

Determinación de la estereoquímica de telepamida  
y enigmazol C mediante cálculos computacionales,  
reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos  
catalizadas por indio(III), y síntesis total de  
ircinialactama J

Tesis Doctoral  
*Ramón E. Millán Álvarez*  
2022

# **Determinación de la estereoquímica de telepamida y enigmazol C mediante cálculos computacionales, reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos catalizadas por indio(III), y síntesis total de ircinialactama J**

Ramón Eduardo Millán Álvarez

---

Tesis doctoral UDC / 2022

Directores:            José Pérez Sestelo  
                              Jaime Rodríguez González

Programa de doctorado en: Química Ambiental y Fundamental RD  
99/2011



UNIVERSIDADE DA CORUÑA





Memoria presentada en la Facultad de Ciencias de la Universidade da Coruña por **Ramón Eduardo Millán Álvarez** para optar al Grado de Doctor en Química por la Universidade da Coruña.

A Coruña, enero 2022

Ramón Eduardo Millán Álvarez

Dr. José Pérez Sestelo

Dr. Jaime Rodríguez González





José Pérez Sestelo y Jaime Rodríguez González, Catedráticos de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidade da Coruña,

**AUTORIZAN**

La presentación de la memoria de Tesis Doctoral, titulada “*Determinación de la estereoquímica de telepamida y enigmazol C mediante cálculos computacionales, reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos catalizadas por indio(III), y síntesis total de ircinialactama J*”, que D. **Ramón Eduardo Millán Álvarez** ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química de la Universidade da Coruña, para optar al Grado de Doctor en Química por la Universidade da Coruña.

Y para que así conste, y surta los efectos oportunos, firman la presente en A Coruña, a \_\_\_\_ de enero de 2022.

Dr. José Pérez Sestelo

Dr. Jaime Rodríguez González



## *Agradecimientos*

---

A los Profesores José Pérez Sestelo y Jaime Rodríguez González por permitirme formar parte de sus respectivos grupos de investigación y por su plena dedicación en esta tesis, guiándome y aconsejando en cada momento que lo necesitaba.

A los demás miembros del grupo, particularmente a los Profesores Luis A. Sarandeses, Montserrat Martínez y Carlos Jiménez por transmitirme valiosos conocimientos y estar siempre dispuestos a ayudarme y aconsejarme.

A mis compañeros del CICA y a los que han pasado por el Centro a lo largo de estos años por crear un ambiente extraordinario de trabajo que permitió disfrutar del día a día y afrontar de manera más sencilla los problemas que surgían.

A mis compañeros de laboratorio, Fabio, Ana y Raquel por los grandes momentos que hemos pasado así como por su apoyo en todo momento.

A todos los trabajadores del CICA por hacer posible el gran funcionamiento del centro y al personal de los servicios de Apoyo á Investigación (SAI) de la Universidade da Coruña, por su colaboración mediante la realización de los espectros de RMN y espectrometría de masas.

Al Profesor Enrique Gómez Bengoa (Universidad del País Vasco) por la realización de los cálculos computacionales efectuados en esta memoria.

A la Xunta de Galicia y al Ministerio de Economía y Competitividad por la financiación de los proyectos de investigación (ED431C 2018/39, RTC-2016-4611-1, CTQ2015-68369-P, PGC2018-097792-B-I00 y PID 2019-110008GB-I00).

A mis padres por habérmelo dado todo, por su sacrificio y confianza durante todos estos años y permitirme haber llegado hasta aquí.

A Patri, por haber estado siempre apoyándome en este arduo camino y hacer que los malos momentos se hicieran más llevaderos.

Gracias por todo.



Abreviaturas y acrónimos .....	1
Resumen.....	3
Prólogo.....	5
<b>CAPÍTULO 1.</b> Determinación de la estereoquímica de telepamida y enigmazol C mediante cálculos computacionales .....	7
1.1. INTRODUCCIÓN .....	9
1.1.1. Telepamida: aislamiento y elucidación estructural .....	15
1.1.2. Síntesis de telepamida .....	17
1.1.3. Enigmazol C: aislamiento y elucidación estructural .....	22
1.2. OBJETIVOS .....	26
1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	27
1.3.1. Determinación de la configuración absoluta de telepamida mediante cálculos computacionales.....	27
1.3.2. Determinación de la configuración absoluta de enigmazol C .....	40
<b>CAPÍTULO 2.</b> Reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos catalizadas por indio(III).....	63
2.1. INTRODUCCIÓN .....	65
2.1.1. Reacciones de cicloisomerización de 1, <i>n</i> -eninos mediante catálisis metálica .....	70
2.1.2. Reacciones de cicloisomerización catalizadas por indio(III) .....	77
2.2. OBJETIVOS .....	89
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	90
2.3.1. Reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninil aril éteres mediante catálisis de indio(III) .....	90
2.3.2. Estudios sobre el mecanismo de la reacción de cicloisomerización de 1,5- eninil aril éteres mediante catálisis de indio(III).....	99
2.3.3. Reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninil aril <i>N</i> -tosilaminas mediante catálisis de indio(III).....	105

---

2.3.4.	Reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos fenólicos mediante catálisis de indio(III) .....	112
2.3.5.	Síntesis de espiranos mediante reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos arílicos catalizadas por indio(III).....	114
2.4.	PARTE EXPERIMENTAL .....	118
2.4.1.	Métodos generales .....	118
2.4.2.	Preparación de los 1,5-eninos arílicos .....	119
2.4.3.	Reacciones de cicloisomerización en cascada de 1,5-eninos arílicos catalizadas por indio(III) .....	141
2.4.4.	Reacciones secuenciales de cicloisomerización catalizadas por indio(III) y de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio .....	154
<b>CAPÍTULO 3. Síntesis total de ircinialactama J.....</b>		<b>158</b>
3.1.	INTRODUCCIÓN .....	160
3.1.1.	Aislamiento, elucidación estructural y actividad biológica.....	160
3.1.2.	Precedentes sintéticos .....	166
3.2.	OBJETIVOS .....	168
3.3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	169
3.3.1.	Planteamiento sintético inicial de ircinialactama J.....	169
3.3.2.	Planteamiento sintético final de ircinialactama J .....	174
3.3.3.	Síntesis de ircinialactama J.....	176
3.4.	PARTE EXPERIMENTAL .....	197
3.4.1.	Aproximación inicial para la síntesis de ircinialactama J.....	197
3.4.2.	Aproximación definitiva para la síntesis de ircinialactama J .....	203
<b>CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES .....</b>		<b>224</b>
<b>ANEXO A. ESPECTROS .....</b>		<b>229</b>
<b>ANEXO B. CÁLCULOS COMPUTACIONALES .....</b>		<b>331</b>

## Abreviaturas y acrónimos

---

En esta memoria se han utilizado las abreviaturas más comunes en Química siguiendo las recomendaciones de la American Chemical Society.

También se han utilizado las siguientes abreviaturas y acrónimos.

ccf	cromatografía en capa fina
COSY	correlation spectroscopy
d	doblete
DCE	1,2-dicloroetano
dd	doble doblete
DFT	teoría del funcional de densidad
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
EM	espectrometría de masas
ESI	ionización por electrospray
FAB	bombardero de átomos pesados
HECADE	heteronuclear couplings from ASSCI-domain with E.COSY-type cross peaks
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
IR	espectroscopia de infrarrojo
JBCA	<i>J</i> -based configurational analysis
<i>J</i> -HMBC	<i>J</i> -resolved heteronuclear multiple bond correlation
NOE	Efecto Nuclear Overhauser
m	multiplete
MAE	método del error absoluto
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MOM	metoximetilo
p.f.	punto de fusión
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
s	singulete
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
TOCSY	total correlation spectroscopy
TOF	tiempo de vuelo





### Resumen

En esta memoria de Tesis Doctoral se presenta el trabajo de investigación relativo a la utilización de métodos computacionales para la determinación estructural de compuestos orgánicos, el empleo de metodología sintética mediante catálisis y la síntesis total de un producto natural de origen marino. En el **capítulo I** se estudia la estereoquímica de los productos naturales telepamida y enigmazol C mediante cálculos computacionales empleando métodos DFT; se revisa la estereoquímica de telepamida y se confirma su configuración absoluta. También se determina la configuración absoluta de enigmazol C empleando métodos computacionales y análisis configuracional basado en constantes de acoplamiento (JBCA). En el **capítulo II** se estudia la actividad catalítica de haluros y sales de indio(III) en reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos arílicos funcionalizados. La doble reacción de ciclación tiene lugar en cascada con regioselectividad *6-endo-dig* lográndose la formación de nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno permitiendo obtener nuevas estructuras policíclicas. En el **capítulo III** se describe la primera síntesis total de ircinialactama J, producto natural aislado a partir de la esponja *Ircinia felix*, con una notable actividad antiviral. La síntesis, mediante una estrategia convergente, permitió también confirmar la estructura propuesta y posibilita el acceso a derivados de interés.

### Resumo

Nesta memoria de Tese Doutoral preséntase o traballo de investigación relativo ao emprego de métodos computacionais para a determinación estrutural de compostos orgánicos, o emprego de metodoloxía sintética mediante catálise e a síntese total dun produto natural de orixe mariña. No **capítulo I** estúdase a estereoquímica dos produtos naturais telepamida e enigmazol C mediante cálculos computacionais empregando métodos DFT; revísase a estereoquímica de telepamida e confírmase a súa configuración absoluta. Tamén determínase a configuración absoluta de enigmazol C empregando métodos computacionais e análise configuracional baseado en constantes de acoplamento (JBCA). No **capítulo II** estúdase a actividade catalítica de haluros e sales de indio(III) en reaccións de cicloisomerización de 1,5- eninos arílicos funcionalizados. A dobre reacción de ciclación ten lugar en cascada con rexioselectividade *6-endo-dig* lográndose a formación de novos enlaces carbono-carbono e carbono-osíxeno permitindo obter novas

estruturas policíclicas. No **capítulo III** descríbese a primeira síntese total de ircinialactama J, un produto natural illado a partir da esponxa *Ircinia felix*, cunha notable actividade antiviral. A síntese, mediante unha estratexia converxente, permitiu tamén confirmar a estrutura proposta e posibilita o acceso para derivados de interese.

### Abstract

This PhD Thesis presents the research work based on the use of computational methods for structural determination of organic compounds, the use of synthetic methodology by catalysis and the total synthesis of a marine natural product. In **chapter I**, the stereochemistry of natural products thelepamide and enigmazole C is studied by computational calculations using DFT methods; the stereochemistry of thelepamide is revised and its absolute configuration is confirmed. The absolute configuration of enigmazole C is also determined using computational methods and configurational analysis based on coupling constants (JBCA). **Chapter II** studies the catalytic activity of halides and salts of indium(III) in cycloisomerization reactions of functionalized aryl 1,5-enynes. The double cyclization reaction takes place in a cascade way with 6-*endo-dig* regioselectivity, achieving the formation of new carbon-carbon and carbon-oxygen bonds, allowing access to new polycyclic structures. **Chapter III** describes the first total synthesis of ircinialactam J, a natural product isolated from the sponge *Ircinia felix*, with remarkable antiviral activity. The synthesis, based on a convergent strategy, also enables to confirm the proposed structure and allows access to interesting derivatives.

En esta Tesis Doctoral se presenta un trabajo de investigación en tres áreas fundamentales de la Química: la determinación estructural, el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas y la síntesis total de productos naturales. El trabajo ha sido realizado en el CICA (Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas), en el grupo de investigación QUIMOLMAT (Química Molecular y de Materiales) bajo la dirección de los investigadores Prof. Dr. José Pérez Sestelo y Prof. Dr. Jaime Rodríguez González. El proyecto de Tesis Doctoral surge de la idea de combinar objetivos de investigación, aunar esfuerzos, y desarrollar un trabajo de investigación que permita adquirir una formación integral en las áreas de la Química Orgánica anteriormente mencionadas.

La memoria de esta Tesis Doctoral se encuentra organizada en tres capítulos. En el primer capítulo se describen los estudios computacionales realizados para la determinación de la configuración absoluta de dos compuestos naturales de origen marino denominados telepamida y enigmazol C. Inicialmente se presenta una breve introducción a la Química Computacional y el protocolo a seguir para poder llevar a cabo la asignación correcta de la configuración absoluta de un producto natural. Seguidamente, se describen los precedentes existentes en cuanto al aislamiento y determinación estructural de los dos productos naturales seleccionados. En el caso del compuesto telepamida, también se expone el trabajo sintético realizado durante mi trabajo de fin de grado y de máster, así como la síntesis total llevada a cabo por el grupo de investigación del Profesor Mathias Christmann de la Universidad de Berlín, con el cual se estableció una colaboración científica que dio lugar a la corrección de la estructura del compuesto. A continuación, en el apartado de resultados y discusión se describen los cálculos computacionales realizados para determinar la configuración absoluta de telepamida y de enigmazol C utilizando tanto desplazamientos químicos de protón y carbono-13 como las constantes de acoplamiento homonucleares protón-protón y heteronucleares carbono-protón. En el caso de enigmazol C también se describe la determinación de la configuración absoluta de uno de sus centros estereogénicos mediante análisis configuracional basado en constantes de acoplamiento (JBCA).

En el segundo capítulo se estudia la capacidad de haluros y sales de indio(III) como catalizadores en la reacción de cicloisomerización de 1,5-eninos funcionalizados para la formación de compuestos policíclicos mediante un proceso en cascada. El capítulo comienza con una introducción a las reacciones de ciclación en cascada, su importancia en los procesos biogénicos y las estrategias sintéticas para llevar a cabo estas

transformaciones en el laboratorio. Posteriormente, se describe la importancia de las reacciones de cicloisomerización y se realiza una revisión bibliográfica de la reacción de cicloisomerización de 1,*n*-eninos catalizada por metales de transición. El apartado de introducción finaliza con una descripción de las propiedades del indio(III) como ácido de Lewis, y se presentan algunos antecedentes de indio(III) como catalizador en reacciones de hidroarilación, cicloisomerización enánica y procesos de cicloisomerización en cascada. A continuación, se exponen los resultados obtenidos en la reacción de cicloisomerización sobre 1,5-eninos funcionalizados con heteroarenos como nucleófilos, y en la reacción de fenoxiciclación empleando 1,5-eninos funcionalizados con una unidad de fenol. Posteriormente se describe la aplicación de las sales de indio(III) a los procesos secuenciales de cicloisomerización enánica y de acoplamiento cruzado. También se incluye un estudio computacional acerca del mecanismo de la reacción de cicloisomerización de 1,5-eninos arílicos mediante catálisis de indio(III), realizado por el Profesor Enrique Gómez Bengoa de la Universidad del País Vasco.

En el tercer capítulo se aborda la síntesis total del producto natural ircinialactama J, compuesto de origen marino que presenta actividad antiviral bloqueando el crecimiento del adenovirus humano en cantidades submicromolares con baja toxicidad. En el apartado de introducción se describe el aislamiento, la elucidación estructural y la actividad biológica de ircinialactama J, así como los precedentes sintéticos de uno de los compuestos similares estructuralmente, puesto que en la actualidad no se ha descrito la síntesis de ircinialactama J. Posteriormente, se presenta el trabajo realizado para llevar a cabo la síntesis total, mediante dos aproximaciones sintéticas.

Finalmente, se recogen las conclusiones de los diferentes capítulos de manera individual. La memoria también consta de dos anexos, donde se recogen los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de todos los compuestos preparados (anexo A) y los detalles de los cálculos computacionales realizados (anexo B).

# CAPÍTULO 1

---

Determinación de la  
estereoquímica de telepamida y  
enigmazol C mediante cálculos  
computacionales



## 1.1. INTRODUCCIÓN

La determinación de la configuración relativa y absoluta de un compuesto orgánico quiral representa un reto en el campo de la determinación estructural, siendo generalmente el paso más complicado para identificar por completo una estructura. El primer paso para elucidar la estereoquímica absoluta es conocer la estereoquímica relativa, ya que una vez identificada la configuración de al menos un centro estereogénico, se puede referenciar al resto de los estereocentros de la molécula. En sistemas rígidos como son las estructuras cíclicas pequeñas, la determinación de la estereoquímica relativa se obtiene de manera relativamente sencilla mediante experimentos de RMN, utilizando el valor de las constantes de acoplamiento protón-protón y/o mediante medidas de Efecto Nuclear Overhauser (NOE). Por el contrario, para sistemas flexibles como pueden ser los macrociclos o cadenas carbonadas acíclicas, es necesario llevar a cabo otras aproximaciones. Si bien la más evidente es realizar la síntesis total del compuesto y posteriormente comparar los datos espectroscópicos, esta aproximación requiere un elevado trabajo en el laboratorio y coste de reactivos, sobretodo en el caso de moléculas con estructuras complejas.

Además de la síntesis existen otros métodos efectivos menos costosos, como la utilización de la espectroscopia de difracción por rayos X, aunque sólo se puede aplicar a compuestos en estado sólido y con estructura cristalina. En el caso de estructuras no cristalinas la espectroscopia de RMN es la técnica más empleada, pudiéndose utilizar diferentes métodos para resolver la estereoquímica, como son entre otros el método de Rychnovsky,<sup>1</sup> los métodos basados en agentes derivatizantes quirales<sup>2</sup> o los basados en las medidas de las constantes de acoplamiento protón-protón y protón-carbono.<sup>3</sup>

En los últimos años, el desarrollo de la capacidad de cálculo de los ordenadores permitió que se unieran a todos estos métodos los basados en cálculos computacionales,<sup>4</sup> convirtiéndose en una alternativa de gran validez para la determinación de la estereoquímica de moléculas de gran complejidad estructural.

---

<sup>1</sup> Rychnovsky, S. D.; Griegsgraber, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2623.

<sup>2</sup> Seco, J. M.; Quiñoá, M.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.

<sup>3</sup> Bifulco, G.; Dambruoso, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744.

<sup>4</sup> Lewars, E. G. *Computational Chemistry*; Springer Science Bussines Media B.V, 2011.



Dentro de los métodos computacionales existen dos tipos bien diferenciados, los métodos basados en la mecánica molecular y los basados en la teoría de estructura electrónica.<sup>5</sup> Los primeros emplean leyes basadas en la física clásica y se pueden diferenciar en función del tipo de campo de fuerzas que utilicen, entendiéndose por campo de fuerzas al conjunto de ecuaciones que indican cómo varía la energía potencial de una molécula dependiendo de la posición de los átomos. Desde un punto de vista computacional, estos cálculos son poco costosos por lo que pueden aplicarse a moléculas de gran tamaño, sin embargo, presentan como principal inconveniente que no tienen en cuenta la densidad electrónica.

Por otra parte, los métodos basados en la teoría de estructura electrónica emplean como base de sus cálculos las leyes de la mecánica cuántica y se pueden clasificar en tres tipos: los métodos semiempíricos, que utilizan datos experimentales con la finalidad de simplificar la ecuación de Schrödinger; los métodos *ab initio*, que no utilizan valores experimentales, sino que realizan los cálculos teniendo en cuenta exclusivamente la ecuación de Schrödinger; y los métodos de funcionales de densidad (DFT) que son similares a los *ab initio* pero además incluyen la correlación de electrones.

Los métodos DFT son los más utilizados hoy en día para estudios estructurales, incluida la determinación de la estereoquímica de un compuesto.<sup>6</sup> La comparación de los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento obtenidos de forma teórica empleando métodos DFT con los datos experimentales del producto de interés, permite en muchos casos la resolución de dicha estereoquímica. La determinación de la configuración absoluta o relativa de un compuesto mediante cálculos computacionales se puede realizar siguiendo el protocolo desarrollado por Willoughby y col.,<sup>7</sup> que se encuentra representado en el esquema 1.

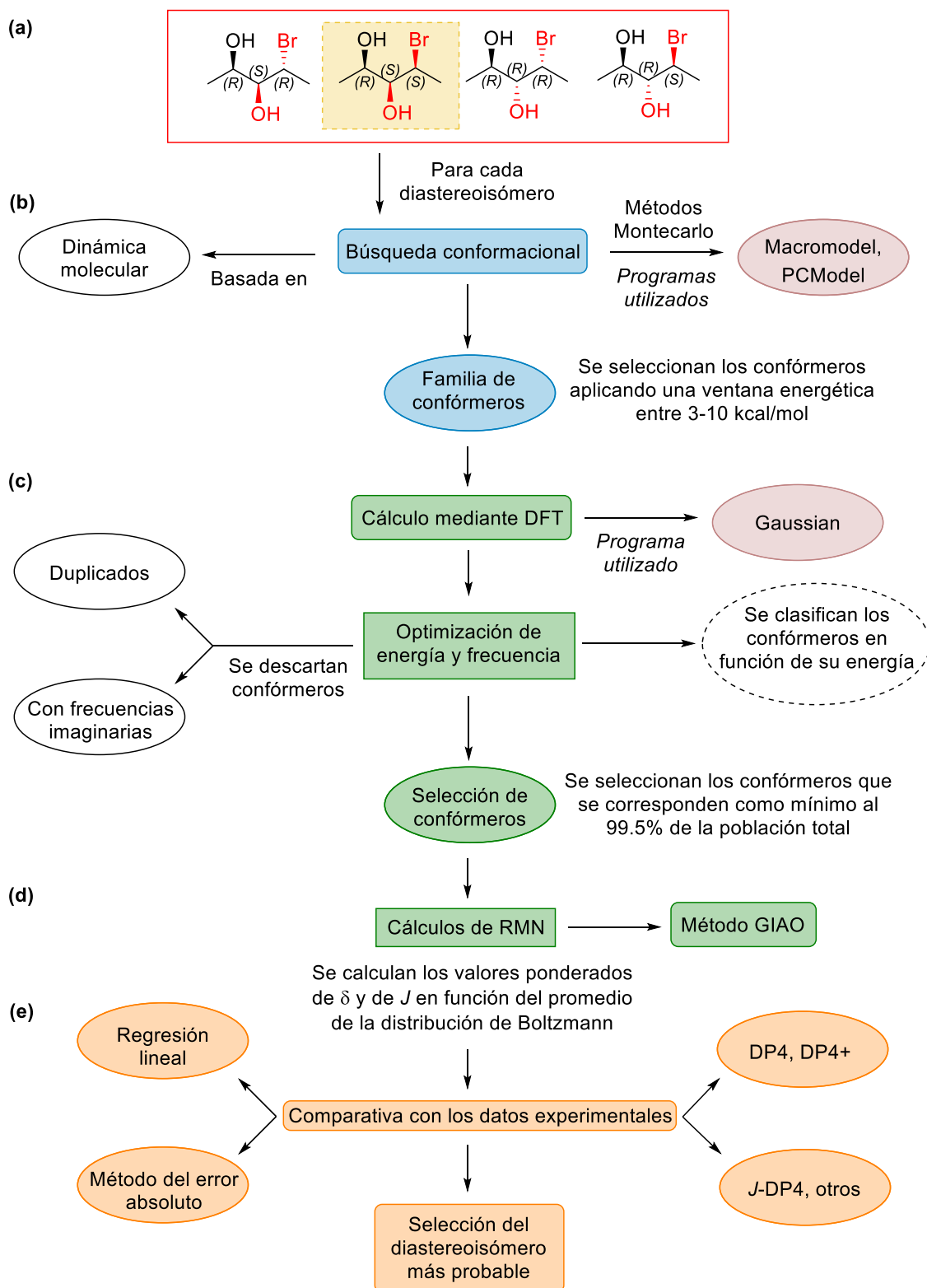
---

<sup>5</sup> Foreman, J. B.; Frisch, A. E. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*; 2<sup>a</sup> ed, Gaussian Inc: Pittsburgh, 1996.

<sup>6</sup> Marcarino, M. O.; Zanardi, M. M.; Cicetti, S.; Sarotti, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1922.

<sup>7</sup> Willoughby, P. H.; Jansma, M. J.; Hoye, T. R. *Nat. Protoc.* **2014**, *9*, 643.

Esquema 1



**(a) Construcción del modelo molecular**

El primer paso consiste en establecer los diastereoisómeros que se van a computar construyendo tridimensionalmente las moléculas y determinando la posición relativa de los átomos en función de las coordenadas cartesianas. Para ello se utiliza software como ACD, ISISDraw, o ChemDraw/Chem3D, siendo este último el empleado en la presente tesis.

**(b) Búsqueda conformacional**

El siguiente paso consiste en llevar a cabo la búsqueda conformacional de cada diastereoisómero, ya que las moléculas flexibles a diferencia de los sistemas rígidos, pueden existir en más de una conformación. Esta búsqueda generalmente se realiza mediante mecánica molecular, utilizando software del tipo PCModel o Macromodel, y empleando ventanas energéticas que suelen estar entre 3-10 kcal/mol (la ventana energética indica la diferencia de energía entre cada conformero).

Durante este proceso cada conformero se genera cuando el software, tras ir variando los ángulos diedros de los enlaces sencillos, llega a un mínimo local en la curva de energía potencial. Cada conformero obtenido, en función de su proporción, tendrá un peso específico en los datos finales obtenidos, por lo que es necesario hacer una búsqueda conformacional adecuada.

**(c) Optimización de la energía y frecuencia de los conformeros**

Durante este paso los conformeros obtenidos se minimizan con la finalidad de calcular su energía libre y su aportación a la población global, en función de la distribución de Boltzmann. También se eliminan los conformeros duplicados y aquellos que presentan frecuencias negativas (o imaginarias), ya que se pueden tratar de estados de transición o “saddle points”.

La energía de cada uno de los conformeros se calcula a partir de la ecuación de Schrödinger ( $H \Psi = H E$ ) donde H es el operador hamiltoniano,  $\Psi$  es la función de onda y E es la energía. En la mayoría de los casos es necesario establecer aproximaciones matemáticas para resolver la ecuación, como en el caso de la teoría de funcionales de densidad (DFT) que considera que la energía se puede calcular sustituyendo la función de onda por funcionales de densidad electrónica.

Respecto a estos funcionales, los más utilizados en la actualidad son el B3LYP (funcional de densidad de tres parámetros tipo Becke,<sup>8</sup> usando el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr<sup>9</sup>) y el MPW1PW91 (funcional de Perdew-Wang, modificado por Adamo y Barone).<sup>10</sup> Aparte, es necesario combinarlos con un conjunto base, que modeliza los orbitales moleculares como combinaciones lineales de funciones gaussianas monoeléctricas, restringiendo el movimiento de los electrones en un espacio determinado. Este espacio debe ser suficiente para englobar la correlación de todos los electrones de la molécula.

Dos de los conjuntos base más empleados para moléculas medianas y grandes son el 6-31G (d) y 6-311G (d) que añaden funciones de polarización para átomos pesados. A lo largo de los años se desarrollaron funcionales más efectivos como el 6-31G (d,p) o el 6-311G (d,p) que añaden funciones de polarización para átomos de hidrógeno, de especial interés para calcular energías de enlace, o los funcionales 6-31G (2d,p) y 6-311G (2d,p) que introducen dos funciones de polarización para átomos pesados y una para átomos de hidrógeno.

#### **(d) Cálculo de parámetros de RMN**

A continuación, se calcula individualmente para cada conformero los parámetros de RMN como los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, las constantes de acoplamiento u otros parámetros de interés. Como se mencionó en el paso anterior, cada conformero representa un porcentaje de contribución al total de la población, calculado mediante la distribución de Boltzmann. Por lo tanto, para agilizar los cálculos en esta etapa no se procesan todos los conformeros, sino aquellos que se corresponden como mínimo al 99.5% de la población global.

El cálculo de los desplazamientos de RMN se realiza empleando el método GIAO (Gauge Including Atomic Orbital), válido para la teoría de DFT, siendo los funcionales más utilizados el B3LYP y el MPW1PW91 con combinaciones de conjuntos base como 6-31G(d) ó 6-31G(d,p) en función del tamaño de la molécula. Los datos que se obtienen no se corresponden directamente con el desplazamiento químico, sino con los valores del tensor de apantallamiento. Si es necesario, se pueden referir con el tensor de

---

<sup>8</sup> Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 8554.

<sup>9</sup> Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785.

<sup>10</sup> Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664.

apantallamiento del tetrametilsilano (TMS) para convertirlos en desplazamientos químicos.

**(e) Comparación de los datos teóricos calculados con los experimentales**

Una vez obtenidos los parámetros de RMN para todos los confórmeros, el siguiente paso es calcular el valor promedio, calculado a partir de una ponderación de los valores de cada confórmero dependiendo de su porcentaje de participación. Finalmente, se comparan los datos teóricos con los experimentales mediante diferentes alternativas, como la regresión lineal o el método del error absoluto (MAE). En los últimos años se han empleado los métodos estadísticos DP4 desarrollados por el grupo de Goodman,<sup>11</sup> así como su versión mejorada, el DP4+, desarrollada por Sarotti y col.,<sup>12</sup> que permiten calcular dentro de un grupo de estructuras cuál se asemeja más a la real por comparación de los desplazamientos calculados de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C con los experimentales. Recientemente, el Prof. Daranas (Universidad de La Laguna, Tenerife) en colaboración con Sarotti, desarrolló los métodos *J*-DP4,<sup>13</sup> que añaden a la comparación estadística las constantes de acoplamiento protón-protón a tres enlaces.

Los siguientes apartados de esta introducción se centrarán en los dos productos naturales estudiados en la presente tesis, telepamida y enigmazol C, en cuanto a sus respectivos aislamientos y elucidación estructural. También se abordará la síntesis de telepamida, iniciada por nuestro grupo de investigación, y que fue finalmente completada por el grupo de investigación del profesor Mathias Christmann de la Universidad de Berlín.<sup>14</sup>

---

<sup>11</sup> Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946.

<sup>12</sup> (a) Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12526. (b) Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8544.

<sup>13</sup> Grimblat, N.; Gavín, J. A.; Hernández Daranas, A.; Sarotti, A. M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4003.

<sup>14</sup> Seitz, T.; Millán, R. E.; Lentz, D.; Jiménez, C.; Rodríguez, J.; Christmann, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 594.

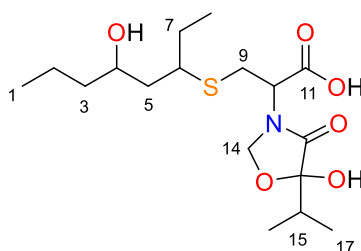
### 1.1.1. Telepamida: aislamiento y elucidación estructural

Telepamida es un metabolito de origen marino aislado del anélido poliqueto *Thelepus crispus* del género *Thelepus* recolectado en 1992 en el Pacífico Norte, cerca de Friday Harbor (Washington, EEUU) y clasificado por Gregg Diezmann del Instituto White Point Biomarine de Washington.

El aislamiento de telepamida está recogido en la tesis doctoral de la Dra. Rosa María Nieto<sup>15</sup> y fue llevado a cabo con una primera extracción en MeOH para dar lugar a un extracto crudo que posteriormente se distribuyó entre una fracción acuosa y otra de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fracción de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se continuó fraccionando con disolventes de diferente polaridad hasta llegar a una fracción final de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y otra metanólica. Finalmente, la fracción metanólica se separó con una columna Sephadex LH-20 eluída con MeOH dando lugar a cinco fracciones, encontrándose en una de ellas el nuevo producto natural.

Su elucidación estructural se inició con la determinación de la fórmula molecular como C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S, gracias a la espectrometría de masas FAB tanto en su modo de ion positivo como en modo de ion negativo, así como al espectro de RMN de <sup>13</sup>C que presentó 17 señales de carbono correspondientes a seis carbonos metilénicos sp<sup>3</sup>, cuatro carbonos metínicos sp<sup>3</sup>, cuatro grupos metilo y tres carbonos no protonados. También se llevaron a cabo experimentos de <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HSQC y HMBC permitiendo establecer la estructura plana de telepamida (Figura 1).<sup>16</sup>

**Figura 1**



<sup>15</sup> Nieto, R. M. Nuevos compuestos naturales de origen marino farmacológicamente activos. Tesis doctoral, Universidade da Coruña, 2013.

<sup>16</sup> Rodríguez, J.; Nieto, R. M.; Blanco, M.; Valeriote, F. A.; Jiménez, C.; Crews, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 464.

Estructuralmente, telepamida es una molécula de carácter acíclico que presenta una unidad novedosa de *N,O*-acetal-hemiacetal (C12-C17) y una parte derivada biogénicamente del aminoácido cisteína (C9-C11). Su estructura, además de 17 átomos de carbono, consta de 8 heteroátomos (6O, 1N, 1S) y presenta 4 centros estereogénicos.

La determinación de la configuración relativa de telepamida, descrita en la tesis de la Dr. Nieto, se realizó mediante un análisis configuracional basado en constantes de acoplamiento (JBCA o método Murata)<sup>17</sup> para los carbonos C4 y C6, por tratarse de un sistema 1,3-dimetínico quiral estableciéndose una relación *sin* entre ambos. Una vez establecida dicha relación, se estudió la configuración relativa de los centros estereogénicos C10 y C13 mediante cálculos computacionales. Teniendo en cuenta que C4 y C6 debían presentar una relación *sin*, se obtuvieron 4 posibles diastereoisómeros para analizar: (4*R*,6*S*,10*S*,13*R*), (4*R*,6*S*,10*S*,13*S*), (4*R*,6*S*,10*R*,13*S*) y (4*R*,6*S*,10*R*,13*R*).

Para llevar a cabo los cálculos, se eligió construir el modelo molecular de telepamida tal y como se había propuesto en la estructura plana, es decir, como un ácido carboxílico. Esta aproximación fue determinante para la asignación de la configuración relativa, además de que será un tema a tratar en nuestro trabajo realizado. Después de construir el modelo molecular de cada diastereoisómero, se llevó a cabo una búsqueda conformacional empleando mecánica molecular. Para cada uno de los conformeros obtenidos se realizó un estudio DFT empleando el funcional B3LYP y como conjunto base 6-31G(d). Tras comparar los datos obtenidos con los experimentales, se llegó a la conclusión de que telepamida poseía la configuración relativa 4*R*\*,6*S*\*,10*S*\*,13*S*\*.<sup>16</sup>

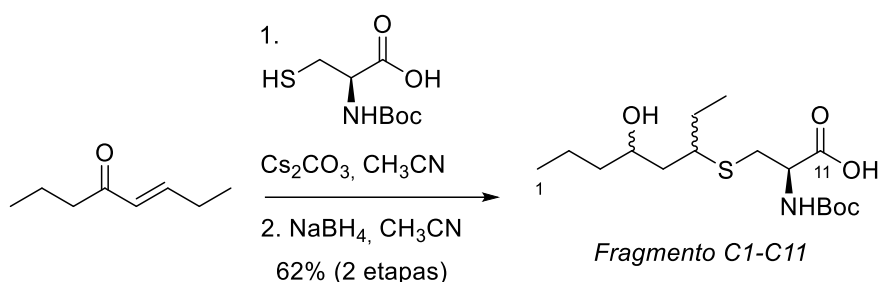
Una vez propuesta dicha configuración el siguiente paso fue llevar a cabo la confirmación de su estructura mediante síntesis de análogos. En la tesis doctoral de la Dra. María Blanco<sup>18</sup> se describe la síntesis de un análogo al fragmento C1-C11 de telepamida, obtenido en primer lugar a partir de una reacción de adición tipo Michael entre la *N*-Boc-*L*-cisteína y la (*E*)-oct-5-en-4-ona, para posteriormente llevar a cabo la reducción del grupo carbonilo (Esquema 2). La comparación de los datos espectroscópicos del análogo preparado con los del producto natural permitió confirmar la presencia de dicho fragmento en telepamida.

---

<sup>17</sup> Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.

<sup>18</sup> Blanco, M. Estudio de constantes de acoplamiento en sistemas acíclicos quirales con átomos de nitrógeno. Tesis doctoral, Universidade da Coruña, 2015.

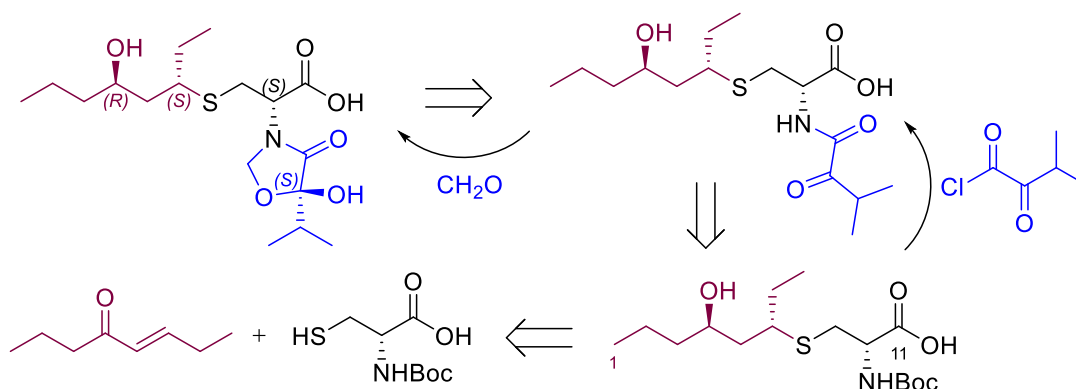
## Esquema 2



### 1.1.2. Síntesis de telepamida

Con estos precedentes, nos propusimos llevar a cabo la síntesis total de telepamida para poder determinar su configuración absoluta. El estudio sintético se inició en mi trabajo de fin de grado<sup>19</sup> y continuó en mi trabajo de fin de máster.<sup>20</sup> La síntesis se planteó teniendo en cuenta una posible ruta biomimética que se basa en la reacción de adición conjugada entre una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada y el aminoácido natural *L*-cisteína con el grupo amino protegido. La formación de la unidad de oxazolidinona se propuso mediante una ciclación entre una amida 1,2-dicarbonílica y formaldehído (Esquema 3).

## Esquema 3



Para la preparación del fragmento C1-C11 tomamos como referencia la preparación descrita durante su elucidación estructural,<sup>16,18</sup> que consiste en una adición sulfa-Michael entre la (*E*)-oct-5-en-4-ona y la *N*-Boc-cisteína. Del mismo modo, consideramos llevar a cabo la adición conjugada de manera estereoselectiva empleando

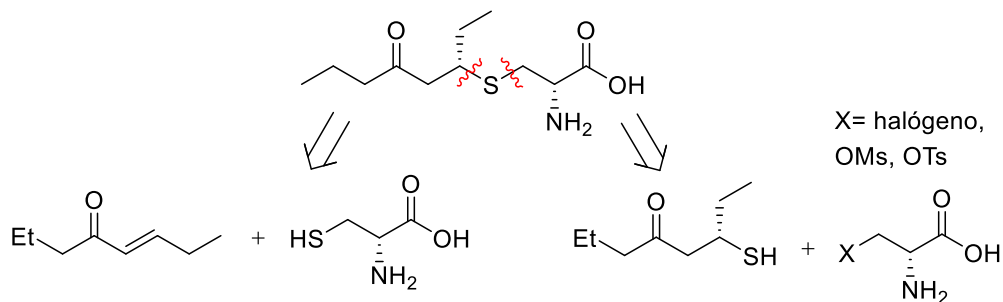
<sup>19</sup> Millán, R. E. Estudio para la síntesis de thelepamida. Trabajo de fin de grado, Universidade da Coruña, 2015.

<sup>20</sup> Millán, R. E. Aproximación al esqueleto carbonado principal del compuesto natural telepamida. Trabajo de fin de máster, Universidade da Coruña, 2016.



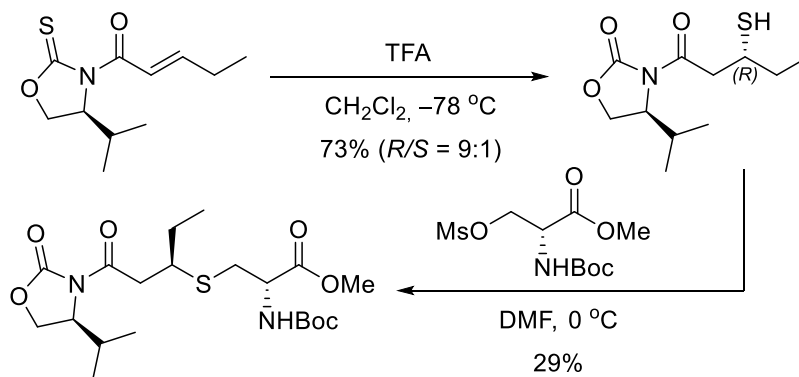
un auxiliar o un ligando quiral. Alternativamente, se planteó la construcción estereoselectiva del fragmento a partir de una sustitución nucleófila entre un tiol enantioméricamente puro y un derivado de la serina con un buen grupo saliente (Esquema 4).

**Esquema 4**



La preparación del tiol enantioméricamente puro se llevó a cabo mediante una reacción de transferencia intramolecular de azufre de una tiooxazolidinona,<sup>21</sup> que transcurrió de manera diastereoselectiva ( $R/S = 9:1$ ) en un 73% de rendimiento. El siguiente paso fue utilizar el tiol en la reacción de sustitución nucleófila sobre un derivado mesilado de la serina dando lugar al compuesto buscado en un rendimiento escaso (Esquema 5).

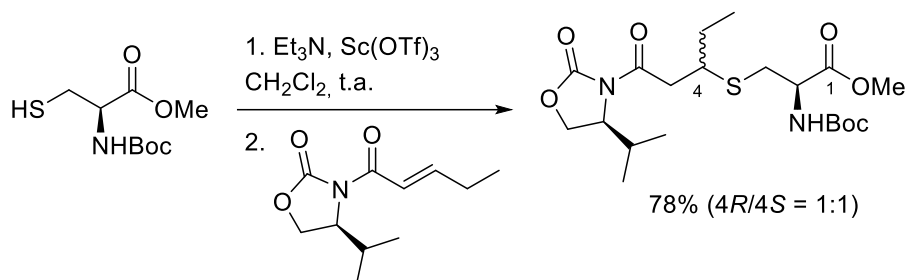
**Esquema 5**



Por otra parte, probamos a llevar a cabo la adición de la cisteína sobre un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado con una oxazolidinona de Evans. Sin embargo, únicamente se logró obtener el producto de adición en una mezcla (1:1) de diastereoisómeros (Esquema 6).

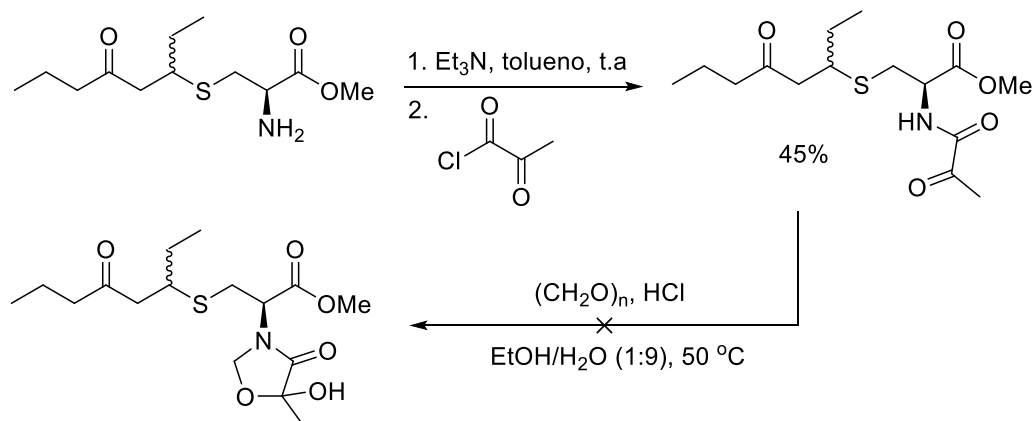
<sup>21</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Dias, F.; Ortiz, A.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5602.

**Esquema 6**



De manera paralela, estudiamos la formación del anillo de oxazolidinona de telepamida mediante una reacción de ciclación de una amida 1,2-dicarbonílica con formaldehído. Para estudiar dicha reacción empleamos una amida modelo que se obtuvo mediante una reacción de adición del cloruro de ácido, derivado del ácido pirúvico, al fragmento C1-C11 de telepamida. Desafortunadamente, la reacción de ciclación sobre la amida utilizando *p*-formaldehído bajo condiciones ácidas de reacción no condujo al producto de reacción buscado (Esquema 7).

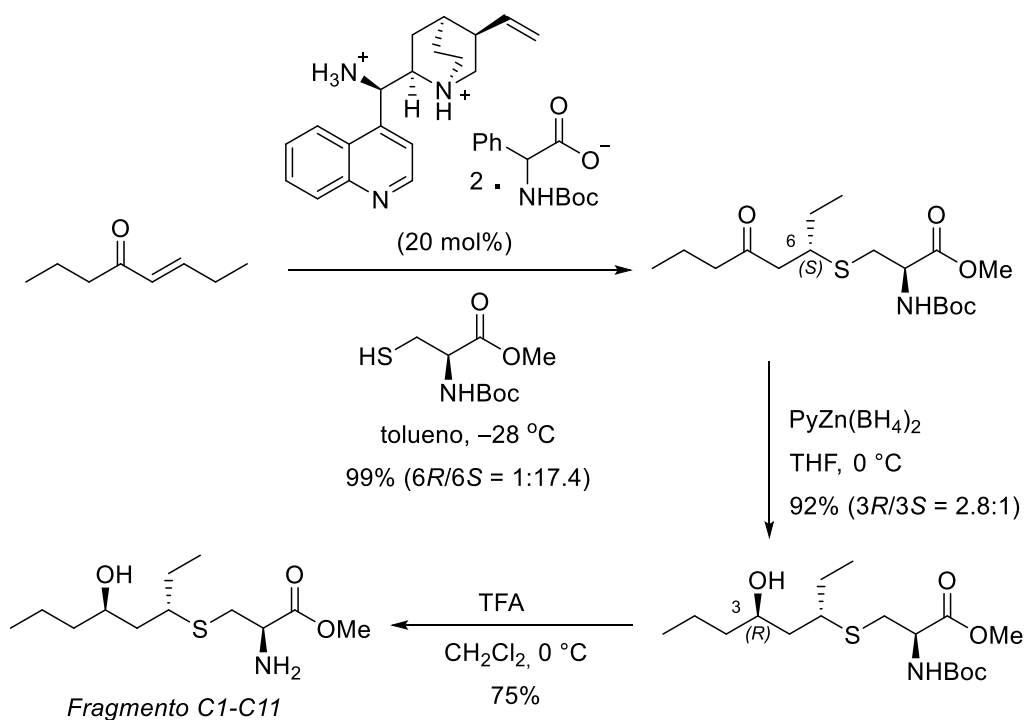
**Esquema 7**



El estudio para sintetizar telepamida continuó durante mi primer año de tesis, centrándonos en la reacción de adición sulfa-Michael estereoselectiva empleando un catalizador quiral, y en la formación del anillo de oxazolidinona. Sin embargo, en medio de nuestra investigación, el Prof. Christmann nos comunicó que habían logrado sintetizar telepamida, llegando a la conclusión de que el producto natural aislado se trataba de un carboxilato de sodio en lugar de un ácido carboxílico. Además, la preparación de varios isómeros y la posterior comparación de los datos espectroscópicos y los valores de rotación óptica con los del producto natural, permitieron determinar que la configuración absoluta de telepamida era 4R,6S,10R, quedando indeterminado el centro estereogénico C13.

La estrategia sintética del grupo de Christmann se basó, al igual que nuestra propuesta, en la síntesis del fragmento C1-C11 mediante una reacción de adición sulfa-Michael estereoselectiva entre la cisteína y la octenona empleando un catalizador quiral, mientras que la formación del anillo de oxazolidinona se propuso mediante condensación aldólica de una amida 1,2-dicarbonílica con formaldehído. De este modo, la reacción de sulfa-Michael entre el éster metílico de la *N*-Boc-*L*-cisteína y la (*E*)-oct-5-en-4-ona empleando como catalizador un alcaloide de la cinchona dio al compuesto de adición 1,4 con elevada diastereoselectividad (1:17.4). La posterior reducción diastereoselectiva del grupo carbonilo con un complejo de zinc y ruptura del grupo Boc de la amida con TFA dio lugar al fragmento C1-C11 (Esquema 8).<sup>14</sup>

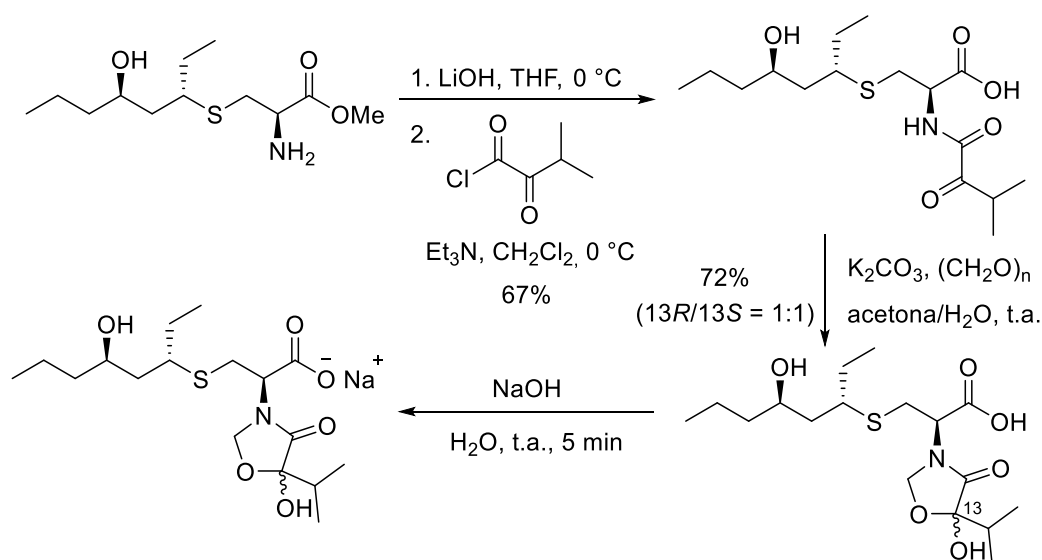
### Esquema 8



La  $\alpha$ -cetoamida se preparó mediante reacción de condensación empleando el cloruro de ácido obtenido a partir del ácido cetoisovalérico y la hidrólisis del éster proporcionó el ácido carboxílico. Posteriormente, llevaron a cabo la reacción de ciclación con *p*-formaldehído y tras sonicación en condiciones básicas, lograron obtener el producto deseado en una mezcla de diastereoisómeros (13*R*/13*S* = 1:1) (Esquema 9). Sin embargo, tras caracterizarlo por RMN observaron unas diferencias significativas en los desplazamientos químicos respecto a los del producto natural aislado. Como ya comprobaron con anterioridad, el espectro de RMN puede verse intensamente afectado

por la desprotonación de la unidad de ácido carboxílico.<sup>22</sup> Con este pretexto, decidieron preparar el carboxilato empleando hidróxido sódico y observaron una coincidencia perfecta en los desplazamientos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C con los del producto natural, demostrando de este modo que telepamida no debe tener una estructura de ácido carboxílico, sino de carboxilato sódico (Esquema 9).

