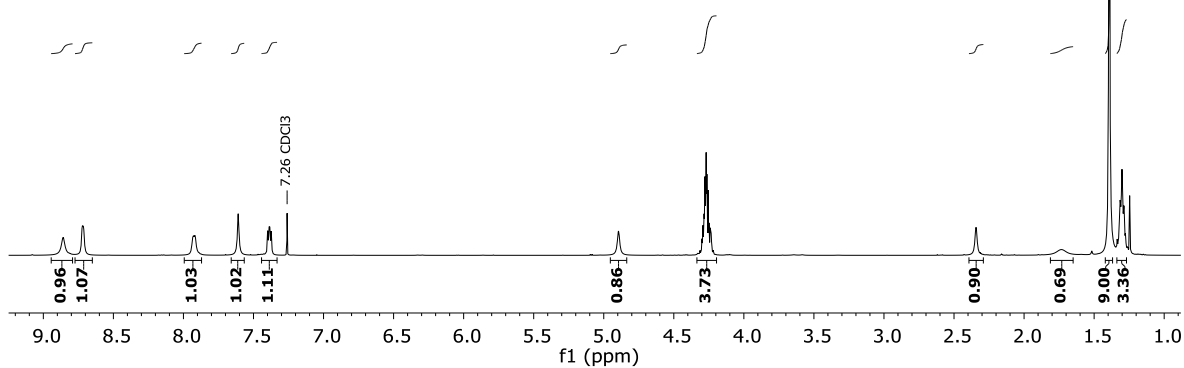


Figura S6. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(3,4,5-trimetoxi-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (**15f**).



500 MHz, CDCl₃



125 MHz, CDCl₃

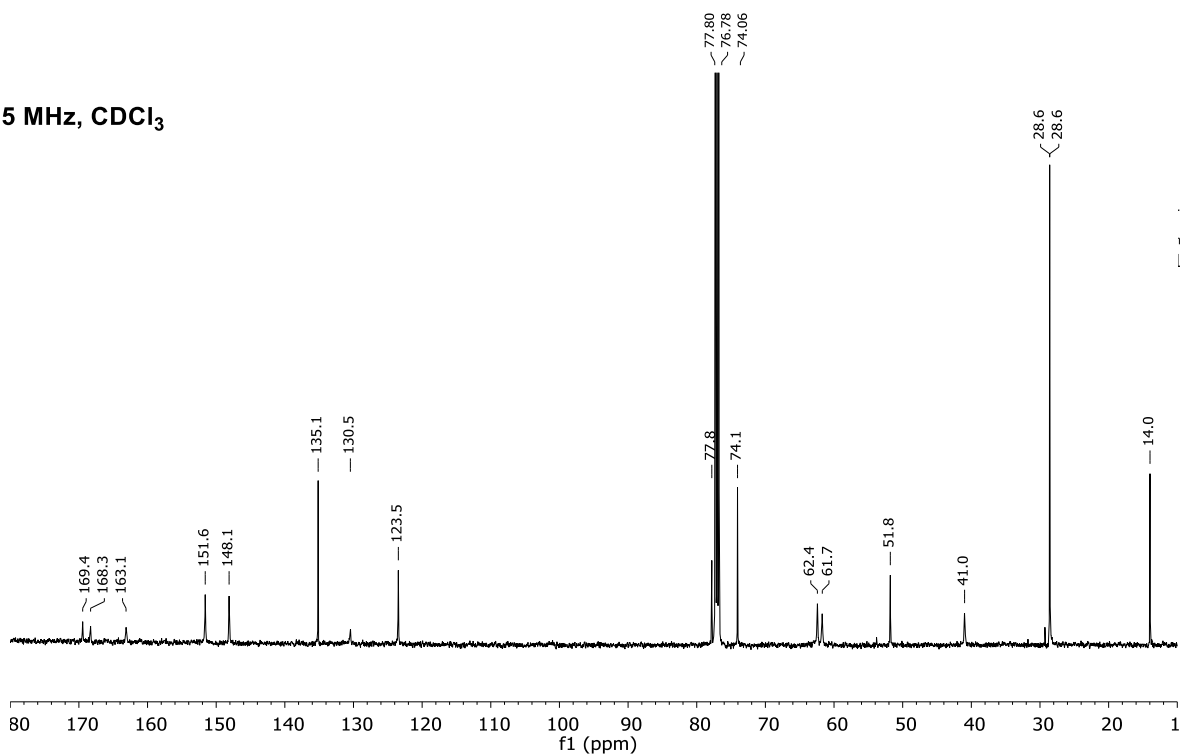
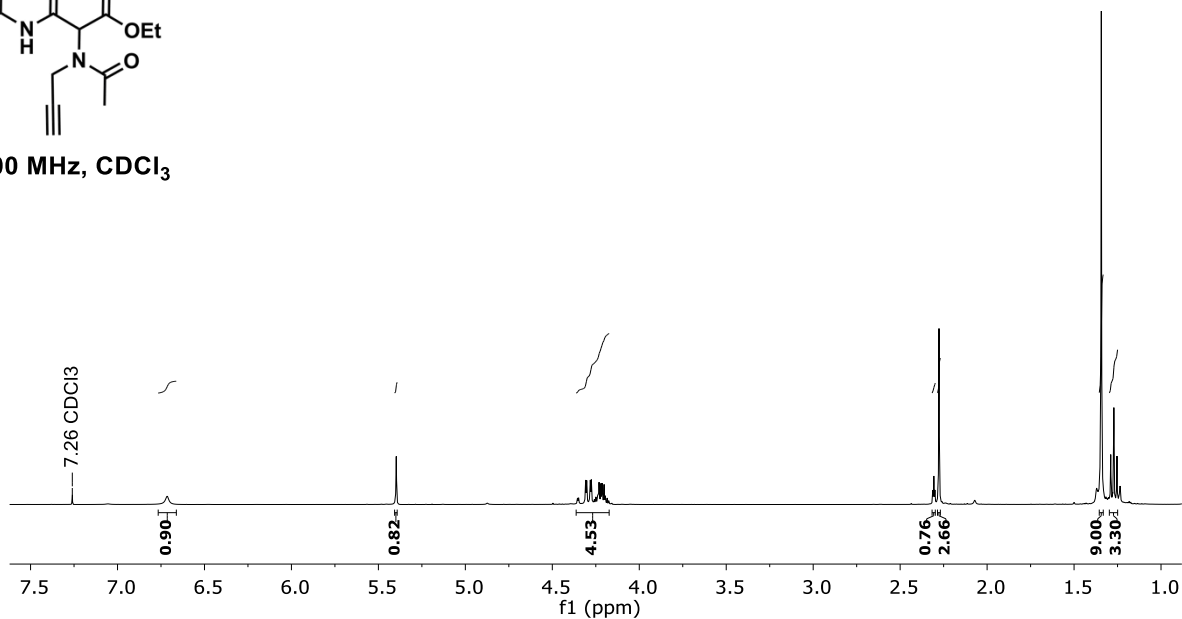
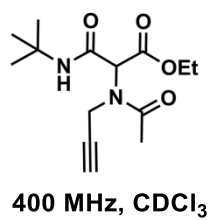


Figura S7. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)nicotinamido)propanoato de etilo (**157g**).



100 MHz, CDCl₃

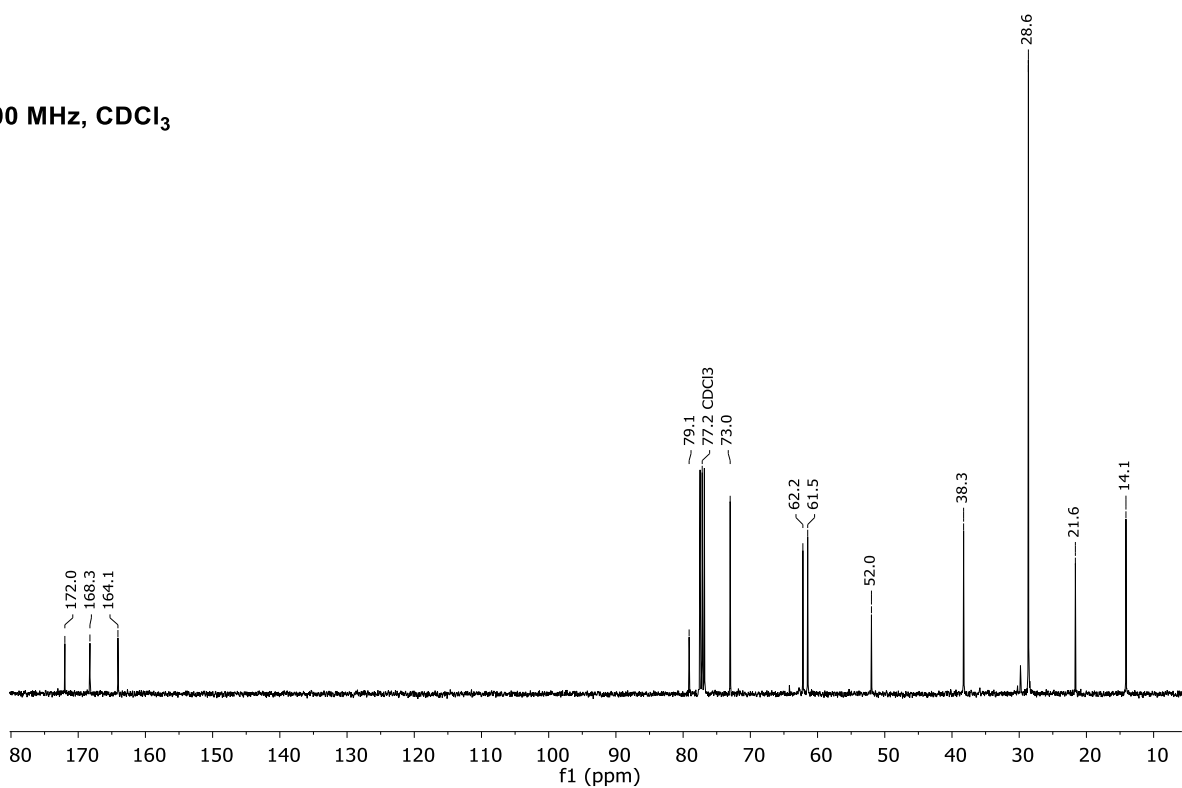
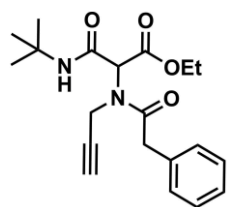
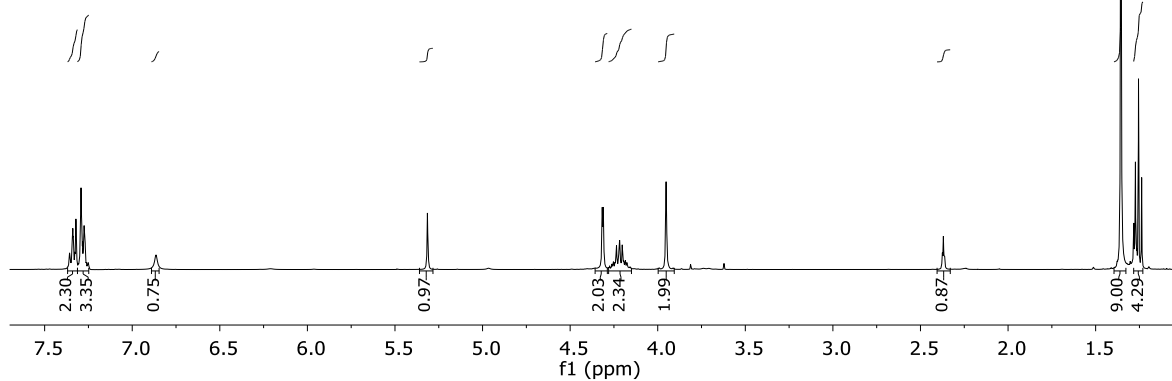


Figura S8. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)propanoato de etilo (**157h**).



400 MHz, CDCl₃



100 MHz, CDCl₃

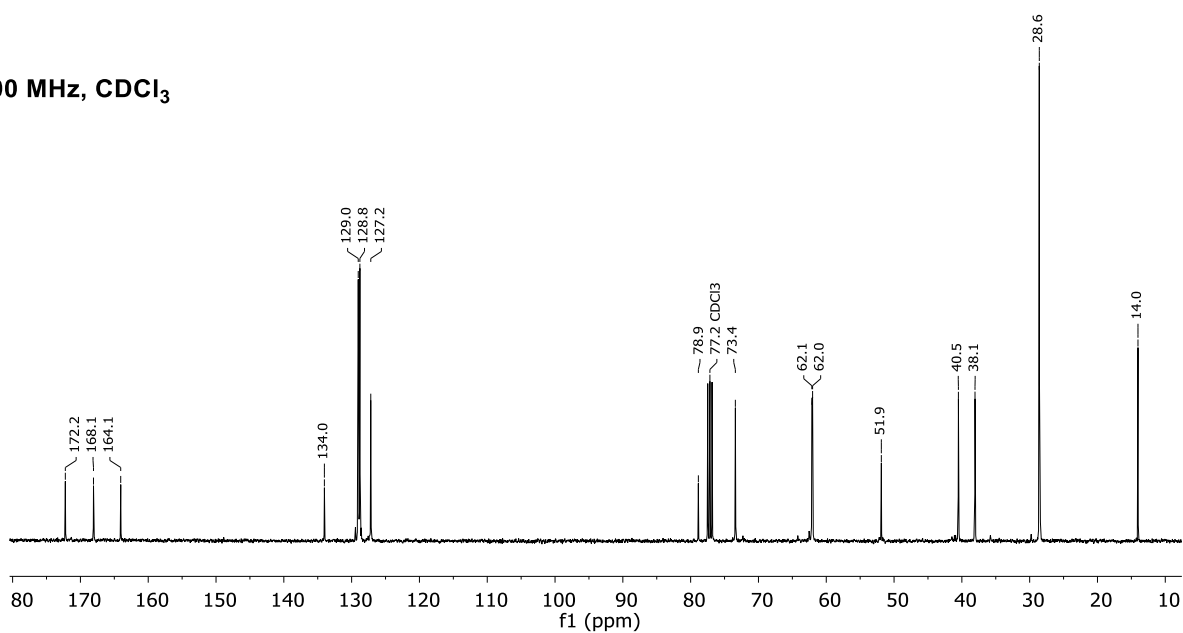
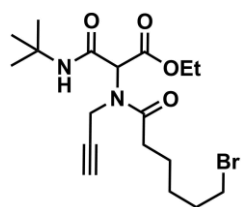
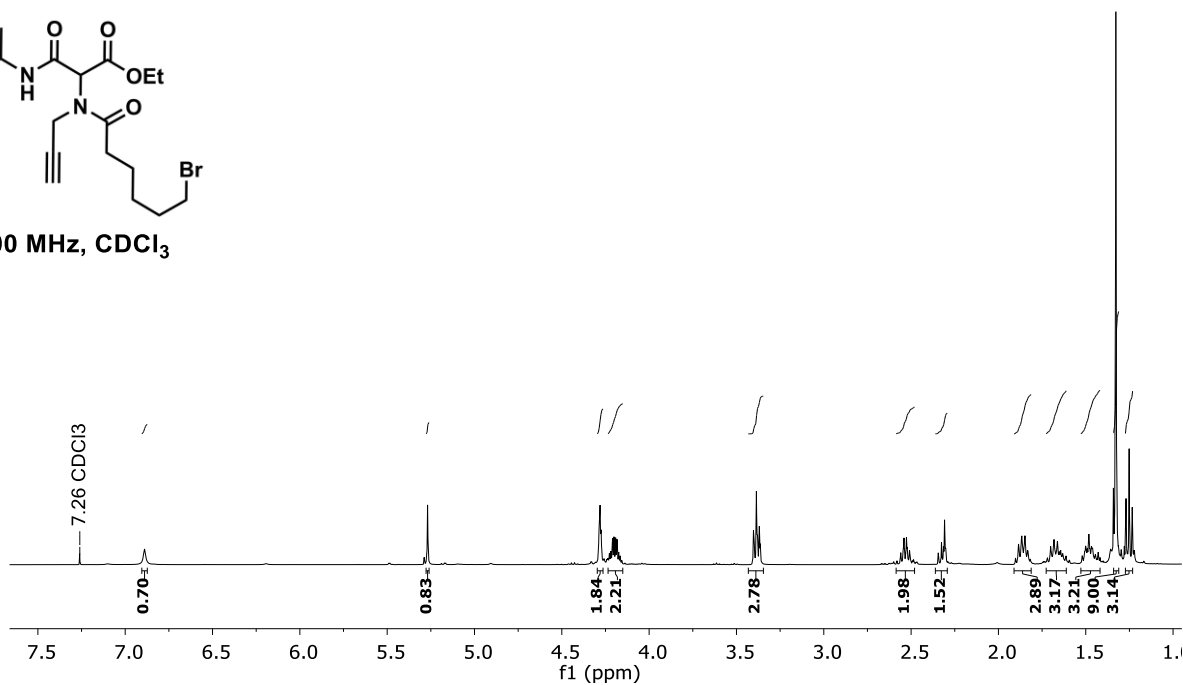


Figura S9. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-3-oxo-2-(2-fenil-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)propanoato de etilo (**157i**).



400 MHz, CDCl₃



100 MHz, CDCl₃

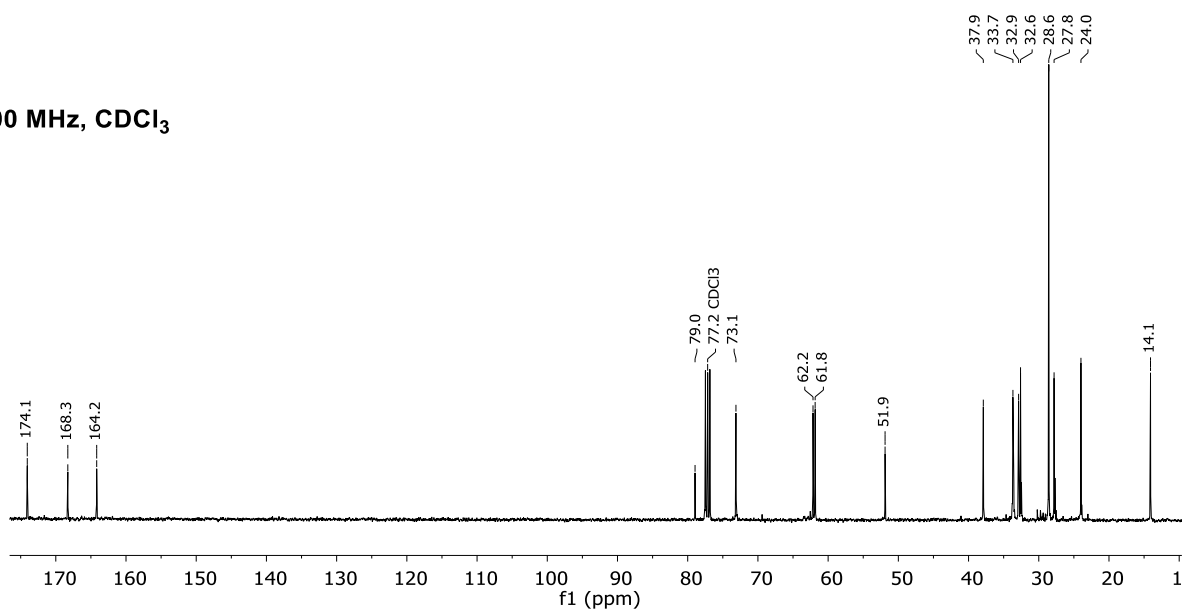


Figura S10. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(6-Bromo-*N*-(prop-2-in-1-il)hexanamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (**15j**).

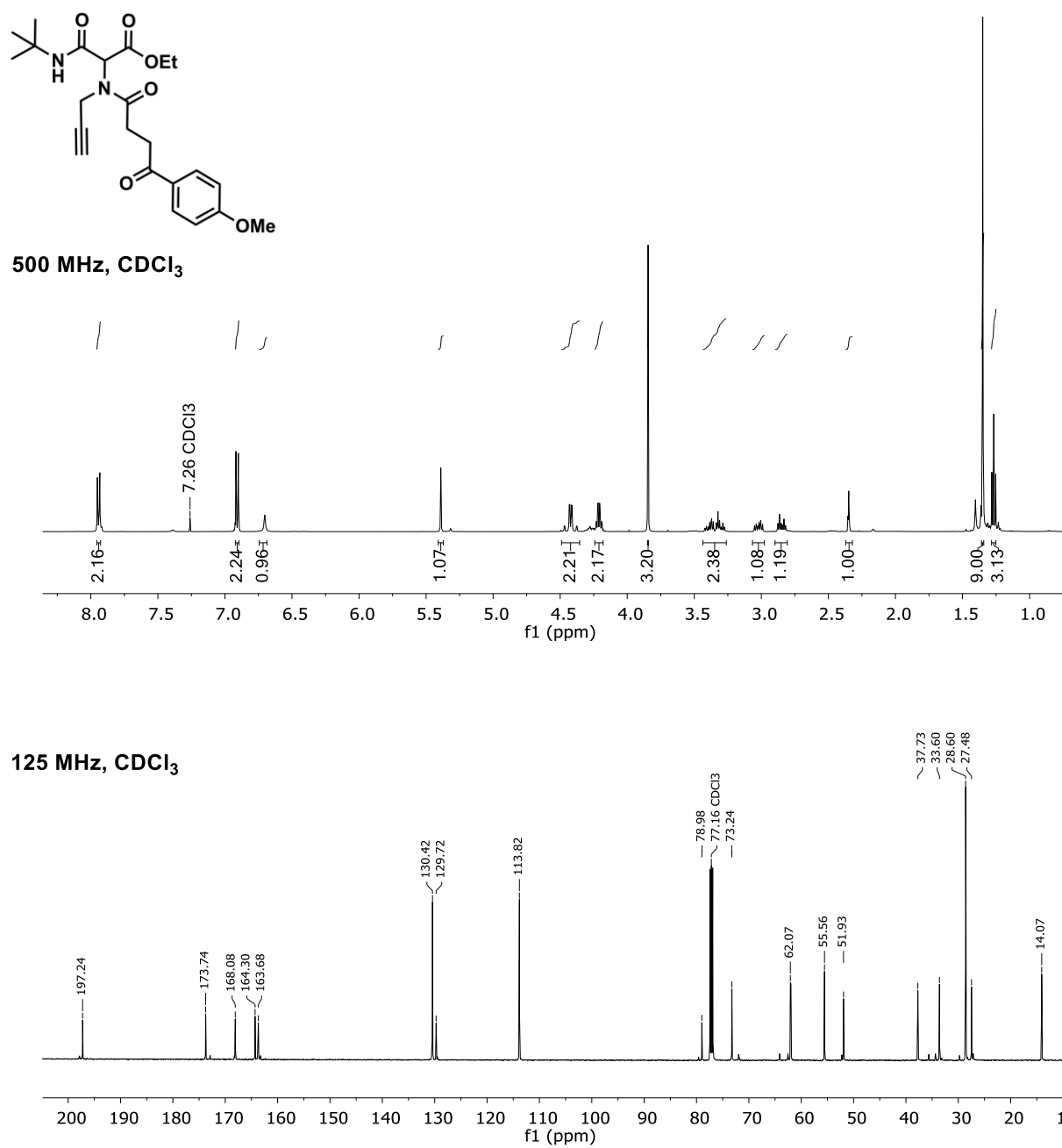
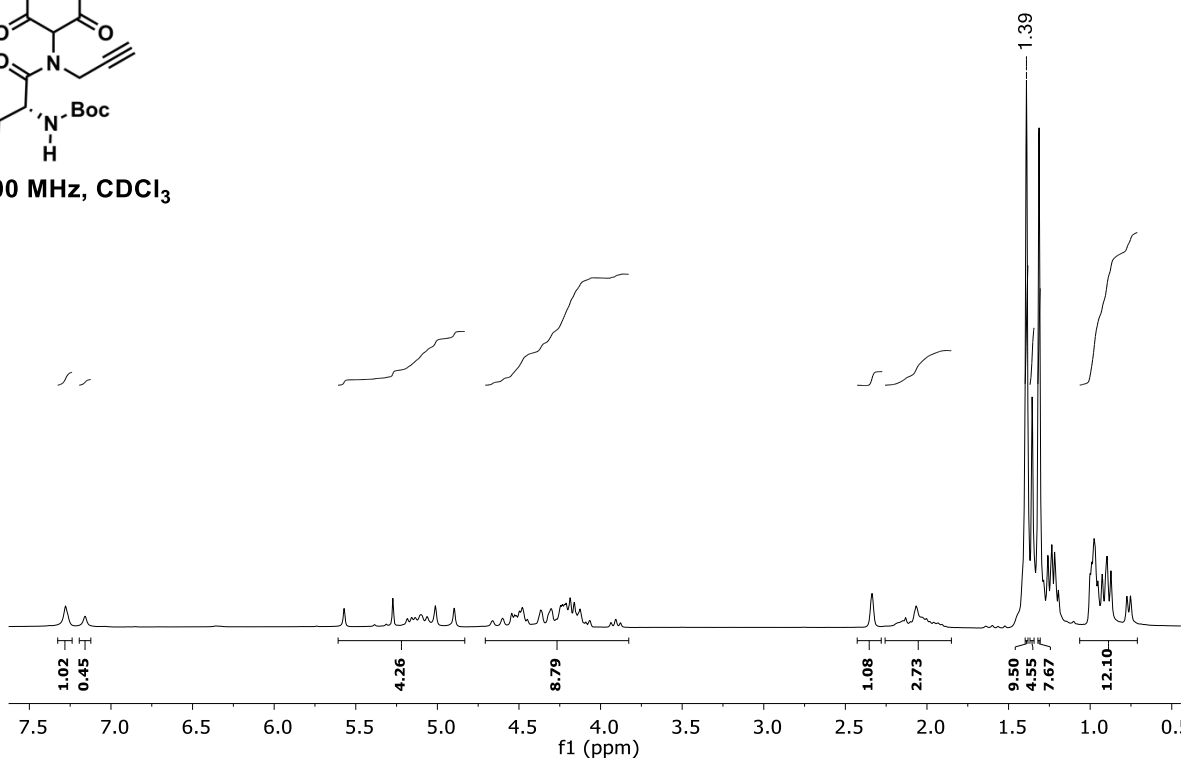
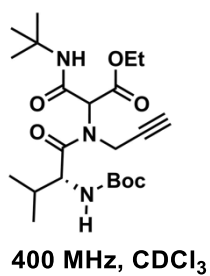


Figura S11. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-2-(4-(4-metoxifenil)-4-oxo-*N*-(prop-2-in-1-il)butanamido)-3-oxopropanoato de etilo (**157k**).



