



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS  
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**EXPLORACIÓN DE LA UTILIDAD SINTÉTICA DE LACTAMAS  
QUIRALES DE TIPO OXAZOLOISOINDOLONA EN LA  
PREPARACIÓN DE OCTAHIDROISOINDOLES ENANTIOPUROS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**LICENCIADO EN DISEÑO MOLECULAR Y NANOQUÍMICA**

PRESENTA:

**MAURICIO GALVÁN SANTOYO**

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ LUIS VIVEROS CEBALLOS

CUERNAVACA, MORELOS

Mayo, 2024

SECRETARIA EJECUTIVA  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

PRESENTE

Por medio del presente le informamos que después de revisar la versión escrita de la tesis que realizó el **C. GALVAN SANTOYO MAURICIO** con número de matrícula **10031939** cuyo título es:

**Exploración de la utilidad sintética de lactamas quirales de tipo oxazoloisindolona en la preparación de octahidroisindoles enantiopuros**

Consideramos que **SI** reúne los méritos que son necesarios para continuar los trámites para obtener el título de **LICENCIADO EN DISEÑO MOLECULAR Y NANOQUIMICA**

Cuernavaca, Mor a 03 de mayo de 2024

Atentamente  
*Por una humanidad culta*

Se adiciona página con la e-firma UAEM de los siguientes:

|  |                     |
|--|---------------------|
| <b>DR. JOSÉ MARIO ORDÓÑEZ PALACIOS</b>     | <b>(PRESIDENTE)</b> |
| <b>DRA. SANDRA IGNACIA RAMÍREZ JIMÉNEZ</b> | <b>(SECRETARIO)</b> |
| <b>DR. JOSÉ LUIS VIVEROS CEBALLOS</b>      | <b>(VOCAL)</b>      |
| <b>DR. RODRIGO SAID RAZO HERNÁNDEZ</b>     | <b>(SUPLENTE)</b>   |
| <b>DR. IVÁN OMAR ROMERO ESTUDILLO</b>      | <b>(SUPLENTE)</b>   |

Sello electrónico

**JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS | Fecha:2024-05-03 11:15:10 | FIRMANTE**  
xbxgMvKXeAUAQEzJsRzD+zASzmiCp4ZD8FNLrK1kyfSdjE9CawvP7hKHt8JEh0Tbyl/+AYc4U8VWNBkn3dbHON1Eu2n1lfeEk5Enc5plUhwXzhdIk9MMPKJGJOnLhLkIssd7jm88OyVJcyMk9aWryO04MDbPzeLMgv5MwY7W18hRn7Pr0N/DYwaNXmW5898mRnQin42W8fXJXO/aQzk6gxcK9ZDA02KwUJsXcoeO82QGT04DRlovuSweNzNqWjazqr304Thsg1Ajl/nV9imJbv9YTk3K9IXQBn74Ym8MY3+bFH1qJIN2gyV7orvK7oRpn5m9ooHj4vaMA==

**IVAN OMAR ROMERO ESTUDILLO | Fecha:2024-05-03 11:20:29 | FIRMANTE**  
eogvhXk7i7ULQupFhsDoUZkxXcWkIX1178QQBAlXzaJiLEeSR6sDevSQYxZuiHlgABrolykIV0A8YcKGeF396abEGVrhiAKVq+qj0JrW0CZHVQPDANQ+IWUsGK3dNgJLAPAB6ABgJTXkq6IAmCrsgVA7RULaBrAt3jUGsFRSnApdEkJqfyplOJkhOUWYZ5COPpQJrRQR93900aDujTmbFTTolxUa5p9+ApVobCfeamGEHU0UJyDE+MvayV5uooVAcz00CMBKQQJgBNIM4hg9EITq00d3v1UwqZxt4BAUYE3kj0Opwcu99rsbdqWNNMqBmCvdawCaFZd2TK8AvCw==

**SANDRA IGNACIA RAMIREZ JIMENEZ | Fecha:2024-05-03 11:36:43 | FIRMANTE**  
NZw+zbpn04SwW+QCUX01A53fEerOpeYsSosdOCpFJ2PAOyapx4CQ9U52X/de81fwbI+2yNNMSPKvqogcjNa29tBqNFZol55T4iI278WNOOms2pwEoJR+y2oPZYpI0jkygho+MFWcglFRReKpVDNjznFiySxDWW56b09mXLzpF96ZpYDwXpZ8594IFh9KXtIRrtA1128xZQE++N+bxQfoipXneJGocafv+bfP7uYj1HLYOVMRILQ7mYOSfrS/Fe4yAPqyHGUD2nVLRhgHdNq3a4eQIHIOcL7KujrQW3s6Lg2tuDIWeeg5FjoBkfdh0sZHDe65YQQqWg+SryQ==

**JOSE MARIO ORDOÑEZ PALACIOS | Fecha:2024-05-03 13:48:04 | FIRMANTE**  
zCski8DPNIO7vjoPkgR8+LoJEvliSjdRE8Sh31UXFKDGouHx9fpDumXqj7kUKfxYn+861LR1FPXMSSQOggGs2dnVKJs2pvarFJz56Kg1sqYWAfsEajyv/vu75oTWa26RSTFw0oIdF XVkF18KxvIoV21Ux0NekXoTjknZ9kv9ydgSj+a1SK7YVrei/R0iCgZ51B6Fto/QxNoTrAW8sFnBcnr6DYOwctWvnr2CgU0ImVQ5TMqpsFzMaKje2mTHai5dXH4y+7nXJ6z+zyZoiPwP1H+HWIMCA20DUAbzYsM2Q/ngoIgdll6UZjYdBNZghGyEwDy3Ow6WkzD8bg==

**RODRIGO SAID RAZO HERNANDEZ | Fecha:2024-05-09 13:55:42 | FIRMANTE**  
MiCY8pJZd58GA+wo34uNdy8DbqBDc+07QEhBCI9WsEzofUcXB2DDXTrROFDX6ZMMeNq8MRN78NvgD+MTWARFykLpLCVUa0brzVS2sA2JItK3pihxJ245edeHzoIcJQFw+yk30SzkH9ieCvMI8u3sIIERapeHIDHzwp+j9JfAkRboweTwppfmou5EYjXKZbiAWrcvp4gatRI7Ye+9Yt9Nly8zT0EkJxH+zEJg79XAPHBNXDOVFC3FWmsXJQpfyEI8BkRd44IpcGAI1T5vEEEXBR4tcoz5a+ptngHGMaVaTKKhV6x+53aWaDxeD0RtkKseToJAlIiAI9HSnPg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



7yJwK46XP

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/blvPJLQp1BVGH3tN5H2wpB3wWG3d7rDo>

Jurado asignado según el tema:

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| Dr. José Luis Viveros Ceballos  | CIQ-UAEM  |
| Dra. Sandra Ramírez Jiménez     | CIQ-UAEM  |
| Dr. José Mario Ordóñez Palacios | CIQ-UAEM  |
| Dr. Rodrigo Said Razo Hernández | CIDC-UAEM |
| Dr. Iván Omar Romero Estudillo  | CIQ-UAEM  |

Candidato al grado:

---

Mauricio Galván Santoyo

Director de tesis:

---

Dr. José Luis Viveros Ceballos

*A mi madre Juana Ángela, quien siempre me ha apoyado en todo, de quien he  
aprendido y quien siempre me motiva.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Autónoma del Estado de Morelos mi alma mater.

Al Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

A mi director de tesis, Dr. José Luis Viveros Ceballos, por su guía, dedicación, conocimiento transmitido y seguimiento académico.

A la Dra. Sandra I. Ramírez Jiménez, por su seguimiento académico y tutora de carrera.

A el Dr. José Mario Ordóñez Palacios, sinodal de este proyecto de tesis.

A la Dra. Margarita Bernal Uruchurtu, por sus valiosos consejos y observaciones.

Al Dr. Iván Romero Estudillo, por sus valiosas observaciones.

Al Dr. Rodrigo Razo Hernández, por su participación y valiosos comentarios.

A el personal técnico-académico del CIQ.

A mis profesores de toda mi trayectoria académica en la licenciatura.

A mis compañeros de laboratorio, M.C. Gaspar Maravilla Moreno, M.C Gustavo Ruiz Ponce, Dr. Roberto Israel, Lic. Erika Cano, Lic. Ulises Sánchez, de quienes he adquirido experiencia y conocimiento.

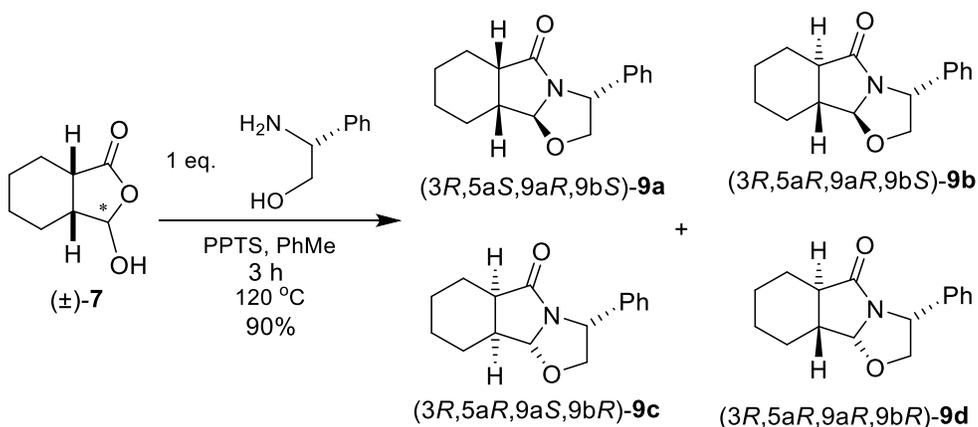
A toda persona que en su sabiduría me compartió el más simple conocimiento.

El desarrollo de este proyecto de tesis se llevó a cabo en el laboratorio 203 del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-UAEM) bajo la dirección del Dr. José Luis Viveros Ceballos.

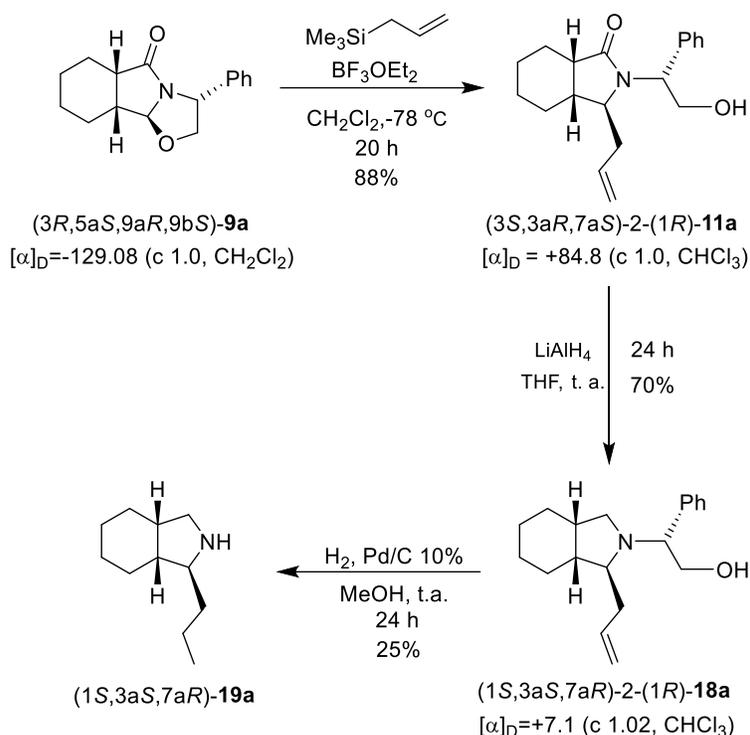
## RESUMEN

La quiralidad es la propiedad geométrica que posee un par de objetos que son imágenes especulares no superponibles entre sí, dicha propiedad se encuentra presente en algunos estereoisómeros. Los diastereoisómeros son aquellos estereoisómeros que poseen diferentes arreglos en el espacio y no son imágenes especulares. Actualmente la química se enfrenta al reto de desarrollar nuevas rutas sintéticas para la construcción estereoselectiva de moléculas orgánicas complejas, lograr obtener estas moléculas con una configuración definida es fundamental ya que el arreglo espacial de sus átomos juega un papel importante al momento de evaluar algunas propiedades químicas y físicas de interés. En ese sentido, la síntesis estereoselectiva implica la implementación de reactivos y condiciones de reacción adecuadas para favorecer la formación preferente de un solo estereoisómero. En la actualidad, una de las estrategias más utilizadas para la síntesis de moléculas orgánicas complejas con una configuración definida, es implementar bloques de construcción como intermediarios quirales avanzados.

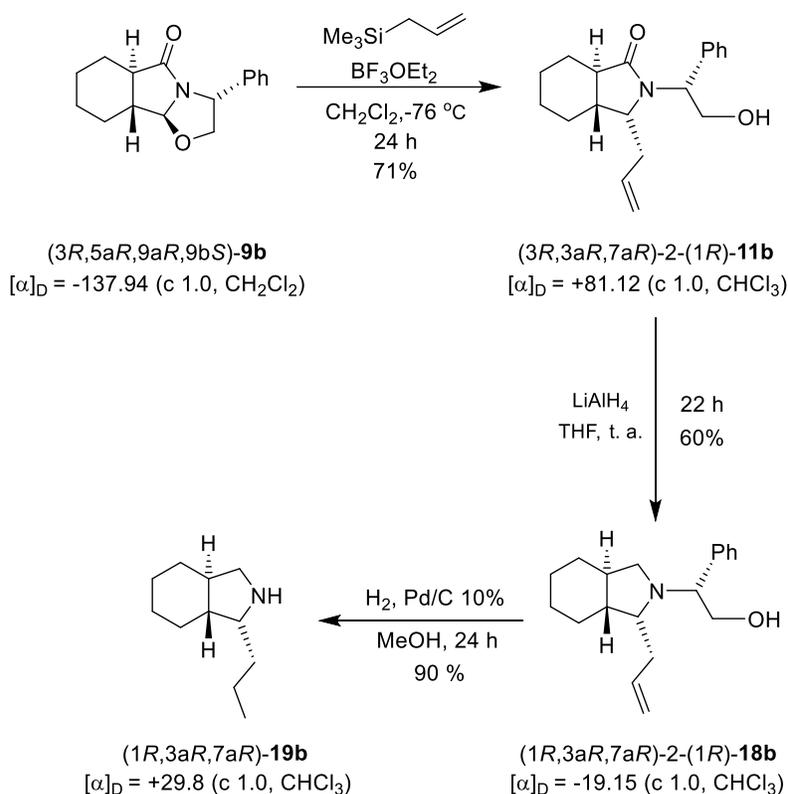
En el presente trabajo, se utilizaron lactamas tricíclicas quirales como bloques de construcción en la preparación de octahidroisoindoles enantiopuros. Las lactamas se prepararon a través de la ciclocondensación entre la *cis*-hidroxilactona **7** y (*R*)-fenilglicinol, vía un proceso de resolución cinética, generando cuatro de las ocho posibles lactamas tricíclicas (**9a-d**) en una relación diastereoisomérica 8:3:1:1:0:0:0, las cuales fueron purificadas a través de cromatografía convencional.



Con la lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**9a** en mano, se realizó la adición de trimetilsilano de alilo, utilizando BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> como catalizador a -78 °C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro durante 20 horas, obteniendo el producto (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a** como único diastereoisómero y con un rendimiento químico de 88%, a través de un ion *N*-aciliminio intermediario. Posteriormente, se llevó a cabo la reducción de la lactama (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a** con LiAlH<sub>4</sub> en THF anhidro, a temperatura ambiente por 24 h, obteniendo el producto de reducción (1*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18a** con un 70% de rendimiento químico, el cual se sometió a condiciones de hidrogenólisis/hidrogenación, utilizando Pd/C en metanol por 24 horas, obteniendo el octahidroisindol (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** con un rendimiento químico del 25%.



De forma paralela, se decidió utilizar la misma secuencia sintética, pero a partir de la lactama tricíclica (3*R*,5*aR*,9*aR*,9*bS*)-**9b**, obteniendo la octahidroisindolona alilada (3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-**11b** y el producto de reducción (1*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18b** con rendimientos químicos del 71 y 60%, respectivamente. Finalmente, se llevó a cabo la hidrogenólisis/hidrogenación para obtener (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b** con un rendimiento químico del 90%.



La asignación de la configuración de estas moléculas se realizó a partir del análisis de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear en dos dimensiones, específicamente, la espectroscopia nuclear de efecto Overhauser (NOESY 2D H/H).

## ÍNDICE DE CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| 1.- Introducción.....  | 1  |
| 2.- Antecedentes.....  | 2  |
| 2.1.- Antecedentes sintéticos .....  | 2  |
| 2.2.- Moléculas de interés biológico que incorporan el núcleo del octahidroisoindol .....  | 9  |
| 3.- Justificación.....   | 11 |
| 4.- Hipótesis .....  | 11 |
| 5.- Objetivos .....  | 12 |
| 6.- Resultados y discusión.....  | 14 |
| 6.1.- Síntesis estereocontrolada de las lactamas tricíclicas del tipo oxazoloisoindolona <b>8a-d</b> catalizada por PPTS.....  | 14 |
| 6.2.- Síntesis del octahidroisoindol <i>cis</i> -fusionado (1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-19a a través de la lactama tricíclica (3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,9 <i>aR</i> ,9 <i>bS</i> )- <b>9a</b> .....   | 16 |
| 6.3.- Síntesis del octahidroisoindol <i>trans</i> -fusionado (1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-19b a través de la lactama tricíclica (3 <i>R</i> ,5 <i>aR</i> ,9 <i>aR</i> ,9 <i>bS</i> )- <b>9b</b> ..... | 21 |
| 6.4.- Predicción de la actividad biológica de las moléculas obtenidas .....  | 25 |
| 6.5.- Procesos fisiológicos asociados a las dianas farmacológicas de las moléculas obtenidas .....   | 27 |
| 7.- Conclusiones.....  | 28 |
| 8.- Perspectivas.....  | 30 |
| 9.- Sección experimental .....   | 31 |
| 9.1. Información general .....   | 31 |
| 9.2. Preparación de la hidroxilactona 7 .....  | 31 |
| 9.3. Preparación de las lactamas tricíclicas 3-fenil-octahidroxazolo[2,3- <i>a</i> ]isoindol-5(5 <i>aH</i> )-onas <b>9a-d</b> .....  | 32 |
| 9.4. Preparación de la (3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-3-alil-2-(( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-feniletíl) octahidro-isoindol-1-ona <b>11a</b> .....   | 34 |
| 9.5. Preparación de la ( <i>R</i> )-2-((1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-1-alil-octahidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)-2-feniletan-1-ol <b>18a</b> .....   | 35 |
| 9.6. Preparación del (1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-1-propil-octahidro-1 <i>H</i> -isoindol <b>19a</b> .....  | 36 |
| 9.7. Preparación de la (3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-3-alil-2-(( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-feniletíl)octahidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona <b>11b</b> .....  | 37 |
| 9.8. Preparación de la ( <i>R</i> )-2-((1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-1-alil-octahidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)-2-feniletan-1-ol <b>18b</b> .....   | 38 |
| 9.9. Preparación del (1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-1-propil-octahidro-1 <i>H</i> -isoindol <b>19b</b> .....  | 39 |
| 10.- Anexo .....   | 40 |

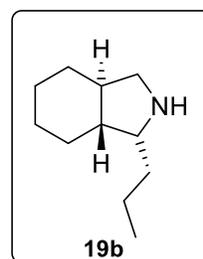
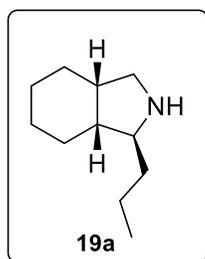
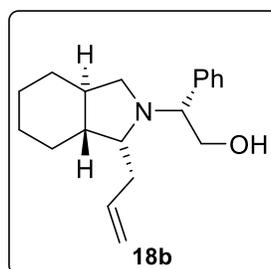
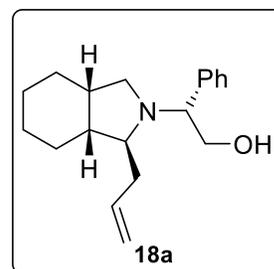
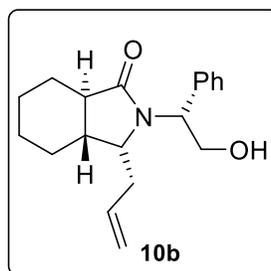
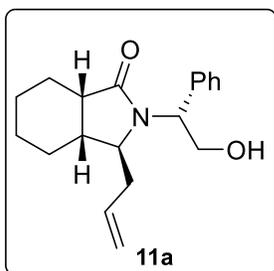
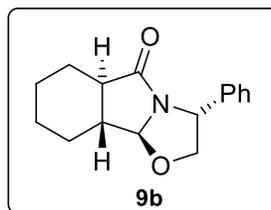
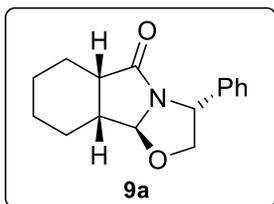
## ÍNDICE DE ESQUEMAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 1.</b> Lactamas bicíclicas de Meyers. ....  | 2  |
| <b>Esquema 2.</b> Compuestos obtenidos a través de las lactamas bicíclicas de Meyers. ....   | 3  |
| <b>Esquema 3.</b> Extensión de la metodología de Meyers a lactamas tricíclicas. ....   | 4  |
| <b>Esquema 4.</b> Preparación de octahidroindoles <b>4a-f</b> . ....   | 5  |
| <b>Esquema 5.</b> Preparación de octahidroindolonas <b>6a-e</b> . ....   | 6  |
| <b>Esquema 6.</b> Lactamas tricíclicas como intermediarios. ....   | 6  |
| <b>Esquema 7.</b> Reacción de ciclocondensación hidroxilactona y ( <i>R</i> )-fenilglicinol.....   | 7  |
| <b>Esquema 8.</b> Preparación de la octahidroisoindolona (3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>12a</b> . ....  | 8  |
| <b>Esquema 9.</b> Preparación de las lactamas tricíclicas de tipo oxazoloisoindolona <b>9a-d</b> ....  | 14 |
| <b>Esquema 10.</b> Lactamización irreversible de la lactama tricíclica (3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,9 <i>aR</i> ,9 <i>bS</i> )- <b>9a</b> . .   | 15 |
| <b>Esquema 11.</b> Preparación de (3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>11a</b> a través del intermediario<br>(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>10a</b> . .... | 16 |
| <b>Esquema 12.</b> Adición nucleofílica en el estado de transición (3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>10a</b> .....   | 18 |
| <b>Esquema 13.</b> Reducción del compuesto (3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>11a</b> . ....  | 19 |
| <b>Esquema 14.</b> Hidrogenación/Hidrogenólisis del compuesto (1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>18a</b> . ...  | 20 |
| <b>Esquema 15.</b> Síntesis de (3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>11b</b> a través del intermediario (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-<br>2-(1 <i>R</i> )- <b>10b</b> . ....   | 21 |
| <b>Esquema 16.</b> Adición nucleofílica en el estado de transición (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>10b</b> . ....  | 22 |
| <b>Esquema 17.</b> Reducción del compuesto (3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>11b</b> . ....  | 23 |
| <b>Esquema 18.</b> Hidrogenación/hidrogenólisis del compuesto (1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>18b</b> . ...  | 24 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Estructura química de derivados de Hexahidro-1H-isoindoles. ....  | 9  |
| <b>Figura 2.</b> Estructura química de potenciales SSRIs y NRIs. ....  | 9  |
| <b>Figura 3.</b> Estructura química del KAD-1229. ....   | 10 |
| <b>Figura 4.</b> Estructura química de agonistas del NK <sub>1</sub> . ....  | 10 |
| <b>Figura 5.</b> Estructura química del Moxifloxacin. ....   | 10 |
| <b>Figura 6.</b> Geometría molecular del intermediario (3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>10a</b> . ....        | 17 |
| <b>Figura 7.</b> Representación 3D del compuesto (3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>11a</b> . ....  | 18 |
| <b>Figura 8.</b> Representación 3D del compuesto (1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>18a</b> . ....  | 19 |
| <b>Figura 9.</b> Representación 3D del compuesto (1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )- <b>19a</b> . ....                  | 20 |
| <b>Figura 10.</b> Geometría molecular del intermediario (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>10b</b> . ....       | 22 |
| <b>Figura 11.</b> Representación 3D del compuesto (3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(1 <i>R</i> )- <b>11b</b> . .... | 23 |
| <b>Figura 12.</b> Representación 3D del compuesto (1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )- <b>19b</b> . ....                 | 25 |

## ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS





## 1.- Introducción

El desarrollo de nuevas rutas para la construcción estereoselectiva de moléculas orgánicas complejas continúa siendo un reto para la comunidad científica.<sup>1</sup> En ese sentido, el trabajo pionero de Meyers estableció la utilidad sintética de lactamas bicíclicas quirales como bloques de construcción para la síntesis estereoselectiva de heterociclos nitrogenados de interés.<sup>2</sup> Recientemente, esta metodología se ha extendido a la obtención de lactamas de tipo oxazoloindolona, fácilmente obtenidas por la ciclocondensación estereoselectiva entre aminoalcoholes quirales y gamma-cetoésteres, las cuales han demostrado su utilidad como intermediarios avanzados en la síntesis de derivados de octahidroindoles enantiopuros.<sup>3</sup>

En contraste, existen pocos métodos descritos en la literatura para la obtención del núcleo isomérico del octahidroisoindol, el cual se encuentra presente en diversas moléculas biológicamente activas, así como en moléculas con potencial actividad.<sup>4, 5, 6, 7, 8</sup> Recientemente, Viveros y colaboradores desarrollaron una reacción de ciclocondensación, controlada cinéticamente, para la obtención de lactamas tricíclicas de tipo oxazoloisoindolona con alta diastereoselectividad<sup>9</sup>. Considerando lo anterior, en este trabajo se propone desarrollar una metodología para la obtención de octahidroisoindoles *cis* y *trans* fisionados enantioméricamente puros utilizando la oxasoloisoindolona como intermediario quiral avanzado, mostrando el estereocontrol en la creación de nuevos compuestos espacialmente diferentes.