**Esquema 9**



En estas circunstancias, se planteó al Prof. Christmann llevar a cabo una colaboración, con el propósito de hacer una revisión de la configuración absoluta de telepamida mediante cálculos computacionales, en este caso considerando el compuesto no como un ácido carboxílico, sino como un carboxilato de sodio. De este modo se comprobaría si el isómero más probable, desde un punto de vista computacional, coincide con el propuesto por el grupo de Christmann, además de poder asignar la configuración absoluta del centro estereogénico C13.

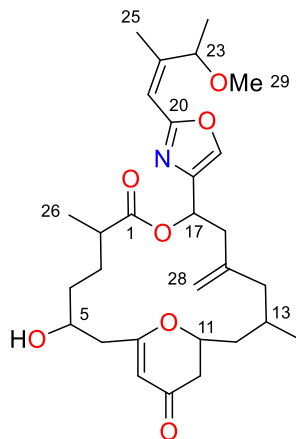
<sup>22</sup> Seitz, T.; Fu, P.; Haut, F.-L.; Adam, L.; Habicht, M.; Lentz, D.; MacMillan, J. B.; Christmann, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3070.

### 1.1.3. Enigmazol C: aislamiento y elucidación estructural

Enigmazol C es un metabolito de origen marino aislado de una esponja del género *Homophymia*, perteneciente a la familia Neopeltidae, recolectada en el 2014 en Indonesia por el equipo de expediciones de Pharmamar. Su aislamiento, recogido en la tesis doctoral del Dr. Guillermo Tarazona,<sup>23</sup> se llevó a cabo mediante una extracción con una mezcla de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) y posteriormente agua. La purificación de la fracción orgánica mediante HPLC semipreparativo permitió obtener 2.9 mg del nuevo producto natural.

Su elucidación estructural se inició con la determinación de la fórmula molecular como C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>7</sub>, a partir de su espectro de masas de alta resolución (+)-HRESITOF y al espectro de RMN de <sup>13</sup>C que presentó 29 señales de carbono correspondientes a siete carbonos no protonados sp<sup>2</sup>, donde uno de ellos se trató de un grupo carbonilo de una cetona conjugada, tres grupos metínicos sp<sup>2</sup>, un grupo metilénico sp<sup>2</sup>, seis grupos metínicos sp<sup>3</sup>, siete grupos metilénicos sp<sup>3</sup> y cinco grupos metilo. También llevaron a cabo experimentos de <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H TOCSY, HSQC y HMBC permitiéndoles establecer la estructura plana de enigmazol C (Figura 2).<sup>23</sup>

**Figura 2**

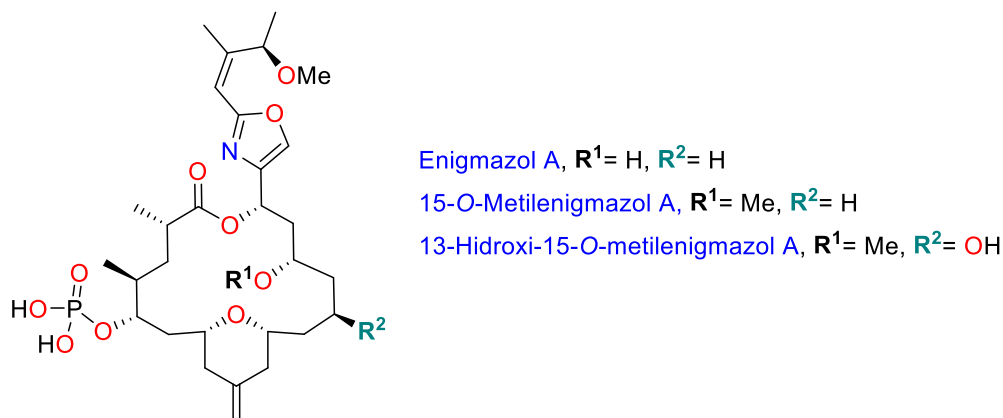


Desde un punto de vista estructural, se trata de un macrociclo que presenta una unidad de lactona y un anillo de oxazol con ocho heteroátomos (7 átomos de oxígeno y uno de nitrógeno) y seis centros estereogénicos. Debido a la gran similitud que presentó

<sup>23</sup> Tarazona, G. Nuevos compuestos citotóxicos de esponjas de Indonesia con naturaleza estructural diversa. Uso de técnicas avanzadas en la determinación de su estereoquímica relativa y absoluta. Tesis doctoral, Universidade da Coruña, 2017.

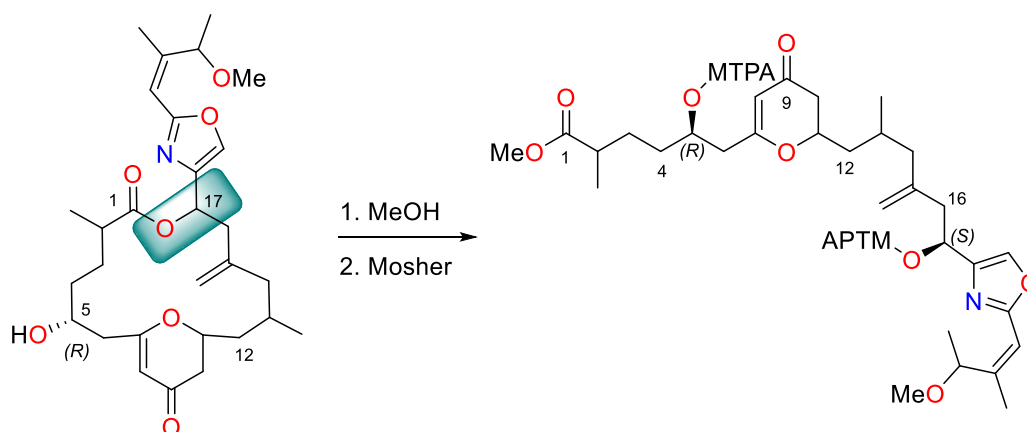
con los productos naturales descritos como enigmazoles (Figura 3),<sup>24</sup> se nombró como enigmazol C.

**Figura 3**



La determinación de la estereoquímica de enigmazol C se inició con la asignación del centro C5 como *R* mediante el método de Mosher,<sup>25</sup> gracias a la preparación de los ésteres correspondientes empleando el cloruro de ácido del (*R*)- y (*S*)-MTPA. Durante el proceso de purificación por HPLC de enigmazol C, utilizando como fase móvil MeOH/H<sub>2</sub>O, se aisló un compuesto adicional, que tras ser caracterizado por RMN y masas se llegó a la conclusión de que se trataba de un artefacto de enigmazol C, producto de la apertura de la lactona en la posición C1. La obtención de este compuesto de degradación permitió determinar la configuración absoluta de C17 (*S*) y corroborar la de C5 aplicando en ambos casos el método de Mosher (Figura 4).

**Figura 4**



<sup>24</sup> Oku, N.; Takada, K.; Fuller, R. W.; Wilson, J. A.; Peach, M. L.; Pannell, L. K.; McMahon, J. B.; Gustafson, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10278.

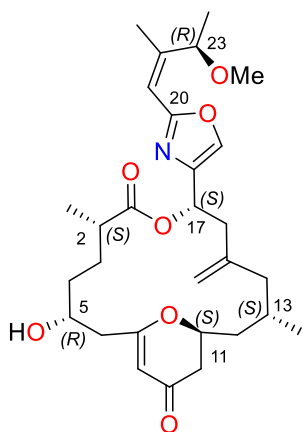
<sup>25</sup> Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

La determinación de la estereoquímica *Z* del alqueno trisustituido en C21-22 se consiguió mediante experimentos de correlación ROESY sobre enigmazol C, mientras que la estereoquímica relativa de los centros C11 y C13 se estableció como 11*S*\* y 13*S*\*, a partir de un estudio de las constantes de acoplamiento protón-protón, descrito con mayor detalle en la tesis del Dr. Tarazona. Finalmente, por comparación de los desplazamientos químicos de enigmazol C con la de otros descritos en la bibliografía,<sup>24,26</sup> se sugirió que la estereoquímica de C23 debería ser *R*.

Para poder determinar la configuración del centro quiral que les faltaba (C2), así como para poder conocer la configuración absoluta de C11 y C13 recurrieron a cálculos computacionales, utilizando 4 diastereoisómeros para analizar: (2*R*,5*R*,11*R*,13*R*,17*S*,23*R*), (2*S*,5*R*,11*R*,13*R*,17*S*,23*R*), (2*R*,5*R*,11*S*,13*S*,17*S*,23*R*), (2*S*,5*R*,11*S*,13*S*,17*S*,23*R*).

Para llevar a cabo los cálculos, primero realizaron una búsqueda conformacional mediante mecánica molecular y optimizaron la energía y frecuencia de cada conformero mediante el método DFT empleando el funcional B3LYP/6-31+G(d,p). Por último, mediante la distribución de Boltzmann calcularon los desplazamientos químicos usando el método GIAO con el funcional MPW1PW91/6-311++G(2d,p) y compararon los valores obtenidos con los experimentales mediante cálculos estadísticos de R<sup>2</sup>, DP4 y DP4+, dando como resultado que la configuración absoluta más probable para enigmazol C era 2*S*,5*R*,11*S*,13*S*,17*S*,23*R* (Figura 5).

**Figura 5**



<sup>26</sup> Ai, Y.; Kozytska, M. V.; Zou, Y.; Khartulyari, A. S.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15426.

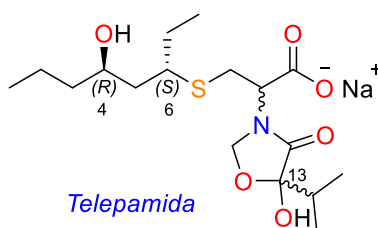
La estructura más probable desde el punto de vista computacional la obtuvieron introduciendo la estereoquímica de C2 como variable. En la presente tesis doctoral establecimos como objetivo determinar primero la estereoquímica de C2 mediante métodos de RMN, para posteriormente llevar a cabo unos cálculos computacionales más precisos, que permitan asignar la estereoquímica absoluta de enigmazol C.



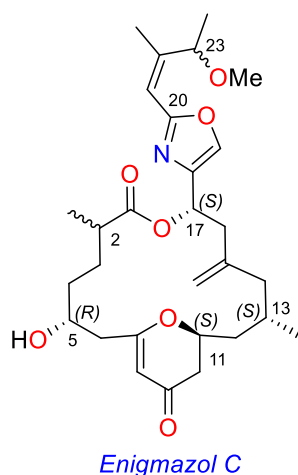
## 1.2. OBJETIVOS

En este capítulo se propone utilizar los métodos computacionales para determinar la configuración absoluta de telepamida y de enigmazol C. De manera concreta se plantean los siguientes objetivos:

(a) Revisión de la estructura de telepamida y proponer su configuración absoluta, construyendo los posibles diastereoisómeros como carboxilatos sódicos, teniendo en cuenta que la configuración de los estereocentros C4 y C6 es 4*R*,6*S*. Además, comprobar la relación entre los estudios computacionales y el resultado experimental obtenido por el grupo de investigación del Prof. Christmann a partir de la síntesis.



(b) Determinación de la configuración absoluta de enigmazol C, asignando primero la configuración del centro estereogénico C2 mediante análisis configuracional basado en constantes de acoplamiento y posteriormente determinar qué isómero es el más probable computacionalmente, teniendo en cuenta que la configuración absoluta está fijada para los centros estereogénicos C5(*R*), C17(*S*) y la configuración relativa de C11-C13 es *S*\*,*S*\*.

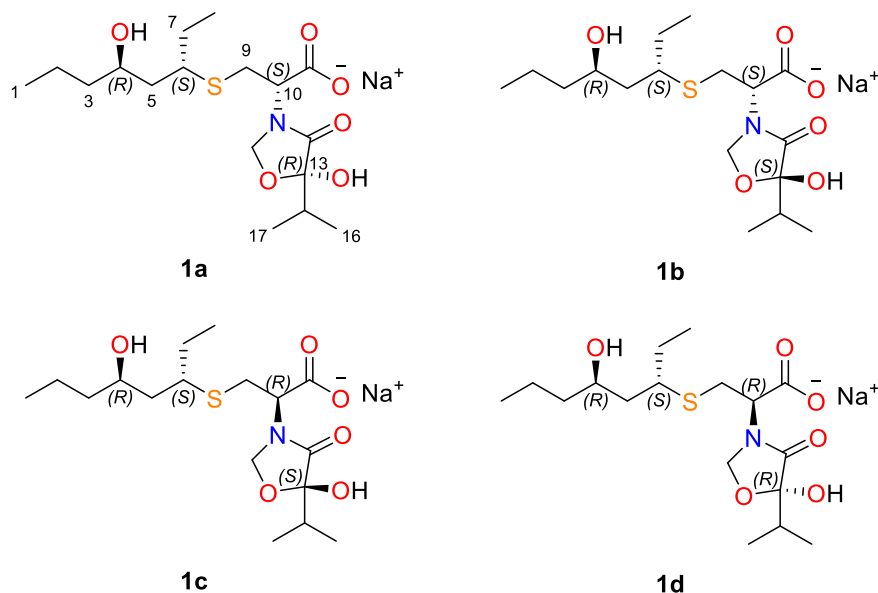


## 1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1.3.1. Determinación de la configuración absoluta de telepamida mediante cálculos computacionales

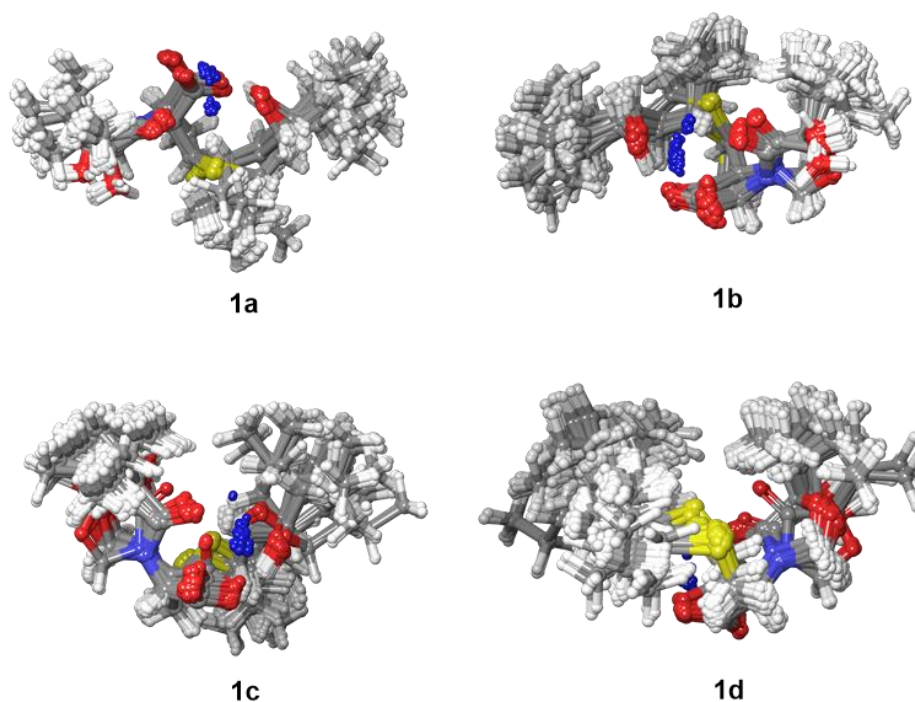
La determinación de la configuración absoluta de telepamida se inició con la selección de los diastereoisómeros que se iban a computar. Teniendo en cuenta que la configuración de los centros quirales C4 y C6 debía ser 4*R* y 6*S*, se obtuvieron cuatro posibles diastereoisómeros para analizar: **1a**-4*R*,6*S*,10*S*,13*R*, **1b**-4*R*,6*S*,10*S*,13*S*, **1c**-4*R*,6*S*,10*R*,13*S* y **1d**-4*R*,6*S*,10*R*,13*R* (Figura 6).

**Figura 6**



Sobre cada uno de ellos se llevó a cabo un estudio de modelización molecular, sometiénolos a una búsqueda conformacional utilizando el programa Macromodel y siguiendo el protocolo de Hoye y col.,<sup>7</sup> representado con anterioridad en la página 11. Tras fijar una ventana energética de 3 kcal/mol, se obtuvieron 51 conformeros para el diastereoisómero **1a**, 67 para **1b**, 90 para **1c** y 85 para **1d** (Figura 7).

**Figura 7**



A continuación, se llevó a cabo una optimización de cada uno de los conformeros mediante cálculos de DFT utilizando para ello el programa Gaussian 09W, empleando el funcional B3LYP y 6-31+G(d,p) como conjunto base. El procesado de cada archivo generado en Gaussian requiere bastante tiempo de cálculo, por lo que se empleó el servicio del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA) para realizar los cálculos teóricos.

Tras realizar la optimización de la geometría y frecuencia de cada uno de los conformeros, se llevó a cabo un cribado eliminando aquellos que presentaban frecuencias negativas (o imaginarias), así como los conformeros duplicados, es decir, aquellos que presentaban la misma energía. Para identificar si se trataba de un conformero duplicado u otro distinto se empleó el programa PCModel, que permite superponer dos o más conformeros.

El último paso del cribado consistió en recoger los conformeros que se correspondían como mínimo a un 99.5% de la población total, puesto que permite agilizar los cálculos y no influye en los resultados finales obtenidos. De esta manera se logró reducir el número de conformeros a 39 para **1a** (Tabla 1), 22 para **1b** (Tabla 2), 33 para **1c** (Tabla 3) y 22 para **1d** (Tabla 4). En las tablas que aparecen a continuación, la segunda columna hace referencia a la energía relativa de cada uno de los conformeros obtenida de

la búsqueda conformacional, donde se puede observar cómo aumenta proporcionalmente con el número del conformero. Por el contrario, la tercera columna indica la energía optimizada mediante el método DFT, ordenando a cada conformero de menor a mayor energía e influyendo en el porcentaje en el que participa cada uno. En la última columna está descrito el porcentaje de participación de cada conformero, obtenida en el propio método DFT, al aplicar la función de distribución de Boltzmann.

**Tabla 1**

Conformeros <b>1a</b>	Energía relativa de la búsqueda conformacional OPLS2008 (kcal/mol)	Energía DFT B3LYP/6-31+G(d,p) (hartree)	$\Delta$ (Energía relativa DFT) (kcal/mol)	% Población
<b>1a51</b>	2.977441146	-1732.255354	0	15.28
<b>1a20</b>	1.951914201	-1732.255121	0.146209688	11.94
<b>1a40</b>	2.703731474	-1732.254907	0.280496698	9.52
<b>1a49</b>	2.926963078	-1732.254805	0.344502656	8.54
<b>1a39</b>	2.656312684	-1732.254439	0.574171093	5.79
<b>1a11</b>	1.570795233	-1732.254387	0.606801581	5.48
<b>1a2</b>	0.339364619	-1732.254332	0.641314598	5.17
<b>1a15</b>	1.728037281	-1732.25419	0.730420931	4.45
<b>1a36</b>	2.54699134	-1732.254147	0.757403835	4.25
<b>1a26</b>	2.193238559	-1732.254032	0.829567415	3.76
<b>1a8</b>	1.201507063	-1732.253844	0.94753918	3.08
<b>1a34</b>	2.488410969	-1732.253816	0.965109443	2.99
<b>1a19</b>	1.933319534	-1732.25351	1.157127317	2.16
<b>1a33</b>	2.456647072	-1732.253422	1.212348143	1.97
<b>1a37</b>	2.575409153	-1732.253314	1.280119158	1.76
<b>1a48</b>	2.923162883	-1732.253071	1.432603939	1.36
<b>1a4</b>	0.573733903	-1732.252945	1.511670123	1.19
<b>1a21</b>	2.008630325	-1732.252888	1.547438158	1.12
<b>1a38</b>	2.652249582	-1732.252804	1.600148947	1.02
<b>1a22</b>	2.063601705	-1732.252716	1.655369774	0.93
<b>1a27</b>	2.193788273	-1732.25269	1.671685018	0.91
<b>1a1</b>	0	-1732.252611	1.72125826	0.83
<b>1a43</b>	2.770031739	-1732.252515	1.781499161	0.75
<b>1a14</b>	1.68219593	-1732.25237	1.872488023	0.65
<b>1a18</b>	1.888577611	-1732.252342	1.890058286	0.63
<b>1a9</b>	1.426340007	-1732.25222	1.966614431	0.55
<b>1a24</b>	2.159156303	-1732.252091	2.047563143	0.48
<b>1a12</b>	1.63958116	-1732.252039	2.080193631	0.45
<b>1a44</b>	2.78363118	-1732.251789	2.237070979	0.35
<b>1a28</b>	2.237024458	-1732.251738	2.269073958	0.33
<b>1a42</b>	2.753612027	-1732.251696	2.295429352	0.32
<b>1a41</b>	2.713482919	-1732.25165	2.324294784	0.30
<b>1a13</b>	1.681717918	-1732.25156	2.38077063	0.27
<b>1a31</b>	2.402273207	-1732.251214	2.597888879	0.19
<b>1a30</b>	2.359323828	-1732.251103	2.667542421	0.17
<b>1a7</b>	1.193595964	-1732.251019	2.72025321	0.15
<b>1a50</b>	2.953612247	-1732.250953	2.76166883	0.14
<b>1a10</b>	1.437644991	-1732.250803	2.855795238	0.12
<b>1a16</b>	1.832865312	-1732.250729	2.902230933	0.11

**Tabla 2**

Confórmeros <b>1b</b>	Energía relativa de la búsqueda conformacional OPLS2008 (kcal/mol)	Energía DFT B3LYP/6-31+G(d,p) (hartree)	$\Delta$ (Energía relativa DFT) (kcal/mol)	% Población
<b>1b19</b>	1.456622067	-1732.258964	0	58.02
<b>1b39</b>	2.214892503	-1732.257811	0.723518328	17.09
<b>1b41</b>	2.288912661	-1732.257674	0.809487114	14.78
<b>1b21</b>	1.566995038	-1732.256081	1.809109574	2.73
<b>1b46</b>	2.399978749	-1732.255872	1.940259037	2.19
<b>1b42</b>	2.312526454	-1732.255688	2.055720765	1.80
<b>1b13</b>	1.125288049	-1732.254458	2.827557316	0.49
<b>1b34</b>	2.065035741	-1732.254192	2.994474814	0.37
<b>1b11</b>	0.988074705	-1732.25398	3.127506805	0.29
<b>1b58</b>	2.714247738	-1732.253966	3.136291936	0.29
<b>1b35</b>	2.097875165	-1732.253916	3.167667406	0.27
<b>1b25</b>	1.73121606	-1732.253812	3.232928382	0.25
<b>1b30</b>	1.960040405	-1732.253598	3.367215392	0.20
<b>1b10</b>	0.918619561	-1732.253582	3.377255542	0.19
<b>1b1</b>	0	-1732.253532	3.408631012	0.18
<b>1b52</b>	2.506025711	-1732.252641	3.967741879	0.07
<b>1b51</b>	2.492497972	-1732.252579	4.006647462	0.07
<b>1b57</b>	2.709754426	-1732.252409	4.113324058	0.06
<b>1b54</b>	2.638889147	-1732.252383	4.129639302	0.05
<b>1b7</b>	0.841038213	-1732.252382	4.130266812	0.05
<b>1b26</b>	1.769815529	-1732.25221	4.238198427	0.05
<b>1b37</b>	2.17696225	-1732.252112	4.299694347	0.04

**Tabla 3**

Confórmeros <b>1c</b>	Energía relativa de la búsqueda conformacional OPLS2008 (kcal/mol)	Energía DFT B3LYP/6-31+G(d,p) (hartree)	$\Delta$ (Energía relativa DFT) (kcal/mol))	% Población
<b>1c29</b>	1.515441444	-1732.26022	0	66.77
<b>1c22</b>	1.232625644	-1732.258396	1.144577129	9.65
<b>1c26</b>	1.371846639	-1732.257831	1.499119935	5.30
<b>1c12</b>	0.903227575	-1732.257399	1.770203992	3.35
<b>1c54</b>	2.348377354	-1732.257246	1.866212929	2.85
<b>1c78</b>	2.810686659	-1732.256942	2.056975784	2.07
<b>1c51</b>	2.24029884	-1732.256602	2.270328977	1.44
<b>1c64</b>	2.605284903	-1732.256371	2.415283646	1.13
<b>1c34</b>	1.658486535	-1732.256288	2.467366925	1.03
<b>1c70</b>	2.674309836	-1732.256286	2.468621944	1.03
<b>1c4</b>	0.235659916	-1732.256139	2.560865825	0.88
<b>1c21</b>	1.2109478	-1732.255993	2.652482196	0.76
<b>1c7</b>	0.698184327	-1732.255733	2.815634637	0.57
<b>1c19</b>	1.185971673	-1732.25542	3.012045077	0.41
<b>1c30</b>	1.543333444	-1732.255348	3.057225753	0.38
<b>1c42</b>	2.01639802	-1732.255135	3.190885253	0.30
<b>1c36</b>	1.714581243	-1732.254724	3.448791613	0.20
<b>1c15</b>	1.027534595	-1732.254579	3.539780475	0.17
<b>1c28</b>	1.51529804	-1732.254468	3.609434017	0.15
<b>1c56</b>	2.374691914	-1732.254291	3.720503179	0.12
<b>1c6</b>	0.429135273	-1732.254288	3.722385707	0.12
<b>1c47</b>	2.167736619	-1732.254231	3.758153743	0.12
<b>1c75</b>	2.771322371	-1732.254069	3.859810264	0.10
<b>1c3</b>	0.22029183	-1732.253979	3.916286109	0.09
<b>1c1</b>	0	-1732.253954	3.931973844	0.09
<b>1c17</b>	1.094360673	-1732.253892	3.970879426	0.08
<b>1c85</b>	2.883822495	-1732.253664	4.113951567	0.06
<b>1c9</b>	0.815631876	-1732.253419	4.267691368	0.05
<b>1c10</b>	0.858055441	-1732.253371	4.297811819	0.05
<b>1c79</b>	2.815968692	-1732.25329	4.34864008	0.04
<b>1c43</b>	2.056455425	-1732.25327	4.361190268	0.04
<b>1c27</b>	1.444934674	-1732.253262	4.366210343	0.04
<b>1c83</b>	2.852727815	-1732.253183	4.415783585	0.04

**Tabla 4**

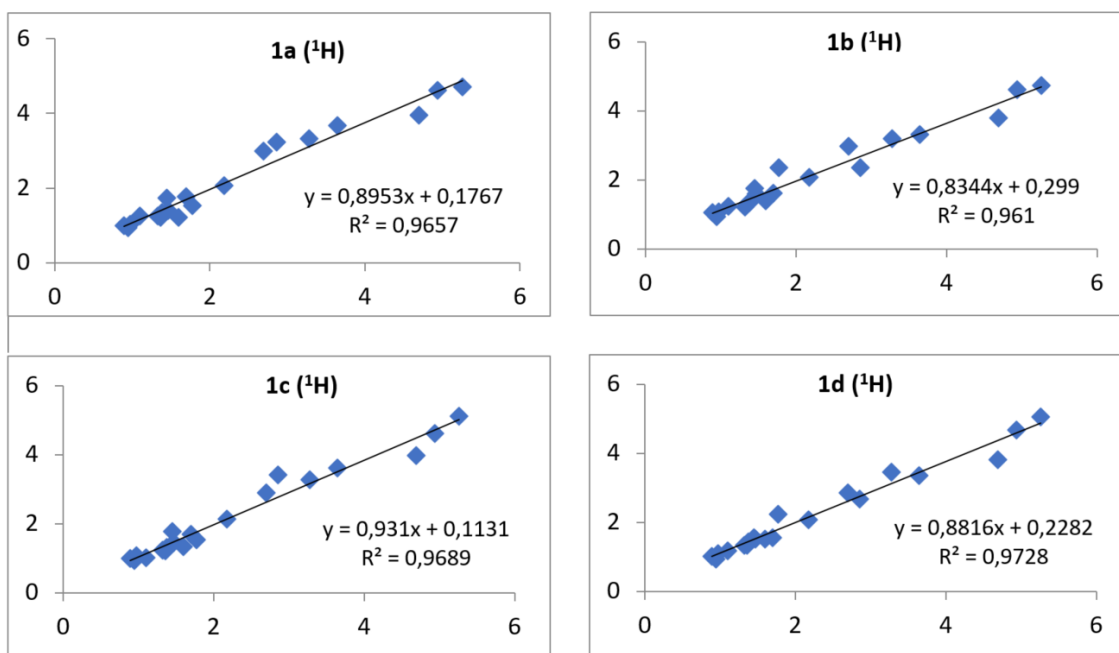
Confórmeros <b>1d</b>	Energía relativa de la búsqueda conformacional OPLS2008 (kcal/mol)	Energía DFT B3LYP/6-31+G(d,p) (hartree)	$\Delta$ (Energía relativa DFT) (kcal/mol)	% Población
<b>1d83</b>	2.941016631	-1732.26171	0	80.20
<b>1d40</b>	2.031288093	-1732.259496	1.389305792	7.67
<b>1d22</b>	1.457171781	-1732.25886	1.788401764	3.91
<b>1d73</b>	2.747708578	-1732.258037	2.304841993	1.63
<b>1d84</b>	2.954090259	-1732.257984	2.338099991	1.54
<b>1d13</b>	0.892950317	-1732.257485	2.651227177	0.91
<b>1d69</b>	2.688458991	-1732.257329	2.749118642	0.77
<b>1d77</b>	2.788435201	-1732.257034	2.934233912	0.56
<b>1d60</b>	2.527775257	-1732.256764	3.103661448	0.42
<b>1d48</b>	2.342330502	-1732.256629	3.188375216	0.37
<b>1d32</b>	1.810781158	-1732.256623	3.192140272	0.36
<b>1d71</b>	2.714534546	-1732.256283	3.405493465	0.25
<b>1d5</b>	0.545865803	-1732.255845	3.680342578	0.16
<b>1d27</b>	1.591947264	-1732.255693	3.775724006	0.14
<b>1d11</b>	0.787429168	-1732.255631	3.814629588	0.13
<b>1d29</b>	1.651555361	-1732.255627	3.817139625	0.13
<b>1d25</b>	1.534657526	-1732.255218	4.073790966	0.08
<b>1d20</b>	1.221201157	-1732.255043	4.18360511	0.07
<b>1d54</b>	2.408893673	-1732.254931	4.253886162	0.06
<b>1d50</b>	2.365203376	-1732.254919	4.261416274	0.06
<b>1d23</b>	1.463027428	-1732.254838	4.312244535	0.05
<b>1d65</b>	2.614510535	-1732.254817	4.325422232	0.05

El siguiente paso fue calcular los desplazamientos químicos de los confórmeros empleando el método GIAO con el funcional combinado MPW1PW91/6-311++G(2d,p). Como se mencionó con anterioridad, los datos que se obtienen no hacen directamente referencia al desplazamiento químico, sino al tensor de apantallamiento. Para calcular los desplazamientos químicos se siguió las recomendaciones propuestas por Tantillo y col.,<sup>27</sup> usando como factor de escalado el establecido para el método que hemos utilizado.<sup>28</sup>

Una vez obtenidos los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de cada uno de los confórmeros, se calculó el valor global en función del porcentaje en el que participa cada uno y se llevó a cabo una regresión lineal, representando primero los desplazamientos de <sup>1</sup>H calculados para cada diastereoisómero frente a los experimentales (Figura 8).

<sup>27</sup> Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1839.

<sup>28</sup> El factor de escalado se tomó del repositorio de desplazamientos químicos desarrollado por Tantillo y col.: <http://www.cheshirenmr.info>

**Figura 8**


También se calculó el error absoluto (MAE) y el MAE escalado, comparando los valores calculados con los experimentales (Tablas 5-8). Para calcular el  $\delta_H$  escalado se hizo que la recta pasara por el punto cero, restándole al valor de  $\delta_H$  calculado el valor de la ordenada en el origen obtenido en la regresión lineal y dividiendo el resultado entre la pendiente de la recta.

**Tabla 5**

Número en la molécula	$\delta_H$ calc. <b>1a</b> (ppm)	$\delta_H$ exp (ppm)	$\Delta \delta_H$	$\delta_H$ escalado	$\Delta \delta_H$ escalado
1	0.94046318	0.94	0.00046318	0.853	0.08691927
2h	1.25003094	1.33	0.07996906	1.199	0.13114941
2l	1.74229282	1.45	0.29229282	1.749	0.29867957
3h	1.23016289	1.36	0.12983711	1.177	0.1833409
3l	1.34718398	1.38	0.03281602	1.307	0.07263489
4	3.66913546	3.65	0.01913546	3.901	0.25085497
5h	1.23252003	1.6	0.36747997	1.179	0.42070811
5l	1.52499428	1.77	0.24500572	1.506	0.26403074
6	3.2236897	2.86	0.3636897	3.403	0.54331698
7h	1.40201473	1.47	0.06798527	1.369	0.10139201
7l	1.78519699	1.69	0.09519699	1.797	0.10660113
8	0.98215668	0.89	0.09215668	0.900	0.00965004
9h	2.98743066	2.70	0.28743066	3.139	0.43942887
9l	3.33363085	3.28	0.05363085	3.526	0.2461151
10	3.94820583	4.69	0.74179417	4.213	0.47743904
14h	4.61744218	4.94	0.32255782	4.960	0.02006051
14l	4.71620081	5.26	0.54379919	5.070	0.18963162
15	2.07315459	2.18	0.10684541	2.118	0.06176635
16	1.03611043	0.98	0.05611043	0.960	0.02008664
17	1.24721454	1.1	0.14721454	1.196	0.09570484
		<b>MAE</b>	<b>0.20227055</b>	<b>MAE</b>	<b>0.20097555</b>



**Tabla 6**

Número en la molécula	$\delta_{\text{H}}$ calc. <b>1b</b> (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ exp. (ppm)	$\Delta \delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$ escalado	$\Delta \delta_{\text{H}}$ escalado
1	0.954857556	0.94	0.01485756	0.786	0.15397704
2h	1.221220925	1.33	0.10877908	1.105	0.22474961
2l	1.755269259	1.45	0.30526926	1.745	0.29528914
3h	1.314197885	1.36	0.04580211	1.217	0.14331989
3l	1.325635964	1.38	0.05436404	1.230	0.14961174
4	3.304630974	3.65	0.34536903	3.602	0.04785358
5h	1.415362728	1.6	0.18463727	1.338	0.26207727
5l	2.340591096	1.77	0.5705911	2.447	0.67677744
6	2.353222701	2.86	0.5067773	2.462	0.39808401
7h	1.587939138	1.47	0.11793914	1.545	0.07474969
7l	1.61619763	1.69	0.07380237	1.579	0.11138347
8	1.071806452	0.89	0.18180645	0.926	0.03618223
9h	2.960018061	2.7	0.26001806	3.189	0.48913957
9l	3.193917666	3.28	0.08608233	3.469	0.18946029
10	3.803043675	4.69	0.88695632	4.199	0.49052292
14h	4.628609587	4.94	0.31139041	5.189	0.24888973
14l	4.73020061	5.26	0.52979939	5.311	0.05064311
15	2.07067209	2.18	0.10932791	2.123	0.0567113
16	1.073962606	0.98	0.09396261	0.929	0.05123369
17	1.239604831	1.1	0.13960483	1.127	0.02728287
		<b>MAE</b>	<b>0.24635683</b>	<b>MAE</b>	<b>0.20889693</b>

**Tabla 7**

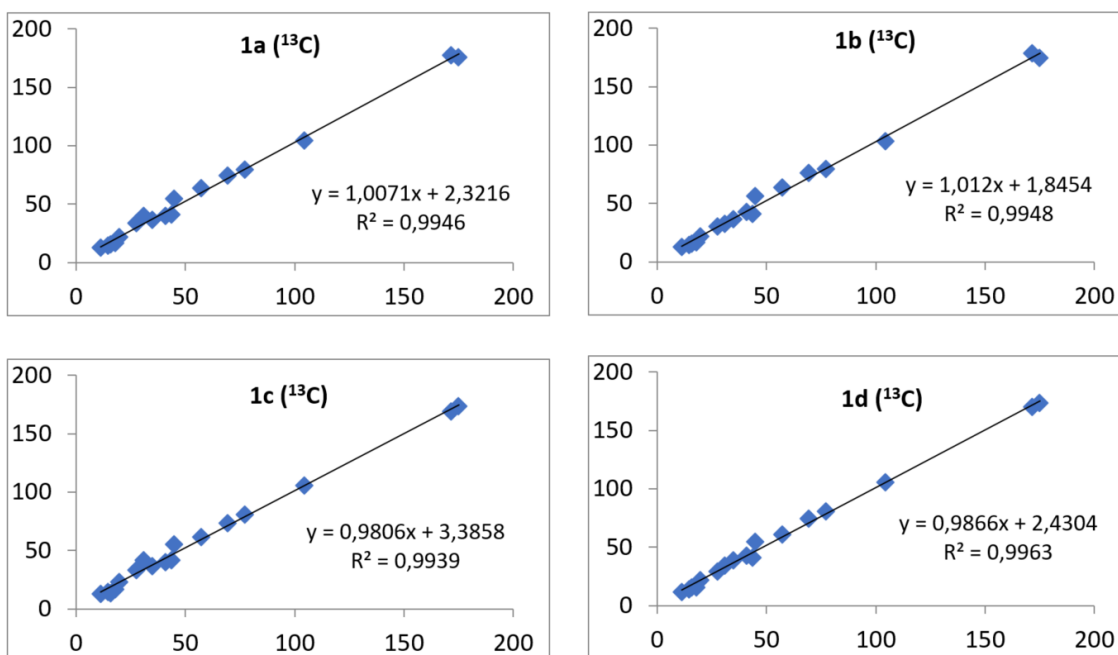
Número en la molécula	$\delta_{\text{H}}$ calc. <b>1c</b> (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ exp. (ppm)	$\Delta \delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$ escalado	$\Delta \delta_{\text{H}}$ escalado
1	0.946267344	0.94	0.00626734	0.89491659	0.04508341
2h	1.238246456	1.33	0.09175354	1.2085354	0.1214646
2l	1.768041181	1.45	0.31804118	1.77759525	0.32759525
3h	1.232237063	1.36	0.12776294	1.20208063	0.15791937
3l	1.312039727	1.38	0.06796027	1.28779777	0.09220223
4	3.609596044	3.65	0.04040396	3.75563485	0.10563485
5h	1.339196085	1.6	0.26080392	1.31696679	0.28303321
5l	1.536814982	1.77	0.23318502	1.52923199	0.24076801
6	3.402719153	2.86	0.54271915	3.53342551	0.67342551
7h	1.459767963	1.47	0.01023204	1.44647472	0.02352528
7l	1.696470207	1.69	0.00647021	1.70071988	0.01071988
8	0.999092113	0.89	0.10909211	0.95165641	0.06165641
9h	2.907606274	2.7	0.20760627	3.00161791	0.30161791
9l	3.260779176	3.28	0.01922082	3.38096582	0.10096582
10	3.987010482	4.69	0.70298952	4.16102093	0.52897907
14h	4.621660512	4.94	0.31833949	4.84270732	0.09729268
14l	5.103661257	5.26	0.15633874	5.360431	0.100431
15	2.141602426	2.18	0.03839757	2.17884256	0.00115744
16	1.072846459	0.98	0.09284646	1.03087697	0.05087697
17	1.007669635	1.1	0.09233037	0.96086964	0.13913036
		<b>MAE</b>	<b>0.17213805</b>	<b>MAE</b>	<b>0.17317396</b>

**Tabla 8**

Número en la molécula	$\delta_H$ calc. <b>1d</b> (ppm)	$\delta_H$ exp. (ppm)	$\Delta \delta_H$	$\delta_H$ escalado	$\Delta \delta_H$ escalado
1	0.954622209	0.94	0.01462221	0.82398163	0.11601837
2h	1.326772664	1.33	0.00322734	1.24611237	0.08388763
2l	1.574997514	1.45	0.12499751	1.52767413	0.07767413
3h	1.336012838	1.36	0.02398716	1.25659351	0.10340649
3l	1.416773919	1.38	0.03677392	1.34820091	0.03179909
4	3.346764271	3.65	0.30323573	3.53739142	0.11260858
5h	1.51243747	1.6	0.08756253	1.45671219	0.14328781
5l	2.236484147	1.77	0.46648415	2.27799926	0.50799926
6	2.660454802	2.86	0.1995452	2.75890971	0.10109029
7h	1.515940717	1.47	0.04594072	1.46068593	0.00931407
7l	1.559644927	1.69	0.13035507	1.51025967	0.17974033
8	1.025816206	0.89	0.13581621	0.90473708	0.01473708
9h	2.863735234	2.7	0.16373523	2.98949096	0.28949096
9l	3.45840845	3.28	0.17840845	3.66402955	0.38402955
10	3.828833071	4.69	0.86116693	4.08420267	0.60579733
14h	4.669850714	4.94	0.27014929	5.03817005	0.09817005
14l	5.055493324	5.26	0.20450668	5.47560495	0.21560495
15	2.081993148	2.18	0.09800685	2.10275992	0.07724008
16	1.10353097	0.98	0.12353097	0.99288903	0.01288903
17	1.164331855	1.1	0.06433185	1.06185555	0.03814445
		<b>MAE</b>	<b>0.1768192</b>	<b>MAE</b>	<b>0.16014648</b>

Se repitió el mismo procedimiento para los desplazamientos de  $^{13}\text{C}$ . Primero se llevó a cabo la regresión lineal entre los valores calculados y experimentales (Figura 9), para posteriormente calcular el MAE y MAE escalado (Tablas 9-12).

**Figura 9**



**Tabla 9**

Número en la molécula	$\delta_c$ calc. <b>1a</b> (ppm)	$\delta_c$ exp. (ppm)	$\Delta \delta_c$	$\delta_c$ escalado	$\Delta \delta_c$ escalado
1	14.54	14.50	0.04	12.13	2.37
2	22.31	19.90	2.41	19.84	0.06
3	40.05	41.00	0.95	37.46	3.54
4	73.86	69.60	4.26	71.04	1.44
5	41.17	43.70	2.53	38.58	5.12
6	54.62	44.80	9.82	51.93	7.13
7	33.32	27.60	5.72	30.78	3.18
8	12.56	11.30	1.26	10.17	1.13
9	40.07	31.00	9.07	37.48	6.48
10	64.22	56.90	7.32	61.46	4.56
11	175.33	175.00	0.33	171.79	3.21
12	178.07	171.40	6.67	174.51	3.11
13	104.22	104.70	0.48	101.18	3.52
14	79.92	77.30	2.62	77.05	0.25
15	36.46	35.00	1.46	33.90	1.10
16	16.45	17.70	1.25	14.03	3.67
17	16.00	15.50	0.50	13.58	1.92
		<b>MAE</b>	<b>3.33</b>	<b>MAE</b>	<b>3.05</b>

**Tabla 10**

Número en la molécula	$\delta_c$ calc. <b>1b</b> (ppm)	$\delta_c$ exp. (ppm)	$\Delta \delta_c$	$\delta_c$ escalado	$\Delta \delta_c$ escalado
1	14.38	14.50	0.12	12.38	2.12
2	22.37	19.90	2.47	20.28	0.38
3	43.39	41.00	2.39	41.05	0.05
4	76.52	69.60	6.92	73.78	4.18
5	41.02	43.70	2.68	38.71	4.99
6	57.01	44.80	12.21	54.51	9.71
7	30.13	27.60	2.53	27.95	0.35
8	12.33	11.30	1.03	10.36	0.94
9	32.77	31.00	1.77	30.56	0.44
10	63.85	56.90	6.95	61.27	4.37
11	174.88	175.00	0.12	170.98	4.02
12	178.41	171.40	7.01	174.47	3.07
13	103.83	104.70	0.87	100.78	3.92
14	79.58	77.30	2.28	76.81	0.49
15	36.83	35.00	1.83	34.57	0.43
16	16.46	17.70	1.24	14.44	3.26
17	16.00	15.50	0.50	13.98	1.52
		<b>MAE</b>	<b>3.11</b>	<b>MAE</b>	<b>2.60</b>

**Tabla 11**

Número en la molécula	$\delta_c$ calc. <b>1c</b> (ppm)	$\delta_c$ exp. (ppm)	$\Delta \delta_c$	$\delta_c$ escalado	$\Delta \delta_c$ escalado
1	14.41	14.50	0.09	11.25	3.25
2	22.87	19.90	2.97	19.87	0.03
3	40.16	41.00	0.84	37.50	3.50
4	73.76	69.60	4.16	71.77	2.17
5	42.12	43.70	1.58	39.50	4.20
6	55.75	44.80	10.95	53.40	8.60
7	33.44	27.60	5.84	30.65	3.05
8	12.57	11.30	1.27	9.37	1.93
9	41.67	31.00	10.67	39.04	8.04
10	62.21	56.90	5.31	59.98	3.08
11	173.96	175.00	1.04	173.95	1.05
12	169.69	171.40	1.71	169.60	1.80
13	105.26	104.70	0.56	103.89	0.81
14	80.47	77.30	3.17	78.61	1.31
15	36.92	35.00	1.92	34.20	0.80
16	16.71	17.70	0.99	13.58	4.12
17	13.89	15.50	1.61	10.71	4.79
		<b>MAE</b>	<b>3.22</b>	<b>MAE</b>	<b>3.09</b>

**Tabla 12**

Número en la molécula	$\delta_c$ calc. <b>1d</b> (ppm)	$\delta_c$ exp. (ppm)	$\Delta \delta_c$	$\delta_c$ escalado	$\Delta \delta_c$ escalado
1	14.13	14.50	0.37	11.85	2.65
2	21.74	19.90	1.84	19.57	0.33
3	42.77	41.00	1.77	40.88	0.12
4	74.39	69.60	4.79	72.94	3.34
5	40.83	43.70	2.87	38.92	4.78
6	54.67	44.80	9.87	52.95	8.15
7	29.44	27.60	1.84	27.38	0.22
8	11.92	11.30	0.62	9.62	1.68
9	34.77	31.00	3.77	32.78	1.78
10	61.19	56.90	4.29	59.56	2.66
11	173.20	175.00	1.80	173.09	1.91
12	170.14	171.40	1.26	169.98	1.42
13	105.23	104.70	0.53	104.19	0.51
14	80.48	77.30	3.18	79.11	1.81
15	38.89	35.00	3.89	36.96	1.96
16	16.09	17.70	1.61	13.85	3.85
17	15.47	15.50	0.03	13.22	2.28
		<b>MAE</b>	<b>2.61</b>	<b>MAE</b>	<b>2.32</b>

Según los datos obtenidos se puede observar que el isómero **1d-4R,6S,10R,13R** es el que ofrece un menor valor del MAE escalado tanto para los desplazamientos de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$ , por lo que se puede concluir que, empleando este método comparativo, **1d** es el diastereoisómero que más se asemeja con el producto natural telepamida.

También se calculó el parámetro estadístico DP4+ utilizando el archivo Excel proporcionado por Sarotti y col.,<sup>12</sup> en donde se añadieron los desplazamientos calculados escalados y experimentales de telepamida. Además, se marcaron los carbonos que presentaron hibridación sp<sup>2</sup> debido a que presentan una mayor desviación para los cálculos, por lo que hay que señalarlos para que se produzca una corrección (Tabla 13).

**Tabla 13**

Núcleo	Carbono sp <sup>2</sup> ?	$\delta$ experimental (CD <sub>3</sub> OD)	$\delta$ calc. <b>1a</b>	$\delta$ calc. <b>1b</b>	$\delta$ calc. <b>1c</b>	$\delta$ calc. <b>1d</b>
C1		14.5	12.1	12.4	11.2	11.9
C2		19.9	19.8	20.3	19.9	19.6
C3		41.0	37.5	41.1	37.5	40.9
C4		69.6	71.0	73.8	71.8	72.9
C5		43.7	38.6	38.7	39.5	38.9
C6		44.8	51.9	54.5	53.4	52.9
C7		27.6	30.8	27.9	30.6	27.4
C8		11.3	10.2	10.4	9.4	9.6
C9		31.0	37.5	30.6	39.0	32.8
C10		56.9	61.5	61.3	60.0	59.6
C11	x	175.0	171.8	171.0	173.9	173.1
C12	x	171.4	174.5	174.5	169.6	170.0
C13		104.7	101.2	100.8	103.9	104.2
C14		77.3	77.0	76.8	78.6	79.1
C15		35.0	33.9	34.6	34.2	37.0
C16		17.7	14.0	14.4	13.6	13.8
C17		15.5	13.6	14.0	10.7	13.2
H1		0.94	0.85	0.79	0.89	0.82
H2h		1.33	1.20	1.11	1.21	1.25
H2l		1.45	1.75	1.75	1.78	1.53
H3h		1.36	1.18	1.22	1.20	1.26
H3l		1.38	1.31	1.23	1.29	1.35
H4		3.65	3.90	3.60	3.76	3.54
H5h		1.60	1.18	1.34	1.32	1.46
H5l		1.77	1.51	2.45	1.53	2.28
H6		2.86	3.40	2.46	3.53	2.76
H7h		1.47	1.37	1.54	1.45	1.46
H7l		1.69	1.80	1.58	1.70	1.51
H8		0.89	0.90	0.93	0.95	0.90
H9h		2.70	3.14	3.19	3.00	2.99
H9l		3.28	3.53	3.47	3.38	3.66
H10		4.69	4.21	4.20	4.16	4.08
H14h		4.94	4.96	5.19	4.84	5.04
H14l		5.26	5.07	5.31	5.36	5.48
H15		2.18	2.12	2.12	2.18	2.10
H16		0.98	0.96	0.93	1.03	0.99
H17		1.10	1.20	1.13	0.96	1.06

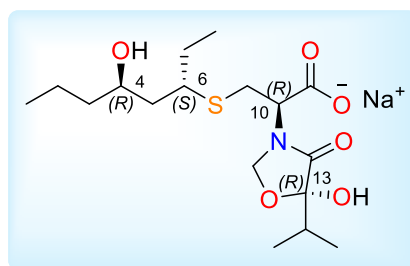
Tras introducir los datos en la hoja Excel, el propio fichero nos proporcionó los resultados estadísticos DP4+ para  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y el total. Se puede observar como claramente el diastereoisómero **1d** (Isomer 4) presenta una probabilidad prácticamente del 100% de similitud con los datos experimentales (Figura 10).<sup>29</sup>

Figura 10

	<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>	<b>1d</b>
	Isomer 1	Isomer 2	Isomer 3	Isomer 4
sDP4+ (H data)	0.15%	0.09%	14.87%	84.89%
sDP4+ (C data)	0.00%	1.52%	0.00%	98.47%
sDP4+ (all data)	0.00%	0.00%	0.00%	100.00%
uDP4+ (H data)	0.20%	0.13%	11.45%	88.22%
uDP4+ (C data)	2.54%	1.43%	0.04%	95.99%
uDP4+ (all data)	0.01%	0.00%	0.01%	99.99%
DP4+ (H data)	0.00%	0.00%	2.22%	97.78%
DP4+ (C data)	0.00%	0.02%	0.00%	99.98%
DP4+ (all data)	0.00%	0.00%	0.00%	100.00%

El análisis de los resultados obtenidos permitió concluir que el diastereoisómero **1d** es el que más se asemeja con los resultados experimentales tanto por el método MAE como DP4+. Por ello, se determinó que la configuración absoluta de telepamida desde un punto de vista computacional es  $4R,6S,10R,13R$ ; coincidiendo con la estructura propuesta por el grupo de Christmann tras llevar a cabo la síntesis y comparar el valor de rotación óptica. Los cálculos computacionales también permitieron asignar la configuración absoluta del centro estereogénico C13, desconocida hasta el momento (Figura 11).

