



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS**

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

**“Síntesis Asimétrica de Análogos de Fosfoprolina (Pro<sup>p</sup>)  
Bicíclicos [c]-Fusionados”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

**GASPAR MARAVILLA MORENO**

**DIRECTOR DE TESIS**  
**Dr. José Luis Viveros Ceballos**

CUERNAVACA, MORELOS

JUNIO, 2020

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 307 del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ- UAEM), bajo la dirección del Dr. José Luis Viveros Ceballos, contando con el apoyo de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), número: 929635 y el proyecto CONACYT 256985.

## *Dedicatorias*

*A las personas más importantes de mi vida,  
mis padres Gaspar Maravilla y Griselda Moreno.*

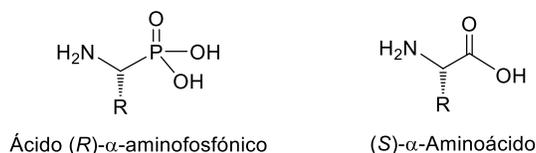
*A mi amada esposa Daniela Adame.*

## **Agradecimientos**

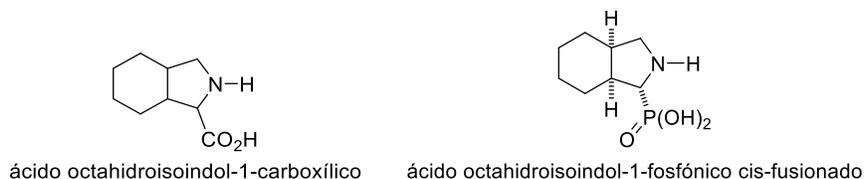
- Al Dr. José Luis por su paciencia, consejos y apoyo brindado en la dirección de este trabajo.
- Al M.en C. Alberto Marbán por su asesoría durante el proceso de elaboración de esta tesis.
- A los miembros del jurado por el tiempo brindado para la revisión de este trabajo, por sus observaciones y sugerencias.
- A los técnicos de las áreas analíticas.
- A mis padres por siempre brindarme su apoyo y ser mi ejemplo a seguir.
- A mis amigos y compañeros del centro de investigaciones por su apoyo y por los buenos momentos compartidos a lo largo del posgrado.
- A mis amigos y compañeros de laboratorio Gustavo, Alberto, Mar, Israel, Edson y Kevin por compartir de sus conocimientos y experiencias.

## Resumen

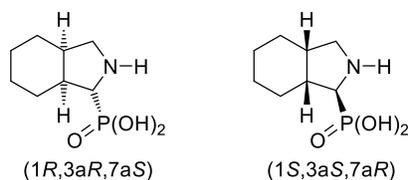
En la actualidad, uno de los temas de mayor interés en síntesis orgánica es la preparación de moléculas bioactivas con estereocentros definidos. En este sentido, un grupo importante de interés farmacéutico son los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos, los cuales deben su actividad biológica a la configuración absoluta del centro quiral en la posición  $\alpha$  al átomo de fósforo, otra característica destacable de este conjunto de compuestos es su similitud estructural con los  $\alpha$ -aminoácidos naturales.



Dada su importancia, se ha explorado la preparación de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos conformacionalmente restringidos. Tomando en cuenta lo anterior, el ácido octahidroisoindol-1-carboxílico es un  $\alpha$ -aminoácido conformacionalmente restringido que, al ser incorporado en estructuras de mayor tamaño molecular, ha presentado actividad biológica como inhibidor del virus de la hepatitis C, de ahí que ya se haya descrito la síntesis de su análogo fosfónico, el ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado, sin embargo, este proceso únicamente permite obtener el compuesto en forma racémica.



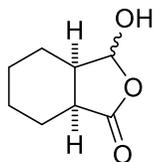
Por lo anterior, en esta tesis se describe la síntesis estereoselectiva del ácido (*1R,3aR,7aS*)- y (*1S,3aS,7aR*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado, utilizando una modificación del método de lactamización descrito por Meyers y la experiencia de nuestro grupo de investigación en la síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos empleando iones *N*-aciliminio como intermediarios.



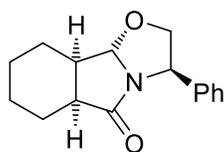
## Índice general

Índice de compuestos sintetizados.....	i
Lista de abreviaturas .....	ii
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes. ....	4
3. Objetivos. ....	8
3.1. Objetivo general. ....	8
3.2. Objetivos específicos .....	8
4. Resultados. ....	10
5. Conclusiones.....	18
6. Parte experimental. ....	20
6.1. Información general.....	20
6.2. Preparación de la 3-hidroxihexahidroisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona ( $\pm$ )- <b>30</b> .....	21
6.3. Preparación de la (3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,9 <i>aR</i> ,9 <i>bS</i> )-3-feniloctahidrooxazolo[2,3- <i>a</i> ]isoindol-5(5 <i>aH</i> )-ona <b>31</b> .....	22
6.4. Preparación de la (3 <i>S</i> ,5 <i>aR</i> ,9 <i>aS</i> ,9 <i>bR</i> )-3-feniloctahidrooxazolo[2,3- <i>a</i> ]isoindol-5(5 <i>aH</i> )-ona <b>31</b> .....	22
6.5. Preparación de la (3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-2-(( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-feniletíl)octahidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona- <b>32</b> .....	23
6.6. Preparación de la (3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-hidroxi-1-feniletíl)octahidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona- <b>32</b> .....	24
6.7. Preparación de la (3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-2-(( <i>R</i> )-2-cloro-1-feniletíl)octahidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona- <b>33</b> .....	25
6.8. Preparación de la (3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-cloro-1-feniletíl)octahidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona- <b>33</b> .....	26
6.9. Preparación de la (3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-octahidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona- <b>35</b> .....	27
6.10. Preparación de la (3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-octahidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona- <b>35</b> .....	27
6.11. Preparación del (3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-1-oxooctahidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-carboxilato de <i>ter</i> -butilo- <b>36</b> .....	28
6.12. Preparación del (3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-1-oxooctahidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-carboxilato de <i>ter</i> -butilo- <b>36</b> .....	29
6.13. Preparación del (1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-1-(dimetoxifosforil)octahidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-carboxilato de <i>ter</i> -butilo- <b>38</b> .....	29
6.14. Preparación del (1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(dimetoxifosforil)octahidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-carboxilato de <i>ter</i> -butilo- <b>38</b> .....	31
6.15. Preparación del ácido ((1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-octahidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)fosfónico- <b>8</b> .....	32
6.16. Preparación del ácido ((1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-octahidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)fosfónico- <b>8</b> .....	33

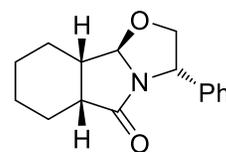
## Índice de compuestos sintetizados



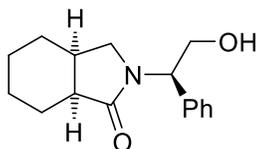
(±)-**30**



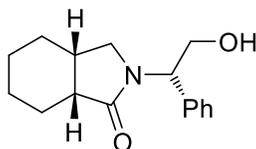
(3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**31**



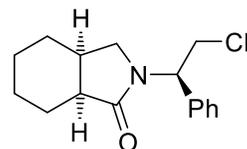
(3*S*,5*aR*,9*aS*,9*bR*)-**31**



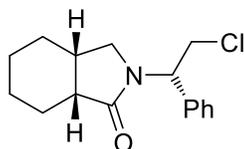
(1'*R*,3*aR*,7*aS*)-**32**



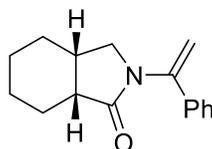
(1'*S*,3*aS*,7*aS*)-**32**



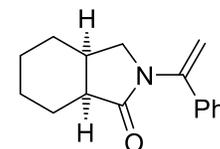
(1'*R*,3*aR*,7*aS*)-**33**



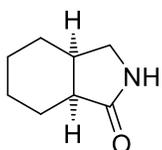
(1'*S*,3*aS*,7*aR*)-**33**



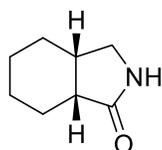
(3*aS*,7*aR*)-**34**



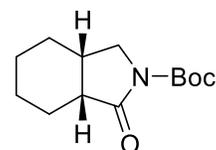
(3*aR*,7*aS*)-**34**



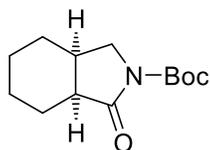
(3*aR*,7*aS*)-**35**



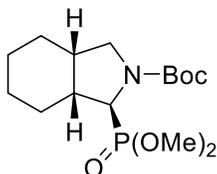
(3*aS*,7*aR*)-**35**



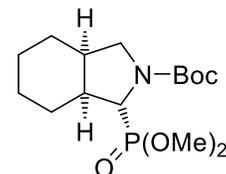
(3*aS*,7*aR*)-**36**



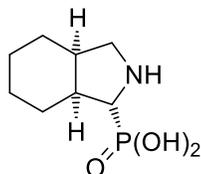
(3*aR*,7*aS*)-**36**



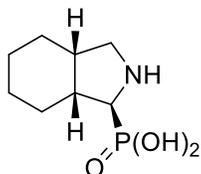
(1*S*,3*aS*,7*aR*)-**38**



(1*R*,3*aR*,7*aS*)-**38**



(1*R*,3*aR*,7*aS*)-**8**



(1*S*,3*aS*,7*aR*)-**8**

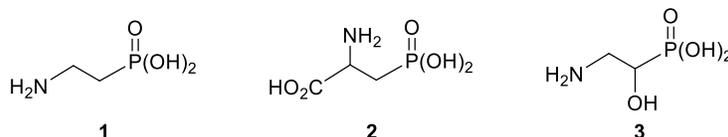
## Lista de abreviaturas

$[\alpha]_D$	Rotación específica
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AEP	Ácido 2-aminoetanofosfónico
APTS	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Bar	Bares
(Boc) <sub>2</sub> O	Dicarbonato de di- <i>ter</i> -butilo
°C	Grados Celsius
<i>c</i>	Concentración
d.r.	Proporción diastereoisomérica
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de dobles de dobles
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Horas
Hex	Hexano
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LiAlH(O <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub>	Hidruro de litio y tri- <i>ter</i> -butoxialuminio
m	Señal múltiple
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros

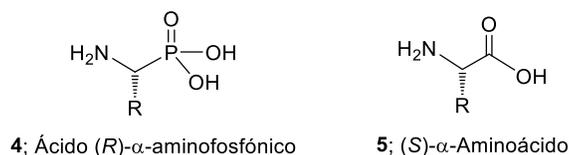
mmol	Milimoles
N	Normal
n.d.	No determinado
(Oic) <sup>P</sup>	Ácido octahidroindol-2-fosfónico
(Pro) <sup>P</sup>	Fosfoprolina
P(OMe) <sub>3</sub>	Fosfito de trimetilo
p.f.	Punto de fusión
PBAC	Ácido fenilborónico
PGOH	Fenilglicinol
PhMe	Tolueno
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
ppm	Partes por millón
q	Señal quintuple
r.f.	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOH	<i>ter</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>ter</i> -butoxido de potasio
THF	Tetrahidrofurano

## 1. Introducción.

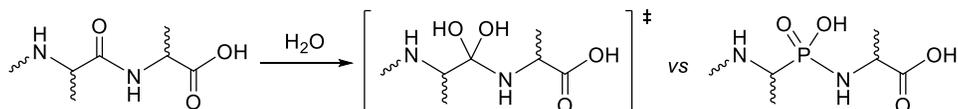
Los ácidos aminofosfónicos son conocidos desde 1959, año en el que Horiguchi y Kandatsu reportaron el aislamiento del ácido 2-aminoetanofosfónico (AEP) **1**, a partir de fuentes naturales. Actualmente, se sabe que tanto el AEP como los ácidos aminofosfónicos **2** y **3** están presentes en bacterias, protozoos, insectos, vertebrados y tejidos humanos.<sup>1</sup>



En los últimos años, los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos **4** han recibido atención especial como análogos de los  $\alpha$ -aminoácidos naturales **5**.<sup>2</sup> A pesar de que los grupos carboxílico y fosfónico se distinguen por diferentes factores como la geometría, acidez y volumen estérico,<sup>3</sup> frecuentemente los compuestos que los incorporan presentan propiedades similares que hacen que los análogos fosfónicos sean reconocidos como falsos sustratos, inhibiendo a numerosas enzimas.<sup>4</sup>



Las propiedades biológicas de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos han sido atribuidas principalmente a la geometría tetraédrica del grupo fosfónico, lo que les permite imitar el estado de transición en la hidrólisis enzimática de péptidos.<sup>5</sup>



Similitud entre el estado de transición en la hidrólisis de péptidos y los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos

Debido a la importancia de esta familia de compuestos y considerando que al igual que en el caso de otras moléculas bioactivas quirales, la actividad biológica de los

<sup>1</sup> Kukhar, V. P.; Romanenko, V. D. *Chemistry of Aminophosphonic Acids and Phosphonopeptides. Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, **2010**, 189–260.