100 MHz, CDCl₃

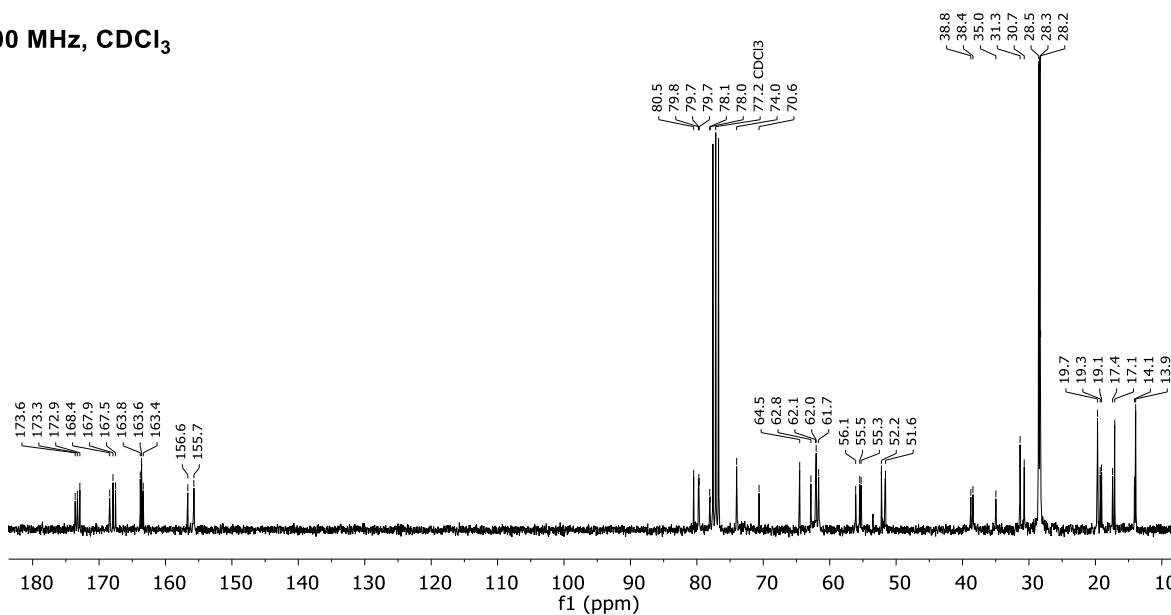
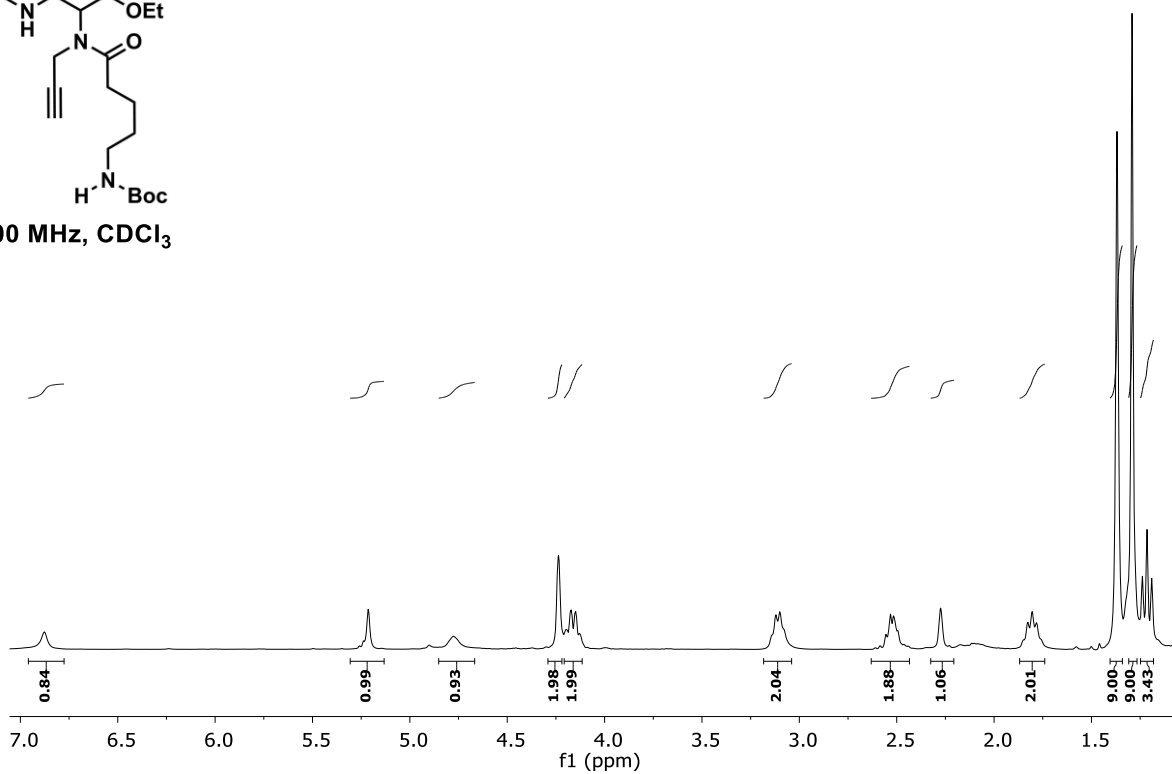
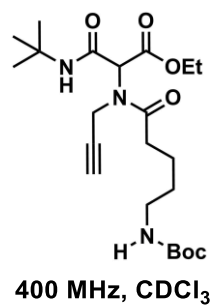


Figura S12. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-((S)-2-((*t*-Butoxicarbonil)amino)-3-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)butanamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (**1571**).



100 MHz, CDCl₃

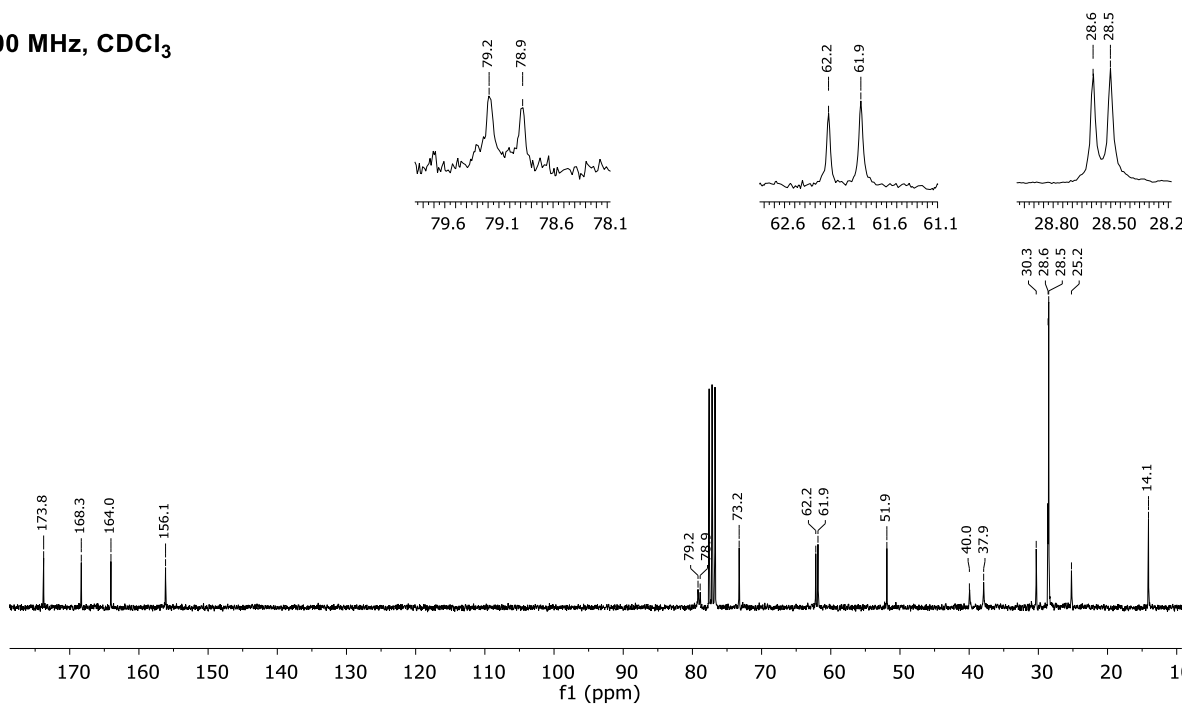
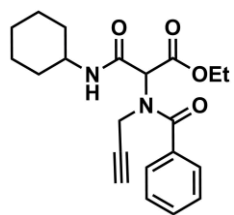
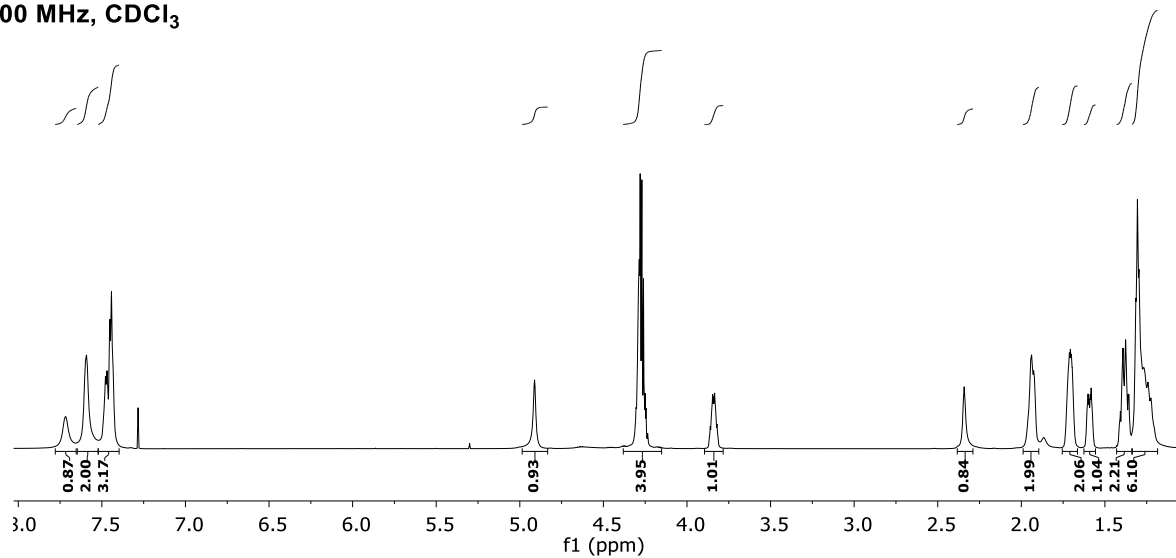


Figura S13. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(4-((*t*-Butoxicarbonil)amino)-*N*-(prop-2-in-1-il)butanamido)-3-(*t*-butilamino)-3-oxopropanoato de etilo (**157m**).



700 MHz, CDCl₃



175 MHz, CDCl₃

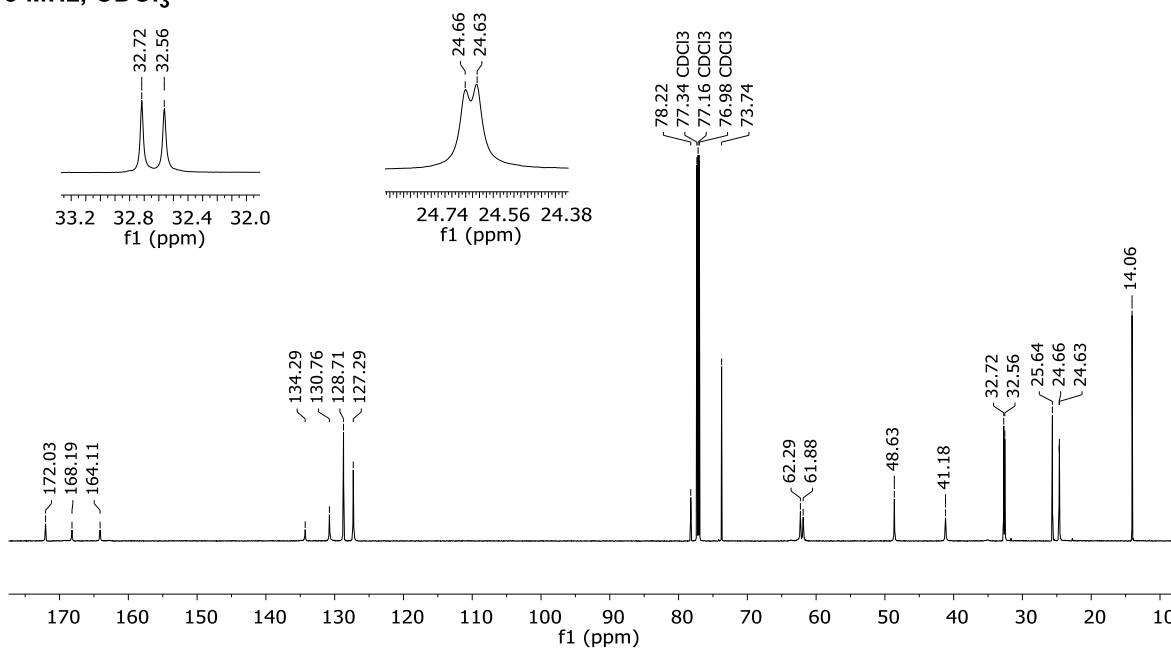
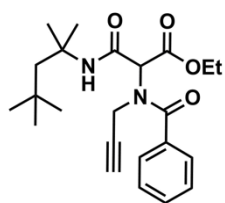
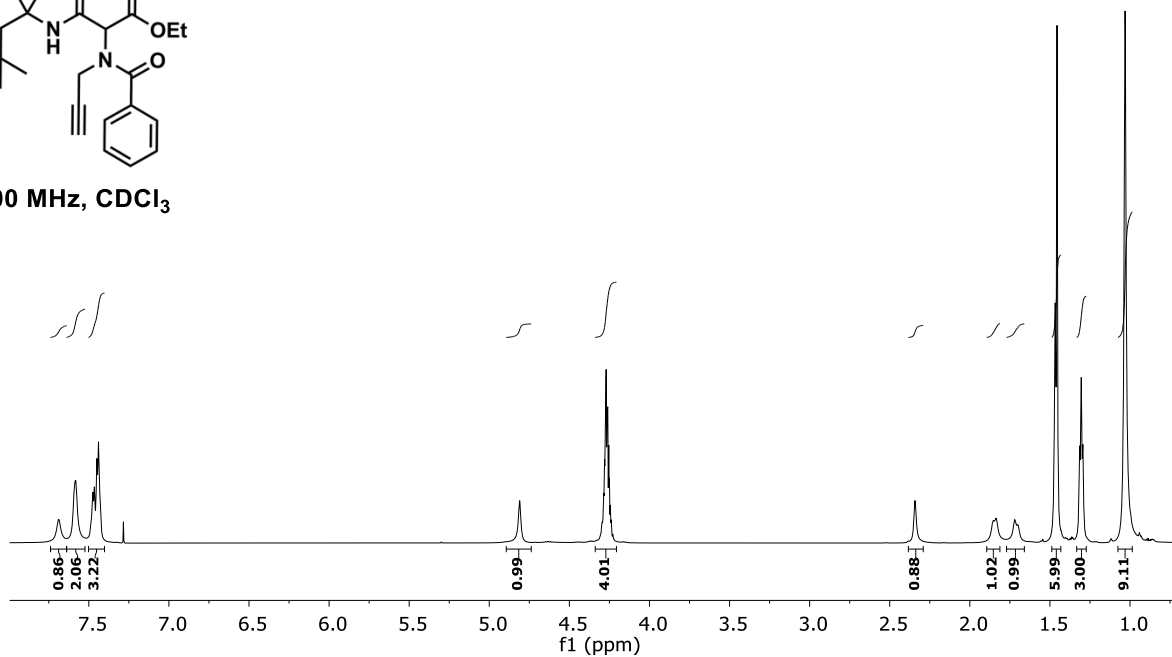


Figura S14. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(Ciclohexilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (**157n**).



700 MHz, CDCl₃



175 MHz, CDCl₃

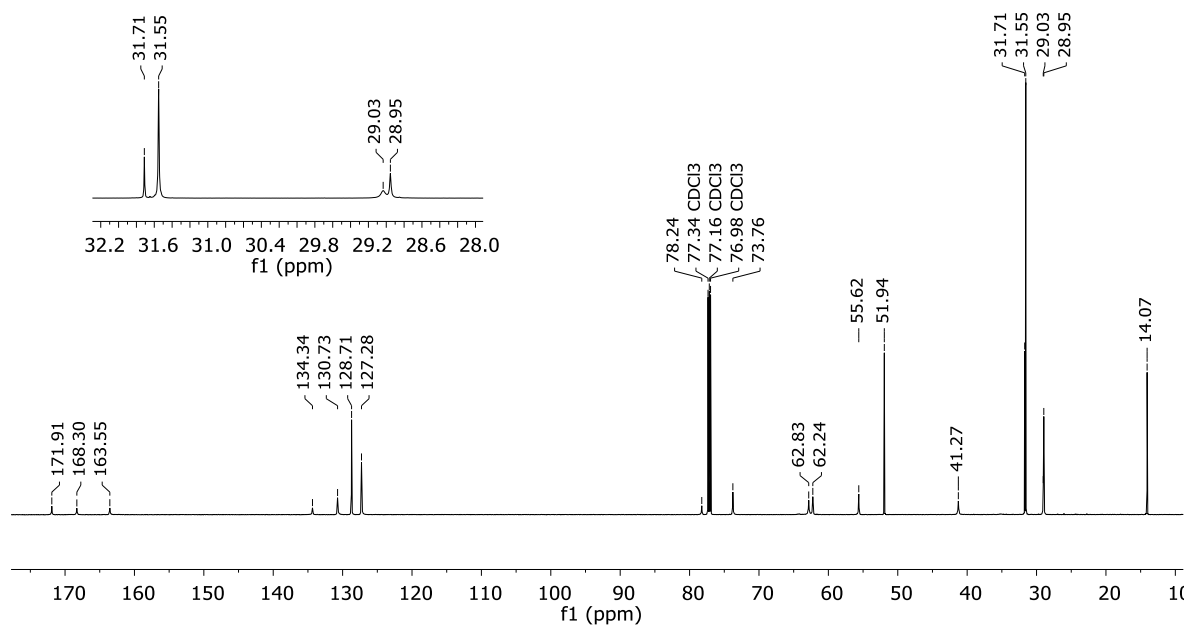
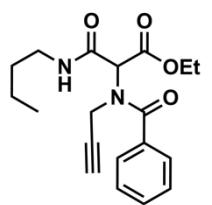
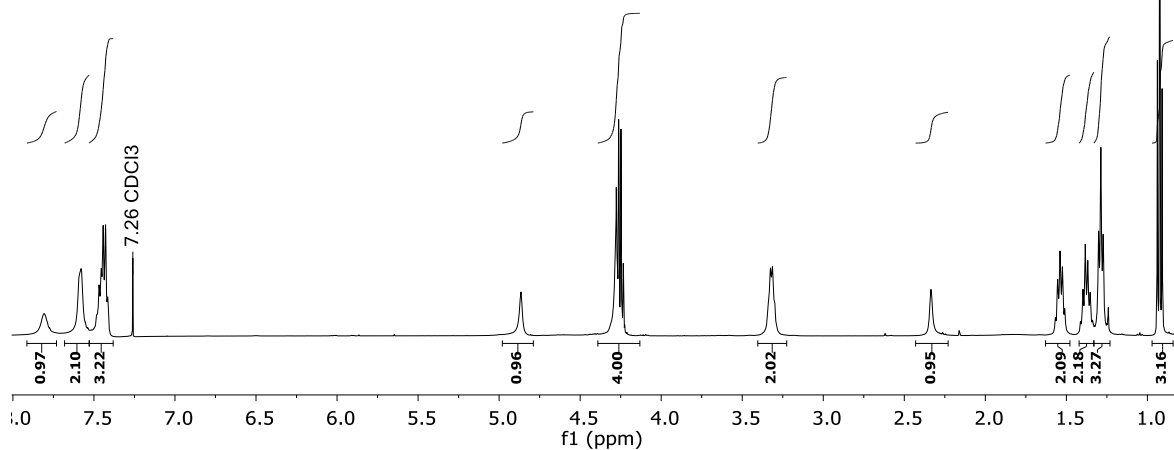


Figura S15. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-Oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)-3-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)propanoato de etilo (**157o**).



500 MHz, CDCl₃



125 MHz, CDCl₃

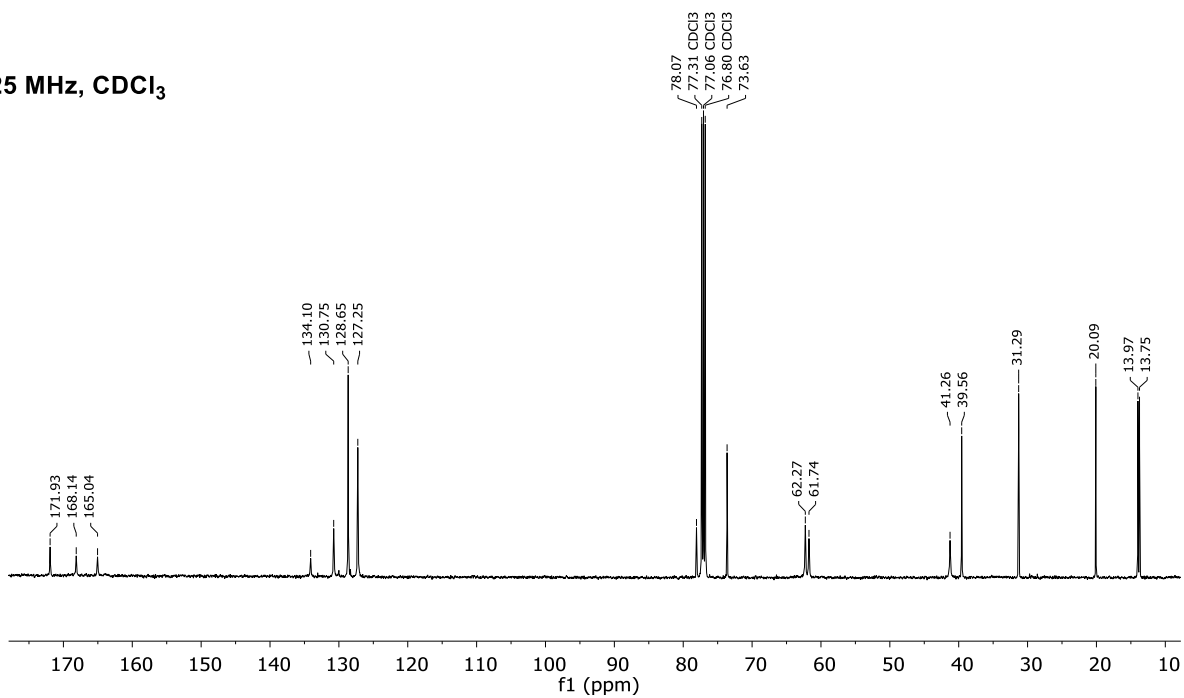
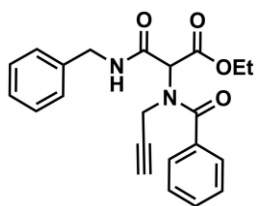
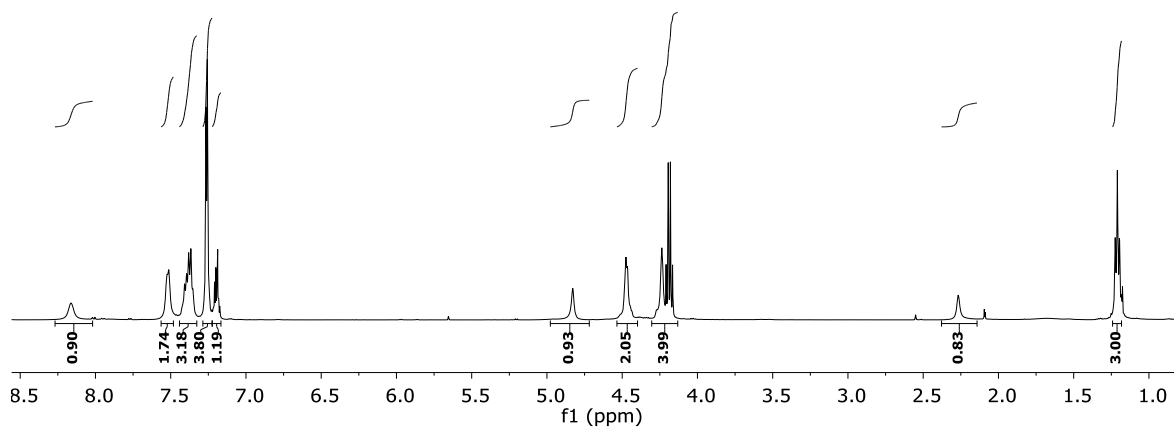


Figura S16. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(Butilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (**157p**).



500 MHz, CDCl₃



125 MHz, CDCl₃

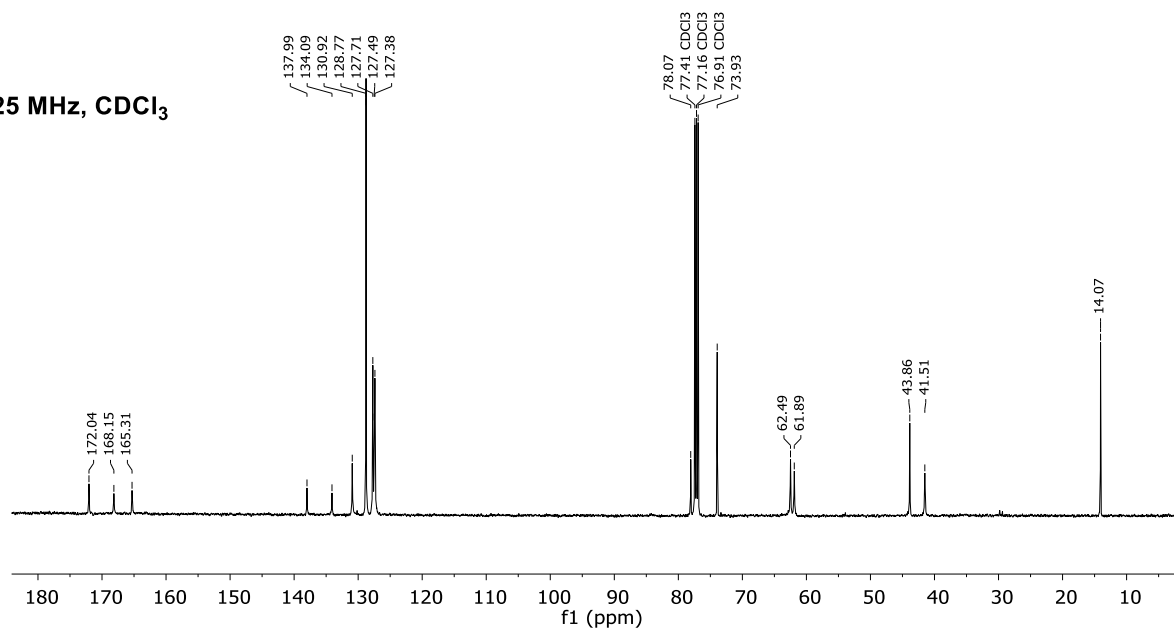


Figura S17. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(Bencilamino)-3-oxo-2-(*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)propanoato de etilo (**157q**).

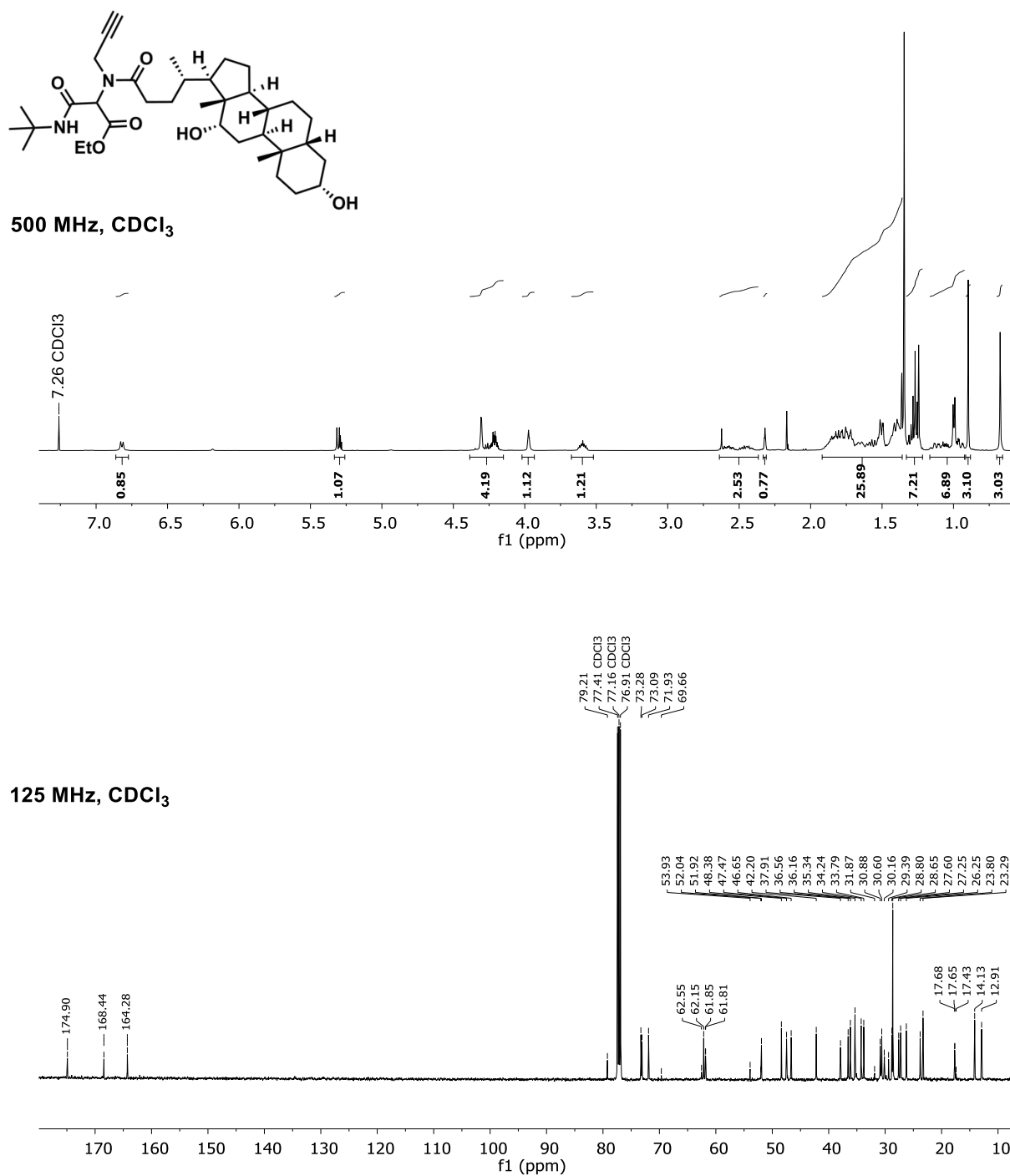
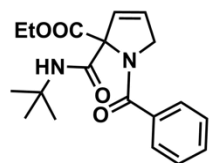
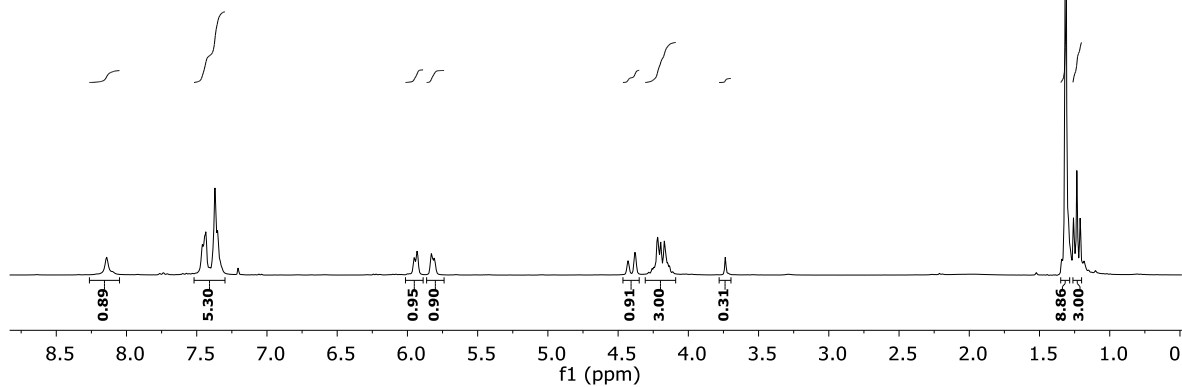


Figura S18. RMN de ¹H y ¹³C para el 3-(*t*-Butilamino)-2-((*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)pentanamido)-3-oxopropanoato de etilo (**157r**).

