UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

Síntesis estereoselectiva del ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTORADO EN CIENCIAS

PRESENTA:

GASPAR MARAVILLA MORENO

DIRECTOR: DR. JOSÉ LUIS VIVEROS CEBALLOS

CUERNAVACA, MORELOS 2025

Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas

Jurado revisor de tesis.

	NOMBRE	ADSCRIPCIÓN	LÍNEA DE INVESTIGACIÓN
PRESIDENTE	Dr. José Mario Ordóñez Palacios	CIQ-UAEM	Diseño Molecular en Química Sintética y Medicinal
SECRETARIO	Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama	CIQ-UAEM	Química Analítica e Instrumentación
VOCAL	Dr. Fernando Sartillo Piscil	FCQ-BUAP	Síntesis Orgánica
VOCAL	Dr. Oscar García Barradas	UV	Química orgánica
VOCAL	Dr. Jorge Antonio Guerrero Álvarez	CIQ-UAEM	Química Analítica e Instrumentación
SUPLENTE	Dr. Victor Barba López	CIQ-UAEM	Nanoquímica y Materiales: Diseño y Propiedades
SUPLENTE	Dr. Thomas Werner Buhse	CIQ-UAEM	Sistemas Cuánticos y Química Computacional

Lista de publicaciones relacionadas con la tesis.

Alberto Marbán-González, **Gaspar Maravilla-Moreno**, Josué Vazquez-Chavez, Marcos Hernández-Rodríguez, Rodrigo Said Razo-Hernández, Mario Ordóñez, and José Luis Viveros-Ceballos. Stereocontrolled Synthesis of Enantiopure *cis*-Fused Octahydroisoindolones via Chiral Oxazoloisoindolone Lactams. *Journal of Organic Chemistry*, **2021**, *86*(23), 16361–16368. https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01757

Gaspar Maravilla-Moreno, R. Israel Hernández-Benítez, Mario Ordóñez, and José Luis Viveros-Ceballos. Synthesis of Enantiopure *cis*- and *trans*-Fused Octahydroisoindole-1-phosphonic Acids from Octahydroisoindolones. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 4, 1628–1635. https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02692

Dedicatoria

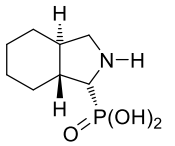
Con amor a la memoria de mi hermano.



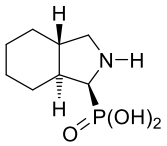
El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 203 del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ - UAEM), bajo la dirección del Dr. José Luis Viveros Ceballos, contando con el apoyo de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), número: 929635 y el proyecto CONACYT 256985.

Resumen

Una vez descrita la síntesis estereoselectiva del ácido (1*R*,3a*R*,7a*S*)- y (1*S*,3a*S*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado, en el presente trabajo, se propone el desarrollo de una síntesis práctica y eficiente para la preparación estereoselectiva del ácido (1*R*,3a*R*,7a*R*)- y (1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado, lo que permitirá la exploración del potencial biológico de estos compuestos.

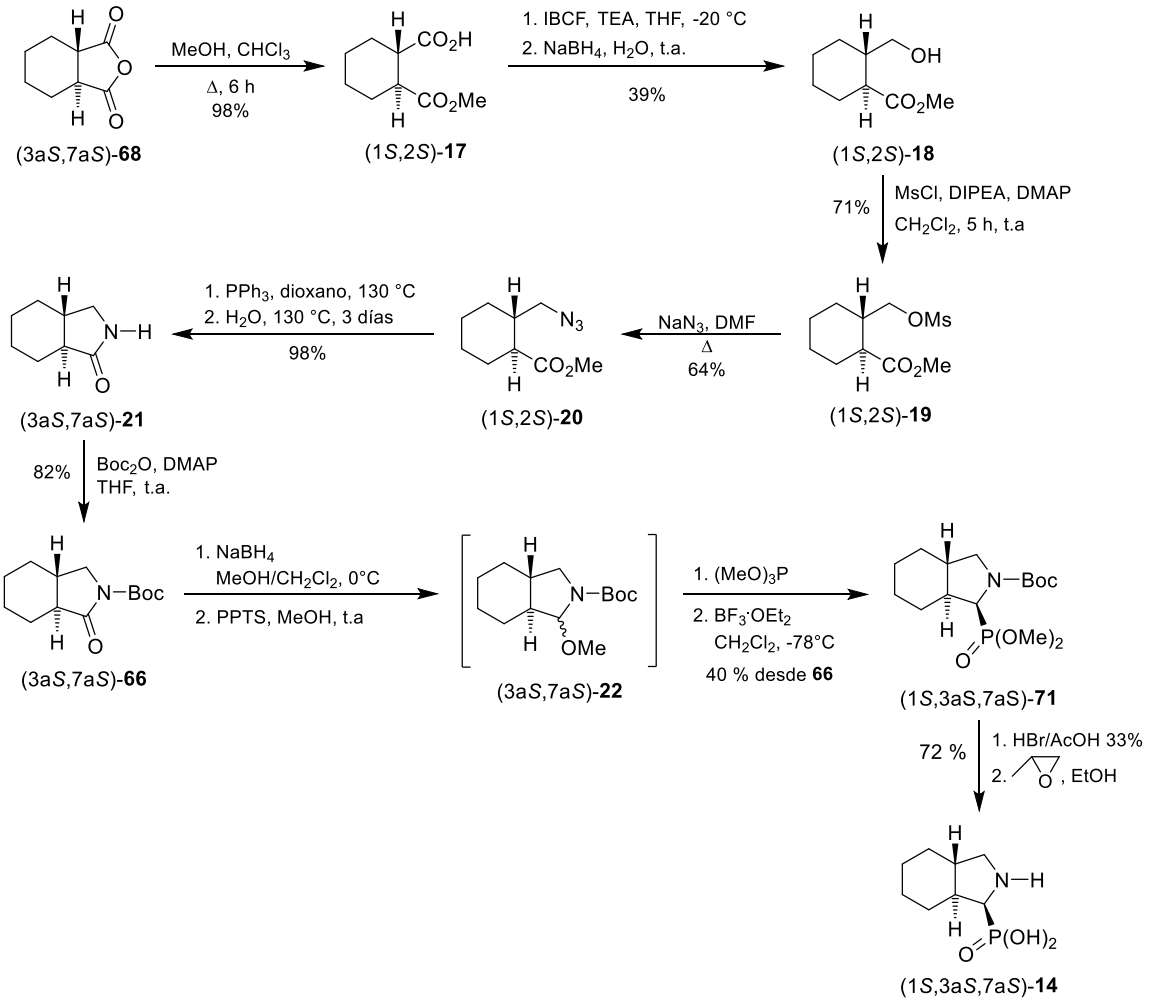


(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**



(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**

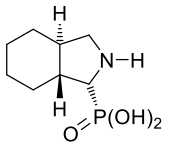
Inicialmente, la reacción de apertura del anhídrido con MeOH produjo el carboxiéster (1*S*,2*S*)-**17** con un 98% de rendimiento. A continuación, se realizó la reducción del ácido carboxílico vía formación de un anhídrido mixto. El anhídrido mixto generado, fue reducido con $NaBH_4$ en disolución acuosa, obteniendo el alcohol (1*S*,2*S*)-**18** con un rendimiento químico del 39%. El alcohol (1*S*,2*S*)-**18** se hizo reaccionar con MsCl en presencia de DIPEA, usando DMAP en cantidades catalíticas generando el mesilato (1*S*,2*S*)-**19** con un 71% de rendimiento químico. El mesilato (1*S*,2*S*)-**19** se trató con NaN_3 a reflujo de DMF para generar la azida (1*S*,2*S*)-**20** con un rendimiento químico de 64%. La reducción de Staudinger empleando PPh_3, permitió obtener la γ-lactama bicíclica *trans*-fusionada (3a*S*,7a*S*)-**21** con un rendimiento químico del 98%. La protección de la lactama (3a*S*,7a*S*)-**21** se llevó a cabo mediante su tratamiento con Boc_2O y cantidades catalíticas de DMAP, obteniendo (3a*S*,7a*S*)-**66** con un rendimiento químico del 82%. A través de la secuencia optimizada de reducción del grupo carbonilo de la lactama, formación del éter metílico del hemiaminal y adición de $(MeO)_3P$ en presencia de $BF_3{\cdot}OEt_2$, se preparó el α-aminofosfonato (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**71**, con un rendimiento químico de 40% a partir de (3a*S*,7a*S*)-**66**. Finalmente, usando las condiciones estudiadas por nuestro grupo de trabajo para la hidrólisis y desprotección simultánea de α-aminofosfonatos *N*-Boc protegidos, se hidrolizó el α-aminofosfonato (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**71** con una disolución de HBr/AcOH al 30% y posterior tratamiento con óxido de propileno, obteniendo (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14** con 72% de rendimiento químico.



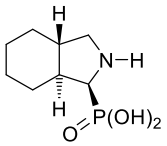
Para la obtención del ácido (1*R*,3a*R*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico **14** de configuración opuesta, se utilizó el mismo procedimiento sintético, pero empleando como reactivo de partida el anhídrido 1,2-ciclohexanodicarboxílico (3a*R*,7a*R*)-**68** enantioméricamente puro.

Abstract

Once the stereoselective synthesis of the cis-fused (1*R*,3a*R*,7a*S*)- and (1*S*,3a*S*,7a*R*)-octahydroisoindole-1-phosphonic acid has been described, the present work proposes the development of a practical and efficient synthesis for the stereoselective preparation of the *trans*-fused (1*R*,3a*R*,7a*R*)- and (1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahydroisoindole-1-phosphonic acid, which will enable the exploration of the biological potential of these compounds.

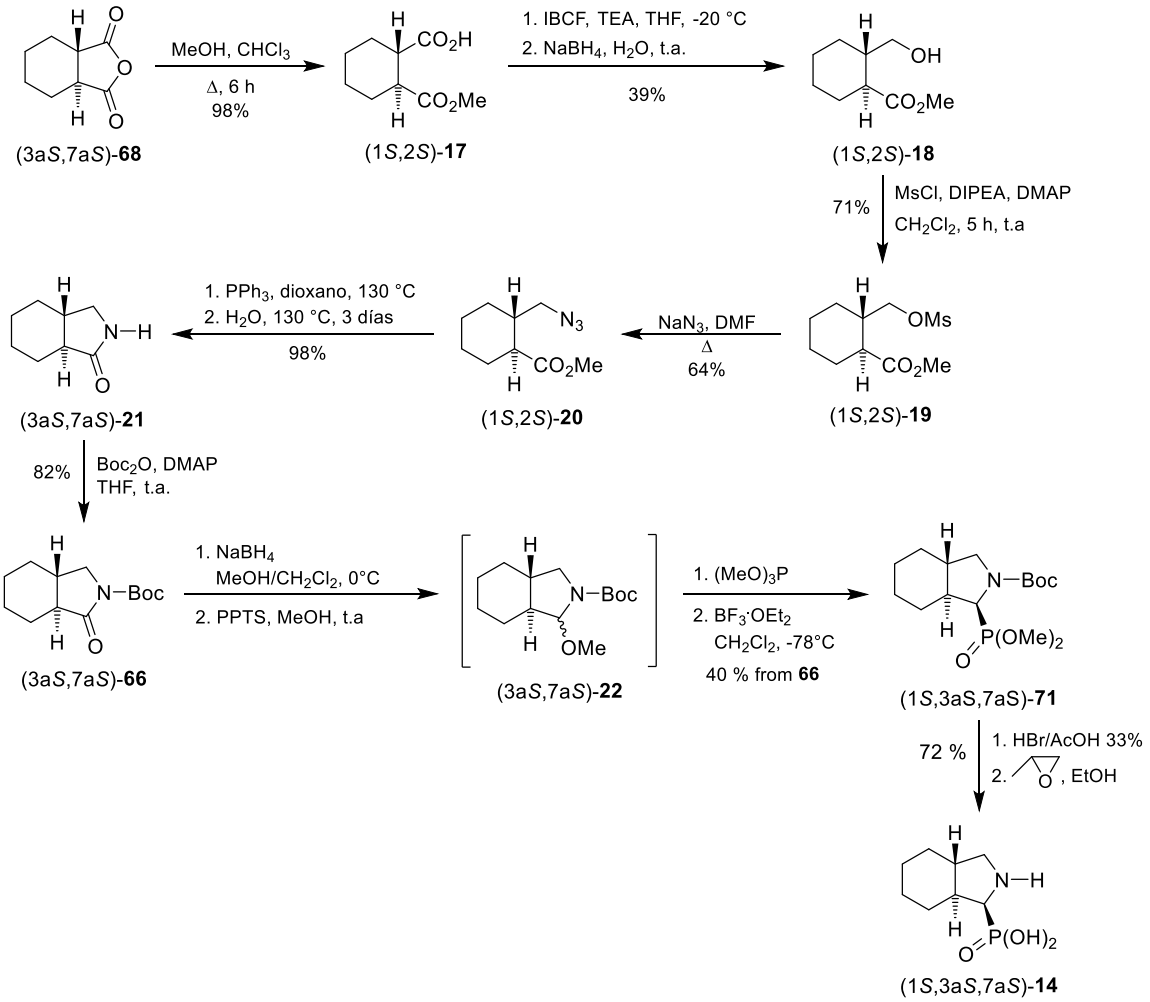


(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**



(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**

Initially, the reaction between anhydride and MeOH yielded the acid ester (1*S*,2*S*)-**17** in 98% yield. Next, the carboxylic acid was reduced via an intermediate mixed anhydride. The mixed anhydride was reduced with $NaBH_4$ in aqueous solution, yielding the alcohol (1*S*,2*S*)-**18** in 39% yield. The alcohol (1*S*,2*S*)-**18** was reacted with MsCl in the presence of DIPEA, using DMAP in catalytic amounts, generating the mesylate (1*S*,2*S*)-**19** in 71% yield. The mesylate (1*S*,2*S*)-**19** was treated with NaN_3 under reflux in DMF to generate the azide (1*S*,2*S*)-**20** in 64% yield. Staudinger reduction using PPh_3 provided the *trans*-fused bicyclic γ-lactam (3a*S*,7a*S*)-**21** in 98% yield. The lactam (3a*S*,7a*S*)-**7** was protected by treatment with Boc_2O and catalytic amounts of DMAP, yielding (3a*S*,7a*S*)-**66** in 82% yield. Through an optimized sequence involving the reduction of the lactam carbonyl group, formation of the hemiaminal methyl ether, and addition of $P(OMe)_3$ in the presence of $BF_3{\cdot}OEt_2$, the α-aminophosphonate (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**71** was prepared in 40% yield from (3a*S*,7a*S*)-**66**. Finally, using the conditions studied by our research group for the hydrolysis and simultaneous deprotection of N-Boc protected α-aminophosphonates, the α-aminophosphonate (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**71** was hydrolyzed with a 30% HBr/AcOH solution followed by treatment with propylene oxide, yielding (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14** in 72% yield.

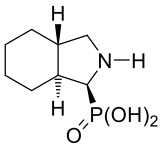


To synthesize the enantiomeric acid (1*R*,3a*R*,7a*R*)-octahydroisoindole-1-phosphonic **14**, the same synthetic procedure was used, but with the enantiomerically pure (3a*R*,7a*R*)-1,2-cyclohexanedicarboxylic anhydride **68** as the starting material.

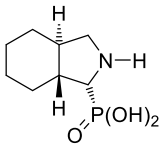
Contenido

Índice de compuestos sintetizados 11
Lista de abreviaturas 12
1. Introducción. 14
2. Antecedentes. 19
3. Hipótesis. 26
4. Justificación. 26
5. Objetivos. 26
5.1. Objetivo general. 26
5.2 Objetivos específicos. 26
6. Resultados y discusión. 27
7. Conclusiones. 43
8. Perspectivas. 44
9. Parte experimental. 45
9.1 Información general. 45

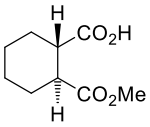
Índice de compuestos sintetizados



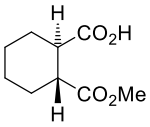
(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**



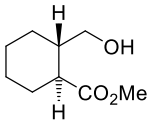
(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**



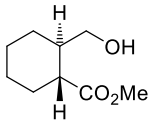
(1*S*,2*S*)-**17**



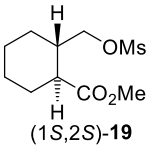
(1*R*,2*R*)-**17**



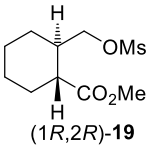
(1*S*,2*S*)-**18**



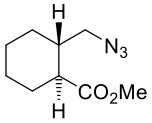
(1*R*,2*R*)-**18**



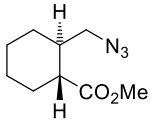
(1*S*,2*S*)-**19**



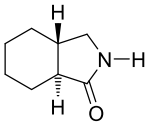
(1*R*,2*R*)-**19**



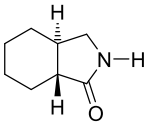
(1*S*,2*S*)-**20**



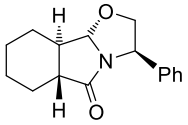
(1*R*,2*R*)-**20**



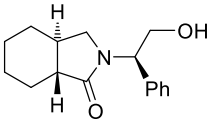
(3a*S*,7a*S*)-**21**



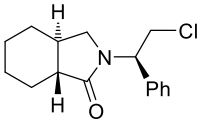
(3a*R*,7a*R*)-**21**



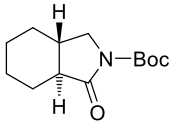
(3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61**



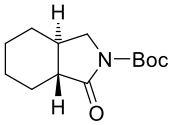
(1'*R*,3a*R*,7a*R*)-**63**



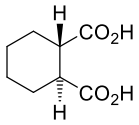
(1'*R*,3a*R*,7a*R*)-**64**



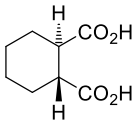
(3a*S*,7a*S*)-**66**



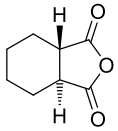
(3a*R*,7a*R*)-**66**



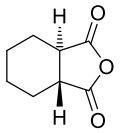
(1*S*,2*S*)-**67**



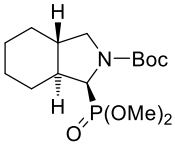
(1*R*,2*R*)-**67**



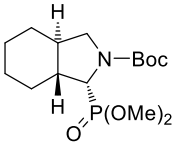
(3a*S*,7a*S*)-**68**



(3a*R*,7a*R*)-**68**



(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**71**



(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**71**

Lista de abreviaturas

$[\alpha]_D$	Rotación específica
Ac_2O	Anhídrido acético
AcCl	Cloruro de acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
$(Boc)_2O$	Dicarbonato de di-*ter*-butilo
°C	Grados Celsius
c	Concentración
DCC	*N*,*N*'-diciclohexilcarbodiimida
DIPEA	*N*,*N*-Diisopropiletilamina
d.r.	Relación diastereoisomérica
DMAP	4-dimetilaminopiridina
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de dobles de dobles
g	Gramos
h	Horas
Hex	Hexano
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
m	Señal múltiple
Me	Metilo

MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
N	Normal
(Pro^{P})	Fosfoprolina
p.f.	Punto de fusión
PGOH	Fenilglicinol
PPTS	*p*-Toluensulfonato de piridinio
ppm	Partes por millón
q	Señal quíntuple
r.f.	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ^{1}H	Resonancia magnética nuclear de protón
s	Señal simple
sa	Señal ancha
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano

1. Introducción.

En los últimos años, los ácidos α-aminofosfónicos han recibido atención especial como análogos de los α-aminoácidos naturales.[1] A pesar de que los grupos carboxílico y fosfónico se distinguen por diferentes factores como la geometría, acidez y volumen estérico,[2] frecuentemente los compuestos que los incorporan presentan propiedades similares que hacen que los análogos fosfónicos sean reconocidos como falsos sustratos, inhibiendo a numerosas enzimas (Figura 1).[3]



Figura 1. Ácidos α-aminofosfónicos análogos importantes de α-aminoácidos.

Los ácidos α-aminofosfónicos y sus derivados han sido ampliamente estudiados debido a la gran variedad de actividades biológicas que presentan, entre las que destacan su actividad antiosteoporótica,[4] anticancerígena,[5] antimicótica,[6] antiviral[7] y antitumoral,[8] entre otras (Figura 2).

---

[1] Kukhar, V. P.; Hudson H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley, Chichester, **2000**.
[2] Macchiarulo, A.; Pellicciari, R. J. *Mol. Graphics Modell.* **2007**, *26*, 728–739.
[3] Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264–289.
[4] Feng, Y.; Park, J.; Li, S.; Boutin, R.; Viereck, P.; Schilling, M.; Berghuis, A.; Tsantrizos, Y. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 9691–9702.
[5] Poola, S.; Nadiveedhi, M.; Sarva, S.; Gundluru, M.; Nagaripati, S.; Shaik, M.; Kotha, P.; Chamarthi, N.; Cirandur, S. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 528–544.
[6] Yang, S.; Gao, X.; Diao, C.; Song, B.; Jin, L.; Xu, G.; Zhang, G.; Wang, W.; Hu, D.; Xue, W.; Zhou, X.; Lu, P. *J. Chem.* **2006**, *24*, 1581–1588.
[7] Zhang, G.; Hao, G.; Pan, J.; Zhang, J.; Hu, D.; Song, B. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 4207–4213.
[8] Weglrz-Tomczak, E.; Staszewska, K.; Talma, M.; Mucha, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4812–4814.

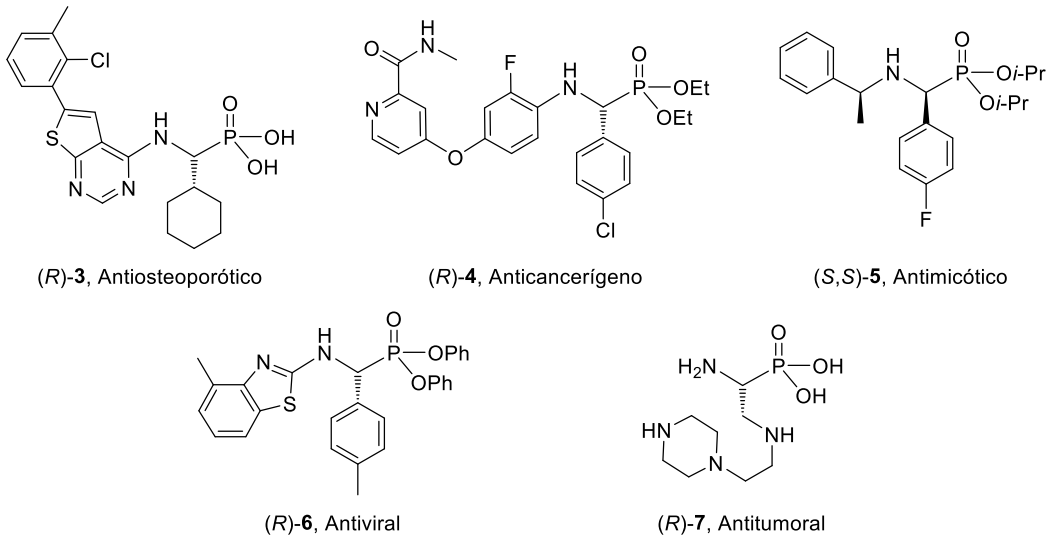
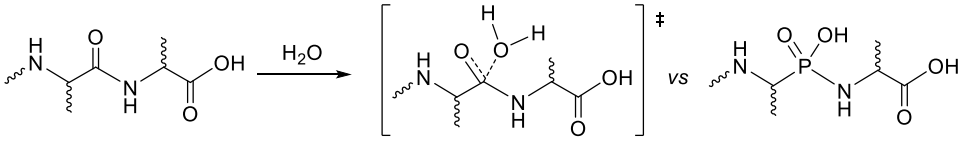


Figura 2. Ejemplos de ácidos α-aminofosfónicos y sus derivados con actividad biológica.

Las propiedades biológicas de los ácidos α-aminofosfónicos han sido atribuidas principalmente a la geometría tetraédrica del grupo fosfónico, lo que les permite imitar el estado de transición generado en la hidrólisis enzimática de péptidos (Esquema 1).[9]



Esquema 1. Similitud entre el estado de transición en la hidrólisis de péptidos y los ácidos a-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 ácidos α-aminofosfónicos depende de la estereoquímica molecular,[10] durante las últimas décadas se ha dedicado atención especial a la síntesis estereoselectiva de los análogos fosfónicos de los 20 α-aminoácidos naturales,[11] y como resultado, actualmente disponemos de procedimientos para la síntesis de la mayoría de ellos, tales como la fosfoprolina (Pro^{P}),[12] la cual ha sido incorporada en diversos

[9] Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, Y. *J. Med. Chem.* **2011***, 54*, 5955–5980.
[10] (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.
[11] Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310–341.
[12] (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)

dipéptidos que actúan como inhibidores potentes de diferentes proteasas (Figura 3).[13] También, la Pro^P y sus formas funcionalizadas, han demostrado ser relevantes en reacciones estereoselectivas, al ser usados de forma eficiente como organocatalizadores en adiciones de Michael,[14] adiciones aldólicas[15] y reacciones de Mannich.[16]



Figura 3. Análogo fosfónico de prolina.

Una vez descrita la síntesis estereoselectiva de los análogos fosfónicos de los 20 α-aminoácidos proteinogénicos, el siguiente paso es la búsqueda de nuevas estructuras modelo, siendo especialmente útil la introducción de diferentes modificaciones en residuos proteinogénicos, generando derivados conformacionalmente restringidos.[17] En este sentido, un α-aminoácido conformacionalmente restringido particularmente interesante es el ácido octahidroisoindol-1-carboxílico, el cual se ha incorporado en moléculas más complejas con aplicación potencial en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por daño del cartílago articular;[18] así como, inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C.[19] También han sido desarrollados péptidos

---

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.

[13] (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.

[14] (a) Hanessian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975–2978; (b) Tao, Q.; Tang, G.; Lin, K.; Zhao, Y. *Chirality* **2008**, *20*, 833–838. (c) Malmgren, M.; Granander, J.; Amedjkouh, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1934–1940.

[15] (a) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267. (b) Dinér, P.; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2091–2096.

[16] Córdova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842–1843.

[17] (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.

[18] 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.

[19] 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.

que incorporan el núcleo del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico, resultando moléculas de gran utilidad en la búsqueda de nuevos agentes antihipertensivos[20] y peptidomiméticos con aplicación en el tratamiento de trastornos cerebrales.[21] De ahí el desarrollo de diversos métodos para su síntesis estereoselectiva (Figura 4).[22]

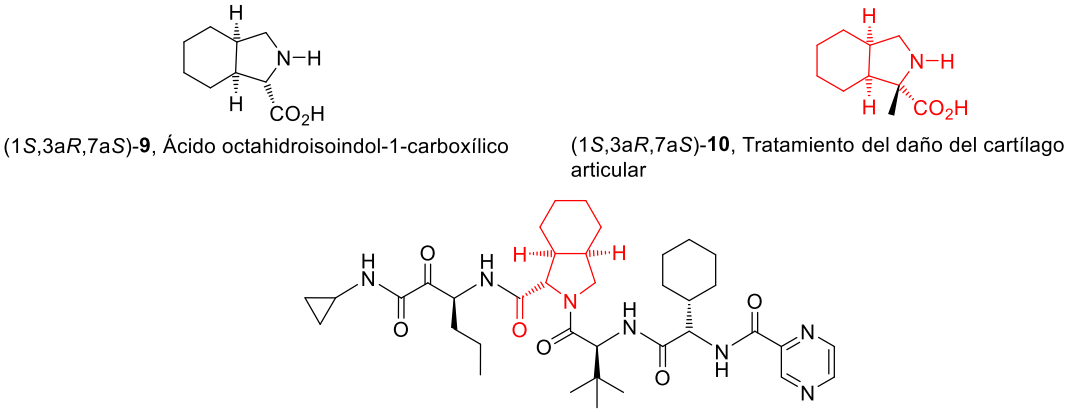


Figura 4. Ácido octahidroisoindol-1-carboxílico y su incorporación en moléculas con actividad biológica.

Considerando la importancia de los ácidos α-aminofosfónicos, especialmente los análogos fosfónicos de prolina, el interés farmacológico en los compuestos que integran el núcleo del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico *cis*-fusionado; así como, la importancia de la estereoquímica en la interacción fármaco-receptor, en nuestro grupo de trabajo se llevó a cabo el desarrollo de un síntesis práctica y eficiente para la preparación estereoselectiva del ácido (1*R*,3a*R*,7a*S*)- y (1*S*,3a*S*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado,[23] del cual sólo se había descrito su síntesis racémica (Figura 5).[24]

C.; Thomson, J. A.; Tung, R. D.; Van Drie, J. H.; Wei, Y.; Perni, R. B. *Lett. Drug Des. Discovery* **2005**, *2*, 497–502.

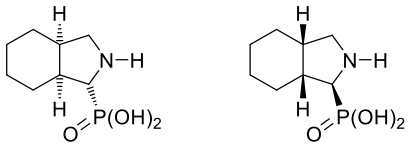
[20] Blankley, C.J.; Kaltenbronn, J. S.; DeJohn, D. E.; Werner, A.; Bennett, L. R.; Bobowski, G.; Krolls, U.; Johnson, D. R.; Pearlman, W. M.; Hoefle, M. L.; Essenburg, A. D.; Cohen, D. M.; Kaplan, H. R. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 992–998.

[21] Balboni, G.; Salvadori, S.; Guerrini, R.; Bianchi, C.; Santagada, V.; Calliendo, G.; Bryant, S. D.; Lazarus, L. H. *Peptides* **2000**, *21*, 1663–1671.

[22] (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.

[23] Maravilla-Moreno, G. *Síntesis Asimétrica de Análogos de Fosfoprolina (Pro^{p}) Bicíclicos [c]-Fusionados*. Morelos, México. **2020**. Tesis elaborada 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 Maestro en Ciencias.

[24] Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez A. I.; Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6732–6738.



(1*R*,3a*R*,7a*S*)-**12** (1*S*,3a*S*,7a*R*)-**12**

Figura 5. Análogos fosfónicos del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico *cis*-fusionado.

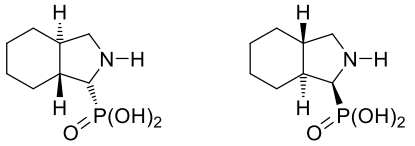
A pesar de la importancia de estos derivados bicíclicos, los métodos descritos para la síntesis de diferentes estereoisómeros del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico son muy escasos, particularmente, procedimientos sintéticos que conduzcan a derivados con una estereoquímica *trans* en el anillo, debido a la dificultad que representa su preparación (Figura 6).[25]



(1*S*,3a*R*,7a*R*)-**13** (1*R*,3a*S*,7a*S*)-**13**

Figura 6. Ácido octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado.

Una vez descrita la síntesis estereoselectiva del ácido (1*R*,3a*R*,7a*S*)- y (1*S*,3a*S*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado, en el presente trabajo, se propone el desarrollo de una síntesis práctica y eficiente para la preparación estereoselectiva del ácido (1*R*,3a*R*,7a*R*)- y (1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado, lo que permitirá la exploración del potencial biológico de estos compuestos (Figura 7).



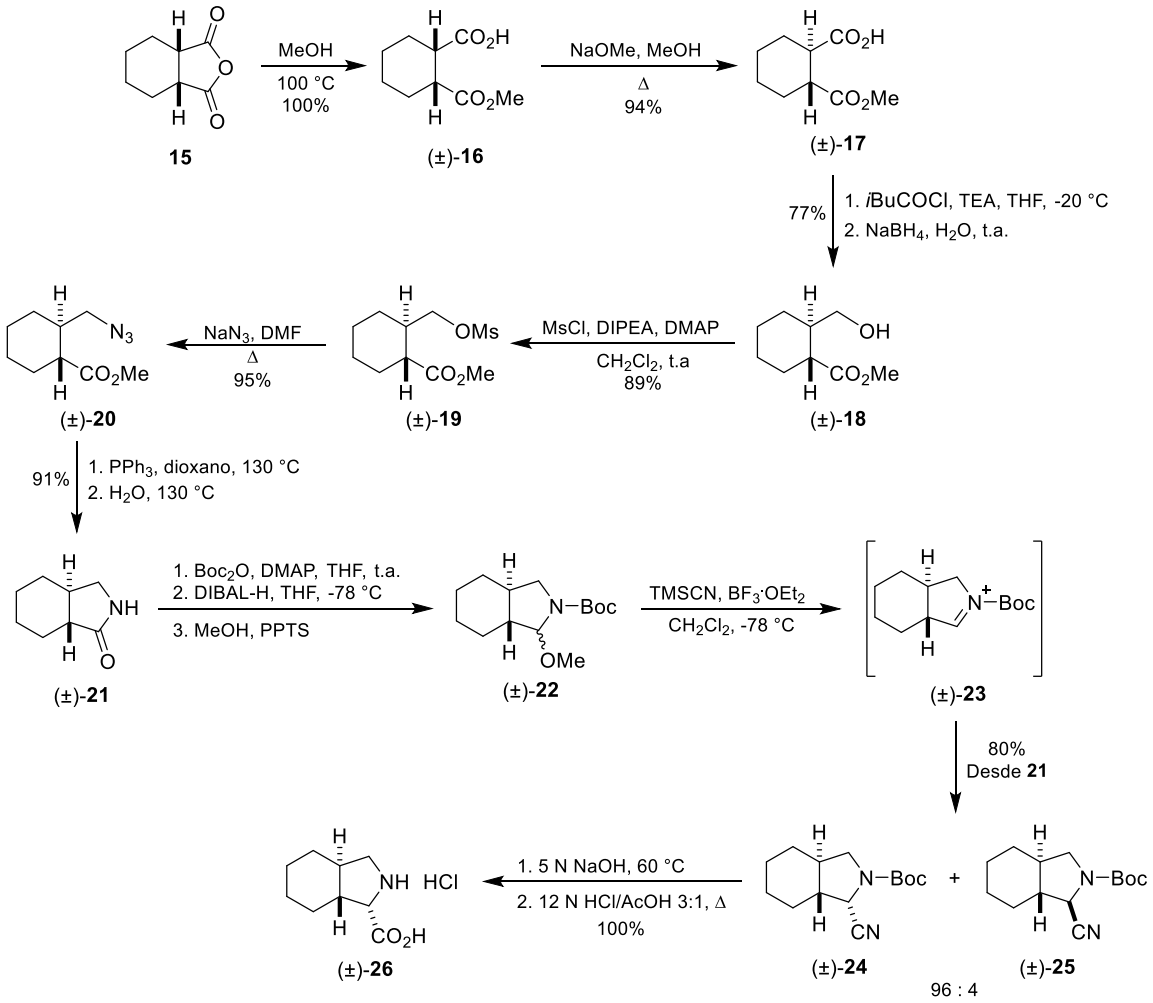
(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14** (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**

Figura 7. Ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado.

[25] Laborda, P.; Sayago, F.; Cativiela, C.; Godor, V. *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 404–411.

2. Antecedentes.

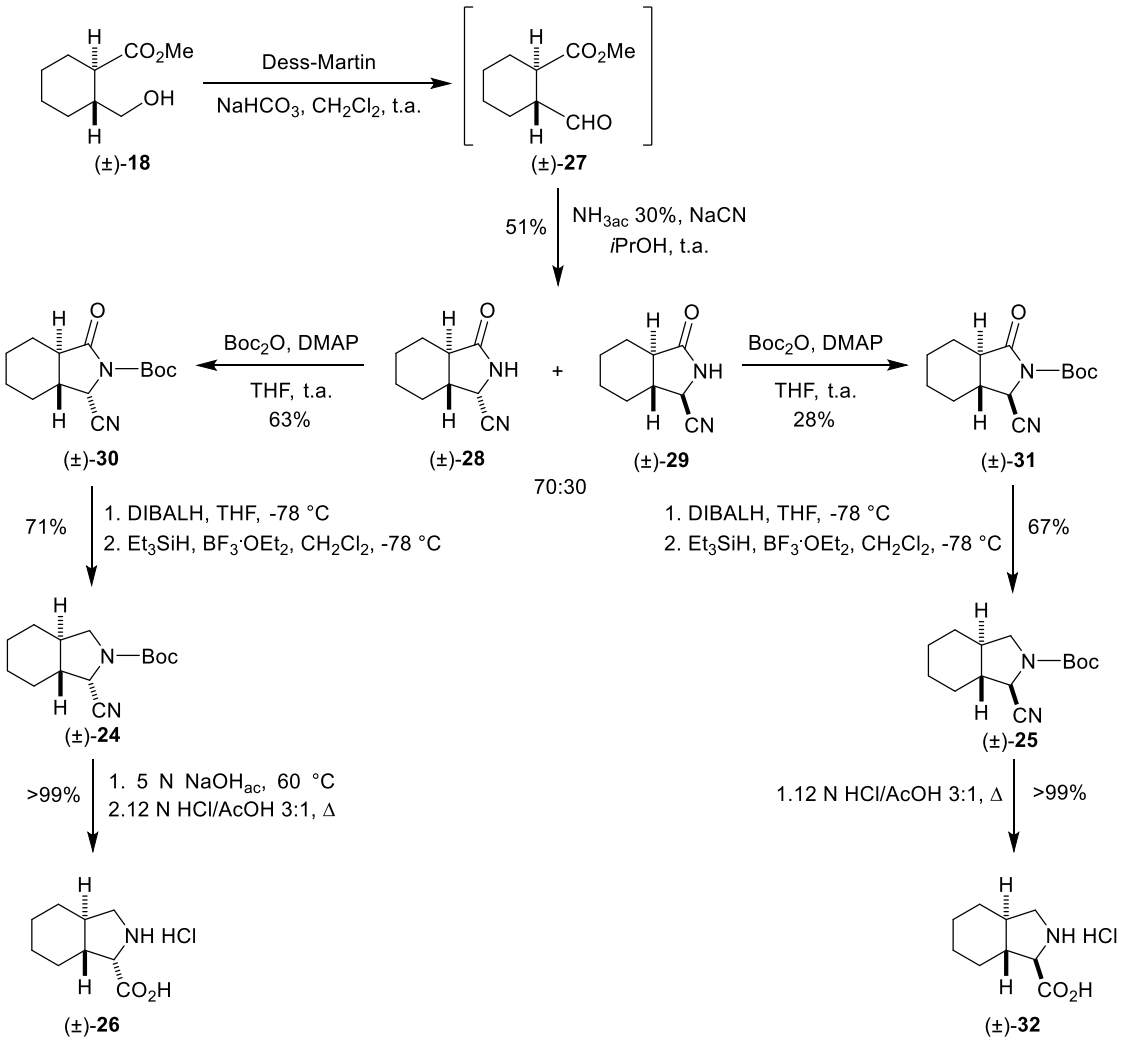
Debido a la utilidad del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado como material de partida en la síntesis de diversas moléculas biológicamente activas, actualmente existen en la literatura diversas rutas para su preparación.[19,20,21] . Por ejemplo, Cativiela y colaboradores lograron sintetizar el clorhidrato (±)-**26** en forma racémica, partiendo del anhídrido *cis*-fusionado **15** (Esquema 2).[25] Mediante una serie de transformaciones, incluyendo epimerización, reacciones con cloroformiato de isobutilo (*i*BuCOCl), cloruro de mesilo, azida de sodio y reducción de Staudinger, obtuvieron la γ-lactama *trans*-fusionada (±)-**21** con un 91% de rendimiento químico. Posteriormente, la protección del átomo de nitrógeno en la γ-lactama bicíclica (±)-**21** con dicarbonato de di-*ter*-butilo y la reducción del grupo carbonilo de la imida con DIBAL-H, permitió obtener el correspondiente hemiaminal. A continuación, la reacción con metanol en condiciones de catálisis ácida generó el éter metílico del hemiaminal, que al hacerse reaccionar con cianotrimetilsilano en diclorometano a -78 °C y en presencia de cantidades catalíticas de $BF_3{\cdot}OEt_2$, produjo los α-aminonitrilos (±)-**24** y (±)-**25** con un rendimiento químico de 80% y una relación diastereoisomérica de 96:4 (determinada por RMN ^1H del crudo de reacción), a partir de (±)-**21**. El isómero mayoritario se trató con una disolución de NaOH 5 N a 60 °C y posteriormente con una mezcla de HCl/AcOH 3:1 a temperatura de reflujo, generando el clorhidrato del ácido (±)-octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado **26**, con rendimiento cuantitativo.



Esquema 2. Síntesis del clorhidrato del ácido (±)-octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado **26**.

En el mismo trabajo, Cativiela y colaboradores una estrategia alterna (Esquema 3),[25] partiendo de los α-aminonitrilos (±)-**24** y (±)-**25**, obtenidos mediante una reacción de Strecker a partir del alcohol (±)-**18** oxidado con Dess-Martin periodinano. La mezcla de diastereoisómeros resultante (±)-**28** y (±)-**29** fue protegida con Boc2O y DMAP, separándose en los N-Boc compuestos (±)-**30** y (±)-**31**. Cada diastereoisómero fue reducido con DIBAL-H, generando el hemiaminal correspondiente, posteriormente, el tratamiento con Et_3SiH en presencia de $BF_3{\cdot}OEt_2$, dio lugar a los α-aminonitrilos (±)-**24** y (±)-**25**, con rendimientos del 71% y 67% respectivamente. La hidrólisis básica de (±)-**24** con una disolución acuosa de NaOH 5N y tratamiento con una mezcla de HCl 12N/AcOH 3:1, permitió obtener el clorhidrato del ácido (±)-octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado (±)-**26** con un rendimiento cuantitativo, por otro lado, la hidrólisis ácida de (±)-**25** con una mezcla de HCl 12N/AcOH 3:1, dio lugar a la obtención del ácido (±)-

octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado (±)-**32** con un rendimiento cuantitativo.

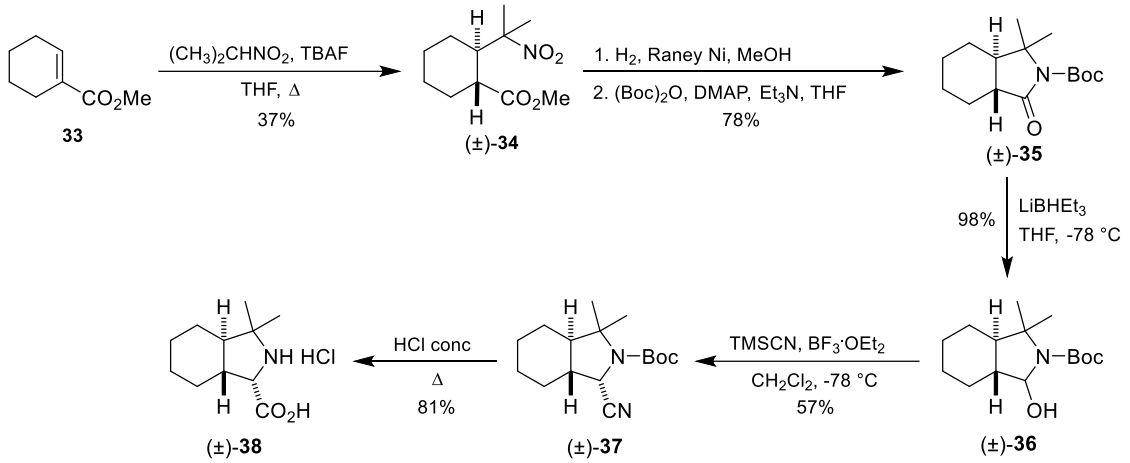


Esquema 3. Síntesis del clorhidrato del ácido (±)-octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado **26** y **32**.

También se ha llevado a cabo la síntesis de derivados del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado de forma racémica, por ejemplo, el derivado (±)-**38** (Esquema 4).[26] Para ello, el 1-(carbometoxi) ciclohexeno **33** reaccionó con 2-nitropropano mediante una adición de Michael catalizada por TBAF, obteniéndose el aducto nitro (±)-**34**. Tras hidrogenación y protección con Boc_2O, se obtuvo la γ-lactama *N*-Boc protegida (±)-**35** con un rendimiento del 78%. Posteriormente, la reducción del grupo carbonilo en (±)-**35** con trietilborohidruro de litio, permitió obtener el aminoalcohol (±)-**36** con 98% de rendimiento químico. El aminoalcohol

[26] Johnson, M.; Gauuan, J.; Guo, C.; Guzzo, P.; Le, V.; Shenoy, R.; Hamby, J.; Roark, H.; Stier, M.; Mangette, J. *Synth. Commun.* **2011***, 41 ,*2769–2793.

(±)-**36** se hizo reaccionar con cianotrimetilsilano en presencia de $BF_3{\cdot}OEt_2$, generando el α-aminonitrilo (±)-**37** como único diastereoisómero con un rendimiento químico del 57%. Finalmente, la remoción del grupo protector de la amina secundaria y la hidrólisis simultánea del nitrilo en (±)-**37**, se realizó con una disolución de ácido clorhídrico concentrado a temperatura de reflujo, obteniendo el derivado del ácido (±)-octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado **38**, con un 81% de rendimiento.



Esquema 4. Síntesis del derivado del ácido (±)-octahidroisoindol-1-carboxílico *trans*-fusionado **38**.

Los autores señalan que la alta diastereoselectividad de la reacción se debe a que el ataque del ion cianuro al ion *N*-aciliminio intermediario ocurre principalmente por la cara *Re*, esto debido al impedimento 1,3 diaxial que generan el grupo metilo y el hidrógeno axial (Figura 8).

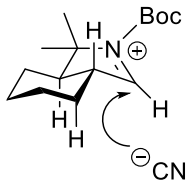
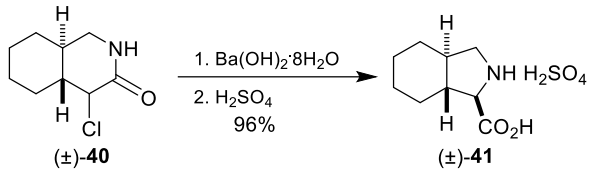


Figura 8. Adición del ion cianuro por la cara *Re*.

Henning y colaboradores,[27] reportaron una metodología para la preparación del ácido (±)-octahidroindol-1-carboxílico **41** de forma racémica (Esquema 5). Partieron de la clorolactama (±)-**40**, usando hidróxido de bario octahidratado y posterior tratamiento en medio ácido. De este modo, se obtuvo el ácido (±)-octahidroindol-1-carboxilico *trans*-fusionado **41** con un rendimiento del 96%.

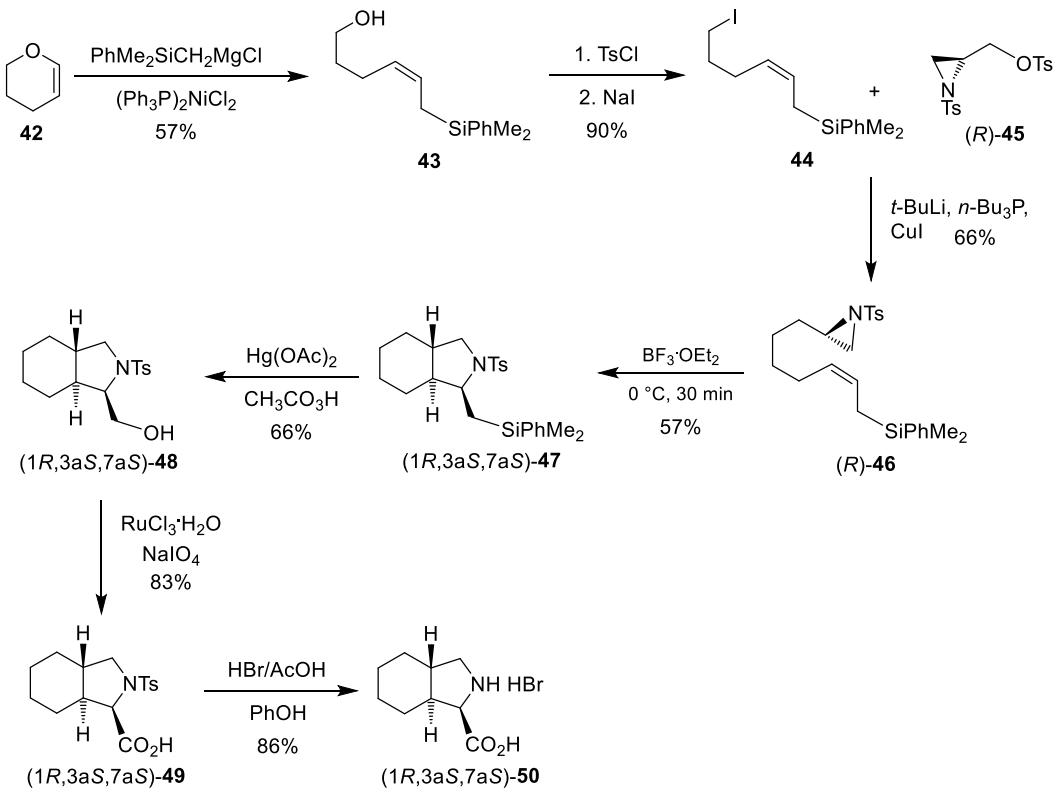
[27] Henning, R.; Urbach, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5339–5342.