---

<sup>1</sup> Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4751–4755.

<sup>2</sup> Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Synlett*, **2011**, *17*, 143–160. (b) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843–9873. (c) Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1–8.

<sup>3</sup> (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6781–6787. (b) Ghirardi, E.; Griera, R.; Picciche, M.; Molins, E.; Fernández, I.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5836–5839. (c) Ennis, M. D.; Hoffman, R. L.; Ghazal, N. B.; Old, D. W.; Mooney, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5813–5817.

<sup>4</sup> Mei-Huey L.; Yi-Syuan L.; Chung-Kai K.; Chung-Hao C.; Yen-Chih H.; Kung-Yu L.; Yu-Chun C.; Chang-Hsien T.; and Tsung-Hsun C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2462–2466.

<sup>5</sup> Shao L.; Hewitt M.C.; Scott C. M.; Wang F.; Ma J.; Campbell U. C.; Spicer N. A.; Engel S. R.; Hardy L. W.; Zhi-Dong J.; Schreiber R.; Spear K. L.; Mark A. J. *Med. Chem.* **2011**, *54*, 5283–5295.

<sup>6</sup> Liu, J., Yang, Y. and Ji, R. *HCA*, **2004**, *87*, 1935–1939.

<sup>7</sup> Jinlong J.; Bunda J.; Doss G.; Chicchi G.; Kurtz M.; Kwei-Lan T.; Xinchun T., Song Z.; Uthagrove A.; Koppara S.; Tschirret-Guth R.; Kumar S.; Wheeldon A.; Carlson E.; Hargreaves R.; Burns D.; Hamill T.; Ryan C.; Krause S.; Eng W.; DeVita R.; Mills, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3039–3046.

<sup>8</sup> “Moxifloxacin Hydrochloride”. The American Society of Health-System Pharmacists.

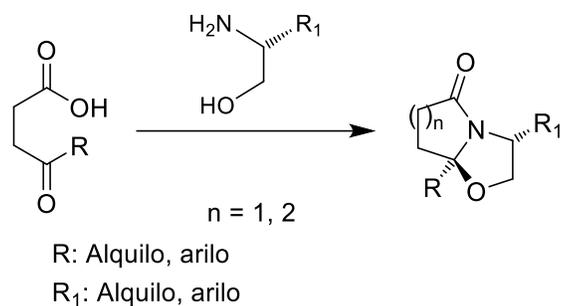
<sup>9</sup> Marbán-González A.; Maravilla-Moreno G.; Vazquez-Chavez J.; Hernández-Rodríguez J.; Razo-Hernández R.S.; Ordóñez-Palacios M.; and Viveros-Ceballos J.L. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16361–16368.

## 2.- Antecedentes

### 2.1.- Antecedentes sintéticos

Uno de los grandes retos actuales de la química orgánica es la síntesis de moléculas enantiopuras de interés farmacológico, para esto, existen estrategias sintéticas para preservar, introducir o favorecer una configuración determinada. Asimismo, se busca desarrollar métodos novedosos y eficientes que impliquen rutas de síntesis más cortas y que permitan acceder a un mayor número de derivados con completo estereocontrol.

En este sentido, la metodología de Meyers implica la reacción estereoselectiva de ciclocondensación entre un aminoalcohol quiral no racémico y un cetoácido, para generar lactamas bicíclicas quirales, las cuales representan bloques de construcción en la síntesis estereoselectiva de heterociclos nitrogenados, permitiendo acceder a una amplia variedad de productos naturales y sintéticos con alta pureza enantiomérica (Esquema 1).<sup>2c</sup>



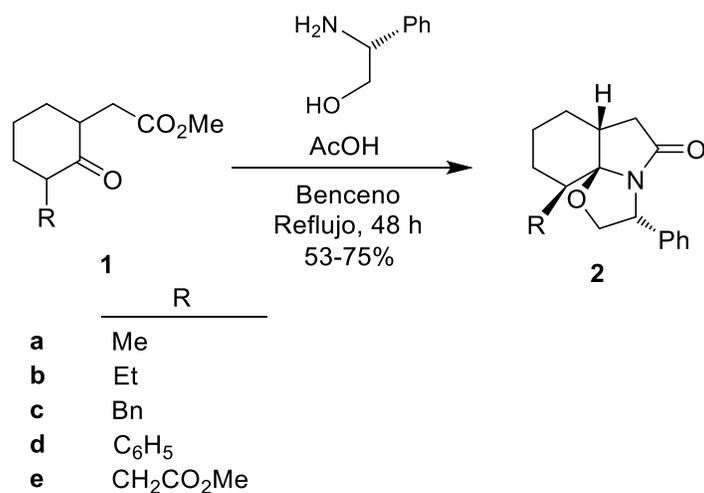
**Esquema 1.** Lactamas bicíclicas de Meyers.

De esta manera, las lactamas bicíclicas obtenidas a través de la metodología de Meyers han permitido la síntesis de piperidinas, pirrolidinas, pirrolidinonas, tetrahydroisoquinolinas, hexahidroindenonas, ciclohexenonas y ciclopentenonas de forma enantioméricamente pura (Esquema 2).<sup>2c</sup>



**Esquema 2.** Compuestos obtenidos a través de las lactamas bicíclicas de Meyers.

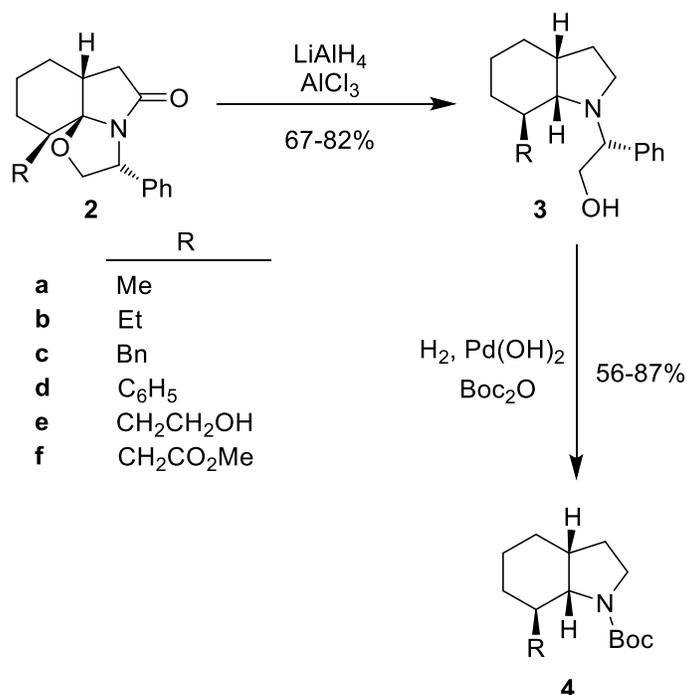
Recientemente, la metodología de Meyers se ha extendido a la preparación de lactamas tricíclicas de tipo oxazoloindolona, a través de la reacción estereoselectiva de ciclocondensación entre un aminoalcohol quiral y derivados de 2-oxociclohexanoacetatos **1a-e** en condiciones de reflujo para obtener las oxazoloindolonas **2a-d**, las cuales actúan como precursores sintéticos del núcleo de la octahidroindolona (Esquema 3).<sup>10</sup>



**Esquema 3.** Extensión de la metodología de Meyers a lactamas tricíclicas.

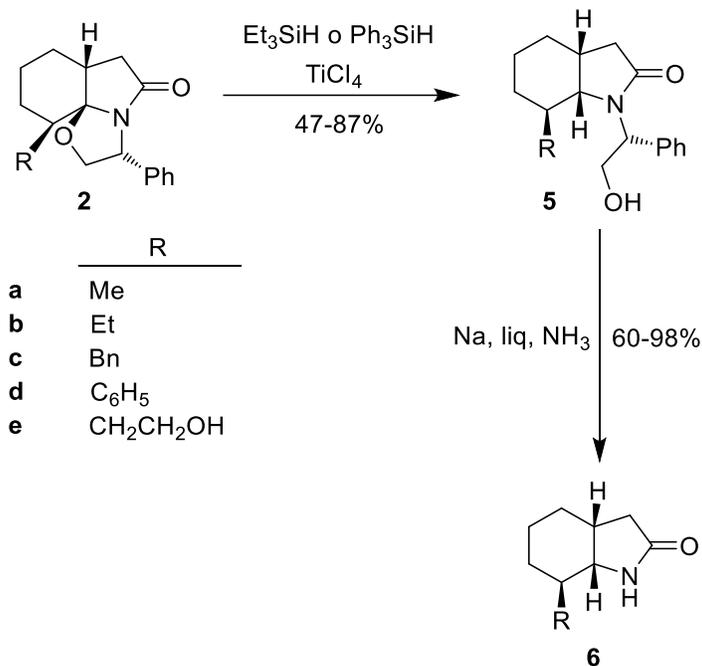
<sup>10</sup> Ghirardi E.; Griera R.; Piccichè M.; Molins E.; Fernández I.; Bosch J.; Amat M. *J. Org. Lett.* **2016**, *18*, 5836-5839.

Posteriormente, Amat y colaboradores<sup>10</sup> demostraron la utilidad de estas oxazoloindolonas quirales como intermediarios en la síntesis de octahidroindoles. De esta manera, la reacción de las oxazoloindolonas **2a-f** con LiAlH<sub>4</sub> y cantidades catalíticas de AlCl<sub>3</sub>, permitió reducir las lactamas y realizar la apertura reductiva del anillo de la oxazolidina para obtener los octahidroindoles **3a-f**, que a través de hidrogenólisis catalítica [H<sub>2</sub>/Pd(OH)<sub>2</sub>] en presencia de dicarbonato de di-*tert*-butilo, generaron los octahidroindoles *N*-protegido **4a-f** (Esquema 4).



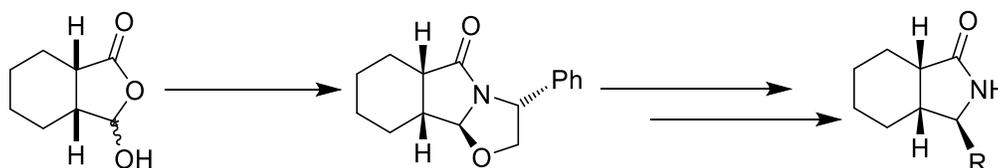
**Esquema 4.** Preparación de octahidroindoles **4a-f**.

Por otra parte, la reacción de las octahidroindolonas **2a-f** con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  o  $\text{Ph}_3\text{SiH}$ , en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{TiCl}_4$ , generaron los productos **5a-e** de apertura reductiva del núcleo de la oxazolidina con retención de configuración, los cuales fueron sometidos a las condiciones de la reducción de Birch (sodio en amoníaco líquido) para rendir las octahidroindolonas **6a-e** (Esquema 5).<sup>10</sup>



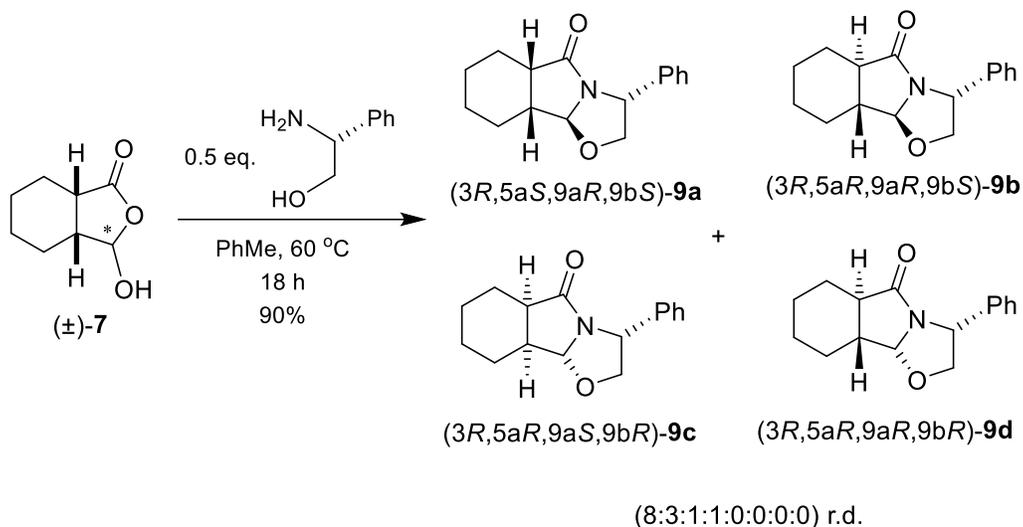
**Esquema 5.** Preparación de octahidroindolonas **6a-e**.

En contraste, Viveros y colaboradores<sup>9</sup> desarrollaron una reacción de ciclocondensación estereoselectiva, controlada cinéticamente, para la obtención de lactamas tricíclicas de tipo oxazoloisoindolona, a través de una extensión de la metodología de Meyers, las cuales demostraron su utilidad sintética en la preparación de octahidroisoindolonas enantiopuras (Esquema 6).



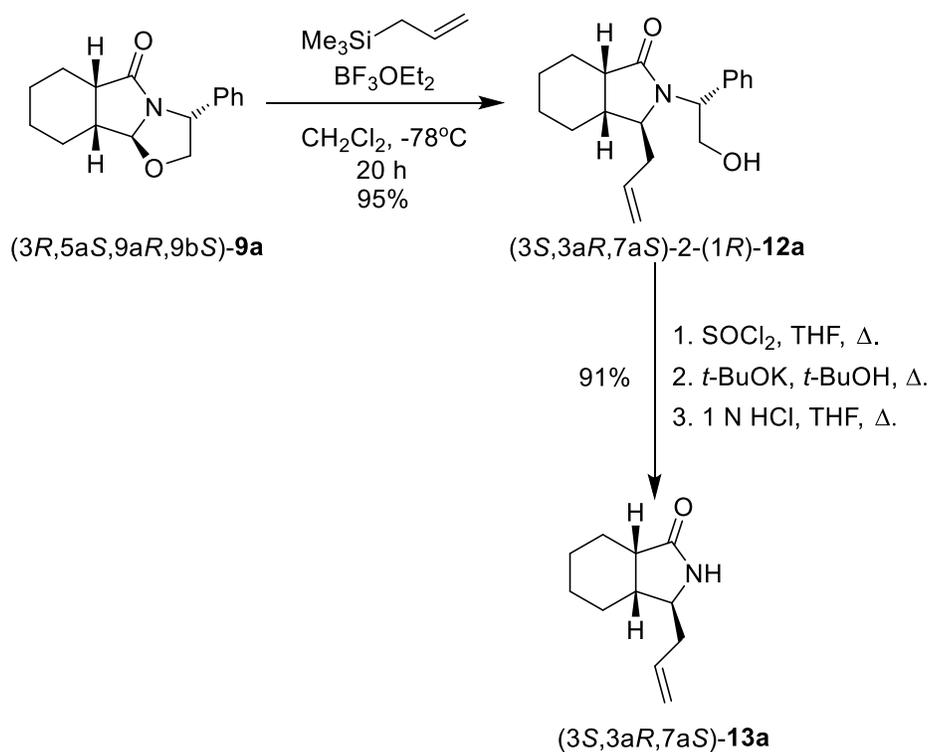
**Esquema 6.** Lactamas tricíclicas como intermediarios.

De esta forma, la hidroxilactona **7** se trató con 0.5 eq. de (*R*)-fenilglicinol en PhMe durante 18 h a 60°C para obtener las lactamas tricíclicas **9a-d** con alta diastereoselectividad y un 90% de rendimiento, a través de una ciclocondensación controlada cinéticamente. Únicamente lograron detectarse cuatro de las ocho posibles lactamas tricíclicas diastereoisoméricas en una proporción 8:3:1:1 (Esquema 7).



**Esquema 7.** Reacción de ciclocondensación hidroxilactona y (*R*)-fenilglicinol.

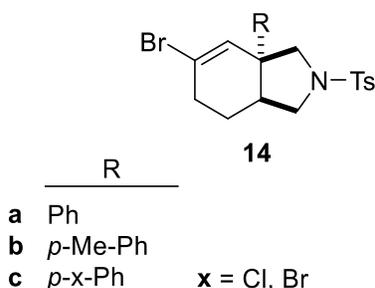
A continuación, la reacción de (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**9a** con trimetilsilano de alilo, en presencia de un ácido de Lewis, generó la octahidroisindolona 3-sustituida (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**12a** con 95% de rendimiento, con retención de configuración y como único diastereoisómero. Finalmente, el fragmento del reactivo quiral se removió a través de una secuencia de halogenación, β-eliminación e hidrólisis de la enamida intermediaria, para obtener la octahidroindolona (3*S*,3*aR*,7*aS*)-**13a** con 91% de rendimiento y manteniendo la integridad estereoquímica (Esquema 8).



**Esquema 8.** Preparación de la octahidroisindolona (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**13a**.

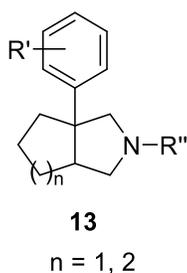
## 2.2.- Moléculas de interés biológico que incorporan el núcleo del octahidroisoindol

Los derivados del hexahidro-1H-isoindoles **14a-c** poseen un sistema bicíclico adecuado para ser evaluados por su potencial actividad analgésica (Figura 1).<sup>4</sup>



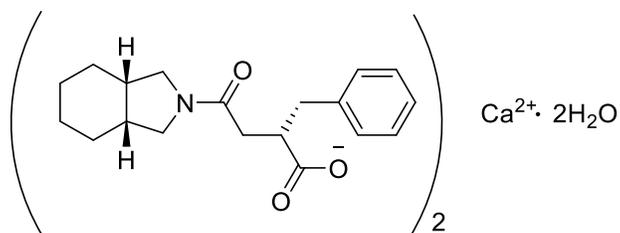
**Figura 1.** Estructura química de derivados de hexahidro-1H-isoindoles.

También se han realizado estudios del potencial que tienen este tipo de estructuras como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) o inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRIs) como potenciales fármacos en el tratamiento de depresión (Figura 2).<sup>5</sup>



**Figura 2.** Estructura química de potenciales SSRIs y NRIs.

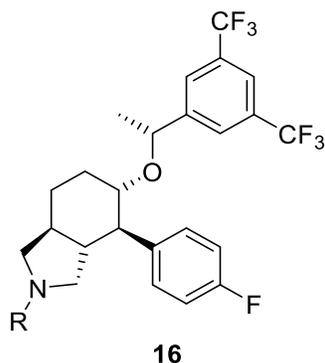
Por otra parte, KAD-1229, comercialmente disponible como Mitiglinida, es una novedosa molécula que inhibe los canales de potasio sensibles al adenosín trifosfato (ATP) en las células  $\beta$  pancreáticas, lo que estimula la liberación de insulina, de ahí su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Figura 3).<sup>6</sup>



15; Mitiglinida

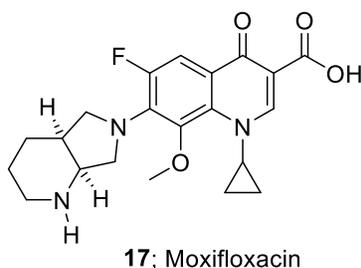
**Figura 3.** Estructura química del KAD-1229.

De acuerdo con Mills,<sup>7</sup> diversos derivados del octahidroisoindol tienen una alta afinidad por el receptor de neuroquinina-1 (NK<sub>1</sub>), por lo que son utilizados como antagonistas de dicho receptor, de ahí que se le relacione con diferentes efectos biológicos (Figura 4).



**Figura 4.** Estructura química de agonistas del NK<sub>1</sub>.

Por otra parte, existe un fármaco comercialmente disponible derivado del octahidroisoindol, el Moxifloxacina<sup>8</sup>, un antibiótico utilizado en el tratamiento de neumonía, conjuntivitis, endocarditis, tuberculosis y sinusitis. Su actividad antibiótica se debe a la capacidad para bloquear la habilidad de las bacterias para duplicar su ADN (Figura 5).



