



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ORGANOCATÁLISIS BIFUNCIONAL APLICADA A LA SÍNTESIS DE
2-QUINOLONAS FUSIONADAS A HETEROCICLOS DE OXÍGENO
DE 5 Y 6 MIEMBROS QUIRALES**

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

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. CARLOS MIGUEL CONTRERAS HERNÁNDEZ

ASESOR: DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM

Ciudad de México, Enero 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ORGANOCATÁLISIS BIFUNCIONAL APLICADA A LA SÍNTESIS DE
2-QUINOLONAS FUSIONADAS A HETEROCICLOS DE OXÍGENO
DE 5 Y 6 MIEMBROS QUIRALES**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. CARLOS MIGUEL CONTRERAS HERNÁNDEZ

ASESOR: DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM



Ciudad de México, Enero 2024

Jurado

Presidente: Dra. Teresa Mancilla Percino

Vocal: Dr. Héctor García Ortega

Vocal: Dr. Alejandro Cordero Vargas

Vocal: Dr. Fernando León Cedeño

Secretario: Dr. Luis Ángel Polindara García

El presente proyecto de investigación se desarrolló en el laboratorio 1–2 perteneciente al departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Marcos Hernández Rodríguez, con el apoyo económico de los proyectos CONAHCyT (CF-2023-I-1087) y DGAPA–UNAM (IN206621), así como con el tiempo de supercómputo asignado por parte de la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación DGTIC–UNAM (LANCAD-UNAM-DGTIC-252). El sustentante agradece por la beca (CVU: 1176866) otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCyT).



Dr. Marcos Hernández Rodríguez
Tutor



Q. Carlos Miguel Contreras Hernández
Sustentante

Difusión

El presente trabajo ha sido presentado en los siguientes eventos:

- **Carlos Miguel Contreras Hernández, Marcos Hernández Rodríguez.** *“Síntesis de derivados de piranocumarinas y piranoquinolonas por cascada Michael-ciclación”* XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Puebla, Puebla, 25 y 26 de agosto de 2022.
- **Carlos Miguel Contreras Hernández, Marcos Hernández Rodríguez.** *“Síntesis de heterociclos de oxígenos fusionados a quinolonas por una cascada Michael-ciclación”.* Simposio 2022 del Instituto de Química, Ciudad Universitaria, CDMX, 13 de diciembre de 2022.
- **Carlos Miguel Contreras Hernández, Marcos Hernández Rodríguez.** *“Enantioselective synthesis of dihydrofurans-quinolinones scaffolds via Michael-SN2 cascade”.* UNAM-SU Catalysis Summer School 2023 Instituto de Química, Ciudad Universitaria, CDMX, 5 al 9 de junio de 2023.
- **Carlos Miguel Contreras Hernández, Marcos Hernández Rodríguez.** *“Enantioselective synthesis of dihydrofurans-quinolinones scaffolds via Michael-SN2 cascade”.* Simposio de Innovación Científica y Tecnológica Merck 2023 Ciudad Universitaria, CDMX. 12 al 14 de junio de 2023.
- **Carlos Miguel Contreras Hernández, Marcos Hernández Rodríguez.** *“Organocatálisis bifuncional aplicada a la síntesis de 2-quinolonas fusionadas a heterociclos de oxígeno de 5 y 6 miembros quirales”.* XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Monterrey, Nuevo León, 12 y 13 de octubre de 2023.
- **Carlos Miguel Contreras Hernández, Marcos Hernández Rodríguez.** *“Organocatálisis bifuncional aplicada a la síntesis de 2-quinolonas fusionadas a heterociclos de oxígeno de 5 y 6 miembros quirales”.* Simposio 2023 del Instituto de Química, Ciudad Universitaria, CDMX, 5 de diciembre de 2023.

Agradecimientos

A la máxima casa de estudios Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por permitirme realizar mis estudios de posgrado.

Al Programa y personal de la Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas UNAM, por el apoyo administrativo. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) por la beca otorgada para mis estudios de maestría (CVU: 1176866).

A mi asesor el Dr. Marcos Hernández Rodríguez, por abrirme las puertas a su laboratorio desde hace algunos años cuando solo buscaba una oportunidad para aprender del trabajo que se realiza en química orgánica, por su invaluable orientación, su infinita paciencia y su enorme disposición a escuchar problemas e ideas nuevas.

A los compañeros que hice este par de años: Denisse Torres, Mayte Martínez, Eduardo Hernández, Diego Cruz, Alan Rodríguez y Dylan López; les agradezco las charlas y risas infinitas y por siempre mostrarse dispuestos a ayudar.

A Juan Carlos Rodríguez, porque el laboratorio y las clases no hubieran sido lo mismo sin él, por las innumerables ocasiones en que tuvimos que conseguir golosinas por temor a que nos cayera mal así y por compartir mis mismas aficiones como son el fútbol y la ciencia.

A mi novia Daniela, porque ha sido mi compañera estos 5 años y medio, mi más grande apoyo y me es imposible no compartir y dedicarle cada una de mis victorias a ella, solo espero que este trabajo te haga sentir orgullosa de mí, así como yo lo estoy de ti. Te amo.

A mi hermano Emiliano, porque a pesar de los años que pasan siempre podemos reírnos juntos, hacer bromas de nuestros gatos, jugar de vez en cuando la computadora e ir juntos al gimnasio a no hacer pierna. Te quiero, bro.

A mis padres, Norma y Carlos, porque ellos son el pilar de todo lo que soy; porque los valores y enseñanzas que me inculcaron los tengo siempre presentes; que no hay día que no los extrañe y que mis logros son en realidad de ellos. Los amo; ojalá les guste este pequeño trabajo.

A mis sinodales, Dra. Teresa Mancilla Percino, Dr. Héctor García Ortega, Dr. Alejandro Cordero Vargas, Dr. Fernando León Cedeño y Dr. Luis Ángel Polindara García que enriquecieron este trabajo con sus acertadas observaciones.

Especialmente al grupo de técnicos académicos por la capacitación, asesorías y servicios analíticos en: RMN: Q. Ma. De los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dr. Rubén Gaviño Ramírez, Dra. Isabel Chávez Uribe y a la Dra. Beatriz Quiroz García. Espectroscopia y Polarimetría: Q.F.B. Ma. Del Rocío Patiño Maya, Q. Ma. De la Paz Orta Pérez. Cromatografía: M. en C. Lucero M. Ríos Ruiz, Q. Eréndira García

Ríos, M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso. Espectrometría de masas: Dra. Ma. Del Carmen García González, I.Q. Luis Velasco Ibarra, Dr. Francisco Javier Pérez Flores. Rayos X: M. en C. Simón Hernández Ortega, Dr. Rubén Alfredo Toscano.

*“Si he logrado ver más lejos ha sido
porque he subido a
hombros de gigantes”*

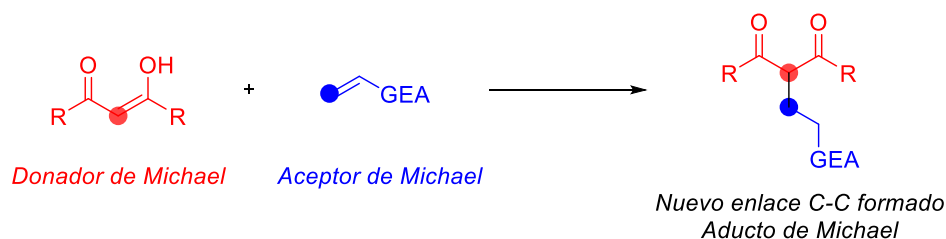
- Sir Isaac Newton

Contenido

Jurado.....	i
Difusión.....	ii
Agradecimientos.....	iii
Antecedentes.....	1
Hipótesis.....	4
Objetivos.....	4
Resultados.....	5
Conclusiones.....	15
Desarrollo Experimental.....	15
Síntesis de electrófilos.....	16
Procedimiento general para las reacciones en cascadas Michael-ciclación.....	17
Procedimiento para la hidrólisis-descarboxilación de 7.	17
Caracterización.....	18
Bibliografía.....	20