<sup>2</sup> Kukhar, V. P.; Hudson H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley, Chichester, **2000**.

<sup>3</sup> Macchiarulo, A.; Pellicciari, R. J. *Mol. Graphics Modell.* **2007**, *26*, 728–739.

<sup>4</sup> Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264–289.

<sup>5</sup> Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, Y. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955–5980.

ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos depende de la estereoquímica molecular,<sup>6</sup> durante las últimas décadas se ha dedicado atención especial a la síntesis estereoselectiva de los análogos fosfónicos de los 20  $\alpha$ -aminoácidos naturales,<sup>7</sup> y como resultado, actualmente disponemos de procedimientos para la síntesis de la mayoría de ellos, tales como la fosfoprolina (**6**; Pro<sup>P</sup>),<sup>8</sup> la cual ha sido incorporada en diversos dipéptidos que actúan como inhibidores potentes de diferentes proteasas.<sup>9</sup>



Una vez descrita la síntesis estereoselectiva de los 20  $\alpha$ -aminoácidos proteínogénicos, el siguiente paso es la búsqueda de nuevas estructuras modelo, siendo especialmente útil la introducción de diferentes modificaciones en residuos proteínogénicos, generando derivados conformacionalmente restringidos.<sup>10</sup> En este sentido, un  $\alpha$ -aminoácido conformacionalmente restringido particularmente interesante es el ácido octahidroisoindol-1-carboxílico **7**, el cual se ha incorporado en moléculas más complejas con aplicación potencial en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por daño del cartílago articular;<sup>11</sup> así como,

<sup>6</sup> (a) Mikolajczyk, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2488–2486; (b) Drag, M.; Pawelczak, M.; Kafarski, P. *Chirality* **2003**, *15*, S104-S107; (c) Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W.; Lloyd, W. J.; Ringrose, P. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 696–705.

<sup>7</sup> Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310–341.

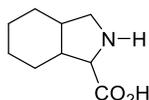
<sup>8</sup> (a) Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762–768; (b) Schopf, C. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 779–787; (c) Bonin, M.; Grierson, D. S.; Royer, J.; Husson H.-P. *Org. Synth. Coll.* **1998**, *9*, 176–180; (d) Dinér, P.; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2091–2096; (e) Katritzky, A. R.; Cui, X.-L.; Yang, B.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1979–1985.

<sup>9</sup> (a) Sabidó, E.; Tarragó, T.; Niessen, S.; Cravatt, B. F.; Giralt, E. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2361–2366; (b) Gilmore, B. F.; Lynas, J. F.; Scott, C. J.; McGoohan, C.; Martin, L.; Walker, B.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, *346*, 436–446; (c) Senten, K.; Daniëls, L.; Van der Veken, P.; De Meester, I.; Lambeir, A.-M.; Scharpé, S.; Haemers, A.; Augustyns, K. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 336–344; (d) Van der Veken, P.; Soroka, A.; Brandt, I.; Chen, Y.-S.; Maes, M.-B.; Lambeir, A.-M.; Chen, X.; Haemers, A.; Scharpé, S.; Augustyns, K.; De Meester, I. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5568–5570.

<sup>10</sup> (a) O'Reilly, E.; Pes, L.; Ortin, Y.; Müller-Budz, H.; Paradisi, F. *Amino Acids* **2013**, *44*, 511–518; (b) Izquierdo, S.; Rúa, F.; Sbai, A.; Parella, T.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Ortuño R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963–7971.

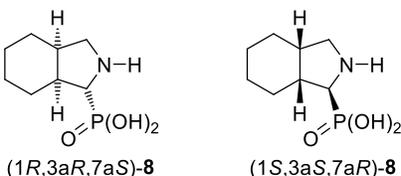
<sup>11</sup> Guzzo, P. R.; Hamby, J. M.; Johnson, M. R.; Le, V.-D.; Mangette, J. E.; Shenoy, R. A.; Stier, M. A. *Chem. Abstr.* **2004**, *141*, 380131.

inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C.<sup>12</sup> De ahí el desarrollo de diversos métodos para su síntesis estereoselectiva.<sup>13</sup>



7; ácido octahidroisoindol-1-carboxílico

Considerando la importancia de los ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos, especialmente los análogos fosfónicos de prolina, el interés farmacológico en los compuestos que integran el núcleo del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico *cis*-fusionado **7**; así como, la importancia de la estereoquímica en la interacción fármaco-receptor, en el presente trabajo se propone el desarrollo de un método práctico y eficiente para la síntesis estereoselectiva del ácido (1*R*,3*aR*,7*aS*)- y (1*S*,3*aS*,7*aR*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**, del cual únicamente ha sido descrita su síntesis racémica.<sup>14</sup>



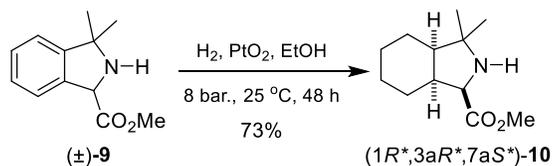
<sup>12</sup> Farmer, L. J.; Britt, S. D.; Cottrell, K. M.; Court, J. J.; Courtney, L. F.; Deininger, D. D.; Gates, C. A.; Harbeson, S. L.; Lin, K.; Lin, C.; Luong, Y.-P.; Maxwell, J. P.; Pitlik, J.; Rao, B. G.; Schairer, W. C.; Thomson, J. A.; Tung, R. D.; Van Drie, J. H.; Wei, Y.; Perni, R. B. *Lett. Drug Des. Discovery* **2005**, *2*, 497–502.

<sup>13</sup> (a) Nieto, S.; Sayago, F. J.; Laborda, P.; Soler, T.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4185–4191; (b) Yao, S.; Gallenkamp, D.; Wölfel, K.; Lüke, B.; Schindler, M.; Scherkenbeck, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4669–4678.

<sup>14</sup> Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez A. I.; Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6732–6738.

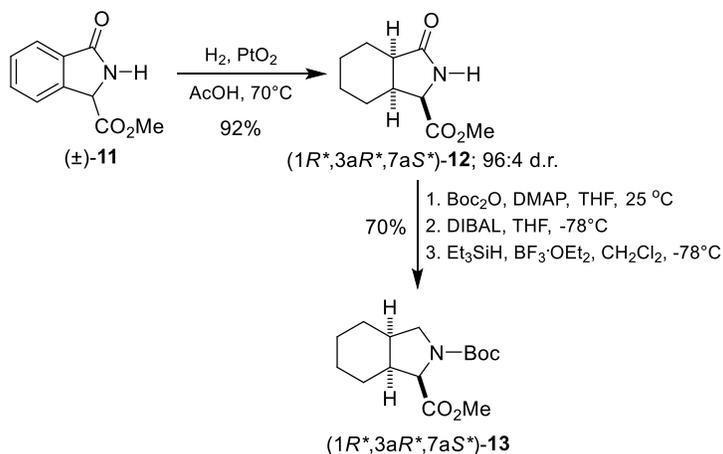
## 2. Antecedentes.

Debido a la utilidad del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico **7** como material de partida en la síntesis de diversas moléculas biológicamente activas,<sup>11,12</sup> actualmente existen en la literatura diversos métodos para su preparación. Por ejemplo, el éster precursor del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico *cis*-fusionado **10** se sintetizó a través de la hidrogenación catalítica de la isoindolina ( $\pm$ )-**9**, usando óxido de platino como catalizador, a una presión de 8 bares durante 48 h, obteniendo el  $\alpha$ -aminoéster ( $1R^*$ , $3aR^*$ , $7aS^*$ )-**10** con un rendimiento químico del 73%. Los autores señalan que el curso estereoquímico de la reacción de hidrogenación está controlado por la configuración del centro estereogénico presente en la isoindolina ( $\pm$ )-**9** (Esquema 1).<sup>13b</sup>



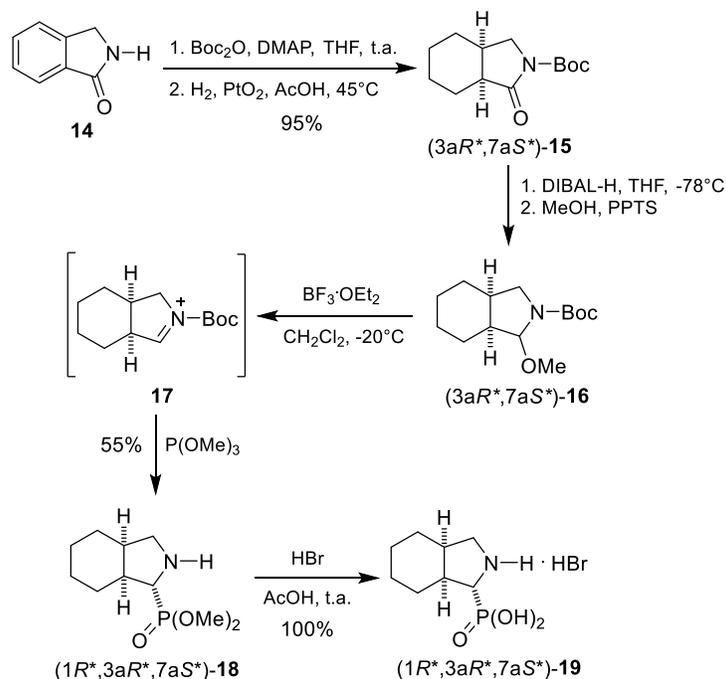
**Esquema 1.**

Por otra parte, el derivado diprotectado del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico ( $1R^*$ , $3aR^*$ , $7aS^*$ )-**13**, se preparó partiendo de la isoindolinona ( $\pm$ )-**11**, la cual fue transformada en su análogo saturado por medio de una hidrogenación catalítica, obteniendo principalmente el isómero ( $1R^*$ , $3aR^*$ , $7aS^*$ )-**12** con una relación diastereoisomérica de 96:4 y un rendimiento químico de 92%. A continuación, la *N*-protección con  $\text{Boc}_2\text{O}$  y la reducción de la  $\gamma$ -lactama en ( $1R^*$ , $3aR^*$ , $7aS^*$ )-**12**, permitió obtener el producto esperado con un rendimiento global (3 pasos) de 70% (Esquema 2).<sup>13a</sup>