11.2. Espectroscopía de las 3-pirrolinas 158a-r.



400 MHz, CDCl₃



100 MHz, CDCl₃

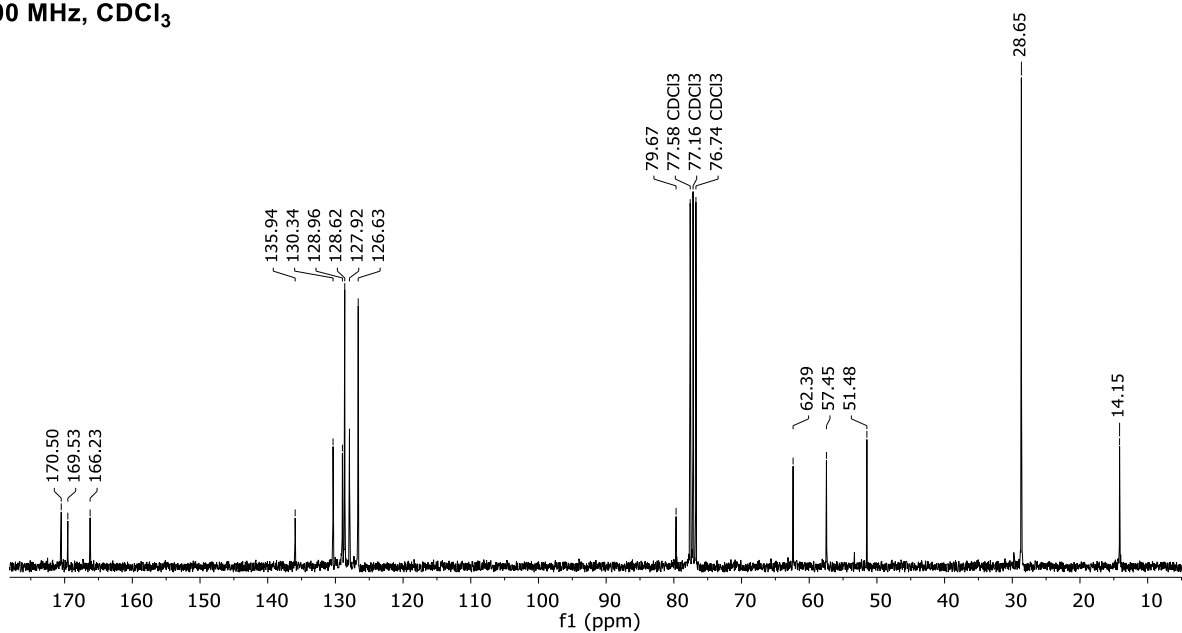
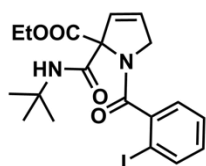
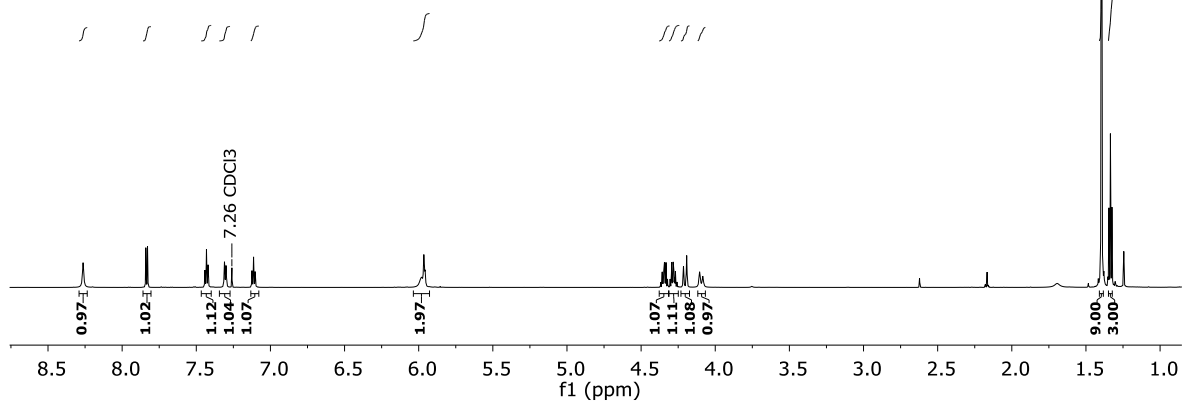


Figura S19. RMN de ¹H y ¹³C para el 1-Benzoil-2-(*t*-butylcarbamoyl)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158a**).



700 MHz, CDCl₃



175 MHz, CDCl₃

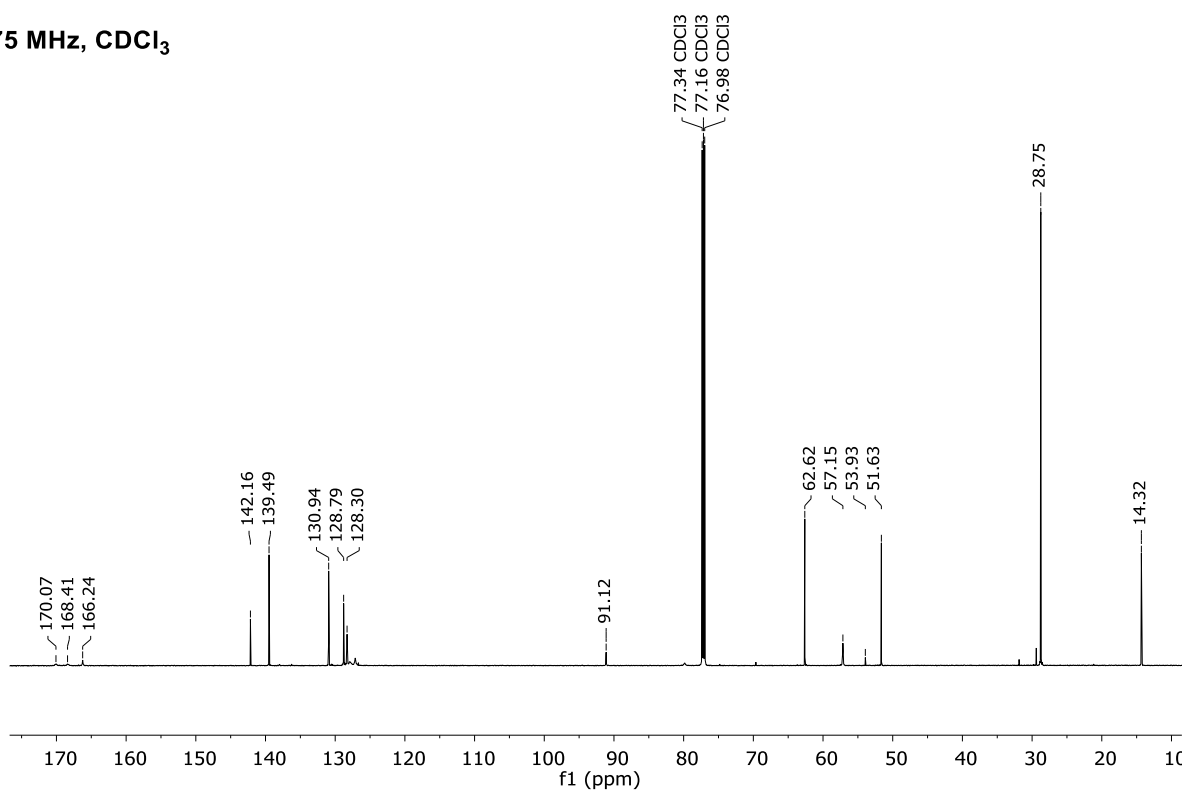
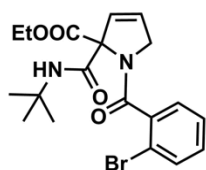
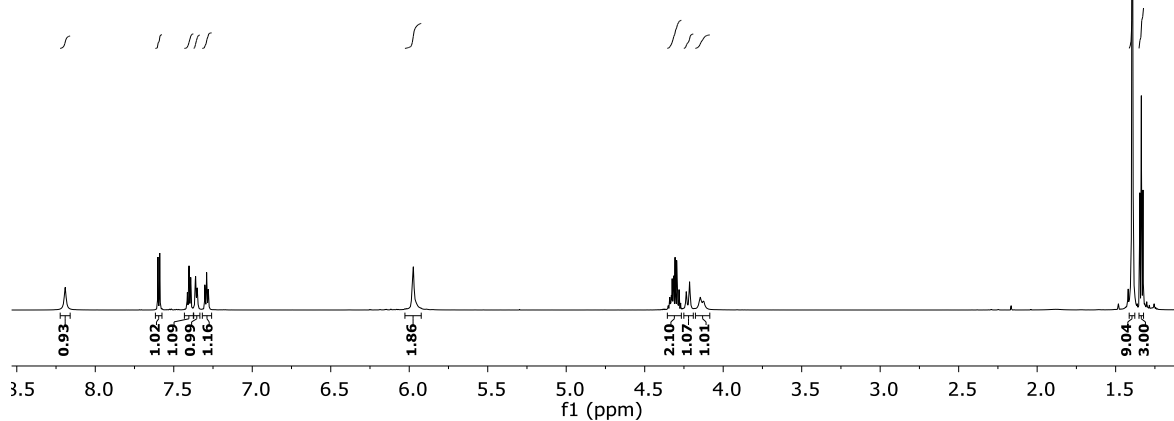


Figura S20. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(*t*-Butilcarbamoyl)-2-carboxietil-1-(2-iodobenzoyl)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158b**).



700 MHz, CDCl₃



175 MHz, CDCl₃

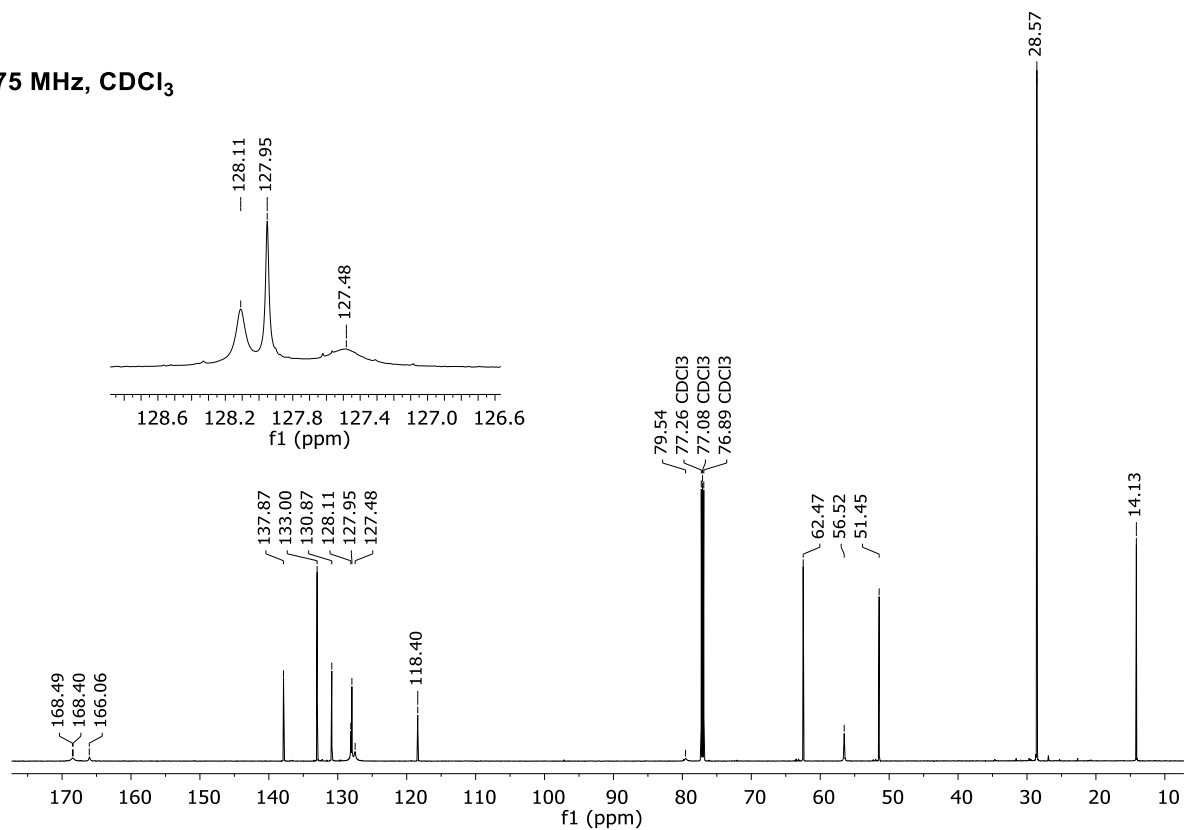
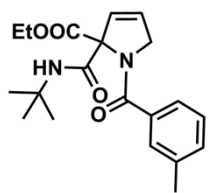
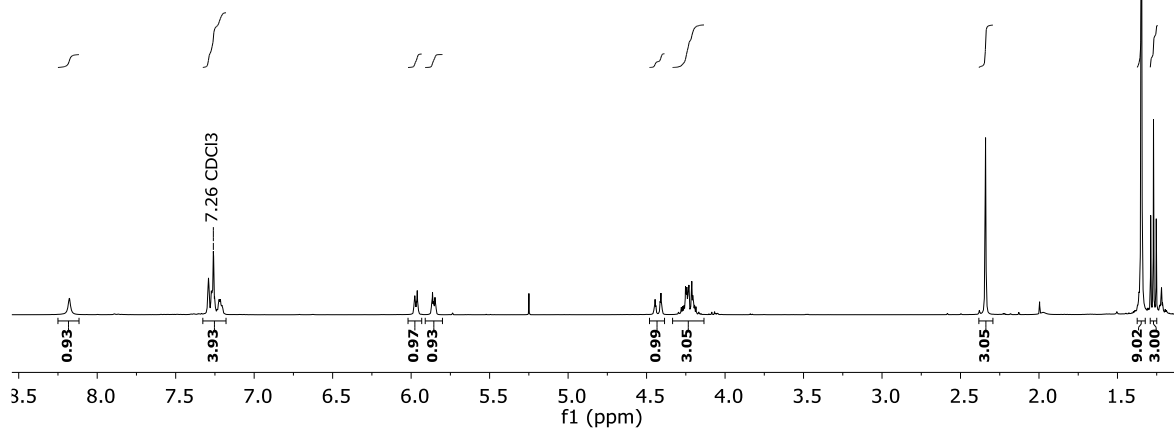


Figura S21. RMN de ¹H y ¹³C para el 1-(2-Bromobenzoyl)-2-(*t*-butylcarbamoyl)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (158c).



400 MHz, CDCl₃



100 MHz, CDCl₃

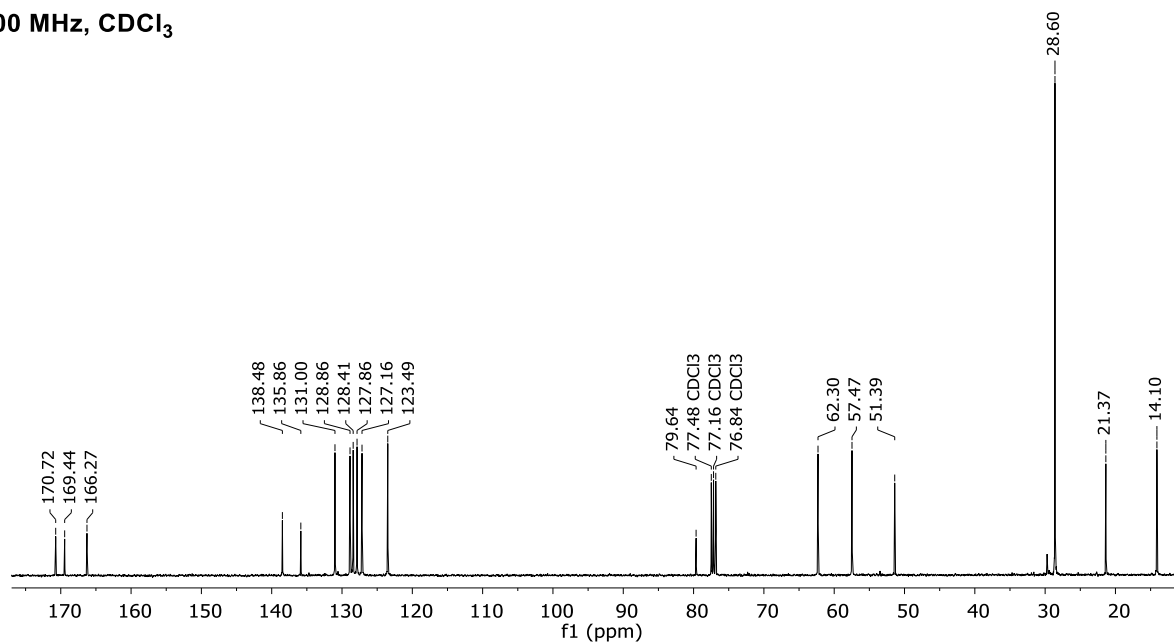


Figura S22. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(3-metilbenzoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158d**).

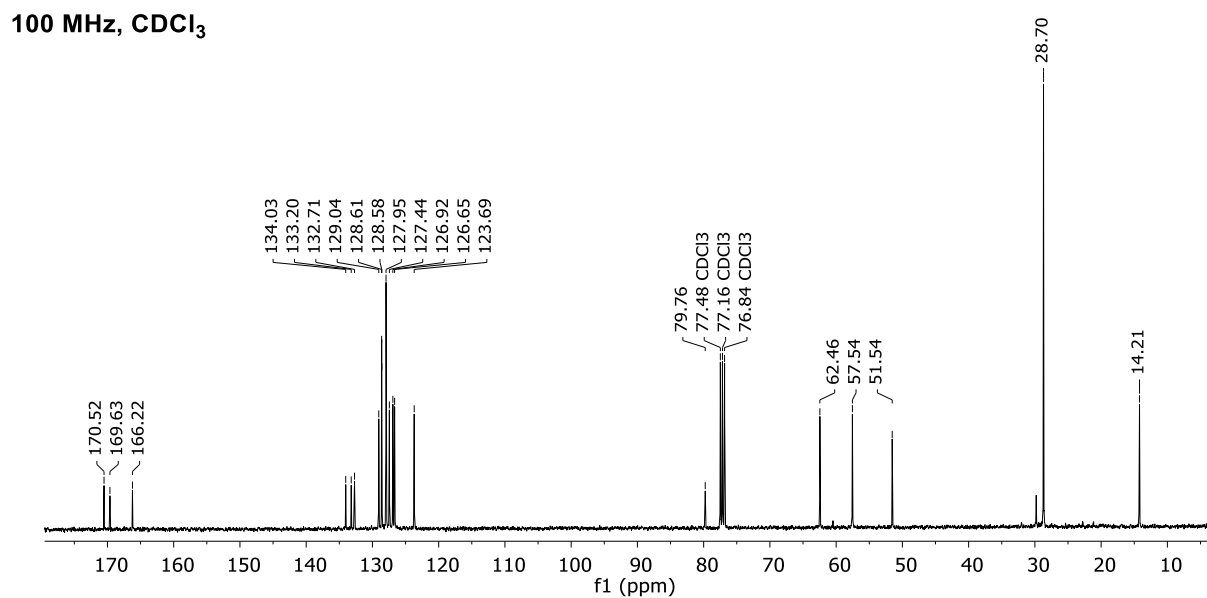
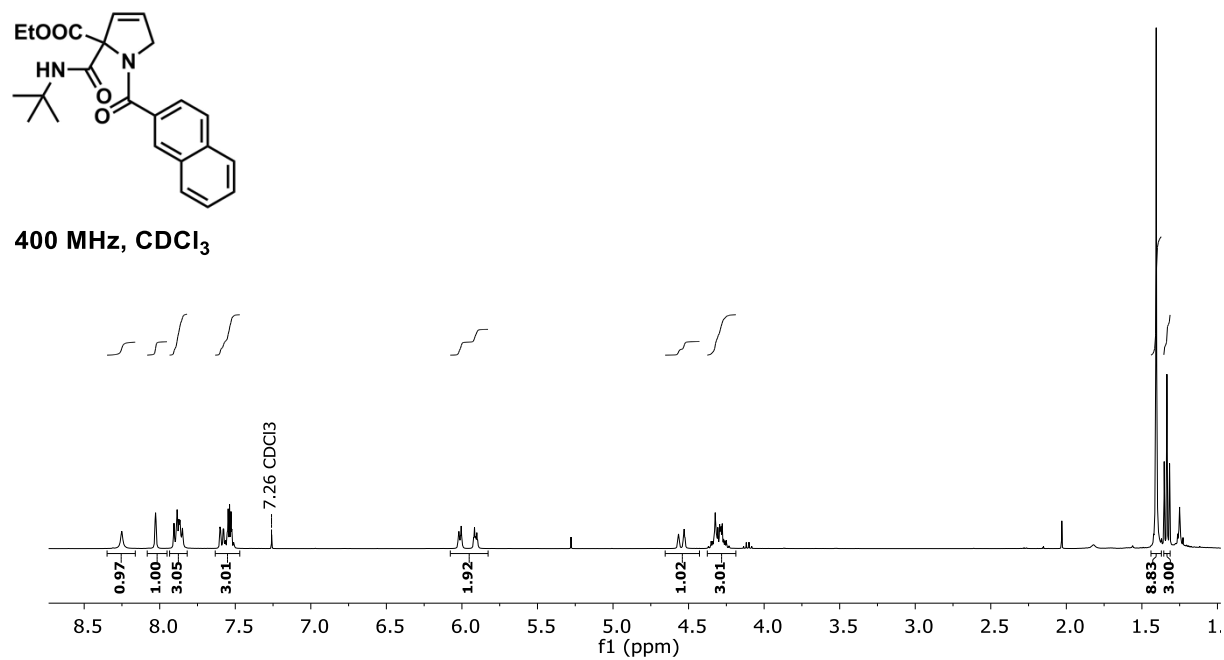


Figura S23. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(2-Naftoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158e**).

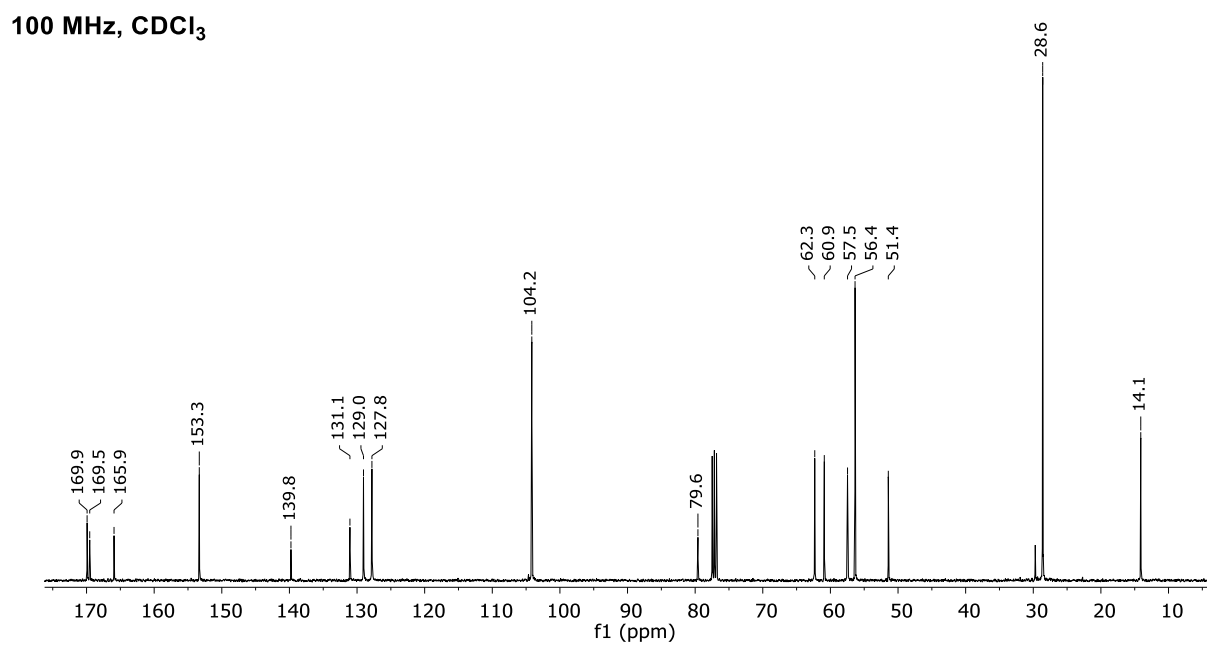
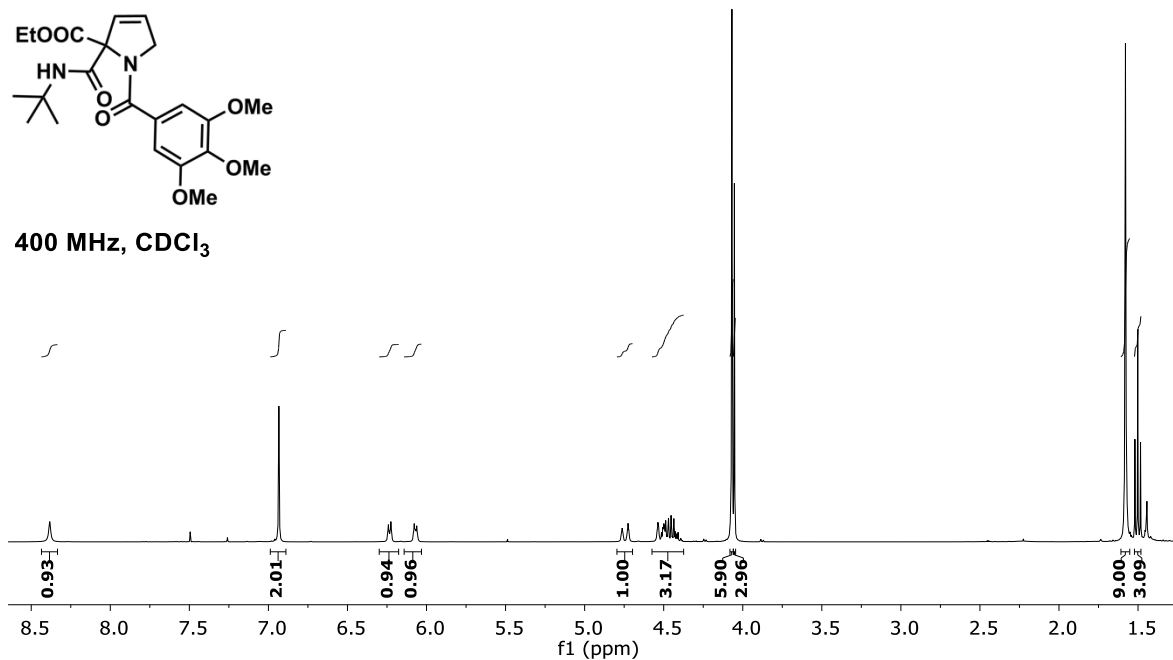
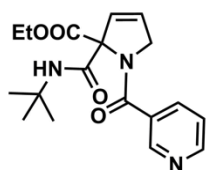
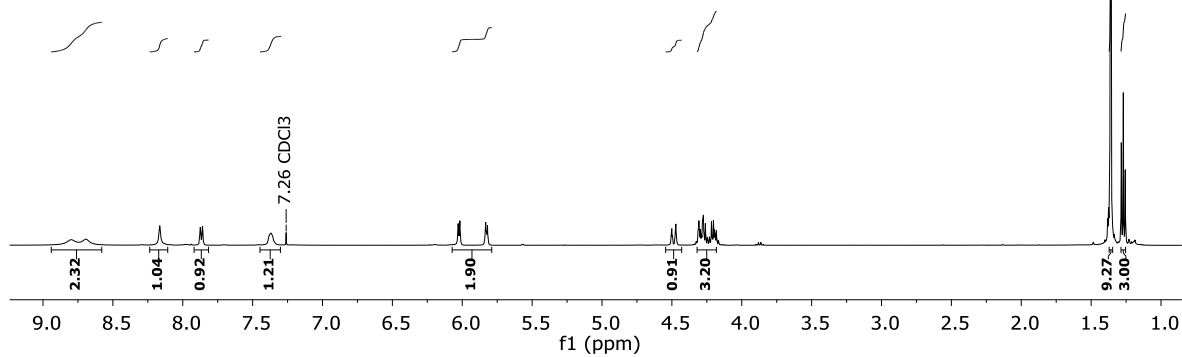


Figura S24. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158f**).