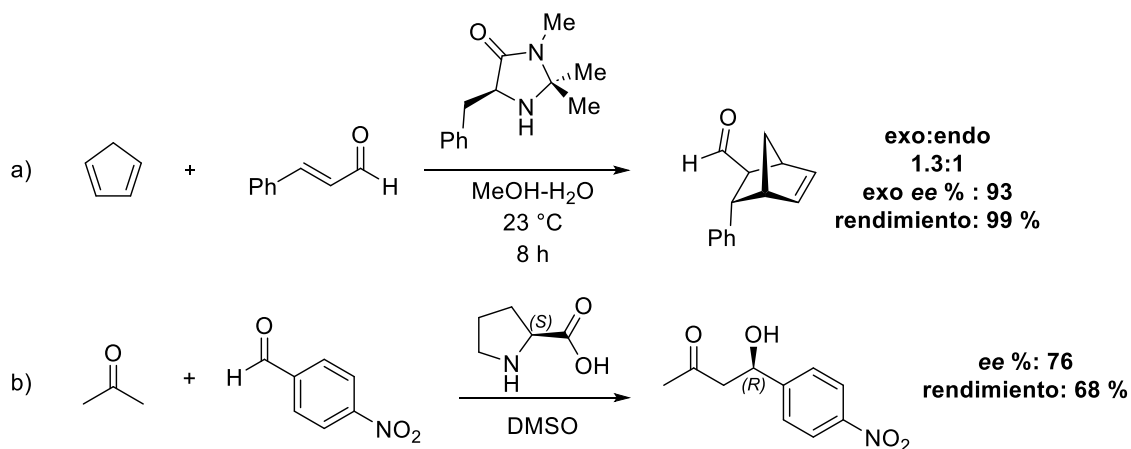
Antecedentes

Desde su concepción, la reacción de Michael ha jugado un papel vital en la síntesis orgánica tanto en la industria como en los laboratorios.¹ La reacción consiste en la formación de un enlace C-C a partir de dos moléculas denominadas como **Donador de Michael** y **Aceptor de Michael**, donde el primero es un nucleófilo que se adiciona sobre la posición con menor densidad electrónica del **Aceptor**, el cual es un compuesto α,β -insaturado poseedor de un grupo electroattractor (GEA) de diversas características. El **Esquema 1** muestra esta reacción.



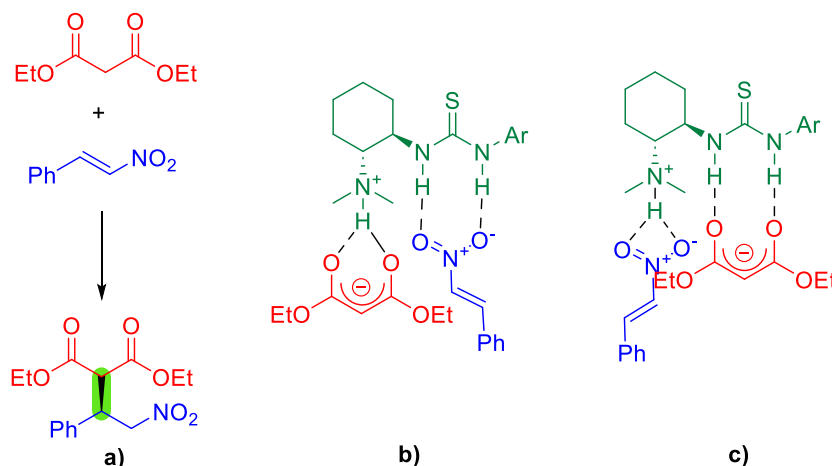
Esquema 1. Formación del enlace C-C en una reacción de Michael.

Por otro lado, la organocatálisis asimétrica utiliza una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico quiral para promover la síntesis enantioselectiva de un producto. Esta metodología ha ganado una posición prominente en la síntesis orgánica² por las ventajas que ofrece, entre las se encuentran la compatibilidad del proceso, la estabilidad de los catalizadores al oxígeno y a la humedad, su relativa baja toxicidad, fácil manejo y recuperación, por lo que contribuyen apreciablemente a la evolución de la biología medicinal y molecular así como programas industriales de la química.³ Además, es importante mencionar que en 2021 se otorgó el Premio Nobel de Química a Benjamin List y David McMillan por ser pioneros en el campo de la organocatálisis asimétrica y por la generalización del concepto a los modos de activación por iminio y enaminas.⁴



Esquema 2. A) Catálisis por ión iminio estudiada por McMillan. B) Catálisis por enamina explorada por List.

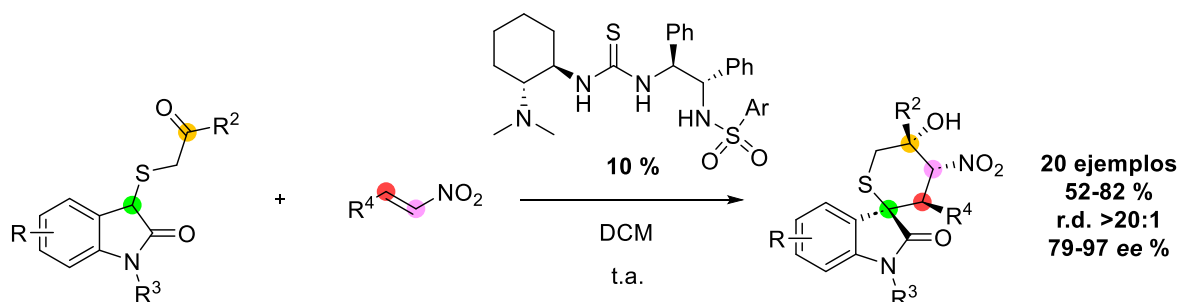
Una de las ramas de la organocatálisis es la organocatálisis bifuncional. Estos sistemas incorporan una tiourea o una escuaramida como donador de enlace de hidrógeno y una amina terciaria como base de Brønsted, de tal manera que estos grupos actúan en conjunto para la activación simultánea de un nucleófilo y un electrófilo en una configuración espacial idónea.⁵



Esquema 3. a) Reacción de adición de malonato de dietilo a nitro estireno descrita por Takemoto. b) Estado de transición propuesto por Takemoto. c) Estado de activación dual propuesto por Papái.

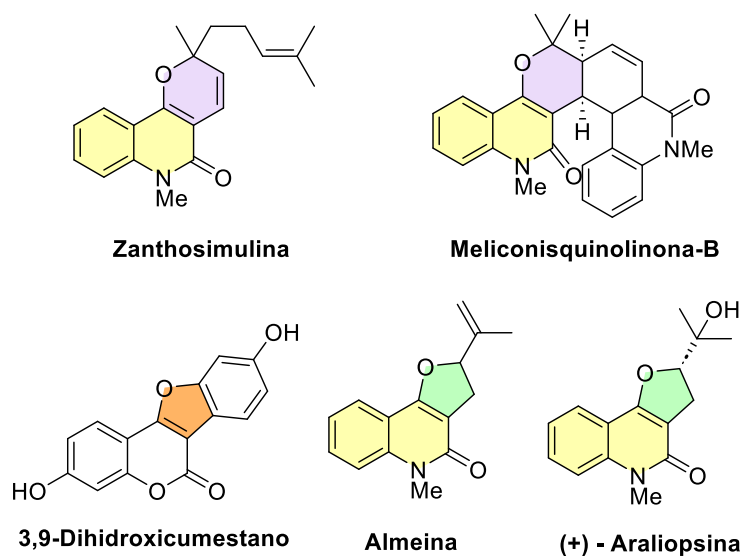
La reacción estudiada por Takemoto fue la adición de Michael de malonato de dietilo a nitroestireno (**Esquema 3a**). Su modelo inicial (**Esquema 3b**) está basado en una activación dual del electrófilo (descenso energético del LUMO por enlace de hidrógeno con la tiourea) y del nucleófilo (desprotonación por parte de la amina terciaria seguida una interacción con la misma amina terciaria); sin embargo, fue Papái (**Esquema 3c**) quien con ayuda de estudios teóricos (posteriormente comprobados por evidencia experimental) propuso que primero ocurre una reacción ácido-base por parte de la amina y posterior migración a la cavidad oxoaniónica de la tiourea y el amonio hace que el nitroestireno se aproxime para llevar a cabo la reacción.⁶

Numerosos organocatalizadores bifuncionales quirales han sido desarrollados en la década pasada y han sido usados en la síntesis de productos naturales, así como farmacéuticos.⁷ El rápido crecimiento en organocatálisis y particularmente su aplicación en las reacciones dominó han cambiado drásticamente el perfil de la catálisis asimétrica.⁸ Es este contexto es que las reacciones catalíticas asimétricas en cascada se vuelven una herramienta poderosa para lograr moléculas sofisticadas con excelente economía atómica, enantioselectividad, diversidad estructural, condiciones de reacción suaves y purificaciones sencillas.⁹ Como ejemplo, tenemos el trabajo de Wang de 2018 donde desarrolló una metodología basada en un cascada Michael-Nitroaldol para la síntesis de oxindoles de espirotiociclohexanos con 4 estereocentros contiguos con buenos rendimientos y altas selectividades.¹⁰ El **Esquema 4** muestra detalladamente esta síntesis altamente selectiva.



Esquema 4. Cascada Michael-Nitroaldol para la obtención de espirotiociclohexanos con tioureas bifuncionales.