### Esquema 2.

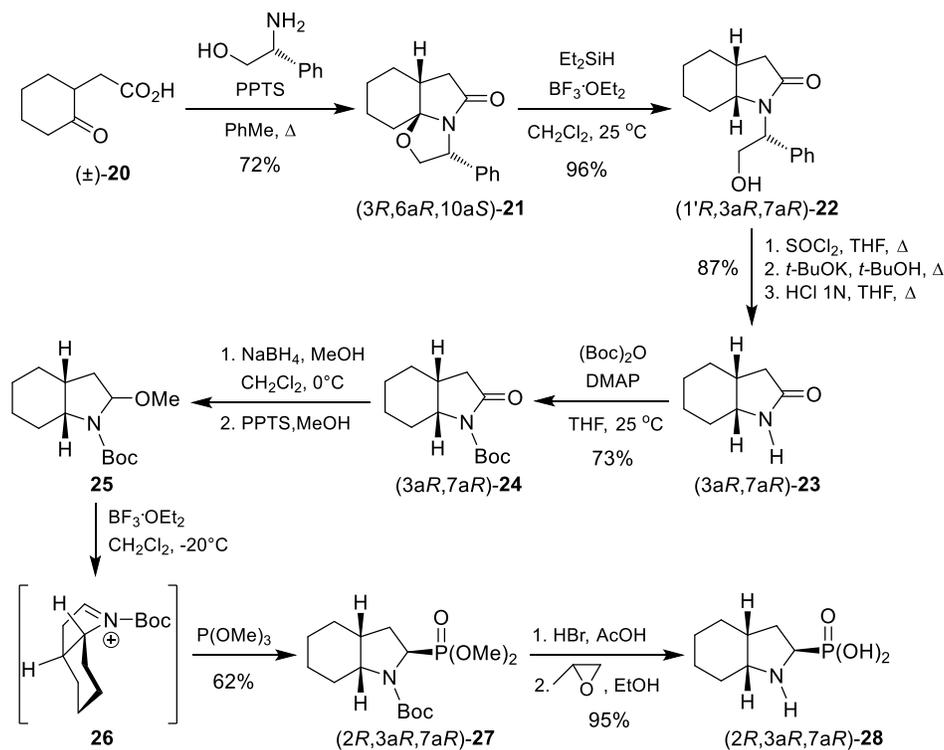
La síntesis del ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**, ya ha sido descrita, aunque únicamente en su forma racémica. Así, el tratamiento de la isoindolinona **14** con dicarbonato de di-*ter*-butilo, seguido de una hidrogenación catalítica, generó la *cis*-octahidroisoindolona ( $3aR^*, 7aS^*$ )-**15** con un rendimiento global del 95%. A continuación, la funcionalidad de la lactama *N*-Boc protegida en ( $3aR^*, 7aS^*$ )-**15** fue transformada en el correspondiente  $\alpha$ -aminofosfonato ( $1R^*, 3aR^*, 7aS^*$ )-**18** mediante una secuencia de tres pasos, sin aislar los compuestos intermediarios. De esta forma, la reducción de ( $3aR^*, 7aS^*$ )-**15** con DIBAL-H y posterior tratamiento con metanol y *p*-toluensulfonato de piridinio dio lugar al éter metílico del hemiaminal ( $3aR^*, 7aS^*$ )-**16**, que al reaccionar con fosfito de trimetilo en diclorometano a  $-20^\circ\text{C}$  en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , proporcionó el  $\alpha$ -aminofosfonato ( $1R^*, 3aR^*, 7aS^*$ )-**18** con un rendimiento global del 55%, vía el ion *N*-aciliminio **17**. Es importante destacar que la reacción de adición del fosfito de trimetilo al ion *N*-aciliminio quiral **17**, procede con una alta diastereoselectividad generando únicamente el racemato de los productos con disposición relativa *trans* entre el ciclohexano fusionado y el grupo fosfonato. Finalmente, el bromhidrato del ácido  $\alpha$ -aminofosfónico ( $1R^*, 3aR^*, 7aS^*$ )-**19** fue obtenido por tratamiento del  $\alpha$ -aminofosfonato ( $1R^*, 3aR^*, 7aS^*$ )-**18** con una disolución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético (Esquema 3).<sup>14</sup>



**Esquema 3.**

Por otra parte, nuestro grupo de investigación tiene experiencia en la síntesis asimétrica de ácidos  $\alpha$ -aminofosfónicos conformacionalmente restringidos. De esta manera, recientemente se reportó la síntesis altamente estereoselectiva del ácido ( $2R, 3aR, 7aR$ )-octahidroindol-2-fosfónico **28** (Oic<sup>P</sup>), utilizando como intermediario clave la  $\gamma$ -lactama bicíclica ( $3aR, 7aR$ )-**23** en forma enantioméricamente pura. Inicialmente, la reacción de condensación del ácido 2-(2-oxociclohexil)-acético **20** con ( $R$ )-fenilglicinol en presencia de 10% mol de *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), generó la  $\gamma$ -lactama ( $3R, 6aR, 10aS$ )-**21** con un rendimiento químico del 72% y como único distereoisómero, a través de un proceso de deracemización. A continuación, la reducción diastereoselectiva de ( $3R, 6aR, 10aS$ )-**21** con  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  dio lugar a la  $\gamma$ -lactama ( $1'R, 3aR, 7aR$ )-**22** con un rendimiento químico del 96%. Con la finalidad de remover el auxiliar quiral de la  $\gamma$ -lactama ( $1'R, 3aR, 7aR$ )-**22**, se siguió una secuencia de tres pasos, que implicó la formación del correspondiente derivado clorado con  $\text{SOCl}_2$ , la  $\beta$ -eliminación con *t*-BuOK y finalmente la hidrólisis de la enamida intermediaria, logrando obtener la  $\gamma$ -lactama ( $3aR, 7aR$ )-**23** con un rendimiento global del 87%. Posteriormente, el tratamiento de ( $3aR, 7aR$ )-**23** con dicarbonato de di-*ter*-butilo usando 4-dimetilaminopiridina como catalizador, generó el derivado *N*-Boc protegido

(3a*R*,7a*R*)-**24**, el cual se transformó en el  $\alpha$ -aminofosfonato (2*R*,3a*R*,7a*R*)-**27** a través de tres pasos de reacción: la reducción del grupo carbonilo de la imida y posterior tratamiento con metanol y *p*-toluensulfonato de piridinio para dar lugar al éter metílico del hemiaminal **25**, que al reaccionar con fosfito de trimetilo en diclorometano a -20 °C en presencia de cantidades catalíticas de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, proporcionó el  $\alpha$ -aminofosfonato (2*R*,3a*R*,7a*R*)-**27** con un rendimiento global del 62%. Este último paso procede con una excelente diastereoselectividad debido al bloqueo de una de las caras diastereotópicas del ion *N*-aciliminio intermediario **26** por el impedimento estérico que ejerce el anillo saturado fusionado. Finalmente, la remoción del grupo protector y la hidrólisis simultánea del éster fosfónico en (2*R*,3a*R*,7a*R*)-**27**, se realizó por tratamiento con una disolución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético, seguido de la adición de óxido de propileno, obteniendo el ácido (2*R*,3a*R*,7a*R*)-octahidroindol-2-fosfónico **28** (Oic<sup>P</sup>) en forma enantioméricamente pura con un rendimiento químico del 95% (Esquema 4).<sup>15</sup>



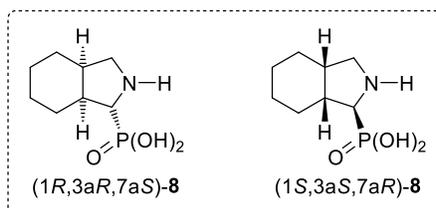
Esquema 4.

<sup>15</sup> Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6781–6787.

### 3. Objetivos.

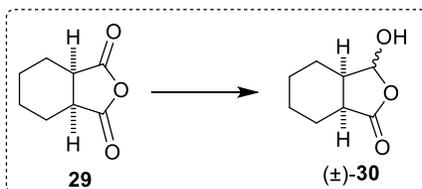
#### 3.1. Objetivo general.

- Desarrollar un método eficaz para la síntesis estereoselectiva del ácido (1*R*,3*aR*,7*aS*)- y (1*S*,3*aS*,7*aR*)-octahidroisoindol-1-fosónico *cis*-fusionado **8**.

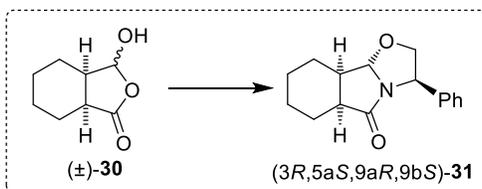


#### 3.2. Objetivos específicos

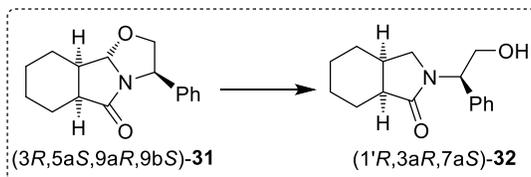
- Obtener la 3-hidroxihexahidroisobenzofuran-1(3*H*)-ona ( $\pm$ )-**30** a partir del anhídrido *cis*-1,2-ciclohexanodicarboxílico **29**.



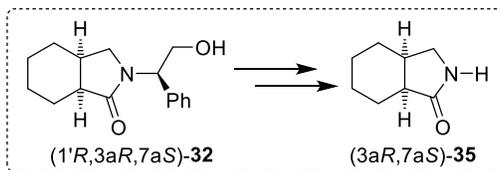
- Sintetizar la  $\gamma$ -lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**31** a partir de la hidroxilactona ( $\pm$ )-**30**.



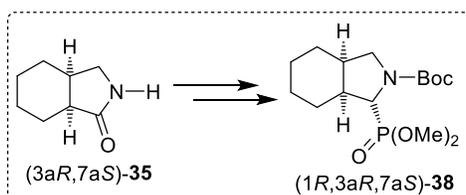
- Obtener la  $\gamma$ -lactama (1'*R*,3*aR*,7*aR*)-**32** a partir de la  $\gamma$ -lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**31**.



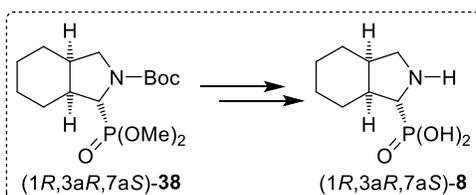
- Sintetizar la  $\gamma$ -lactama bicíclica (3*R*,7*aS*)-**35** a partir de la remoción del fragmento quiral de la  $\gamma$ -lactama (1'*R*,3*aR*,7*aR*)-**32**



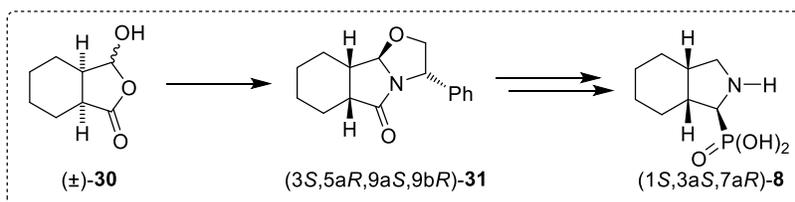
- Preparar el  $\alpha$ -aminofosfonato (1*R*,3*aR*,7*aS*)-**38** a partir de la  $\gamma$ -lactama bicíclica (3*aR*,7*aS*)-**35**.



- Realizar la hidrólisis del  $\alpha$ -aminofosfonato (1*R*,3*aR*,7*aS*)-**38** para obtener el ácido (1*R*,3*aR*,7*aS*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**.

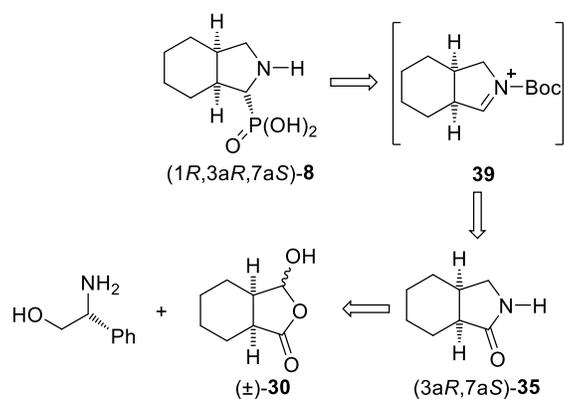


- Obtener el ácido (1*S*,3*aS*,7*aR*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8** siguiendo las condiciones optimizadas, pero haciendo uso del reactivo quiral de configuración opuesta [(*S*)-fenilglicinol].



#### 4. Resultados.

Tomando en cuenta el sistema octahidroisindol presente en nuestra molécula objetivo, la utilidad de las lactamas de Meyers como bloques quirales en la construcción estereoselectiva de *N*-heterociclos fusionados<sup>16</sup> y nuestra experiencia en la síntesis de  $\alpha$ -aminofosfonatos cíclicos recurriendo a iones *N*-aciliminio como intermediarios,<sup>15,16</sup> se diseñó el análisis retrosintético presentado en el Esquema 5. De esta manera, para la síntesis del ácido (1*R*,3*aR*,7*aS*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8** se propuso el ion *N*-acilimino quiral **39** como intermediario, el cual puede obtenerse de la  $\gamma$ -lactama bicíclica (3*aR*,7*aS*)-**35**. Finalmente, el núcleo de la (3*aR*,7*aS*)-octahidroisindolona **35** se obtendría a partir de la deracemización y lactamización de la 3-hidroxihexahidroisobenzofuran-1(3*H*)-ona ( $\pm$ )-**30**, utilizando (*R*)-fenilglicinol como reactivo quiral (Esquema 5).

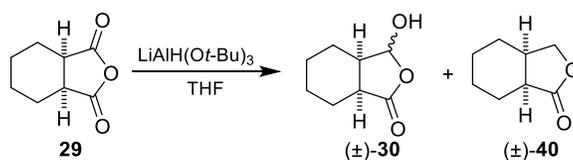


Esquema 5.