500 MHz, CDCl₃



125 MHz, CDCl₃

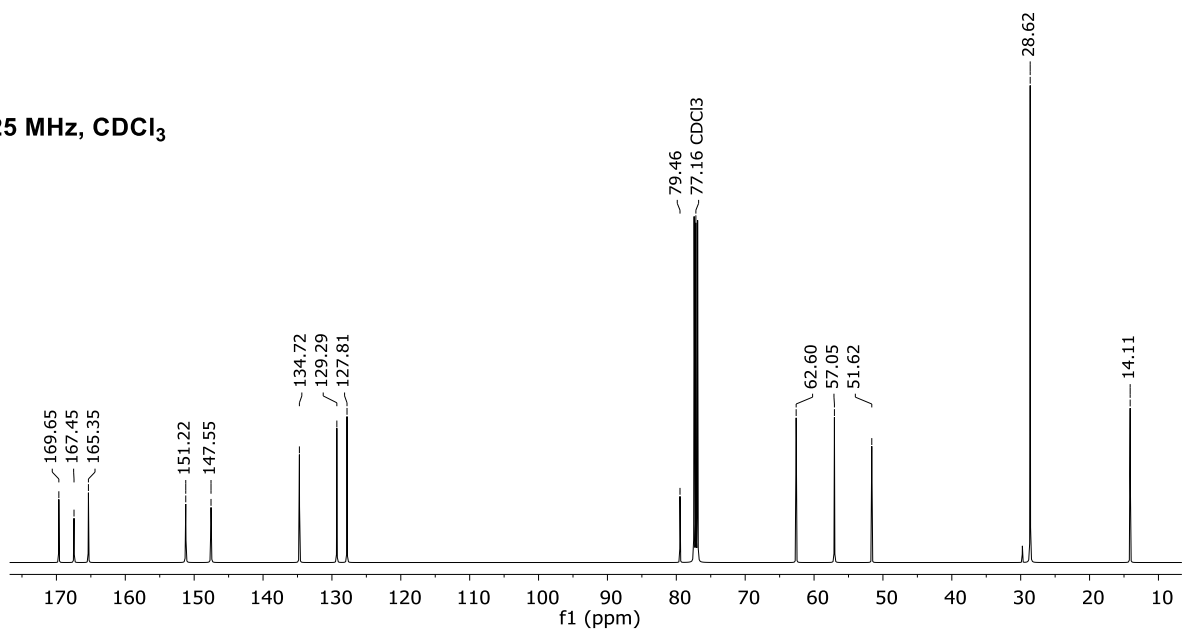
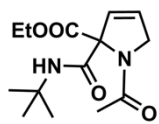
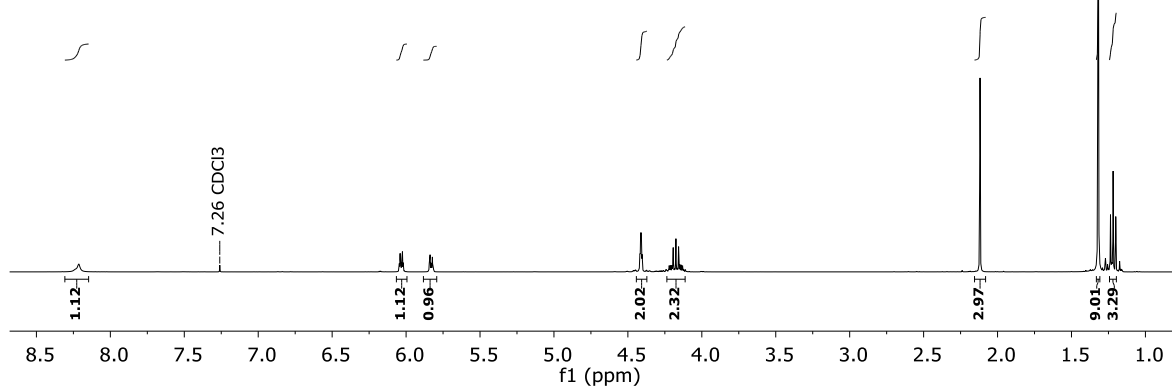


Figura S25. RMN de ¹H y ¹³C para 2-(*t*-Butilcarbamoyl)-2-carboxietil-1-nicotinoil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158g**).



400 MHz, CDCl₃



100 MHz, CDCl₃

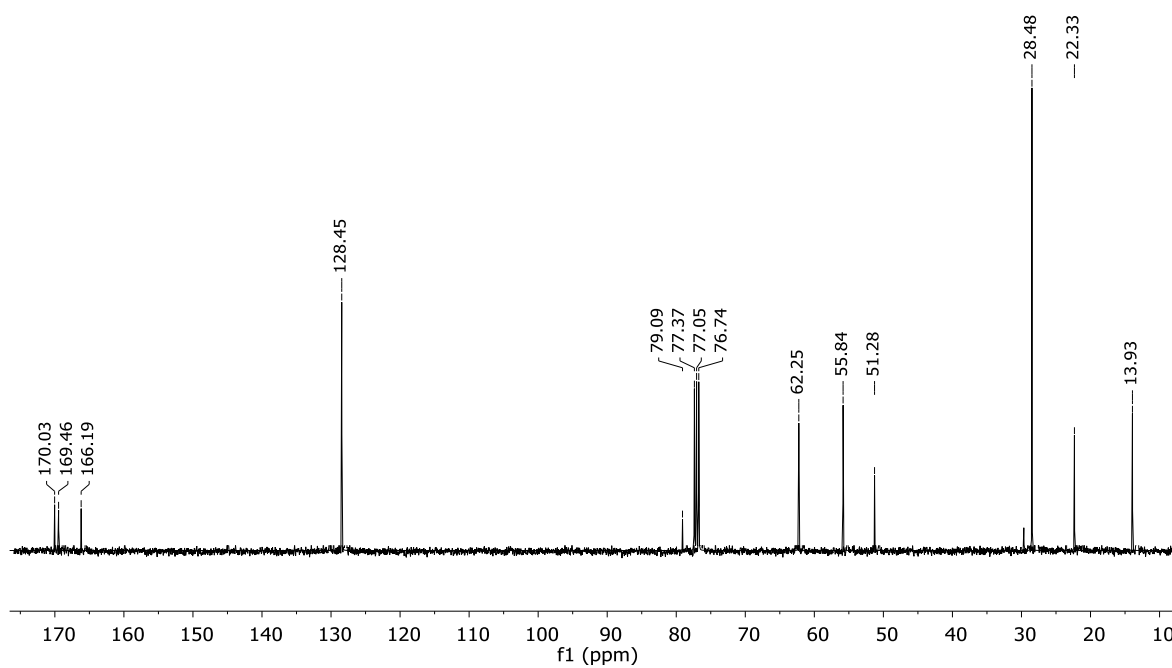
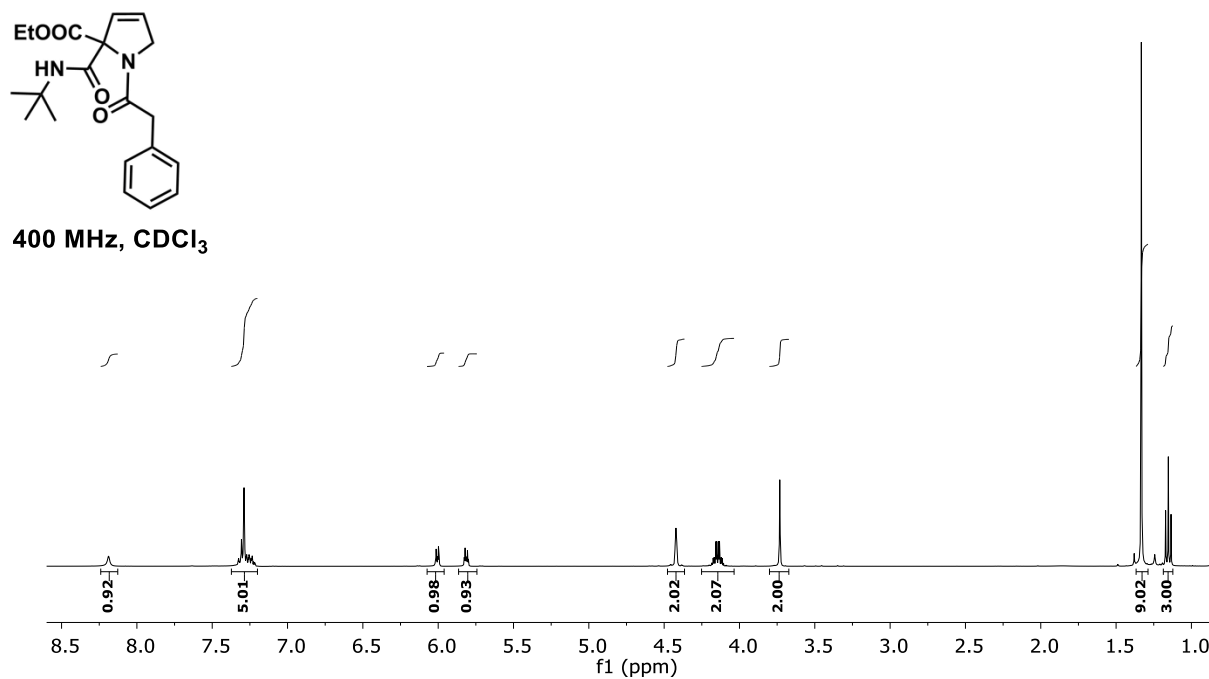


Figura S26. RMN de ¹H y ¹³C para el 1-Acetil-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158h**).



100 MHz, CDCl₃

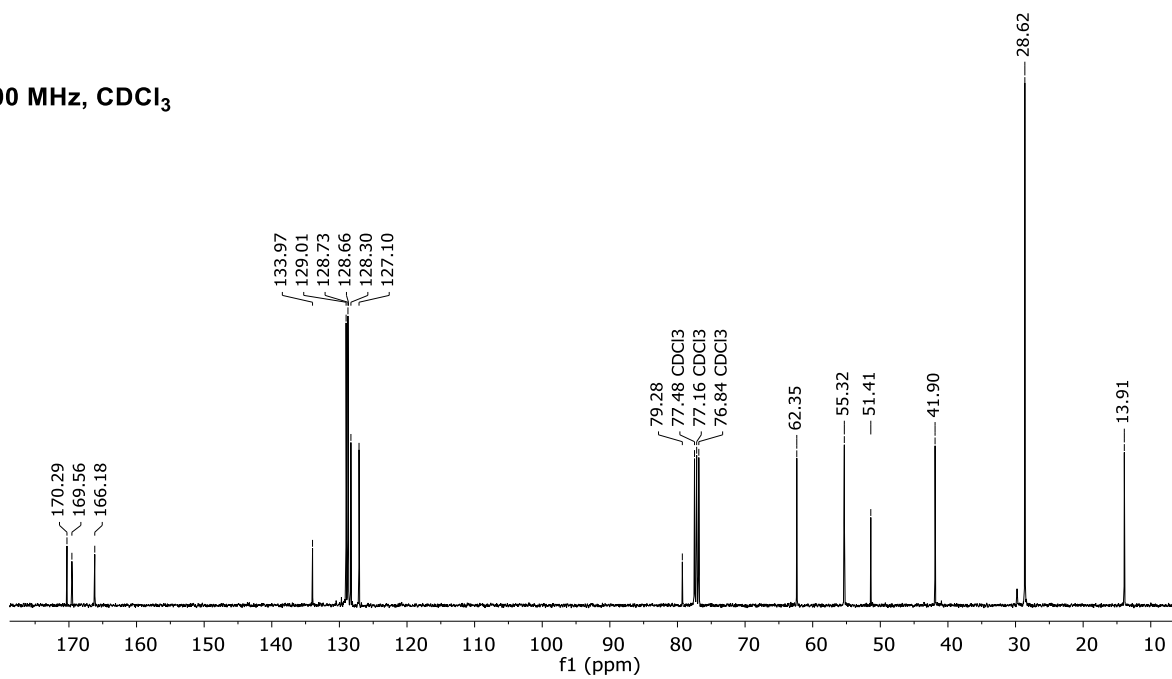
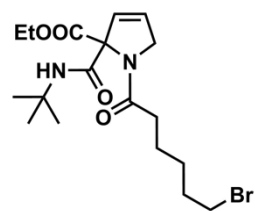
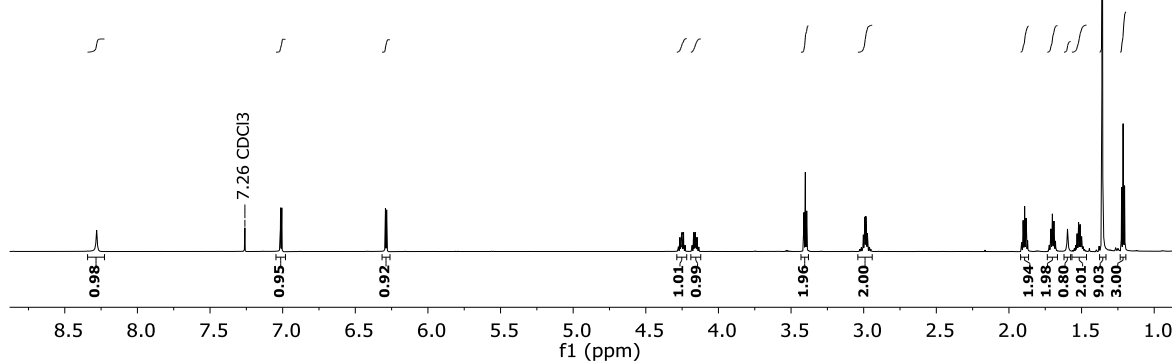


Figura S27. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(2-fenilacetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158i**).



700 MHz, CDCl₃



175 MHz, CDCl₃

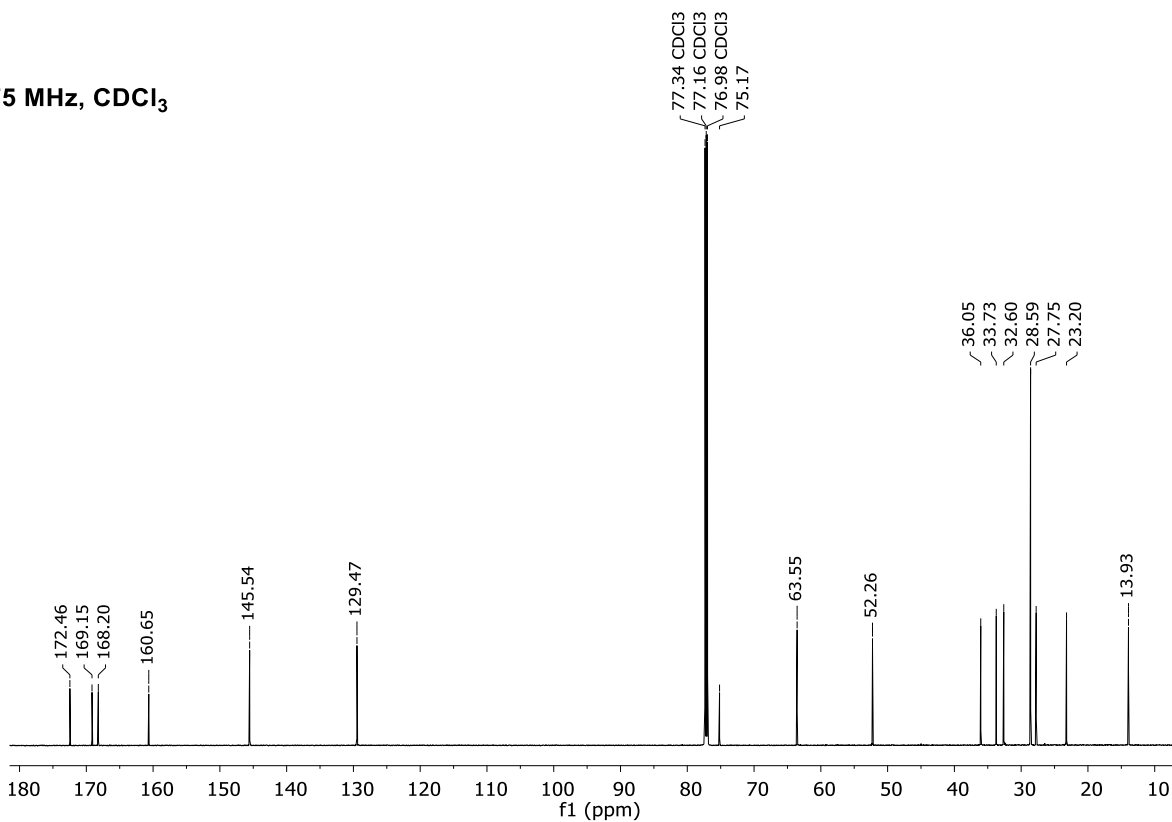
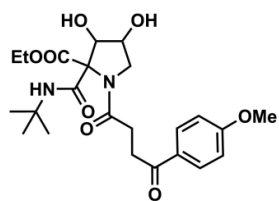
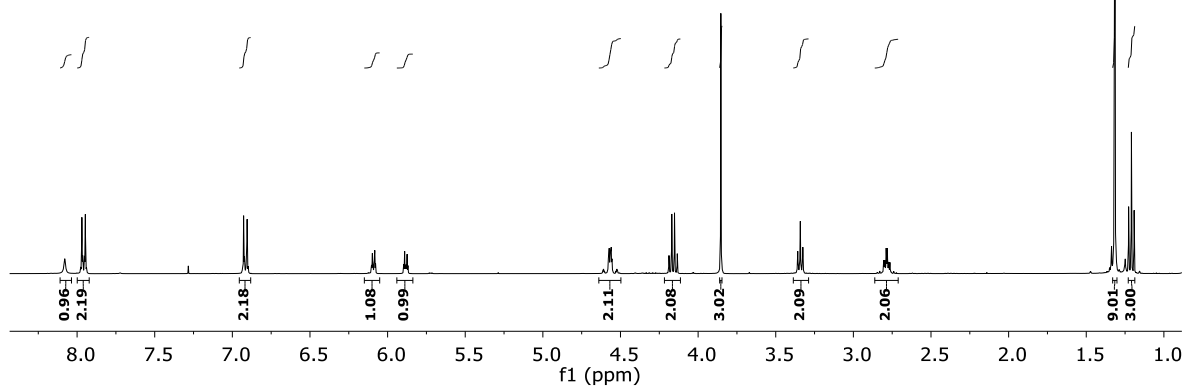


Figura S28. RMN de ¹H y ¹³C para el 1-(6-Bromohexanoyl)-2-(*t*-butylcarbamoyl)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158j**).



400 MHz, CDCl₃



100 MHz, CDCl₃

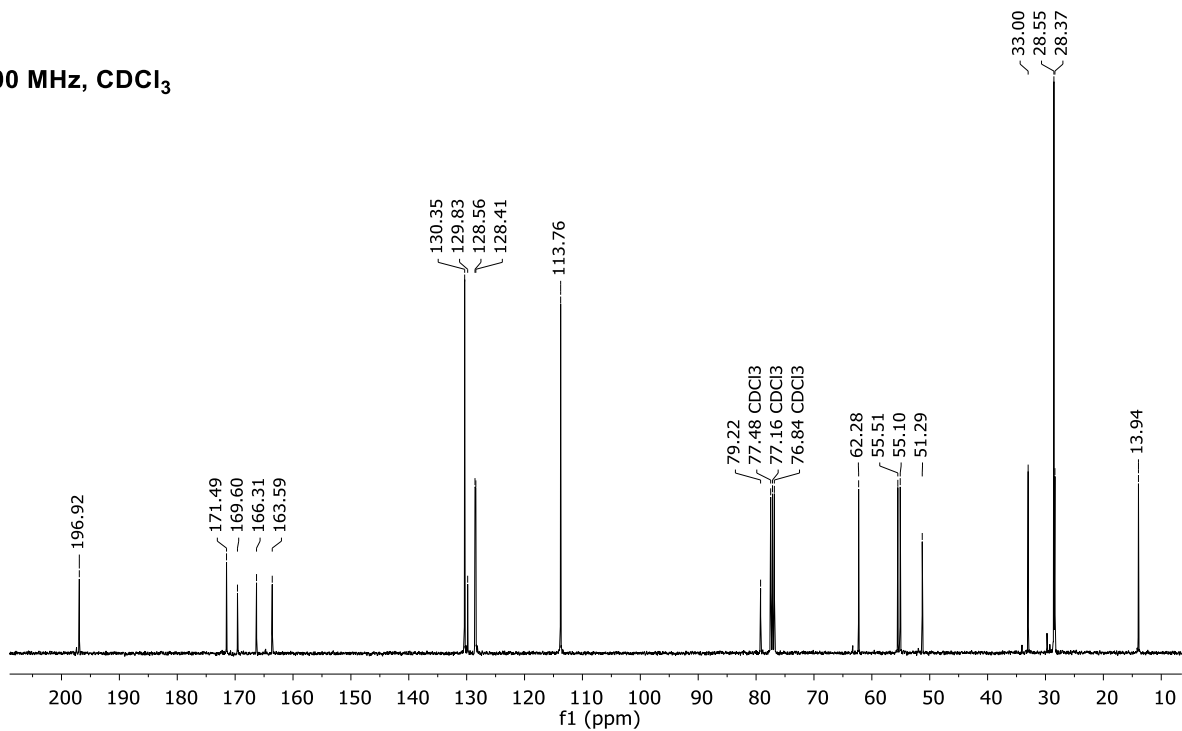
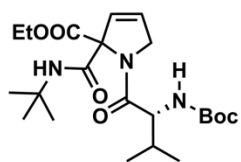
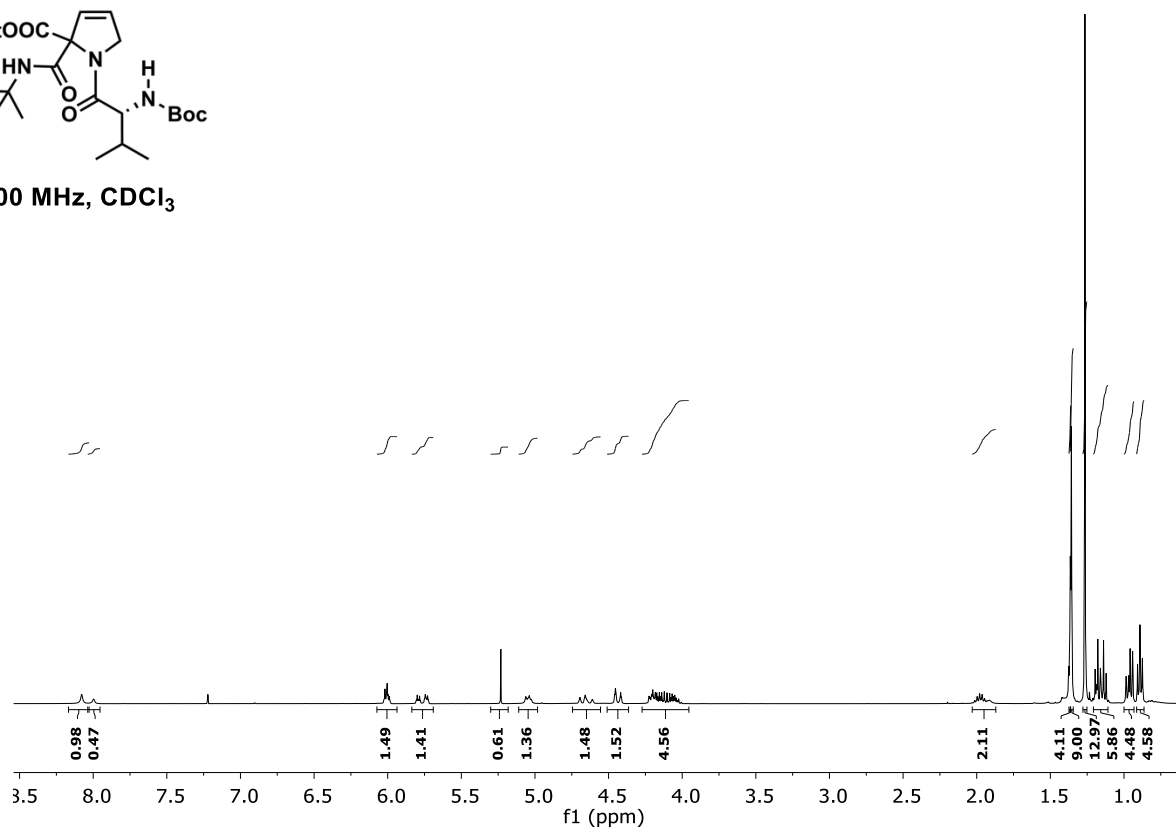


Figura S29. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(*t*-Butilcarbamoyl)-2-carboxietil-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158k**).



400 MHz, CDCl_3



100 MHz, CDCl_3

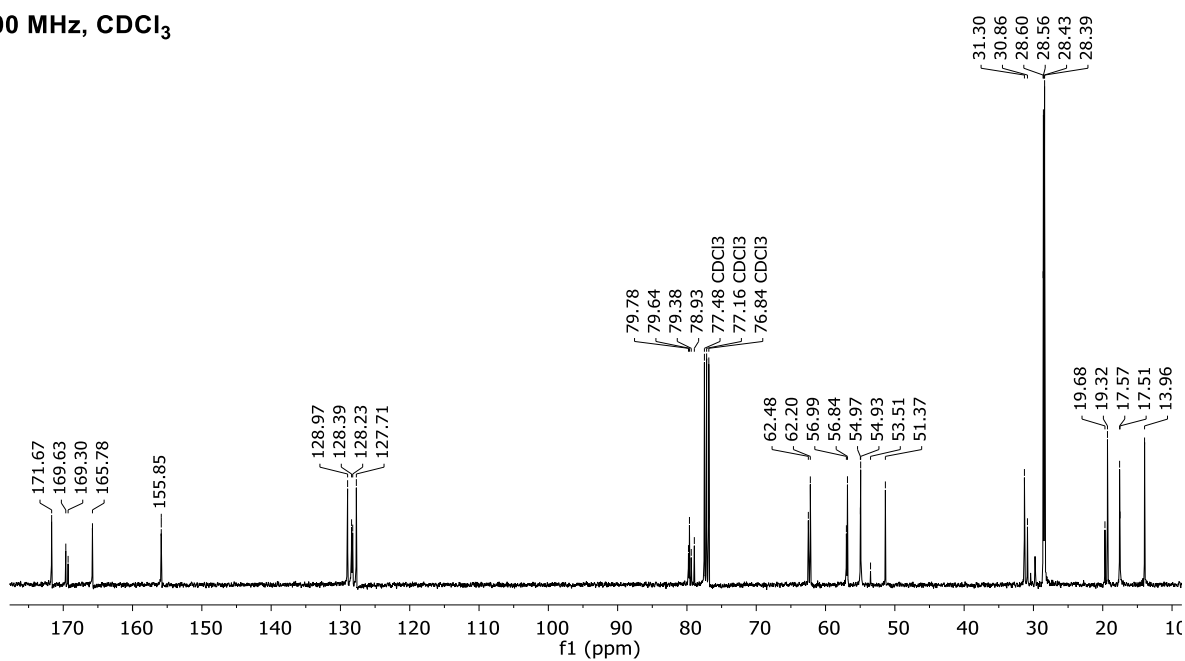
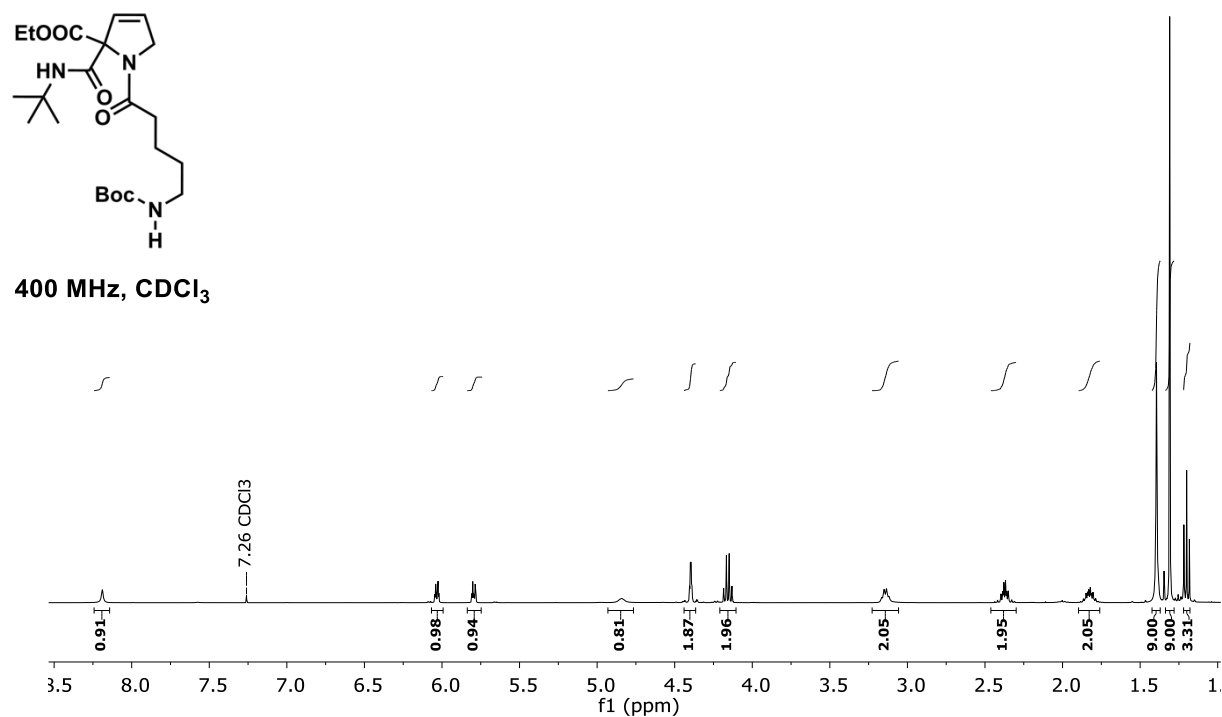


Figura S30. RMN de ^1H y ^{13}C para el 1-((*S*)-2-((*t*-Butoxicarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)-2-(*t*-butylcarbamoyl)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158I**).



