



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CENTRO DE QUÍMICA-INSTITUTO DE CIENCIAS**

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**TÍTULO:
“SÍNTESIS DE COMPUESTOS ZWITTERIONICOS PIRROLIDÍNICOS”**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS EN EL ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**PRESENTA:
M.C. RICARDO LÓPEZ GONZÁLEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
Dr. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ**

**CO-DIRECTOR:
Dr. DAVID MIGUEL APARICIO SOLANO**

FEBRERO DE 2022



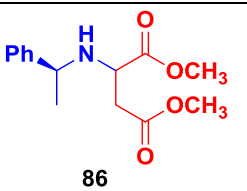
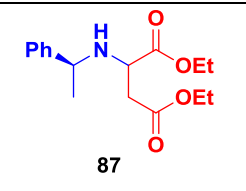
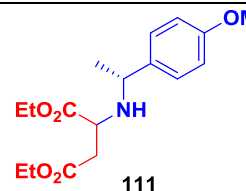
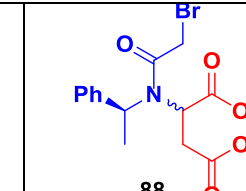
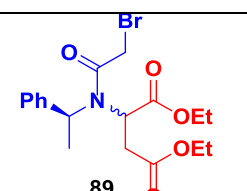
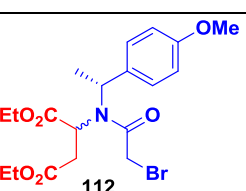
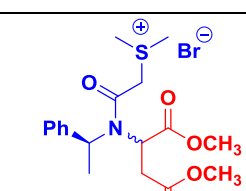
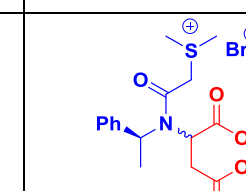
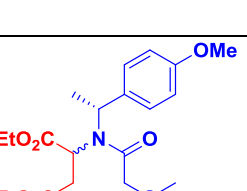
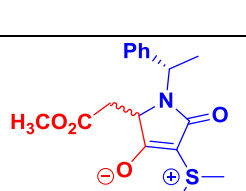
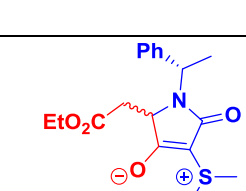
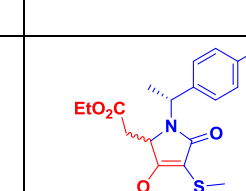
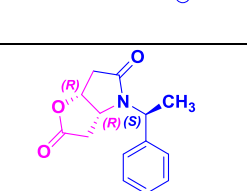
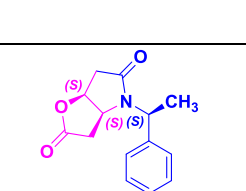
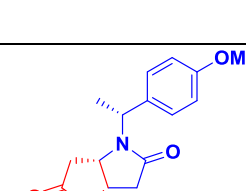
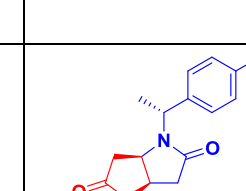
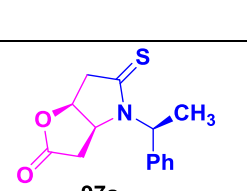
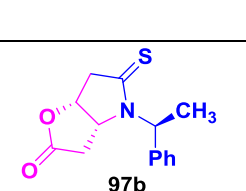
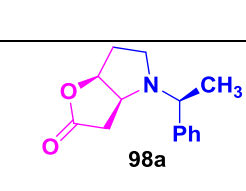
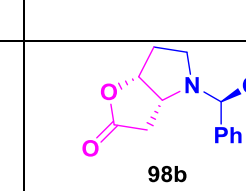
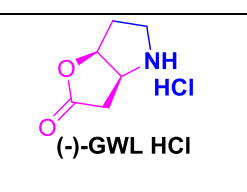
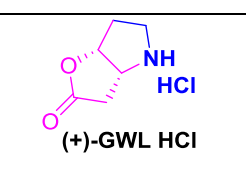
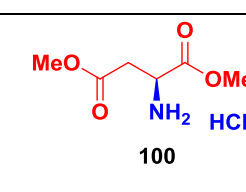
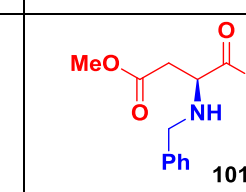
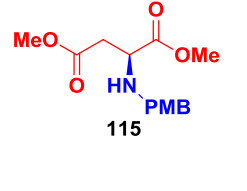
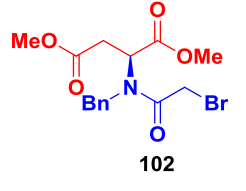
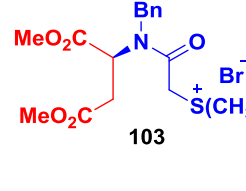
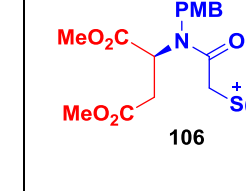
Este trabajo fue realizado en el laboratorio de Química Orgánica Básica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección del Dr. Joel Luis Terán Vázquez y la codirección del Dr. David Miguel Aparicio Solano, ambos profesores investigadores del Centro de Química de la BUAP.

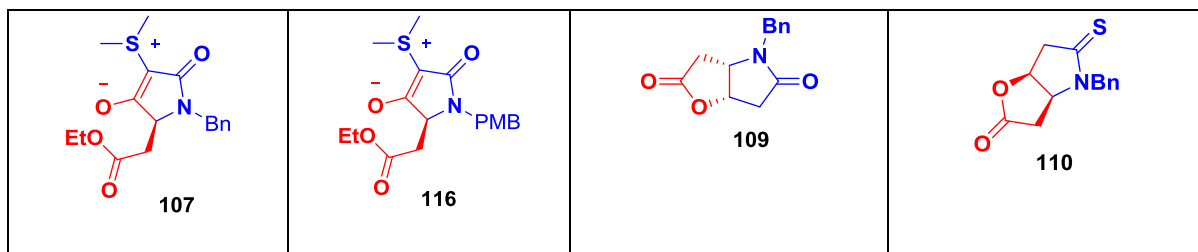
La realización de esta tesis se desarrolló con el apoyo económico recibido de la beca CONACyT con No. de apoyo: 461532. Y al proyecto A1-S-13280 del fondo SEP-INVESTIGACIÓN BÁSICA.

ÍNDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS	4
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	9
Abstract.....	10
INTRODUCCIÓN	11
ANTECEDENTES	13
Alcaloides pirrolizidínicos	13
Aislamiento y caracterización de dioles pirrolizidínicos	15
Dioles de pirrolizidina insaturados	15
Dioles de pirrolizidina saturados	16
Síntesis de la Lactona de Geissman-Waiss (GWL)	19
Estrategias sintéticas para la síntesis de (-)-GWL	22
Síntesis y reactividad de los compuestos zwitteriónicos.	26
Síntesis de compuestos zwitteriónicos	28
OBJETIVOS	36
General	36
Objetivos particulares.....	36
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
Obtención de aminoésteres	38
Obtención de bromoacetamidas.	39
Formación de sales de sulfonio.....	40
Obtención de compuestos zwitteriónicos.	41
Desulfuración de compuestos zwitteriónicos.....	43
Obtención de las lactonas de Geissman-Waiss (+)-GWL y (-)-GWL.....	47
Síntesis enantioespecífica de la (-)-GWL.....	52
CONCLUSIONES	56
PARTE EXPERIMENTAL	57

Índice de compuestos.

 <p style="text-align: center;">86</p>	 <p style="text-align: center;">87</p>	 <p style="text-align: center;">111</p>	 <p style="text-align: center;">88</p>
 <p style="text-align: center;">89</p>	 <p style="text-align: center;">112</p>	 <p style="text-align: center;">90</p>	 <p style="text-align: center;">91</p>
 <p style="text-align: center;">113</p>	 <p style="text-align: center;">92</p>	 <p style="text-align: center;">93</p>	 <p style="text-align: center;">114</p>
 <p style="text-align: center;">96a</p>	 <p style="text-align: center;">96b</p>	 <p style="text-align: center;">115a</p>	 <p style="text-align: center;">115b</p>
 <p style="text-align: center;">97a</p>	 <p style="text-align: center;">97b</p>	 <p style="text-align: center;">98a</p>	 <p style="text-align: center;">98b</p>
 <p style="text-align: center;">(-)-GWL HCl</p>	 <p style="text-align: center;">(+)-GWL HCl</p>	 <p style="text-align: center;">100</p>	 <p style="text-align: center;">101</p>
 <p style="text-align: center;">115</p>	 <p style="text-align: center;">102</p>	 <p style="text-align: center;">103</p>	 <p style="text-align: center;">106</p>



Abreviaturas

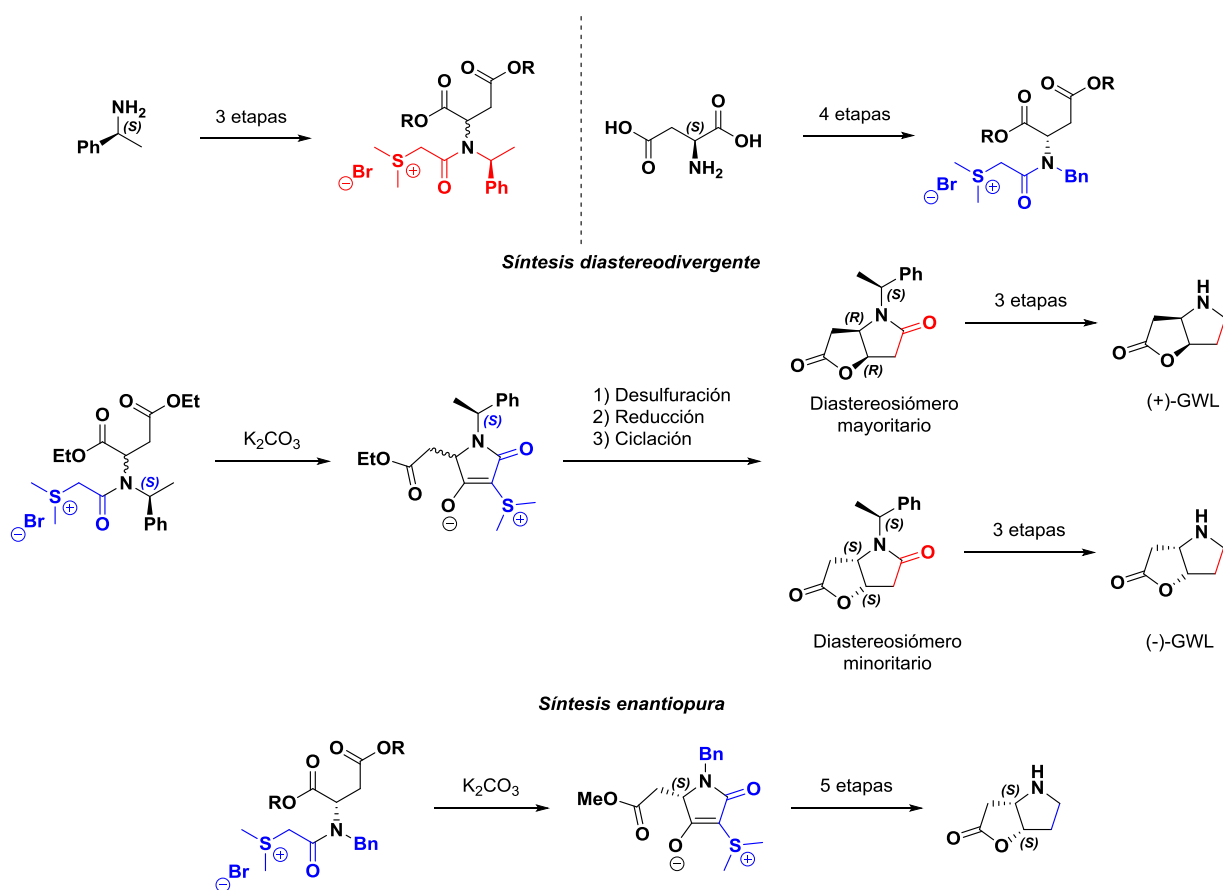
CH₃CN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
K₂CO₃	Carbonato de potasio
Na	Sodio
HCl	Ácido Clorhídrico
Pt	Platino
NaBH₄	Borohidruro de sodio
Ba(OH)₂	Hidroxido de bario
KOEt	Etoxido de potasio
H₂	Hidrógeno
PtO₂	Oxido de platino
EtOH	Etanol
LiAlH₄	Hidruro de litio y aluminio
TBSCl	Cloruro de tributilsilano
ClCO₂ⁱBu	Isobutil cloroformiato
Ag₂O	Oxido de plata
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
CS₂	Disulfuro de carbono
Pd/C	Paladio soportado en carbono
nBuSnH	Hidruro de tributilestaño
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
KO^tBu	Terbutóxido de potasio
Ac₂O	Anhidrido acético

Py	Piridina
mCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
ee	Exceso enantiomérico
GWL	Lactona de Geissman-Waiss
SOCl₂	Cloruro de tionilo
rac	Racémico
NaOH	Hidróxido de sodio
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DCM	Diclorometano
CCF	Cromatografía en capa fina
PPh₃	Trifenilfosfina
DEAD	Dietil azodicarboxilato
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
Et₃SiH	Hidruro de trietilsilano
BF₃.OEt₂	Trifloruro de boro/dietileterato
BDMS	Complejo borano sulfuro de dimetilo
PMB	<i>Para</i> -metoxibencilo
Pd(OAc)₂	Acetato de paladio
LiClO₄	Perclorato de litio
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
Ni-Ra[®]	Niquel-Raney
Na₂SO₄	Sulfato de sodio anhidro

Boc₂O	Diterbutil dicarbonato
Et₃N	Trietilamina
ppm	Partes por millón
TMS	Tetrametil silano
CDCl₃	CDCl ₃
g	Gramo
mL	Mililitro
h	Hora
KOH	Hidróxido de potasio
DCC	Diciclohexil carbodiimida
Rdto	Rendimiento
°C	Grados Celsius
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
mmol	Milimol
equiv	Equivalentes
min	Minutos
mg	Miligramos
TsCl	Cloruro de tosilo
MeOH	Metanol
AcOEt	Acetato de etilo
M	Molar
ed	Exceso diastereoisomérico
RL	Reactivo de Lawesson

RESUMEN

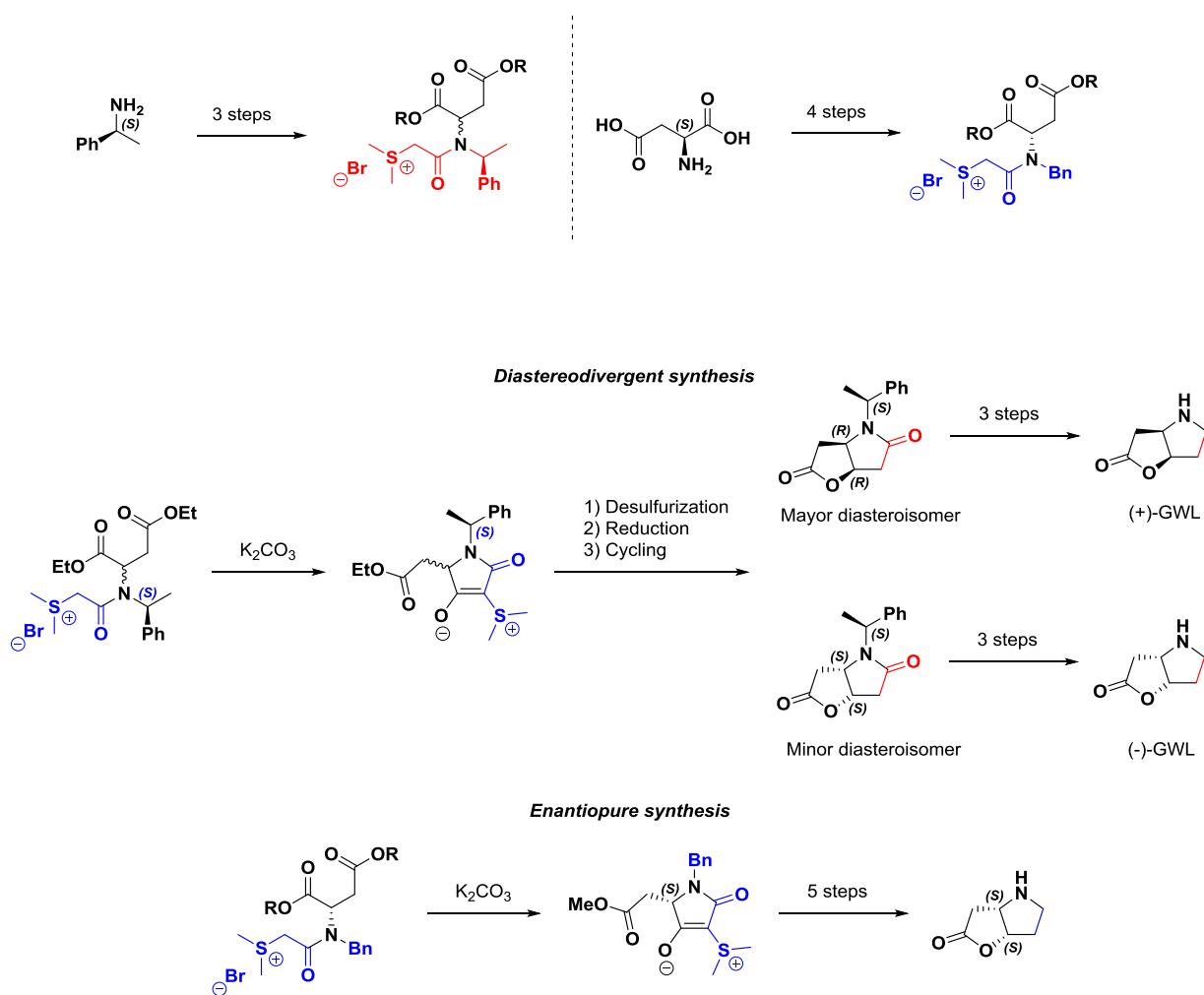
En el presente trabajo se describe la síntesis diastereodivergente y enantioespecífica de la Lactona de Geissman-Waiss (GWL) a partir de los correspondientes compuestos zwitteriónicos pirrolizidínicos, obtenidos mediante una reacción de ciclación intramolecular (*5-exo-trig*) de sales de sulfonio quirales que derivan del *L*-Asp y de la (*S*)- α -metilbencilamina. Una vez obtenidos los compuestos zwitteriónicos pirrolidínicos, las etapas posteriores consistieron en llevar a cabo la desulfuración, reducción, ciclación intramolecular y posteriormente, se efectuaron las reducciones quimioselectivas de las lactamas y después una *N*-desbencilación para acceder a los compuestos de interés (Esquema A).



Esquema A. Síntesis diastereodivergente y enantiopura de los enantiómeros de la lactona de Geissman-Waiss (GWL).

Abstract.

The present work describes the diastereodivergent and enantiospecific synthesis of Geissman-Waiss Lactone (GWL) from the corresponding pyrrolizidine zwitterionic compounds, obtained by an intramolecular cyclization reaction (5-exo-trig) of chiral sulfonium salts, they are derived from *L*-Asp and (*S*)- α -methylbenzylamine. Once the pyrrolidine zwitterionic compounds were obtained, the subsequent steps consisted of carrying out desulfurization, reduction, intramolecular cyclization, and subsequently, chemoselective reductions of lactams were carried out and then *N*-debenzylation to access the compounds of interest (Scheme A).



Scheme A. Diastereodivergent and enantiopure synthesis of Geissman-Waiss Lactone enantiomers (GWL).

INTRODUCCIÓN.

Los alcaloides son compuestos orgánicos nitrogenados que se encuentran en el reino vegetal y animal. A menudo son considerados como metabolitos secundarios de los procesos bioquímicos de las plantas, insectos y anfibios. Los alcaloides en la mayoría de los casos actúan como defensa frente a depredadores y es por eso que se acumulan en la corteza, las hojas, los frutos y para el caso de insectos y anfibios en la piel. Este tipo de compuestos son de gran utilidad para el ser humano, ya que la mayoría presentan alguna actividad farmacológica útil para el hombre. Como ejemplo de ello tenemos a la quinina, extraída del árbol de la quina y tiene propiedades antimaláricas.¹ Otro ejemplo interesante es la estricnina, que es un alcaloide de la nuez vómica y que en altas dosis produce una gran estimulación del sistema nervioso central.² También se tiene a los derivados de benzoxazinonas los cuales son utilizados como herbicidas (Figura 1).³

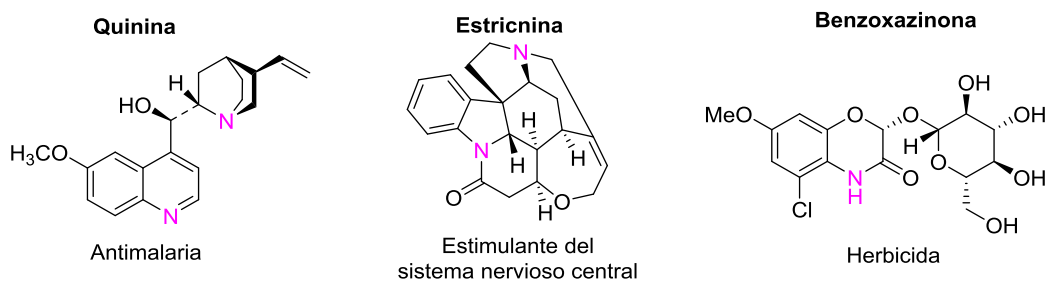


Figura 1. Alcaloides representativos que exhiben alguna actividad farmacológica.

Estos ejemplos muestran la importancia de los alcaloides. Desafortunadamente, cuando se aíslan de los seres vivos, se obtienen en pequeñas cantidades por lo que es necesario desarrollar estrategias sintéticas que permitan obtenerlos en altos rendimientos tanto químicos como estereoquímicos. En este sentido, el éxito de una síntesis radica en la obtención de intermediarios quirales versátiles que

¹ Dondorp, A.; Nosten, F.; Stepniewska, K.; Day, N.; White, N. *Lancet* **2005**, 366, 717.

² Shapovalov, A. I.; Arushanyan, É. B. *Bull. Exp. Biology and Medicine*, **1962**, 56, 1295.

³ Macias F.; Siqueira J.; Chinchilla N. J. *Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 9843.

puedan ser adecuadamente funcionalizados y así lograr la síntesis estreocontrolada del o los alcaloides que se requieran.