**Figura 5.** Estructura química del Moxifloxacina.

### **3.- Justificación**

El desarrollo de nuevas rutas de síntesis para la construcción estereoselectiva de moléculas orgánicas complejas es uno de los retos actuales para la comunidad científica. Recientemente, se ha mostrado la utilidad sintética de lactamas tricíclicas como intermediarios quirales en la preparación de derivados de octahidroindoles enantiopuros, sin embargo, existen pocos métodos descritos en la literatura que conduzcan a la obtención de octahidroisoindoles enantiopuros. Es imprescindible acceder a este tipo de heterociclos nitrogenados de forma enantioméricamente pura, ya que presentan diversas actividades biológicas de interés. Por lo tanto, proponemos desarrollar una metodología para la preparación de octahidroisoindoles enantiopuros a través de lactamas tricíclicas quirales de tipo oxazoloisoindolonas como intermediarios quirales avanzados.

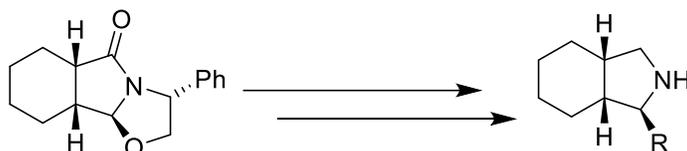
### **4.- Hipótesis**

Las lactamas tricíclicas del tipo oxasoloisoindolona tienen un amplio potencial como intermediarios quirales avanzados para la preparación de octahidroisoindoles enantiopuros.

## 5.- Objetivos

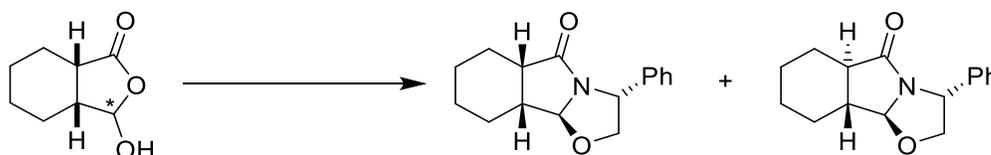
### 5.1.- Objetivo general

- Desarrollar una metodología que aproveche la utilización sintética de las lactamas tricíclicas de tipo oxazoloisoindolona como intermediarios quirales avanzados en la preparación de octahidroisoindoles enantiopuros.

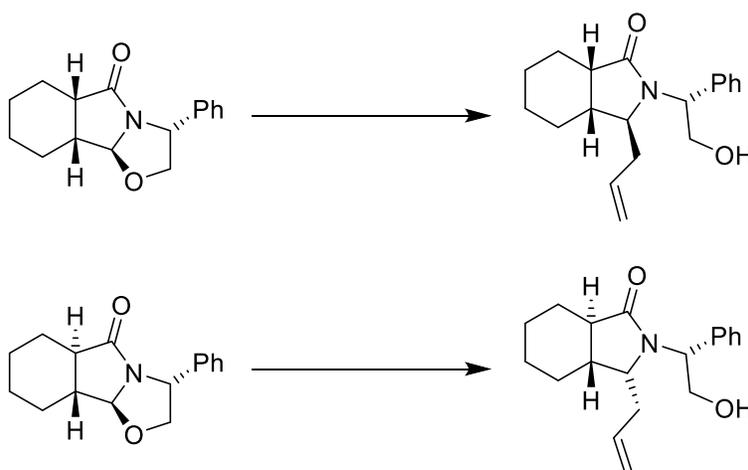


### 5.2.- Objetivos específicos

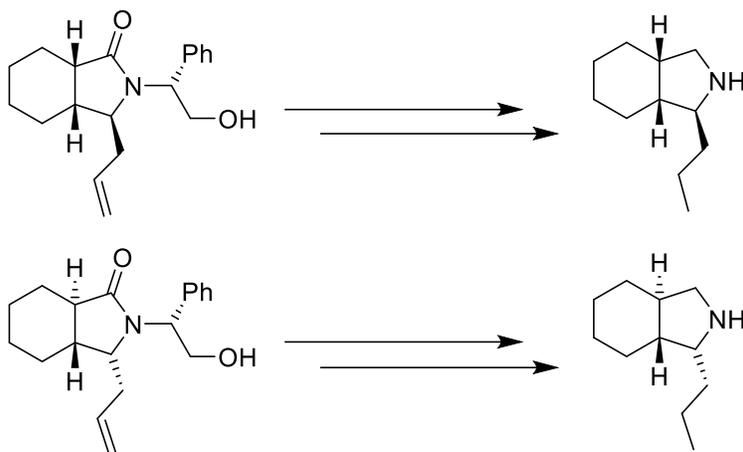
- Preparar las lactamas tricíclicas del tipo oxazoloisoindolona ( $3R,5aS,9aR,9bS$ )-**9a** y ( $3R,5aR,9aR,9bS$ )-**9b** vía un proceso de resolución cinética en condiciones estereocontroladas a través de la hidroxilactona **7**.



- Demostrar la diastereoselectividad de las lactamas tricíclicas ( $3R,5aS,9aR,9bS$ )-**9a** y ( $3R,5aR,9aR,9bS$ )-**9b** al adicionar trimetilsilano de alilo para obtener las octahidroisoindolonas ( $3S,3aR,7aS$ )-2-( $1R$ )-**11a** y ( $3R,3aR,7aR$ )-2-( $1R$ )-**11b** 3-sustituidas.



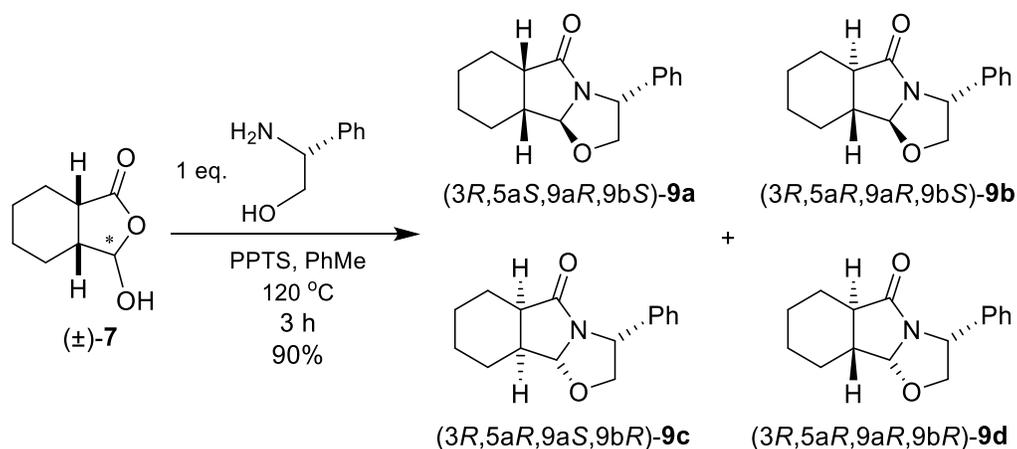
- Establecer condiciones óptimas de reacción en la reducción y posterior hidrogenólisis/hidrogenación catalítica de las octahidroisindolonas (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a** y (3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-**11b** en la preparación de los octahidroisindoles (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** y (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b**.



## 6.- Resultados y discusión

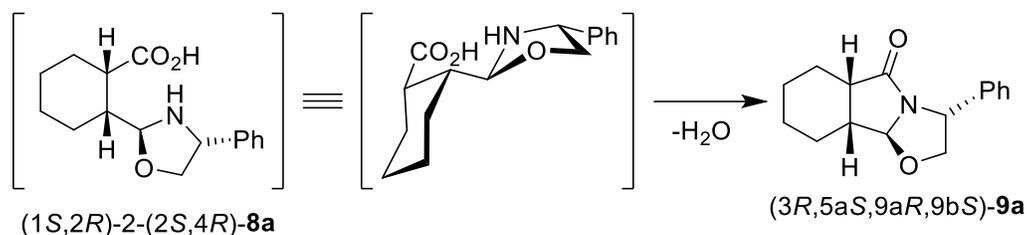
### 6.1.- Síntesis estereocontrolada de las lactamas tricíclicas del tipo oxazoloisoindolona 8a-d catalizada por PPTS

Utilizando la metodología reportada por Viveros y colaboradores, se prepararon las lactamas tricíclicas **9a-d** partiendo de una mezcla racémica de la hidroxilactona **7** y agregando 1 equivalente de (*R*)-fenilglicinol en condiciones estereocontroladas de reflujo; PhMe a 120 °C durante 3 horas, utilizando sulfonato de *p*-tolueno piridinio (PPTS) como catalizador, lo que permitió obtener las lactamas tricíclicas **9a-d** a través de una reacción de ciclocondensación vía un proceso de resolución cinética con un rendimiento químico del 90% y con alta diastereoselectividad (8:3:1:1:0:0:0 r.d.). La formación de 4 de los 8 posibles diastereoisómeros se puede explicar si pensamos que la reacción se encuentra cinéticamente controlada, es decir, las condiciones de reflujo utilizadas permiten acceder a estos compuestos pensando que las energías de activación son semejantes para **9c** y **9d** pues tardarían más tiempo en formarse y por ende se forman en menor proporción, mientras que en **9a** y **9b** la formación ocurriría de manera más rápida y en mayor proporción. Una vez aisladas las lactamas tricíclicas por cromatografía en columna convencional, se observó que las lactamas tricíclicas **9a-d** presentan fluorescencia en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y radiación UV de onda larga (Esquema 9).



**Esquema 9.** Preparación de las lactamas tricíclicas de tipo oxazoloisoindolona **9a-d**.

La alta diastereoselectividad de la lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**9a** se explica teniendo en cuenta el intermediario (1*S*,2*R*)-2-(2*S*,4*R*)-**8a**, que se encuentra *cis*-fusionado y el anillo de ciclohexano adoptaría una conformación de silla, lo que reduce la tensión de dicho anillo y por consecuencia permite un acercamiento menos impedido estéricamente del nitrógeno del heterociclo para llevar a cabo la lactamización irreversible de manera más rápida (Esquema 10).



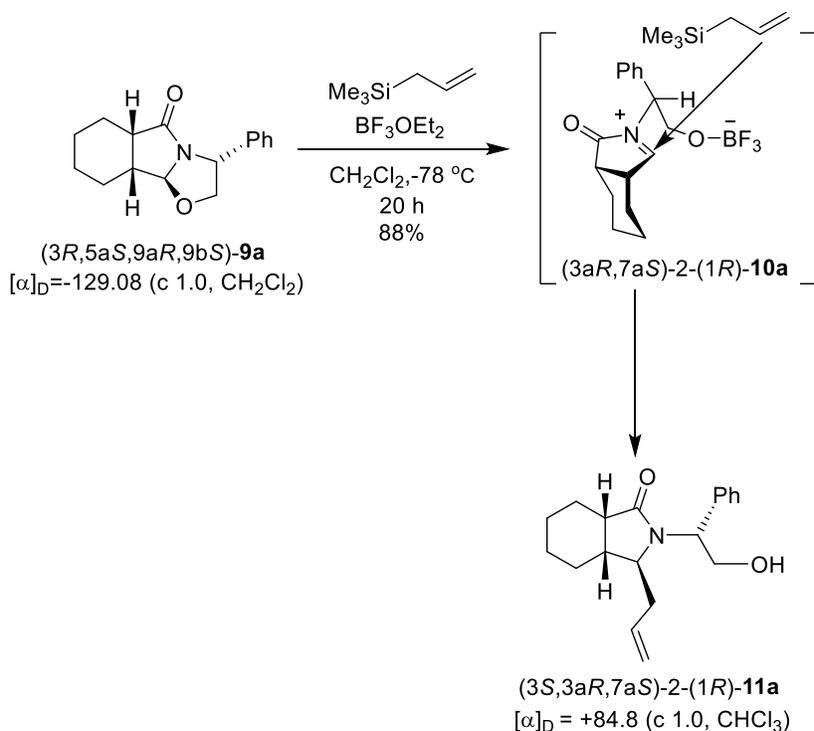
**Esquema 10.** Lactamización irreversible de la lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**9a**.

La forma en que se puede obtener evidencia de las energías de activación de lactamas **9a-d** en esta transformación es realizando cálculos teóricos de Métodos de Densidad Funcional (DFT), pues este cálculo permite aproximar las energías de activación proporcionando información detallada de los estados de transición y las barreras de energía asociadas con una reacción química.<sup>11</sup>

<sup>11</sup> Yildiz; B.; Azizoğlu; A. *Turkish Journal of Chemistry*, **2019** 43(3):936-947.

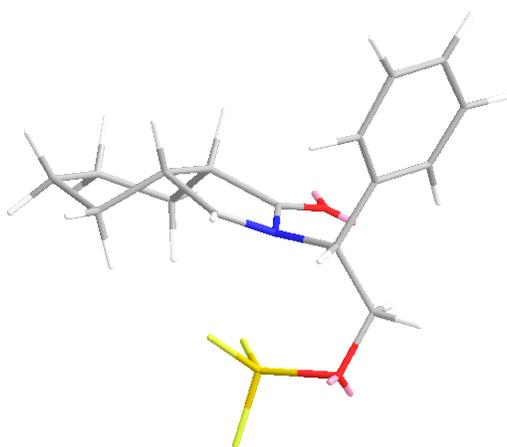
## 6.2.- Síntesis del octahidroisoindol *cis*-fusionado (1*S*,3*aS*,7*aR*)-19*a* a través de la lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-9*a*

Partiendo de la lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-9*a*, se realizó la adición de trimetilsilano de alilo, utilizando BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> como catalizador ácido de Lewis a -78 °C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro durante 20 horas, se obtuvo la octahidroisoindolona (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-11*a* 3-sustituida con un rendimiento químico del 88% como único producto y reteniendo la configuración a través de un ion *N*-aciliminio como intermediario, manteniendo la fluorescencia en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y radiación UV de onda larga. La diastereoselectividad en la reacción se explica a través al intermediario *N*-aciliminio que sufre la adición del trimetilsilano de alilo desde la cara convexa menos impedida estéricamente del biciclo. Sin embargo, la tensión 1,3-alílica, que adquiere el fenilo del fragmento del (*R*)-fenilglicinol es la que menos tensión tendría por el impedimento estérico de los sustituyentes, permitiendo la incorporación del trimetilsilano de alilo por la cara *sí* del intermediario *N*-aciliminio (3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-10*a* (Esquema 11).



**Esquema 11.** Preparación de (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-11*a* a través del intermediario (3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-10*a*.

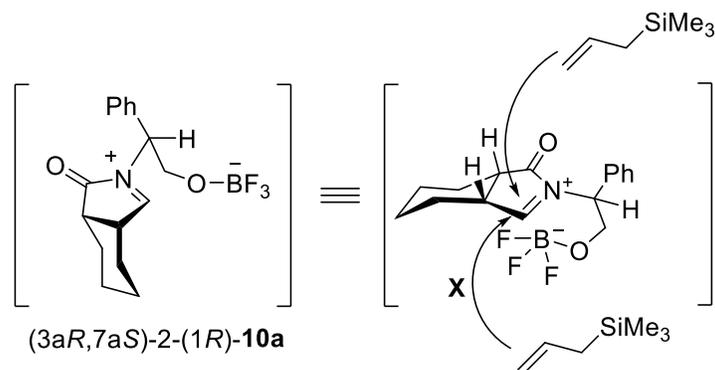
Agregando a lo anterior, de acuerdo con Norman L. Allinger<sup>12</sup> el cálculo MM2 permite realizar análisis conformacionales de moléculas orgánicas mediante la reproducción de la conformación de menor energía, ya que es una aproximación a los cálculos de la mecánica molecular basados en parámetros empíricos de datos experimentales que son continuamente refinados, por lo que se utilizan para predecir las energías moleculares y las disposiciones espaciales de sus átomos, minimizando las repulsiones entre los pares de electrones enlazantes y no enlazantes, lo que arroja una estructura molecular estable de mínima energía, motivo por el cual, la geometría molecular es fundamental para determinar diversas propiedades químicas, como la polaridad, reactividad e interacciones intermoleculares e intramoleculares. Por ello, se realizó el cálculo MM2 mediante el programa ChemDraw 3D con el intermediario (3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**10a** para estudiar el mecanismo de reacción a través de la geometría molecular del intermediario *N*-aciliminio y permitir explicar la diastereoselectividad, sin embargo, el cálculo realizado únicamente considera la temperatura en que ocurre la reacción, por tanto, la conformación del ciclohexano es diferente a la propuesta (3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**10a**, no obstante, se sostiene que el ciclohexano adoptaría una conformación silla por efectos de estabilidad del anillo, además que el cálculo no considera el disolvente (Figura 6).



**Figura 6.** Geometría molecular del intermediario (3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**10a**.

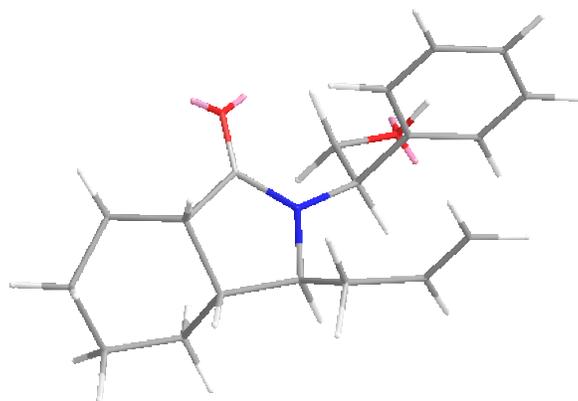
<sup>12</sup> Allinger N.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 25, 8127–8134.

Una vez obtenida la disposición espacial de (3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**10a** se propone que la adición del trimetilsilano de alilo por la cara *re* no ocurre por la repulsión de cargas entre el BF<sub>3</sub><sup>-</sup> y el trimetilsilano de alilo lo que explica la diastereoselectividad en la reacción y la obtención de un único producto (Esquema 12).



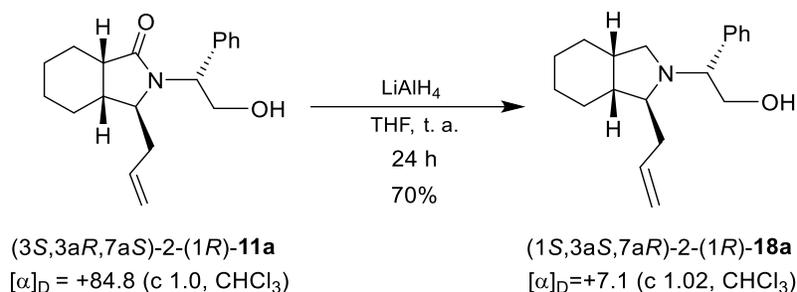
**Esquema 12.** Adición nucleofílica en el estado de transición (3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**10a**.

Asimismo, se realizó el cálculo MM2 para reproducir la conformación de la molécula (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a** mediante el programa ChemDraw 3D para recabar información sobre la disposición espacial de los átomos y poder identificar las correlaciones H/H en el espectro NOESY de RMN para la asignar la configuración absoluta (Figura 7). Consideramos los hidrógenos en el sistema bicyclico, los cuales debido a su naturaleza se encuentran conformacionalmente restringidos, encontrando una correlación espacial H/H de las posiciones 7*a* y 3*a* (Anexo).



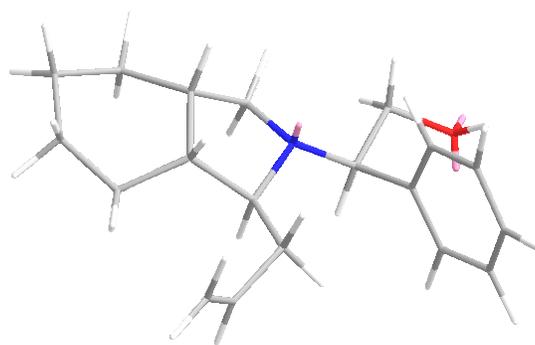
**Figura 7.** Representación 3D del compuesto (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a**.

De acuerdo con la metodología planteada, inicialmente se empleó  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  como agente reductor, sin embargo, al obtenerse múltiples subproductos que indicaban descomposición y al no haber podido aislar el producto, se decidió cambiar a  $\text{LiAlH}_4$ . Así, cuando se realizó la reducción de la octahidroisoindolona (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a** con  $\text{LiAlH}_4$  en THF anhidro, a temperatura ambiente por 24 h, se logró obtener el producto de reducción (1*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18a** con un 70% de rendimiento químico, pero perdiendo la fluorescencia en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y radiación UV (Esquema 13).



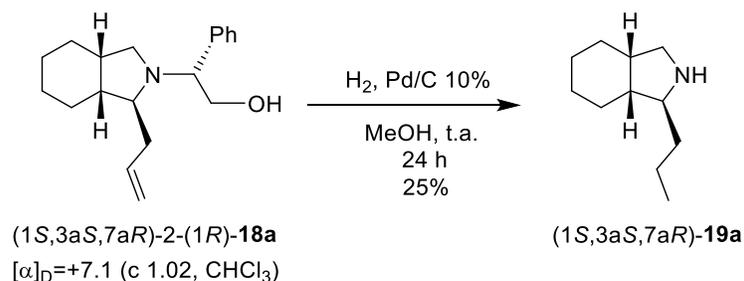
**Esquema 13.** Reducción del compuesto (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a**.

Adicionalmente, también se realizó el cálculo MM2 mediante el programa ChemDraw 3D para reproducir la conformación de la molécula (1*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18a** para buscar posibles correlaciones H/H en el espectro NOESY de RMN (Figura 8). Encontrando la correlación espacial H/H de las posiciones 7*a* y 3*a* (Anexo).



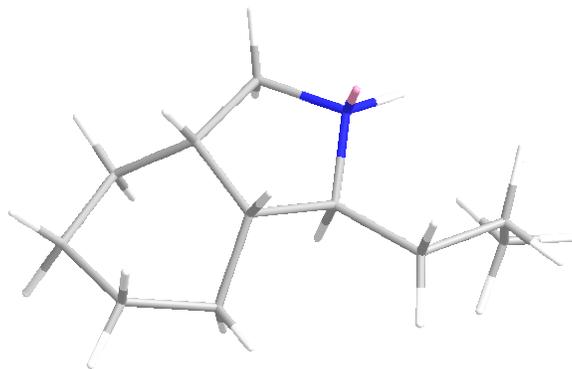
**Figura 8.** Representación 3D del compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18a**.

Una vez purificado el compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18a** se sometió a condiciones de hidrogenólisis/hidrogenación, utilizando Pd/C 10% en MeOH por 24 horas, a temperatura ambiente, obteniendo así el octahidroindol *cis*-fusionado (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** 1-sustituido, con un rendimiento químico del 25% (Esquema 14).