100 MHz, CDCl₃

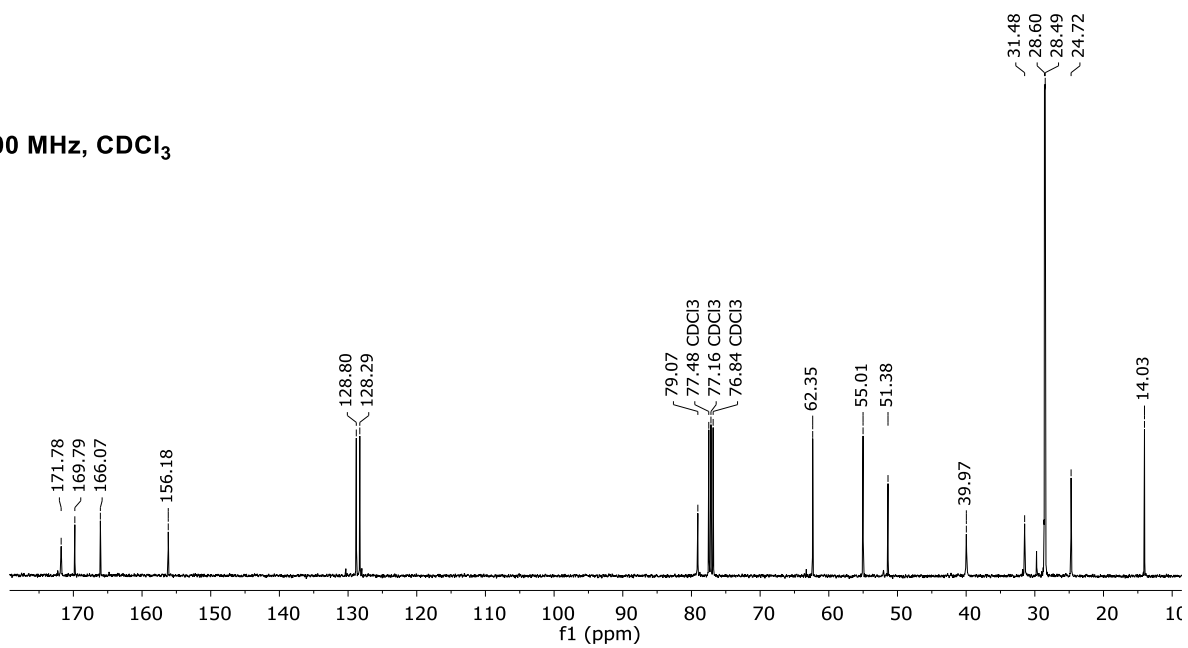
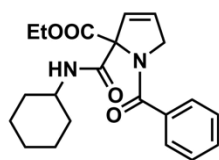
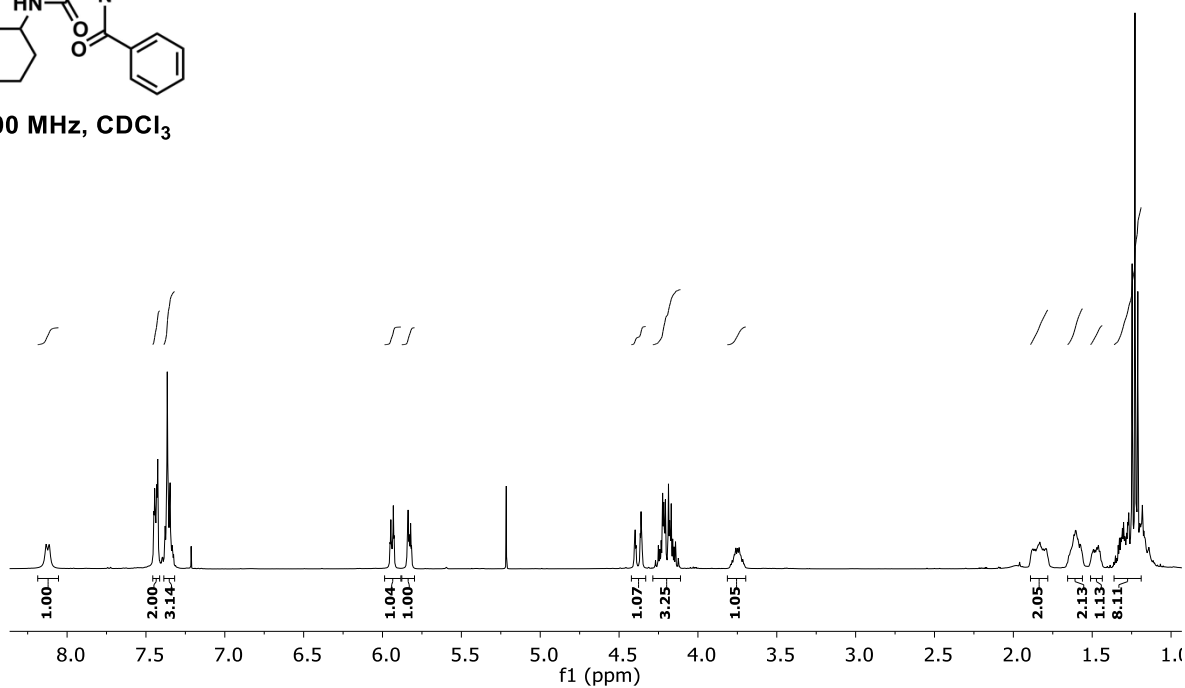


Figura S31. RMN de ¹H y ¹³C para el 1-(4-((*t*-Butoxicarbonil)amino)butanoil)-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158m**).



400 MHz, CDCl_3



100 MHz, CDCl_3

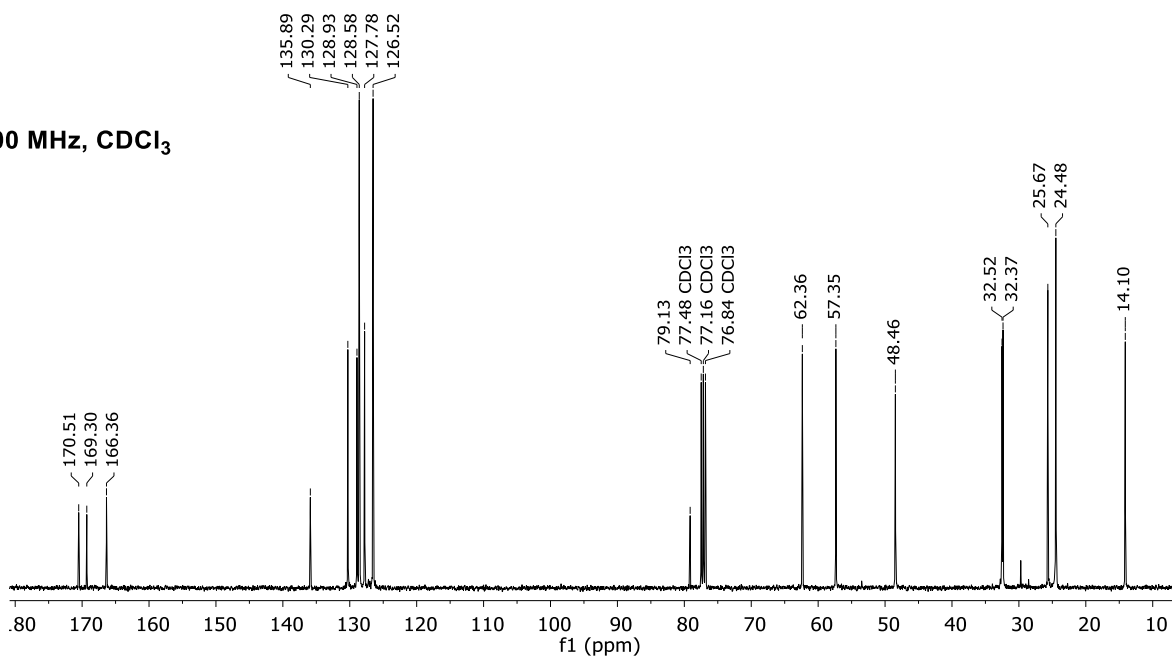


Figura S32. RMN de ^1H y ^{13}C para el 1-Benzoil-2-carboxietil-2-(ciclohexilcarbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol (**158n**).

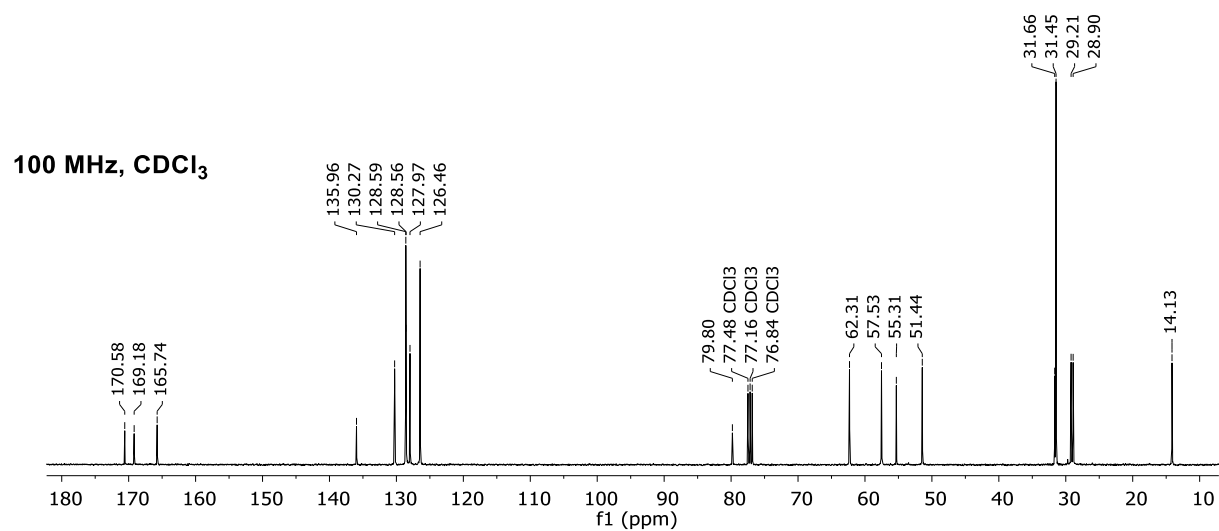
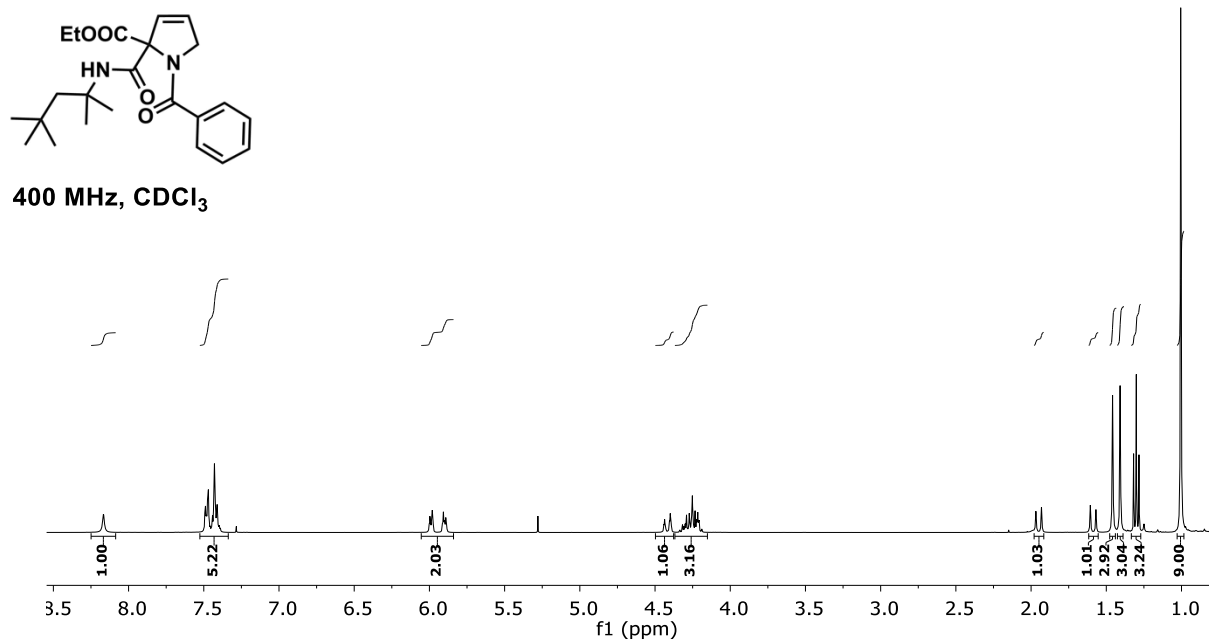
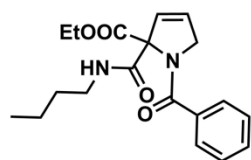
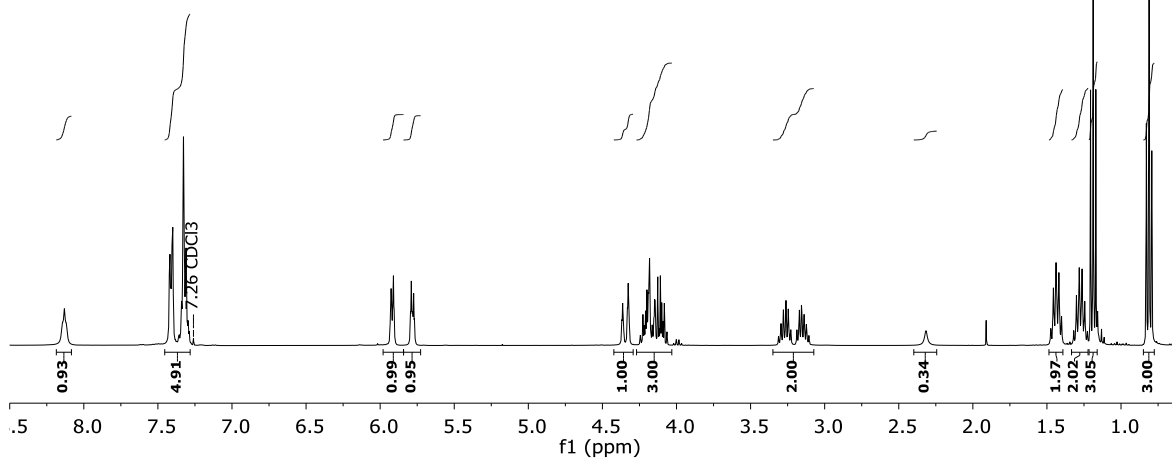


Figura S33. RMN de ¹H y ¹³C para el 1-Benzoil-2-carboxietil-2-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)carbamoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol (**158o**).



400 MHz, CDCl₃



100 MHz, CDCl₃

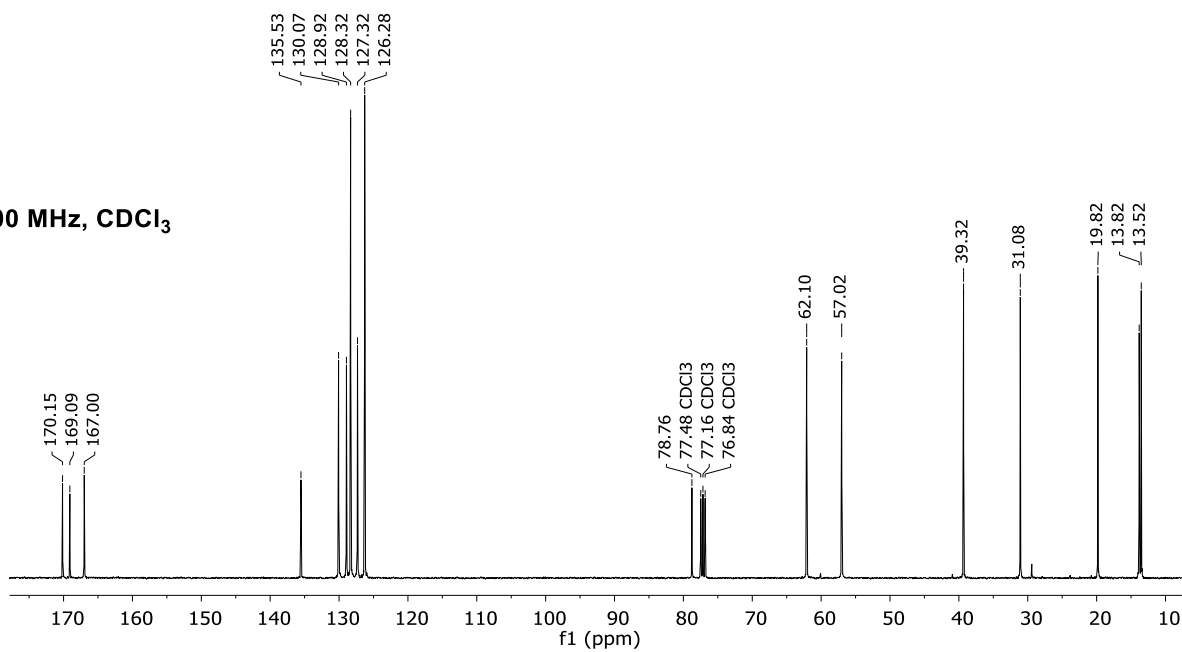


Figura S34. RMN de ¹H y ¹³C para el 1-Benzoil-2-(butylcarbamoyl)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1H-pirrol (**158p**).

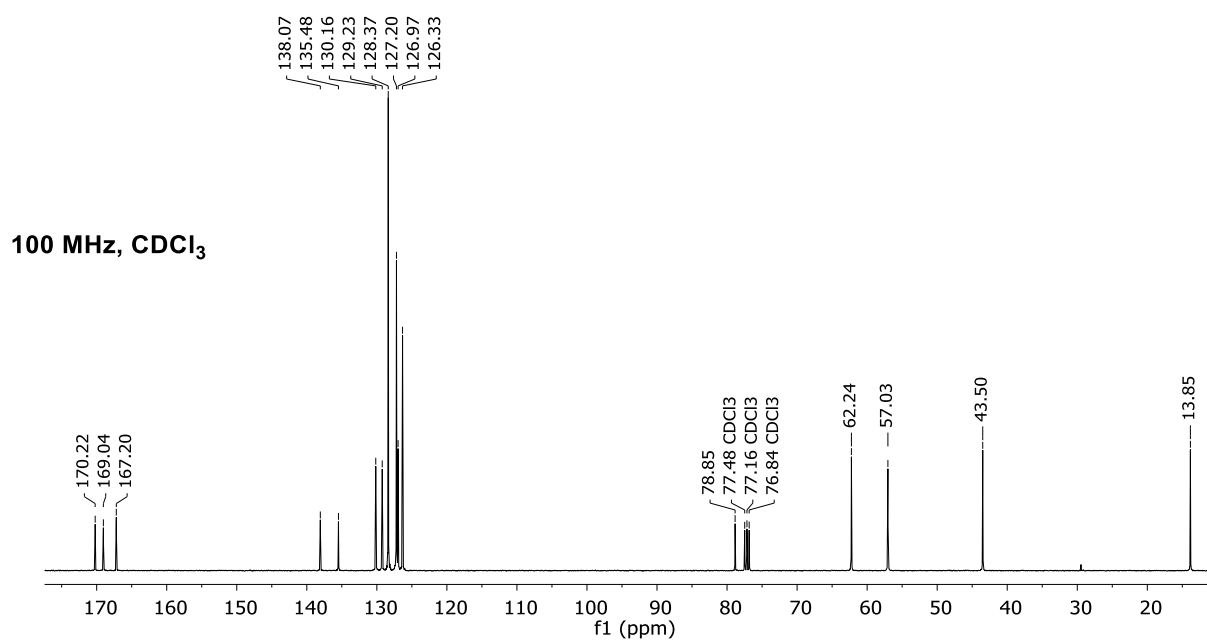
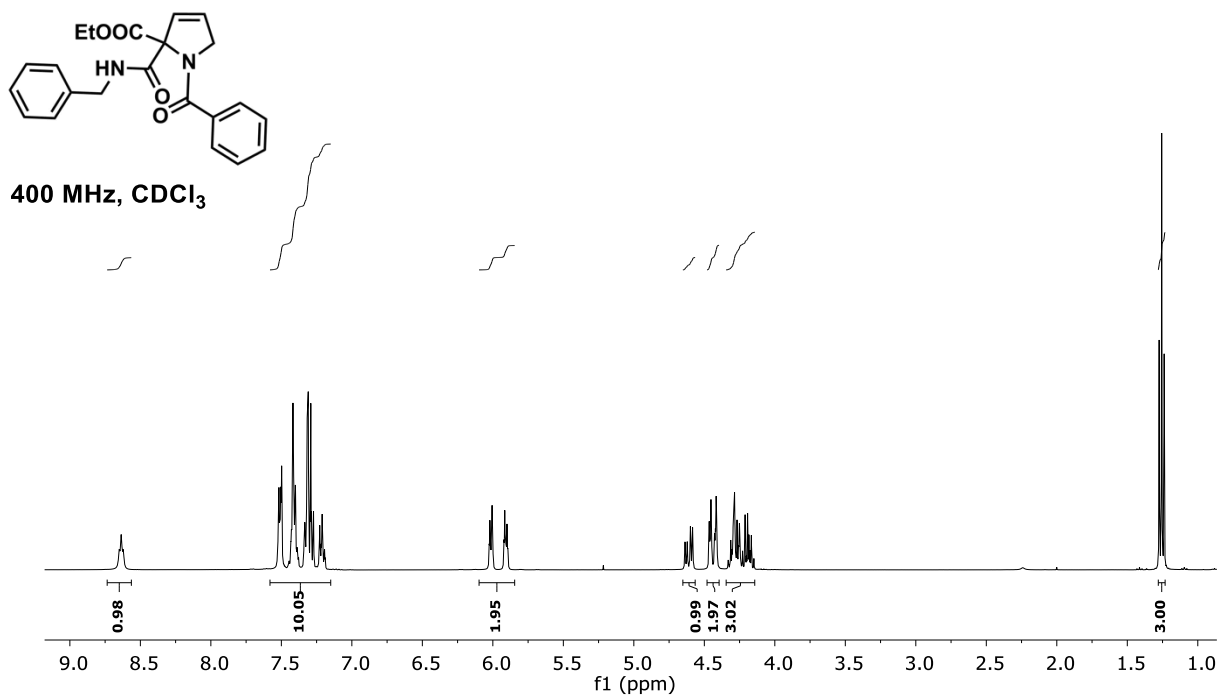


Figura S35. RMN de ¹H y ¹³C para el 1-Benzoil-2-(bencilcarbooil)-2-carboxietil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158q**).

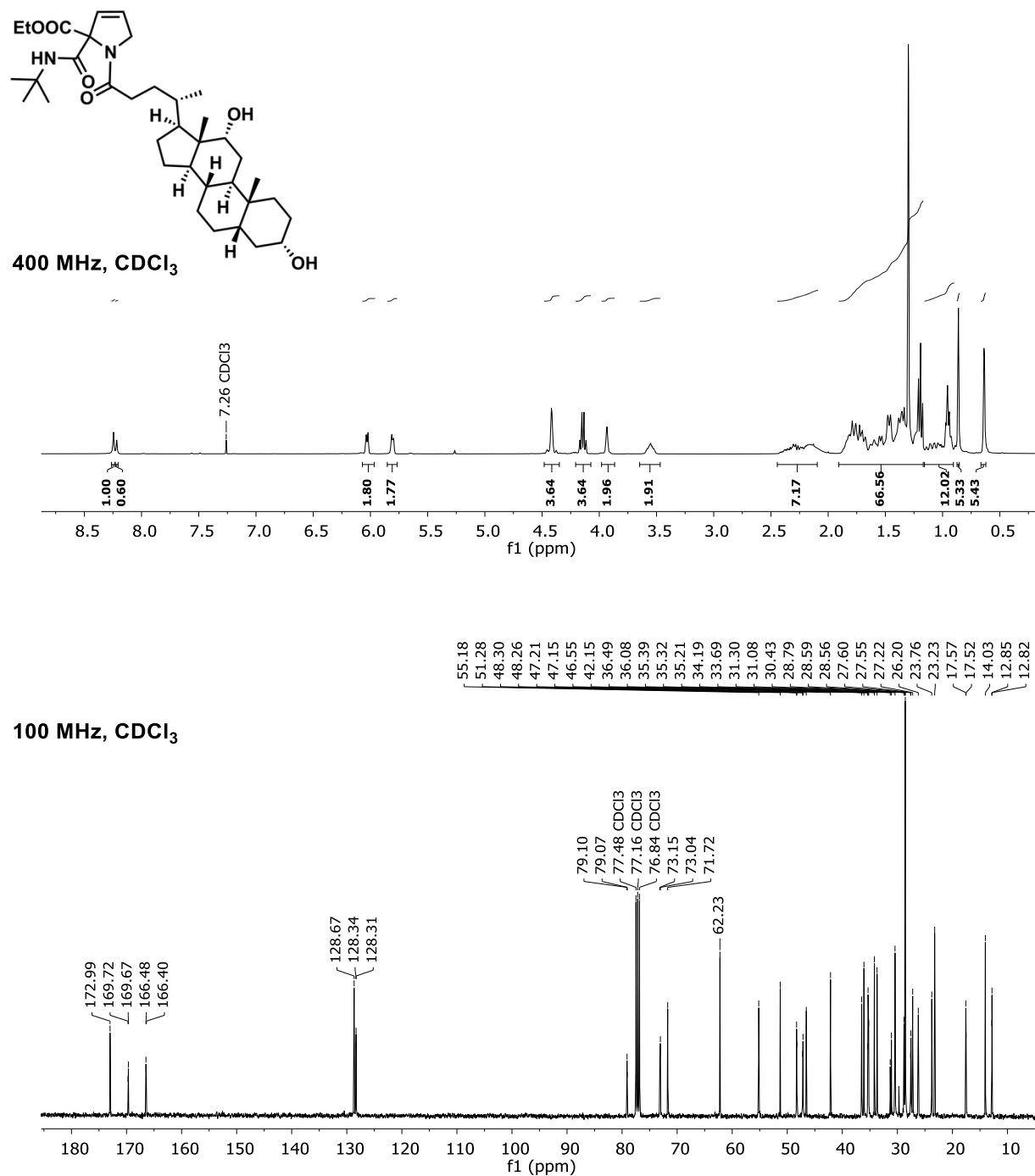


Figura S36. RMN de ¹H y ¹³C para el 2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-((*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (**158r**).

11.3. Espectroscopía de las 1,2-disustituída-3,4-dihidroxirolidina 159a-r: 160a-r.

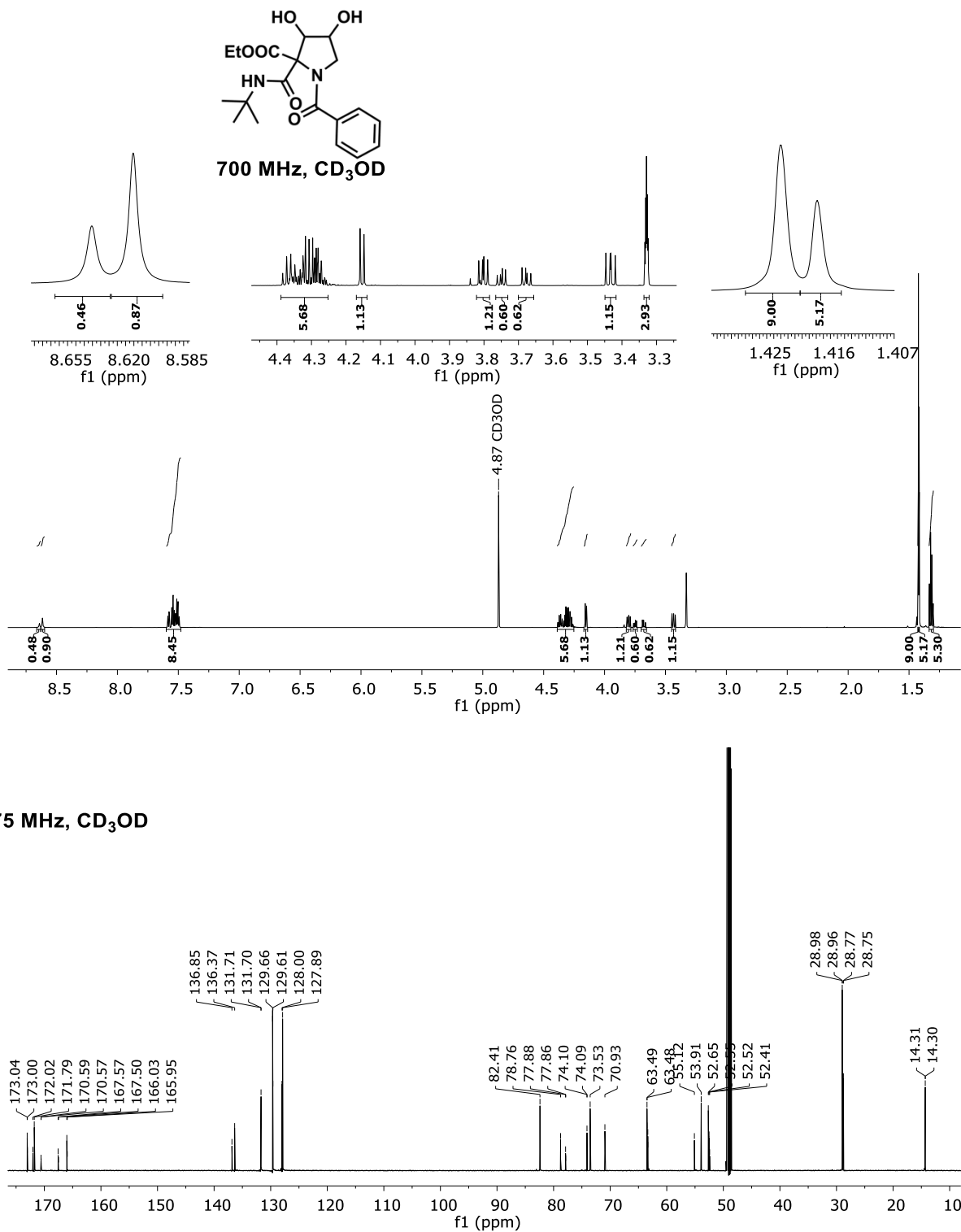


Figura S37. RMN de ¹H y ¹³C para la 1-Benzoil-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-3,4-dihidroxirolidina (159a:160a).