De acuerdo con el análisis retrosintético planteado, se llevó a cabo la reducción del anhídrido *cis*-1,2-ciclohexanodicarboxílico **29**, usando  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  como agente reductor en tetrahidrofurano (THF). El primer ensayo se llevó a cabo a  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  obteniendo la hidroxilactona ( $\pm$ )-**30** con un 62% de rendimiento (Tabla 1, ensayo 1), en un segundo ensayo la temperatura se disminuyó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , esto condujo a tener el producto con mayor rendimiento (Tabla 1, ensayo 2). Adicionalmente, se detectó la formación de la lactona ( $\pm$ )-**40**, como producto secundario (Tabla 1).

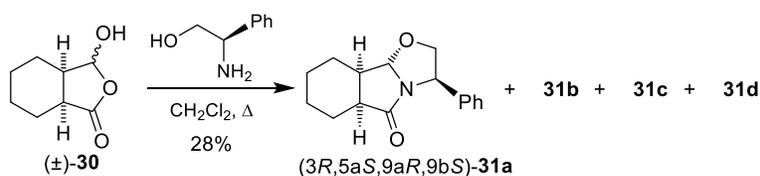
<sup>16</sup> (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2711–2719; (b) Bonilla-Landa, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 485–487.

**Tabla 1.** Reducción del anhídrido *cis*-1,2-ciclohexanodicarboxílico **29**



Ensayo	Temperatura	Rendimiento (±)-30 (%)
1	-60°C	62
2	-78°C	87

Una vez obtenida la hidroxilactona (±)-**30**, se hizo reaccionar con 0.5 equivalentes de (*R*)-fenilglicinol [(*R*)-PGOH], bajo condiciones de reflujo en cloruro de metileno durante 24 h, obteniendo principalmente la  $\gamma$ -lactama tricíclica **31a** con un 28% de rendimiento químico.<sup>15,17</sup> También, se detectó la formación adicional de tres  $\gamma$ -lactamas diastereoisoméricas (**31b**, **31c** y **31d**); sin embargo, el rendimiento conjunto de éstas no superó el 3%. (Esquema 6).

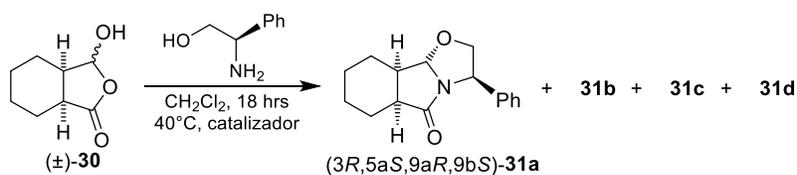


**Esquema 6.**

Por otra parte, de acuerdo con la metodología establecida para generar la  $\gamma$ -lactama tricíclica **31a**, en principio, el rendimiento de la reacción podría incrementarse al utilizar condiciones de catálisis ácida, por ello, se estudió el comportamiento del sistema en presencia de cantidades catalíticas de *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS), ácido *p*-toluensulfónico (APTS) y ácido fenilborónico (PBAC). De acuerdo con los datos observados en la tabla, los rendimientos disminuyeron, aunque se obtuvieron excelentes excesos diastereoisoméricos (Tabla 2).

<sup>17</sup> Miklos, F.; Sohár, P.; Csámpai, A.; Sillanpää, R.; Stájer, G. *Lett. Org. Chem.* **2009**, 6, 252–257.

**Tabla 2.** Estudio del efecto del catalizador en la diastereoselectividad de la reacción



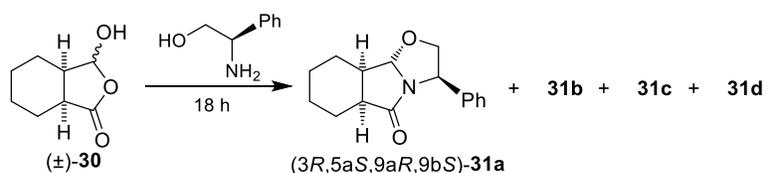
Ensayo	Catalizador	Rendimiento (%)	Proporción <sup>a</sup>			
			31a	31b	31c	31d
1	PPTS	29	22	1	1	1
2	APTS	26	6	n.d.	1	1
3	PBAC	12	42	1	4	4

<sup>a</sup> Resultados obtenidos mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

A continuación, se evaluó el efecto del disolvente en la reacción. De acuerdo con los resultados, se observa que uno de los mejores disolventes, en cuanto a diastereoselectividad y rendimiento, es el 1, 2-dicloroetano (Tabla 3, ensayo 8). Por otra parte, el uso de catalizadores permitió incrementar ambos parámetros de la reacción, por lo que los ensayos en los que se emplea 1,2-dicloroetano, catalizador y una temperatura de  $60^\circ\text{C}$ , son los mejores (Tabla 3, ensayos 9 y 10).<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Marbán-González, A. *Diseño y síntesis asimétrica de  $\gamma$ -lactamas bicíclicas como potenciales inhibidores de quitinasas*. Morelos, México. 2020. Tesis en proceso en el laboratorio de Síntesis Orgánica (L-307) del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos para la obtención del grado de Doctor en Ciencias.

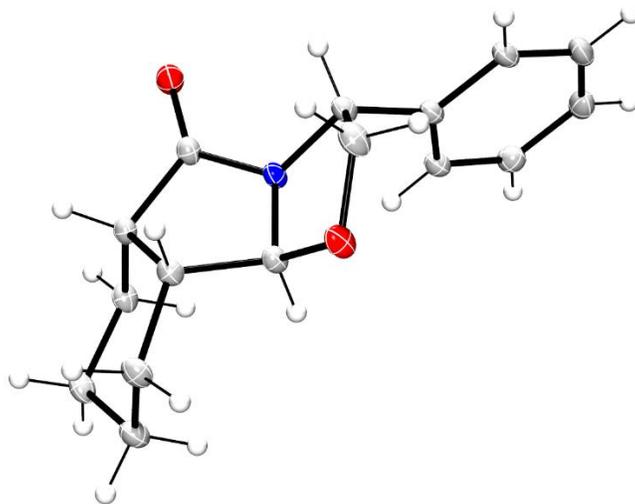
**Tabla 3.** Estudio del efecto del disolvente en la diastereoselectividad de la reacción



Ensayo	Condiciones	Rendimiento (%)	Proporción <sup>a</sup>			
			31a	31b	31c	31d
1	Acetona/40 °C	16	7	2	1	1
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /40 °C	24	15	1	2	1
3	CHCl <sub>3</sub> /40 °C	23	9	1	1	1
4	PhMe/40 °C	52	11	2	2	1
5	CICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl/40 °C	28	20	3	3	1
6	CHCl <sub>3</sub> /60 °C	51	9	1	2	1
7	PhMe/60 °C	90	8	1	1	3
8	CICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl/60 °C	71	10	1	1	3
9	CICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl/60 °C/PPTS	80	7	1	1	2
10	CICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl/60 °C/APTS	78	7	1	1	2

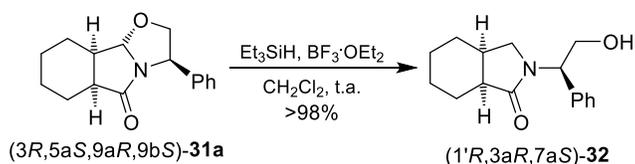
<sup>a</sup>Resultados obtenidos mediante RMN de <sup>1</sup>H.

La relación diastereoisomérica se determinó a través de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H, 500 MHz), mientras que la configuración absoluta de la  $\gamma$ -lactama tricíclica **31a** se estableció de manera inequívoca por análisis cristalográfico de rayos X (Figura 1).



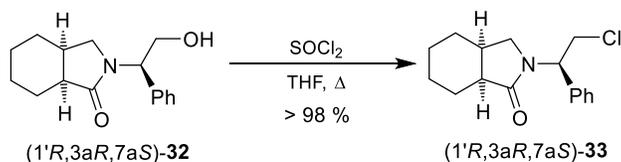
**Figura 1.** Estructura de rayos X de la  $\gamma$ -lactama tricíclica **31a**.

Después de optimizar las condiciones para la obtención de la  $\gamma$ -lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**31a**, se llevó a cabo la reacción de apertura reductiva del anillo de la oxazolidina. Así, el compuesto (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**31a** se hizo reaccionar con trietilsilano y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  a temperatura ambiente y condiciones anhidras, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como medio de reacción, generando la  $\gamma$ -lactama (1'*R*,3*aR*,7*aS*)-**32** con rendimiento cuantitativo (Esquema 7).



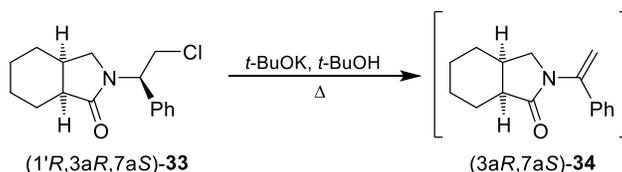
**Esquema 7.**

Para la remoción del auxiliar quiral, la  $\gamma$ -lactama (1'*R*,3*aR*,7*aS*)-**32** se trató con cloruro de tionilo en THF a reflujo para obtener el correspondiente cloruro (1'*R*,3*aR*,7*aS*)-**33**, con un rendimiento cuantitativo (Esquema 8).



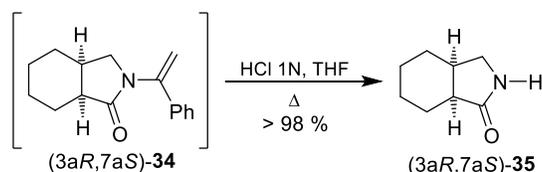
**Esquema 8.**

Una vez obtenido el compuesto halogenado se realizó la  $\beta$ -eliminación usando *ter*-butóxido de potasio, esta reacción procedió a reflujo en alcohol *ter*-butílico, generando la enamida intermediaria (3*aR*,7*aS*)-**34**, la cual se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción (Esquema 9).



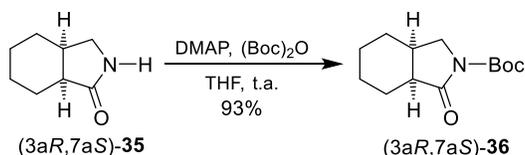
**Esquema 9.**

Después de sintetizar la enamida (3*aR*,7*aS*)-**34**, se llevó a cabo la hidrólisis con una disolución de HCl 1.0 N, en THF a reflujo, obteniendo la  $\gamma$ -lactama bicíclica *cis*-fusionada (3*aR*,7*aS*)-**35**, en forma enantioméricamente pura y con un rendimiento cuantitativo después de los dos pasos de reacción, a partir de (1'*R*,3*aR*,7*aS*)-**33** (Esquema 10).



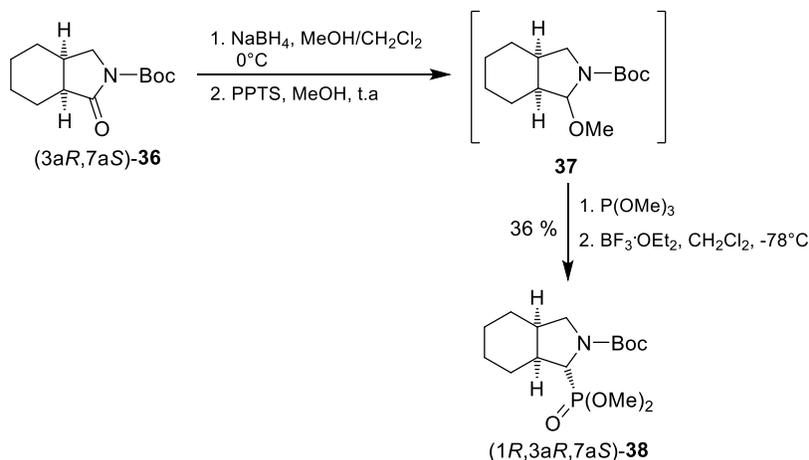
**Esquema 10.**

Una vez removido el fragmento del (*R*)-fenilglicinol, se preparó el carbamato de la lactama (3a*R*,7a*S*)-**35**, para ello se trató (3a*R*,7a*S*)-**35** con (Boc)<sub>2</sub>O y 4-dimetilaminopiridina como catalizador, usando THF como disolvente, la reacción procedió a temperatura ambiente, obteniendo la lactama bicíclica *N*-Boc protegida (3a*R*,7a*S*)-**36** con un rendimiento químico del 93% (Esquema 11).