Para satisfacer la creciente demanda en la obtención de nuevos fármacos, los químicos orgánicos han desarrollado técnicas novedosas y explorado nuevos mecanismos de reacción, así como estrategias sintéticas para llevar a cabo transformaciones orgánicas de manera más eficiente. Basados en la práctica tradicional para combatir una variedad de enfermedades malignas e infecciosas, los productos naturales juegan un papel fundamental en la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos. A partir de su amplio repertorio, los químicos orgánicos han podido inventar, diseñar y sintetizar moléculas no naturales para predecir sus propiedades *in vivo* o *in vitro* y, posteriormente, proporcionar fármacos terapéuticos modernos de formas muy eficaces.

La necesidad de descubrir fármacos y crear moléculas de diseño *de novo* esto que quiere decir crece constantemente. Es digno de mención darse cuenta de que, en lugar de crear nuevas moléculas por millones mediante la química combinatoria, es mejor diseñar nuevas moléculas emulando los conceptos básicos de la información que muestra la naturaleza.⁴

En esta tesis se describe el desarrollo de una metodología para la síntesis asimétrica de lactonas del tipo pirrolizidínicas quirales como bloques de construcción quirales potencialmente útiles para la síntesis asimétrica de productos naturales y estructuras pirrozilidínicas. Es por ello que en el siguiente capítulo presentamos algunos antecedentes sobresalientes sobre los alcaloides pirrolizidínicos.

⁴ Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; Tapadar, S.; Mohan, B. K. *J. Chem. Sci.*, **2004**, 116, 187.

ANTECEDENTES

ALCALOIDES PIRROLIZIDINICOS

Los alcaloides pirrolizidínicos son una gran familia de compuestos que contienen la subestructura pirrolizidina, usualmente sustituida con una variedad de grupos hidroxilo y frecuentemente con una estructura bicíclica punteada en las posiciones C1 y C7. Sus derivados han sido estudiados por su uso en quimioterapia de cáncer, pero estos estudios han sido desalentadores debido a problemas de toxicidad. Cuatro isómeros de estos alcaloides que son representativos de esta familia se muestran en la siguiente figura (Figura 2).

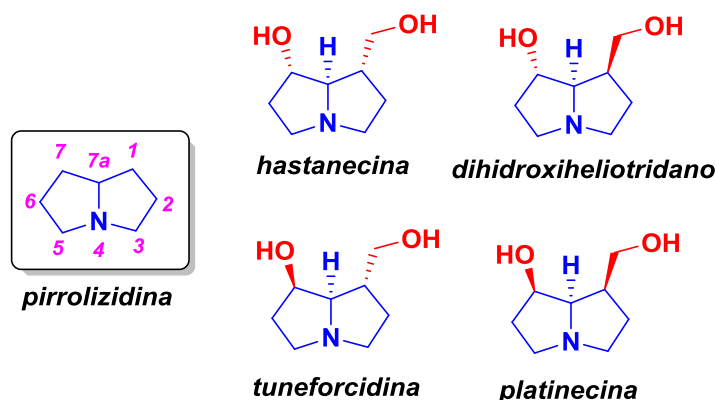


Figura 2. Alcaloides pirrolizidínicos representativos

Más de 200 alcaloides pirrolizidínicos (APs) son conocidos en la naturaleza. Se encuentran en más de 12 familias botánicas, como *Compositae*, *Orchidaceae*, *Gramineae*, *Boraginaceae* y *Leguminosae*, y también en el reino animal, en la familia de las Lepidopteras.⁵ Se estima que el número de especies de plantas que contienen APs es tan alto como 6,000, o el 3% de las plantas con flores en el mundo.⁶

⁵ Robins, D.J. Fortschr. Chem. Org. Naturst. **1982**, 41, 115.

⁶ Culvenor, C.C.J. "Toxicology in the Tropics", ed. R.L. Smith & E. Bababunmi, Taylor and Francis, London, 1980.

Los APs también se conocen como alcaloides de *Senecio* porque se detectaron por primera vez en los géneros de *Senecio* de la familia *Compositae*. Estos compuestos se producen principalmente como ésteres de aminoalcoholes y ácidos carboxílicos y, en algunos casos, incluso las bases no esterificadas se han detectado en plantas. Basados en el trabajo de Manske,⁷ las bases se denominan **necinas** y los ácidos son **ácidos nécicos**. Todas las **necinas** poseen un sistema de pirrolizidina fusionada (azabicyclo[3,3,0]octano) **1**, con átomos de oxígeno en uno o ambos anillos. Algunos alcaloides y necinas representativos se muestran en la siguiente figura (Figura 3).

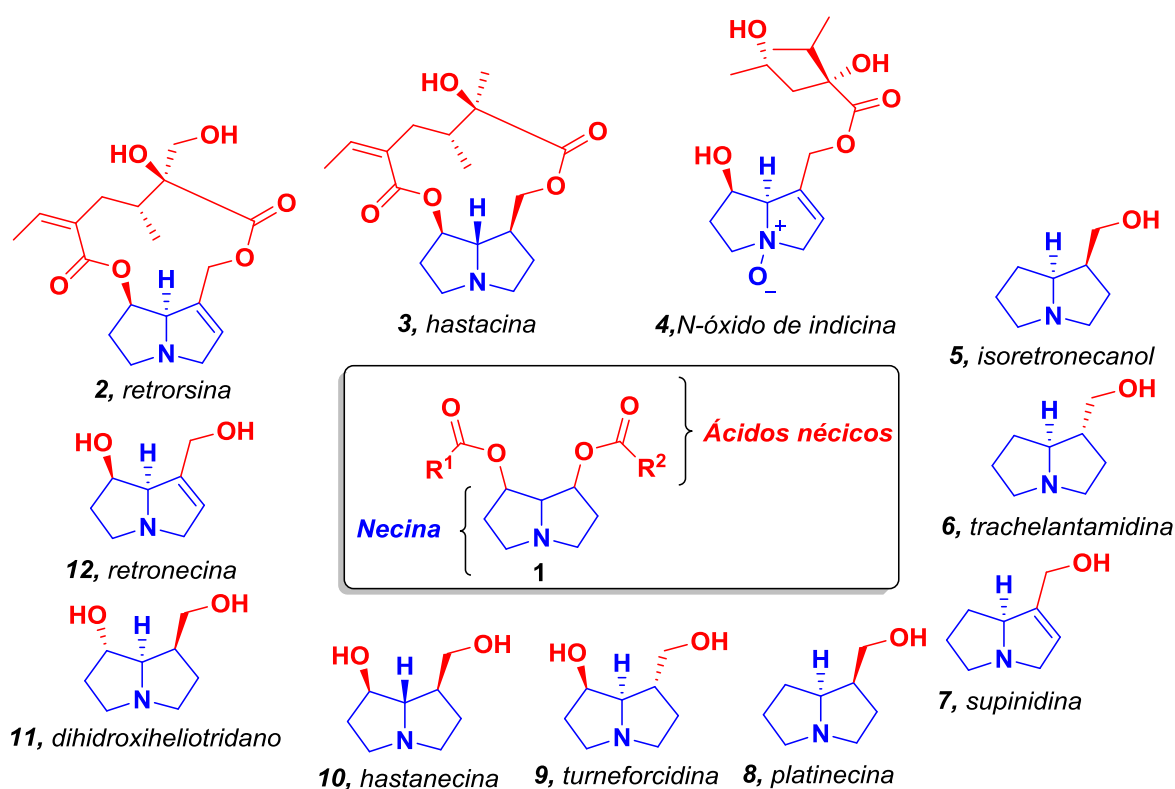


Figura 3. Estructura de necinas y ácidos nécicos; alcaloides y necinas representativos.

Estos alcaloides están dotados de un amplio espectro de actividad biológica, desde propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antivirales, inhibidora de la

⁷ Manske, R.H.F. *Chem. Abstr.* **1939**, 33, 6321.

acetilcolinesterasa, antitumorales y antiparasitarias, hasta hepatotoxicidad fuerte y carcinogenicidad.^{8,9}

Los estudios biológicos sugieren que el fragmento más importante en los ésteres de alcaloides es la base de necina, ya que se demostró que la actividad mostrada dependía de la sustitución de esta unidad estructural.^{15,10}

Debido a la variedad de propiedades biológicas mostradas por estos alcaloides, la mayoría de los esfuerzos sintéticos se han dirigido hacia la síntesis del núcleo de necina, haciendo de las bases de pirrolizidina uno de los grupos más específicos de los productos naturales. Entre ellos, los monoalcoholes más simples son los que se sintetizan con mayor frecuencia. Las necinas más activas, sin embargo, son los dioles de pirrolizidina, específicamente aquellos funcionalizados en C-1 y C-7 respectivamente.

AISLAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE DIOLES PIRROLIZIDINICOS.

Los dioles de pirrolizidina más abundantes son los sustituidos en C-1 y C-7. Miembros representativos de tres de las cuatro familias diastereoméricas de los dioles disustituidos en 1,7 se han aislado de las plantas, y los miembros de las dos familias diastereoméricas de los dioles insaturados correspondientes también están presentes en la naturaleza.

a) Dioles de pirrolizidina insaturados.

Estos compuestos se aislaron y se caracterizaron antes que los dioles saturados con la *retronecina* como la primera necina que se aisló. Watt, quien aisló la retronecina **12** por primera vez en 1909, la llamó senecifolinina.¹¹ Más tarde, en

⁸ (a) Bull, L.B.; Culvenor, C.C.J.; Dick, A.T. "The Pyrrolizidine Alkaloids", North- Holland Publishing Company, Amsterdam, 1968. (b) Atal, C.K. *J. Nat. Products* **1978**, *41*, 312. (c) Robins, D.J. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1979**, *24*, 247.

⁹ Moreira, R.; Pereira, D. M.; Valentao, P.; Andrade, P. B. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 1668

¹⁰ (a) Culvenor, C.C.J. *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 1112. (b) Schoental, R. *Nature* **1957**, *112*, 361. (c) Nishimura, Y.; Kondo, S.; Umezawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4323. (d) Kovach, J.S. *Cancer Res.* **1979**, *32*, 4540.

¹¹ Watt, H.E. *J. Chem. Soc.* **1909**, *25*, 466.

1931, Manske¹² aisló el mismo compuesto por hidrólisis de retrorsina **2** y lo llamó retronecina. Esta necina se puede encontrar en la naturaleza como una base libre, monometil éter, y también como una mono o dilactona. Su estructura fue determinada por Adams y colaboradores en 1942¹³ y dos años más tarde fue confirmada por correlaciones químicas.¹⁴ Otro diol insaturado, heliotridina **13**, se obtuvo mediante la hidrólisis de la heliotrina por Men'shikov en 1933.¹⁵ En 1950, el mismo investigador demostró que la heliotridina era un diastereoisómero de retronecina en C-7.¹⁶ Esta necina también se puede encontrar como una base libre en las plantas. Las configuraciones absolutas de heliotridina **13** y retronecina **12** se dedujeron del trabajo de Warren y von Klemperer, en 1958 (Figura 4).¹⁷

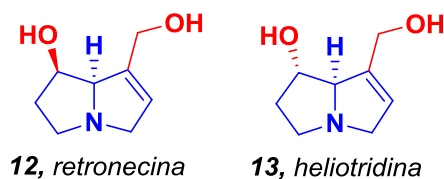


Figura 4. Retronecina y Heliotridina

b) Dioles de pirrolizidina saturados.

Los dioles de pirrolizidina saturados presentaron un problema estereoquímico intrigante durante muchos años. Las estructuras de la fácilmente disponible platinecina **8** y dihidroxiheliotridano **11** se establecieron hace unos setenta u ochenta años, pero la turneforcicina **9** y hastanecina **10** eran inaccesibles para una caracterización adecuada hasta finales de los años sesenta. Konovalova y Orekhov, en 1936, aislaron por primera vez a la platinecina **8**, el más abundante de los dioles de pirrolizidina saturados.¹⁸ Adams y Leonard en 1944 elucidaron su estructura,²¹ mientras Warren en 1955¹⁹ confirmó que tenía la relación *trans-trans* entre H7-H7a -H1 (Figura 5).

¹² Manske, R.H.F. *Chem. Abstr.* **1932**, 26, 1609

¹³ Adams, R.; Carmack, M.; Rogers, E.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 571.

¹⁴ Adams, R.; Leonard, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 257.

¹⁵ Men'shikov, G.P. *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66, 875.

¹⁶ Men'shikov, G.P.; Kurzovkov, A.D. *J. Gen. Chem.* **1949**, 12, 1702.

¹⁷ Warren, F.L.; Von Klemperer, M.E. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4574.

¹⁸ Konovalova, R.A.; Orekhov, A. *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 22, 1908.

¹⁹ Warren, F.L.; Dry, L.J.; Koekemoer, M.J. *J. Chem. Soc.* **1955**, 59.

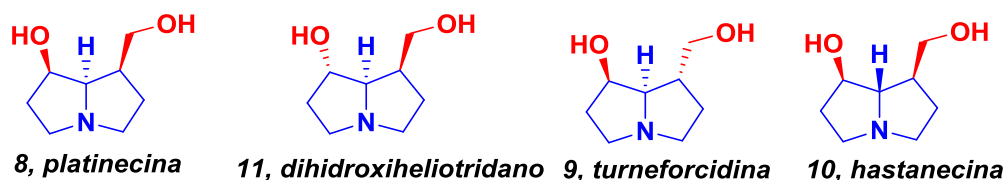


Figura 5. Dioles saturados de pirrolizidina.

En 1949, Men'shikov y Kuzovkov²⁰ informaron sobre la preparación de un diastereómero de la platinecina **8** por reducción catalítica de heliotridina **13**. Este nuevo compuesto se denominó dihidroxiheliotridano **11** debido a su relación estereoquímica con la necina heliotridano. El dihidroxiheliotridano²¹ aún no se ha encontrado en la naturaleza. La hastanecina **10** se aisló en 1945 por hidrólisis de la hastacina **3**.²²

La turneforcidina **9**, aislada por primera vez en 1952 por Men'shikov,²³ fue nuevamente aislada de la retusina por Culvenor en 1957.²⁴ Después de varios años de esfuerzo continuo, Culvenor y colaboradores²⁵ establecieron la estereoquímica de la hastanecina **10** y la turneforcidina **9**. Convirtieron el dihidroxiheliotridano **11** de configuración absoluta conocida en el enantiómero de la hastanecina **10**, estableciendo así su configuración relativa y absoluta. La configuración absoluta de turneforcidina **9** fue determinada por Aasen y Culvenor²⁶ después de su preparación a partir del enantiómero de hastanecina **10**. Una vez que Warren y von Klemperer²⁴ lograron la determinación inicial de la configuración absoluta de heliotridano por degradación a (+)-S-3-metilheptano, las configuraciones absolutas de la mayoría de los dioles de pirrolizidina también se hicieron deducibles de sus interrelaciones conocidas con heliotridano.

²⁰ Men'shikov, G.P.; Kuzovkov, A.D. *Zhur. obshchei. Khim.* **1949**, *12*, 1702.

²¹ Adams, R.; Van Duuren, B.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6379.

²² Konovalov, V.S.; Men'shikov, G.P. *Zhur. obshchei. Khim.* **1945**, *15*, 328.

²³ Men'shikov, G.P.; Denisova, S.O.; Massagetov, P.S. *Zhur. obshchei, Khim.* **1952**, *22*, 1465.

²⁴ Culvenor, C.C.J. *Aust. J. Chem.* **1957**, *10*, 464.

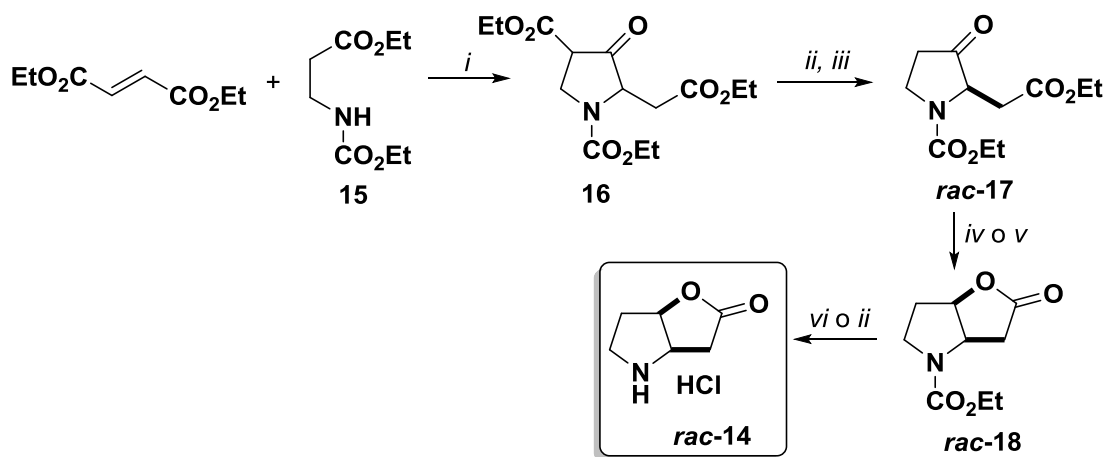
²⁵ Aasen, A.J.; Culvenor, C.C.J.; Smith, L.W. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4137.

²⁶ Aasen, A.J.; Culvenor, C.C.J. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 2657.

Vale la pena mencionar que los dioles pirrolizidínicos insaturados son los más abundantes y más activos dioles pirrolizidínicos, entre ellos la retronecina **12**, constituye el ejemplo representativo de esta familia. Un intermediario clave para la síntesis de este tipo de alcaloides pirrolizidínicos, entre ellos la retronecina, es la denominada Lactona de Geissman-Waiss (6-aza-2-oxabicyclo[3.3.0]cotan-2-ona), por lo que a continuación se hará mención acerca de su síntesis.

Síntesis de la Lactona de Geissman-Waiss (GWL).

La base de necina más común, la retronecina **12**, ha recibido la mayor atención de los químicos sintéticos. En consecuencia, existen alrededor de 30 rutas sintéticas para la obtención de **12**. La primera síntesis total de la retronecina fue reportada por Geissman y Waiss en 1962.²⁷ El intermediario crucial en esta síntesis fue la denominada lactona de Geissman-Waiss **14** (GWL, por sus siglas en inglés), la cual obtuvieron en seis etapas de reacción con un rendimiento global del 22% a partir del éster de β-alanina *N*-protegido **15**. Así, el tratamiento de **15** con fumarato de dietilo y sodio en benceno generó la pirrolidona **16**. Tras una secuencia de reacciones que implicaron la hidrólisis, descarboxilación y la reesterificación, obtuvieron la cetona **17**. El grupo cetónico fue reducido con NaBH₄ o mediante hidrogenación catalítica para acceder al hidroxiéster que a su vez transformaron en la lactona **18**. La desprotección del grupo amino y la relactonización dio lugar a la obtención del clorhidrato **14** como un racemato (Esquema 1).

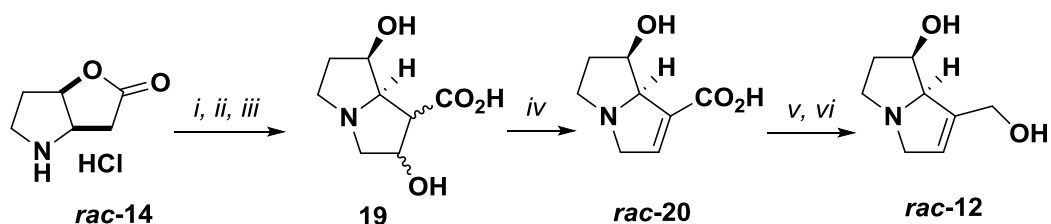


Esquema 1. i) Na; ii) HCl; iii) EtOH, HCl; iv) H₂/Pt o v) NaBH₄; vi) Ba(OH)₂

La lactona **14** fue empleada en la síntesis de la retronecina. Primero llevaron a cabo la *N*-alquilación de **14** con bromoacetato de etilo. El intermediario resultante, luego fue ciclado en presencia de etóxido de potasio en benceno a reflujo, seguida de una hidrogenación catalítica sobre óxido de platino para generar **19**. La

²⁷ Geissman, T.A.; Waiss, A.C. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 139.

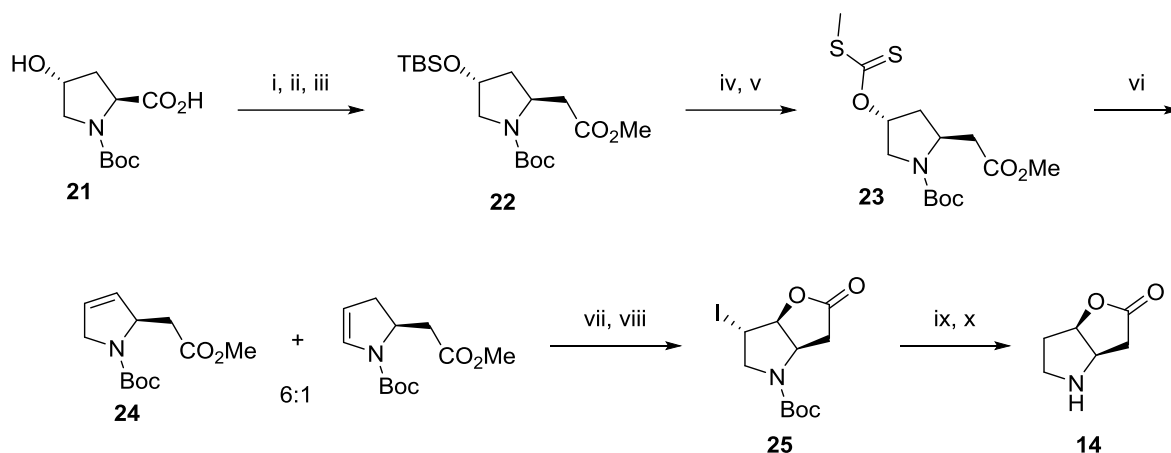
insaturación del anillo **B** se generó calentando a reflujo **19** con hidróxido de bario acuoso, y el ácido carboxílico resultante se esterificó y luego se redujo para dar lugar a la retronecina **12** como racemato en un rendimiento global del 5% a partir de la lactona **14** (Esquema 2).



Esquema 2. i) Bromoacetato de etilo; ii) KOEt, PhH, reflujo; iii) H₂, PtO₂; iv) Ba(OH)₂; v) EtOH, HCl; vi) LiAlH₄.