**Esquema 14.** Hidrogenación/hidrogenólisis del compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18a**.

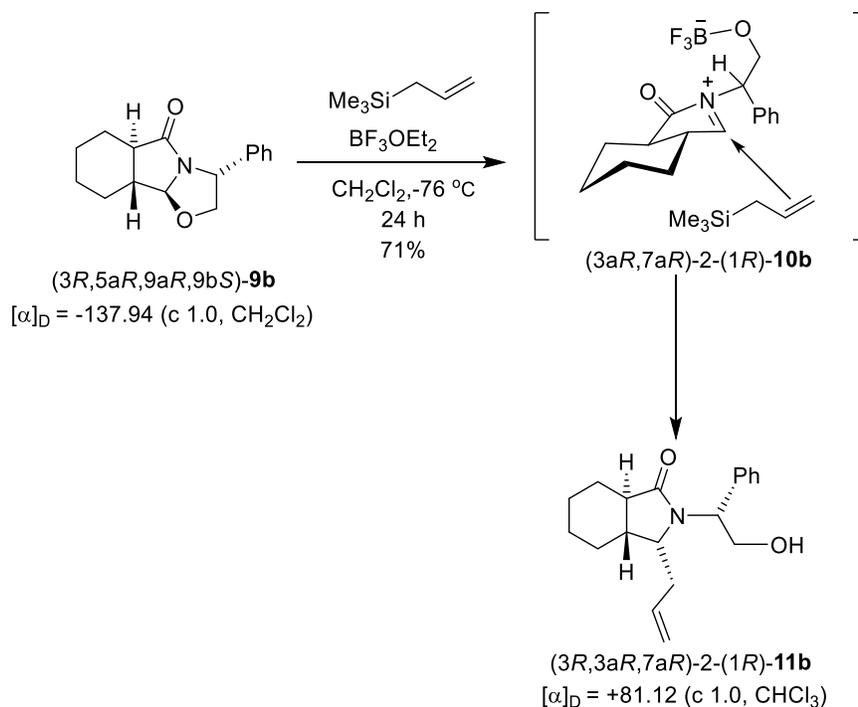
De igual forma se realizó el cálculo MM2 haciendo uso del programa ChemDraw 3D reproduciendo la conformación del compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** y buscar posibles correlaciones H/H en el espectro NOESY de RMN (Figura 9). Encontrando la correlación espacial H/H de las posiciones 7*a* y 3*a* (Anexo).



**Figura 9.** Representación 3D del compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a**.

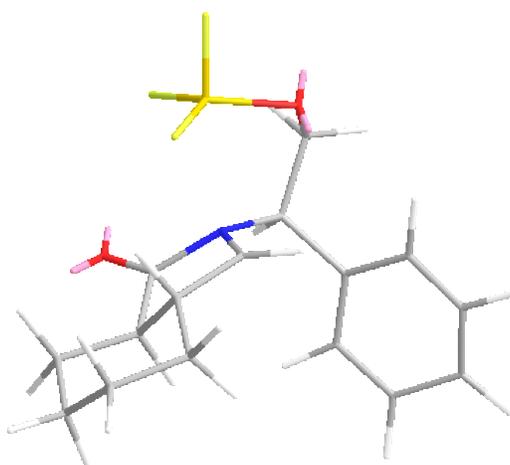
### 6.3.- Síntesis del octahidroisoindol *trans*-fusionado (1*R*,3*aR*,7*aR*)-19*b* a través de la lactama tricíclica (3*R*,5*aR*,9*aR*,9*bS*)-9*b*

Por otra parte, se decidió utilizar la misma secuencia sintética a partir de la lactama tricíclica (3*R*,5*aR*,9*aR*,9*bS*)-9*b*. De esta manera, (3*R*,5*aR*,9*aR*,9*bS*)-9*b* se hizo reaccionar con trimetilsilano de alilo en presencia de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, para generar el ion *N*-aciliminio como intermediario en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro a -76 °C por 24 horas, obteniendo la octahidroisoindolona alilada (3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-11*b* 3-sustituida como único producto aislado con un rendimiento químico del 71%, el cual sufre una inversión de configuración en el centro estereogénico de la posición 3. La explicación de la diastereoselectividad en la reacción se explica teniendo en cuenta al intermediario *N*-aciliminio el cual sufre la adición del trimetilsilano de alilo por la cara cóncava menos impedida estéricamente del bicyclo, pues la conformación que adquiere el fragmento del (*R*)-fenilglicinol sería la que menos tensión 1,3-alílica tendría por el impedimento estérico de los sustituyentes, permitiendo la incorporación del trimetilsilano de alilo por la cara *re* (Esquema 15).



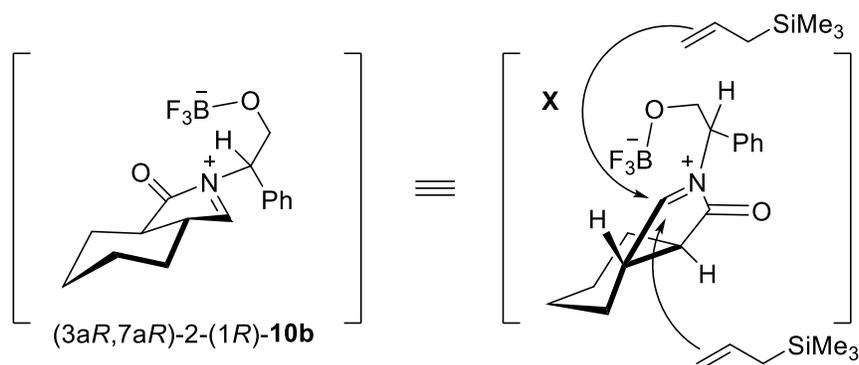
**Esquema 15.** Síntesis de (3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-11*b* a través del intermediario (3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-10*b*.

Del mismo modo, se realizó el cálculo MM2 a través del programa ChemDraw 3D con el intermediario  $(3aR,7aR)$ -2-(1*R*)-**10b** para reproducir la geometría de equilibrio covalente y así permitir estudiar el mecanismo de reacción en esta transformación, únicamente se toma en cuenta la temperatura en que ocurre la reacción (Figura 10).



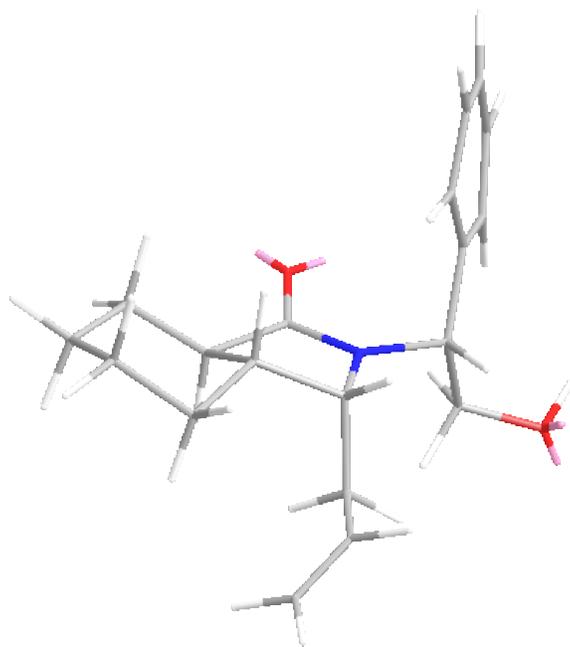
**Figura 10.** Geometría molecular del intermediario  $(3aR,7aR)$ -2-(1*R*)-**10b**.

La geometría que adopta el intermediario  $(3aR,7aR)$ -2-(1*R*)-**10b** explica por qué el trimetilsilano de alilo se adiciona por la cara *re* del ion *N*-aciliminio. La adición por la cara *si* no ocurre debido a la repulsión de cargas entre el trimetilsilano de alilo y el  $\text{BF}_3^-$  en el estado de transición propuesto, lo que explica la diastereoselectividad en esta transformación (Esquema 16).



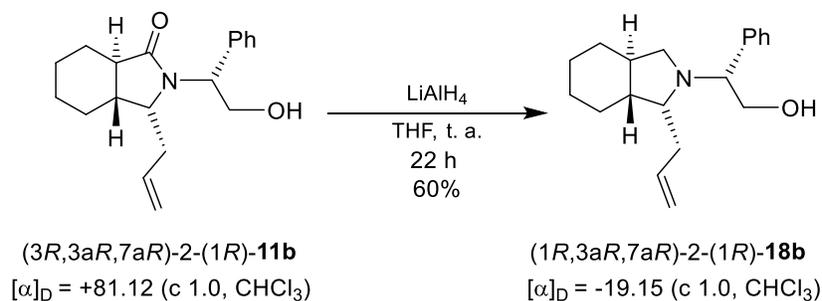
**Esquema 16.** Adición nucleofílica en el estado de transición  $(3aR,7aR)$ -2-(1*R*)-**10b**.

De igual forma se realizó el cálculo MM2 a través del programa ChemDraw 3D con el compuesto  $(3R,3aR,7aR)$ -2-(1*R*)-**11b** para reproducir su conformación y poder buscar posibles correlaciones H/H en el espectro NOESY de RMN (Figura 11). Encontrando la correlación espacial H/H de las posiciones 3 y 3a (Anexo).



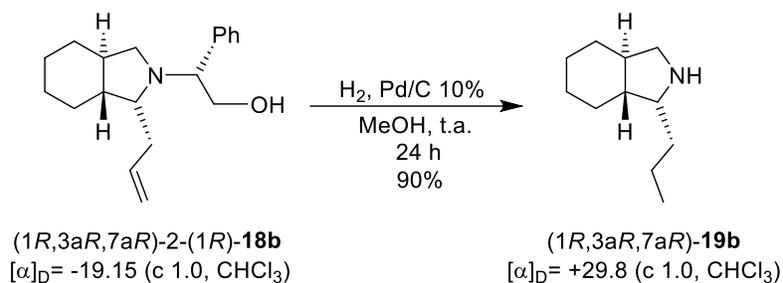
**Figura 11.** Representación 3D del compuesto  $(3R,3aR,7aR)$ -2-(1*R*)-**11b**.

Continuando con la secuencia sintética se empleó la octahidroisindolona  $(3R,3aR,7aR)$ -2-(1*R*)-**11b** y  $\text{LiAlH}_4$  en THF anhidro a temperatura ambiente por 22 horas, obteniendo el producto de reducción  $(1R,3aR,7aR)$ -2-(1*R*)-**18b** con un rendimiento químico del 60% (Esquema 17).



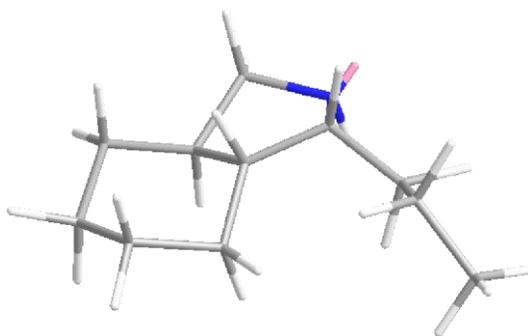
**Esquema 17.** Reducción del compuesto  $(3R,3aR,7aR)$ -2-(1*R*)-**11b**.

Finalmente, se llevó a cabo la hidrogenólisis/hidrogenación del compuesto (1*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18b** con H<sub>2</sub>, Pd/C 10% en MeOH por 24 horas a temperatura ambiente obteniendo el octahidroisoindol *trans*-fusionado (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b** 1 sustituido (Esquema 18).



**Esquema 18.** Hidrogenación/hidrogenólisis del compuesto (1*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18b**.

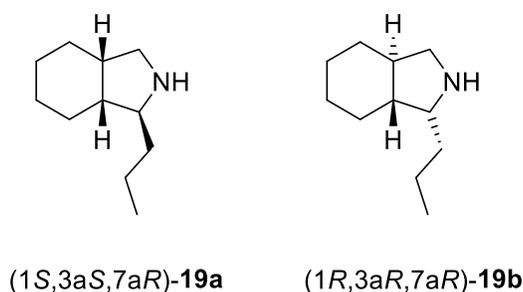
Por añadidura, también se realizó el cálculo MM2 al compuesto (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b** para reproducir su conformación mediante el programa ChemDraw 3D para buscar posibles correlaciones H/H en el espectro NOESY de RMN (Figura 13). Encontrando la correlación espacial H/H de las posiciones 1 y 7*a* (Anexo).



**Figura 12.** Representación 3D del compuesto (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b**.

#### 6.4.- Predicción de la actividad biológica de las moléculas obtenidas

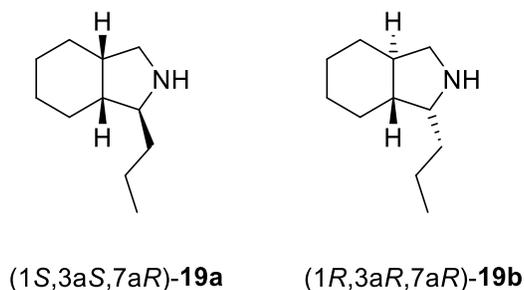
De acuerdo con la plataforma en línea *Pass Online*, un software de acceso libre que permite predecir la actividad biológica que puede presentar un compuesto, se llevó a cabo la predicción de las actividades biológicas más probables para los octahidroisoindoles (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** y (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b**. Las moléculas presentan una alta probabilidad de actividades biológicas (Pa) principalmente a nivel del sistema nervioso central (SNC) para diversos blancos farmacológicos, pues ambos compuestos presentan la misma probabilidad, ya que el algoritmo que utiliza este software no considera la configuración de la molécula, por ello es que se destaca la importancia de la configuración molecular en la interacción con sistemas biológicos, por lo que en principio se espera que presenten actividades diferentes (Figura 12).



| Pa    | Actividad  |
|-------|--|
| 0.878 | Antagonista del receptor Nicotínico Alfa2Beta2             |
| 0.851 | Antagonista del receptor Nicotínico Alfa6Beta3Beta4Alfa5   |
| 0.803 | Inhibidor de la testosterona 17Beta-Deshidrogenasa (NADP+) |
| 0.793 | Tratamiento de trastornos fóbicos                          |
| 0.757 | Sustrato CYP2J   |
| 0.731 | Inhibidor de la acilcarnitina hidrolasa                    |

**Figura 12.** Pa de actividad biológica de los octahidroisoindoles (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** y (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b**, de acuerdo con la plataforma *Pass Online*.

En contraste, se realizó un segundo estudio sobre la actividad biológica que pueden presentar los octahidroisoindoles (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** y (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b** en la plataforma en línea *Swiss Target*, otro software de libre acceso para la predicción de actividad biológica, donde los blancos farmacológicos son diferentes, al igual que las probabilidades de actividad, como se muestra en la siguiente tabla:



| Pa    | Diana farmacológica                     |
|-------|---|
| 0.724 | Receptores opioides sigma               |
| 0.575 | Receptor adrenérgico Alfa2              |
| 0.575 | Receptor muscarínico de acetilcolina M5 |

**Figura 12.** Pa de actividad farmacológica de los octahidroisoindoles (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** y (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b** de acuerdo con la plataforma *Swiss Target*.

Con los octahidroisoindoles (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** y (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b** se pueden realizar estudios de acoplamiento molecular para cada diana farmacológica y predecir la interacción de los octahidroisoindoles con estas dianas, además de obtener datos útiles para el diseño de fármacos de estas moléculas.

## 6.5.- Procesos fisiológicos asociados a las dianas farmacológicas de las moléculas obtenidas

Los procesos fisiológicos asociados a las dianas farmacológicas consisten principalmente en receptores a nivel SNC y enzimas. Destacan los receptores nicotínicos y muscarínicos, que son capaces de responder al neurotransmisor acetilcolina. Estos receptores desembocan procesos asociados al control voluntario del movimiento, memoria, atención, sueño, alerta, dolor y ansiedad.<sup>13, 14</sup> Por otra parte, a los receptores opiáceos sigma se les relaciona con la modulación del dolor, trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, ansiedad y esquizofrenia, además de la regulación en la liberación de neurotransmisores.<sup>15</sup> Mientras que, al receptor adrenérgico alfa 2 se le relaciona con la acción antihipertensiva, vasoconstricción y modulación de noradrenalina de los nervios simpáticos.<sup>16</sup> La testosterona 17 Beta-Deshidrogenasa es una enzima a la que se le relaciona con la conversión de andrógenos en testosterona, proceso fundamental para mantener niveles adecuados en el cuerpo.<sup>17</sup> En adición, a el sustrato CYP2J también es una enzima, que se le relaciona con la vasoactividad, inflamación, metabolización de algunos fármacos entre otros.<sup>18</sup> Por último, a la enzima acilcarnitina hidrolasa se le relaciona principalmente con la hidrolisis de acilcarnitinas de cadena corta para generar carnitina libre.<sup>19</sup>

---

<sup>13</sup> Picciotto, M.; Caldarone, B.; King, S.; Zachariou V. *Neuropsychopharmacology*. **2000**, 22, 451-465.

<sup>14</sup> Pepeu, G.; Pepeu, I. *Springer Boston MA*. **1983**, 65-77.

<sup>15</sup> Nguyen, L.; Lucke-Wold, B.; Mookerjee, S.; Cavendish, J.; Robson, M.; Scandinaro, A.; Matsumoto R. *J. Pharmacol. Sci*. **2014**, 127, 17-29.

<sup>16</sup> Hein, L. *Zeitschrift Fur Kardiologie*. **2001**, 90, 607-612.

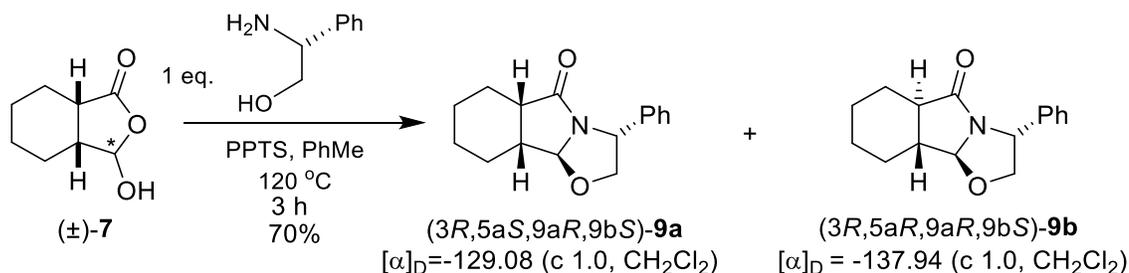
<sup>17</sup> Elewaut, A.; Barbier, F.; Vermeulen A. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*. **1979**, 17, 402-405.

<sup>18</sup> Murray, M. *Drug Metabolism Reviews*. **2016**, 48, 351-368.

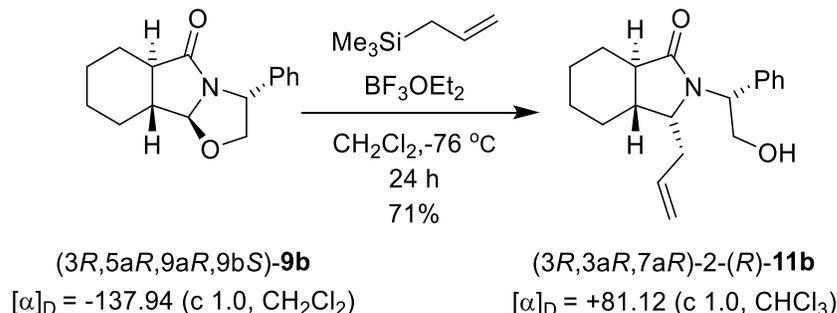
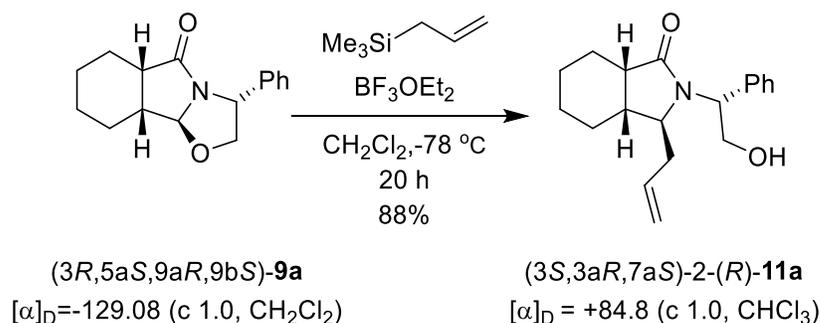
<sup>19</sup> Meadows, J.; Wargo, M. *Applied and Environmental Microbiology*. **2013**, 79, 3355-3363.

## 7.- Conclusiones

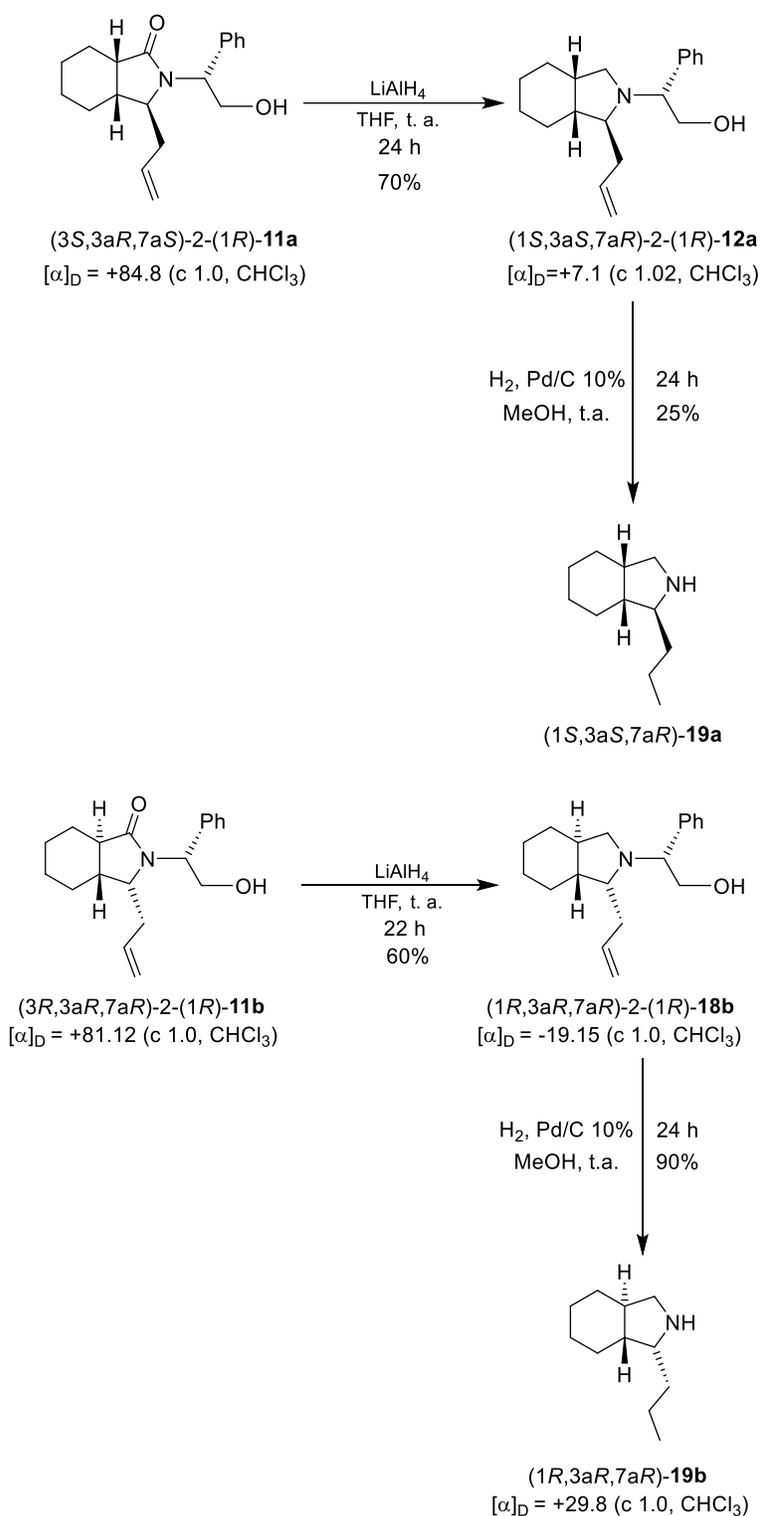
- Se prepararon las lactamas tricíclicas de tipo oxazoloisindolona (*(3R,5aS,9aR,9bS)*-**9a** y (*(3R,5aR,9aR,9bS)*-**9b** a partir de la hidroxilactona racémica **6**.



