



CENTRO DE
INVESTIGACIONES
QUÍMICAS



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 del análogo fosfónico del ácido
octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico *cis*-fusionado”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO
DE

MAESTRO EN CIENCIAS

Presenta

Q.I. Héctor Gustavo Ruiz Ponce

Director de Tesis

Dr. José Luis Viveros Ceballos

Cuernavaca, Morelos

Diciembre, 2020

DR. JEAN MICHEL GRÉVY MACQUART
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada “**Síntesis asimétrica del análogo fosfónico del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico *cis*-fusionado**” que presenta el alumno **Héctor Gustavo Ruiz Ponce (10024374)** 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. Oscar García Barradas Fac. de QFB-UV	APROBADO	
Dr. Marcos Hernández Rodríguez IQ-UNAM	APROBADO	
Dr. José Luis Viveros Ceballos CIQ-UAEM	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 LUIS VIVEROS CEBALLOS | Fecha:2020-11-23 14:12:23 | Firmante

BkcY1Yd8e0Um49aPMNZEeQMDhQFzpqJfBaUSPIM8+2vEMbcvYdoWays4Cfzsz9WVVaF12QzVYRc4bdW4295kbbOKOq8tbKQZSUP9bewGrCUuO1gE8Hx65tdH0kZP19at
d5kjOZabcan71Rc6oVtTYFvLutoa18tsz2Ptp72ILUZWq6NyrjNVURMX2uM28EIN5Zi2iGj1boU0tsJDOyDxSuxLbwevvQ3M2NcXgphaecNmFVObhuOLKW/wrzoMpoJE29Wqmf1U
R1QD4b7Ejn9j9wmwdfYmG++gR5BPF1wnLm8o33yaJ/3LkGmzMHdLe+jmz34MJoofJcJJ1Q==

JOSE MARIO ORDOÑEZ PALACIOS | Fecha:2020-11-23 14:50:30 | Firmante

0U4nHIDPivXtWxg19I8G6YILsF50QIEWtOmFiuZf1/YHN8PryqbNnsq7gDyJ5QoAcvYU2ell6bEeMn57hQuNZjG3QKCo3NC62u#9Nv6Bofu7AX5Qvmmw+gleke+MR76pgWB
zZXMuLkEMaUqCf+hCx85W+4c862HLwmo9HYW/CfeoJKog6Qn8NcwsuZZ1cWERu+eUAHIMENhD8V+qJu317WTUzrma4VTWKyP#F09Q8AREZiCPLuHAYW/W17SslSf9
2AmYsbWWjQ9VQOaAia7X/VvbrfDvr6GkXa+iBnZ0kN5qJEheibYGOZ5Y8fecE6gHRXQz+g==

OSCAR GARCÍA BARRADAS | Fecha:2020-11-23 18:43:04 | Firmante

GcLk49IAWkorkQ3+EcrwuiRKBDgx6qoiSamkseCMI1binFv6vthPPSS+GzvNd82H0cpzK07+H65HDscEnIDAEAjRLLQyIUyiezNs77oPibXz7lqmd6vFc05qYvabjwEvPdXZL4i
Gn17vyG2xPKdxYI0mOqZJSfr5P38lo1Oisx4fUVAQUDamdUK8Qoe7byHFgQcxLshInfe3EYbEJocEIZB+XGh69YjCLyQu7dFNKvksMx1pSF2b3+wQCmSSN0Y6vnT5QAN
jb2v6k/OIMEPAydLA74VWmE96x5l0q+F5yZpG4D2UuTdsqV9+9XR5FLBCgjb4frQ==

MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ | Fecha:2020-11-23 19:14:33 | Firmante

TORMyS5s71E+IGDKU7224EmihvMeBq3a7H0wD6Hbwe2xw4nSv1Wf+Y0D4pV4mlhm3Rpkz08pVZb5ViteFh9qf866YTqHUNRioxNKVuuXWhbxBYAW0z1LXy9j3crLRFM6
GJG06RYOq6ePRmD8Gj/Nix6nasC130Z0k7STUN7nEeWY37NmsGkV9n08cTUe#B0FVkeVAV55ZzHToZuLkus9AVBZ0sf+yjGkN5bSX0HjySu0lexoigkzW8TQJZm6YDA
p7QASgZmPpvJBLU/UuqQ5oKqYhfAf+kJocaeAq1WfGh/PjQ6F1cFzxf+afDmsvEnDWGAF4Q==

IRMA LINZAGA ELIZALDE | Fecha:2020-11-24 10:54:29 | Firmante

mr5z5s9Sq1rHkCIBHkE4gsw607iap/O638MT8yYYZstcJIVmjUKUBDaM1driQ7jYEnyIExDdmsV5oxZiISJeMatBIEo+tgTrraQghufohbR2TZAYeSJTZ4dAicw2rUpd85rbM6qU3
1kDqOyLv3oc3RwYq3yxq989y4HvCwxezq2NvBjhBzW5Z0fhggjAEHP65bFNDBJTLF5NvdOeWN2RnA5pv6PQ8LbzJ9YMN31Chej6P67GN3QB4r0okyLxxs9WA1yP5inFv
+RV10uALvu1AwJotG9V+ZgPhoNwEB3GegJUAoAUMaqOTSjG978FcoeYUs0Q==

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



G7zEy

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Ndck11LcKIVDtZQHJh90Ud63MUCHDE1>



“Síntesis asimétrica del análogo fosfónico del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico *cis*-fusionado”

JURADO DE EXAMEN DE GRADO:

Presidente: Dr. José Mario Ordóñez Palacios (CIQ-UAEM)

Secretario: Dra. Irma Linzaga Elizalde (CIQ-UAEM)

Vocal: Dr. Oscar García Barradas (Fac. de QFB-UV)

Suplente: Dr. Marcos Hernández Rodríguez (IQ-UNAM)

Suplente: Dr. José Luis Viveros Ceballos (CIQ-UAEM)

Candidato al grado

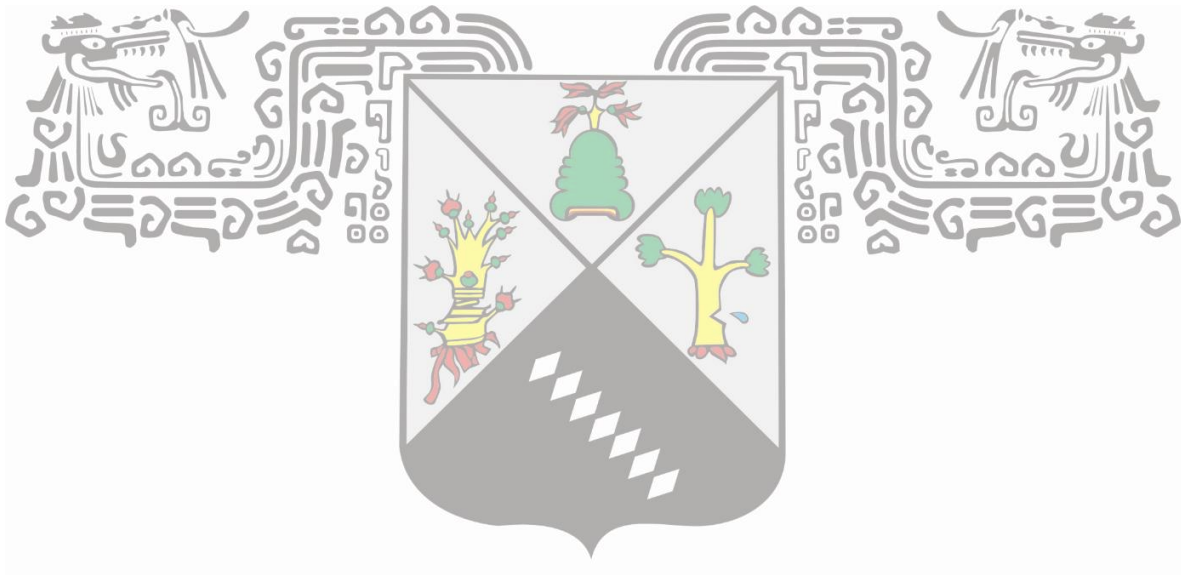
Q.I. Héctor Gustavo Ruiz Ponce

Director de tesis

Dr. José Luis Viveros Ceballos

Agradecimientos

- Al Dr. José Luis Viveros por su paciencia, consejos y apoyo brindado en la dirección de este trabajo.
- 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 del Centro de Investigaciones Químicas.
- A mis padres Ma. de Jesús y Gustavo por siempre brindarme su apoyo y amor incondicional.
- A mí hermano José de Jesús y mi novia Michelle por siempre brindarme su apoyo y amor.
- A mis amigos y compañeros de laboratorio Gaspar, Alberto, Mar, Israel, Edson, Kevin e Iván por compartir sus conocimientos y brindarme su amistad.
- A mis amigos y compañeros del Centro de Investigaciones Químicas por su apoyo y por los buenos momentos compartidos a lo largo del posgrado.



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: 962103 y el proyecto CONACYT 256985.

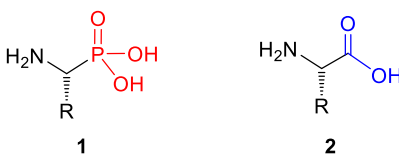
Índice

Resumen	i
Índice de compuestos	v
Lista de abreviaturas	vi
1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
3. Objetivos	14
3.1 Objetivo general	14
3.2 Objetivos específicos	14
4. Discusión de resultados	16
5. Conclusiones	23
1. Parte experimental	25
6.1. Generalidades	25
6.2 Preparación de la (3<i>R</i>,6<i>aR</i>,9<i>aS</i>)-3-fenilhexahidrociclopenta[2,3]pirrolo[2,1-<i>b</i>]oxazol-5(6<i>H</i>)-ona 55.	26
6.3 Preparación de la (3<i>S</i>,6<i>aS</i>,9<i>aR</i>)-3-fenilhexahidrociclopenta[2,3]pirrolo[2,1-<i>b</i>]oxazol-5(6<i>H</i>)-ona 55.	26
6.4 Preparación de la (3<i>aR</i>,6<i>aR</i>)-1-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-feniletil)hexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-ona 63.	27
6.5 Preparación de la (3<i>aS</i>,6<i>aS</i>)-1-((<i>S</i>)-2-hidroxi-1-feniletil)hexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-ona 63.	27
6.6 Preparación de la (3<i>aR</i>,6<i>aR</i>)-1-((<i>R</i>)-2-cloro-1-feniletil)hexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-ona 64.	28

6.7 Preparación de la (3a <i>S</i> ,6a <i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2-cloro-1-fenilo)hexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-ona 64	29
6.8 Preparación de la (3a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-hexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-ona 66	29
6.9 Preparación de la (3a <i>S</i> ,6a <i>S</i>)-hexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-ona 66	30
6.10 Preparación de la (3a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2-oxohexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>t</i> -butilo 56	31
6.11 Preparación de la (3a <i>S</i> ,6a <i>S</i>)-2-oxohexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>t</i> -butilo 56	31
6.12 Preparación del (2 <i>R</i> ,3a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)- y (2 <i>S</i> ,3a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2-(dimetoxifosforil)hexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>t</i> -butilo.....	32
6.14 Preparación del (2 <i>S</i> ,3a <i>S</i> ,6a <i>S</i>)- y (2 <i>R</i> ,3a <i>S</i> ,6a <i>S</i>)-2-(dimetoxifosforil)hexahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>t</i> -butilo.....	34
6.16 Preparación del ácido (2 <i>R</i> ,3a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-octahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2-il)-fosfónico 6	36
6.17 Preparación del ácido (2 <i>S</i> ,3a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-octahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2-il)-fosfónico 69	36
6.18 Preparación del ácido (2 <i>S</i> ,3a <i>S</i> ,6a <i>S</i>)-octahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2-il)-fosfónico 6	37
6.19 Preparación del ácido (2 <i>R</i> ,3a <i>S</i> ,6a <i>S</i>)-octahidrociclopenta[<i>b</i>]pirrol-2-il)-fosfónico 69	37

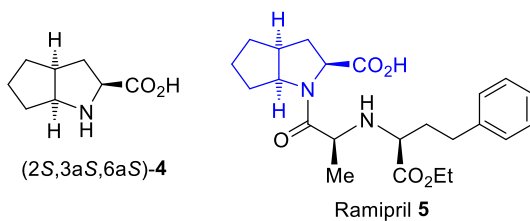
Resumen

Los ácidos α -aminofosfónicos **1** son análogos estructurales de los α -aminoácidos **2**, obtenidos por la sustitución bioisostérica del grupo carboxílico por el grupo fosfónico, el cual posee una estructura tetraédrica, que permite a estos compuestos imitar el intermediario tetraédrico formado durante la hidrólisis enzimática de un enlace peptídico; como consecuencia, los ácidos α -aminofosfónicos y sus derivados son inhibidores de numerosas enzimas involucradas en el metabolismo de péptidos endógenos.



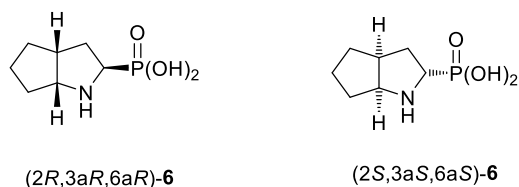
Ácido α -aminofosfónico **1** y α -aminoácido **2**.

La síntesis de los análogos fosfónicos de los 20 α -aminoácidos naturales ya se ha descrito, por lo que ahora el siguiente paso es la búsqueda de nuevas estructuras modelo, porque podrían ser de gran utilidad en la incorporación de diferentes modificaciones en residuos proteinogénicos, generando derivados conformacionalmente restringidos. En este sentido, el ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **4** representa una prolina modificada particularmente interesante, que se encuentra en la estructura de diversas moléculas biológicamente activas; además, su utilidad como organocatalizador también ha sido documentada. Uno de los ejemplos más sobresalientes, es su incorporación en el Ramipril **5**, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca congestiva, y en la prevención de la insuficiencia renal y la diabetes.



Ácido (2*S*,3*aS*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **4** y Ramipril **5**.