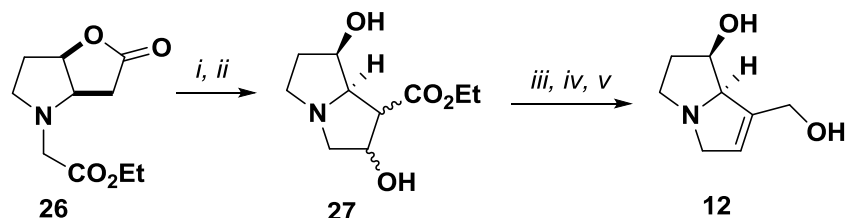
La primera síntesis formal enantioselectiva de la retronecina **12** fue reportada por Rueger y Benn²⁸ en 1982. La *N*-Boc-4-hidroxi-*L*-prolina **21** fue sililada y a continuación se homologó utilizando el reordenamiento de Wolff para generar así el éster **22**. El alcohol protegido de **22**, se convirtió al xantato **23** y se pirolizó para dar lugar a la mezcla de olefinas isoméricas separables en una relación 6:1 **24**. Posteriormente, el isómero mayoritario se sometió a una reacción de saponificación y yodolactonización para acceder a la yodolactona **25**. Una reacción de eliminación reductiva de yodo con hidruro de tri-*n*-butilestaño y la desprotección del grupo amino por hidrogenólisis dieron lugar a la lactona de Geissman-Waiss **14** como su respectivo clorhidrato (Esquema 3). No se reportaron los rendimientos químicos respectivos para esta ruta sintética. Dado que la lactona **25** es un conocido precursor de la retronecina **12**, su preparación constituyó la síntesis formal de este alcaloide. Rueger demostró que estas bases de necina podrían derivarse en la lactona de Geissman-Waiss como un versátil bloque de construcción en síntesis orgánica.

²⁸ Ruegger, H.; Benn, M. *Heterocycles*, **1982**, 19, 23.



Esquema 3. i) $TBSCl$; ii) $ClCO_2^iBu$, NEt_3 ; después CH_2N_2 ; iii) $MeOH$, Ag_2O ; iv) $TBAF$; v) CS_2 , $NaOH$, MeI ; vi) calentamiento; vii) Na_2CO_3 viii) I_2 , $NaHCO_3$; ix) $nBuSnH$; x) H_2 , Pd/C .

En la síntesis del alcaloide integerrimina Narasaka y colaboradores^{29,30} prepararon la lactona **26** de acuerdo con la síntesis desarrollada por Geissman-Waiss. Este compuesto se sometió a una condensación de Dieckmann y posterior reducción con borohidruro de sodio para obtener el diol **27**. Dicho diol fue diacilado y transformado a un éster insaturado empleando *tert*-butóxido de potasio, posteriormente, fue reducido con un exceso de DIBAL-H para acceder a la (\pm) retronecina **12** en aproximadamente un 15% de rendimiento global a partir de **26** (Esquema 4). Este hallazgo representó una mejora considerable en comparación con el rendimiento del 5% obtenido para la misma transformación en el reporte original hecho por Geissman-Waiss.

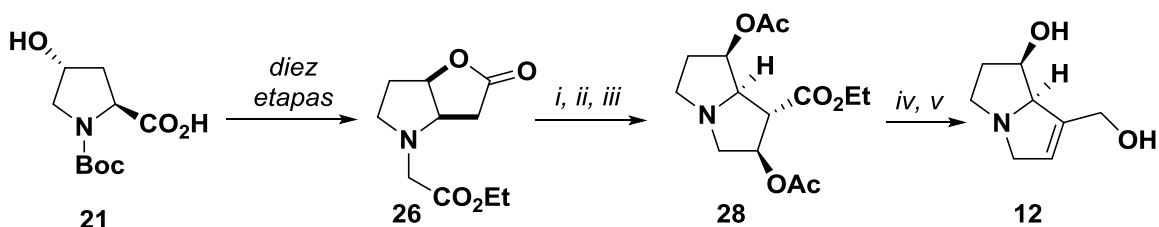


Esquema 4. i) $NaOEt$; ii) $NaBH_4$; iii) Ac_2O , Py ; iv) KO^tBu ; v) $DIBAL-H$

²⁹ Narasaka, K.; Sakakura, T.; Uchimaru, T.; Morimoto, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1982**, 455.

³⁰ rasaka, K.; Sakakura, T.; Uchimaru, T.; Vuong, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2954.

La primera síntesis total enantioselectiva de la retronecina **12** se reportó en 1983.³¹ La lactona **26** se sintetizó en diez etapas de reacción a partir del derivado de hidroxiprolina **21**. Posteriormente, a través de una reacción de Dieckmann a temperatura ambiente, seguida de una hidrogenación catalítica y una diacilación accedieron al compuesto **28** como un único isómero. La síntesis se completó mediante la reacción de eliminación promovida con hidruro de sodio, seguida de la hidrólisis del acetato restante y la reducción del éster con hidruro de litio y aluminio para generar la (+)-retronecina en un 49% de rendimiento a partir de **26** (Esquema 5).



Esquema 5. i) KOEt, ta; ii) H₂, PtO₂; iii) Ac₂O, Py; iv) NaH, THF; v) LiAlH₄

ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LA SÍNTESIS DE (-)-GWL.

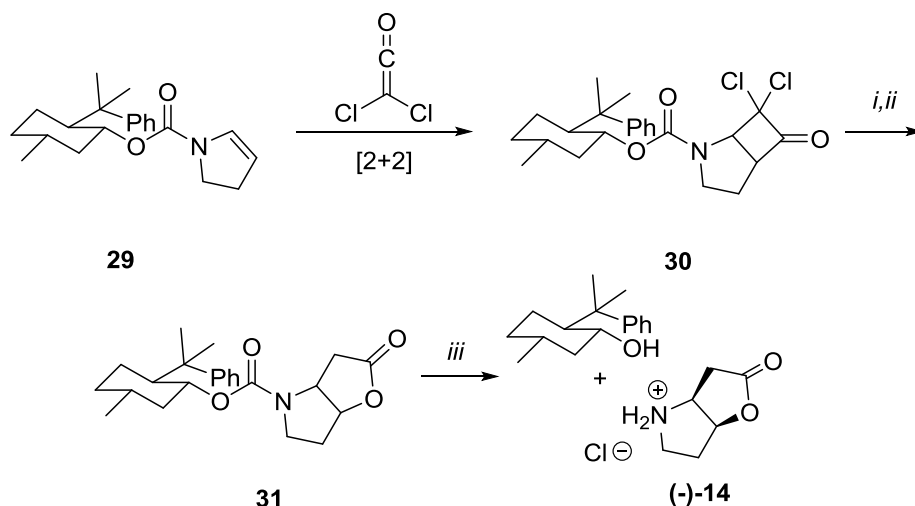
Como se mencionó anteriormente, la síntesis racémica de la GWL fue reportada por primera vez en 1962 por Geissman y Waiss, y empleó este racemato en la síntesis total de la retronecina **12**. Consecuentemente, el desarrollo de nuevos métodos para la síntesis de la GWL ha recibido gran atención por parte de los químicos orgánicos sintéticos.

En 1999, Miranda y colaboradores reportaron la síntesis de los dos enantiómeros de la GWL **14**, a través de una reacción de cicloadición [2+2] empleando *N*-carbamatos quirales.³² El *N*-carbamato quiral **29** fue tratado con dicloroceteno y trietilamina para generar la ciclobutanona aza-bicíclica **30** en un rendimiento

³¹ Ruegger, H.; Benn, M. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1331.

³² Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 7735

químico del 79% *vía* una reacción de cicloadición [2+2]. Posteriormente, se efectuó una reacción de dechloración del compuesto **30** empleando una amalgama de Zn-Cu en metanol y la expansión del anillo de 4 miembros a través de una oxidación de Bayer-Villager generando al compuesto **31** en un rendimiento del 39%; posteriormente, una reacción de hidrólisis del compuesto **31** dio lugar a la obtención de (-)-**14** en un rendimiento del 71% (Esquema 6).

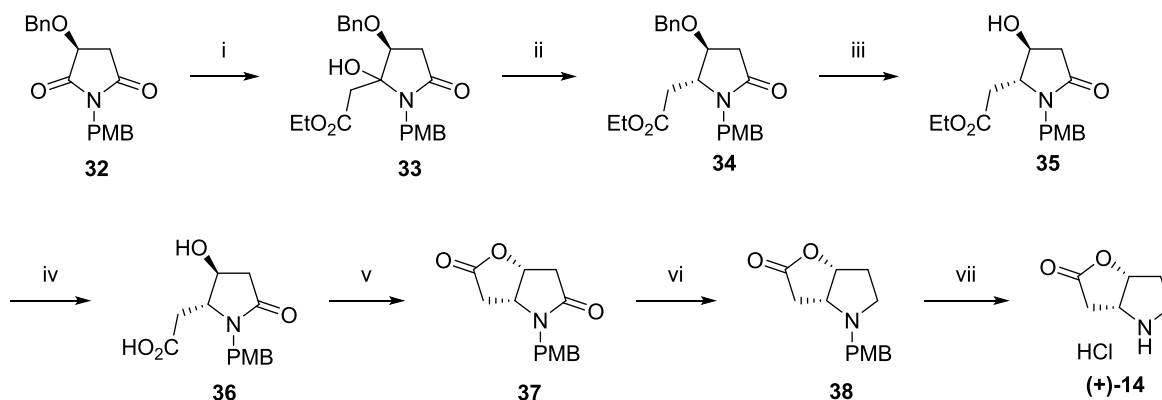


Esquema 6. i) Zn-Cu, MeOH, NH₄Cl; ii) mCPBA, NaHCO₃; iii) HCl 6M, reflujo.

Huang y colaboradores desarrollaron una estrategia sintética para la obtención de la (+)-GWL a partir de la (S)-malimida **32**.³³ La alquilación reductiva selectiva de la (S)-malimida por un organolitio en acetato de etilo, generó **33** en una alta regioselectividad sobre C-2. Posteriormente, se trató el compuesto **33** con trifluoroboro eterado y trietilsilano para obtener la lactama **34**. La O-desbencilación subsiguiente de **34** se logró bajo condiciones de hidrogenación catalítica generando la hidroxilactama **35**. La saponificación sucesiva generó **36** y la reacción intramolecular de Mitsunobu (PPh₃, DEAD, DCM) condujo a la obtención de **37**. Luego, la reducción quimioselectiva de **37** se logró mediante el tratamiento con borano sulfuro de dimetilo en THF, produciendo la *cis*-pirrolidin lactona **38** en un rendimiento del 58%. La (+)-GWL se obtuvo tras una reacción de *N*-

³³ Du, J. X.; Huang, H. Y.; Huang, P. Q. *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, 15, 3461.

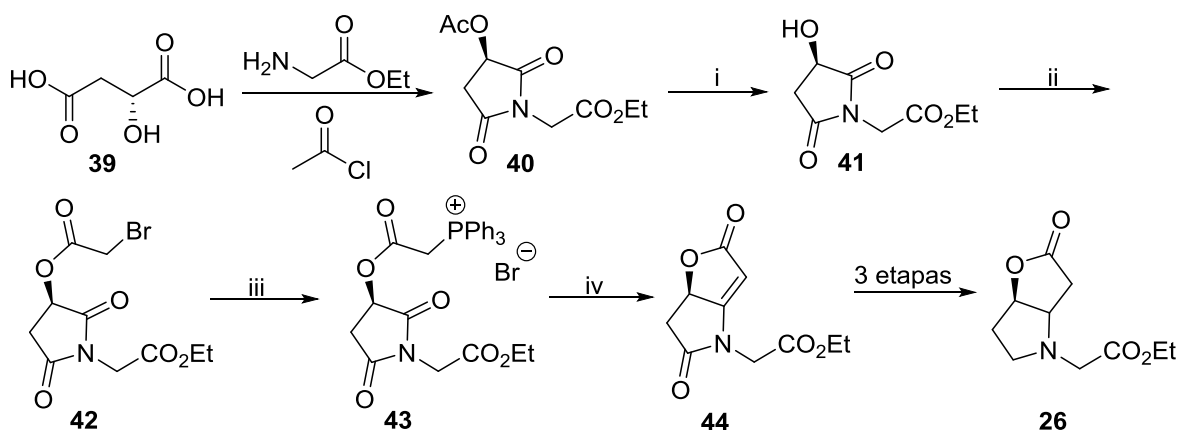
desbencilación con Pd/C bajo condiciones de hidrogenación catalítica (Esquema 7).



Esquema 7. i) LHMDS, AcOEt; ii) Et_3SiH , $BF_3 \cdot OEt_2$; iii) H_2 , Pd/C; iv) LiOH, H_2O ; v) PPh_3 , DEAD; vi) BDMS; H_2 , Pd/C.

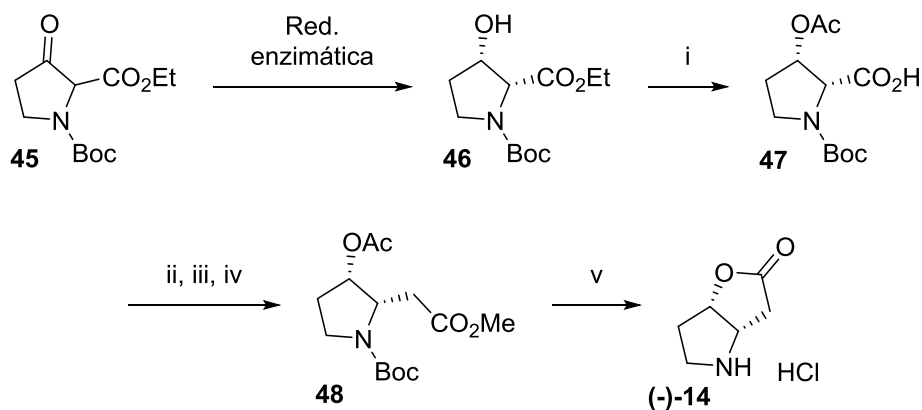
Niwa y colaboradores realizaron la síntesis de la (-)-*N*-(etoxicarbonil)metil GWL **26** a partir del ácido (*R*)-(+)-málico **39**.³⁴ El tratamiento del ácido málico con cloruro de acetilo y el éster etílico de la glicina generó la imida **40**, se continuó con su hidrólisis para acceder a la hidroxí-imida **41**. La bromoacetilación de **41** condujo a la obtención de la bromoacetoxi imida **42**. La reacción de **42** con trietilfosfina en acetonitrilo proporcionó la sal de fosonio **43**, la cual fue tratada con trietilamina para dar la lactona **44**. La hidrogenación catalítica de **44** dio lugar a la lacto lactama **26**, que mediante la reducción del grupo lactama empleando el reactivo de Lawesson generó la correspondiente tiolactama, la cual posteriormente se redujo con tetrafluoroborato de trietiloxonio y cianoborohidruro de sodio para dar el producto deseado (Esquema 8).

³⁴ Niwa, H.; Okamoto, O.; Moyachi, Y.; Uosaki, Y.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2941.



Esquema 8. i) Hidrólisis; ii) BrCOCH_2Br ; iii) PPh_3 ; iv) NEt_3 .

Cooper y colaboradores reportaron que la (-)-GWL **14** podría derivarse de la cetoprolina **45**. De acuerdo con su trabajo el tratamiento de **45** con levadura (levadura de pan seca, sacarosa, agua, 30 °C, 24 h) produjo el producto de reducción, la hidroxiprolina **46** en un 75% de rendimiento y en un solo estereoisómero.³⁵ La acetilación de **46**, seguida de una reacción de homologación de Arndt-Eistert dio lugar al éster **48**, el cual se hidrolizó en medio básico y se trató posteriormente en medio ácido para acceder a la (-)-GWL **14** (Esquema 9).



Esquema 9. i) KOH , MeOH , H_2O ; Ac_2O , Py ; ii) cloruro de oxalilo, DMF , Py ; iii) diazometano; iv) PhCO_2Ag , NEt_3 , MeOH ; v) K_2CO_3 , MeOH , H_2O ; HCl , AcOEt

De acuerdo con estos antecedentes se concluye que las metodologías para la síntesis de GWL hasta ahora reportadas tienen el inconveniente de requerir

³⁵ Cooper, J.; Gallagher, P. T.; Knight, D. W. *Chemical Communications* **1988**, 8, 509.

estrategias complicadas que implican la protección y desprotección de grupos funcionales, lo que resulta en un incremento en el número de etapas de reacción y repercute en la disminución del rendimiento global del proceso.

Por otra parte, en esta tesis se describe las síntesis de la lactona de GWL, empleando como intermediario clave a un compuesto heterocíclico zwitteriónico, a continuación, se presentan las referencias bibliográficas más sobresalientes para la obtención de compuestos zwitteriónicos, así como su utilidad en síntesis.

Síntesis y reactividad de compuestos zwitteriónicos.

Un zwitterión es un compuesto eléctricamente neutro ya que posee una carga eléctrica formal positiva y una carga negativa sobre átomos no adyacentes dentro de la misma molécula.³⁶ A veces se hace referencia a ellos como sales internas o iones dipolares.

El ejemplo más común de un zwitterion son los aminoácidos. Estos compuestos contienen un grupo amino (básico) y un ácido carboxílico (ácido), presentan propiedades de compuestos iónicos, llamados también *anfolitos*. El grupo amino es una base suficientemente fuerte como para extraer el hidrógeno del grupo ácido en una reacción del tipo ácido-base dando lugar al correspondiente zwitterión (Figura 5).

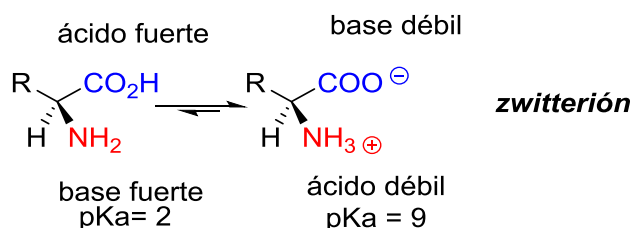


Figura 5. Propiedades ácido-base de los aminoácidos.

³⁶ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2a ed. "Gold Book" pág 1375.

Otros ejemplos de zwitteriones son los alcaloides que contienen un grupo carboxílico como: ácido lisérgico, psilocibina y también las betaínas, detergentes como el CHAPSO, así como los fármacos fexofenadina y cefepime (Figura 6).

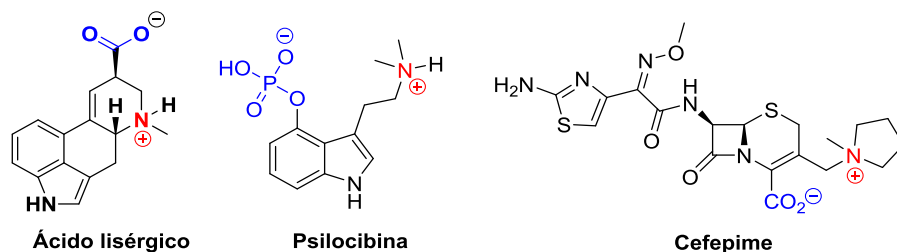
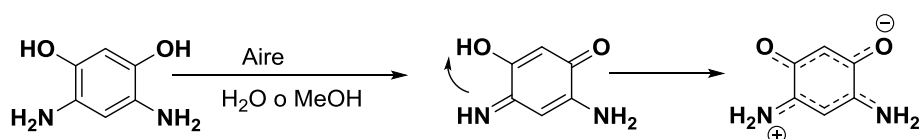


Figura 6. Estructuras de compuestos zwitteriónicos representativos.

También se encuentran los zwitteriones quinonoides, que son un tipo especial de zwitterión cuya unidad estructural es la quinona. El 1,3-dihidroxi-4,6-diaminobenceno es fácilmente oxidado por el aire en agua o metanol hacia el sistema quinonoide. Este compuesto es más estable y existe como un zwitterión después de la transferencia de un hidrógeno (Esquema 10).³⁷



Esquema 10. Síntesis de zwitteriones quinonoides.

Como se mencionó anteriormente, debido a que estos compuestos poseen una carga positiva y una negativa, pueden actuar como bases o como ácidos, por ello han sido utilizados como organocatalizadores en diversos tipos de reacciones. Además, como los sistemas biológicos normalmente interactúan con compuestos polares, a través de puentes de hidrógeno, etc., también han sido sujetos de estudios en cuanto a su actividad biológica (Figura 7).

³⁷ Qing-Zheng Yang; Olivier Siri and Pierre Braunstein *Chem. Commun.* **2005**, 21, 2660.

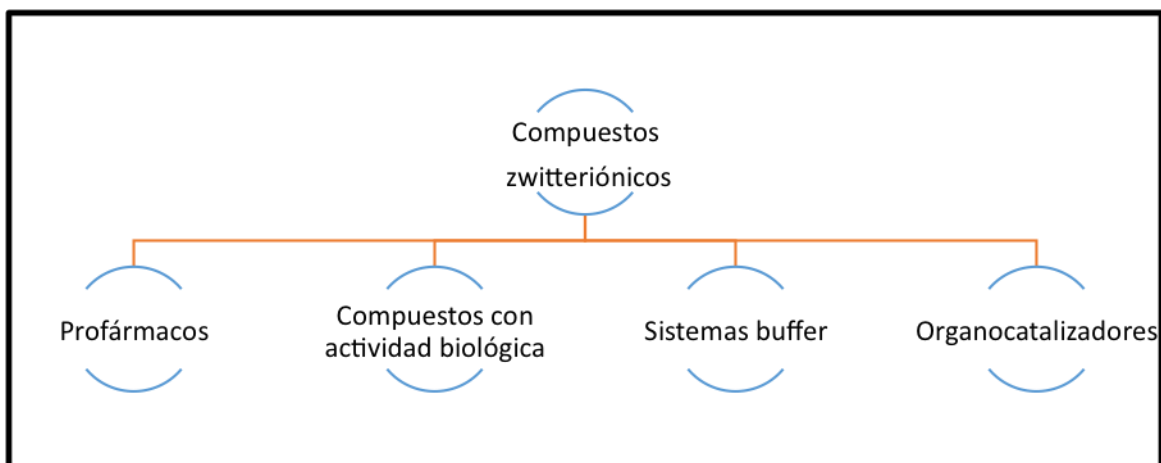
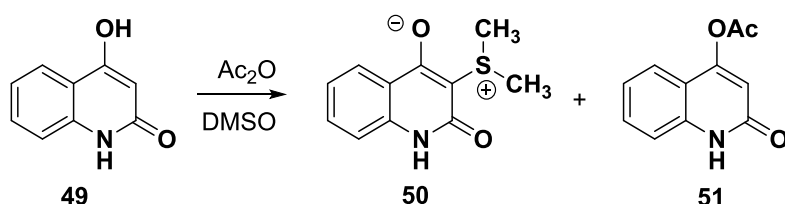


Figura 7. Utilidad de los compuestos zwitteriónicos.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS.