Esquema 5. Síntesis del ácido (±)-octahidroindol-1-carboxilico *trans*-fusionado **41**.

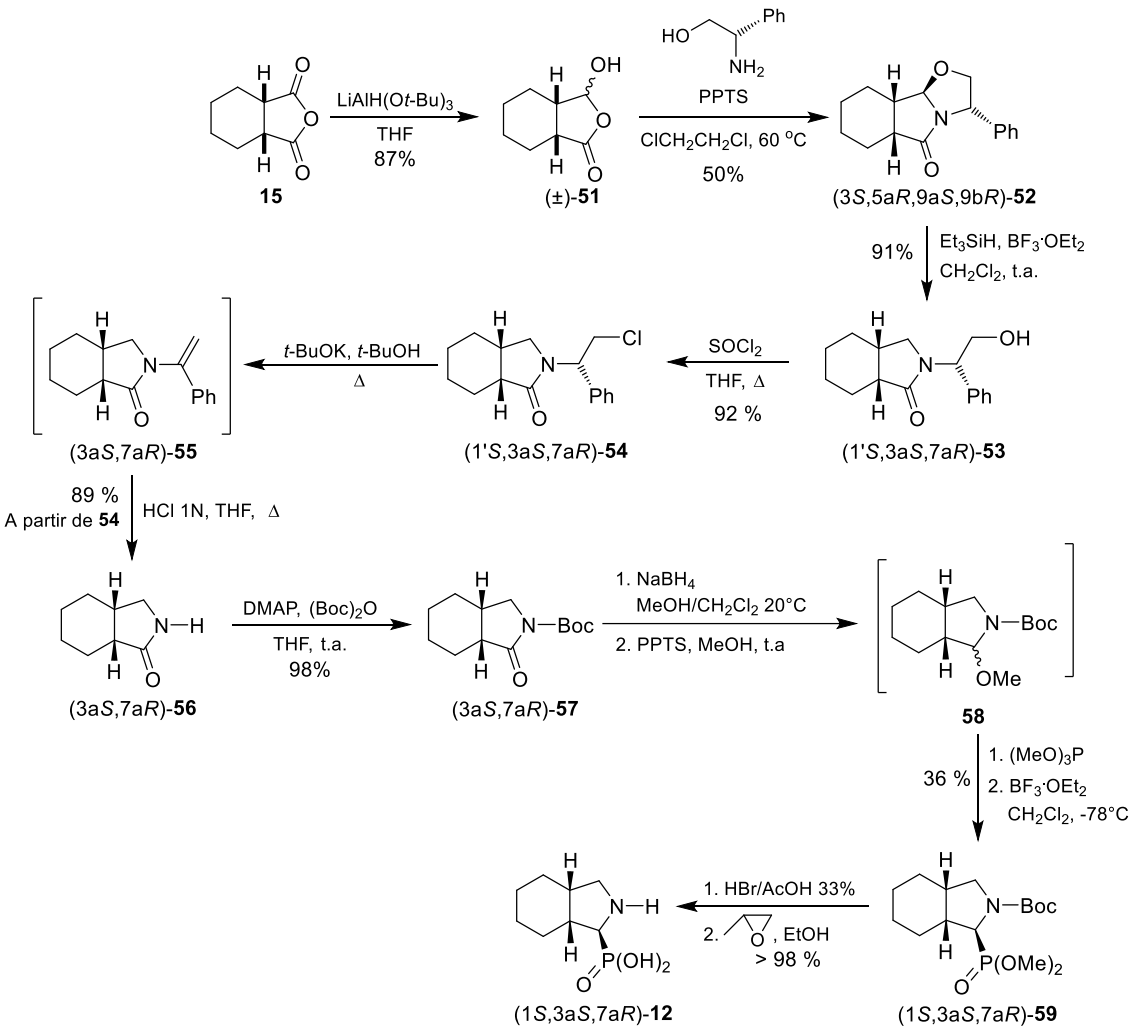
Por otra parte, Bergmeier y colaboradores,[28] han reportado la síntesis en forma enantioméricamente pura del bromhidrato del ácido (1*R*,3a*S*,7a*S*)-octahidroindol-1-carboxílico **50** (Esquema 6). Partieron de la apertura del dihidropirano **42** con $PhMe_2SiCH_2MgCl$, catalizada por $(Ph_3P)_2NiCl_2$, obteniendo el alcohol **43** con un rendimiento químico del 57%. Tras tosilación y sustitución con yoduro de sodio, obtuvieron el compuesto halogenado **44**. El yoduro **44** se transformó en un cuprato que reaccionó con la aziridina tosilada (*R*)-**45** para generar (*R*)-**46** con un rendimiento del 66%. La reacción de cicloadición intramolecular de (*R*)-**46** con $BF_3{\cdot}OEt_2$ formó el biciclo *trans*-fusionado (1*R*,3a*S*,7a*S*)-**47**. Mediante oxidaciones sucesivas, se obtuvo el ácido (1*R*,3a*S*,7a*S*)-**49** con un rendimiento químico del 83%. Finalmente, la remoción del grupo tosilo se realizó por tratamiento con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, en presencia de fenol, obteniendo el bromhidrato del ácido (1*R*,3a*S*,7a*S*)-octahidroindol-1-carboxílico **50** en forma enantioméricamente pura con un rendimiento químico del 86%.

[28] Bergmeier, S. C.; Fundy, S. L.; Seth, P. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8025–8038.



Esquema 6. Síntesis del bromhidrato del ácido (±)-octahidroindol-1-carboxilico *trans*-fusionado **50**.

Respecto al análogo fosfónico del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico, nuestro grupo describió la síntesis enantioméricamente pura de su forma *cis*-fusionada (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**12** y (1*S*,3a*S*,7a*R*)-**12** (Esquema 7).[23] La ruta partió de la reducción del anhídrido **15** con LiAlH(O*t*-Bu)$_3$ para obtener la hidroxilactona (±)-**51**. Esta reaccionó con (*S*)-fenilglicinol y PPTS, formando la γ-lactama tricíclica (3*S*,5a*R*,9a*S*,9b*R*)-**52**. Tras la apertura reductiva, se obtuvo la γ-lactama bicíclica (1'*S*,3a*S*,7a*R*)-**53**, que fue convertida en la enamida (3a*S*,7a*R*)-**55.** La hidrólisis de (3a*S*,7a*R*)-**55** con una disolución de HCl 1N permitió obtener la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (3a*S*,7a*R*)-**56**.[29] La posterior protección con (Boc)$_2$O, reducción del grupo carbonilo, formación del hemiaminal y la reacción con fosfito de trimetilo en presencia de BF$_3$·OEt$_2$, generó el α-aminofosfonato (1*S*,3a*S*,7aR)-**59**. Finalmente, la hidrólisis con HBr/ácido acético y óxido de propileno permitió aislar el ácido fosfónico (1*S*,3a*S*,7a*R*)-**12** con un rendimiento del 98%. El ácido (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**12** se obtuvo de manera análoga usando (*R*)-fenilglicinol.



Esquema 7. Síntesis del ácido (1*S*,3a*S*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **12**.

Queda de manifiesto que debido a la utilidad del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico en química farmacéutica, como lo demuestra su incorporación en peptidomiméticos antivirales, existen diversas estrategias para abordar su síntesis estereoselectiva. A pesar del interés creciente en los ácidos α-aminofosfónicos, como los análogos más importantes de los correspondientes α-aminoácidos, hasta ahora sólo se ha descrito la síntesis enantioméricamente pura de los análogos fosfónicos del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico *cis*-fusionado (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**12** y (1*S*,3a*S*,7a*R*)-**12**, por lo que, considerando la importancia de la configuración molecular en la interacción con sistemas biológicos, resulta necesario disponer de métodos que permitan la preparación de los análogos fosfónicos del ácido octahidroisoindol-1-carboxílico en su forma *trans*-fusionada con alta pureza óptica, lo cual contribuirá a la exploración de su potencial biológico.

3. Hipótesis.

La síntesis enantiomericamente pura del ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado se llevará a cabo con éxito utilizando protocolos previamente descritos.

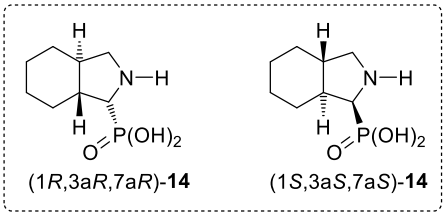
4. Justificación.

La síntesis de ambos enantiómeros del ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado sigue siendo un desafío debido a la complejidad que representa su preparación. A través de la experiencia de nuestro grupo de trabajo en la preparación de ácidos aminofosfónicos se contribuye con la obtención de compuestos enantiomericamente puros no reportados en la literatura. Contar con una síntesis rentable para la preparación de estos compuestos sería un avance significativo, ya que, también abriría nuevas posibilidades para su aplicación.

5. Objetivos.

5.1. Objetivo general.

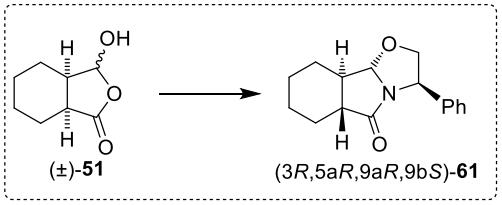
- Desarrollar la síntesis estereoselectiva del ácido (1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14**, así como de su enantiómero.



(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14** (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**

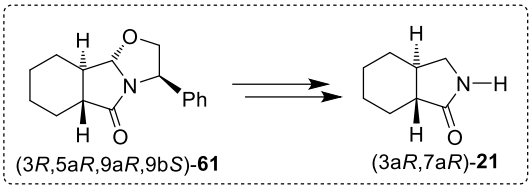
5.2 Objetivos específicos.

- Obtener la γ-lactama tricíclica (3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61** por una resolución diastereoselectiva.

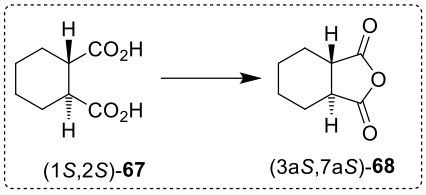


(±)-**51** (3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61**

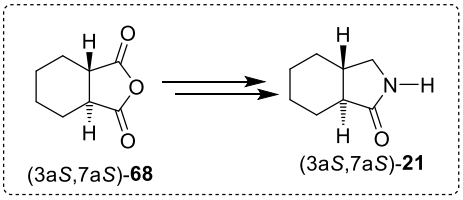
- Sintetizar la γ-lactama bicíclica (3a*R*,7a*R*)-**21** a partir de la remoción del agente resolutor de la γ-lactama tricíclica (3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61**.



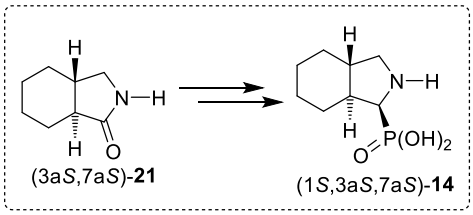
- Preparar el anhídrido *trans*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico (3a*S*,7a*S*)-**68**, a partir del ácido ciclohexano-1,2-dicarboxílico (1*S*,2*S*)-**67**.



- Obtener la γ-lactama *trans*-fusionada (3a*S*,7a*S*)-**21**, a partir del anhídrido *trans*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico (3a*S*,7a*S*)-**68**.



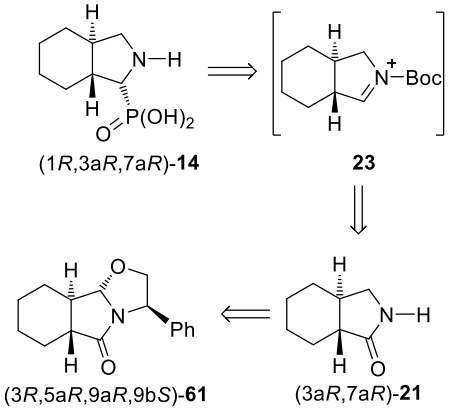
- Obtener el ácido α-aminofosfónico libre (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**, a partir de la γ-lactama *trans*-fusionada (3a*S*,7a*S*)-**21**, siguiendo la misma secuencia sintética, se obtendrá el ácido α-aminofosfónico enantiomérico, pero a partir del anhídrido de configuración opuesta.



6. Resultados y discusión.

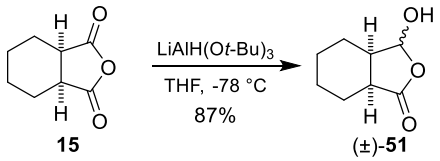
Tomando en cuenta el sistema octahidroisoindol presente en nuestra molécula objetivo, la experiencia del grupo de investigación en la utilidad de las lactamas de Meyers como bloques quirales en la construcción estereoselectiva de *N*-

heterociclos fusionados[29] y nuestra experiencia en la síntesis de α-aminofosfonatos cíclicos recurriendo a iones *N*-aciliminio como intermediarios,[23,30] se siguió el análisis retrosintético presentado en el Esquema 8 previamente diseñado por nuestro grupo para la obtención de (1*S*,3a*S*,7a*R*)-**12** y (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**12**. De esta manera, para la síntesis del ácido (1*R*,3a*R*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14** se propuso el ion *N*-acilimino quiral **23** como intermediario, el cual puede obtenerse de la γ-lactama bicíclica (3a*R*,7a*R*)-**21**. Finalmente, el núcleo de la (3a*R*,7a*R*)-octahidroisoindolona **21** se obtendría a partir de la lactama tricíclica **61**.



Esquema 8. Análisis retrosintético para la síntesis del ácido (1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**.

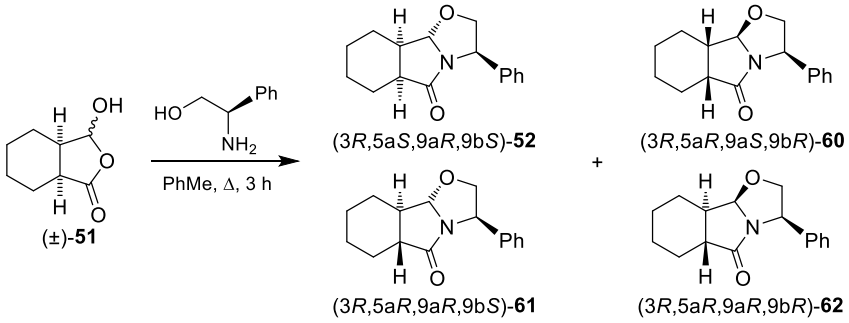
De acuerdo con el análisis retrosintético planteado, se llevó a cabo la reducción del anhídrido *cis*-1,2-ciclohexanodicarboxílico **15** siguiendo la metodología reportada por nuestro grupo de trabajo (Esquema 9).[29] Para ello el anhídrido **15** se hizo reaccionar con LiAlH(O*t*-Bu)$_3$ como agente reductor en THF a -78 °C. La hidroxilactona (±)-**51** fue obtenida con un 87% de rendimiento químico.



Esquema 9. Síntesis de la hidroxilactona (±)-**51**.

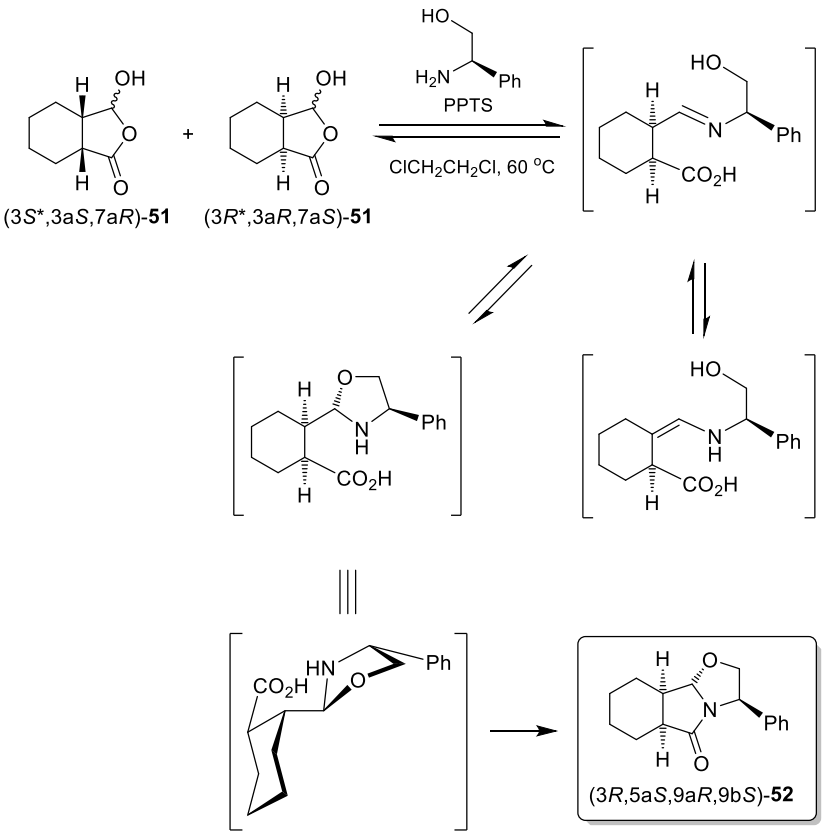
[29] Marbán-González, A.; Maravilla-Moreno, G.; Vazquez-Chavez, J.; Hernández-Rodríguez, M.; Razo-Hernández, R. S.; Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16361–16368.
[30] (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Jiménez, A: I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2711–2719; (b) Bonilla-Landa, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 485–487.

Una vez obtenida la hidroxilactona (±)-**51** (Esquema 10), se hizo una modificación a la metodología reportada por nuestro grupo de trabajo con la finalidad de obtener en mayor proporción la γ-lactama tricíclica **61**. Así, se hizo reaccionar la hidroxilactona (±)-**51** con 1 equivalente de (*R*)-fenilglicinol en presencia de cantidades catalíticas de PPTS a reflujo de PhMe por 3 h, obteniendo las γ-lactamas tricíclicas **52**, **60**, **61** y **62**, en una relación 4:3:2:1, respectivamente, con 70% de rendimiento.



Esquema 10. Síntesis de la γ-lactama tricíclica **61**.

La obtención de las γ-lactama tricíclica diastereoisoméricas podría explicarse con el mecanismo propuesto en el Esquema 11. En esta ruta, la ciclocondensación de la hidroxilactona (±)-**43** con (*R*)-fenilglicinol, generaría cuatro oxazolidinas diastereoisoméricas a partir de cada hidroxilactona enantiomérica, es decir, ocho oxazolidinas diastereoisoméricas en total, las cuales estarían en equilibrio entre sí vía las correspondientes enaminas. La diastereoselectividad observada está controlada cinéticamente, ya que el paso irreversible de lactamización ocurre más rápidamente a partir de la oxazolidina formada de manera diastereoselectiva.



Esquema 11. Mecanismo propuesto para la obtención de las γ-lactamas tricíclicas.

La configuración absoluta de la γ-lactama tricíclica **61** se determinó por difracción de Rayos-X (Figura 9).[29]

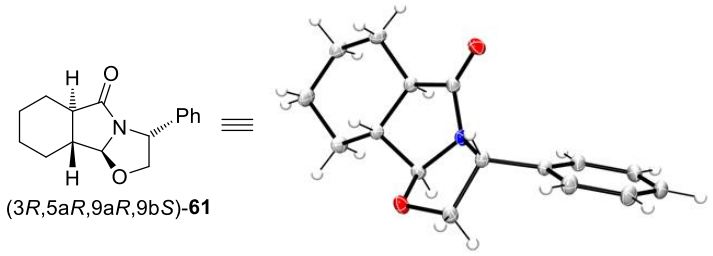
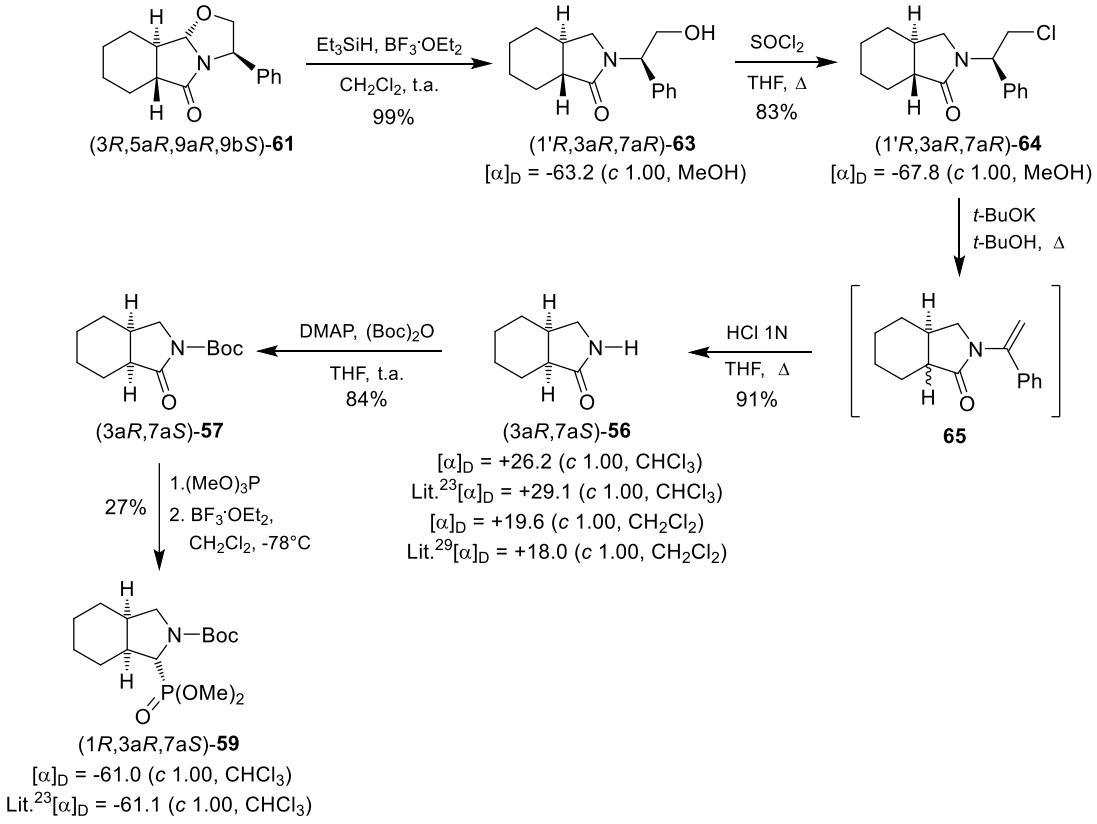


Figura 9. Configuración absoluta de la γ-lactama tricíclica **61**.

A continuación (Esquema 12), se realizó la apertura reductiva del anillo de la oxazolidina por tratamiento con Et_3SiH y $BF_3{\cdot}OEt_2$ en CH_2Cl_2, generando la γ-lactama bicíclica (1'*R*,3a*R*,7a*R*)-**63** con un rendimiento químico del 99%. De manera inesperada, la remoción del fragmento quiral a través de la hidrólisis de la enamida intermediaria, generó la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (3a*R*,7a*S*)-**56**,

presuntamente a través de una epimerización del centro estrogénico en el C-7a, con un rendimiento del 75% a partir de (1'*R*,3a*R*,7a*R*)-**63**. Lo anterior se comprobó comparando los valores de rotación específica para la γ-lactama bicíclica (3a*R*,7a*S*)-**56** y el α-aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**59** con los reportados previamente por nuestro grupo de trabajo.[23,29]

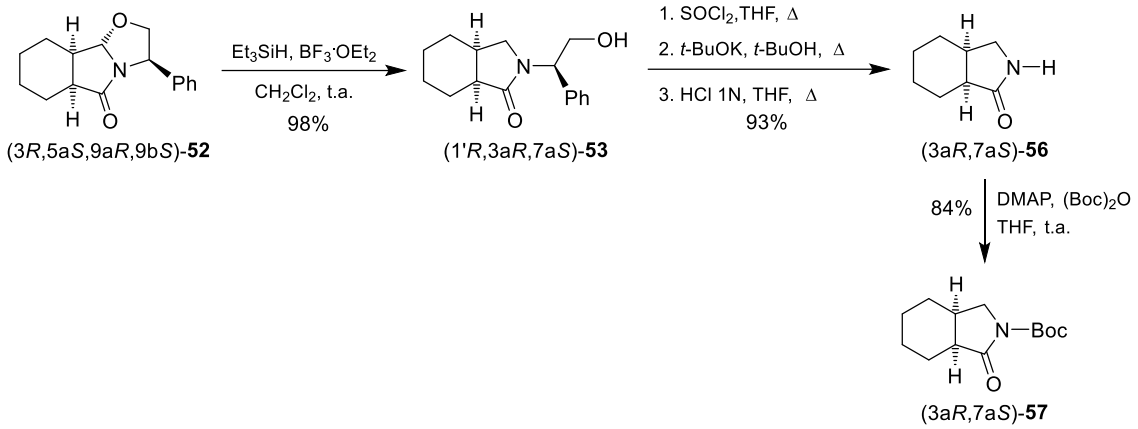


Esquema 12. Síntesis del α-aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**59** a través de una epimerización del centro estereogenico en el C-7a de **64**.

Debido a la obtención de la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada, la ruta usando la γ-lactama tricíclica **61** como material de partida, se descartó como opción para acceder al ácido (1*R*,3a*R*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14**.

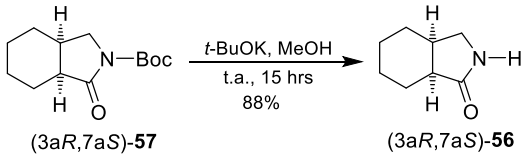
Por otra parte, se propuso obtener la γ-lactama bicíclica (3a*R*,7a*R*)-**66** a partir de la epimerización de la γ-lactama (3a*R*,7a*S*)-**57** (Esquema 13). Para realizar lo anterior, la γ-lactama tricíclica **52** se transformó en la γ-lactama bicíclica *N*-Boc protegida (3a*R*,7a*S*)-**57**, siguiendo el protocolo reportado previamente por nuestro grupo de trabajo.[23] Así, a través de la apertura reductiva del anillo de la oxazolidina de la γ-lactama tricíclica (3*R*,5a*S*,9a*R*,9b*S*)-**52**, empleando $BF_3.OEt_2$ y Et_3SiH en diclorometano, se obtuvo la γ-lactama bicíclica (1'*R*,3a*R*,7a*S*)-**53**. Posteriormente, la reacción de (1'*R*,3a*R*,7a*S*)-**53** con cloruro de tionilo ($SOCl_2$), β-eliminación a

través de la reacción con *t*- BuOK en *t*-BuOH y la hidrólisis con una disolución de HCl 1N permitió obtener la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (3a*R*,7a*S*)-**56**. Se hizo reaccionar la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (3a*R*,7a*S*)-**56** con $(Boc)_2O$ y 4-dimetilaminopiridina, obteniendo la γ-lactama bicíclica *N*-Boc protegida (3a*R*,7a*S*)-**57**.[23,29]



Esquema 13. Síntesis de la γ-lactama bicíclica *N*-Boc protegida (3a*R*,7a*S*)-**57**.

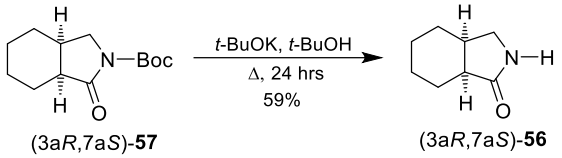
Considerando la experiencia de nuestro grupo de trabajo en la epimerización de lactamas bicíclicas mediante isomerización termodinámica asistida por base,[29] se planteó una técnica basada en la metodología descrita por Reiser y colaboradores (Esquema 14).[31] De esta manera, para llevar a cabo la epimerización, la γ-lactama bicíclica *N*-Boc protegida *cis*-fusionada (3a*R*,7a*S*)-**57**, se hizo reaccionar con *t*-BuOK en presencia de MeOH a temperatura ambiente por 15 horas; sin embargo, sólo ocurrió la reacción de desprotección generando la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (3a*R*,7a*S*)-**56**.



Esquema 14. Síntesis de la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (3a*R*,7a*S*)-**56**.

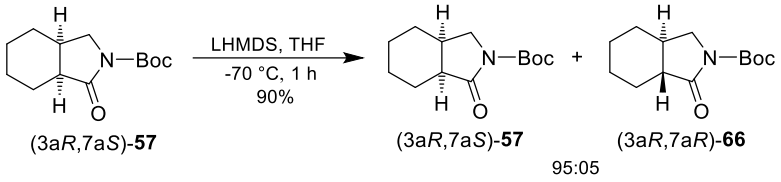
Por lo anterior, se estudiaron nuevas condiciones para epimerizar la γ-lactama bicíclica *N*-Boc protegida *cis*-fusionada (3a*R*,7a*S*)-**57**. Basados en la metodología descrita por nuestro grupo de trabajo,[29] la γ-lactama (3a*R*,7a*S*)-**57** se hizo reaccionar con *t*-BuOK, a reflujo de *t*-BuOH, durante 24 horas; sin embargo, sólo logró llevarse a cabo la desprotección (Esquema 15).

[31] Nöth, J.; Frankowski, K. J.; Neuenswander, B.; Aubé, J.; Reiser, O. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 456−459.



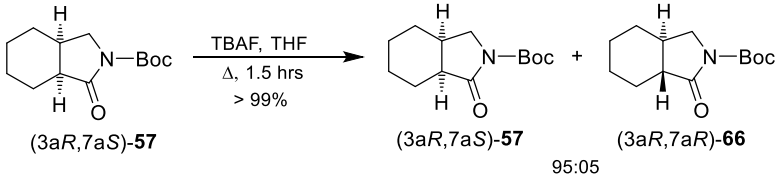
Esquema 15. Síntesis de la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (3a*R*,7a*S*)-**56**.

Debido a los inconvenientes obtenidos empleando *t*-BuOK, se propuso el uso de otras bases para generar la epimerización de la γ-lactama bicíclica *N*-Boc protegida (3a*R*,7a*S*)-**57** (Esquema 16). De esta manera, la reacción de la γ-lactama (3a*R*,7a*S*)-**57** con LHMDS en presencia de THF, a -70 °C por 1 hora y el posterior tratamiento con una disolución saturada de NH_4Cl, permitió obtener la γ-lactama (3a*R*,7a*S*)-**57** y la γ-lactama *trans*-fusionada (3a*R*,7a*R*)-**66**, en una proporción 95:05 y con un rendimiento químico del 90%.[32]



Esquema 16. Epimerización de la γ-lactama bicíclica *N*-Boc protegida (3a*R*,7a*S*)-**57**.

En la segunda estrategia, la γ-lactama (3a*R*,7a*S*)-**57** se hizo reaccionar con TBAF a reflujo de THF durante 1 hora, con el posterior tratamiento con NH_4Cl, obteniendo la γ-lactama (3a*R*,7a*S*)-**57** y la γ-lactama *trans*-fusionada (3a*R*,7a*R*)-**66**, en una proporción 95:05 y con un rendimiento cuantitativo (Esquema 17).



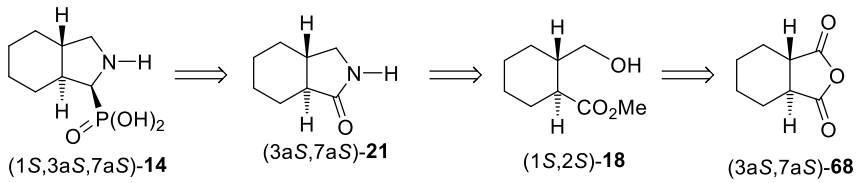
Esquema 17. Epimerización de la γ-lactama bicíclica *N*-Boc protegida (3a*R*,7a*S*)-**57**.

Ambos procedimientos dieron como resultado la formación de la γ-lactama *trans*-fusionada (3a*R*,7a*R*)-**66** con una muy baja proporción, lo que coincide con nuestros resultados experimentales y los obtenidos en la literatura para la formación de enolatos asistida por base para este tipo de sistemas, en los que predomina la fusión

[32] Chiha, S.; Spilles, M.; Neudörfl, J.-M, Schmalz, H.-G. *Synlett*, **2019**, *30*, A−D.

cis.[18,33] Considerando lo anterior se descartó esta alternativa para la preparación de la molécula objetivo.

Tomando en cuenta el sistema octahidroisoindol presente en nuestra molécula objetivo, la experiencia del grupo de investigación en la síntesis de α-aminofosfonatos cíclicos a través de iones *N*-aciliminio como intermediarios clave,[23,34] y basados en la metodología reportada por Cativiela y colaboradores para la preparación de γ-lactamas bicíclicas *trans*-fusionadas,[25] se diseñó el análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 18. Así, para la síntesis del ácido (1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14** se propuso la γ-lactama bicíclica (3a*S*,7a*S*)-**21** como intermediario clave, la cual podría prepararse a partir del alcohol (1*S*,2*S*)-**18**. Finalmente, el alcohol (1*S*,2*S*)-**18** se obtendría del anhídrido (3a*S*,7a*S*)-**68**.



Esquema 18. Análisis retrosintético para la síntesis del ácido (1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14**.

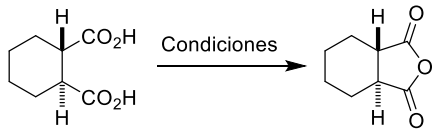
Inicialmente, con la finalidad de estudiar y optimizar las condiciones de la ruta planteada, se realizó la síntesis racémica del ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado (±)-**14**. Primero, se evaluaron diferentes condiciones para obtener el anhídrido *trans*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico (±)-**68**, a través de la ciclación del ácido (±)-ciclohexano-1,2-dicarboxílico **67**, los resultados se muestran en la Tabla 1. En el primer ensayo, (±)-**67** se hizo reaccionar con DCC en un mezcla de CH_2Cl_2/dioxano; sin embargo, bajo estas condiciones el producto deseado no pudo ser aislado, ya que se encontraba contaminado con *N*,*N*'-diciclohexilurea, subproducto generado a partir de la DCC. En un segundo ensayo, la reacción se llevó a cabo en AcCl a temperatura ambiente por 24 horas, obteniendo el anhídrido (±)-**68** con un rendimiento químico de 98%,[35] pese a obtener el compuesto deseado con un buen rendimiento, se buscó otra metodología para reducir los tiempos de la

[33] (a) Schlecker, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, 1459–1471. (b) Chackalamannil, S.; Chelliah, M.; Clasby, M. C.; Eagen, K. A.; Scott, J. D.; Wang, Y.; Xia, Y.; Greenlee, W. J. CANNABINOID RECEPTOR MODULATORS. WO 2007/084450 A2, **2007**. (c) Allen, J. M.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *132*, 1260–1262.

[34] (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; (c) Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6781–6787.

reacción. En un último ensayo, el ácido dicarboxílico (±)-**67** fue tratado con Ac_2O a 80 °C por 15 horas. El uso de Ac_2O, permitió obtener el anhídrido (±)-**68** en un tiempo de reacción más corto y con un rendimiento del 97%.

Tabla 1. Síntesis del anhídrido *trans*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico (±)-**68**.

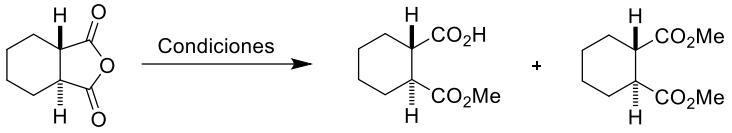


(±)-**67** (±)-**68**

Ensayo	Reactivo	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	DCC	t.a.	17 h	13%
2	AcCl	t.a.	24 h	98%
3	Ac_2O	80°C	15 h	97%

En la siguiente etapa (Tabla 2), el anhídrido (±)-**68** se hizo reaccionar con cantidades estequiométricas de MeOH, sin embargo, no se detectó la presencia de productos debido a la poca cantidad de disolvente en el medio de reacción. Con la finalidad de crear una disolución homogénea adecuada para llevar a cabo la reacción, el anhídrido (±)-**68** fue tratado con MeOH a reflujo de CH_2Cl_2 por 4 horas, obteniendo el carboxiéster (±)-**17** con 20% de rendimiento químico, pero detectando la formación del diéster (±)-**69** con 5% de rendimiento. Cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo de $CHCl_3$ por 6 horas, el diéster (±)-**69** se obtuvo con un 17% de rendimiento, mientras que el carboxiéster (±)-**17** fue obtenido con un 67% de rendimiento químico. En un último ensayo, el uso de microondas favoreció la formación del diéster (±)-**69** con un 52% de rendimiento químico.[25]

Tabla 2. Síntesis del carboxiester (±)-**17**.

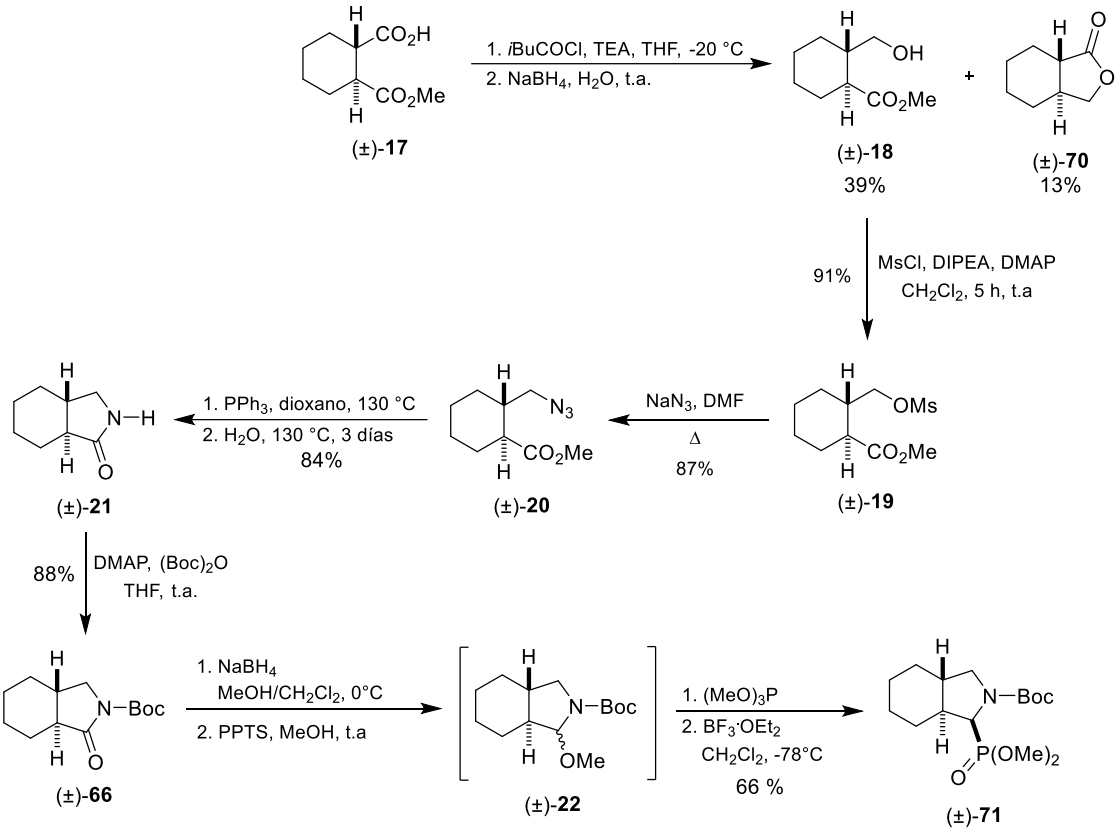


(±)-**68** (±)-**17** (±)-**69**

Ensayo	Disolvente	Temperatura	Tiempo	(1*S*,2*S*)-17	(1*S*,2*S*)-69
1	MeOH*	100 °C	1 h	0%	0%
2	CH_2Cl_2	Reflujo	6 h	20%	5%
3	$CHCl_3$	Reflujo	6 h	67%	17%
4	MeOH*	100 °C (180 W)	5 min	31%	52%

*En los ensayos se usó MeOH en cantidades estequiométricas sin otro disolvente.

El carboxiéster (±)-**17** se transformó en el alcohol (±)-**18** mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo y $NaBH_4$, con un rendimiento promedio del 39% después de siete repeticiones y formando la lactona (±)-**70** como subproducto en un 13% (Esquema 19). Posteriormente, el alcohol (±)-**18** reaccionó con cloruro de mesilo, DIPEA y DMAP para dar el mesilato (±)-**19** con un 91% de rendimiento. El mesilato (±)-**19** se sometió a una reacción de sustitución con azida de sodio para obtener la azida (±)-**20** con un rendimiento del 87%. La reducción de Staudinger del azida (±)-**20** usando trifenilfosfina y tratamiento acuoso permitió obtener la γ-lactama bicíclica *trans*-fusionada (±)-**21** con un 84% de rendimiento, a pesar de la formación de óxido de trifenilfosfina. Posteriormente, la lactama (±)-**21** se protegió con $(Boc)_2O$ y DMAP en THF para dar la γ-lactama *N*-Boc protegida (±)-**66** con un rendimiento del 88%. A continuación, (±)-**66** se redujo con $NaBH_4$ y se trató con MeOH y PPTS para generar el éter metílico del hemiaminal **22**. Finalmente, el tratamiento de este éter metílico con trimetilfosfito en presencia de $BF_3{\cdot}OEt_2$ permitió obtener el α-aminofosfonato (±)-**71** con un 66% de rendimiento, formando únicamente el diastereoisómero con el grupo fosfonato y el hidrógeno H-7a en disposición *trans*.[23,25,34]



Esquema 19. Síntesis del α-aminofosfonato (±)-**71**.

A pesar de que los reportes de reacciones de adición de un nucleófilo a intermediaros *N*-aciliminio cíclicos de fusión *trans* indican la formación de dos diastereoisómeros,[25] proponemos que la alta diastereoselectividad de la reacción, se debe al volumen estérico del nucleófilo $(MeO)_3P$ y las interacciones 1,3 diaxiales generadas por los hidrógenos de ambos anillos de la fusión, lo que hace que el nucleófilo prefiera adicionarse por la cara *Re* al carbono del ion *N*-aciliminio (Figura 10).

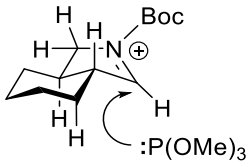
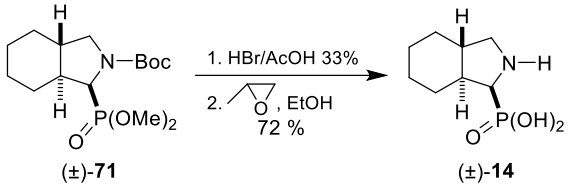


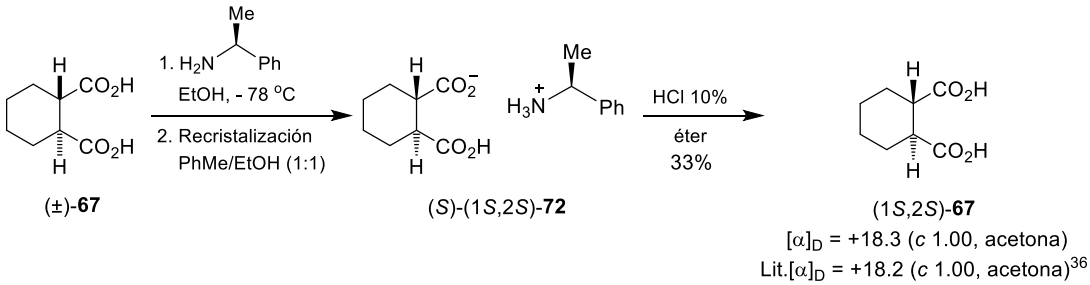
Figura 10. Adición del nucleófilo por la cara *Re*.

Finalmente, la hidrólisis del α-aminofosfonato (±)-**71** con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, seguido del tratamiento con óxido de propileno para neutralizar el exceso de HBr, proporcionó el ácido (±)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14** con un rendimiento químico del 72% (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis del ácido (±)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14**.

Para llevar a cabo la síntesis del ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14** de forma enantioméricamente pura, inicialmente se realizó la resolución del ácido (±)-ciclohexano-1,2-dicarboxílico **67** (Esquema 21). De esta manera, la reacción con (*S*)-feniletilamina en etanol a -78 °C, permitió formar la sal diastereoisomérica (*S*)-(1*S*,2*S*)-**72**, de acuerdo con el procedimiento reportado por Berkessel y colaboradores, la cual se separó a través de un proceso de recristalización utilizando una mezcla bifásica de disolventes tolueno:etanol (1:1). Se realizaron recristalizaciones tomando muestra en cada recristalización, hasta obtener un valor comparable al reportado ($[\alpha]_D$ = +18.2, *c* 1.00, acetona). Una vez obtenido el valor reportado de rotación específica, la sal diastereoisomérica (*S*)-(1*S*,2*S*)-**72** se trató con una disolución acuosa de HCl al 10% y mediante extracciones con éter etílico se logró aislar el diácido (1*S*,2*S*)-**67** con un rendimiento químico del 33%.[35,36]

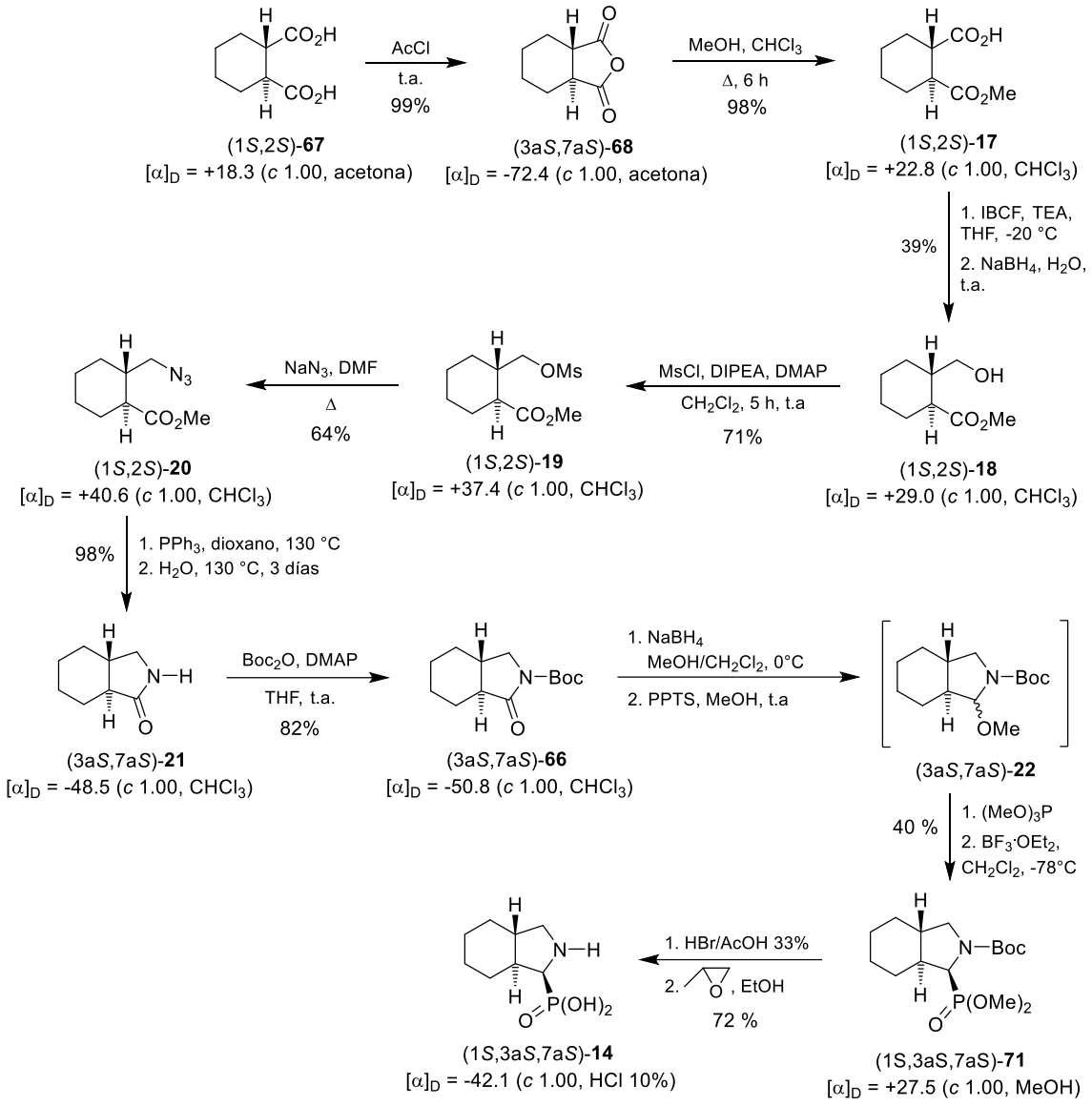


Esquema 21. Síntesis del diácido (1*S*,2*S*)-**67**.