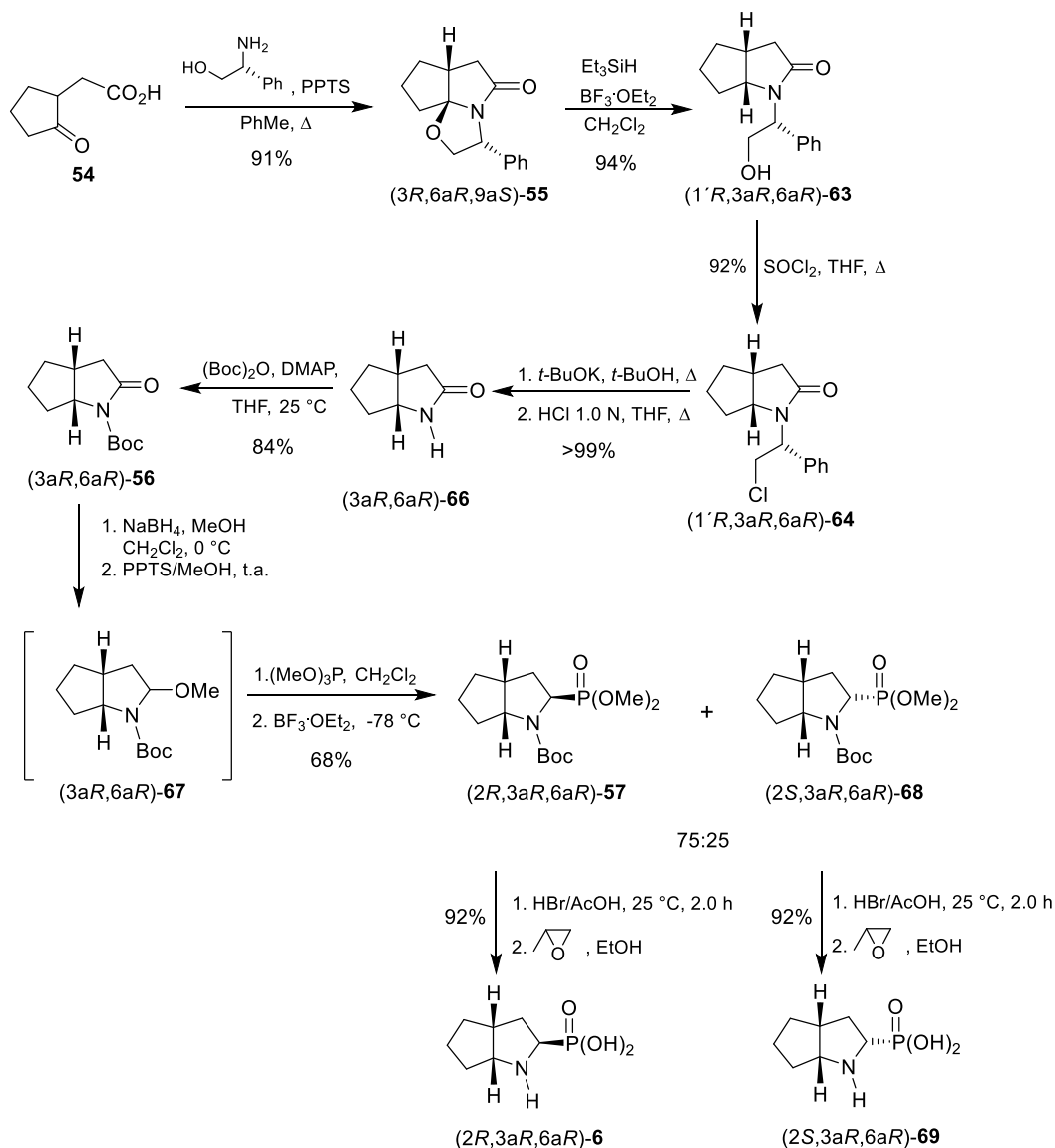
Debido a las propiedades relevantes del ácido octahidrociclopenta-[*b*]pirrol-2-carboxílico **4**, así como la actividad biológica de los ácidos α -aminofosfónicos y la importancia de la estereoquímica molecular en la interacción ligando-receptor, en este trabajo de investigación se describe la síntesis asimétrica del ácido octahidrociclopenta-[*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-fusionado **6**.



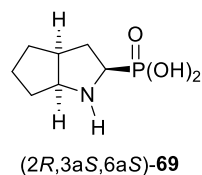
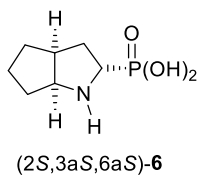
Ácido octahidrociclopenta-[*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-fusionado **6**.

Para iniciar la síntesis de **6**, se utilizó el ácido 2-(2-oxociclopentil)acético **54** como reactivo de partida, el cual fue sometido a una resolución cinética haciendo uso del (*R*)-fenilglicinol y cantidades catalíticas de PPTS, en tolueno a reflujo para obtener la γ -lactama tricíclica (3*R*,6*aR*,9*aS*)-**55**, resultando una reacción altamente diastereoselectiva. La siguiente etapa de la síntesis consistió en la apertura reductiva de la γ -lactama tricíclica (3*R*,6*aR*,9*aS*)-**55** a través del tratamiento con trietilsilano y BF₃·OEt₂ en diclorometano anhidro, obteniendo la γ -lactama bicíclica *cis*-fusionada (1'*R*,3*aR*,6*aR*)-**63**. Posteriormente, con la finalidad de eliminar el fragmento del inductor quiral, el alcohol (1'*R*,3*aR*,6*aR*)-**63** se hizo reaccionar con cloruro de tionilo en THF a reflujo, generando el correspondiente cloruro (1'*R*,3*aR*,6*aR*)-**64**, el cual se sometió a una β -eliminación utilizando *t*-butóxido de potasio como base en alcohol *t*-butílico, dando lugar a una enamida intermediaria (3*aR*,6*aR*)-**65**, que al hidrolizarse con una disolución de HCl 1.0 N en THF, produjo la γ -lactama bicíclica *cis*-fusionada (3*aR*,6*aR*)-**66**. A continuación, se llevó a cabo la *N*-protección de la γ -lactama bicíclica con (Boc)₂O y cantidades catalíticas de DMAP, produciendo el derivado *N*-Boc protegido (3*aR*,6*aR*)-**56**, la cual mediante una secuencia de reacciones se convirtió en los α -aminofosfonatos **57** y **58**. Para lograr lo anterior, la reducción del grupo carbonilo de la lactama en (3*aR*,6*aR*)-**56** con borohidruro de sodio, seguido del tratamiento con *p*-toluenosulfonato de piridinio en metanol, generó el éter metílico del hemiaminal (3*aR*,6*aR*)-**67**, que al reaccionar con fosfito de trimetilo en presencia de cantidades catalíticas de BF₃·OEt₂, proporcionó los α -aminofosfonatos (2*R*,3*aR*,6*aR*)-**57** y (2*S*,3*aR*,6*aR*)-**68** en una relación diastereoisomérica

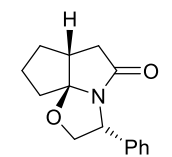
75:25, respectivamente, los cuales fueron separados por cromatografía en columna. Finalmente, la hidrólisis de (2*R*,3*aR*,6*aR*)-**57** y (2*S*,3*aR*,6*aR*)-**68** con una disolución de HBr en ácido acético, seguido del tratamiento con óxido de propileno, condujo simultáneamente a la remoción del grupo protector e hidrólisis del éster fosfónico, proporcionando los ácidos α -aminofosfónicos (2*R*,3*aR*,6*aR*)-**6** y (2*S*,3*aR*,6*aR*)-**69**.



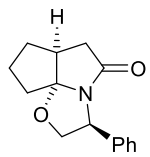
Una vez optimizada la síntesis de los ácidos α -aminofosfónicos ($2R,3aR,6aR$)-**6** y ($2S,3aR,6aR$)-**69**, se procedió a seguir la misma estrategia sintética, pero ahora utilizando el (*S*)-fenilglicinol como inductor de la quiralidad, obteniendo los ácidos α -aminofosfónicos ($2S,3aS,6aS$)-**6** y ($2R,3aS,6aS$)-**69**.



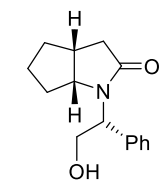
Índice de compuestos



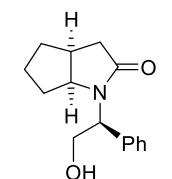
(3*R*,6*aR*,9*aS*)-**55**



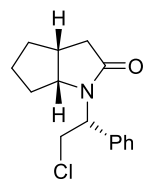
(3*S*,6*aS*,9*aR*)-**55**



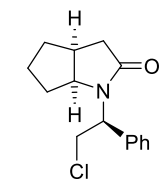
(1'*R*,3*aR*,6*aR*)-**63**



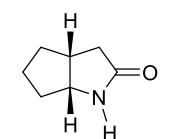
(1'*S*,3*aS*,6*aS*)-**63**



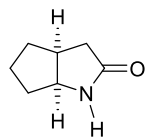
(1'*R*,3*aR*,6*aR*)-**64**



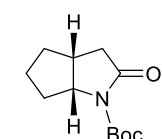
(1'*S*,3*aS*,6*aS*)-**64**



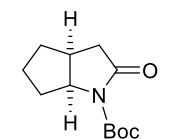
(3*aR*,6*aR*)-**66**



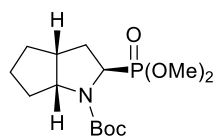
(3*aS*,6*aS*)-**66**



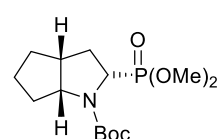
(3*aR*,6*aR*)-**56**



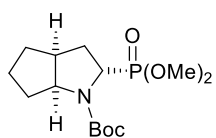
(3*aS*,6*aS*)-**56**



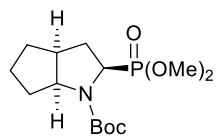
(2*R*,3*aR*,6*aR*)-**57**



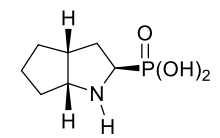
(2*S*,3*aR*,6*aR*)-**68**



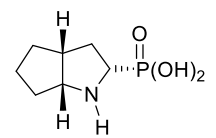
(2*S*,3*aS*,6*aS*)-**57**



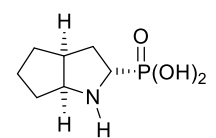
(2*S*,3*aS*,6*aS*)-**68**



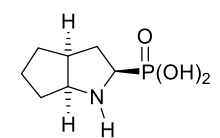
(2*R*,3*aR*,6*aR*)-**6**



(2*S*,3*aR*,6*aR*)-**69**



(2*S*,3*aS*,6*aS*)-**6**



(2*R*,3*aS*,6*aS*)-**69**

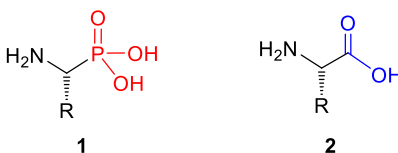
Lista de abreviaturas

$[\alpha]_D$	Rotación específica
Ac	Acetil
ac.	Acuoso
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
(Boc) ₂ O	Dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
°C	Grados Celsius
<i>c</i>	Concentración
d.r.	Relación diastereoisomérica
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de dobles de dobles
Et	Etilo
g	Gramos
h	Horas
Hex	Hexano
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple

Me	Metilo
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Militros
mm	Milímetros
mmol	Milimoles
N	Normal
n.d.	No determinado
(Pro ^P)	Fosfoprolina
p.f.	Punto de fusión
PPTS	<i>p</i> - Toluenosulfonato de piridinio
ppm	Partes por millón
q	Señal quintuple
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de <i>n</i> -tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Butilo
THF	Tetrahidrofurano

1. Introducción

Los ácidos α -aminofosfónicos **1** son análogos estructurales de los α -aminoácidos **2**, obtenidos por la sustitución bioisostérica del grupo carboxílico por el grupo fosfónico, el cual posee una estructura tetraédrica, que permite a estos compuestos imitar el intermediario tetraédrico formado durante la hidrólisis enzimática de un enlace peptídico. Como consecuencia, los ácidos α -aminofosfónicos y sus derivados son conocidos por ser inhibidores de numerosas enzimas involucradas en el metabolismo de péptidos endógenos.¹



Debido a su utilidad, durante los últimos 35 años, los químicos han impulsado el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis asimétrica de estos compuestos,² especialmente de los análogos fosfónicos de los 20 α -aminoácidos proteínogénicos,³ y actualmente se dispone de protocolos de síntesis para todos ellos. En este contexto, el análogo fosfónico de la prolina, frecuentemente referido como fosfoprolina (Pro^P; **3**), representa un caso particularmente destacado, ya que varios dipéptidos que contienen fosfoprolina en el C-terminal han mostrado actuar como inhibidores potentes de diferentes proteasas.⁴ La modificación del esqueleto de la fosfoprolina puede ser una estrategia útil para modular la selectividad y la potencia de

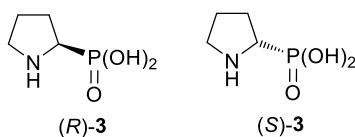
¹ (a) Oleksyszyn, J. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1673–1687; (b) Hiratake, J.; Oda, J. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1997**, *61*, 211–218.

² (a) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745–1784; (b) Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *64*, 17–49; (c) Maier, L.; Diel, P. J. *Phosphorus Sulfur* **1994**, *90*, 259–279.

³ Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310–341.

⁴ (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.; Dániels, L.; Van der Veken, P.; Meester, I.; Lambeir, A.; Scharpé, S.; Haemers, A.; Augustyns, K. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 336–344.

estos compuestos; sin embargo, esta estrategia ha sido poco explorada debido a las limitaciones sintéticas.⁵



Una vez descrita la síntesis de los análogos fosfónicos de los 20 α -aminoácidos naturales, el siguiente paso es la búsqueda de nuevas estructuras modelo, siendo de gran utilidad aquellas que exhiben diferentes modificaciones en residuos proteinogénicos, dando lugar a derivados conformacionalmente restringidos, que al ser incorporados en peptidomiméticos, permiten imitar la conformación bioactiva de los péptidos naturales.⁶ En este sentido, el ácido (2*S*,3*aS*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **4** representa una prolina modificada particularmente interesante, que se encuentra incorporado en la estructura de diversas moléculas biológicamente activas,⁷ además, su utilidad como organocatalizador también está documentada.⁸ Uno de los ejemplos más sobresalientes es el Ramipril **5**,⁹ un inhibidor de la

⁵ Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Ordóñez, M.; Cativela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 33, 6732–6738.

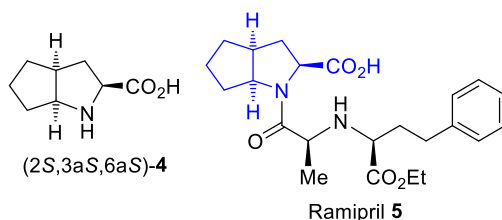
⁶ (a) Calaza, M. I.; Sayago, F. J.; Laborda, P.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1633–1658; (b) Sayago, F. J.; Laborda, P.; Calaza, M. I.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011–2028; (c) Calaza, M. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3427–3448.

⁷ (a) Lawandi, J.; Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanneret, L.; Moitessier, N. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3423–3438; (b) Peng, X.; Liang, D.; Li, J.; Ting, W.; Liao, S.; Huang, Y. *Environment. Toxicol.* **2019**, 34, 1–8; (c) Liebetrau, M.; Burggraf, D.; Büscher, C.; Linz, W.; Hamann, G. F. *Neurol. Res.* **2005**, 27, 477–482.