- Se adicionó trimetilsilano de alilo a las lactamas tricíclicas oxazoloisindolonas (*(3R,5aS,9aR,9bS)*-**9a** y (*(3R,5aR,9aR,9bS)*-**9b**). Se demostró la diastereoselectividad de (*(3R,5aR,9aR,9bS)*-**9b** como sustrato en la preparación de (*(3R,3aR,7aR)*-2-(1*R*)-**11b**.



- Se establecieron condiciones óptimas de reacción en la reducción y posterior hidrogenación/hidrogenólisis catalítica de las octahidroisindolonas (*(3S,3aR,7aS)*-2-(1*R*)-**11a** y (*(3R,3aR,7aR)*-2-(1*R*)-**11b** en la preparación de los octahidroisindoles (1*S*,3*S*,7*aR*)-**19a** y (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b**.



- El trabajo presentado muestra un amplio potencial de la utilizad sintética de las lactamas tricíclicas del tipo oxazoloisindolona como intermediarios quirales avanzados en la preparación de octahidroisindoles enantiopuros.

## 8.- Perspectivas

- Realizar la adición sistemática de otro tipo de nucleófilos a las lactamas tricíclicas (*3R,5aS,9aR,9bS*)-**9a** y (*3R,5aR,9aR,9bS*)-**9b** para acceder a un mayor número de octahidroisoindoles 1-sustituidos enantiopuros, mediante la metodología planteada en el presente trabajo.
- Realizar cálculos DFT para determinar las energías de activación de las lactamas tricíclicas **9a-d**.
- Realizar estudios de actividad biológica de los octahidroisoindoles 1-sustituidos (*1S,3aS,7aR*)-**19a** y (*1R,3aR,7aR*)-**19b**.

## 9.- Sección experimental

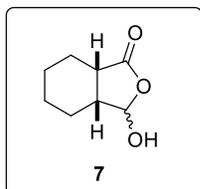
### 9.1. Información general

Los reactivos disponibles comercialmente fueron adquiridos de Aldrich y otras distribuidoras de materiales, reactivos y equipos de laboratorio. Los reactivos se emplearon sin purificación adicional. El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (TLC), empleando placas recubiertas de gel de sílice 60 F254 (Merck), mientras que los reveladores utilizados fueron luz de radiación ultravioleta (254 nm),  $\text{KMnO}_4$ , Ninhidrina y Dragendorff. La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna flash empleando gel de sílice Merck 60® (230-400 nm).

Los espectros RMN se obtuvieron en los espectrómetros Bruker Avance III HD de 500 MHz y 600 MHz. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se encuentran dadas en Hertz (Hz), los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportaron en partes por millón (ppm) con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS) y utilizando cloroformo deuterado como disolvente.

La multiplicidad de las señales se denotó con las siguientes abreviaturas: **s** para indicar una señal simple, **d** para una señal doble, **t** para una señal triple, **m** para una señal múltiple y **sa** para una señal ancha, empleando en ocasiones combinaciones de ellas

### 9.2. Preparación de la hidroxilactona 7



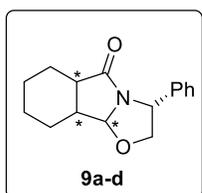
En un matraz bola de 100 mL se agregaron 5 g de *cis*hexahidroisobenzofurano-1,3-diona (32.4338 mmol), a continuación, el matraz se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno. En otro matraz de 500 mL provisto con un agitador magnético se agregaron 10.7210 g de  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$  (42.1639 mmol), el cual se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno. Con ambos matraces preparados se procedió a agregar 50 mL de THF anhidro al matraz de la *cis*-hexahidroisobenzofurano-1,3-diona, mientras que al matraz con  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$  se le agregaron 100 mL de THF anhidro.

Una vez finalizada esta acción, el matraz con  $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$  fue sumergido en un baño de acetona a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , después se le adiciono vía cánula la disolución de *cis*hexahidroisobenzofurano-1,3-diona quedándose esta mezcla en el baño de acetona con atmósfera de nitrógeno por 5 horas con 30 minutos.

Finalizado este tiempo se sacó el matraz del baño de acetona quedándose 20 minutos a temperatura ambiente, para luego agregarle una solución de HCl 10% hasta que la solución se tornara clara. Nuevamente el matraz se selló y se puso con atmósfera de nitrógeno y agitación toda la noche.

La reacción se trasvasó a un embudo de separación y se realizaron 4 extracciones de 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , posteriormente la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró; luego la fase orgánica se trasvasó a un embudo de separación y se le agregó una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  hasta llegar a pH 9 o 10, después se le realizaron 4 extracciones de 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , quedándonos con la fase acuosa a la cual se le agregó una solución de HCl 10% hasta llegar a un de pH 1 o 2, y nuevamente se realizaron 4 extracciones de 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, obteniéndose la hidroxilactona **7** como un sólido blanco con un rendimiento químico del 73%.

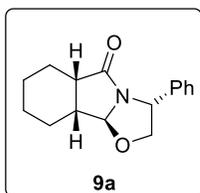
### 9.3. Preparación de las lactamas tricíclicas 3-fenil-octahidroazolo[2,3-a]isoindol-5(5aH)-onas **9a-d**



A un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se le agregaron 0.5 g de hidroxilactona **7** (3.201 mmol), 0.4391 g de (*R*)fenilglicinol (3.2014 mmol), 0.0804 g de PPTS (0.3201 mmol) y 15 mL de tolueno, el matraz se colocó en un baño de aceite a 120

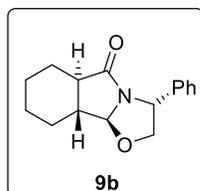
$^\circ\text{C}$  en reflujo durante 3 horas, una vez pasado el tiempo el disolvente se evaporó. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano: AcOEt (9:1) hasta Hexano: AcOEt (7:3). Obteniéndose las lactamas tricíclicas (*3R,5aS,9aR,9bS*)-**9a** como un aceite incoloro  $[\alpha]_D = -129.08$  ( $c = 1.0$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y (*3R,5aR,9aR,9bS*)-**9b** como un polvo blanco p.f =  $103-104\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = -137.94$  ( $c = 1.0$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-3-fenil-octahidro-oxazolo[2,3-*a*]isoindol-5-(5*aH*)-ona 9a**



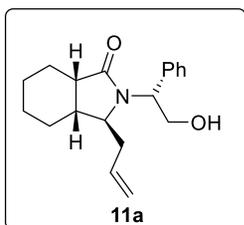
**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.32 (m, 2H, H-Ar), (7.24 – 7.15 (m, 3H, H-Ar), 5.00 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-9b), 4.94 (dd, *J* = 7.0, 6.7 Hz, 1H, H-3), 4.40 (dd, *J* = 8.7, 7.4 Hz, 1H, H-2), 3.74 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H, H-2), 2.51 (ddd, *J* = 9.3, 7.8, 6.5 Hz, 1H, H-5a), 2.31 (dddd, *J* = 7.8, 5.1, 5.1, 4.3 Hz, 1H, H-9a), 1.91 – 1.81 (m, 1H, H-6), 1.80–1.56 (m, 5H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.56–1.45 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.41–1.29 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.39 (C=O), 138.71 (C-Ar), 127.82 (C-Ar), 126.62 (C-Ar), 124.80 (C-Ar), 94.26 (C-9b), 74.36 (C-2), 56.59 (C-3), 43.89 (C-5a), 38.12 (C-9a), 25.28 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 23.74 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 22.09 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 21.24 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. [α]<sub>D</sub> = -129.08 (c = 1.0 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **HRMS** (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 258.1494 encontrado 258.1511.

**(3*R*,5*aR*,9*aR*,9*bR*)-3-Fenil-octahidro-oxazolo[2,3-*a*]isoindol-5-(5*aH*)-ona 9b**



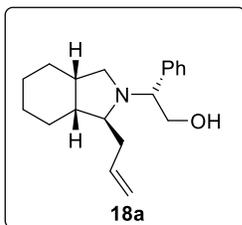
**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.27 (m, 2H, H-Ar), 7.30 – 7.23 (m, 3H, H-Ar), 5.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-9b), 5.05 (dd, *J* = 6.9, 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.50 (dd, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H, H-2), 2.40 (ddd, *J* = 13.1, 11.7, 3.3 Hz, 1H, H-5a), 2.13 (dtd, *J* = 14.2, 5.9, 2.9 Hz, 2H, H-6), 1.86 (ddd, *J* = 9.6, 6.5, 3.6 Hz, 2H, H-9), 1.78 (dddd, *J* = 13.2, 11.9, 6.6, 3.2 Hz, 1H, H-9a), 1.46 – 1.21 (m, 4H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.37 (C=O), 139.37 (C-Ar), 128.75 (C-Ar), 127.65 (C-Ar), 125.98 (C-Ar), 95.23 (C-9b), 75.74 (C-2), 55.96 (C-3), 51.83 (C-5a), 49.36 (C-9a), 27.81 (C-6), 25.50 (C-9), 25.22 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 25.18 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. p.f = 103-104 °C, [α]<sub>D</sub> = -137.94 (c = 1.0 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **HRMS** (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 258.1494 encontrado 258.1511.

#### 9.4. Preparación de la (3*S*,3*aR*,7*aS*)-3-*alil*-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) octahidroisoindol-1-ona **11a**



A un matraz bola de 50 mL provisto de un agitador magnético se le agregaron 0.17 g de lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**9a** (0.6606 mmol), el matraz se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno. Se le agregaron 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro vía cánula. Acto seguido se colocó el matraz en un baño de acetona a -78 °C, y a los 5 minutos se agregaron 1.2 mL (9.8429 mmol) de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> gota a gota para dejarse en agitación por 10 minutos, pasado el tiempo se agregaron 0.5196 mL de trimetilsilano de alilo (3.2699 mmol) gota a gota, quedándose el matraz en agitación por media hora; terminado el tiempo se sacó del baño de acetona para dejarse en agitación a temperatura ambiente por 20 horas con atmósfera de nitrógeno. Una vez transcurrido el tiempo, el crudo de reacción se trasvasó a un embudo de separación y se le añadieron 20 mL de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se realizaron 4 extracciones de 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano: AcOEt (1:1), obteniéndose la octahidroisoindolona (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a** como un polvo blanco m.p = 103-105 °C. [α]<sub>D</sub> = +84.80 (c = 1.0 CHCl<sub>3</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.25 (m, 5H, H-Ar), 5.59 (dddd, *J* = 16.9, 10.3, 7.5, 6.5 Hz, 1H, H2''), 5.05 – 4.92 (m, 2H, H-3''), 4.75 (dd, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 1H, H-1'), 4.25 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H, H-2''), 4.09 (dd, *J* = 11.3, 3.7 Hz, 1H, H-2'), 3.85 (sa, 1H, OH), 2.90 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H, H-1''), 2.80 (td, *J* = 6.5, 6.4, 2.3 Hz, 1H, H-3), 2.22 – 2.16 (m, 1H, H-1''), 2.16 – 2.08 (m, 4H, H-3a, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.65 (ddd, *J* = 13.9, 6.7, 2.7 Hz, 1H, H-7a), 1.62 – 1.56 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.52 – 1.40 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.18 – 1.08 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.46 (C=O), 137.70 (C-Ar), 133.96 (C-2''), 128.66 (C-Ar), 127.86 (C-Ar), 127.77 (C-Ar), 118.00 (C-3''), 66.11 (C-2'), 64.90 (C-1'), 62.58 (C-3), 40.01 (C-7a), 36.92 (C-3a), 36.38 (C-1''), 29.16 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 23.90 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 23.03 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 23.01 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 300.1964 encontrado 300.1970.

## 9.5. Preparación de la (*R*)-2-((1*S*,3*aS*,7*aR*)-1-*alil*-octahidro-2*H*-isoindol-2-*il*)-2-feniletan-1-ol **18a**

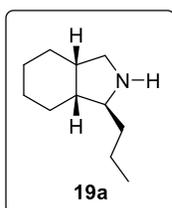


En un matraz bola de 50 mL provisto de un agitador magnético se agregaron 0.1 g de la octahidroisoindolona (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a** (0.3339 mmol), el matraz se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno, después se le añadieron 5 mL de THF anhidro vía cánula a temperatura ambiente. En otro matraz de

50 mL se añadieron 0.1267 g de LiAlH<sub>4</sub>, el matraz se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno, y se le añadió 10 mL de THF anhidro vía cánula.

La suspensión de LiAlH<sub>4</sub> se le adicionó al matraz con el compuesto (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(1*R*)-**11a** vía cánula, quedándose en agitación y atmósfera de nitrógeno por 24 horas. Una vez finalizado el tiempo, la reacción se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se le añadieron 10 mL de una solución 1 N de NaOH gota a gota, y se dejó en agitación por media hora, posteriormente se filtró con Celita y se hicieron 4 extracciones de 20 mL de AcOEt, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de AcOEt: hexano (7:3) obteniendo el compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18a** como un aceite color ámbar.  $[\alpha]_D = +7.1$  ( $c = 1.02$  CHCl<sub>3</sub>). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 – 7.20 (m, 5H, H-Ar), 5.57 (ddt,  $J = 17.1, 10.3, 7.0$  Hz, 1H, H-2'), 4.98 – 4.78 (m, 2H, H-3'), 3.92 (dd,  $J = 10.6, 6.5$  Hz, 1H, H-1''), 3.88 – 3.74 (m, 2H, H-2''), 3.44 (sa, 1H), 3.01 (dd,  $J = 8.7, 6.9$  Hz, 1H, H-3), 2.92 (dd,  $J = 11.5, 8.7$  Hz, 1H, H-3), 2.59 (ddd,  $J = 9.3, 3.8, 1.3$  Hz, 1H, H-1), 2.36 (ttt,  $J = 8.4, 6.2, 2.2$  Hz, 1H, H-3a), 2.03 – 1.89 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.72 – 1.60 (m, 2H, H-1'), 1.57 – 1.38 (m, 3H, H-7a, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.32 – 1.26 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.07 (qt,  $J = 12.7, 3.2$  Hz, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 0.75 (qd,  $J = 13.0, 3.4$  Hz, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.82 (C-Ar), 136.32 (C-2'), 129.38 (C-Ar), 128.44 (C-Ar), 128.02 (C-Ar), 116.32 (C-3'), 69.71 (C-2''), 66.66 (C-1''), 63.56 (C-1), 54.54 (C-3), 41.98 (C-7a), 41.24 (C-3a), 34.88 (C-1') (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 28.53 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 25.40 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 24.75 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 21.83 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>  $m/z$  286.2171 encontrado 286.2156.

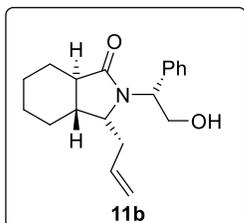
## 9.6. Preparación del (1*S*,3*aS*,7*aR*)-1-propil-octahidro-1*H*-isoindol **19a**



En un matraz de 25 mL provisto de un agitador magnético se añadieron 0.060 g del compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18a** (0.2103 mmol), Pd/C 10%, el matraz se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno, a continuación, se añadieron 10 mL de MeOH vía cánula, posteriormente se le colocaron 2 globos con atmósfera de hidrógeno, quedándose en agitación vigorosa por 24 horas a temperatura ambiente.

Una vez finalizado el tiempo la reacción se filtró en Celita con un embudo Buhner, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. Posteriormente el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna a modo de percolada con una mezcla de MeOH: AcOEt (7:3), obteniéndose el octahidroisoindol *cis*-fusionado (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a** como un aceite café. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.47 (td, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H, H-1), 3.40 (dd, *J* = 11.4, 6.7 Hz, 1H, H-3), 3.09 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H, H-3), 2.32 (tq, *J* = 10.3, 4.9 Hz, 1H, H-3*a*), 2.02 (dq, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H, H-1'), 1.89 – 1.77 (m, 1H, H-1'), 1.70 – 1.54 (m, 6H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.54 – 1.46 (m, 1H, H-7*a*), 1.46 – 1.37 (m, 2H, 2'), 1.30 (dtd, *J* = 16.7, 7.8, 4.3 Hz, 2H, ciclohexanoCH<sub>2</sub>), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-3'), 0.88 (td, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H, H-2) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 61.33 (C-1), 48.81 (C-3), 42.83 (C-7*a*), 37.05 (C-7*a*), 34.13 (C1'), 26.26 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 24.97 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 23.58 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 21.61 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 20.63 (C-2'), 14.04 (C-3') ppm. **HRMS** (Cl<sup>+</sup>) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 168.1752 encontrado 168.1741.

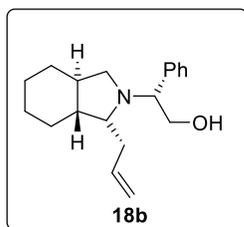
### 9.7. Preparación de la (3*R*,3*aR*,7*aR*)-3-alil-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona **11b**



A un matraz bola de 50 mL provisto de un agitador magnético se le agregaron 0.2919 g de la lactama tricíclica (3*R*,5*aR*,9*aR*,9*bS*)-**9b** (1.1343 mmol), el matraz se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno. A continuación, se le agregaron 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro vía cánula, después la reacción se sumergió en un baño de acetona a -76 °C; a los 5 minutos se le agregaron 2.09 mL de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> gota a gota a la reacción, para 10 minutos después a agregar 1.2 mL de trimetilsilano de alilo, quedándose en agitación por 30 minutos a -76 °C, terminado el tiempo se retiró el matraz del baño de acetona y se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente manteniendo la atmósfera de nitrógeno.

Transcurrido el tiempo se trasvasó la disolución a un embudo de separación y se le añadieron 20 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se realizaron 4 extracciones de 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano: AcOEt (6:4), obteniéndose la octahidroisoindolona (3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-**11b** como un aceite incoloro [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +81.12 (c = 1.0 CHCl<sub>3</sub>). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 – 7.33 (m, 2H, H-Ar), 7.33 – 7.27 (m, 1H, H-Ar), 7.26 – 7.20 (m, 2H, H-Ar), 5.76 (dddd, *J* = 16.9, 10.2, 7.6, 6.5 Hz, 1H, H-2''), 5.16 – 5.06 (m, 2H, H-3''), 4.79 (sa, 1H, OH), 4.50 (dd, *J* = 7.7, 3.3 Hz, 1H, H-2'), 4.20 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-1'), 3.96 (dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H, H-2'), 3.29 (td, *J* = 7.1, 4.9 Hz, 1H, H-3), 2.38 (dt, *J* = 15.0, 6.7, 1.5 Hz, 1H, H-1'), 2.33 – 2.12 (m, 3H, H-1', ciclohexano CH<sub>2</sub>), 1.92 – 1.76 (m, 3H, H-3a, ciclohexano CH<sub>2</sub>), 1.69 (dt, *J* = 12.3, 3.3 Hz, 1H, H-7a), 1.39 – 1.16 (m, 4H, ciclohexano CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.50 (C=O), 123.69 (C-Ar), 120.31 (C-2''), 114.65 (C-Ar), 113.76 (C-Ar), 113.00 (C-Ar), 103.96 (C-3''), 50.35 (C2'), 49.31 (C-1'), 46.98 (C-3), 31.96 (C-7a), 31.27 (C-3a), 18.20 (C-1''), 12.96 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 12.24 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 11.58 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 11.56 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 300.1964 encontrado 300.1970.

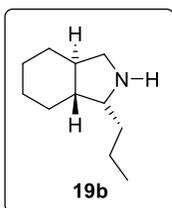
## 9.8. Preparación de la (*R*)-2-((1*R*,3*aR*,7*aR*)-1-allyl-octahidro-2H-isoindol-2-il)-2-feniletan-1-ol **18b**



En un matraz bola de 50 mL provisto de un agitador magnético se añadieron 0.2073 g de la octahidroisoindolona (*3R,3aR,7aR*)-2-(1*R*)-**11b** (0.6913 mmol), el matraz se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno después se le agregaron 3 mL de THF anhidro vía cánula. En otro matraz de 50 mL se añadieron 0.2623 g de LiAlH<sub>4</sub> (6.9135 mmol), el matraz se selló y se purgó con atmósfera de nitrógeno para pasar a añadirle 15 mL de THF anhidro vía cánula.

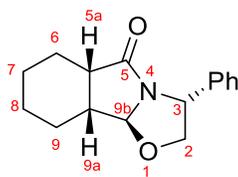
A continuación, se le añadió la suspensión de LiAlH<sub>4</sub> al matraz con el compuesto (*3R,3aR,7aR*)-2-(1*R*)-**11b** vía cánula, quedándose en agitación y atmósfera de nitrógeno por 22 horas. Una vez transcurrido el tiempo la reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo, añadiéndole 10 mL de una disolución 1 N de NaOH gota a gota para quedarse en agitación por 30 minutos, finalizado el tiempo la mezcla resultante se filtró con Celita y se le hicieron 4 extracciones de 30 mL de AcOEt; la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano: AcOEt (6:4) obteniéndose el compuesto (*1R,3aR,7aR*)-2-(1*R*)-**18b** como un aceite color ámbar [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -19.15 (c = 1.0 CHCl<sub>3</sub>). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.95 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H, H-2'), 5.19 – 5.08 (m, 2H, H-3'), 4.03 (dd, *J* = 10.2, 4.9 Hz, 1H, H-2''), 3.93 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-1''), 3.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-1), 3.66 (dd, *J* = 10.5, 4.8 Hz, 1H, H-2''), 3.20 (dt, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H, H-3), 2.99 (dd, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1H, H-3), 2.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-7a), 2.33 – 2.18 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 2.13 (dd, *J* = 10.8, 8.1 Hz, 1H, H-3a), 1.83 (dt, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H, H-1'), 1.73 (dt, *J* = 13.0, 3.4 Hz, 1H, H-1'), 1.65 (td, *J* = 12.0, 3.3 Hz, 3H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.20 – 1.05 (m, 3H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  136.66 (C-2'), 128.85 (C-Ar), 128.76 (C-Ar), 128.32 (C-Ar), 128.05 (C-Ar), 127.61 (C-Ar), 116.63 (C-3'), 65.94 (C-2''), 61.50 (C-1''), 51.13 (C-1), 47.44 (C-3), 41.01 (C-7a), 37.44 (C-3a), 31.66 (C-1'), 29.07 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 26.57 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 25.19 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 22.42 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS** (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 286.2171 encontrado 286.2156.