A continuación, el ácido dicarboxílico (1*S*,2*S*)-**67** fue tratado con Ac_2O a 80 °C por 15 horas, obteniendo el anhídrido (3a*S*,7a*S*)-**68** con un rendimiento químico del 99% (Esquema 22). Cuando la reacción de apertura del anhídrido con MeOH se llevó a cabo a reflujo de $CHCl_3$ por 6 horas, no se detectó la presencia del diéster (1*S*,2*S*)-**69**, obteniendo únicamente el carboxiéster (1*S*,2*S*)-**17** con un 98% de rendimiento. A continuación, se realizó la reducción del ácido carboxílico vía formación de un anhídrido mixto, tratando (1*S*,2*S*)-**17** con cloroformiato de isobutilo y NEt_3 en THF a

[35] Berkessel, A.; Glaubitz, K.; Lex, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2948–2952.
[36] Werner, A.; Conrad, H. E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3046–3055.

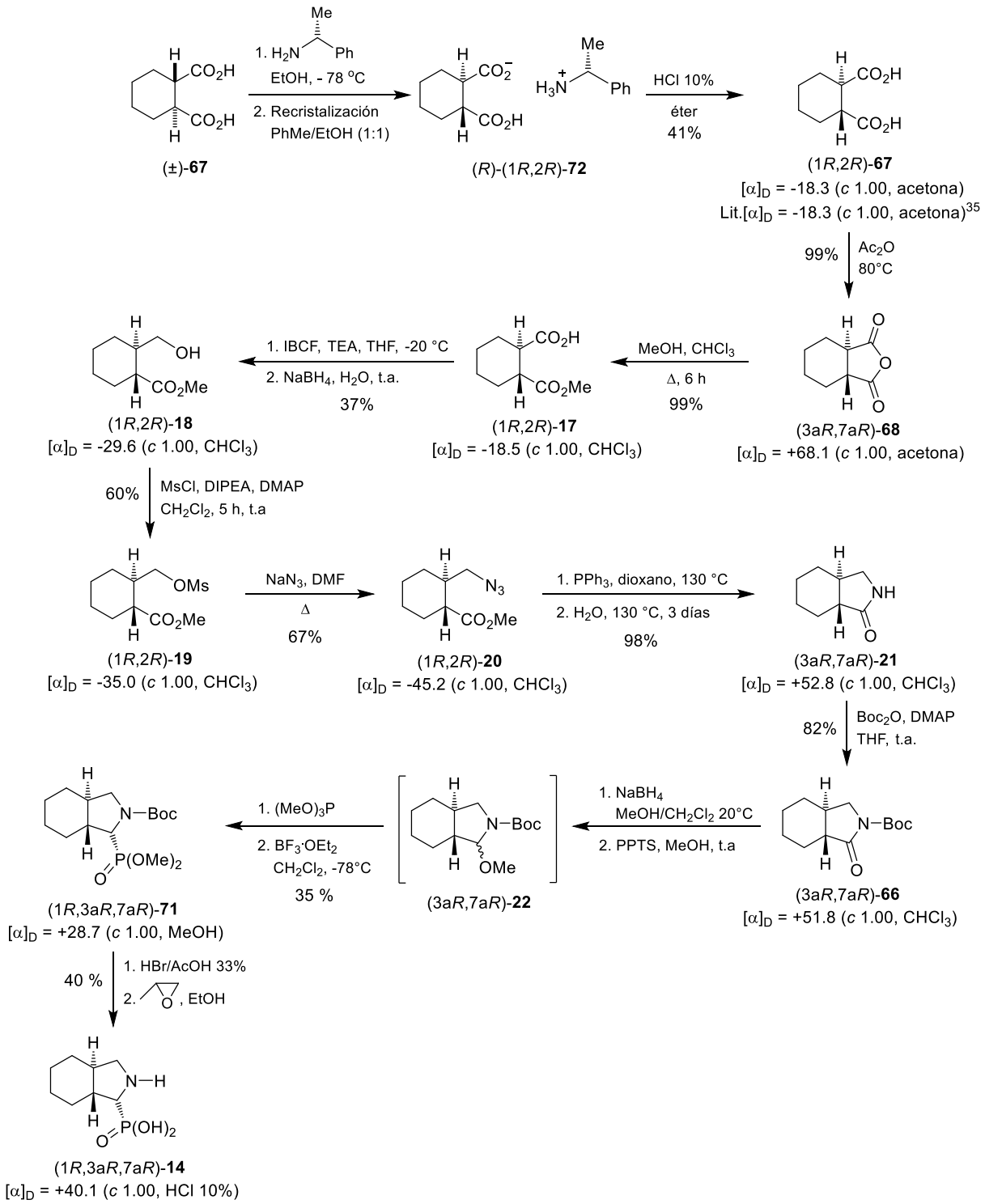
-20 °C. El anhídrido mixto generado, fue reducido con $NaBH_4$ en disolución acuosa, obteniendo el alcohol (1*S*,2*S*)-**18** con un rendimiento químico del 39%. Con la finalidad de generar un mejor grupo saliente, el alcohol (1*S*,2*S*)-**18** se hizo reaccionar con MsCl en presencia de DIPEA, usando DMAP en cantidades catalíticas en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por 5 horas. El mesilato (1*S*,2*S*)-**19** fue aislado con un 71% de rendimiento químico. El mesilato (1*S*,2*S*)-**19** se trató con NaN_3 a reflujo de DMF por 3 horas, para generar la azida (1*S*,2*S*)-**20** con un rendimiento químico de 64%, cuya reducción de Staudinger empleando PPh_3 en dioxano y tratamiento acuosa a 130 °C por 3 días, permitió obtener la γ-lactama bicíclica *trans*-fusionada (3a*S*,7a*S*)-**21** con un rendimiento químico del 98%. El $O{=}PPh_3$ se recristalizó en dos ocasiones utilizando una mezcla Hexano:AcoEt 3:1, para ser aislado antes de la purificación por columna cromatográfica. La protección de la lactama (3a*S*,7a*S*)-**21** se llevó a cabo mediante su tratamiento con Boc_2O y cantidades catalíticas de DMAP en THF, obteniendo (3a*S*,7a*S*)-**66** con un rendimiento químico del 82%. A través de la secuencia optimizada de reducción del grupo carbonilo de la lactama, formación del éter metílico del hemiaminal y adición de $P(OMe)_3$ en presencia de $BF_3{\cdot}OEt_2$, se preparó el α-aminofosfonato (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**71**, con un rendimiento químico de 40% a partir de (3a*S*,7a*S*)-**66**. Finalmente, usando las condiciones estudiadas por nuestro grupo de trabajo para la hidrólisis y desprotección simultánea de α-aminofosfonatos *N*-Boc protegidos, se hidrolizó el α-aminofosfonato (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**71** con una disolución de HBr/AcOH al 30% y posterior tratamiento con óxido de propileno, obteniendo (1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14** con 72% de rendimiento químico.



Esquema 22. Síntesis del ácido (1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14**.

Una vez estudiada y optimizada la síntesis del ácido (1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14**, se procedió a seguir la misma estrategia sintética para la obtención del ácido fosfónico enantiomérico (1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**, utilizando ahora la (*R*)-feniletilamina (Esquema 23). Por lo tanto, se realizó la resolución del ácido (±)-ciclohexano-1,2-dicarboxílico **67** empleando (*R*)-feniletilamina en etanol a -78 °C. La recristalización de la sal diastereoisomérica (*R*)-(*R*)-(1*R*,2*R*)-**72** y posterior tratamiento con una disolución acuosa de HCl al 10%, permitió obtener el diácido (1*R*,2*R*)-**67** con un rendimiento del 41%. La configuración absoluta de (1*R*,2*R*)-**67** fue asignada por cristalografía de Rayos-X según Berkessel y colaboradores.[35] A continuación, se realizó la ciclación del ácido

(1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-dicarboxílico **67**, a través de su tratamiento con Ac_2O a 80 °C por 15 horas. El anhídrido (3a*R*,7a*R*)-**68** se obtuvo con un rendimiento químico del 99%. La reacción del anhídrido (3a*R*,7a*R*)-**68** con MeOH a reflujo de $CHCl_3$ permitió generar el carboxiéster (1*R*,2*R*)-**17** con un rendimiento químico del 99%. Se realizó la reducción del ácido carboxílico vía formación de un anhídrido mixto, por tanto, (1*R*,2*R*)-**17** fue tratado con cloroformiato de isobutilo y NEt_3 en THF a -20 °C. El anhídrido mixto generado, fue reducido con $NaBH_4$ en disolución acuosa, obteniendo el alcohol (1*R*,2*R*)-**18** con un rendimiento químico del 37%. El alcohol (1*R*,2*R*)-**18** se hizo reaccionar con MsCl en presencia de DIPEA, usando DMAP en cantidades catalíticas en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por 5 horas, aislando el mesilato (1*R*,2*R*)-**19** con un 60% de rendimiento químico. La sustitución del mesilato por la azida se realizó tratando el mesilato (1*R*,2*R*)-**19** con NaN_3 a reflujo de DMF por 3 horas, obteniendo la azida (1*R*,2*R*)-**20** con un rendimiento químico de 67%. La reducción de Staudinger de la azida (1*R*,2*R*)-**20**, empleando PPh_3 en dioxano y tratamiento acuoso a 130 °C por 3 días, permitió obtener la γ-lactama bicíclica *trans*-fusionada (3a*R*,7a*R*)-**21** con un rendimiento químico del 98%. La protección de la lactama (3a*R*,7a*R*)-**21** se llevó a cabo mediante su tratamiento con Boc_2O y cantidades catalíticas de DMAP en THF, obteniendo (3a*R*,7a*R*)-**66** con un rendimiento químico del 87%. A través de la secuencia optimizada de reducción del grupo carbonilo de la lactama, formación del éter metílico del hemiaminal y adición de $P(OMe)_3$ en medio ácido, se preparó el α-aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7a*R*)-**71** con un rendimiento químico de 24% a partir de (3a*R*,7a*R*)-**66**. Finalmente, usando las condiciones estudiadas por nuestro grupo de trabajo para la hidrólisis y desprotección simultánea de α-aminofosfonatos *N*-Boc protegidos, se hidrolizó el α-aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7a*R*)-**71** con una disolución de HBr/AcOH al 30% y posterior tratamiento con óxido de propileno, obteniendo (1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14** con 40% de rendimiento químico.

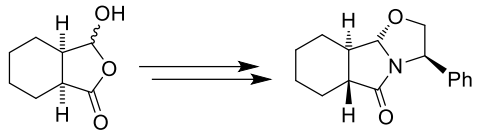


Esquema 23. Síntesis del ácido (1*R*,3a*R*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14**.

7. Conclusiones.

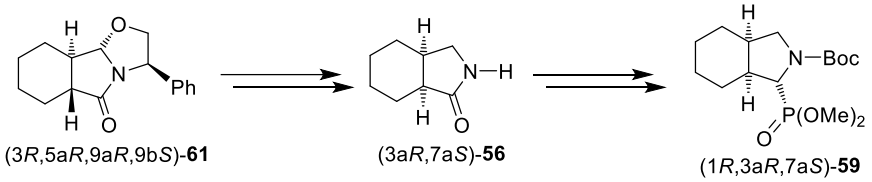
- En este trabajo se logró sintetizar con éxito ambos enantiómeros del ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado, explorando rutas estereoselectivas previamente reportadas. Este avance representa un paso importante en la obtención de compuestos enantiomericamente puros, lo cual es fundamental para la exploración de su potencial farmacéutico debido a la relación de estructura-actividad.

- Se obtuvo la γ-lactama tricíclica (3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61** a partir de una resolución diastereoselectiva de (±)-**51**.



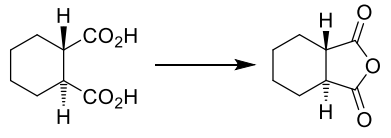
(±)-**51** (3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61**

- Se obtuvo el α-aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**59** a partir de la γ-lactama bicíclica (3a*R*,7a*S*)-**56**. La remoción del fragmento quiral, generó la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (3a*R*,7a*S*)-**56** a través de una isomerización asistida por base.



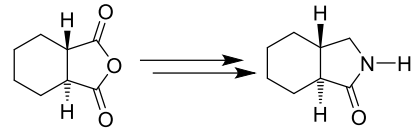
(3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61** (3a*R*,7a*S*)-**56** (1*R*,3a*R*,7a*S*)-**59**

- Se preparó el anhídrido *trans*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico (3a*S*,7a*S*)-**68**, a partir del ácido ciclohexano-1,2-dicarboxílico (1*S*,2*S*)-**67**.

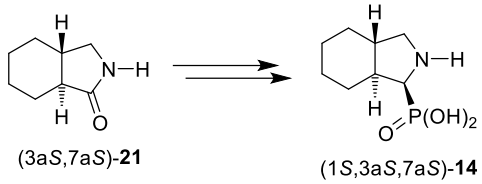


(1*S*,2*S*)-**67** (3a*S*,7a*S*)-**68**

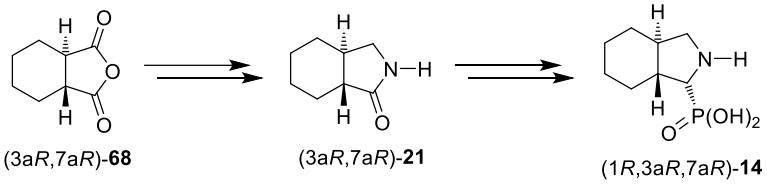
- Se obtuvo la γ-lactama *trans*-fusionada (3a*S*,7a*S*)-**21**, a partir del anhídrido *trans*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico (3a*S*,7a*S*)-**68**.



- Se sintetizó el ácido (1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado a partir de la γ-lactama *trans*-fusionada (3a*S*,7a*S*)-**21**.



- Se siguió la misma estrategia sintética para la obtención del ácido enantiomérico (1*R*,3a*R*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado **14**, partiendo del anhídrido de configuración opuesta.



- Este trabajo se considera de alto potencial sintético y farmacológico, ya que la química que aquí se describe, da la pauta para explorar la síntesis de otras moléculas de interés con estereocentros definidos. Además, el reporte de la primera síntesis del ácido (1*S*,3a*S*,7a*S*)- y (1*R*,3a*R*,7a*R*)-octahidroisoindol-1-fosfónico **14** constituye una aportación importante la cual podría contribuir a la exploración del potencial sintético y biológico de estos compuestos.

8. Perspectivas.

En este trabajo, se ha logrado sintetizar ambos enantiómeros del ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado, lo que representa un avance significativo en la preparación de estos compuestos. Este logro abre la posibilidad de seguir investigando y optimizando protocolos para la síntesis de estos compuestos. En este sentido, la obtención de estos compuestos en su forma enantiomericamente pura establece una base para poder realizar estudios sobre su potencial biológico dada la importancia de la relación estructura-actividad.

9. Parte experimental.

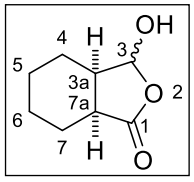
9.1 Información general.

La síntesis y caracterización de los compuestos descritos a lo largo del trabajo fue realizada con reactivos comercialmente disponibles, sin purificación previa.

Las reacciones en condiciones anhidras se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno con disolventes previamente secados a través de métodos estándar.

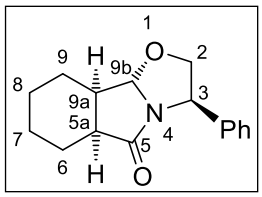
Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina, siendo comparadas con los compuestos de partida, utilizando sistemas con diversa polaridad según fue requerido. Fueron observados diferentes factores de retención (r.f.) para cada compuesto, utilizando placas recubiertas de gel de silice 60 F_{254} (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 puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fisher Scientific y no están corregidos. La rotación especifica fue medida en un polarímetro Perkin Elmer 341 a temperatura ambiente y λ= 589 nm, los valores de $[\alpha]_D$ están dados en $deg \cdot mL \cdot g^{-1} \cdot dm^{-1}$. Los estudios de Resonancia Magnética Nuclear se llevaron a cabo en los equipos Varian Inova (400 MHz para ^{1}H Y ^{13}C), Bruker AVANCE III HD (500 MHz para ^{1}H, ^{13}C y ^{31}P) o JEOL (600 MHz para ^{1}H, ^{13}C y ^{31}P) a temperatura ambiente. Las constantes de acoplamiento (*J*) están dadas en Hertz (Hz) y los desplazamientos químicos (δ) 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: $CDCl_3$, D_2O y CD_3OD. Los espectros de masa de alta resolución (FAB^+ y CI^+) fueron obtenidos en un espectrómetro de masa de alta resolución JEOL HMSRStation JHRMS-700.

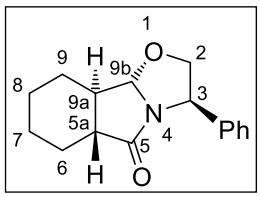


3-hidroxihexahidroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (±)-**51.** En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.25 g (1.62 mmol) de anhídrido *cis*-1,2-ciclohexanodicarboxílico **15** en 7 mL de THF anhidro (matraz 1). En otro matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y

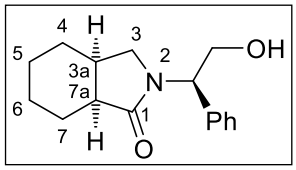
bajo atmosfera de nitrógeno, se colocaron 0.54 g (2.12 mmol) de LiAlH(O*t*-Bu)3 y 14 mL de THF anhidro (matraz 2). Ambos matraces se enfriaron a -78°C, y después de 10 minutos, el contenido del matraz 1 se adicionó vía cánula al matraz 2. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 6 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 2 mL de una disolución de HCl al 10% (hasta disolver los sólidos blancos), la mezcla se mantuvo en agitación por 12 h. Transcurrido este tiempo, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se agregaron 10 mL de una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se hicieron lavados con CH_2Cl_2 (4 x 15 mL), la fase acuosa resultante se acidificó con una disolución de HCl al 10% (pH ≤ 3) y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, obteniendo la 3-hidroxihexahidroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (±)-**51** (0.22 g, 87%) como un sólido blanco. p.f. 78 °C. RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) *δ* 5.22−5.61 (m, 1H, H-3), 4.04 (sa, 1H, OH), 2.98 (m, 1H, H-7a), 2.32−2.52 (m, 1H, H-3a), 1.96−2.19 (m, 1H, H-7), 1.74−1.95 (m, 1H, H-7), 1.42−1.72 (m, 3H, ciclohexano-CH_2), 0.96−1.31 (m, 3H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (151 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6 (C=O), 101.0 (C-3), 41.5 (C-3a), 37.3 (C-7a), 25.7 (C-5), 23.1 (C-6), 22.8 (C-7), 22.7 (C-4) ppm. HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_8H_{13}O_3$ [M + H]$^+$ *m*/*z* 157.0865, encontrado *m*/*z* 157.0867.



(3*R*,5a*S*,9a*R*,9b*S*)-3-feniloctahidrooxazolo[2,3-*a*]isoindol-5(5a*H*)-ona **52.** En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética y un condensador, se colocaron 0.5 g (3.02 mmol) de la hidroxilactona (±)-**51**, 0.44 g (3.02 mmol) de (*R*)-fenilglicinol, 0.08 g (0.30 mmol) de PPTS y 15 mL de tolueno. El matraz se sumergió en un baño de aceite a una temperatura de 120 °C y la mezcla se mantuvo en agitación a reflujo durante 3 h. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, obteniendo una mezcla diastereoisomérica en una relación 4:3:2:1, la cual se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (8:2), obteniendo el diastereoisómero mayoritario (3*R*,5a*S*,9a*R*,9b*S*)-**52** (0.509 g , 31%) como el más polar, siendo un aceite amarillo claro. $[\alpha]_D$ = - 124.26° (*c* = 1.0, CH_2Cl_2). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32−7.38 (m, 2H, H−Ar), 7.22−7.30 (m, 3H, H−Ar), 5.15 (d = 4.3 Hz, 1H, H-9b), 5.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3), 4.55 (dd, *J* = 8.7, 7.4 Hz, 1H, H-2), 3.89 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 1H, H-2), 2.67 (ddd, *J* = 9.3, 7.8, 6.5 Hz, 1H, H-5a), 2.46 (dddd, *J* = 7.8, 5.1, 5.1, 4.3 Hz, 1H, H-9a), 1.96−2.06 (m, 1H, H- 9), 1.56−1.79 (m, 5H, ciclohexano-CH_2), 1.46−1.55 (m, 1H, H-8), 1.29−1.39 (m, 1H, H-7) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, $CDCl_3$) δ 181.5 (C=O), 139.8 (C−Ar), 129.0 (C−Ar), 127.8 (C−Ar), 125.9 (C−Ar), 95.4 (C-9b), 75.5 (C-2), 57.7 (C-3), 45.0 (C-5a), 39.2 (C-9a), 26.4 (C-9), 24.9 (C-6), 23.2 (C-8), 22.4 (C-7) ppm. HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_{16}H_{20}NO_2$ [M + H]$^+$ *m*/*z* 258.1494, encontrado *m*/*z* 258.1497.

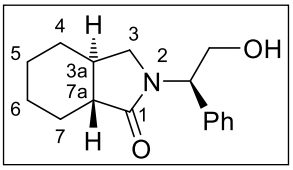


(3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-3-feniloctahidrooxazolo[2,3-*a*]isoindol-5(5a*H*)-ona **61.** En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética y un condensador, se colocaron 0.5 g (3.02 mmol) de la hidroxilactona (±)-**51**, 0.44 g (3.02 mmol) de (*R*)-fenilglicinol, 0.08 g (0.30 mmol) de PPTS y 15 mL de tolueno. El matraz se sumergió en un baño de aceite a una temperatura de 120 °C y la mezcla se mantuvo en agitación a reflujo durante 3 h. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, obteniendo una mezcla diastereoisomérica en una relación 4:3:2:1, la cual se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (8:2), obteniendo el diastereoisómero mayoritario (3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61** (0.222 g , 13%), como un sólido blanco. p.f. 103−104 °C. $[\alpha]_D$ = - 139.12° (*c* = 1.0, CH_2Cl_2). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37−7.31 (m, 2H, H−Ar), 7.29−7.23 (m, 3H, H−Ar), 5.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-9b), 5.05 (dd, *J* = 6.9, 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.50 (dd, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H, H-2), 2.40 (ddd, *J* = 13.4, 12.0, 3.3 Hz,1H, H-5a), 2.17−2.08 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.89−1.82 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.78 (dddd, *J* = 13.2, 12.0, 6.6, 3.2 Hz, 1H, H-9a), 1.47−1.17 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5 (C=O), 139.6 (C−Ar), 128.9 (C−Ar), 127.8 (C−Ar), 126.1 (C−Ar), 95.4 (C-9b), 75.9 (C-2), 56.1 (C-3), 52.0 (C-5a), 49.5 (C-9a), 28.0 (ciclohexano-CH_2), 25.7 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2), 25.3 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (CI^+) calculado para $C_{16}H_{20}NO_2$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 258.1494, encontrado *m*/*z* 258.1488.

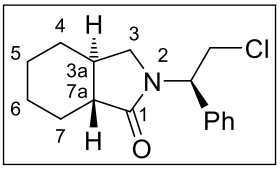


(3a*R*,7a*S*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**53.** En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.66 g (2.56 mmol) de γ-lactama tricíclica (3*R*,5a*S*,9a*R*,9b*S*)-**52**, se adicionaron lentamente 2 mL (12.69 mmol) de Et_3SiH, 4.7 mL (38.22 mmol) de $BF_3{\cdot}OEt_2$ de la misma manera y 20 mL de CH_2Cl_2 seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 5 mL de disolución saturada de $NaHCO_3$ y se mantuvo en agitación por 5 minutos. Transcurrido este tiempo, se realizaron extracciones con CH_2Cl_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 (3a*R*,7a*S*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**53** (0.668 g, 98%) como un sólido blanco. p.f. 103-104 °C. $[\alpha]_D$ = -138.9 (*c* = 1.0, MeOH). RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18−7.39 (m, 5H, H−Ar), 4.98 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H, H-1'), 4.13 (ddd, *J* = 11.8, 8.8, 6.5 Hz, 1H, H-2'), 4.05 (ddd, *J* = 11.8, 4.7, 4.6 Hz, 1H, H-2'), 3.34 (dd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 1H, H-3), 3.71−3.85 (sa, 1H, OH), 3.34 (dd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 1H, H-3), 2.66 (dd, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H, H-3), 2.60 (ddd, *J* = 6.5, 6.5, 3.7 Hz, 1H, H-7a), 2.21−2.34 (m, 1H, H-

3a), 2.00−2.11 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.46−1.63 (m, 4H, 28 ciclohexano-CH_2), 1.13−1.27 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 0.99−1.12 (m, 1H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN $^{13}C\{^1H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4 (C=O), 137.3 (C−Ar), 128.8 (C−Ar), 128.0 (C−Ar), 127.6 (C−Ar), 63.1 (C-OH), 60.4 (CH-Ph), 50.3 (C-3), 42.8 (C-7a), 32.7 (C-3a), 27.9 (C-4), 23.7 (C-7), 23.5 (C-5), 23.0 (C-6) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_{16}H_{22}NO_2$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 260.1651, encontrado *m*/*z* 260.1612.

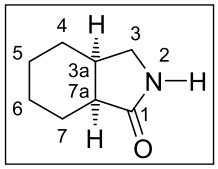


(3a*R*,7a*R*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**63.** En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.27 g (1.04 mmol) de γ-lactama tricíclica (3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61**, se adicionaron lentamente 0.83 mL (5.2 mmol) de Et_3SiH, 1.9 mL (15.63 mmol) de $BF_3{\cdot}OEt_2$ de la misma manera y 9 mL de CH_2Cl_2 seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron 15 mL de disolución saturada de $NaHCO_3$ y se mantuvo en agitación por 5 minutos. Transcurrido este tiempo, se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (4 x 15 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*R*,7a*R*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**63** (0.27 g, 99%) como un sólido blanco. p.f. 69-70 °C. $[\alpha]_D$ = -63.2 (*c* = 1.0, MeOH). RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36−7.23 (m, 5H, H−Ar), 4.90 (dd, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H, H-1′), 4.15−4.09 (m, 1H, H-2′), 4.01−3.97 (m, 1H, H-2′), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, OH) 3.22 (dd, *J* = 9.2, 6.5 Hz, 1H, H-3), 2.80 (dd, *J* = 9.8, 9.8 Hz, 1H, H-3), 2.16 (ddd, *J* = 9.9, 9.9, 2.4 Hz, 1H, H-7a), 1.92−1.71 (m, 5H, ciclohexano-CH_2, H-3a), 1.32−1.13 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN $^{13}C\{^1H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6 (C═O), 137.3 (C−Ar), 128.9 (C−Ar), 128.0 (C−Ar), 127.6 (C−Ar), 63.2 (C-OH), 60.5 (CH-Ph), 50.5 (C-3), 49.2 (C-7a), 42.3 (C-3a), 28.9 (ciclohexano-CH_2), 25.8 (ciclohexano-CH_2), 25.8 (ciclohexano-CH_2), 25.6 (ciclohexano-CH_2) ppm. ESI-MS calculado para $C_{16}H_{22}NO_2$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 260.1651, encontrado *m*/*z* 1639.

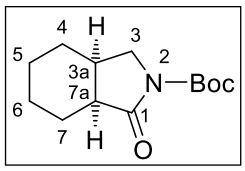


(3a*R*,7a*R*)-2-((*R*)-2-cloro-1-feniletil)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**64.** En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.22 g (0.85 mmol) de (3a*R*,7a*R*)-2-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**63** y 10 mL de THF, el matraz se sumergió en un baño de hielo por 10 minutos, después, se añadieron 0.12 mL de $SOCl_2$, 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 reflujó 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*R*)-2-((*R*)-2-cloro-1-feniletil) octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**64** (0.236 g, 98%) como un líquido incoloro. $[\alpha]_D$ = -67.8 (*c* = 1.0, MeOH). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38−7.25 (m, 5H, H−Ar), 5.40 (dd, *J* = 9.4, 6.0 Hz, 1H, H-1'), 4.06 (dd, *J* = 11.4, 9.5 Hz, 1H, H-2'), 3.92 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 1H, H-2'), 3.32 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H, H-3), 2.74 (dd, *J* = 10.7, 8.9 Hz, 1H, H-3), 2.17 (m, 1H, H-7a), 1.87−1.67 (m, 5H, H-3a, ciclohexano-CH_2), 1.33−1.11 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.4 (C=O), 137.0 (C−Ar), 128.9 (C−Ar), 128.3 (C−Ar), 127.6 (C−Ar), 56.3 (CH-Ph), 48.7 (C-3), 48.4 (C-Cl), 43.0 (C-7a), 42.2 (C-3a), 29.0 (C-4), 25.8 (C-7), 25.7 (C-5), 25.6 (C-6) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_{16}H_{21}ClNO$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 278.1312, encontrado *m*/*z* 278.1305.

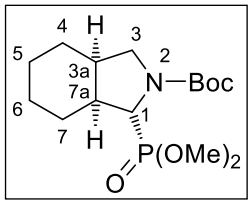


(3a*R*,7a*S*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-ona-**56.** En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética y un condensador, se colocaron 0.54 g (2.24 mmol) de la (3a*R*,7a*S*)-2-(1-fenilvinil)octahidro-1*H*-isoindol- 1-ona **55**, 5 mL de disolución acuosa de HCl al 10%, 15 mL de THF y el matraz se sumergió en un baño aceite a 70 °C y se reflujó 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-**56** (0.32 g, 98%) como un sólido blanco. p.f. 95−97 °C. $[\alpha]_D$ = -29.1 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.44 (sa, 1H, NH), 3.37 (dd, J = 9.4, 5.5. Hz, 1H, H-3), 2.95 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H, H-3), 2.27−2.52 (m, 2H, H-3a, H-7a), 1.97−2.07 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.66−1.77 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.46−1.63 (m, 3H, ciclohexano-CH_2), 1.15−1.40 (m, 3H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ 179.9 (C=O), 46.4 (C-3), 41.1 (C-7a), 35.0 (C-3a), 27.9 (C-4), 23.8 (C-5), 23.3 (C-6), 23.1 (C-7) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_8H_{14}NO$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 140.1075, encontrado *m*/*z* 140.1073.



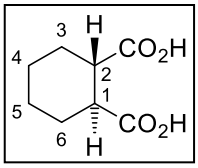
(3a*R*,7a*S*)-1-oxooctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo-**57.** En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.05 g (0.36 mmol) de la (3a*R*,7a*S*)-octahidro-1*H*-isoindol-1-ona **56**, 0.004 g (0.036 mmol) de DMAP, 0.19 g (0.89 mmol) de $(Boc)_2O$, 5 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 **57** (0.08 g, 93%) como un sólido blanco. p.f. 85−87 °C. $[\alpha]_D$ = +10.0 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (600

MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (dd, *J* = 10.7, 5.9 Hz, 1H, H-3), 3.42 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H, H-3), 2.59 (ddd, *J* = 6.9, 6.2, 3.5 Hz, 1H, H-7a), 2.28 (ddddd, *J* = 10.4, 6.9, 5.9, 2.9, 2.0 Hz, 1H, H-3a), 2.01−2.16 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.70−1.77 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.57−1.66 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.53 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.48−1.55 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.13−1.32 (m, 3H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2 (C=O), 151.1 (C=O), 82.7 ($C(CH_3)_3$), 50.4 (C-3), 44.0 (C-7a), 31.4 (C-3a), 28.2 (($CH_3)_3C$), 27.9 (C-4), 23.7 (C-7), 23.1 (C-5), 22.6 (C-6) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_{13}H_{22}NO_3$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 240.1600, encontrado *m*/*z* 240.1597.

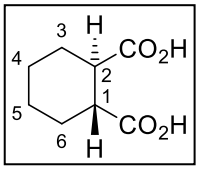


(1*R*,3a*R*,7a*S*)-1-(dimetoxifosforil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo-**59.** En un matraz redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, se colocaron 0.2 g (0.83 mmol) del (3a*R*,7a*S*)-1-oxooctahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **57** y 4 mL de una mezcla MeOH/CH_2Cl_2 (3:1), el matraz se sumergió en un baño de hielo por 10 minutos, después, se añadieron 0.094 g (2.5 mmol) de $NaBH_4$ 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_4Cl. El disolvente fue removido a presión reducida, al residuo resultante se agregó disolución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL), 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. 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_3N 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 atmósfera de nitrógeno, se disolvió en 4 mL de CH_2Cl_2 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 fosfito de trimetilo, pasados 10 minutos, se adicionaron 0.2 mL (1.67 mmol) de $BF_3{\cdot}OEt_2$ 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_2Cl_2 (4 x 5 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 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*,3a*R*,7a*S*)-1-(dimetoxifosforil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *ter*-butilo **59** (0.1 g, 36%) como un aceite incoloro. RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 3.87−3.95 (m, 1H, H-1), 3.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 6H, $(CH_3O)_2P$), 3.23−3.46 (m, 2H, H-3), 2.61−2.78 (m, 1H, H-7a), 2.42 (ddddd, *J* = 13.5, 7.9, 5.6, 5.6, 2.2 Hz, 1H, H-3a), 1.64−1.71 (m, 2H,

ciclohexano-CH_2), 1.53−1.63 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.48 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.42−1.45 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.33−1.42 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.17−1.31 (m, 2H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ 155.6 (C=O), 80.4* ($C(CH_3)_3$), 80.0 ($C(CH_3)_3$), 60.4* (d, *J* = 160.5 Hz, C-1), 59.0 (d, *J* = 161.4 Hz, C-1), 53.4 (d, *J* = 6.9 Hz, $(CH_3O)_2P$), 52.7 (d, *J* = 6.2 Hz, $(CH_3O)_2P$), 49.3 (C-3), 48.7* (C-3), 40.1* (C-7a), 39.4 (C-7a), 35.8 (C-3a), 35.0* (C-3a), 28.5 ($(CH_3)_3C$), 27.6 (C-4), 27.5* (C-4), 24.7* ($(CH_3)_3C$), 24.3* (C-7), 24.2 (C-7), 21.3 (C-5, C-6), 21.1* (C-5, C-6) ppm.RMN ^{31}P (243 MHz, $CDCl_3$, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ 27.9, 27.8* ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_{15}H_{29}NO_5P$ [M + H]$^+$ *m*/*z* 334.1783, encontrado *m*/*z* 334.1772.

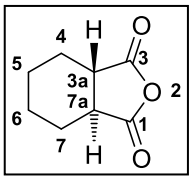


Ácido (1*S*,2*S*) ciclohexano-1,2-dicarboxílico **67**. En un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 2.85 g (16.55 mmol) de ácido (±)-ciclohexano-1,2-dicarboxilico **67** en 25 mL de EtOH. La mezcla de reacción fue enfriada a -78 °C en un baño de acetona, a continuación, 2.11 mL de (*S*)-1-feniletilamina (2.00 g, 16.55 mmol) se adicionaron gota a gota. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a -78 °C por 30 min. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 1h. El precipitado (sólido blanco) generado fue filtrado a temperatura ambiente. El sólido se mantuvo en reposo por 24h y fue recristalizado tres veces en una mezcla de PhMe/EtOH (1:1, 100 mL) a 90 °C. Los cristales resultantes se disolvieron en una disolución acuosa de HCl al 10% y fueron extraídos con Et_2O (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida, obteniendo (1*S*,2*S*)-**67** (0.95 g, 33%) como sólido blanco. p.f. 176−177 °C. $[\alpha]_D$ = +18.3 (*c* = 1.0, acetona). RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) *δ* 2.54−2.49 (m, 2H, H-1, H-2), 2.09−2.04 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.83−1.78 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.38−1.31 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN $^{13}C\{^1H\}$ (151 MHz, CD_3OD) *δ* 178.9 (C═O), 46.2 (ciclohexano-CH_2), 30.2 (ciclohexano-CH_2), 26.5 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_8H_{13}O_4$ [M + H]$^+$ *m*/*z* 173.0814, encontrado *m*/*z* 173.0822.

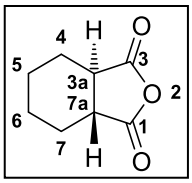


Ácido (1*R*,2*R*) ciclohexano-1,2-dicarboxílico **67**. En un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 2.85 g (16.55 mmol) de ácido (±)-ciclohexano-1,2-dicarboxilico **67** en 25 mL de EtOH. La mezcla de reacción fue enfriada a -78 °C en un baño de acetona, a continuación, 2.11 mL de (*R*)-1-feniletilamina (2.00 g, 16.55 mmol) se adicionaron gota a gota. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a -78 °C por 30 min. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 1h. El precipitado (sólido blanco) generado fue filtrado a temperatura ambiente. El sólido se mantuvo en reposo por 24h y fue

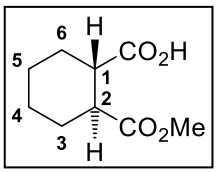
recristalizado tres veces en una mezcla de PhMe/EtOH (1:1, 100 mL) a 90 °C. Los cristales resultantes se disolvieron en una disolución acuosa de HCl al 10% y fueron extraídos con Et_2O (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida, obteniendo (1*R*,2*R*)-**67** (1.15 g, 41%) como sólido blanco. p.f. 176−177 °C. $[\alpha]_D$ = -18.3 (*c* = 1.0, acetona). RMN ^{1}H (600 MHz, D_2O/NaOD) *δ* 2.24−2.19 (m, 2H, H-1, H-2), 1.83−1.80 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.67−1.64 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.21−1.14 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (151 MHz, D_2O/NaOD) *δ* 185.5 (C═O), 49.7 (ciclohexano-CH_2), 29.9 (ciclohexano-CH_2), 25.7 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (CI^+) calculado para $C_8H_{13}O_4$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 173.0814, encontrado *m*/*z* 173.0816.



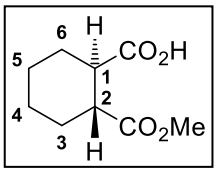
(3a*S*,7a*S*)-hexahidroisobenzofuran-1,3-diona **68**. En un matraz redondo de 250 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.324 g (1.88 mmol) de (1*S*, 2*S*)-**67** en 8 mL de Ac_2O. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 15 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, a continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida con ayuda de PhMe (5 x 10 mL), obteniendo (3a*S*,7a*S*)-**68** (0.290 g, 99%) como sólido amarillo. p.f. 142−144 °C. $[\alpha]_D$ = -72.4 (*c* = 1.0, acetona). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) *δ* 2.61−2.54 (m, 2H, H-3a, H-7a), 2.32−2.27 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 2.00−1.91 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.57−1.44 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.33−1.22 (m, 2H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, $CDCl_3$) *δ* 170.5 (C═O), 47.5 (ciclohexano-CH_2), 25.3 (ciclohexano-CH_2), 25.0 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (CI^+) calculado para $C_8H_{11}O_3$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 155.0708, encontrado *m*/*z* 155.0728.



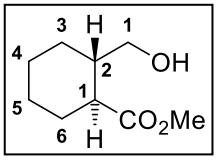
(3a*R*,7a*R*)-hexahidroisobenzofuran-1,3-diona **68**. En un matraz redondo de 250 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.696 g (4.04 mmol) de (1*R*, 2*R*)-**67** en 16 mL de Ac_2O. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 15 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, a continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida con ayuda de PhMe (5 x 20 mL), obteniendo (3a*R*,7a*R*)-**68** (0.623 g, 99%) como sólido amarillo. p.f. 142−144 °C. $[\alpha]_D$ = +68.1 (*c* = 1.0, acetona). RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) *δ* 2.61−2.55 (m, 2H, H-3a, H-7a), 2.32−2.28 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 2.00−1.92 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.54−1.48 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.32−1.23 (m, 2H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (151 MHz, $CDCl_3$) *δ* 170.5 (C═O), 47.0 (ciclohexano-CH_2), 25.3 (ciclohexano-CH_2), 25.0 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (CI^+) calculado para $C_8H_{11}O_3$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 155.0708, encontrado *m*/*z* 155.0692.



Ácido (1*S*,2*S*)-2-(metoxicarbonil)ciclohexano-1-carboxílico **17**. En un matraz redondo de 250 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.270 g (1.79 mmol) de (3a*S*,7a*S*)-**68** en 6 mL de $CHCl_3$, a continuación, se añadieron 0.08 mL de MeOH (0.062 g, 1.96 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a reflujo por 6 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (6:4 hexano:AcOEt), obteniendo (1*S*,2*S*)-**17** (0.320 g, 98%) como un sólido blanco. p.f. 55−57 °C. $[\alpha]_D$ = +22.8 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) *δ* 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.65 (ddd, *J* = 11.4, 11.2, 3.5 Hz, 1H, H-1), 2.58 (ddd, *J* = 11.1, 11.1, 3.5 Hz, 1H, H-2), 2.15−2.05 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.82−1.76 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.43−1.22 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, $CDCl_3$) *δ* 180.9 (C═O), 175.5 (C═O), 52.0 (CH_3CO_2), 44.7 (C-1), 44.6 (C-2), 28.9 (ciclohexano-CH_2), 28.9 (ciclohexano-CH_2), 25.3 (ciclohexano-CH_2), 25.2 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_9H_{15}O_4$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 187.0970, encontrado *m*/*z* 187.0962.

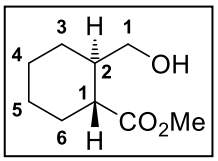


Ácido (1*R*,2*R*)-2-(metoxicarbonil)ciclohexano-1-carboxílico **17**. En un matraz redondo de 250 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.613 g (3.97 mmol) de (3a*R*,7a*R*)-**68** en 7 mL de $CHCl_3$, a continuación, se añadieron 0.18 mL de MeOH (0.140 g, 4.37 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura de reflujo por 6 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (6:4 hexano:AcOEt), obteniendo (1*R*,2*R*)-**17** (0.740 g, 99%) como un sólido blanco. p.f. 55−57 °C. $[\alpha]_D$ = -18.5 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) *δ* 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.64 (ddd, *J* = 11.6, 11.4, 3.4 Hz, 1H, H-1), 2.58 (ddd, *J* = 11.3, 11.2, 3.7 Hz, 1H, H-2), 2.15−2.05 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.83−1.76 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.42−1.22 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (151 MHz, $CDCl_3$) *δ* 181.3 (C═O), 175.6 (C═O), 51.9 (CH_3CO_2), 44.6 (C-1), 44.5 (C-2), 28.9 (ciclohexano-CH_2), 28.9 (ciclohexano-CH_2), 25.2 (ciclohexano-CH_2), 25.2 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_9H_{15}O_4$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 187.0970, encontrado *m*/*z* 187.0962.

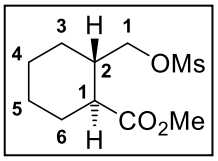


(1*S*,2*S*)-2-(Hidroximetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo **18**. En un matraz redondo de 250 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.560 g (3.00 mmol) de (1*S*,2*S*)-**17**, a continuación, 8.5 mL de THF anhidro fueron adicionados vía cánula. La disolución resultante fue enfriada a -20 °C y se añadieron 0.47 mL (0.490 g, 3.60 mmol) de cloroformiato de isobutilo gota a gota. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a -20 °C por 1h. La mezcla resultante fue

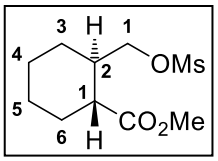
llevada a 0 °C en un baño de hielo/sal, a continuación, se añadió lentamente una disolución de $NaBH_4$ (0.970 g, 37.83 mmol) en H_2O (7.9 mL), posteriormente, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 2 h. El disolvente fue evaporado a presión reducida y se adicionaron 15 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la mezcla resultante fue extraída con AcOEt (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (de 8:2 a 6:4 hexano:AcOEt), obteniendo (1*S*,2*S*)-**18** (0.200 g, 39%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +29.0 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.49 (dddd, 2H, *J* = 11.8, 11.1, 11.1, 5.1 Hz, CH_2OH), 2.20 (ddd, *J* = 12.1, 10.7, 3.6 Hz, 1H, H-1), 1.93−1.88 (m, 1H, H-2), 1.83−1.73 (m, 4H, ciclohexano-CH_2), 1.51−1.43 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.35−1.17 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.14−1.06 (m, 1H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0 (C═O), 66.8 (CH_3CO_2), 51.7 (CH_2OH), 46.5 (C-1), 41.9 (C-2), 29.8 (ciclohexano-CH_2), 28.6 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2), 25.3 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_9H_{17}O_3$ [M + H]$^+$ *m*/*z* 173.1177, encontrado *m*/*z* 173.1184.



(1*R*,2*R*)-2-(Hidroximetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo **18**. En un matraz redondo de 250 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 1.09 g (5.85 mmol) de (1*R*,2*R*)-**17**, a continuación, 17 mL de THF anhidro fueron adicionados vía cánula. La disolución resultante fue enfriada a -20 °C y se añadieron 0.9 mL (0.958 g, 7.02 mmol) de cloroformiato de isobutilo gota a gota. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a -20 °C por 1h. La mezcla resultante fue llevada a 0 °C en un baño de hielo/sal, a continuación, se añadió lentamente una disolución de $NaBH_4$ (1.88 g, 49.75 mmol) en H_2O (15.3 mL), posteriormente, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 2 h. El disolvente fue evaporado a presión reducida y se adicionaron 30 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la mezcla fue extraída con AcOEt (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (de 8:2 a 6:4 hexano:AcOEt), obteniendo (1*R*,2*R*)-**18** (0.380 g, 37%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -29.6 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.49 (dddd, 2H, *J* = 11.8, 11.1, 11.1, 5.0 Hz, CH_2OH), 2.20 (ddd, *J* = 12.0, 10.9, 3.6 Hz, 1H, H-1), 1.94−1.89 (m, 1H, H-2), 1.83−1.73 (m, 4H, ciclohexano-CH_2), 1.52−1.44 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.35−1.17 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.14−1.06 (m, 1H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9 (C═O), 66.9 (CH_3CO_2), 51.7 (CH_2OH), 46.5 (C-1), 42.0 (C-2), 29.8 (ciclohexano-CH_2), 28.6 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_9H_{17}O_3$ [M + H]$^+$ *m*/*z* 173.1177, encontrado *m*/*z* 173.1173.