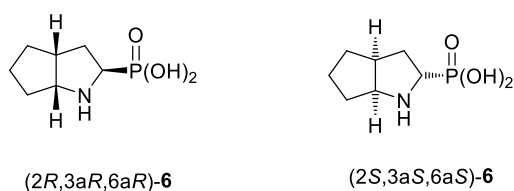
⁸ (a) Grondal, C.; Enders, D. *Tetrahedron* **2006**, 62, 329–337; (b) Xiao, J.; Xu, F.; Lu, Y.; Loh, T.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 1220–1223; (c) Hong, B.; Wu, M.; Tseng, H.; Huang, G.; Su, C.; Liao, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8459–8471; (d) Ye, T.; Fernández-García, C.; McKerver, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 11, 1373–1379; (e) Wassmann, S.; Wilken, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4437–4445; (f) Hodgson, D. M.; Stuppel, P. A.; Pierard, F. Y. T. M.; Labande, A. H.; Johnstone, C. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4465–4476; (g) Li, W.; Liu, X.; Hao, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8772–8775.

⁹ Anderson, V. R.; Perry, C. M.; Robinson, D. M. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **2006**, 6, 417–432.

enzima convertidora de angiotensina (ACE), que se utiliza en el tratamiento de hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca congestiva, y en la prevención de la insuficiencia renal y la diabetes.¹⁰ Este compuesto es un profármaco que se hidroliza en el hígado después de la absorción en el tracto gastrointestinal para formar el ramiprilato, la especie activa. El ramiprilato disminuye la conversión de la angiotensina I a la angiotensina II (que es responsable de la vasoconstricción sanguínea), lo que resulta en la dilatación de los vasos periféricos y la reducción de la resistencia vascular.⁹ El Ramipril está disponible en el mercado bajo el nombre comercial Altace® como cápsulas para su administración oral.



Debido a las propiedades relevantes del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **4**,⁷⁻⁹ los reportes sobre la actividad biológica de los ácidos α -aminofosfónicos¹ y la importancia de la estereoquímica en la interacción ligando-receptor,¹¹ en este trabajo de investigación se describe la síntesis estereoselectiva del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2- fosfónico *cis*-fusionado **6**.

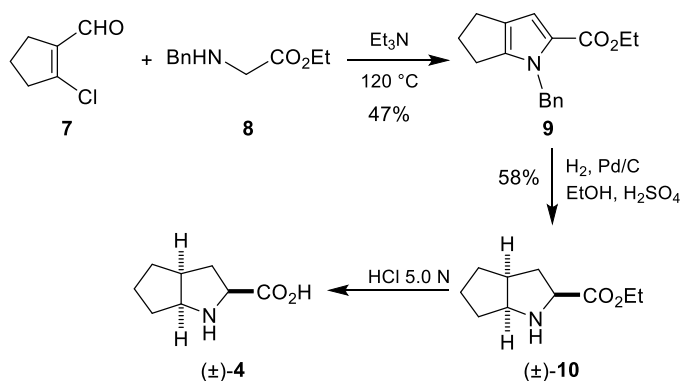


¹⁰ McCall, K. L.; Craddock, D.; Edwards, K. *Pharmacother* **2006**, 26, 1297–1306.

¹¹ (a) Brocks, D. R.; Jamali, F. *Pharmacotherapy* **1995**, 15, 551–563; (b) Caldwell, J. J. *Chromatogr.* **1995**, 694, 39–48; (c) Caldwell, J. J. *Clin. Pharmacol.* **1992**, 32, 925–929.

2. Antecedentes

Debido a la utilidad del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **4** en la síntesis de diversas moléculas biológicamente activas,⁷ actualmente se encuentran disponibles diversas rutas sintéticas para su preparación, siendo un ejemplo de ello el trabajo realizado por Urbach y colaboradores,¹² quienes inicialmente llevaron a cabo la reacción del éster etílico de la *N*-bencilglicina **8** con el 2-clorociclopent-1-eno-1-carbaldehído **7**, y trietilamina a 120 °C, para generar el derivado de pirrol **9** con un rendimiento del 47%, el cual, al ser sometido a una hidrogenación catalítica en una mezcla de etanol y ácido sulfúrico, a una presión de 50 bar, proporcionó el éster etílico racémico (±)-**10** con un rendimiento del 58%. Finalmente, la hidrólisis ácida de (±)-**10** con una disolución de ácido clorhídrico 5.0 N generó el ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico racémico (±)-**4** (Esquema 1).



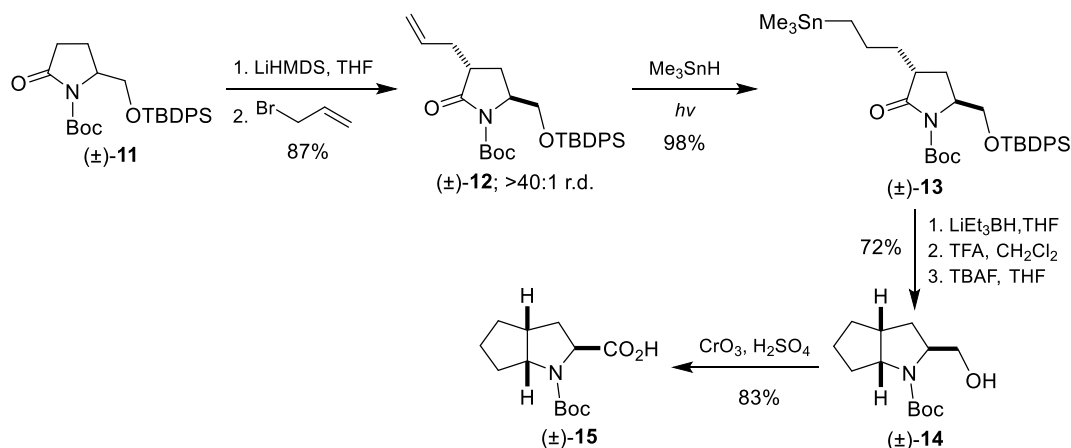
Esquema 1.

Otro ejemplo es el descrito por Hanessian y colaboradores,¹³ quienes realizaron la alilación altamente diastereoselectiva del enolato de la lactama comercialmente disponible (±)-**11** con bromuro de alilo, para generar el compuesto (±)-**12** con un rendimiento del 87% y relación diastereoisomérica >40:1, el cual se sometió a una estannilación fotoinducida, proporcionando el compuesto (±)-**13** con un rendimiento del 98%. Posteriormente, el compuesto (±)-**13** se sometió a una serie de tres reacciones; inicialmente la reducción de la imida con trietilborohidruro de litio, seguido de la reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano, y la posterior desprotección del éter de silicio con fluoruro de *n*-

¹² Urbach, H.; Henning, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1839–1842.

¹³ Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1881–1884.

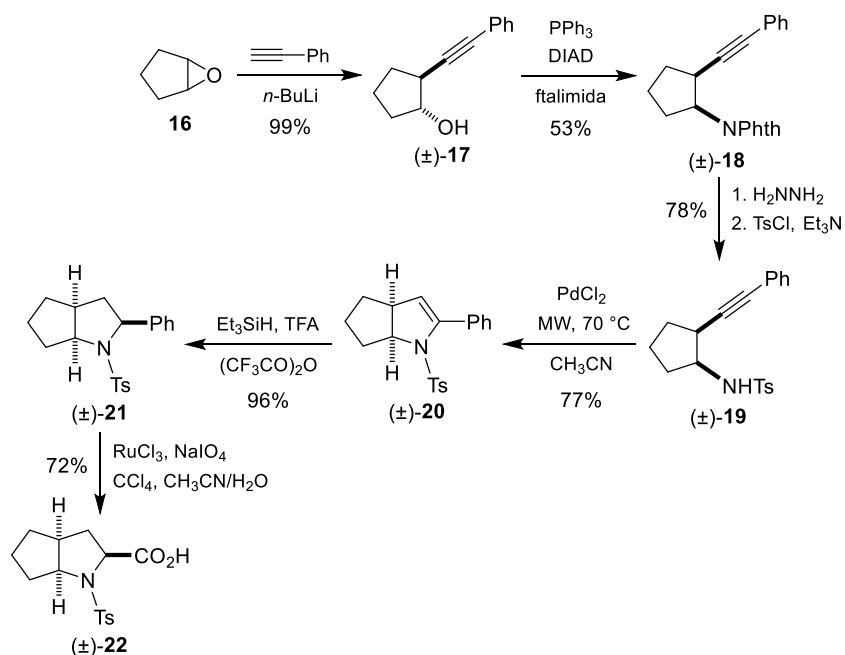
tetrabutylamonio (TBAF), proporcionó el derivado bicíclico del prolinol (\pm)-**14** con un rendimiento del 72%. Finalmente, la oxidación del compuesto (\pm)-**14** bajo las condiciones oxidativas de Jones, proporcionó el α -aminoácido *N*-Boc protegido (\pm)-**15** con un rendimiento del 83% (Esquema 2).



Esquema 2.

Recientemente, Chung y colaboradores,¹⁴ reportaron una síntesis estereoselectiva partiendo de la reacción de apertura del epóxido **16** por medio del tratamiento con fenilacetiluro de litio generado *in situ*, obteniendo el alcohol (\pm)-**17** con un rendimiento del 99%, el cual al tratarse con trifenil fosfina, azodicarboxilato de diisopropilo y ftalimida, generó el compuesto (\pm)-**18** con un rendimiento del 53%. Más adelante, se realizó la remoción del grupo ftalimida empleando hidrazina, seguido de la *N*-protección con cloruro de tosilo en presencia de trietilamina, obteniendo el compuesto *N*-protegido (\pm)-**19** con un rendimiento del 78%. Posteriormente, la ciclación intramolecular de (\pm)-**19**, asistida por microondas y catalizada por cloruro de paladio, generó el 2,3-dihidropirrol (\pm)-**20** con un rendimiento del 77%. El tratamiento del 2,3-dihidropirrol (\pm)-**20** con tritetsilano, en presencia de ácido trifluoroacético y anhídrido trifluoroacético, produjo como único diastereoisómero el compuesto (\pm)-**21** con un rendimiento del 96%, cuya oxidación con cloruro de rutenio y peryodato de sodio, proporcionó el α -aminoácido *N*-protegido (\pm)-**22** con 72% de rendimiento químico (Esquema 3).

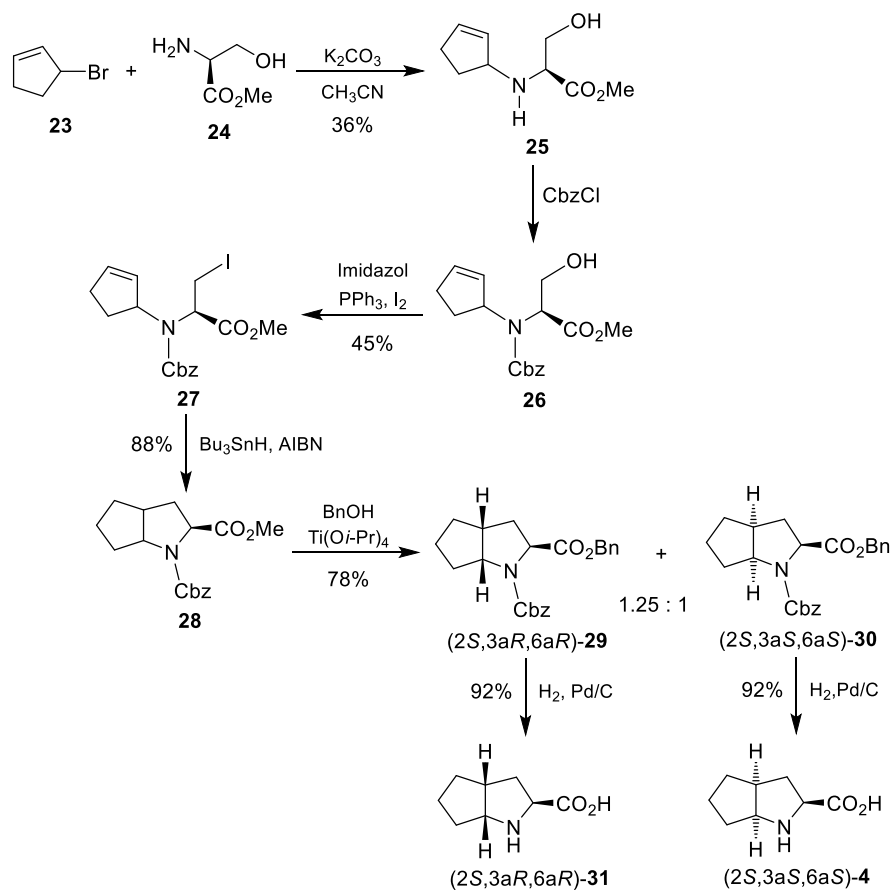
¹⁴ Chung, M. C.; Chan, Y. H.; Chang, W. J.; Hou, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3783–3790.5



Esquema 3.

Con respecto a la síntesis estereoselectiva, Urbach y colaboradores,¹⁵ realizaron la reacción del 3-bromociclopenteno **23** y el éster metílico de la L-serina **24** para obtener la mezcla diastereoisomérica del derivado de L-serina **25** con un rendimiento del 36%, el cual se trató con cloroformiato de bencilo para obtener el derivado *N*-Cbz protegido **26** con un 90% de rendimiento. A continuación, el tratamiento de **26** con yodo, trifenilfosfina e imidazol en benceno, generó el compuesto halogenado **27** con un rendimiento del 45%, que al hacerse reaccionar con hidruro de tributilestaño y azobisisobutironitrilo (AIBN) dio lugar a la prolina modificada **28** como una mezcla diastereoisomérica con un 88% de rendimiento, vía una ciclación radicalaria. Para la separación de la mezcla de los diastereoisómeros **28**, se realizó la transesterificación por tratamiento con alcohol bencílico, en presencia de tetraisopropóxido de titanio, produciendo los ésteres bencilicos (2*S*,3*aR*,6*aR*)-**29** y (2*S*,3*aS*,6*aS*)-**30** con una relación diastereoisomérica de 1.25:1 y 78% de rendimiento, los cuales fueron separados por cromatografía en columna. Finalmente, la hidrogenación catalizada con paladio sobre carbono en etanol dio lugar a los derivados de prolina deseados (2*S*,3*aR*,6*aR*)-**31** y (2*S*,3*aS*,6*aS*)-**4**, con buenos rendimientos, respectivamente (Esquema 4).

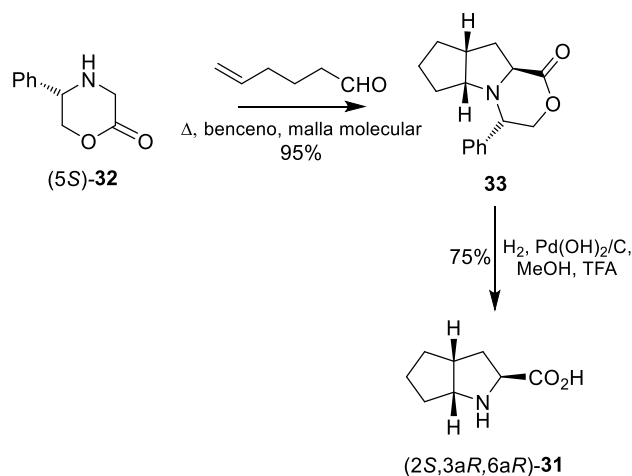
¹⁵Urbach, H.; Henning, R. *Heterocycles* **1989**, 28, 957–978.