### 9.9. Preparación del (1*R*,3*aR*,7*aR*)-1-propiloctahidro-1*H*-isoindol **19b**

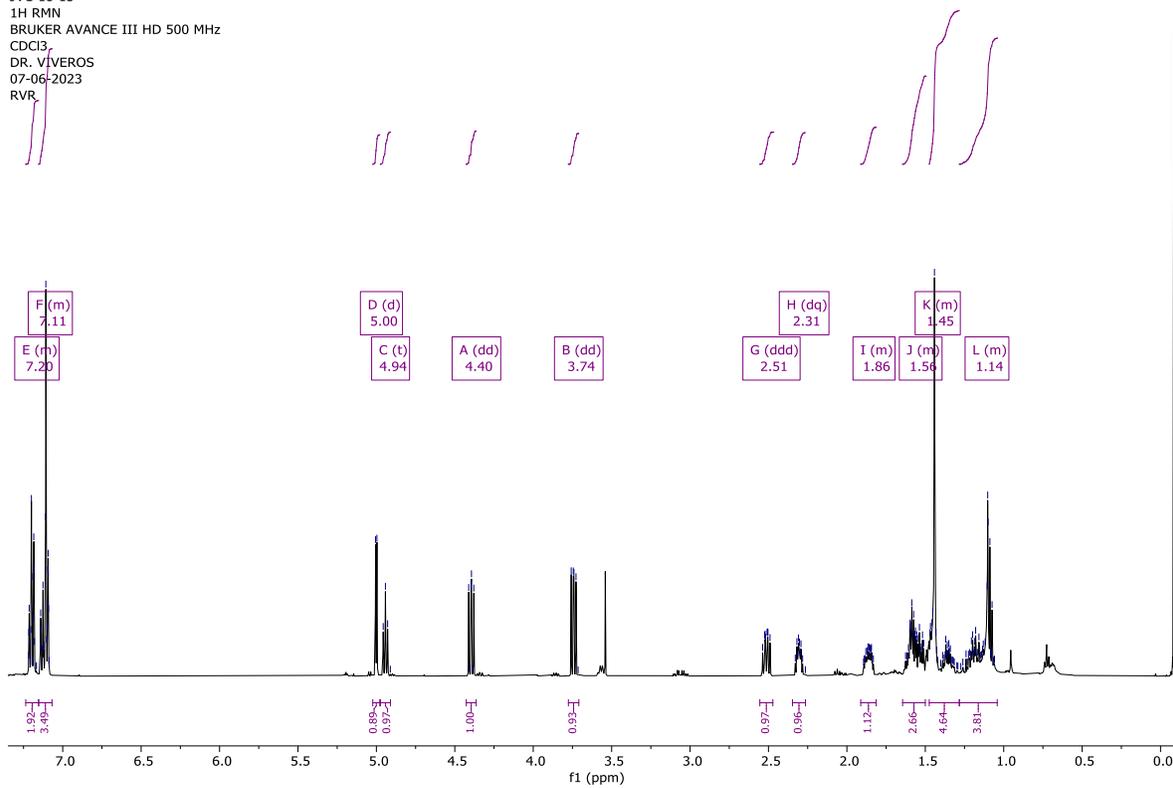


En un matraz bola de 50 mL provisto de un agitador magnético se le añadió 0.110 g del compuesto (1*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-**18b** (0.3853 mmol) y 0.0193 g de Pd/C 10%, después se le añadieron 25 mL de MeOH, el matraz se selló y purgó con atmósfera de nitrógeno, posteriormente se le colocaron 2 globos con hidrógeno, quedándose en agitación vigorosa manteniendo la atmósfera de hidrógeno por 24 horas. La mezcla resultante fue filtrada con Celita en un embudo Buhner, se evaporó el disolvente y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna a modo de percolada, primero con un sistema 100% AcOEt, después una mezcla de AcOEt: MeOH (7:3) hasta 100% MeOH, obteniendo el octahidroisoindol trans-fusionado (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b** como un aceite color ámbar  $[\alpha]_D^{25} = +29.8$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.66 (dt,  $J = 13.6, 6.6$  Hz, 1H, H-1), 3.47 (dd,  $J = 10.7, 6.6$  Hz, 1H, H-3), 2.67 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H-3), 2.00 – 1.95 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.84 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.81 – 1.76 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.72 (tdd,  $J = 11.1, 6.1, 3.3$  Hz, 1H, H-7a), 1.68 – 1.61 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.56 (ddd,  $J = 14.5, 9.7, 4.4$  Hz, 1H, H-1'), 1.47 (ddd,  $J = 14.6, 10.0, 5.1$  Hz, 1H, H-1'), 1.38 (dq,  $J = 11.0, 6.5$  Hz, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.25 – 1.15 (m, 3H, H-ciclohexano-CH<sub>2</sub>, H-2'), 1.08 (qd,  $J = 11.6, 3.6$  Hz, 1H, H-3a), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-3') ppm. RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  60.84 (C-1), 49.26 (C-3), 47.11 (C-7a), 41.09 (C-3a), 31.07 (C-1'), 28.72 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 26.14 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 25.57 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 25.15 (ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 20.06 (C-2'), 13.83 (C-3') ppm. HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N [M + H]<sup>+</sup>  $m/z$  168.1752 encontrado 168.1728.

## 10.- Anexo

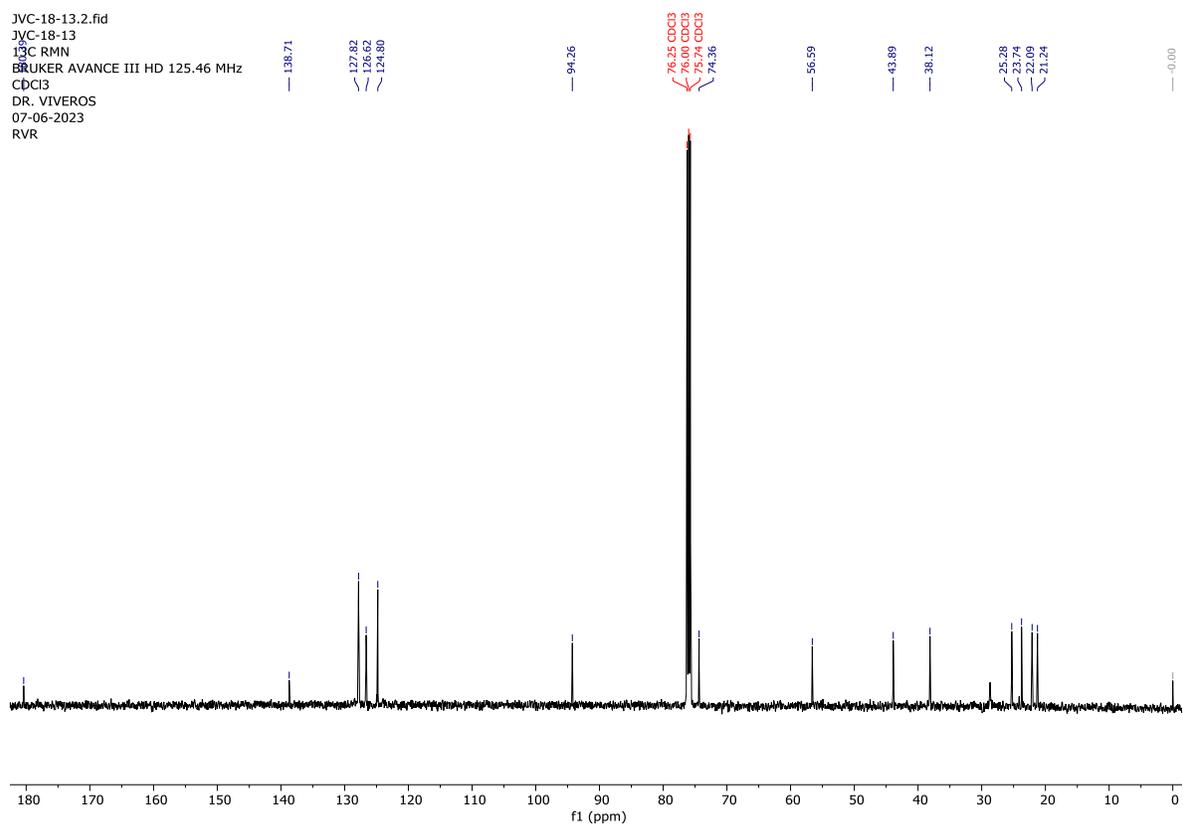


JVC-18-13.1.fid  
JVC-18-13  
1H RMN  
BRUKER AVANCE III HD 500 MHz  
CDCl<sub>3</sub>  
DR. VIVEROS  
07-06-2023  
RVR



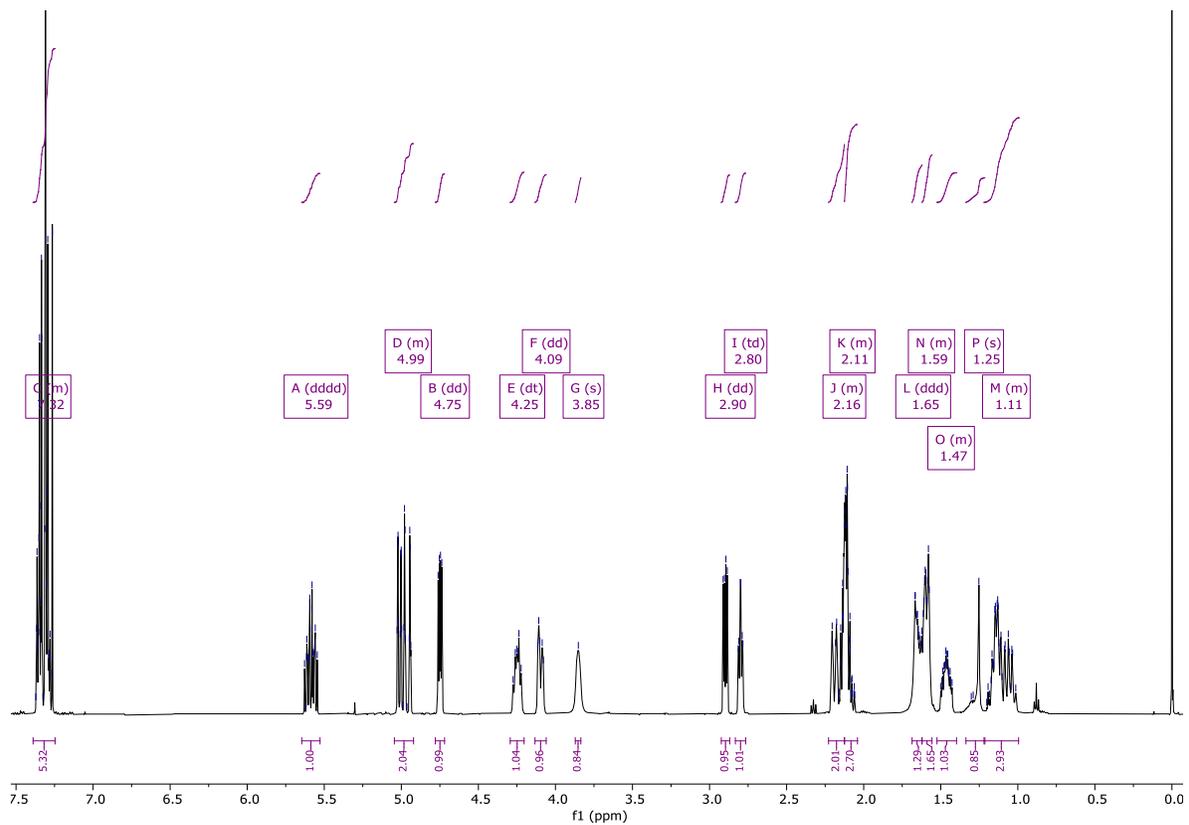
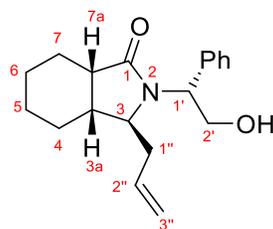
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (3R,5aS,9aR,9bS)-9a.

JVC-18-13.2.fid  
JVC-18-13  
13C RMN  
BRUKER AVANCE III HD 125.46 MHz  
CDCl3  
DR. VIVEROS  
07-06-2023  
RVR

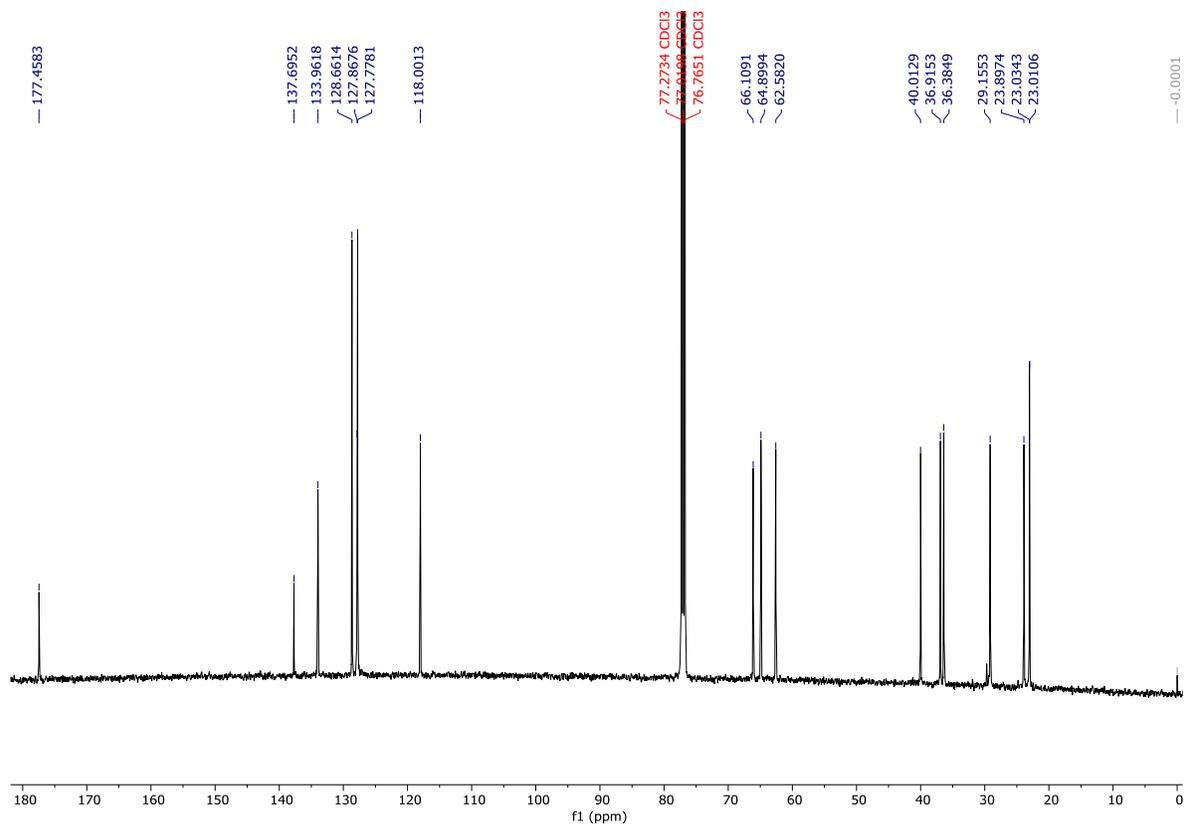


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (3*R*,5*a**S*,9*a**R*,9*b**S*)-

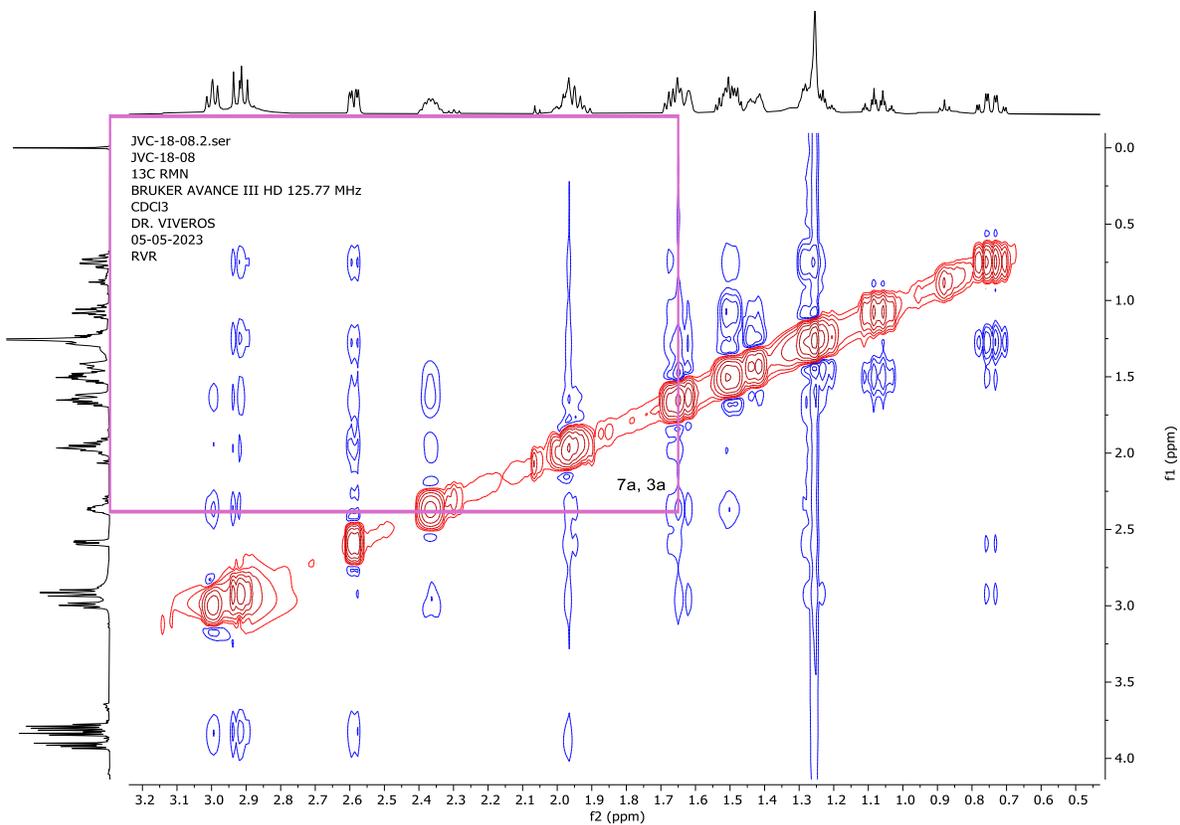
**9a.**



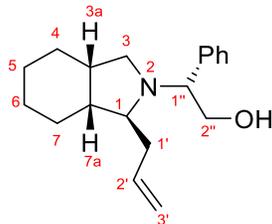
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3S,3aR,7aS)-2-(1R)-  
**11a**.



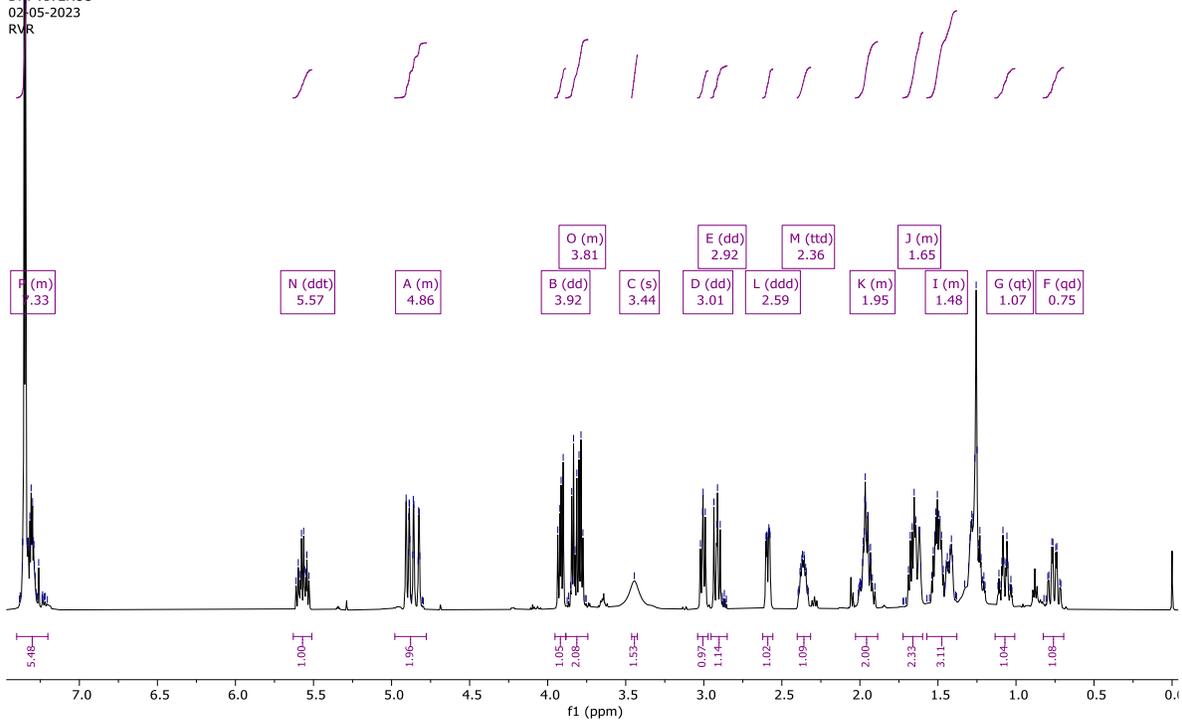
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3*S*,3*aR*,7*aS*)-2(1*R*)-**11a**.



Espectro de RMN NOESY (125.77 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (3S,3aR,7aS)-  
2(1R)-11a.



JVC18-07.1.fid  
 JVC18-07  
 1H RMN  
 BRUKER AVANCE III HD 500 MHz  
 CDCl3  
 DR. VIVEROS  
 02-05-2023  
 RVR



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (1S,3aS,7aR)-2-(1R)-**18a**.