Kappe y colaboradores en 1983 reportaron la síntesis de un compuesto zwitteriónico **50** derivado de la quinolin-2-ona, utilizando como materia prima la 4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona **49**. El tratamiento de este compuesto con DMSO y Ac₂O como disolvente generó el compuesto zwitteriónico **50** más el compuesto *O*-acetilado **51** en un rendimiento del 40% (Esquema 11).³⁸

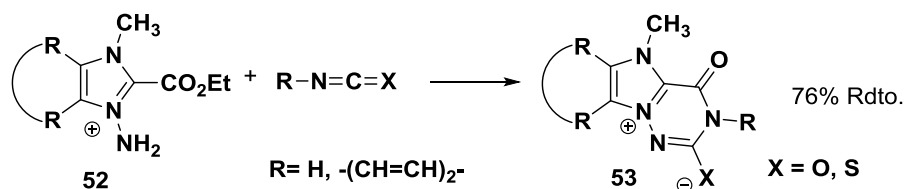


Esquema 11. Síntesis del zwitterion derivado de la 4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona.

Alvarez-Builla y colaboradores reportaron en el año de 2001 la síntesis del zwitterión *Z*-alcoxicarbonilazoilo *N*-amiduro **53**, al hacer reaccionar el 1-amino-2-etoxicarbonil-3-metil-3*H*-imidazol-1-ilo **52** con diversos isocianatos formando el

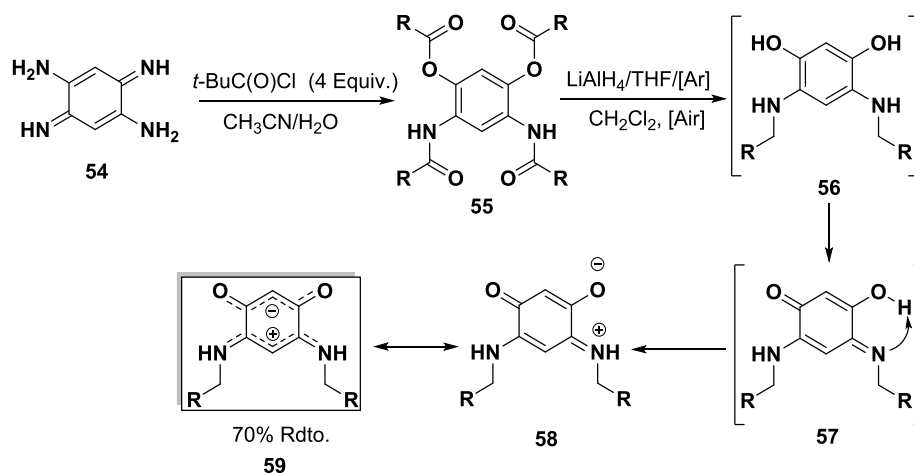
³⁸ Kappe, T.; Korduly, G.; Pongratz, E. *Monatshefte für Chemie*. **1983**, 114, 303.

correspondiente compuesto zwitteriónico a través de una reacción de ciclocondensación [4+2] (Esquema 12).³⁹



Esquema 12. Síntesis de zwitteriones mediante reacción de ciclocondensación [4+2].

En el año 2002 Siri y colaboradores reportaron la síntesis del compuesto zwitteriónico quinonoide **59**, es la primera molécula zwitteriónica cuya estructura contiene 12 electrones π . La formación de este compuesto se llevó a cabo al hacer reaccionar el 3,6-diimino-ciclohexa-1,4-dieno-1,4-diamina **54** con el cloruro de 2,2-dimetilpropionilo en una mezcla de acetonitrilo:agua, formando el correspondiente amido éster **55**, el cual posteriormente fue tratado con hidruro de litio y aluminio permitiendo la formación del intermediario reducido **56**, que pudo ser rápidamente oxidado por el aire para dar el compuesto zwitteriónico **59** en un rendimiento del 70 (Esquema 13).⁴⁰

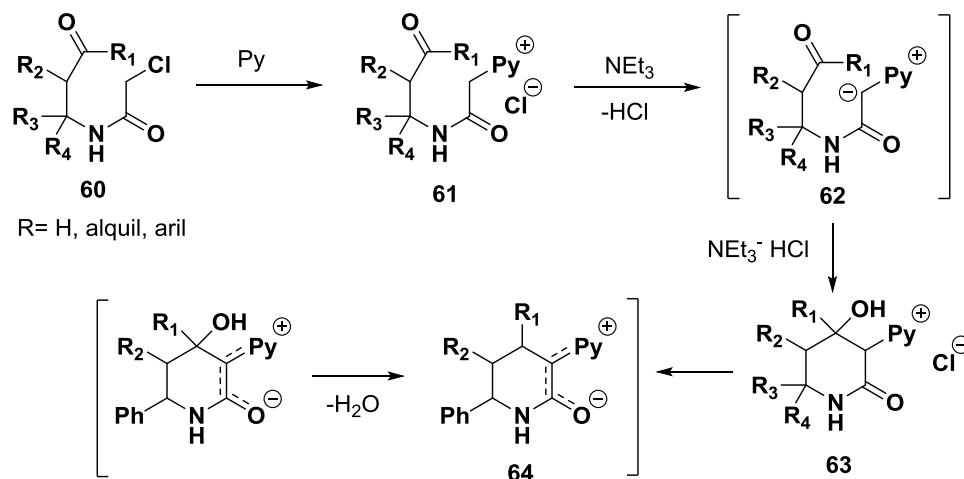


Esquema 13. Síntesis de compuestos zwitteriónicos del tipo quinonoide.

³⁹ Valenciano J.; Alvarez-Builla J.; Sanchez Pavon E.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8528.

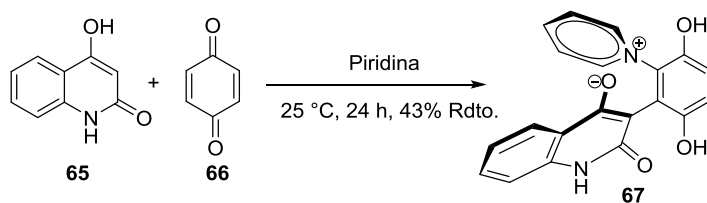
⁴⁰ Olivier Siri and Pierre Braunstein. *Chem. Commun.* **2002**, *3*, 208.

En 2003, Fisyuk y colaboradores reportaron la síntesis de sales de piridinio zwitterionicas **64**. Dependiendo de la naturaleza del sustituyente en el fragmento 3-oxoalquil, ocurre la ciclación en medio básico para generar cloruros de 1-(4-hidroxi-2-oxo-3-piperidil)piridinio **63** o bajo una extensa conversión con la formación de piridin-2-onas del tipo **64** (Esquema 14).⁴¹



Esquema 14. Síntesis de sales de piridonio.

Zhang y colaboradores, en 2008 reportaron la síntesis del derivado zwitteriónico **67** al hacer reaccionar la 4-hidroxi-2(1*H*)-quinolinona **65** con la *p*-benzoquinona **66** y piridina. Esta mezcla fue disuelta en una mezcla de acetona:agua 1:1 generando **67** en un rendimiento del 43% (Esquema 15).⁴²

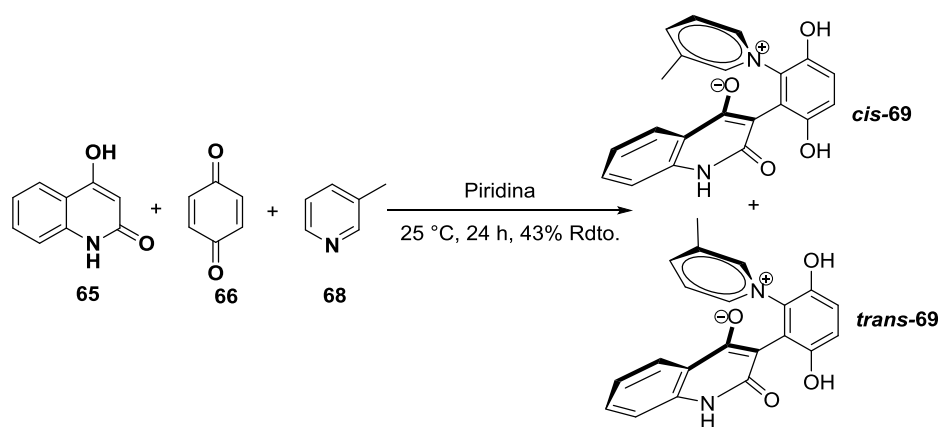


Esquema 15. Síntesis de compuestos zwitteriónicos derivados de la *p*-benzoquinona.

⁴¹ Fisyuk, A. S.; Poendaev, N. V.; Bundel, Yu G., *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **1998**, 1682.

⁴² Zhang, S. L.; Huang, Z. H.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C.; Gu, L. Q.; *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 4403.

En 2009 Zhang y colaboradores reportaron, como una extensión de su trabajo, la síntesis de nuevos compuestos zwitteriónicos cuando hicieron reaccionar la 4-hidroxicoumarina **65**, *p*-benzoquinona **66** y 3-metilpiridina **68**. Obtuvieron la mezcla zwitteriónica **69** en un rendimiento del 43% en una relación *cis:trans* 1.3:1 (Esquema 16).⁴³

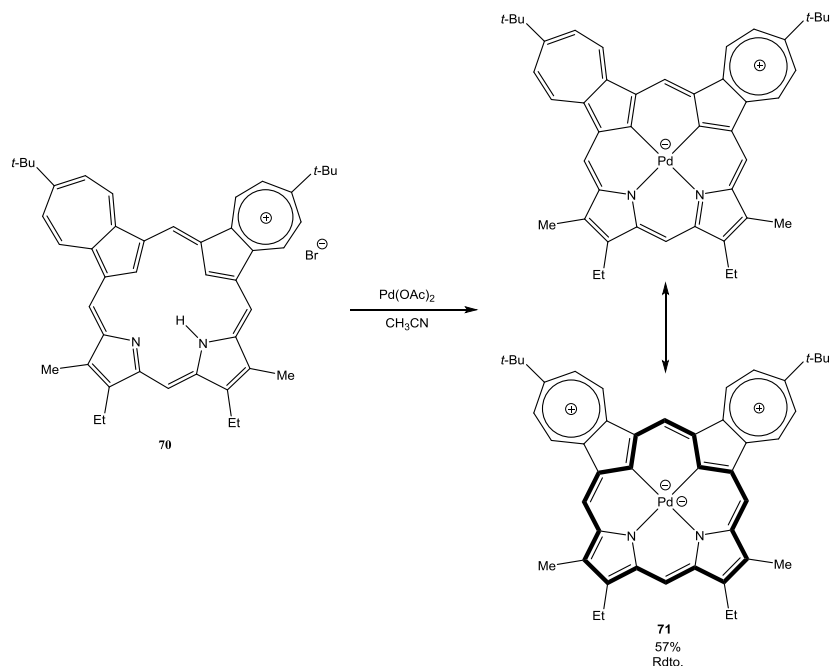


Esquema 16. Síntesis de compuestos zwitteriónicos derivados de la *p*-benzoquinona.

En el año 2009, Lash y colaboradores publicaron la síntesis de un complejo zwitteriónico **71** de paladio (II) en un rendimiento del 57% POR TRATAMIENTO DE la diazuliforirina aromática **70** con Pd(OAc)₂ en CH₃CN y HBr como catalizador. Esta especie existe como una sustancia mesoiónica con el catión paladio (II) (Esquema 17).⁴⁴

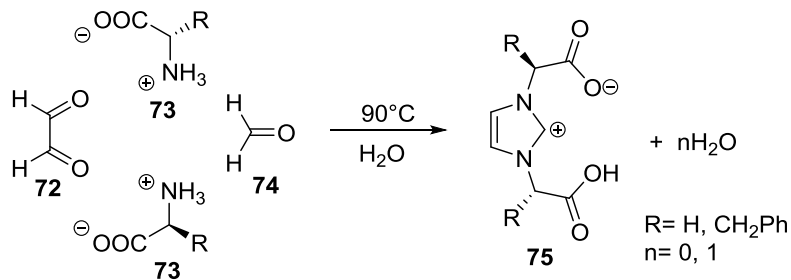
⁴³ Zhang, S. L.; Huang, Z. S.; Gu, L. Q. *Molecules*. **2009**, *14*, 1546.

⁴⁴ Lash D. T.; Ferrence G. M.; Zhang Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 101.



Esquema 17. Complejo mesoiónico de paladio.

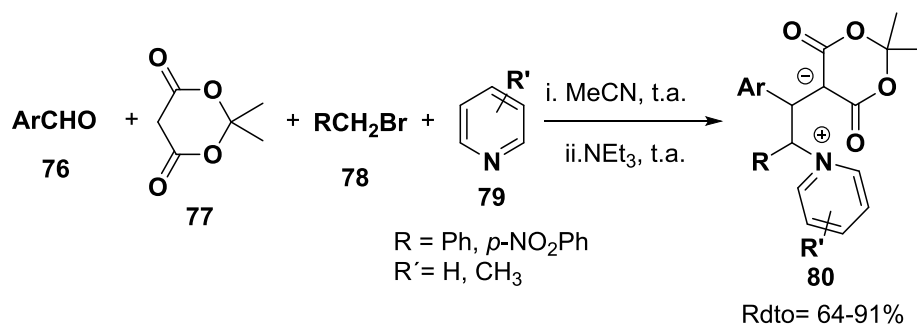
En 2010 Kühl reportó la síntesis de compuestos zwitteriónicos quirales del tipo imidazolio **75** a partir de *L*-aminoácidos **73** como la fenilalanina, alanina y glicina, **al condensar** dos equivalentes del correspondiente aminoácido con glicoxal **72** y *p*-formaldehído **74** en agua a 90 °C. El correspondiente zwitterión **75** se obtuvo en rendimientos que van del 45% al 73% (Esquema 18).⁴⁵



Esquema 18. Síntesis de zwitteriones quirales del tipo imidazolio.

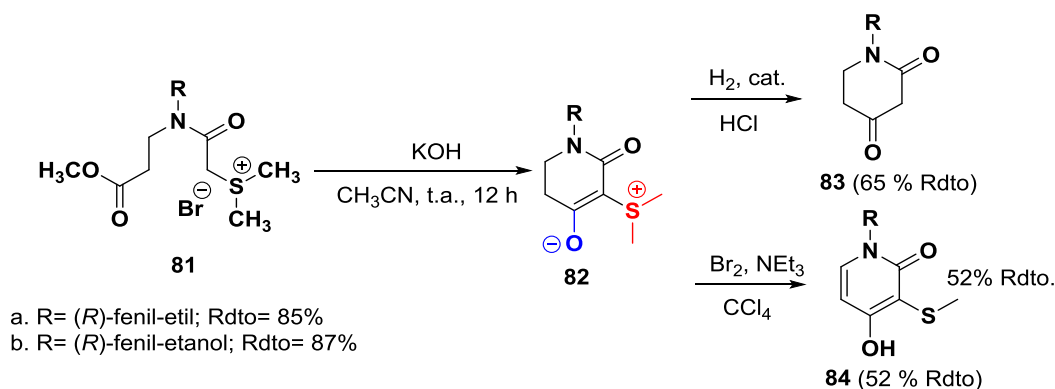
⁴⁵ Kühl, O.; Palm, G. *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, *21*, 393.

En el año 2010 Wang y colaboradores reportaron la obtención de los compuestos zwitteriónicos **80** en rendimientos del 64-71%, obtenidos a través de una reacción que involucra a 4 componentes: piridinas **79**, aldehídos aromáticos **76**, ácido de Meldrum **77** y derivados de bromuro de bencilo **78** en acetonitrilo (Esquema 19).⁴⁶



Esquema 19. Síntesis de zwitteriones de piridinio-ácido de Meldrum.

Es importante mencionar que nuestro grupo de investigación también ha reportado la síntesis de compuestos zwitteriónicos, específicamente zwitteriones cíclicos del tipo piperidin-2-ona quirales **82** vía una reacción de tipo Dieckman de iluros de azufre estabilizado **81**. También se demostró que a partir de estos compuestos es posible acceder a piperidin-2,4-dionas **83** y piperidin-2-onas **84** dependiendo de las condiciones de reacción (Esquema 20).⁴⁷

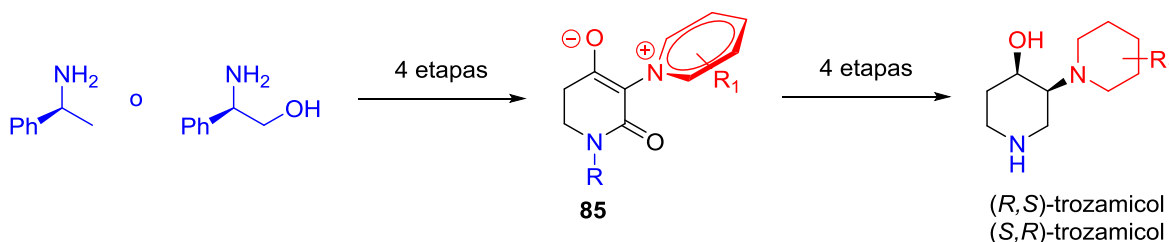


Esquema 20. Síntesis de zwitteriones cíclicos del tipo piperidin-2-ona.

⁴⁶ Wang A.; Hui Li; Hou H.; Chao-Guo Yan.; *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 260.

⁴⁷ Palillero, A.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Castro, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4208.

Como una extensión de esta estrategia, en 2016⁴⁸ nuestro grupo de investigación reportó la obtención de una serie de nuevos compuestos zwitteriónicos piperidínicos enantiopuros del tipo biperidinio-4-olatos **85** en cuatro etapas de reacción partiendo de la amina quiral primaria correspondiente. Con estos intermediarios, se desarrolló una metodología conveniente para la síntesis de *cis*-3-piperidinil-4-hidroxipiperidinas. Específicamente, la utilidad de este intermedio de tipo zwitteriónico quiral ha sido demostrada por la síntesis de (*R*, *S*)- y (*S*, *R*)-trozamicol (Esquema 21).

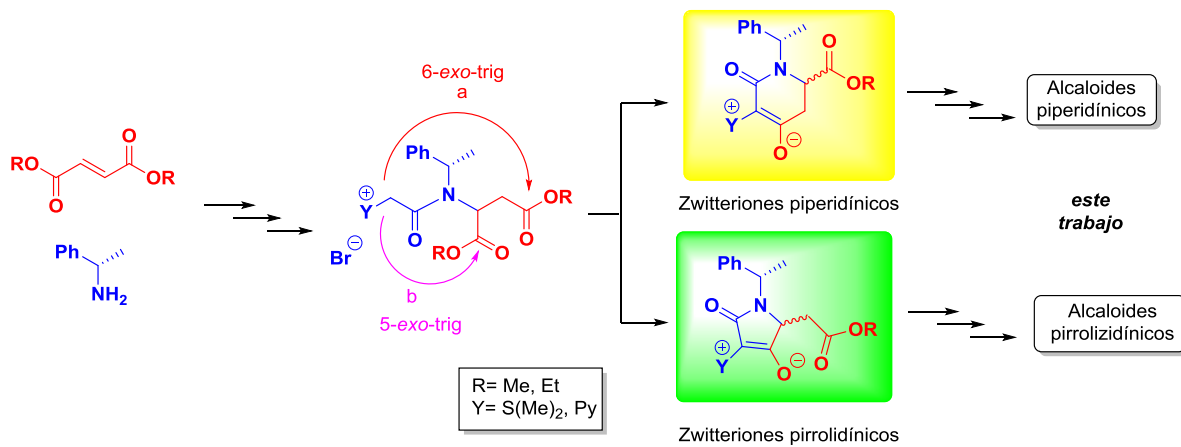
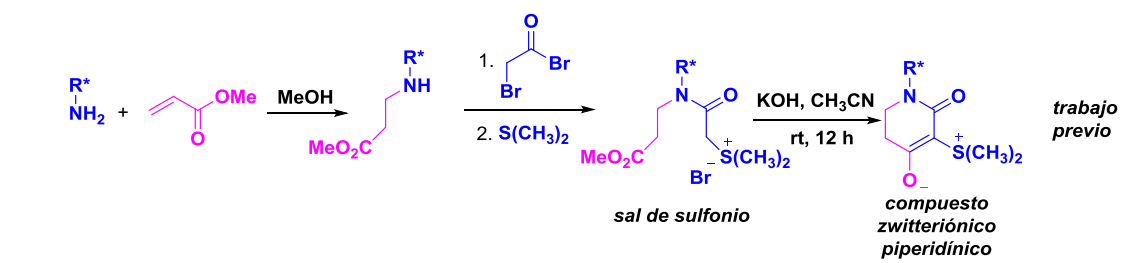


Esquema 21. Síntesis de compuestos zwitteriónicos piperidínicos y su aplicación en la síntesis de los enantiómeros (*R,S*) y (*S,R*) del trozamicol.

Como se ha mostrado, los compuestos zwitteriónicos son una clase de compuestos cuya utilidad sintética ha sido poco explorada y debido a su riqueza estructural pueden ser excelentes bloques de construcción para la obtención de moléculas más complejas.

De acuerdo a la estrategia sintética desarrollada por nuestro grupo de trabajo, una de las etapas clave para la síntesis de los compuestos piperidínicos zwitteriónicos es la obtención de un amino éster a través de una adición tipo aza-Michael. Es por ello que surgió la posibilidad de acceder a los compuestos zwitteriónicos de seis y cinco miembros si se emplean sales derivadas de ésteres del ácido fumárico, debido a que una vez generado el iluro éste podría llevar a cabo la ciclación intramolecular regioselectiva sobre cualquiera de los dos grupos ésteres presentes en la sal (Esquema 22).

⁴⁸ López-González, R.; Zárate, A.; Aparicio, D.M.; Mendoza, A.; Gnecco, D.; Juárez, J.R.; Romero-Ceronio, N.; Orea, L.; Terán, J.L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1683.



Esquema 22. Síntesis regioselectiva de zwitteriones pirrolidínicos y piperidínicos.

Es por ello que nos planteamos los siguientes objetivos.

OBJETIVOS.