Esquema 4.

Años más tarde, Harwood y colaboradores¹⁶ describieron una metodología altamente eficiente para la síntesis del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico, en la cual llevaron a cabo la reacción de la morfolin-2-ona quiral (5*S*)-**32** con 5-hexenal en benceno a reflujo, generando el aducto **33** como único estereoisómero con un rendimiento del 95%. Por último, la hidrogenación de **33** catalizada por Pd/C en metanol, proporcionó el ácido (2*S*,3*aR*,6*aR*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **31** en forma enantioméricamente pura, con un rendimiento del 75% (Esquema 5).

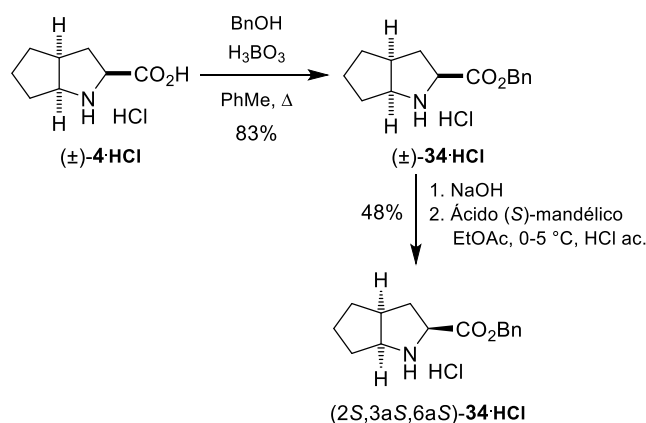
¹⁶ Harwood, L. M.; Lilley, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 537–540.



Esquema 5.

Otra ruta sintética es la descrita por Malakondaiah y colaboradores,¹⁷ quienes realizaron la resolución de un derivado del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico, a través de la formación de sales diastereoisoméricas. De esta manera, el clorhidrato (\pm)-**4**·HCl, comercialmente disponible en su forma racémica, se hizo reaccionar con alcohol bencílico en presencia de ácido bórico como catalizador, en tolueno a reflujo, para obtener el correspondiente éster bencílico (\pm)-**34**·HCl, con un rendimiento del 83%. A continuación, la separación del racemato (\pm)-**34**·HCl se llevó a cabo utilizando el ácido (*S*)-mandélico como agente de resolución, obteniendo el clorhidrato del (*2S,3aS,6aS*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxilato de bencilo **34**·HCl con un rendimiento del 48% (95% con respecto a un solo isómero) (Esquema 6).

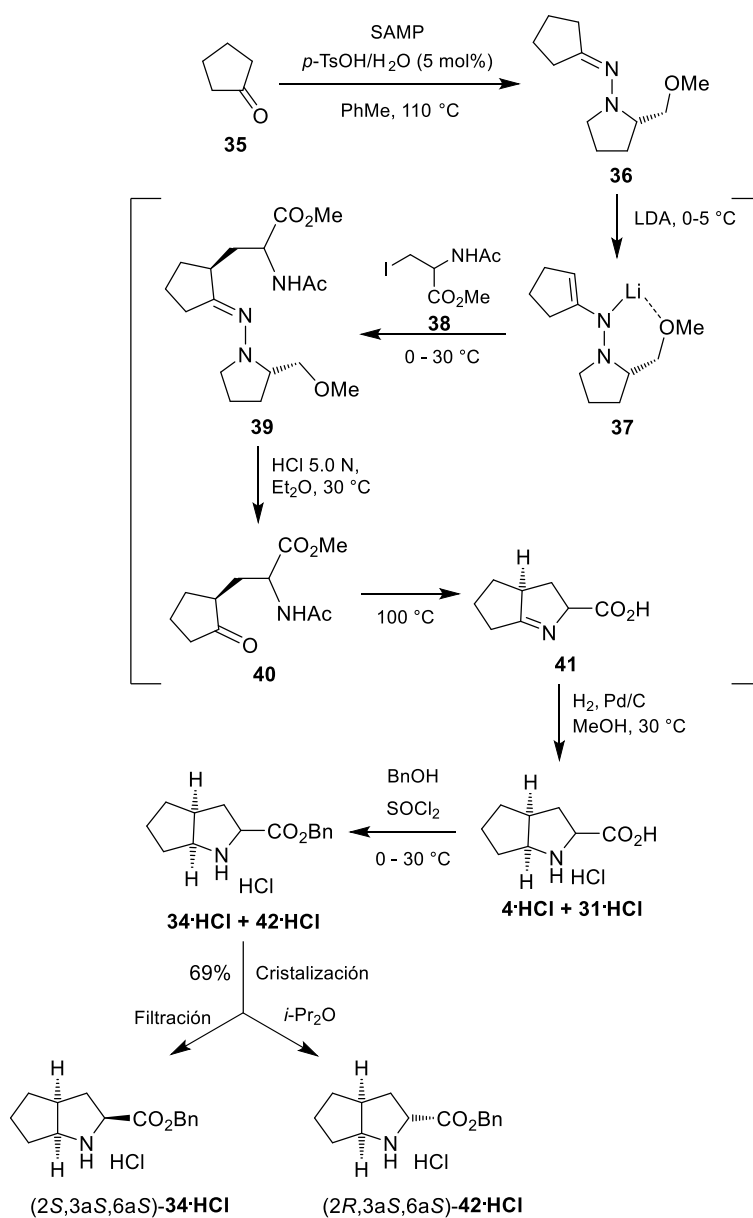
¹⁷ Malakondaiah, G. C.; Gurav, V. M.; Reddy, L. A.; Babu, K. S.; Bhaskar, B. V.; Reddy, P. P.; Bhattacharya, A.; Anand, R. V. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1737–1744.



Esquema 6.

Así mismo, Kondaiah y colaboradores,¹⁸ realizaron la síntesis estereoselectiva del clorhidrato del (2*S*,3*aS*,6*aS*)- y (2*R*,3*aS*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxilato de bencilo. Así, la reacción entre la ciclopentanona **35** y la (*S*)-1-amino-2-metoximetil pirrolidina (SAMP) como reactivo quiral, en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfónico, generó la imina quiral **36**. A continuación, la reacción de **36** con diisopropilamido de litio (LDA) y posterior adición del yoduro de alquilo derivado del éster metílico de la *N*-acetilserina **38**, permitió obtener el producto de α -alquilación **39**, el cual fue hidrolizado *in situ* con una disolución de HCl 5.0 N produciendo el α -aminoéster **40** y recuperando el reactivo quiral. La condensación intramolecular y *N*-desacilación del intermediario **40** se promovió elevando la temperatura a 100 °C, para dar lugar a la imina **41**, que al someterse a una hidrogenación catalizada por paladio sobre carbono, generó los clorhidratos del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **4·HCl** y **31·HCl**. Finalmente, el tratamiento de **4·HCl** y **31·HCl** con alcohol bencilo y cloruro de tionilo, condujo a los correspondientes ésteres bencilicos **34·HCl** y **42·HCl** como una mezcla diastereoisomérica y con un rendimiento global del 69%, la cual fue separada a través de un proceso de cristalización en éter diisopropílico, para obtener los clorhidratos del (2*S*,3*aS*,6*aS*)- y (2*R*,3*aS*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxilato de bencilo **34·HCl** y **42·HCl**, respectivamente, en forma enantioméricamente pura (Esquema 7).

¹⁸Kondaiah, G. C. M.; Vivekanandareddy, M.; Reddy, L. A.; Anurkar, S. V.; Gurav, V. M.; Ravikumar, M.; Bhattacharya, A.; Bandichhor, R. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1186–1191.

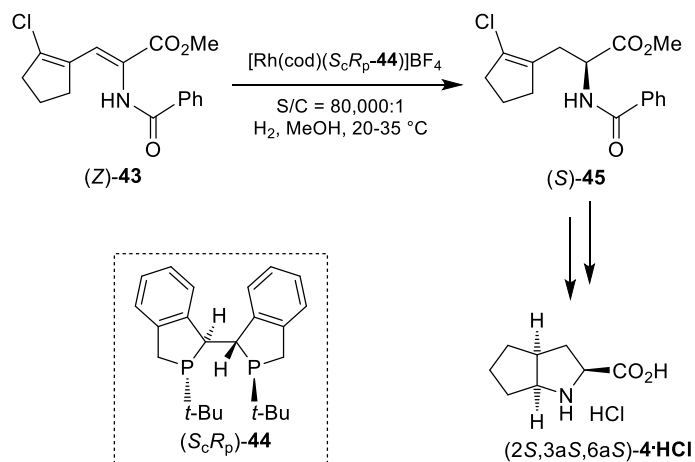


Esquema 7.

Otro ejemplo más reciente es el descrito por Gao y colaboradores,¹⁹ los cuales, reportaron una ruta que implica una reacción de hidrogenación catalítica asimétrica como paso clave en la síntesis del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico. Así, al someter al α,γ -dienamido éster (*Z*)-**43** a una hidrogenación catalizada por el complejo [Rh(cod)(*S*_CR_P-

¹⁹ Gao, M.; Meng, J. J.; Lv, H.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1885–1887.

44)]BF₄, se generó el amido éster γ,δ -insaturado (*S*)-**45** con buena regioselectividad y excelente enantioselectividad. Cabe mencionar, que dicha metodología ya ha sido implementada y patentada por Chiral Quest Inc,²⁰ representando actualmente, una de las rutas más concisas y económicas para la síntesis del ramipril **5** (Esquema 8).



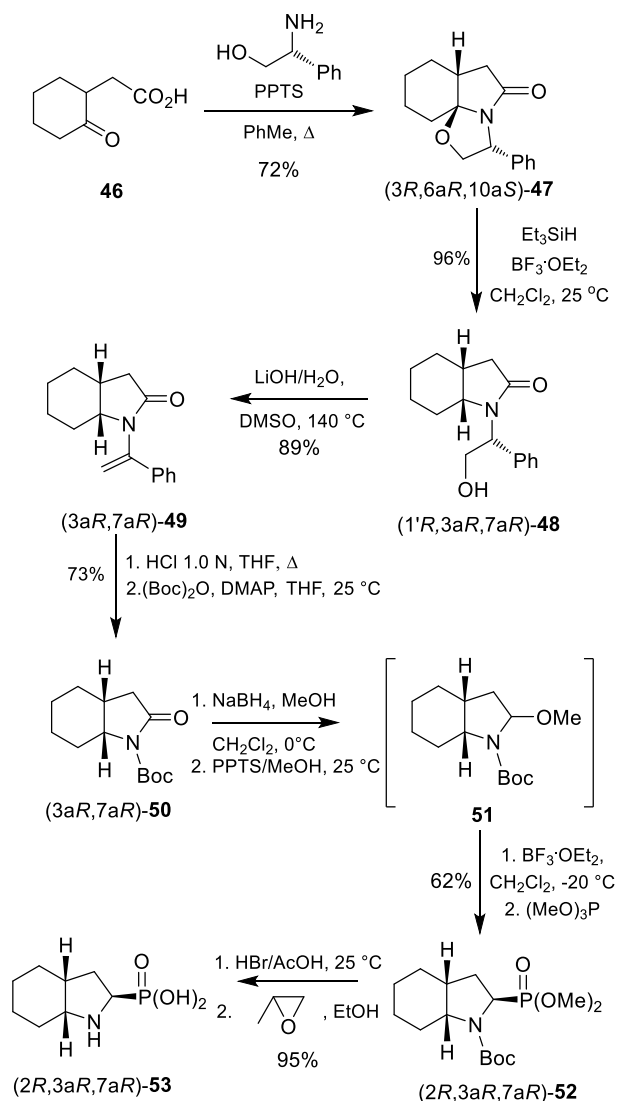
Esquema 8.

Por otra parte, nuestro grupo de investigación posee experiencia en la síntesis de ácidos α -aminofosfónicos conformacionalmente restringidos, y recientemente se publicó la síntesis del ácido (*2R,3aR,7aR*)-octahidroindol-2-fosfónico **53** (Oic^P).²¹ Inicialmente, la reacción de condensación del γ -ceto ácido **46** con (*R*)-fenilglicinol, en presencia de 10% mol de *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), en tolueno a reflujo, produjo la lactama tricíclica (*3R,6aR,10aS*)-**47** con un rendimiento del 72% como único diastereoisómero. A continuación, se realizó la apertura reductiva del anillo de la oxazolidina (*3R,6aR,10aS*)-**47** con trietilsilano en presencia de BF₃·OEt₂ en diclorometano a temperatura ambiente, generando la pirrolidina *cis*-fusionada (*1'R,3aR,7aR*)-**48** con un rendimiento del 96%. Con la finalidad de remover el fragmento quiral, se llevó a cabo una secuencia de dos etapas, que implicaron la formación de la enamida (*3aR,7aR*)-**49** empleando hidróxido de litio monohidratado en DMSO a 140 °C, seguido de la hidrólisis con ácido clorhídrico 1.0 N en

²⁰ Liu, Z.; Lin, S.; Li, W.; Zhu, J.; Liu, X.; Zhang, X.; Lu, H.; Xiong, F.; Tian, Z. Chiral Quest, Inc. U.S. Patent 2011257408.

²¹ Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativeira, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *45*, 6781–6787.

THF a reflujo, obteniendo la γ -lactama, la cual se hizo reaccionar con dicarbonato de di-*t*-butilo en presencia de cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), generando la amida bicíclica *N*-Boc protegida (3*aR*,7*aR*)-**50** con un rendimiento global del 73%. Posteriormente la amida (3*aR*,7*aR*)-**50** se transformó en el α -aminofosfonato (2*R*,3*aR*,7*aR*)-**52** a través de tres pasos de reacción: la reducción del grupo carbonilo de la imida con NaBH₄ y posterior tratamiento con metanol y *p*-toluenosulfonato de piridinio, generó el éter metílico del hemiaminal **51**, que al hacerse reaccionar con fosfito de trimetilo en diclorometano a -20 °C en presencia de cantidades catalíticas de BF₃·OEt₂, proporcionó el α -aminofosfonato (2*R*,3*aR*,7*aR*)-**52** con un rendimiento global del 62%. Finalmente, la remoción del grupo protector y la hidrólisis del éster fosfónico con ácido bromhídrico (disolución al 33% en ácido acético), seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol, produjo el ácido (2*R*,3*aR*,7*aR*)-octahidroindol-2-fosfónico **53** (Oic^P) con un rendimiento del 95% como único enantiómero (Esquema 9).



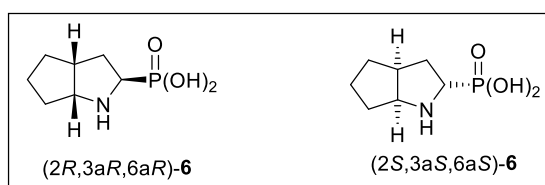
Esquema 9.