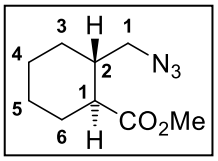


(1*S*,2*S*)-2-(((Metilsulfonil)oxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo **19**. En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.270 g (1.56 mmol) de (1*S*,2*S*)-**18**, 0.060 g (0.54 mmol) de DMAP y 0.40 mL (0.300 g, 2.35 mmol) de DIPEA, a continuación, 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro fueron adicionados vía cánula. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C en un baño de hielo/sal y se añadieron 0.15 mL (0.215 g, 1.88 mmol) de MsCl. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 5 h. Para terminar la reacción, fueron adicionados 10 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (de 8:2 a 6:4 hexano:AcOEt), obteniendo (1*S*,2*S*)-**19** (0.277 g, 71%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +37.4 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (dddd, *J* = 9.9, 9.9, 9.9, 4.9 Hz, 2H, CH_2OS), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.99 (s, 3H, SCH_3), 2.25 (ddd, *J* = 11.9, 11.9, 3.8 Hz, 1H, H-1), 2.06−1.95 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.87−1.83 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.81−1.76 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.51−1.43 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.36−1.16 (m, 3H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6 (C═O), 72.9 (CH_2OS), 51.9 (CH_3CO_2), 45.5 (SCH_3), 38.7 (C-1), 37.2 (C-2), 29.8 (ciclohexano-CH_2), 28.2 (ciclohexano-CH_2), 25.2 (ciclohexano-CH_2), 25.0 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_{10}H_{19}O_5S$ [M + H]$^+$ *m*/*z* 251.0953, encontrado *m*/*z* 251.0969.

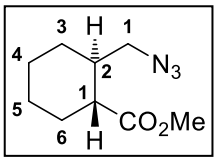


(1*R*,2*R*)-2-(((Metilsulfonil)oxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo **19**. En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.380 g (2.20 mmol) de (1*R*,2*R*)-**18**, 0.094 g (0.77 mmol) de DMAP y 0.58 mL (0.420 g, 3.30 mmol) de DIPEA, a continuación, 15 mL de CH_2Cl_2 anhidro fueron adicionados vía cánula. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C en un baño de hielo/sal y se añadieron 0.20 mL (0.300 g, 2.64 mmol) de MsCl. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 5 h. Para terminar la reacción, fueron adicionados 15 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (de 8:2 a 6:4 hexano:AcOEt), obteniendo (1*R*,2*R*)-**19** (0.330 g, 60%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -35.0 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (dddd, *J* = 9.8, 9.8, 9.8, 4.9 Hz, 2H, CH_2OS), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.99 (s, 3H, SCH_3), 2.25 (ddd, *J* = 12.0, 10.9, 3.8 Hz, 1H, H-1), 2.06−1.95 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.87−1.82 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.81−1.75 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.51−1.43 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.36−1.16 (m, 3H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126

MHz, $CDCl_3$) *δ* 175.6 (C═O), 72.9 (CH_2OS), 51.8 (CH_3CO_2), 45.5 (SCH_3), 38.7 (C-1), 37.2 (C-2), 29.8 (ciclohexano-CH_2), 28.2 (ciclohexano-CH_2), 25.1 (ciclohexano-CH_2), 25.0 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_{10}H_{19}O_5S$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 251.0953, encontrado *m*/*z* 251.0953.

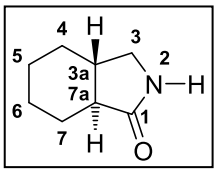


(1*S*,2*S*)-2-(Azidometil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo **20**. En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.135 g (0.53 mmol) de (1*S*,2*S*)-**19** y 0.101 g (1.56 mmol) de NaN_3, a continuación, 5 mL de DMF anhidra fueron adicionados vía cánula. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura de reflujo por 3 h. La mezcla resultante fue enfriada a temperatura ambiente y se añadieron 15 mL de AcOEt. los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera (6 x 8 mL), secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (8:2 hexano:AcOEt), obteniendo (1*S*,2*S*)-**20** (0.068 g, 64%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +40.6 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) *δ* 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.24 (dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 1H, CH_2N_3), 3.19 (dd, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H, CH_2N_3), 2.19 (ddd, *J* = 12.0, 10.7, 3.7 Hz, 1H, H-1), 1.95−1.74 (m, 5H, ciclohexano-CH_2), 1.50−1.42 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.35−1.17 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.15−1.07 (m, 1H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN $^{13}C\{^1H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$) *δ* 175.9 (C═O), 56.0 (CH_3CO_2), 51.8 (CH_2N_3), 46.7 (C-1), 39.3 (C-2), 29.9 (ciclohexano-CH_2), 29.4 (ciclohexano-CH_2), 25.2 (ciclohexano-CH_2), 25.2 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_9H_{16}N_3O_2$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 198.1242, encontrado *m*/*z* 198.1237.

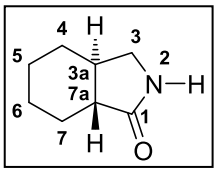


(1*R*,2*R*)-2-(Azidometil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo **20**. En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.330 g (1.31 mmol) de (1*R*,2*R*)-**19** y 0.250 g (3.82 mmol) de NaN_3, a continuación, 12 mL de DMF anhidra fueron adicionados vía cánula. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura de reflujo por 3 h. La mezcla resultante fue enfriada a temperatura ambiente y se añadieron 25 mL de AcOEt. los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera (6 x 15 mL), secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (8:2 hexano:AcOEt), obteniendo (1*R*,2*R*)-**20** (0.173 g, 67%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -45.2 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) *δ* 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.24 (dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 1H, CH_2N_3), 3.19 (dd, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H, CH_2N_3), 2.19 (ddd, *J* = 11.9, 10.7, 3.7 Hz, 1H, H-1), 1.95−1.74 (m, 5H, ciclohexano-CH_2), 1.50−1.42 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.35−1.17 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.15−1.07 (m, 1H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN $^{13}C\{^1H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$) *δ* 175.9 (C═O), 56.0 (CH_3CO_2), 51.8 (CH_2N_3), 46.7 (C-1), 39.3 (C-2),

29.9 (ciclohexano-CH_2), 29.4 (ciclohexano-CH_2), 25.3 (ciclohexano-CH_2), 25.2 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_9H_{16}N_3O_2$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 198.1242, encontrado *m*/*z* 198.1295.

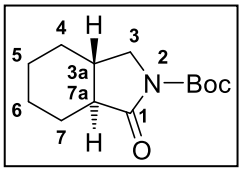


(3a*S*,7a*S*)-octahidro-1H-isoindol-1-ona **21**. En un tubo de presión provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.068 g (0.34 mmol) de (1*S*,2*S*)-**20** y 0.235 g (0.89 mmol) de PPh_3, a continuación, 5 mL de dioxano anhidro fueron adicionados vía cánula. El tubo fue sellado y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 130 °C por 24 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 0.62 mL (0.62 g, 34.47 mmol) de H_2O. El tubo fue sellado y la mezcla resultante se mantuvo en agitación a 130 °C por 3 días. El disolvente fue evaporado a presión reducida y se añadieron 5 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (AcOEt), obteniendo (3a*S*,7a*S*)-**21** (0.052 g, 98%) como un sólido blanco. p.f. 125−130 °C. $[\alpha]_D$ = -48.5 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17 (sa, 1H, NH), 3.33 (ddd, *J* = 8.8, 6.3, 1.6 Hz, 1H, H-3), 2.99 (dd, *J* = 9.6, 9.6 Hz, 1H, H-3), 2.15−2.09 (m, 1H, H-7a), 1.91−1.79 (m, 4H, ciclohexano-CH_2), 1.78−1.73 (m, 1H, H-3a), 1.33−1.17 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, $CDCl_3$) δ 179.6 (C═O), 47.4 (C-3), 46.7 (C-7a), 44.6 (C-3a), 29.2 (ciclohexano-CH_2), 25.9 (ciclohexano-CH_2), 25.6 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_8H_{14}NO$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 140.1075, encontrado *m*/*z* 140.1079.

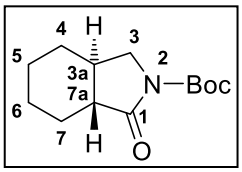


(3a*R*,7a*R*)-octahidro-1H-isoindol-1-ona **21**. En un tubo de presión provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.170 g (0.86 mmol) de (1*R*,2*R*)-**20** y 0.590 g (2.24 mmol) de PPh_3, a continuación, 9 mL de dioxano anhidro fueron adicionados vía cánula. El tubo fue sellado y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 130 °C por 24 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 1.56 mL (1.55 g, 86.19 mmol) de H_2O. El tubo fue sellado y la mezcla resultante se mantuvo en agitación a 130 °C por 3 días. El disolvente fue evaporado a presión reducida y se añadieron 10 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (AcOEt), obteniendo (3a*R*,7a*R*)-**21** (0.117 g, 98%) como un sólido blanco. p.f. 127−132 °C. $[\alpha]_D$ = +52.8 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.14 (sa, 1H, NH), 3.33 (ddd, *J* = 8.7, 6.4, 1.7 Hz, 1H, H-3), 2.99 (dd, *J* = 9.6, 9.6 Hz, 1H, H-3), 2.13−2.10 (m, 1H, H-7a), 1.90−1.80 (m, 4H, ciclohexano-CH_2), 1.78−1.73 (m, 1H,

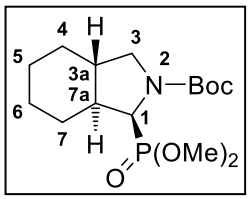
H-3a), 1.31−1.18 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN $^{13}C\{^1H\}$ (151 MHz, $CDCl_3$) δ 179.6 (C═O), 47.4 (C-3), 46.7 (C-7a), 44.6 (C-3a), 29.2 (ciclohexano-CH_2), 25.9 (ciclohexano-CH_2), 25.6 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_8H_{14}NO$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 140.1075, encontrado *m*/*z* 140.1092.



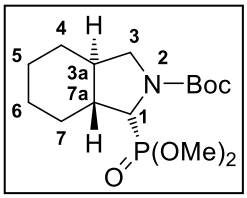
(3a*S*,7a*S*)-1-Oxooctahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo **66**. En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno se colocaron 0.024 g (0.17 mmol) de (3a*S*,7a*S*)-**21**, 0.003 g (0.02 mmol) de DMAP y 0.113 g (0.51 mmol) de $(Boc)_2O$ en 2 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 24 h. El disolvente fue evaporado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (de 9:1 a 8:2 hexano:AcOEt), obteniendo (3a*S*,7a*S*)-**66** (0.034 g, 82%) como un sólido blanco. p.f. 113−115 °C. $[\alpha]_D$ = -50.8 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) 3.84 (dd, *J* = 10.2, 6.6 Hz, 1H, H-3), 3.20 (dd, *J* = 10.9, 10.2 Hz, 1H, H-3), 2.16−2.09 (m, 1H, H-7a), 1.94−1.81 (m, 4H, ciclohexano-CH_2), 1.75−1.66 (m, 1H, H-3a), 1.52 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.30−1.17 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN $^{13}C\{^1H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.8 (C═O), 150.7 (C═O), 82.6 ($C(CH_3)_3$), 50.8 (C-3), 49.7 (C-7a), 40.0 (C-3a), 29.1 (ciclohexano-CH_2), 28.2 ($(CH_3)_3C$), 25.5 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2), 25.2 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_{13}H_{22}NO_3$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 240.1599, encontrado *m*/*z* 240.1595.



(3a*R*,7a*R*)-1-Oxooctahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo **66**. En un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno se colocaron 0.037 g (0.26 mmol) de (3a*R*,7a*R*)-**21**, 0.005 g (0.03 mmol) de DMAP y 0.170 g (0.79 mmol) de $(Boc)_2O$ en 2 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 24 h. El disolvente fue evaporado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (de 9:1 a 8:2 hexano:AcOEt), obteniendo (3a*R*,7a*R*)-**66** (0.047 g, 74%) como un sólido blanco. p.f. 111−114 °C. $[\alpha]_D$ = +51.8 (*c* = 1.0, $CHCl_3$). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) 3.84 (dd, *J* = 10.2, 6.6 Hz, 1H, H-3), 3.19 (dd, *J* = 10.9, 10.2 Hz, 1H, H-3), 2.16−2.08 (m, 1H, H-7a), 1.94−1.81 (m, 4H, ciclohexano-CH_2), 1.75−1.66 (m, 1H, H-3a), 1.61 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.32−1.17 (m, 4H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN $^{13}C\{^1H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.9 (C═O), 150.7 (C═O), 82.6 ($C(CH_3)_3$), 50.8 (C-3), 49.7 (C-7a), 40.0 (C-3a), 29.1 (ciclohexano-CH_2), 28.2 ($(CH_3)_3C$), 25.5 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2), 25.2 (ciclohexano-CH_2) ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_{13}H_{22}NO_3$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 240.1599, encontrado *m*/*z* 240.1608.

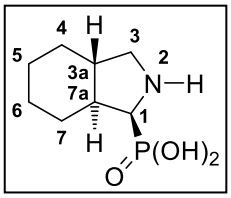


(1*S*,3a*S*,7a*S*)-1-(Dimetoxifosforil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo **71**. En un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.120 g (0.50 mmol) de (3a*S*,7a*S*)-**66** en 4 mL de una mezcla MeOH/CH_2Cl_2 (3:1). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/sal, a continuación, se añadieron 0.057 g (1.50 mmol) de $NaBH_4$ lentamente. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a 0 °C por 1 h. La reacción se terminó añadiendo 8 mL de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl. El disolvente fue evaporado a presión reducida y se agregaron 8 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. En un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética fue colocado el residuo resultante (hemiaminal) en 4 mL de MeOH y se adicionaron 0.013 g (0.05 mmol) de PPTS. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 h. Para terminar la reacción, se añadieron 0.035 mL (0.025 g, 0.25 mmol) de Et_3N y se concentró el disolvente a presión reducida. En un matraz de 100 mL provisto de agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno fue colocado el residuo resultante (éter metílico del hemiaminal), a continuación, se añadieron 4 mL de CH_2Cl_2 anhidro vía cánula. La disolución resultante se enfrió a -78 °C en un baño de acetona y se adicionaron 0.12 mL (0.124 g, 1.00 mmol) de $P(OMe)_3$, la mezcla se mantuvo en agitación a -78 °C por 10 minutos y 0.12 mL (0.142 g, 1.00 mmol) de $BF_3{\cdot}OEt_2$ se adicionaron gota a gota. La mezcla resultante fue calentada a temperatura ambiente gradualmente y se mantuvo en agitación por 16 h. La reacción se terminó añadiendo 10 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y fue extraída con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (AcOEt), obteniendo (1*R*,3a*S*,7a*S*)-**71** (0.065 g, 40%) como un aceite incloro. $[\alpha]_D$ = +27.5 (*c* = 1.0, MeOH). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.25 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H, H-1), 3.80−3.73 (m, 1H, H-3), 3.75 (dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 6H, $(CH_3O)_2P$), 3.53 (dd, *J* = 10.2, 7.4 Hz, 1H, H-3), 2.86−2.82 (m, 1H, H-7a), 2.35−2.26 (m, 1H, H-3a), 1.96−1.56 (m, 5H, ciclohexano-CH_2), 1.47 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.38−1.52 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.05−0.97 (m, 1H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, $CDCl_3$, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ 155.1 (C═O), 79.9 ($C(CH_3)_3$), 56.5 (d, *J* = 162.1 Hz, C-1), 53.4* (C-3), 52.5 (C-3), 52.0 (d, *J* = 7.7 Hz, $(CH_3O)_2P$), 47.3* (C-7a), 46.4 (C-7a), 41.4 (C-3a), 40.5* (C-3a), 29.7 (ciclohexano-CH_2), 28.5 ($(CH_3)_3C$), 26.9 (ciclohexano-CH_2), 26.1 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{31}P (202 MHz, $CDCl_3$, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ 25.0*, 24.7 ppm. HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_{15}H_{29}NO_5P$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 334.1783, encontrado *m*/*z* 334.1794.

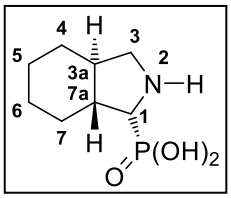


(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-(Dimetoxifosforil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo **71**. En un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.180 g (0.75 mmol) de (3a*R*,7a*R*)-**66** en 8 mL de una mezcla MeOH/CH_2Cl_2 (3:1). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/sal, a continuación, se añadieron 0.085 g (2.25 mmol) de $NaBH_4$ lentamente. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a 0 °C por 1 h. La reacción se terminó añadiendo 3 mL de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl. El disolvente fue evaporado a presión reducida y se agregaron 9 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (4 x 12 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. En un matraz redondo de 100 mL provisto de agitación magnética fue colocado el residuo resultante (hemiaminal) en 3.6 mL de MeOH y se adicionaron 0.019 g (0.07 mmol) de PPTS. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 h. Para terminar la reacción, se añadieron 0.05 mL (0.038 g, 0.37 mmol) de Et_3N y se concentró el disolvente a presión reducida. En un matraz de 100 mL provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno fue colocado el residuo resultante (éter metílico del hemiaminal), a continuación, se añadieron 6 mL de CH_2Cl_2 anhidro vía cánula. La disolución resultante se enfrió a -78 °C en un baño de acetona y se adicionaron 0.18 mL (0.186 g, 1.50 mmol) de $P(OMe)_3$, la mezcla se mantuvo en agitación a -78 °C por 10 minutos y 0.18 mL (0.213 g, 1.50 mmol) de $BF_3{\cdot}OEt_2$ se adicionaron gota a gota. La mezcla resultante fue calentada a temperatura ambiente gradualmente y se mantuvo en agitación por 15 h. La reacción se terminó añadiendo 10 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (AcOEt), obteniendo (1*S*,3a*R*,7a*R*)-**71** (0.071 g, 35%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -28.7 (*c* = 1.0, MeOH). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.25−423 (m, 1H, H-1), 3.79 (dd, *J* = 11.9, 0.8, 1H, H-3), 3.75 (dd, *J* = 10.5, 9.6 Hz, 6H, $(CH_3O)_2P$), 3.55−3.51 (m, 1H, H-3), 2.86−2.82 (m, 1H, H-7a), 2.33−2.26 (m, 1H, H-3a), 1.93−1.72 (m, 5H, ciclohexano-CH_2), 1.47 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.37−1.15 (m, 1H, ciclohexano-CH_2), 1.25−1.15 (m, 2H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN $^{13}C\{^1H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ 155.1 (C═O), 79.9 ($C(CH_3)_3$), 56.5 (d, *J* = 160.6 Hz, C-1), 53.4* (C-3), 52.5 (C-3), 52.1 (d, *J* = 7.2 Hz, $(CH_3O)_2P$), 47.3* (C-7a), 46.5 (C-7a), 41.4 (C-3a), 40.7* (C-3a), 29.8 (ciclohexano-CH_2), 29.3* (ciclohexano-CH_2), 28.5* ($(CH_3)_3C$), 28.5 ($(CH_3)_3C$) 26.9 (ciclohexano-CH_2), 26.1 (ciclohexano-CH_2), 25.4 (ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{31}P (202 MHz, $CDCl_3$, las señales del rotámero minoritario se denotan con un asterisco) δ 24.9*, 24.6 ppm.

HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_{15}H_{29}NO_5P$ [M + H]$^+$ *m*/*z* 334.1783, encontrado *m*/*z* 334.1768.



Ácido ((1*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidro-1H-isoindol-1-il)fosfónico **14**. En un matraz redondo de 10 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.009 g (0.02 mmol) (1*R*,3a*S*,7a*S*)-**71** en 0.2 mL de una disolución de HBr en AcOH al 33%. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 2 h. Se concentró el disolvente a presión reducida con ayuda de EtOH (4 X 1 mL). A continuación, se adicionaron 0.5 mL de EtOH y 0.5 mL de óxido de propileno, la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se lavó con CH_2Cl_2, AcOEt y EtOH obteniendo (1*R*,3a*S*,7a*S*)-**14** (0.004 g, 72%) como un sólido blanco. p.f. 264-267 °C, $[\alpha]_D$ = -42.1 (c = 1.00, HCl 10%). RMN ^{1}H (500 MHz, D_2O/NaOD) *δ* 3.04 (dd, *J* = 10.4, 7.1 Hz, 1H, H-1), 2.93 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, H-3), 2.11−2.06 (m, 1H, H-3), 1.88−1.86 (m, 1H, H-7a), 1.81−1.71 (m, 3H, ciclohexano-CH_2), 1.63−1.61 (m, 1H, H-3a), 1.49−1.35 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.21−1.06 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 0.90−0.81 (m, 1H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (126 MHz, D_2O/NaOD) *δ* 58.7 (d, *J* = 135.1 Hz, C-1), 52.6 (d, *J* = 9.1 Hz, C-7a), 49.3 (C-3), 44.8 (C-3a), 31.9 (d, *J* = 9.8 H ciclohexano-CH_2), 30.5 (ciclohexano-CH_2), 28.8 (ciclohexano-CH_2), 27.7 (ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{31}P (202 MHz, D_2O/NaOD) *δ* 20.9 ppm. HRMS (FAB$^+$) calculado para $C_8H_{17}NO_3P$ [M + H]$^+$ *m*/*z* 206.0946, encontrado *m*/*z* 206.0941.

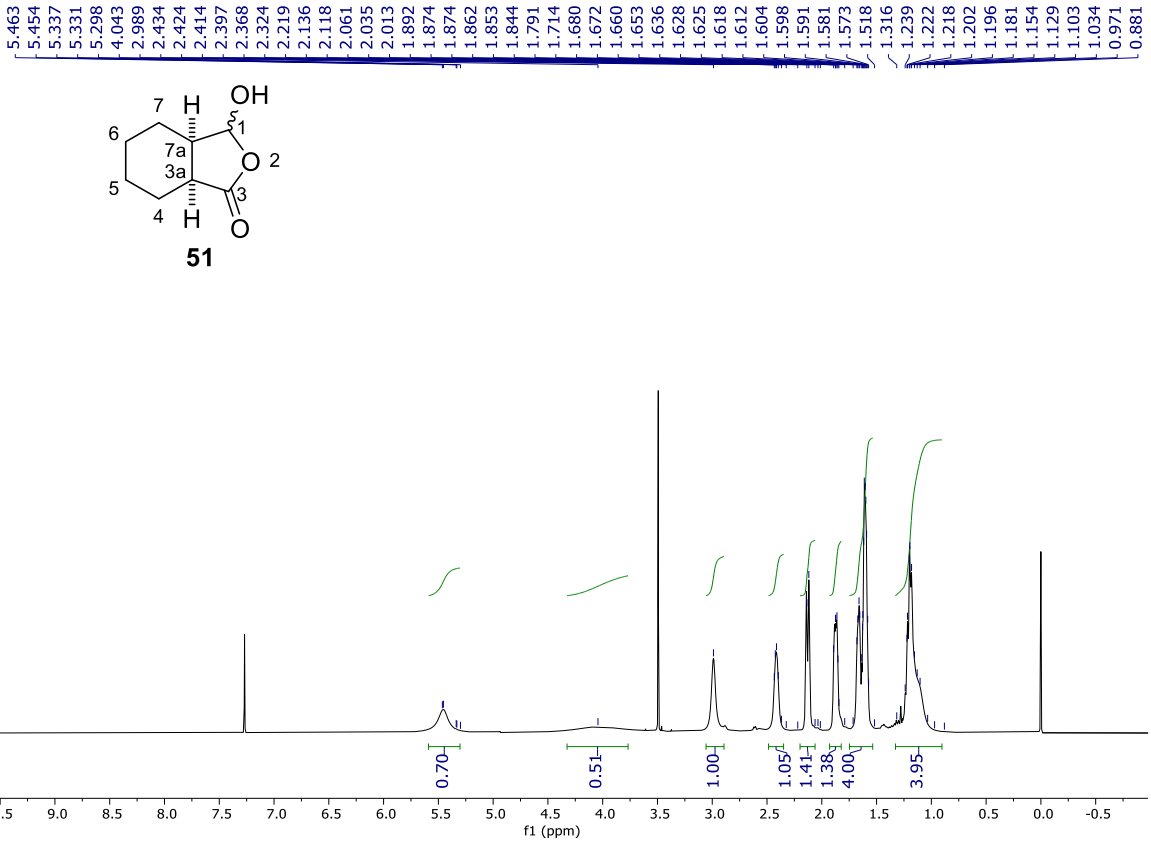


Ácido ((1*R*,3a*R*,7a*R*)-octahidro-1H-isoindol-1-il)fosfónico **14**. En un matraz redondo de 10 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.011 g (0.03 mmol) (1*S*,3a*R*,7a*R*)-**71** en 0.24 mL de una disolución de HBr en AcOH al 33%. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 2 h. Se concentró el disolvente a presión reducida con ayuda de EtOH (4 X 1 mL). A continuación, se adicionaron 0.6 mL de EtOH y 0.6 mL de óxido de propileno, la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 20 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se lavó con CH_2Cl_2, AcOEt y EtOH obteniendo (1*S*,3a*R*,7a*R*)-**14** (0.003 g, 40%) como un sólido blanco. p.f. 265-268 °C, $[\alpha]_D$ = +40.1 (c = 1.00, HCl 10%). RMN ^{1}H (600 MHz, D_2O/NaOD) *δ* 3.04 (dd, *J* = 10.4, 7.1 Hz, 1H, H-1), 2.92 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, H-3), 2.10−2.06 (m, 1H, H-3), 1.89−1.83 (m, 1H, H-7a), 1.81−1.69 (m, 3H, ciclohexano-CH_2), 1.64−1.60 (m, 1H, H-3a), 1.48−1.36 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 1.20−1.06 (m, 2H, ciclohexano-CH_2), 0.89−0.82 (m, 1H, ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{13}C{^{1}H} (151 MHz, D_2O/NaOD) *δ* 58.7 (d, *J* = 136.0 Hz, C-1), 50.1 (C-3), 46.8 (d, *J* = 3.1 Hz, C-7a), 42.3 (C-3a), 29.4 (ciclohexano-CH_2), 27.5 (d, *J* = 3.6 H ciclohexano-CH_2), 26.3 (ciclohexano-CH_2),

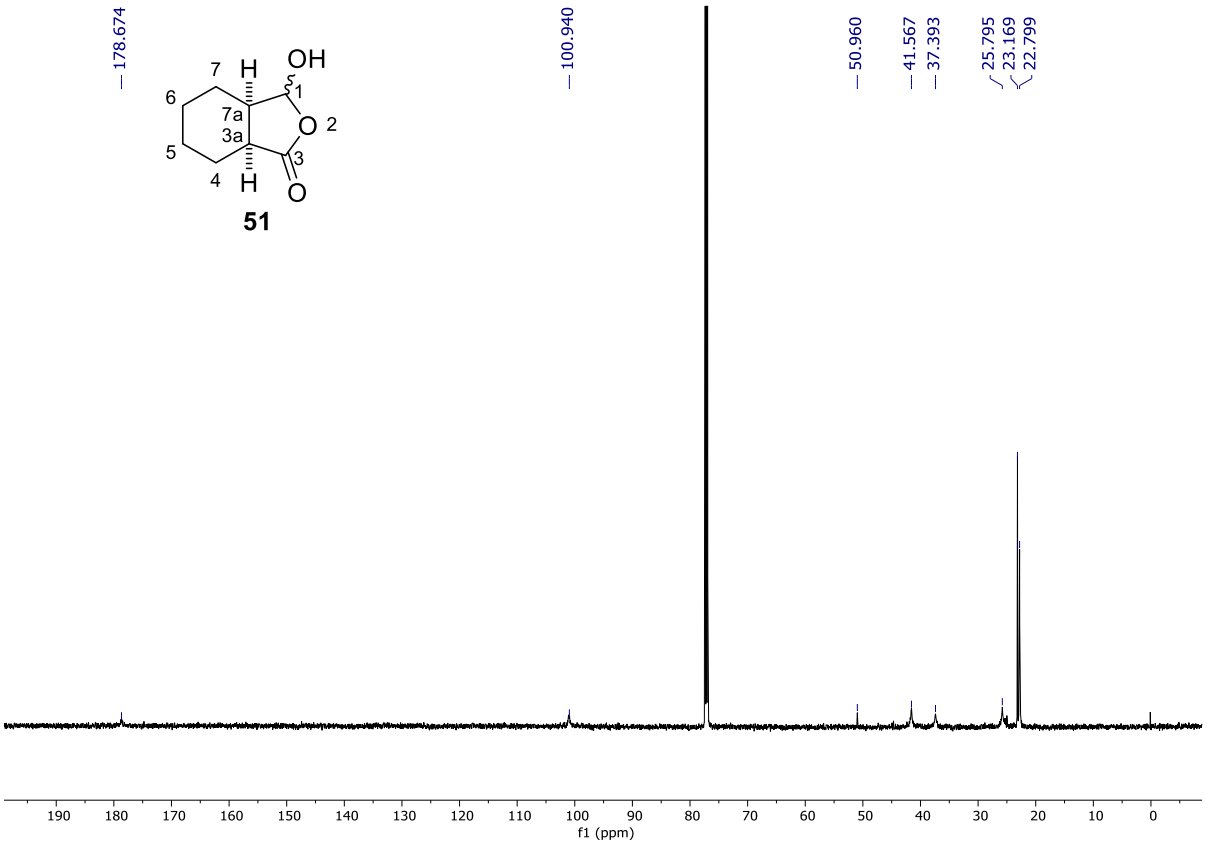
25.2 (ciclohexano-CH_2) ppm. RMN ^{31}P (202 MHz, D_2O/NaOD) δ 18.0 ppm. HRMS (FAB^+) calculado para $C_8H_{17}NO_3P$ $[M + H]^+$ *m*/*z* 206.0946, encontrado *m*/*z* 206.0950.

Apéndice experimental

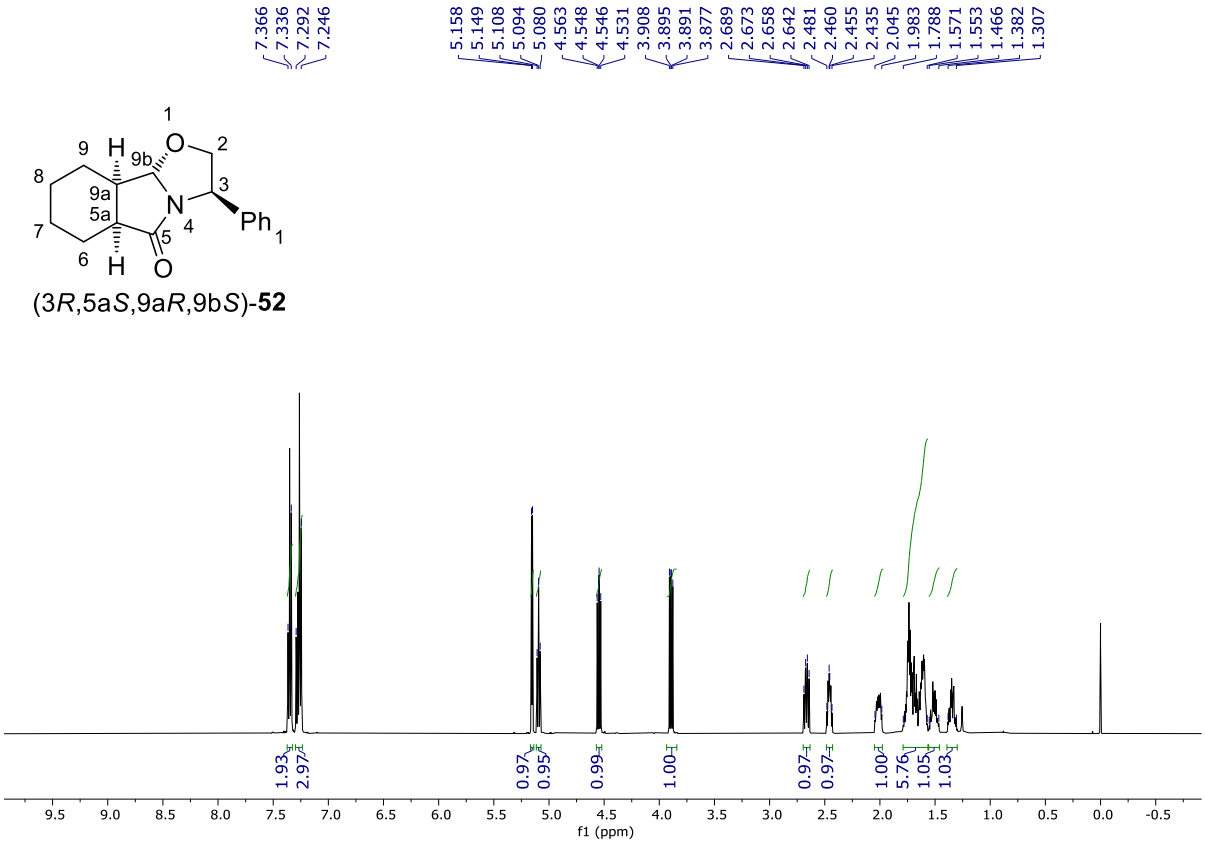
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$)



$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$)

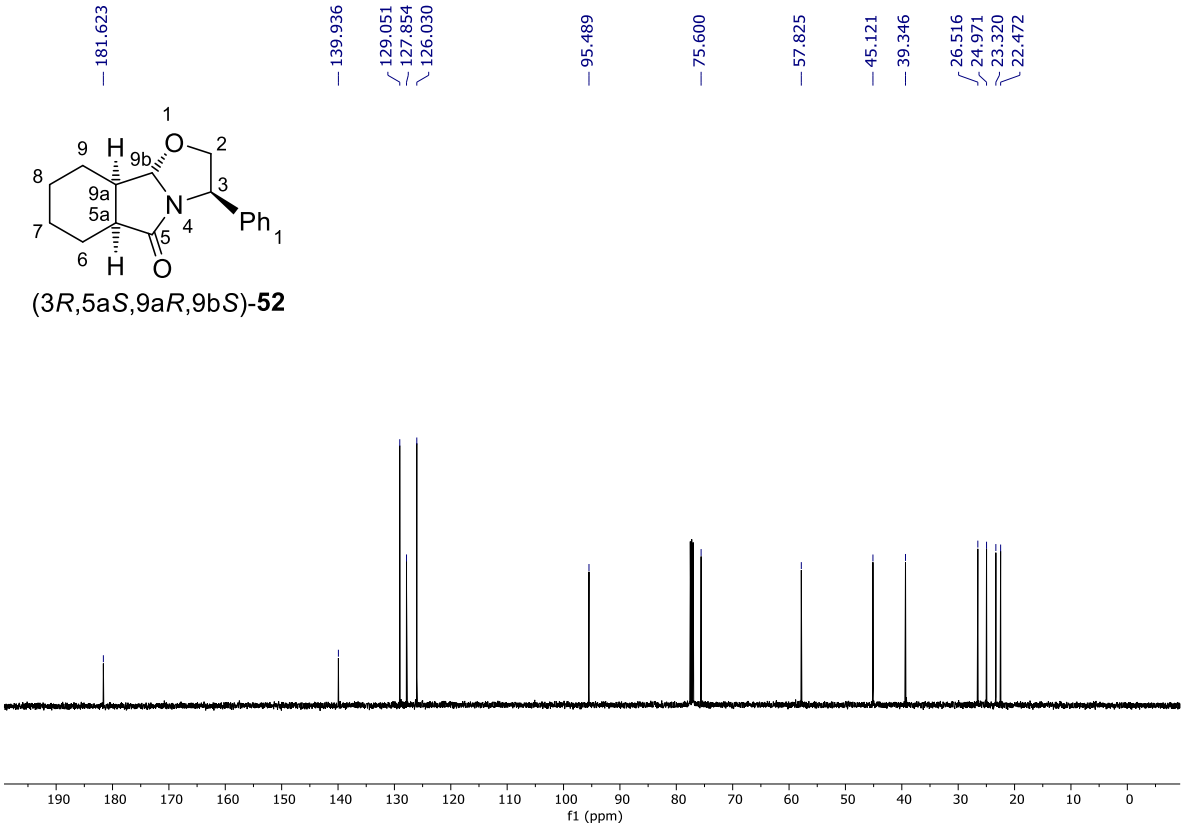


RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



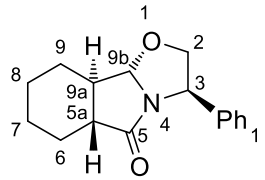
(3*R*,5a*S*,9a*R*,9b*S*)-**52**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)

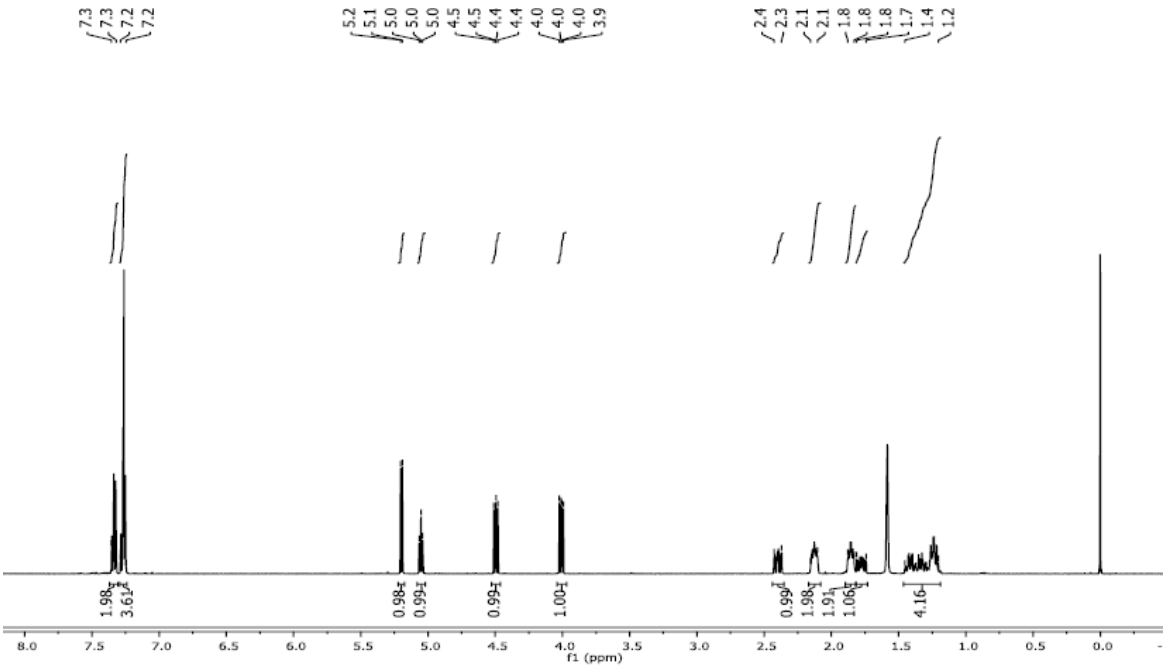


(3*R*,5a*S*,9a*R*,9b*S*)-**52**

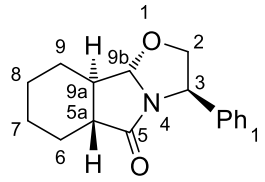
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



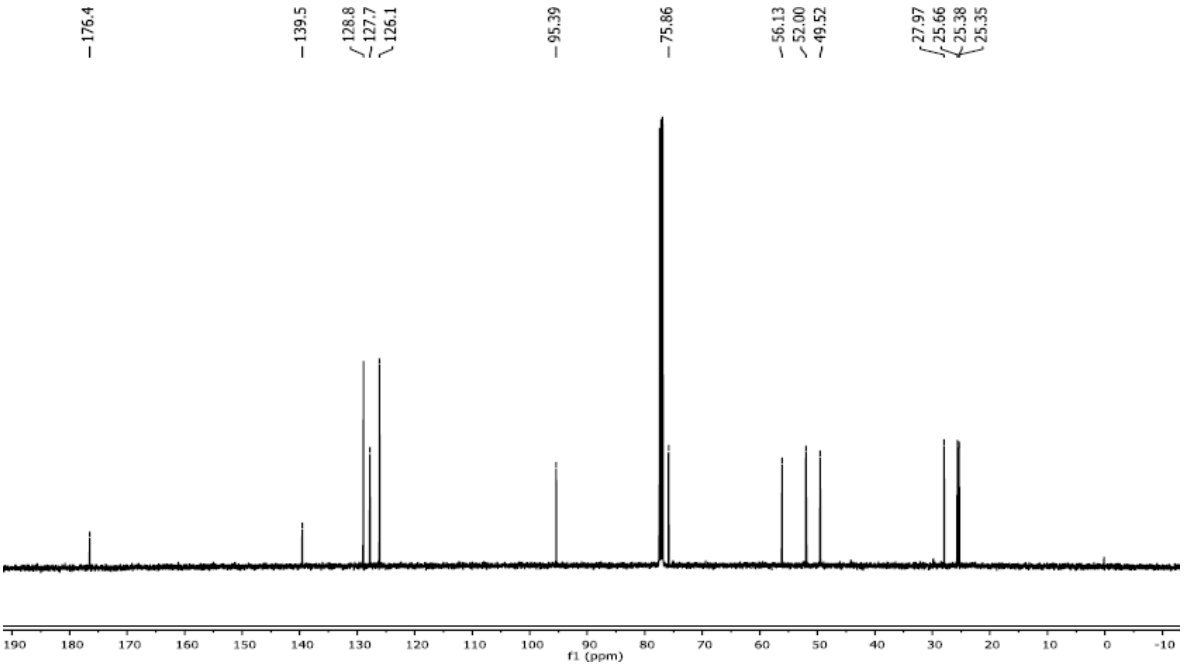
(3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61**



RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)

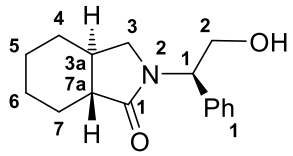


(3*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-**61**

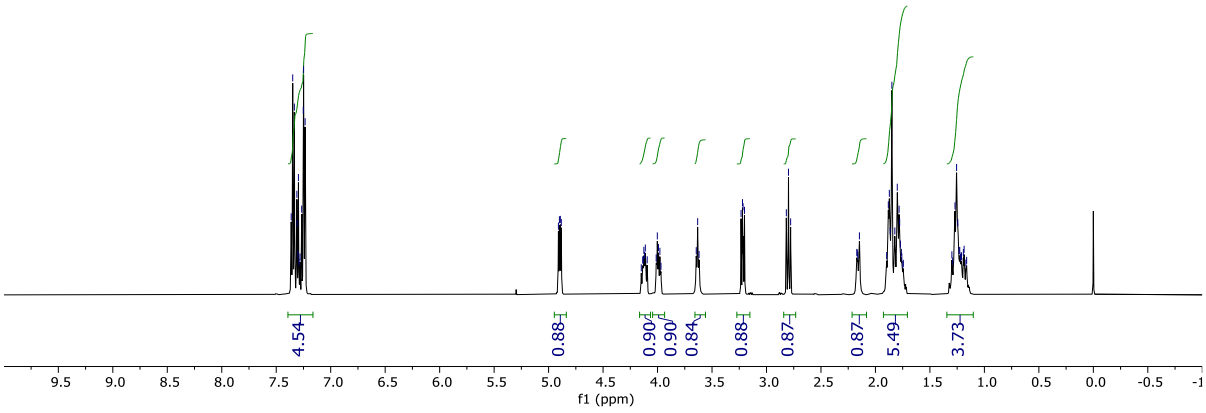


RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)

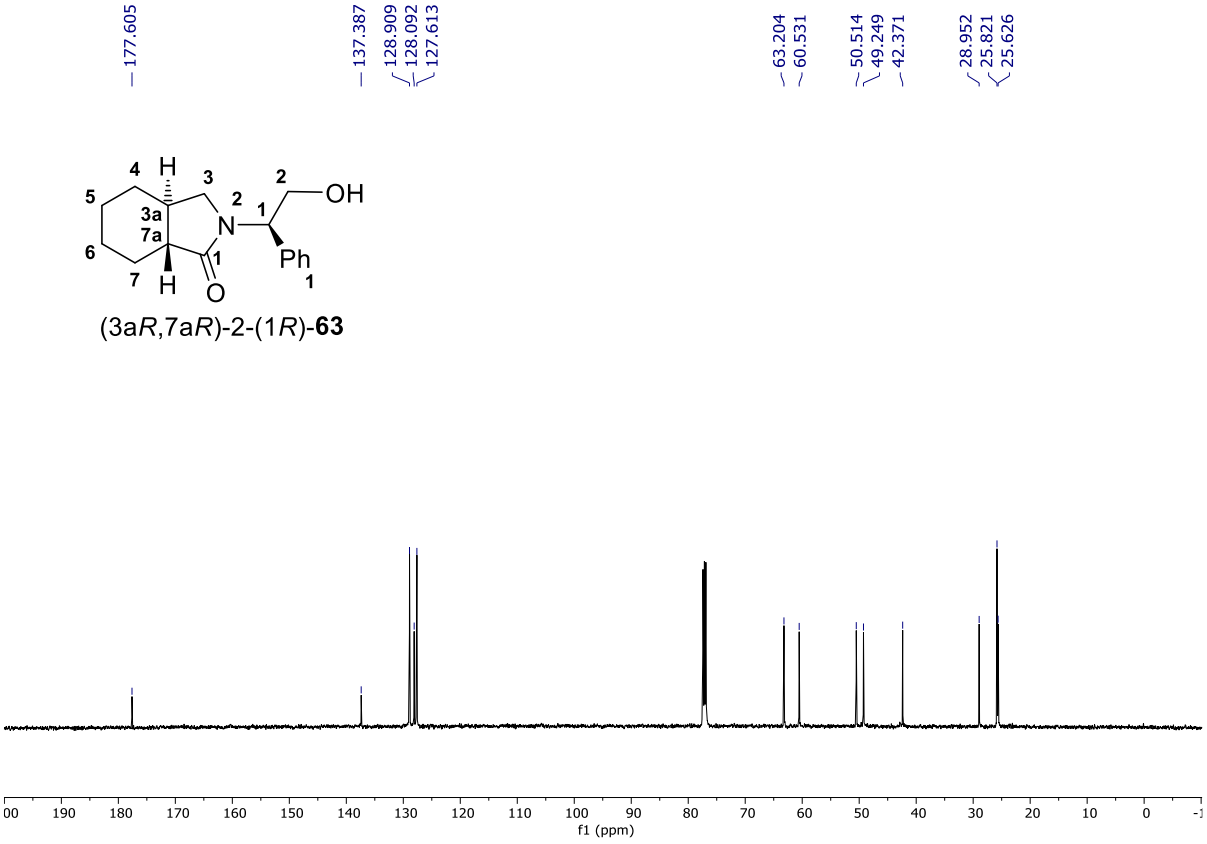




(3a*R*,7a*R*)-2-(1*R*)-**63**

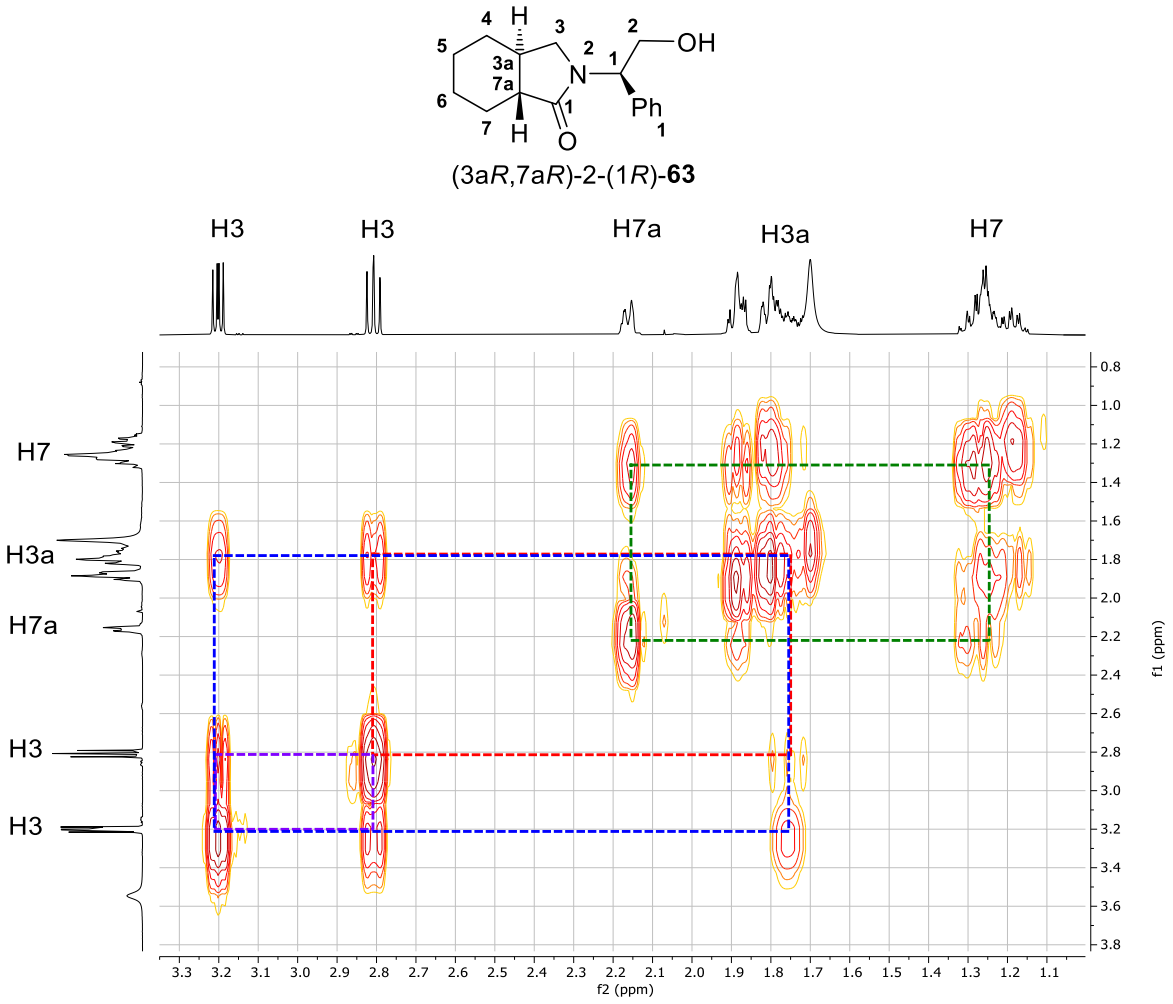


RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (125 MHz, $CDCl_3$)}



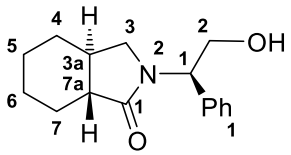
(3a*R*,7a*R*)-2-(1*R*)-**63**

Espectro 2D COSY (600 MHz, $CDCl_3$)