Objetivo general

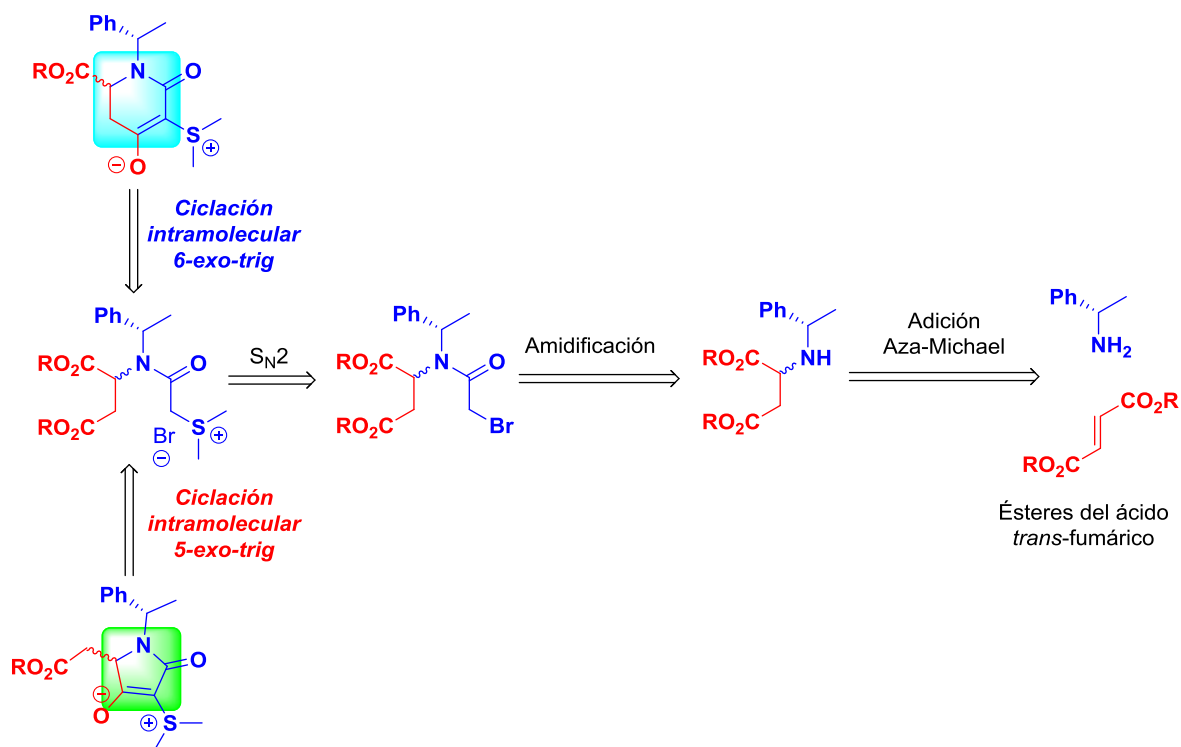
Llevar a cabo la síntesis divergente de compuestos zwitteriónicos de cinco y seis miembros a partir de materias primas de fácil acceso mediante una reacción de ciclación regioselectiva 5-*exo*-trig y/o 6-*exo*-trig de un amino di éster quiral. Una vez obtenidos dichos compuestos, emplearlos como bloques de construcción hacia la síntesis de alcaloides pirrolizidínicos o piperidínicos según sea el caso.

Objetivos particulares

- Sintetizar aminoésteres quirales mediante una reacción de adición tipo aza-Michael de la (*S*)- α -metilbencilamina sobre ésteres derivados del ácido fumárico.
- Condensar los aminoésteres quirales con bromuro de bromoacetilo para generar bromoacetamidas.
- Con las bromoacetamidas en mano, obtener sales de sulfonio.
- Establecer las condiciones de reacción que permitan obtener de forma altamente regioselectiva compuestos zwitteriónicos quirales de sulfonio, de cinco o seis miembros.
- Desarrollar una estrategia sintética a partir del ácido *L*-aspártico y, una vez obtenido el intermediario zwitteriónico, dirigirlo hacia la obtención de compuestos de interés específicamente la lactona de Geissman-Waisse.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para la síntesis divergente de los compuestos zwitteriónicos de 5 o 6 miembros se planteó el siguiente análisis retrosintético. Los compuestos cíclicos de cinco y seis miembros se pueden obtener mediante una reacción de ciclación intramolecular en medio básico a partir de una sal de sulfonio diastereomérica común para ambos casos, esta a su vez se puede obtener mediante una reacción de sustitución S_N2 de sulfuro de dimetilo sobre una bromoacetamida. La correspondiente bromoacetamida se puede obtener a través de una reacción de amidificación de un aminodíester empleando bromuro de bromoacetilo. Dicho aminodíester se puede obtener mediante una reacción de Aza-Michael de una amina quiral sobre un éster del ácido (*Z*)-fumárico (Esquema 23).



Esquema 23. Análisis retrosintético para acceder a los compuestos zwitteriónicos de 5 o 6 miembros a partir de una amina quiral y ésteres derivados del ácido (*Z*)-fumárico.

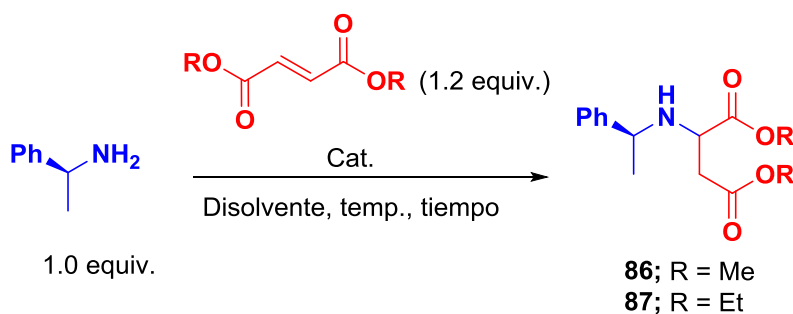
Obtención de aminoésteres.

Para el desarrollo del presente trabajo de tesis se optó por el uso de la (S)- α -metilbencilamina como fuente de quiralidad,⁴⁹ es por ello que la primera etapa de la síntesis consistió en la adición aza-Michael de la (S)- α -metilbencilamina a fumarato de metilo y etilo.

Se probaron diversas condiciones de reacción, ya sea en presencia y ausencia de catalizador, con y sin disolvente, y con diferentes formas de activación. Los resultados se resumen en la Tabla 1. La primera aproximación consistió en tratar una solución metanólica de fumarato de metilo con la amina quiral, sin embargo, el producto aza-michael fue obtenido en un rendimiento moderado (Tabla 1, experimento 1). Este resultado fue atribuido a la baja solubilidad del fumarato en metanol. Por ello, se optó por llevar a cabo la reacción a temperatura de reflujo, sin embargo, no se observó alguna mejora considerable (Tabla 1, experimento 2). En consecuencia, se decidió emplear LiClO₄ como catalizador sin resultados sobresalientes. Debido al problema de solubilidad en los experimentos 1-3, se optó por el uso de fumarato de etilo en ausencia de disolvente (Tabla 1, experimento 4), así como el empleo de LiClO₄ (Tabla 1, experimento 5), observándose en ambos casos un aumento del rendimiento químico y estereoquímico aunque este último fuera poco significativo. Cuando la reacción se efectuó en ausencia de disolvente y empleando ultrasonido como fuente de activación y LiClO₄ (Tabla 1, experimento 6), se obtuvo la mezcla de aminoésteres deseados en cortos tiempos de reacción y una relación diastereomérica similar a la de los experimentos anteriores. Es importante mencionar que tras varios intentos no fue posible llevar a cabo la separación de la mezcla diastereomérica por lo que en las reacciones posteriores se trabajó como mezcla.

⁴⁹ Juaristi, E.; Escalante, J.; León-Romo, J. L.; Reyes, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2441.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la adición aza-Michael.



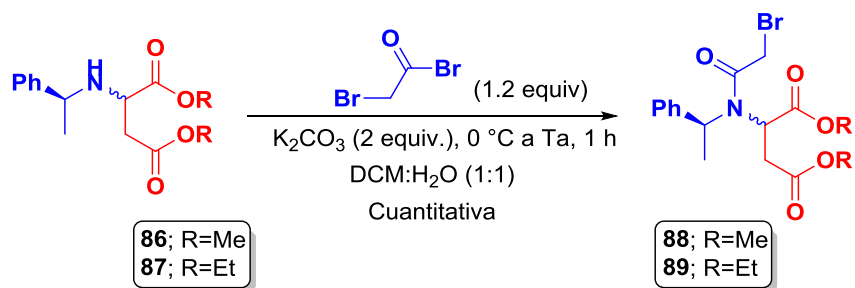
Exp	-R	Disolvente	Cat. (0.5 equiv)	Temp.	Tiempo (h)	Rdto (%)	r.d
1	Me	MeOH	-	t.a.	48	60 + MP	55:45
2	Me	MeOH ⁵⁰	-	Reflujo	6	70 + MP	55:45
3	Me	MeOH	LiClO ₄	Reflujo	6	75 + MP	55:45
4	Et	-	-	t.a	48	85	60:40
5	Et	⁻⁵¹	LiClO ₄	t.a	40	92	65:35
6	Et	-	LiClO ₄)))	3	95	70:30

Obtención de bromoacetamidas.

A continuación, se llevó a cabo la condensación de los aminoésteres **86** y **87** con bromuro de bromoacetilo, esto cuando el aminoéster correspondiente fue disuelto en un sistema bifásico DCM:H₂O 1:1, en presencia de K₂CO₃ obteniéndose así las correspondientes haloamidas **88** y **89** en rendimiento cuantitativo en ambos casos (Esquema 24).

⁵⁰ Gutiérrez, V. M.; López, H.; Reyes, G.; Juaristi, E. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6487.

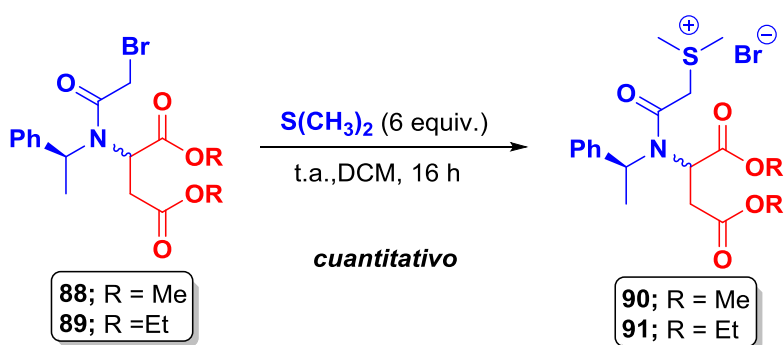
⁵¹ Azizi, N.; Saidi, M. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 383.



Esquema 24. Obtención de bromoacetamidas **88** y **89**.

Formación de sales de sulfonio.

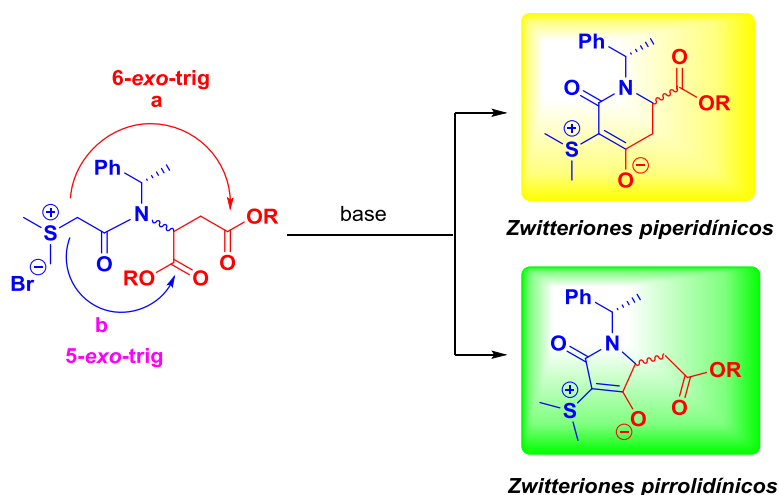
Continuando con los objetivos planteados, la siguiente etapa de reacción consistió en obtener sales derivadas de sulfuro de dimetilo siguiendo las condiciones de reacción ya establecidas en nuestro grupo de investigación: para la obtención de las sales de sulfonio se emplean 6 equivalentes de sulfuro de dimetilo en DCM a temperatura ambiente y al cabo de 16 horas de agitación se accede a las sales de sulfonio deseadas. En ambos casos las correspondientes sales **90** y **91** se obtuvieron en un rendimiento cuantitativo (Esquema 25).



Esquema 25. Obtención de sales de sulfonio a partir de bromoacetamidas.

Obtención de compuestos zwitteriónicos.

Con las sales de sulfonio en nuestras manos, la siguiente etapa consistió en llevar a cabo la síntesis de los compuestos zwitteriónicos a través de una reacción de ciclación intramolecular, con la posibilidad de acceder a los compuestos de cinco o de seis miembros (Esquema 26).

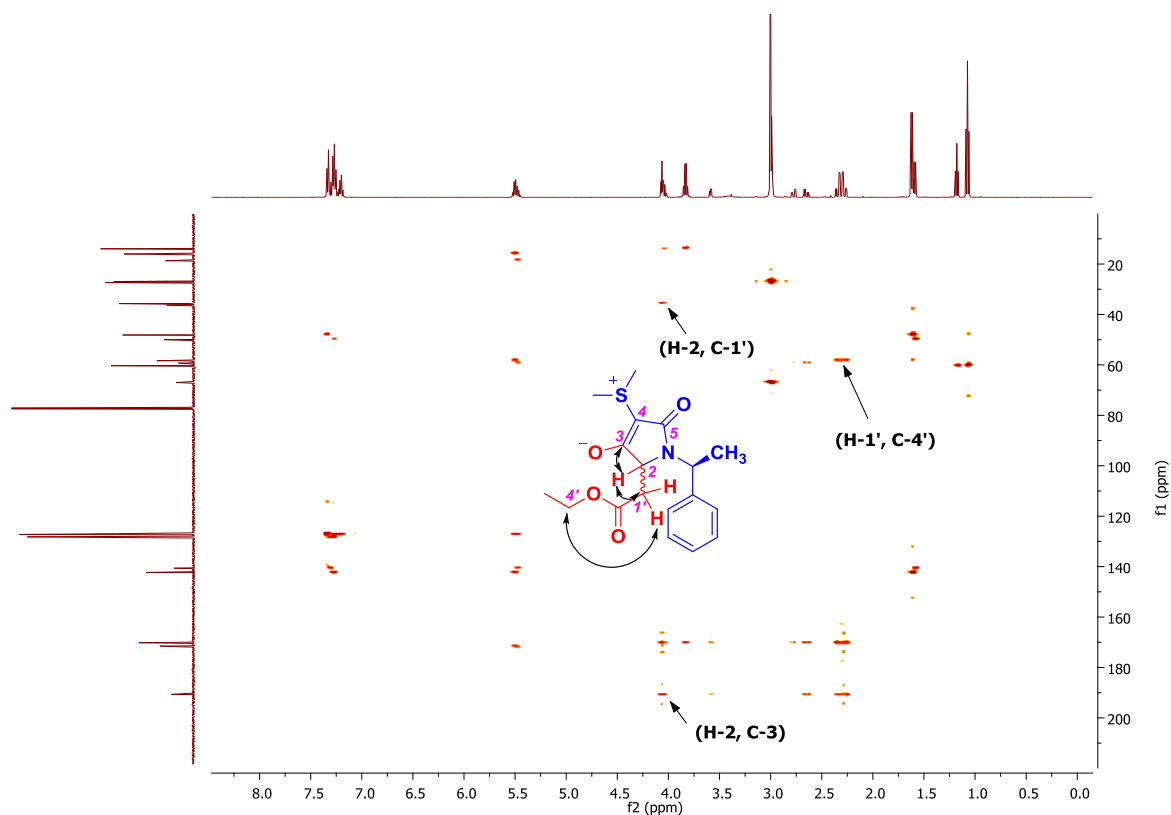


Esquema 26. Posibilidades de ciclación intramolecular 6-exo-trig vs 5-exo-trig.

La primera aproximación consistió en tratar a la sal de sulfonio **90** (derivada del fumarato de dimetilo) en metanol empleando KOH como base. Al cabo de 1 hora se comprobó el consumo de la materia prima por lo que se decidió filtrar y concentrar a presión reducida el crudo de reacción.

Analizando el crudo de reacción mediante experimentos de resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones se comprobó la obtención del compuesto zwitteriónico de cinco miembros **92(a+b)** (anillo pirrolidínico) en un rendimiento del 60% luego de ser purificado (Espectro 1).

En el espectro HMBC los acoplamientos que comprueban la obtención del compuesto zwitteriónico pirrolidínico son: el acoplamiento entre el hidrógeno H-2 con el carbono C-1', el acoplamiento del H-2 con el C-3 y el acoplamiento entre H-1' y C-4' (Espectro 1).

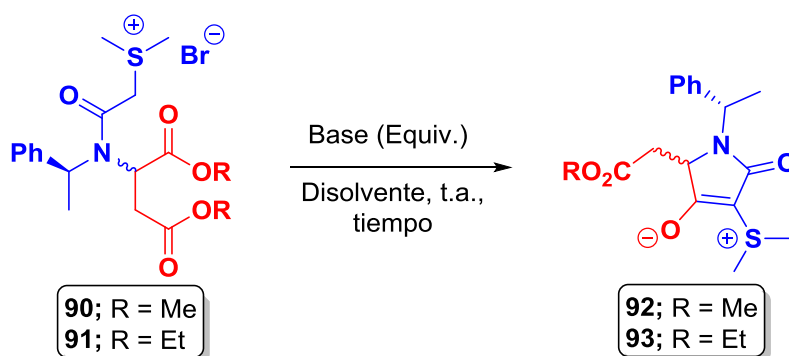


Espectro 1. Espectro 2D (HMBC) para la elucidación de la mezcla diastereomérica **92(a+b)**.

Con el fin de aumentar el rendimiento químico, se modificó el número de equivalentes de base empleados, el disolvente y la sal (Tabla 2). En todos los casos se obtuvo el compuesto zwitteriónico pirrolidínico como una mezcla diastereomérica inseparable. El uso de metanol como disolvente y 6 equivalentes de KOH propició el decremento del rendimiento químico (Tabla 2, experimento 1), mientras que el uso de una mezcla de CH₃CN:MeOH 9.5:0.5 y 2 equivalentes de KOH, mostraron un aumento en el rendimiento químico. En el caso del experimento 4, la base se cambió debido a que en los experimentos anteriores era

posible que se hidrolizara la función éster si no se controlaba el tiempo de reacción. Bajo estas condiciones de reacción se logró disminuir el tiempo de reacción y mantener el rendimiento químico (Tabla 2).

Tabla 2. Condiciones de reacción para la obtención de compuestos zwitteriónicos pirrolidínicos.



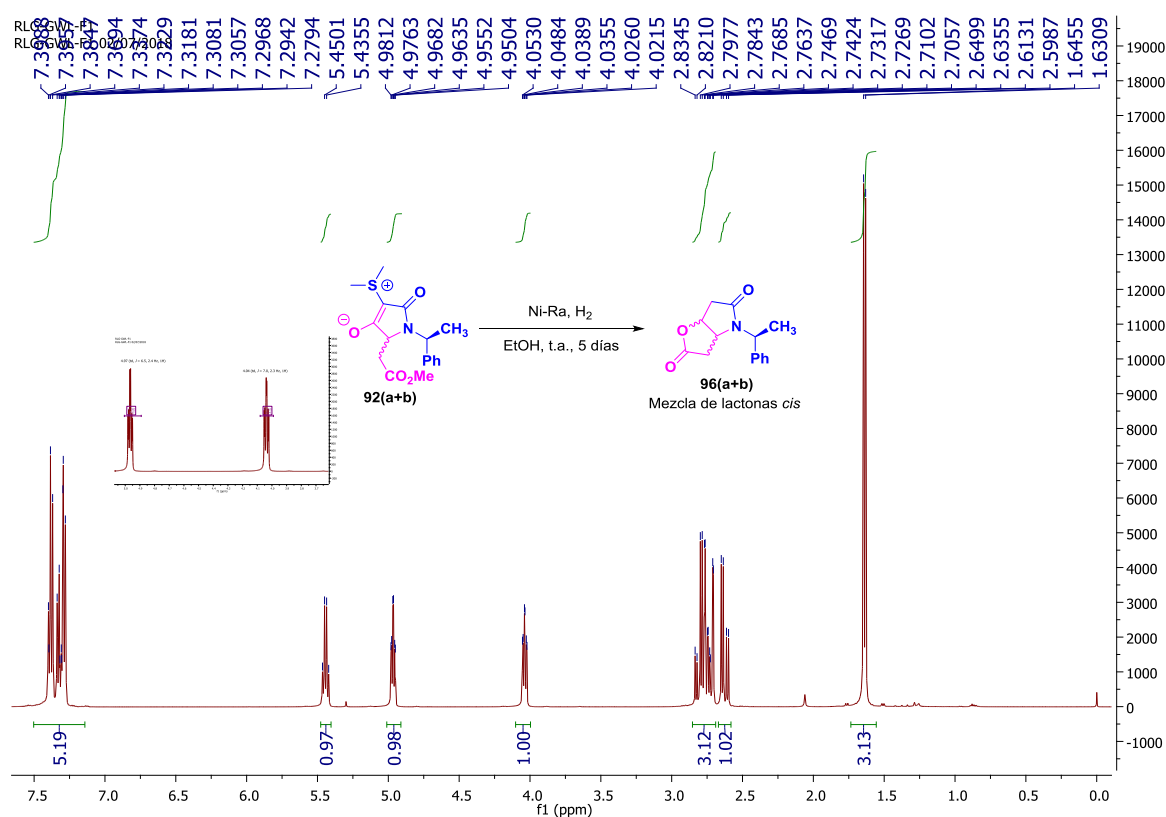
Exp.	R	Disolvente	Base (Equiv.)	Tiempo	Rdto. (%)
1	-Me	MeOH	KOH (6)	1	60
2	-Me	MeCN:MeOH	KOH (2)	2	90
3	-Et	MeCN:MeOH	KOH (2)	2	92
4	-Et	MeCN:MeOH	K ₂ CO ₃ (3)	40 min	94

Desulfuración de compuestos zwitteriónicos.

La siguiente etapa de la ruta sintética consistió en llevar a cabo la desulfuración de los zwitteriones obtenidos anteriormente, por lo cual se empleó níquel-Raney en etanol a temperatura ambiente con atmósfera de H₂ de acuerdo con las condiciones de reacción previamente reportadas por nuestro grupo de investigación.⁴⁷ Al cabo de 24 horas de reacción la materia prima no se había consumido, por lo que se optó por mantener la reacción por más tiempo y al cabo de 5 días la materia prima se había consumido por completo, por lo cual el crudo de reacción se filtró sobre Celita®, se evaporó y se analizó el crudo de reacción

mediante RMN. Se concluyó entonces que no solo se había llevado a cabo la reacción de desulfuración, sino que además se había obtenido una especie química que era correspondiente con la estructura de la lactolactama como mezcla diastereomérica **96(a+b)** en un rendimiento químico del 35% y cuyos diastereoisómeros fueron separados mediante cromatografía en columna.