Debido a la utilidad del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **4** en química farmacéutica, como lo demuestra su incorporación en el profármaco Ramipril **5**, se han descrito distintas metodologías abordando su síntesis estereoselectiva; y a pesar del creciente interés en los ácidos α -aminofosfónicos, como los análogos más importantes de los correspondientes α -aminoácidos, aún no ha sido descrita la síntesis del análogo fosfónico del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **4**, es por eso que en este trabajo de investigación se describe la síntesis estereoselectiva del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2- fosfónico *cis*-fusionado **6**.

3. Objetivos

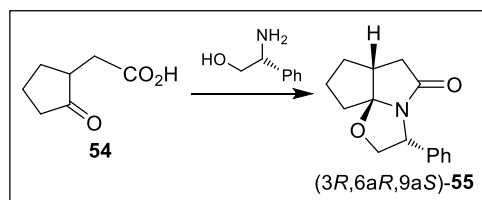
3.1 Objetivo general

- Desarrollar un método eficaz para la síntesis estereoselectiva del ácido (2*R*,3*aR*,6*aR*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosónico *cis*-fusionado **6** y su enantiómero.

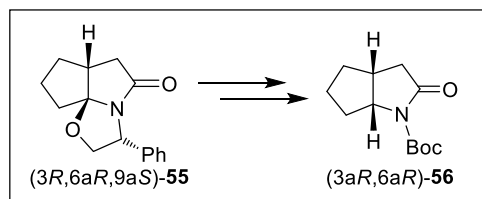


3.2 Objetivos específicos

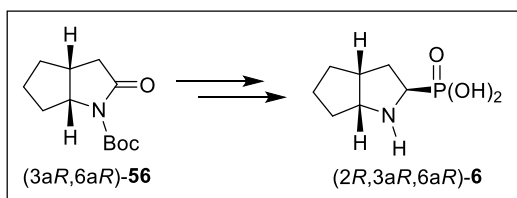
- Sintetizar la lactama tricíclica (3*R*,6*aR*,9*aS*)-**55** a través de la resolución cinética dinámica del γ -ceto ácido **54** racémico.



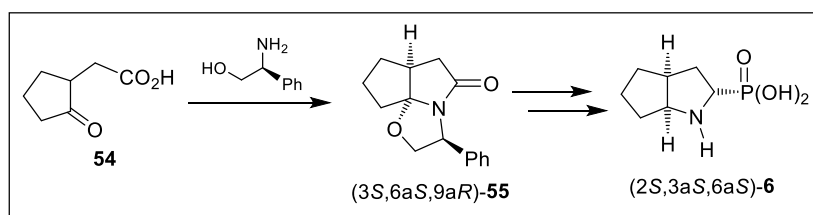
- Convertir la lactama tricíclica (3*R*,6*aR*,9*aS*)-**55** a la γ -lactama bicíclica *N*-Boc protegida (3*aR*,6*aR*)-**56** mediante la eliminación del fragmento del inductor quiral, seguido de la *N*-protección.



- Obtener el ácido $(2R,3aR,6aR)$ -octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-fusionado **6** a partir de la γ -lactama bicíclica *N*-Boc protegida $(3aR,6aR)$ -**56** por medio de la incorporación del grupo fosfonato y su posterior hidrólisis.

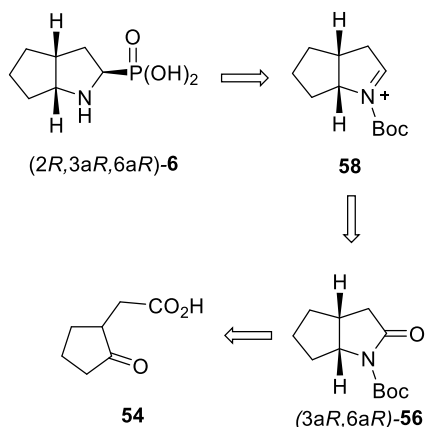


- Obtener el ácido $(2S,3aS,6aS)$ -octahidrociclopenta-*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-fusionado **6** siguiendo las condiciones optimizadas, utilizando (*S*)-fenilglicinol como inductor de la quiralidad.



4. Discusión de 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 fusionados²² y la experiencia en la síntesis de α -aminofosfonatos cíclicos a través de iones *N*-aciliminio como intermediarios clave,^{16,23} se diseñó el análisis retrosintético presentado en el Esquema 10. De esta manera, para la síntesis del ácido (*2R,3aR,6aR*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-fusionado **6** se propuso el ion *N*-acilimino quiral **58** como intermediario clave, el cual puede obtenerse de la γ -lactama bicíclica (*3aR,6aR*)-**56**. Finalmente, el núcleo de la (*3aR,6aR*)-octahidroisindolona **56** se obtendrá a partir de la deracemización y lactamización del ácido 2-(2-oxociclopentil)acético **54**, utilizando (*R*)-fenilglicinol como inductor de la quiralidad (Esquema 10).

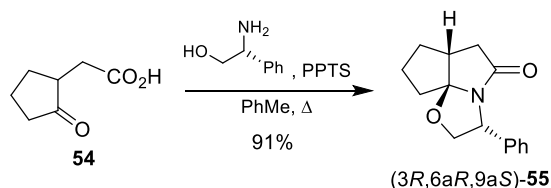


Esquema 10.

²² (a) Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1–8; (b) M. D. Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843–9873.

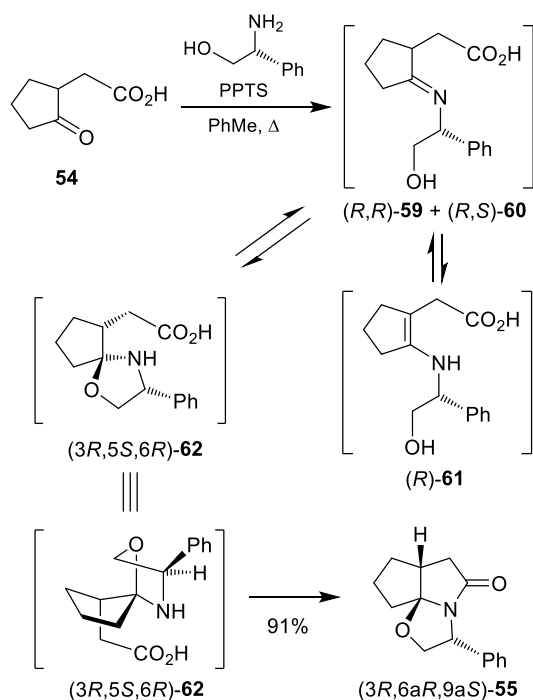
²³ (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2711–2719; (b) Bonilla-Landa, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 485–487.

De acuerdo con el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 10, inicialmente el γ -cetoácido **54**, se hizo reaccionar con (*R*)-fenilglicinol y cantidades catalíticas de PPTS, en tolueno a reflujo, obteniendo la γ -lactama tricíclica (*3R,6aR,9aS*)-**55** como único diastereoisómero con un 91% de rendimiento (Esquema 11).



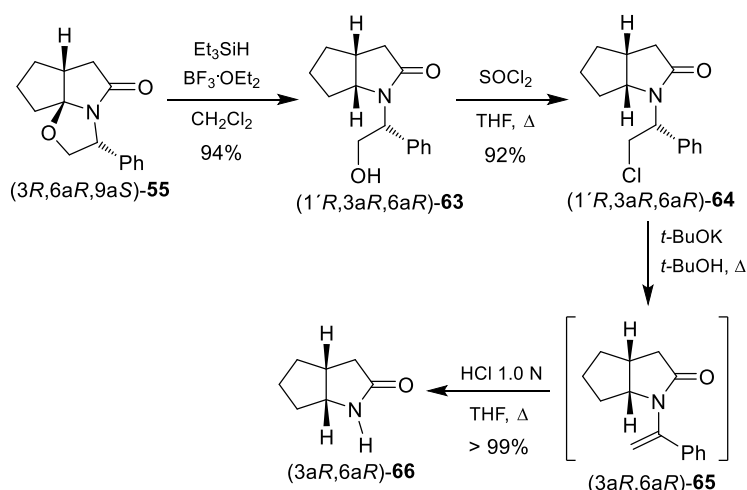
Esquema 11.

La obtención predominante de la γ -lactama tricíclica (*3R,6aR,9aS*)-**55** puede explicarse con el mecanismo propuesto en el Esquema 12. Inicialmente, la reacción de ciclocondensación del γ -cetoácido **54** con (*R*)-fenilglicinol genera cuatro oxazolidinas diastereoisoméricas, las cuales se encuentran en equilibrio entre sí, vía la correspondiente enamina (*R*)-**61**. La distereoselectividad de la reacción se encuentra controlada cinéticamente, dado que el paso irreversible de lactamización procede más rápidamente a partir de la oxazolidina (*3R,5S,6R*)-**62**, generada por ciclación diastereoselectiva a partir del imino alcohol (*R,R*)-**59**. Lo anterior se explica por los factores estéricos y la tensión anular que previenen la formación de las lactamas tricíclicas de fusión *trans*, el hecho de que el sustituyente más voluminoso del reactivo quiral (grupo fenilo) se orienta en dirección opuesta al grupo ácido carboxílico, al igual que la proximidad entre este grupo y la amina secundaria.



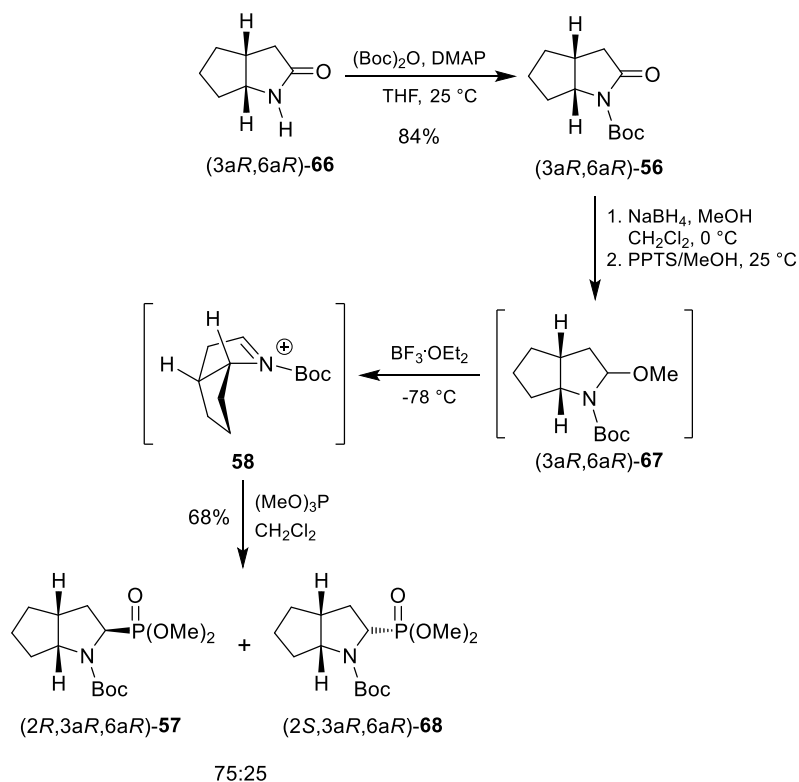
Esquema 12.

Una vez generada la γ -lactama tricíclica (3R,6aR,9aS)-55, ésta se sometió a una reacción de apertura reductiva del anillo de la oxazolidina con trietilsilano, en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en CH_2Cl_2 , generando la γ -lactama (1'R,3aR,6aR)-63 con un rendimiento del 94%. Con la finalidad de remover el fragmento quiral, se llevó a cabo una secuencia de tres etapas, que implicaron la reacción de halogenación empleando cloruro de tionilo en tetrahidrofurano, proporcionando el cloruro (1'R,3aR,6aR)-64 con un rendimiento del 92%, el cual se hizo reaccionar con *t*-butóxido de potasio en *t*-butanol, produciendo la enamida intermediaria (3aR,6aR)-65, que a través de hidrólisis con HCl 1.0 N en THF a reflujo, generó la lactama bicíclica (3aR,6aR)-66 de manera cuantitativa (Esquema 13).



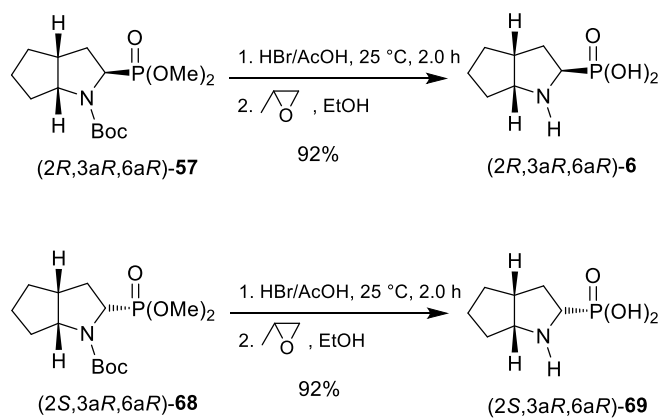
Esquema 13.

Posteriormente, la lactama bicíclica (3aR,6aR)-**66** se hizo reaccionar con (Boc)₂O y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), produciendo la amida bicíclica *N*-Boc protegida (3aR,6aR)-**56** con un rendimiento del 84%. La transformación de (3aR,6aR)-**56** en el α-aminofosfonato (2R,3aR,6aR)-**57** se realizó a través de tres pasos de reacción: la reducción del grupo carbonilo de la imida y posterior tratamiento con metanol y *p*-toluenosulfonato de piridinio dando lugar al éter metílico del hemiaminal **67**, que al reaccionar con fosfito de trimetilo en diclorometano a -78 °C en presencia de cantidades catalíticas de BF₃·OEt₂, proporcionó la mezcla de los α-aminofosfonatos (2R,3aR,6aR)-**57** y (2S,3aR,6aR)-**68** con un rendimiento del 68% y una relación diastereoisomérica de 75:25. La alta diastereoselectividad en esta última etapa se explica por la disposición *cis* de los anillos de cinco miembros en el intermediario **58**, lo cual genera una región cóncava, de difícil acceso, y una convexa, por la cual se adiciona el nucleófilo (Esquema 14).