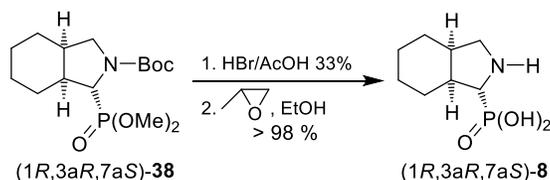
**Esquema 11.**

A continuación, la síntesis del  $\alpha$ -aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**38** se realizó a través de la reducción del grupo carbonilo de la imida con NaBH<sub>4</sub> y posterior tratamiento con metanol y *p*-toluensulfonato de piridinio, para dar lugar al éter metílico del hemiaminal **37**, el cual reaccionó con fosfito de trimetilo en diclorometano a -78 °C en presencia de cantidades catalíticas de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, proporcionando el  $\alpha$ -aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**38** con un rendimiento global de 36% (Esquema 12).



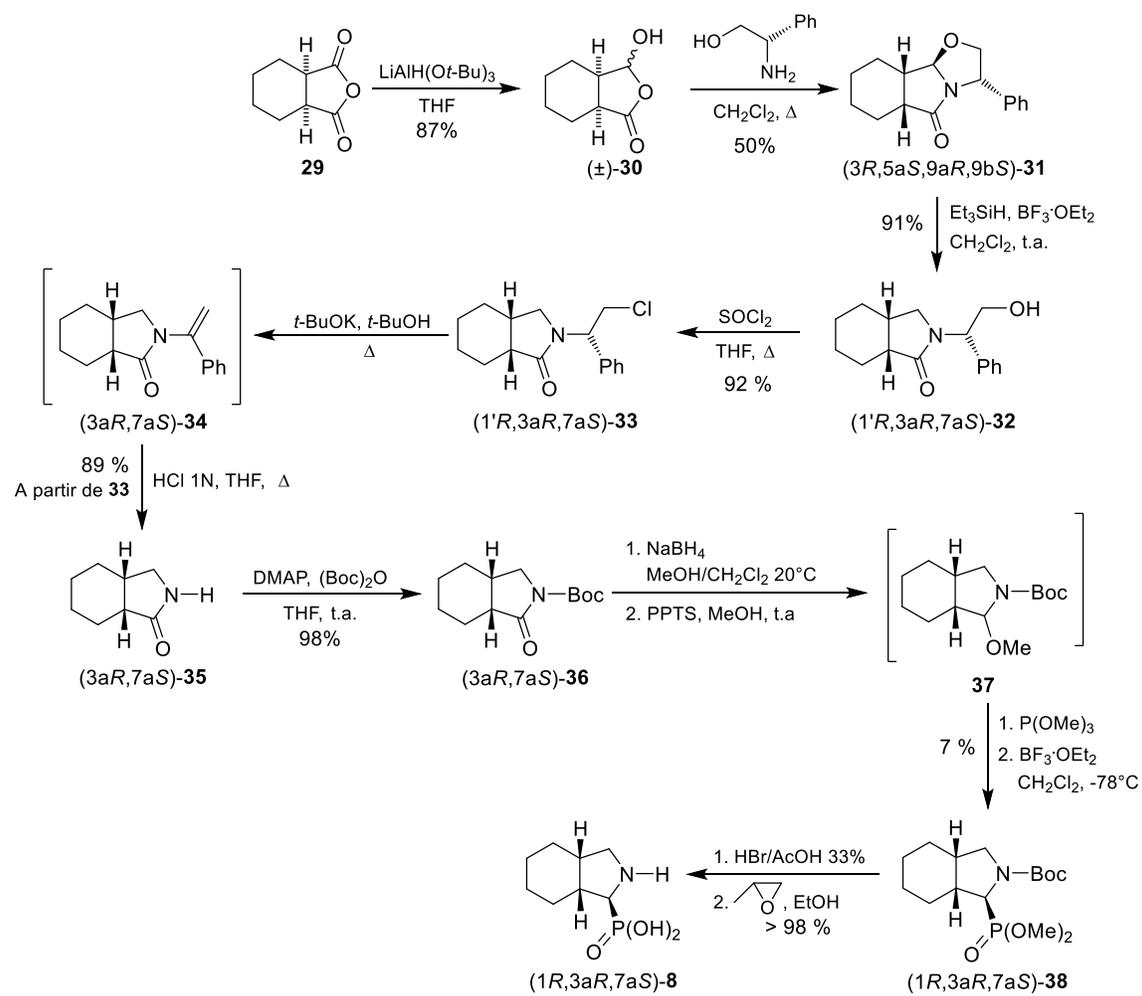
**Esquema 12.**

En la última etapa, la hidrólisis de (1*R*,3*aR*,7*aS*)-**38** con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, seguido del tratamiento con óxido de propileno, permitió obtener el ácido (1*R*,3*aR*,7*aS*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8** (Esquema 13).



**Esquema 13.**

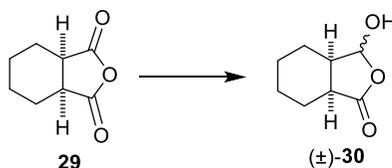
Una vez estudiada y optimizada la síntesis del ácido (1*R*,3*aR*,7*aS*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**, se procedió a seguir la misma estrategia sintética para la obtención del ácido enantiomérico (1*S*,3*aS*,7*aR*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**, partiendo del reactivo quiral de configuración opuesta [(*S*)-fenilglicinol]. De esta manera, bajo las condiciones optimizadas, la reacción de la hidroxilactona ( $\pm$ )-**30** con 0.5 equivalentes de (*S*)-fenilglicinol, generó la  $\gamma$ -lactama tricíclica (3*S*,5*aR*,9*aS*,9*bR*)-**31a** con alta diastereoselectividad. A continuación, se llevó a cabo la apertura reductiva del anillo de la oxazolidina para obtener la lactama (1'*S*,3*aS*,7*aR*)-**32**. La remoción del fragmento del auxiliar quiral en (1'*S*,3*aS*,7*aR*)-**32** se realizó a través de la secuencia de halogenación,  $\beta$ -eliminación en medio básico e hidrólisis ácida de la enamida (3*aS*,7*aR*)-**34**, lo cual permitió obtener la  $\gamma$ -lactama bicíclica *cis*-fusionada (3*aS*,7*aR*)-**35**. Para transformar la funcionalidad de la amida en el correspondiente  $\alpha$ -aminofosfonato, primero se hizo reaccionar la  $\gamma$ -lactama bicíclica *cis*-fusionada (3*aS*,7*aR*)-**35** con (Boc)<sub>2</sub>O y 4-dimetilaminopiridina, obteniendo la  $\gamma$ -lactama bicíclica *N*-Boc protegida (3*aS*,7*aR*)-**36**, que a través de un proceso secuencial de reducción del grupo carbonilo de la imida con borohidruro de sodio, seguido del tratamiento con metanol y *p*-toluensulfonato de piridinio, dio lugar al éter metílico del hemiaminal **37**. La reacción del éter metílico **37** con fosfito de trimetilo en presencia de cantidades catalíticas de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> dio como resultado el  $\alpha$ -aminofosfonato (1*S*,3*aS*,7*aR*)-**38**, cuya hidrólisis con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, seguido del tratamiento con óxido de propileno, permitió obtener el ácido (1*S*,3*aS*,7*aR*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8** (Esquema 14).



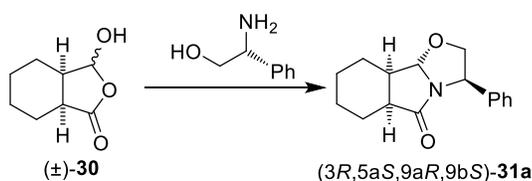
**Esquema 14.**

## 5. Conclusiones.

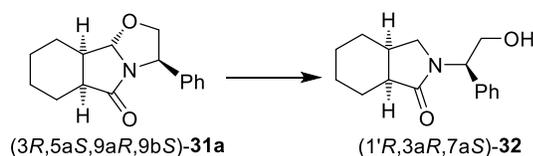
- Se optimizaron las condiciones para la reducción del anhídrido *cis*-1,2-ciclohexanodicarboxílico **29** con buen rendimiento.



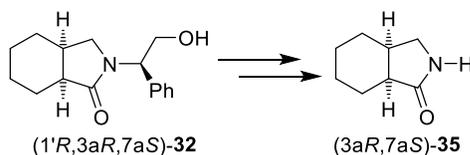
- Se desarrolló un método para la síntesis estereoselectiva de la  $\gamma$ -lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**31a** a partir de la resolución cinética de la hidroxilactona ( $\pm$ )-**30**, empleando (*R*)-fenilglicinol como reactivo quiral.



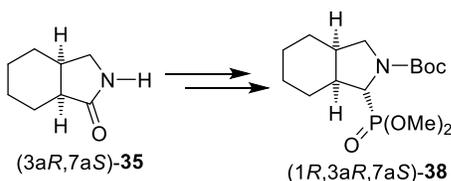
- Se obtuvo la  $\gamma$ -lactama (1'*R*,3*aR*,7*aR*)-**32** a partir de la reacción de apertura reductiva de la  $\gamma$ -lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**31a**.



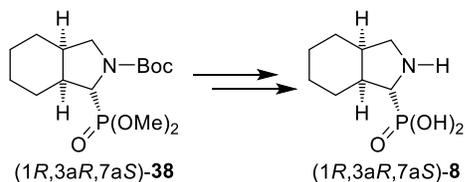
- Se logró sintetizar la  $\gamma$ -lactama bicíclica (3*aR*,7*aS*)-**35** a partir de la remoción del fragmento quiral de la  $\gamma$ -lactama (1'*R*,3*aR*,7*aR*)-**32**, mediante una secuencia de halogenación,  $\beta$ -eliminación e hidrólisis.



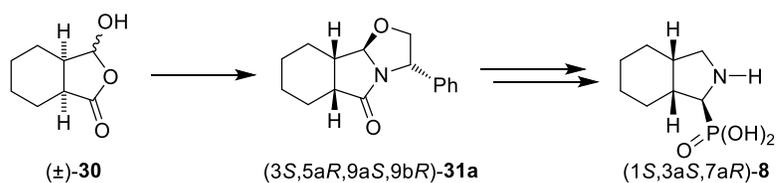
- Se preparó el  $\alpha$ -aminofosfonato (1*R*,3*aR*,7*aS*)-**38** con alta diastereoselectividad, a partir de la  $\gamma$ -lactama bicíclica (3*aR*,7*aS*)-**35**.



- Se sintetizó el ácido (1*R*,3*aR*,7*aS*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8** a partir del α-aminofosfonato (1*R*,3*aR*,7*aS*)-**38**.



- Una vez optimizada la síntesis del ácido (1*R*,3*aR*,7*aS*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**, se siguió la misma estrategia sintética para la obtención del ácido enantiomérico (1*S*,3*aS*,7*aR*)-octahidroisindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**, partiendo del reactivo quiral de configuración opuesta [(*S*)-fenilglicinol].



## 6. Parte experimental.

### 6.1. Información general.

Para la preparación y caracterización de los compuestos descritos a lo largo del trabajo, se utilizaron reactivos y materiales de Aldrich los cuales son considerados de alta pureza.

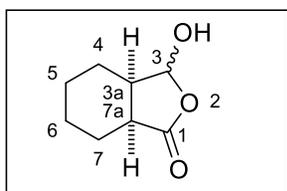
Para las reacciones en condiciones anhidras se utilizó material previamente seco; para secar el tetrahidrofurano se trató con sodio metálico utilizando benzofenona como indicador, en el caso del diclorometano se secó con cloruro de calcio.

Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina, siendo comparadas con los compuestos de partida, utilizando sistemas con diversa polaridad según fue requerido. Fueron observados diferentes factores de retención (r.f.) para cada compuesto, utilizando placas recubiertas de gel de sílice 60 F254 (Merck) y SIL G/UV254 (Macherey-Nagel Polygram). Los productos se revelaron por exposición a luz UV (254 nm), vapores de yodo, o por inmersión en una disolución de permanganato de potasio (permanganato de potasio/carbonato de potasio/hidróxido de sodio/agua) o disolución de ninhidrina (ninhidrina/etanol/ácido acético). La purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo por cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice Merck 60<sup>®</sup> (malla 230-400) o Macherey-Nagel 60M (0.04-0.063 mm).