Figura 11



**1d-4R,6S,10R,13R**

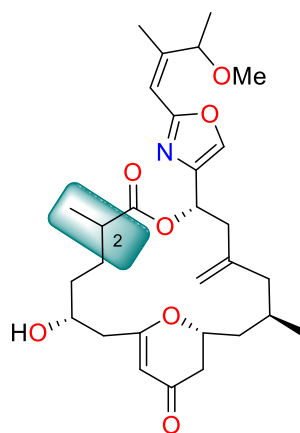
Los resultados de esta investigación han sido publicados conjuntamente con el grupo de investigación del Prof. Christmann en el artículo científico: Seitz, T.; Millán, R. E.; Lentz, D.; Jiménez, C.; Rodríguez, J.; Christmann, M. Synthesis of Thelepamide via Catalyst-Controlled 1,4-Addition of Cysteine Derivatives and Structure Revision of Thelepamide. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 594. [doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03706](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03706).

<sup>29</sup> Esta figura está exportada directamente de la hoja Excel proporcionada por Sarotti y col.

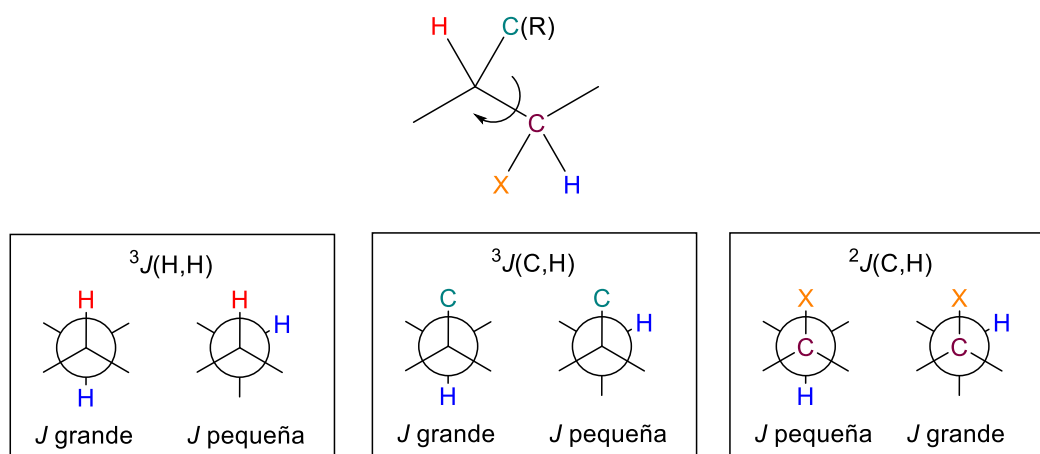
### 1.3.2. Determinación de la configuración absoluta de enigmazol C

La determinación de la configuración absoluta de enigmazol C se inició con el análisis de la configuración del centro estereogénico C2 (Figura 12). Como se mencionó con anterioridad, en la tesis del Dr. Tarazona la estereoquímica de este centro se introdujo como variable para realizar los cálculos computacionales,<sup>23</sup> por lo que en nuestra investigación tratamos de determinarla mediante métodos de RMN y así poder obtener unos cálculos computacionales más precisos.

**Figura 12**

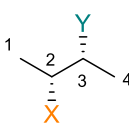
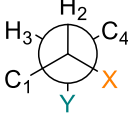
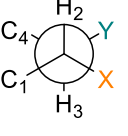
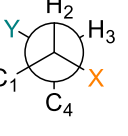


Para ello, se propuso emplear el análisis configuracional basado en constantes de acoplamiento (JBCA).<sup>17</sup> Esta metodología permite determinar la configuración relativa de sistemas flexibles 1,2- y 1,3-disustituídos utilizando las constantes de acoplamiento homo- y heteronucleares. Esto es posible ya que la principal variable de la que dependen las constantes de acoplamiento a tres enlaces  $^3J(\text{H,H})$  y  $^3J(\text{C,H})$  es el ángulo diédrico, por lo que es posible identificar la configuración de un enlace en función de los valores de dichas constantes. Las constantes de acoplamiento heteronucleares a dos enlaces  $^2J(\text{C,H})$  también dependen del ángulo diédrico cuando presentan sustituyentes electronegativos (Figura 13).<sup>18</sup>

**Figura 13**


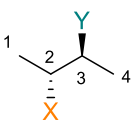
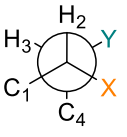
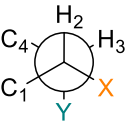
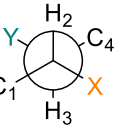
El método JBCA supone que las conformaciones en torno a un enlace se pueden representar con tres rotámeros (dos configuraciones alternadas *gauche* y una alternada *anti*), sin embargo, esto no es reproducible para moléculas con sustituyentes muy voluminosos o que presenten interacciones de enlaces de hidrógeno. En las tablas que se muestran a continuación,<sup>18</sup> están representados los seis posibles rotámeros de las configuraciones relativas *sin* (Tabla 14) y *anti* (Tabla 15) para sistemas 1,2-disustituidos, donde en función del valor de la constante de acoplamiento se puede distinguir una configuración de la otra.

**Tabla 14**

 1,2- <i>sin</i>	 I	 II	 III
$^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$	pequeña	grande	pequeña
$^3J(\text{C}_1, \text{H}_3)$	pequeña	pequeña	grande
$^3J(\text{C}_4, \text{H}_2)$	pequeña	pequeña	grande
X=Me $^3J(\text{CX}, \text{H}_3)$	grande	pequeña	pequeña
Y=OR $^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$	pequeña	grande	grande
X=OR $^2J(\text{C}_2, \text{H}_3)$	pequeña	grande	grande
Y=OR $^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$	pequeña	grande	grande



**Tabla 15**

 1,2- <i>anti</i>	 I	 II	 III
$^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$	pequeña	pequeña	grande
$^3J(\text{C}_1, \text{H}_3)$	pequeña	grande	pequeña
$^3J(\text{C}_4, \text{H}_2)$	grande	pequeña	pequeña
X= Me $^3J(\text{CX}, \text{H}_3)$	grande	pequeña	pequeña
Y=OR $^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$	grande	pequeña	grande
X= OR $^2J(\text{C}_2, \text{H}_3)$	pequeña	grande	grande
Y=OR $^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$	grande	pequeña	grande

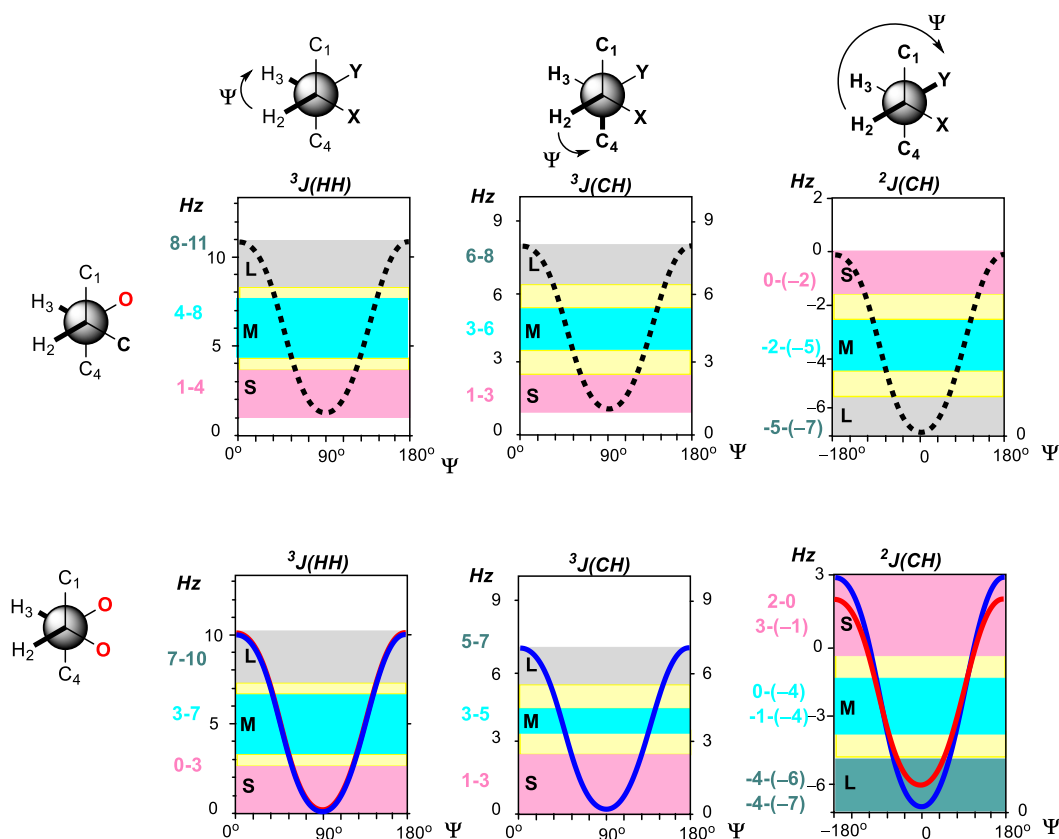
La clasificación de los valores de las constantes de acoplamiento en grandes o pequeños fue definida por Murata para sistemas con grupos alquílicos poco voluminosos y sustituyentes oxigenados, como grupos hidroxilo o metoxilo (Tabla 16). Esta clasificación se basa en función de las curvas de Karplus,<sup>30</sup> las cuales están bien definidas para sustituyentes oxigenados en función de su ángulo diédrico (Figura 14). En el caso de que las constantes de acoplamiento presenten un valor mediano, no comprendido en tabla, se debe a que puede existir un posible equilibrio entre dos conformaciones.

**Tabla 16**

Nº oxígenos	$^3J(\text{H}, \text{H})$ (Hz)		$^3J(\text{C}, \text{H})$ (Hz)		$^2J(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	
	<i>grande</i>	<i>pequeña</i>	<i>grande</i>	<i>pequeña</i>	<i>pequeña</i>	<i>grande</i>
0	9 a 12	2 a 4	6 a 8	1 a 3	–	–
1	8 a 11	1 a 4	6 a 8	1 a 3	0 a –2	–5 a –7
2	7 a 10	0 a 3	5 a 7	1 a 3	0 a 2	–4 a –6

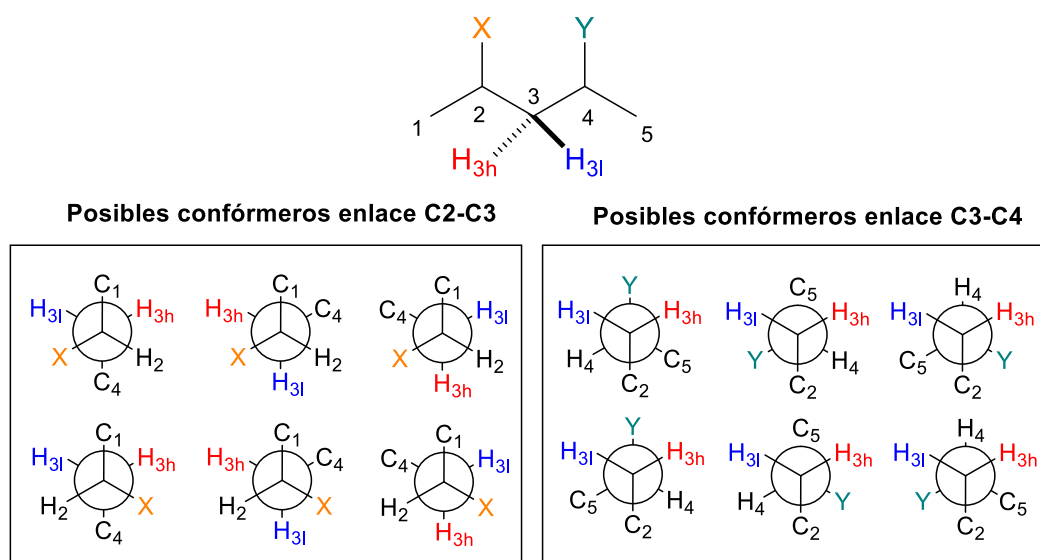
<sup>30</sup> (a) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 11. (b) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1961**, 12, 1793. (c) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870.

Figura 14



El análisis configuracional JBCA también se puede extender a la determinación de la estereoquímica relativa de sistemas 1,3-disustituidos, sólo en el caso de que los dos protones del grupo metileno intermedio sean diastereotópicos,  $H_l$  (low field, mayor desplazamiento en ppm) y  $H_h$  (high field, menor desplazamiento en ppm), y estén perfectamente identificados en el espectro de RMN de  $^1H$ , ya que de esta manera se puede establecer una relación entre dichos protones y el resto de sustituyentes adyacentes, estudiando los enlaces de manera individual (Figura 15).<sup>18</sup>

Figura 15

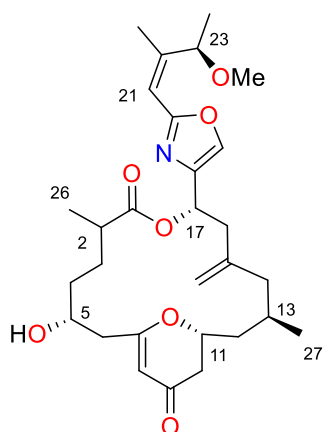


### 1.3.2.1. Asignación del centro estereogénico C2 de enigmazol C mediante JBCA

La metodología JBCA se emplea especialmente en sistemas 1,2- y 1,3-disustituidos, pero existen pocas aproximaciones para la determinación de la configuración relativa de sistemas que presentan dos centros estereogénicos con dos grupos metilénicos  $sp^3$  entre ambos, como ocurre en enigmazol C.

Para poder utilizar esta metodología, el primer paso fue identificar perfectamente los protones diastereotópicos de los carbonos C3 y C4 de enigmazol C. Los espectros de RMN de  $^1H$  que se habían realizado hasta el momento,<sup>23</sup> empleando acetonitrilo- $d_3$  o piridina- $d_5$  como disolvente, no ofrecieron señales con suficiente resolución para determinar las constantes de acoplamiento de interés. En nuestra investigación, el cambio del disolvente por acetona- $d_6$  nos permitió asignar de manera inequívoca los protones diastereotópicos ( $H_{3l} = 1.79$  ppm,  $H_{3h} = 1.68$  ppm,  $H_{4l} = 1.51$  ppm,  $H_{4h} = 1.38$  ppm) y establecer las constantes de acoplamiento hetero- y homonucleares (Tabla 17).

Tabla 17

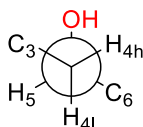


Pos.	$\delta_C$	Acetona- $d_6$
		$\delta_H$ , m (J in Hz)
1	174.9	
2	39.7	2.53 ddq (10.6, 6.9, 3.4)
3	30.8	1.79, dddd (13.8, 9.9, 5.4, 3.4) 1.68, dddd (13.8, 10.6, 5.3, 5.3)
4	34.5	1.51, dddd (14.4, 9.9, 5.3, 2.2) 1.38, dddd (14.4, 10.4, 5.4, 5.3)
5	69.6	3.83, ddddd (10.4, 8.1, 5.8, 4.5, 2.2)
6	44.9	2.59, dd (13.1, 4.5) 2.31, dd (13.1, 8.1)
7	174.8	
8	106.8	5.28, bs (1.0)
9	192.4	
10	42.3	2.41, dd (16.7, 14.0) 2.26, dd (16.7, 2.7)
11	77.4	4.53 ddt (14.0, 11.0, 2.7, 2.7)
12	43.1	1.85, ddd (14.1, 11.0, 2.7) 1.54, ddd (14.2, 11.1, 2.3)
13	25.6	2.29, m
14	40.0	2.27, dd (16.0, 2.7) 1.61, dd (16.0, 11.0)
15	143.8	
16	42.3	2.75, dd (13.8, 9.7) 2.67, dd (13.8, 5.1)
17	66.3	6.00, dd (9.7, 4.9)
18	142.0	
19	135.6	7.77, s
20	161.0	
21	113.5	6.21, bs
22	152.4	
23	75.3	5.29, bq (6.5)
24	19.4	1.24, d (6.5)
25	17.5	1.88, d (1.6)
26	17.6	1.11, d (6.9)
27	21.2	0.98, d (6.6)
28	113.5	4.94, s 4.88, s
29	56.5	3.17, s
OH	–	3.90 d (5.8)

El siguiente paso para asignar la estereoquímica de C2 consistió en determinar las constantes de acoplamiento para cada enlace mediante experimentos de  $J$ -HMBC<sup>31</sup> para las constantes protón-carbono, y mediante experimentos de doble irradiación y de irradiación selectiva 1D-TOCSY para las constantes protón-protón. Los valores obtenidos indicaron las siguientes configuraciones para cada enlace (Figura 16).

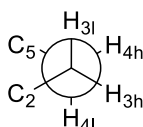
**Figura 16**

**(a) Enlace C4-C5**



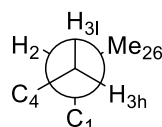
$$\begin{aligned}
 {}^3J_{\text{H4l-H5}} &= 2.2 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{H4h-H5}} &= 10.4 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C3-H5}} &= 2.1 \text{ Hz} \\
 {}^2J_{\text{C5-H4l}} &= -2.0 \text{ Hz} \\
 {}^2J_{\text{C5-H4h}} &= -6.7 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C6-H4l}} &= 2.8 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C6-H4h}} &= 2.9 \text{ Hz}
 \end{aligned}$$

**(b) Enlace C3-C4**

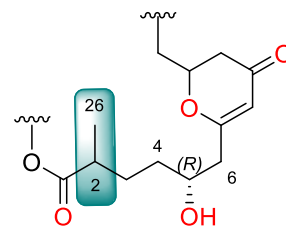


$$\begin{aligned}
 {}^3J_{\text{H3l-H4l}} &= 9.9 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{H3l-H4h}} &= 5.4 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{H3h-H4l}} &= 5.3 \text{ Hz} \\
 {}^2J_{\text{H3h-H4h}} &= 5.3 \text{ Hz} \\
 {}^2J_{\text{C2-H4l}} &= 2.7 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C2-H4h}} &= 7.0 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C5-H3l}} &= 2.4 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C5-H3h}} &= 7.0 \text{ Hz}
 \end{aligned}$$

**(c) Enlace C2-C3**



$$\begin{aligned}
 {}^3J_{\text{H2-H3l}} &= 3.4 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{H2-H3h}} &= 10.6 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C1-H3l}} &= 8.4 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C1-H3h}} &= 3.5 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C26-H3l}} &= 2.5 \text{ Hz} \\
 {}^3J_{\text{C26-H3h}} &= 2.4 \text{ Hz}
 \end{aligned}$$



**(a) Enlace C4-C5**

Se comenzó por este enlace ya que la configuración absoluta de C5 es conocida. El conjunto de constantes de acoplamiento entre los protones y los carbonos involucrados en este enlace nos indicaron que H5 y H4<sub>h</sub> se encuentran en posición antiperiplanar por presentar una constante de acoplamiento grande ( ${}^3J_{\text{H4h-H5}} = 10.4 \text{ Hz}$ ), mientras que H5 y H4<sub>l</sub> están en posición *gauche* al presentar una constante de acoplamiento pequeña ( ${}^3J_{\text{H4l-H5}} = 2.2 \text{ Hz}$ ). Por otra parte, el oxígeno está en posición *anti* con H4<sub>l</sub>, al tener una constante de acoplamiento heteronuclear pequeña ( ${}^2J_{\text{C5-H4l}} = -2.0 \text{ Hz}$ ) y en posición *gauche* con H4<sub>h</sub> por presentar una constante de acoplamiento grande ( ${}^2J_{\text{C5-H4h}} = -6.7 \text{ Hz}$ ).

**(b) Enlace C3-C4**

El conjunto de constantes de acoplamiento entre los protones y los carbonos involucrados en este enlace nos indicaron que H3<sub>l</sub> se encuentra en posición *anti* con H4<sub>l</sub> ( ${}^3J_{\text{H3l-H4l}} = 9.9 \text{ Hz}$ ) y en posición *gauche* con H4<sub>h</sub> por presentar una constante de acoplamiento más pequeña ( ${}^3J_{\text{H3l-H4h}} = 5.4 \text{ Hz}$ ). Por otra parte, H3<sub>h</sub> se encuentra en posición *anti* con C5 por presentar una constante de acoplamiento mediana-grande ( ${}^3J_{\text{C5-}}$

<sup>31</sup> Meissner, A.; Sorensen, O.W. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 49.

$H_{3h} = 7.0$  Hz) y en posición *gauche* con  $H_{4h}$  por presentar una constante de acoplamiento más pequeña ( ${}^3J_{H_{3h}-H_{4h}} = 5.3$  Hz).

(c) *Enlace C2-C3*

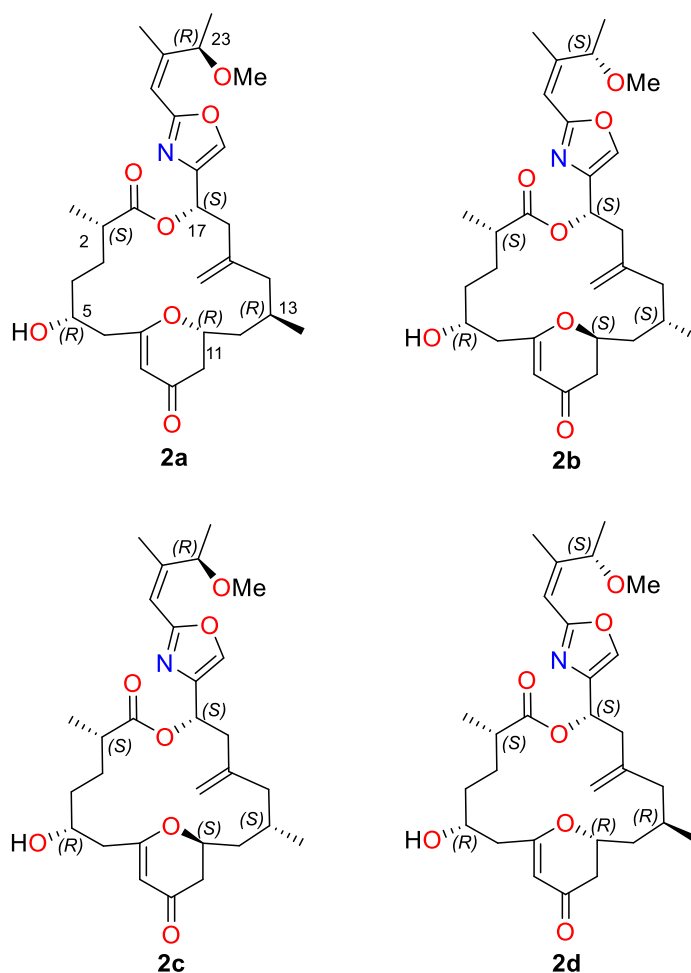
El conjunto de constantes de acoplamiento entre los protones y los carbonos involucrados en este enlace nos indicaron que H2 se encuentra en posición *anti* con  $H_{3h}$  ( ${}^3J_{H_2-H_{3h}} = 10.6$  Hz) y en posición *gauche* con  $H_{3l}$  ( ${}^3J_{H_2-H_{3l}} = 3.4$  Hz). En el caso de C1, sólo puede encontrarse en posición *anti* respecto a  $H_{3l}$  por presentar una constante de acoplamiento heteronuclear grande ( ${}^3J_{C_1-H_{3l}} = 8.4$  Hz), mientras que el metilo C26 se sitúa en posición *gauche* a los protones H3 por presentar constantes de acoplamiento pequeñas ( ${}^3J_{C_{26}-H_3} = 2.5$  Hz,  ${}^3J_{C_{26}-H_{3h}} = 2.4$  Hz).

Al unir los confórmeros obtenidos para cada fragmento de manera individual y teniendo en cuenta que la configuración de C5 es *R*, se asignó la configuración absoluta de C2 como *S*.

### 1.3.2.2. Determinación de la configuración absoluta mediante cálculos computacionales

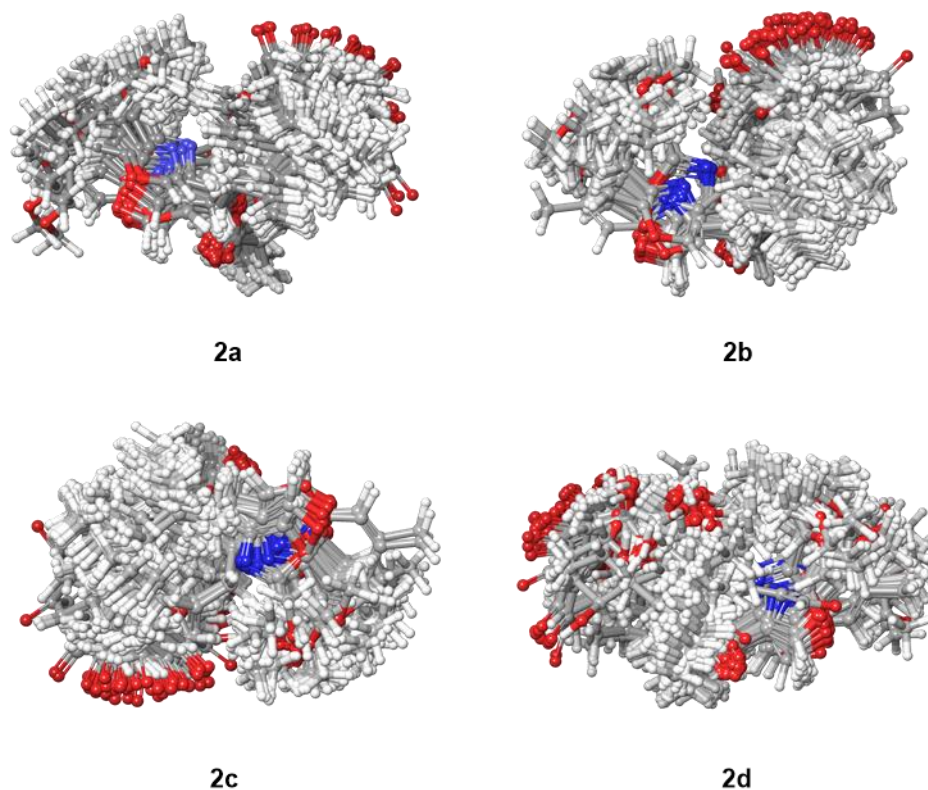
La determinación de la configuración absoluta de enigmazol C comenzó con la elección de los diastereoisómeros a computar. Fijando la configuración absoluta de los centros estereogénicos C2 (*S*), C5 (*R*), y C17 (*S*), así como la configuración relativa de C11 y C13 como *S*\*,*S*\* se obtuvieron cuatro posibles diastereoisómeros para analizar: **2a**-2*S*,5*R*,11*R*,13*R*,17*S*,23*R*, **2b**-2*S*,5*R*,11*S*,13*S*,17*S*,23*S*, **2c**-2*S*,5*R*,11*S*,13*S*,17*S*,23*R* y **2d**-2*S*,5*R*,11*R*,13*R*,17*S*,23*S* (Figura 17).

Figura 17



Sobre cada diastereoisómero se realizó una búsqueda conformacional utilizando el programa Macromodel, obteniéndose tras fijar una ventana energética de 5 kcal/mol, 58 conformeros para **2a**, 64 para **2b**, 60 para **2c** y 62 para **2d** (Figura 18).

**Figura 18**



A continuación, se llevó a cabo la optimización de la energía y frecuencia de los conformeros mediante cálculos de DFT, empleando el funcional combinado B3LYP/6-31G(d), y se eliminaron los conformeros duplicados y los que presentaban frecuencias imaginarias, reduciendo los conformeros a 14 para el diastereoisómero **2a** (Tabla 18), 32 para **2b** (Tabla 19), 24 para **2c** (Tabla 20) y 19 para **2d** (Tabla 21).

**Tabla 18**

Conformeros <b>2a</b>	Energía relativa de la búsqueda conformacional OPLS2008 (kcal/mol)	Energía DFT B3LYP/6-31+G(d) (hartree)	$\Delta$ (Energía relativa DFT) (kcal/mol)	% Población
<b>2a6</b>	0.858102294	-1710.461923	0	64.40
<b>2a29</b>	3.018642447	-1710.460565	0.852157753	15.26
<b>2a1</b>	0	-1710.459781	1.344125116	6.65
<b>2a21</b>	2.317638623	-1710.459393	1.587598759	4.40
<b>2a31</b>	3.215033461	-1710.459381	1.595128872	4.35
<b>2a13</b>	1.829134799	-1710.45839	2.216990678	1.52
<b>2a11</b>	1.531763862	-1710.458116	2.388928252	1.14
<b>2a3</b>	0.107002868	-1710.457939	2.499997414	0.94
<b>2a22</b>	2.380234226	-1710.456575	3.355920223	0.22
<b>2a16</b>	2.030736138	-1710.456348	3.498364855	0.17
<b>2a2</b>	0.080807839	-1710.456243	3.564253341	0.16
<b>2a34</b>	3.28166826	-1710.456065	3.675950012	0.13
<b>2a4</b>	0.739268642	-1710.455876	3.794549287	0.11
<b>2a12</b>	1.58874283	-1710.45573	3.886165658	0.09



**Tabla 19**

Confórmers <b>2b</b>	Energía relativa de la búsqueda conformacional OPLS2008 (kcal/mol)	Energía DFT B3LYP/6-31+G(d) (hartree)	$\Delta$ (Energía relativa DFT) (kcal/mol)	% Población
<b>2b4</b>	1.495960803	-1710.456029	0	19.95
<b>2b3</b>	1.322944551	-1710.455954	0.0470632	18.43
<b>2b1</b>	0	-1710.455935	0.05898588	18.06
<b>2b18</b>	2.732791587	-1710.455096	0.58546626	7.42
<b>2b8</b>	1.785062141	-1710.454916	0.69841795	6.13
<b>2b2</b>	0.431716061	-1710.454814	0.76242391	5.50
<b>2b22</b>	3.070650096	-1710.454601	0.89608341	4.39
<b>2b17</b>	2.713217017	-1710.454415	1.01280016	3.60
<b>2b21</b>	2.994502868	-1710.454414	1.01342767	3.60
<b>2b27</b>	3.242160612	-1710.453776	1.41377866	1.83
<b>2b12</b>	2.148183556	-1710.453697	1.4633519	1.68
<b>2b10</b>	2.04292543	-1710.453516	1.5769311	1.39
<b>2b11</b>	2.075262906	-1710.453341	1.68674524	1.15
<b>2b6</b>	1.530640535	-1710.453309	1.70682554	1.12
<b>2b19</b>	2.852868069	-1710.453155	1.80346199	0.95
<b>2b56</b>	4.674689293	-1710.452849	1.99547986	0.68
<b>2b42</b>	4.111089866	-1710.45258	2.16427989	0.51
<b>2b32</b>	3.536567878	-1710.452455	2.24271856	0.45
<b>2b37</b>	3.785994264	-1710.452396	2.27974162	0.42
<b>2b55</b>	4.660994264	-1710.45214	2.44038402	0.32
<b>2b47</b>	4.423064054	-1710.452031	2.50878255	0.29
<b>2b23</b>	3.084799235	-1710.451875	2.60667401	0.24
<b>2b46</b>	4.35250956	-1710.451748	2.6863677	0.21
<b>2b52</b>	4.594144359	-1710.451529	2.82379226	0.17
<b>2b15</b>	2.470960803	-1710.451487	2.85014765	0.16
<b>2b28</b>	3.356046845	-1710.451399	2.90536848	0.15
<b>2b5</b>	1.508819312	-1710.451364	2.92733131	0.14
<b>2b63</b>	4.930760038	-1710.451278	2.98129712	0.13
<b>2b16</b>	2.509703633	-1710.451185	3.03965549	0.12
<b>2b9</b>	1.942853728	-1710.451176	3.04530307	0.12
<b>2b57</b>	4.736304971	-1710.451132	3.07291349	0.11
<b>2b13</b>	2.355066922	-1710.451021	3.14256703	0.10

**Tabla 20**

Confórmeros <b>2c</b>	Energía relativa de la búsqueda conformacional OPLS2008 (kcal/mol)	Energía DFT B3LYP/6-31+G(d) (hartree)	$\Delta$ (Energía relativa DFT) (kcal/mol)	% Población
2c27	3.033771511	-1710.457316	0	31.66
2c3	0.665033461	-1710.456605	0.44615918	14.90
2c10	1.587858509	-1710.456251	0.6682975	10.24
2c1	0	-1710.456055	0.79128934	8.31
2c49	4.037237094	-1710.455728	0.99648491	5.88
2c38	3.522538241	-1710.455608	1.07178604	5.18
2c23	2.803417782	-1710.455529	1.12135928	4.76
2c7	1.343140535	-1710.455497	1.14143958	4.60
2c30	3.134942639	-1710.454966	1.47464707	2.62
2c16	2.067710325	-1710.454909	1.5104151	2.47
2c22	2.673087954	-1710.454587	1.71247313	1.75
2c51	4.068618547	-1710.454511	1.76016384	1.62
2c52	4.156716061	-1710.454278	1.90637353	1.26
2c13	1.850860421	-1710.454269	1.91202111	1.25
2c42	3.694694073	-1710.453716	2.25903381	0.70
2c46	3.740248566	-1710.453422	2.44352157	0.51
2c57	4.662165392	-1710.453352	2.48744723	0.47
2c11	1.756835564	-1710.453154	2.61169409	0.38
2c55	4.470984704	-1710.452868	2.79116177	0.28
2c29	3.091037285	-1710.452806	2.83006735	0.27
2c31	3.143283939	-1710.452093	3.27748155	0.12
2c58	4.684369025	-1710.452083	3.28375664	0.12
2c19	2.379732314	-1710.452035	3.31387709	0.12
2c12	1.842997132	-1710.451995	3.33897747	0.11

**Tabla 21**

Confórmeros <b>2d</b>	Energía relativa de la búsqueda conformacional OPLS2008 (kcal/mol)	Energía DFT B3LYP/6-31+G(d) (hartree)	$\Delta$ (Energía relativa DFT) (kcal/mol)	% Población
2d4	0.675979924	-1710.462343	0	60.29
2d25	2.917853728	-1710.461345	0.62625437	20.92
2d15	2.413838432	-1710.460657	1.05798083	10.09
2d1	0	-1710.459641	1.69553037	3.44
2d22	2.878847992	-1710.458274	2.55333571	0.81
2d28	3.050454111	-1710.458268	2.55710077	0.80
2d45	3.916849904	-1710.457978	2.73907849	0.59
2d20	2.781477055	-1710.457663	2.93674395	0.42
2d6	1.353608987	-1710.457538	3.01518262	0.37
2d2	0.363957935	-1710.457466	3.0603633	0.34
2d17	2.638432122	-1710.457395	3.10491647	0.32
2d3	0.483843212	-1710.457216	3.21724065	0.26
2d33	3.420458891	-1710.457205	3.22414325	0.26
2d39	3.690774379	-1710.456651	3.57178345	0.14
2d55	4.390869981	-1710.456577	3.61821915	0.13
2d57	4.408819312	-1710.456514	3.65775224	0.12
2d11	1.783699809	-1710.456114	3.908756	0.08
2d49	4.078967495	-1710.456082	3.9288363	0.08
2d16	2.592638623	-1710.455898	4.04429803	0.06

El siguiente paso consistió en calcular los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  empleando el método GIAO con el funcional MPW1PW91/6-31G(d,p) usando acetonitrilo como tipo de solvatación. Al igual que en telepamida los datos que se obtuvieron hicieron referencia al tensor de apantallamiento.

Posteriormente, se calcularon los valores ponderados en función del promedio de la distribución de Boltzmann y a diferencia de telepamida, estos valores no se escalaron para obtener los desplazamientos químicos, sino que se introdujeron directamente en el archivo Excel proporcionado por Sarotti y col., ya que presenta una opción que permite introducir valores sin escalar (Tabla 22).

**Tabla 22**

Núcleo	Carbono sp <sup>2</sup> ?	$\delta$ experimental (CD <sub>3</sub> CN)	$\delta$ calc. <b>2a</b>	$\delta$ calc. <b>2b</b>	$\delta$ calc. <b>2c</b>	$\delta$ calc. <b>2d</b>
C7	x	175.5	23.1	24.0	23.2	23.2
C8	x	106.8	90.9	92.1	91.3	90.9
C9	x	193.6	10.1	10.0	10.1	10.1
C10		42.2	154.1	154.3	154.6	154.2
C11		77.8	118.3	119.0	118.5	118.4
C6		44.6	152.9	150.5	150.3	153.1
C5		69.5	125.5	128.1	126.6	125.0
C4		34.5	161.0	162.5	160.3	160.6
C3		30.8	162.7	164.0	163.2	162.4
C2		39.9	152.9	157.5	157.3	152.2
C1	x	175.6	24.0	22.9	23.0	23.9
C26		17.6	176.9	177.8	177.4	176.8
C17		66.7	128.1	124.5	125.7	128.6
C16		42.2	158.6	156.5	156.1	158.7
C18	x	141.7	58.3	57.8	57.9	58.3
C15	x	143.9	54.4	51.0	51.7	54.9
C12		42.9	153.4	155.1	154.8	153.4
C13		25.8	166.1	166.0	165.3	165.9
C14		40.2	154.0	151.3	150.2	154.5
C28	x	113.9	79.3	82.4	84.5	78.7
C27		21.2	175.1	175.8	175.7	175.2
C19	x	135.9	59.5	60.1	60.8	59.5
C20	x	161.2	39.3	39.3	38.5	39.5
C21	x	113.6	84.6	85.0	84.5	85.4
C22	x	152.7	41.2	40.7	41.1	41.2
C23		75.5	120.0	119.9	120.4	120.1
C25		17.7	174.7	174.6	174.8	174.6
C24		19.5	175.2	175.5	175.1	176.2
C29		56.6	139.8	139.8	140.0	140.1
H8	x	5.30	26.3	26.2	26.2	26.3
H10h		2.23	29.7	29.4	29.5	29.8
H10l		2.41	29.2	29.3	29.3	29.2
H11		4.48	26.9	26.7	26.8	26.9
H6h		2.27	29.3	29.4	29.4	29.3
H6l		2.49	28.8	28.9	29.0	28.8
H5		3.74	27.8	27.0	27.4	27.9
H4h		1.31	30.4	30.3	30.2	30.5
H4l		1.43	30.1	30.1	29.6	30.1
H3h		1.63	30.1	30.2	30.2	30.2
H3l		1.69	29.7	30.0	30.1	29.5
H2		2.49	29.2	28.9	29.0	29.3
H26		1.10	30.6	30.6	30.6	30.6
H17		5.92	25.7	25.8	25.8	25.7
H16l		2.72	28.3	28.6	28.7	28.1
H16h		2.62	29.1	28.9	29.1	29.1
H12l		1.81	29.7	29.7	29.7	29.7
H12h		1.46	30.3	30.2	30.3	30.3
H13		2.2	29.7	29.2	29.4	29.7
H14l		2.49	29.0	29.3	29.4	29.0
H14h		1.59	30.0	29.5	29.6	30.1
H28h	x	4.86	26.5	26.3	26.2	26.5
H28l	x	4.91	26.4	26.3	26.2	26.4
H27		0.95	30.7	30.6	30.6	30.7
H19	x	7.63	23.8	23.8	23.7	23.8
H21	x	6.20	25.3	25.3	25.2	25.3
H23		5.20	26.3	26.3	26.5	26.2
H25		1.86	29.6	29.6	29.7	29.6
H24		1.23	30.3	30.4	30.4	30.3
H29		3.15	28.3	28.4	28.4	28.3

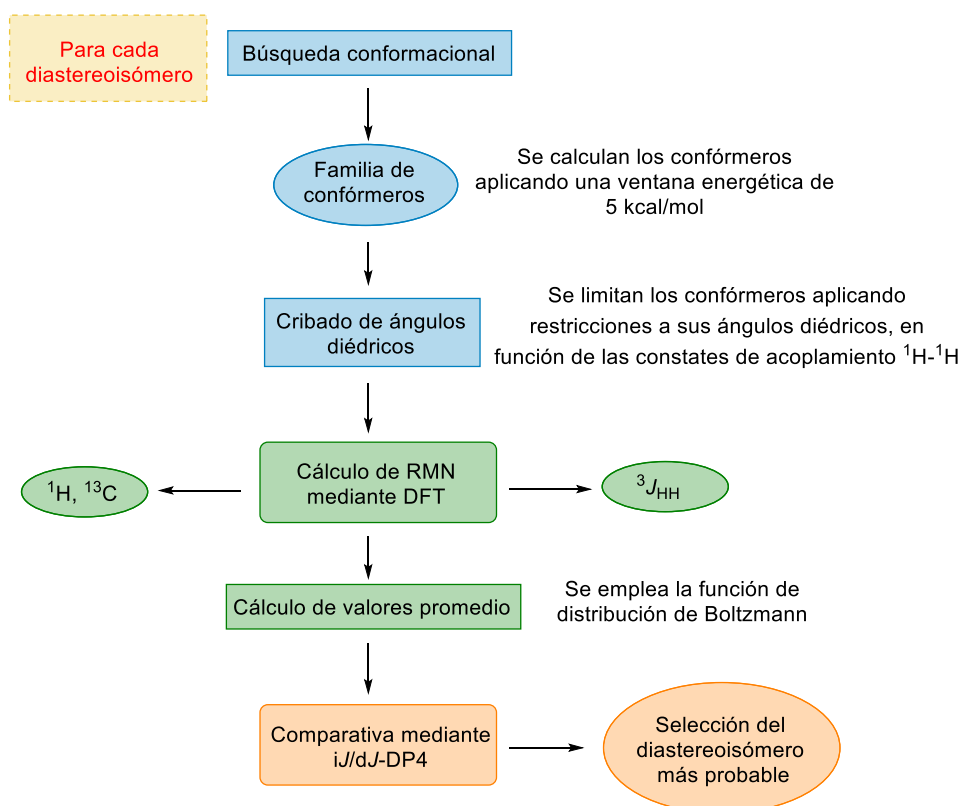
Tras introducir los datos en el fichero Excel se obtuvo como resultado que el diastereoisómero **2a-2*S*,5*R*,11*R*,13*R*,17*S*,23*R*** (Isomer 1) presenta en el DP4+ global una probabilidad de 100% de similitud con los datos experimentales (Figura 19).<sup>32</sup>

Figura 19

	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>	<b>2d</b>
	Isomer 1	Isomer 2	Isomer 3	Isomer 4
sDP4+ (H data)	99.66%	0.01%	0.00%	0.32%
sDP4+ (C data)	69.96%	0.12%	26.64%	3.28%
sDP4+ (all data)	99.98%	0.00%	0.00%	0.02%
uDP4+ (H data)	98.67%	0.13%	0.25%	0.95%
uDP4+ (C data)	74.63%	0.01%	23.10%	2.26%
uDP4+ (all data)	99.89%	0.00%	0.08%	0.03%
DP4+ (H data)	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%
DP4+ (C data)	89.34%	0.00%	10.53%	0.13%
DP4+ (all data)	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%

Aparte de emplear el método de comparación estadístico DP4+, también utilizamos el método *iJ/dJ*-DP4, que introduce las constantes de acoplamiento protón-protón a tres enlaces. Para ello seguimos el protocolo descrito por Daranas, Sarotti y col.<sup>13</sup> (Esquema 10).

Esquema 10



<sup>32</sup> Esta figura está exportada directamente de la hoja Excel proporcionada por Sarotti y col.

El primer paso consistió en llevar a cabo el cribado de los confórmeros obtenidos anteriormente, en función de sus ángulos diédricos. Conociendo los valores experimentales de  $^3J_{HH}$  para enigmazol C, descritos con anterioridad en la página 45, se estableció como válidos los confórmeros que presentaran un valor del ángulo diédrico en torno a  $180^\circ$  para enlaces con  $^3J_{HH}$  grandes y sobre  $60^\circ$  para enlaces con  $^3J_{HH}$  pequeñas. Por ejemplo, en el caso del enlace C5-C4 el ángulo diédrico H5-C5-C4-H4h debe ser de  $180^\circ$  por presentar un valor experimental de  $^3J_{H5-H4h}$  grande (10.4 Hz), mientras que el de H5-C5-C4-H4l tiene que ser de  $60^\circ$  por presentar una  $^3J_{H5-H4l}$  pequeña (2.2 Hz). Esta misma condición se aplicó para los enlaces C2-C3 y C11-C12.

Para calcular los ángulos diédricos de cada confórmero se empleó el programa Maestro logrando reducir, tras establecer la restricción de ángulos, los confórmeros totales a 32 para el diastereoisómero **2a** (Tabla 23), 9 para **2b** (Tabla 24), 21 para **2c** (Tabla 25) y 34 para **2d** (Tabla 26).