Los heterociclos de oxígeno fusionados a 2-quinolonas están presentes en productos naturales con diversas propiedades biológicas. Los derivados de los sistemas de pirano[3,2-c]quinolinona son de inmensa importancia en la síntesis orgánica debido a su amplio espectro de aplicaciones, especialmente en el campo de la química medicinal¹¹ debido a que algunos de sus derivados poseen actividades antialérgicas, antiinflamatorias y antidiabéticas, como la meliconisquinolinona-B, además de que algunos sistemas como la zantosimulina han mostrado actividad antifúngica. Por otra parte, las dihidrofuroquinolonas, como la almeina y la araliopsina, y los sistemas de furocumarinas, como el cumestano, son una clase importante de heterociclos que están presentes en el campo de los compuestos biológicamente activos y farmacéuticos y poseen actividades antimicrobiales e insecticidas.¹² Este último ha mostrado ser un inhibidor de la acetilcolinaesterasa, así como un antioxidante.



Esquema 5. Algunos sistemas de quinolonas y cumarinas fusionadas a piranos, dihidrofuranos y furanos con actividad biológica.

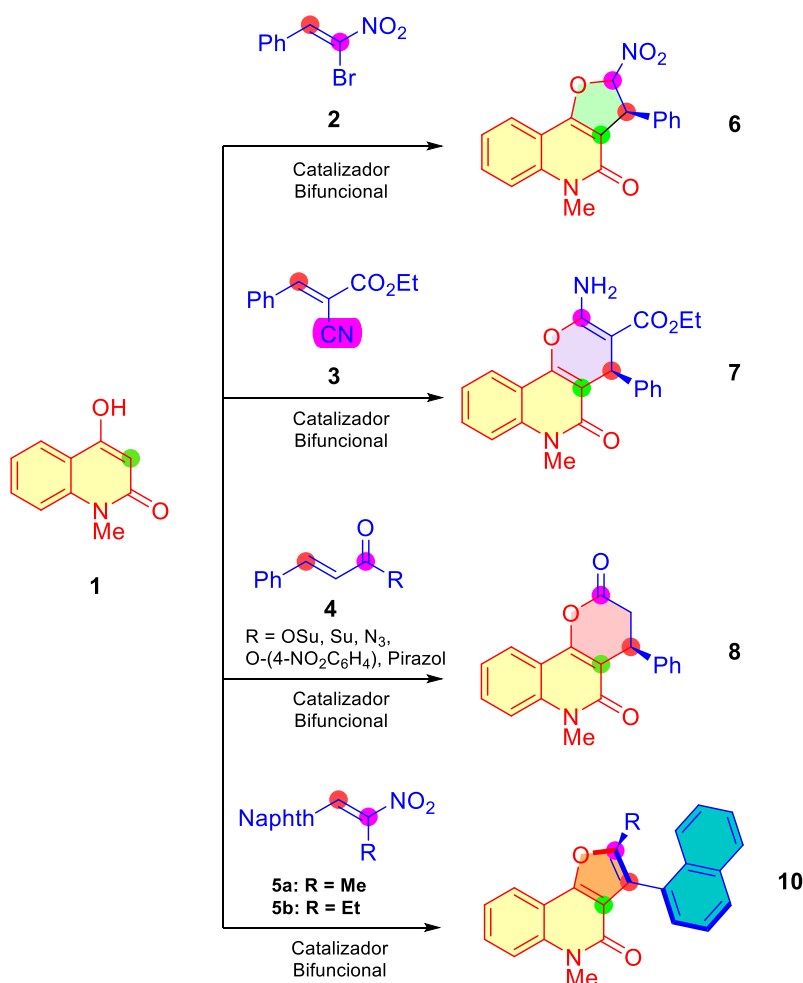
Es por esta razón que este trabajo usa a la 4-hidroxi-*N*-metil-2-quinolona como nucleófilo frente a una serie de electrófilos para poder formar los *O*-heterociclos mencionados anteriormente.

Hipótesis

En la literatura existen muy pocos métodos estereoselectivos para la síntesis de heterociclos de oxígeno fusionados a 2-quinolona. Utilizando la 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona como dinucleófilo por carbono y oxígeno y aceptores de Michael que tienen la capacidad de funcionar como dielectrófilos, se puede acceder a compuestos quirales con anillos de dihidrofurano pirano, piranona o furano fusionados a la 2-quinolona mediante una cascada Michael-ciclación promovida por organocatalizadores bifuncionales.

Objetivos

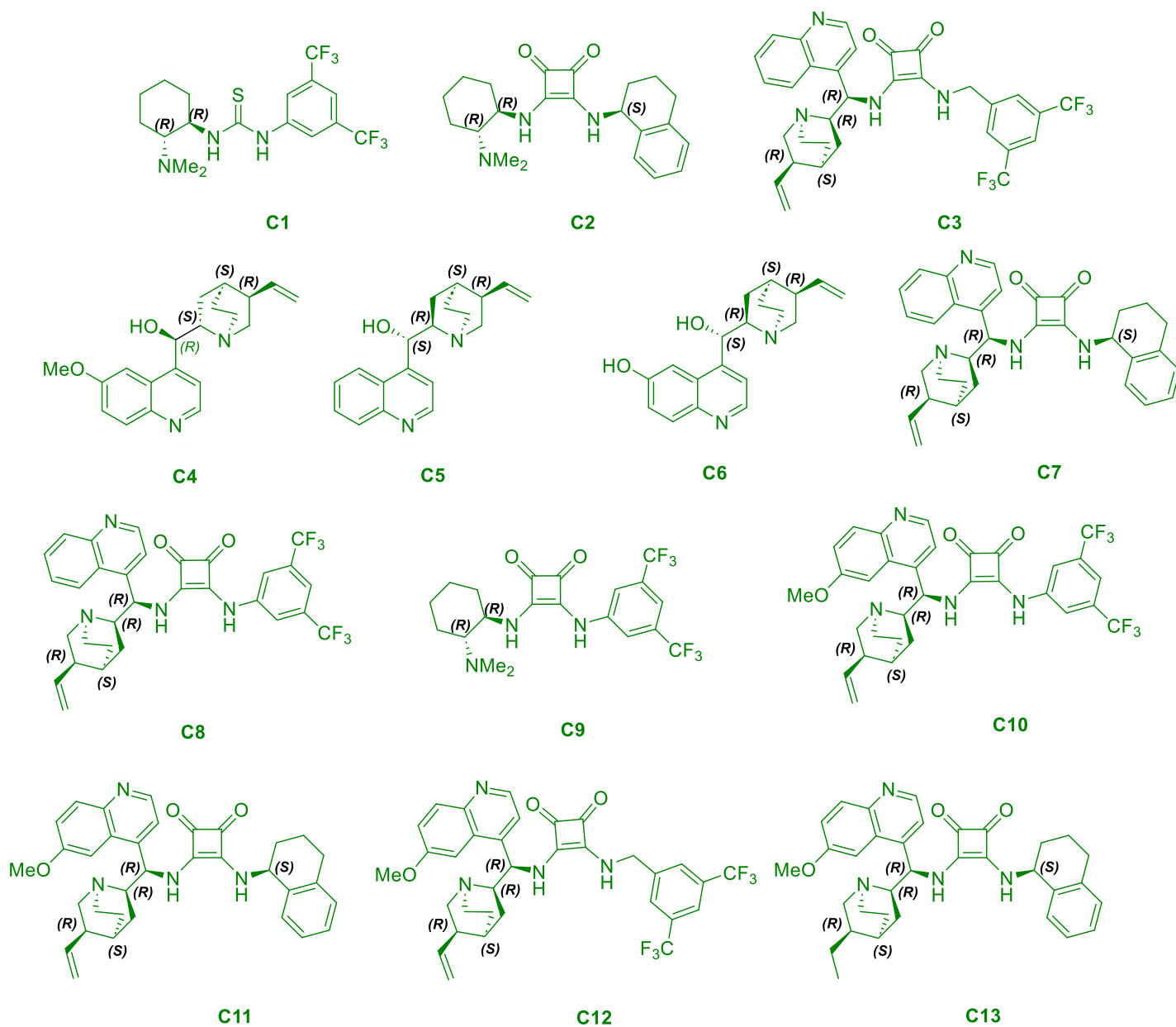
- Sintetizar heterociclos quirales de oxígeno fusionados a la 2-quinolona por una secuencia Michael-ciclación.



Esquema 6. Estrategia sintética para la obtención de *O*-heterociclos fusionados a la 2-quinolona.

Resultados

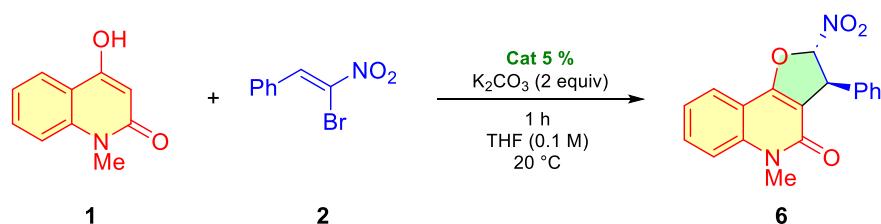
Los organocatalizadores bifuncionales utilizados en las reacciones se muestran en el Esquema 7 .