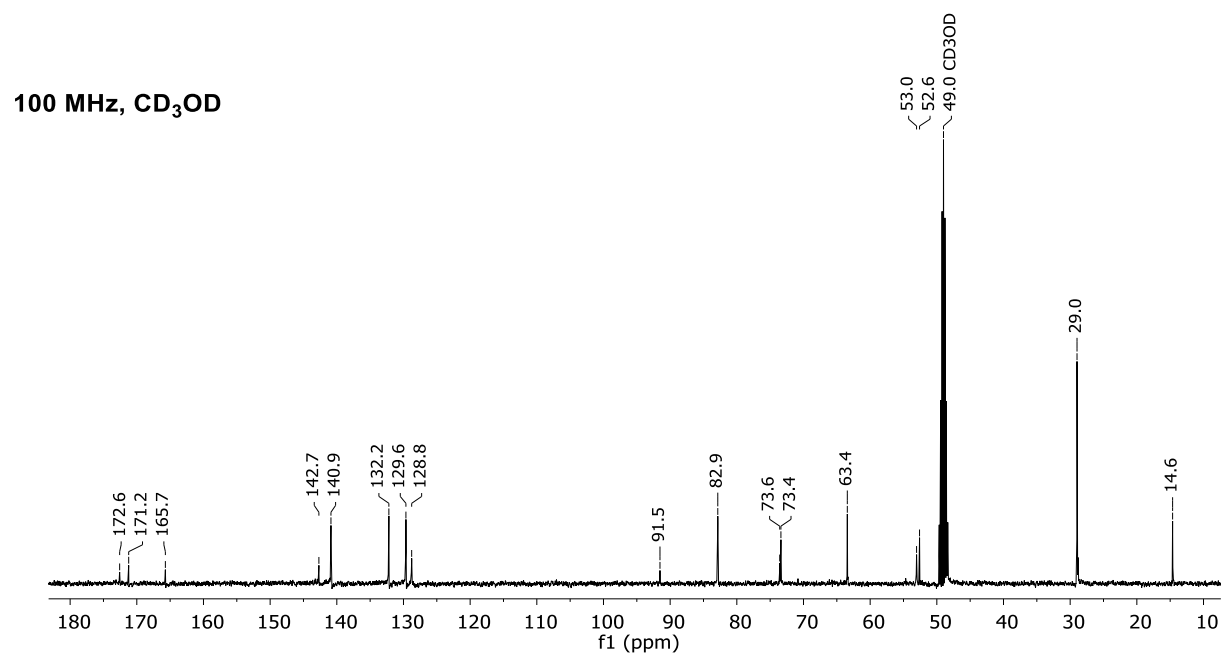
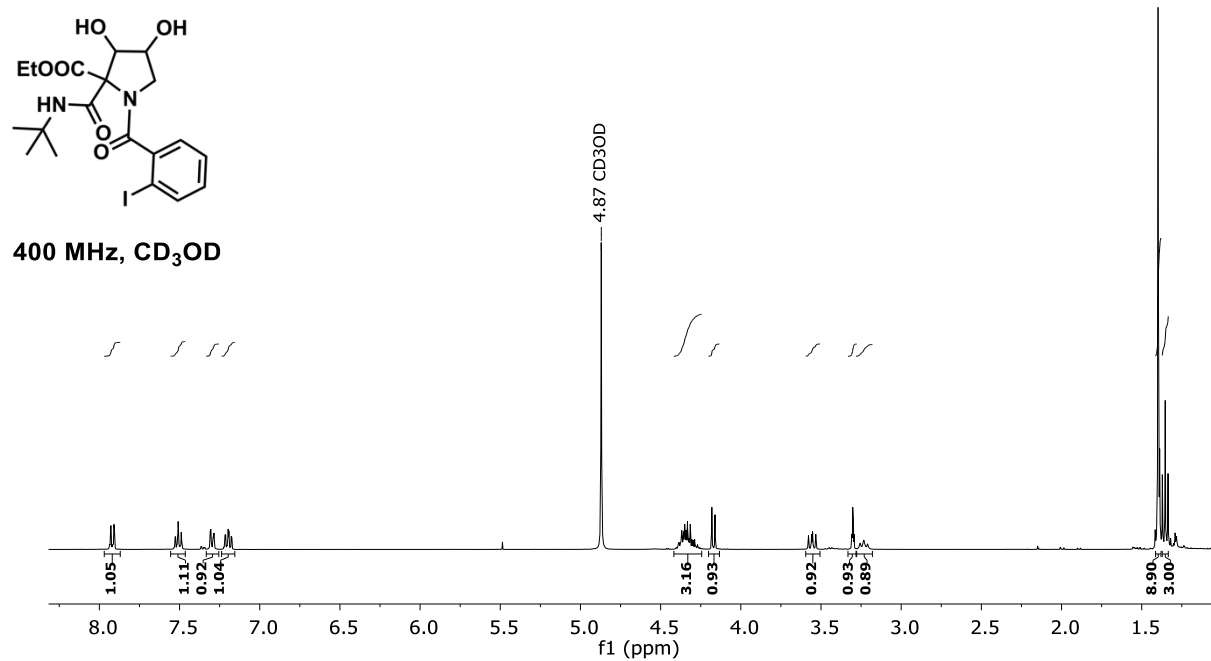
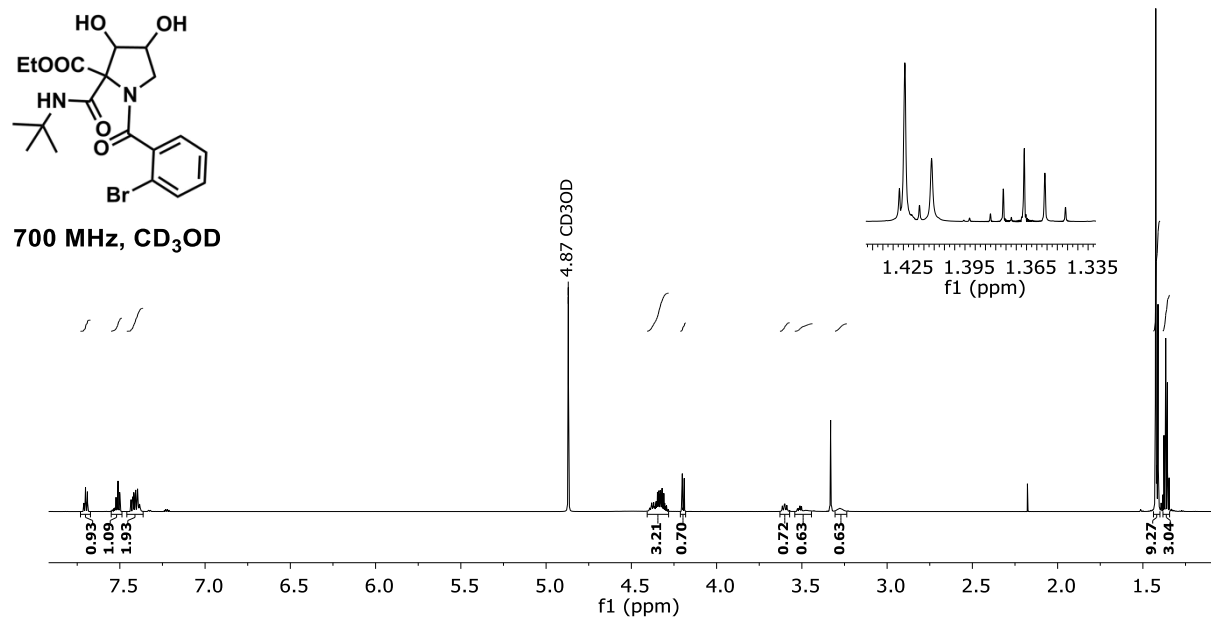


Figura S38. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(2-yodobenzoil)-3,4-dihidroxipirrolidina (**159b:160b**).



175 MHz, CD₃OD

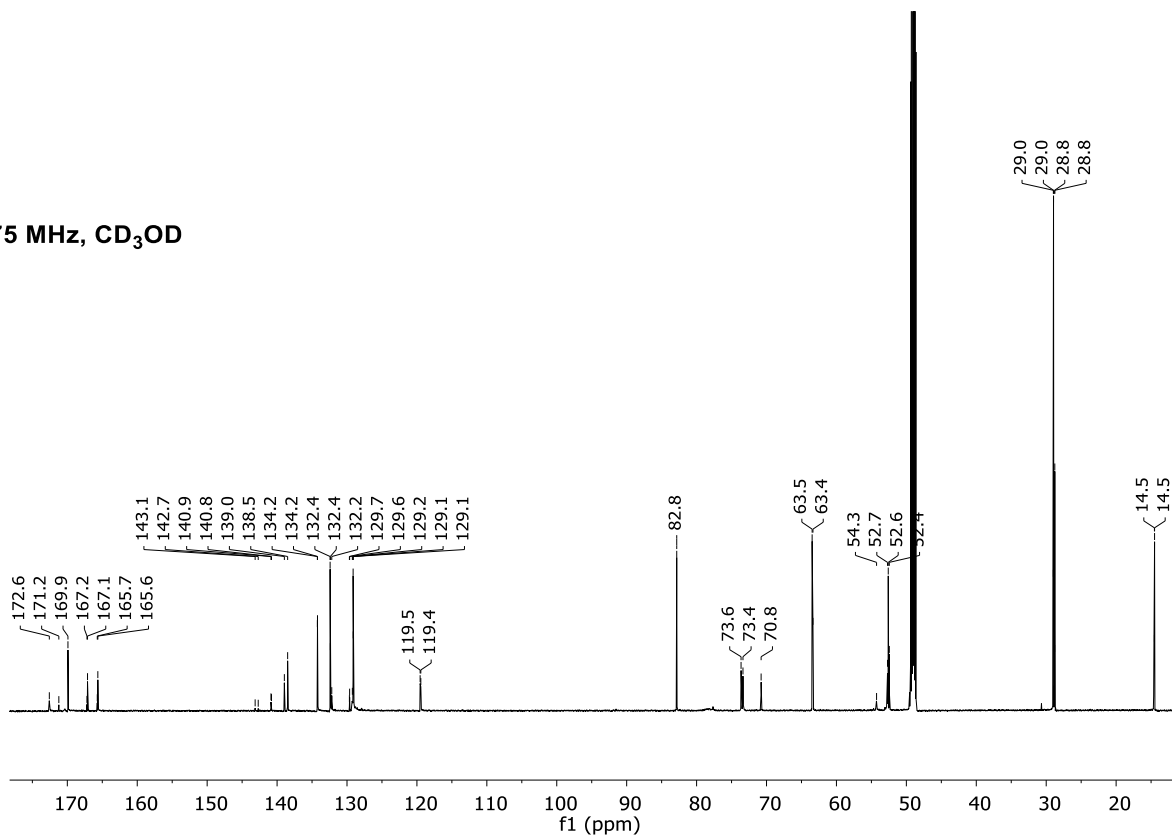


Figura S39. RMN de ¹H y ¹³C para la 1-(2-Bromobenzoil)-2-(*t*-butilcarbamoil)-2-carboxietil-3,4-dihidropirrolidina (**159c:160c**).

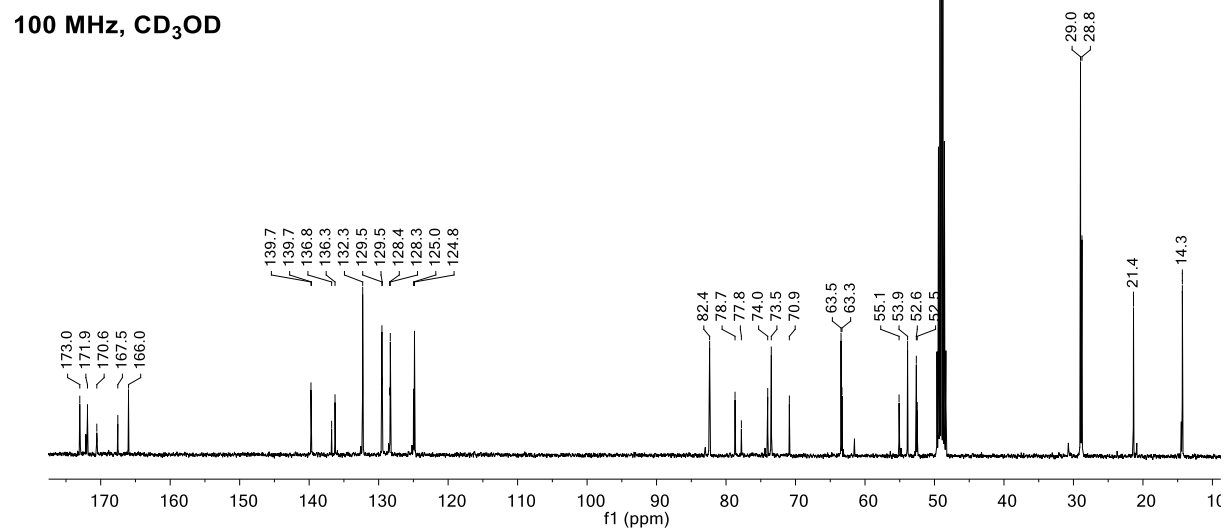
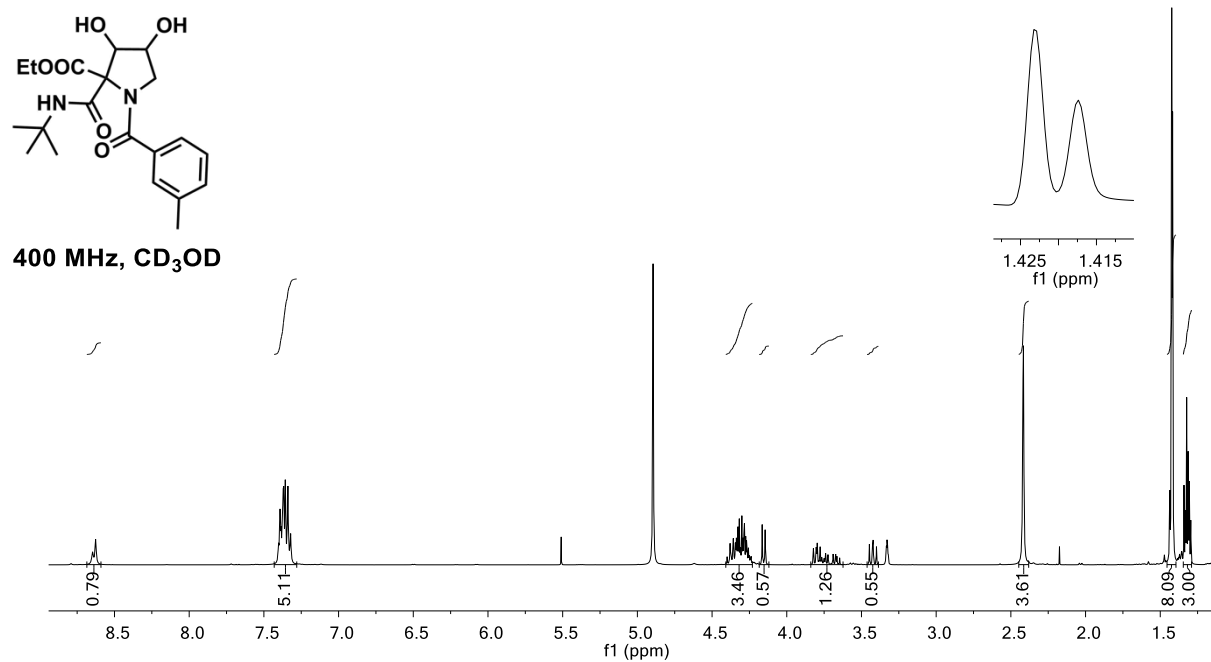
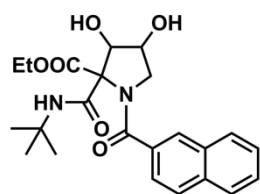
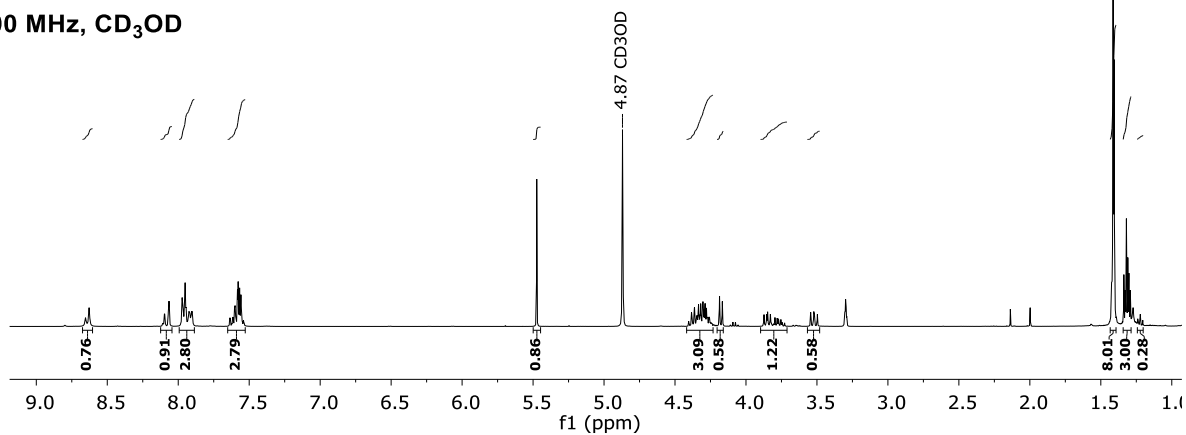


Figura S40. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoyl)-2-carboxietil-1-(3-metilbenzoil)-3,4-dihidropirrolidina (**159d:16d**).



400 MHz, CD₃OD



100 MHz, CD₃OD

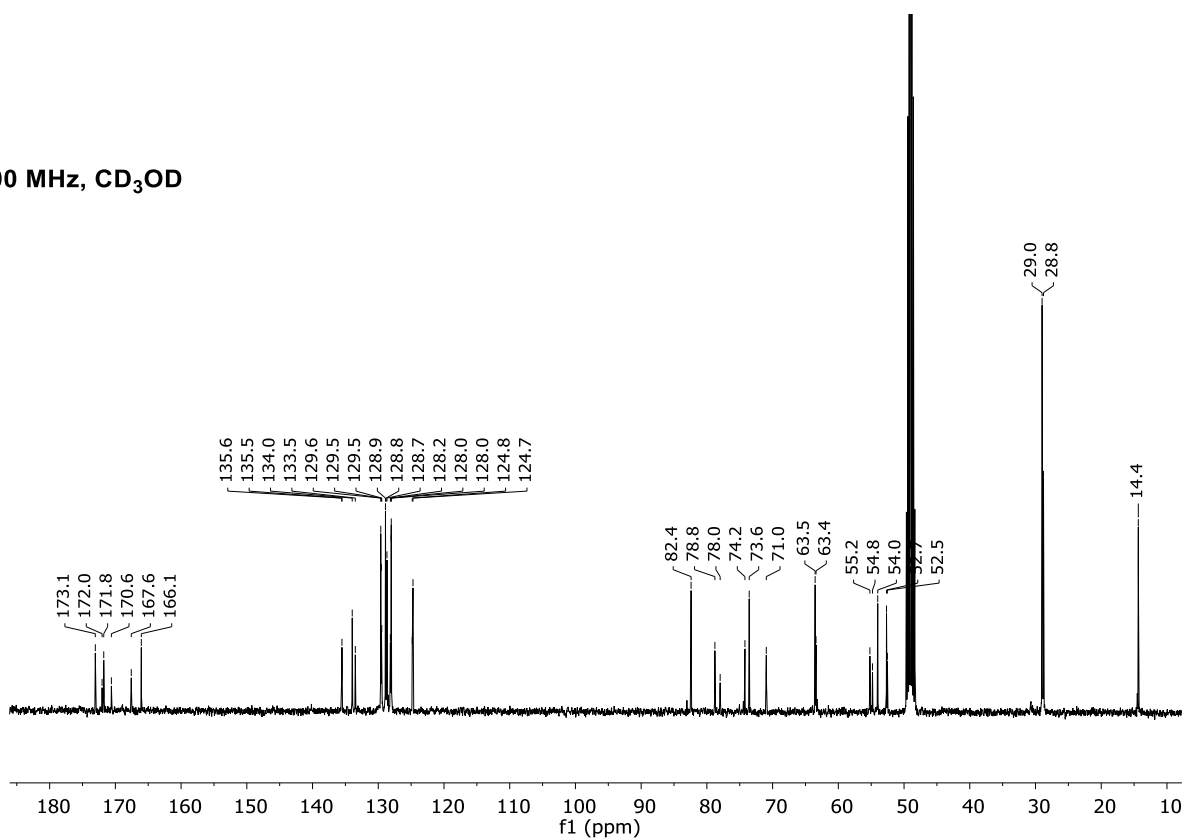


Figura S41. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoyl)-2-carboxietil-1-(2-naftoil)-3,4-dihidroxipirrolidina (**159e:160e**).

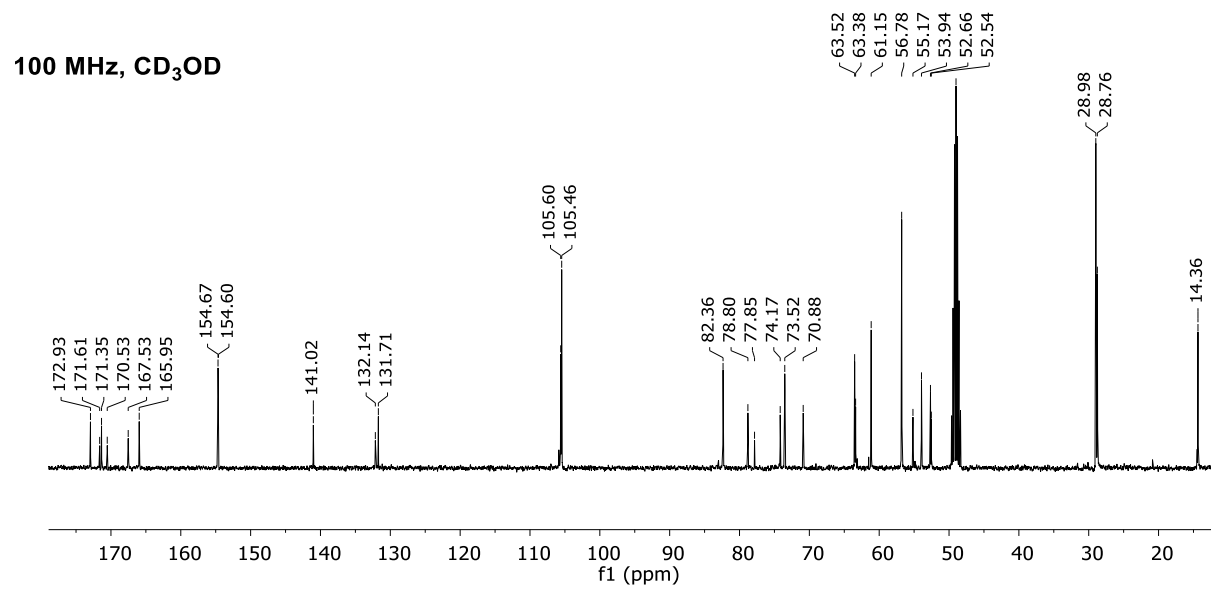
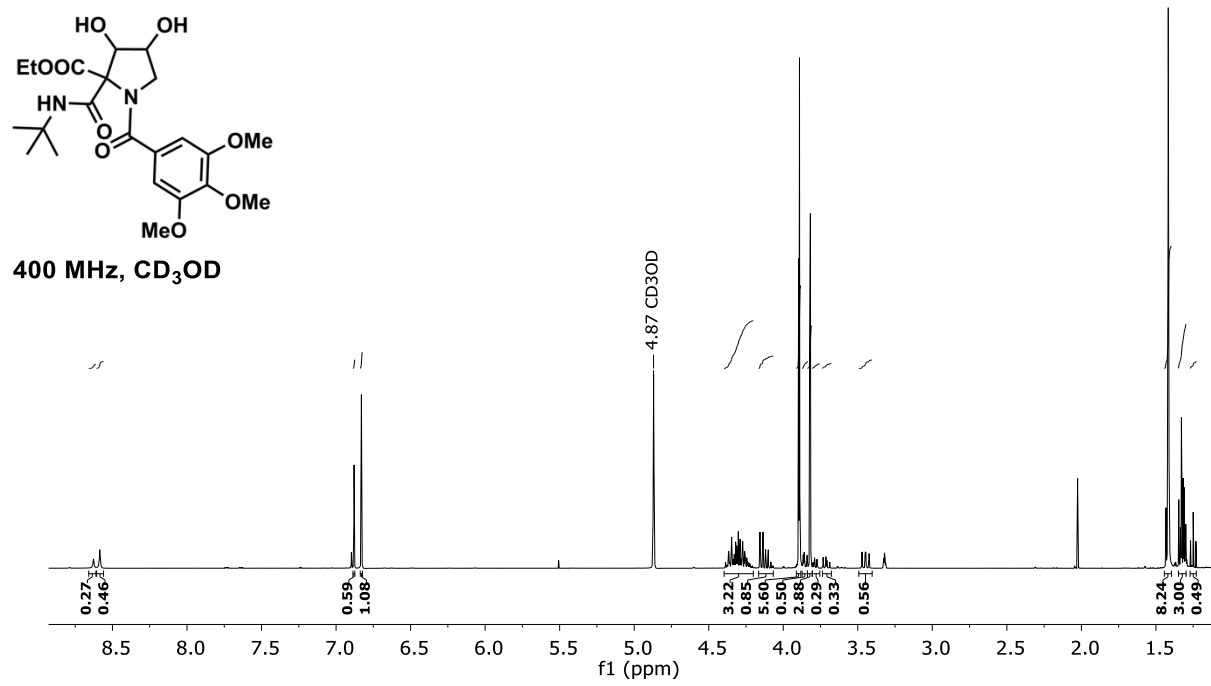


Figura S42. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3,4-dihidroxipirrolidina (**159f:160f**).