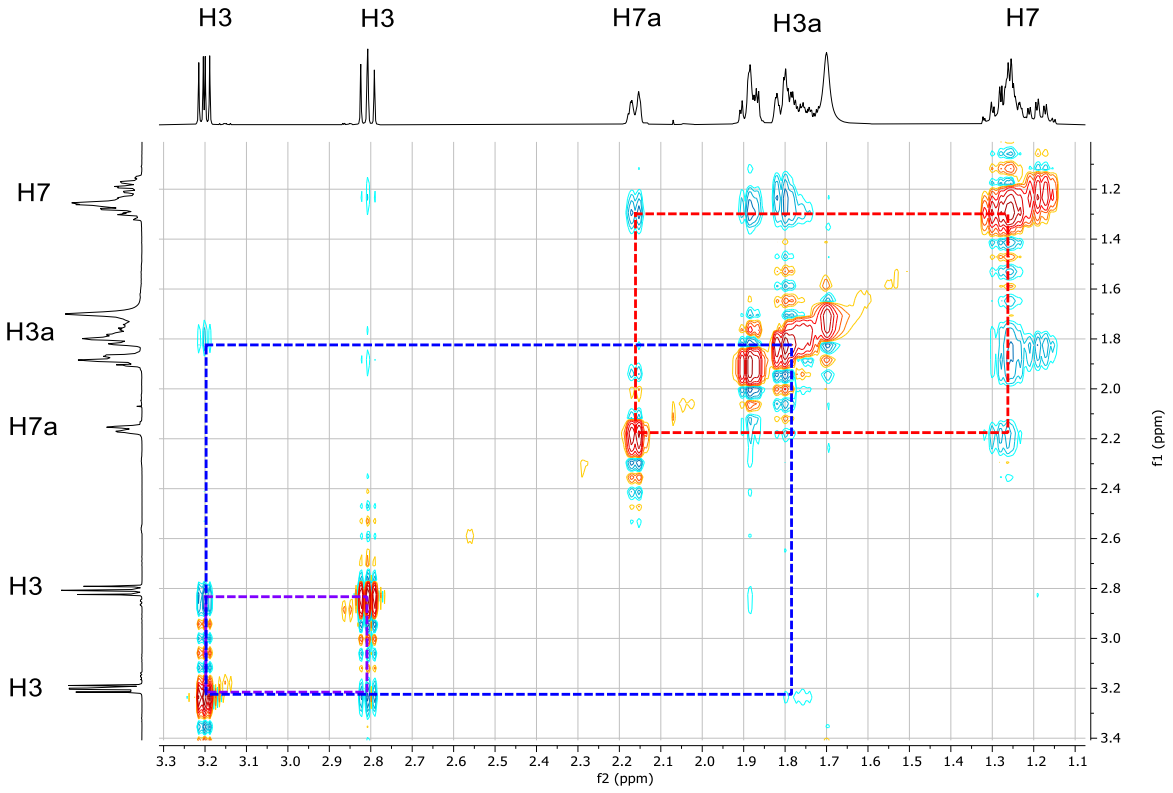


(3a*R*,7a*R*)-2-(1*R*)-**63**

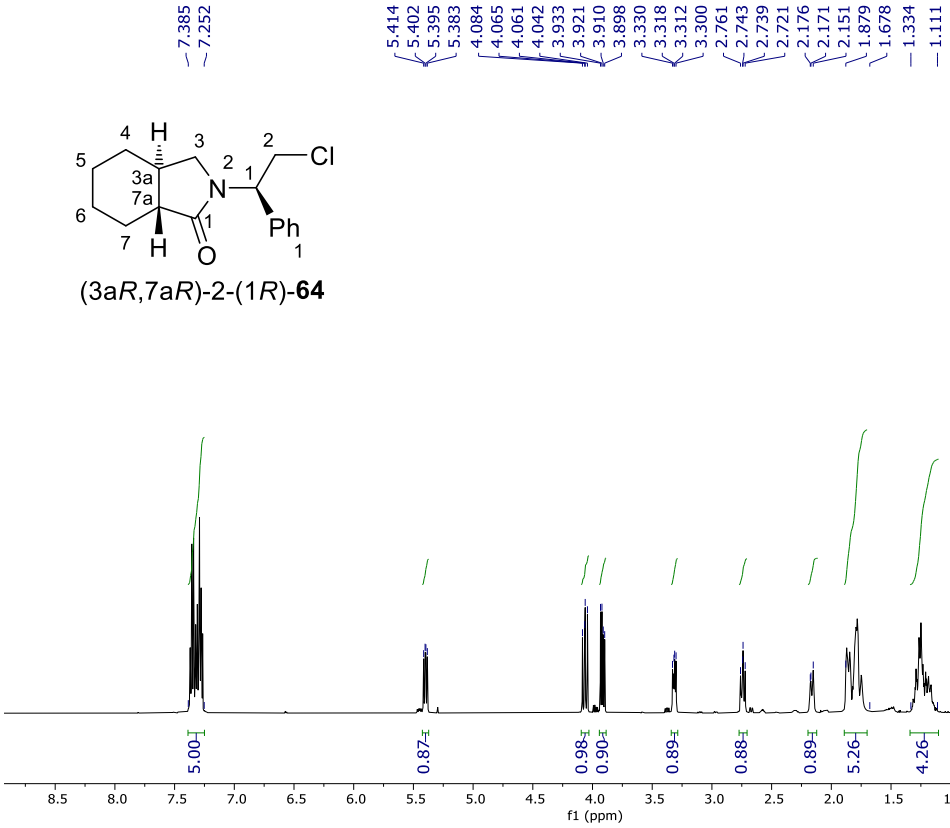
Espectro 2D NOESY (600 MHz, $CDCl_3$)



(3a*R*,7a*R*)-2-(1*R*)-**63**

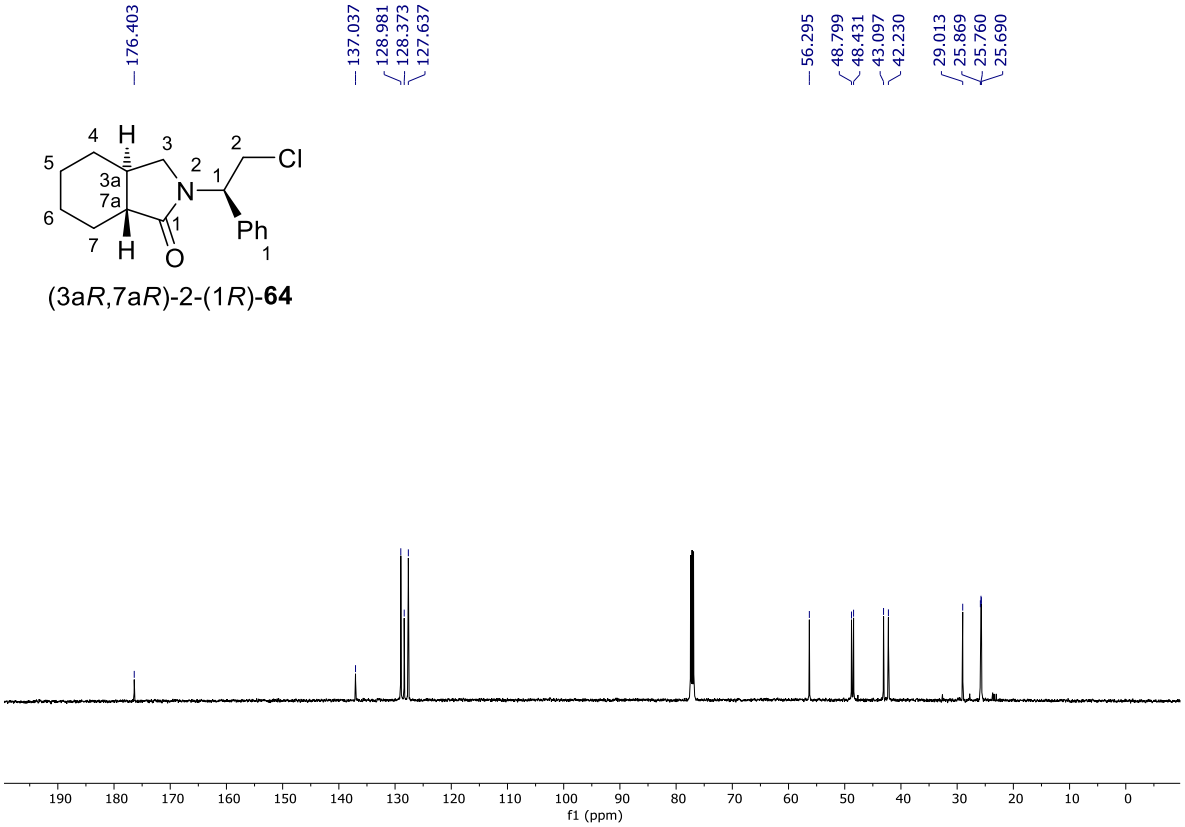


RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



(3a*R*,7a*R*)-2-(1*R*)-**64**

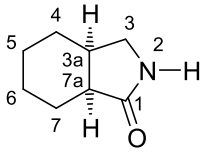
RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (125 MHz, $CDCl_3$)}



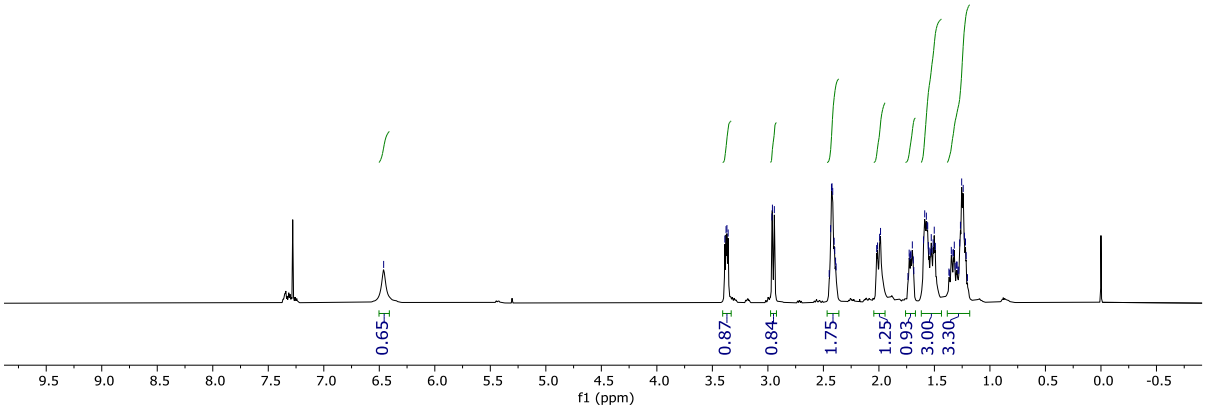
(3a*R*,7a*R*)-2-(1*R*)-**64**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)

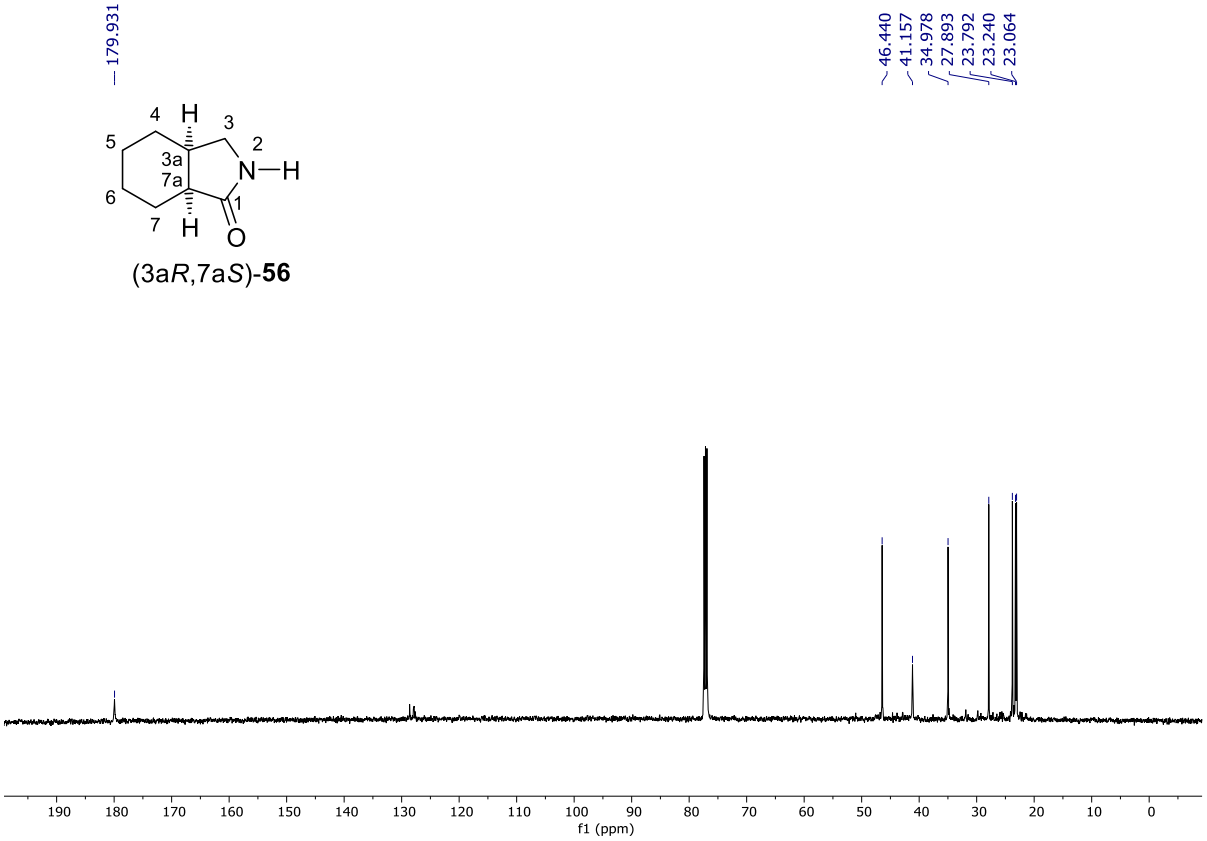




(3a*R*,7a*S*)-**56**

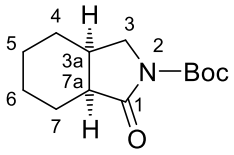


RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



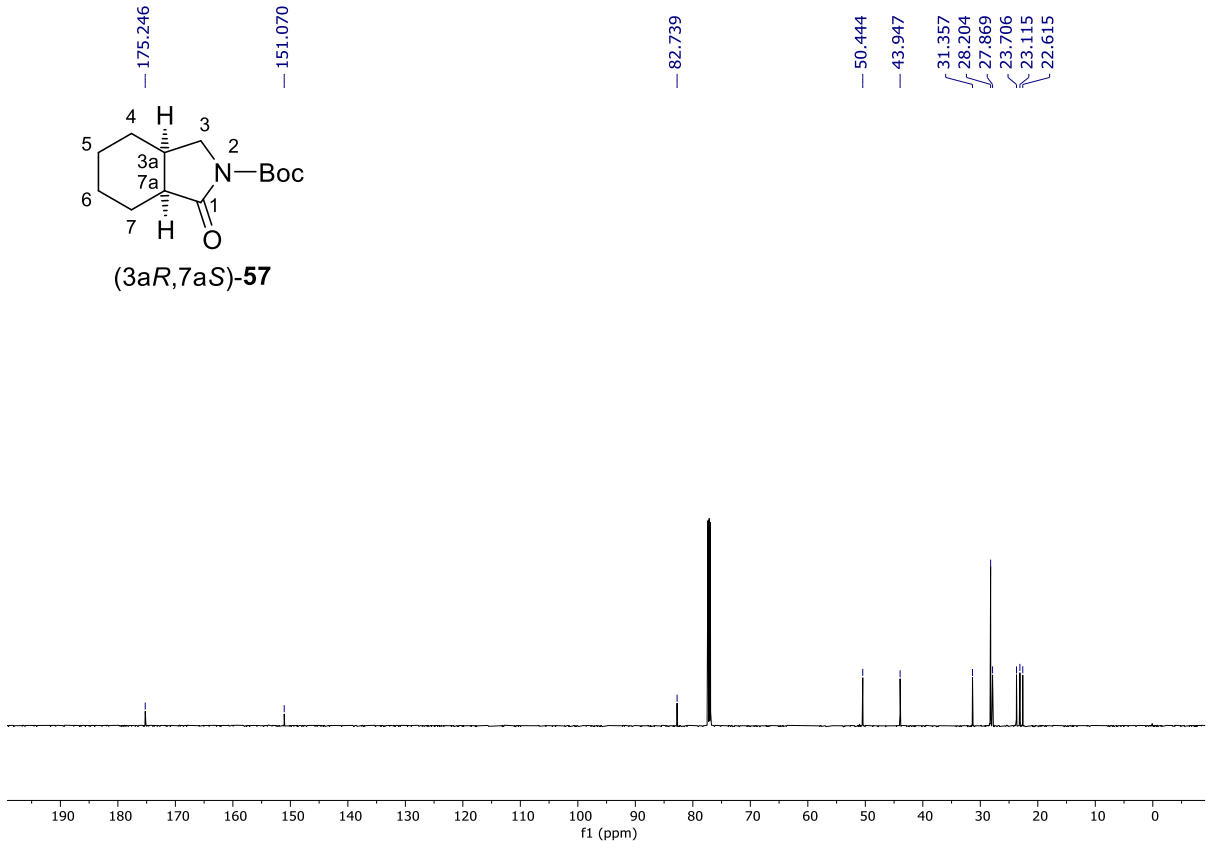
(3a*R*,7a*S*)-**56**

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$)



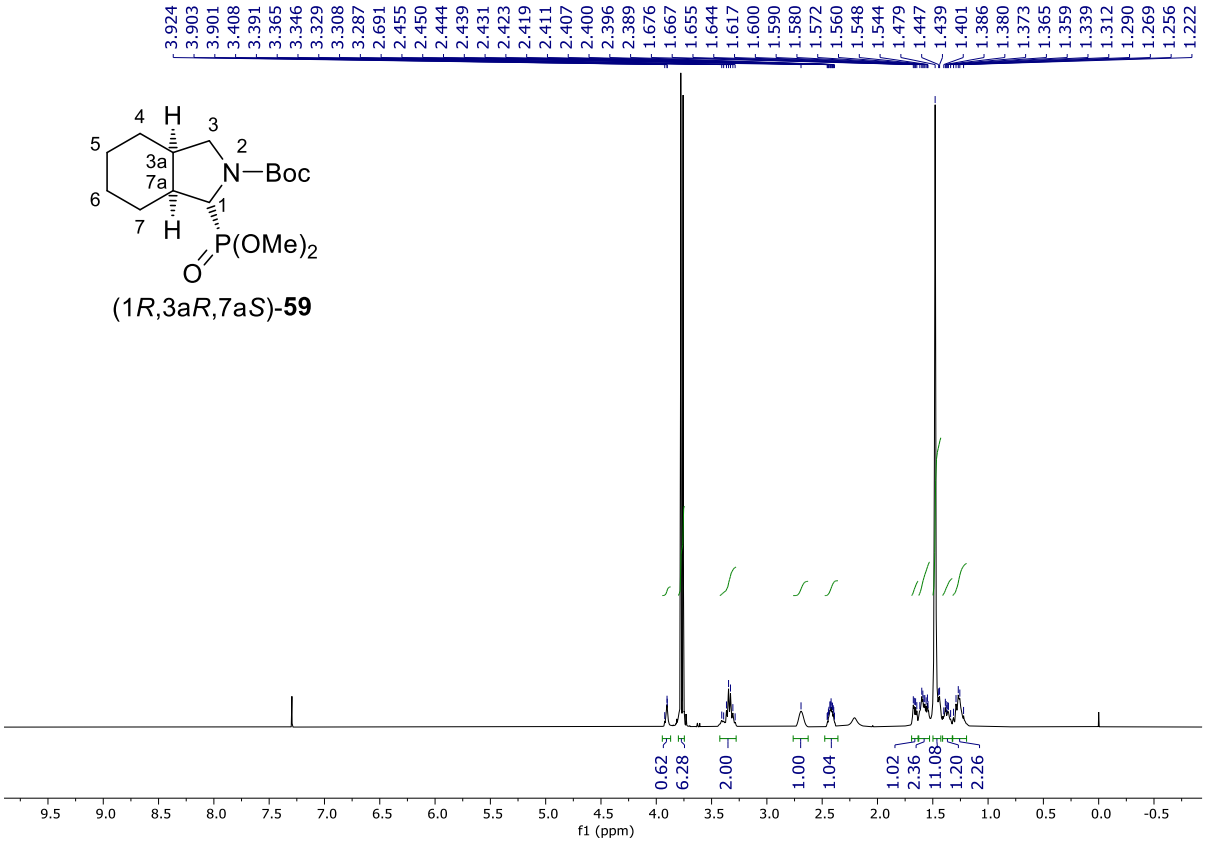
(3a*R*,7a*S*)-**57**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (151 MHz, $CDCl_3$)

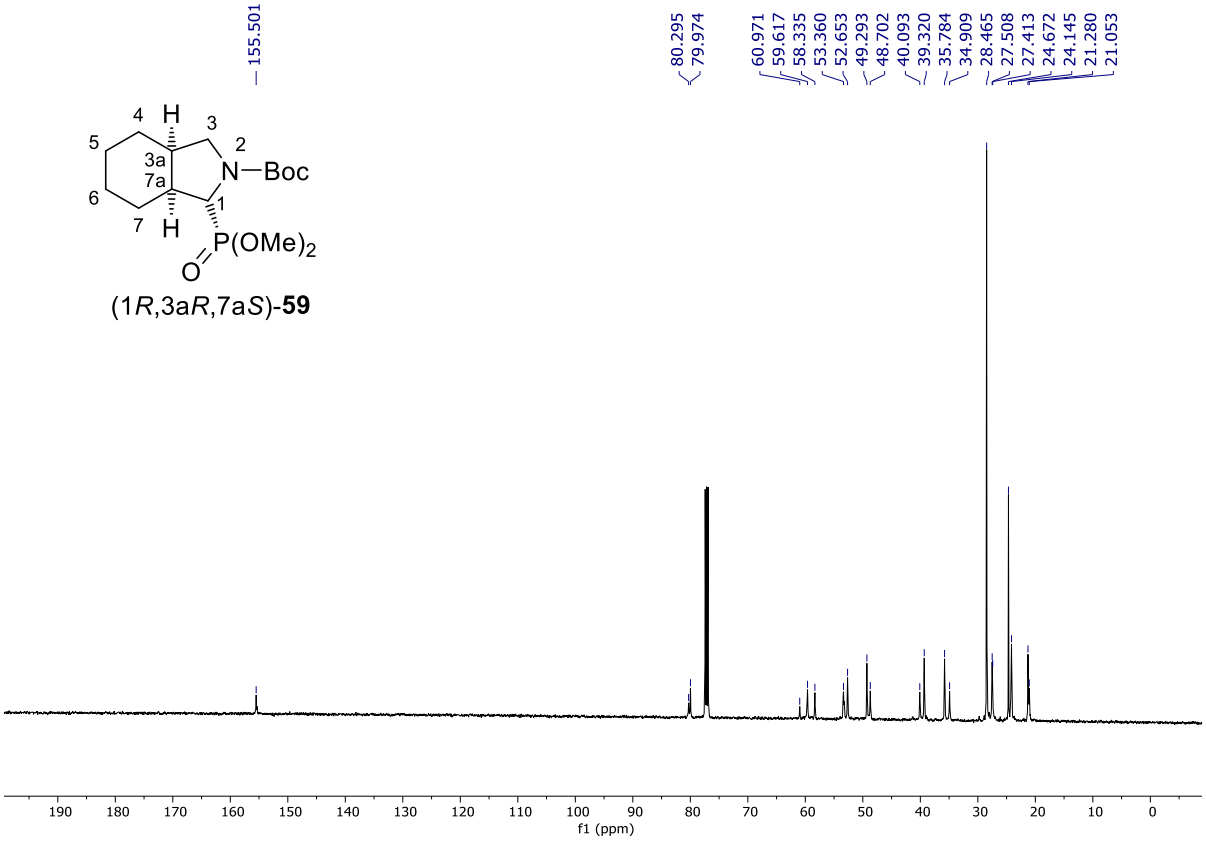


(3a*R*,7a*S*)-**57**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)

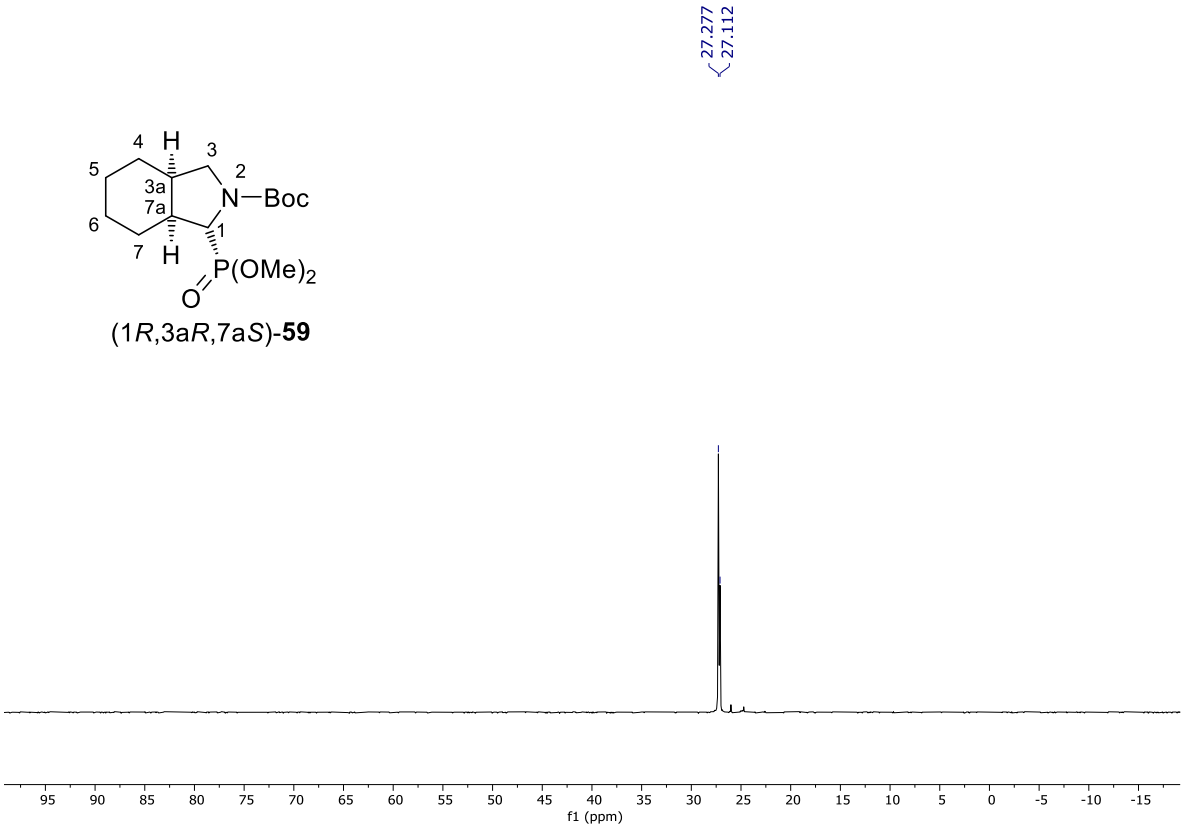


RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



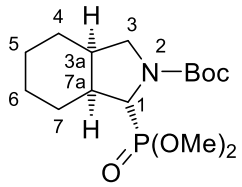
(1*R*,3a*R*,7a*S*)-**59**

RMN ^{31}P (202 MHz, $CDCl_3$)

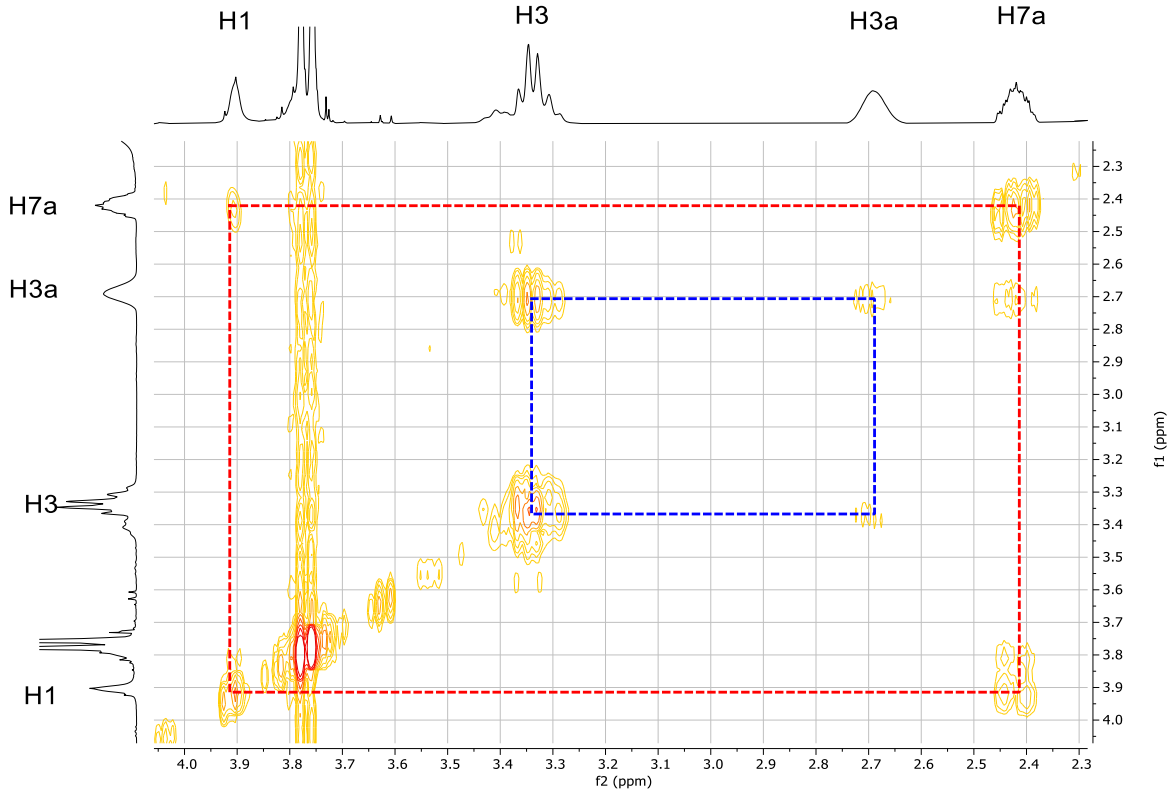


(1*R*,3a*R*,7a*S*)-**59**

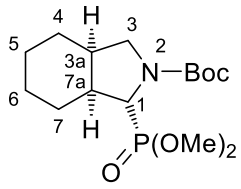
Espectro 2D COSY (500 MHz, $CDCl_3$)



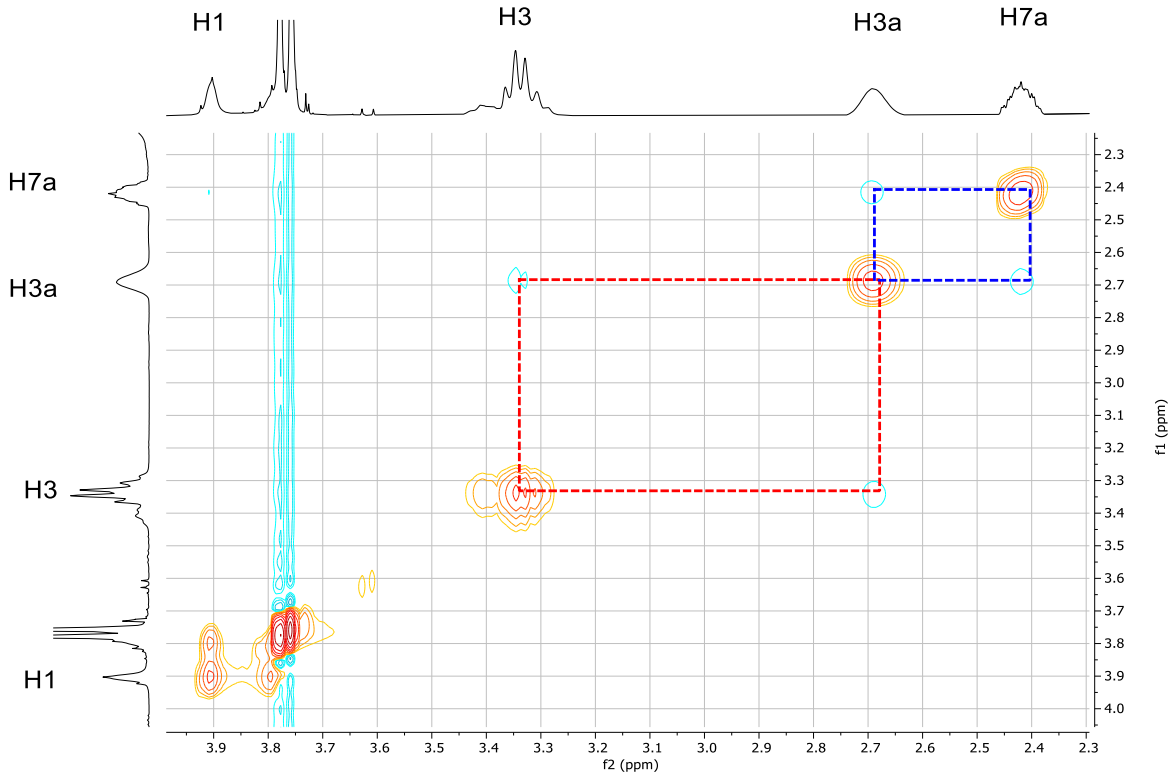
(1*R*,3a*R*,7a*S*)-**59**



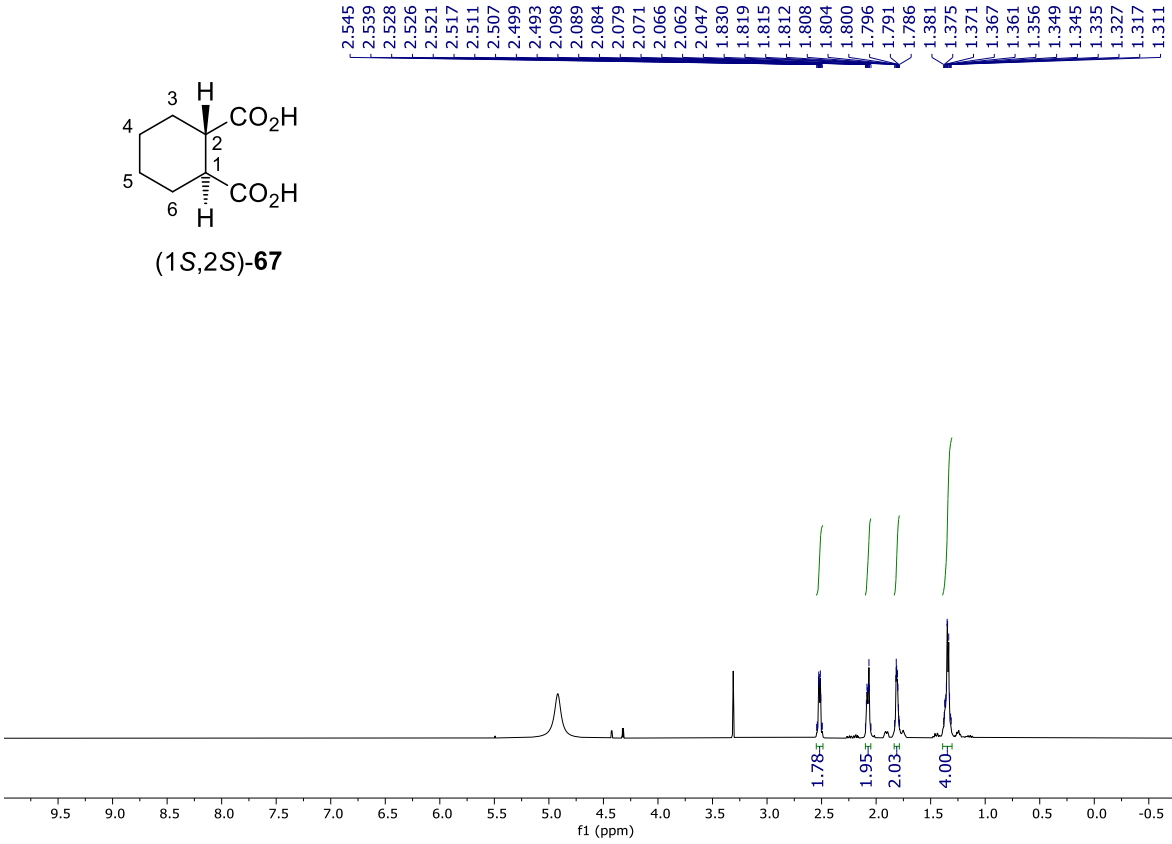
Espectro 2D NOESY (500 MHz, $CDCl_3$)



(1*R*,3a*R*,7a*S*)-**59**

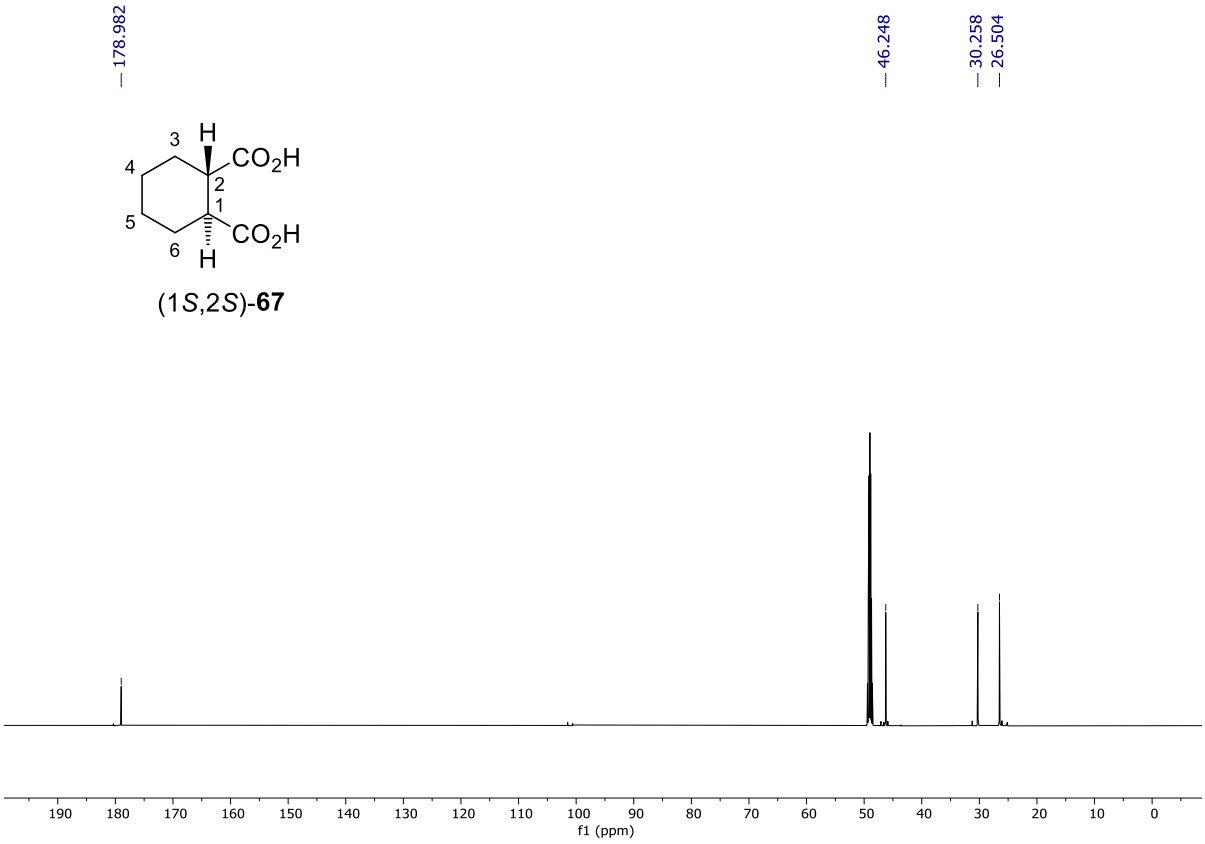


RMN ^{1}H (600 MHz, CD_3OD)



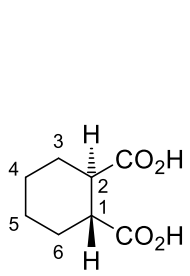
(1*S*,2*S*)-**67**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (151 MHz, CD_3OD)



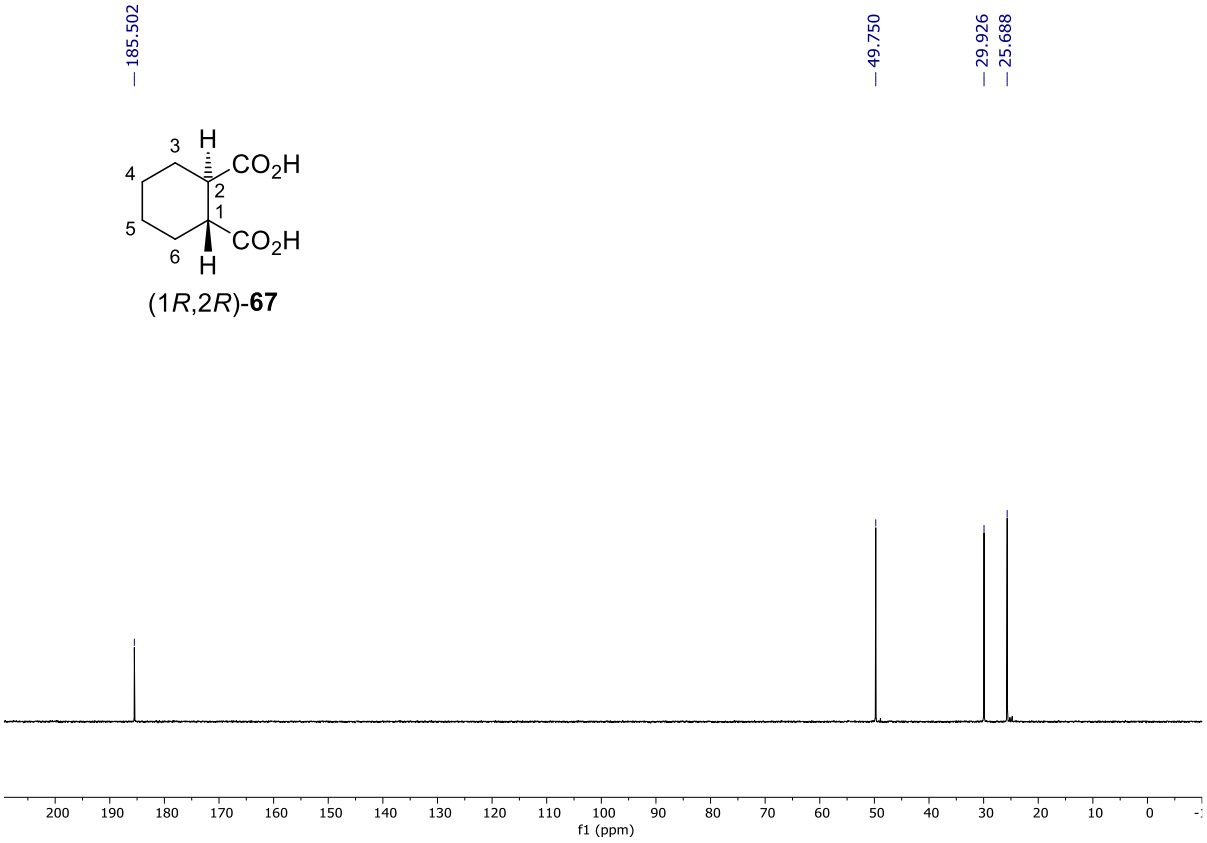
(1*S*,2*S*)-**67**

RMN ^{1}H (600 MHz, D_2O/NaOD)



(1*R*,2*R*)-**67**

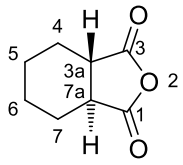
RMN ^{13}C {^{1}H} (151 MHz, D_2O/NaOD)



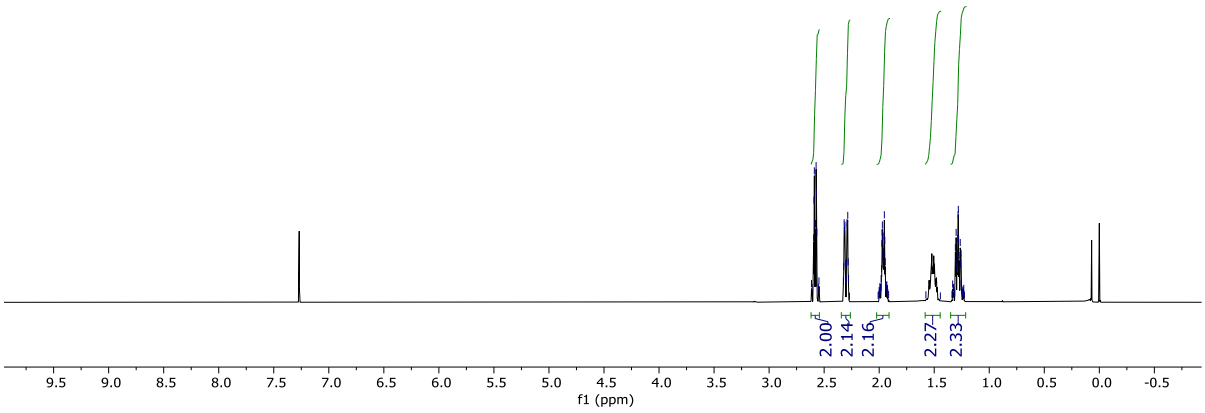
(1*R*,2*R*)-**67**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)