Esquema 7. Organocatalizadores usados para la evaluación de las cascadas enantioselectivas Michael-ciclación.

La primera reacción estudiada fue con el bromonitroestireno **2**. A través de una secuencia Michael-S_N2, se forma la dihidrofurano[3,2-c]quinolona **6**. El experimento blanco (Tabla 1, Exp 1) muestra que con catalizador y sin base adicional se observó un bajo rendimiento debido a la protonación del organocatalizador por parte del HBr formado. Por otra lado, la reacción con carbonato de potasio sin catalizador proporciona un rendimiento del 54% en la obtención del producto. Por lo tanto, se presenta el problema de que la base es necesaria para neutralizar el HBr, pero a su vez, promueve la formación del producto racémico debido al envenenamiento del catalizador.

Tabla 1. Evaluación del organocatalizador para la obtención de **6**



Exp.	Cat.	Rend (%)	r.d. ^a	r.e. ^b
1 ^c	C1	9	97:3	51:49
2	-	54	97:3	50:50
3	C1	88	97:3	56:44
4	C2	99	97:3	51:49
5	C3	82	98:2	52:48
6	C4	82	96:4	47:53
7	C5	73	98:2	49:51
8	C7	99	97:3	52:48
9	C8	88	97:3	59:41
10 ^d	C1	99	97:3	57:42

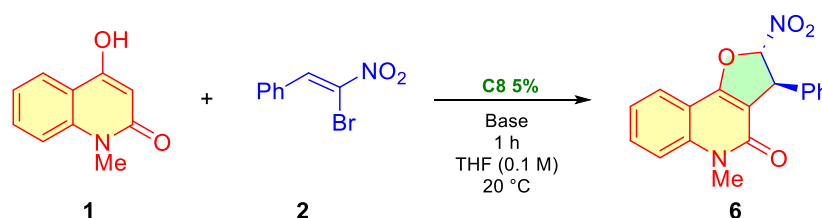
Las reacciones se efectuaron con **1** (1.2 equiv., 0.12 mmol), **2** (1 equiv, 0.1 mmol). ^aDeterminado mediante ¹H RMN. ^bDeterminado mediante HPLC, columna IA. ^cRealizado sin base externa. ^dRealizado a 4 °C por 6 h.

Se evaluaron diversos catalizadores con carbonato de potasio (Tabla 1, Exp. 3-9). Efectivamente, la combinación dio resultados satisfactorios, siendo **C8** el que proporcionó la selectividad más alta (r.d. = 97:3; r.e. = 59:41) y un buen rendimiento (88 %). Este catalizador contiene 3,5-bis(trifluorometil)fenilo como grupo modulador, el núcleo de quinuclidina de *Cinchona* como amina terciaria y escuaramida como donador de enlace de hidrógeno. Es importante destacar que únicamente la adición de Michael está regida por

el catalizador; la formación del producto *anti* es resultado de la repulsión de Pauli entre el grupo nitro y el fenilo. Como conclusión, se determinó que la adición de una base externa es necesaria para neutralizar el HBr formado *in situ* en la etapa de la ciclación y evitar la inhibición del catalizador, por lo que se exploraron otras bases que promovieran la selectividad al neutralizar el ácido generado pero sin aumentar la formación del racemato.

En la **Tabla 2** se muestran las distintas sales inorgánicas utilizadas con el fin de evaluar su efecto en la obtención de **6** modificando distintos parámetros tales como fuerza básica, solubilidad y tamaño del catión.

Tabla 2. Evaluación de la base externa para la obtención de **6**.



Exp.	Base	Rend (%)	<i>r.d.</i> ^a	<i>r.e.</i> ^b
1	Li ₂ CO ₃	22	97:3	57:43
2	Na ₂ CO ₃	73	97:3	54:46
3 ^c	K ₂ CO ₃	88	97:3	58:42
4	Cs ₂ CO ₃	98	97:3	53:47
5	NaH ₂ PO ₄	7	97:3	63:37
6	Na ₂ HPO ₄	41	97:3	54:46
7	Na ₃ PO ₄	100	97:3	51:49
8	NaHCO₃	19	97:3	64:36
9	NH ₄ HCO ₃	15	97:3	62:38
10	AcONa	41	97:3	57:43

Las reacciones se efectuaron con **1** (1.2 equiv., 0.12 mmol), **2** (1 equiv, 0.1 mmol) y base externa (2 equiv., 0.2 mmol).

^aDeterminado mediante ¹H RMN. ^bDeterminado mediante HPLC, columna IA. ^cExperimento 9 (Tabla 1).

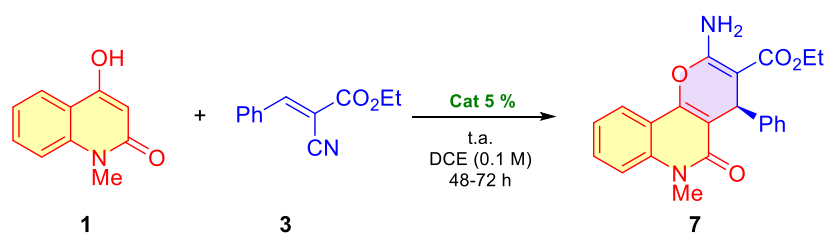
Los carbonatos (**Exp. 1-4**) muestran que, aunque la fuerza de la base es la misma, el rendimiento y la selectividad son inversamente proporcionales. Por ejemplo, el Cs₂CO₃ presentó el mejor rendimiento. Esto puede deberse a que la solubilidad de la sal inorgánica en THF aumenta a medida que incrementa la naturaleza iónica de la base. Sin embargo, debido a que las selectividades de las sales no siguen un patrón definido, se desconoce si este efecto es producto de la solubilidad en el disolvente orgánico. Se observa que la mejor

selectividad se obtuvo con K_2CO_3 (**r.e. = 58:42**); sin embargo, por disponibilidad de reactivos y homogeneidad se decidió utilizar las sales de sodio para los siguientes experimentos. En los fosfatos (Exp. 5-7), se muestra que al incrementar la fuerza de la base se obtienen mejores rendimientos, pero también se observa una disminución en la selectividad. Los bicarbonatos arrojaron mejores selectividades a las obtenidas anteriormente; sin embargo, los rendimientos fueron bastante modestos en ambos casos (**$NaHCO_3$: 19 %**, **r.e. = 64:36**; **NH_4HCO_3 : 15 %**, **r.e. = 62:38**).

En vista de las bajas selectividades obtenidas durante la evaluación de los catalizadores y bases externas decidimos enfocar esfuerzos en la síntesis asimétrica de **7**.

El siguiente dielectrófilo estudiado fue el aducto de Knoevenagel **3**. En este caso, se lleva a cabo una adición de Michael, ciclación del hidroxilo de la 2-quinolona al grupo ciano y, posteriormente, la tautomerización de la imina a la enamina para obtener la pirano[3,2-c]quinolona **7** (**Tabla 3**). En este caso no se genera un ácido que inhiba la acción de los catalizadores. Sin embargo, el experimento blanco muestra reacción en ausencia del catalizador debido a los dos grupos electroattractores (Exp. 1). El estudio de los catalizadores mostró que se puede obtener una r.e. de 60:40 con **C8**, pero dado que **C5** tiene buena selectividad, es comercialmente disponible y más barato que **C4** que mostró una selectividad muy similar, se decidió utilizarlo en otros disolventes encontrando una disminución en la selectividad (Exp. 15-16).

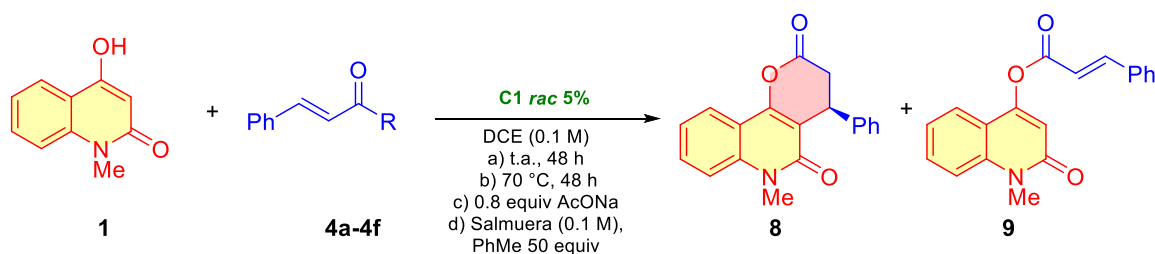
Tabla 3. Evaluación del organocatalizador para la obtención de la pirano[3,2-c]quinolona **7**.