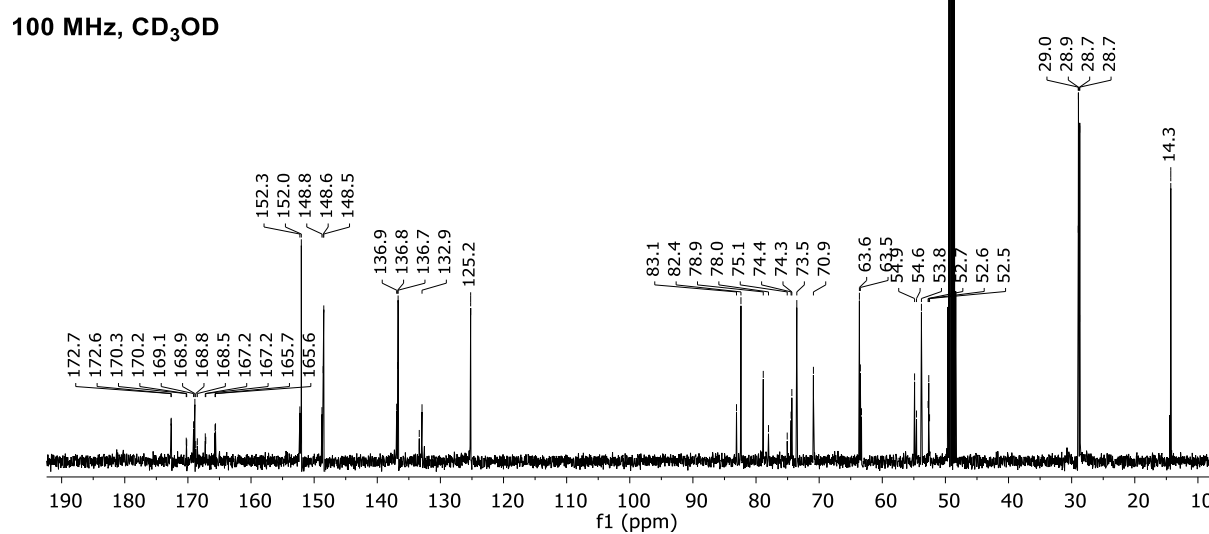
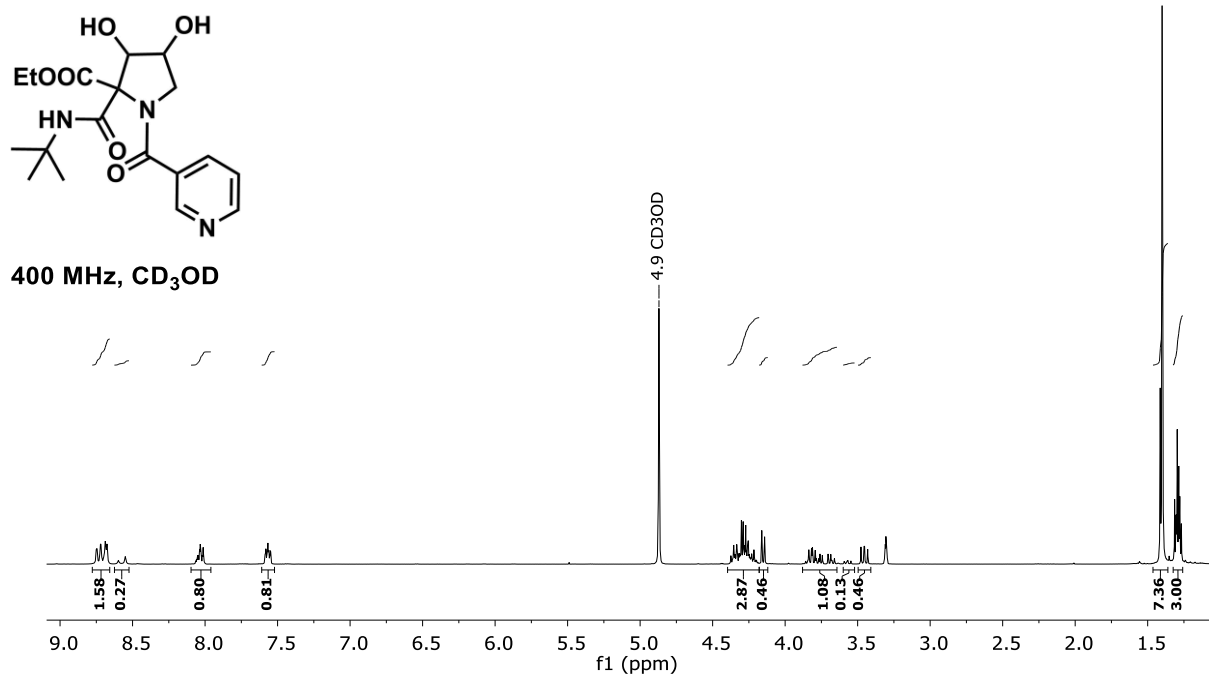
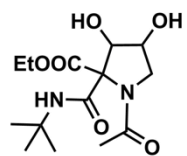
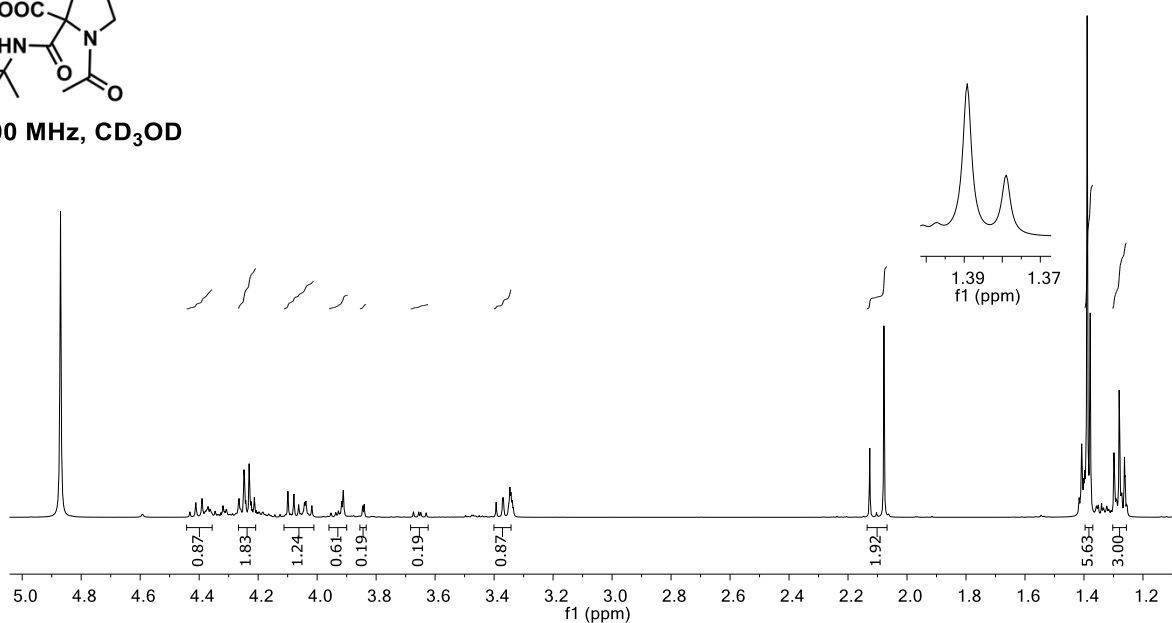


Figura S43. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoyl)-2-carboxietil-1-nicotinoil-3,4-dihidroxipirrolidina (159g:160g).



400 MHz, CD₃OD



100 MHz, CD₃OD

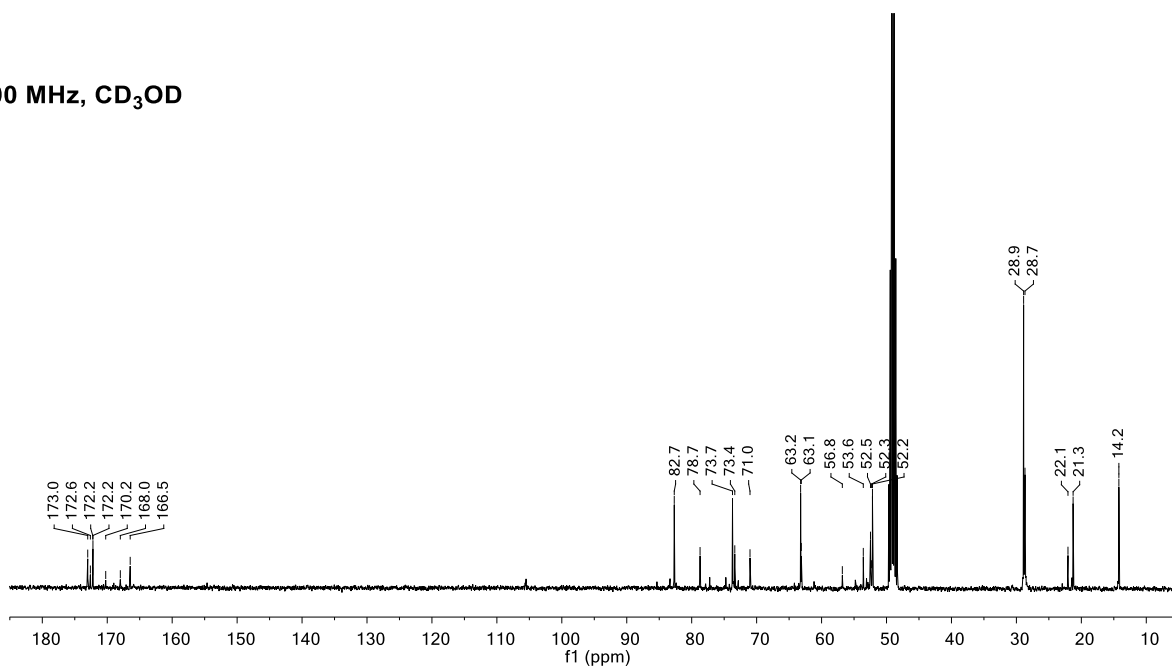
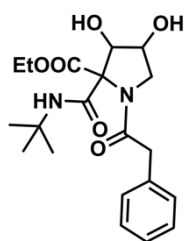
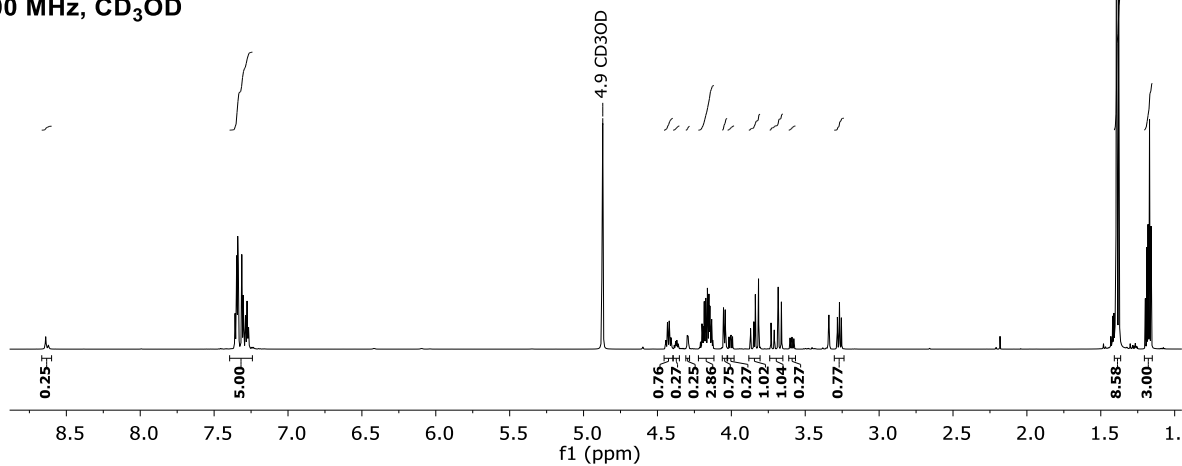


Figura S44. RMN de ¹H y ¹³C para la 1-Acetil-2-(*t*-butilcarbamoyl)-2-carboxietil-3,4-dihidroxipirrolidina (**159h:160h**).



700 MHz, CD₃OD



175 MHz, CD₃OD

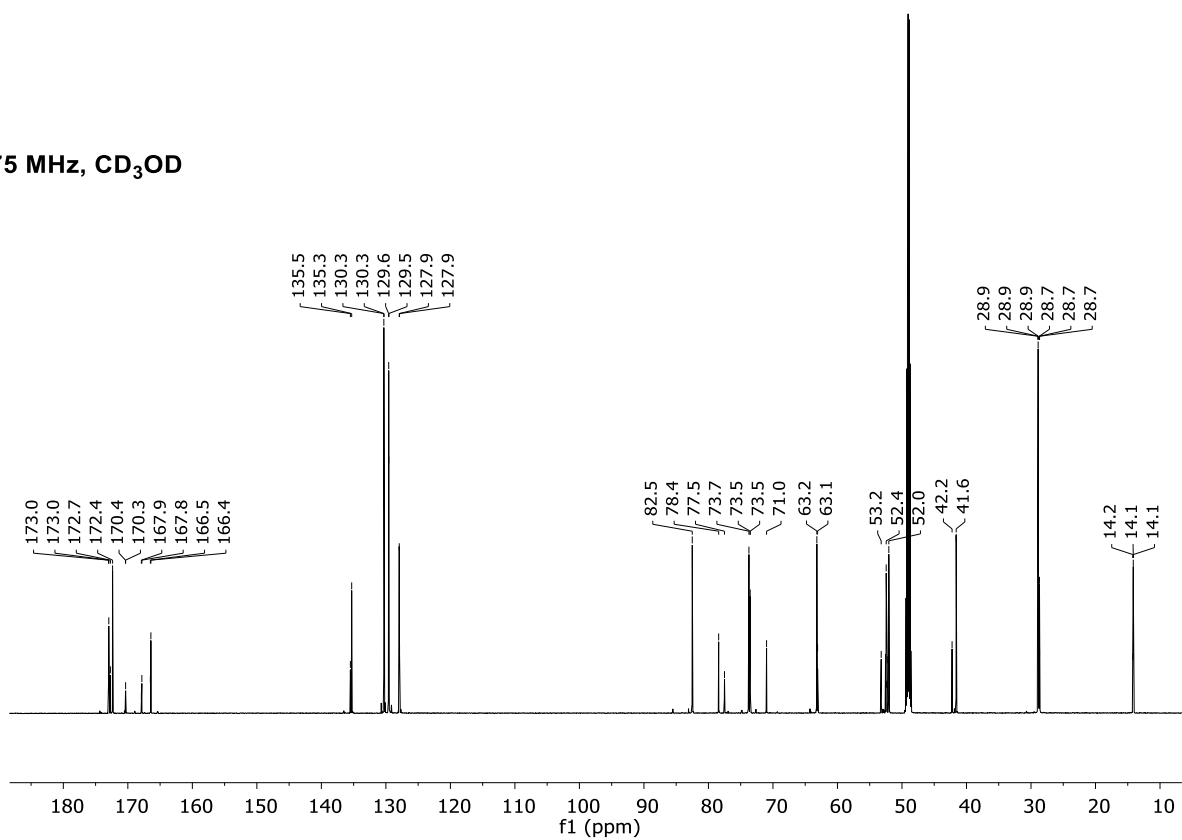
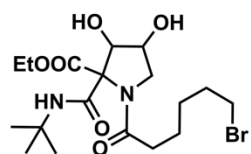
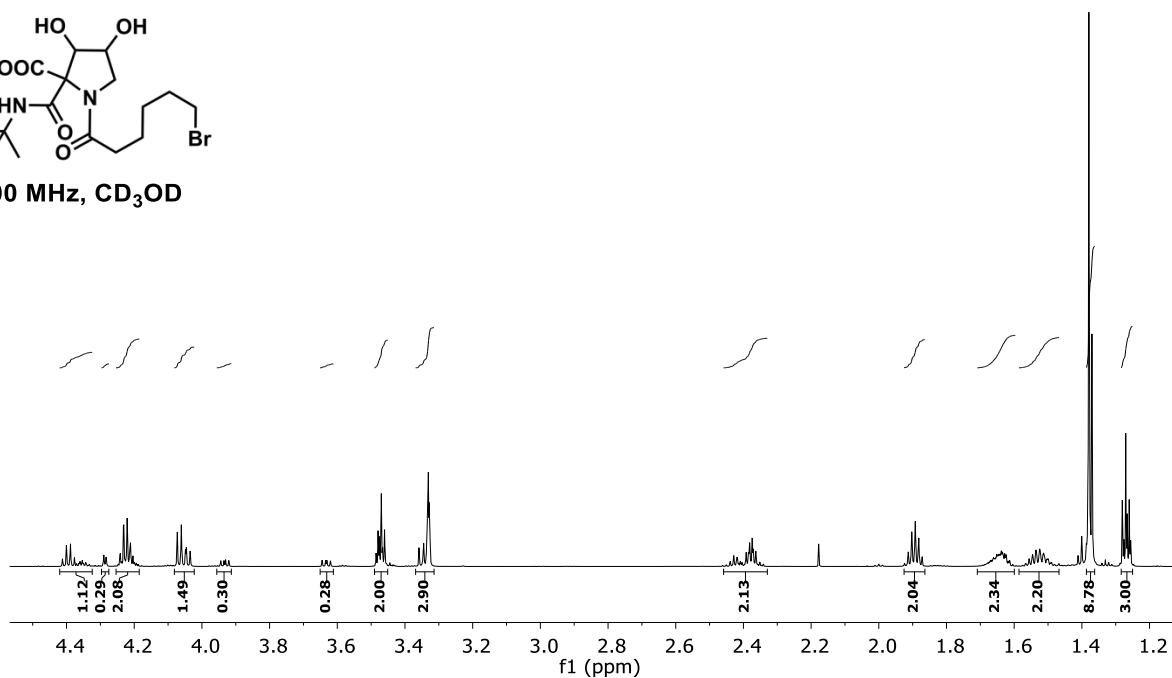


Figura S45. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoyl)-2-carboxietil-1-(2-fenilacetyl)-3,4-dihidropirrolidina (**159i:160i**).



700 MHz, CD₃OD



175 MHz, CD₃OD

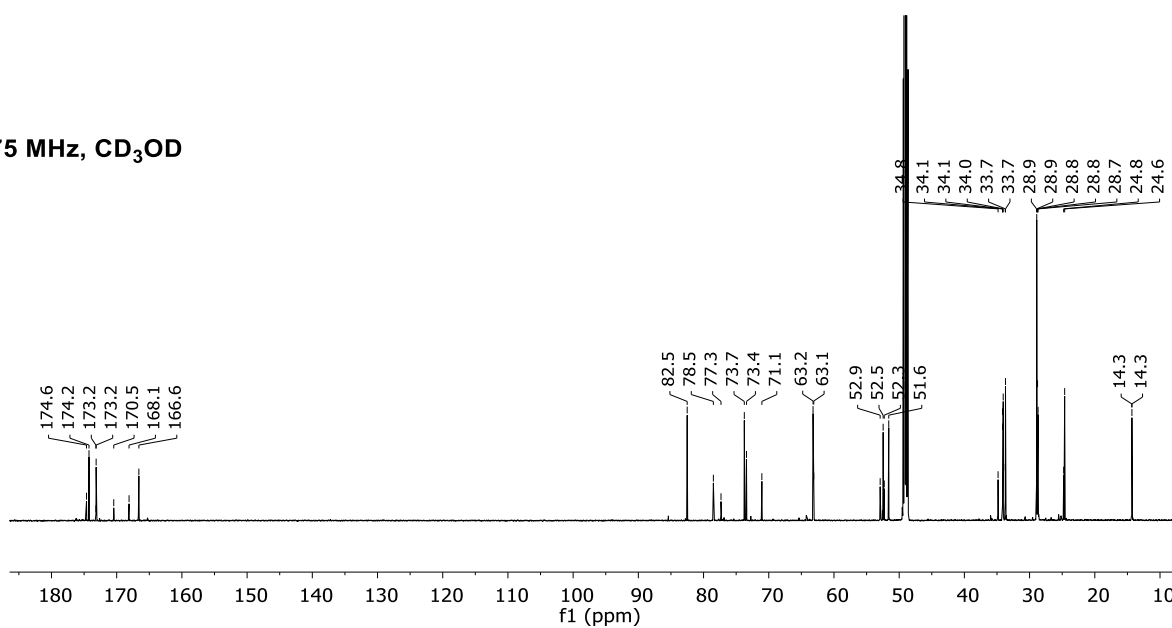


Figura S46. RMN de ¹H y ¹³C para la 1-(6-Bromohexanoyl)-2-(*t*-butilcarbamoyl)-2-carboxietil-3,4-dihidroxipirrolidina (**159j:160j**).

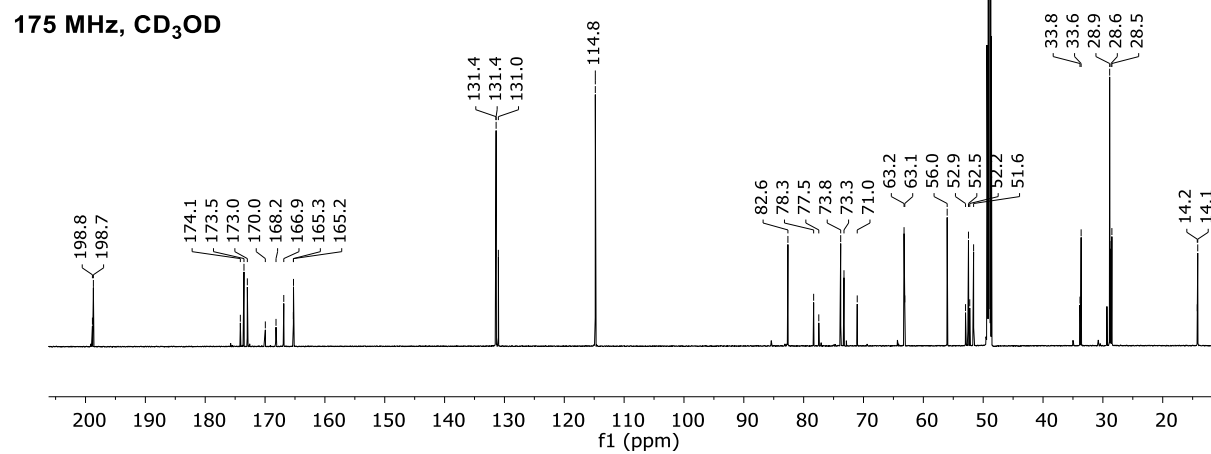
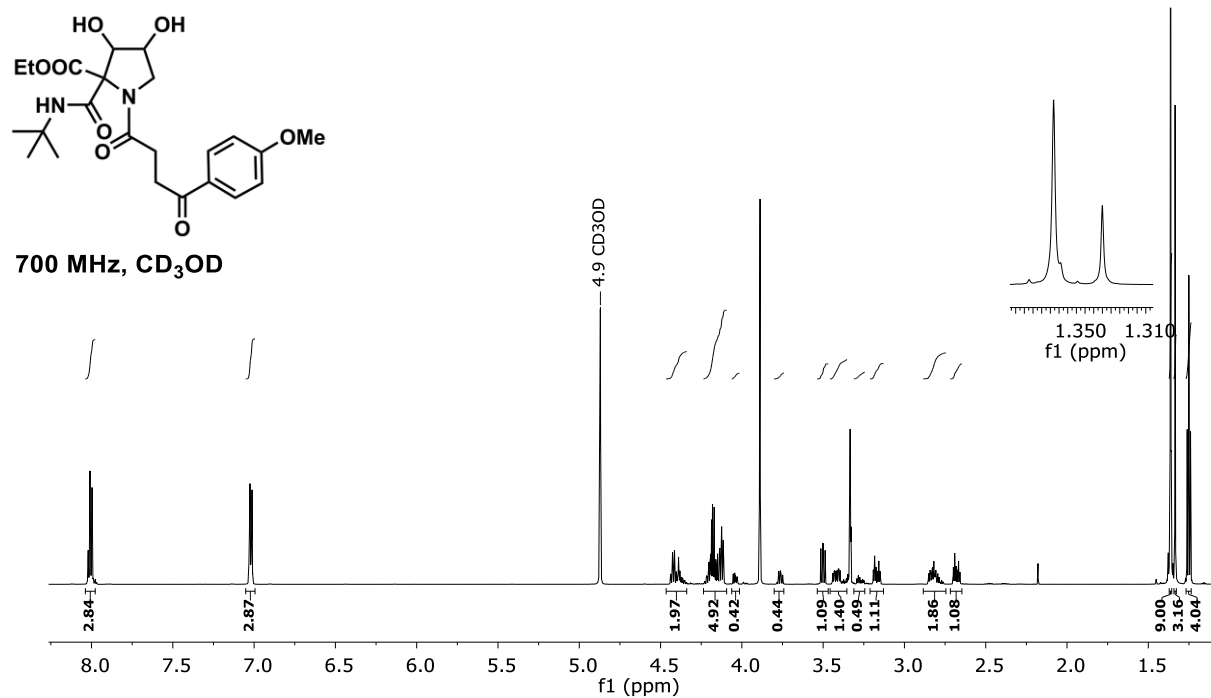
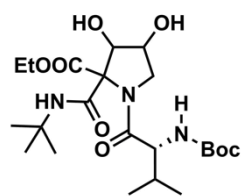
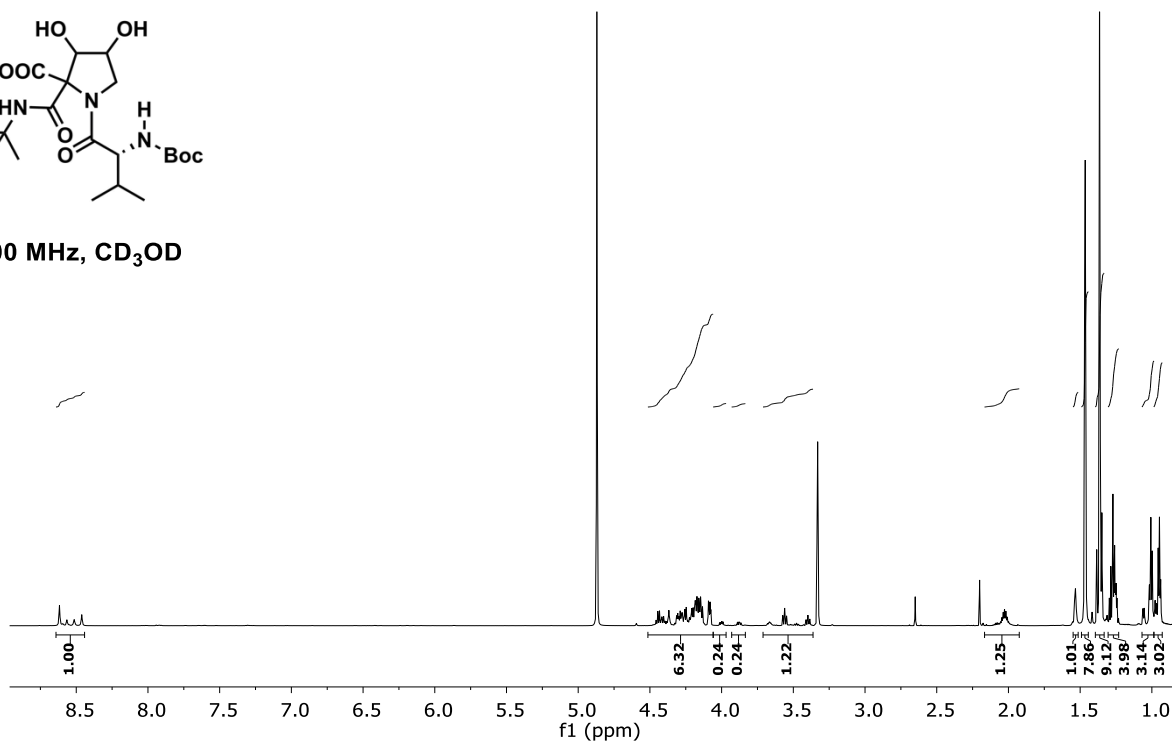


Figura S47. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoyl)-2-carboxietil-1-(4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoil)-3,4-dihidroxipirrolidina (**159k:160k**).



700 MHz, CD₃OD



175 MHz, CD₃OD

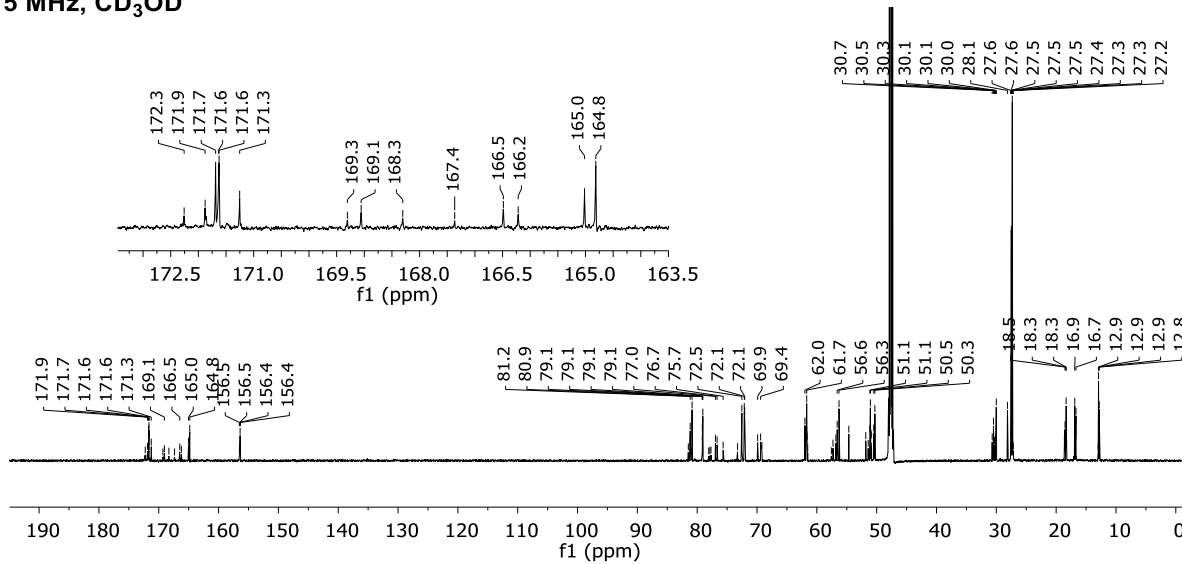
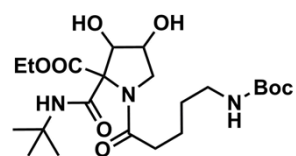
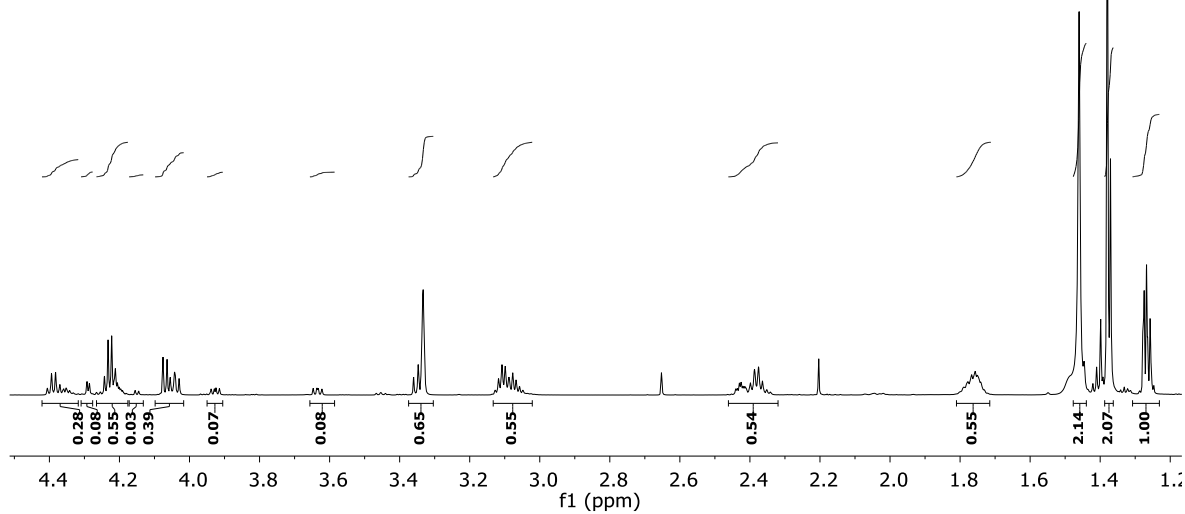


Figura S48. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoil)-1-((*S*)-2-((*t*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-carboxietil-3,4-dihidropirrolidina (**159I:160I**).