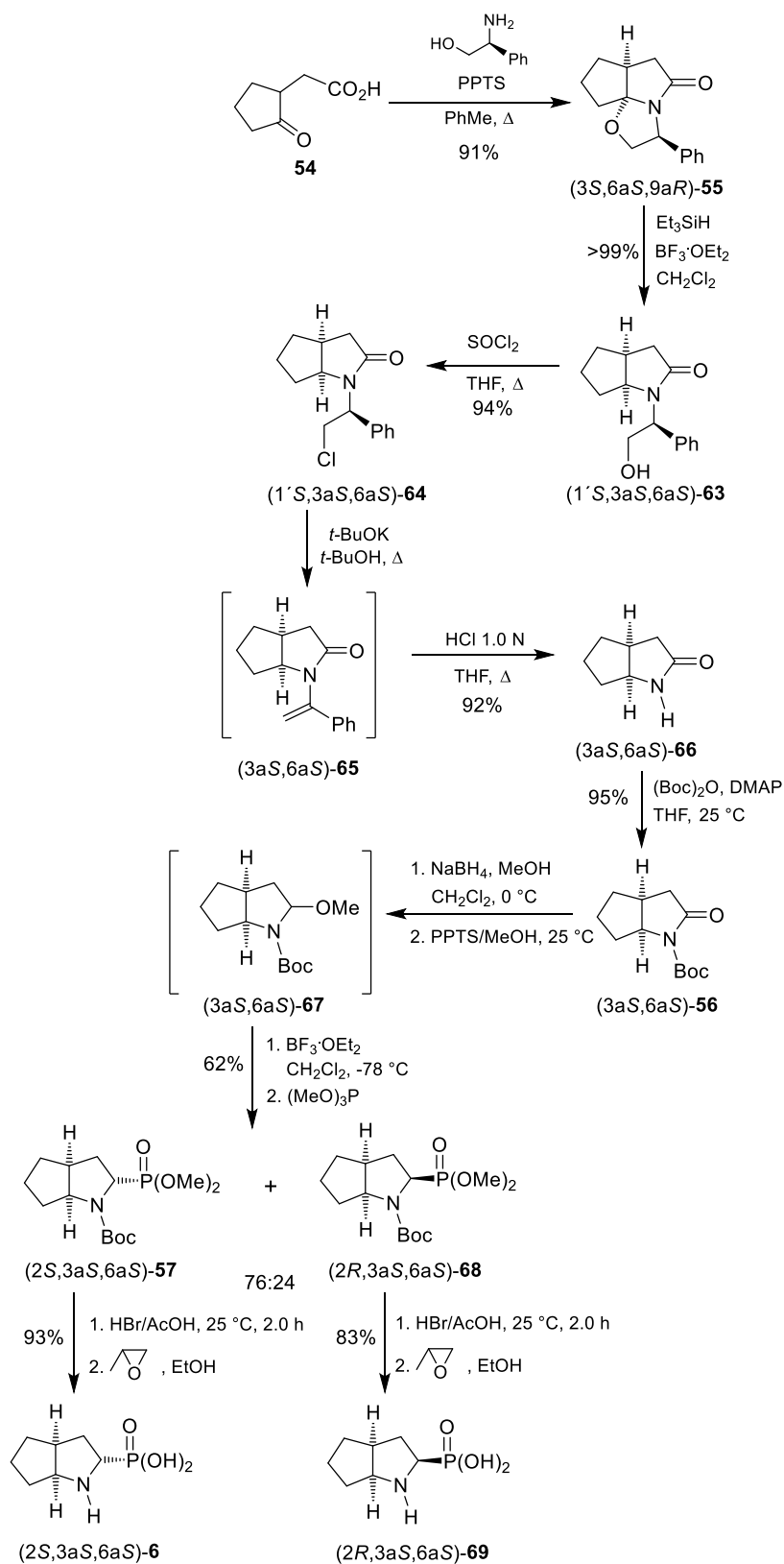
Esquema 14.

Finalmente, la reacción de los α -aminofosfonatos $(2R,3aR,6aR)$ -**57** y $(2S,3aR,6aR)$ -**68**, de manera independiente, con una disolución de HBr al 33% en AcOH, seguido del tratamiento con óxido de propileno, proporcionó los ácidos α -aminofosfónicos $(2R,3aR,6aR)$ -**6** y $(2S,3aR,6aR)$ -**69** con un rendimiento del 92% y en forma enantioméricamente pura (Esquema 15).



Esquema 15.

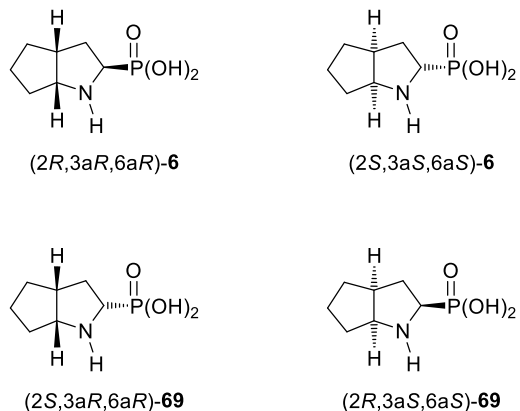
Una vez optimizada la síntesis de los ácidos α -aminofosfónicos ($2R,3aR,6aR$)-**6** y ($2S,3aR,6aR$)-**69**, se procedió a seguir la misma estrategia sintética, pero en esta ocasión, utilizando el (*S*)-fenilglicinol como inductor quiral. Siguiendo las condiciones optimizadas, se hizo reaccionar el γ -cetoácido **54** con (*S*)-fenilglicinol, en presencia de 10% mol de *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) en tolueno a reflujo, produciendo la lactama tricíclica ($3S,6aS,9aR$)-**55** como único diastereoisómero. A continuación, se llevó a cabo la reacción de apertura reductiva del anillo de la oxazolidina en ($3S,6aS,9aR$)-**55** con trietilsilano, empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en CH_2Cl_2 , generando la γ -lactama ($1'S,3aS,6aS$)-**63**. Posteriormente, con la finalidad de remover el fragmento quiral, se llevó a cabo una secuencia de tres etapas, que implicaron la reacción de halogenación tratando la γ -lactama ($1'S,3aS,6aS$)-**63** con cloruro de tionilo (SOCl_2) en tetrahidrofurano, obteniendo el compuesto halogenado ($1'S,3aS,6aS$)-**64**, el cual se sometió a una β -eliminación a través de la reacción con *t*-BuOK en *t*-BuOH, obteniendo la enamida ($3aS,6aS$)-**65**. Seguido de la hidrólisis con ácido clorhídrico 1.0 N obteniendo la γ -lactama bicíclica *cis*-fusionada ($3aS,6aS$)-**66**, la cual se hizo reaccionar con dicarbonato de di-*t*-butilo en presencia de cantidades catalíticas de DMAP, generando la amida bicíclica ($3aS,6aS$)-**56**. Posteriormente, se llevó a cabo la reducción del grupo carbonilo de la lactama con borohidruro de sodio, seguido del tratamiento con metanol y *p*-toluenosulfonato de piridinio, generando el éter metílico del hemiaminal **67**, que al reaccionar con fosfito de trimetilo, en presencia de cantidades catalíticas de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, dio como resultado la mezcla de los α -aminofosfonatos ($2S,3aS,6aS$)-**57** y ($2R,3aS,6aS$)-**68** en una relación diastereoisomérica de 76:24, los cuales fueron separados por cromatografía en columna. Finalmente, la remoción del grupo protector y la hidrólisis de ($2S,3aS,6aS$)-**57** y ($2R,3aS,6aS$)-**68** con ácido bromhídrico (disolución al 33% en ácido acético), seguido del tratamiento con óxido de propileno, produjo los ácidos α -aminofosfónicos ($2S,3aS,6aS$)-**6** y ($2R,3aS,6aS$)-**69** (Esquema 16).



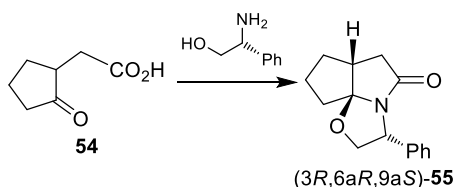
Esquema 16.

5. Conclusiones

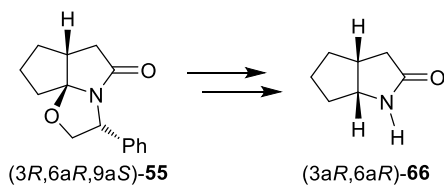
- Se desarrolló un método eficaz para la síntesis estereoselectiva de todos los posibles estereoisómeros de fusión *cis* del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfónico.



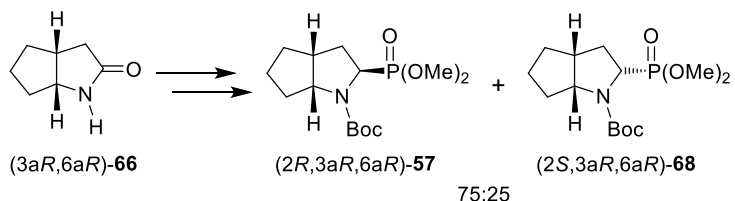
- Se logró la síntesis estereoselectiva de la γ -lactama tricíclica ($3R,6aR,9aS$)-**55**, a partir de la resolución cinética del γ -cetoácido **54** empleando (*R*)-fenilglicinol como inductor quiral.



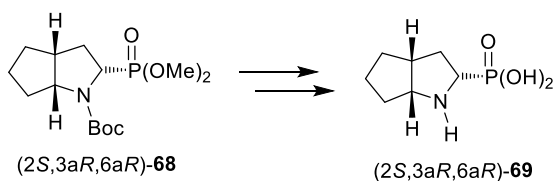
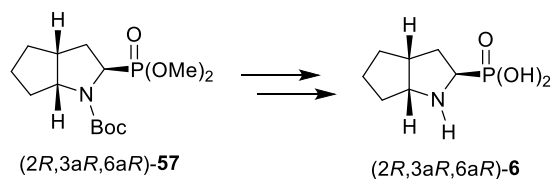
- Se obtuvo la γ -lactama bicíclica ($3aR,6aR$)-**66** a partir de la remoción del fragmento del reactivo quiral de la γ -lactama tricíclica ($3R,6aR,9aS$)-**55**.



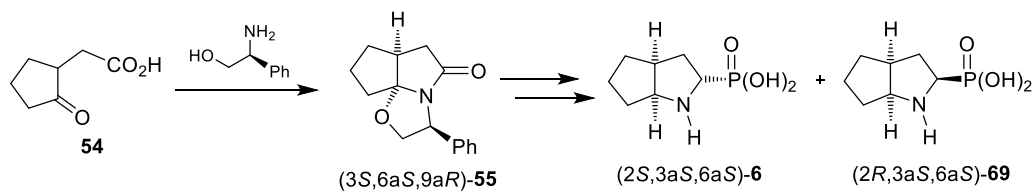
- Se logró la síntesis de los α -aminofosfonatos ($2R,3aR,6aR$)-**57** y ($2S,3aR,6aR$)-**68** con una relación diastereoisomérica 75:25, a partir de la γ -lactama bicíclica ($3aR,6aR$)-**66**.



- Se logró la síntesis de los ácidos α -aminofosfónicos ($2R,3aR,6aR$)-**6** y ($2S,3aR,6aR$)-**69**, a partir de los respectivos α -aminofosfonatos ($2R,3aR,6aR$)-**57** y ($2S,3aR,6aR$)-**68**.



- Se logró la preparación de los ácidos ($2S,3aS,6aS$)-**6** y ($2R,3aS,6aS$)-**69**, utilizando el (*S*)-fenilglicinol como inductor de la quiralidad.



- El presente trabajo de investigación se considera de alto potencial sintético, ya que la química que aquí se describe da la pauta para explorar la síntesis de otras moléculas de interés con estereocentros definidos. Además, representa la primera síntesis de todos los posibles estereoisómeros del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfónico. Estudios para evaluar las propiedades catalíticas y farmacológicas de los ácidos α -aminofosfónicos obtenidos se encuentran en proceso.

6. Parte experimental

6.1. Generalidades

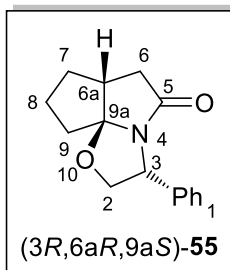
Para la preparación y caracterización de los compuestos descritos a lo largo del trabajo, se utilizaron reactivos y materiales de Aldrich los cuales son considerados de alta pureza.

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.

El curso de las reacciones se siguió 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[®] (malla 230-400) o Macherey-Nagel 60M (0.04-0.063 mm).

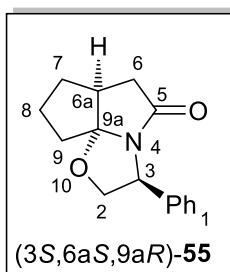
Los estudios de Resonancia Magnética Nuclear se llevaron a cabo en los equipos Bruker Avance II Ultrashield Plus 600 MHz, Bruker Avance III HD 500 MHz, Varian Mercury Plus 400 MHz y Varian Mercury 200 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) a frecuencia alta con respecto 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 empleados en las determinaciones fueron: cloroformo deuterado (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) y agua deuterada (D_2O). 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 $\lambda = 589 \text{ nm}$.

6.2 Preparación de la (3*R*,6*aR*,9*aS*)-3-fenilhexahidrociclopenta[2,3]pirrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-ona **55**.



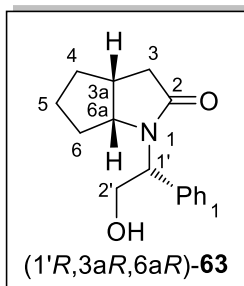
En un tubo de presión de 20 mL, provisto de barra de agitación magnética, se colocaron 0.5 g (3.51 mmol) de ácido 2-(2-oxociclopentil)acético, 88.4mg (0.351 mmol) de PPTS, 0.4825 g de (*R*)-fenilglicinol y 6.0 mL de tolueno. El tubo se selló y se calentó a 115 °C durante 17 h. Transcurrido el tiempo de reacción, el disolvente se avaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de Hex:AcOEt (85:15) como eluyente, obteniendo el compuesto (3*R*,6*aR*,9*aS*)-**55** (0.783 g, 91%) como un aceite amarillo, $[\alpha]_D = -237.0^\circ$ ($c = 0.01$, CH₂Cl₂). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.51-1.61 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 1.64-1.87 (m, 3H, ciclopentano-CH₂), 1.89-1.98 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 1.97-2.08 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 2.49 (dd, $J = 17.7, 6.8$ Hz, 1H, H-6), 2.66-2.78 (m, 1H, H-6*a*), 2.89 (dd, $J = 17.7, 10.6$ Hz, 1H, H-6), 3.99 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 1H, H-2), 4.61 (dd, $J = 8.7, 8.3$ Hz, 1H, H-2), 5.16 (dd, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 1H, H-3), 7.23-7.29 (m, 3H, H_{arom}), 7.31-7.36 (m, 2H, H_{arom}) ppm. **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ : 24.6 (C-8), 32.4 (C-7), 36.8 (C-9), 40.7 (C-6), 41.5 (C-6*a*), 58.0 (C-3), 73.5 (C-2), 111.0 (C-9*a*), 125.7 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 139.8 (C_{arom}), 180.4 (C=O) ppm.

6.3 Preparación de la (3*S*,6*aS*,9*aR*)-3-fenilhexahidrociclopenta[2,3]pirrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-ona **55**.