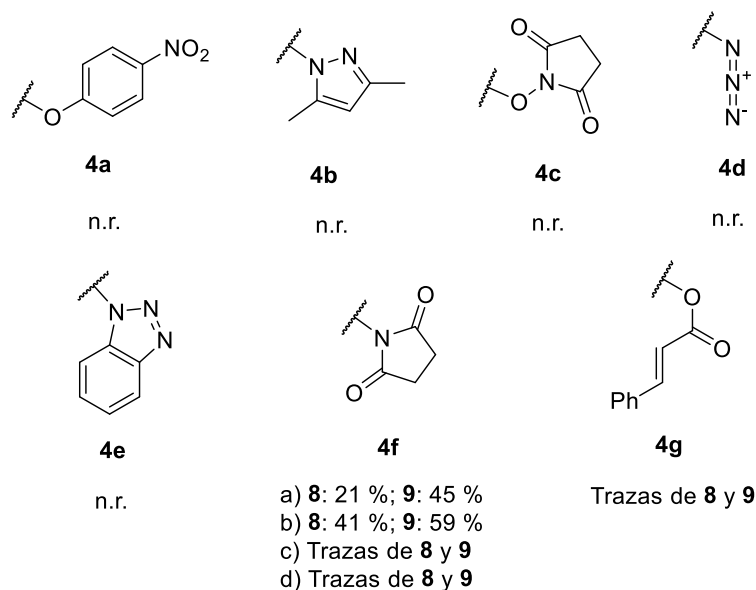


Exp.	Cat.	Rend (%)	r.e. ^a	Exp.	Cat.	Rend (%)	r.e. ^a
1	-	45	50:50	9	C8	50	60:40
2	C1	69	56:44	10	C9	91	55:45
3	C2	33	52:48	11	C10	74	59:41
4	C3	39	46:54	12	C11	60	47:52
5	C4	94	57:43	13	C12	99	52:48
6	C5	90	56:44	14	C13	84	52:48
7	C6	90	48:52	15 ^b	C5	45	50:50
8	C7	55	54:46	16 ^c	C5	99	50:50

Las reacciones se efectuaron con **1** (1.2 equiv., 0.12 mmol), **3** (1 equiv., 0.1 mmol).
^aDeterminado mediante HPLC, columna IA. ^bLa reacción se realizó en THF. ^cLa reacción se realizó en Tolueno.

Se continuó con el estudio empleando diversos derivados de cinamoilo **4a-f** para obtener, a través de una secuencia Michael-lactonización, la piranona fusionada a la quinolona **8**. Con esto se pretendía estudiar la capacidad de los grupos salientes para facilitar la formación de la lactona. Sin embargo, antes se estudió la factibilidad de la reacción con **C1** racémico ya que puede realizarse una O-acilación para obtener **9**. Se estudiaron con los derivados **4a-f** 4 condiciones de reacción diferentes. En la gran mayoría no hubo reacción; con el anhídrido **4g** se observaron trazas, y con **4f** sí se observó formación de la lactona **8** y el

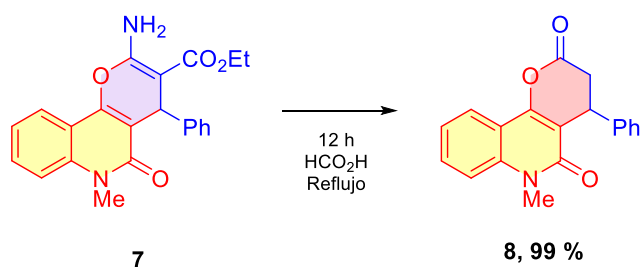




Esquema 8. Estudio de electrófilos para la obtención de la piranona fusionada la 2-quinolona **8**.

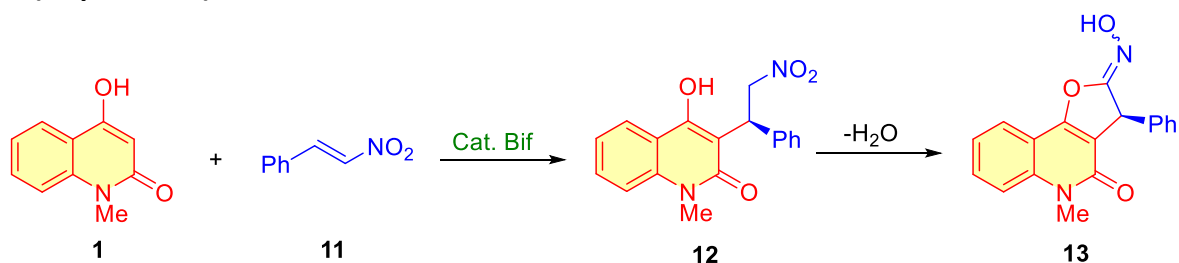
Se llegó a la conclusión de que debe haber siempre un aceptor de enlace de hidrógeno que pueda unirse a los N-H del catalizador sumado a una disposición geométrica adecuada. Esto se aprecia mejor a comparar **4c** y **4f**, ya que a pesar de tener una estructura muy similar, **4c** no mostró reactividad, mientras que **4f** permitió la formación de la lactona **8**. Se observó también que no solamente se formaba el producto deseado **8**, sino que ocurría la *O*-acilación de **1** dando como producto mayoritario **9**. Además, no fue posible el producto *O*-acilado **9** en cromatografía en columna por mezclas Hex/AcOEt y únicamente se encontró que con una mezcla PhMe/AcOEt 95:5 se pueden separar. No obstante, en este sistema la materia prima **4f** y **8** tienen el mismo R_f .

Estos problemas de separación, bajos rendimientos y que se encontró en la literatura¹³ un procedimiento para obtener estas lactonas a través de sistemas de piranos nos llevaron a plantear la síntesis de **8** por otra ruta en la que se colocó la pirano[3,2-*c*]quinolona **7** bajo calentamiento a reflujo de ácido fórmico para acceder al producto, logrando una conversión cuantitativa eliminando el problema para acceder a la piranona **8**, aunque persiste el inconveniente de la selectividad en la obtención de **7**.



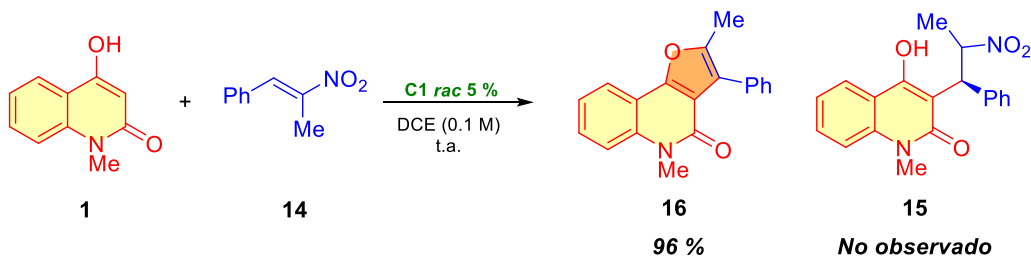
Esquema 9. Ruta alternativa para obtener la piranona fusionada a 2-quinolona **8** a partir de la hidrólisis-descarboxilación de **7**.

Por otro lado, anteriormente en el grupo de investigación, se realizó la adición de **1** sobre el *trans*- β -nitroestireno con el objetivo de analizar la selectividad generada del aducto de Michael. Sin embargo, se encontró el *N*-hidroxiiminoéster **13** como impureza y mediante la purificación en columna **12** se convirtió cuantitativamente a **13** como mezcla de isómeros *E* y *Z* (**Esquema 10**).



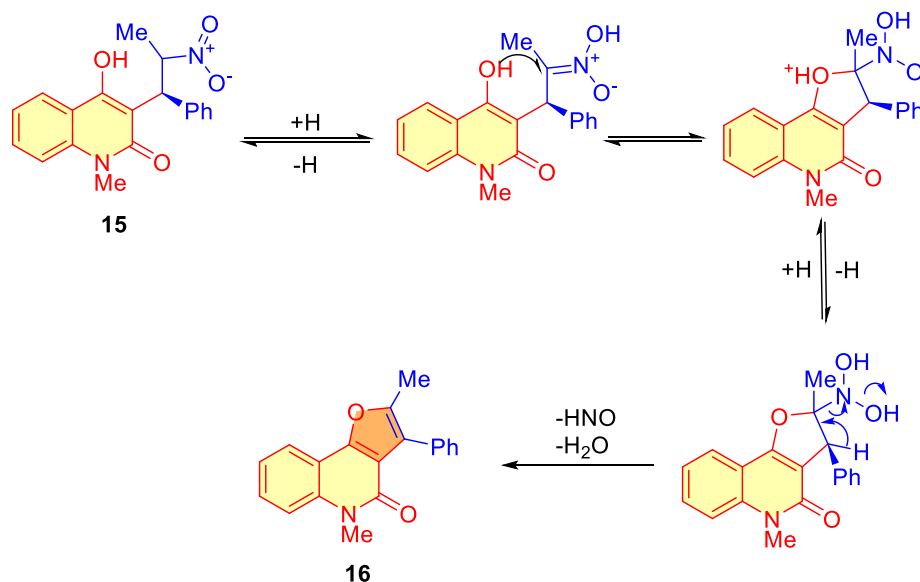
Esquema 10. Adición de Michael de **1** sobre el nitroestireno **11**.