**Tabla 23**

Confórmeros <b>2a</b>	Energía búsqueda conformacional OPLS2008 (kJ/mol)	Ángulos diédricos					
		H11-C11- C12-H12l	H11-C11- C12-H12h	H5-C5- C4-H4h	H5-C5- C4-H4l	H2-C2- C3-H3h	H2-C2- C3-H3l
<b>2a1</b>	202.7703	164.2	49.2	173.9	57.9	-174.9	69.6
<b>2a2</b>	203.1084	177.0	61.4	179.6	62.1	-168.8	74.7
<b>2a3</b>	203.2182	166.2	51.0	175.5	59.5	-174.6	69.8
<b>2a4</b>	205.8634	-173.9	70.9	-172.3	71.5	178.3	62.8
<b>2a5</b>	206.0513	165.0	49.9	172.9	57.1	-173.5	71.1
<b>2a6</b>	206.3606	-167.9	75.6	-171.1	70.8	-179.3	64.3
<b>2a7</b>	206.4142	166.9	51.7	174.7	58.9	-173.2	71.3
<b>2a8</b>	206.5941	-167.9	75.6	-171.1	70.8	-179.2	64.3
<b>2a9</b>	207.5798	-172.4	72.4	-169.4	74.2	175.4	59.8
<b>2a10</b>	208.6689	-172.2	72.5	-171.7	72.1	178.2	62.7
<b>2a11</b>	209.1792	164.9	49.8	174.0	58.2	-174.4	70.1
<b>2a12</b>	209.4176	166.7	51.4	175.7	59.8	-174.3	70.2
<b>2a13</b>	210.4234	175.9	60.3	-179.7	62.8	-168.5	74.6
<b>2a15</b>	211.0707	-174.1	70.7	-172.1	71.8	178.1	62.7
<b>2a16</b>	211.2669	177.7	62.5	177.8	61.5	-170.3	74.1
<b>2a17</b>	211.4614	-174.0	70.8	-171.5	72.4	178.0	62.5
<b>2a18</b>	211.5445	174.9	59.4	179.1	61.7	-169.7	73.5
<b>2a20</b>	212.461	179.5	64.2	178.7	62.4	-170.5	73.8
<b>2a21</b>	212.4673	-168.0	75.5	-171.0	70.9	-179.0	64.5
<b>2a22</b>	212.7292	175.3	59.8	-180.0	62.5	-170.9	72.3
<b>2a23</b>	212.7825	-178.7	65.9	176.4	60.4	-167.8	76.5
<b>2a24</b>	213.6841	164.4	49.4	173.9	58.1	-174.7	69.9
<b>2a25</b>	213.9726	-172.3	72.4	-172.2	71.7	178.4	62.9
<b>2a27</b>	214.758	-172.6	72.2	-170.4	73.3	175.6	60.1
<b>2a28</b>	215.27	179.1	63.8	176.3	60.3	-168.7	75.7
<b>2a29</b>	215.4003	-170.3	73.5	-172.4	69.8	-171.7	71.3
<b>2a31</b>	216.222	164.4	49.3	174.0	58.1	-174.7	69.8
<b>2a32</b>	216.2355	176.4	60.8	-179.2	63.1	-168.6	74.6
<b>2a33</b>	216.2688	-179.1	65.5	177.2	61.1	-169.0	75.3
<b>2a48</b>	220.1299	179.0	63.7	176.3	60.3	-168.8	75.6
<b>2a54</b>	221.5493	-179.1	65.5	177.0	61.0	-169.0	75.4
<b>2a57</b>	222.5806	179.0	63.7	176.2	60.2	-168.7	75.7

**Tabla 24**

Confórmeros <b>2b</b>	Energía búsqueda conformacional OPLS2008 (kJ/mol)	<i>Ángulos diédricos</i>					
		H11-C11- C12-H12l	H11-C11- C12-H12h	H5-C5- C4-H4h	H5-C5- C4-H4l	H2-C2- C3-H3h	H2-C2- C3-H3l
<b>2b1</b>	205.3082	-177.3	-61.9	168.3	-73.8	-174.7	69.6
<b>2b8</b>	212.7769	-174.3	-58.0	167.0	-74.8	179.5	63.9
<b>2b16</b>	215.8088	179.7	-64.3	177.8	65.1	-75.4	168.6
<b>2b22</b>	218.1558	-174.9	-58.7	167.4	-74.8	176.5	60.9
<b>2b27</b>	218.8734	-177.5	-61.1	167.2	-75.0	175.4	59.9
<b>2b28</b>	219.3499	-178.8	-62.8	177.0	64.3	-75.3	168.6
<b>2b29</b>	219.7716	-173.6	-57.4	166.7	-75.3	178.1	62.5
<b>2b30</b>	220.0634	-173.5	-57.3	165.9	-75.9	-179.6	64.9
<b>2b44</b>	222.9241	168.2	-76.4	176.7	63.7	-70.8	173.2

**Tabla 25**

Confórmeros <b>2c</b>	Energía búsqueda conformacional OPLS2008 (kJ/mol)	<i>Ángulos diédricos</i>					
		H11-C11- C12-H12l	H11-C11- C12-H12h	H5-C5- C4-H4h	H5-C5- C4-H4l	H2-C2- C3-H3h	H2-C2- C3-H3l
<b>2c1</b>	205.8419	-176.9	-61.5	-178.7	64.9	-174.2	70.2
<b>2c2</b>	208.1357	-174.1	-58.1	178.3	61.9	-174.6	69.8
<b>2c3</b>	208.6244	-175.2	-59.1	-179.0	64.6	179.4	63.8
<b>2c4</b>	208.6653	-176.3	-61.0	-179.1	64.6	-173.2	71.1
<b>2c5</b>	210.3156	-175.2	-59.0	179.8	63.4	-178.5	66.0
<b>2c7</b>	211.4616	-173.4	-57.4	-176.6	67.0	-178.6	65.7
<b>2c13</b>	213.5859	-174.2	-58.1	-178.8	64.8	-179.8	64.7
<b>2c15</b>	214.3687	179.0	-64.6	-173.8	-60.0	-74.9	170.8
<b>2c16</b>	214.4932	-174.8	-58.6	-168.8	74.5	176.6	61.0
<b>2c17</b>	214.5138	-173.9	-57.7	-172.0	71.3	-179.4	65.1
<b>2c21</b>	216.2632	-174.9	-60.0	-175.9	66.0	-168.7	74.3
<b>2c22</b>	217.0261	-176.8	-61.4	-178.9	64.7	-173.9	70.4
<b>2c25</b>	218.0368	-174.3	-59.4	-174.7	67.4	-168.3	74.7
<b>2c26</b>	218.1521	-172.9	-58.3	178.0	61.5	-167.9	76.3
<b>2c31</b>	218.9934	-172.0	-57.2	-176.6	65.6	-166.5	76.6
<b>2c37</b>	220.5376	-173.9	-59.0	-174.9	67.2	-168.1	74.9
<b>2c38</b>	220.5802	-177.0	-60.6	-170.8	72.5	175.9	60.4
<b>2c42</b>	221.3005	-173.2	-57.0	-172.2	71.2	-179.7	64.7
<b>2c48</b>	222.4559	-172.7	-58.1	178.1	61.6	-167.9	76.3
<b>2c50</b>	222.7851	-173.9	-59.0	-174.4	67.7	-168.2	74.9
<b>2c52</b>	223.2336	-174.4	-59.2	-177.6	66.1	-173.4	70.9



Tabla 26

Confórmers <b>2d</b>	Energía búsqueda conformacional OPLS2008 (kJ/mol)	Ángulos diédricos					
		H11-C11- C12-H12l	H11-C11- C12-H12h	H5-C5- C4-H4h	H5-C5- C4-H4l	H2-C2- C3-H3h	H2-C2- C3-H3l
<b>2d1</b>	202.6485	163.9	48.9	174.9	58.9	-175.2	69.3
<b>2d2</b>	204.1713	165.7	50.6	176.2	60.2	-175.1	69.4
<b>2d3</b>	204.6729	177.4	61.8	-178.9	63.5	-168.5	75.0
<b>2d4</b>	205.4768	-167.8	75.7	-171.2	70.6	-179.3	64.2
<b>2d5</b>	207.6059	-167.9	75.6	-171.2	70.7	-179.2	64.3
<b>2d6</b>	208.312	164.6	49.5	174.5	58.7	-174.4	70.1
<b>2d7</b>	208.3453	-168.1	75.5	-171.1	70.8	-179.2	64.4
<b>2d8</b>	208.9664	-172.4	72.3	-170.3	73.4	177.5	62.0
<b>2d9</b>	209.3998	166.7	51.4	175.7	59.8	-174.0	70.5
<b>2d12</b>	210.1366	-173.0	71.7	-168.0	75.8	178.1	62.7
<b>2d15</b>	212.748	-168.1	75.4	-171.0	70.8	-178.9	64.6
<b>2d16</b>	213.4961	176.3	60.7	179.2	61.7	-167.9	75.3
<b>2d17</b>	213.6877	176.0	60.5	-179.5	63.0	-168.3	74.9
<b>2d20</b>	214.2862	176.0	60.4	-179.6	62.8	-169.8	73.5
<b>2d22</b>	214.6936	-168.2	75.5	-176.7	66.7	-179.2	65.0
<b>2d23</b>	214.7554	-168.0	75.5	-171.1	70.8	-179.0	64.5
<b>2d24</b>	214.8238	175.6	60.1	-178.8	63.8	-170.2	72.9
<b>2d25</b>	214.8568	-169.9	73.9	-168.3	73.2	-172.5	71.1
<b>2d26</b>	214.9874	166.4	51.1	175.5	59.6	-174.3	70.2
<b>2d27</b>	215.1067	175.7	60.2	-178.6	63.9	-169.0	74.1
<b>2d28</b>	215.4116	-168.7	75.0	-177.8	65.6	180.0	64.2
<b>2d29</b>	215.7949	175.9	60.3	179.5	62.1	-167.6	75.6
<b>2d37</b>	217.5049	176.7	61.0	179.8	62.1	-168.4	74.9
<b>2d38</b>	217.587	176.5	60.9	-178.8	63.6	-170.7	72.6
<b>2d39</b>	218.0907	-168.8	74.9	-177.6	65.9	-179.5	64.7
<b>2d41</b>	218.2541	166.4	51.1	175.5	59.6	-174.3	70.2
<b>2d46</b>	219.0413	168.7	53.9	-171.8	71.8	179.6	64.3
<b>2d47</b>	219.5555	168.3	53.5	-174.5	69.3	-178.9	65.7
<b>2d48</b>	219.6895	175.7	60.1	179.0	61.5	-167.9	75.6
<b>2d50</b>	220.0866	-171.7	73.0	-167.9	76.0	176.6	61.3
<b>2d54</b>	220.9715	174.9	59.9	174.6	59.1	-177.0	67.8
<b>2d56</b>	221.0317	175.4	60.4	-174.6	69.4	-179.6	65.2
<b>2d60</b>	222.9603	175.6	-70.4	169.9	53.9	-174.9	69.7
<b>2d61</b>	223.1059	-171.7	73.0	-167.8	76.0	176.6	61.2

A continuación, se calcularon los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como las constantes de acoplamiento  $^3J_{\text{HH}}$  empleando el método GIAO con el funcional B3LYP/6-31G(d,p). Tras obtener los datos sin escalar el siguiente paso fue calcular el valor promedio, por lo que fue necesario calcular el porcentaje de participación de cada conformero en la población total.

Como en este caso no se llevó a cabo la optimización energética de cada conformero, tuvimos que calcular manualmente los porcentajes de participación aplicando la función de distribución de Boltzmann. Para ello, primero se calculó el número de moléculas presentes en cada conformación, aplicando la siguiente ecuación:

$$N_1 = e^{-E_1/k_b \cdot T}$$

Donde  $E_1$  es la energía del conformero obtenida en la búsqueda conformacional empleando el programa Maestro,  $k_b$  es la constante de Boltzmann ( $1.38066 \times 10^{-23} \text{J/K}$ ) y  $T$  es la temperatura (298 K). El porcentaje se calculó dividiendo las moléculas de un conformero ( $N_1$ ) entre las totales y multiplicando por 100.

Una vez obtenidos los valores promedio de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^3J_{\text{HH}}$  se introdujeron sin escalar en el archivo Excel proporcionado por Daranas y col., y se compararon con los valores experimentales de enigmazol C en acetona- $d_6$  (Tablas 27 y 28).

**Tabla 27**

Tipo	$\delta$ experimental (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	$\delta$ calc. <b>2a</b>	$\delta$ calc. <b>2b</b>	$\delta$ calc. <b>2c</b>	$\delta$ calc. <b>2d</b>
C7	174.8	24.2	25.2	25.9	24.3
C8	106.8	82.8	81.8	83.3	82.7
C9	192.4	5.5	5.2	6.1	5.5
C10	42.3	149.0	149.1	150.5	149.0
C11	77.4	116.6	116.2	117.7	116.4
C6	44.9	145.0	143.4	143.8	145.3
C5	69.6	121.6	125.6	124.8	121.5
C4	34.5	154.5	156.0	157.0	153.6
C3	30.8	158.2	159.2	158.9	157.9
C2	39.7	152.8	154.8	154.6	152.3
C1	174.9	20.2	19.6	19.4	20.3
C26	17.6	171.1	171.1	171.1	171.3
C17	66.3	119.4	119.4	120.4	120.3
C16	42.3	151.7	147.6	148.9	152.8
C18	142.0	52.7	52.8	53.1	52.8
C15	143.8	46.2	43.9	45.1	46.9
C12	43.1	145.8	147.4	149.2	145.2
C13	25.6	161.0	153.8	157.5	161.5
C14	40.0	147.6	146.3	146.5	147.4
C28	113.5	79.4	80.3	80.5	78.8
C27	21.2	170.0	174.3	172.5	169.9
C19	135.6	60.2	58.5	59.2	59.3
C20	161.0	32.6	33.2	32.7	33.0
C21	113.5	83.2	84.1	83.3	84.2
C22	152.4	41.9	39.6	42.0	40.0
C23	75.3	118.5	114.7	118.7	115.2
C25	17.5	170.1	169.4	170.0	169.6
C24	19.4	170.6	172.0	170.2	172.0
C29	56.5	135.9	136.0	135.6	136.0
H8	5.28	26.00	25.93	26.00	26.02
H10h	2.26	29.82	29.82	29.57	29.80
H10l	2.41	29.45	29.45	29.41	29.45
H11	4.53	27.38	27.20	27.04	27.39
H6h	2.31	29.48	29.38	29.51	29.50
H6l	2.59	29.14	28.85	29.01	29.17
H5	3.83	27.47	26.75	26.97	27.55
H4h	1.38	30.25	30.37	30.36	30.36
H4l	1.51	29.79	29.84	29.98	29.89
H3h	1.68	30.22	30.53	30.52	30.11
H3l	1.79	29.92	29.66	29.70	29.99
H2	2.53	29.05	28.91	28.91	29.09
H26	1.11	30.67	30.69	30.69	30.65
H17	6.00	26.11	26.11	26.04	26.06
H16l	2.75	28.55	28.46	28.52	28.50
H16h	2.67	29.44	29.32	29.31	29.35
H12l	1.85	29.80	29.84	29.71	29.83
H12h	1.54	30.48	30.17	30.46	30.48
H13	2.29	29.36	29.74	29.53	29.31
H14l	2.27	28.85	28.62	29.22	28.89
H14h	1.61	30.00	29.34	29.37	30.10
H28h	4.88	26.58	26.49	26.49	26.63
H28l	4.94	26.49	26.48	26.46	26.49
H27	0.98	30.88	30.62	30.70	30.88
H19	7.77	24.15	24.05	24.09	24.11
H21	6.21	25.63	25.61	25.63	25.61
H23	5.29	25.65	26.36	25.62	26.28
H25	1.88	29.81	29.81	29.81	29.80
H24	1.24	30.54	30.41	30.53	30.36
H29	3.17	28.25	28.55	28.33	28.56

**Tabla 28**

Tipo	Experimental (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	Calc. <b>2a</b>	Calc. <b>2b</b>	Calc. <b>2c</b>	Calc. <b>2d</b>
<sup>3</sup> JH2-H3 <sub>l</sub>	3.4	2.7	2.7	2.8	2.7
<sup>3</sup> JH2-H3 <sub>h</sub>	10.6	12.1	12.4	12.3	12.1
<sup>3</sup> JH5-H4 <sub>l</sub>	2.2	1.8	1.5	1.8	1.7
<sup>3</sup> JH5-H4 <sub>h</sub>	10.4	10.0	10.4	10.6	10.0
<sup>3</sup> JH11-H12 <sub>h</sub>	2.7	2.3	1.7	1.9	2.4
<sup>3</sup> JH11-H12 <sub>l</sub>	11.0	9.7	9.8	10.4	9.7

Tras introducir los datos en el fichero Excel se obtuvo como resultado que el diastereoisómero **2d-2S,5R,11R,13R,17S,23S** (Isomer 4) presentó en el apartado global, una probabilidad del 100% de similitud con los datos experimentales. Por el contrario, se obtuvo una mayor coincidencia para el isómero **2a-2S,5R,11R,13R,17S,23R** (Isomer 1) en las constantes de acoplamiento y sobretodo en los datos de <sup>13</sup>C con una probabilidad de similitud del 80.72% (Figura 20).<sup>33</sup>

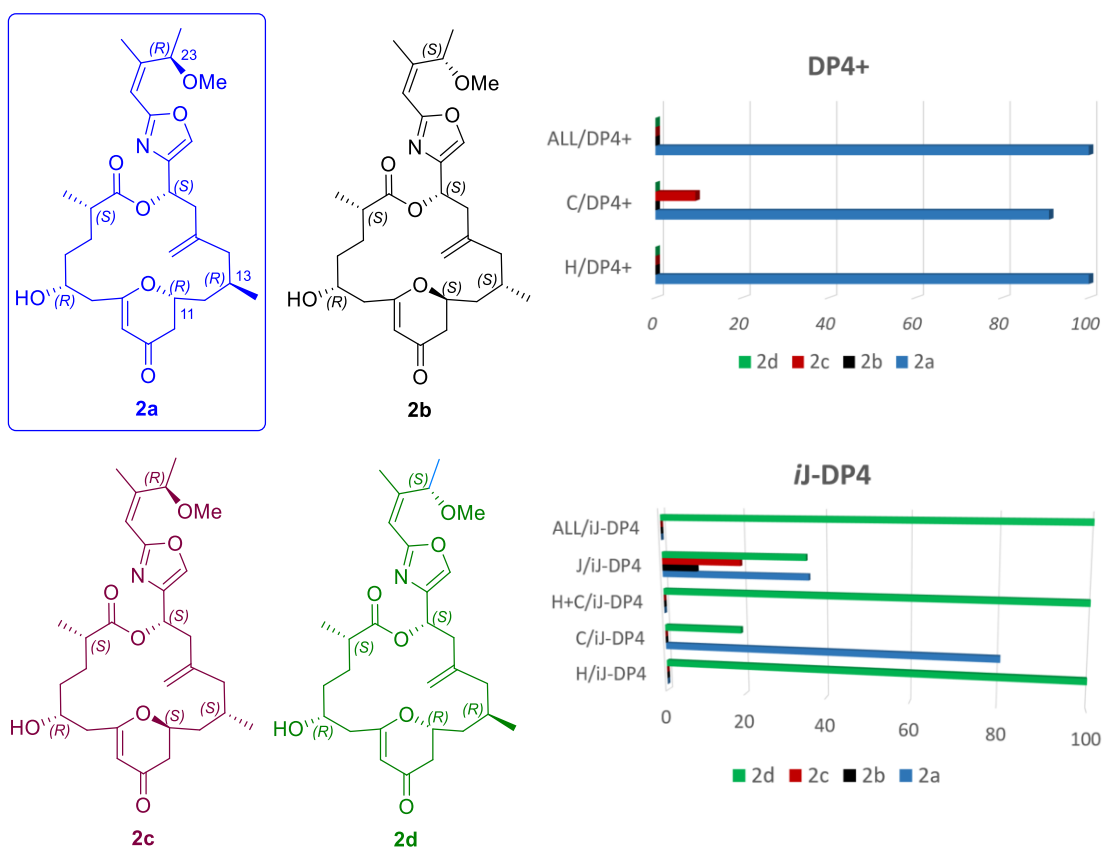
**Figura 20**

		<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>	<b>2d</b>
Isomer Nº		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>DP4 (%)</b>	H	0.00	0.00	0.00	100.00
	C	80.72	0.00	0.00	19.27
	H+C	0.00	0.00	0.00	100.00
	J	36.17	8.56	19.57	35.70
	<b>all data</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>100.00</b>

El estudio de los resultados obtenidos, permitió concluir que el diastereoisómero **2a-2S,5R,11R,13R,17S,23R** es el que mayor similitud presentó con los valores experimentales aplicando el método estadístico DP4+, mientras que el diastereoisómero **2d-2S,5R,11R,13R,17S,23S** es el que ofreció una mayor coincidencia al aplicar el método iJ/dJ-DP4 (Figura 21).

<sup>33</sup> Esta figura está exportada directamente de la hoja Excel proporcionada por Daranas, Sarotti y col.

Figura 21



Ambos resultados coincidieron en la configuración absoluta de C11 y C13 como *R,R* y por el contrario, se diferenciaron en la configuración del centro estereogénico C23. Comparando los desplazamientos experimentales de enigmazol C con los enigmazoles descritos en la bibliografía,<sup>24</sup> se propuso que la configuración de C23 debe ser *R*, concluyendo de esta manera que la configuración absoluta de enigmazol C se corresponde con el diastereoisómero **2a-2*S*,5*R*,11*R*,13*R*,17*S*,23*R***.

Los resultados de esta investigación se encuentran recogidos en el artículo científico: Tarazona, G.; Fernández, R.; Pérez, M.; Millán, R. E.; Jiménez, C.; Rodríguez, J.; Cuevas, C. Enigmazole C: A Cytotoxic Macrocyclic Lactone and Its Ring-Opened Derivatives from a New Species of *Homophymia* Sponge. *J. Nat. Prod.* **2022**. [doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c01179](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c01179).

# CAPÍTULO 2

---

Reacciones de cicloisomerización  
de 1,5-eninos catalizadas por  
indio(III)



## 2.1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de métodos de síntesis eficientes y sostenibles de compuestos policíclicos es un área de investigación de gran interés en Química. En la naturaleza existe un número elevado de compuestos químicos con estructuras policíclicas de tamaño variable, sin embargo, la formación de estructuras cíclicas en síntesis orgánica es a menudo compleja y requiere de un gran número de etapas con bajos rendimientos y selectividades. De manera general, se puede decir que existen dos estrategias para la formación de compuestos cíclicos: las reacciones de anelación y las reacciones de ciclación.<sup>34</sup> En una reacción de anelación dos compuestos independientes reaccionan para formar una estructura cíclica, mientras que en las reacciones de ciclación la formación de un anillo implica la reacción entre dos grupos funcionales de una molécula lineal.

Las reacciones de cicloisomerización son un grupo particular de reacciones de ciclación que transcurren con economía atómica cuantitativa ya que el producto de reacción contiene todos los átomos del producto acíclico de partida.<sup>35</sup> En general, estas reacciones se realizan mediante procedimientos experimentales sencillos y seguros que se pueden desarrollar a gran escala, cumpliendo así con muchos de los criterios de sostenibilidad impuestos a la síntesis orgánica contemporánea.<sup>36</sup> En este grupo de reacciones se encuentran, en su variante intramolecular, transformaciones sintéticas de gran relevancia como la adición de Michael<sup>37</sup> o la reacción de Diels-Alder.<sup>38</sup> Adicionalmente, también se incluyen reacciones de cicloisomerización intramoleculares promovidas por la activación de aldehídos y cetonas, epóxidos, y más recientemente enlaces carbono-carbono insaturados como alquinos, alquenos o alenos. Además, estos procesos se pueden desarrollar en cascada permitiendo la construcción de estructuras policíclicas de manera rápida y eficiente.<sup>39</sup>

---

<sup>34</sup> Watson, I. D. G.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2899.

<sup>35</sup> El término economía atómica se refiere a la eficiencia de conversión de un proceso químico en relación con los átomos implicados: (a) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259. (c) Trost, B. M. *Science.* **1991**, *254*, 1471.

<sup>36</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 1998.

<sup>37</sup> Hechavarria, M. T.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958.

<sup>38</sup> Takao, K.-I.; Munakata, R.; Tadano, K.-I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779.

<sup>39</sup> Xu, P. F.; Wang, W. *Catalytic Cascade Reactions*; Wiley: Hoboken, New Jersey, 2014.



En las reacciones de cicloisomerización en cascada, o dominó,<sup>40</sup> se forman de manera consecutiva varios ciclos en una sola etapa. Esta característica hace que se traten de unas de las transformaciones sintéticas más eficientes y espectaculares en síntesis orgánica. Una reacción en cascada se puede definir como “*la transformación que implica la formación de dos o más enlaces bajo las mismas condiciones de reacción, sin añadir reactivos o catalizadores adicionales*”.<sup>41</sup> El desarrollo de reacciones de ciclación en cascada catalizadas por moléculas orgánicas (organocatálisis)<sup>42</sup> o bien por complejos o sales metálicas (catálisis metálica),<sup>43</sup> es una de las áreas de investigación más atractivas en síntesis orgánica para la construcción de moléculas cíclicas complejas con elevada economía atómica y de manera estereoselectiva.

Las reacciones en cascada se encuentran presentes en diversos procesos biogénicos,<sup>44</sup> sin embargo su traslación al laboratorio constituye un reto científico permanente.<sup>45</sup> La síntesis de esteroides mediante reacciones de policiclación en cascada de terpenos bajo catálisis enzimática es uno de los procesos biogénicos más destacados.<sup>46</sup> En la naturaleza, estas reacciones transcurren habitualmente mediante la activación de un intermedio de oxidación, que induce la ciclación poliénica generalmente catalizada por una enzima. Uno de los ejemplos más destacados es la policiclación del 2,3-óxido de escualeno para dar lugar al lanosterol, la cual transcurre mediante un proceso en cascada catalizada por una enzima (ciclasa), capaz de controlar la regio- y estereoquímica de las ciclaciones y reordenamientos para obtener un producto único (Esquema 11).<sup>47</sup>

---

<sup>40</sup> (a) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365. (b) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001. (c) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

<sup>41</sup> Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

<sup>42</sup> (a) Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature*. **2006**, *441*, 861. (b) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167.

<sup>43</sup> Müller, T. J. J. *Metal Catalyzed Cascade Reactions*; Springer: New York, 2006.

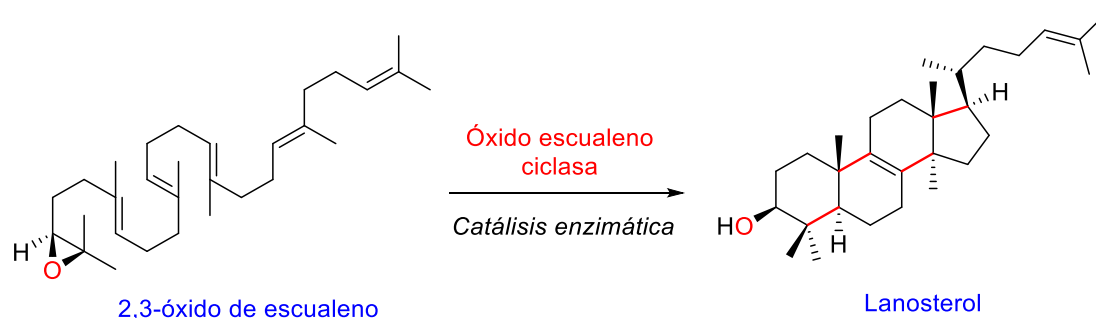
<sup>44</sup> Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812.

<sup>45</sup> Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730.

<sup>46</sup> Clayton, R. B. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1965**, *19*, 168.

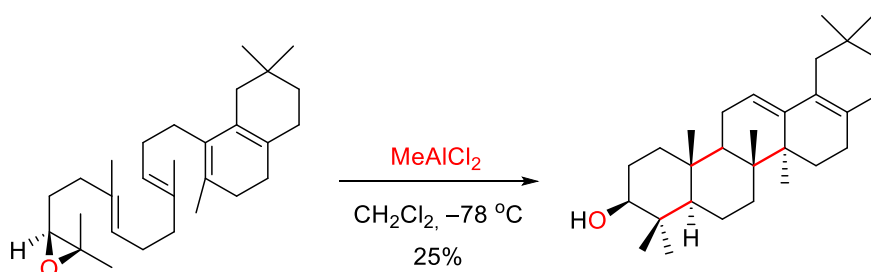
<sup>47</sup> Corey, E. J.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3362.

**Esquema 11**



La relevancia de estas transformaciones químicas ha estimulado su desarrollo en el laboratorio, aunque su reproducción sigue siendo un reto constante. Uno de los planteamientos iniciales para inducir reacciones de policiclación en cascada consistió en el uso de ácidos de Lewis oxofílicos en cantidades estequiométricas sobre compuestos epoxipoliénicos.<sup>48</sup> Un trabajo destacado en el que se empleó esta aproximación fue descrito en el año 1993 por el Premio Nobel de Química E. J. Corey,<sup>49</sup> y se reconoce como la primera síntesis total enantioselectiva de compuestos triterpénicos pentacíclicos a partir de una reacción de cicloisomerización en cascada de un compuesto epoxipoliénico enantioméricamente puro (Esquema 12).

**Esquema 12**



Más recientemente, se han desarrollado reacciones de cicloisomerización en cascada mediante la activación de enlaces múltiples carbono-carbono, como alquenos, alenos y especialmente alquinos con ácidos de Lewis.<sup>50</sup> En este caso, la reacción de cicloisomerización se inicia mediante la coordinación de un complejo o sal metálica de metales de transición con el sistema insaturado, aumentando su electrofilia y promoviendo la adición de un nucleófilo interno dando lugar a la formación del nuevo

<sup>48</sup> (a) Van Tamelen, E. E.; Holton, R. A.; Hopla, R. E.; Konz, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8228. (b) Van Tamelen, E. E. *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 152

<sup>49</sup> Corey, E. J.; Lee, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8873.

<sup>50</sup> Barrett, A. G. M.; Ma, T.-K.; Mies, T. *Synthesis.* **2019**, 51, 67.

ciclo. Generalmente, la activación electrofílica de alquinos está asociada a metales nobles como el platino<sup>51</sup> o el oro,<sup>52</sup> sin embargo metales principales como galio<sup>53</sup> o indio<sup>54</sup> se han mostrado como alternativas.

En las reacciones de cicloisomerización pueden participar nucleófilos carbonados y heteronucleófilos siendo posible la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Así, cuando el nucleófilo es un areno se produce una reacción de hidroarilación, mientras que nucleófilos oxigenados o nitrogenados permiten la formación de enlaces carbono-oxígeno (hidroalcoxilación) o carbono-nitrógeno (hidroaminación), pudiéndose acceder a la síntesis de una gran variedad de compuestos heterocíclicos.<sup>55</sup> También se pueden formar enlaces carbono-heteroátomo menos comunes como carbono-fósforo o carbono-azufre, aunque el número de ejemplos es más reducido.<sup>56</sup> Una de las principales limitaciones de las reacciones de cicloisomerización catalizadas con ácidos de Lewis es la compatibilidad con grupos funcionales que actúan como bases de Lewis (quimioselectividad). Otro aspecto importante es el control de la regioselectividad en la ciclación ya que, generalmente, se pueden formar ciclos de diferente tamaño.

La regioselectividad en las reacciones de cicloisomerización depende del nucleófilo, del sistema insaturado, de la distancia entre ambos y de las condiciones de reacción. En 1976, Sir. Jack Baldwin (Universidad de Cambridge) elaboró lo que hoy se conoce como las reglas de Baldwin, que permitieron establecer los modos de ciclación permitidos y no permitidos, y estableció una nomenclatura que describía el tipo de ciclación.<sup>57</sup> De este modo, la nomenclatura de la reacción de cicloisomerización se inicia indicando el tamaño del ciclo formado con un número (3-, 4-, 5-, etc.), seguidamente la regioselectividad con el prefijo *endo*- o *exo*-, dependiendo si el enlace se rompe de manera exocíclica o endocíclica, y por último se incorpora el sufijo *-dig* (digonal, hibridación sp), *-trig* (trigonal, hibridación sp<sup>2</sup>), o *-tet* (tetragonal, hibridación sp<sup>3</sup>), en función de la

---

<sup>51</sup> Ríos, P.; Rodríguez, A.; Conejero, S. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5333.

<sup>52</sup> Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180.

<sup>53</sup> Tang, S.; Monot, J.; El-Hellani, A.; Michelet, B.; Guillot, R.; Bour, C.; Gandon, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 10239.

<sup>54</sup> Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A.; Martínez, M. M.; Alonso-Marañón, L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 5733.

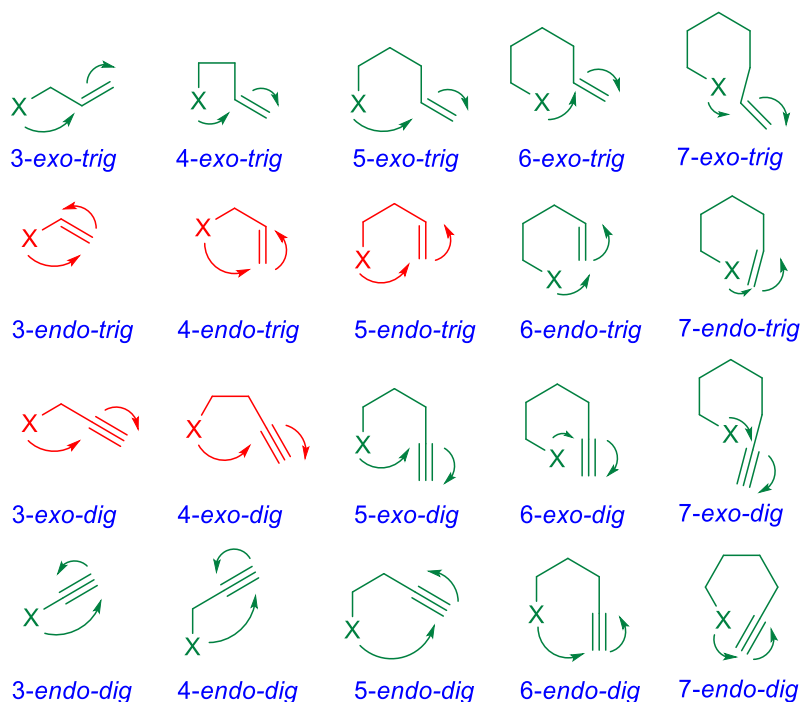
<sup>55</sup> Yamamoto, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1575.

<sup>56</sup> Weřwer, M.; Coulombel, L.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2006**, 332.

<sup>57</sup> Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.

geometría del átomo de carbono que reacciona. En la siguiente figura se representan los modos de ciclación permitidos (verde) y no permitidos (rojo) de acuerdo con las reglas de Baldwin para los sistemas con hibridación digonal y trigonal (Figura 22).

**Figura 22**



Con posterioridad, el desarrollo de nuevas metodologías de ciclación ha hecho necesaria la actualización de estas reglas. Así, en 2011 el Prof. Alabugin llevó a cabo una revisión de las reglas de Baldwin para ciclaciones aniónicas y radicalarias sobre alquinos, proponiendo que la trayectoria de ataque del nucleófilo era similar al que se producía sobre los enlaces de hibridación  $sp^2$  (ángulo de Bürgi-Dunitz),<sup>58</sup> explicando el ataque *exo* preferente del nucleófilo. De esta manera, los modos de ciclación que Baldwin consideraba desfavorables (3-*exo* y 4-*exo*) se tornaron favorables según esta nueva propuesta.<sup>59</sup>

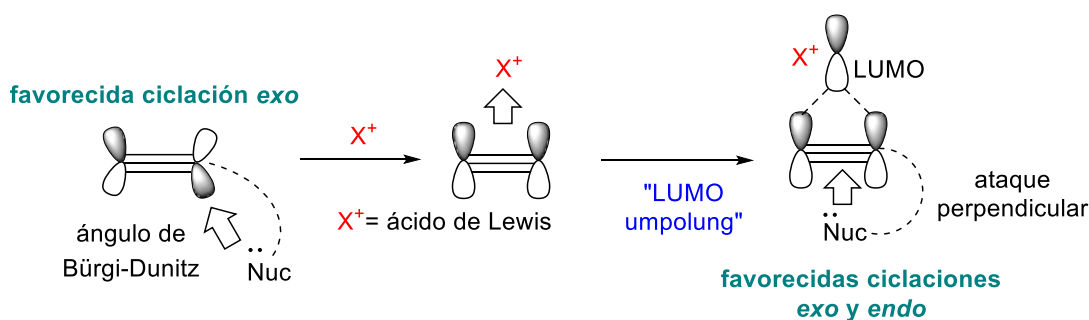
En su revisión, Alabugin también explicó los efectos estereoelectrónicos ocasionados por la interacción entre el metal y el sistema insaturado en reacciones de cicloisomerización sobre alquinos catalizadas por ácidos de Lewis, que denominó electrophilic-promoted nucleophilic closures (EPNCs). En este caso, la coordinación del orbital LUMO del ácido de Lewis con el HOMO del alquino invierte la naturaleza

<sup>58</sup> Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron*. **1974**, *30*, 1563.

<sup>59</sup> Alabugin, I. V.; Gilmore, K.; Manoharan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608.

electrónica del sistema  $\pi$  (“*LUMO umpolung*”) formando un nuevo orbital LUMO del complejo metal-alquino. Como consecuencia, el ataque del orbital HOMO del nucleófilo se produce de manera perpendicular estando permitidos los productos de ciclación con regioselectividad tanto *exo* como *endo* (Figura 23).<sup>60</sup> No obstante, bajo estas condiciones se observa que la regioselectividad de la ciclación más frecuente es *6-endo-dig* mientras que en el caso de adiciones directas de nucleófilos la regioselectividad más favorable es la *5-exo-dig*.<sup>61</sup>

**Figura 23**



### 2.1.1. Reacciones de cicloisomerización de 1,*n*-eninos mediante catálisis metálica

Las reacciones de cicloisomerización de 1,*n*-eninos catalizadas por metales son transformaciones sintéticas muy atractivas ya que permiten la construcción de compuestos cíclicos de manera regio y estereoselectiva con elevada economía atómica. Además, la utilización de 1,*n*-eninos funcionalizados posibilita el desarrollo de reacciones de cicloisomerización en cascada que permite aumentar la complejidad molecular de los productos obtenidos.<sup>62</sup>

Desde un punto de vista global, la reacción de cicloisomerización enílica puede ser considerada como una reacción de Alder-eno intramolecular entre un alqueno y un alquino.<sup>63</sup> De manera general, en la reacción de Alder-eno participa una olefina con un hidrógeno alílico (el componente eno) y un enófilo, que es un compuesto con al menos

<sup>60</sup> (a) Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513. (b) Alabugin, I. V.; Gilmore, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246.

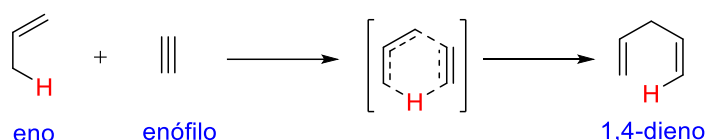
<sup>61</sup> Byers, P. M.; Rashid, J. I.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6032.

<sup>62</sup> Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

<sup>63</sup> Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.

un enlace  $\pi$ . La reacción transcurre mediante un reordenamiento pericíclico de seis electrones, formando dos nuevos enlaces carbono-carbono (Esquema 13). Esta reacción fue inicialmente observada en condiciones térmicas, en ausencia de catalizador, presentando una utilidad limitada ya que era necesario utilizar temperaturas elevadas.<sup>64</sup> Con posterioridad, se descubrió que la catálisis con ácidos de Lewis permitía llevar a cabo reacciones Alder-eno en las que participaban como enófilos grupos carbonílicos en condiciones de reacción más suaves.<sup>65</sup>

**Esquema 13**



En 1985 se desarrolló la variante de reacción Alder-eno intramolecular catalizada por metales de transición. Concretamente, Trost y Lautens desarrollaron la reacción de cicloisomerización intramolecular de 1,6-eninos catalizada por paladio(II).<sup>66</sup> En estas reacciones observaron que la catálisis con paladio permitía la obtención de 1,3- y 1,4-dienos en buenos rendimientos y condiciones suaves de reacción, mientras que la variante térmica únicamente proporcionaba los 1,4-dienos. Desde entonces, la reacción de cicloisomerización 1,*n*-enínica mediante catálisis de metales de transición ha sido desarrollada en extensión con diferentes metales, lográndose acceder a una amplia variedad de compuestos en función de la distancia relativa entre la unidad del alqueno y del alquino, los sustituyentes en el enino, el tipo de catalizador empleado y las condiciones de reacción.

De manera general, la reacción de cicloisomerización enínica se inicia mediante una coordinación de la sal o complejo metálico con la unidad de alquino formando como intermedio un complejo ( $\eta^2$ -alquino)metal que promueve el ataque nucleófilo de la olefina formándose el nuevo ciclo. Sin embargo, la naturaleza del catalizador y sus propiedades redox determinan el mecanismo por el cual tiene lugar la ciclación. Así, es posible una doble coordinación con el alqueno y el alquino que puede evolucionar a un

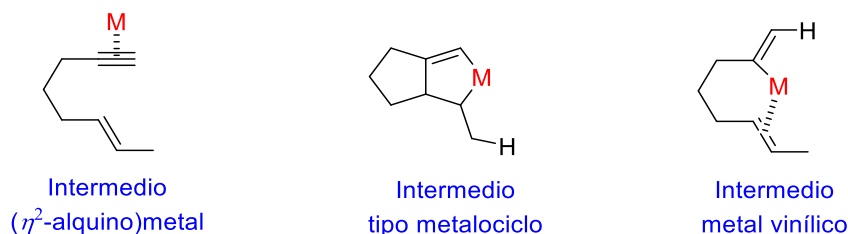
<sup>64</sup> Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B.* **1943**, 76, 27.

<sup>65</sup> Snider, B. B. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 426.

<sup>66</sup> Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1781.

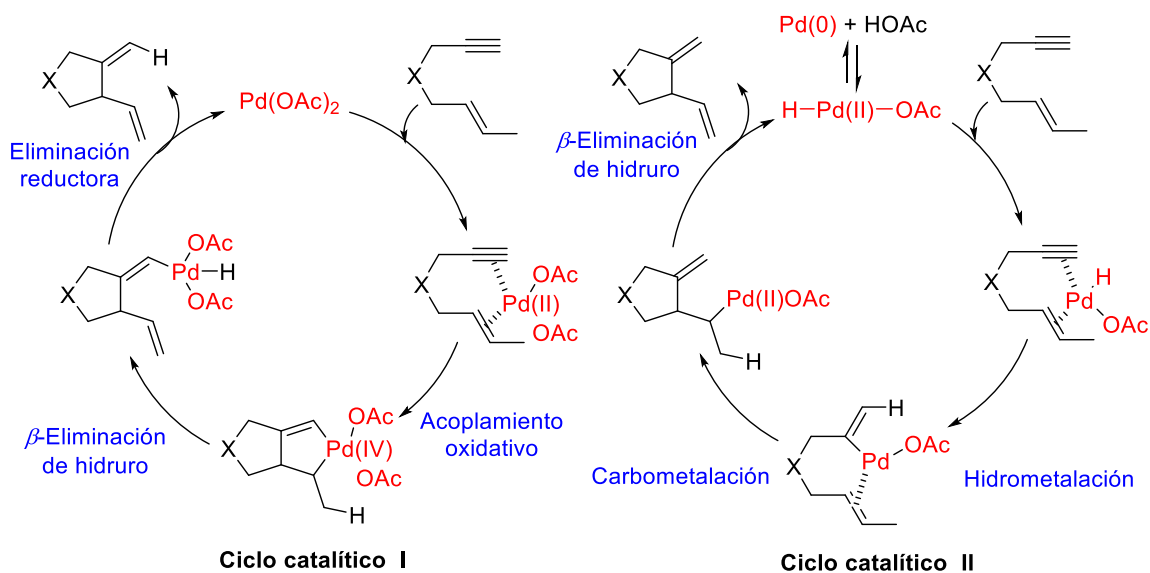
metalociclo como intermedio mediante una adición oxidante o tener lugar una hidrometalación del alquino originando un intermedio metal vinílico (Esquema 14).

**Esquema 14**



En las reacciones de cicloisomerización de 1,6-eninos catalizadas por paladio(II), Trost planteó una coordinación simultánea del catalizador con el alqueno y alquino. A continuación, dos ciclos catalíticos son posibles, dependiendo del complejo de paladio(II) y las condiciones de reacción. La utilización de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  favorece un ciclo catalítico a partir de un proceso de oxidación  $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$  originando un intermedio ciclometalado, que evoluciona mediante  $\beta$ -eliminación de hidruro y eliminación reductora al 1,4-dieno (ciclo catalítico I, esquema 15).<sup>67</sup>

**Esquema 15**



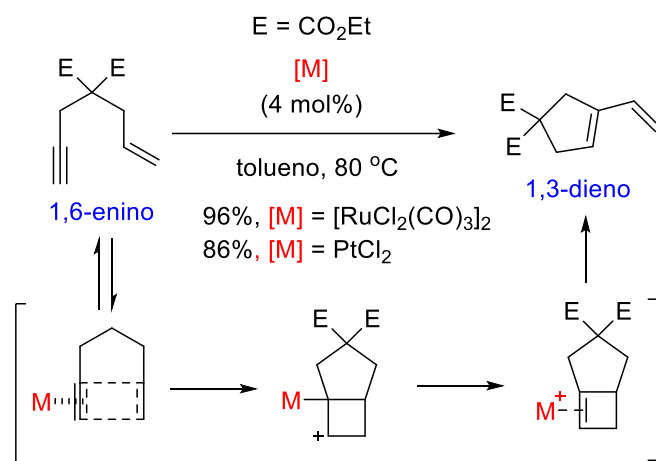
Por el contrario, si se usa un catalizador de  $\text{Pd}(0)$  en presencia de ácido acético, se propone un ciclo catalítico distinto que consiste en una hidrometalación del alquino, que

<sup>67</sup> Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255.

evoluciona tras una carbometalación a una especie de alquenilpaladio(II) para dar lugar al 1,4-dieno mediante  $\beta$ -eliminación de hidruro (ciclo catalítico II, esquema 15).<sup>68</sup>

De manera paralela, Murai y Chatani desarrollaron la reacción de cicloisomerización de 1,6-eninos mediante catálisis con rutenio(II)<sup>69</sup> y platino(II).<sup>70</sup> En este caso, la cicloisomerización transcurre a través de un complejo mecanismo que implica al menos un reordenamiento. Con posterioridad, Fürstner propuso un posible mecanismo que explica los productos obtenidos a partir de 1,6-eninos al emplear catálisis de platino(II).<sup>71</sup> En esta propuesta se plantea una coordinación del metal con el alquino seguida de adición del alqueno para dar un ciclobuteno que experimenta una apertura electrocíclica formando el 1,3-dieno (Esquema 16).

### Esquema 16



Además de paladio, rutenio y platino, también se han descrito reacciones de cicloisomerización enínicas con otros metales de transición como el rodio,<sup>72</sup> iridio,<sup>73</sup> cobre,<sup>74</sup> hierro,<sup>75</sup> galio<sup>76</sup> u oro,<sup>77</sup> siendo este último metal el más estudiado en la actualidad. La catálisis con oro(I), al igual que con platino(II), no transcurre a través de

<sup>68</sup> Trost, B. M.; Romero, D. L.; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268.

<sup>69</sup> Chatani, N.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049.

<sup>70</sup> Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 901.

<sup>71</sup> Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863.

<sup>72</sup> Cao, P.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6490.

<sup>73</sup> Shibata, T.; Kobayashi, Y.; Maekawa, S.; Toshida, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9018.

<sup>74</sup> Rauniyar, V.; Wang, Z. J.; Burks, H. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8486.

<sup>75</sup> Jalal, S.; Paul, K.; Jana, U. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6512.

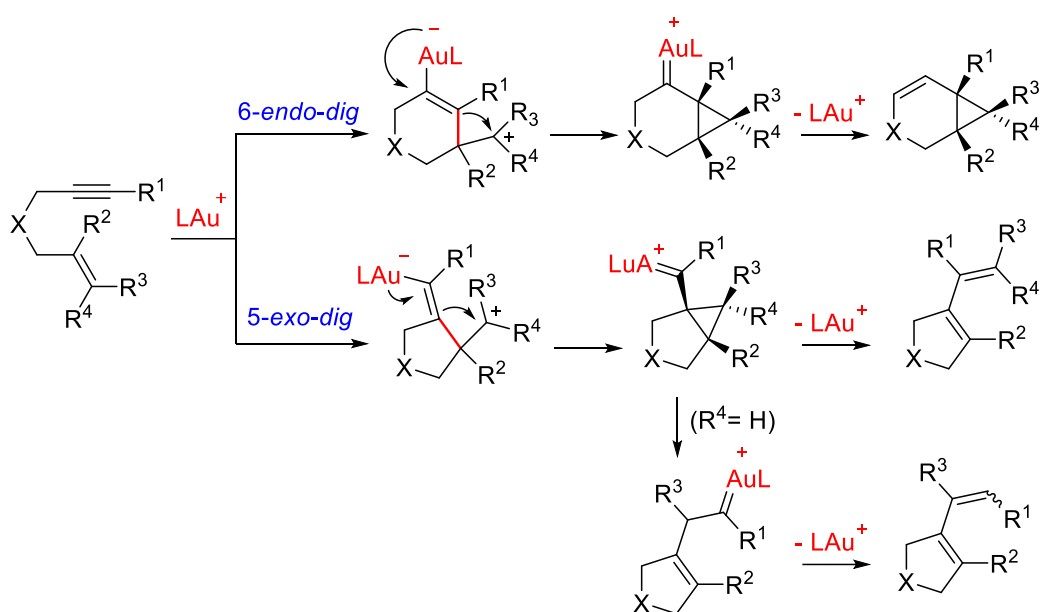
<sup>76</sup> Chatani, N.; Inoue, H.; Kotsuma, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10294.

<sup>77</sup> (a) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028. (b) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896.



un metalociclo, debido a que es desfavorable el proceso redox Au(I)/Au(III).<sup>78</sup> Por el contrario, las especies catiónicas de oro(I) [LAu]<sup>+</sup> presentan una gran avidez para la coordinación con la unidad de alquino (alquino filia) formando un complejo ( $\eta^2$ -alquino)metal electrófilo que provoca la adición nucleófila de la olefina. La reacción de ciclación puede transcurrir con regioselectividad 5-*exo-dig* ó 6-*endo-dig*, que evoluciona a la formación de especies de ciclopropil oro de naturaleza carbenoide.<sup>79</sup> En ausencia de nucleófilos adicionales, estos intermedios evolucionan mediante diferentes tipos de reordenamientos para formar ciclopentenos y ciclohexenos (Esquema 17).<sup>77a</sup>

Esquema 17



Cuando los 1,*n*-eninos se encuentran funcionalizados con un nucleófilo interno pueden dar lugar a reacciones de cicloisomerización en cascada, reactividad que por similitud con nuestro objetivo de tesis será descrita en más detalle. En este tipo de reacciones la adición de la olefina sobre el alquino activado tiene lugar con regioselectividad Markovnikov, y el ciclo suele formarse con regioselectividad *endo*. La segunda ciclación se produce mediante ataque intramolecular del nucleófilo al carbocatión generado, generalmente mediante un proceso en cascada. El tamaño de los

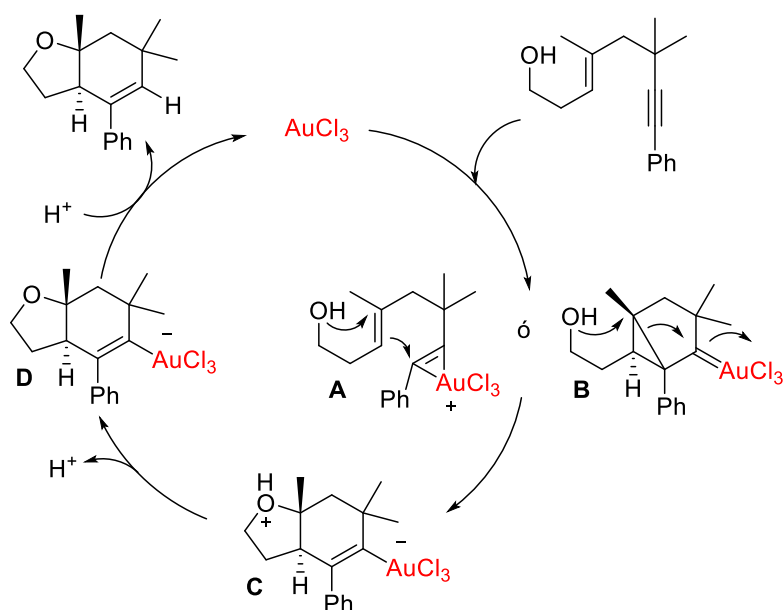
<sup>78</sup> Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677.

<sup>79</sup> (a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402. (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146.

ciclos formados depende de la distancia de separación entre el alquino, el alqueno y el nucleófilo, así como de la regioselectividad del proceso de ciclación.

En el esquema 18 se muestra la doble ciclación de 1,5-eninos mediante catálisis con oro(III) para dar lugar a la formación de éteres bicíclicos.<sup>80</sup> La ruta de doble ciclación se propone mediante un proceso concertado para la formación del intermedio **A**, o bien mediante un proceso por etapas que implica la apertura nucleofílica del intermedio carbénico de ciclopropil oro (**B**), a partir de un ataque nucleofílico estereoselectivo del grupo hidroxilo. El intermedio **C** formado evoluciona mediante desprotonación al intermedio **D** que finalmente, tras una protodesmetalación, da lugar al producto de doble ciclación con regioselectividad *6-endo-dig*. La reacción es estereoespecífica permitiendo formar compuestos bicíclicos con fusión *trans* o *cis* del anillo.

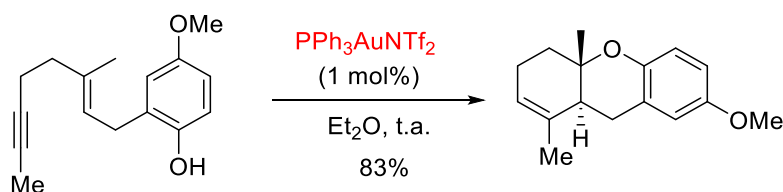
### Esquema 18



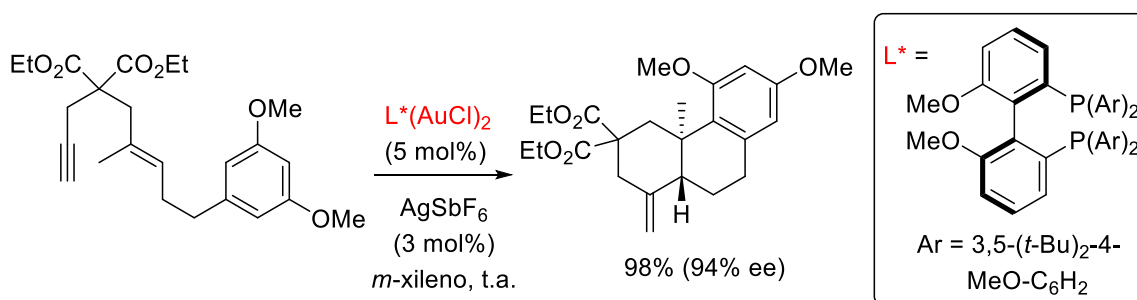
En otro ejemplo, Michelet describió reacciones de cicloisomerización 1,5-enínicas en cascada mediante catálisis con oro(I) empleando fenoles como nucleófilos.<sup>81</sup> De manera similar, la doble ciclación transcurre con regioselectividad *6-endo*, dando lugar de manera diastereoselectiva a compuestos tricíclicos en buenos rendimientos. Es interesante destacar que la reacción también es estereoespecífica, transcurriendo con total retención de configuración respecto a la unidad de alqueno (Esquema 19).