700 MHz, CD₃OD



175 MHz, CD₃OD

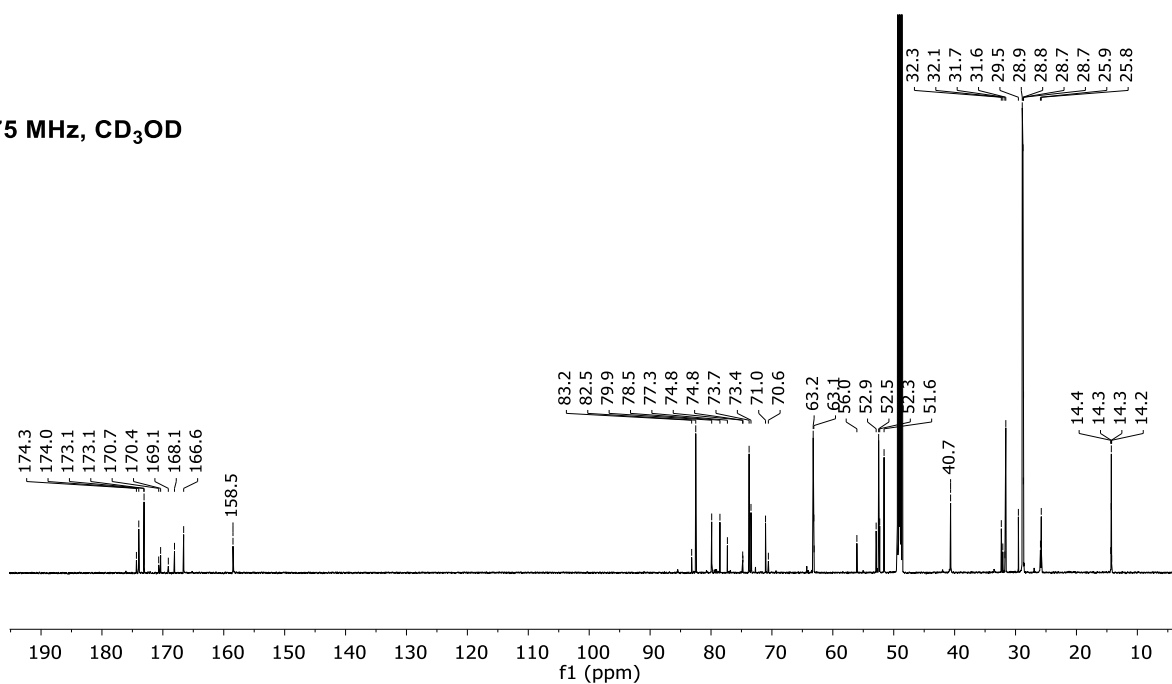
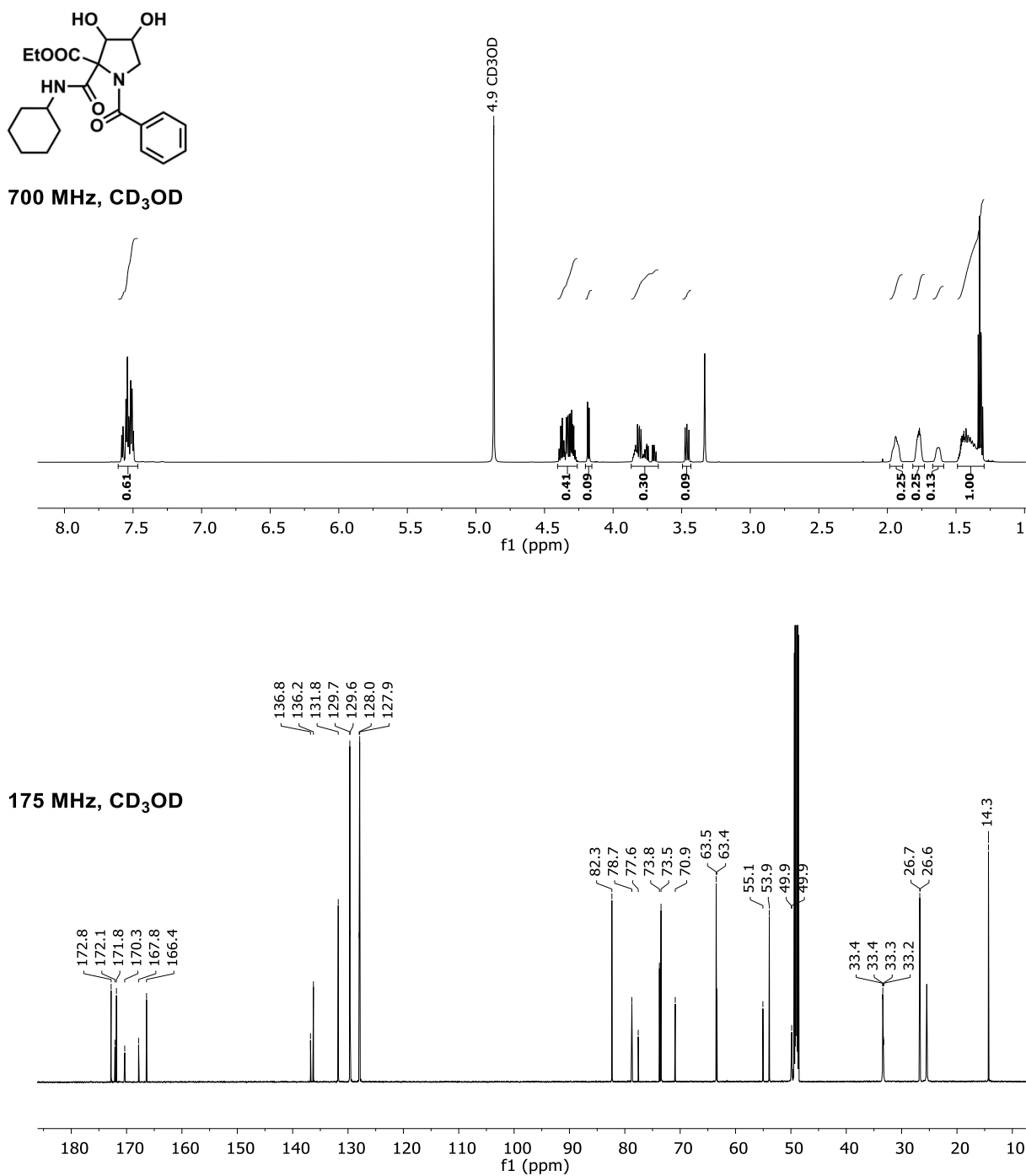
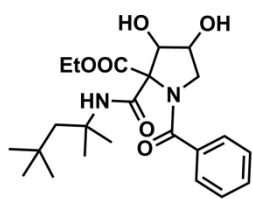
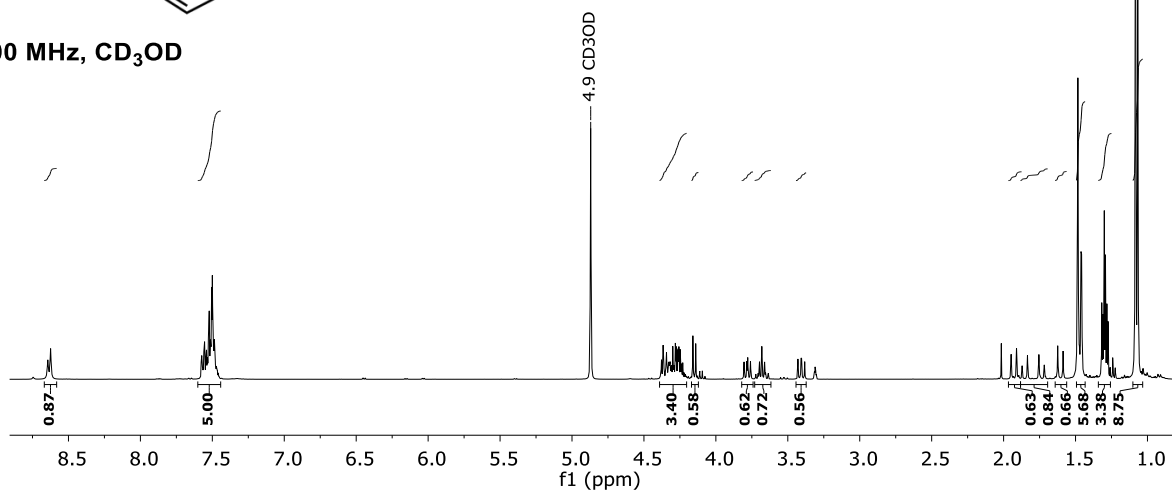


Figura S49. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoyl)-1-(4-((*t*-butoxicarbonyl)amino)butanoyl)-2-carboxietil-3,4-dihidroxipirrolidina (**159m:160m**).





500 MHz, CD₃OD



125 MHz, CD₃OD

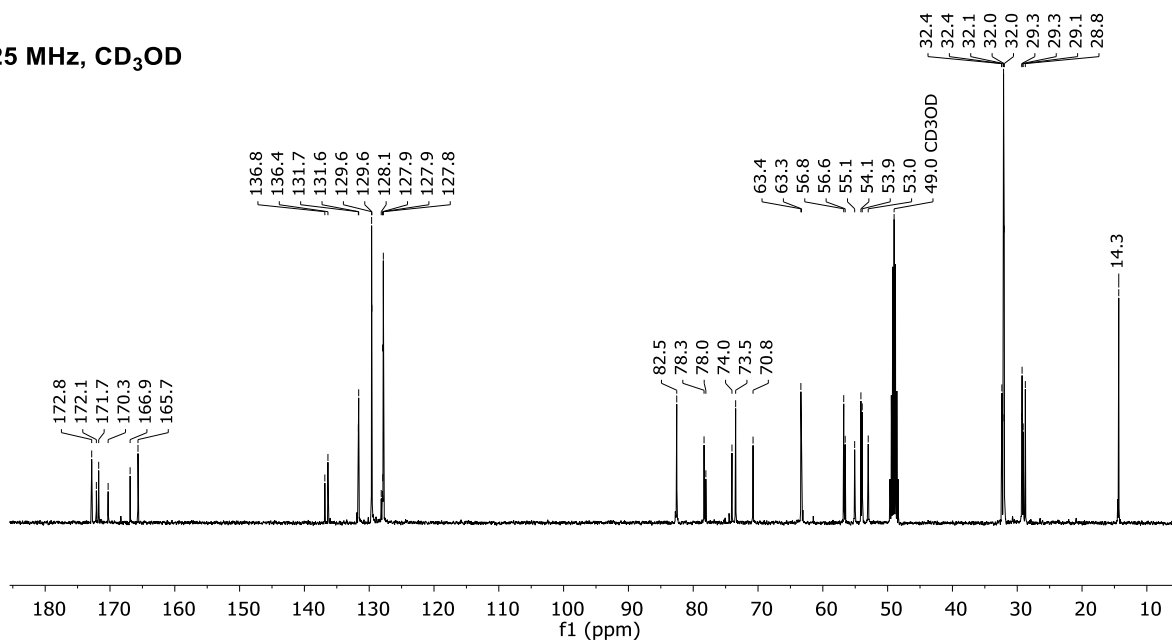


Figura S51. RMN de ¹H y ¹³C para la 1-Benzoil-2-carboxietil-2-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidroxipirrolidina (**159o:160o**).

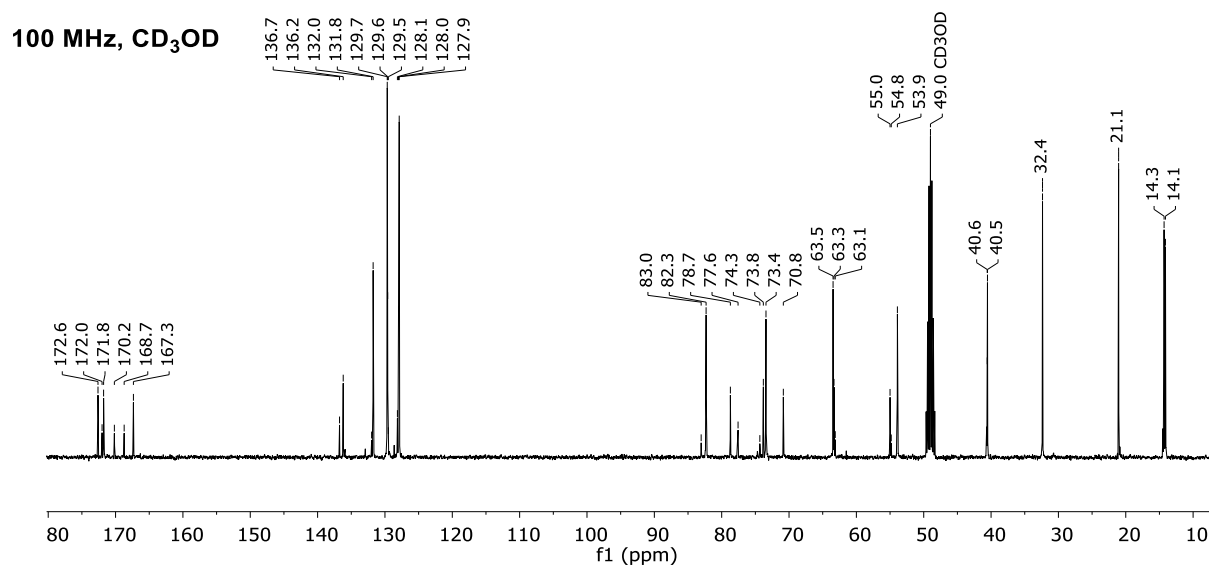
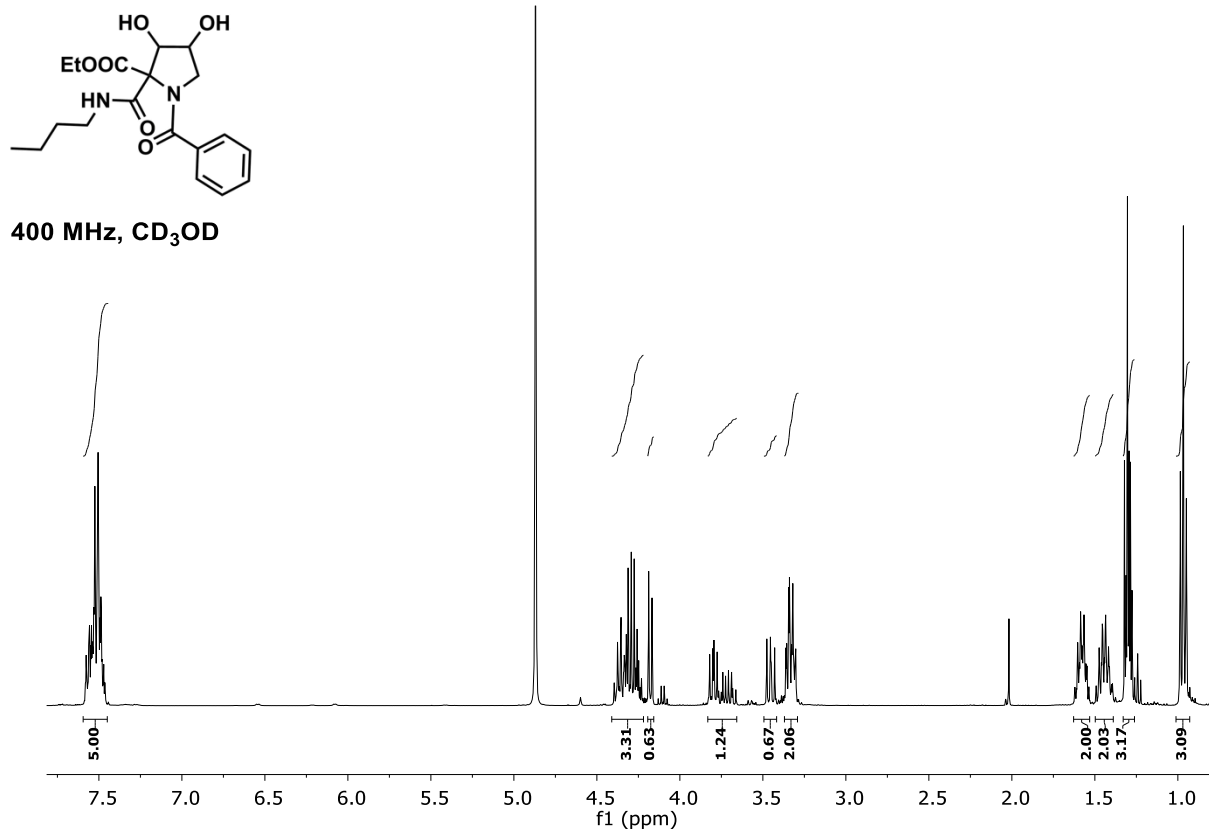


Figura S52. RMN de ¹H y ¹³C para la 1-Benzoil-2-(butilcarbamoi)-2-carboxietil-3,4-dihidroxipirrolidina (**159p:160p**).

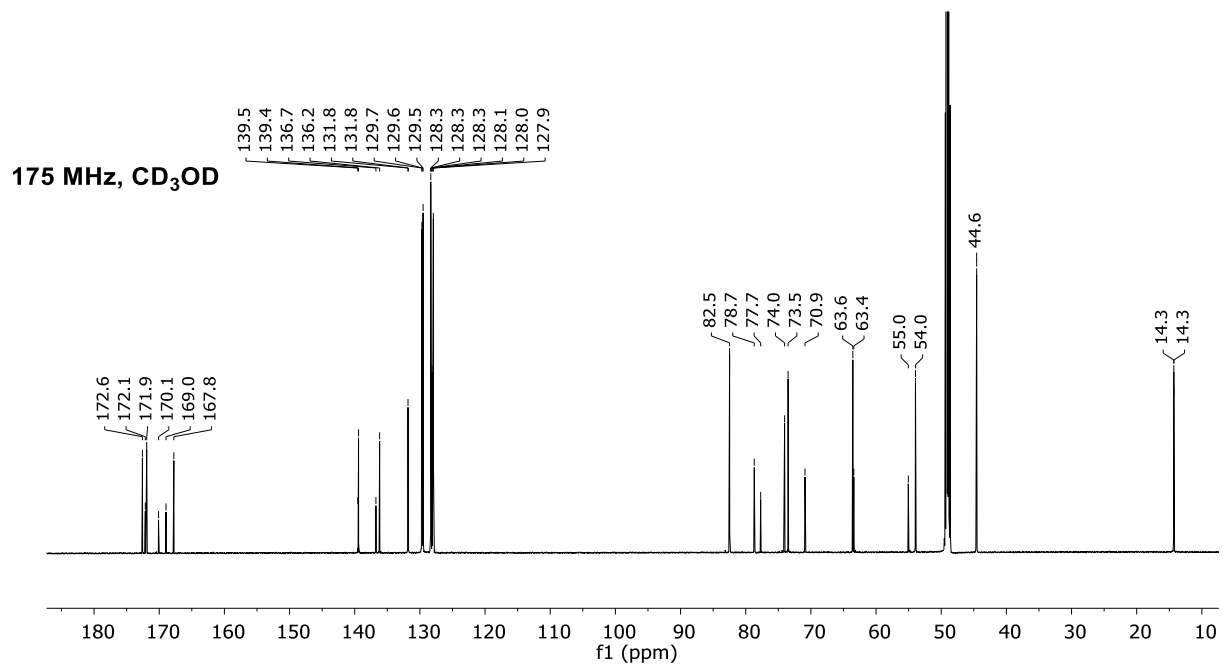
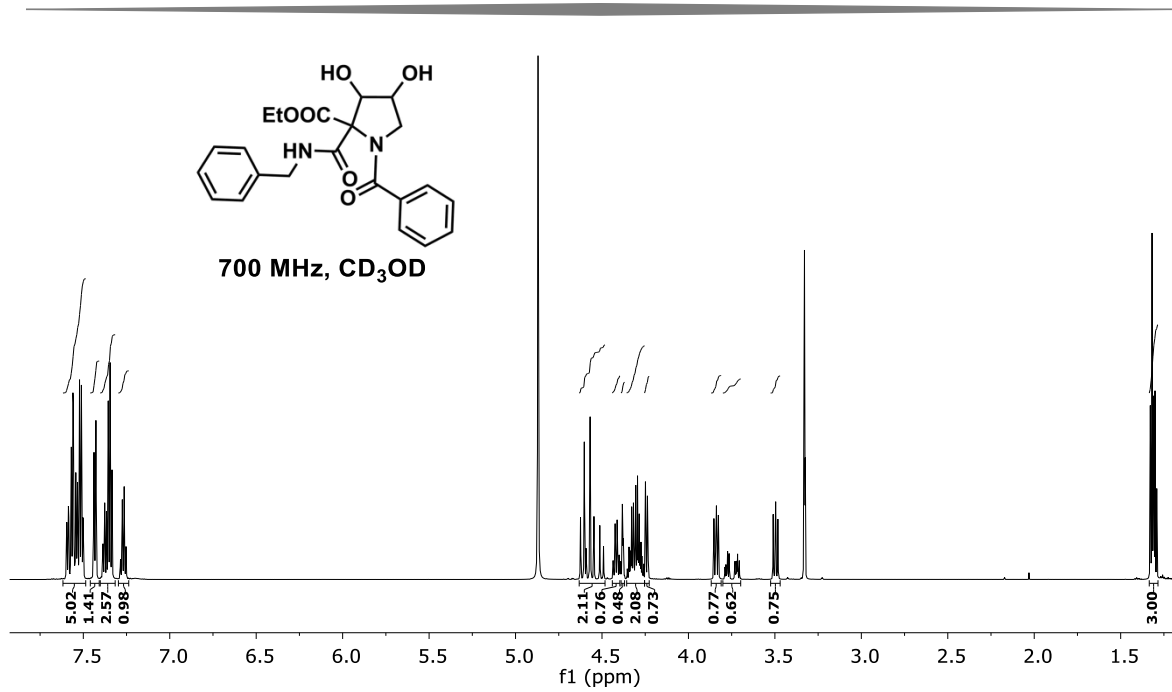
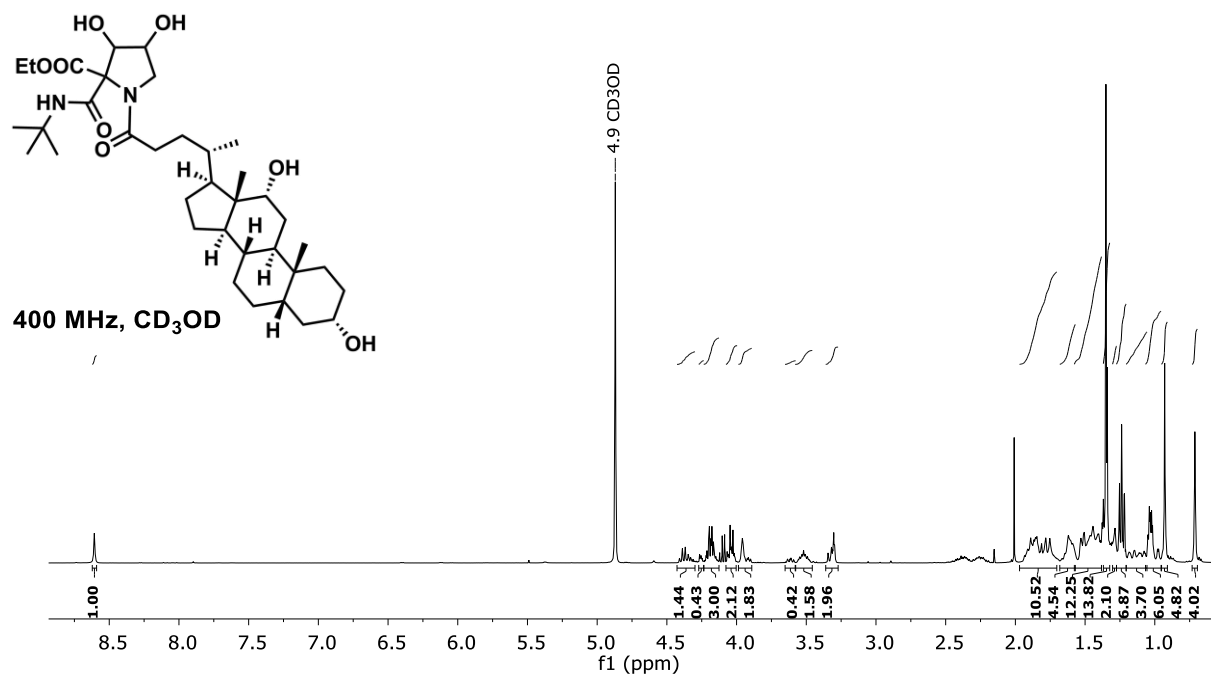


Figura S53. RMN de ¹H y ¹³C para la 1-Benzoil-2-(benzilcarbamoil)-2-carboxietil-3,4-dihidroxirolidina (**159q:160q**).



100 MHz, CD₃OD

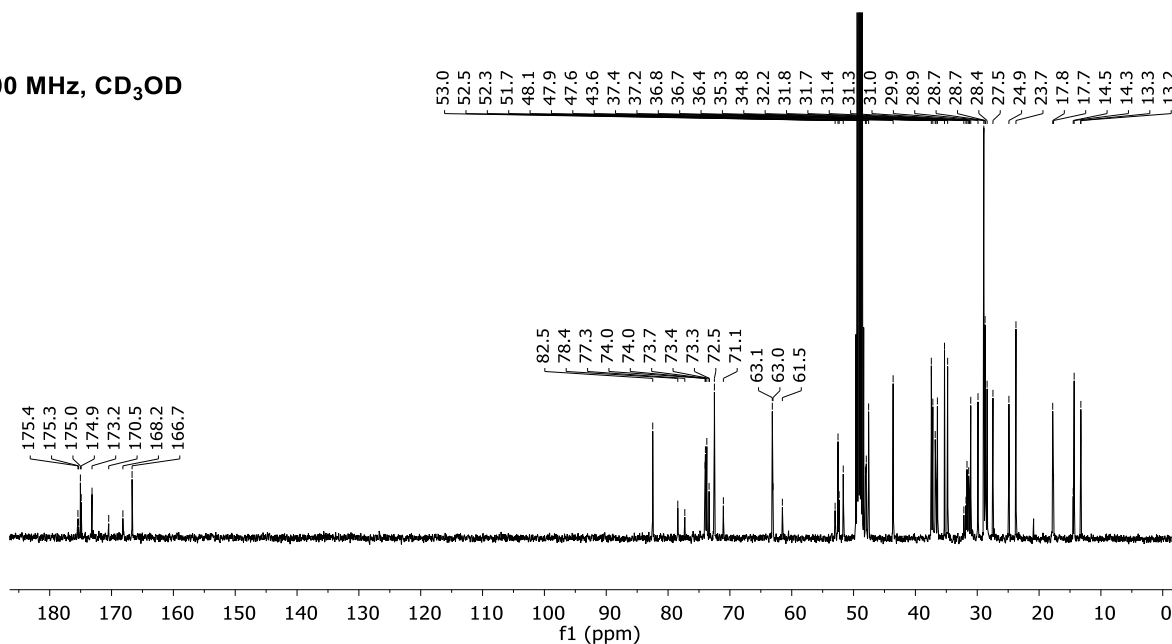


Figura S54. RMN de ¹H y ¹³C para la 2-(*t*-Butilcarbamoil)-2-carboxietil-1-((*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]phenandren-17-il)pentanoil)-3,4-dihidroxipirrolidina (**159r**:**160r**).