El compuesto **13** es producto de la adición del hidroxilo al nitronato y posterior deshidratación. De tal manera que se planteó que si en lugar de metileno en el aducto de Michael **12** se tiene un metino unido al nitro no sería posible la deshidratación. Sin embargo, para nuestra sorpresa el producto no mostraba en RMN ^1H hidrógenos de carbono alifático entre 4.6-6.5 ppm por lo que dedujimos que el producto es el furano fusionado a la quinolona **16** (**Esquema 11**).



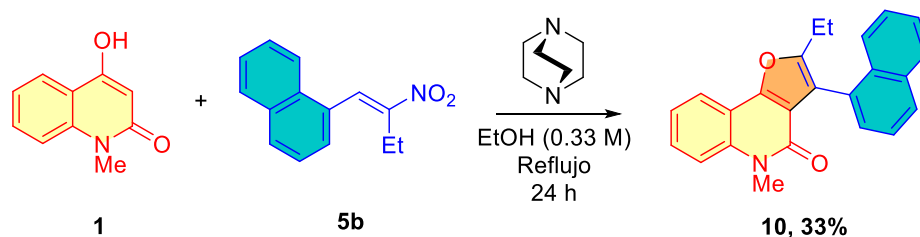
Esquema 11. Adición de Michael de **1** sobre el nitroestireno **14** para obtener el furano **16**.

Se encontraron reportes en la literatura¹² que describen la aromatización para formar furano en un proceso en el cual el nitronato es atacado por el hidroxilo y posteriormente ya no se toma el hidrógeno alfa al nitro sino beta eliminando agua y nitroxilo (HNO) llegando al producto aromatizado **16** (**Esquema 12**).



Esquema 12. Posible mecanismo de reacción para la transformación de **15** a **16**.

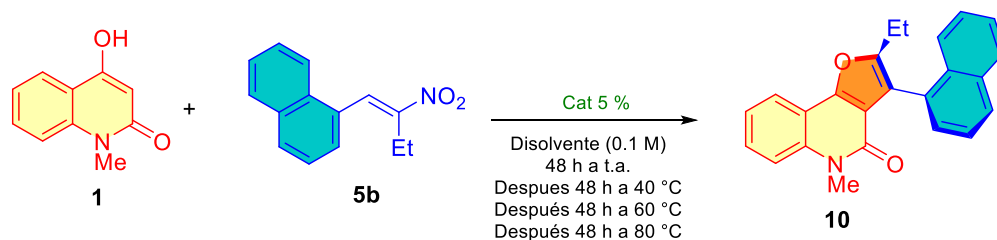
Como se puede observar, **16** no tiene estereocentros; sin embargo, esto nos motivó a proponer una serie de electrófilos que pudieran trasladar la quiralidad central de **15** a una quiralidad axial. De esta manera, se diseñaron los electrófilos **5a** y **5b** (**Esquema 6**), los cuales poseen un grupo voluminoso que esperábamos pudiese bloquear la rotación de los dos sistemas anulares. En la literatura estaba reportada ya la formación de estos sistemas de manera racémica,¹² así que se procedió a utilizar el mismo protocolo para la síntesis de **10** (**Esquema 13**).



Esquema 13. Síntesis del compuesto **10b**

El rendimiento de **10** fue bajo a pesar de que estaba reportado al 70 %; no obstante, se pudo caracterizar y se observó en RMN ¹H que el metileno del etilo contenía hidrógenos diastereotópicos debido a la cercanía con el eje asimétrico que se había generado. De igual manera, se llevó el producto a HPLC y con una columna quiral se pudieron separar los dos enantiómeros *aR* y *aS*. Se procedió entonces a realizar la evaluación con algunos de los organocatalizadores.

Tabla 4. Evaluación de catalizadores en la obtención de la furo[2,3-c]quinolona atropoisomérica **10b**.

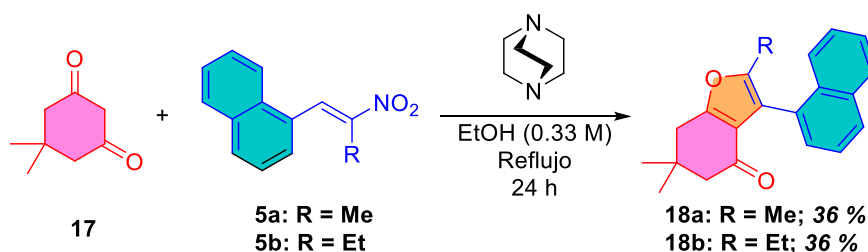


Exp.	Disolvente	Cat	Rend (%)	r.e.
1	DCE	C4	16	n.d.
2	DCE	<i>rac</i> - C1	Trazas	n.d.
3	THF	<i>rac</i> - C1	Trazas	n.d.
4	THF	C2	Trazas	n.d.

Las reacciones se efectuaron con **1** (1.2 equiv., 0.12 mmol), **5b** (1 equiv., 0.1 mmol).

En la **Tabla 4** se muestra el estudio con 3 catalizadores. Se encontró que, pasadas las 48 h de reacción a temperatura ambiente, solo se detectó el nitroalqueno. Por ello, se decidió aumentar la temperatura gradualmente hasta 80 °C, obteniendo únicamente en un experimento bajo rendimiento del producto, el cual, debido a la temperatura de reacción, existía una alta probabilidad de que fuera racémico.

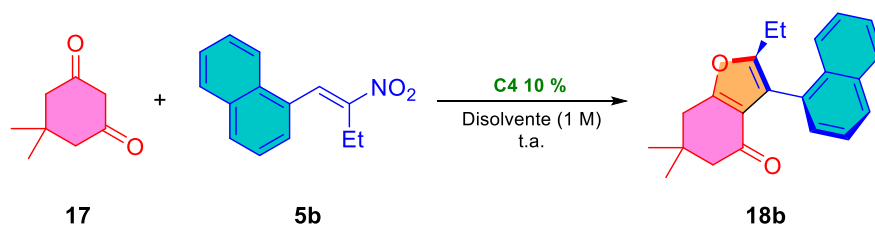
Dado que la quinolona **1** es parcialmente soluble en disolventes orgánicos, se optó por estudiar otro nucleófilo que fuera totalmente soluble, con la esperanza de mejorar el rendimiento sin recurrir a aumentar la temperatura de reacción para formar atropoisómeros. Se seleccionó a la 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona **17** para formar los compuestos racémicos utilizando la metodología con DABCO (**Esquema 14**).



Esquema 14. Síntesis de los compuestos **18a** y **18b**.

Resultó interesante que por RMN ^1H se observó que los hidrógenos de los metilenos del núcleo de la ciclohexanodiona en **18a** y **18b** mostraron heterotopidad indicando que hay un elemento de quiralidad en ambos. Explorando la reacción con **5b** y **C4** como catalizador los rendimientos fueron bajos y no hubo selectividad en ningún caso (**Tabla 5**).

Tabla 5. Evaluación de disolventes para la obtención del furano atropoisomérico **18b**.



Exp.	Disolvente	Rend (%)	r.e. ^a
1	DCE	17	50:50
2	Tolueno	8	50:50
3	THF	23	50:50

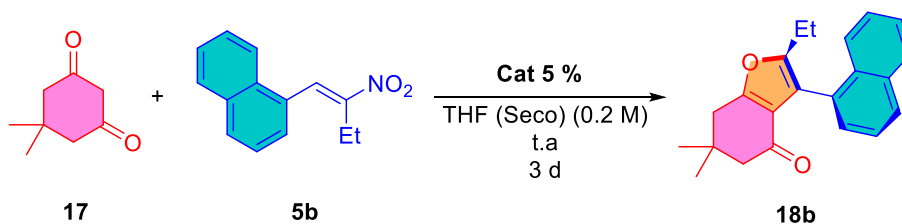
Las reacciones se efectuaron con **17** (1.2 equiv., 0.12 mmol) y **5b** (1 equiv., 0.1 mmol).

^aDeterminado mediante HPLC, columna IC.

Debido a la baja selectividad se planteó modificar la naturaleza del organocatalizador, aunque tampoco se obtuvo enantioselectividad en el producto ni mejoró el rendimiento (**Tabla 6**).

Tabla 6. Evaluación de organocatalizador para la obtención del furano atropoisomérico **18b**.

^aDeterminado mediante HPLC, columna IC.