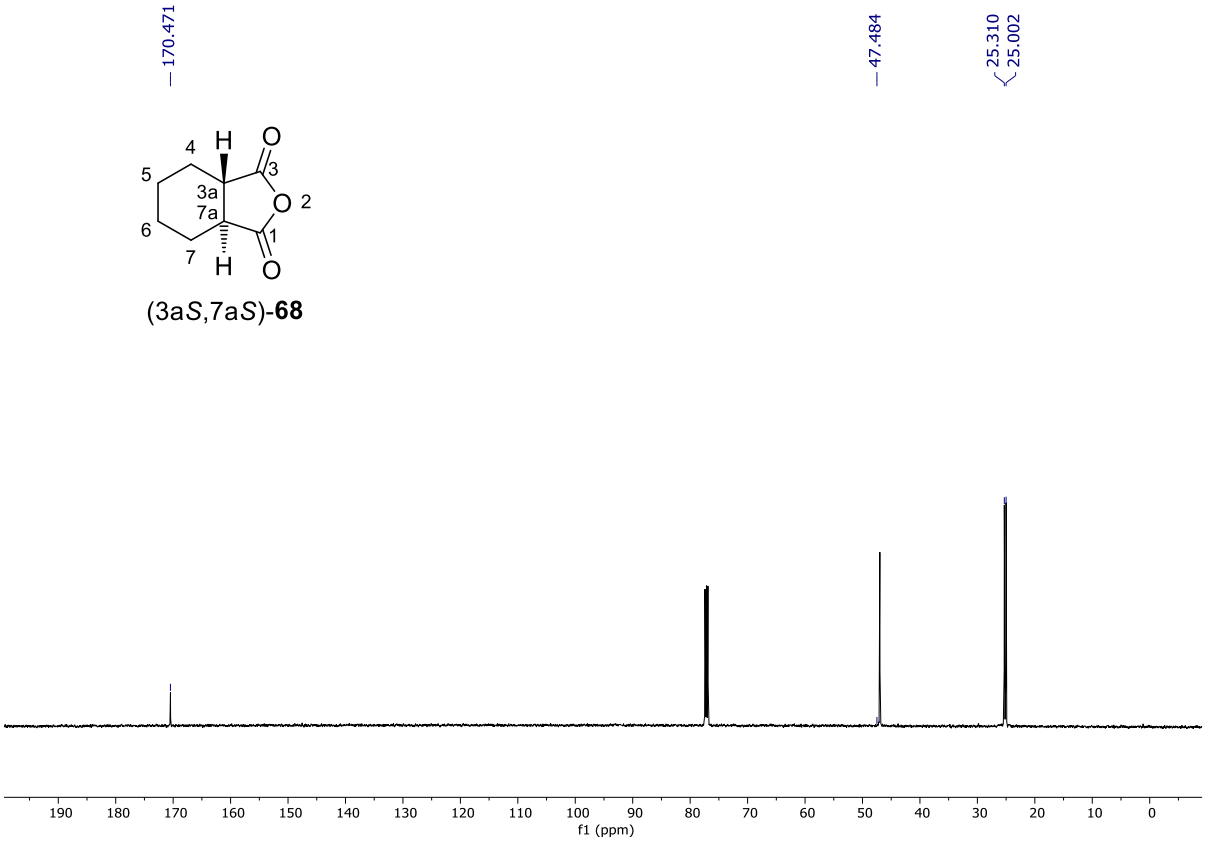




(3a*S*,7a*S*)-**68**



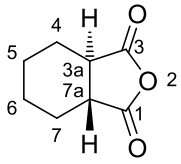
RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



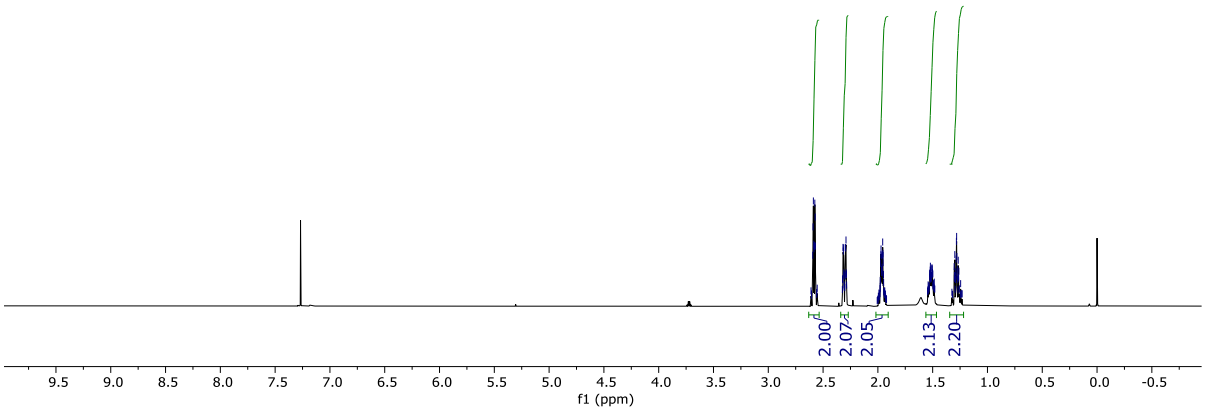
(3a*S*,7a*S*)-**68**

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$)

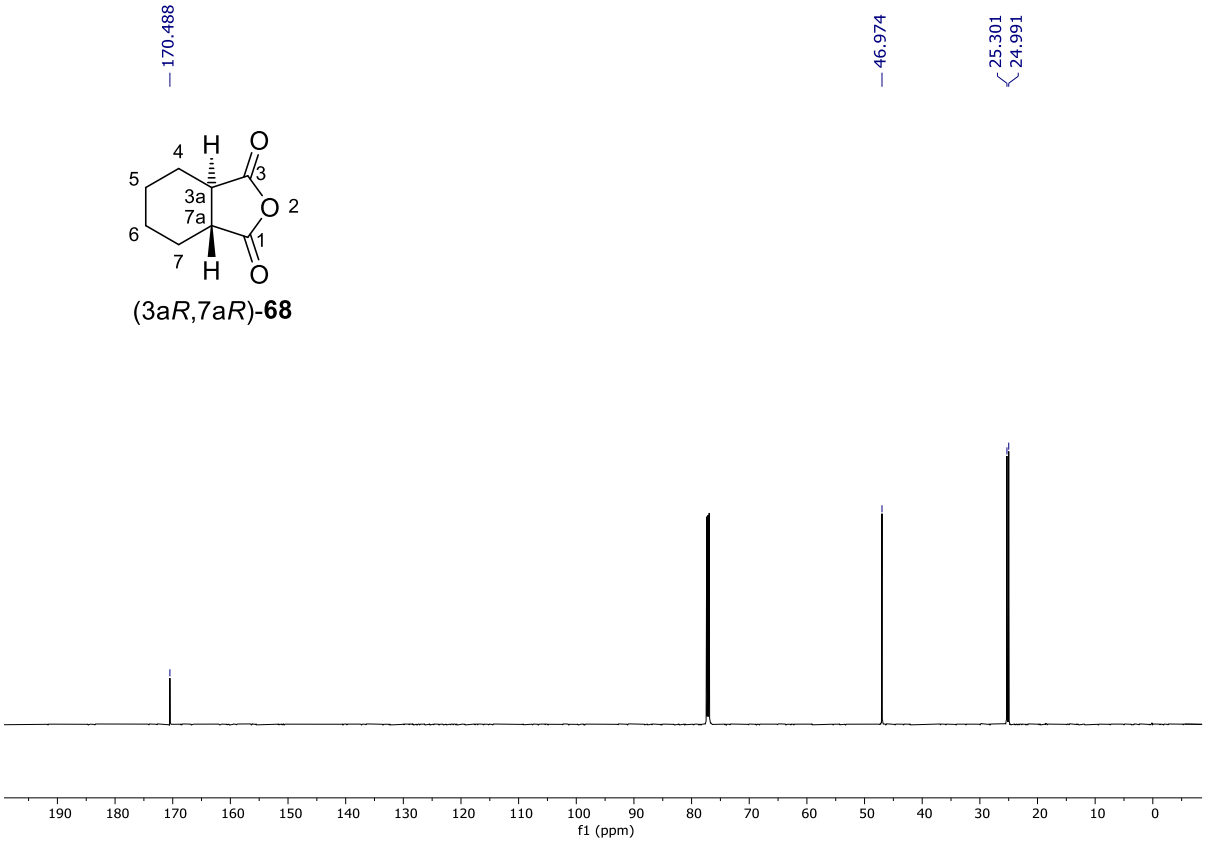




(3a*R*,7a*R*)-**68**

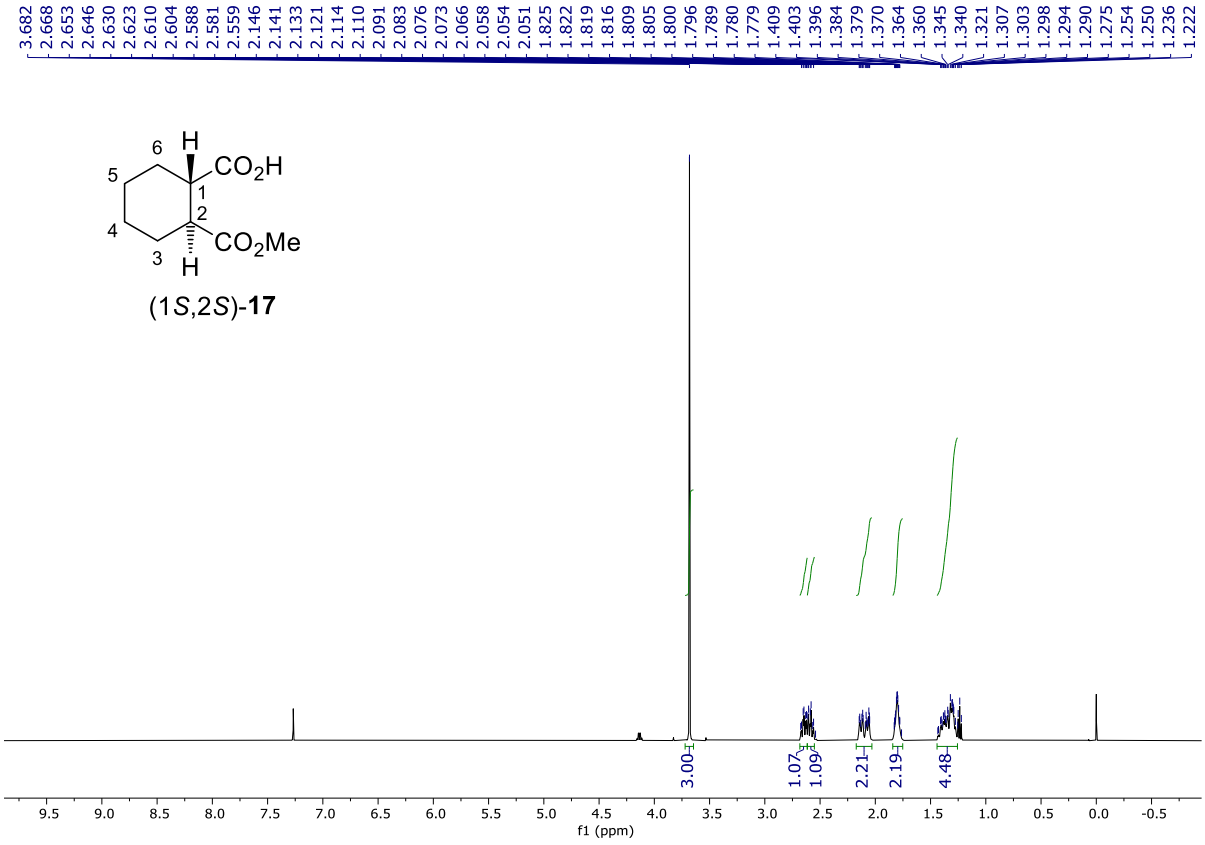


RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (151 MHz, $CDCl_3$)



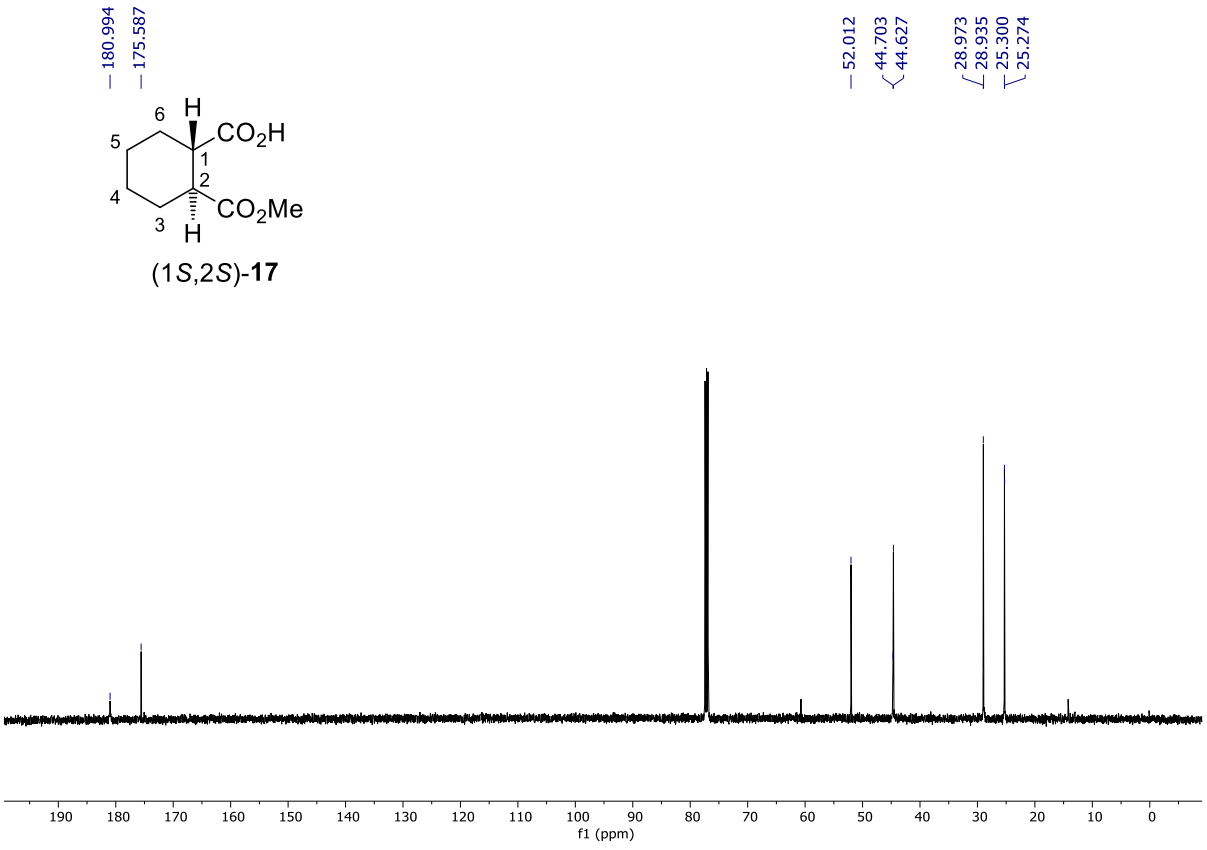
(3a*R*,7a*R*)-**68**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



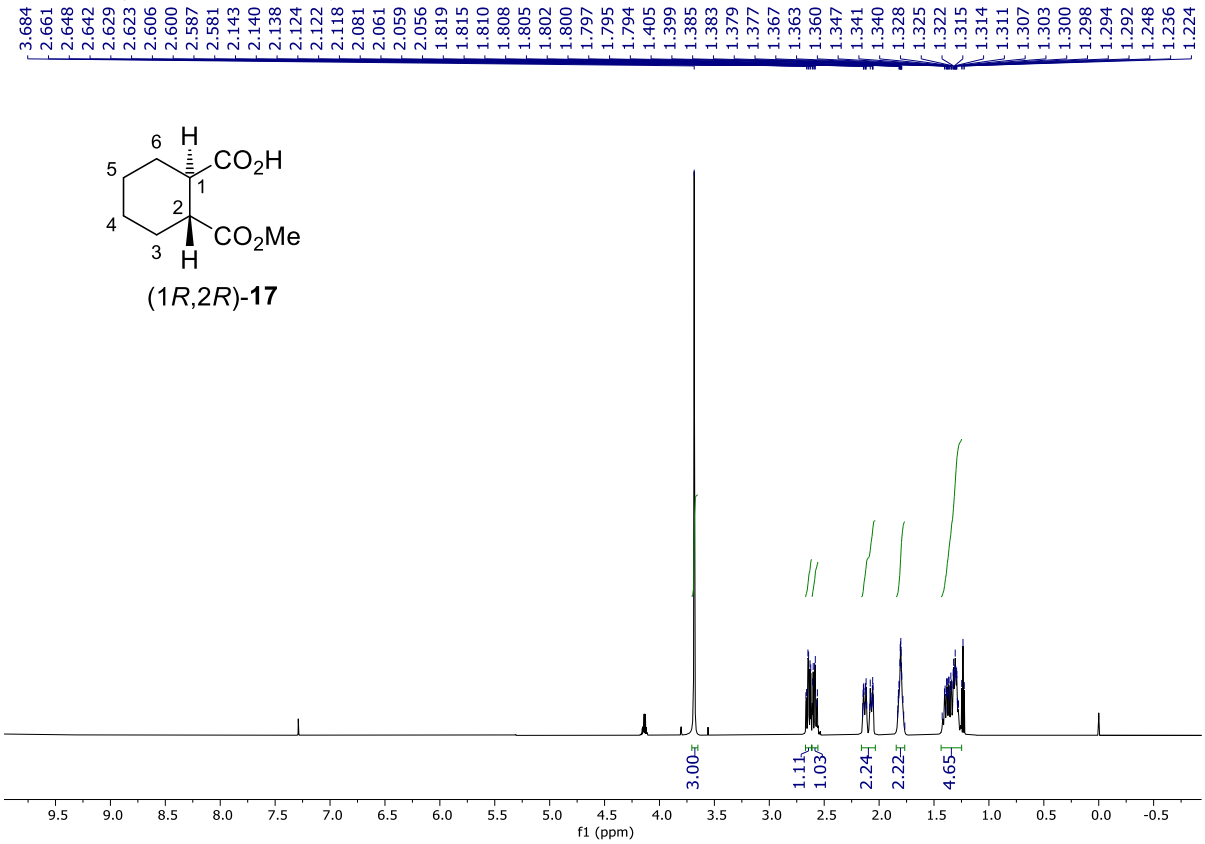
(1*S*,2*S*)-**17**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)

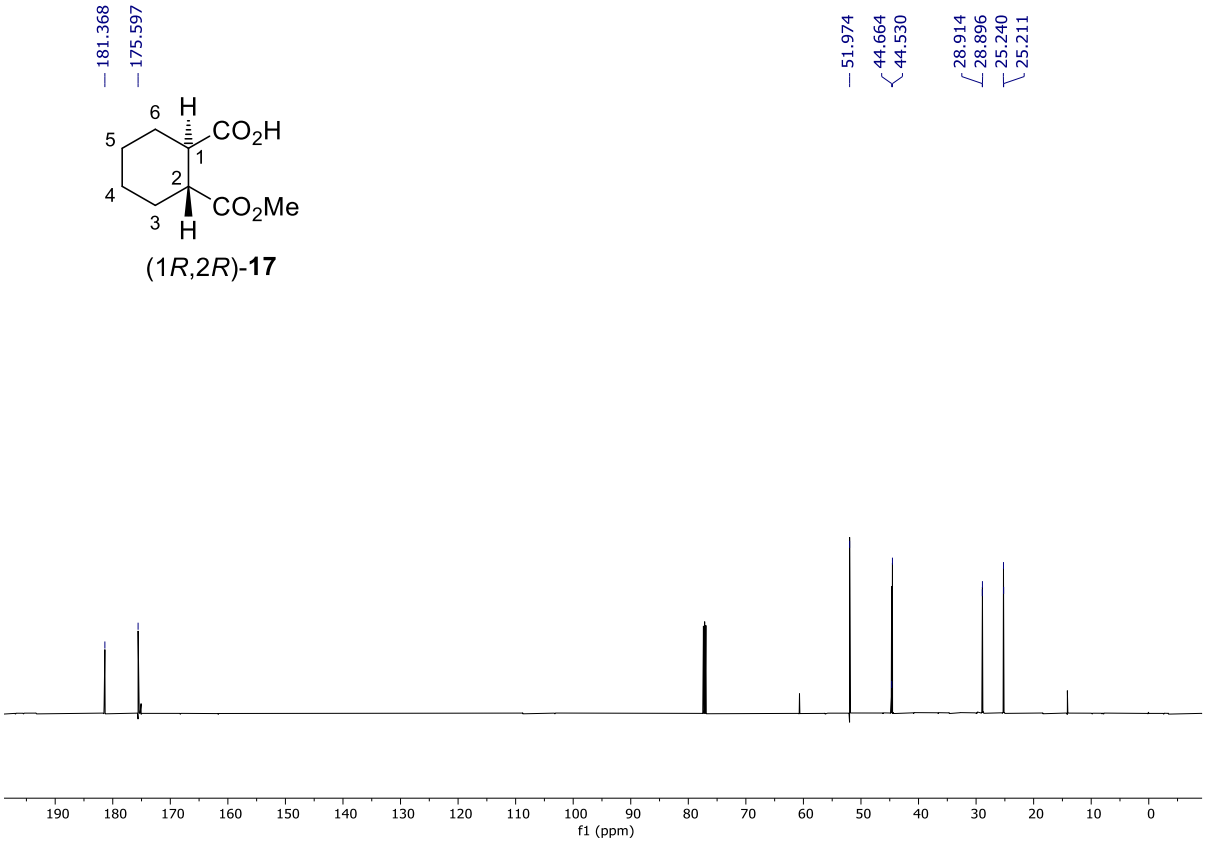


(1*S*,2*S*)-**17**

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$)

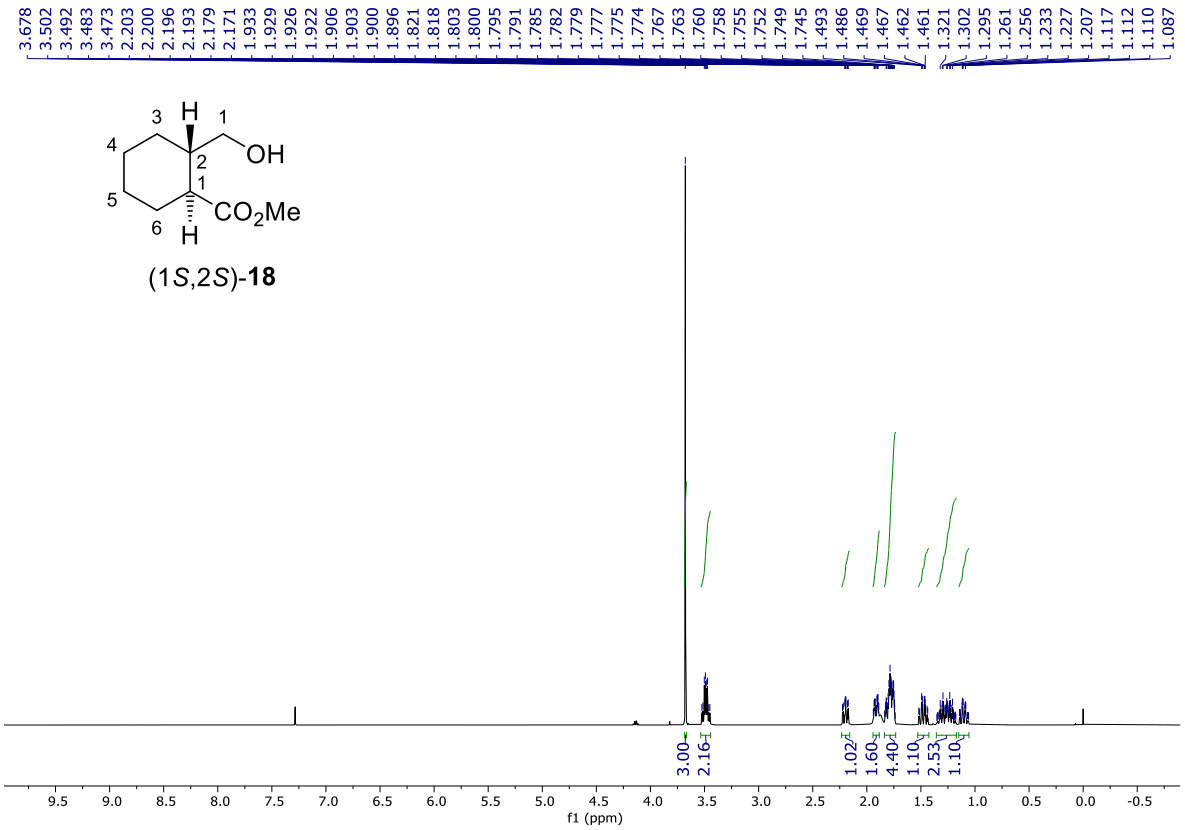


RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (151 MHz, $CDCl_3$)



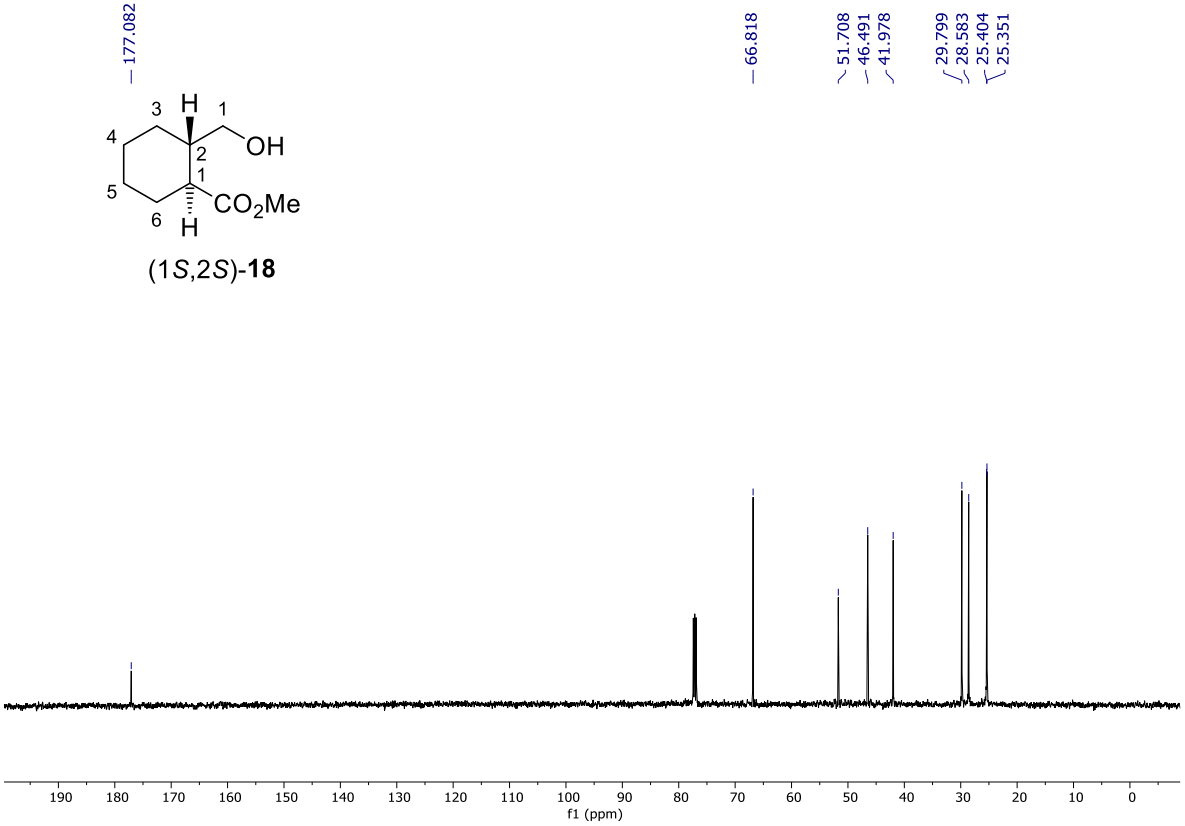
(1*R*,2*R*)-**17**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



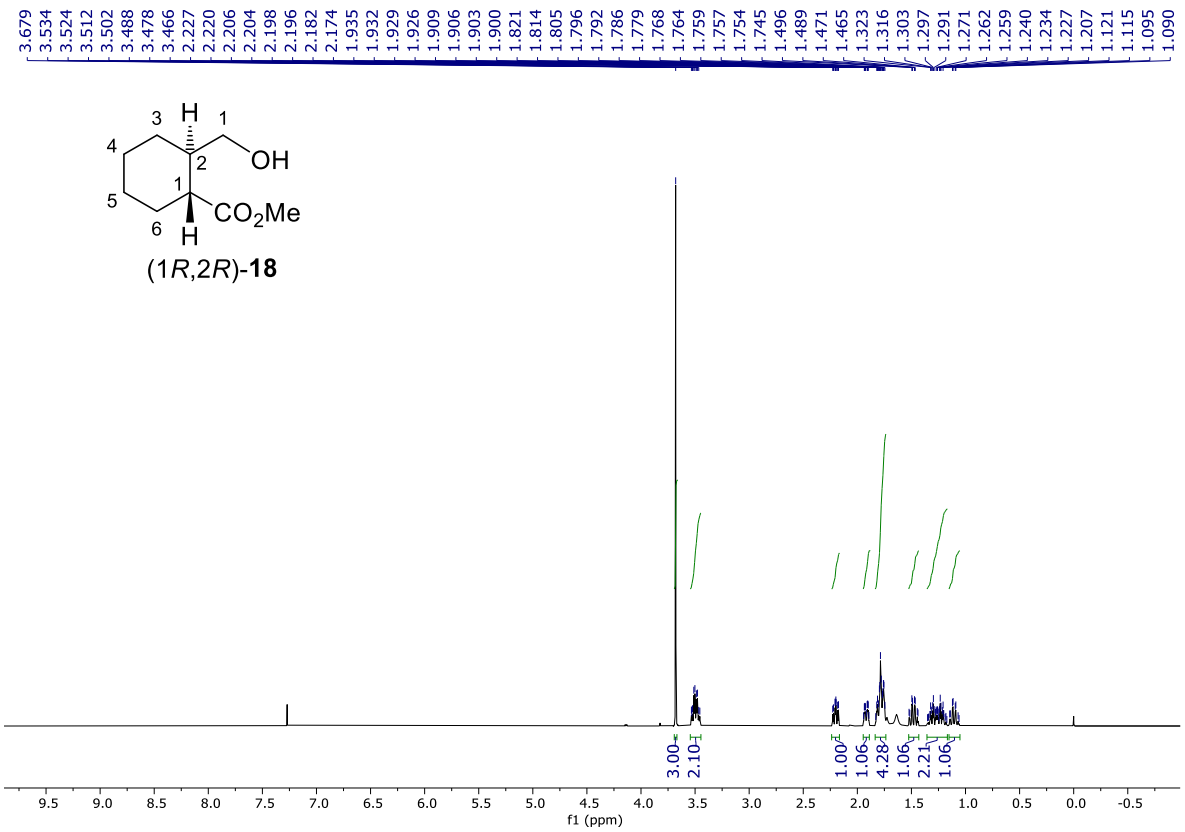
(1*S*,2*S*)-**18**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)

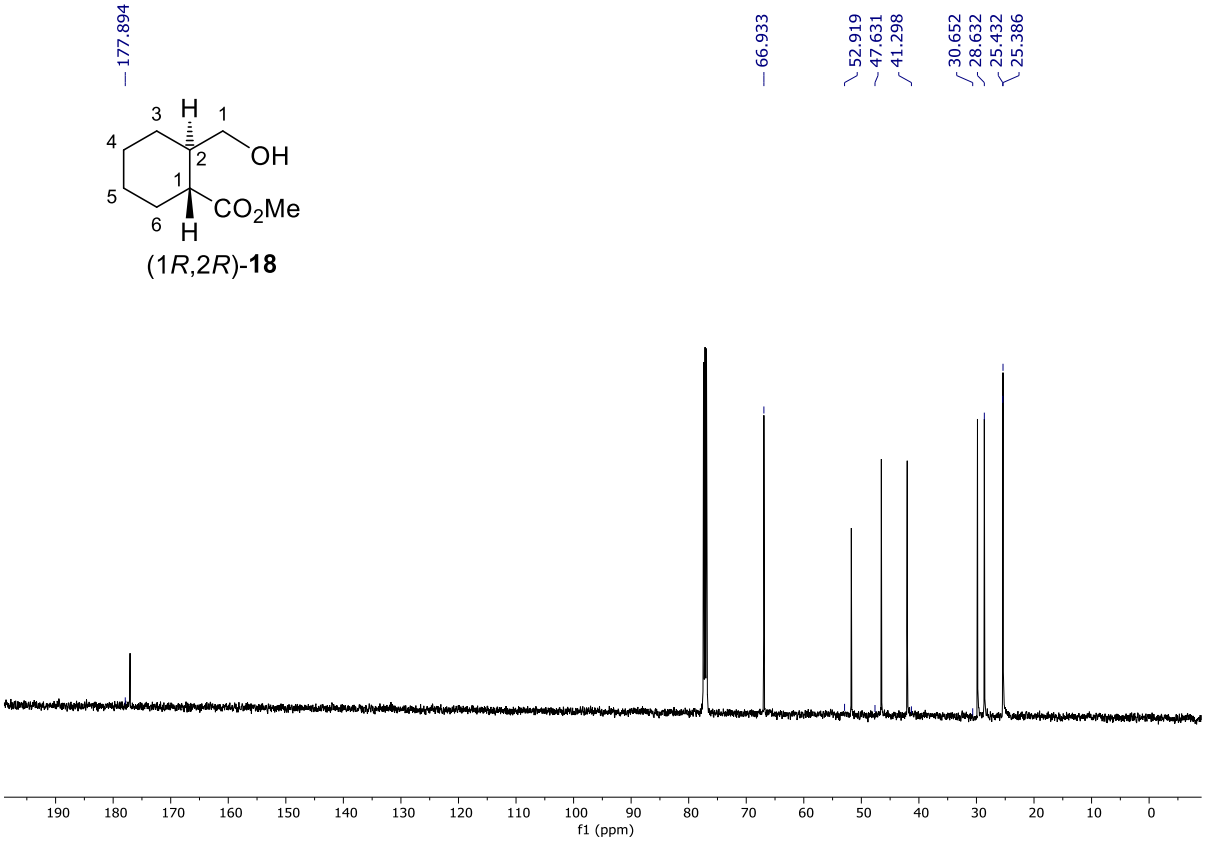


(1*S*,2*S*)-**18**

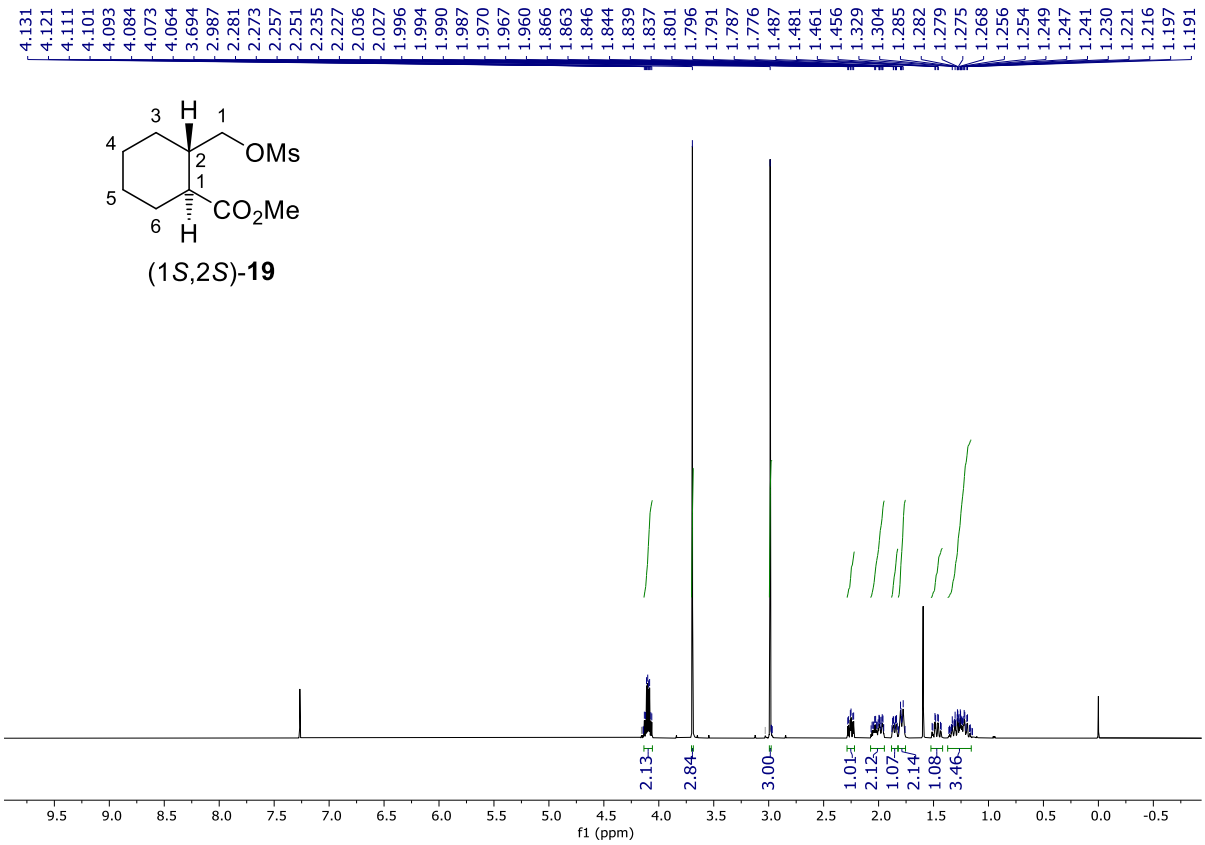
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)

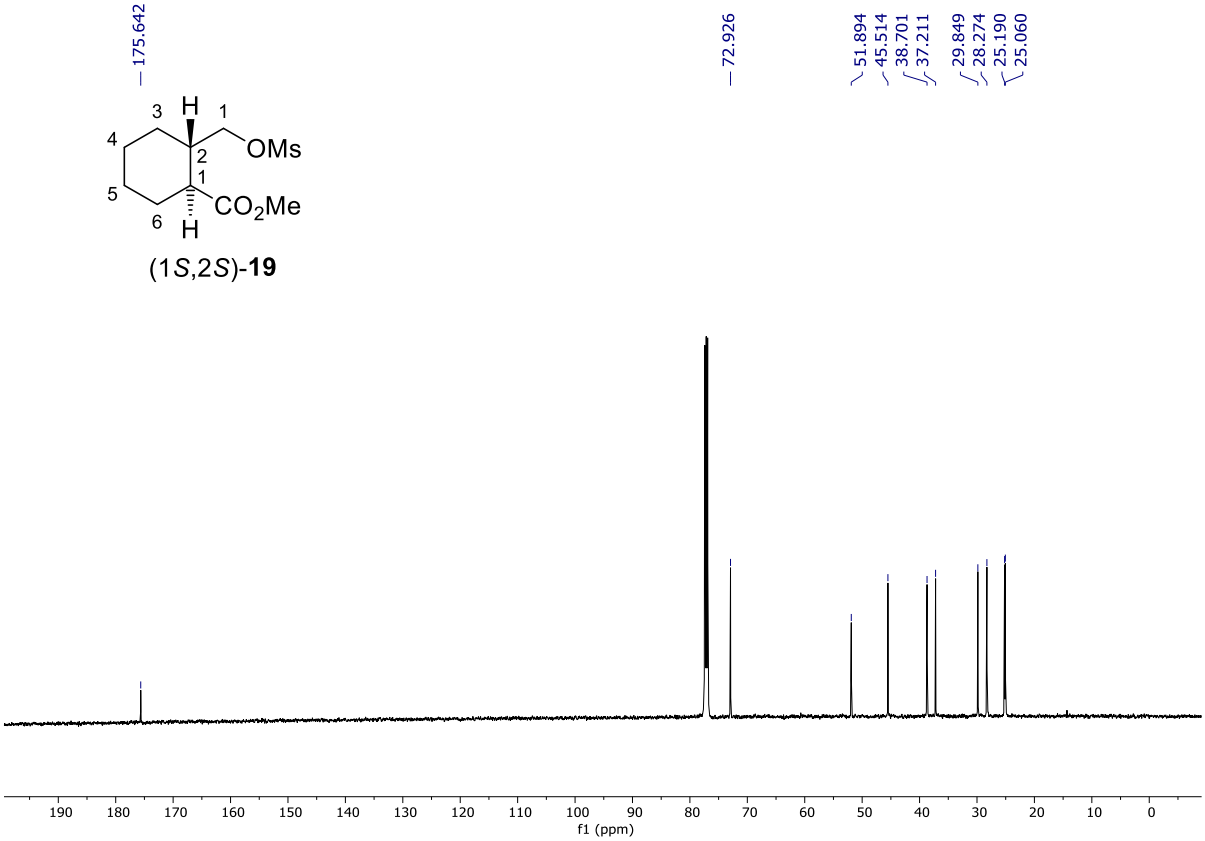


RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



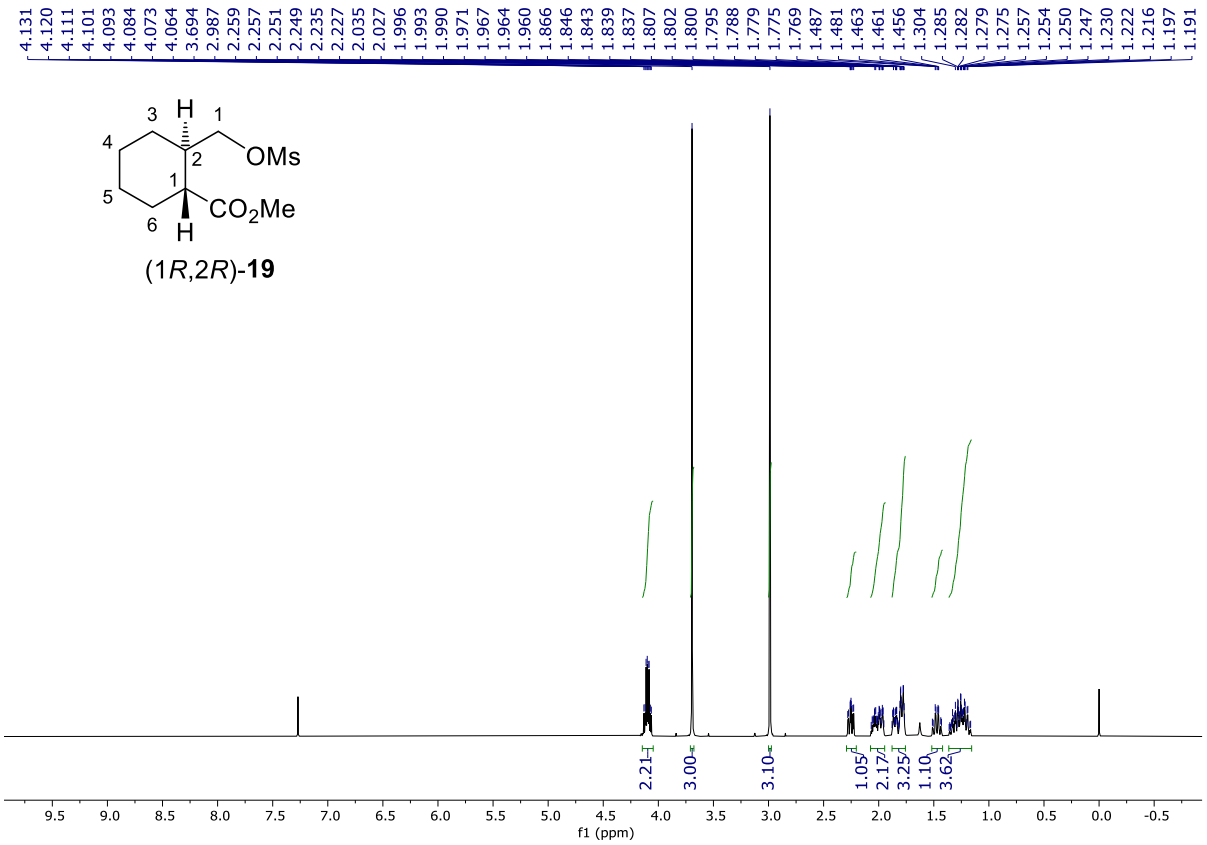
(1*S*,2*S*)-**19**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



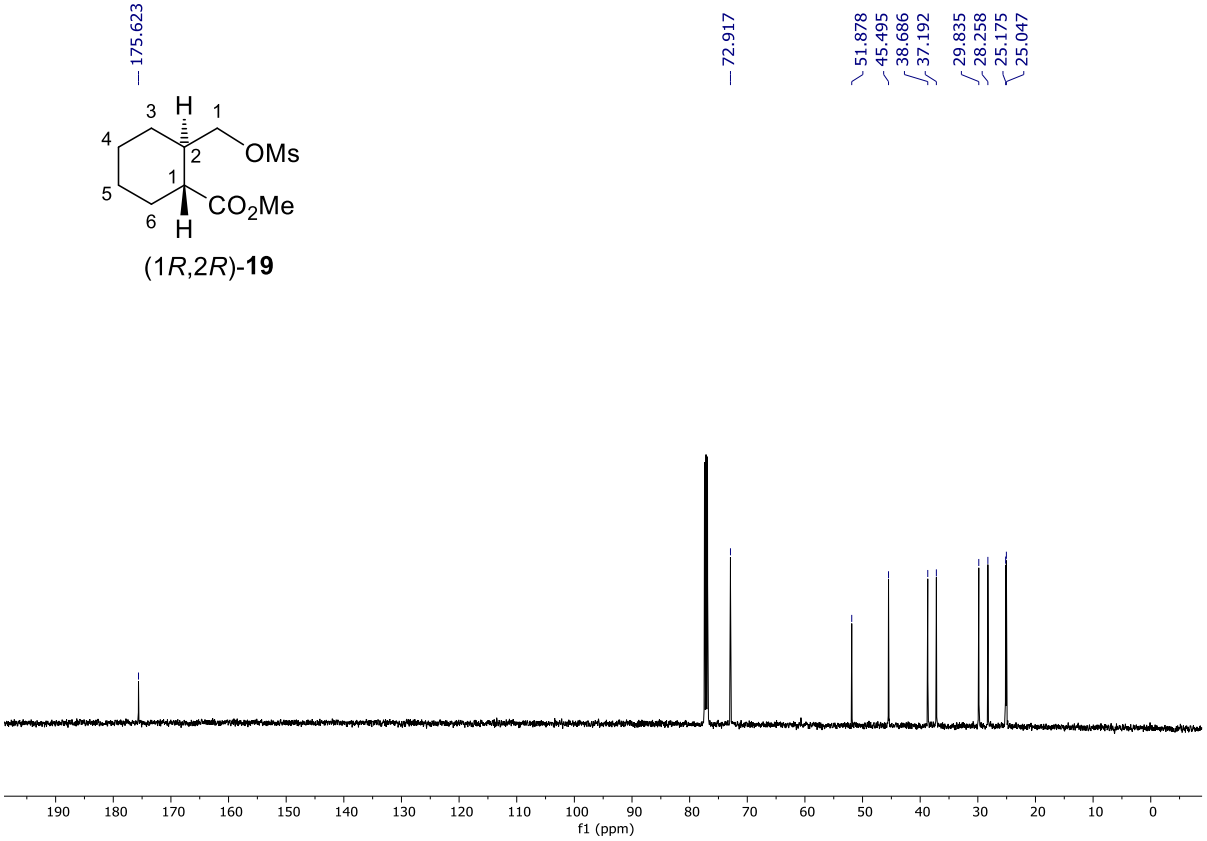
(1*S*,2*S*)-**19**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