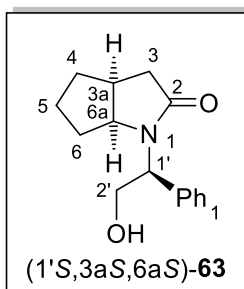
En un tubo de presión de 20 mL provisto de barra de agitación magnética, se colocaron 0.5 g (3.51 mmol) de ácido 2-(2-oxociclopentil)acético, 88.4 mg (0.351 mmol) de PPTS, 0.4825 g de (*S*)-fenilglicinol y 6.0 mL de tolueno. . El tubo se selló y se calentó a 115 °C-durante 17 h. Transcurrido el tiempo de reacción, el disolvente se avaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de Hex:AcOEt (85:15) como eluyente, obteniendo el compuesto (3*S*,6*aS*,9*aR*)-**55** (0.779 g, 91%) como un aceite amarillo.

6.4 Preparación de la (3aR,6aR)-1-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona 63.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de barra de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.629 g (2.58 mmol) de la γ -lactama tricíclica (3R,6aR,9aS)-55 y 11 mL de diclorometano seco. A continuación, se adicionaron lentamente 2.04 mL (12.79 mmol) de Et₃SiH y 4.75 mL (38.51 mmol) de BF₃·OEt₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 h 45 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 5 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se mantuvo en agitación durante 5 minutos a 25 °C. Transcurrido este tiempo, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla AcOEt:Hex (90:10) como eluyente, obteniendo el compuesto (1'R,3aR,6aR)-63 (0.597 g, 94%) como un aceite transparente. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.40-1.74 (m, 5H, ciclopentano-CH₂), 1.76-1.87 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 2.24 (dd, J = 17.7, 4.2 Hz, 1H, H-3), 2.66 (dddd, J = 10.6, 8.3, 8.3, 4.3, 4.2 Hz, 1H, H-3a), 2.81 (dd, J = 17.7, 10.6 Hz, 1H, H-3), 3.78-3.88 (m, 1H, H-6a), 3.98 (ddd, J = 12.3, 3.9, 3.5 Hz, H-2'), 4.23-4.33 (m, 1H, H-2'), 4.43 (dd, J = 8.0, 3.5 Hz, 1H, H-1'), 4.60 (sa, 1H, OH), 7.24-7.37 (m, 5H, H_{arom}) ppm. **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ : 24.2 (C-5), 32.1 (C-4), 34.2 (C-6), 34.7 (C-3a), 39.2 (C-3), 62.9 (C-6a), 64.3 (C-1'), 65.0 (C-2'), 127.6 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 137.4 (C_{arom}), 176.6 (C=O) ppm.

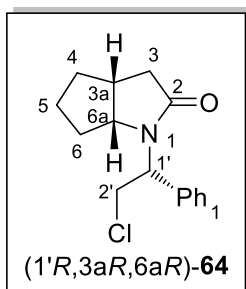
6.5 Preparación de la (3aS,6aS)-1-((S)-2-hidroxi-1-feniletil)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona 63.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de barra de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.7597 g (3.122 mmol) de la γ -lactama tricíclica (3S,6aS,9aR)-55 y 11 mL de diclorometano seco. A continuación, se adicionaron lentamente 2.47 mL (15.45 mmol) de Et₃SiH y 5.74 mL (46.5 mmol) de BF₃·OEt₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 h 45 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 5 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se mantuvo en agitación durante 5 minutos a 25 °C. Transcurrido

este tiempo, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla AcOEt:Hex (90:10) como eluyente, obteniendo el compuesto (1'S,3aS,6aS)-**63** (0.7636 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite transparente. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40-1.73 (m, 5H, ciclopentano-CH₂), 1.76-1.89 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 2.24 (dd, *J* = 17.7, 4.2 Hz, 1H, H-3), 2.66 (dddd, *J* = 10.6, 8.3, 8.3, 4.3, 4.2 Hz, 1H, H-3a), 2.82 (dd, *J* = 17.7, 10.6 Hz, 1H, H-3), 3.84 (ddd, *J* = 7.8, 6.3, 2.9 Hz, 1H, H-6a), 3.98 (dd, *J* = 12.2, 3.5 Hz, H-2'), 4.28 (dd, *J* = 12.2, 7.9 Hz, 1H, H-2'), 4.44 (dd, *J* = 8.0, 3.5 Hz, 1H, H-1'), 4.65 (sa, 1H, OH), 7.13-7.46 (m, 5H, H_{arom}) ppm. **RMN** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 24.2 (C-5), 32.1 (C-4), 34.2 (C-6), 34.7 (C-3a), 39.2 (C-3), 62.8 (C-6a), 64.2 (C-1'), 65.0 (C-2'), 127.5 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 137.4 (C_{arom}), 176.6 (C=O) ppm.

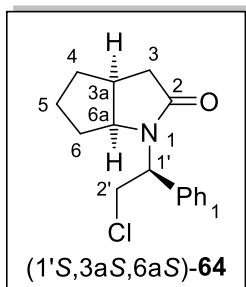
6.6 Preparación de la (3aR,6aR)-1-((R)-2-cloro-1-feniletil)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona **64**.



En un matraz redondo de 50 mL, provisto de barra de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 0.7637 g (3.113 mmol) del compuesto (1'*R*,3a*R*,6a*R*)-**63** y 14 mL de THF. A continuación, el matraz se sumergió en un baño de hielo y se añadieron 0.45 mL (6.226 mmol) de SOCl₂, manteniendo la mezcla en agitación a 0 °C durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y el matraz se equipó con un condensador. La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 70 °C y se mantuvo bajo condiciones de reflujo por 45 minutos. Posteriormente, 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 el compuesto (1'*R*,3a*R*,6a*R*)-**64** (0.7563, 92%) como un aceite amarillo. **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.39-1.68 (m, 5H ciclopentano-CH₂), 1.73-1.84 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 2.15-2.27 (m, 1H, H-3), 2.64-2.73 (m, 2H, H-3, H-3a), 3.95-4.05 (m, 2H, H-6a, H-1'), 4.65 (dd, *J* = 10.5, 10.0 Hz, 1H, H-2'), 4.79 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H, H-2'), 7.24-7.49 (m, 5H, H_{arom}) ppm. **RMN** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 24.2 (C-5), 32.4 (C-4), 34.1 (C-6), 34.9 (C-

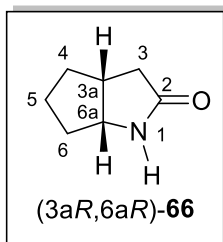
3a), 38.7 (C-3), 43.5 (C-2'), 60.0 (C-6a), 63.6 (C-1'), 127.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 138.1 (C_{arom}), 176.1 (C=O) ppm.

6.7 Preparación de la (3a*S*,6a*S*)-1-((*S*)-2-cloro-1-fenilo)hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-2(1*H*)-ona **64**.



En un matraz redondo de 50 mL, provisto de barra de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 0.7502 g (3.058 mmol) del compuesto (1'*S*,3a*S*,6a*S*)-**63** y 14 mL de THF. A continuación, el matraz se sumergió en un baño de hielo y se añadieron 0.44 mL (6.1161 mmol) de SOCl₂, manteniendo la mezcla en agitación a 0 °C durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y el matraz se equipó con un condensador. La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 70 °C y se mantuvo bajo condiciones de reflujo por 45 minutos. Posteriormente, 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 el compuesto (1'*S*,3a*S*,6a*S*)-**64** (0.754 g, 93%) como un aceite amarillo. **RMN** ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.40-1.67 (m, 5H ciclopentano-CH₂), 1.73-1.85 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 2.15-2.25 (m, 1H, H-3), 2.62-2.74 (m, 2H, H-3, H-3a), 3.93-4.06 (m, 2H, H-6a, H-1'), 4.66 (dd, *J* = 11.1, 10.0 Hz, 1H, H-2'), 4.79 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H, H-2'), 7.29-7.43 (m, 5H, H_{arom}) ppm. **RMN** ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ: 24.2 (C-5), 32.4 (C-4), 34.0 (C-6), 34.9 (C-3a), 38.7 (C-3), 43.5 (C-2'), 60.0 (C-6a), 63.6 (C-1'), 127.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 138.1 (C_{arom}), 176.1 (C=O) ppm.

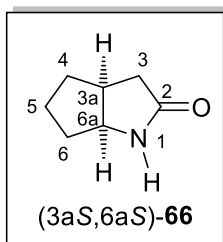
6.8 Preparación de la (3a*R*,6a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-2(1*H*)-ona **66**.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética y un condensador, se colocaron 0.7563 g (2.867 mmol) del compuesto (1'*R*,3a*R*,6a*R*)-**64**, 0.6113 g (5.4478 mmol) de *t*-BuOK y 10 mL de *t*-BuOH. A continuación, el matraz se sumergió en un baño aceite a 85 °C y se mantuvo bajo condiciones de reflujo durante 2.0 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y al residuo resultante se le adicionaron 10 mL de agua. La fase acuosa se

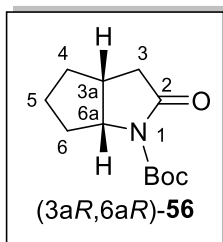
extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo la enamida (3*aR*,6*aR*)-**65** como un aceite verde, que sin purificación adicional, se colocó en un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética y un condensador, y se adicionaron 15 mL de THF, 4.5 mL de una solución de HCl 1.0 N y el matraz se sumergió en un baño aceite a 70 °C, manteniendo la mezcla de reacción bajo condiciones de reflujo durante 2.0 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo el compuesto (3*aR*,6*aR*)-**66** (0.3363 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.90 (m, 6H, ciclopentano- CH_2), 1.91-2.04 (m, 1H, H-3a), 2.54 (m, 1H, H-3), 2.97 (m, 1H, H-3), 4.41 (m, 1H, H-6a), 6.60 (sa, 1H, NH) ppm. **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl_3) δ : 21.2 (C-5), 23.9 (C-4), 34.5 (C-6), 35.0 (C-3), 37.7 (C-3a), 59.5 (C-6a), 175.4 (C=O) ppm.

6.9 Preparación de la (3*aS*,6*aS*)-hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-2(1*H*)-ona **66**.



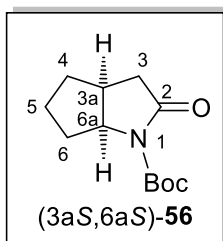
En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética y un condensador, se colocaron 0.7339 g (2.7871 mmol) del compuesto (1'*S*,3*aS*,6*aS*)-**64**, 0.5942 g (5.2954 mmol) de *t*-BuOK y 10 mL de *t*-BuOH. A continuación, el matraz se sumergió en un baño aceite a 85 °C y se mantuvo bajo condiciones de reflujo durante 2.0 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y al residuo resultante se le adicionaron 10 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo la enamida (3*aS*,6*aS*)-**65** como un aceite verde, que sin purificación adicional, se colocó en un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética y un condensador, y se adicionaron 15 mL de THF, 4.5 mL de una solución de HCl 1.0 N y el matraz se sumergió en un baño aceite a 70 °C, manteniendo la mezcla de reacción bajo condiciones de reflujo durante 2.0 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo el compuesto (3*aS*,6*aS*)-**66** (0.3221 g, 92%) como un cristal ligeramente amarillo.

6.10 Preparación de la (3a*R*,6a*R*)-2-oxohexahidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *t*-butilo **56**.



En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.3663 g (2.9264 mmol) del compuesto (3a*R*,6a*R*)-**66**, 0.0357 g (2.9264 mmol) de DMAP, 1.6222 g (7.4331 mmol) de (Boc)₂O y 10 mL de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y 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 compuesto (3a*R*,6a*R*)-**56** (0.5505 g, 84%) como un aceite amarillo. **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.43-1.52 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55-1.65 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 1.64-1.71 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 1.73-1.81 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 1.86 (dddd, *J* = 12.5, 8.0, 8.0, 6.5 Hz, 1H, ciclopentano-CH₂), 2.00 (dddd, *J* = 14.5, 7.4, 7.4, 7.3 Hz, 1H, ciclopentano-CH₂), 2.26 (dd, *J* = 18.3, 4.8 Hz, 1H, H-3), 2.59-2.69 (m, 1H, H-3a), 2.78 (dd, *J* = 18.3, 10.6 Hz, 1H, H-3), 4.42 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 3.3 Hz, 1H, H-6a) ppm. **RMN** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 24.2 (C-5), 28.2 ((CH₃)₃C), 33.1 (C-4), 33.9 (C-6), 34.7 (C-3a), 39.2 (C-3), 63.3 (C-6a), 82.8 (C(CH₃)₃), 150.2 (C=O), 174.9 (C=O) ppm. **HRMS** [FAB⁺]: calculado para C₁₂H₂₀NO₃ (MH⁺) 226.1443; encontrado 226.1440.

6.11 Preparación de la (3a*S*,6a*S*)-2-oxohexahidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *t*-butilo **56**.

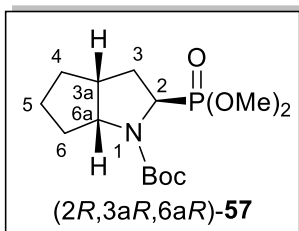


En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.3021 g (2.4135 mmol) del compuesto (3a*S*,6a*S*)-**66**, 0.0357 g (2.4135 mmol) de DMAP, 1.327 g (6.0820 mmol) de (Boc)₂O y 10 mL de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y transcurrido el tiempo de reacción, 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 compuesto (3a*S*,6a*S*)-**56** (0.5183 g, 95%) como un aceite amarillo.

6.12 Preparación del (2*R*,3*aR*,6*aR*)- y (2*S*,3*aR*,6*aR*)-2-(dimetoxifosforil)hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *t*-butilo.

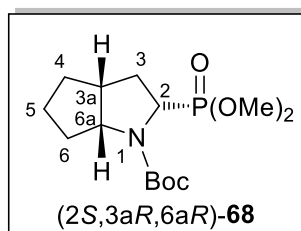
En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética se colocaron 0.2 g (0.8877 mmol) del compuesto (3*aR*,6*aR*)-**56** y 4 mL de una mezcla MeOH/CH₂Cl₂ (3:1). El matraz se sumergió en un baño de hielo por 10 minutos, después se añadieron lentamente 0.1006 g (2.6632 mmol) de NaBH₄ y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1.0 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se terminó añadiendo 3 mL de solución saturada de NH₄Cl. El disolvente se removió a presión reducida y al residuo resultante se le agregó solución saturada de NaHCO₃ (3 mL). A continuación, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante (hemiaminal) se colocó en un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se agregaron 0.0222 g (0.0887 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 (0.4438 mmol) de Et₃N y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante (éter metílico del hemiaminal) se colocó en un matraz de 50 mL, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió en 6 mL de CH₂Cl₂ anhidro y el matraz se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -78 °C. Posteriormente, se adicionaron gota a gota 0.21 mL (1.7754 mmol) de (MeO)₃P, y después de 10 minutos, se adicionaron lentamente 0.2188 mL (1.7754 mmol) de BF₃·OEt₂. A la mezcla de reacción se le permitió alcanzar la temperatura ambiente y se agitó por 15 h. Después de este periodo, la reacción se terminó añadiendo 5 mL de solución saturada de NaHCO₃, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 5 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniendo una mezcla diastereoisomérica en una relación 75:25 la cual se purificó a través de cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla Hex:AcOEt (1:1), obteniendo el compuesto mayoritario (2*R*,3*aR*,6*aR*)-**57** (0.1 g, 35%) como un aceite amarillo y el compuesto minoritario (2*S*,3*aR*,6*aR*)-**68** (0.037 g, 13%) en forma de un cristal transparente.