<sup>80</sup> Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962.

<sup>81</sup> Toullec, P. Y.; Blarre, T.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2888.

**Esquema 19**


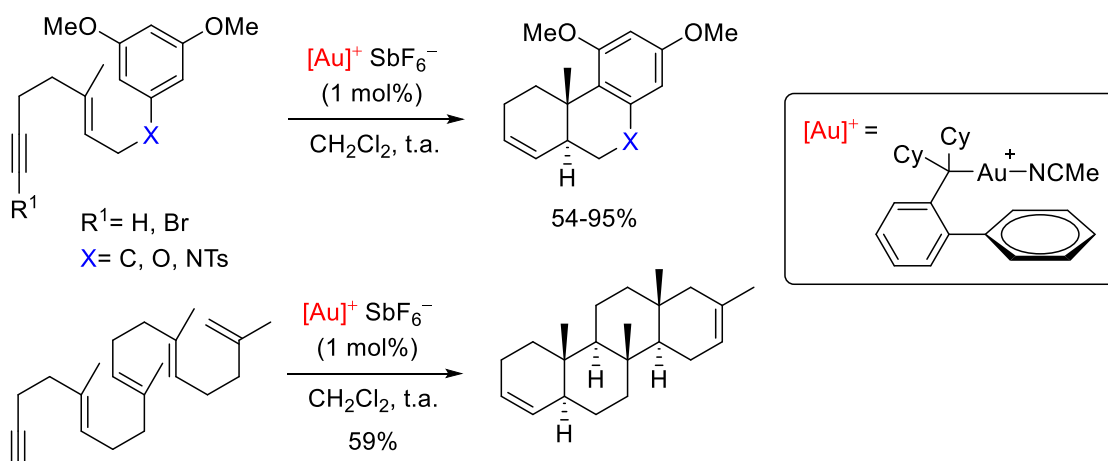
La catálisis con oro(I) también permite desarrollar este tipo de reacciones en su variante enantioselectiva. Toste desarrolló reacciones de cicloisomerización enantioselectivas de 1,6-eninos empleando como nucleófilos arenos y sustratos oxigenados o nitrogenados, y utilizando como catalizador un complejo de oro(I) con una bisfosfina biarílica quiral (Esquema 20).<sup>82</sup>

**Esquema 20**


Más recientemente, Echavarren también mostró que el oro(I) es un catalizador eficiente en reacciones de cicloisomerización en cascada de 1,5-eninos arílicos. La cicloisomerización transcurre de manera eficiente con alquinos terminales e internos, y empleando como nucleófilos arenos, heteroarenos, alcoholes y fenoles, para dar lugar a una gran variedad de estructuras policíclicas en buenos rendimientos. También se demostró la utilidad del oro(I) en reacciones de ciclación polienínica logrando la formación de estructuras policíclicas con hasta cuatro nuevos enlaces carbono-carbono. En el esquema 21 se recogen algunas de las reacciones de cicloisomerización realizadas y el complejo de oro(I) descrito.<sup>83</sup>

<sup>82</sup> Sethofer, S. G.; Mayer, T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276.

<sup>83</sup> Rong, Z.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2163.

**Esquema 21**

Las reacciones de cicloisomerización en cascada de 1,5-eninos también se han descrito con otros metales. Así, se han desarrollado reacciones de hidroarilación de 1,5-eninos catalizadas por  $Hg(OTf)_2$ , que transcurren con regioselectividad 6-*endo-dig*/*endo-trig* obteniéndose compuestos policíclicos con rendimientos variables.<sup>84</sup> Recientemente, también se ha descrito la actividad catalítica del zinc(II) en la reacción de cicloisomerización de 1,5-eninil aril aminas.<sup>85</sup>

El indio(III) también se ha mostrado como un catalizador eficiente en reacciones de cicloisomerización y de policiclación enílica en cascada. Considerando que en este capítulo se presentan los resultados de reacciones de cicloisomerización en cascada de 1,5-enínicos catalizadas por indio(III), a continuación se describen las propiedades del indio(III) como  $\pi$ -ácido de Lewis y su utilidad como catalizador en las reacciones de cicloisomerización.

**2.1.2. Reacciones de cicloisomerización catalizadas por indio(III)**

El indio (In) es un elemento químico de número atómico 49 presente en el Grupo 13 de la tabla periódica con una configuración electrónica de  $[Kr] 4d^{10} 5s^2 5p^1$ . Es un metal blando, lustroso y plateado descubierto en 1863 por los químicos alemanes, F. Reich y H. Richter mediante análisis espectroscópico.<sup>86</sup> El indio metal presenta un punto

<sup>84</sup> Imagawa, H.; Iyenaga, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 451.

<sup>85</sup> Cai, X.; Pan, Y.; Wang, C.; Qian, G.; Rong, Z. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151993.

<sup>86</sup> Wade, K.; Banister, A. J. En *Comprehensive Inorganic Chemistry*. Bailar, J. C.; Emeléus, H. J.; Nyholm, R.; Trotman-Dickenson, A. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1973; Vol. 1, pp 1065.

de fusión de 157 °C y es estable frente al aire o al agua a temperatura ambiente. Además, presenta un bajo potencial de oxidación siendo sus estados de oxidación +1 y +3, siendo este último el más común. Los compuestos de indio(III) disponen de una configuración electrónica con un orbital p vacante, lo que explica su actividad como ácidos de Lewis.<sup>87</sup> En comparación con elementos de su mismo grupo, el indio(III) tiene carácter de ácido de Lewis blando debido a su mayor tamaño del radio iónico. Además, su menor reactividad hace que presente cierta tolerancia al agua<sup>88</sup> y una baja toxicidad.<sup>89</sup>

Desde su descubrimiento, el indio ha despertado el interés en síntesis orgánica, desarrollándose reacciones que implicaban el uso de organometálicos y sales de indio en diferentes transformaciones químicas.<sup>90</sup> La actividad del indio(III) como ácido de Lewis ha motivado su utilización en reacciones de adición al grupo carbonilo y derivados mediante coordinación  $\sigma$  al oxígeno carbonílico (oxofilia). Esta utilidad también ha sido ilustrada en transformaciones orgánicas fundamentales como Diels-Alder,<sup>91</sup> aldólicas<sup>92</sup> o reacciones de alilación.<sup>93</sup>

Por otra parte, las sales de indio(III) también presentan un carácter  $\pi$ -ácido de Lewis, que les confiere la capacidad de coordinarse con enlaces múltiples carbono-carbono, como pueden ser alquenos y alquinos (carbofilia).<sup>94</sup> La combinación de ambas actividades (activación dual)<sup>95</sup> ha permitido el desarrollo de aplicaciones sintéticas como la reacción de Conia-ene<sup>96</sup> mediante catálisis con indio(III) (Reacción de Nakamura)<sup>97</sup> (Figura 24).

---

<sup>87</sup> Aldridge, S. En *The Group 13 Metals Aluminium, Gallium, Indium and Thallium: Chemical Patterns and Peculiarities*. Aldridge, S., Downs, A. J., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2011; pp 75–147.

<sup>88</sup> Araki S.; Hirashita T. En *Comprehensive Organometallic Chemistry III*. Crabtree, R. H.; Mingos, D. M. P., Eds.; Elsevier: Oxford, 2007; Vol. 9, pp 649–722.

<sup>89</sup> Nordberg, G. F.; Fowler, B. A.; Nordberg M. *Handbook on the Toxicology of Metals*; Academic Press: Londres, 2015.

<sup>90</sup> Loh, T.-P.; Chua, G.-L. *Chem. Commun.* **2006**, 26, 2739.

<sup>91</sup> Lin, L.; Kuang, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3868.

<sup>92</sup> Loh, T.-P.; Huang, J.-M.; Goh, S.-H.; Vittal, J. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1291.

<sup>93</sup> Li, X.-R.; Loh, T.-P. *Tetrahedron-Asymmetry*. **1996**, 7, 1535.

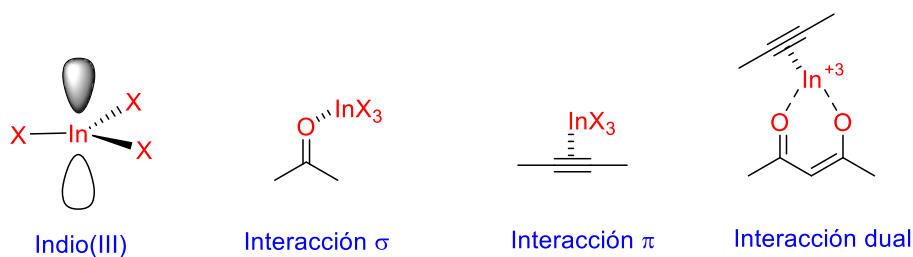
<sup>94</sup> Pathipati, S. R.; van der Werf, A.; Selander, N. *Synthesis*. **2017**, 49, 4931.

<sup>95</sup> Yanada, R.; Obika, S.; Kono H.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3822.

<sup>96</sup> Hack, D.; Blümel, M.; Chauhan, P.; Philipps, A. R.; Enders, D. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 6059.

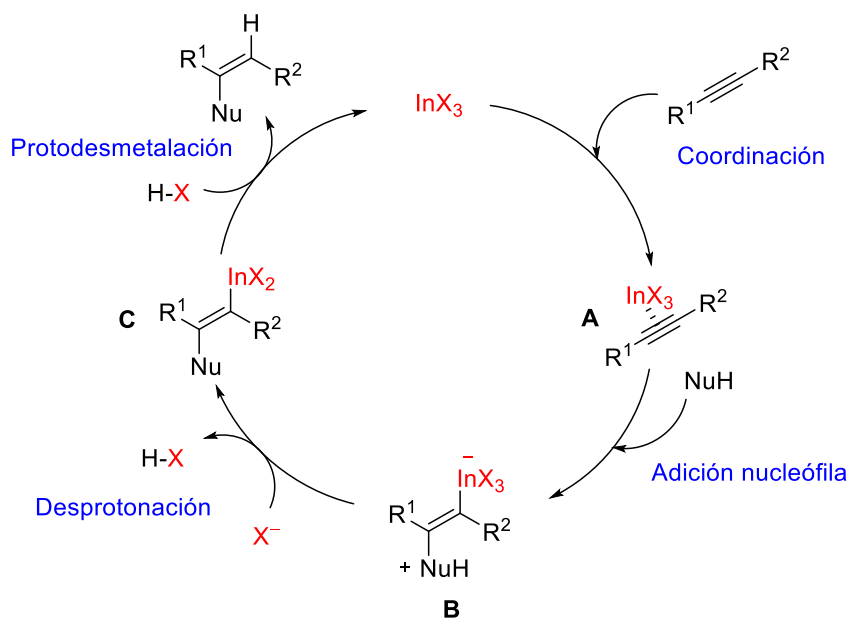
<sup>97</sup> (a) Nakamura, M.; Endo, K.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13002. (b) Endo, K.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5264.

Figura 24



El carácter del indio(III) como  $\pi$ -ácido de Lewis se puede explicar por su carácter blando y se ha mostrado modulable en función del ligando aniónico al que se encuentra enlazado. Esta extraordinaria actividad ha sido explicada por Corey en base a que los orbitales 5d libres del indio presentan la suficiente baja energía para permitir alguna hibridación con el orbital 5p vacante, generando unos orbitales p-d híbridos que se pueden coordinar de manera bidentada con los dos orbitales ortogonales  $\pi$  enlazantes del triple enlace, incrementando de esta manera su electrofilia.<sup>98</sup> De manera general se ha propuesto un ciclo catalítico en el que la reacción se inicia mediante la coordinación del indio(III) con el alquino, activándolo frente a la adición de un nucleófilo (Esquema 22).

Esquema 22

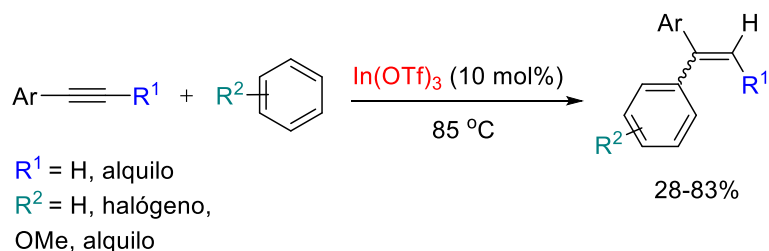


<sup>98</sup> Qiu, W.-W.; Surendra, K.; Yin, L.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5893.

La especie activada ( $\eta^2$ -alquino)indio (**A**) sufre el ataque del nucleófilo formando un compuesto alquenal indio (**C**) mediante una previa desprotonación del intermedio **B**. Finalmente **C** evoluciona al producto final de reacción mediante protodesmetalación.

Durante los últimos años, el indio(III) ha demostrado ser un catalizador alternativo para la activación electrofílica de alquinos, frente a otros metales más costosos como el oro<sup>99</sup> o la plata.<sup>100</sup> La primera reacción de hidroarilación bajo catálisis de indio(III) fue descrita por Kawakami y col.,<sup>101</sup> en donde el triflato de indio(III), en comparación con otros triflatos metálicos, demostró ser el mejor catalizador en términos de eficiencia y condiciones de reacción, para la síntesis regioselectiva de 1,1-diarilalquenos (Esquema 23).

### Esquema 23



Con posterioridad, Fürstner también destacó la actividad catalítica de las sales de indio(III) en la reacción de hidroarilación intramolecular de *orto*-alquínil bifenilos, en comparación con otros metales de transición bien establecidos como platino(II) u oro(I).<sup>102</sup> Así, la catálisis con  $\text{InCl}_3$  permitía obtener el 10-halofenantreno deseado en buen rendimiento, mientras que el uso de  $\text{AuCl}$  producía la migración 1,2 del halógeno a la posición C9, favorecida por la formación de un carbeno de oro como intermedio (Esquema 24).<sup>103</sup>

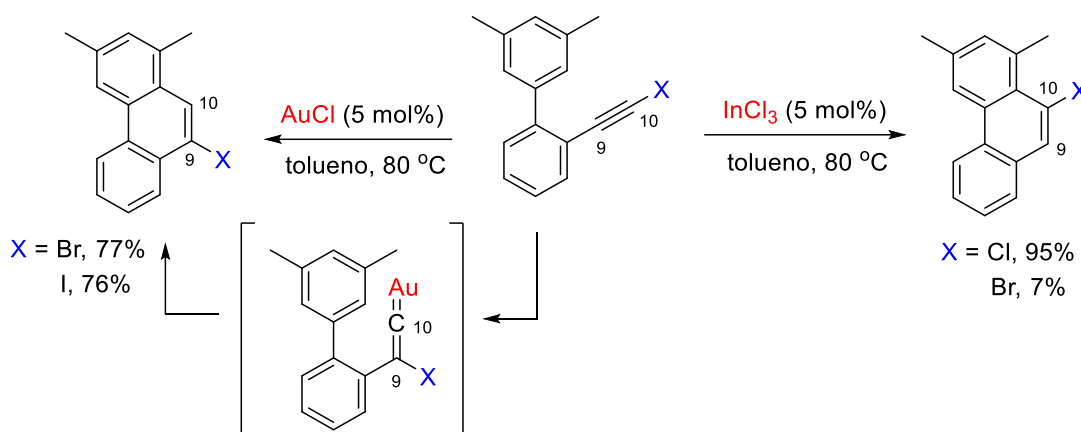
<sup>99</sup> Corma, A.; Leyva-Pérez A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657.

<sup>100</sup> Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124.

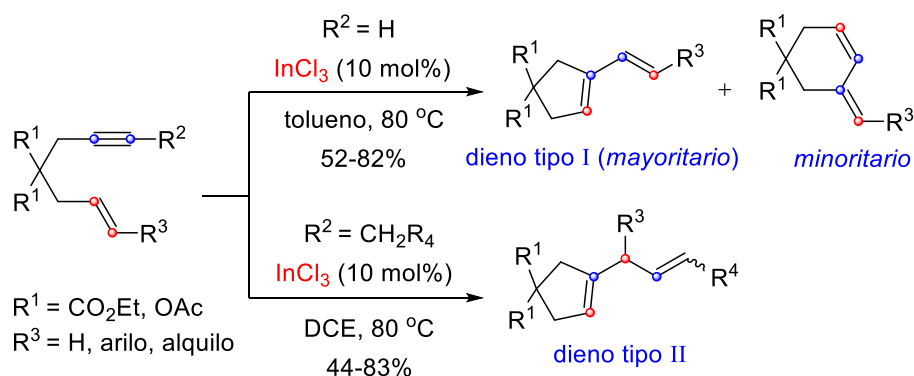
<sup>101</sup> Tsuchimoto, T.; Maeda, T.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 1573.

<sup>102</sup> Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264.

<sup>103</sup> Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

**Esquema 24**


Las sales de indio(III) también han sido descritas como catalizadores en reacciones de cicloisomerización enínicas. En 2006, Miyanozana y Chatani publicaron las primeras reacciones de cicloisomerización de 1,6-eninos mediante catálisis con  $\text{InCl}_3$ .<sup>104</sup> En este trabajo se describe la influencia de los sustituyentes del alquino en la regioselectividad. Los 1,6-eninos con alquinos terminales proporcionaban de manera mayoritaria 1-vinilcicloalquenos (dieno tipo I), mientras que 1,6-eninos con grupos alquilo daban lugar a 1-alilcicloalquenos (dieno tipo II) a través de una reorganización de la molécula (Esquema 25).

**Esquema 25**


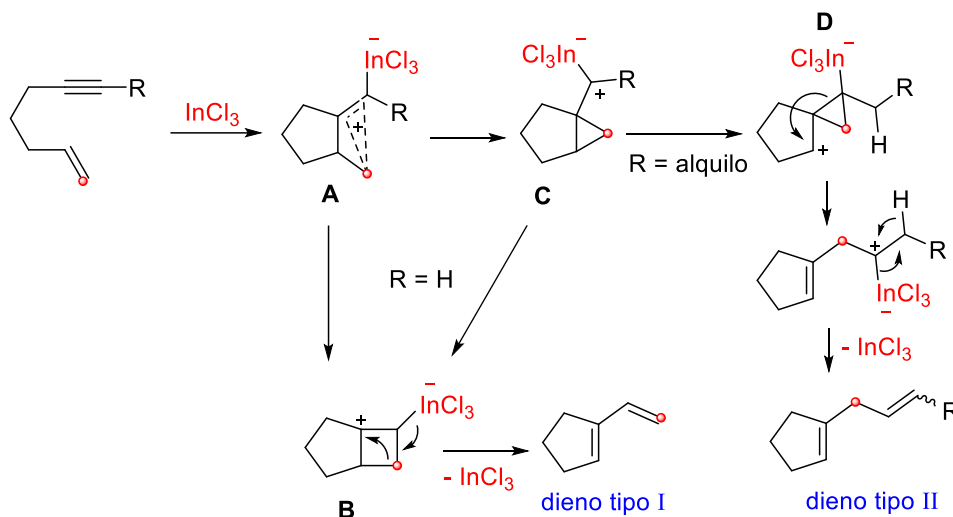
Para esta reacción, el mecanismo propuesto se inicia con la interacción electrofílica del  $\text{InCl}_3$  con el alquino y posterior ataque nucleófilo del alqueno dando lugar al intermedio **A**. Si el alquino es terminal posteriormente se forma un anillo de ciclobutano (**B**) que evoluciona tras una apertura electrocíclica al dieno de tipo I. La formación de **B** también se propone a partir de un intermedio de ciclopropilindio (**C**)

<sup>104</sup> Miyanozana, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2155.



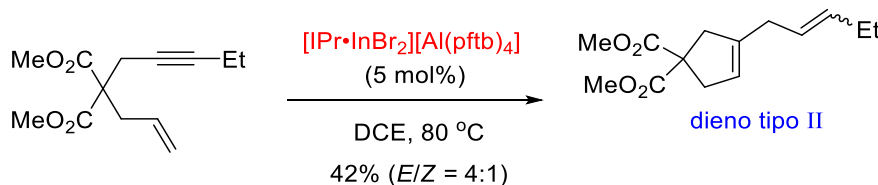
debido a que presenta un carbocatión altamente inestabilizado. Por el contrario, cuando el sustituyente del alquino es un grupo alquilo, a partir de **A** se forma el intermedio de ciclopropilindio **C**, ya que el catión está estabilizado por el grupo alquilo. Seguidamente, **C** se convierte en el intermedio **D**, que evoluciona al dieno de tipo II mediante una apertura del anillo (Esquema 26).<sup>104</sup>

Esquema 26



Estudios computacionales sugirieron que la especie catalítica de la reacción es  $\text{InCl}_2^+$ , generada *in situ* a partir del dímero de  $\text{InCl}_3$ . Además, estos estudios también explican la formación del dieno no conjugado de tipo II.<sup>105</sup> Más recientemente, Gandon publicó la reacción de cicloisomerización de 1,6-eninos utilizando  $\text{InBr}_2^+$  como catalizador, logrando obtener el dieno no conjugado de tipo II de manera regioselectiva (Esquema 27).<sup>106</sup>

Esquema 27



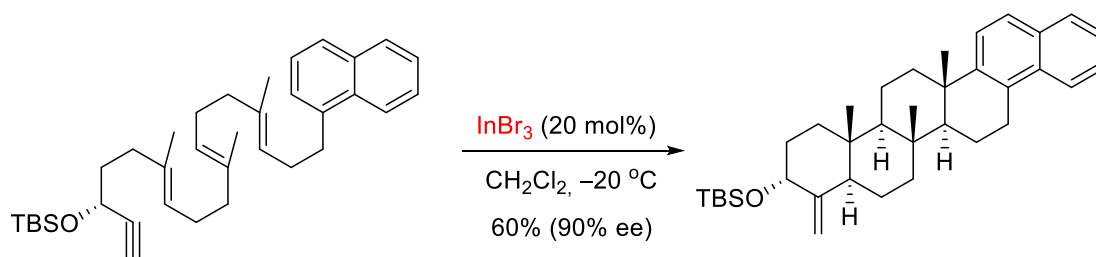
La utilidad de la catálisis con indio(III) en reacciones de cicloisomerización enánica adquirió una especial relevancia con los trabajos publicados por Corey en 2011.

<sup>105</sup> (a) Zhuo, L.-G.; Zhang, J.-J.; Yu, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8527. (b) Zhuo, L.-G.; Zhang, J.-J.; Yu, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3809.

<sup>106</sup> Michelet, B.; Thiery, G.; Bour, C.; Gandon, V. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10925.

En su primer trabajo en este campo, describió la síntesis eficiente de compuestos policíclicos quirales mediante reacciones de cicloisomerización en cascada a partir de polieninos, señalando la mayor eficiencia del indio(III) en comparación con otros metales de transición como son plata(I), oro(I) o mercurio(II). Así, llevó a cabo la conversión de eninos funcionalizados con grupos arilo en nuevas estructuras policíclicas con excelentes rendimientos e incluso de manera enantioselectiva (Esquema 28).<sup>107</sup>

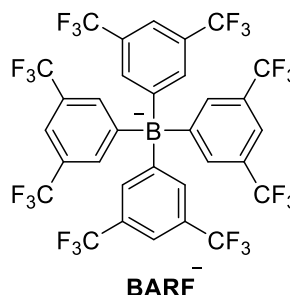
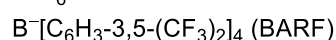
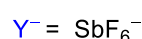
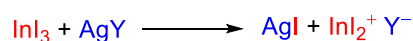
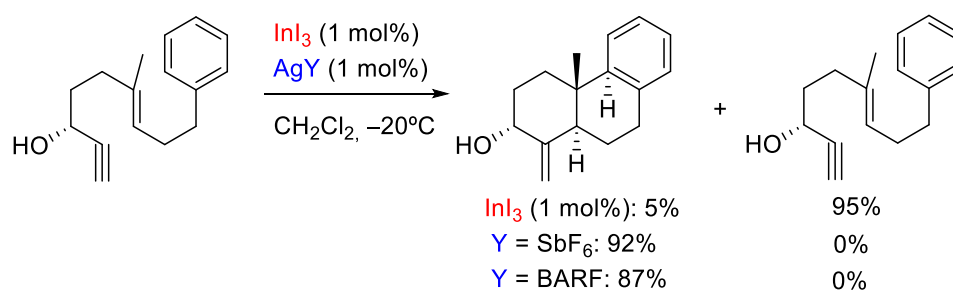
**Esquema 28**



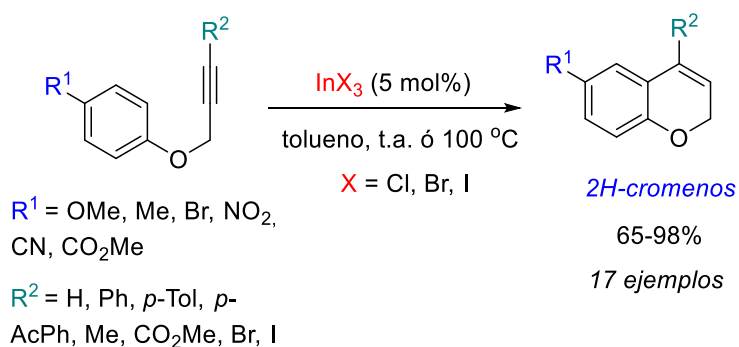
Posteriormente desarrolló reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos con alquinos terminales o internos para formar diferentes compuestos tricíclicos con regioselectividad 6-*endo*.<sup>98</sup> Corey también estudió el desarrollo de nuevas especies catalíticas de indio(III) catiónicas mediante reacción de las sales de indio(III) con sales de plata(I), logrando formar especies de  $\text{InI}_2^+$  que ofrecieron una mayor actividad catalítica.<sup>108</sup> La mayor afinidad que presentaron por los sistemas acetilénicos fue explicada en base a que las especies de  $\text{InI}_2^+$  disponen de una estructura lineal con dos enlaces de hibridación sp entre el indio y los átomos de yodo, dejando dos orbitales p vacantes. Estos últimos se coordinan de manera bidentada con los dos orbitales ortogonales  $\pi$  enlazantes del triple enlace aumentando en gran medida su electrofilia. La utilización de estas novedosas especies de indio(III) catiónicas permitió reducir la carga catalítica, pudiendo llevar a cabo reacciones de cicloisomerización con únicamente un 1 mol% lográndose excelentes rendimientos (Esquema 29).

<sup>107</sup> Surendra, K.; Qiu, W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9724.

<sup>108</sup> Surendra, K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10918.

**Esquema 29**


Desde 2014, nuestro grupo de investigación también ha estado investigando la actividad catalítica del indio(III) en reacciones de activación electrofílica de enlaces múltiples carbono-carbono. Así, en 2015 se publicó la reacción de hidroarilación intramolecular de éteres de propargilo mediante catálisis con indio(III).<sup>109</sup> Esta reacción de cicloisomerización transcurre con regioselectividad *6-endo* y permite la síntesis de *2H*-cromenos en buenos rendimientos (Esquema 30).

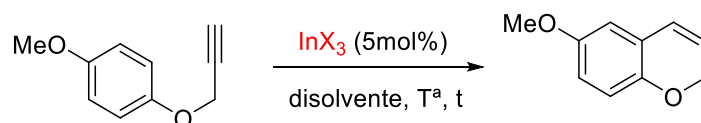
**Esquema 30**


En este trabajo se estudió la actividad catalítica de diferentes haluros y sales de indio(III), concluyendo que el  $\text{InI}_3$  (5 mol%) era el catalizador más eficiente. Otros haluros de indio(III) empleados presentaron menor actividad catalítica que el  $\text{InI}_3$ , como

<sup>109</sup> Alonso-Marañón, L.; Martínez, M. M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 379.

el caso de  $\text{InBr}_3$  que permitió obtener rendimientos más moderados, o el caso de  $\text{InCl}_3$  que mostró nula actividad catalítica al únicamente recuperarse producto de partida. La otra sal de indio(III) empleada, el  $\text{In}(\text{OTf})_3$ , no proporcionó el producto de hidroarilación buscado, generando por el contrario el 4-metoxifenol debido a una ruptura del enlace carbono-oxígeno del éter de propargilo. También comprobaron el efecto del disolvente en la reacción de hidroarilación, demostrando la incompatibilidad que presentan los haluros de indio(III) con disolventes próticos, como MeOH o THF (Esquema 31).

**Esquema 31**



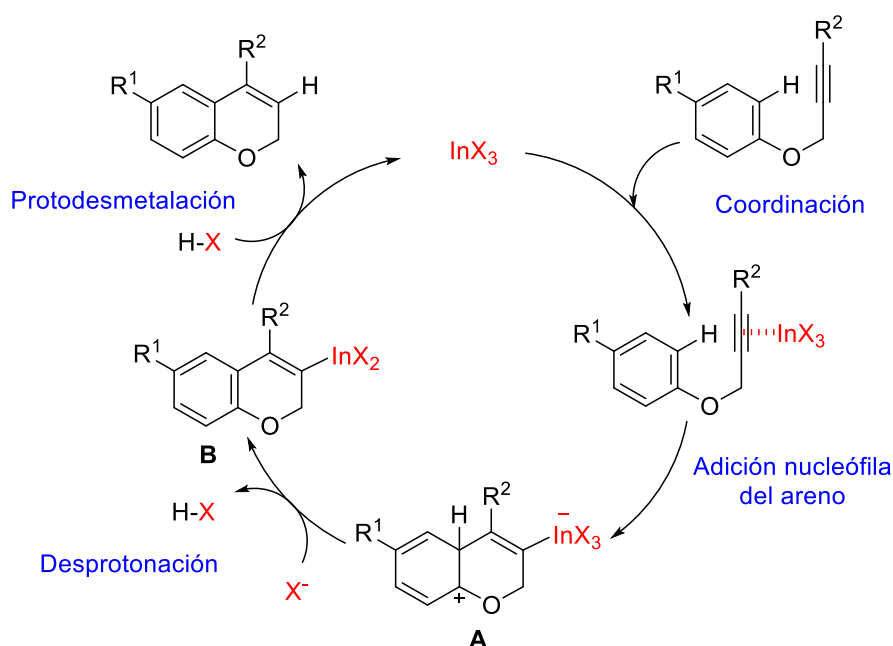
Entrada	$\text{InX}_3$	Disolv.	$T$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$t$ (h)	Rend. (%) <sup>a,b</sup>
1	$\text{InCl}_3$	tolueno	t.a.	48	– (100)
2	$\text{InCl}_3$	tolueno	100	24	– (100)
3	$\text{InBr}_3$	tolueno	t.a.	24	58
4	$\text{InI}_3$	tolueno	t.a.	4	85
5	$\text{In}(\text{OTf})_3$	tolueno	100	24	–
6	$\text{InI}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	t.a.	4	83
7	$\text{InI}_3$	THF	80	24	– (100)
8	$\text{InI}_3$	MeOH	80	24	– (100)
9	$\text{InBr}_3$	MeOH	80	24	15 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Rendimientos aislados. <sup>b</sup>Compuesto de partida recuperado entre paréntesis.

<sup>c</sup>Conversión determinada por RMN de  $^1\text{H}$

Para esta reacción hidroarilación se propuso un mecanismo de tipo sustitución electrófila aromática, promovido por la activación electrofílica del alquino al coordinarse con indio(III). El compuesto de alquenilindio formado (**A**) evoluciona, junto con liberación ácida, al intermedio **B** tras un proceso de aromatización. Finalmente, tiene lugar la protodesmetalación dando lugar al producto final de reacción (Esquema 32).<sup>109</sup>

## Esquema 32

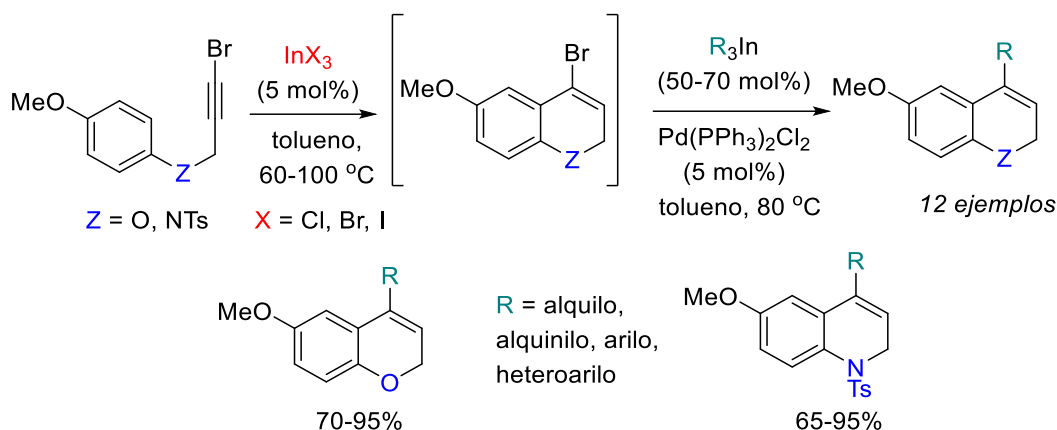


Con posterioridad a la publicación de este trabajo, el grupo de investigación de Lee realizó un estudio mecanístico mediante cálculos computacionales sobre la reacción de hidroarilación de aril propargil éteres mediante catálisis de indio(III), confirmando que la reacción se inicia mediante la coordinación  $\pi$  de las sales de indio(III) con el alquino, promoviendo la reacción del tipo Friedel-Crafts.<sup>110</sup>

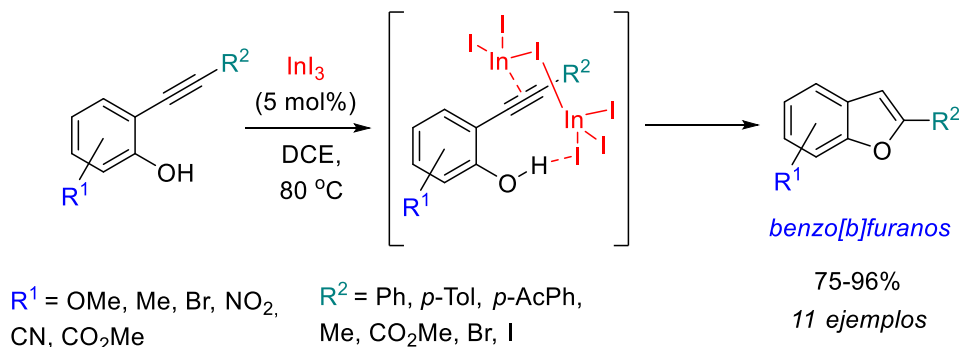
Más adelante, nuestro grupo también demostró que la reacción de hidroarilación intramolecular de éteres bajo catálisis de indio(III) se puede extender a arilaminas y se puede combinar de manera secuencial, en el mismo matraz de reacción, con la reacción de acoplamiento cruzado con triorganoíndicos bajo catálisis de paladio, para dar lugar a los 2*H*-cromenos sustituidos en la posición C4 y 1,2-dihidroquinolinas en excelentes rendimientos (Esquema 33).<sup>111</sup>

<sup>110</sup> Menkir, M. G.; Lee, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6508.

<sup>111</sup> Alonso-Marañón, L.; Sarandeses, L. A.; Martínez, M. M.; Pérez Sestelo, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 500.

**Esquema 33**


En un trabajo posterior, también se demostró que el indio(III) es un catalizador eficiente en reacciones de hidroalcoxilación de *orto*-alquinilfenoles para la síntesis de benzo[*b*]furanos.<sup>112</sup> En este caso, la reacción de cicloisomerización *5-endo-dig* transcurre en buenos rendimientos con solo 5 mol% y demuestra la compatibilidad de la catálisis con indio(III) con la presencia de un grupo fenol. Los cálculos computacionales, realizados por el Prof. Enrique Gómez Bengoa (Universidad del País Vasco), sugirieron que la especie catalítica de la reacción era el dímero de  $\text{InI}_3$  ( $\text{In}_2\text{I}_6$ ), que se coordinaba con la unidad de alquino y el grupo hidroxilo del fenol de manera simultánea (Esquema 34).

**Esquema 34**


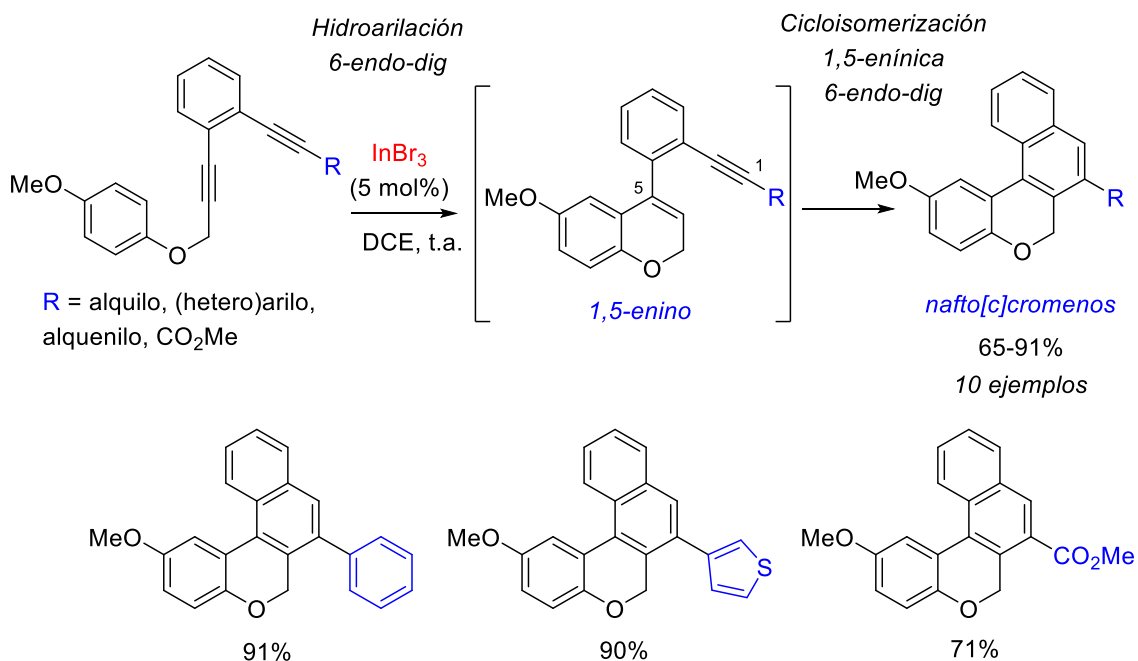
En nuestro grupo de investigación también se describió la eficacia de las sales de indio(III) en reacciones de cicloisomerización diénica en cascada para la preparación de los 6H-nafto[2,1-*c*]cromenos a partir de éteres propargílicos de arilo, empleando  $\text{InBr}_3$  como catalizador.<sup>113</sup> La reacción transcurre en dos etapas, una primera reacción de

<sup>112</sup> Alonso-Marañón, L.; Martínez, M. M.; Sarandeses, L. A.; Gómez-Bengoa, E.; Pérez Sestelo, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7970.

<sup>113</sup> Alonso-Marañón, L.; Sarandeses, L. A.; Martínez, M. M.; Pérez Sestelo, J. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2308.

hidroarilación intramolecular con regioselectividad *6-endo-dig*, formándose el intermedio de 4-aryl-2*H*-cromeno, que evoluciona tras una segunda cicloisomerización 1,5-enínica con regioselectividad *6-endo-dig* a los nafto[*c*]cromenos (Esquema 35).

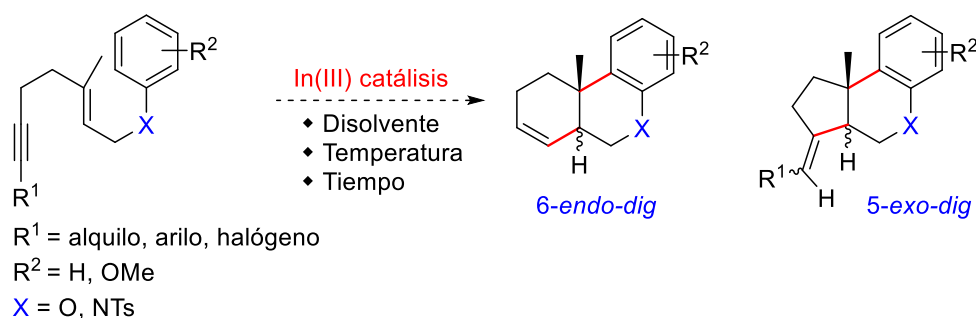
**Esquema 35**



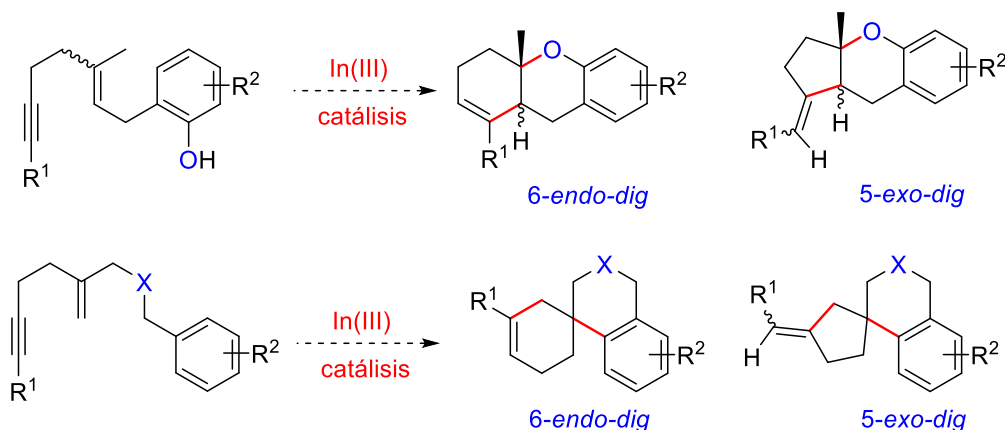
## 2.2. OBJETIVOS

En este capítulo se propone el estudio de la actividad catalítica de indio(III) en reacciones de cicloisomerización en cascada de 1,5-eninos funcionalizados con un grupo arílico y su utilidad para la síntesis de estructuras policíclicas. Para el desarrollo de este objetivo, nos planteamos de manera específica:

(a) Estudiar la reactividad de 1,5-eninos funcionalizados con éteres y aminos arílicos mediante catálisis con haluros y sales de indio(III): regioselectividad, estereoselectividad y mecanismo, y optimización de la reacción variando las condiciones (disolvente, temperatura, tiempo) y las especies de In(III) utilizadas.



(b) Estudio de la reactividad de 1,5-eninos arílicos funcionalizados con fenoles, éteres y aminos bencílicas mediante catálisis de indio(III), con el propósito de valorar la quimioselectividad de las reacciones y obtener diversas estructuras policíclicas mediante un proceso de cicloisomerización en cascada. De manera general se propone valorar la influencia del nucleófilo, sustitución en el alquino y estereoquímica del alqueno en la regio- y diastereoselectividad de la reacción.





## 2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 2.3.1. Reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninil aril éteres mediante catálisis de indio(III)

De acuerdo con los objetivos planteados, nuestra investigación comenzó con el estudio de la reactividad del aril (*E*)-1,5-eninil éter **5a** en presencia de cantidades catalíticas de sales de indio(III). Este sustrato se eligió con la finalidad de relacionar la capacidad de las especies de indio(III) para coordinarse con el alquino (alquinofilia) frente a la coordinación con el oxígeno del éter (oxofilia), estudiar la regioselectividad de la reacción (*6-endo* ó *5-exo*) y comparar la actividad catalítica de las sales de indio(III) con la de otros metales.<sup>83</sup>

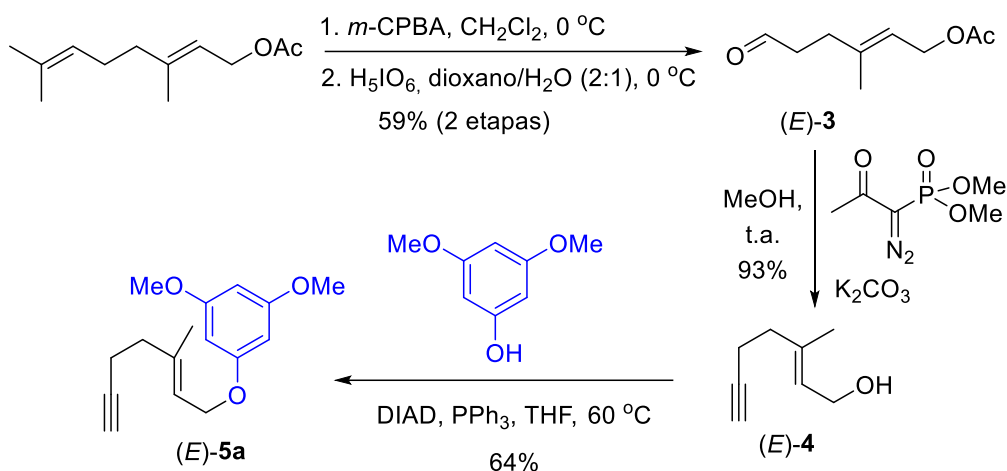
La síntesis del 1,5-enino (*E*)-**5a** se realizó a partir del acetato de geranilo siguiendo un procedimiento experimental conocido.<sup>114</sup> En una primera etapa, la reacción con ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) y ácido peryódico dio lugar al aldehído (*E*)-**3** en un rendimiento global del 59%. Posteriormente, el tratamiento del aldehído con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el reactivo de Bestmann-Ohira<sup>115</sup> (1-diazo-2-oxopropilfosfonato),<sup>116</sup> proporcionó el eninoalcohol (*E*)-**4** en un 93% de rendimiento. Finalmente, la unidad arílica se incorporó mediante una reacción de Mitsunobu empleando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y como nucleófilo 3,5-dimetoxifenol, obteniéndose el enino (*E*)-**5a** en un 64% de rendimiento (Esquema 36).

---

<sup>114</sup> Surendra, K.; Rajendar, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 642.

<sup>115</sup> Dhameja, M.; Pandey, J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1502.

<sup>116</sup> Wijtmans, M.; de Graaf, C.; de Kloe, G.; Istyastono, E. P.; Smit, J.; Lim, H.; Boonnak, R.; Nijmeijer, S.; Smits, R. A.; Jongejan, A.; Zuiderveld, O.; de Esch, I. J. P.; Leurs, R. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1693.

**Esquema 36**


Una vez preparado el 1,5-enino arílico (*E*)-**5a** procedimos a estudiar su reactividad, regio- y diastereoselectividad en la reacción de cicloisomerización, utilizando diferentes especies de indio(III) en cantidades catalíticas y condiciones de reacción (Esquema 37). Inicialmente, observamos que el tratamiento del enino (*E*)-**5a** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en dicloroetano (DCE) a 60 °C proporcionaba después de 5 horas un único producto de reacción **6a** en un rendimiento del 58%. La formación de **6a** se puede explicar mediante una doble reacción de ciclación enílica en cascada regioselectiva 6-*endo-dig*/*endo-trig*. El compuesto obtenido se identificó como una mezcla de diastereoisómeros por RMN de <sup>1</sup>H separable por cromatografía (*cis/trans* = 25:75, tabla 29, entrada 1), siendo el mayoritario el que se corresponde con la fusión *trans* del anillo. Esto indica que la reacción transcurre de manera diastereoselectiva con retención de configuración.

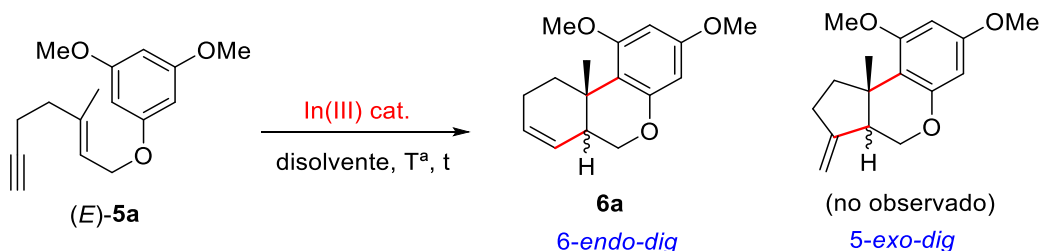
**Esquema 37**


Tabla 29

Entrada	InX <sub>3</sub>	Disolv.	T (°C)	t (h) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>	<b>6a</b> ( <i>cis:trans</i> ) <sup>c</sup>
1	InI <sub>3</sub>	DCE	60	5	58	25:75
2	InBr <sub>3</sub>	DCE	60	20	53	33:67
3	InCl <sub>3</sub>	DCE	60	48	— <sup>d</sup>	
4	InI <sub>3</sub> <sup>e</sup>	DCE	60	24	55	31:69
<b>5</b>	<b>InI<sub>3</sub></b>	<b>tolueno</b>	<b>60</b>	<b>2</b>	<b>65</b>	<b>11:89</b>
6	InI <sub>3</sub> <sup>f</sup>	tolueno	t.a.	6	62	20:80
7	InI <sub>3</sub> <sup>f</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	7	63	19:81
8	InI <sub>3</sub> <sup>f</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	24	— <sup>d</sup>	
9	InI <sub>3</sub> <sup>g</sup>	DCE	60	5	72 <sup>h</sup>	
10	In(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DCE	60	5	63 <sup>i</sup>	
11	In(OTf) <sub>3</sub>	DCE	60	24	— <sup>j</sup>	
12	In(acac) <sub>3</sub>	DCE	60	48	— <sup>d</sup>	

<sup>a</sup>Monitorizado por cromatografía en capa fina (CCF). <sup>b</sup>Rendimiento aislado. <sup>c</sup>Determinado por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GCMS). <sup>d</sup>No se observó reacción. <sup>e</sup>2 mol%. <sup>f</sup>20 mol%. <sup>g</sup>AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%) como cocatalizador. <sup>h</sup>Mezcla de productos **7:6a** (ratio 4:1). <sup>i</sup>Se aisló el compuesto **8**. <sup>j</sup>Descomposición.