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fisher Scientific y no están corregidos. Los espectros de masa se obtuvieron en un espectrómetro de masa de alta resolución JEOL HMSRStation JHRMS-700. La rotación específica se midió en un polarímetro Perkin Elmer 341 a temperatura ambiente y  $\lambda = 589$  nm. Los estudios de Resonancia Magnética Nuclear se llevaron a cabo en los equipos Varian Inova 400MHz y Bruker AVANCE III HD 500MHz a temperatura ambiente. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están dadas en Hertz (Hz) y los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se describen en partes por millón (ppm) con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS), o en su defecto, utilizando como estándar interno la señal residual del disolvente. La multiplicidad de las señales se denotó con las

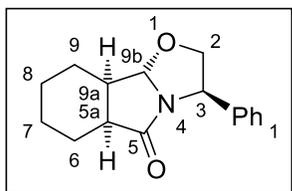
siguientes abreviaturas: s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), m (señal múltiple), sa (señal ancha), empleando en ocasiones combinaciones de ellas. Los disolventes deuterados empleados en las determinaciones fueron: CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O y DMSO-d<sub>6</sub>.

## 6.2. Preparación de la 3-hidroxihexahidroisobenzofuran-1(3H)-ona (±)-30.



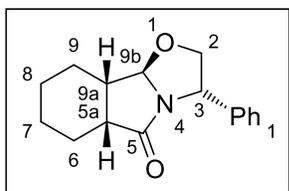
En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno se colocaron 0.25 g (1.62 mmol) de anhídrido *cis*-1,2-ciclohexanodicarboxílico y 7 mL de THF anhidro (matraz 1), en otro matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno se colocaron 0.54 g (2.12 mmol) de LiAlH(O*t*-Bu)<sub>3</sub> y 14 mL de THF anhidro (matraz 2). Ambos matraces se enfriaron en un baño de acetona a -78°C, y después de 10 minutos, se adicionó el contenido del matraz 1 en el matraz 2 vía cánula y la mezcla se agitó a -78 °C por 6 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 2 mL de disolución de HCl al 10% (hasta disolver los sólidos blancos), la mezcla se mantuvo en agitación por 12 h. Transcurrido este tiempo, se realizaron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se agregaron 10 mL de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se hicieron lavados con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 15 mL), la fase acuosa resultante se acidificó con disolución de HCl al 10% (pH ≤ 3) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 15 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniendo la 3-hidroxihexahidroisobenzofuran-1(3H)-ona (±)-**30** (0.22 g, 87%) como un sólido blanco, p.f. XX-XX °C. **RMN** <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96-1.31 (m, 3H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.42-1.72 (m, 3H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.74-1.95 (m, 1H, H-7), 1.96-2.19 (m, 1H, H-7), 2.32-2.52 (m, 1H, H-3a), 2.98 (m, 1H, H-7a), 4.04 (sa, 1H, OH), 5.22-5.61 (m, 1H, H-3) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.7 (C-4), 22.8 (C-7), 23.1 (C-6), 25.7 (C-5), 37.3 (C-7a), 41.5 (C-3a), 101.0 (C-3), 178.6 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) 157.0865; encontrado 157.0867.

### 6.3. Preparación de la (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-3-feniloctahidrooxazolo[2,3-*a*]isoindol-5(5*aH*)-ona 31a.



En un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y un condensador, se colocaron 0.2 g (1.28 mmol) de la hidroxilactona ( $\pm$ )-**30**, 0.087 g (0.64 mmol) de (*R*)-fenilglicinol, 0.024 g (0.128 mmol) de APTS monohidratado y 12 mL de dicloroetano. El matraz se sumergió en un baño de aceite a una temperatura de 60 °C y la mezcla se mantuvo en agitación a reflujo durante 18 h. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, obteniendo una mezcla diastereoisomérica en una relación 7:2:1:1, la cual se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (8:2), obteniendo el diastereoisómero mayoritario (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**31** (0.096 g, 49%) como el más polar, siendo un aceite amarillo claro,  $[\alpha]_D = -124.26^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29-1.39 (m, 1H, H-7), 1.46-1.55 (m, 1H, H-8), 1.56-1.79 (m, 5H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.96-2.06 (m, 1H, H-9), 2.46 (dddd,  $J = 7.8, 5.1, 5.1, 4.3$  Hz, 1H, H-9a), 2.67 (ddd,  $J = 9.3, 7.8, 6.5$  Hz, 1H, H-5a), 3.89 (dd,  $J = 8.7, 6.7$  Hz, 1H, H-2), 4.55 (dd,  $J = 8.7, 7.4$  Hz, 1H, H-2), 5.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-3), 5.15 (d = 4.3 Hz, 1H, H-9b), 7.22-7.30 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.32-7.38 (m, 2H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 22.4 (C-7), 23.2 (C-8), 24.9 (C-6), 26.4 (C-9), 39.2 (C-9a), 45.0 (C-5a), 57.7 (C-3), 75.5 (C-2), 95.4 (C-9b), 125.9 (C<sub>arom</sub>), 127.8 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 139.8 (C<sub>arom</sub>), 181.5 (C=O) ppm. **HRMS [FAB<sup>+</sup>]**: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 258.1494; encontrado 258.1497.

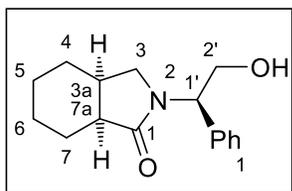
### 6.4. Preparación de la (3*S*,5*aR*,9*aS*,9*bR*)-3-feniloctahidrooxazolo[2,3-*a*]isoindol-5(5*aH*)-ona 31a.



En un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y un condensador se colocaron 0.2 g (1.28 mmol) de la hidroxilactona ( $\pm$ )-**30**, 0.087 g (0.64 mmol) de (*S*)-fenilglicinol, 0.024 g (0.128 mmol) de APTS monohidratado y 12 mL de dicloroetano. El matraz se sumergió en un baño de aceite a una temperatura de 60 °C y la mezcla se mantuvo en agitación a reflujo durante 18 h.

Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, obteniendo una mezcla diastereoisomérica en una relación 7:2:1:1, la cual se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (8:2), obteniendo el diastereoisómero mayoritario (3*S*,5*aR*,9*aS*,9*bR*)-**31** (0.096 g , 49%) como el más polar, siendo un aceite amarillo claro,  $[\alpha]_D = +133.3$  ( $c = 1.0$ , MeOH). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-1.41 (m, 1H, H-7), 1.45-1.56 (m, 1H, H-8), 1.57-1.81 (m, 5H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.95-2.08 (m, 1H, H-9), 2.46 (dddd,  $J = 7.7, 5.3, 5.3, 4.3$  Hz, 1H, H-9a), 2.66 (ddd,  $J = 9.0, 7.7, 6.4$  Hz, 1H, H-5a), 3.89 (dd,  $J = 8.8, 6.8$  Hz, 1H, H-2), 4.55 (dd,  $J = 8.7, 7.3$  Hz, 1H, H-2), 5.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-3), 5.15 (d = 4.3 Hz, 1H, H-9b), 7.23-7.30 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.33-7.39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.4 (C-7), 23.2 (C-8), 24.9 (C-6), 26.4 (C-9), 39.2 (C-9a), 45.0 (C-5a), 57.7 (C-3), 75.5 (C-2), 95.4 (C-9b), 125.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 139.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 181.5 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB $^+$ ]: calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  ( $\text{MH}^+$ ) 258.1494; encontrado 258.1493.

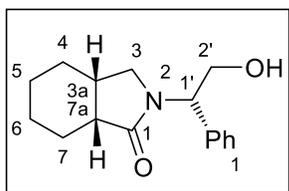
### 6.5. Preparación de la (3*aR*,7*aS*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**32**.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno, se colocaron 0.66 g (2.56 mmol) de  $\gamma$ -lactama tricíclica (3*R*,5*aS*,9*aR*,9*bS*)-**31**, se adicionaron lentamente 2 mL (12.69 mmol) de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , 4.7 mL (38.22 mmol) de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  de la misma manera y 20 mL de diclorometano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 5 mL de disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se mantuvo en agitación por 5 minutos. Transcurrido este tiempo, se realizaron extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), los extractos orgánicos se combinaron, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo la (3*aR*,7*aS*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl) octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**32** (0.668 g, 98%) como un sólido blanco, p.f. 103-104 °C,  $[\alpha]_D = -138.9$  ( $c = 1.0$ , MeOH). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99-1.12 (m, 1H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.13-1.27 (m, 2H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.46-1.63 (m, 4H,

ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 2.00-2.11 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 2.21-2.34 (m, 1H, H-3a), 2.60 (ddd,  $J = 6.5, 6.5, 3.7$  Hz, 1H, H-7a), 2.66 (dd,  $J = 9.6, 2.3$  Hz, 1H, H-3), 3.34 (dd,  $J = 9.6, 5.8$  Hz, 1H, H-3), 3.71-3.85 (sa, 1H, OH), 4.05 (ddd,  $J = 11.8, 4.7, 4.6$  Hz, 1H, H-2'), 4.13 (ddd,  $J = 11.8, 8.8, 6.5$  Hz, 1H, H-2'), 4.98 (dd,  $J = 8.8, 4.6$  Hz, 1H, H-1'), 7.18-7.39 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 23.0 (C-6), 23.5 (C-5), 23.7 (C-7), 27.9 (C-4), 32.7 (C-3a), 42.8 (C-7a), 50.3 (C-3), 60.4 (C-1'), 63.1 (C-2'), 127.6 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 137.3 (C<sub>arom</sub>), 177.4 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 260.1651; encontrado 260.1612.

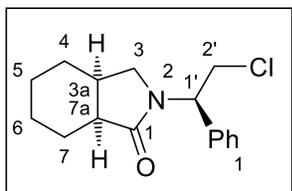
### 6.6. Preparación de la (3a*S*,7a*R*)-2-((*S*)-2-hidroxi-1-feniletíl)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-32.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.39 g (1.51 mmol) de  $\gamma$ -lactama tricíclica (3*S*,5a*R*,9a*S*,9b*R*)-**31**, se adicionaron lentamente 1.2 mL (7.5 mmol) de Et<sub>3</sub>SiH, 2.8 mL (22.58 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> de la misma manera y 10 mL de diclorometano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 3 mL de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se mantuvo en agitación por 5 minutos. Transcurrido este tiempo, se realizaron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), los extractos orgánicos se combinaron, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo la (3a*S*,7a*R*)-2-((*S*)-2-hidroxi-1-feniletíl) octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**32** (0.36 g, 91%) como un sólido blanco, p.f. XX-XX °C,  $[\alpha]_D = +138.3$  (c = 1.0, MeOH). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97-1.11 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.10-1.29 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.44-1.62 (m, 4H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.95-2.08 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 2.20-2.36 (m, 1H, H-3a), 2.60 (ddd,  $J = 6.5, 6.5, 3.7$  Hz, 1H, H-7a), 2.65 (dd,  $J = 9.6, 2.3$  Hz, 1H, H-3), 3.36 (dd,  $J = 9.6, 5.8$  Hz, 1H, H-3), 3.83-4.26 (m, 3H, H-2', OH), 5.06 (dd,  $J = 8.8, 4.6$  Hz, 1H, H-1'), 7.16-7.42 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 23.0 (C-6), 23.5 (C-5), 23.6 (C-7), 27.8 (C-4), 32.6 (C-3a), 42.6 (C-7a), 49.8 (C-3), 59.6 (C-1'),

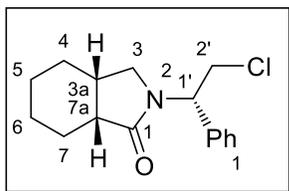
62.6 (C-2'), 127.6 (C<sub>arom</sub>), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 137.3 (C<sub>arom</sub>), 177.4 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 260.1651; encontrado 260.1667.

### 6.7. Preparación de la (3a*R*,7a*S*)-2-((*R*)-2-cloro-1-feniletil)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-33.