En el espectro de RMN-¹H del diastereoisómero mayoritario destacan dos señales triple de dobles en 4.97 y 4.04 ppm en las que resalto una de las constantes de acoplamiento $J = 2.3$ Hz cuya magnitud corresponde a una relación *cis* entre los hidrógenos de los carbonos puente del bicyclo pirrolizidínico. Las demás señales confirman la estructura propuesta (Espectro 2).

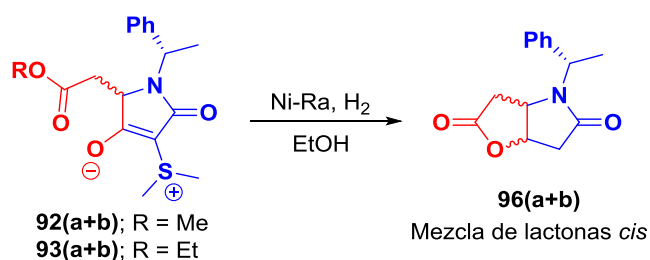


Espectro 2. RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto **96(a+b)**.

Con el fin de aumentar el rendimiento de reacción se realizaron varias pruebas que incluyeron el cambio de disolvente, aumento de los equivalentes de níquel-

Raney, así como el tiempo de reacción; sin embargo, el mejor rendimiento fue del 40% (Tabla 3).

Tabla 3. Condiciones de reacción para la desulfuración de los compuestos zwitteriónicos pirrolidínicos.



Exp.	-R	Disolvente	Catalizador* (μL)	Tiempo (días)	Rdto %
1	-Et	EtOH	100	1	-
2	-Et	EtOH	100	2	-
3	-Et	EtOH	100	3	-
4	-Et	EtOH	100	4	10
5	-Et	EtOH	500	5	35
6	-Et**	EtOH	500	3	40
7	-Me	MeOH	500/	5	35

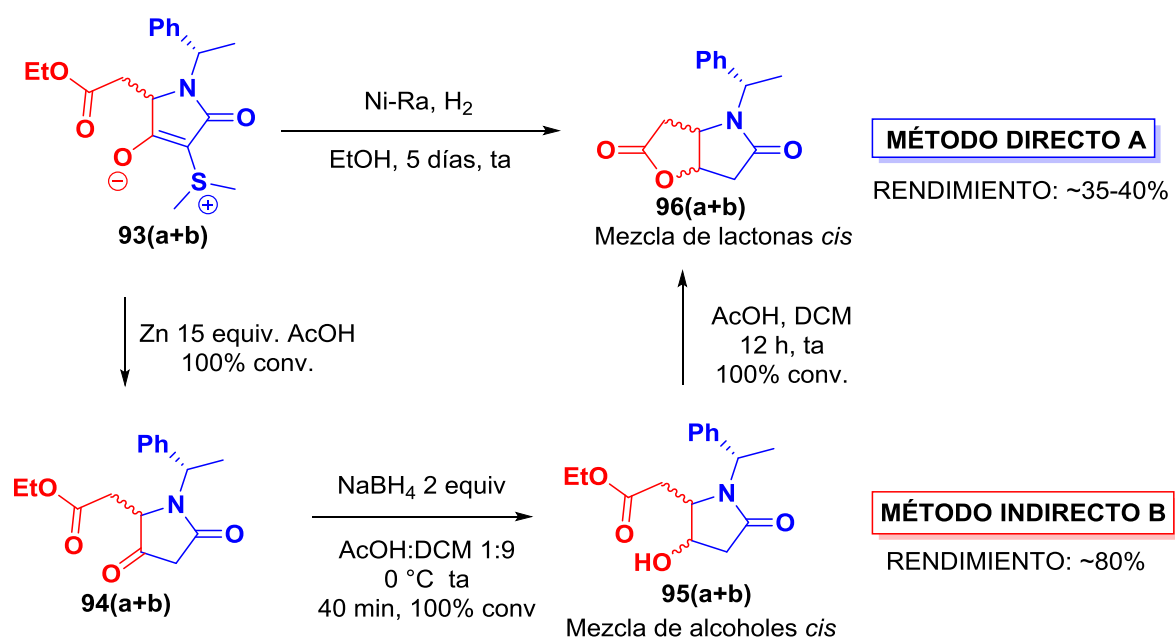
*: Cantidad de catalizador utilizada en μL , por cada 100 mg de materia prima.

** : El catalizador fue adicionado por porciones cada día.

Con la finalidad de mejorar el proceso de obtención del compuesto **96(a+b)**, primero se llevó a cabo la desulfuración del compuesto **93(a+b)** con 15 equiv. de Zn en ácido acético siguiendo las condiciones descritas por Wakui⁵² con lo que se

⁵² Wakui, T.; Yamaguchi, H.; Motoki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 1645-1646.

obtuvo el compuesto desulfurado **94(a+b)** con 100% de conversión (detectado por RMN ^1H y ^{13}C). Inmediatamente después, el crudo de esta reacción se sometió a una reducción quimioespecífica de la función cetona siguiendo las condiciones descritas por Poncet.⁵³ cuando **94(a+b)** fue tratado con 2 equivalentes de NaBH_4 en una mezcla de $\text{AcOH}:\text{DCM}$ 1:9 se accede al alcohol **95(a+b)** con un 100% de conversión. El crudo de esta reacción se disolvió en DCM y se adicionaron unas gotas de AcOH para catalizar la reacción de *trans* esterificación obteniendo al compuesto **96(a+b)** en un rendimiento químico global del 80% a partir del zwitterión **93(a+b)** (Esquema 27).



Esquema 27. Rutas sintéticas para la obtención del compuesto 7.

En los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , se puede observar la obtención exclusiva de un par de compuestos diastereoméricos **96a** y **96b** (lactolactamas *cis*) y, no se observa presencia de compuestos acíclicos que denoten la obtención de alcoholes *trans* durante la etapa de reducción con NaBH_4 en presencia de AcOH , por lo que se puede deducir que la reacción es regioespecífica en la etapa de reducción hacia la obtención de los alcoholes *cis*, los cuales dan paso a la obtención de las

⁵³ Galeotti, N.; Poncet, J.; Chiche, L.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5370.

lactolactamas de interés. Por fortuna, la reacción es muy limpia y permite que en el crudo de reacción en los espectros de RMN de hidrógeno y carbono, sea fácil determinar la relación diastereomérica (aproximadamente 70:30) y las constantes de acoplamiento para determinar la configuración relativa del nuevo estereocentro formado (S).

Al purificar el crudo de reacción se logró separar la mezcla diastereomérica y, cada diastereoisómero se logró cristalizar para posteriormente analizarse mediante difracción de Rayos-X. Se determinó que el diastereoisómero mayoritario **96a** posee una configuración (R,R) y, el diastereoisómero minoritario **96b** posee la configuración de sus estereocentros (S,S) (Figura 8).

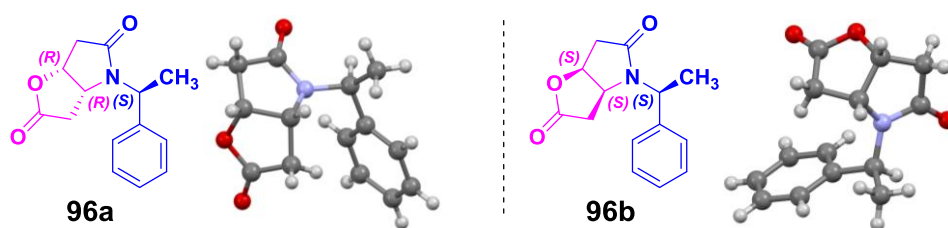


Figura 8. ORTEP de los compuestos **96a** y **96b**.

Es muy importante la obtención de estos compuestos, ya que se ha reportado que lactolactamas del tipo **96** pueden conducir a la lactona conocida como Geissman-Waiss (GWL) y como mencionamos en los antecedentes es un intermediario clave en la síntesis de varios alcaloides pirrolizidínicos.^{54,55}

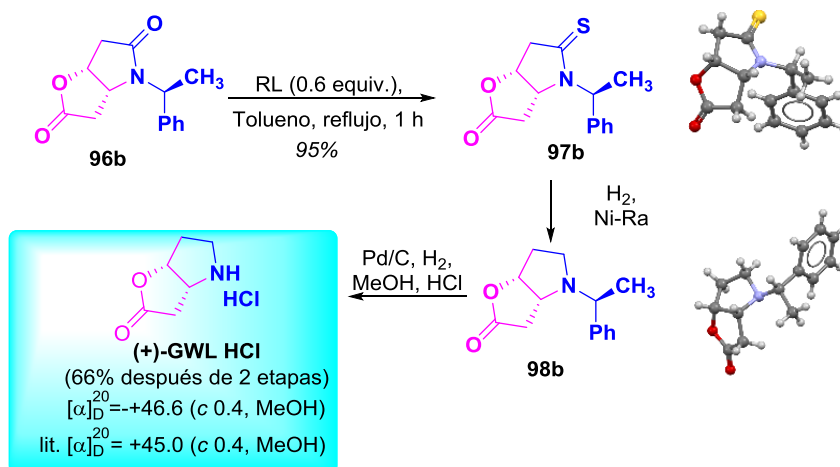
Obtención de las lactonas de Geissman-Waiss (+)-GWL y (-)-GWL.

Con las lactolactamas **96a** y **96b** obtenidas, se procedió a completar la síntesis total de la lactonas (-)- y (+)-GWL. El diastereoisómero mayoritario **96b** se hizo reaccionar con el reactivo de Lawesson para generar la tioamida **97b** en un 95% de rendimiento. Este compuesto fue cristalino y a través del análisis de difracción

⁵⁴ Wee, A.G. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8513.

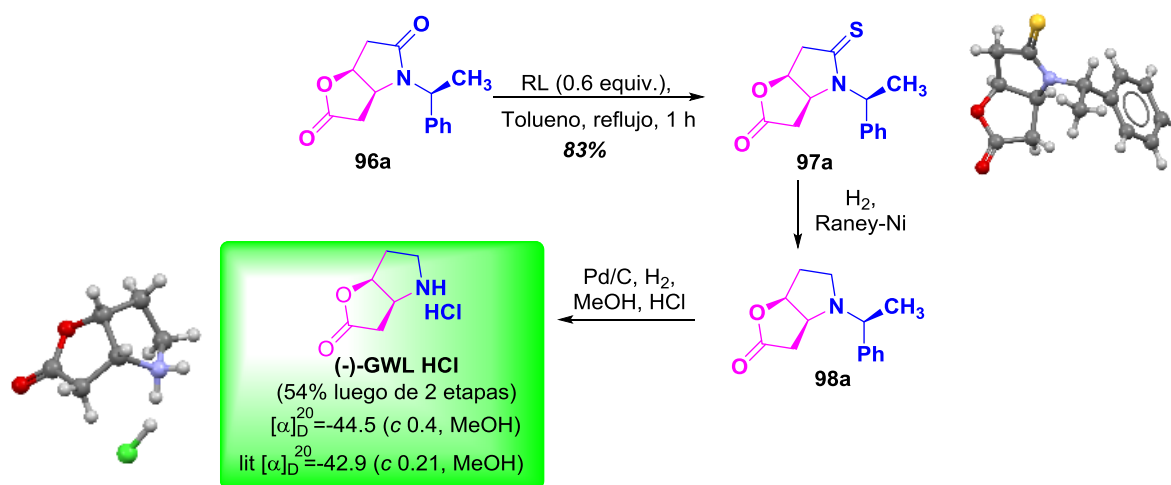
⁵⁵ Robins, D.J. *Nat. Prod. Rep.*, **1989**, 6, 221.

de rayos X fue posible confirmar la estructura propuesta. Luego la función tioamida fue reducida para generar la lactona (+)-GWL HCl⁵⁶ en un rendimiento del 66 % luego de la desbencilación (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis de la lactona (+)-GWL HCl

Si siguiendo el mismo procedimiento, obtuvimos la (-)-GWL•HCl⁵⁷ en un rendimiento global del 42% a partir de la mida **96a** (Esquema 29).

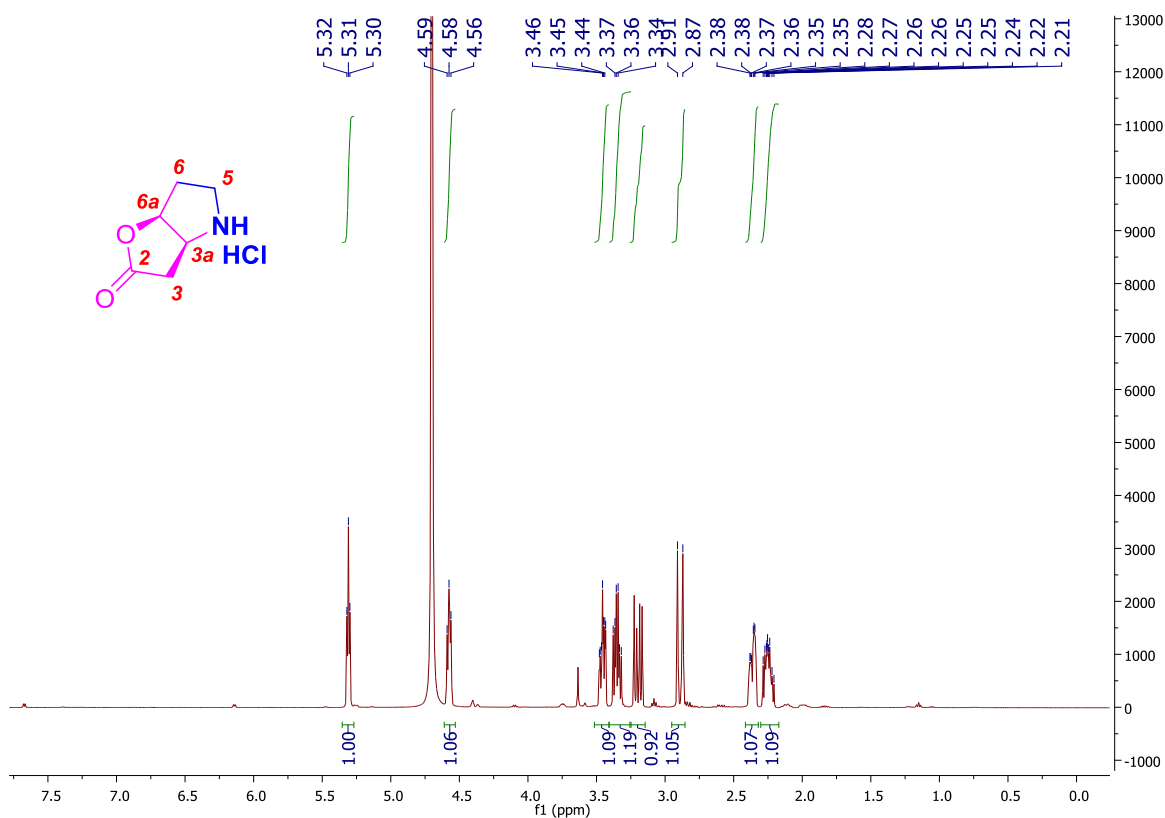


Esquema 29. Síntesis de la lactona (-)-GWL.

⁵⁶ Du, J. X.; Huang, H. Y.; Huang, P. Q. *Tetrahedron Asymm.*, **2004**, 15, 3461-3466.

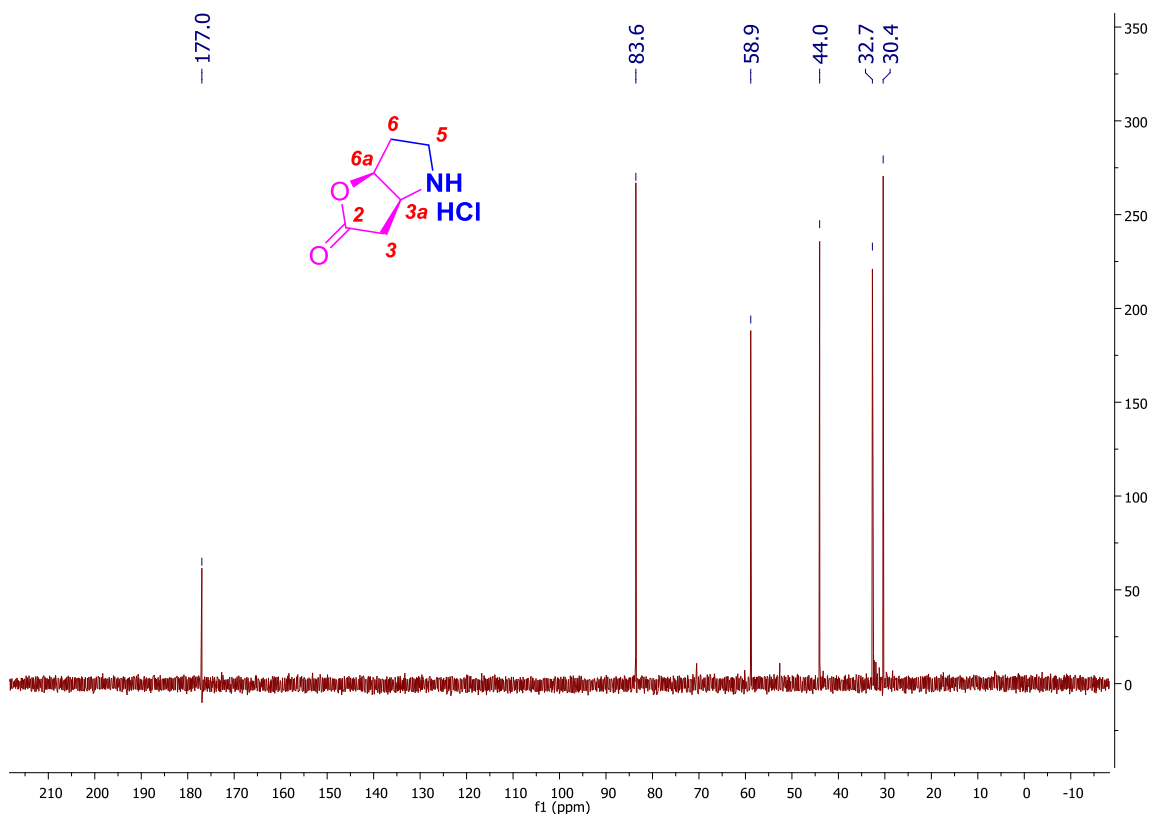
⁵⁷ Cooper, J.; Gallagher, P. T.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 8, 509

En el espectro de RMN-¹H del clorhidrato de la lactona aparece centrada en 5.31 ppm una señal triple con $J = 5.5$ Hz asignada al H-6a. En 4.58 ppm una señal múltiple asignada a H-3a. Centrada en 3.45 ppm una señal doble de doble de dobles con $J = 3.3, 7.8, 11.5$ Hz asignada a uno de los hidrógenos diastereotópicos H-5. En 3.35 ppm una señal triple de dobles con $J = 6.6, 11.5$ Hz asignada a uno de los hidrógenos H-5. En 3.20 ppm una señal doble de dobles con $J = 9.0, 19.7$ Hz asignada a un H-3. En 2.89 ppm una señal doble con $J = 19.7$ Hz asignada a un H-3. En 2.36 y 2.23 ppm dos señales múltiples asignadas a los hidrógenos H-6 (Espectro 3)



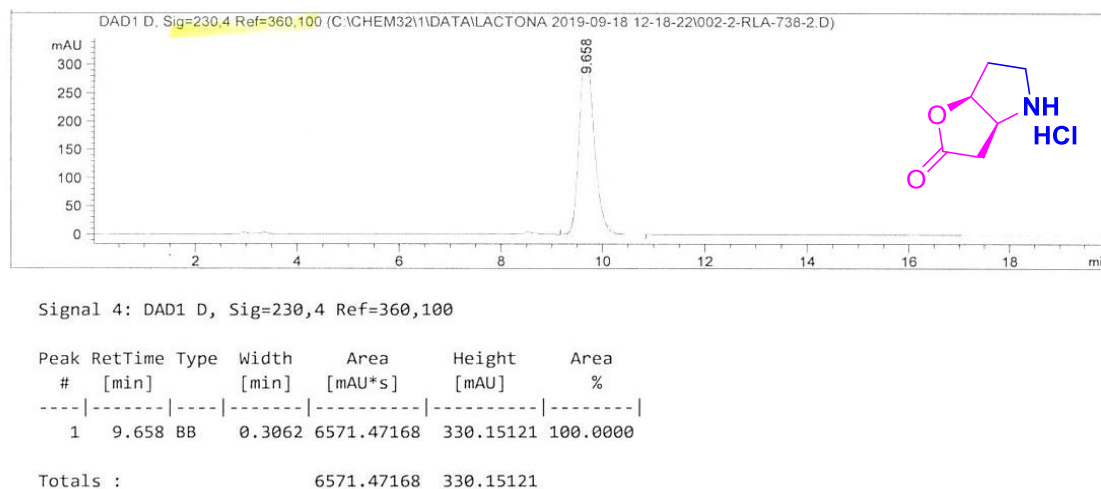
Espectro 3. RMN¹H (D₂O, 500 MHz) de la Lactona de Geissman-Waiss.

En el espectro de RMN-¹³C aparece una señal en 177 ppm asignada al carbonilo C-2. En 83.6 ppm una señal asignada al carbono C-6a. En 58.9 ppm la señal asignada a C-3a. En 44 ppm la señal asignada a C-5. En 32.7 ppm la señal asignada a C-3 y en 30.4 ppm la señal asignada a C-6. Es importante mencionar que todos los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura (Espectro 4).



Espectro 4. RMN-¹³C (D₂O, 125 MHz) de la Lactona de Geissman-Waiss.

La pureza enantiomérica de cada uno de los enantiómeros de la lactona de Geissman-Waiss, fue comprobada por análisis de HPLC (Cromatograma 1).



Cromatograma 1. Cromatograma de la lactona de Geissman-Waiss.

Hasta este punto, se desarrolló una metodología para la obtención de compuestos zwitteriónicos pirrolidínicos derivados de la (S)-(-)-feniletilamina, y además se demostró su utilidad al llevar a cabo la síntesis total de los enantiómeros de la lactona de Geissman-Waiss. Sin embargo, una de las desventajas que presenta esta estrategia es la baja diastereoselectividad en la etapa de adición aza-Michael de la amina quiral al fumarato, es por ello que se propuso llevar a cabo la síntesis enantioespecífica de la GWL empleando como fosa quiral al ácido *L*-aspártico, un aminoácido comercialmente disponible y de bajo costo que cumple con el requisito estructural de poseer dos grupos funcionales ácidos que fácilmente pueden ser esterificados (Figura 9).