(2*R*,3*aR*,6*aR*)-2-(dimetoxifosforil)hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *t*-butilo 57.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ: 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55-1.93 (m, 7H, ciclopentano-CH₂, H-3), 2.21-2.36 (m, 1H, H-3), 2.91-2.99* (m, 1H, H-3a), 2.99-3.12 (m, 1H, H-3a), 3.76 (d, *J* = 10.5 Hz, 6H, (CH₃O)₂P), 4.01-4.10 (m, 1H, H-6a), 4.09-4.14* (m, 1H, H-6a), 4.22-4.29* (m, 1H, H-2), 4.33-4.41 (m, 1H, H-2) ppm. **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ: 24.0* (C-5), 24.3 (C-5), 28.4* ((CH₃)₃C), 28.5 ((CH₃)₃C), 31.1 (C-6), 31.4* (C-6), 32.2 (C-4), 32.4* (C-4), 33.2* (C-3), 33.6 (C-3), 42.2* (C-3a), 43.3 (C-3a), 52.9 (d, *J* = 5.4 Hz, (CH₃O)₂P), 53.1 (d, *J* = 7.3 Hz, (CH₃O)₂P), 55.4 (d, *J* = 154.2 Hz, C-2), 56.3* (d, *J* = 152.2 Hz, C-2), 63.3 (C-6a), 79.9 (C(CH₃)₃), 80.1* (C(CH₃)₃), 154.1 (C=O) ppm. **RMN ³¹P** (202 MHz, CDCl₃, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ: 29.1, 29.3* ppm.

(2*S*,3*aR*,6*aR*)-2-(dimetoxifosforil)hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *t*-butilo 68.

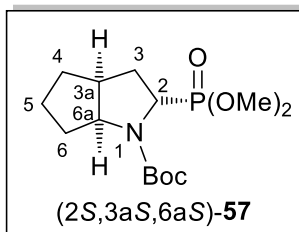


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.67-2.16 (m, 7H, ciclopentano-CH₂, H-3), 2.26-2.49 (m, 1H, H-3), 2.56-2.75 (m, 1H, H-3a), 3.76 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 3.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 4.21-4.32 (m, 2H, H-6a, H-2) ppm. **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 25.6 (C-5), 28.5 ((CH₃)₃C), 29.8 (C-6), 32.0 (C-4), 34.0 (C-3), 42.7 (C-3a), 52.6 (d, *J* = 7.1 Hz, (CH₃O)₂P), 53.4 (d, *J* = 7.0 Hz, (CH₃O)₂P), 55.2 (d, *J* = 163.4 Hz, C-2), 65.7 (C-6a), 80.0 (C(CH₃)₃), 154.7 (C=O) ppm. **RMN ³¹P** (202 MHz, CDCl₃, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ: 29.4 ppm.

6.14 Preparación del (2*S*,3*aS*,6*aS*)- y (2*R*,3*aS*,6*aS*)-2-(dimetoxifosforil)hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *t*-butilo.

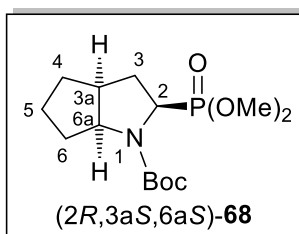
En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética se colocaron 0.2 g (0.8877 mmol) del compuesto (3*aS*,6*aS*)-**56** y 4 mL de una mezcla MeOH/CH₂Cl₂ (3:1). El matraz se sumergió en un baño de hielo por 10 minutos, después se añadieron lentamente 0.1006 g (2.6632 mmol) de NaBH₄ y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1.0 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se terminó añadiendo 3 mL de solución saturada de NH₄Cl. El disolvente se removió a presión reducida y al residuo resultante se le agregó solución saturada de NaHCO₃ (3 mL). A continuación, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante (hemiaminal) se colocó en un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se agregaron 0.0222 g (0.0887 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 (0.4438 mmol) de Et₃N y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante (éter metílico del hemiaminal) se colocó en un matraz de 50 mL, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió en 6 mL de CH₂Cl₂ anhidro y el matraz se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -78°C. Posteriormente, se adicionaron gota a gota 0.21 mL (1.7754 mmol) de (MeO)₃P, y después de 10 minutos, se adicionaron lentamente 0.2188 mL (1.7754 mmol) de BF₃·OEt₂. A la mezcla de reacción se le permitió alcanzar la temperatura ambiente y se agitó por 15 h. Después de este periodo, la reacción se terminó añadiendo 5 mL de solución saturada de NaHCO₃, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 5 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniendo una mezcla diastereoisomérica en una relación 76:24 la cual se purificó a través de cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla Hex:AcOEt (1:1), obteniendo el compuesto mayoritario (2*S*,3*aS*,6*aS*)-**57** (0.1182 g, 42%) como un aceite color rosa y el compuesto minoritario (2*R*,3*aS*,6*aS*)-**68** (0.038 g, 13%) con apariencia de cristal color rosa.

(2*S*,3*aS*,6*aS*)-2-(dimetoxifosforil)hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *t*-butilo 57.



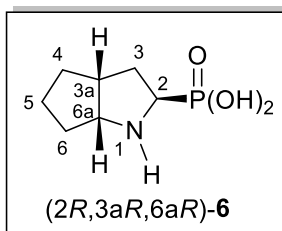
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ: 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.54-1.93 (m, 7H, ciclopentano-CH₂, H-3), 2.19-2.40 (m, 1H, H-3), 2.91-3.00* (m, 1H, H-3a), 3.00-3.10 (m, 1H, H-3a), 3.76 (d, *J* = 10.7 Hz, 6H, (CH₃O)₂P), 4.06 (ddd, *J* = 8.0, 7.8, 3.7 Hz, 1H, H-6a), 4.11* (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 4.0 Hz, 1H, H-6a), 4.22-4.30* (m, 1H, H-2), 4.33-4.41 (m, 1H, H-2) ppm. **RMN ¹³C** (151 MHz, CDCl₃, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ: 24.0* (C-5), 24.3 (C-5), 28.4* ((CH₃)₃C), 28.5 ((CH₃)₃C), 31.1 (C-6), 31.4* (C-6), 32.2 (C-4), 32.4* (C-4), 33.2* (C-3), 33.6 (C-3), 42.2* (C-3a), 43.3 (C-3a), 52.8 (d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃O)₂P), 53.1 (d, *J* = 7.2 Hz, (CH₃O)₂P), 55.4 (d, *J* = 154.1 Hz, C-2), 56.3* (d, *J* = 152.3 Hz, C-2), 63.3 (C-6a), 79.9 (C(CH₃)₃), 80.1* (C(CH₃)₃), 153.9* (C=O), 154.1 (C=O) ppm. **RMN ³¹P** (243 MHz, CDCl₃, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ: 29.1, 29.3* ppm.

(2*R*,3*aS*,6*aS*)-2-(dimetoxifosforil)hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *t*-butilo 68.



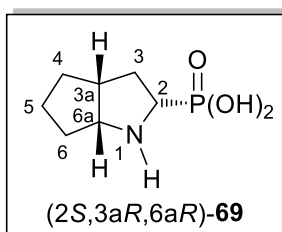
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.68-2.19 (m, 7H, ciclopentano-CH₂, H-3), 2.27-2.47 (m, 1H, H-3), 2.56-2.73 (m, 1H, H-3a), 3.76 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 3.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 4.17-4.33 (m, 2H, H-6a, H-2) ppm. **RMN ¹³C** (151 MHz, CDCl₃) δ: 25.8 (C-5), 28.5 ((CH₃)₃C), 29.8 (C-6), 32.0 (C-4), 34.0 (C-3), 42.6 (C-3a), 52.5 (d, *J* = 7.2 Hz, (CH₃O)₂P), 53.4 (d, *J* = 7.1 Hz, (CH₃O)₂P), 55.1 (d, *J* = 163.4 Hz, C-2), 65.7 (C-6a), 80.0 (C(CH₃)₃), 154.6 (C=O) ppm. **RMN ³¹P** (243 MHz, CDCl₃, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ: 29.4 ppm.

6.16 Preparación del ácido (2*R*,3*aR*,6*aR*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-fosfónico **6**.



En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.1 g (0.3131 mmol) del compuesto (2*R*,3*aR*,6*aR*)-**57** y 2 mL de HBr (disolución al 33% en AcOH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 h y posteriormente se eliminó 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, manteniendo la mezcla resultante en agitación por 2.0 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se lavó con CH₂Cl₂ y AcOEt, obteniendo el ácido (2*R*,3*aR*,6*aR*)-**6** (0.055 g, 92%) como un sólido blanco. **RMN** ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 0.74-0.88 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 0.89-1.04 (m, 1H, ciclopentano-CH₂), 1.05-1.21 (m, 2H, ciclopentano-CH₂), 1.30-1.72 (m, 4H, ciclopentano-CH₂, H-3), 2.26-2.43 (m, 1H, H-3a), 3.20 (ddd, *J* = 11.3, 11.3, 6.7 Hz, 1H, H-6a), 3.67 (ddd, *J* = 8.0, 7.9, 4.5 Hz, 1H, H-2) ppm. **RMN** ¹³C (100 MHz, D₂O) δ: 24.9 (C-5), 30.4 (C-4), 31.8 (C-6), 32.1 (C-3), 41.6 (d, *J* = 10.7 Hz, C-3a), 53.5 (d, *J* = 150.6 Hz, C-2), 65.3 (C-6a) ppm. **RMN** ³¹P (243 MHz, D₂O) δ: 15.1 ppm.

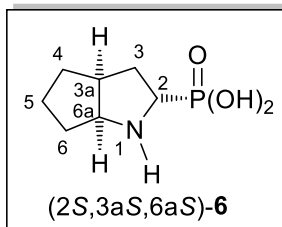
6.17 Preparación del ácido (2*S*,3*aR*,6*aR*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-fosfónico **69**.



En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.038 g (0.1189 mmol) del compuesto (2*S*,3*aR*,6*aR*)-**68** y 2 mL de HBr (disolución al 33% en AcOH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 h y posteriormente se eliminó 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, manteniendo la mezcla resultante en agitación por 2.0 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se lavó con CH₂Cl₂ y AcOEt, obteniendo el ácido (2*S*,3*aR*,6*aR*)-**69** (0.021 g, 92%) como un sólido blanco. **RMN** ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 1.33-1.72 (m, 6H, ciclopentano-CH₂), 1.78-1.86 (m, 1H, H-3), 2.37 (ddd, *J* = 14.2, 8.6, 6.3 Hz, 1H, H-3), 2.71-2.96 (m, 1H, H-3a), 3.43 (ddd, *J* = 13.0, 10.6, 6.0 Hz, 1H, H-6a), 3.99-4.05 (m, 1H, H-2) ppm. **RMN** ¹³C (100 MHz, D₂O) δ: 22.1 (C-5), 28.6 (C-4), 29.8 (C-6), 32.1 (C-3), 41.3 (d, *J* = 12.3 Hz, C-3a), 56.1 (d, *J* = 146.6 Hz, C-2), 65.8 (d, *J* =

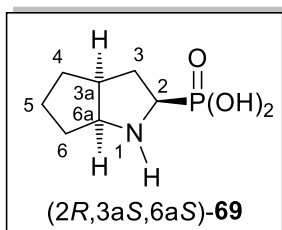
9.2 Hz, C-6a) ppm. **RMN** ^{31}P (243 MHz, D_2O) δ : 12.7 ppm. **HRMS** [FAB $^+$]: calculado para $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{P}$ (MH $^+$) 192.0790; encontrado 192.0796.

6.18 Preparación del ácido (2*S*,3*aS*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-fosfónico 6.



En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.11 g (0.3444 mmol) del compuesto (2*S*,3*aS*,6*aS*)-**57** y 2 mL de HBr (disolución al 33% en AcOH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 h y posteriormente se eliminó 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, manteniendo la mezcla resultante en agitación por 2.0 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se lavó con CH_2Cl_2 y AcOEt, obteniendo el ácido (2*S*,3*aS*,6*aS*)-**6** (0.061 g, 93%) como un sólido blanco. **RMN** ^1H (500 MHz, D_2O , DCl) δ : 1.20-1.32 (m, 1H, ciclopentano- CH_2), 1.34-1.46 (m, 1H, ciclopentano- CH_2), 1.49-1.65 (m, 2H, ciclopentano- CH_2), 1.73-2.14 (m, 4H, ciclopentano- CH_2 , H-3), 2.78 (dddd, $J = 8.3, 8.3, 8.0, 8.0, 8.0$ Hz, 1H, H-3a), 3.57 (ddd, $J = 11.3, 11.3, 6.7$ Hz, 1H, H-6a), 4.09 (ddd, $J = 8.0, 7.9, 4.6$ Hz, 1H, H-2) ppm. **RMN** ^{13}C (126 MHz, D_2O , DCl) δ : 25.2 (C-5), 30.8 (C-4), 32.1 (C-6), 32.6 (C-3), 42.0 (C-3a), 54.1 (d, $J = 148.7$ Hz, C-2), 65.5 (C-6a) ppm. **RMN** ^{31}P (202 MHz, D_2O , DCl) δ : 13.8 ppm. **HRMS** [FAB $^+$]: calculado para $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{P}$ (MH $^+$) 192.0790; encontrado 192.0796.

6.19 Preparación del ácido (2*R*,3*aS*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-fosfónico 69.



En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.04 g (0.1252 mmol) del compuesto (2*R*,3*aS*,6*aS*)-**68** y 2 mL de HBr (disolución al 33% en AcOH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 h y posteriormente se eliminó 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, manteniendo la mezcla resultante en agitación por 2.0 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se lavó con CH_2Cl_2 y AcOEt, obteniendo el ácido (2*R*,3*aS*,6*aS*)-**69** (0.02 g, 83%) como un sólido blanco. **RMN** ^1H (500

MHz, D₂O, DCl) δ : 1.45-1.80 (m, 6H, ciclopentano-CH₂), 1.84-1.91 (m, 1H, H-3), 2.43 (ddd, $J = 14.1, 8.9, 5.5$ Hz, 1H, H-3), 2.86-2.93 (m, 1H, H-3a), 3.49 (ddd, $J = 13.0, 10.6, 6.0$ Hz, 1H, H-6a), 4.06-4.12 (m, 1H, H-2) ppm. **RMN ¹³C** (100 MHz, D₂O, DCl) δ : 23.2 (C-5), 29.7 (C-4), 30.9 (C-6), 33.2 (C-3), 42.4 (C-3a), 57.3 (d, $J = 145.6$ Hz, C-2), 66.9 (C-6a) ppm. **RMN ³¹P** (202 MHz, D₂O, DCl) δ : 12.0 ppm.