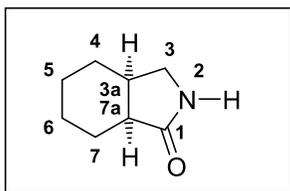
En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.22 g (0.85 mmol) de (3a*R*,7a*S*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**32** y 10 mL de THF, el matraz se sumergió en un baño de hielo por 10 minutos, después, se añadieron 0.12 mL de SOCl<sub>2</sub>, la mezcla se mantuvo en agitación a 0 °C durante 15 minutos, transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se equipó el matraz con un condensador, se sumergió en un baño de aceite a 70 °C y se reflujo por 40 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla Hex:AcOEt (7:3), obteniendo la (3a*R*,7a*S*)-2-((*R*)-2-cloro-1-feniletil) octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**33** (0.236 g, 98%) como un sólido blanco, p.f. 104-106 °C, [α]<sub>D</sub> = -121.5 (c = 1.0, MeOH). **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91-1.02 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.09-1.24 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.42-1.60 (m, 4H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.97-2.10 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 2.25-2.36 (m, 1H, H-3a), 2.58 (ddd, *J* = 6.5, 6.5, 3.6 Hz, 1H, H-7a), 2.67 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H, H-3), 3.38 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H, H-3), 3.98 (dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H, H-2'), 4.07 (dd, *J* = 11.4, 9.7 Hz, 1H, H-2'), 5.45 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H, H-1'), 7.28-7.40 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 23.1 (C-6), 23.4 (C-5), 23.7 (C-7), 27.8 (C-4), 32.6 (C-3a), 42.1 (C-7a), 43.2 (C-2'), 47.7 (C-3), 56.3 (C-1'), 127.6 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 137.0 (C<sub>arom</sub>), 176.5 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClNO (MH<sup>+</sup>) 278.1312; encontrado 278.1305.

## 6.8. Preparación de la (3a*S*,7a*R*)-2-((*S*)-2-cloro-1-feniletil)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-33.



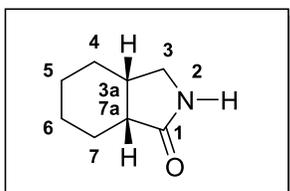
En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.335 g (1.29 mmol) de (3a*S*,7a*R*)-2-((*S*)-2-hidroxi-1-feniletil) octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**32** y 12 mL de THF, el matraz se sumergió en un baño de hielo por 10 minutos, después, se añadieron 0.19 mL de SOCl<sub>2</sub>, la mezcla se mantuvo en agitación a 0 °C durante 15 minutos, transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se equipó el matraz con un condensador, se sumergió en un baño de aceite a 70 °C y se reflujo por 40 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla Hex:AcOEt (7:3), obteniendo la (3a*S*,7a*R*)-2-((*S*)-2-cloro-1-feniletil) octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**33** (0.33 g, 92%) como un sólido blanco, p.f. XX-XX °C, [α]<sub>D</sub> = +129.7 (c = 1.0, MeOH). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88-1.02 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.08-1.23 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.41-1.62 (m, 4H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.97-2.10 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 2.31 (dddd, *J* = 12.6, 6.0, 6.0, 5.9, 2.3 Hz, 1H, H-3a), 2.58 (ddd, *J* = 6.5, 6.4, 3.7 Hz, 1H, H-7a), 2.67 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H, H-3), 3.37 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H, H-3), 3.97 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H, H-2'), 4.07 (dd, *J* = 11.4, 9.7 Hz, 1H, H-2'), 5.45 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H, H-1'), 7.25-7.47 (m, 5H, H<sub>arom</sub>) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 23.0 (C-6), 23.4 (C-5), 23.6 (C-7), 27.7 (C-4), 32.6 (C-3a), 42.0 (C-7a), 43.2 (C-2'), 47.6 (C-3), 56.2 (C-1'), 127.5 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 137.0 (C<sub>arom</sub>), 176.4 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClNO (MH<sup>+</sup>) 278.1312; encontrado 278.1307.

### 6.9. Preparación de la (3a*R*,7a*S*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-35.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética y un condensador, se colocaron 0.54 g (2.24 mmol) de la (3a*R*,7a*S*)-2-(1-fenilvinil)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona **34**, 5 mL de disolución acuosa de HCl al 10%, 15 mL de THF y el matraz se sumergió en un baño aceite a 70 °C y se refluxó durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla AcOEt:Hex (9:1), obteniendo la (3a*R*,7a*S*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**35** (0.32 g, 98%) como un sólido blanco, p.f. XX-XX °C,  $[\alpha]_D = -29.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{HCCl}_3$ ). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15-1.40 (m, 3H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.46-1.63 (m, 3H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.66-1.77 (m, 1H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.97-2.07 (m, 1H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 2.27-2.52 (m, 2H, H-3a, H-7a), 2.95 (dd,  $J = 9.4, 1.9$  Hz, 1H, H-3), 3.37 (dd,  $J = 9.4, 5.5$  Hz, 1H, H-3), 6.44 (sa, 1H, NH) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.1 (C-7), 23.3 (C-6), 23.8 (C-5), 27.9 (C-4), 35.0 (C-3a), 41.1 (C-7a), 46.4 (C-3), 179.9 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}$  ( $\text{MH}^+$ ) 140.1075; encontrado 140.1073.

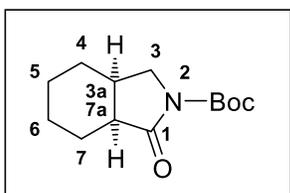
### 6.10. Preparación de la (3a*S*,7a*R*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-35.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética y un condensador, se colocaron 0.24 g (0.99 mmol) de la (3a*S*,7a*R*)-2-(1-fenilvinil)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona **34**, 3 mL de disolución acuosa de HCl al 10%, 7.5 mL de THF y el matraz se sumergió en un baño aceite a 70 °C y se refluxó durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla AcOEt:Hex (9:1), obteniendo la (3a*S*,7a*R*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**35** (0.131 g, 95%) como un sólido blanco, p.f. XX-XX °C,  $[\alpha]_D = -24.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{HCCl}_3$ ). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15-1.40 (m, 3H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.46-1.63 (m, 3H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.66-1.77 (m, 1H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.97-2.07 (m, 1H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 2.27-2.52 (m,

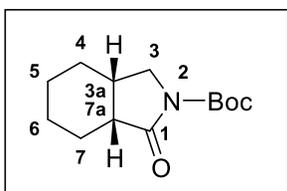
2H, H-3a, H-7a), 2.95 (dd,  $J = 9.4, 1.9$  Hz, 1H, H-3), 3.37 (dd,  $J = 9.4, 5.5$  Hz, 1H, H-3), 6.44 (sa, 1H, NH) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.1 (C-7), 23.3 (C-6), 23.8 (C-5), 27.9 (C-4), 35.0 (C-3a), 41.1 (C-7a), 46.4 (C-3), 179.9 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB $^+$ ]: calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}$  ( $\text{MH}^+$ ) 140.1075; encontrado 140.1053.

### 6.11. Preparación del (3a*R*,7a*S*)-1-oxooctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo-36.



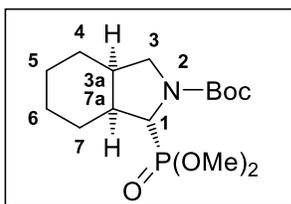
En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.05 g (0.36 mmol) de la (3a*R*,7a*S*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-ona **35**, 0.004 g (0.036 mmol) de DMAP, 0.19 g (0.89 mmol) de  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , 5 mL de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla Hex:AcOEt (8:2), obteniendo el (3a*R*,7a*S*)-1-oxooctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **36** (0.08 g, 93%) como un sólido blanco, p.f. XX-XX °C,  $[\alpha]_D = X.X$  ( $c = X.XX$ , Disolvente). **RMN**  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13-1.32 (m, 3H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.48-1.55 (m, 2H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.53 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.57-1.66 (m, 1H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 1.70-1.77 (m, 1H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 2.01-2.16 (m, 1H, ciclohexano- $\text{CH}_2$ ), 2.28 (dddd,  $J = 10.4, 6.9, 5.9, 2.9, 2.0$  Hz, 1H, H-3a), 2.59 (ddd,  $J = 6.9, 6.2, 3.5$  Hz, 1H, H-7a), 3.42 (dd,  $J = 10.7, 2.0$  Hz, 1H, H-3), 3.61 (dd,  $J = 10.7, 5.9$  Hz, 1H, H-3) ppm. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.6 (C-6), 23.1 (C-5), 23.7 (C-7), 27.9 (C-4), 28.2 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 31.4 (C-3a), 44.0 (C-7a), 50.4 (C-3), 82.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 151.1 (C=O), 175.2 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB $^+$ ]: calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  ( $\text{MH}^+$ ) 240.1600; encontrado 240.1597.

## 6.12. Preparación del (3a*S*,7a*R*)-1-oxooctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo-36.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.11 g (0.79 mmol) de la (3a*S*,7a*R*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-ona **35**, 0.009 g (0.079 mmol) de DMAP, 0.43 g (1.97 mmol) de (Boc)<sub>2</sub>O, 7 mL de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla Hex:AcOEt (8:2), obteniendo el (3a*S*,7a*R*)-1-oxooctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **36** (0.18 g, 98%) como un sólido blanco, p.f. XX-XX °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = X.X (c = X.XX, Disolvente). **RMN** <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.17-1.30 (m, 3H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.49-1.54 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.53 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.60-1.64 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.70-1.77 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.97-2.16 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 2.21-2.34 (m, 1H, H-3a), 2.59 (ddd, *J* = 6.4, 6.4, 3.5 Hz, 1H, H-7a), 3.42 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H, H-3), 3.61 (dd, *J* = 10.7, 5.9 Hz, 1H, H-3) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 22.6 (C-6), 23.1 (C-5), 23.7 (C-7), 27.9 (C-4), 28.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 31.4 (C-3a), 44.0 (C-7a), 50.5 (C-3), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 151.1 (C=O), 175.3 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) 240.1600; encontrado 240.1597.

## 6.13. Preparación del (1*R*,3a*R*,7a*S*)-1-(dimetoxifosforil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo-38.

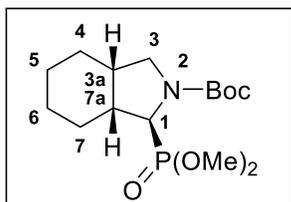


En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.2 g (0.83 mmol) del (3a*R*,7a*S*)-1-oxooctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **36** y 4 mL de una mezcla MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1), el matraz se sumergió en un baño de hielo por 10 minutos, después, se añadieron 0.094 g (2.5 mmol) de NaBH<sub>4</sub> lentamente, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se terminó añadiendo 5 mL de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. El disolvente fue removido a presión reducida, al residuo resultante se

agregó disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante (hemiaminal) se colocó en un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética, se agregaron 0.02 g (0.08 mmol) de PPTS y 4 mL de MeOH, la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 0.06 mL (0.41 mmol) de Et<sub>3</sub>N y se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante (éter metílico del hemiaminal) se colocó en un matraz de 100 mL provisto de agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno, se disolvió en 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y el matraz se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -78°C, a continuación, se adicionaron lentamente 0.2 mL (1.67 mmol) de P(OMe)<sub>3</sub>, pasados 10 minutos, se adicionaron 0.2 mL (1.67 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> lentamente, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó por 15 h. Transcurrido el tiempo mencionado, la reacción se terminó añadiendo 5 mL de agua, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo el (1*R*,3*aR*,7*aS*)-1-(dimetoxifosforil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **38** (0.1 g, 36%) como un aceite incoloro, [α]<sub>D</sub> = X.X (c = X.XX, Disolvente). **RMN <sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17-1.31 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.33-1.42 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.42-1.45 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53-1.63 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.64-1.71 (m, 2H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 2.42 (dddd, *J* = 13.5, 7.9, 5.6, 5.6, 2.2 Hz, 1H, H-3a), 2.61-2.78 (m, 1H, H-7a), 3.23-3.46 (m, 2H, H-3), 3.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>P), 3.87-3.95 (m, 1H, H-1) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ: 21.1\* (C-5, C-6), 21.3 (C-5, C-6), 24.2 (C-7), 24.3\* (C-7), 24.7\* ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.5\* (C-4), 27.6 (C-4), 28.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 35.0\* (C-3a), 35.8 (C-3a), 39.4 (C-7a), 40.1\* (C-7a), 48.7\* (C-3), 49.3 (C-3), 52.7 (d, *J* = 6.2 Hz, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>P), 53.4 (d, *J* = 6.9 Hz, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>P), 59.0 (d, *J* = 161.4 Hz, C-1), 60.4\* (d, *J* = 160.5 Hz, C-1), 80.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.4\* (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.6 (C=O) ppm. **RMN <sup>31</sup>P** (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>, las señales del rotámero minoritario

se denotan con un asterisco)  $\delta$ : 27.8\*, 27.9 ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>P (MH<sup>+</sup>) 334.1783; encontrado 334.1772.