En las mismas condiciones de reacción observamos que la utilización de InBr<sub>3</sub> (5 mol%) proporcionaba el mismo producto **6a** en un rendimiento del 53% como una mezcla de diastereoisómeros (*cis/trans* = 33:67, tabla 29, entrada 2). A diferencia de la reacción con InI<sub>3</sub>, la reacción fue más lenta necesitándose 20 horas para consumir el producto de partida (ccf). Por otra parte, cuando utilizamos InCl<sub>3</sub> (5 mol%) no se observó reacción y, tras 48 horas, se recuperó el producto de partida inalterado (tabla 29, entrada 3).

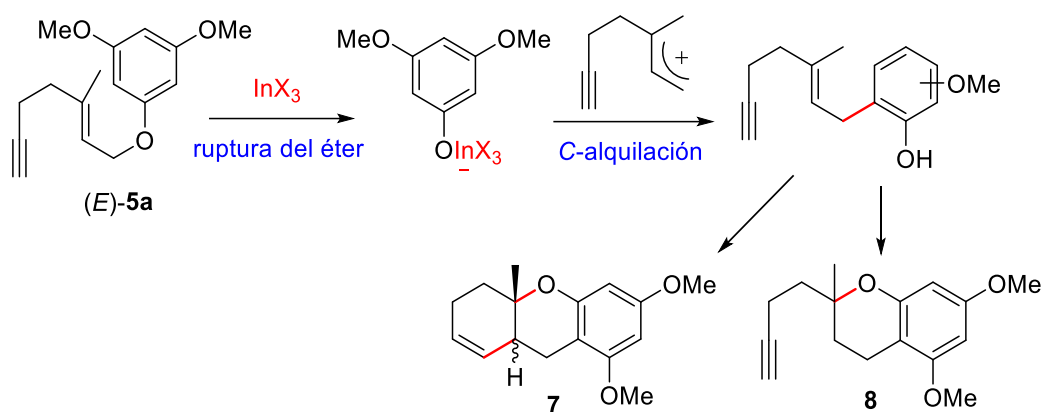
El siguiente paso fue determinar la cantidad catalítica de indio(III) necesaria para poder llevar a cabo la reacción. En este estudio comprobamos que la doble reacción de ciclación tiene lugar con un 2 mol% de InI<sub>3</sub> en un rendimiento y diastereoselectividad similar (55%, *cis/trans* = 31:69, tabla 29, entrada 4), aunque con tiempos de reacción más largos (24 horas). Por otra parte, observamos que, empleando tolueno como disolvente, el producto de partida se consumía tras 2 horas obteniéndose el compuesto **6a** en un 65% de rendimiento. Además, la diastereoselectividad del producto *trans* formado aumentó sustancialmente (*cis/trans* = 11:89, tabla 29, entrada 5). Este resultado se puede explicar por el menor carácter coordinante del tolueno que desfavorece la formación de intermedios polares de carácter carbocatiónico.

Durante la optimización también comprobamos que la reacción transcurre a temperatura ambiente cuando se aumenta la cantidad catalítica a 20 mol%, sin embargo, con cantidades inferiores no llega a consumirse totalmente el producto de partida. En estos casos los resultados fueron similares con tolueno o con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose el producto **6a** en un rendimiento del 62% (*cis/trans* = 20:80, tabla 29, entrada 6) en el caso de la reacción realizada en tolueno, y en un 63% de rendimiento (*cis/trans* = 19:81, tabla 29, entrada 7) para la reacción llevada a cabo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

En relación con los resultados de Corey para las reacciones de policiclación,<sup>107</sup> probamos a llevar a cabo la reacción con 20 mol% de InI<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -20 °C, sin embargo, la reacción no tuvo lugar recuperándose únicamente producto de partida (tabla 29, entrada 8). También se estudió la combinación InI<sub>3</sub> (5 mol%)/AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%) en DCE como disolvente con el objeto de formar *in situ* la especie catalítica de InI<sub>2</sub><sup>+</sup>,<sup>108</sup> sin embargo, se obtuvo el compuesto tricíclico **7** (*cis/trans* = 19:81, tabla 29, entrada 9) de manera mayoritaria junto con el producto de policiclación **6a** en una relación (**7:6a** = 4:1). La formación de **7** puede explicarse por una ruptura del éter al coordinarse la especie de InI<sub>2</sub><sup>+</sup> con el átomo de oxígeno, para posteriormente producirse una C-alquilación aromática seguida de una reacción de fenoxiciclación y cicloisomerización enánica (Esquema 38).

A continuación, probamos la actividad de In(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (5 mol%) en DCE, obteniéndose el compuesto **8** después de 5 horas a 60 °C en un rendimiento del 63% (tabla 29, entrada 10). La formación de **8** se puede explicar de manera similar a la formación del compuesto **7** con la diferencia de que únicamente tuvo lugar la reacción de fenoxiciclación con el alqueno con una aproximación *6-endo-trig*. Esta reactividad puede deberse a que la especie de In(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> al ser altamente oxofílica se coordinó mayoritariamente con el átomo de oxígeno favoreciendo la ruptura del éter. En cambio, al no coordinarse con el alquino no tiene lugar la segunda ciclación *6-endo-dig* (Esquema 38).

## Esquema 38



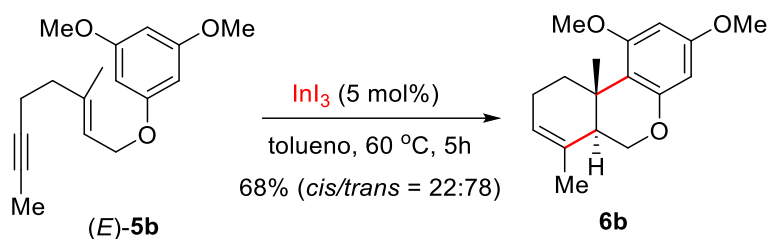
Por otra parte, la utilización de  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (5 mol%) dio lugar a una descomposición del producto de partida, después de 24 horas a 60 °C en DCE (tabla 29, entrada 11), mientras que la reacción con  $\text{In}(\text{acac})_3$  (5 mol%) no tuvo lugar, recuperándose únicamente el producto inicial después de 48 horas (tabla 29, entrada 12).

Así pues, en el proceso de optimización se identificó el  $\text{InI}_3$  como el catalizador más apropiado para las reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos en una cantidad catalítica de 5 mol%. Además, se eligió el tolueno como el disolvente a emplear en estas reacciones ya que fue el que mejores resultados ofreció en cuanto a rendimiento, diastereoselectividad y quimioselectividad.

Con el objeto de estudiar la versatilidad de la doble reacción de ciclación y su quimio-, regio- y estereoselectividad, la investigación se extendió a diferentes 1,5-eninos arílicos funcionalizados en la unidad areno y en el alquino. También se prepararon eninos con diferente estereoquímica en el alqueno.

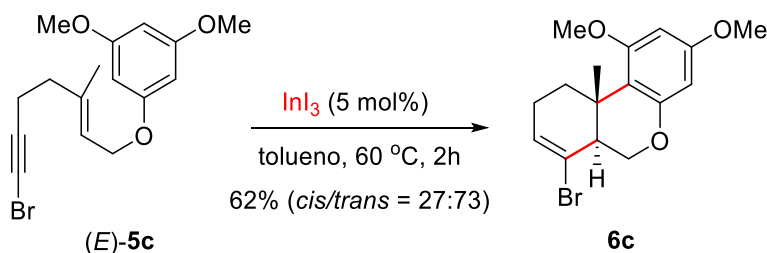
En primer lugar, se estudió la reactividad de los 1,5-eninos sustituidos en el grupo alquino (alquinos internos). De este modo se preparó el enino (E)-5b, que incorpora un grupo metilo, a partir de (E)-5a mediante tratamiento con una disolución de *n*-BuLi y yoduro de metilo. En este caso, el tratamiento del enino (E)-5b con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a 60°C condujo, después de 5 horas, al aislamiento del compuesto tricíclico 6b como único producto de reacción en un rendimiento del 68% y como una mezcla separable de diastereoisómeros (*cis/trans* = 22:78) (Esquema 39). Estos resultados parecen indicar que la regioselectividad de la reacción de cicloisomerización no se ve afectada por la presencia de sustituyentes en el alquino.

## Esquema 39



A continuación, decidimos explorar la reactividad de 1-bromo-1,5-eninos de interés para una posterior funcionalización. Para ello, se preparó el bromoalquino (*E*)-**5c** mediante reacción de Mitsunobu a partir del 1,5-eninoalcohol (*E*)-**4**, previamente bromado en la posición acetilénica con NBS. El posterior tratamiento de (*E*)-**5c** con  $\text{InI}_3$  dio lugar al compuesto de doble ciclación **6c** en un rendimiento del 62% y como una mezcla separable de diastereoisómeros (*cis/trans* = 27:73) (Esquema 40). La síntesis de este compuesto resulta de gran interés para acceder a benzo[*c*]cromenos funcionalizados mediante una posterior reacción de acoplamiento cruzado.<sup>117</sup>

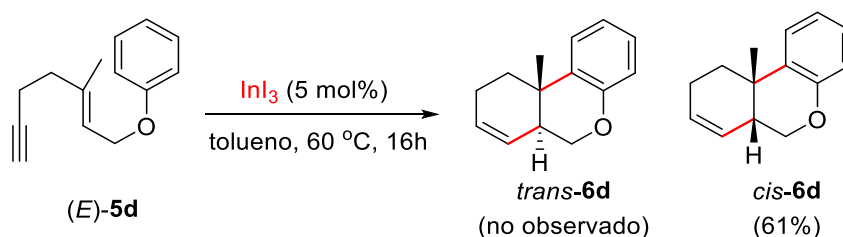
## Esquema 40



Después de comprobar que la doble reacción de cicloisomerización mediante catálisis de indio(III) tiene lugar con alquinos internos obteniéndose el producto de ciclación *6-endo* de manera exclusiva, se estudió la influencia de los sustituyentes en el anillo de benceno. De este modo, se preparó el enino (*E*)-**5d**, en donde el benceno carece de los grupos metoxi, mediante una reacción de Mitsunobu empleando el fenol como nucleófilo. En este caso, el tratamiento de (*E*)-**5d** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) a 60 °C dio lugar, después de 16 horas de reacción, a la formación del compuesto de doble ciclación *cis*-**6d** en un rendimiento del 61% (Esquema 41).

<sup>117</sup> Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155.

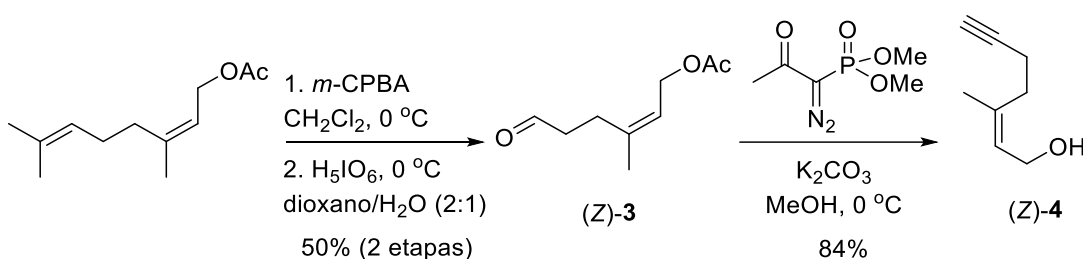
## Esquema 41



Sorprendentemente, se observó que en la reacción de cicloisomerización se produce una completa inversión de la estereoquímica formándose el compuesto *cis*-benzo[*c*]cromeno como único diastereoisómero. La formación de *cis*-6d sugiere un mecanismo en dos etapas, donde la baja nucleofilia del grupo fenilo facilita la inversión de la estereoquímica después de la primera reacción de cicloisomerización 6-*endo-dig* para dar lugar al diastereoisómero termodinámicamente más estable, que en el caso de los benzo[*c*]cromenos se corresponde con el diastereoisómero que presenta la fusión *cis* del anillo. La estereoquímica del compuesto obtenido *cis*-6d será discutida más adelante.

Con el propósito de estudiar cómo influye la estereoquímica del alqueno de los sustratos enínicos en la reactividad, así como en la regio- y estereoselectividad de la reacción de cicloisomerización, se prepararon los (*Z*)-1,5-eninos. Para ello, primero se sintetizó el eninoalcohol (*Z*)-4 a partir del acetato del nerol, mediante un procedimiento análogo a la preparación de (*E*)-4, anteriormente descrita (Esquema 42).<sup>118</sup>

## Esquema 42

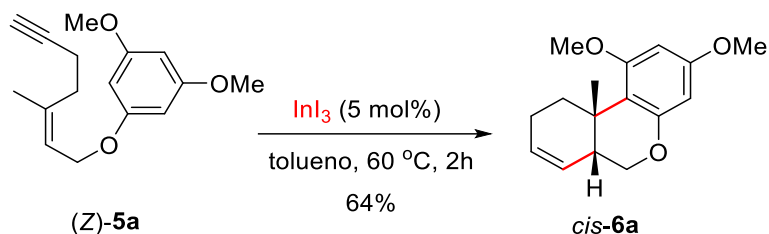


A continuación, a partir de (*Z*)-4 se preparó el 1,5-enino (*Z*)-5a incorporando la unidad arílica mediante una reacción de Mitsunobu, bajo las mismas condiciones de reacción que las empleadas en la síntesis de (*E*)-5a. En este caso, el tratamiento de (*Z*)-5a con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a 60 °C, dio lugar al compuesto *cis*-6a en un 64% de

<sup>118</sup> Corey, E. J.; Seibel, W. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 905.

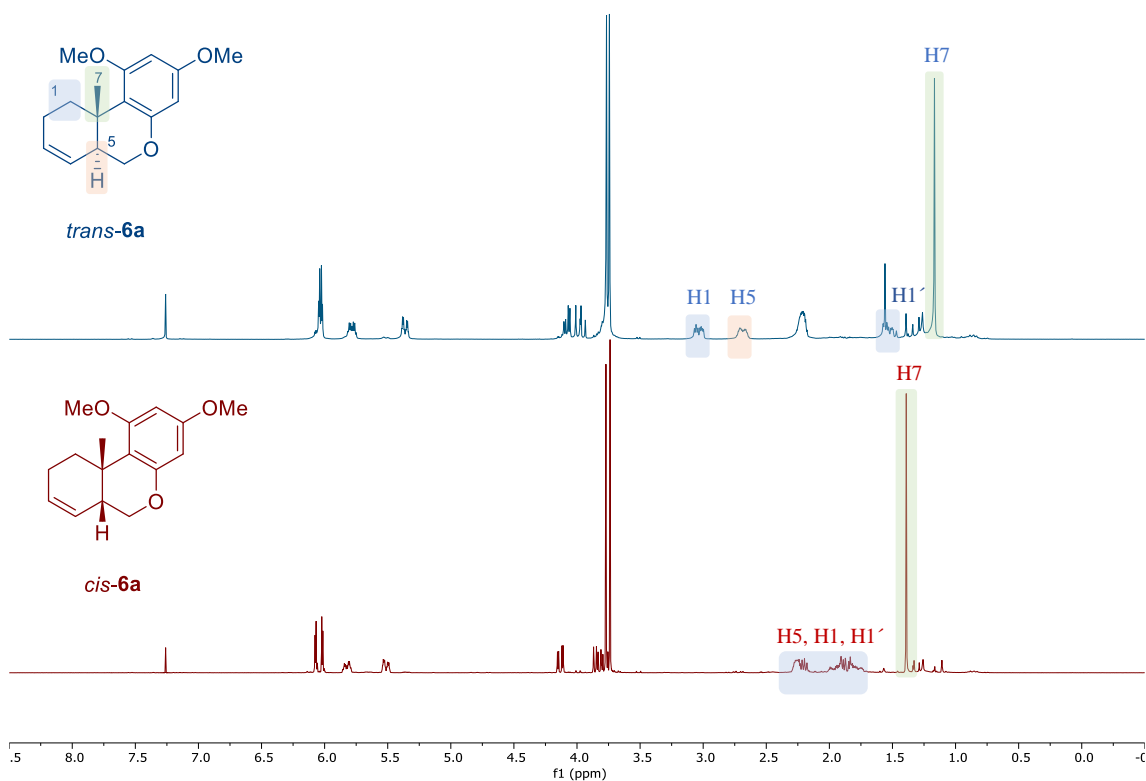
rendimiento como un único diastereoisómero (*cis/trans* > 95:5) determinado por RMN de  $^1\text{H}$  (Esquema 43).

### Esquema 43



El análisis de RMN de  $^1\text{H}$  permitió observar cambios significativos entre los diastereoisómeros *trans*- y *cis*-**6a**. La señal de RMN de  $^1\text{H}$  del grupo metilo (H7) del compuesto *trans*-**6a** resonó a  $\delta_{\text{H}}$  1.17, mientras que en el compuesto *cis*-**6a** se desplaza a  $\delta_{\text{H}}$  1.39. Otra variación a destacar es la que sufren los protones diastereotópicos en C1. Mientras que en el *trans*-**6a** aparecen a  $\delta_{\text{H}}$  3.07–3.00 y  $\delta_{\text{H}}$  1.57–1.53, en el *cis*-**6a** se desplazan a  $\delta_{\text{H}}$  2.22–2.18 y  $\delta_{\text{H}}$  1.99–1.78 respectivamente. Además, la señal H5 resuena a más ppm en *trans*-**6a** que en *cis*-**6a** (Figura 25).

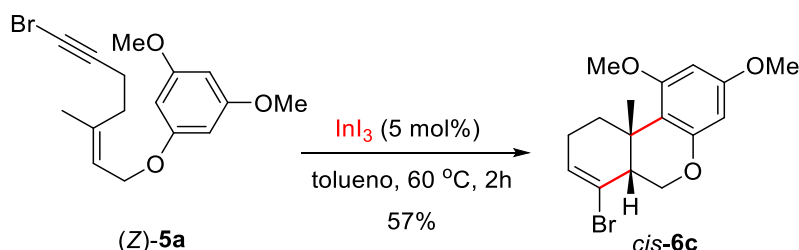
### Figura 25





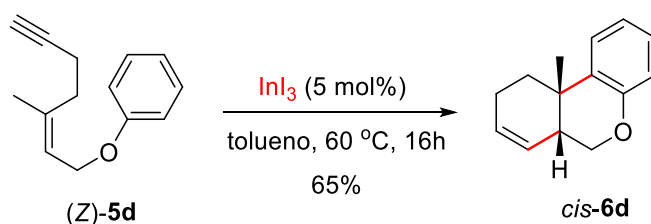
Por analogía con los (*E*)-eninos arílicos, el siguiente paso fue preparar el bromoalquino (*Z*)-**5c** mediante una reacción de Mitsunobu empleando el eninoalcohol (*Z*)-**4** previamente bromado. El posterior tratamiento de este bromoalquino (*Z*)-**5c** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) dio lugar al compuesto *cis*-**6c** como único diastereoisómero en un rendimiento del 57% (Esquema 44).

#### Esquema 44



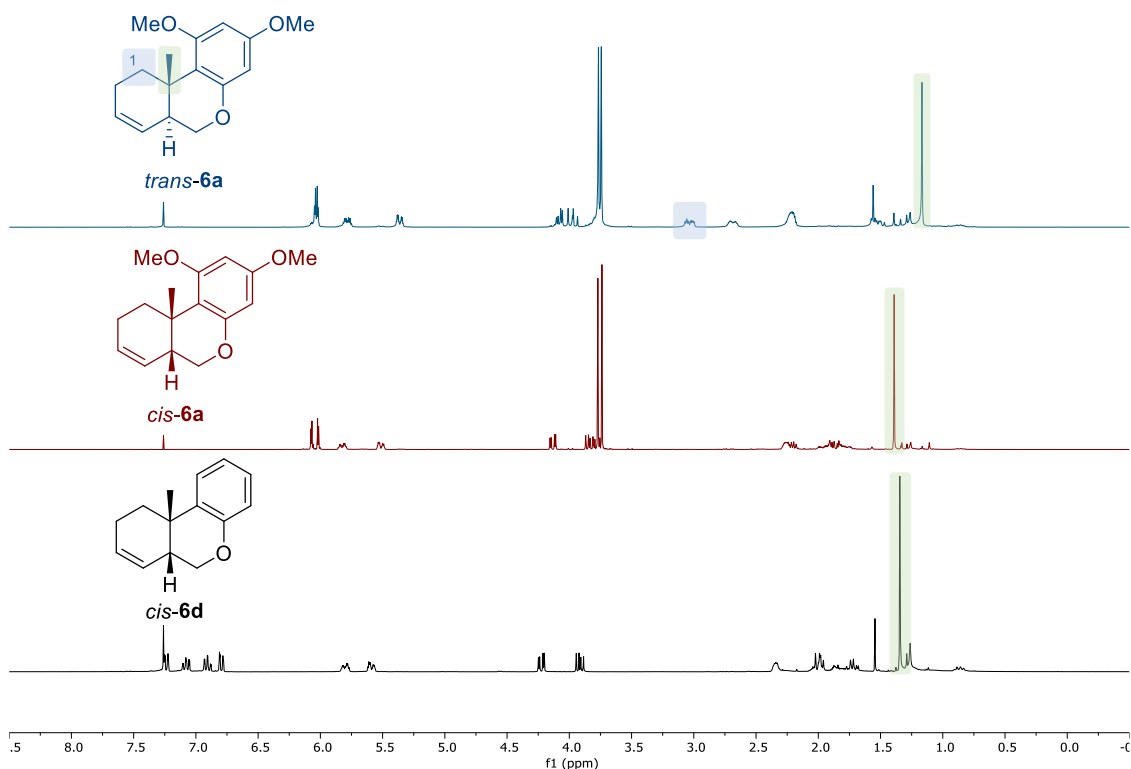
Siguiendo con la comparativa de reactividad respecto a los (*E*)-eninos, también se preparó el enino (*Z*)-**5d** cuya unidad arílica no tiene sustituyentes. En este caso, se observó que el tratamiento con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) proporcionó después de 16 horas a 60 °C el compuesto *cis*-**6d**, resultado de una doble ciclación 6-*endo*, en un rendimiento del 65% como único diastereoisómero y con total retención de la estereoquímica (Esquema 45). Este resultado nos permitió confirmar la inversión de la estereoquímica que se produce en la reacción de cicloisomerización de (*E*)-**5d** anteriormente descrita (Esquema 41, pág. 96), al coincidir los espectros de RMN de los productos obtenidos en ambas reacciones.

#### Esquema 45



La estereoquímica de **6d** se confirmó por comparación con los datos espectroscópicos de los compuestos *trans*- y *cis*-**6a**. Se observó una mayor coincidencia en el desplazamiento del grupo metilo de **6d** (1.35 ppm) con el del compuesto *cis*-**6a** (1.39 ppm) que con el de *trans*-**6a** (1.17 ppm). Además, la señal a 3.07–3.00 ppm característica de uno de los protones diastereotópicos (H1) del compuesto *trans*-**6a** no está presente en los compuestos con fusión *cis* del anillo (Figura 26).

Figura 26



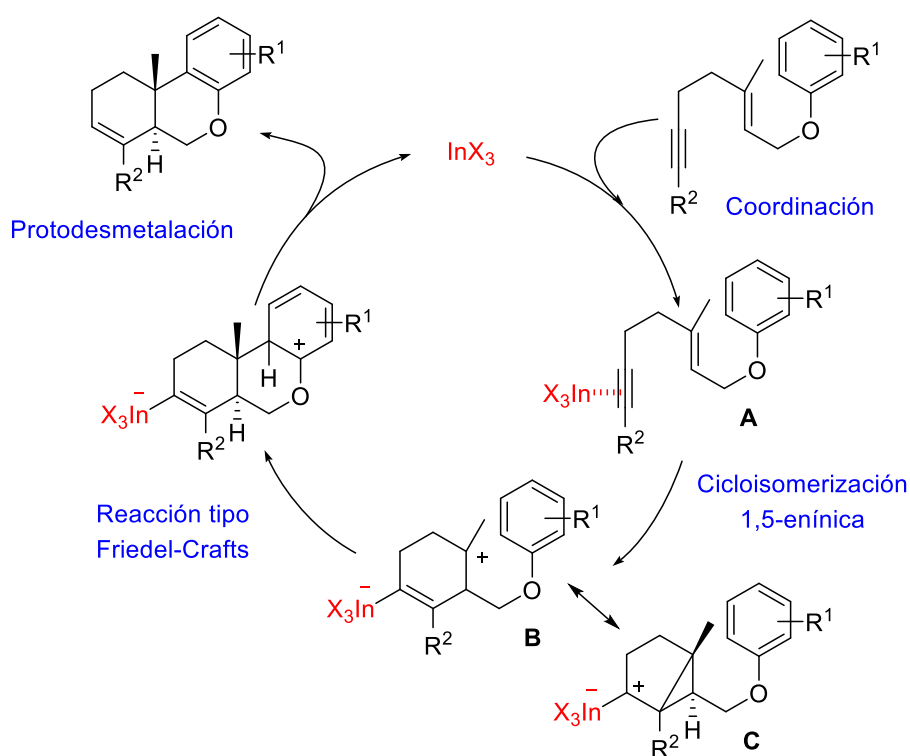
Los resultados obtenidos en las reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninil aril éteres mostraron al menos dos patrones de reactividad: la reacción es diastereoselectiva a través de un mecanismo en dos etapas y los efectos electrónicos del areno son determinantes en la estereoquímica del producto de doble ciclación. En el caso de los (*Z*)-1,5-eninil aril éteres la reacción de cicloisomerización transcurre con total retención de la configuración.

### 2.3.2. Estudios sobre el mecanismo de la reacción de cicloisomerización de 1,5-eninil aril éteres mediante catálisis de indio(III)

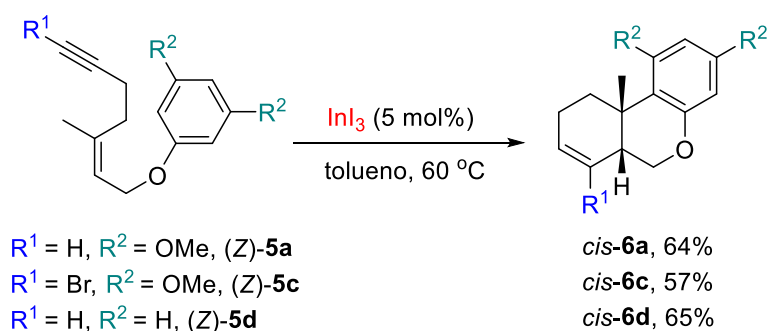
De acuerdo con los resultados experimentales que indican una parcial isomerización, la doble reacción de cicloisomerización de 1,5-eninil aril éteres mediante catálisis de indio(III) debe transcurrir a través de un proceso por etapas. Así, la transformación sintética comenzaría con la coordinación inicial del haluro de indio(III) con la unidad de alquino (**A**) seguida de una adición nucleófila del alqueno del 1,5-enino con regioselectividad *6-endo-dig* para formar el intermedio carbocatiónico **B**. Este intermedio no debería ser un carbocatión puro que diese lugar a una mezcla de diastereoisómeros, sino que podría tratarse de un híbrido de resonancia de dos estructuras

resonantes, un carbocatión homoalílico de indio estabilizado y un iluro de indio resultante de la formación de un intermedio ciclopropílico (C). Esta propuesta permitiría explicar la parcial isomerización dependiendo de las energías de los intermedios diastereoméricos y su posible reversibilidad. La segunda ciclación transcurriría a través de un mecanismo tipo alquilación de Friedel-Crafts donde la adición del areno tendría lugar de manera diastereoselectiva. La posterior aromatización y protodesmetalación darían lugar al correspondiente compuesto tricíclico, regenerando la especie catalítica de indio(III) (Esquema 46).

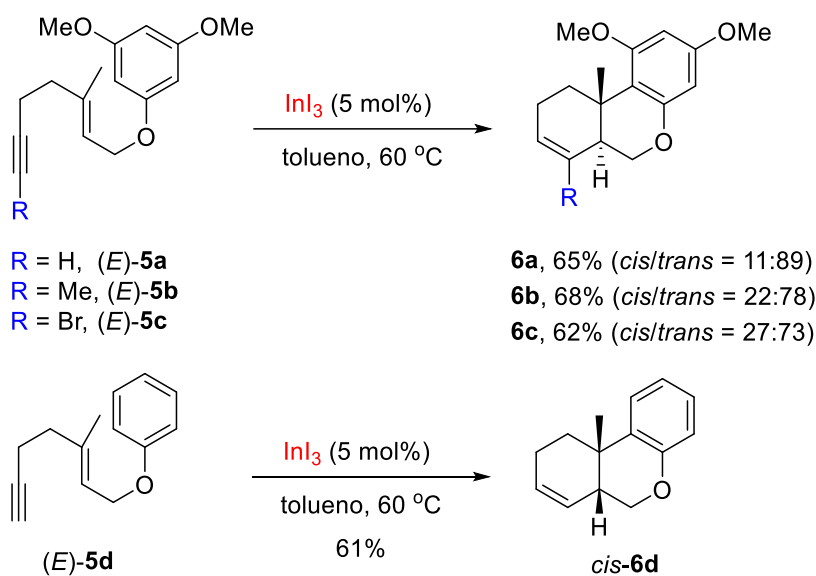
Esquema 46



El mecanismo, así como la naturaleza de los estados de transición y los intermedios sintéticos dependen de la naturaleza electrónica del alqueno, alquino o la unidad de arilo. Así, los resultados experimentales obtenidos muestran que la doble reacción de cicloisomerización de los (Z)-1,5-eninos arílicos es estereoselectiva y transcurre con retención total de configuración, originando en todos los casos la formación del producto *cis* con completa diastereoselectividad, obteniéndose los benzo[*c*]cromenos *cis*-6a, *cis*-6c y *cis*-6d a partir de los 1,5-enil éteres arílicos (Z)-5a, (Z)-5c y (Z)-5d respectivamente (Esquema 47).

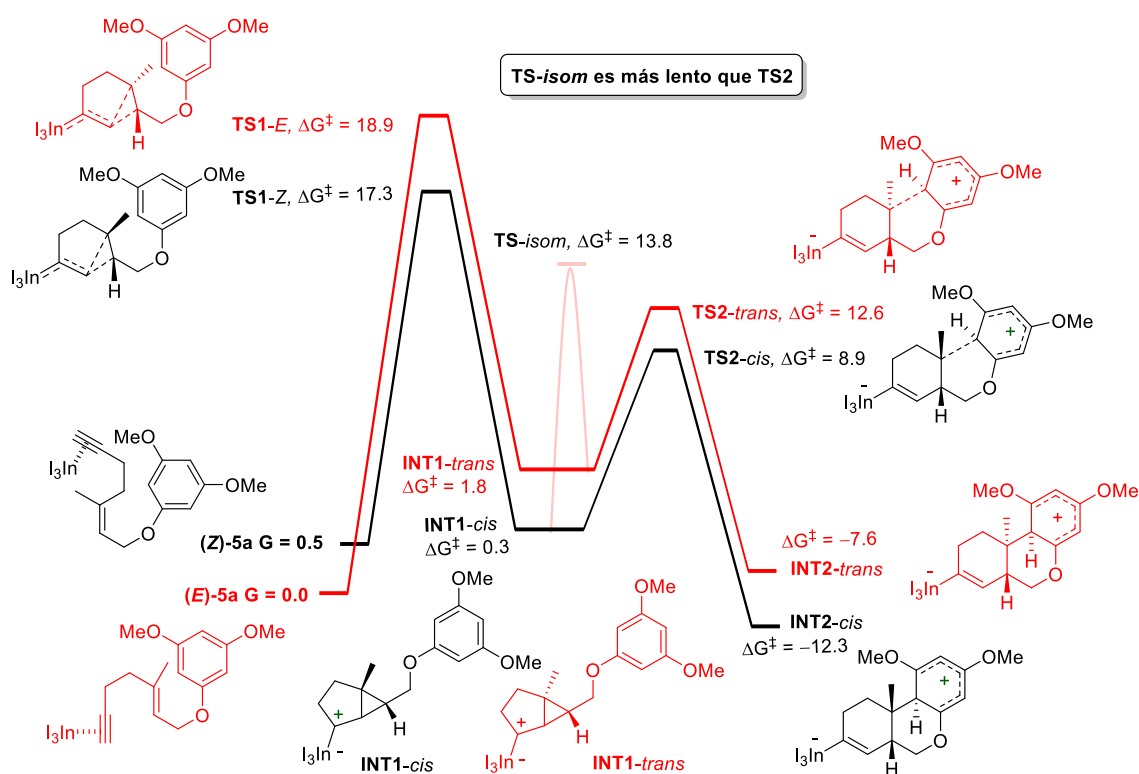
**Esquema 47**


Análogamente, se esperaría que el uso de los (*E*)-1,5-eninos dieran lugar a la formación de los compuestos tricíclicos con fusión del anillo *trans*. Esto ocurre para los eninos que presentan unidades de arilo con grupos metoxilo, que aportan una mayor riqueza electrónica al anillo, como es el caso de los éteres (*E*)-5a-c que dieron lugar a los compuestos 6a (*cis/trans* = 11:89), 6b (*cis/trans* = 22:78) y 6c (*cis/trans* = 27:73) respectivamente. Sin embargo, sorprendentemente, la reacción de cicloisomerización del enino (*E*)-5d sin grupos metoxilo en el areno, rompe esta regla dando lugar de forma diastereoselectiva al compuesto 6d con la fusión del anillo *cis* (Esquema 48). Para obtener información sobre este extraño resultado, se propuso estudiar la reacción de manera teórica mediante cálculos computacionales efectuados por el Prof. Enrique Gómez Bengoa.

**Esquema 48**


Estudios computacionales DFT de la reacción de cicloisomerización catalizada con  $\text{InI}_3$  para los eninos (*Z*)- y (*E*)-**5a**, empleando el funcional B3LYP y como conjunto base 6-31G(d,p), mostraron un mecanismo por etapas en el que la formación del primer ciclo transcurre a través de dos estados de transición **TS1-Z** o **TS1-E**, originados a partir del ataque nucleófilo del alqueno al triple enlace con regioselectividad 6-*endo-dig*, previamente activado por la coordinación con el indio(III) y con energía de activación muy similar para los dos compuestos, 17.3 y 18.9 kcal/mol respectivamente. En esta primera etapa, el anillo aromático no participa en la formación del primer ciclo, que evoluciona a partir del (*E*)-enino a la formación estereoespecífica de los intermedios **INT1-cis** a partir del (*Z*)-enino y **INT1-trans**. Estos intermedios son bajos en energía, 0.3-1.8 kcal/mol, presentando una estructura bicíclica y un comportamiento parcial del indio como iluro (Figura 27).

Figura 27

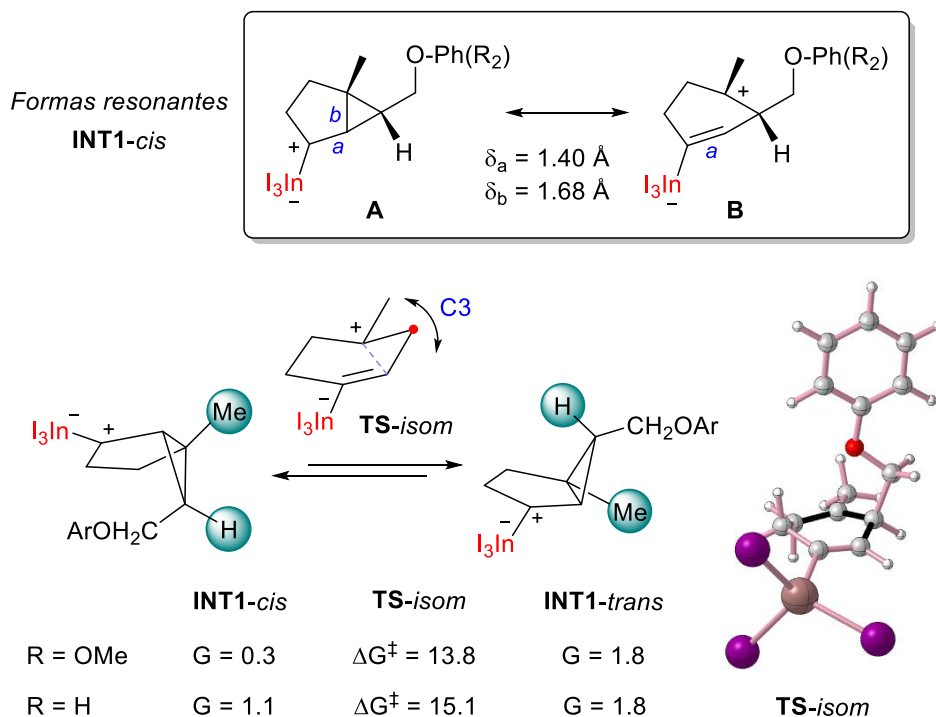


Además, los datos computacionales mostraron que el primer paso (**TS1**) es el limitante de la velocidad de la reacción ya que la formación del segundo ciclo a través de una sustitución electrófila aromática ( $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ) transcurre a través de un estado de transición **TS2** que presenta una menor energía de activación (8.9 para **TS2-cis** y 12.6 kcal/mol para **TS2-trans**). Como cabría esperar, en los arenos ricos en electrones existe una estabilización de la carga positiva del anillo, gracias a la capacidad de los grupos metoxilo

como atractores de carga, haciendo que los siguientes intermedios de areno **INT2a** (*cis* y *trans*) sean muy estables ( $-12.3$  y  $-7.6$  kcal/mol). Por último, se debería producir la rearomatización y protodesmetalación del enlace C-In, dando lugar a la evolución del estado de transición **INT2** a los compuestos policíclicos *cis*-**6a** (a partir de *Z*-**5a**, ruta en negro, figura 27) y *trans*-**6a** (a partir de *E*-**5a**, ruta en rojo, figura 27).

En los experimentos realizados observamos que la reacción del enino (*E*)-**5a** da lugar al compuesto tricíclico *trans*-**6a** de manera mayoritaria, pero existe una isomerización parcial. Los cálculos computacionales mostraron que el intermedio **INT1** presenta dos formas de resonancia, una que presenta el enlace C-In polarizado (**A**) y otra que muestra un carácter zwitteriónico (**B**). Esta última forma resonante tiene una participación significativa en la estructura del intermedio dado la debilidad del enlace *b* y el carácter carbocatiónico parcial en la posición C3, por lo que puede producirse una isomerización entre los intermedios **INT1-trans** e **INT1-cis** a través de un estado de transición **TS-isom** (Figura 28).

**Figura 28**

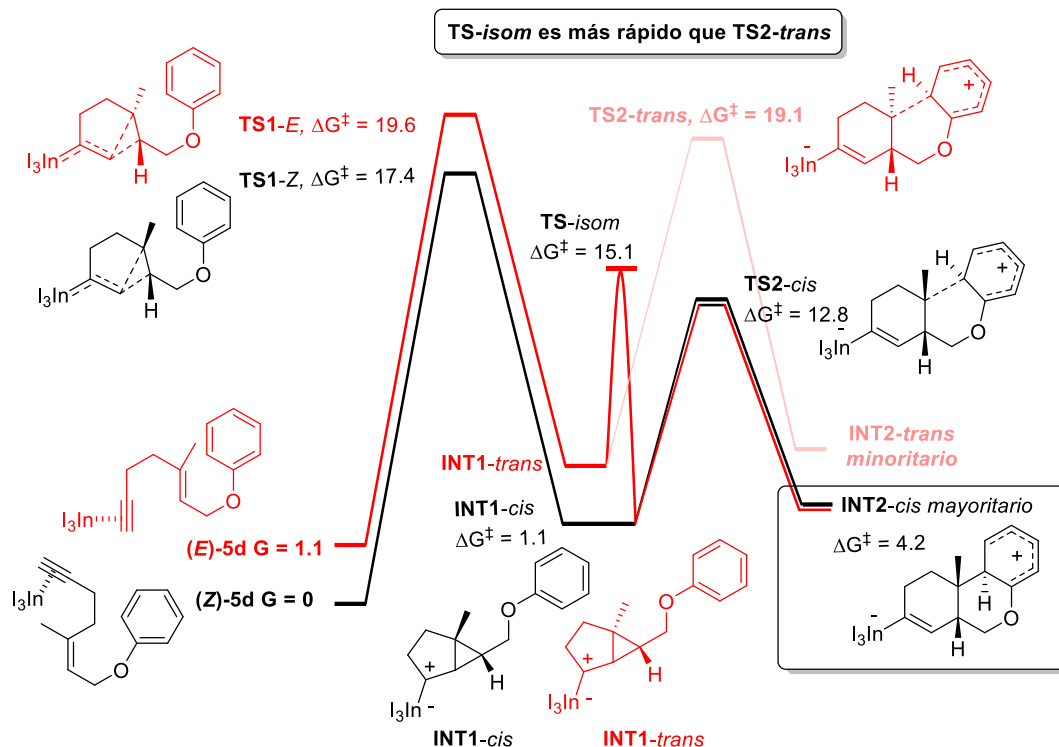


Por otra parte, los cálculos experimentales mostraron que el escenario cambia en los aril 1,5-eninos que no poseen grupos metoxilo en el arilo, (*Z*)- y (*E*)-**5d** (Figura 29). La ciclación inicial a través de **TS1** sigue siendo el paso limitante de la velocidad de reacción con valores de 17.4 y 19.6 kcal/mol para dar lugar a los intermedios **INT1** con

unas energías muy similares a las anteriormente descritas. Sin embargo, debido a la ausencia de los grupos metoxilo, responsables de la estabilización del anillo aromático, la segunda ciclación ocurre a través de un estado de transición **TS2** que presenta un incremento significativo de su energía en 5-7 kcal/mol (12.8 y 19.1 kcal/mol), respecto a los valores obtenidos para el mecanismo anterior.

Este hecho es de especial importancia en el caso de la ciclación *trans*, la cual muestra una mayor tensión del anillo haciendo que el proceso de ciclación sea más lento (19.1 kcal/mol) que la isomerización entre los dos isómeros **INT1** (15.1 kcal/mol). Es por ello por lo que tiene lugar la isomerización del intermedio **INT1-trans** a **INT1-cis**, en lugar de la segunda ciclación, evolucionando a la obtención del isómero *cis* final (ruta en rojo, figura 29). Por el contrario, el proceso de doble ciclación del (*Z*)-enino **5d** transcurre de manera similar al descrito en el mecanismo del esquema anterior para dar lugar de manera estereoespecífica a *cis*-**6d** (ruta en negro, figura 29). Estos resultados explican la formación del diastereoisómero *cis*-**6d** como producto único, independientemente de la estereoquímica del enino utilizado.

Figura 29

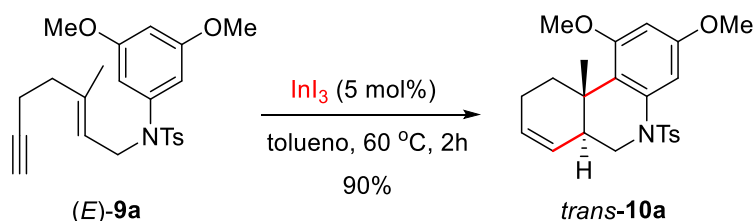


### 2.3.3. Reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninil aril *N*-tosilaminas mediante catálisis de indio(III)

Con el propósito de estudiar la actividad catalítica del indio(III) en reacciones de cicloisomerización enínicas en presencia de aminas, se exploró la reactividad de las 1,5-eninil aril *N*-tosilaminas, sustratos de interés para la síntesis de diversos tipos de heterociclos nitrogenados dependiendo de la regioselectividad de la ciclación.

Para este estudio se eligió inicialmente la 3,5-dimetoxifenil 1,5-eninil *N*-tosilamina (*E*)-**9a** que se preparó a partir del eninoalcohol (*E*)-**2** mediante una reacción de Mitsunobu, empleando *N*-(3,5-dimetoxibencil)-4-metilbencenosulfonamida como areno.<sup>119</sup> En este caso observamos que el tratamiento de (*E*)-**9a** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en tolueno a 60 °C, dio lugar al cabo de 2 horas a la fenantridina *trans*-**10a** en un 90% de rendimiento como un único diastereoisómero (*trans/cis* > 95:5) determinado por RMN de <sup>1</sup>H (Esquema 49). La formación de *trans*-**10a** se puede explicar mediante una doble ciclación regioselectiva (*6-endo*) y el resultado obtenido muestra una reactividad similar a la observada con los éteres arílicos. Por otra parte, la obtención prácticamente total del diastereoisómero *trans* parece indicar que la reacción se produce con retención de la estereoquímica. La estructura del compuesto obtenido se confirmó mediante RMN por comparación con los datos descritos en la bibliografía.<sup>83</sup>

#### Esquema 49

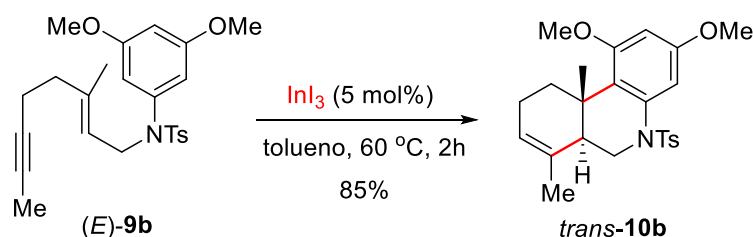


A continuación, decidimos estudiar la reactividad de las 1,5-eninil aril aminas con sustitución en la unidad de alquino. Así, inicialmente se preparó el 1,5-enino (*E*)-**9b** con un grupo metilo en el alquino, mediante metilación directa de (*E*)-**9a** con *n*-BuLi y yoduro de metilo. En este caso observamos que el tratamiento de (*E*)-**9b** con InI<sub>3</sub> (5 mol%), bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionó al cabo de 2 horas el compuesto *trans*-**10b** en un rendimiento del 85% (Esquema 50).

<sup>119</sup> Nicolaou, K. C.; Reingruber, R.; Sarlah, D.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2086.

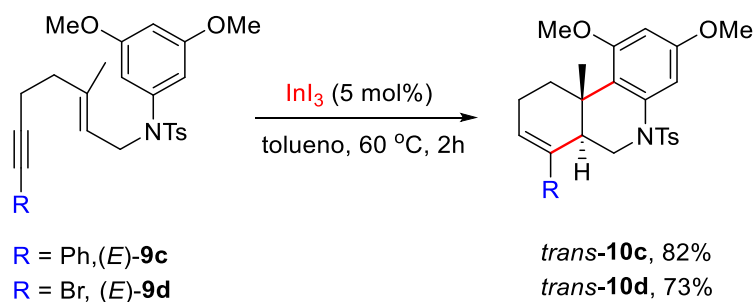


## Esquema 50



Adicionalmente se preparó el enino interno (*E*)-**9c** que contiene un grupo fenilo mediante una reacción de Sonogashira entre el enino (*E*)-**9a**, yoduro de fenilo, CuI y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Por otra parte, también se sintetizó el enino (*E*)-**9d** que contiene un bromo en el alquino, mediante una bromación del alquino terminal de (*E*)-**9a** empleando NBS y AgNO<sub>3</sub>. De manera análoga a los experimentos anteriores, el tratamiento de (*E*)-**9c** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) proporcionó el compuesto tricíclico *trans*-**10c** en un 82% de rendimiento como único diastereoisómero. En el caso del bromoalquino (*E*)-**9d**, la catálisis con InI<sub>3</sub> (5 mol%), también permitió acceder al cabo de 2 horas al producto de doble ciclación *trans*-**10d** como único diastereoisómero y en un 73% de rendimiento (Esquema 51).

## Esquema 51

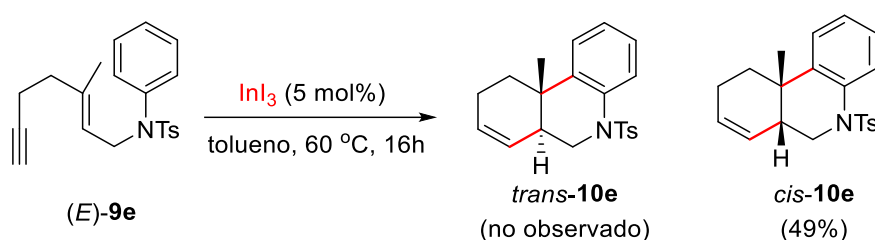


Estos resultados obtenidos indican que la reacción de cicloisomerización también transcurre de manera eficiente con alquinos internos y se mantiene la regioselectividad 6-*endo*. Además, nos permite concluir que las fenil enil *N*-tosilaminas proporcionan mejores rendimientos y diastereoselectividades que los benzo[*c*]cromenos descritos en el apartado anterior. Una posible explicación es que la unidad de *N*-tosilamina es mucho más robusta que los éteres frente a la hidrólisis, además de que el átomo de nitrógeno convierte al anillo aromático en un nucleófilo más fuerte. También es importante destacar que la presencia del grupo tosilamina no interfiere con la reacción de cicloisomerización.

El siguiente paso fue evaluar la función en la reactividad de los grupos metoxilo en el anillo aromático. Para ello, primero se preparó el 1,5-enino (*E*)-**9e** mediante una

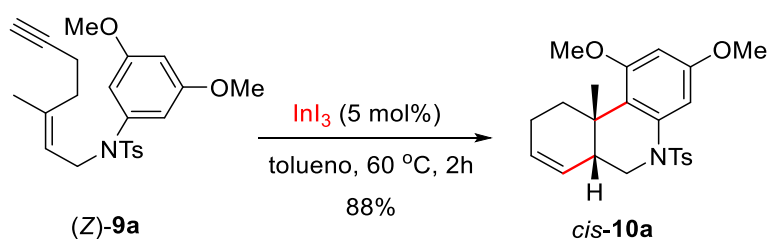
reacción de Mitsunobu empleando como nucleófilo la *p*-toluenosulfonanilida.<sup>120</sup> En este caso observamos que el tratamiento de (*E*)-**9e** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en tolueno a 60 °C originó, después de 2 horas, el compuesto tricíclico *cis*-**10e** como único diastereoisómero y en un 49% de rendimiento (Esquema 52). Al igual que ocurre con el éter se produce una completa inversión de la estereoquímica. Este resultado se puede explicar también mediante un mecanismo por etapas en la que la etapa lenta es la hidroarilación, que permite que tenga lugar la isomerización cuando el areno no es un buen nucleófilo. La asignación de la estereoquímica de *cis*-**10e** será discutida más adelante.