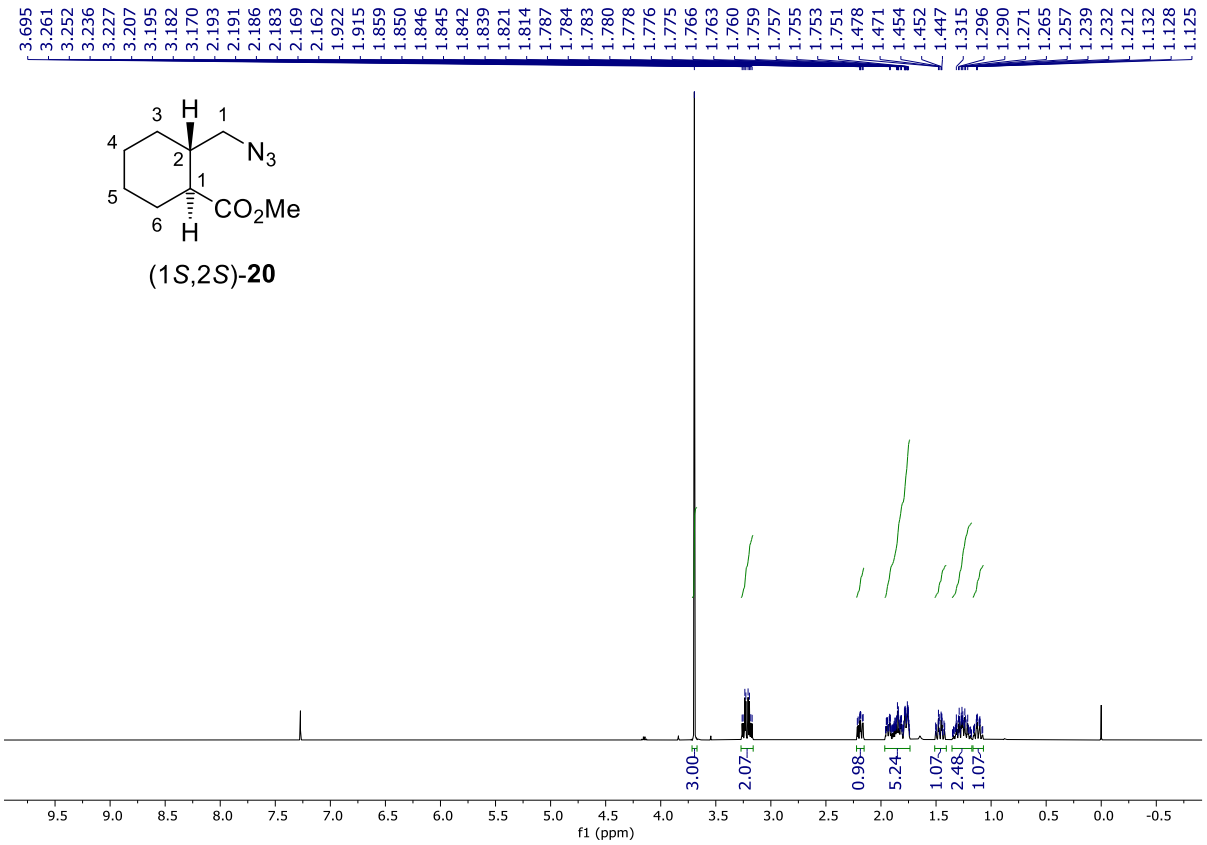
(1*R*,2*R*)-**19**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



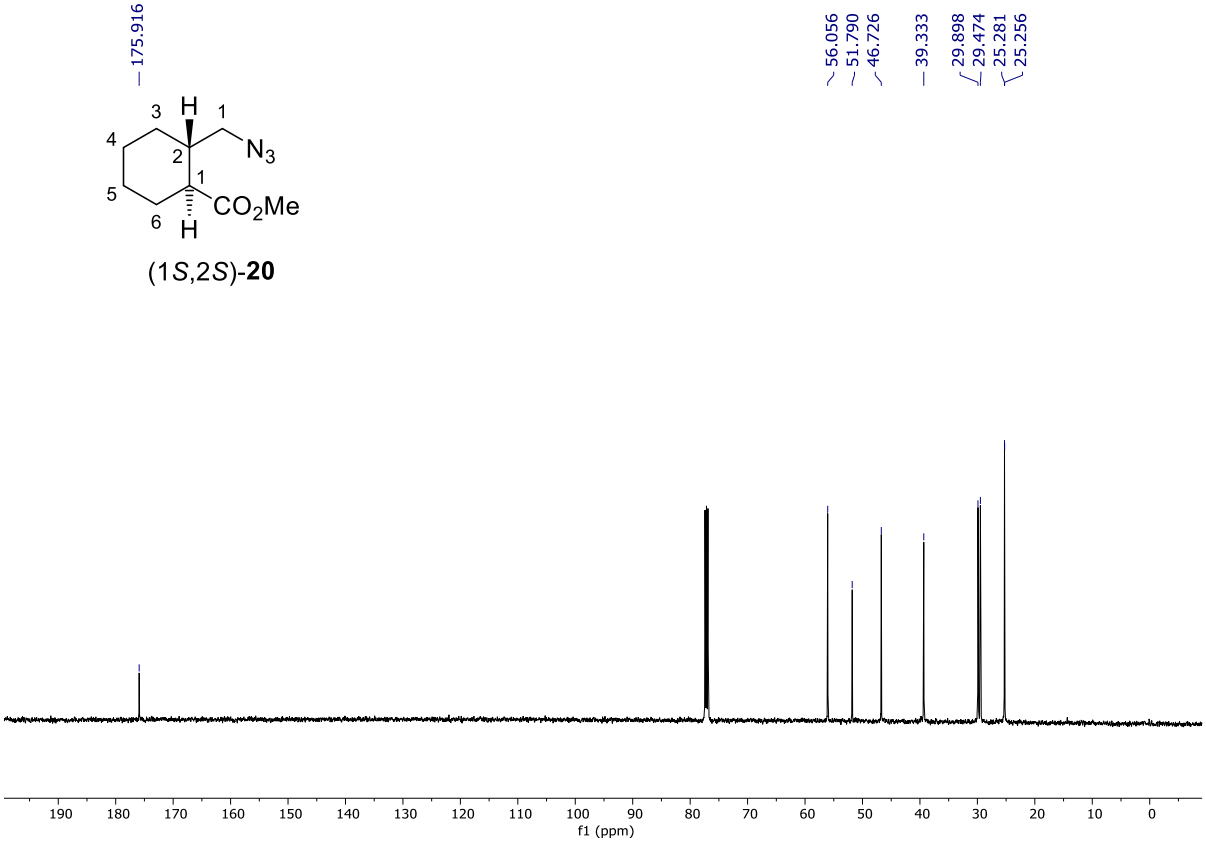
(1*R*,2*R*)-**19**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



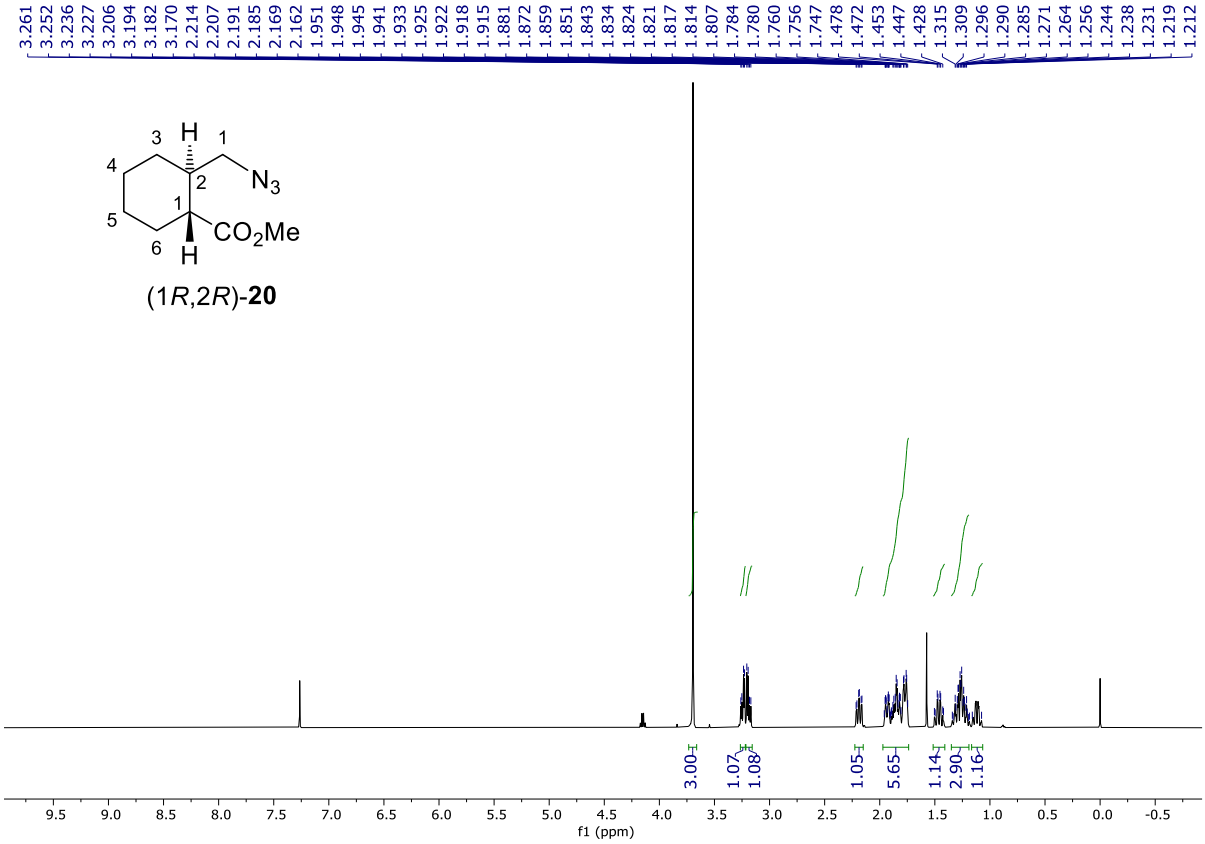
(1*S*,2*S*)-**20**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



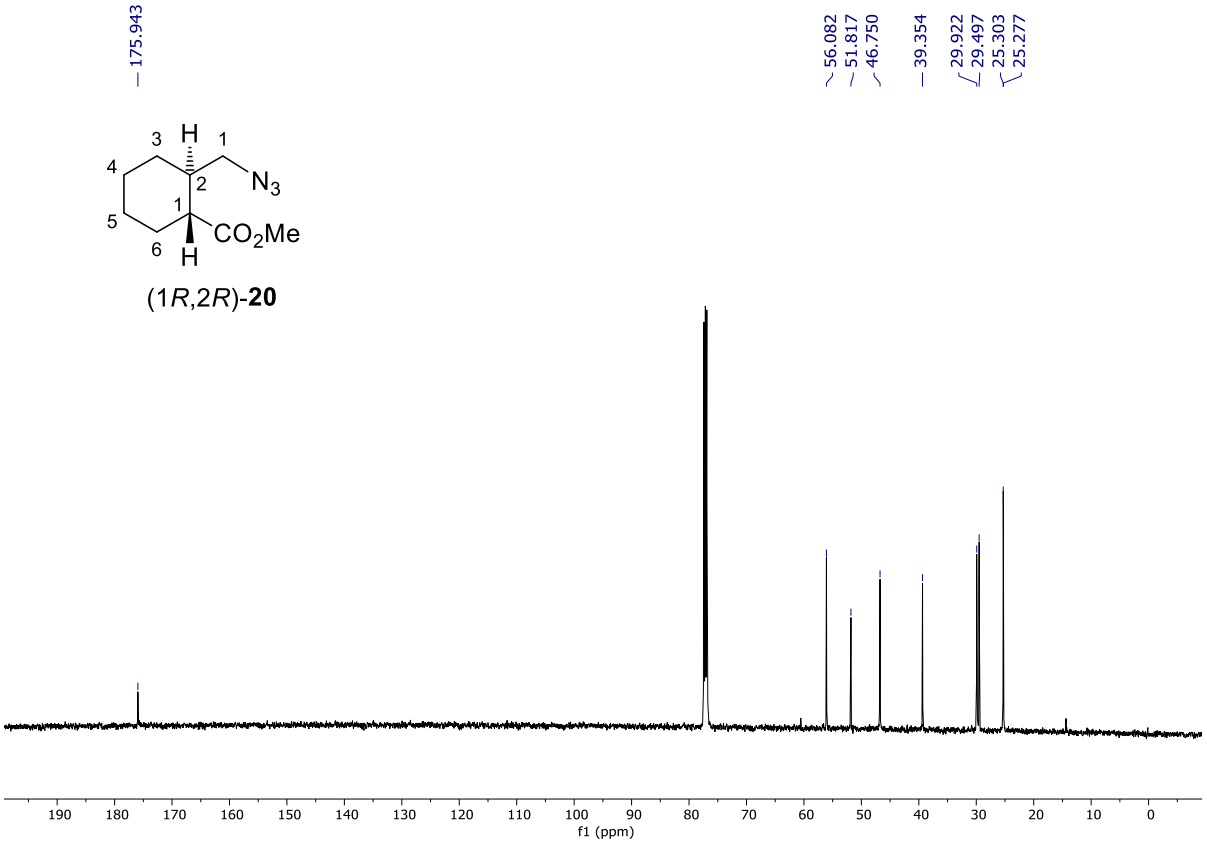
(1*S*,2*S*)-**20**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



(1*R*,2*R*)-**20**

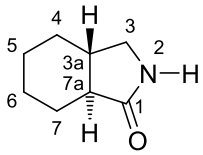
RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



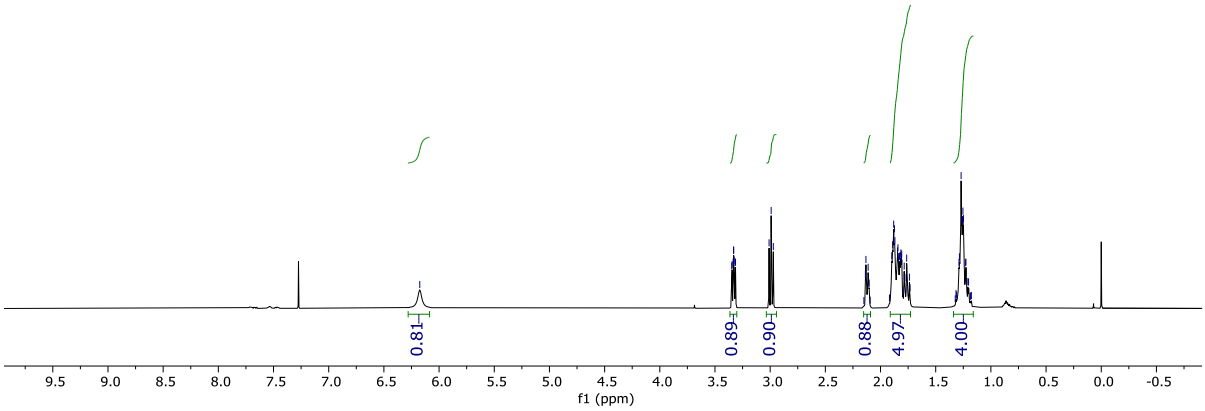
(1*R*,2*R*)-**20**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)

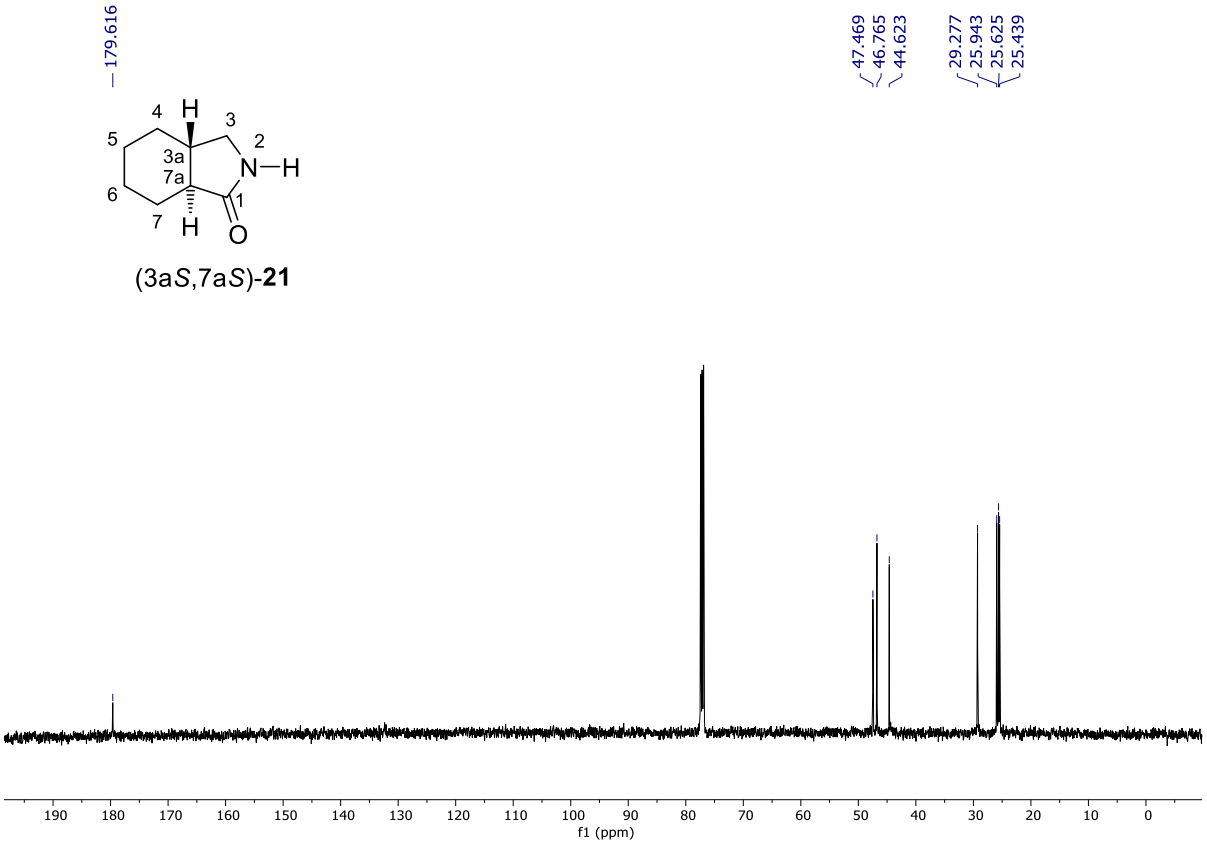




(3a*S*,7a*S*)-**21**



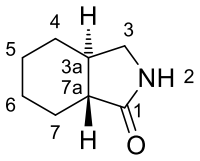
RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



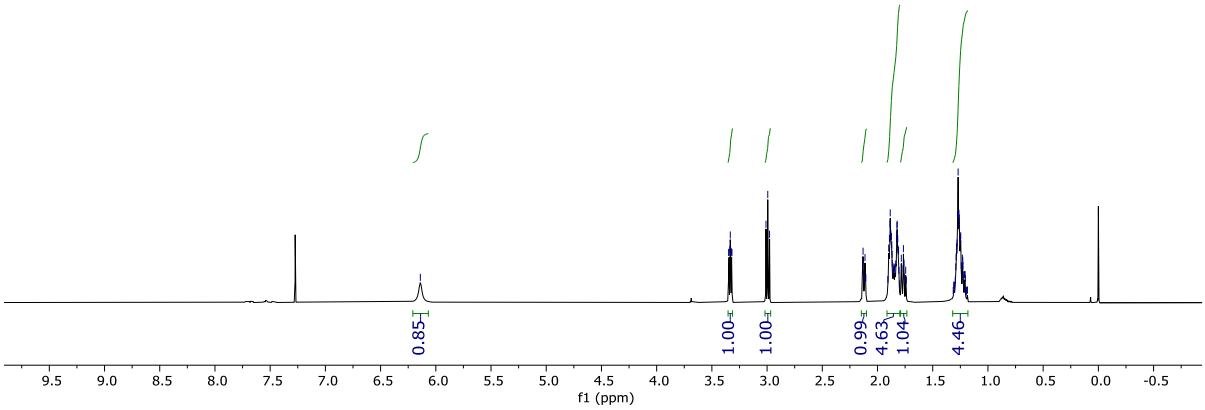
(3a*S*,7a*S*)-**21**

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$)

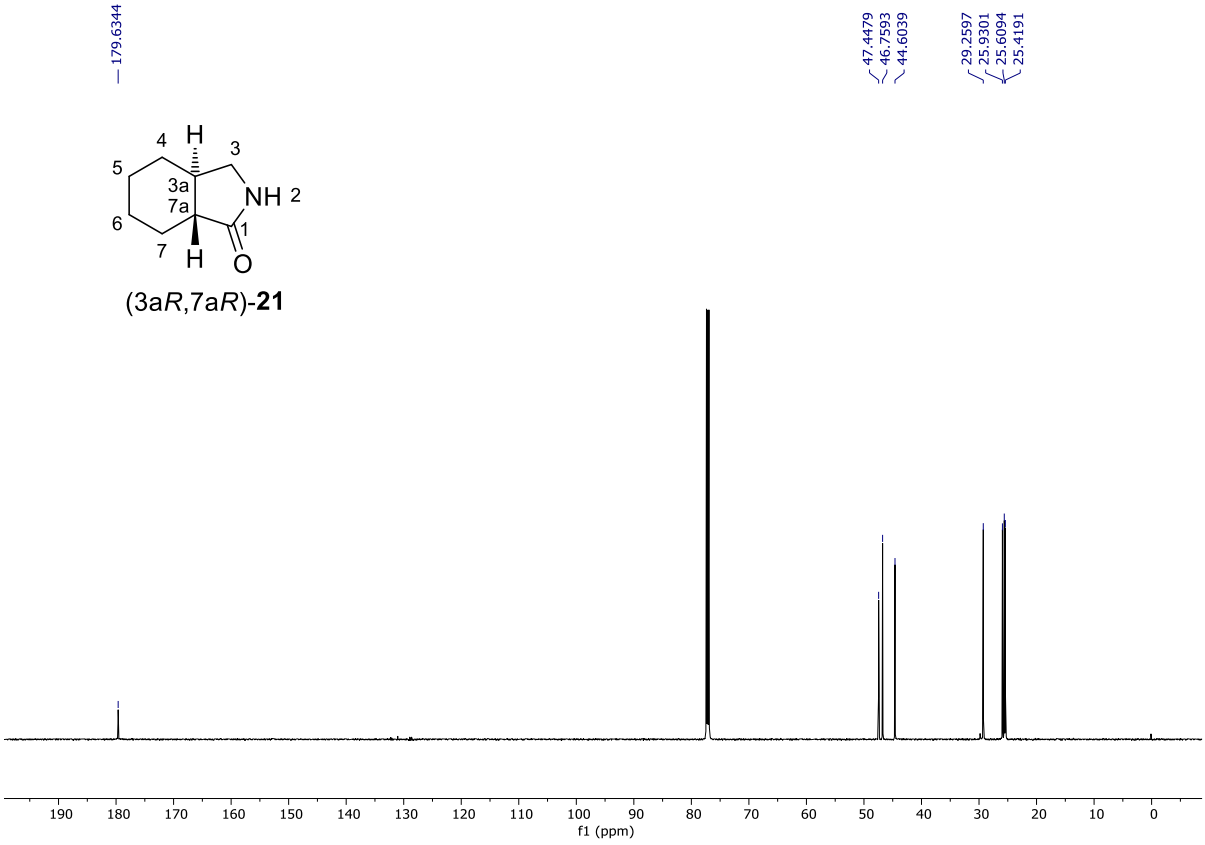




(3a*R*,7a*R*)-**21**

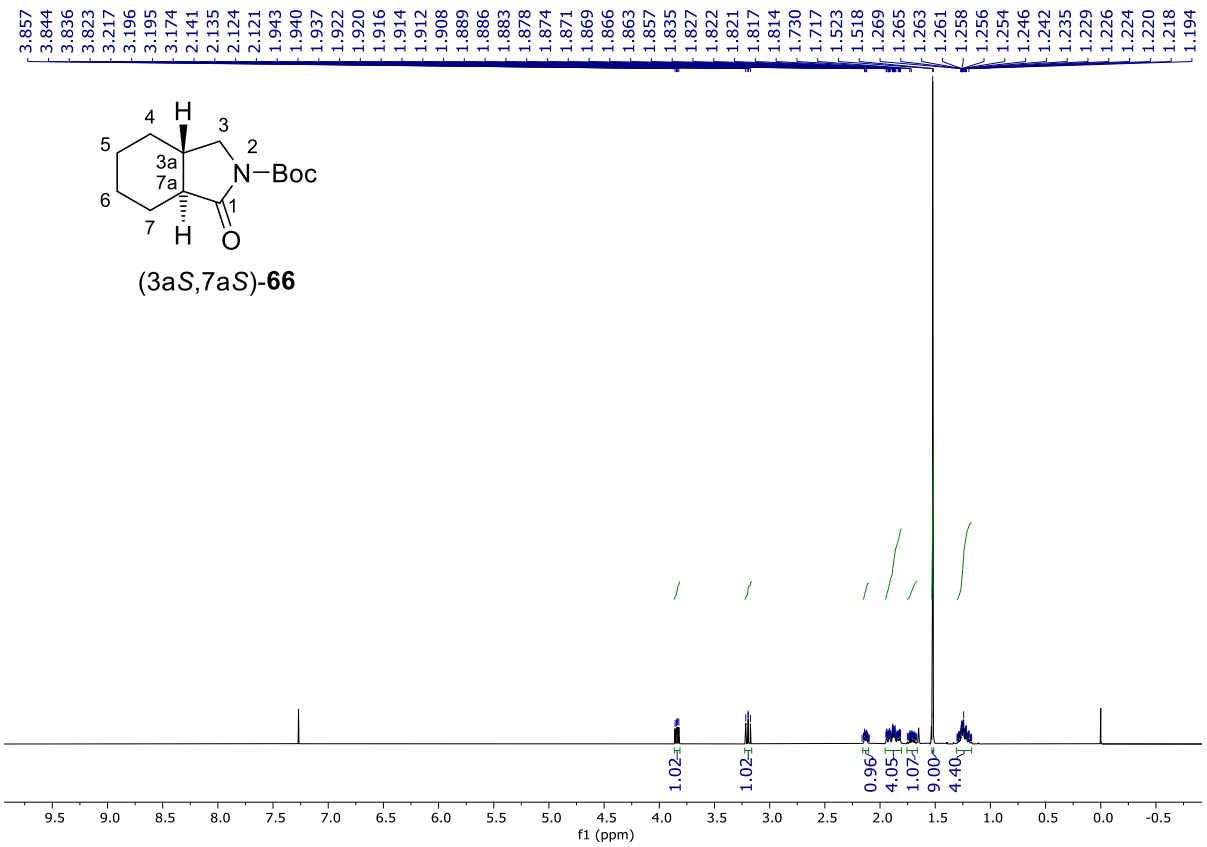


RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (151 MHz, $CDCl_3$)



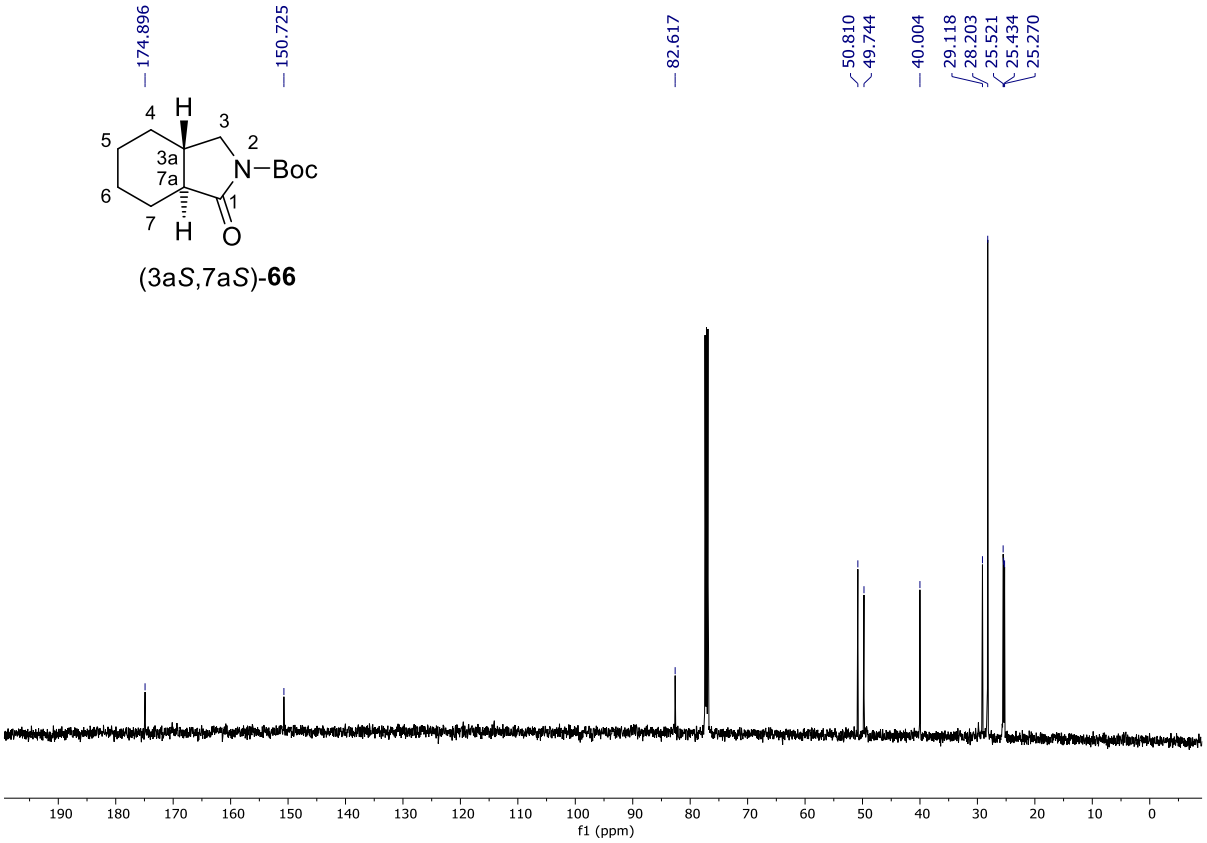
(3a*R*,7a*R*)-**21**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



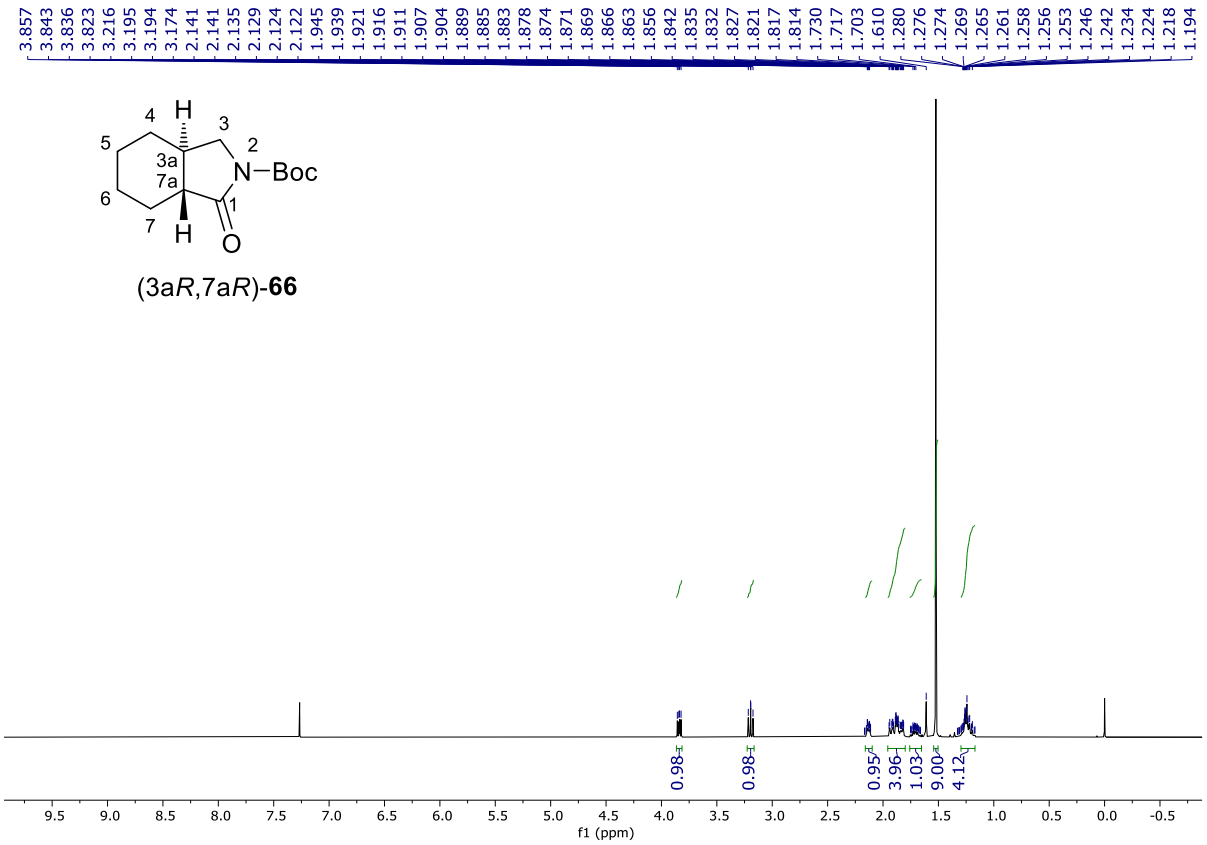
(3a*S*,7a*S*)-**66**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



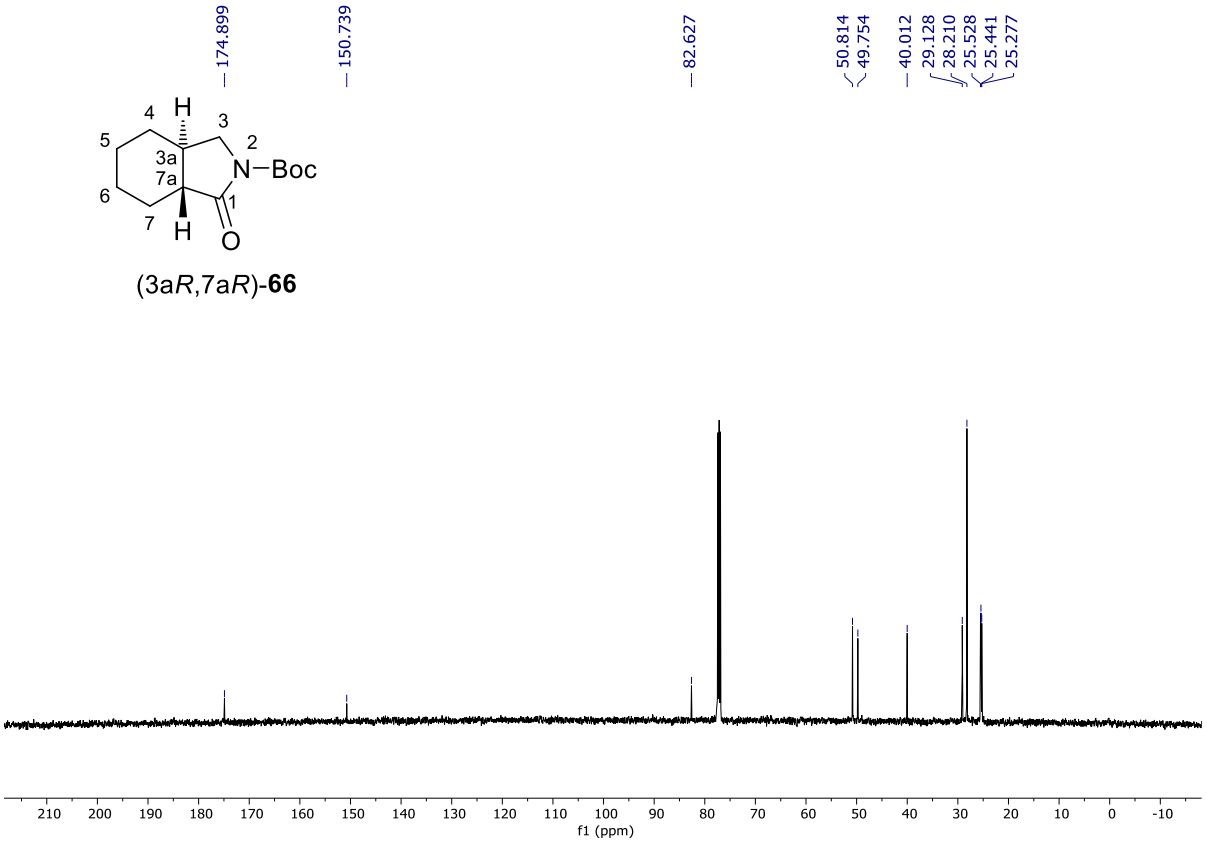
(3a*S*,7a*S*)-**66**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



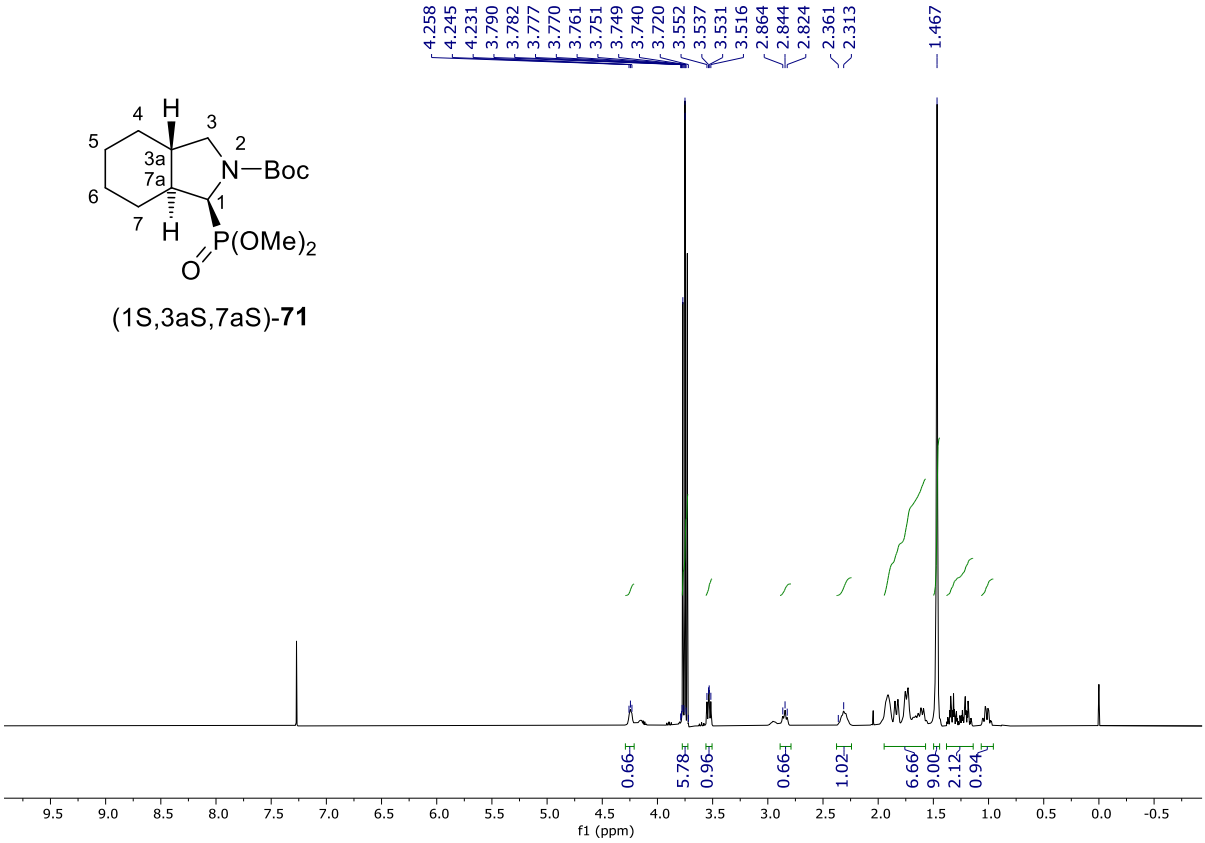
(3a*R*,7a*R*)-**66**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



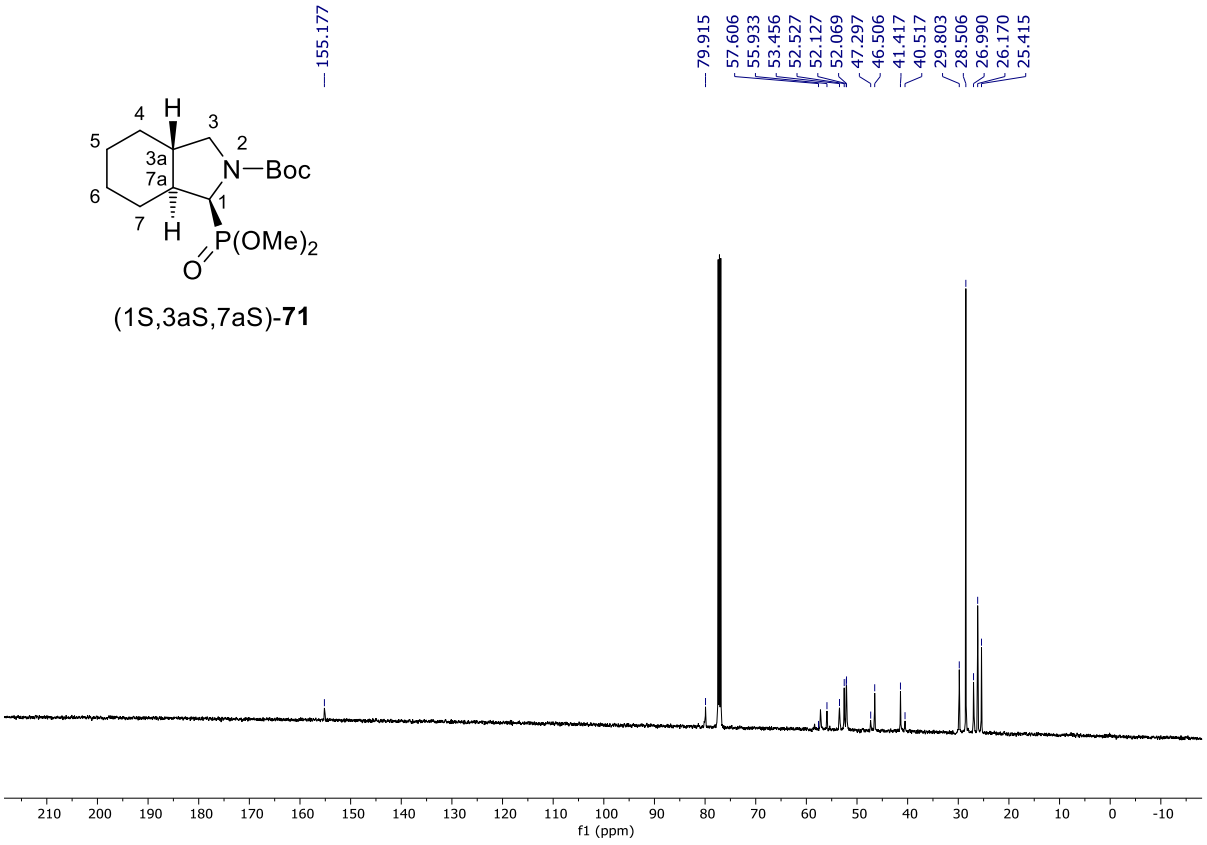
(3a*R*,7a*R*)-**66**

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



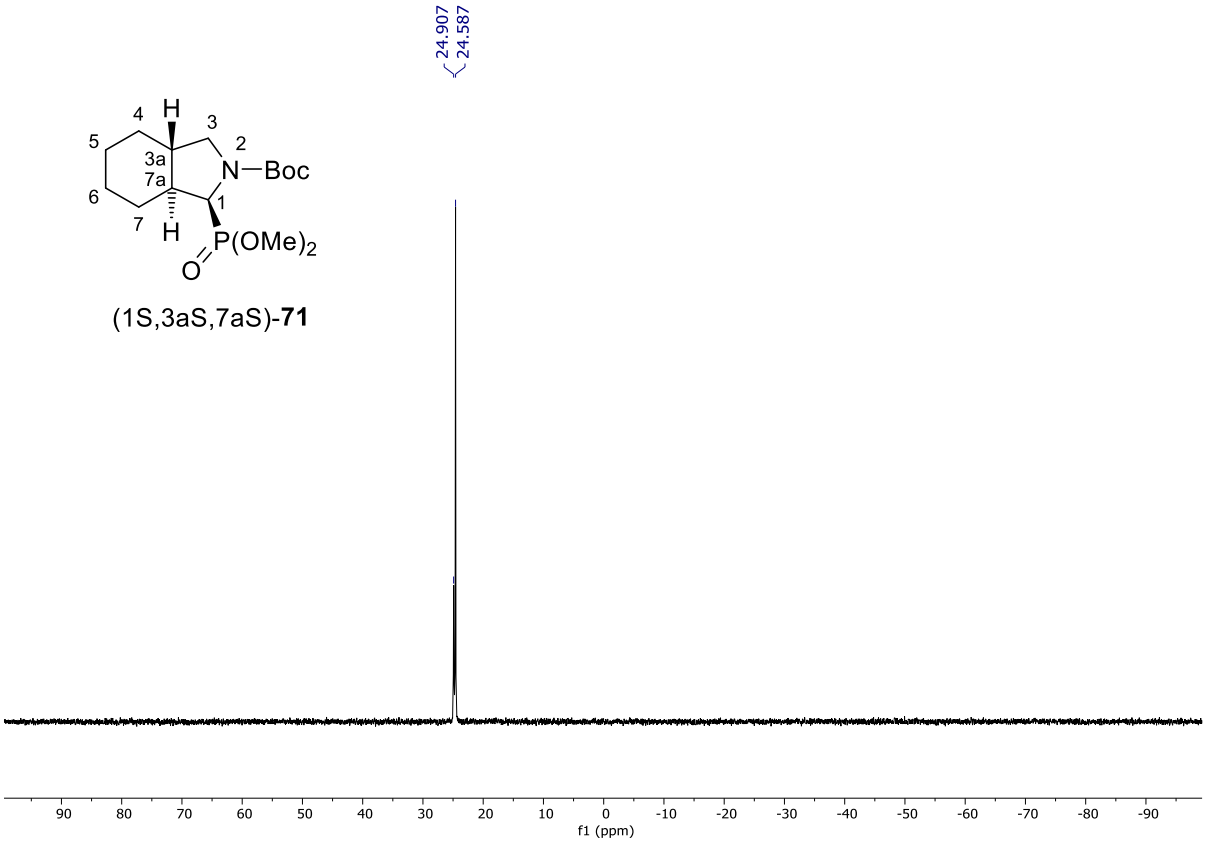
(1S,3aS,7aS)-**71**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