Exp.	Cat.	Rend. (%)	r.e. ^a
1	C9	5	50:50
2	C10	7	50:50
3	C11	20	50:50
4	C12	16	50:50

Las reacciones se efectuaron con **17** (1.2 equiv., 0.12 mmol) y **5b** (1 equiv. 0.1 mmol). ^aDeterminado mediante HPLC, columna IC.

Conclusiones

Se aprovechó la naturaleza de dinucleófilo de la 4-hidroxiquinolona para generar mediante reacciones en cascada Michael-ciclación heterociclos de oxígeno de dihidrofurano, pirano y furano fusionados a la quinolona. No fue posible obtener el anillo de piranona en buen rendimiento debido a que compite la acilación del oxígeno, pero es posible hidrolizar el compuesto **7** para llegar a él.

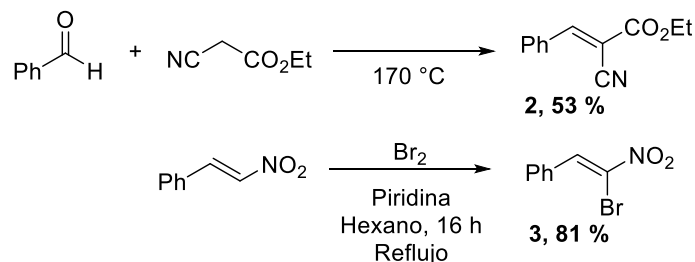
Todas las reacciones mostraron baja a nula enantioselectividad por diferentes razones. En el caso del bromonitroestireno **2** la generación de HBr hace necesaria una base externa que desafortunadamente promueve la reacción racémica, el electrófilo derivado de Knoevenagel **3** reacciona en ausencia del catalizador en cantidades apreciables debido a su doble activación y el nitroalqueno **5b** resulta demasiado impedido para que el catalizador actúe de manera adecuada.

Desarrollo Experimental

Todos los reactivos iniciales se adquirieron de Merck/Sigma-Aldrich Co. y se utilizaron sin purificación adicional. Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de aluminio recubiertas de sílice Merck 60 F254(0.25 mm) visualizándose con UV. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (40–60 μm , malla 230-400). Los espectros de RMN se adquirieron con un equipo JEOL Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, Bruker Ascend 500 MHz y Bruker Ascend 700 MHz usando CDCl_3 y DMSO-D_6 . Los desplazamientos químicos están reportados en ppm (δ), en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento son reportadas en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales en los espectros de RMN ^1H se indica abreviaturas s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), c (señal cuádruple), q (señal quintuple), sx (señal séxtuple), m (señal múltiple) y sa (señal ancha). Los espectros MS-DART de baja y alta resolución se obtuvieron en un equipo JEOL AccuTOF JMS-T100LC y los valores de las señales se expresan en unidades de masa/carga (m/z). Para la determinación de puntos de fusión se empleó un equipo de Fisher-Johns y no están corregidos. La cromatografía líquida de alta eficiencia se realizó con un cromatógrafo Waters 1525 o Jasco AS-4050 una columna quiral descrita para cada compuesto y un detector UV.

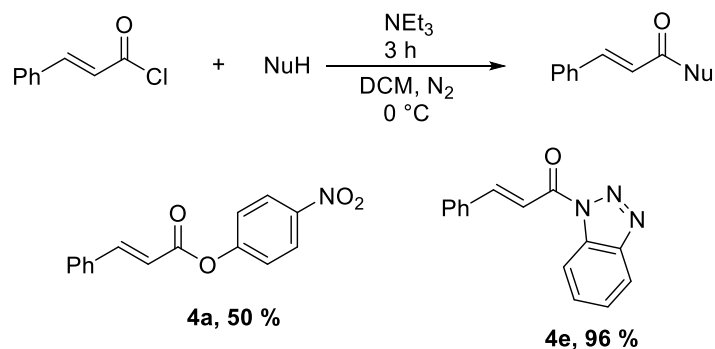
Síntesis de electrófilos

Los dielectrófilos **2** y **3** se sintetizaron mediante una condensación de Knoevenagel y una bromación del nitroestireno, respectivamente siguiendo procedimientos descritos en la literatura ilustrados en el **Esquema 15**.^{14,15}

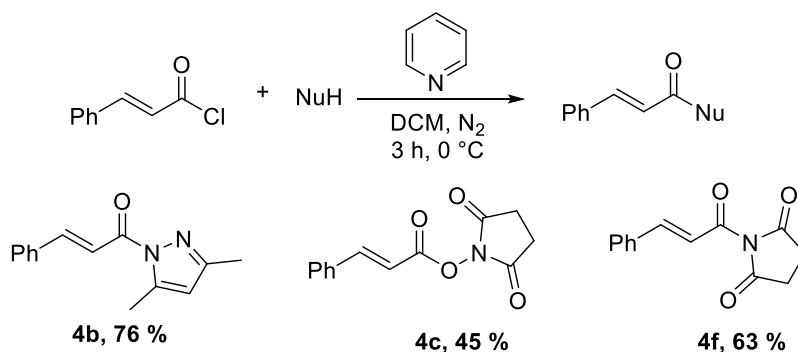


Esquema 15. Síntesis de los dielectrófilos **2** y **3**.

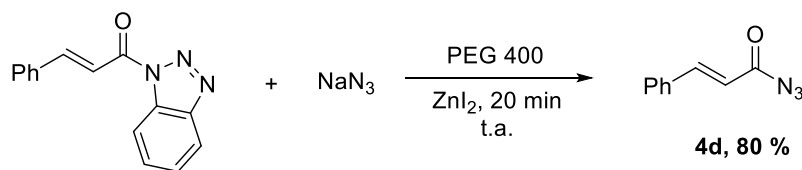
La síntesis de los dielectrófilos **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** y **4g** se realizó siguiendo diferentes metodologías descritas en la literatura y las señales de RMN ¹H encontradas coinciden con las reportadas.¹⁶⁻¹⁸ e ilustradas en los **Esquemas 16, 17 y 18**.



Esquema 16. Síntesis de los dielectrófilos **4a** y **4e**.

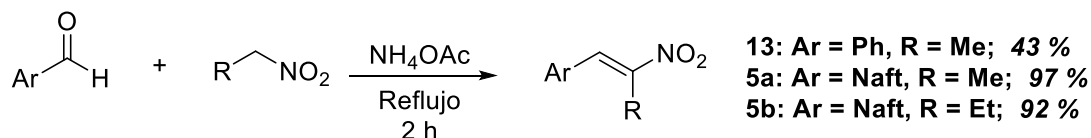


Esquema 17. Síntesis de los dielectrófilos **4b**, **4c** y **4f**.



Esquema 18. Síntesis del dielectrófilo **4d**.

Las síntesis de los dielectrófilos **13**, **5a** y **5b** están ilustradas en el **Esquema 19**. La metodología utilizada se encuentra en la literatura¹⁹ y su caracterización reportada coincide con la obtenida.



Esquema 19. Síntesis de los dielectrófilos **13**, **5a** y **5b**.

Procedimiento general para las reacciones en cascadas Michael-ciclación.

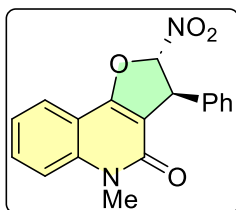
En un vial de 4 mL se adicionaron el dielectrófilo (0.1 mmol, 1 eq), el dinucleófilo (0.12 mmol, 1.2 eq) el organocatalizador (5 % mol) y el disolvente (1 mL, 0.1 M). En el caso de la cascada Michael-S_N2 para la obtención de **6** se adicionó también la base externa (0.2 mmol, 2 eq). El avance de reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y al término de la reacción se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida, se soportó en celita y se purificó por cromatografía en columna con sílica flash utilizando una mezcla de Hex/AcOEt, DCM/MeOH/NH₄OH o DCM/AcOEt.

Procedimiento para la hidrólisis-descarboxilación de **7**.

En un matraz de 50 mL se colocaron **7** (0.2 mmol) y 20 mL de ácido fórmico 99 %. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 18 h. Una vez terminada la reacción se adicionaron 10 mL DCM y lentamente 10 mL solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó y se lavó con la solución saturada de NaHCO₃ hasta que dejara de burbujear o el pH fuera 7. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄(s) y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna con sílica flash utilizando una fase de elución Hex/AcOEt/AcOH 7:3:1 %. Rendimiento de **8**: 99%

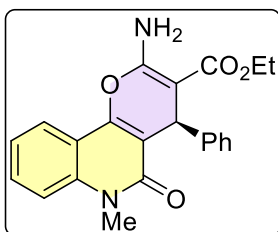
Caracterización

(2*S*,3*S*)-3-fenil-5-metil-2-nitro-3,5-dihidrofuro[3,2-*c*]quinolin-4(2*H*)-ona.