### Esquema 52



De igual modo que en las reacciones de ciclación de 1,5-eninil aril éteres, también estudiamos la estereoselectividad de las reacciones de doble ciclación preparando los eninos con estereoquímica *Z*. Así, el enino (*Z*)-**9a** se preparó a partir del eninoalcohol (*Z*)-**4** mediante reacción de Mitsunobu, el bromoalquino (*Z*)-**9d** mediante bromación del (*Z*)-eninoalcohol **9a** con NBS y AgNO<sub>3</sub>, y el enino (*Z*)-**9e** sin los grupos metoxilo en el anillo aromático también mediante reacción de Mitsunobu. En este estudio observamos que el tratamiento de (*Z*)-**9a** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en tolueno a 60 °C proporcionaba, después de 2 horas, la fenantridina *cis*-**10a** como único diastereoisómero en un 88% de rendimiento (Esquema 53).

### Esquema 53

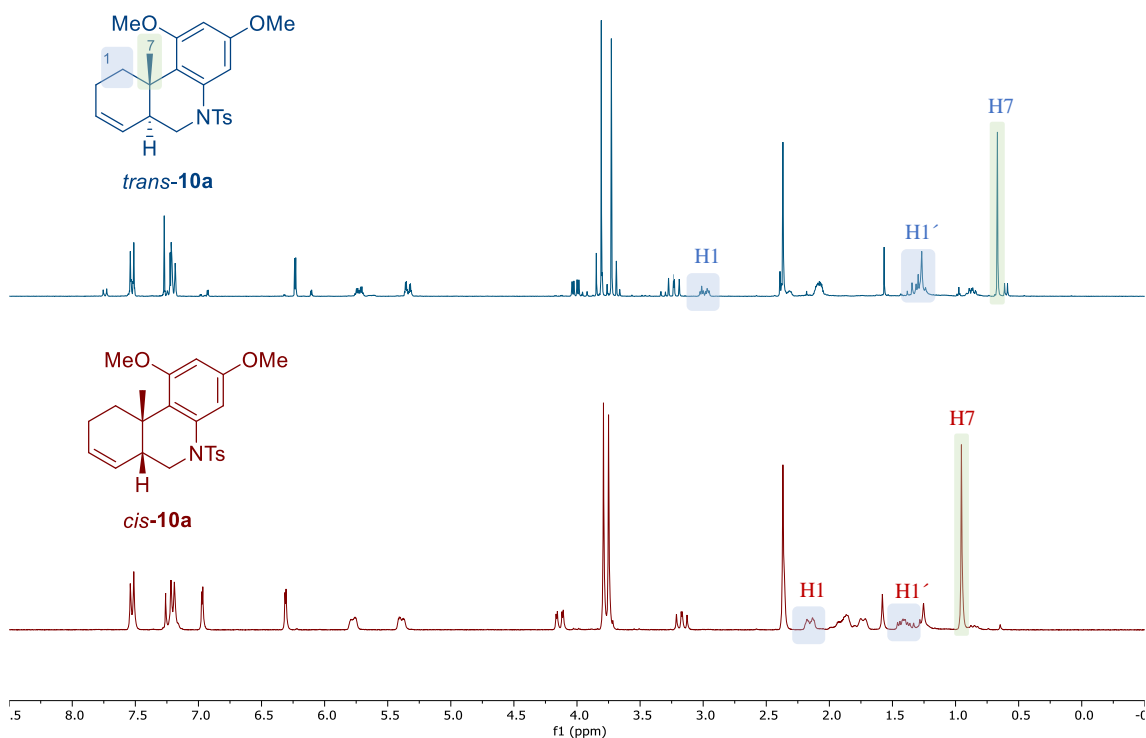


Al igual que ocurrió con los benzo[*c*]cromenos se pudo observar diferencias significativas en el RMN de <sup>1</sup>H de los diastereoisómeros *trans*- y *cis*-**10a**. La señal del

<sup>120</sup> Sultane, P. R.; Mete, T. B.; Bhat, R. G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 261.

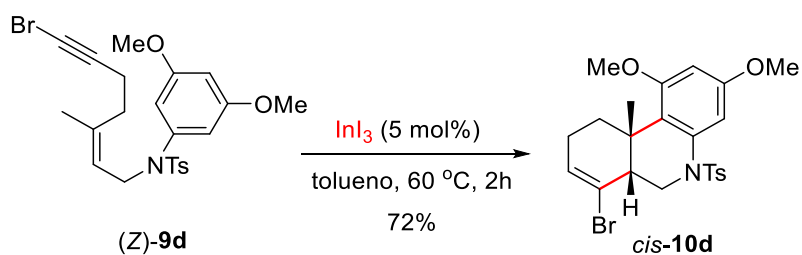
grupo metilo (H7) volvió a resonar a menos ppm en el compuesto *trans*-**10a** ( $\delta_H$  0.66) respecto a su otro diastereoisómero *cis*-**10a** ( $\delta_H$  0.95). También el desplazamiento de uno de los protones diastereotópicos (H1) resonó a más ppm en *trans*-**10a** ( $\delta_H$  2.99) que en *cis*-**10a** ( $\delta_H$  2.15) (Figura 30).

**Figura 30**



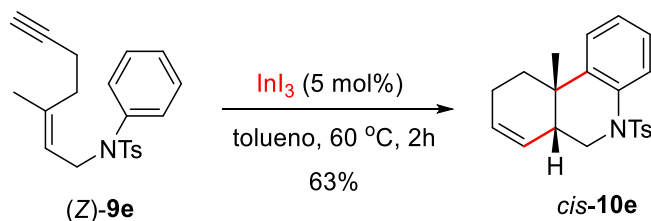
Continuando con el estudio, la reacción del enino bromado (*Z*)-**9d** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) también proporcionó de manera estereoespecífica la fenantridina *cis*-**10d** en un rendimiento del 72% y como único diastereoisómero (Esquema 54). Como se comentó anteriormente, la preparación del compuesto policíclico bromado *cis*-**10d** posibilita la preparación de diferentes tipos de fenantridinas funcionalizadas mediante una reacción de acoplamiento cruzado.

**Esquema 54**



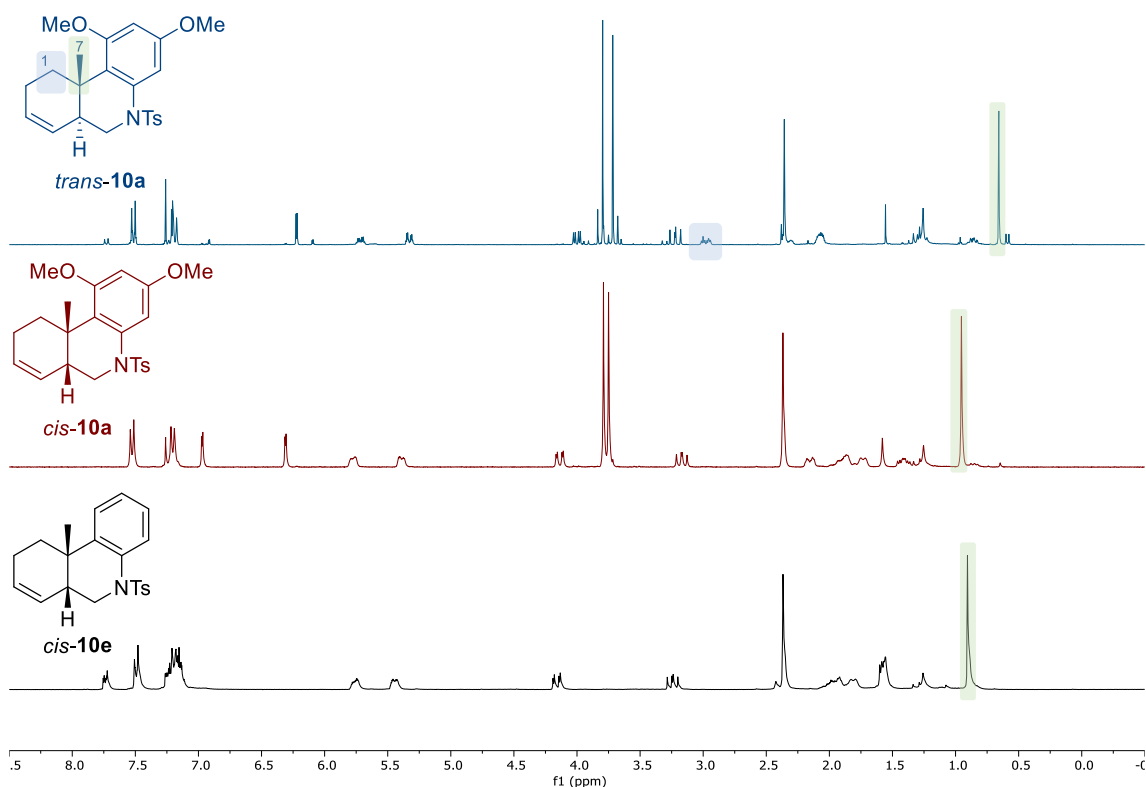
De manera similar observamos que el tratamiento del enino (*Z*)-**9e** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a 60 °C condujo a la formación de la fenantridina *cis*-**10e** como único diastereoisómero en un 63% de rendimiento (Esquema 55). Los datos espectroscópicos del compuesto obtenido permitieron confirmar la inversión de la estereoquímica que se produce en la reacción de cicloisomerización del enino (*E*)-**9e** descrita con anterioridad (Esquema 52, pág. 107) al coincidir los espectros de RMN de ambos productos.

#### Esquema 55



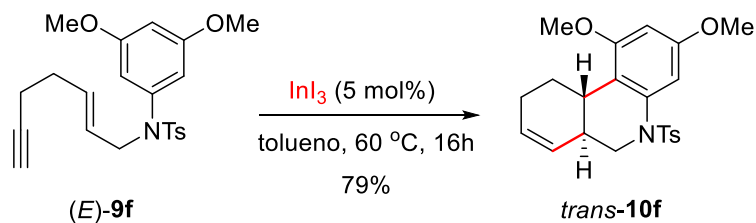
La fusión *cis* del anillo del compuesto **10e** se confirmó por RMN de  $^1\text{H}$  por comparación con los datos espectroscópicos de los compuestos *trans*- y *cis*-**10a**, observándose una mayor coincidencia con *cis*-**10a**. El desplazamiento del grupo metilo del compuesto **10e** (0.91 ppm) presenta una mayor similitud con el compuesto *cis*-**10a** (0.95 ppm) que con *trans*-**10a** (0.66 ppm). Además, la señal a 2.99 ppm (dt,  $J = 13.3, 4.1$  Hz, 1H) característica de uno de los protones diastereotópicos (H1) del compuesto *trans*-**10a** no está presente en los compuestos con la fusión *cis* del anillo (Figura 31).

Figura 31



Otro factor estructural que decidimos investigar fue la influencia que presenta el grupo metilo del alqueno en la regioselectividad de la reacción de cicloisomerización. Para ello, partiendo del eninoalcohol (2-en-6-in-1-ol)<sup>121</sup> se preparó el enino (*E*)-**9f** que presenta el alqueno disustituido. A continuación, (*E*)-**9f** se trató con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a 60 °C observándose la formación del compuesto *trans*-**10f** de manera exclusiva como un único regio- y diastereoisómero en un 79% de rendimiento (Esquema 56). Este resultado indica la preferencia de la ciclación 6-*endo* en la catálisis con indio(III).

Esquema 56

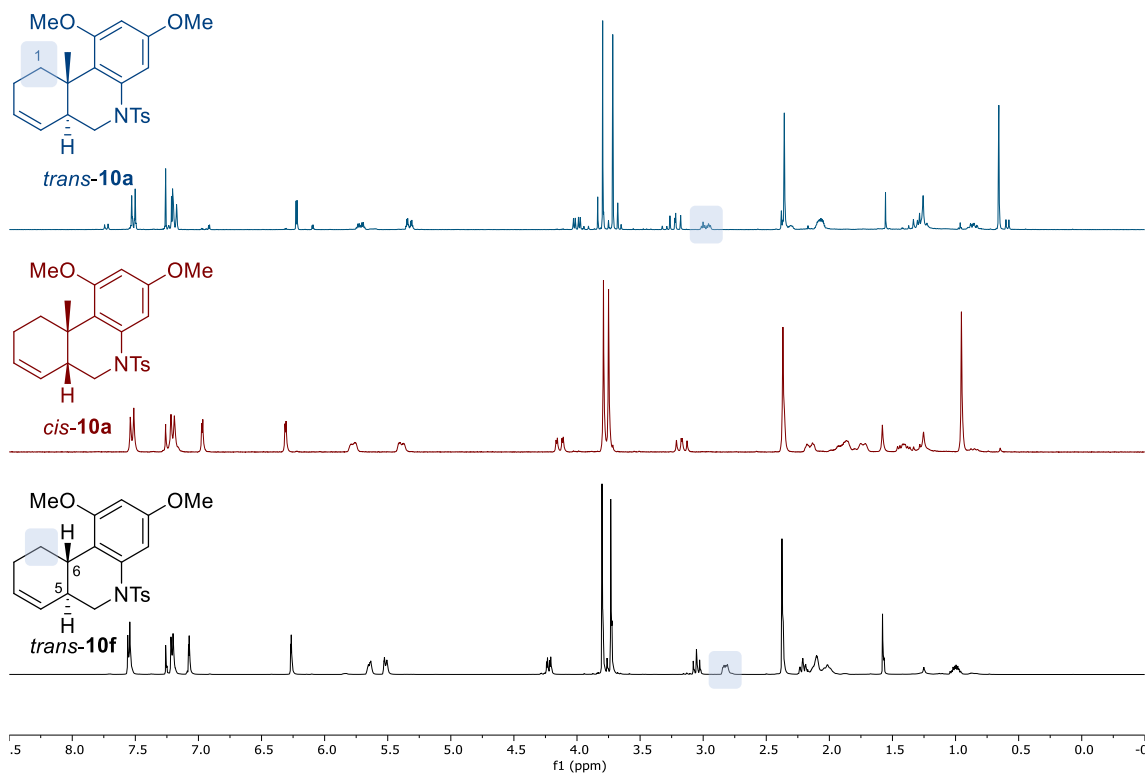


La fusión *trans* del anillo del compuesto **10f** se confirmó por RMN de  $^1\text{H}$  por la mayor similitud que presentaron sus desplazamientos químicos con el compuesto *trans*-**10a** que con *cis*-**10a**. La señal que resuena a 2.82 ppm para el compuesto **10f**,

<sup>121</sup> Mostafa, M. A. B.; Grafton, M. W.; Wilson, C.; Sutherland A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3284.

correspondiente a uno de los protones diastereotópicos de C1, es similar en desplazamiento a la del compuesto *trans*-**10a**. Además, los protones H6 ( $\delta_H$  2.21 ppm, td,  $J = 11.2, 11.2, 2.2$  Hz) y H5 ( $\delta_H$  2.02 ppm, bt,  $J = 11.5$  Hz) de **10f** presentaron una clara relación antiperiplanar, característica de fusión *trans*, al mostrar una constante de acoplamiento grande (Figura 32).

**Figura 32**



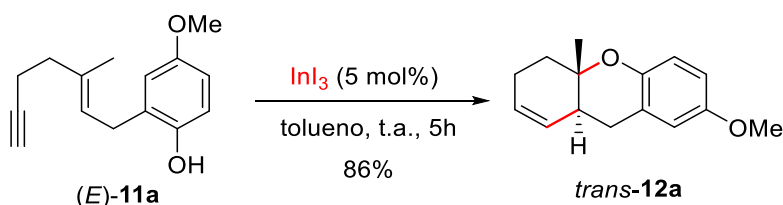
Los resultados obtenidos en la reacción de cicloisomerización de 1,5-eninil aril *N*-tosilaminas permiten afirmar que estos sustratos son más reactivos y robustos que los éteres estudiados inicialmente, dando lugar a unos mejores rendimientos y completa diastereoselectividad en la síntesis de fenantridinas. Además, la reacción de cicloisomerización es estereoespecífica y no está limitada a alquenos trisustituídos.

### 2.3.4. Reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos fenólicos mediante catálisis de indio(III)

Una vez demostrada la actividad catalítica de las sales de indio(III) en la reacción de cicloisomerización de 1,5-eninos funcionalizados con bencenos como nucleófilos, se decidió explorar la reactividad de 1,5-eninos funcionalizados con un anillo de fenol. Como se mencionó en la introducción, nuestro grupo de investigación había demostrado la eficacia de las sales de indio(III) como catalizadores en reacciones de cicloisomerización de *orto*-alquil fenoles, permitiendo la formación de enlaces carbono-oxígeno y la síntesis de benzofuranos.<sup>112</sup> Sin embargo, la reacción de cicloisomerización en cascada de 1,5-eninos fenólicos nunca ha sido explorada empleando catálisis con indio(III). Por otra parte, este tipo de reacción permitiría acceder a la síntesis de derivados de xantenos, estructuras tricíclicas de interés en la síntesis de productos naturales.<sup>122</sup>

Con este propósito inicialmente se preparó el enino (*E*)-**11a** que incorpora una unidad de fenol.<sup>81</sup> Este compuesto se preparó a partir del (*E*)-eninoalcohol **4** mediante bromación con PBr<sub>3</sub> y posterior sustitución nucleófila con *p*-metoxifenol. Una vez obtenido se estudió su reactividad en presencia de InI<sub>3</sub> (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente. Se observó que el enino se consumió al cabo de 5 horas sin necesidad de elevar la temperatura, proporcionando el xanteno *trans*-**12a** como único diastereoisómero en un 86% de rendimiento (Esquema 57). Este compuesto tricíclico se obtuvo de manera regio- y diastereoselectiva mediante un proceso de fenoxiciclación en cascada 6-*endo-dig*/*endo-trig* y su estructura se confirmó mediante RMN por comparación con los datos descritos en la bibliografía.<sup>81</sup>

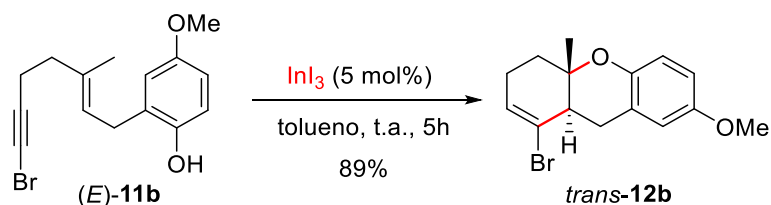
**Esquema 57**



<sup>122</sup> Capon, R. J. En *Studies in Natural Products Chemistry*. Rahman, A.-u., Eds.; Elsevier: New York, 1995; Vol. 15, pp 289–326.

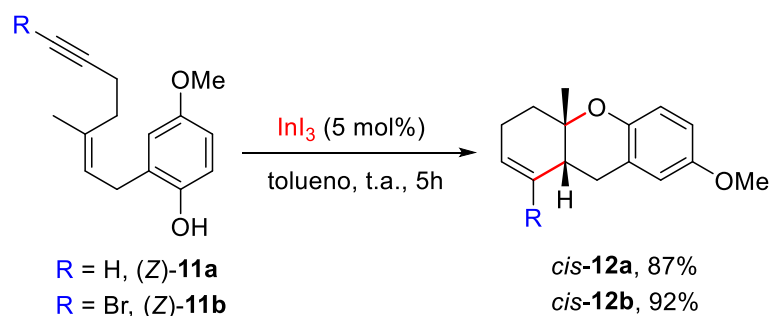
También se comprobó la reactividad de los alquinos internos en la reacción de fenoxiciclación. Para ello se preparó el bromoalquino (*E*)-**11b**<sup>83</sup> de forma análoga a (*E*)-**11a**, salvo por previa bromación acetilénica del eninoalcohol (*E*)-**4** con NBS. El posterior tratamiento de (*E*)-**11b** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente dio lugar como único diastereoisómero al compuesto tricíclico *trans*-**12b** en un 89% de rendimiento (Esquema 58).

### Esquema 58



El siguiente paso fue estudiar la estereoespecificidad de la reacción de fenoxiciclación sintetizando para ello eninos con la estereoquímica del alqueno *Z*, de forma análoga a los (*E*)-eninos fenólicos. En este estudio observamos que el tratamiento del enino (*Z*)-**11a** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente dio lugar al cabo de 5 horas el compuesto *cis*-**12a** en un 87% de rendimiento con total retención de configuración. Por otra parte, la reacción de fenoxiciclación también resultó ser estereoespecífica al hacer reaccionar el bromoalquino (*Z*)-**11b** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente. Después de 5 horas se logró obtener el xanteno *cis*-**12b** como único diastereoisómero y en un 92% de rendimiento (Esquema 59).

### Esquema 59



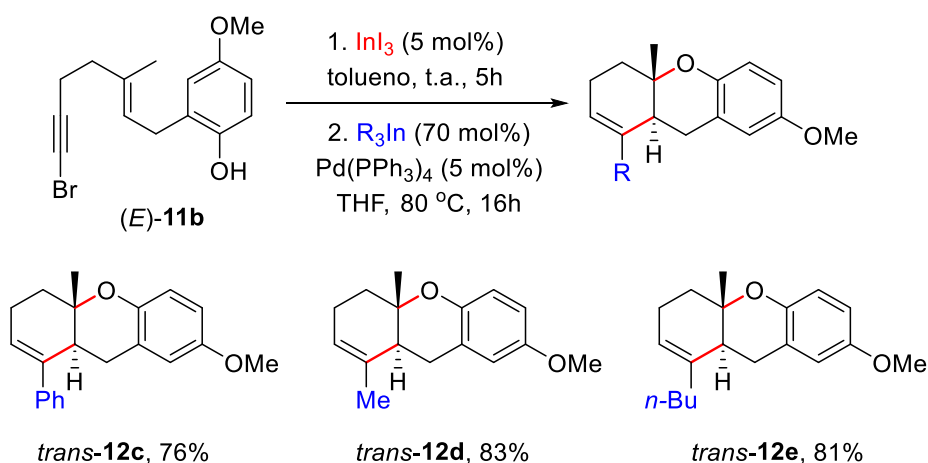
Los excelentes rendimientos obtenidos en la reacción de cicloisomerización de sustratos fenólicos, en particular con los eninos bromados (*E*)- y (*Z*)-**11b**, hizo plantearnos la posibilidad de llevar a cabo la reacción secuencial de cicloisomerización catalizada por indio(III) y de acoplamiento cruzado catalizada por paladio usando reactivos



triorganoíndicos, ya desarrollada por nuestro grupo de investigación para la síntesis de 2*H*-cromenos funcionalizados.<sup>111</sup>

Así, el tratamiento del bromoalquino (*E*)-**11b** con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en tolueno a temperatura ambiente, seguido de la adición de una disolución de Ph<sub>3</sub>In (70 mol%) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%) en THF a 80 °C dio lugar al 4-feniltetrahidroxanteno *trans*-**12c** en un 76% de rendimiento en dos etapas. Análogamente, la reacción secuencial usando como triorganoíndico Me<sub>3</sub>In dio lugar a la obtención del xanteno *trans*-**12d** en un 83% de rendimiento en dos etapas, mientras que la utilización de *n*-Bu<sub>3</sub>In como triorganoíndico permitió la síntesis de *trans*-**12e** en un 81% de rendimiento en dos etapas (Esquema 60).

### Esquema 60



Estos resultados muestran la utilidad del In(III) como catalizador en la reacción de cicloisomerización en cascada de 1,5-eninos fenólicos, además de su compatibilidad con las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Además, la viabilidad de hacer reacciones secuenciales efectivas permite la preparación de derivados de xantenos de forma rápida y eficiente partiendo del mismo 1-bromo-1,5-enino.

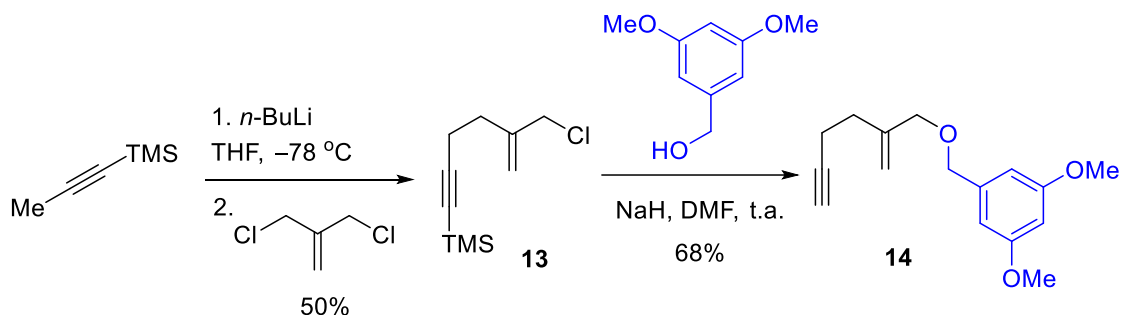
### 2.3.5. Síntesis de espiranos mediante reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos arílicos catalizadas por indio(III)

Para finalizar con el estudio de las reacciones de cicloisomerización enínicas mediante catálisis con indio(III) decidimos comprobar la reactividad de alquenos disustituídos, empleando 1,5-eninos con grupos arilo en la posición C5 del alqueno, puesto que estos sustratos posibilitan la síntesis de espiroheterociclos si la reacción de

cicloisomerización transcurre mediante un proceso de regioselectividad 6-*endo-dig*/*endo-trig*.

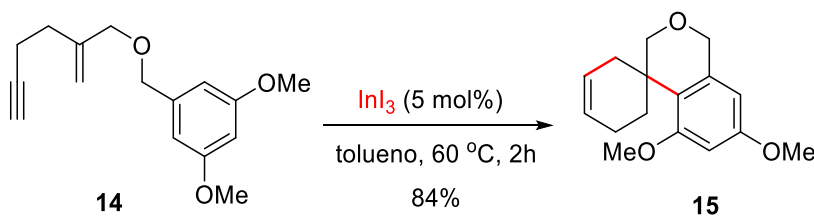
Inicialmente, se exploró la formación de oxaespiranos, preparando en primer lugar el 1,5-eninil aril éter **14**. Para llevar a cabo su síntesis se partió de 1-(trimetilsilil)propino y se hizo reaccionar con 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno para dar lugar al compuesto 1,5-enínico **13**. Seguidamente se trató con NaH y el alcohol 3,5-dimetoxibencílico para dar lugar al éter arílico **14** (Esquema 61).<sup>83</sup>

### Esquema 61



El 1,5-enino **14** se utilizó en la reacción de cicloisomerización con InI<sub>3</sub> (5 mol%) en tolueno a 60 °C para dar lugar al cabo de 2 horas al oxaespirano **15** como único producto aislado en un 84% de rendimiento (Esquema 62). La reacción de cicloisomerización tuvo lugar mediante un proceso en cascada con regioselectividad 6-*endo-dig*/*endo-trig* para dar exclusivamente el producto Markonikov, cuya estructura espirocíclica se confirmó mediante RMN por comparación con los datos descritos en la bibliografía.<sup>83</sup>

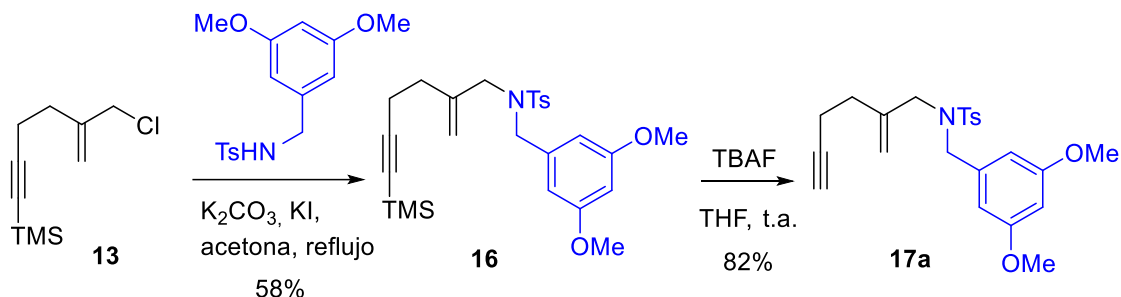
### Esquema 62



De manera análoga, también se exploró la eficacia catalítica del indio(III) para la síntesis de azaespiranos. Para ello se preparó el 1,5-enino nitrogenado **17a**, primero mediante el tratamiento del compuesto **13** con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI y la 3,5-dimetoxitosilamida

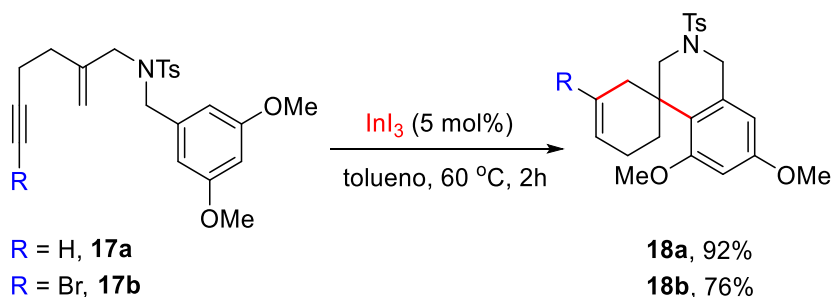
bencílica<sup>123</sup> para dar el compuesto **16**, que posteriormente se trató con una disolución de TBAF en THF dando lugar al 1,5-enino **17a** (Esquema 63).<sup>83</sup>

### Esquema 63



A continuación, el tratamiento del enino **17a** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a 60 °C dio lugar al cabo de 2 horas al azaespirano **18a** como único producto y en un excelente 92% de rendimiento (Esquema 64). También se comprobó la efectividad de la reacción de cicloisomerización sobre alquinos internos, empleando el 1-bromo-1,5-enino **17b**. Éste se preparó primero bromando el compuesto **13** con NBS y  $\text{AgNO}_3$ , para posteriormente hacerlo reaccionar con  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , KI y la 3,5-dimetoxitosilamida bencílica. El tratamiento del enino **17b** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a 60 °C permitió la obtención del bromoazaespirano **18b** en un 76% de rendimiento (Esquema 64).

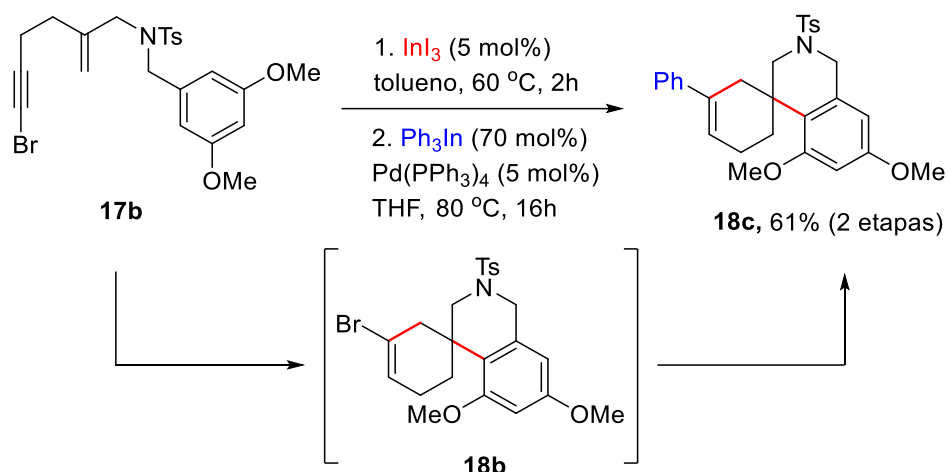
### Esquema 64



De igual modo que con el enino fenólico (*E*)-**11b**, también se exploró la reacción secuencial de cicloisomerización catalizada por indio(III) y de acoplamiento cruzado catalizada por paladio. Para ello primero se trató el compuesto **17b** con  $\text{InI}_3$  (5 mol%) en tolueno a 60 °C y al cabo de 2 horas se adicionó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (70 mol%) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5 mol%) en THF a 80 °C, dando lugar al nuevo compuesto policíclico **18c** en un 61% de rendimiento en dos etapas (Esquema 65).

<sup>123</sup> Holmbo, S. D.; Pronin, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5065.

## Esquema 65



En resumen, se puede concluir que el yoduro de indio(III) es un catalizador eficiente para promover la reacción de cicloisomerización en cascada de 1,5-eninos funcionalizados, pudiéndose utilizar como nucleófilos sustratos arílicos oxigenados, nitrogenados y sustratos fenólicos dando lugar a nuevas estructuras tricíclicas de relevante utilidad en la síntesis de productos naturales. Además, también permite acceder a la preparación de espiroheterociclos como oxa- y azaespiranos en elevados rendimientos. La reacción de cicloisomerización puede llevarse a cabo en condiciones medias de reacción empleando 5 mol% de cantidad catalítica. La doble ciclación transcurre mediante un proceso en cascada con regioselectividad *6-endo-dig/endo-trig* y de manera estereoespecífica cuando los 1,5-eninos presentan sustituyentes metoxilo en el anillo aromático, o cuando presentan la estereoquímica *Z* en el alqueno. Por el contrario, para los (*E*)-1,5-eninos con ausencia de grupos metoxilo en el arilo, se produce una inversión total de la estereoquímica dando lugar a los compuestos con fusión *cis* del anillo, por ser los más estables termodinámicamente. Los cálculos computacionales realizados sobre 1,5-eninil aril éteres apoyan un mecanismo en dos etapas consecutivas: la primera corresponde a un proceso *6-endo-dig* promovida por una activación electrófila del alquino mediante catálisis de indio(III) y la segunda a través de un proceso de  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  no estereoespecífico.

Los resultados de esta investigación han sido publicados en el artículo científico: Millán, R. E.; Rodríguez, J.; Sarandeses, L. A.; Gómez-Bengoa, E.; Sestelo, J. P. Indium(III)-Catalyzed Stereoselective Synthesis of Tricyclic Frameworks by Cascade Cycloisomerization Reactions of Aryl 1,5-Enynes. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 9515. [doi.org/10.1021/acs.joc.1c00825](https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00825).

## 2.4. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.4.1. Métodos generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón en material previamente secado. Los disolventes se destilaron antes de su uso por calentamiento a reflujo en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado: Na/benzofenona para THF y Et<sub>2</sub>O, Na para tolueno y CaH<sub>2</sub> para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Otros disolventes anhidros como MeOH, DMF, DCE, Et<sub>3</sub>N y otros reactivos comerciales se utilizaron tal y como se recibieron.

*n*-BuLi y PhLi se valoraron antes de su uso siguiendo el método descrito.<sup>124</sup> La disolución de diisopropilamido de litio (LDA) se preparó inmediatamente antes de su uso mediante la adición de una disolución de *n*-BuLi en hexanos sobre una disolución de diisopropilamina (110 mol%) en THF a -30 °C. Las sales de indio(III), triyoduro de indio (99.998%), tribromuro de indio (99%) y tricloruro de indio (99.99%) fueron adquiridas de Aldrich y se manipularon empleando la caja seca (PureLab HE 1950-4G). El catalizador de paladio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> se preparó a partir de PdCl<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> e hidracina siguiendo métodos conocidos.<sup>125</sup>

En las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de acetona con un Cryocool-Immersion Cooler CC-100 II de Neslab mientras que para las reacciones a 0 °C se emplearon baños de agua/hielo, correspondiéndose las temperaturas de reacción a la de los baños externos.

Las reacciones se siguieron mediante cromatografía en capa fina empleando placas de gel de sílice Alugram® Xtra SIL G/UV254 de 0.20 mm de grosor, visualizando las manchas bajo luz ultravioleta UV 254 nm o revelándolas al calor tras la inmersión de la capa fina en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico. Las purificaciones en cromatografía en columna se llevaron a cabo utilizando gel de sílice de 230–400 mesh.

Los espectros de RMN se realizaron en el Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) y se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C) a temperatura ambiente. Salvo indicación contraria, los

---

<sup>124</sup> Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nieloen, N. J. *Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281.

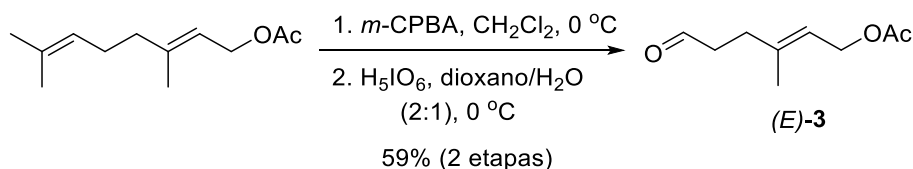
<sup>125</sup> Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1963**, *13*, 121.

espectros de RMN se adquirieron empleando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y como referencia las trazas internas de  $\text{CHCl}_3$ . También se utilizaron los Servicios de Apoyo a la Investigación (SAI) de la Universidade da Coruña (UDC) para obtener espectros con una mayor resolución, empleándose un espectrómetro Bruker Avance 400 (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 101 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y Bruker Avance 500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

Los espectros de masas fueron realizados en el SAI en un espectrómetro Thermo Finigan MAT para la espectrometría de impacto electrónico (EI), o en un espectrómetro de analizador cuadrupolar Thermo TraceMSQSTAR Elite hybrid quadrupole time-of-flight (TOF) para la espectrometría de ionización por electrospray (ESI). La cromatografía de gases (GC) fue realizada en el CICA empleando el cromatógrafo Trace 1300 GC con columna capilar TG-5SILMS y equipado con un espectrómetro de masas ISQ de cuadrupolo simple.

#### 2.4.2. Preparación de los 1,5-eninos arílicos

##### Acetato de (*E*)-3-metil-6-oxohex-2-en-1-ilo [(*E*)-3]<sup>114</sup>

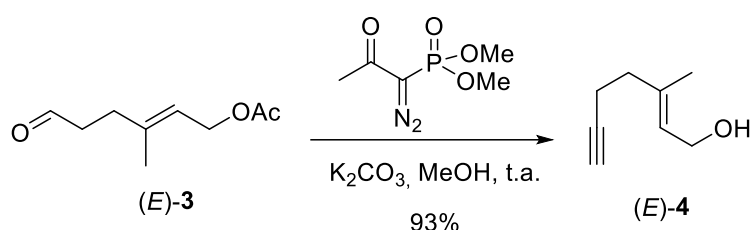


Sobre una disolución de acetato de geranilo (6.0 g, 30.6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió una mezcla de *m*-CPBA (8.2 g, 77%, 36.6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) y se dejó agitar a la misma temperatura. Al cabo de 3 horas la mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (dis. sat., 70 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 70 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (dis. sat., 100 mL),  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 100 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a un crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

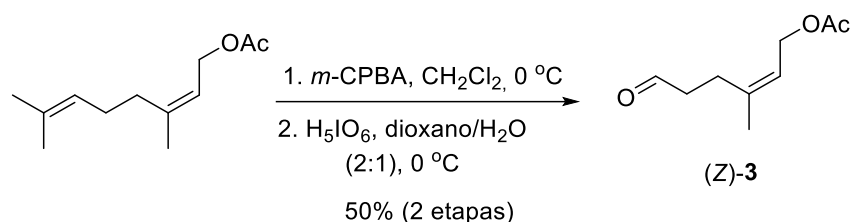
El crudo de la etapa anterior se disolvió en dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1, 30 mL), se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionó  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (7.4 g, 32.7 mmol), agitándose la mezcla resultante a la misma temperatura durante 16 horas. A continuación, se filtró sobre celita a presión reducida, la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{AcOEt}$  (3 x 30 mL) y la fase orgánica resultante se lavó

con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 70 mL), NaCl (dis. sat., 70 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) para dar lugar al aldehído (*E*)-**3** (3.1 g, 18.1 mmol, 59% en dos etapas) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.78 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.36 (tq, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 4.58 (dq, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 2H), 2.60–2.55 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.7, 171.0, 140.0, 119.3, 61.0, 41.7, 31.4, 21.0, 16.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub> 193.0835; encontrado 193.0833.

**(*E*)-3-Metilhept-2-en-6-in-1-ol [(*E*)-**4**]<sup>114</sup>**



Sobre una disolución del aldehído (*E*)-**3** (1.8 g, 10.6 mmol) en MeOH (25 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.9 g, 21.2 mmol), 1-diazo-2-oxopropilfosfonato (2.43 g, 12.7 mmol)<sup>116</sup> y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 8 horas la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación con Et<sub>2</sub>O (40 mL) y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 20 mL), NaCl (dis. sat., 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (20% AcOEt/hexanos) para dar lugar al alcohol (*E*)-**4** (1.23 g, 9.9 mmol, 93%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.48 (ddq, *J* = 6.9, 5.5, 1.3 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34–2.26 (m, 2H), 2.26–2.22 (m, 2H), 1.96 (td, *J* = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6, 124.7, 84.0, 68.8, 59.3, 38.2, 17.3, 16.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NaO 147.0780; encontrado 147.0771.

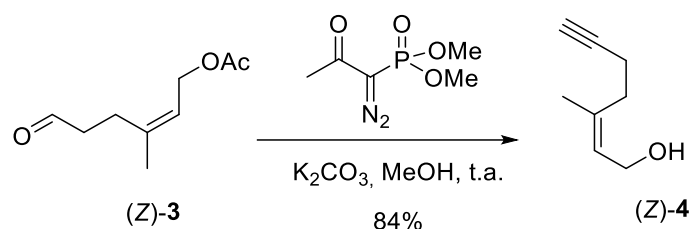
Acetato de (Z)-3-metil-6-oxohex-2-en-1-ilo [(Z)-3]<sup>126</sup>

Sobre una disolución de acetato de nerilo (7.0 g, 35.7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) a 0 °C, se añadió una mezcla de *m*-CPBA (9.6 g, 77%, 42.8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se dejó agitar a la misma temperatura durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (dis. sat., 70 mL), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 70 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 100 mL), NaCl (dis. sat., 100 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida, dando lugar a un crudo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa.

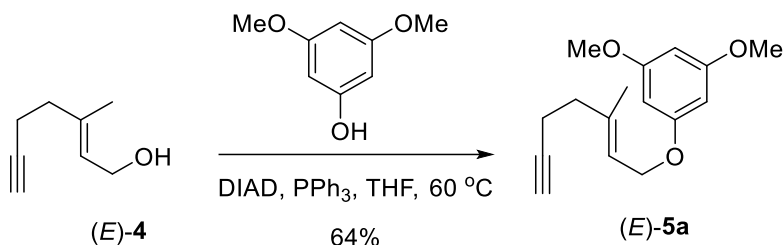
Sobre una disolución del crudo de la etapa anterior en dioxano/H<sub>2</sub>O (2:1, 30 mL) a 0 °C, se adicionó H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (8.6 g, 38.2 mmol) y se agitó la mezcla resultante a esta misma temperatura durante 16 horas. A continuación, se filtró sobre celita a presión reducida, se extrajo la mezcla de reacción con AcOEt (3 x 30 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 70 mL), NaCl (dis. sat., 70 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) para dar lugar al aldehído (Z)-3 (3.03 g, 17.8 mmol, 50% en dos etapas) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.78 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.42–5.37 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.3, 2H), 2.58–2.52 (m, 2H), 2.46–2.40 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.3, 170.8, 140.3, 120.4, 60.6, 42.0, 24.3, 23.0, 20.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub> 193.0835; encontrado 193.0836.

<sup>126</sup> Fillion, E.; Beingessner, R. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9485.



**(Z)-3-Metilhept-2-en-6-in-1-ol [(Z)-4]<sup>118</sup>**


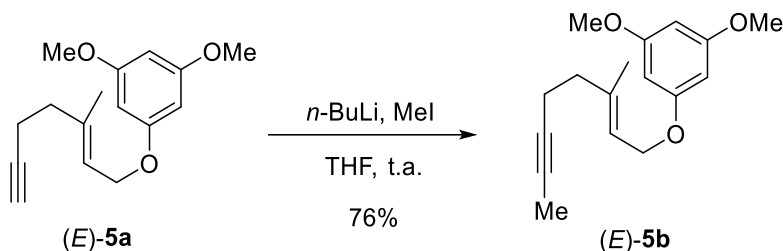
Sobre una disolución del aldehído (Z)-3 (1.6 g, 9.4 mmol) en MeOH (25 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.6 g, 18.8 mmol), 1-diazo-2-oxopropilfosfonato (2.1 g, 11.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A continuación, se vertió en un embudo de decantación con  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (dis. sat., 20 mL),  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 20 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (20%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) para dar lugar al alcohol (Z)-4 (982.8 mg, 7.9 mmol, 84%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.53 (tq,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 4.10 (dt,  $J = 7.2, 1.0$  Hz, 2H), 2.29 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.7, 126.2, 84.2, 68.9, 58.7, 30.6, 23.0, 17.3; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NaO}$  147.0780; encontrado 147.0775.

**(E)-1,3-dimetoxi-5-[(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)oxi]benceno [(E)-5a]<sup>83</sup>**


Sobre una disolución del alcohol (E)-4 (490.0 mg, 3.95 mmol) en THF (25 mL) a 0 °C se adicionó sucesivamente  $\text{PPh}_3$  (1.55 g, 5.92 mmol), 3,5-dimetoxifenol (912.6 mg, 5.92 mmol), DIAD (1.17 mL, 5.92 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C. Al cabo de 3 horas el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (10%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) para dar lugar al compuesto (E)-5a (655.7 mg, 2.52 mmol, 64%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.11–6.09 (m, 3H), 5.54 (ddt,  $J = 7.8, 6.5, 1.2$  Hz, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.34–2.30 (m, 4H), 1.96 (dd,  $J = 2.9, 1.9$  Hz, 1H), 1.75 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.5, 160.7, 139.0, 120.8, 93.5, 93.0, 83.7, 68.9, 64.7, 55.2, 38.1,

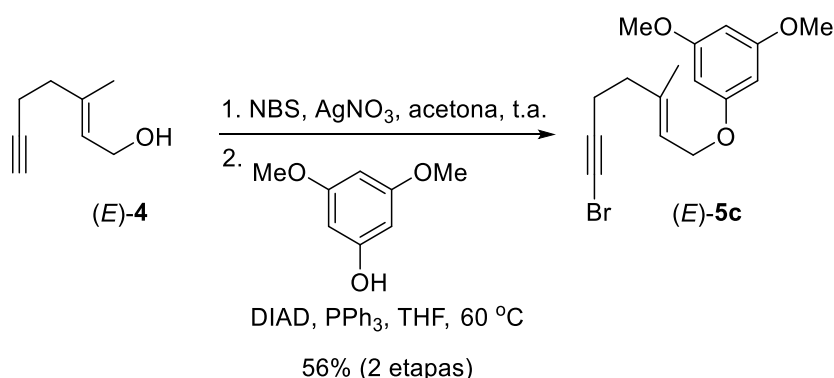
17.2, 16.4; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_{16}H_{20}NaO_3$  283.1304; encontrado 283.1313.

**(E)-1,3-dimetoxi-5-[(3-metiloct-2-en-6-in-1-il)oxi]benceno [(E)-5b]**



Sobre una disolución del compuesto (*E*)-**5a** (202.8 mg, 0.78 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota una disolución de *n*-BuLi (0.38 mL, 0.82 mmol, 2.19 M en hexanos) y se dejó agitar a la misma temperatura. Al cabo de 30 minutos se añadió MeI (60.0  $\mu$ L, 0.94 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se paró con EtOH (1 mL), el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (2% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (*E*)-**5b** (162.6 mg, 0.59 mmol, 76%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.11–6.09 (m, 3H), 5.54–5.50 (m, 1H), 4.51 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.26 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.74 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.6, 160.9, 139.9, 120.5, 93.7, 93.1, 78.6, 76.2, 65.0, 55.5, 39.0, 17.7, 16.7, 3.6; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_{17}H_{22}NaO_3$  297.1461; encontrado 297.1458.

**(E)-1-[(7-Bromo-3-metilhept-2-en-6-in-1-il)oxi]-3,5-dimetoxibenceno [(E)-5c]**

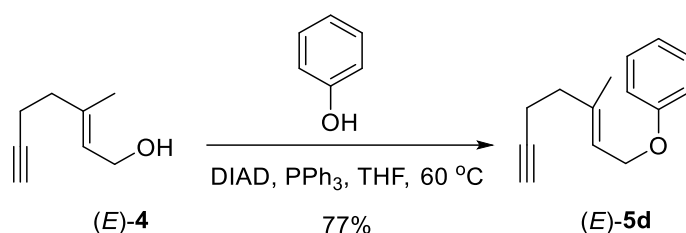


Sobre una disolución del alcohol (*E*)-**4** (105.7 mg, 0.85 mmol) en acetona (5 mL) se adicionó sucesivamente NBS (166.7 mg, 0.93 mmol),  $\text{AgNO}_3$  (15.8 mg, 0.09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora se vertió en un

embudo de decantación con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), NaCl (dis. sat., 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a un crudo que fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

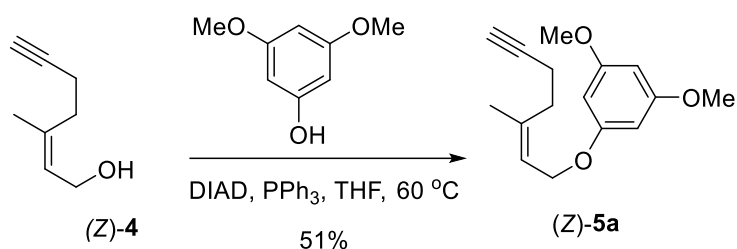
El crudo se disolvió en THF (10 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó sucesivamente PPh<sub>3</sub> (329.4 mg, 1.25 mmol), 3,5-dimetoxifenol (193.2 mg, 1.25 mmol) y DIAD (0.25 mL, 1.25 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 5 horas y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (*E*)-**5c** (161.0 mg, 0.48 mmol, 56% en dos etapas) como un aceite amarillo; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.10 (m, 3H), 5.54–5.50 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.36–2.29 (m, 4H), 1.74 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6, 160.8, 139.1, 120.9, 93.7, 93.1, 79.6, 64.8, 55.4, 38.6, 38.0, 18.6, 16.6; IR (puro) ν<sub>max</sub> 2929, 2841, 1594, 1460, 1204, 1150, 1062, 819 cm<sup>-1</sup> HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrNaO<sub>3</sub> 361.0409; encontrado 361.0416.