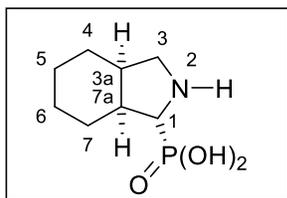
#### 6.14. Preparación del (1S,3aS,7aR)-1-(dimetoxifosforil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo-38.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.39 g (0.63 mmol) del (3a*S*,7a*R*)-1-oxooctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **36** y 8 mL de una mezcla MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1), el matraz se sumergió en un baño de hielo por 10 minutos, después, se añadieron 0.185 g (4.89 mmol) de NaBH<sub>4</sub> lentamente, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se terminó añadiendo 5 mL de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. El disolvente fue removido a presión reducida, al residuo resultante se agregó disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante (hemiaminal) se colocó en un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética, se agregaron 0.041 g (0.16 mmol) de PPTS y 8 mL de MeOH, la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 0.11 mL (0.81 mmol) de Et<sub>3</sub>N y se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante (éter metílico del hemiaminal) se colocó en un matraz de 100 mL provisto de agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno, se disolvió en 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y el matraz se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -78°C, a continuación, se adicionaron lentamente 0.39 mL (3.26 mmol) de P(OMe)<sub>3</sub>, pasados 10 minutos, se adicionaron 0.4 mL (3.26 mmol) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> lentamente, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó por 15 h. Transcurrido el tiempo mencionado, la reacción se terminó añadiendo 10 mL de agua, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo el (1*S*,3a*S*,7a*R*)-1-

(dimetoxifosforil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **38** (0.17 g, 32%) como un aceite incoloro,  $[\alpha]_D = X.X$  ( $c = X.XX$ , Disolvente). **RMN  $^1H$**  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.19-1.31 (m, 2H, ciclohexano- $CH_2$ ), 1.32-1.41 (m, 1H, ciclohexano- $CH_2$ ), 1.42-1.45 (m, 1H, ciclohexano- $CH_2$ ), 1.48 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.53-1.61 (m, 2H, ciclohexano- $CH_2$ ), 1.61-1.69 (m, 2H, ciclohexano- $CH_2$ ), 2.35-2.50 (m, 1H, H-3a), 2.61-2.78 (m, 1H, H-7a), 3.18-3.43 (m, 2H, H-3), 3.77 (d,  $J = 10.4$  Hz, 6H,  $(CH_3O)_2P$ ), 3.87-3.95 (m, 1H, H-1) ppm. **RMN  $^{13}C$**  (151 MHz,  $CDCl_3$ , las señales del rotámetro minoritario se denotan con un asterisco)  $\delta$ : 21.1\* (C-5, C-6), 21.3 (C-5, C-6), 24.2 (C-7), 24.3\* (C-7), 24.7\* ( $(CH_3)_3C$ ), 27.5\* (C-4), 27.6 (C-4), 28.5 ( $(CH_3)_3C$ ), 35.0\* (C-3a), 35.8 (C-3a), 39.4 (C-7a), 40.2\* (C-7a), 48.7\* (C-3), 49.3 (C-3), 52.7 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $(CH_3O)_2P$ ), 53.5 (d,  $J = 5.4$  Hz,  $(CH_3O)_2P$ ), 59.1 (d,  $J = 162.0$  Hz, C-1), 60.4\* (d,  $J = 163.6$  Hz, C-1), 80.0 ( $C(CH_3)_3$ ), 80.4\* ( $C(CH_3)_3$ ), 155.6 (C=O) ppm. **RMN  $^{31}P$**  (243 MHz,  $CDCl_3$ , las señales del rotámetro minoritario se denotan con un asterisco)  $\delta$ : 27.8\*, 27.9 ppm. **HRMS** [FAB $^+$ ]: calculado para  $C_{15}H_{29}NO_5P$  (MH $^+$ ) 334.1783; encontrado XXX.XXXX.

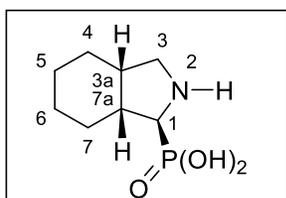
### 6.15. Preparación del ácido ((1*R*,3*aR*,7*aS*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-il)fosfónico-8.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.1 g (0.3 mmol) del (1*R*,3*aR*,7*aS*)-1-(dimetoxifosforil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **38**, 2 mL de HBr (disolución al 33% en AcOH) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se concentró el disolvente a presión reducida, haciendo arrastres con EtOH (3 X 5 mL). El residuo resultante se disolvió en 2 mL de EtOH y se agregaron 2 mL de óxido de propileno, la mezcla se mantuvo en agitación por 2 h. Transcurrido este tiempo, se concentró el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se lavó con  $CH_2Cl_2$  y AcOEt, obteniendo el ((1*R*,3*aR*,7*aS*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-il)fosfónico **8** (0.06 g, 98%) como un sólido blanco, p.f. XX-XX °C,  $[\alpha]_D = X.X$  ( $c = X.XX$ , Disolvente). **RMN  $^1H$**  (600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 1.32-1.41 (m, 2H, ciclohexano- $CH_2$ ), 1.42-1.48 (m, 1H, ciclohexano- $CH_2$ ), 1.50-1.55 (m, 1H, ciclohexano- $CH_2$ ),

1.63-1.80 (m, 3H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 1.88-1.96 (m, 1H, ciclohexano-CH<sub>2</sub>), 2.39-2.51 (m, 1H, H-3a), 2.59 (dddd, *J* = 15.2, 10.2, 5.2, 5.2, 5.2 Hz, 1H, H-7a), 3.17 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.28-3.36 (m, 1H, H-3), 3.58 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1H, H-1) ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21.9 (C-5), 24.5 (C-6), 25.9 (C-7), 26.6 (C-4), 39.0 (d, *J* = 9.0 Hz, C-7a), 40.6 (C-3a), 51.9 (d, *J* = 4.1 Hz, C-3), 56.6 (d, *J* = 154.1 Hz, C-1) ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (243 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 16.3 ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>P (MH<sup>+</sup>) 206.0946; encontrado XXX.XXXX.

### 6.16. Preparación del ácido ((1*S*,3*aS*,7*aR*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-il)fosfónico-8.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.1 g (0.3 mmol) del (1*R*,3*aR*,7*aS*)-1-(dimetoxifosforil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **38**, 2 mL de HBr (disolución al 33% en AcOH) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se concentró el disolvente a presión reducida, haciendo arrastres con EtOH (3 X 5 mL). El residuo resultante se disolvió en 2 mL de EtOH y se agregaron 2 mL de óxido de propileno, la mezcla se mantuvo en agitación por 2 h. Transcurrido este tiempo, se concentró el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt, obteniendo el ((1*R*,3*aR*,7*aS*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-il)fosfónico **8** (0.07 g, 98%) como un sólido blanco, p.f. XX-XX °C, [α]<sub>D</sub> = X.X (c = X.XX, Disolvente). **RMN** <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: XXX ppm. **RMN** <sup>13</sup>C (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: XXX ppm. **RMN** <sup>31</sup>P (243 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: XXX ppm. **HRMS** [FAB<sup>+</sup>]: calculado para C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>P (MH<sup>+</sup>) 206.0946; encontrado XXX.XXXX.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



Instituto de  
Investigación en  
Ciencias  
Básicas y  
Aplicadas

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Coordinación de Programas Educativos

Posgrado en Ciencias



**DR. VICTOR BARBA LÓPEZ**  
**COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS**  
**PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada "Síntesis Asimétrica de Análogos de Fosfoprolina (Pro<sup>n</sup>) Bíciclicos [c]-Fusionados" que presenta el alumno Gaspar Maravilla Moreno (10019230) para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. José Mario Ordóñez Palacios CIQ-UAEM	Aprobado	
Dra. Irma Linzaga Elizalde CIQ-UAEM	Aprobado	
Dr. Marcos Hernández Rodríguez IQ-UNAM	Aprobado	
Dr. José Luis Viveros Ceballos CIQ-UAEM	Aprobado	
Dr. Oscar García Barradas SARA-UV	Aprobado	



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**JOSE MARIO ORDOÑEZ PALACIOS | Fecha:2020-06-18 13:31:41 | Firmante**

GeNytWbna6O1eLrNfDb4SmpDsByoKnxi2PMdpKhBjznXafx9BtxkeRVOaYKAAaBSUm4J6tNUDQnOErBGXhplRujrZv7qWAQXdKBRFwTcdMeF4T6JhZybBUlvV4CBh+U47y2OVBggM/8IR9S8lyLFQdYRzCmfydgFnuGWwpltkjwPW/FfSyA+FnbmH0P6Q6MkSwtCz4UXlp4/yiAMxL5RZVap5KP+vZFsFVFynuduR906KbnrSkc0YsSgDRxjJBIZe9WbzfvlD/M9GHlzvC8f1arlAW+eOu/vZ7K0xzXuWvnThR4GgVtk0ShoUMhEf2EsejgDGL29WPCe+7qRGg==

**JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS | Fecha:2020-06-18 13:31:58 | Firmante**

pgY7R4gvmxk/ssomogC/QloGmvRj5UChaZFwqFg9KGurirEBNLjMAjFlv+ucZZ9nWvFLq95ZiNIU1U6d/RWkyTWbvpjilCfsaiAhRMEJW5JpaF8mFLg2KYwNDBJUful/gILjIMJQhrkQUYev+VktQZfqtasMcvl2b4RVfg+wxZH7FYoWTG19M5Edp9E7x5YRaAqyHZoNouVPeFyo20H8Fw8c/ykm749jxWwO/4HyeKna581yKElyIGE1m1DlqxoFbHfeRA0kicl7bG28WooJAik8EQnnyPun5aS3g/hxR5JEH3l6mdlfPhaGNnb+F3CHM4FzHKRjFvnrThP5NDaVA==

**MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ | Fecha:2020-06-18 14:13:59 | Firmante**

ROUa5GrV02xv0SM4AVJEV5Tjg3ntwEfTlhPg8wMvsJi0C28YKKpvk0FA0yTbobP2izwM7zBoMyeVjeL6OHPYmkg/roN+smCEV3OFODCMcmjXxmQhreibLgNgrB0UQNujlUfsAGpaPD+jvnRDQS6hJ02ktW8lb1uXNnb4jXzI8EmosguS+1au6DXrv3lZupL6NvvRjMexT05dH+TosfHA93w3pdZ0liKdV//CbrlejCs4pjW/SyUwfm2lr04uRijSNM6/P/C8HbGBM/y2RIY7djqLjHXBIZDCTW5i78O8MM4W0c5RsTIXwyUdoZh17vjU3W+EvspX3doakhpQujpw==

**OSCAR GARCÍA BARRADAS | Fecha:2020-06-18 16:50:10 | Firmante**

MN0+ncZq57Ktyu01GagSEdQQ3f6LDChzeWnHm78kkPn8TVtyA2dOTE/PKeh408XeYc+yCWW0pilvWS/CE+J77TscEf52eZGxdKpq/xMHBC68N6FoXUHxZkd00Vvq3H21Kx+NII0SYuwD/+zZurYR8xN7bWslzs041EbwS7bWcKHTWIBE3X+cuwO7C81JuzAbYKSZR7tQrtZx8f8bYEORk3KyFFPuSLXQhZx6ds1N/Y4Cz+QlioUfPBXZlr75Y7Cd8/2M6USGPRurNykJjy1nwxAXIDVIR/dh+n/VGx7qV9/7E2pOiDAI50voj2xnwZ1Mp71p1zIOA4PWzWFHJg==

**IRMA LINZAGA ELIZALDE | Fecha:2020-06-19 10:45:24 | Firmante**

fcHdqzZRvrZhfQr7/iYVNwX55AMwK/aU0U0YAgtykI5przu5PhylofcJVJhn0+ZbIYamcdRUSSgRb709xOvQd5C4GpV7wOZuGyIPMa5P8uPMTwQqOXtvMxHyOFCyAIFivQZYBINWYYhgzFvJoUQKv+THFy2LMPa54yEnXNOSp5TBm5dxw3Ls67bSZOR9q/Lh9KRVI9vrxQ0ealrn1xzZoxUUIS4OuSkPteFsulkuVKO04m/mYkUBOIE8gP4nF2S7rJHYUizUBLkmlNLvviM2s+s8f4Kk4CTU+D8Vi9pLYXcXdD4OWDJURLyJWYffU3QYQivURgeoUYMmZgQXYCPPDA==

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



0yUVqG

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/R6rzs0738En5muAymiGnHR69jMmhFMh>