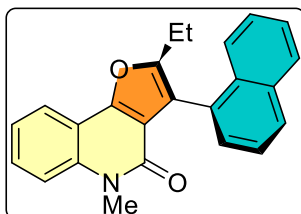
Sólido blanco. CC (7:3 Hex/AcOEt). $R_f = 0.23$ (Hex/AcOEt 7:3). p.f. = 195-197 °C **RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3)** δ 7.97 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). **RMN ^{13}C (176 MHz, CDCl_3)** δ 161.51, 159.34, 141.44, 136.60, 132.38, 129.38, 128.60, 127.22, 123.42, 122.46, 114.93, 111.66, 111.20, 110.12, 54.77, 29.34. **HPLC:** Chiralpak IA Hex/ i PrOH 80/20, 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm, Tiempo de retención(min): 16.3

Etil (*S*)-2-amino-4-fenil-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-3-carboxilato.

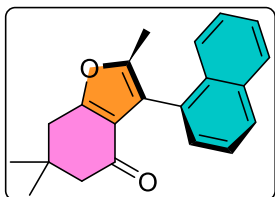


Sólido amarillo. CC (DCM/MeOH/ NH_4OH 90:9:1). $R_f = 0.30$ (97:2.7:0.3 DCM/MeOH/ NH_4OH). p.f. = 236-238 °C. **RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)** δ 8.10 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 5H), 7.14 – 6.97 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)** δ 168.33, 160.60, 159.96, 150.49, 146.38, 138.98, 131.84, 128.41, 128.27, 126.49, 122.66, 115.39, 113.37, 112.43, 77.96, 59.34, 35.72, 29.77, 14.73. **HRMS (ESI) m/z [M +H]:** calculado: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_2$ 392.16505; encontrado 392.16409. **HPLC:** Chiralpak IA Hex/ i PrOH 80/20, 1 mL/min, $\lambda = 220$ nm Tiempo de retención(min): 13.5

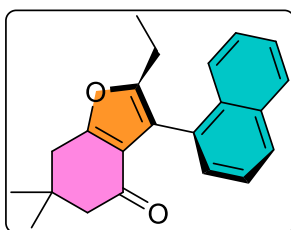
2-etil-5-metil-3-(naftalen-1-il)furo[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-ona.



Sólido amarillo. CC (9:1 Hex/AcOEt). $R_f = 0.23$ (Hex/AcOEt 8:2). p.f. = 257-259 °C. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 8.11 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 0H), 7.90 (ddd, $J = 8.1, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.70 (dt, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.74 – 2.56 (m, 2H), 0.88 (m, 3H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 159.09, 156.87, 153.88, 138.05, 133.61, 132.94, 129.35, 129.11, 128.30, 125.98, 125.90, 125.74, 125.23, 122.10, 121.05, 117.47, 115.94, 114.93, 113.22, 29.14, 20.15, 12.97. **HRMS (ESI) m/z [M +H]:** calculado: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_2$ 354.14940; encontrado 354.14812.

2,6,6-trimetil-3-(naftalen-1-il)-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona.

Líquido aceitoso amarillo. CC (9:1 Hex/AcOEt). $R_f = 0.24$ (Hex/AcOEt 9:1) **RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3)** δ 7.85 (dd, $J = 17.1, 8.2$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). **RMN ^{13}C (176 MHz, CDCl_3)** δ 192.96, 164.63, 150.07, 133.62, 132.44, 129.74, 128.30, 128.02, 127.99, 125.83, 125.79, 125.59, 125.19, 120.25, 116.69, 52.69, 37.72, 35.07, 28.70, 28.67, 11.95.

2-etil-6,6-dimetil-3-(naftalen-1-il)-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona

Líquido aceitoso amarillo. CC (9:1 Hex/AcOEt). $R_f = 0.2$ (Hex/AcOEt 9:1). **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (fm, 2H), 2.83 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.53 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 1.21 (s, 1H), 1.18 (s, 1H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 193.03, 164.63, 155.06, 133.57, 132.68, 129.90, 128.24, 128.01, 127.85, 125.84, 125.76, 125.60, 125.18, 120.23, 115.82, 52.69, 37.75, 35.06, 28.75, 28.71, 19.66, 12.85. **HRMS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}$]**: calculado: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2$ 319.16980; encontrado 319.17052. **HPLC**: Chiralpak IC-3 Hex/ i PrOH 80/20, 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm, Tiempo de retención(min): 9.8

Bibliografía

- (1) Malkar, R. S.; Jadhav, A. L.; Yadav, G. D. Innovative Catalysis in Michael Addition Reactions for C-X Bond Formation. *Mol. Catal.* **2020**, *485*, 110814.
- (2) Joshi, H.; Singh, V. K. Cinchona Derivatives as Bifunctional H-Bonding Organocatalysts in Asymmetric Vinylogous Conjugate Addition Reactions. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11* (2), e202100053.
- (3) Sunny, S.; Maingle, M.; Seth, K. Advances in Bifunctional Squaramide-Catalyzed Asymmetric Sulfa-Michael Addition. *Synlett* **2023**, *34* (6), 572–600.
- (4) Burke, A. J. Asymmetric Organocatalysis in Drug Discovery and Development for Active Pharmaceutical Ingredients. *Expert Opin. Drug Discov.* **2023**, *18* (1), 37–46.
- (5) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. Bifunctional Organocatalysts for the Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Isoquinoline N-Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (21), 6766–6769.
- (6) Gandhi, S.; Sivadas, V.; Baire, B. Thiourea–Tertiary Amine Promoted Cascade Catalysis: A Tool for Complexity Generation. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (2), 220–234.
- (7) Odagi, M.; Nagasawa, K. Recent Advances in Natural Products Synthesis Using Bifunctional Organocatalysts Bearing a Hydrogen-Bonding Donor Moiety. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8* (10), 1766–1774.
- (8) Nayak, S.; Panda, P.; Bhakta, S.; Mishra, S. K.; Mohapatra, S. Current Advances of Organocatalytic Michael–Michael Cascade Reaction in the Synthesis of Highly Functionalized Cyclic Molecules. *RSC Adv.* **2016**, *6* (98), 96154–96175.
- (9) Wang, Y.; Cobo, A. A.; Franz, A. K. Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Multicomponent Cascade Reactions for Enantioselective Synthesis of Spirooxindoles. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (15), 4315–4348.
- (10) Wang, S.; Guo, Z.; Chen, S.; Jiang, Y.; Zhang, F.; Liu, X.; Chen, W.; Sheng, C. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Spiro-Tetrahydrothiophene Oxindoles Bearing Four Contiguous Stereocenters by One-Pot Michael–Henry-Cascade–Rearrangement Reactions. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (1), 62–66.
- (11) Saini, K.; Raigar, A. K.; Manju; Jangid, D. K.; Mathur, J.; Dhadda, S.; Guleria, A. Tandem Protocol for the Synthesis of Pyrano[3,2-c]Quinolone Derivatives Using Taurine as a Green Bio-Organic Catalyst in Aqueous Medium. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (21), 13734–13743.
- (12) Ghosh, M.; Hajra, A. DABCO-Promoted One-Pot Facile Synthesis of Angularly Fused Furoquinol-inones and Furocoumarins. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (35), 7836–7841.
- (13) Bouazizi, Y.; Romdhane, A.; Jannet, H. B. Synthesis of New 3,4-Dihydropyrano[c]Chromene Derivatives and Their Evaluation as Acetyl Cholinesterase Inhibitors. *Eur. J. Chem.* **2014**, *5* (3), 457–462.
- (14) Kaupp, G.; Reza Naimi-Jamal, M.; Schmeyers, J. Solvent-Free Knoevenagel Condensations and Michael Additions in the Solid State and in the Melt with Quantitative Yield. *Tetrahedron* **2003**, *59* (21), 3753–3760.
- (15) Ganesh, M.; Namboothiri, I. N. N. Stereospecific Approach to α,β -Disubstituted Nitroalkenes via Coupling of α -Bromonitroalkenes with Boronic Acids and Terminal Acetylenes. *Tetrahedron* **2007**, *63* (48), 11973–11983.

- (16) Sibi, M. P.; Itoh, K. Organocatalysis in Conjugate Amine Additions. Synthesis of β -Amino Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (26), 8064–8065.
- (17) Lim, D.; Fang; Zhou, G.; Coltart, D. M. Direct Carbon–Carbon Bond Formation via Soft Enolization: A Facile and Efficient Synthesis of 1,3-Diketones. *Org. Lett.* **2007**, *9* (21), 4139–4142.
- (18) Widyan, K. An Improved Synthesis of Polyfunctional Acyl Azides in PEG 400. *Org. Prep. Proced. Int.* **2021**, *53* (2), 120–126.
- (19) Liu, G.; Liu, X.; Cai, Z.; Jiao, G.; Xu, G.; Tang, W. Design of Phosphorus Ligands with Deep Chiral Pockets: Practical Synthesis of Chiral β -Arylamines by Asymmetric Hydrogenation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (15), 4235–4238.