JVC18-07.2.fid  
JVC18-07  
13C NMR  
BRUKER AVANCE  
HD 125.77 MHz  
CDCl<sub>3</sub>  
DR. VIVEROS  
02-05-2023  
RVR

77.41 CDCl<sub>3</sub>  
77.00 CDCl<sub>3</sub>  
76.90 CDCl<sub>3</sub>

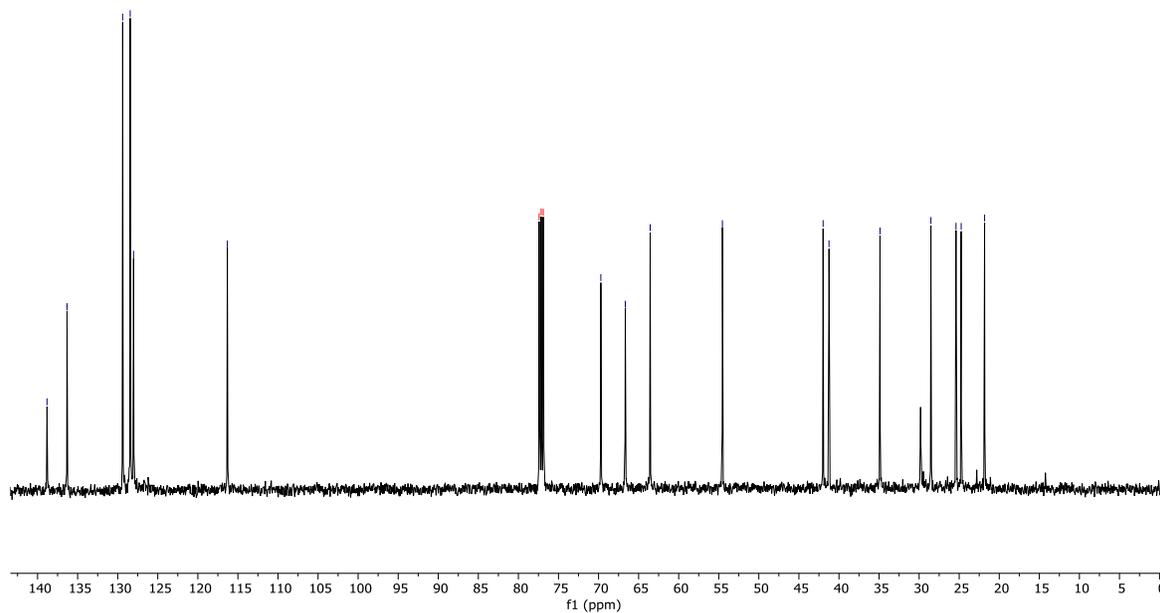
69.71  
66.66  
63.56

54.54

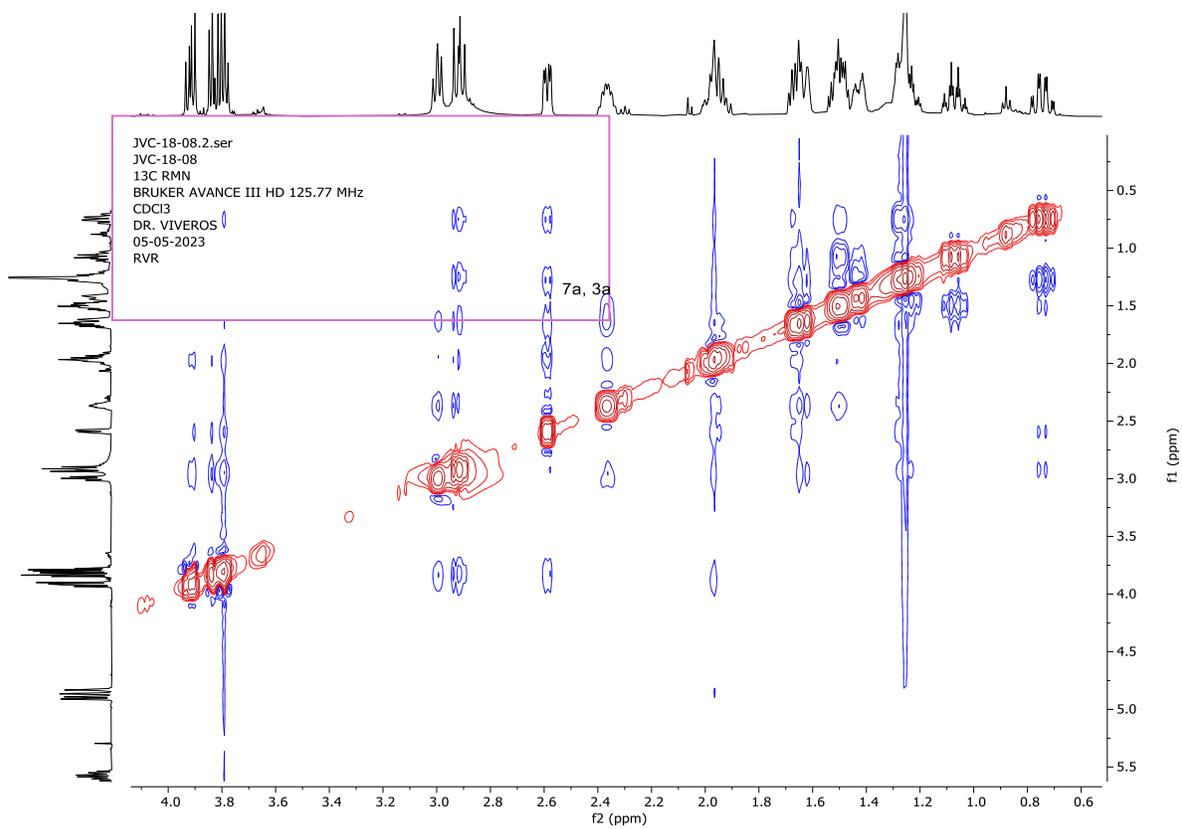
41.98  
41.24

34.88

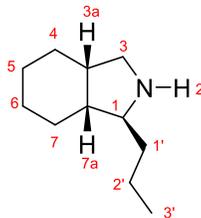
28.53  
25.40  
24.75  
21.83



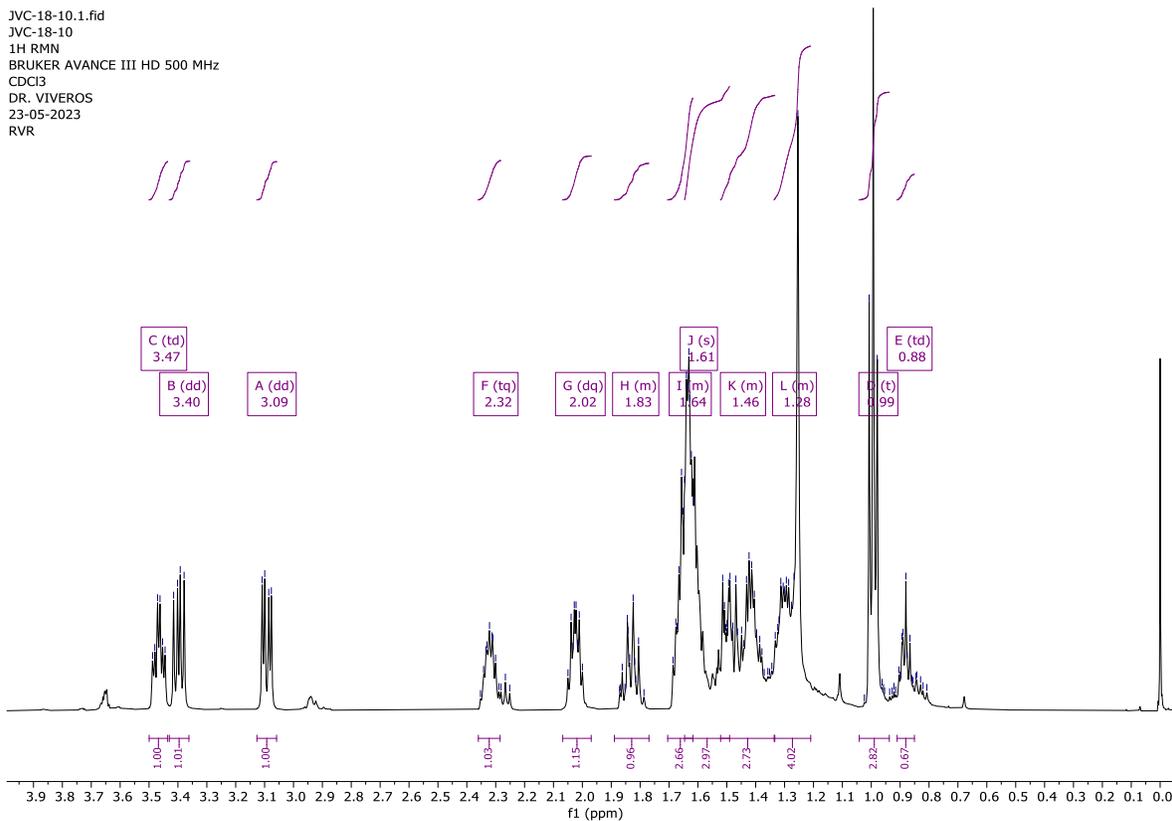
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125.77 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-2(1*R*)-**18a**.



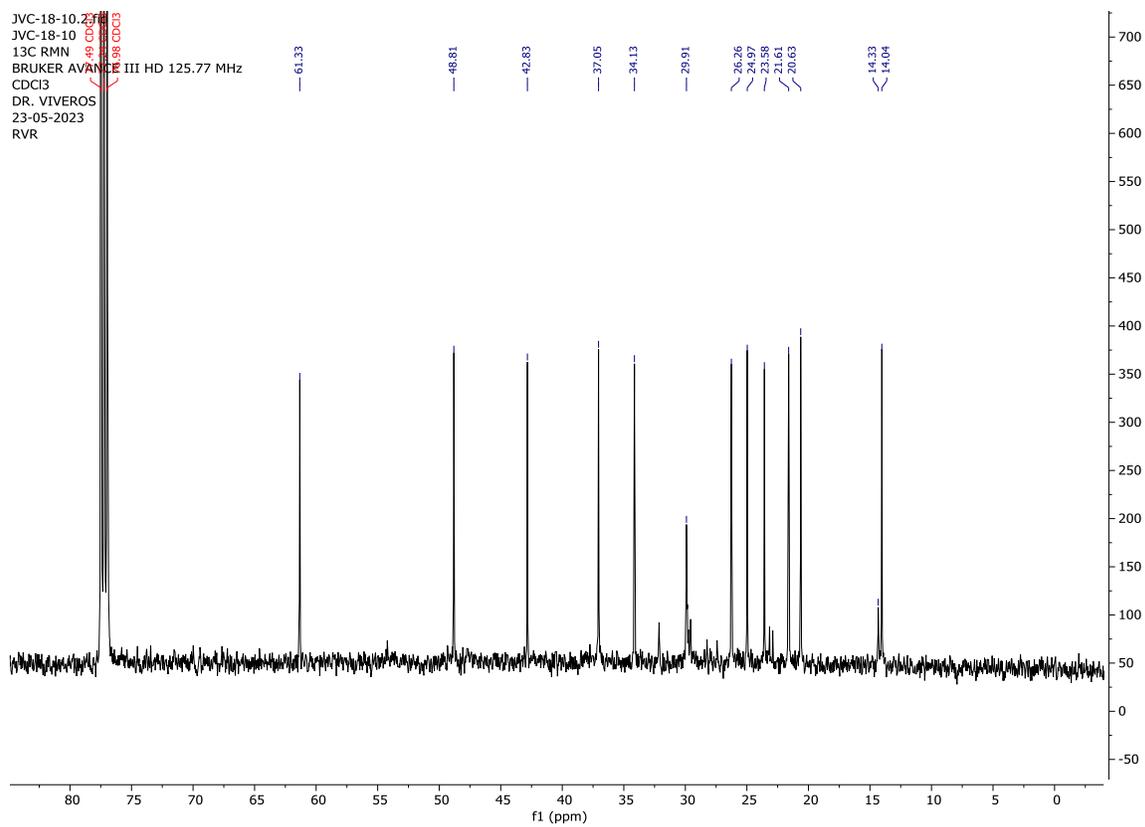
Espectro de RMN NOESY (125.77 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (1S,3aS,7aR)-  
2(1R)-18a.



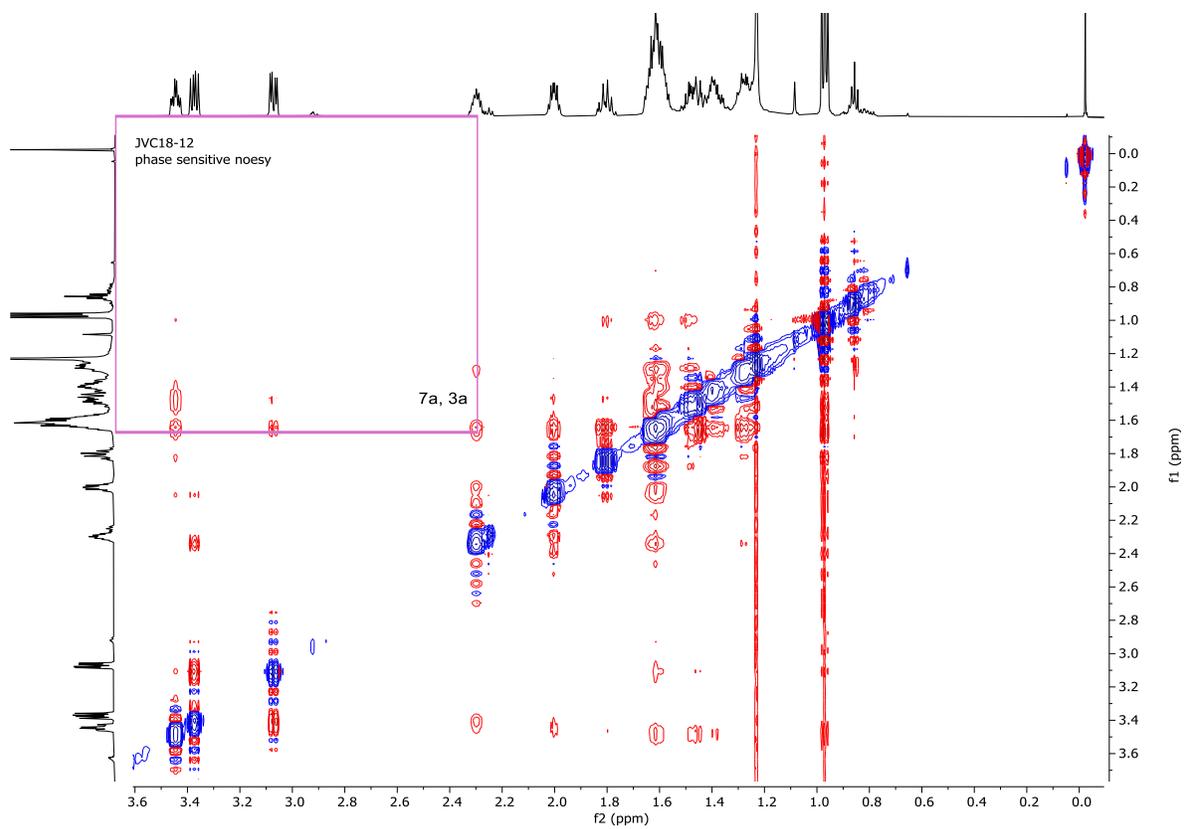
JVC-18-10.1.fid  
 JVC-18-10  
 1H RMN  
 BRUKER AVANCE III HD 500 MHz  
 CDCl<sub>3</sub>  
 DR. VIVEROS  
 23-05-2023  
 RVR



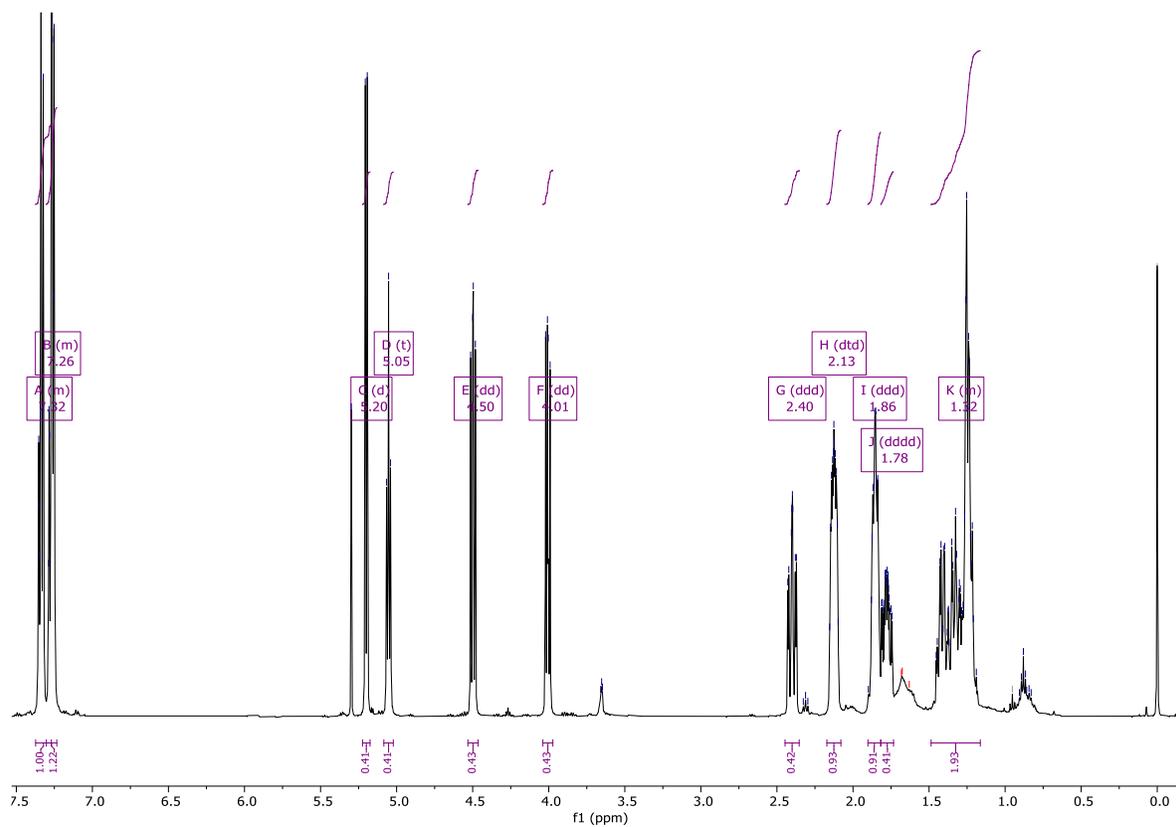
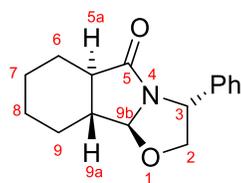
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (1S,3aS,7aR)-19a.



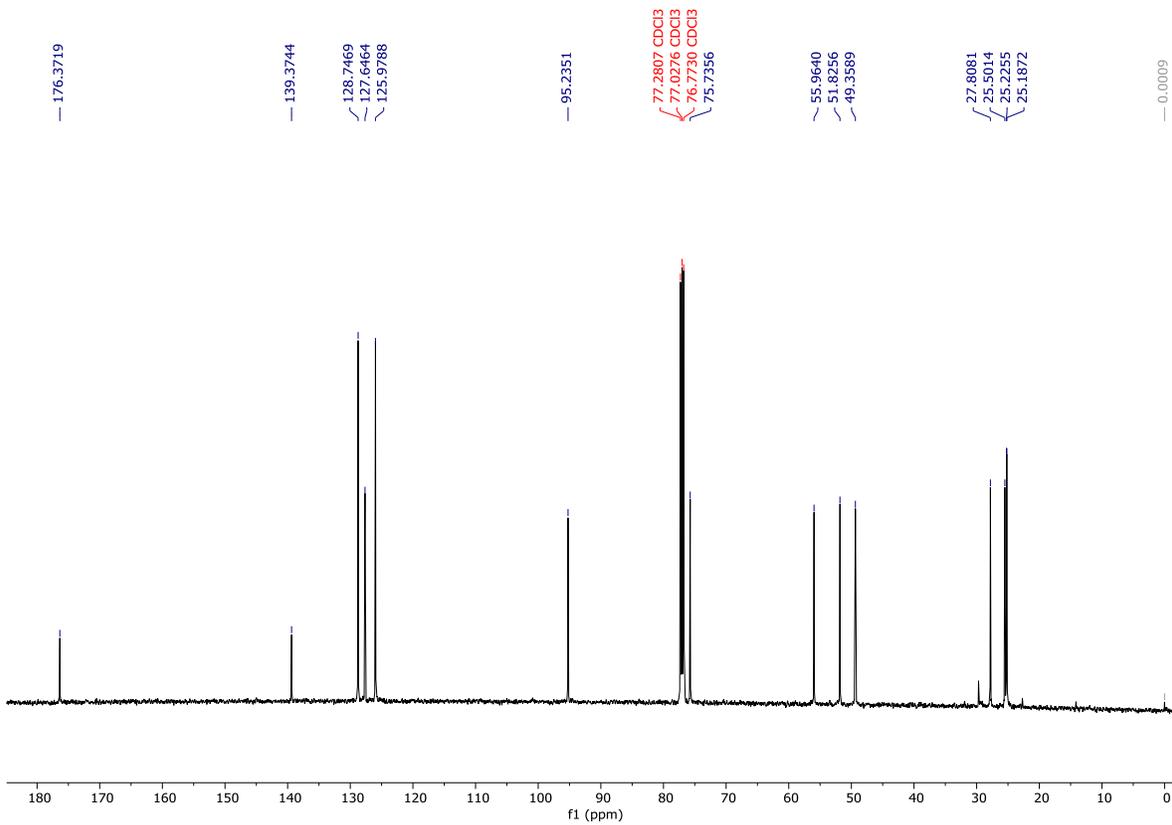
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a**.



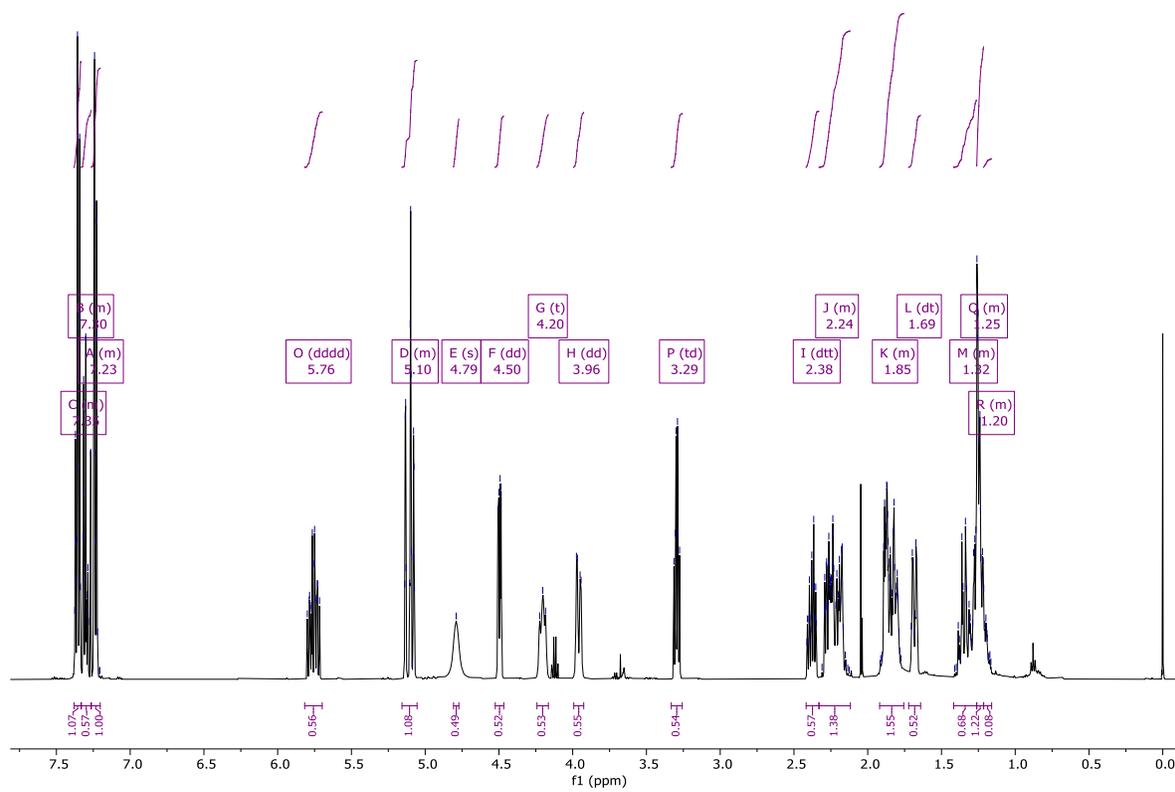
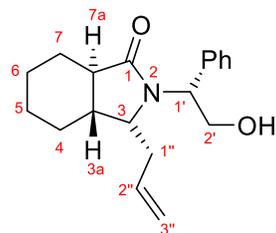
Espectro de RMN NOESY (125.77 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**19a**.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3*R*,5*aR*,9*aR*,9*bS*)-**9b**.