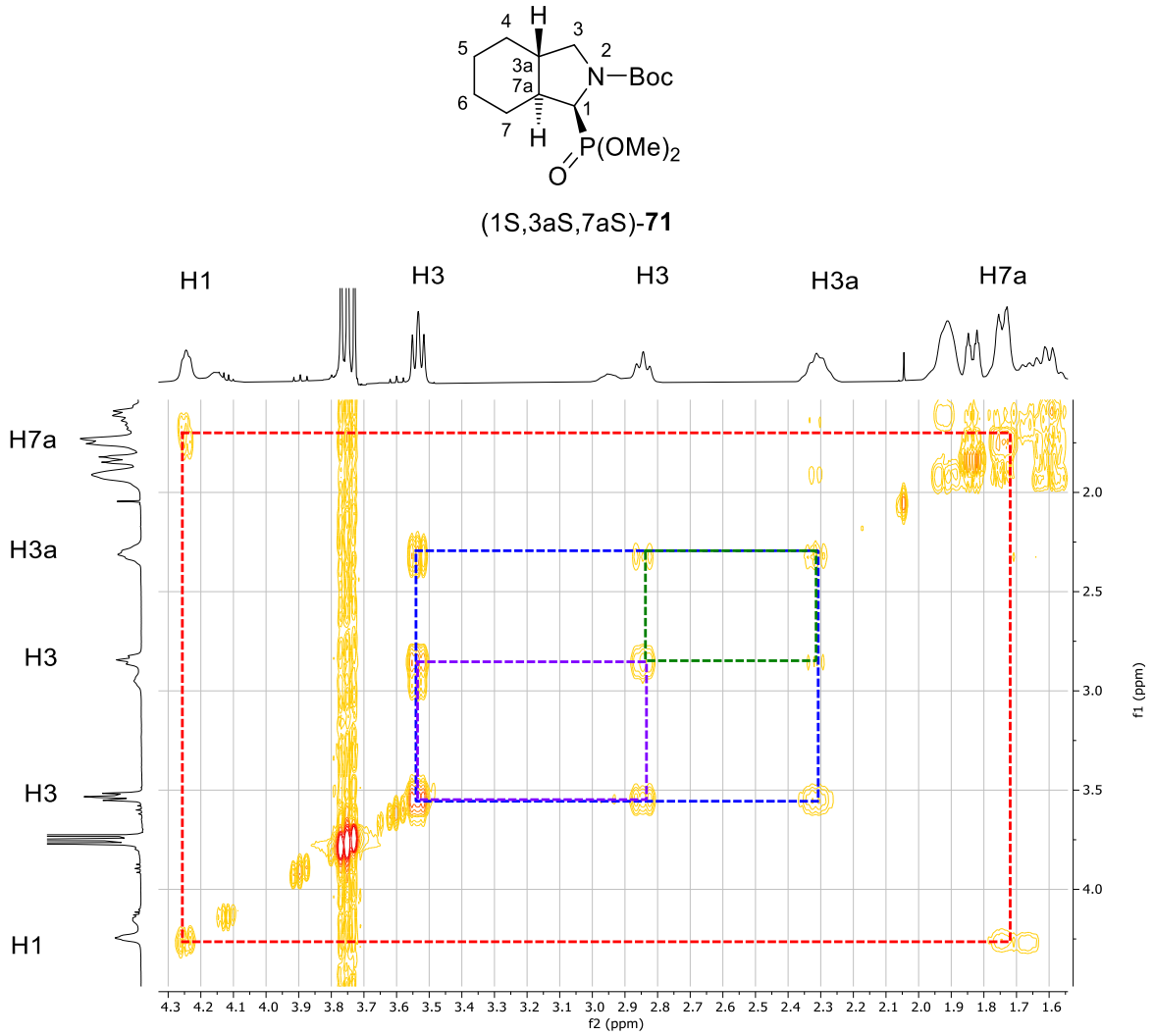
(1S,3aS,7aS)-**71**

RMN ^{31}P (202 MHz, $CDCl_3$)



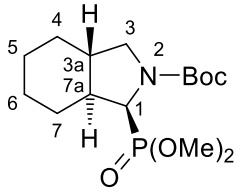
(1S,3aS,7aS)-**71**

Espectro 2D COSY (600 MHz, $CDCl_3$)

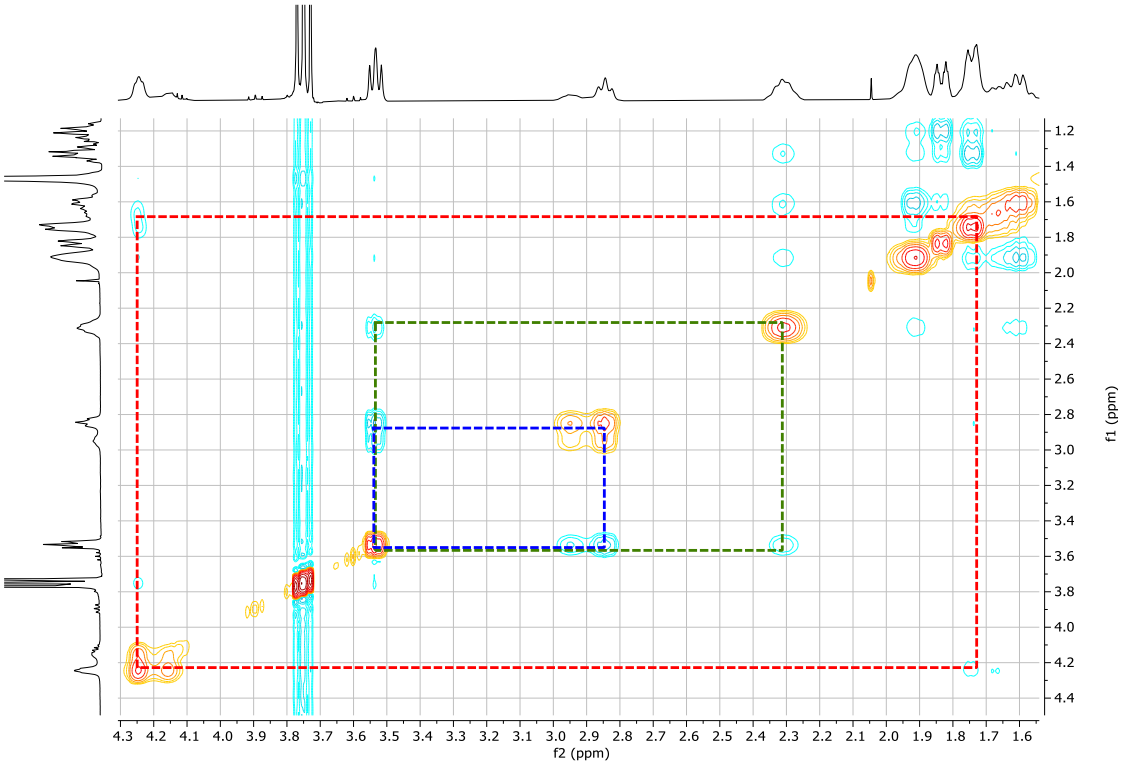


(1S,3aS,7aS)-**71**

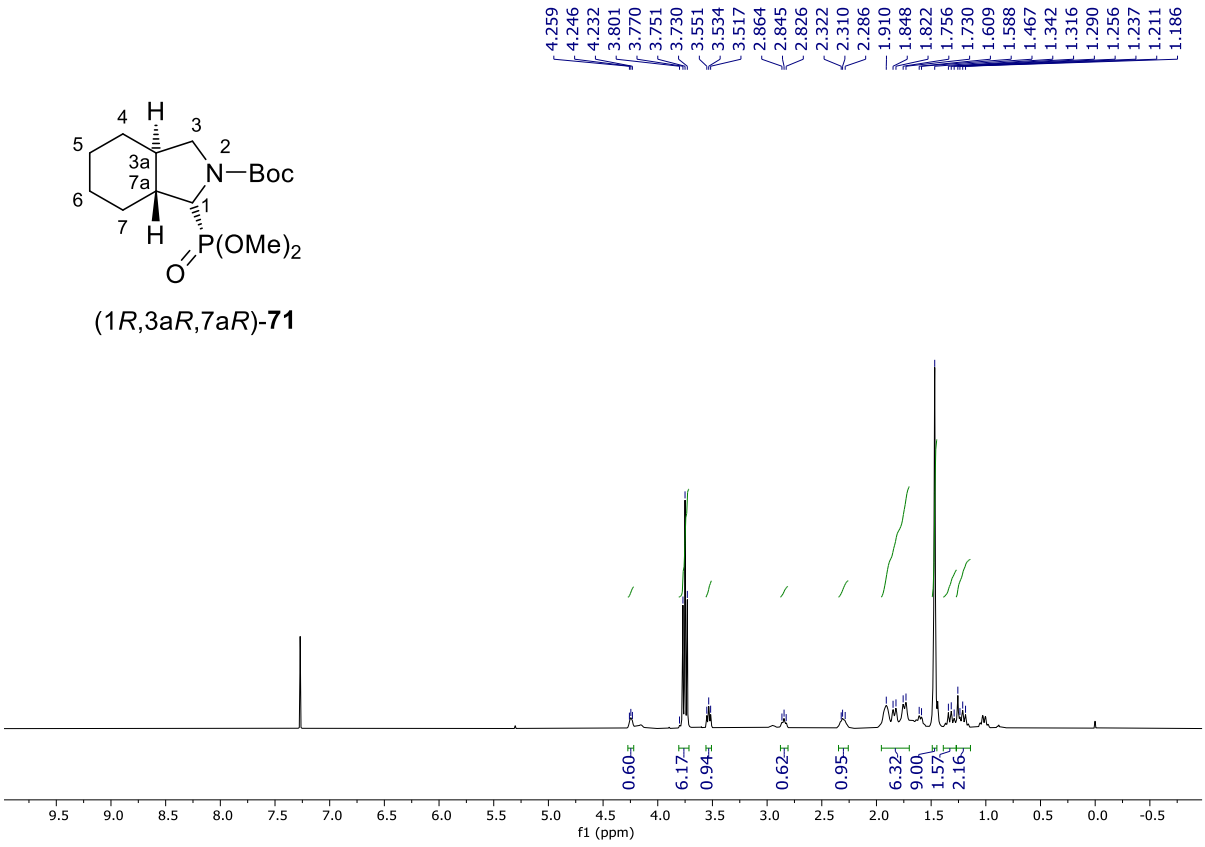
Espectro 2D NOESY (600 MHz, $CDCl_3$)



(1S,3aS,7aS)-**71**

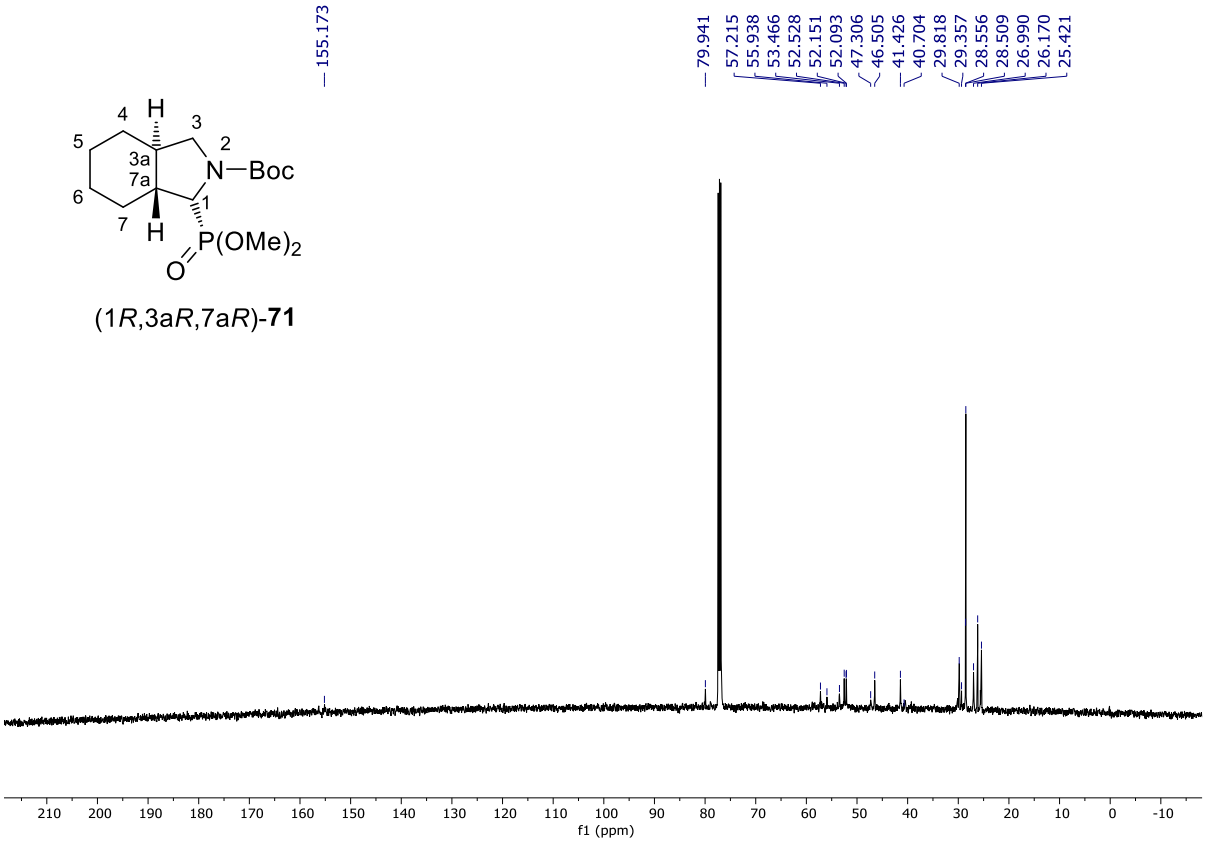


RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)



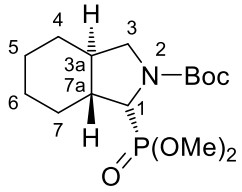
(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**71**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, $CDCl_3$)



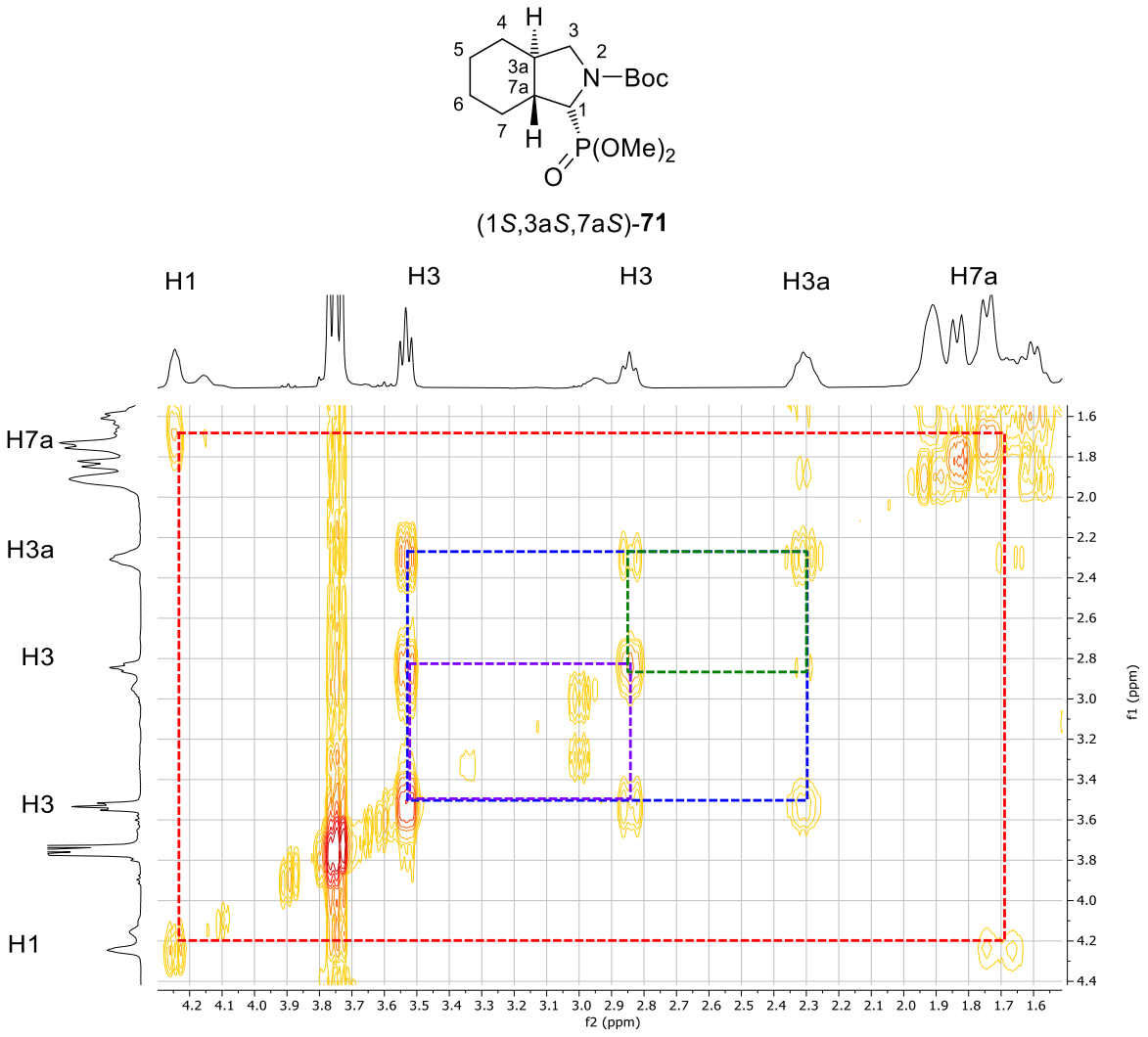
(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**71**

RMN ^{31}P (202 MHz, $CDCl_3$)



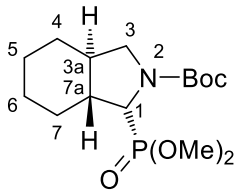
(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**71**

Espectro 2D COSY (600 MHz, $CDCl_3$)

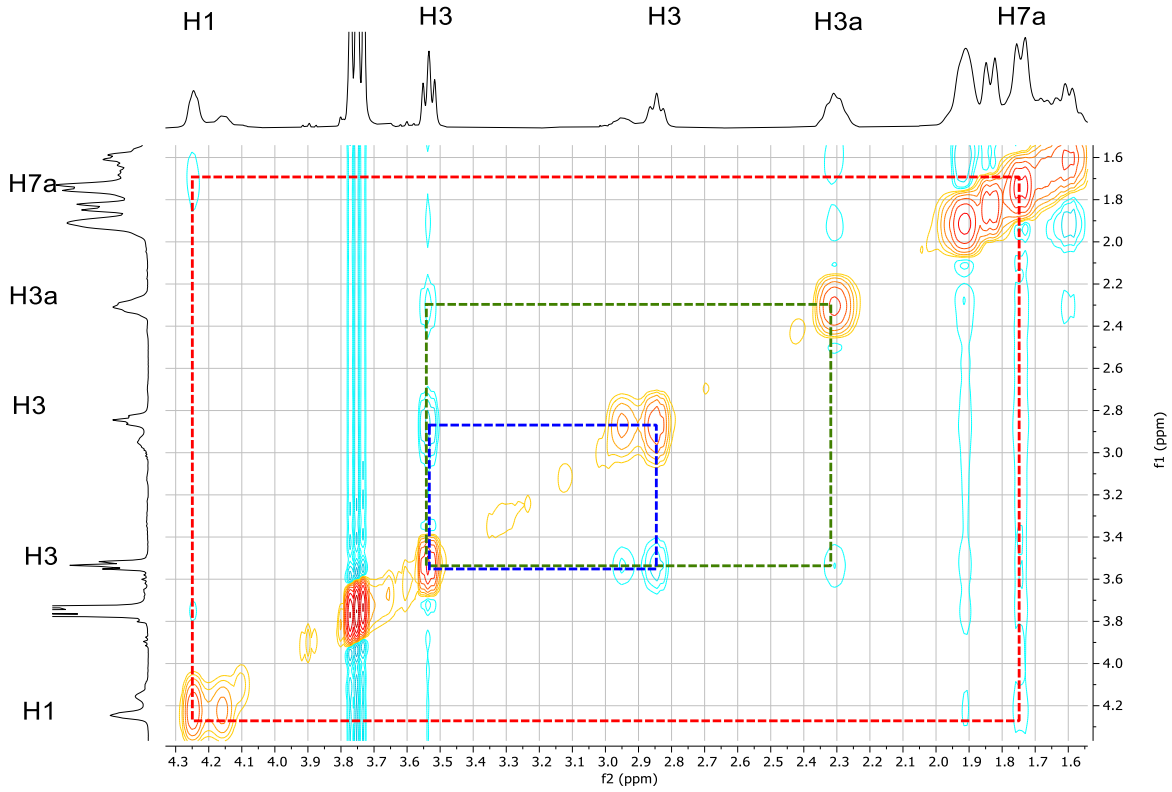


(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**71**

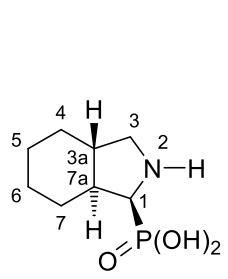
Espectro 2D NOESY (600 MHz, $CDCl_3$)



(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**71**

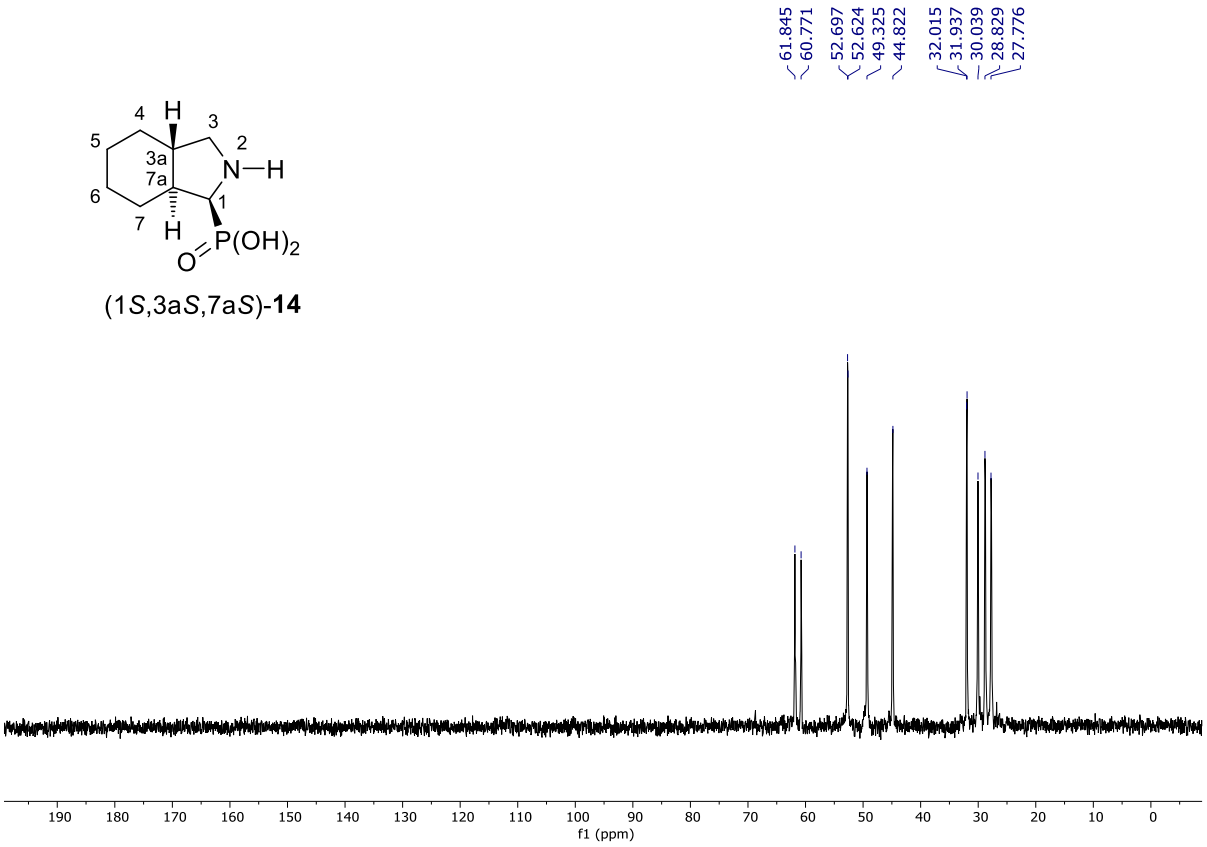


RMN ^{1}H (500 MHz, D_2O/NaOD)



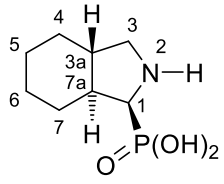
(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (126 MHz, D_2O/NaOD)



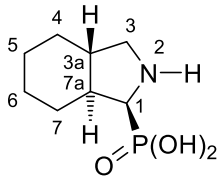
(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**

RMN ^{31}P (202 MHz, D_2O/NaOD)

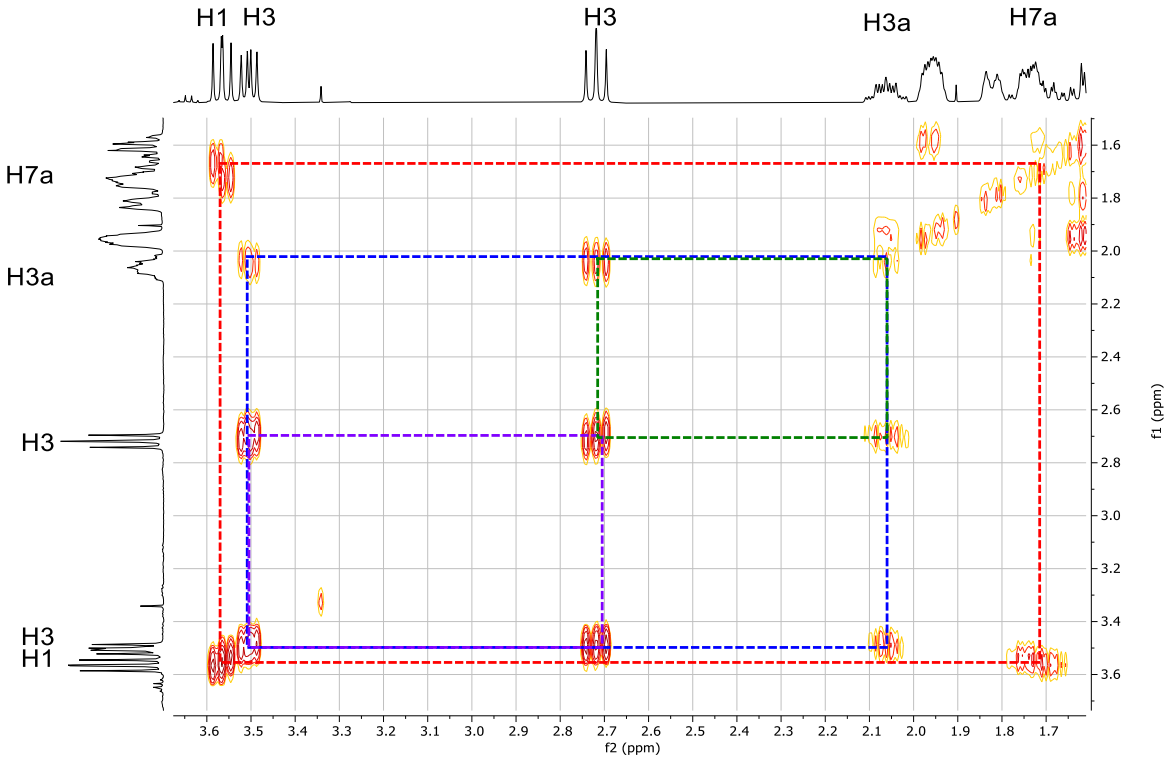


(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**

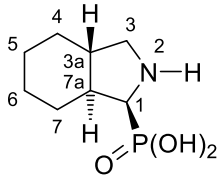
Espectro 2D COSY (600 MHz, D_2O/NaOD)



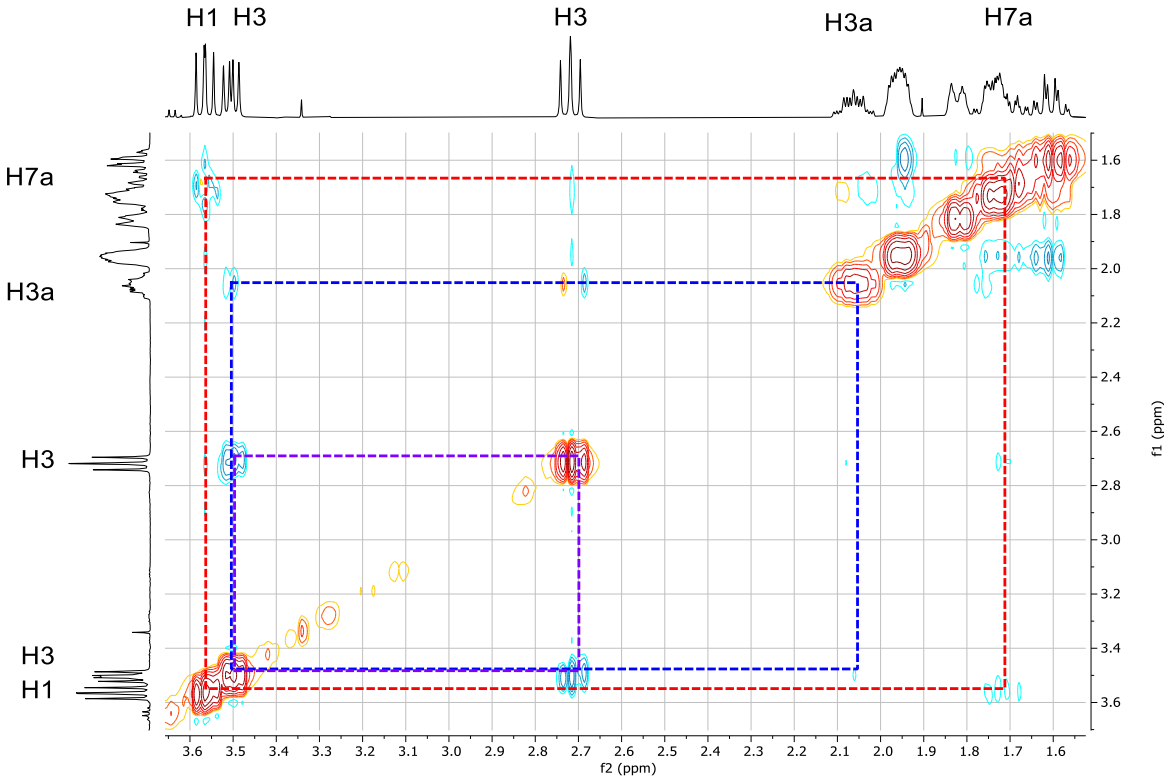
(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**



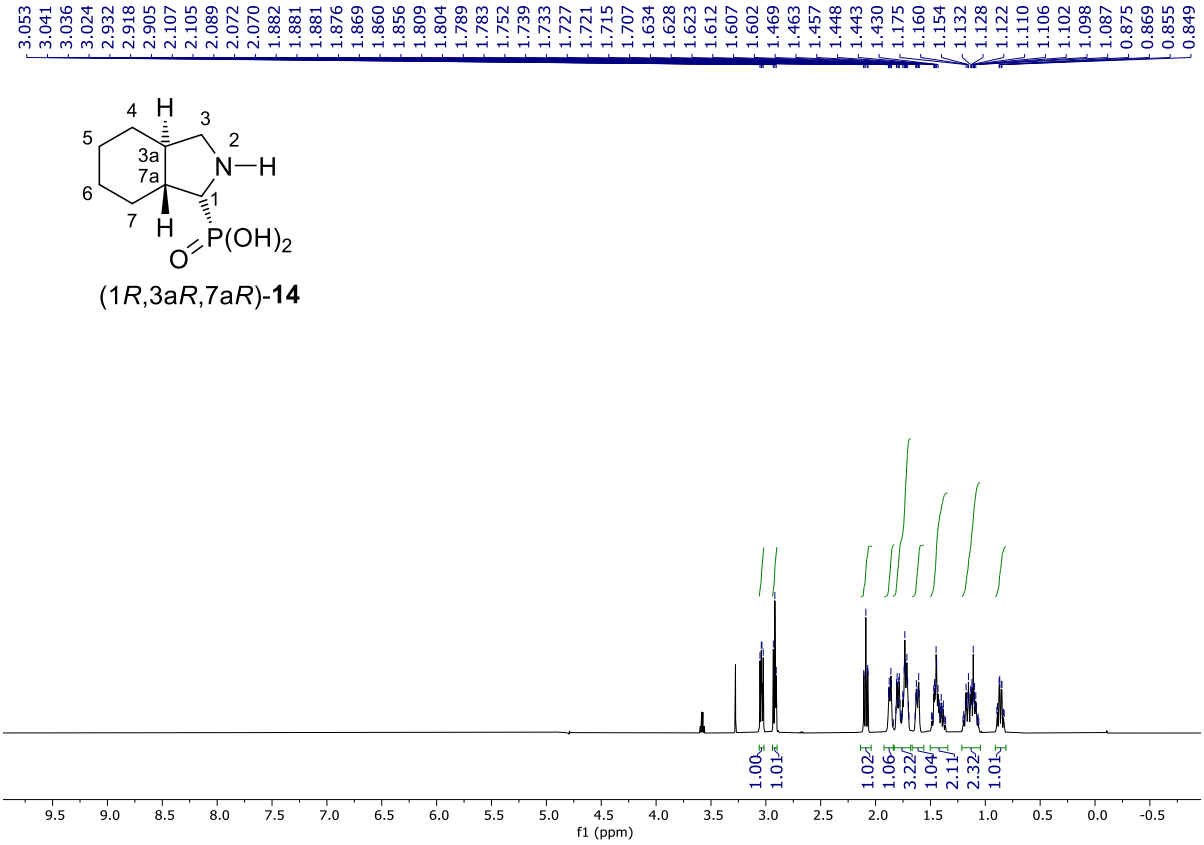
Espectro 2D NOESY (600 MHz, D_2O/NaOD)



(1*S*,3a*S*,7a*S*)-**14**

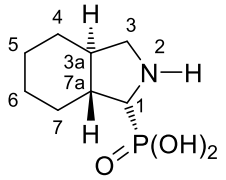


RMN ^{1}H (600 MHz, D_2O/NaOD)



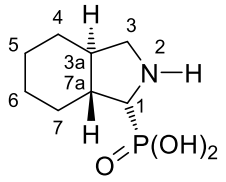
(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (151 MHz, D_2O/NaOD)



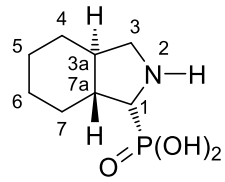
(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**

RMN ^{31}P (202 MHz, D_2O/NaOD)

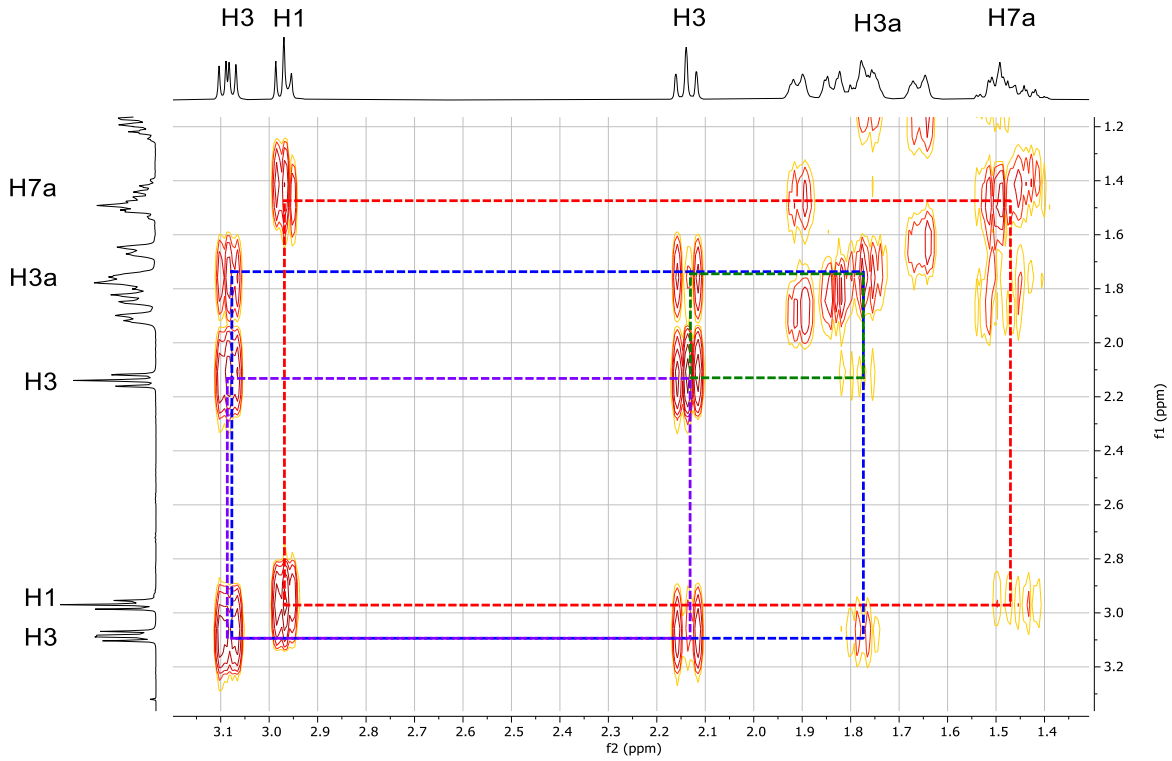


(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**

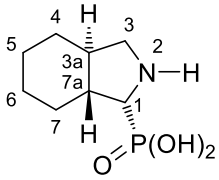
Espectro 2D COSY (500 MHz, D_2O/NaOD)



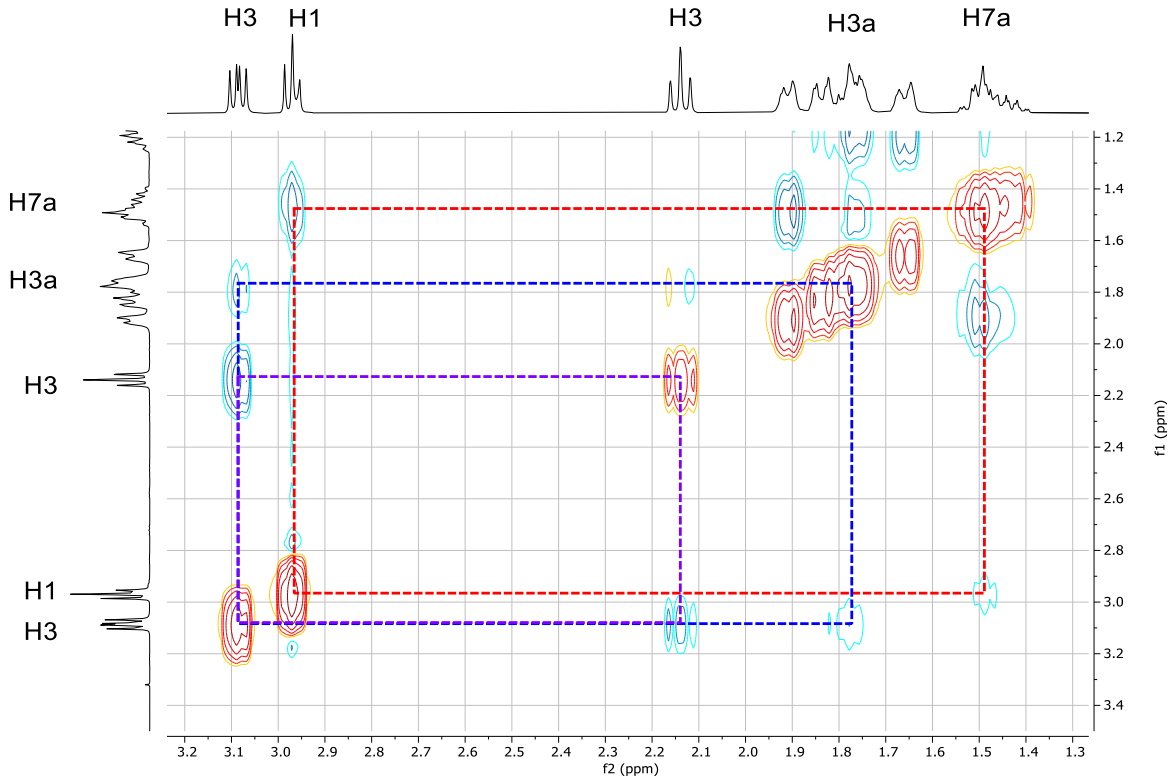
(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**



Espectro 2D NOESY (500 MHz, D_2O/NaOD)



(1*R*,3a*R*,7a*R*)-**14**



Cuernavaca, Mor., a 6 de mayo de 2025

DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO
COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS

P R E S E N T E

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada: Síntesis estereoselectiva del ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *trans*-fusionado, que presenta el M. en C. Gaspar Maravilla Moreno (10019230), para obtener el título de Doctorado en Ciencias.

Dirección de tesis: Dr. José Luis Viveros Ceballos
Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN
Dr. José Mario Ordóñez Palacios CIQ-UAEM	APROBADO
Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama CIQ-UAEM	APROBADO
Dr. Fernando Sartillo Piscil FCQ-BUAP	APROBADO
Dr. Oscar García Barradas Universidad Veracruzana	APROBADO
Dr. Jorge Antonio Guerrero Álvarez CIQ-UAEM	APROBADO
Dr. Víctor Barba López CIQ-UAEM	APROBADO
Dr. Thomas Werner Buhse CIQ-UAEM	APROBADO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANÓ INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

OSCAR GARCÍA BARRADAS | Fecha:2025-05-06 09:44:08 | FIRMANTE

T+JEwpFxGP8tzbG2vSnGBBu0kRPIAkyn+U3YZRE7z9GiY/SYbzxJcl/q70lGSSl1Llx7tr4EqOqjus45zjL4kKN/TWaPuIlUyjX5bnUQ22+HClvj20RuSc6UNCM/R53bmaBr61mkSVvgN+Cm4UXlD2Kx6U+JNJ8SzFofbwWbp2CraH2WlWqb2zXq1qlzGF3/8cHMKjk8V/DfvIEmKSAB0DpJmmhDCSW2tPqG3g+ynES7qdiMJaV9SplYqRFKeqX4/DOEdCwKMIlr2Q+KLbRnWFvfJ03D3//5Fp1rphO2zHfMUKmzYOLPengfXGlmO5s0oVJhpdu6I7UB2aPKB+6Lag==

THOMAS WERNER BUHSE | Fecha:2025-05-06 10:09:33 | FIRMANTE

ea/EXh6gn2PtDJhoTA+dYFxof94woZtuRSVQyOhGae/d8pUZEiZQ9NVS9D/y37/JQ6Tr+w0uqkUJQtsDY5zRYCXha0lXkHR2VVGrHqmlMtFb2IXKLeTrFhaQlfaHKiFagmAjxC9GsFGyYXD/8abHVkT19wRNDtosnNtt3GXfu0MwkKMZ1vRgZEM8B09+YA41OeMeDgfOs+o2irYA/sb/vtVXP6Zv/AyR5pikPNculRpOieesbb5Ha83dPqaO1F2EtMJZh9LARwxSZUo7LXAW5IYx/CgHTcsgpT4340veexsAHob7jxnTANm9+6sa1M1ILIbcJev6FxyujI5pFLXdFA==

VICTOR BARBA LOPEZ | Fecha:2025-05-06 11:30:52 | FIRMANTE

FIb94fD0ZOrL3Vc/OJhqeYuck/R6aHGmez0HKSmW198sABSsD5HRhILYWIBGmZINmQZcoRc/LsaB7HCw9RTJhHxc2rghm2j7RsNV1dNzJsczp0HntJKWiNeqwfKIGchlFaKVq2SWczEzyf/HqTfutfNA8RhBj+Tpk1dwSNhp3/T4Mepe+kVbr94hps9hRslZMf4cJY+/HCbt+PhlD2LIXzysQ3plPg468J19P0Kc5B3V3WEJiHo8m7dnZIGNaAPkoJ4W4uj7hRo9S86dwrI4tY9TPknYAgmHYVKQCDq2+swvlnAkT1zyMu6C27YeSoxVscO57O6XrsJ4377WeaEOgQ==

ANGELICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA | Fecha:2025-05-06 11:40:48 | FIRMANTE

uSi0n5wqi4+DzyUYEAAtK+KYyR4QOVXsOqj5E174r1/TM2wB4mIdeBoNuEUinl9Zzb90g6SOuxG+Oio1UKAL9XnlXjF0Krbc96Tf+bgI7kx4S07D6kVqCHr9+XqopMg3hr/kLATYqVAH0G8Wl46oBaxikZhp722M4v5bK8pfa4a1kJiRGxjpljTw2mOMYsw37j+ZUDGTPfHeIR8vlYiuQN8GggytAvpQND64VqBdbMuZcMNjiukZnxPRiwbEwRUmm3nSNFJnn+0kMLbJ+xjoj7h/+Q+Xe0LdMPNZ/cxfs5dwLtDxC9JD9jfUGt6pHMx4bxckThLMTg10k0WzxgTcbg==

JORGE ANTONIO GUERRERO ALVAREZ | Fecha:2025-05-06 11:48:44 | FIRMANTE

TWUXMgLKSUbk/fcHfGsDFN9vJaZ5Uhw4kxOA6ux+cjXchAfBrnmUf49MGCHACas0QM1PGVi2IWeA6HKCXKh/Xby5s2IlUnFpAwiBUm37lSvKV68uUcWF5p9F0wlG764brjIFl43F3DsGwTHMiLhATEQu0bFNvD+ox0h9ING2SnRSkC3z2yHBGEYmrCZZsIa0iScMgAycaZ7I8DpIAIFuB8w5OdTWIrosOWiSpfazCwyTh6VtOMsLsaM+FUoP71POjrYQ9xmBHrpFmbgv3pMajqI4RJv7M/mOowqKOBk3vk+1x+e/uojwzMfXiuy1rQ4YeFXp3Nvq7rzF5Kdwtc8ryA==

JOSE MARIO ORDOÑEZ PALACIOS | Fecha:2025-05-07 20:17:39 | FIRMANTE

tqX0AcRaSsKiJoLUFCF3vPPR4qO6bH9+ZMAMfxlZmq0hJXFQhRsTySp6VS46brnWQmIMDEFZOd6ruQNKEwZIS8ypcq80EwRnmbsKCrzaYu5qlRwUUugQC3dNacs7O2L6JqpjeKuuUHwdqQDWvLMHc9Q2wFpHeIiHxHyFyI7vfe7P0P/Xzbj/tLdy5uwHOOIy9c6D7yANxiEkRjwco5Cs+0MldZsjQ1jSJ1Rx2EVT9njIe5+khvN5j3uEUMZJfyBCyAtQ9R94Xp9JSxGFI98huYvKuvKJzQ2YO5FcrFRAZCtk2mLuLCW9MzJkxQvba9A+43R7DE+PnX4k0yNsLOIMbw==

FERNANDO SARTILLO PISCIL | Fecha:2025-05-15 12:08:00 | FIRMANTE

pYvuO8NyzVCVmD9bXCUeGPrb1u312hPArh/ZKGGNspXFhq8+7Gzgi5w6W9p3c75D78LvEuBpYhxdT/1EbJpizT3KZ+jIKr5sJwlgNVqKF8i6XBFzLEwMaetjDDHW6wvoWNitPoeNbmjXDagqzVfdoKhjr6rXVIaHIpiiabnW6sgegHBiOT13bolthecxXhpAPeaw0IqEQeynDzbT8+jVisIyTxU+0jlfPgDMkzdcmz/gMcyPWXhvQD3N46LXDjPZe/G0WmwqRQ8hSaVOilCaOVT3QO7Zgcr6lFCoNRJSYvcQfTTqh06UWyNsmasQx5YIs5CRKzbpLb1qxej572vJIw==

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

TjqilbGx0

https://efirma.uaem.mx/noRepudio/rgssDHSHhmrjQ0apgny62jzE8ct62oTn