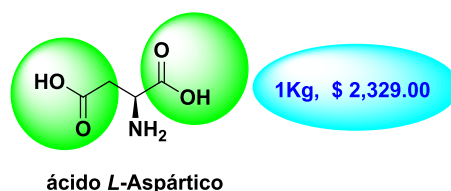
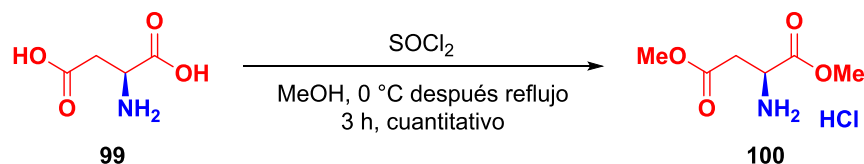


Figura 9. Estructura del ácido *L*-Aspártico y costo comercial.

Síntesis enantioespecífica de la (-)-GWL.

La primera etapa consistió en la diesterificación del ácido *L*-aspártico **99** empleando SOCl_2 en metanol a reflujo, al cabo de 3 h se obtuvo el correspondiente diéster **100** en un rendimiento cuantitativo y no fue necesaria una purificación posterior (Esquema 30).



Esquema 30. Reacción de diesterificación del ácido *L*-aspártico.

A partir del éster del ácido *L*-aspártico se prepararon dos sales de sulfonio *N*-benciladas **103** y **106**, ambas en tres etapas de reacción (Figura 10).

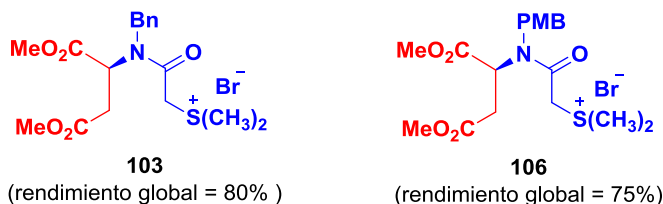
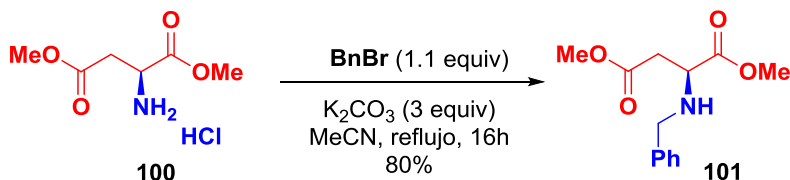


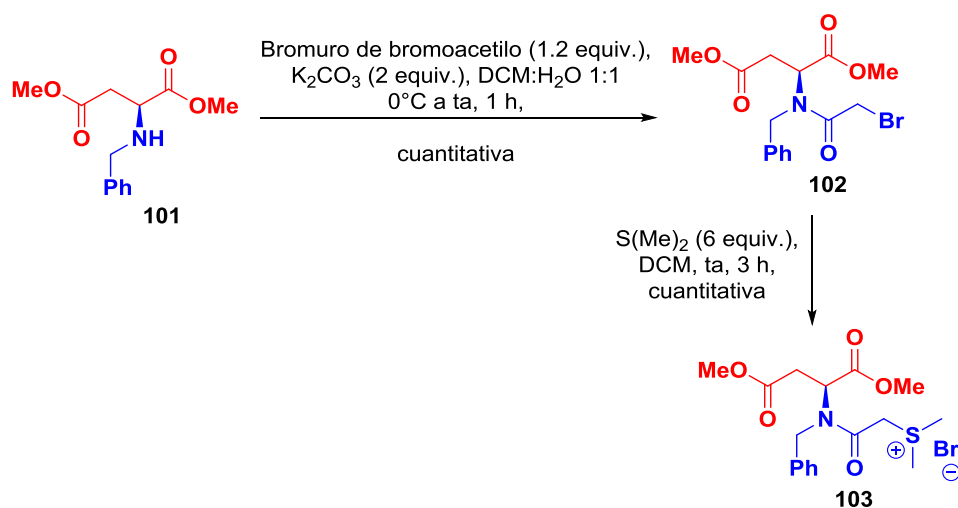
Figura 10. Sales de sulfonio derivadas del ácido *L*-Aspártico.

A continuación solamente describirá la síntesis de la sal de sulfonio *N*-bencilada **103**. El clorhidrato del diéster **100** se trató con 3 equivalentes de K_2CO_3 y 1.1 equivalentes de bromuro de bencilo en acetonitrilo, la reacción se reflujo por 16 h y se obtuvo el compuesto *N*-bencilado **101** en un rendimiento del 80% (Esquema 31).



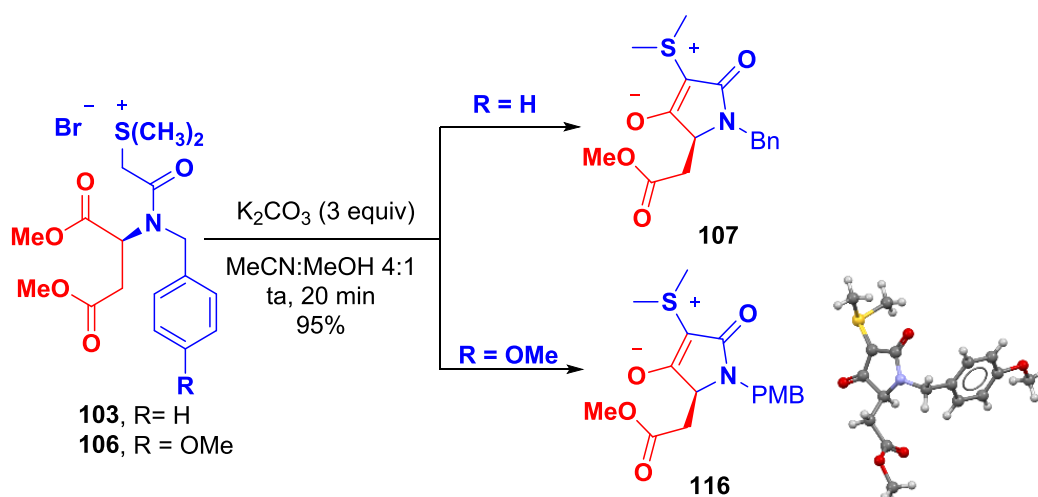
Esquema 31. Reacción de *N*-bencilación.

Con la amina secundaria **101** en la mano, se siguieron las condiciones de reacción establecidas en nuestro grupo de investigación para la obtención de la bromoacetamida **102** empleando 1.2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo en una mezcla bifásica DCM:H₂O (1:1). Al cabo de una hora se obtuvo el producto deseado en un rendimiento cuantitativo. Luego, la bromoacetamida **102** se trató con 6 equivalentes de sulfuro de dimetilo a temperatura ambiente y al cabo de 3 horas se obtuvo la sal de sulfonio **103** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 32).



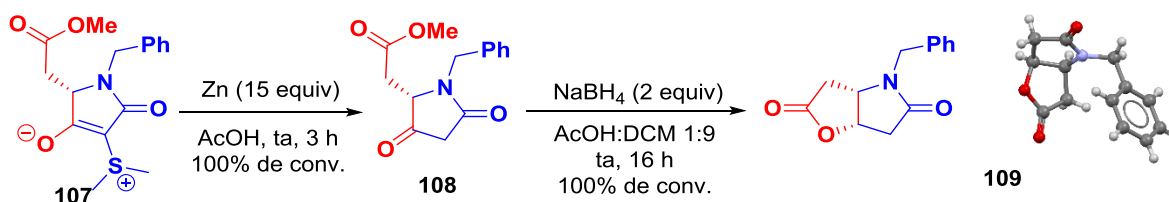
Esquema 32. Obtención de sal de sulfonio **103** a partir de la amina secundaria **101**.

A continuación, se procedió con la reacción de ciclación intramolecular. La sal de sulfonio **103** se disolvió en una mezcla 4:1 MeCN:MeOH y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. Luego, se adicionaron 3 equivalentes de K₂CO₃ y se mantuvo la reacción por espacio de 20 minutos, tiempo en el cual se confirmó el consumo total de la materia prima. Se procedió entonces a filtrar sobre diatomita y el disolvente se removió a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM:MeOH 5%) obteniéndose el compuesto **107** como un sólido en un rendimiento del 95%. Mientras que el zwitterión **116** se obtuvo como un sólido cristalino y fue posible analizarlo por difracción de rayos X, comprobando así la obtención del compuesto cíclico de cinco miembros (Esquema 33).



Esquema 33. Reacción de ciclación para la obtención de **107** y **116**.

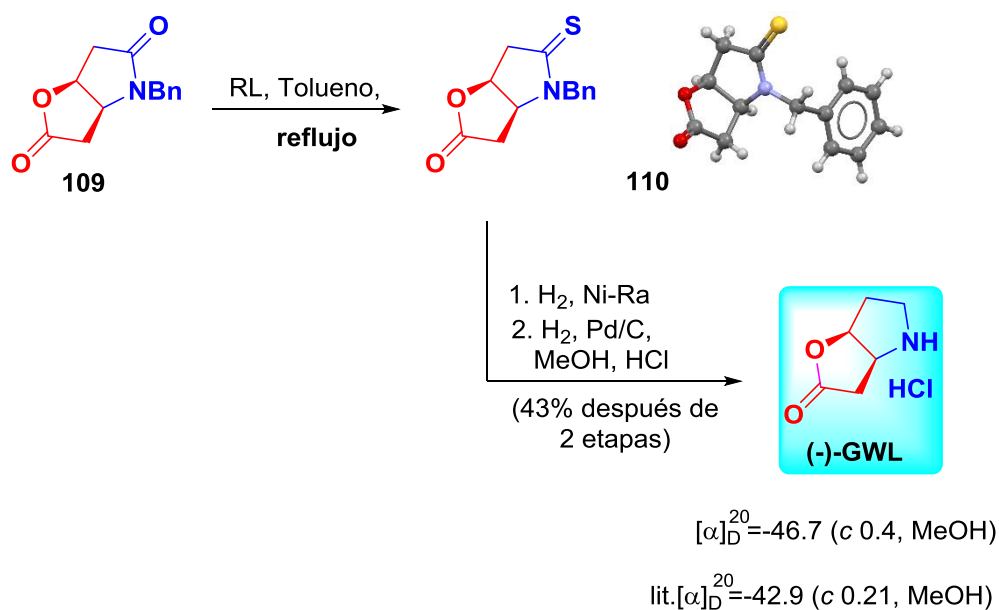
La siguiente etapa consistió en llevar a cabo la reacción de desulfuración. El zwitterion **107** se trató con 15 equivalentes de Zn en ácido acético accediendo al compuesto **108** con 100% de conversión. Luego, el crudo de reacción se trató con 2 equivalentes de NaBH_4 en AcOH:DCM 1:9 obteniéndose el compuesto **109** con un 100% de conversión y un rendimiento químico global del 85% a partir del compuesto **107**. Además, la lactolactama **109** se obtuvo como un sólido cristalino y fue posible analizarlo por difracción de rayos X, comprobando la estructura y la configuración absoluta de sus centros estereogénicos como (S,S) (Esquema 34).



Esquema 34. Obtención de la lactolactama **109** a partir de **107**.

Con la lactolactama **109**, se procedió a terminar la síntesis enantioespecífica de la (-)-GWL. La lactolactama **109** se trató con el reactivo de Lawesson accediendo así

a la tioamida **110**. Luego, la reducción de la función tioamida con Ni-Raney y su subsecuente hidrogenólisis dio la (-)-GWL•HCl deseada (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis enantioespecífica de la (-)-GWL

Hasta este punto, pudimos desarrollar una metodología para la obtención de nuevos compuestos zwitteriónicos pirrolidínicos quirales a través de una reacción de ciclación intramolecular regioespecífica 5-*exo-trig*, y demostramos la utilidad de estos intermediarios a través de la síntesis de la (+)- y (-)-lactonas de Geissman-Waiss.

Desafortunadamente, debido a la contingencia causada por el virus Covid-19, no fue posible continuar trabajando en el laboratorio para determinar las condiciones de reacción que nos permitieran acceder a los compuestos zwitteriónicos piperidínicos a través de la reacción de ciclación regioespecífica 6-*exo-trig*, sin embargo, quedan los resultados parciales para que continúen con el desarrollo de este proyecto de investigación.

CONCLUSIONES.

- a) Con la metodología establecida en el desarrollo del presente trabajo, se han obtenido una serie de zwitteriones cíclicos del tipo pirrolidin-2-onas quirales en elevados rendimientos químicos, a partir de materias primas de fácil acceso.
- b) Ha sido posible la funcionalización de los compuestos zwitteriónicos hacia la obtención de los enantiómeros de las lactonas de Geissman-Waiss, mediante una estrategia sintética estereodivergente y una estrategia enantiopura.
- a) Con los resultados obtenidos en este trabajo de tesis fue posible la publicación del artículo “Synthesis of (+)- and (-)-Geissman-Waiss lactone from chiral sulfonium salts”, DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.151697.
- b) Queda abierta la posibilidad de aprovechar la riqueza estructural de los compuestos zwitteriónicos y usarlos en la obtención de nuevas moléculas de interés científico.

PARTE EXPERIMENTAL.

En este capítulo se describe a detalle la metodología empleada en cada una de las etapas de reacción de la estrategia sintética desarrollada, así como las propiedades espectroscópicas físicas de los productos obtenidos.

Los espectros de IR se hicieron en KBr en un espectrofotómetro marca Perkin Elmer FTIR Frintier.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , se obtuvieron en el espectrómetro Bruker Avance III de 500 MHz, usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de RMN- ^1H se confirmaron por técnicas de correlación ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas que se utilizaron son las siguientes.

sa	Señal ancha
s	Señal simple
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
ddd	Señal doble de doble de doble
td	Señal triple de dobles
t	Señal triple
m	Señal múltiple
AB	Sistema AB
q	Señal cuádruple

Tabla 6. Abreviaturas de multiplicidades usadas en la descripción de los espectros de RMN.

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 341 utilizando la línea D de sodio (589 nm). Las mediciones se

realizaron a temperatura ambiente y la concentración de la muestra fue reportada en g/100 mL.

Los puntos de fusión se determinaron con capilares abiertos y no se corrigieron.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron llevadas a cabo en cromatofolios Merck de gel de sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm, fueron revelados en una cámara de yodo, una solución de permanganato de potasio básico, una solución Dragendorff o ninhidrina. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna se utilizó gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) Merck.

Los estudios de difracción de rayos-X se llevaron a cabo en un difractómetro STOE Stadivari, a temperatura ambiente, con la radiación Ag-K α (λ = 0.56083 Å, AXo micro-source) y equipado con un detector Dectris Pilatus -100 K, en condiciones de medición estándares y las estructuras se resolvieron por métodos directos. La configuración absoluta del centro estereogénico se determinó con base en la configuración del auxiliar quiral en la molécula.

Las espectrometrías de masas se obtuvieron en el equipo JEOL The MStation JMS-700 y un voltaje de 70eV.

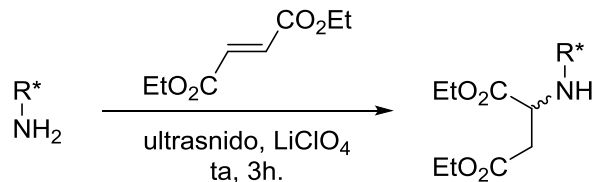
La medición de la pureza enantiomérica se realizó mediante un análisis UHPLC quiral en fase normal con un equipo Agilent 1260 Infinity Analytical SFC System equipado con un cuadrupolo LC/MS Agilent 6120, usando una columna quiral ULTRON ES-pepsin (Shinwa Chemical Industries LTD, 4.6 x 150 mm, tamaño de partícula 5 μ m).

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Los disolventes empleados se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados en la literatura.⁵⁸

⁵⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin D. R. *Purification of Laboratory Chemicals* 6ta. Edición. Elsevier, **2009**.

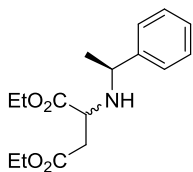
DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA EN LAS SÍNTESIS REALIZADAS.

Procedimiento general para la adición aza-Michael de aminas quirales a *trans* fumarato de etilo.

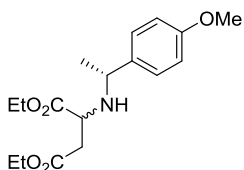


87(a+b) R* = (S)-metilbencil
111(a+b) R* = (R)-*p*-metoximetilbencil

A una mezcla de (S)- α -metilbencilamina (1.32 mL, 10.31 mmol) y *trans* fumarato de dietilo (2.03 mL, 12.38 mmol), se colocó en baño de ultrasonido y se le adicionó LiClO₄ (0.54 g, 5.16 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente por 3h, después, el crudo de reacción se extrajo con DCM (3x20 mL). A la fase orgánica se le adicionó Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se removió mediante destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando sílica gel (AcOEt:Bencina).

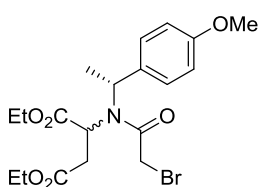


D/L Aspartato de dietil((S)-1-feniletil) 87 se obtuvo como una mezcla diastereomérica inseparable en un rendimiento del 95% (aceite incoloro, *dr*:7:3). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.3 (m, 10H), 4.05-4.21 (m, 8H), 3.82 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.34 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 5.9, 15.6 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 6.5, 15.6 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.09 (br, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.5, 3H), 1.25 (m, 6H), 1.21 (m, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 173.7, 170.9, 170.8, 145.1, 144.8, 128.5, 128.4, 127.2, 127.1, 127.0, 126.7, 61.1, 61.0, 60.7, 56.8, 56.1, 55.5, 39.0, 38.0, 25.4, 23.4, 14.3, 14.2, 14.1. HRMS-EI *m/z* 293.1625.



Diastereoisómero mayoritario: aspartato de dietil ((R)-1-(4-metoxifenil)etil) 111a se obtuvo como un aceite incoloro, *dr*:6:4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (m, 2H), 6.84 (m, 2H),

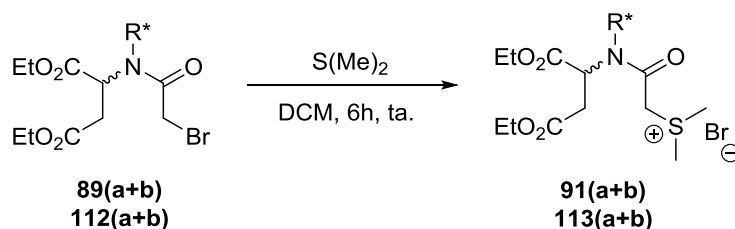
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.32 (m, 5H), 5.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.15 (m, 5H), 4.0 (AB, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 9.7, 16.8 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 6.9, 3H), 1.60 (dd, *J* = 2.5, 16.8 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 169.9, 166.1, 138.0, 128.9, 128.4, 127.6, 61.5, 60.4, 57.1, 53.2, 35.0, 25.9, 17.0, 14.1, 14.0. HRMS-EI *m/z* 413.0835.



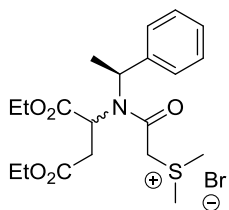
Aspartato de dietil (R)-N-(2-bromoacetil)-N-(1-(4-metoxifenil)etil) 112(a+b), se obtuvo en un rendimiento combinado cuantitativo como un aceite viscoso de color amarillo opaco. Solamente se describe el diastereoisómero mayoritario.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.36 (m, 2H), 6.88-6.90 (m, 2H), 5.21 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.15 (m, 3H), 3.97 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 9.8, 16.7, Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 6.9, 3H), 1.59 (dd, *J* = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 170.0, 165.9, 159.5, 129.9, 128.8, 113.7, 61.5, 60.5, 56.6, 55.3, 53.1, 35.0, 25.9, 17.3, 14.2, 14.1, 14.0, 13.9. HRMS-EI *m/z* 443.0941.

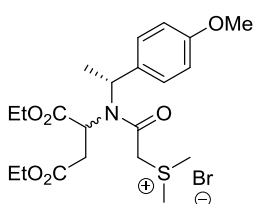
Procedimiento general para la síntesis de sales de sulfonio 91 y 113.



La mezcla diastereomérica de bromoacetamidas **89(a+b)** (3.16 g, 7.63 mmol) se disolvió en DCM (4 mL) y se le adicionó sulfuro de dimetilo (3.36 mL, 45.78 mmol) y se agitó por 6 h a temperatura ambiente. El exceso de disolvente y sulfuro de dimetilo fue eliminado a presión reducida.



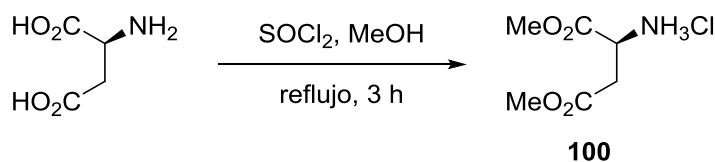
Bromuro de (2-((1,4-dietoxi-1,4-dioxobutan-2-il)((S)-1-feniletil)amino)-2-oxoetil)dimetilsulfonio 91(a+b), fue obtenida en un rendimiento combinado cuantitativo como una mezcla diastereomérica inseparable de sólidos blancos. Esta mezcla mostró a su vez, una mezcla rotamérica en solución, por lo tanto, no se detalla su descripción espectroscópica de RMN.



Bromuro de (R)-(2-((1,4-dietoxi-1,4-dioxobutan-2-il)(1-(4-metoxifenil)etil)amino)-2-oxoetil)dimetilsulfonio 113(a+b), la sal fue obtenida en un rendimiento combinado cuantitativo como una mezcla diastereomérica. Solamente se describe el diastereoisómero mayoritario.

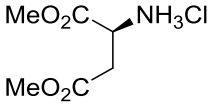
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.32 (m, 5H), 5.24 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.15 (m, 5H), 4.0 (AB, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.28 (dd, $J = 9.7, 16.8$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 6.9$, 3H), 1.60 (dd, $J = 2.5, 12.6$ Hz, 1H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 169.9, 166.1, 138.0, 128.9, 128.4, 127.6, 61.5, 60.4, 57.1, 53.2, 35.0, 25.9, 17.0, 14.1, 14.0. HRMS-EI m/z 505.1132.

Esterificación del ácido *L*-aspártico.