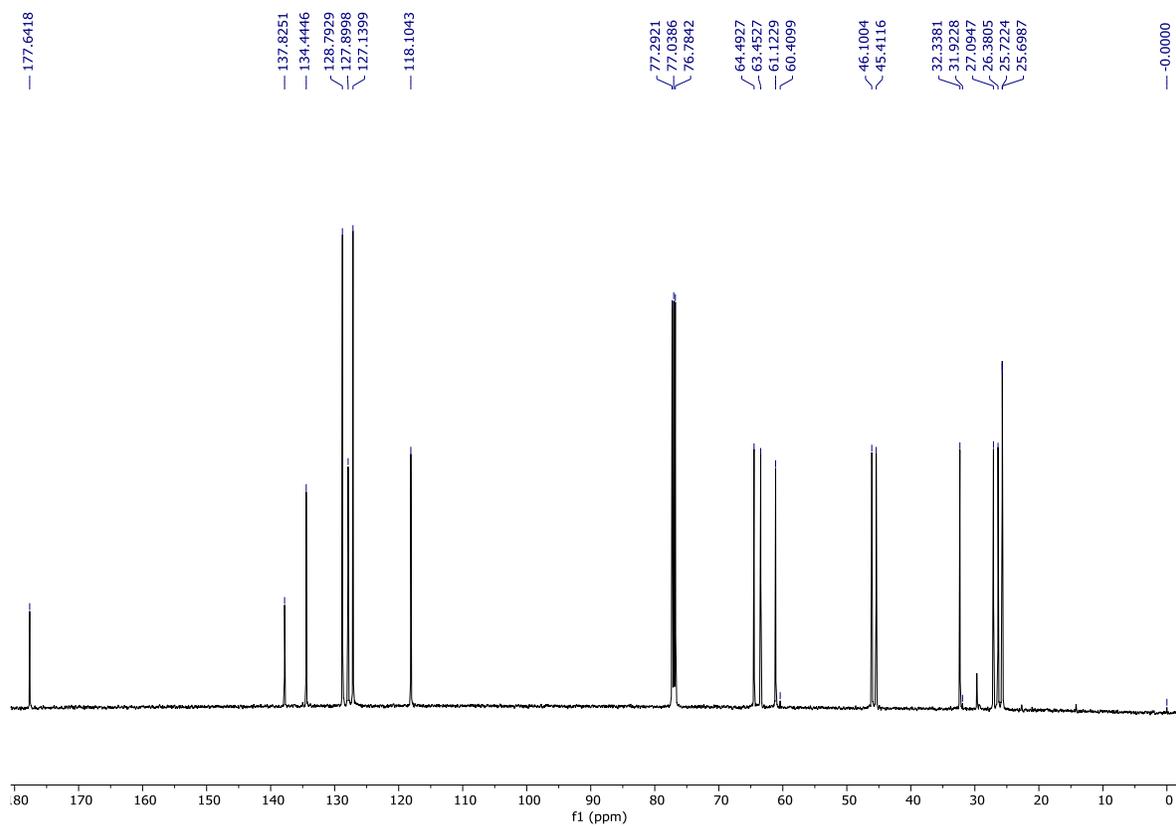


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3*R*,5*aR*,9*aR*,9*bS*)-**9b**.

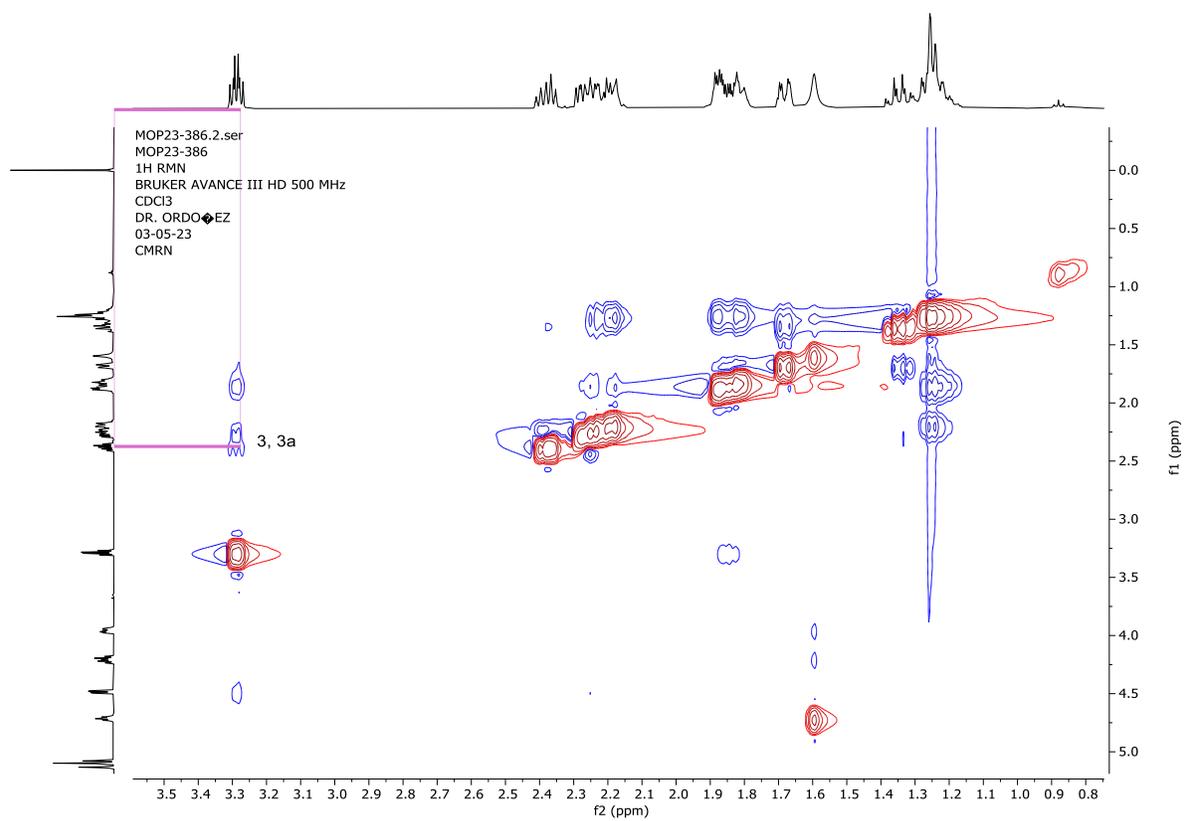


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3R,3aR,7aR)-2-(1R)-

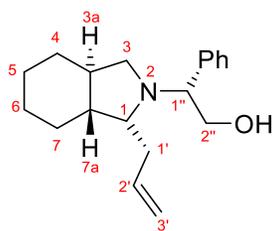
**11b.**



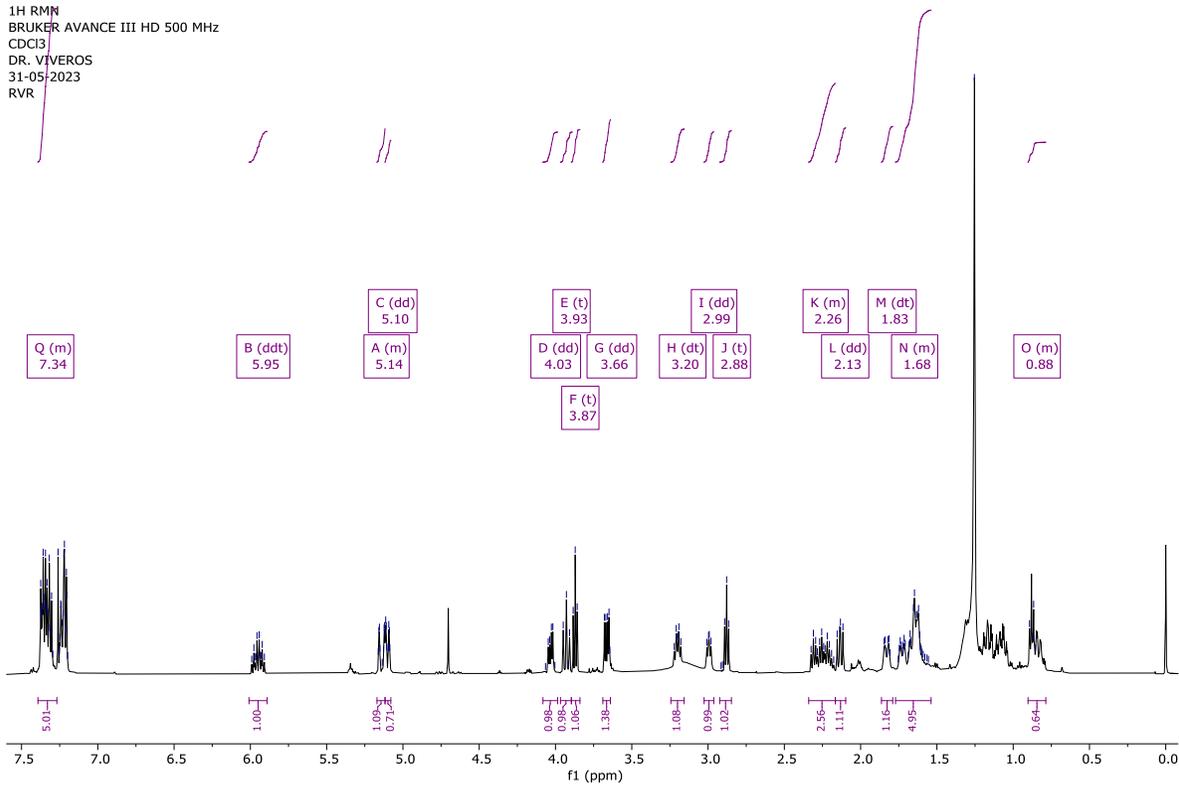
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3*R*,3*aR*,7*aR*)-  
2(1*R*)-**11b**.



Espectro de RMN NOESY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (3*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-**11b**.

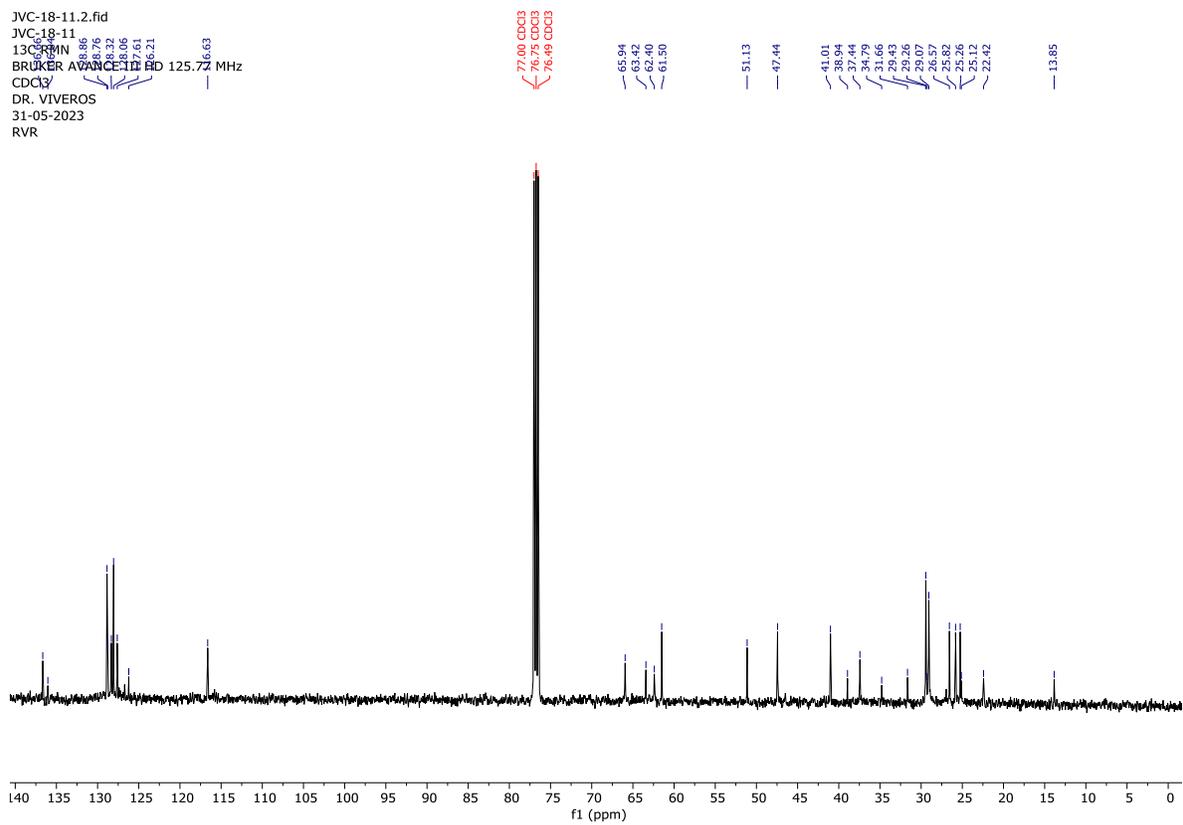


JVC-18-11.1.fid  
 JVC-18-11  
 1H RMN  
 BRUKER AVANCE III HD 500 MHz  
 CDCl3  
 DR. VIVEROS  
 31-05-2023  
 RVR

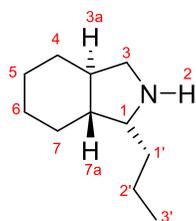


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (1*R*,3*aR*,7*aR*)-2-(1*R*)-

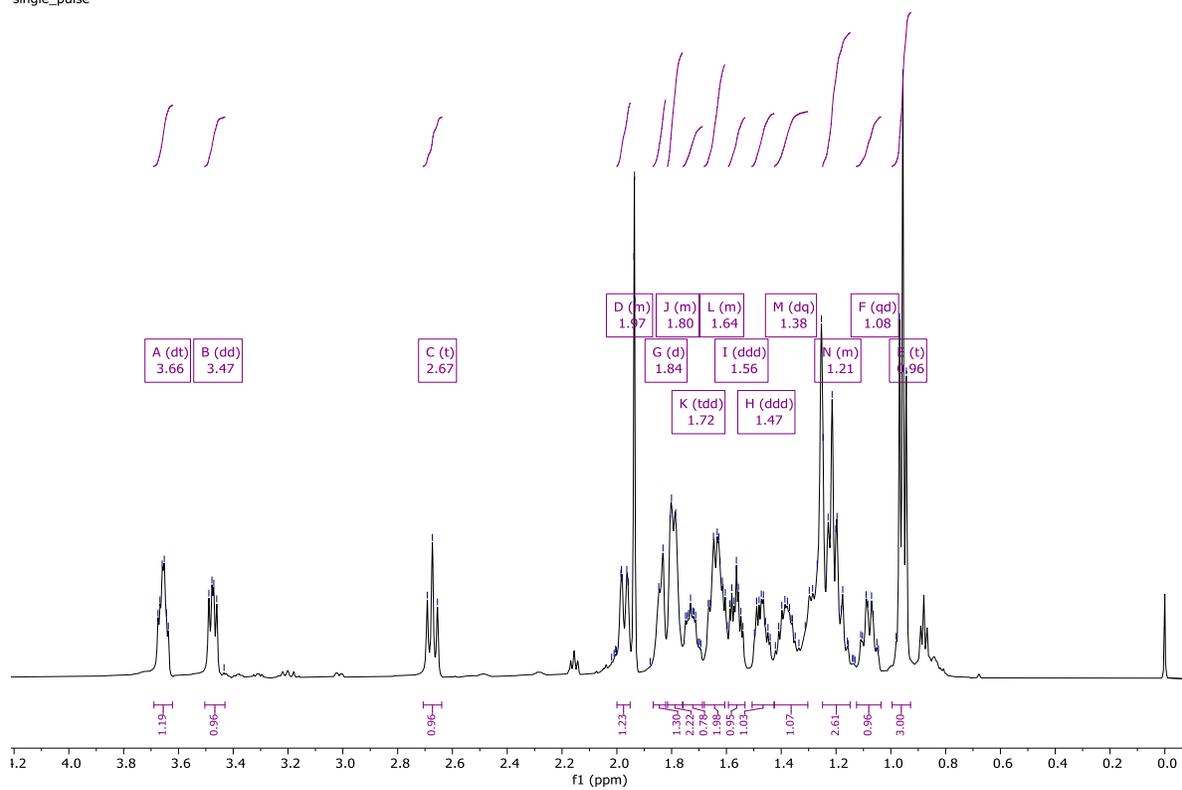
**18b.**



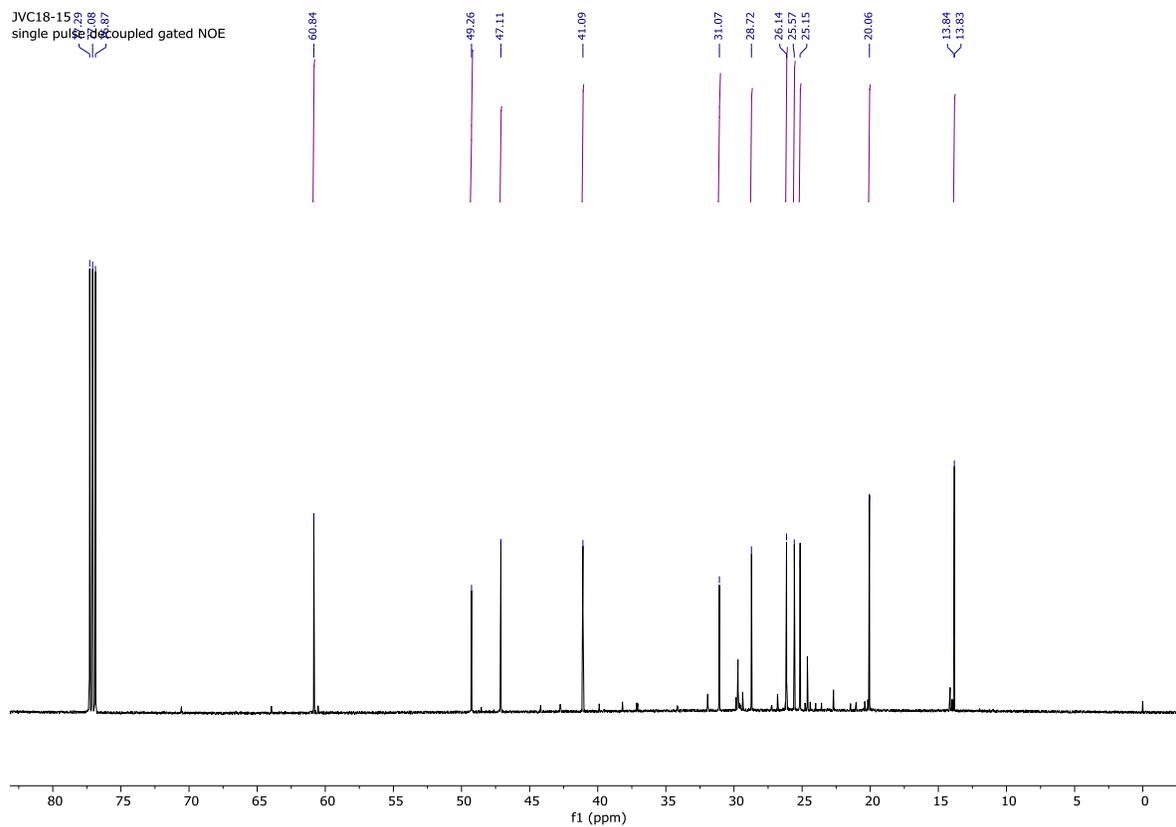
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125.77 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (1*R*,3*aR*,7*aR*)-  
 2(1*R*)-**18b**.



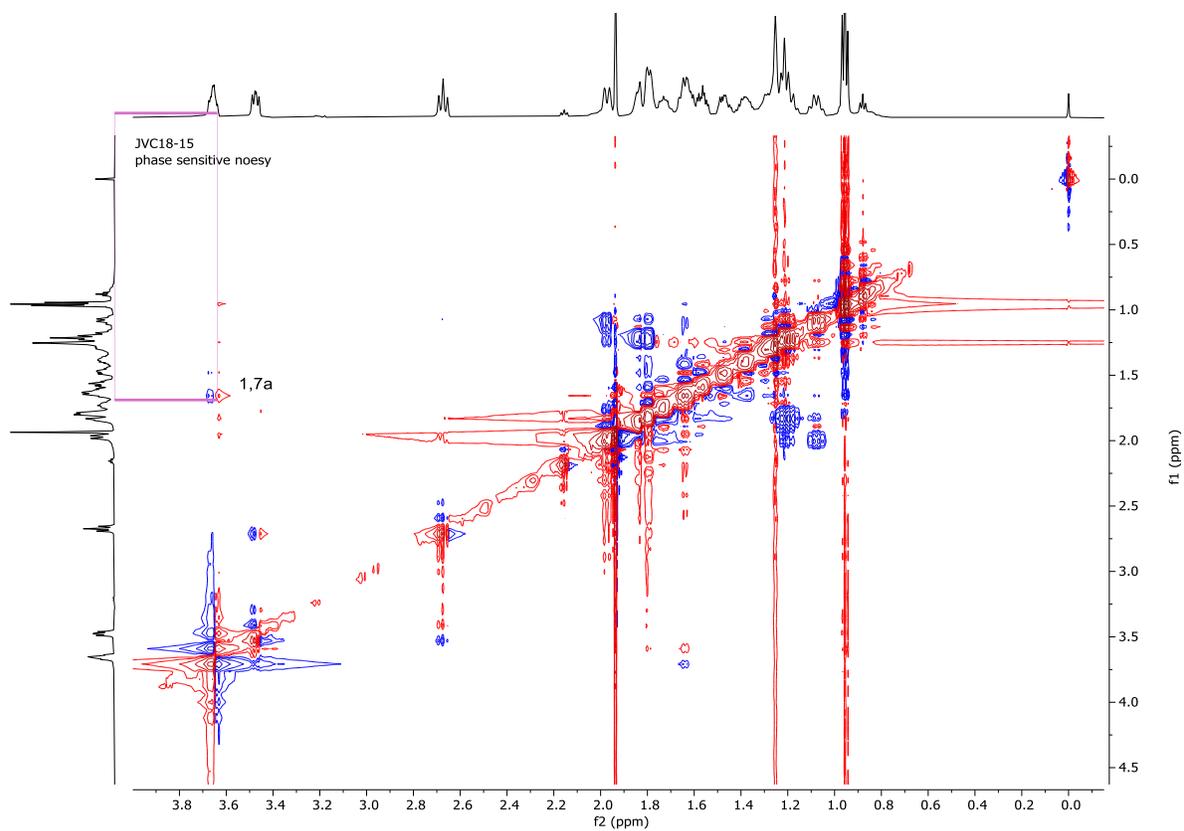
JVC18-15  
single\_pulse



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (1R,3aR,7aR)-19b.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b**.



Espectro de RMN NOESY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (1*R*,3*aR*,7*aR*)-**19b**.