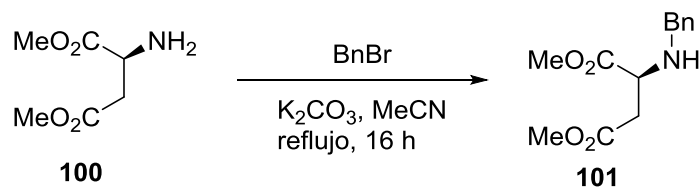


Se disolvió ácido *L*-aspártico (1 g, 7.5 mmol) en MeOH (37 mL) y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se adicionó gota a gota SOCl_2 (1.10 mL, 15 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó por 3 h a temperatura de reflujo. Después, el exceso de disolvente se removió por destilación a presión reducida para acceder al correspondiente aminoéster como un sólido blanco. Posteriormente, el crudo de reacción se extrajo con una solución saturada de NaHCO_3 y DCM (5x25 mL) y

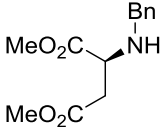
secado con Na₂SO₄. El disolvente se removió a presión reducida. El producto deseado **100** se obtuvo en un rendimiento cuantitativo como un aceite pajizo.


L-Aspartato de dimetilo 100. Rendimiento cuantitativo; $[\alpha]^{20}_D = +10.3$ (c 1, H₂O). IR (film): 1728, 1437, 1199, 1171, 996 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (dd, $J = 4.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.79 (dd, $J = 4.7, 16.5$, Hz, 1H), 2.08 (br, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 171.6, 52.4, 51.9, 51.1, 38.6.

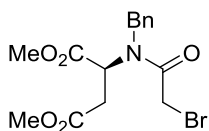
Reacción de *N*-bencilación a partir del *L*-aspartato de dimetilo **101**.



A una suspensión de K₂CO₃ (3.11 g, 22.5 mmol) en 100 mL de MeCN a temperatura ambiente se le adicionó el aminoéster derivado del ácido *L*-aspártico **100** (1.21 g, 7.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, transcurrido el lapso, se adicionó BnBr (0.98 mL, 8.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo por 16 h. Después, el disolvente fue evaporado y el residuo fue extraído con DCM (3x25) y secado con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica (DCM:MeOH) para acceder al compuesto *N*-bencilado,

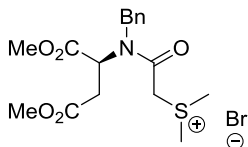
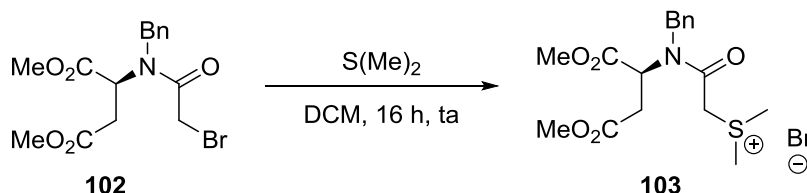

L-Aspartato de N-bencildimetilo 101: aceite color pajizo, 80% de rendimiento $[\alpha]^{20}_D = -64.8$ (c 1, AcOEt). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.25 (m, 5H), 3.80 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.64 (d, $J =$

13.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 2.64 (qd, $J = 6.4, 15.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 171.3, 139.4, 128.4, 128.3, 127.2, 56.9, 52.2, 52.0, 51.9, 37.9.



Dimetil *N*-bencil-*N*-(2-bromoacetil)-*L*-aspartato 102 se obtuvo como se describió anteriormente para la reacción de amidificación en un rendimiento cuantitativo. Este compuesto muestra una

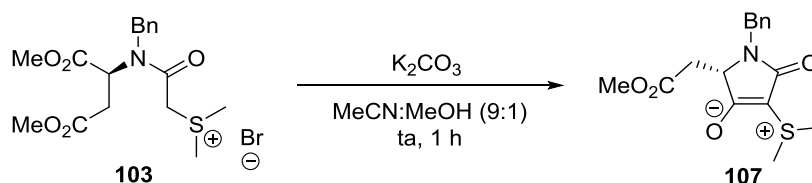
mezcla rotamérica por lo que solamente se describe al rotámero mayoritario. Cristales blancos; p. f. 126-128 °C, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -36.6$ (c 1, DCM). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.47 (m, 5H), 5.89 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H) 3.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (dd, $J = 7.3, 17.0$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 6.1, 17.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 169.2, 164.5, 134.2, 129.0, 128.6, 128.5, 127.3, 56.8, 53.7, 52.8, 52.2, 48.2, 34.2, 25.2, 25.1.



Bromuro de (*S*)-(2-(bencil(1,4-dimetoxi-1,4-dioxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil) dimetil sulfonio 103 se obtuvo como

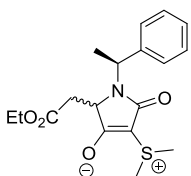
anteriormente se describió en un rendimiento cuantitativo. Este compuesto exhibió una mezcla rotamérica en RMN, por lo tanto, solamente se describe al rotámero mayoritario. Son cristales sólidos blancos con p. f. 126-128°C $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -36.6$ (c 1, DCM). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.47 (m, 5H), 5.89 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H) 3.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (dd, $J = 7.3, 17.0$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 6.1, 17.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 169.2, 164.5, 134.2, 129.0, 128.6, 128.5, 127.3, 56.8, 53.7, 52.8, 52.2, 48.2, 34.2, 25.2, 25.1.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos zwitterionicos 93 y 114.



En un matraz de 50 mL se pesaron 0.2 g (0.461 mmol) del compuesto **103** y se disolvieron en 20 mL de una mezcla de disolventes MeCN:MeOH 9:1, posteriormente, se adicionaron 0.19 g (1.38 mmol) de K_2CO_3 y la reacción se siguió por CCF hasta la comprobación del consumo de la materia prima. El producto **107** se purificó por cromatografía en columna.

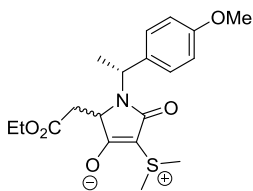
A continuación, se describen las características espectroscópicas de los zwitteriones obtenidos.



4-(dimetilsulfonio)-2-(2-etoxy-2-oxoetil)-5-oxo-1-((S)-1-feniletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-olato 93(a+b), se obtuvo como una mezcla diastereomérica inseparable en un 95% de rendimiento como un aceite amarillo-anaranjado. **Diastereoisómero mayoritario:** 1H

NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.34 (m, 5H), 5.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.83 (qd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.31 (qd, $J = 16.8, 5.1, 2H$), 1.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 190.6, 171.5, 170.1, 142.3, 128.1, 127.3, 127.2, 66.9, 60.3, 58.3, 48.1, 35.6, 27.3, 26.9, 16.0, 14.0.

Diastereosiómero minoritario: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.27 (m, 5H), 5.47 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.03 (qd, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 2H), 3.54 (dd, $J = 5.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.78 (dd, $J = 16.3, 4.0, 1H$), 2.65 (dd, $J = 16.3, 5.5$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 190.5, 171.8, 170.0, 142.3, 128.4, 127.2, 126.9, 67.2, 60.4, 59.2, 49.9, 36.3, 27.3, 26.8, 18.6, 14.1. HRMS-EI m/z 349.1277.

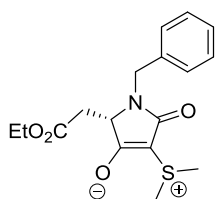


4-(dimetilsulfonio)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1-((R)-1-(4-metoxifenil)etil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-olato

114(a+b), se obtuvo como una mezcla diastereomérica inseparable en un 92% de rendimiento como un aceite

amarillo-anaranjado. **Diastereoisómero mayoritario:** ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.018 (s, 3H), 3.011 (s, 3H), 2.37 (dd, $J = 4.8$, 16.8 Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 5.3$, 16.8 Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.8, 171.5, 170.2, 158.5, 134.3, 128.4, 113.5, 67.2, 60.3, 58.2, 55.2, 47.7, 35.6, 27.3, 26.9, 16.2, 13.9. HRMS-EI m/z 379.1444.

Diastereoisómero minoritario: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 5.46 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). 3.57 (dd, $J = 4.0$, 5.4, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (dd, $J = 3.8$, 16.3 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 5.5$, 16.3 Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.6, 171.8, 170.1, 158.7, 132.6, 128.4, 113.8, 67.5, 60.5, 59.1, 55.3, 49.4, 36.3, 27.3, 26.8, 18.9, 14.2. HRMS-EI m/z 379.1444.

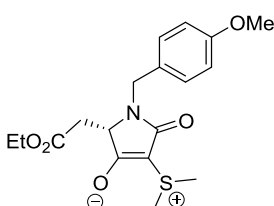


(S)-1-bencil-4-(dimetilsulfonio)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-olato 107, se obtuvo en un 98% de

rendimiento como un sólido amarillo, p. f. 106-108 °C IR (neat): 1732,

1609, 1433, 1401, 1341, 1228, 701 cm^{-1} . $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -55.3$ (c, DCM).; ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.29 (m, 5H), 4.79 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.0 (s, 6H), 2.75 (dd, $J = 16.2$, 4.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 16.2$, 6.1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.2, 171.2, 171.0, 137.9, 128.5, 127.8, 127.2, 66.1, 60.4, 51.7, 44.3, 35.3, 27.4, 27.0. HRMS-EI m/z 322.1106.

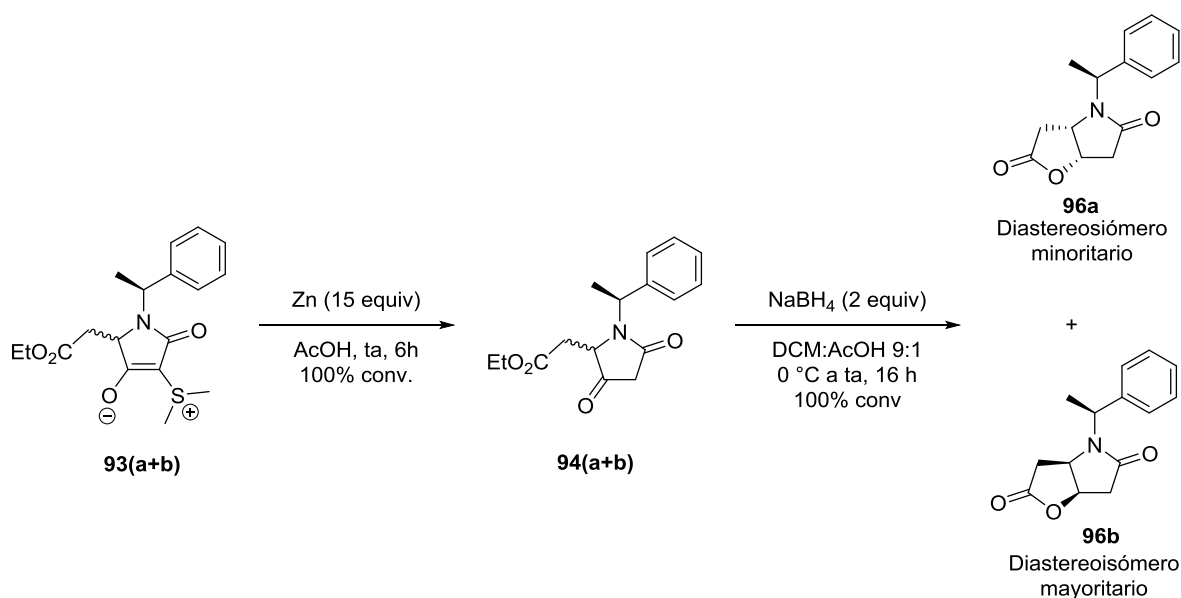


(S)-4-(dimetilsulfonio)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-metoxibenzil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-olato 116, se

obtuvo como una mezcla diastereomérica en un 98% de

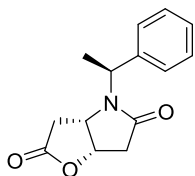
rendimiento como un sólido amarillo p. f. 100-102 °C, IR (neat): 1734, 1610, 1400, 1340, 1226, 700 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.1$ (c 1, DCM).; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 2.79 (dd, $J = 16.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 16.3, 5.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.2, 171.2, 171.1, 158.8, 129.9, 129.2, 113.9, 67.4, 60.1, 55.3, 51.8, 43.6, 35.2, 27.3, 27.0. HRMS-EI m/z 351.1142.

Procedimiento general para la obtención de las lactonas **96**, **114**, **109**.



Se adicionó zinc en polvo (7.04 g, 107.74 mmol) a temperatura ambiente a una solución en agitación de **93(a+b)** (2.51 g, 7.18 mmol) en AcOH glacial (15 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó por 6 h, posteriormente, el producto insoluble se filtró y se enjuagó con DCM. El disolvente del sobrenadante se evaporó a presión reducida para acceder al intermediario ceto-amídico **94(a+b)** como un aceite viscoso incoloro (2.08 g, 100% conv.). Inmediatamente después se disolvió en una mezcla DCM:AcOH (9:1; 5 mL/mmol) y se colocó en baño de hielo, a continuación se adicionó NaBH_4 (0.544 g, 14.38 mmol) en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó por 1 h y después se adicionó AcOH glacial (5 mL) y se continuó agitando por 16 h más. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido

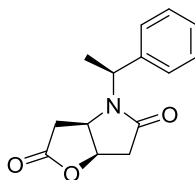
se disolvió en DCM (25 mL), luego, se extrajo con una solución saturada de NaHCO₃ saturada (DCM, 3x25 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante columna cromatográfica en sílice (AcOEt:Bencina) para acceder a los diastereoisómeros separados **96a** y **96b** como sólidos cristalinos.



(3a*S*,6a*S*)-4-((*S*)-1-feniletil)tetrahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroli-

2,5(3*H*)-diona 96a, se obtuvo en un 38% de rendimiento a partir de 9 como un sólido cristalino blanquecino, p.f. 134-136 °C, IR (neat): 1786, 1684, 1395, 1355, 1183, 701 cm⁻¹. [α]²⁰_D = -48.9 (c 1m, DCM);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.39 (m, 5H), 5.44 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.96 (td, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (td, *J* = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 18.4, 6.7 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 18.4, 7.2 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 171.6, 138.2, 129.0, 128.2, 127.5, 75.6, 56.7, 51.0, 37.3, 35.1, 18.3. HRMS-EI *m/z* 245.1051.

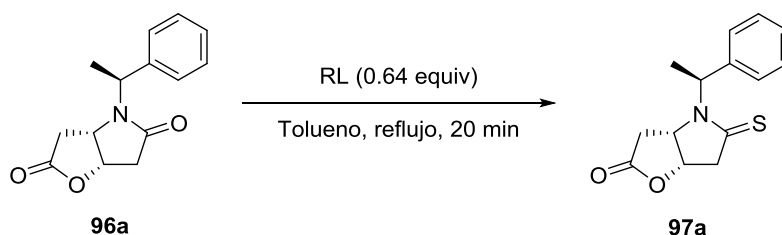


(3a*R*,6a*R*)-4-((*S*)-1-fenyletil)tetrahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-

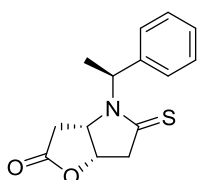
2,5(3*H*)- dione 96b, se obtuvo en un 62% de rendimiento como un sólido cristalino blanco, p.f. 162-164 °C, IR (neat): 1787, 1679, 1402, 1177, 1041, 697 cm⁻¹. [α]²⁰_D = -109.9 (c 1, DCM). ¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.39 (m, 5H), 5.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (ddd, *J* = 7.5, 6.2, 1.7 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 18.4, 2.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 18.4, 2.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 18.5, 7.2 Hz, 1H), 1.97 (dd, *J* = 18.5, 1.7 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 171.6, 140.1, 129.0, 128.2, 126.7, 75.3, 56.1, 49.3, 37.2, 33.7, 15.8. HRMS-EI *m/z* 245.1049.

Procedimiento general para la obtención de las tioamidas 97 y 110.



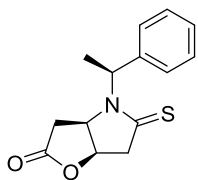
Se disolvió la lactolactama **96a** (0.5 g, 2.03 mmol) en tolueno (25 mL), se adicionó el reactivo de Lawesson (0.52 g, 1.30 mmol) en una sola porción y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo por 20 min. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en sílice (DCM:MeOH) para acceder al compuesto **97a** como un sólido cristalino amarillo-anaranjado opaco.



(3a*S*,6a*S*)-4-((*S*)-1-feniletíl)-5-tioxohexahidro-2*H*-furo[3,2-

b]pirrol-2-ona 97a, se obtuvo en un 83% de rendimiento como un sólido cristalino amarillo-anaranjado opaco, p.f 184- 186 °C, IR (neat): 1790, 1431, 1289, 1200, 1053, 704 cm⁻¹. [α]²⁰_D = -275.0 (c

1, DCM). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.43 (m, 5H), 6.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (td, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 19.4, 6.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 19.4, 3.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 18.6, 2.5 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 18.6, 7.8 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 173.2, 136.9, 129.2, 128.8, 127.9, 63.7, 55.7, 50.2, 34.4, 16.7. HRMS-EI *m/z* 261.0819.



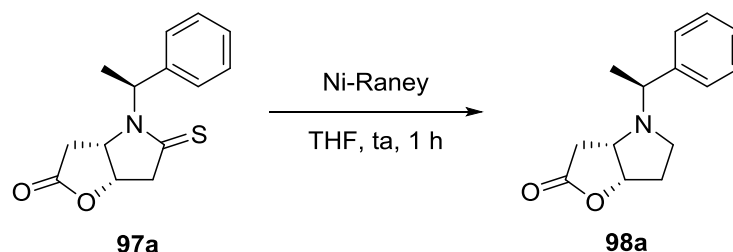
(3a*R*,6a*R*)-4-((*S*)-1-feniletíl)-5-tioxohexahidro-2*H*-furo[3,2-

b]pirrol-2-ona 97b, se obtuvo en un 95% de rendimiento como un sólido cristalino amarillo-anaranjado opaco, p.f. 145-147 °C, IR (neat): 1777, 1438, 1146, 1040, 700 cm⁻¹. [α]²⁰_D = -373.2 (c 1,

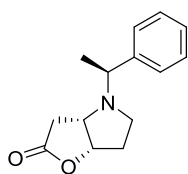
DCM). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.38 (m, 5H), 6.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 9.5, 5.3 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 18.7, 7.7

Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 18.7, 1.7$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.8, 173.1, 138.8, 129.2, 128.6, 126.6, 76.5, 63.1, 53.7, 50.1, 33.3, 15.1. HRMS-EI m/z 261.0810.

Procedimiento general para desulfuración.

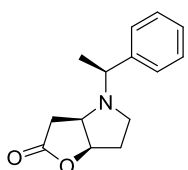


A una solución de la tiolactolactama **97a** (0.3 g, x mmol) en THF (30 mL) se le adicionó Ni-Raney (1.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1h, la mezcla resultante se filtró sobre Diatomita y se lavó repetidamente con MeOH. El disolvente del filtrado se removió a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando sílice (AcOEt:Bencina) para acceder al compuesto **98a** como un aceite amarillo opaco.



(3aS,6aS)-4-((S)-1-phenylethyl)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-2-ona

98a, se obtuvo en un 55% de rendimiento como un aceite amarillo opaco, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -53.2$ (c 1, DCM). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.32 (m, 5H), 4.97 (td, $J = 7.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.54 (td, $J = 3.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.47 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J = 4.1, 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J = 6.9, 8.5, 9.8$ Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.13 (dd, $J = 3.2, 18.7$ Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 143.9, 128.6, 127.6, 127.5, 83.5, 62.5, 61.9, 49.6, 33.9, 31.6, 20.5. HRMS-EI m/z 231.1257.

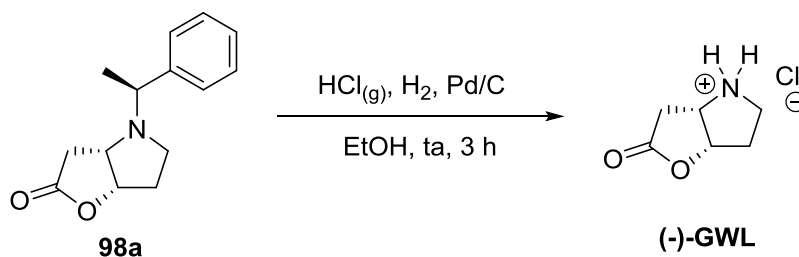


(3aR,6aR)-4-((S)-1-phenylethyl)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-2-ona,

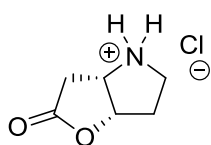
98b, se obtuvo en un 70% de rendimiento como un sólido cristalino

incoloro, p.f. 80-81 °C, IR (neat): 1758,1202, 1182, 1139, 1061, 904, 699 cm⁻¹. $[\alpha]^{20}_D = -33.6$ (c 1, DCM). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.26 (m, 5H), 4.86 (td, *J* = 3.7, 7.2 Hz, 1H), 3.48 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 4.1, 7.5, 9.7 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 2.4, 18.3 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 7.7, 18.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 8.3, 16.4 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.90 (dtd, *J* = 3.7, 7.9, 13.6 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 142.8, 128.5, 127.4, 127.3, 83.7, 62.0, 60.7, 49.3, 34.8, 31.5, 22.8. HRMS-El *m/z* 231.1229.

Procedimiento general para desbencilación.



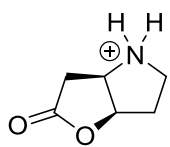
Se disolvió la lactona **98a** (0.1 g, 0.432 mmol) y el Pd/C 20% (20 mg) en EtOH (15 mL), a continuación, se adicionó HCl_(g) hasta alcanzar pH=1. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de H₂ por 3h. La mezcla de reacción se filtró sobre Diatomita y el sobrenadante se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó con EtOH y éter etílico para acceder a la **(-)-GWL** como un sólido cristalino en un 98% de rendimiento.



Cloruro de ((3a*S*,6a*S*)-2-oxohexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-onio, se obtuvo en un 98% de rendimiento como un sólido cristalino 188-190°C, $[\alpha]^{20}_D = -44.5$ (c 0.4, MeOH). ¹H NMR (500

MHz, D₂O) δ 5.3 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.34 (td, *J* = 6.6, 11.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 9.1, 19.8 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 2.43 (m,

1H), 2.24 (m, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ 177.0, 83.6, 58.9, 44.0, 32.7, 30.4.
HRMS-EI m/z 127.0641



Cloruro de ((3a*R*,6a*R*)-2-oxohexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-onio, se obtuvo en un 95% de rendimiento como un sólido cristalino,
[α]²⁰_D = +46.6 (c 0.4, MeOH).