**(*E*)-[(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)oxi]benceno [(*E*)-5d]**



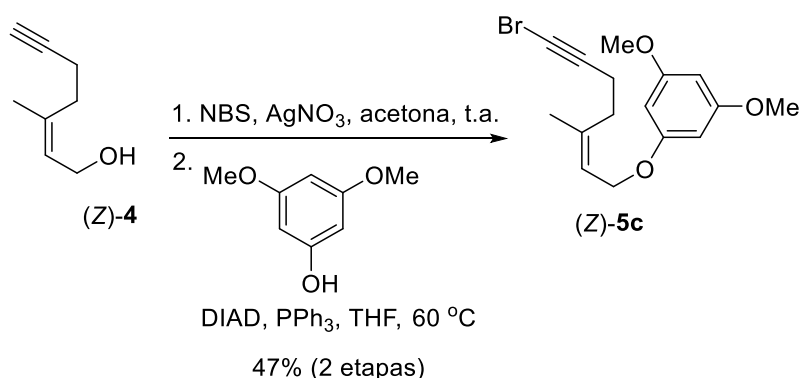
Sobre una disolución del alcohol (*E*)-**4** (201.9 mg, 1.63 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se adicionó sucesivamente PPh<sub>3</sub> (640.0 mg, 2.44 mmol), fenol (229.6 mg, 2.44 mmol), DIAD (0.48 mL, 2.44 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 5 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (*E*)-**5d** (251.4 mg, 1.25 mmol, 77%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.28 (m, 2H), 6.94–6.90 (m, 3H), 5.58–5.53 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.35–2.31 (m, 4H), 1.95 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.9, 139.1, 129.5, 121.1, 120.8, 114.8, 83.9, 68.9, 64.7, 38.3, 17.3, 16.6; HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O 200.1201; encontrado 200.1196.

**(Z)-1,3-dimetoxi-5-[(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)oxi]benceno [(Z)-5a]**



Sobre una disolución del alcohol (Z)-4 (212.6 mg, 1.71 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se adicionó sucesivamente PPh<sub>3</sub> (674.1 mg, 2.57 mmol), 3,5-dimetoxifenol (396.2 mg, 2.57 mmol), DIAD (0.51 mL, 2.57 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Al cabo de 3 horas el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (Z)-5a (227.3 mg, 0.87 mmol, 51%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.11–6.09 (m, 3H), 5.60 (td, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.36–2.34 (m, 4H), 1.97 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6, 160.7, 139.7, 122.0, 93.6, 93.0, 83.7, 69.0, 64.5, 55.4, 31.2, 23.3, 17.5; IR (puro) ν<sub>max</sub> 3289, 2935, 2840, 1593, 1474, 1204, 1147, 1060, 818 cm<sup>-1</sup> HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub> 283.1304; encontrado 283.1313.

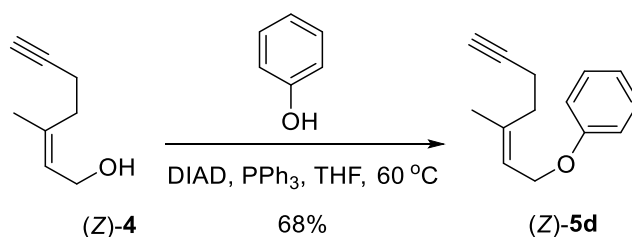
**(Z)-1-[(7-Bromo-3-metilhept-2-en-6-in-1-il)oxi]-3,5-dimetoxibenceno [(Z)-5c]**



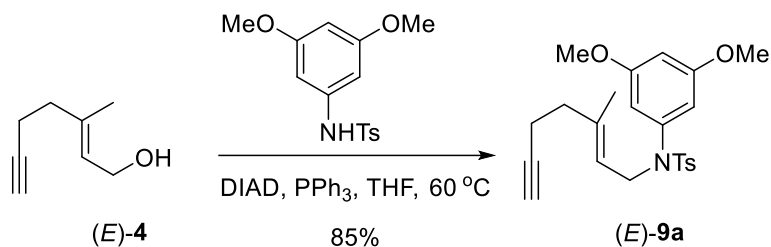
Sobre una disolución del alcohol (Z)-4 (115.7 mg, 0.93 mmol) en acetona (5 mL) se adicionó sucesivamente NBS (182.4 mg, 1.02 mmol), AgNO<sub>3</sub> (17.3 mg, 0.10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), NaCl (dis. sat., 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a un crudo que fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

El crudo se disolvió en THF (10 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó sucesivamente PPh<sub>3</sub> (354.0 mg, 1.35 mmol), 3,5-dimetoxifenol (208.9 mg, 1.35 mmol) y DIAD (0.26 mL, 1.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), para dar lugar al compuesto (Z)-**5c** (149.9 mg, 0.44 mmol, 47% en dos etapas) como un aceite amarillo; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.11–6.09 (m, 3H), 5.61 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.34 (m, 4H), 1.80 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5, 160.7, 139.5, 122.0, 93.6, 93.1, 79.5, 64.4, 55.4, 38.8, 31.0, 23.3, 18.8; IR (puro) ν<sub>max</sub> 2927, 2840, 1593, 1474, 1204, 1148, 1061, 818 cm<sup>-1</sup> HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrNaO<sub>3</sub> 361.0409; encontrado 361.0403.

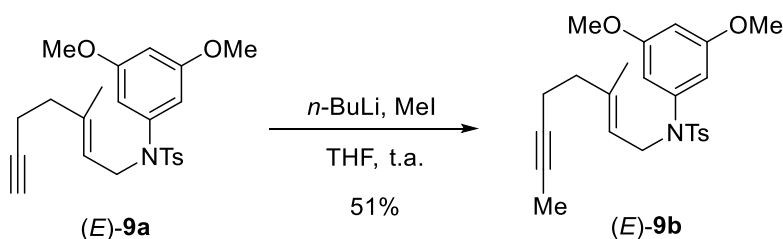
**(Z)-[(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)oxi]benceno [(Z)-5d]**



Sobre una disolución del alcohol (Z)-**4** (215.8 mg, 1.74 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se adicionó sucesivamente PPh<sub>3</sub> (684.6 mg, 2.61 mmol), fenol (245.6 mg, 2.61 mmol), DIAD (0.52 mL, 2.61 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. Seguidamente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (Z)-**5d** (236.7 mg, 1.18 mmol, 68%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.25 (m, 2H), 6.95–6.91 (m, 3H), 5.62–5.60 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.8, 2H), 2.38–2.33 (m, 4H), 1.98–1.96 (m, 1H), 1.82 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.8, 139.5, 129.5, 122.2, 120.8, 114.8, 83.8, 69.0, 64.3, 31.3, 23.3, 17.5; IR (puro) ν<sub>max</sub> 3292, 2917, 2868, 1598, 1494, 1235, 1172, 1006, 752 cm<sup>-1</sup> HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para 200.1201; encontrado 200.1197.

**(E)-N-(3,5-dimetoxifenil)-4-metil-N-(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)bencenosulfonamida [(E)-9a]<sup>83</sup>**

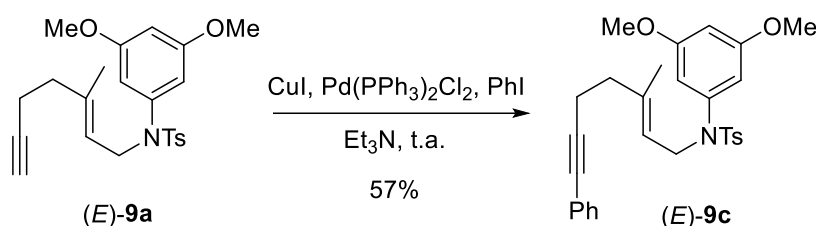
Sobre una disolución del alcohol (*E*)-**4** (201.0 mg, 1.62 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C, se adicionó sucesivamente PPh<sub>3</sub> (637.4 mg, 2.43 mmol), *N*-(3,5-dimetoxibencil)-4-metilbencenosulfonamida (746.9 mg, 2.43 mmol),<sup>119</sup> DIAD (0.48 mL, 2.43 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Al cabo de 5 horas el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (20% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (*E*)-**9a** (570.1 g, 1.38 mmol, 85%) como un sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 5.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (m, 4H), 1.86 (s, 1H), 1.54 (s, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 143.5, 141.3, 138.5, 135.9, 129.5, 127.9, 120.2, 107.2, 100.2, 83.8, 68.8, 55.5, 48.6, 38.2, 21.7, 17.3, 16.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>S 414.1733; encontrado 414.1728.

**(E)-N-(3,5-dimetoxifenil)-4-metil-N-(3-metiloct-2-en-6-in-1-il)bencenosulfonamida [(E)-9b]**

Sobre una disolución del compuesto (*E*)-**9a** (205.6 mg, 0.50 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota una disolución de *n*-BuLi (0.21 mL, 0.52 mmol, 2.5 M en hexanos) y se dejó agitar a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se adicionó MeI (0.04 mL, 0.60 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas la reacción se paró con EtOH (1 mL), el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por

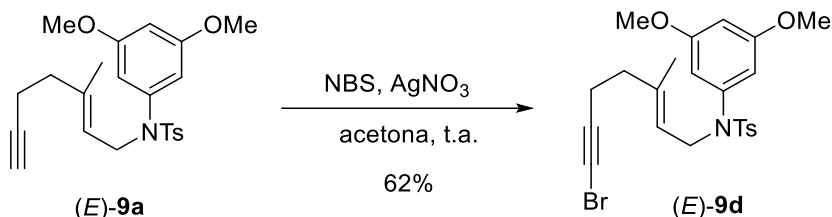
cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (*E*)-**9b** (108.4 mg, 0.25 mmol, 51%) como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.28–7.25 (m, 2H), 6.36 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 5.15 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.52 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.5, 143.4, 141.3, 139.1, 135.8, 129.4, 127.9, 119.7, 107.0, 100.1, 78.5, 76.0, 55.5, 48.7, 38.8, 21.6, 17.7, 16.2, 3.5; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$  428.1890; encontrado 428.1893.

**(*E*)-N-(3,5-dimetoxifenil)-4-metil-N-(3-metil-7-fenilhept-2-en-6-in-1-il)benzenosulfonamida [(*E*)-9c]**



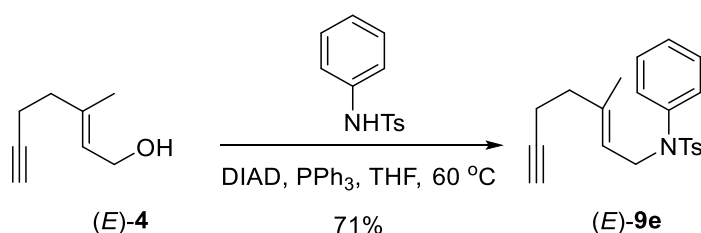
Sobre una disolución del compuesto (*E*)-**9a** (163.0 mg, 0.39 mmol) en  $\text{Et}_3\text{N}$  (4 mL), se añadió sucesivamente  $\text{CuI}$  (3.75 mg, 0.02 mmol),  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (13.83 mg, 0.02 mmol),  $\text{PhI}$  (103.4 mg, 0.51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL), la fase acuosa resultante se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 15$  mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 30 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (*E*)-**9c** (107.9 g, 0.22 mmol, 57%) como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.34 (dd,  $J = 6.7, 3.1$  Hz, 2H), 7.27–7.24 (m, 5H), 6.35 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 5.22 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.58 (s,  $J = 1.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.6, 143.5, 141.3, 138.9, 135.8, 131.6, 129.5, 128.3, 127.9, 127.7, 123.9, 120.1, 107.1, 100.2, 89.6, 82.2, 81.1, 55.5, 48.7, 38.5, 21.7, 18.6, 16.4; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  2925, 2841, 1596, 1458, 1346, 1205, 1154, 1066, 663  $\text{cm}^{-1}$  HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NNaO}_4\text{S}$  512.1866; encontrado 512.1853.

**(E)-N-(7-Bromo-3-metilhept-2-en-6-in-1-il)-N-(3,5-dimetoxifenil)-4-metilbencenosulfonamida [(E)-9d]<sup>83</sup>**



Sobre una disolución del compuesto (E)-9a (266.3 mg, 0.64 mmol) en acetona (6 mL), se adicionó sucesivamente NBS (125.0 mg, 0.70 mmol), AgNO<sub>3</sub> (12.0 mg, 0.07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), NaCl (dis. sat., 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (15% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (E)-9d (198.0 mg, 0.40 mmol, 62%) como un aceite amarillo; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.37 (m, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 5.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.16–2.10 (m, 4H), 1.55 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 143.5, 141.3, 138.5, 135.9, 129.5, 127.9, 120.2, 107.1, 100.2, 79.6, 55.5, 48.6, 38.4, 38.0, 21.7, 18.7, 16.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrNNaO<sub>4</sub>S 514.0658; encontrado 514.0645.

**(E)-4-Metil-N-(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)-N-fenilbencenosulfonamida [(E)-9e]**

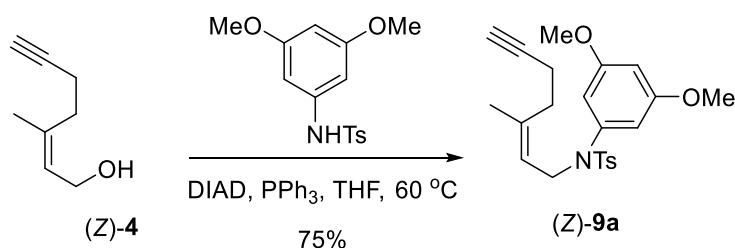


Sobre una disolución del alcohol (E)-4 (150.0 mg, 1.21 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se adicionó sucesivamente PPh<sub>3</sub> (474.7 mg, 1.81 mmol), *p*-toluenosulfonamida (447.6 mg, 1.81 mmol),<sup>120</sup> DIAD (0.36 mL, 1.81 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (20% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (E)-9e (303.7 mg, 0.86 mmol, 71%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27–7.24 (m, 5H), 7.06–7.04 (m,

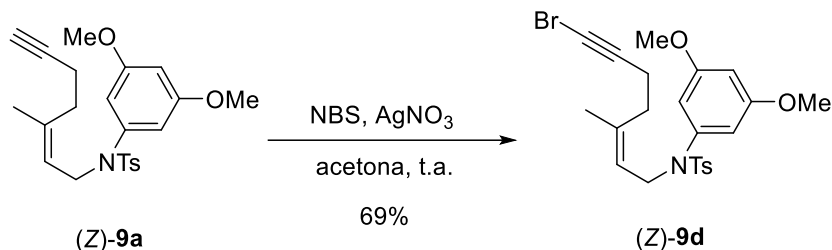


2H), 5.18 (ddt,  $J = 8.2, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.49 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 139.4, 138.7, 135.8, 129.5, 129.0, 128.9, 127.9, 127.8, 120.1, 83.7, 68.8, 48.5, 38.1, 21.7, 17.3, 16.1; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  3295, 2972, 2922, 1598, 1494, 1345, 1156, 1091, 654  $\text{cm}^{-1}$  HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2\text{S}$  376.1341; encontrado 376.1338.

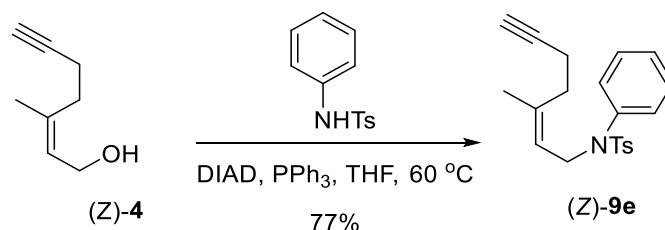
**(Z)-N-(3,5-dimetoxifenil)-4-metil-N-(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)bencenosulfonamida [(Z)-9a]**



Sobre una disolución del alcohol (Z)-4 (144.2 mg, 1.16 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se adicionó sucesivamente  $\text{PPh}_3$  (456.4 mg, 1.74 mmol), *N*-(3,5-dimetoxibencil)-4-metilbencenosulfonamida (534.4 mg, 1.74 mmol), DIAD (0.34 mL, 1.74 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C. Al cabo de 5 horas el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (15%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) para dar lugar al compuesto (Z)-9a (359.8 mg, 0.87 mmol, 75%) como un sólido blanco; p.f. 100–102 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.28–7.25 (m, 2H), 6.37 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 5.24–5.20 (m, 1H), 4.15 (dd,  $J = 7.0, 1.2$  Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.14–2.09 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.63 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.6, 143.4, 141.2, 138.2, 135.7, 129.4, 127.8, 121.4, 107.1, 100.1, 83.8, 68.8, 55.4, 48.5, 30.7, 23.0, 21.6, 17.1; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  3294, 2927, 2840, 1594, 1459, 1348, 1154, 1065, 663  $\text{cm}^{-1}$  HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{S}$  436.1553; encontrado 436.1555.

**(Z)-N-(7-Bromo-3-metilhept-2-en-6-in-1-il)-N-(3,5-dimetoxifenil)-4-metilbencenosulfonamida [(Z)-9d]**

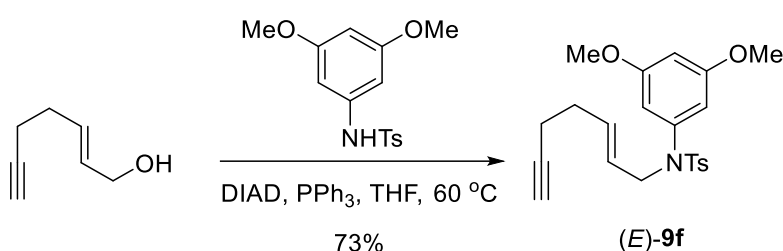
Sobre una disolución del compuesto (Z)-9a (158.3 mg, 0.38 mmol) en acetona (5 mL), se adicionó sucesivamente NBS (75.0 mg, 0.42 mmol), AgNO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), NaCl (dis. sat., 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (15% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (Z)-9d (128.9 mg, 0.26 mmol, 69%) como un aceite amarillo; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28–7.25 (m, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.19 (dt, *J* = 2.3, 1.3 Hz, 2H), 5.24–5.20 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.62 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.7, 143.5, 141.2, 138.2, 135.8, 129.5, 127.9, 121.5, 107.1, 100.2, 79.7, 55.5, 48.6, 38.5, 30.6, 23.2, 21.7, 18.5; IR (puro) ν<sub>max</sub> 2925, 2839, 1592, 1457, 1347, 1204, 1152, 1065, 662 cm<sup>-1</sup> HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrNNaO<sub>4</sub>S 514.0658; encontrado 514.0651.

**(Z)-4-Metil-N-(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)-N-fenilbencenosulfonamida [(Z)-9e]**

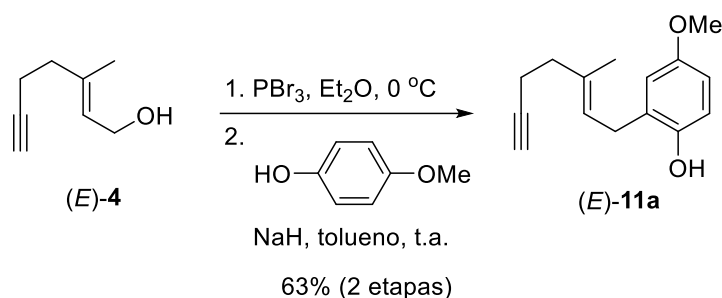
Sobre una disolución del alcohol (Z)-4 (151.4 mg, 1.21 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C, se adicionó sucesivamente PPh<sub>3</sub> (479.2 mg, 1.81 mmol), *p*-toluenosulfonilida (451.8 mg, 1.81 mmol), DIAD (0.36 mL, 1.81 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 5 horas el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) para dar lugar

al compuesto (*Z*)-**9e** (329.3 mg, 0.93 mmol, 77%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29–7.25 (m, 5H), 7.05–7.02 (m, 2H), 5.24–5.19 (m, 1H), 4.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.10–2.05 (m, 4H), 1.89 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.61 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 139.4, 138.3, 135.8, 129.5, 129.0, 129.0, 127.9, 127.8, 121.4, 83.8, 68.8, 48.5, 30.7, 23.0, 21.6, 17.1; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  3290, 2920, 2869, 1596, 1493, 1345, 1162, 1092, 656  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2\text{S}$  376.1341; encontrado 376.1334.

**(*E*)-*N*-(3,5-dimetoxifenil)-*N*-(hept-2-en-6-in-1-il)-4-metilbencenosulfonamida [(*E*)-**9f**]**

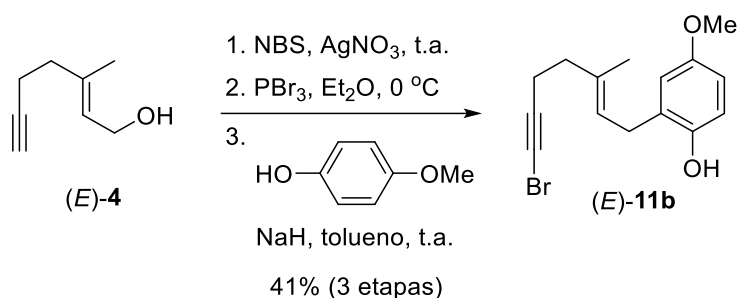


Sobre una disolución (*E*)-hept-2-en-6-in-1-ol (150.0 mg, 1.36 mmol)<sup>121</sup> en THF (10 mL) a 0 °C, se adicionó sucesivamente  $\text{PPh}_3$  (535.1 mg, 2.04 mmol), *N*-(3,5-dimetoxibencil)-4-metilbencenosulfonamida (627.0 mg, 2.04 mmol), DIAD (0.40 mL, 2.04 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 5 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (20% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (*E*)-**9f** (396.6 g, 0.99 mmol, 73%) como un sólido blanco; p.f. 90–92 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.35 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 5.56–5.40 (m, 2H), 4.07 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m,  $J = 3.1, 2.6$  Hz, 4H), 1.87 (m, 1H); 160.5, 143.5, 140.9, 135.6, 133.2, 129.4, 127.8, 125.8, 107.2, 100.1, 83.5, 68.8, 55.4, 52.9, 31.0, 21.6, 18.3; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  3289, 2934, 2840, 1593, 1458, 1345, 1153, 1090, 662  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4\text{S}$  422.1396; encontrado 422.1385.

**(E)-4-Metoxi-2-(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)fenol [(E)-11a]<sup>81</sup>**

Sobre una disolución del alcohol (*E*)-4 (127.1 mg, 1.02 mmol) en Et<sub>2</sub>O (10 mL) a 0 °C, se adicionó PBr<sub>3</sub> gota a gota (138.2 mg, 0.51 mmol) y se dejó agitar a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 20 mL), NaCl (dis. sat., 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a un crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

El crudo se disolvió en tolueno (10 mL), se añadió NaH (28.2 mg, 95%, 1.12 mmol), 4-metoxifenol (139.2 mg, 1.12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con NaH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 20 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL), NaCl (dis. sat., 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (*E*)-11a (147.9 mg, 0.64 mmol, 63% en dos etapas) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 5.39 (tq, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35–2.32 (m, 2H), 2.32–2.28 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 148.1, 136.2, 128.3, 123.1, 116.4, 115.8, 112.0, 84.1, 69.1, 55.8, 38.3, 29.5, 17.4, 15.9; HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> 230.1301; encontrado 230.1291.

**(E)-2-(7-Bromo-3-metilhept-2-en-6-in-1-il)-4-metoxifenol [(E)-11b]<sup>83</sup>**

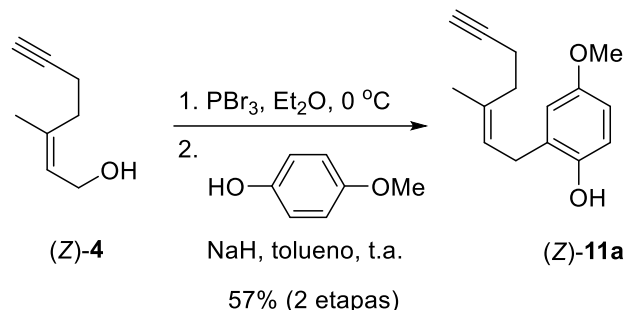
Sobre una disolución del alcohol (*E*)-**4** (117.3 mg, 0.94 mmol) en acetona (5 mL) se adicionó sucesivamente NBS (185.0 mg, 1.03 mmol), AgNO<sub>3</sub> (17.6 mg, 0.10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), NaCl (dis. sat., 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a un crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

El crudo obtenido se disolvió en Et<sub>2</sub>O (10 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó PBr<sub>3</sub> gota a gota (127.7 mg, 0.47 mmol) dejando agitar la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 20 mL), NaCl (dis. sat., 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar al bromuro alílico que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa.

Por último, se disolvió el crudo en tolueno (10 mL), se añadió NaH (27.0 mg, 1.04 mmol), 4-metoxifenol (128.4 mg, 1.04 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con NaH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 20 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL), NaCl (dis. sat., 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (*E*)-**11b** (119.2 mg, 0.38 mmol, 41% en tres etapas) como aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76–6.64 (m, 3H), 5.40–5.35 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35–2.33 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.8, 148.2, 136.1, 128.2, 123.2, 116.5, 115.8, 112.2,

79.8, 55.9, 38.7, 38.2, 29.7, 18.8, 16.1; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{15}H_{18}BrO_2$  309.0484; encontrado 309.0481.

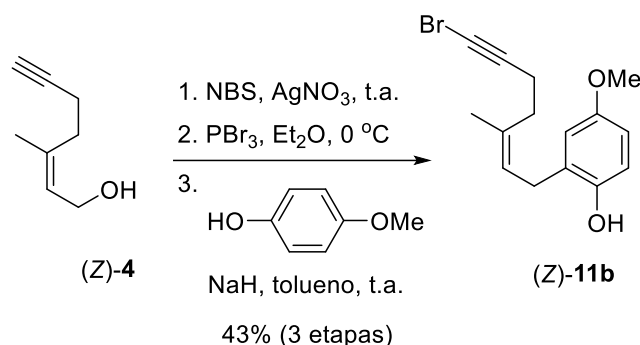
**(Z)-4-Metoxi-2-(3-metilhept-2-en-6-in-1-il)fenol [(Z)-11a]**



Sobre una disolución del alcohol (*Z*)-**4** (150.2 mg, 1.21 mmol) en  $Et_2O$  (10 mL) a  $0\text{ }^\circ C$ , se adicionó  $PBr_3$  gota a gota (162.4 mg, 0.60 mmol) y se dejó agitar a la misma temperatura durante 30 minutos. Seguidamente, se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con  $H_2O$  (10 mL), la fase acuosa se extrajo con  $Et_2O$  ( $3 \times 10\text{ mL}$ ) y la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con  $NaHCO_3$  (dis. sat., 20 mL),  $NaCl$  (dis. sat., 20 mL), se secó ( $MgSO_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a un crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

El crudo se disolvió en tolueno (10 mL), se añadió  $NaH$  (35.5 mg, 1.33 mmol), 4-metoxifenol (165.2 mg, 1.33 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con  $NaH_4Cl$  (dis. sat., 20 mL), la fase acuosa resultante se extrajo con  $Et_2O$  ( $3 \times 10\text{ mL}$ ) y la fase orgánica combinada se lavó con  $H_2O$  (20 mL),  $NaCl$  (dis. sat., 20 mL), se secó ( $MgSO_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (10%  $AcOEt$ /hexanos) para dar lugar al compuesto (*Z*)-**11a** (158.8 mg, 0.69 mmol, 57% en dos etapas) como un aceite incoloro;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.73 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.68–6.64 (m, 2H), 5.41–5.36 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H), 2.42–2.40 (m, 2H), 2.38–2.35 (m, 2H), 1.99 (t,  $J = 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 1.78 (s, 3H);  $^{13}C\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  153.7, 148.1, 136.2, 128.2, 124.2, 116.3, 115.9, 112.1, 84.1, 68.9, 55.9, 30.8, 29.6, 23.1, 17.2; IR (puro)  $\nu_{max}$  3405, 3290, 2913, 2834, 1497, 1430, 1199, 1039, 803  $cm^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[M]^+$  calculado para  $C_{15}H_{18}O_2$  230.1301; encontrado 230.1296.

**(Z)-2-(7-Bromo-3-metilhept-2-en-6-in-1-il)-4-metoxifenol [(Z)-11b]**



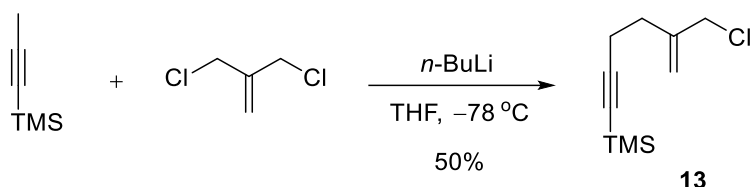
Sobre una disolución del alcohol (Z)-4 (84.8 mg, 0.68 mmol) en acetona (5 mL) se adicionó sucesivamente NBS (133.8 mg, 0.75 mmol), AgNO<sub>3</sub> (12.7 mg, 0.07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora la mezcla se vertió en un embudo de decantación con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), NaCl (dis. sat., 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar al (Z)-7-bromo-3-metilhept-2-en-6-in-1-ol que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

El crudo obtenido se disolvió en Et<sub>2</sub>O (10 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota PBr<sub>3</sub> (92.4 mg, 0.34 mmol) dejando agitar la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 20 mL), NaCl (dis. sat., 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar al bromuro alílico en la siguiente etapa sin purificación previa.

Por último, el crudo se disolvió en tolueno (10 mL), se añadió NaH (20.0 mg, 0.75 mmol), 4-metoxifenol (92.9 mg, 0.75 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente, se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con NaH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 20 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL), NaCl (dis. sat., 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto (Z)-11b (90.4 mg, 0.29 mmol, 43% en tres etapas) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.74–6.63 (m, 3H), 5.42–5.38 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.40–2.35 (m, 4H), 1.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 148.0, 135.9, 128.3, 124.2, 116.2, 115.8, 112.1, 79.9, 55.9, 38.5,

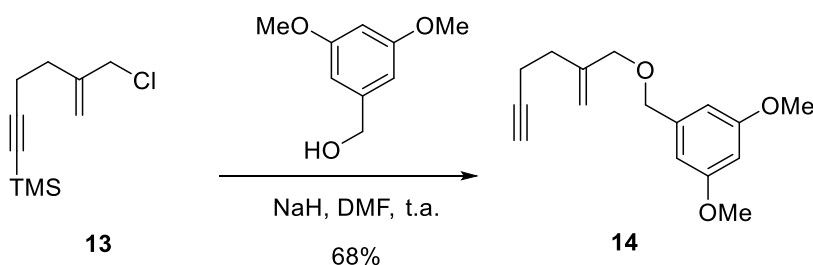
30.7, 29.3, 23.3, 18.6; IR (puro)  $\nu_{\max}$  3408, 2915, 2835, 1504, 1432, 1201, 1041, 805  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrNaO}_2$  331.0304; encontrado 331.0315.

**[5-(Clorometil)hex-5-en-1-in-1-il]trimetilsilano (13)<sup>83</sup>**



Sobre una disolución de 1-(trimetilsilil)propino (1.11 g, 9.93 mmol) en THF (100 mL) a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota una disolución de *n*-BuLi (4.53 mL, 9.93 mmol, 2.19 M en hexanos). Al cabo de 45 minutos, la mezcla se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (1.25 g, 9.93 mmol) y se dejó que la reacción alcanzara  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  en 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de decantación, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 100 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (1% AcOEt/hexanos) para dar lugar al cloruro alílico **13** (1.0 g, 4.98 mmol, 50%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.18 (d,  $J = 1.0\text{ Hz}$ , 1H), 5.02 (d,  $J = 1.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.07 (d,  $J = 1.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.41 (m, 4H), 0.14 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.6, 115.6, 106.2, 85.5, 48.1, 32.1, 18.8, 0.2; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[M]^+$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClSi}$  200.0788; encontrado 200.0784.

**1,3-dimetoxi-5-[[2-(metilhex-5-en-1-il)oxi]metil]benceno (14)<sup>83</sup>**

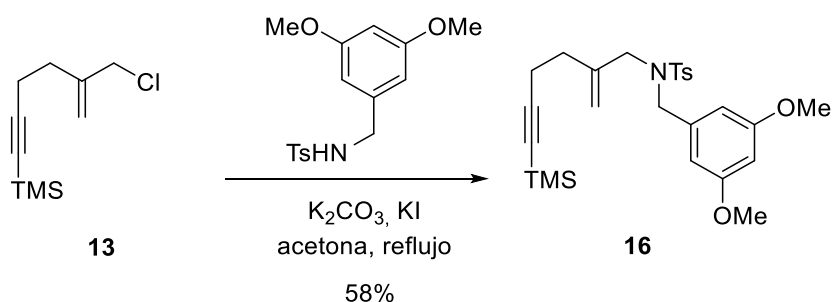


Sobre una disolución del alcohol 3,5-dimetoxibencílico (425.5 mg, 2.53 mmol) en DMF (15 mL) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió NaH (61.0 mg, 95%, 2.53 mmol) y se dejó agitar a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se adicionó gota a gota una



disolución del cloruro alílico **13** (449.7 mg, 2.24 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con H<sub>2</sub>O (30 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto **14** (396.4 mg, 1.52 mmol, 68%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.39 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.37–2.34 (m, 4H), 1.96 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9, 144.1, 140.8, 113.1, 105.3, 99.6, 83.9, 72.9, 71.8, 68.8, 55.3, 32.1, 17.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub> 283.1305; encontrado 283.1310.

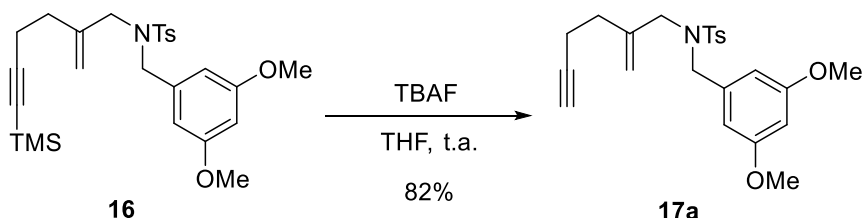
***N*-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-*N*-[2-metilen-6-(trimetilsilil)hex-5-in-1-il]bencenosulfonamida (**16**)<sup>83</sup>**



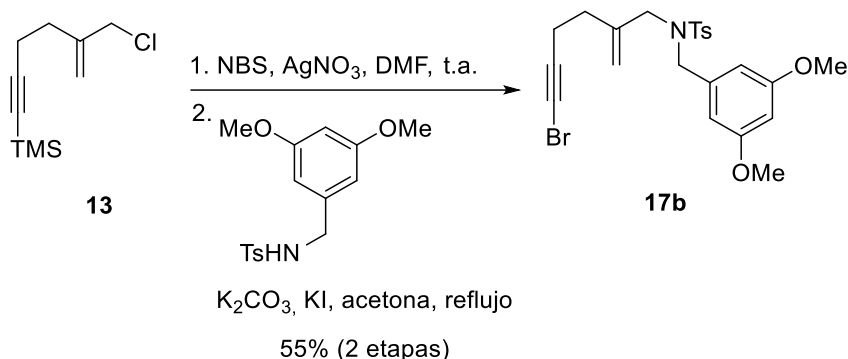
Sobre una disolución de *N*-(3,5-dimetoxibencil)-4-metilbencenosulfonamida (631.1 mg, 1.97 mmol)<sup>123</sup> en acetona (20 mL), se añadió sucesivamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (272.3 mg, 1.97 mmol), KI (33.2 mg, 0.2 mmol), una disolución del cloruro alílico **13** (359.4 g, 1.79 mmol) en acetona (2 mL) y se dejó agitar a reflujo. Al cabo de 24 horas la mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (15% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto **16** (505.5 mg, 1.04 mmol, 58%) como un aceite naranja; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.32 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 2H), 2.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.13 (s, 9H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9, 143.4, 141.9, 138.4,

137.6, 129.8, 127.4, 115.2, 106.6, 106.5, 100.1, 85.2, 55.4, 52.1, 51.0, 32.0, 21.6, 18.4, 0.2; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_{26}H_{35}NNaO_4SSi$  508.1948; encontrado 508.1946.

***N*-(3,5-dimetoxibencil)-4-metil-*N*-(2-metilenhex-5-in-1-il)bencenosulfonamida (17a)<sup>83</sup>**



Sobre una disolución del compuesto **16** (257.4 mg, 0.53 mmol) en THF (15 mL), se añadió gota a gota una disolución de TBAF (0.64 mL, 0.64 mmol, 1.0 M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con  $NaH_4Cl$  (dis. sat., 20 mL), la fase acuosa se extrajo con  $Et_2O$  ( $3 \times 10$  mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $H_2O$  (20 mL),  $NaCl$  (dis. sat., 20 mL), se secó ( $MgSO_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (15%  $AcOEt$ /hexanos) para dar lugar al compuesto **17a** (180.5 mg, 0.43 mmol, 82%) como un sólido blanco;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.32 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 4.93 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.23–2.19 (m, 2H), 2.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.92 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H);  $^{13}C\{^1H\}$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.9, 143.4, 142.0, 138.4, 137.6, 129.8, 127.4, 115.2, 106.5, 100.0, 83.8, 68.9, 55.4, 52.2, 51.1, 31.8, 21.6, 16.9; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calculado para  $C_{23}H_{27}NNaO_4S$  436.1553; encontrado 436.1546.

***N*-(6-Bromo-2-metilenhex-5-in-1-il)-*N*-(3,5-dimetoxibencil)-4-metilbencenosulfonamida (**17b**)<sup>83</sup>**

Sobre una disolución del cloruro alílico **13** (500.1 mg, 2.49 mmol) en DMF (10 mL), se adicionó sucesivamente NBS (487.1 mg, 2.74 mmol), AgNO<sub>3</sub> (42.1 mg, 0.25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación con Et<sub>2</sub>O (30 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (30 mL), NaCl (dis. sat., 30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a un crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

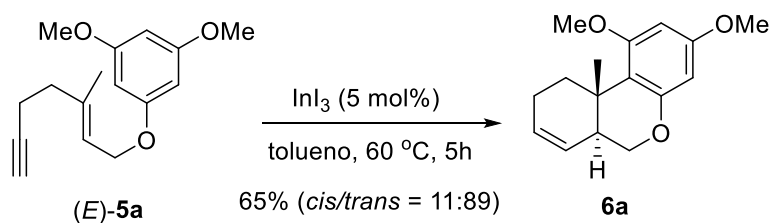
Posteriormente, sobre una disolución de *N*-(3,5-dimetoxibencil)-4-metilbencenosulfonamida (900.0 mg, 2.81 mmol) en acetona (20 mL), se añadió sucesivamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (344.1 mg, 2.49 mmol), KI (41.5 mg, 0.25 mmol), el crudo de la etapa anterior en acetona (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a reflujo. Después de 24 horas se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (15% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto **17b** (675.5 mg, 1.37 mmol, 55%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.32 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.87 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9, 143.5, 141.8, 138.3, 137.5, 129.8, 127.2, 115.4, 106.5, 100.0, 79.5, 55.3, 52.2, 51.1, 38.5, 31.5, 21.6, 18.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrNNaO<sub>4</sub>S 514.0658; encontrado 514.0650.

### 2.4.3. Reacciones de cicloisomerización en cascada de 1,5-eninos arílicos catalizadas por indio(III)

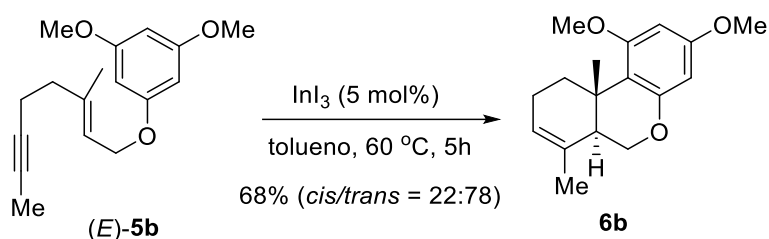
#### Procedimiento general

En un tubo Schlenk previamente purgado con argón se introdujo  $\text{InI}_3$  (5 mol%), previamente pesado en la caja seca y una disolución del 1,5-enino correspondiente en tolueno ( $\sim 0.07$  M). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a  $60^\circ\text{C}$  (para los eninos arílicos **5a-d**, **9a-f**, **14** y **17a-b**), o a temperatura ambiente (para los eninos fenólicos **11a-b**) hasta el consumo total del producto de partida, monitorizado por cromatografía en capa fina. Seguidamente, la mezcla de reacción se vertió sobre un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NaH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 10 mL), la fase acuosa resultante se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 15 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida dando lugar a los productos de cicloisomerización correspondientes después de la purificación por cromatografía en columna.

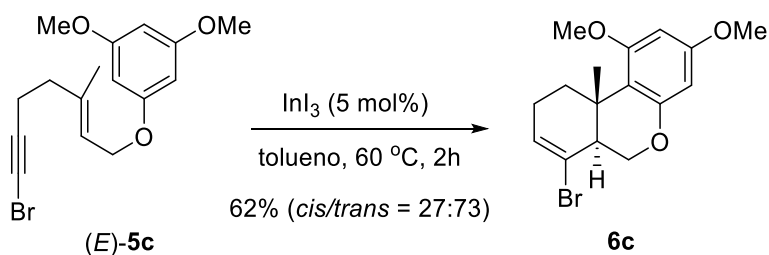
#### (**6aS\***,**10aS\***)-1,3-dimetoxi-10a-metil-6a,9,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno [*trans*-**6a**]<sup>83</sup>



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**5a** (87.4 mg, 0.34 mmol) con  $\text{InI}_3$  (8.5 mg, 0.017 mmol) dio lugar al cabo de 5 horas a **6a** (56.8 mg, 0.22 mmol, 65%; *cis/trans* = 11:89) como un aceite incoloro. Tras la purificación por cromatografía en columna (2%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) se obtuvo el compuesto puro *trans*-**6a**;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05–6.02 (m, 2H), 5.82–5.76 (m, 1H), 5.36 (dq,  $J = 9.8, 2.1$  Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J = 10.3, 4.1$  Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 12.4, 10.3$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.07–3.00 (m, 1H), 2.71–2.67 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.57–1.53 (m, 1H), 1.17 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.3, 159.3, 155.8, 129.3, 123.8, 113.8, 94.1, 92.3, 66.4, 55.3, 55.3, 41.7, 33.3, 32.0, 24.4, 18.1. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$  283.1304; encontrado 283.1317.

**(6aS\*,10aS\*)-1,3-Dimetoxi-7,10a-dimetil-6a,9,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno [*trans*-6b]**<sup>84</sup>

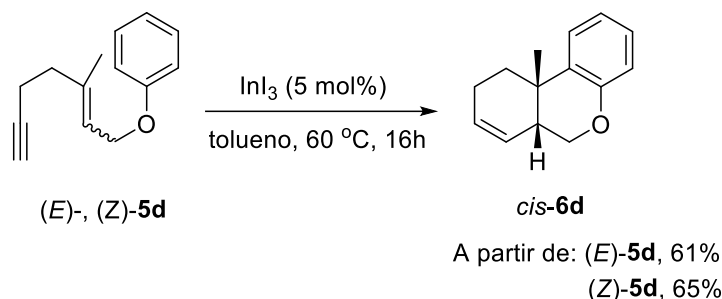
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**5b** (99.2 mg, 0.36 mmol) con  $\text{InI}_3$  (8.9 mg, 0.018 mmol) dio lugar al cabo de 5 horas a **6b** (67.5 mg, 0.24 mmol, 68%; *cis/trans* = 22:78) como un aceite incoloro. Tras la purificación por cromatografía en columna (2% AcOEt/hexanos) se obtuvo el compuesto puro *trans*-**6b**;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.04–6.01 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 4.38 (dd,  $J = 10.4$ , 3.6 Hz, 1H), 4.01–3.94 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.00 (dd,  $J = 13.1$ , 6.1 Hz, 1H), 2.66 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.49–1.41 (m, 1H) 1.18 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.3, 159.3, 155.7, 130.0, 123.5, 113.8, 93.9, 92.4, 64.4, 55.3, 55.3, 44.7, 33.7, 31.9, 23.7, 20.8, 18.4; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$  297.1461; encontrado 297.1454.

**(6aS\*,10aS\*)-7-Bromo-1,3-dimetoxi-10a-metil-6a,9,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno [*trans*-6c]**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**5c** (68.6 mg, 0.20 mmol) con  $\text{InI}_3$  (5.0 mg, 0.010 mmol) dio lugar al cabo de 2 horas a **6c** (42.5 mg, 0.12 mmol, 62%; *cis/trans* = 27:73) como un sólido blanco. Tras la purificación por cromatografía en columna (2% AcOEt/hexanos) se obtuvo el compuesto puro *trans*-**6c**;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.18–6.16 (m, 1H), 6.05–6.02 (m, 2H), 4.57 (dd,  $J = 10.4$ , 3.5 Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 11.8$ , 10.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.14–3.07 (m, 1H), 2.99–2.93 (m, 1H), 2.26–2.22 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 159.5, 155.8, 131.1, 119.7, 112.4, 93.9, 92.5, 66.2, 55.4, 55.3,

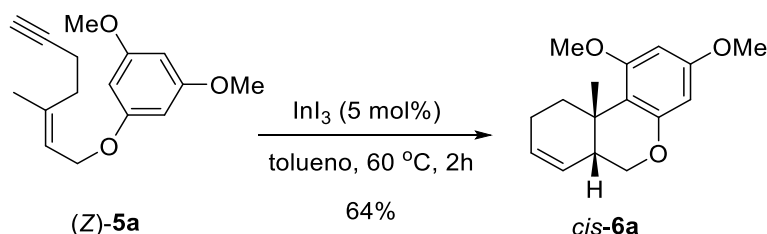
46.8, 36.3, 31.3, 26.2, 18.5; IR (puro)  $\nu_{\max}$  2933, 2837, 1612, 1583, 1463, 1201, 1151, 1104, 814  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_3\text{Na}$  361.0409; encontrado 361.0418.

**(6aR\*,10aS\*)-10a-Metil-6a,9,10,10a-tetrahidro-6Hbenzo[c]cromeno [cis-6d]**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**5d** (105.4 mg, 0.53 mmol) con  $\text{InI}_3$  (13.0 mg, 0.027 mmol) o el 1,5-enino (*Z*)-**5d** (99.2 mg, 0.49) con  $\text{InI}_3$  (11.8 mg, 0.025 mmol) durante 16 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (2% AcOEt/hexanos), a *cis*-**6d** [64.3 mg, 0.32 mmol, 61% de (*E*)-**5d** y 64.5 mg, 0.32 mmol, 65% de (*Z*)-**5d**], como un aceite amarillo;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.08 (ddd,  $J = 8.0, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 6.90 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.82–5.79 (m, 1H), 5.59 (ddt,  $J = 10.0, 3.8, 2.0$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 11.0, 3.0$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 11.0, 6.6$  Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.02–1.98 (m, 2H), 1.88–1.68 (m, 2H), 1.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.3, 130.4, 129.9, 127.3, 127.1, 126.1, 120.9, 117.0, 66.8, 41.3, 33.9, 32.9, 29.1, 22.6; IR (puro)  $\nu_{\max}$  2922, 2855, 1579, 1488, 1447, 1218, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[M]^+$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$  200.1201; encontrado 200.1182.

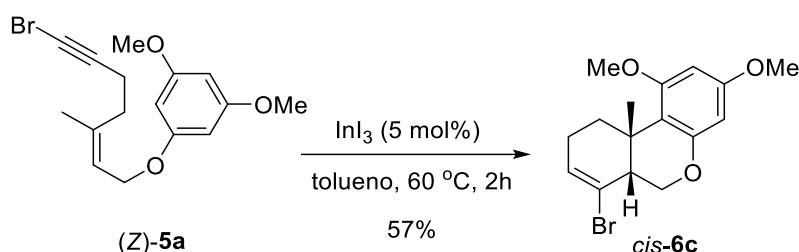
**(6aR\*,10aS\*)-1,3-dimetoxi-10a-metil-6a,9,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno [cis-6a]**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*Z*)-**5a** (91.5 mg, 0.35 mmol) con  $\text{InI}_3$  (9.1 mg, 0.018 mmol) durante 2 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (2% AcOEt/hexanos), a *cis*-**6a** (58.6 mg, 0.22 mmol, 64%)

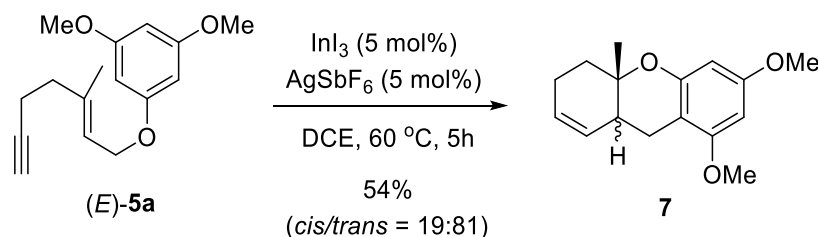
como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.07 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.01 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.84–5.81 (m, 1H), 5.51 (ddt,  $J = 9.9, 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 10.7, 2.8$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 10.7, 6.8$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.26–2.24 (m, 1H), 2.22–2.18 (m, 1H), 1.99–1.78 (m, 3H), 1.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7, 159.0, 156.5, 130.5, 125.9, 111.0, 93.7, 92.9, 66.8, 55.3, 55.3, 43.4, 33.2, 30.8, 25.7, 23.0; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  2922, 2837, 1612, 1583, 1463, 1200, 1153, 814  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$  260.1407; encontrado 260.1402.

**(6aR\*,10aS\*)-7-Bromo-1,3-dimetoxi-10a-metil-6a,9,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno [cis-6c]**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*Z*)-**5c** (84.0 mg, 0.25 mmol) con  $\text{InI}_3$  (6.1 mg, 0.012 mmol) durante 2 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (2%  $\text{AcOEt}$ /hexanos), a *cis*-**6c** (47.9 mg, 0.14 mmol, 57%) como un aceite amarillo;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.21(m, 1H), 6.07 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 10.9, 2.9$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 10.9, 8.0$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.52–2.49 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.44 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.3, 159.4, 156.7, 132.5, 121.6, 110.9, 93.9, 93.3, 65.8, 55.3, 51.3, 36.2, 29.2, 25.1, 24.8; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  2935, 2837, 1612, 1584, 1464, 1201, 1153, 815  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$  338.0512; encontrado 338.0511.

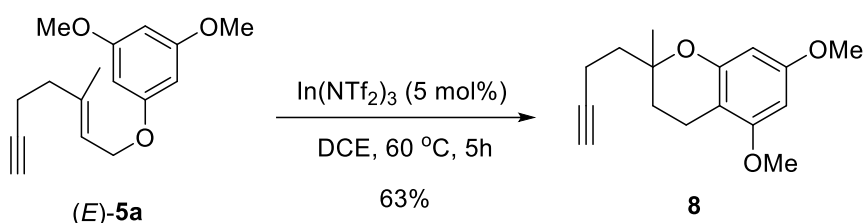
**(4aS\*,9aS\*)-6,8-Dimetoxi-4a-metil-4,4a,9,9a-tetrahidro-3H-xanteno (7)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**5a** (150.2 mg, 0.58 mmol) con  $\text{InI}_3$  (14.3 mg, 0.029 mmol) en presencia de  $\text{AgSbF}_6$  (10.0 mg, 0.029

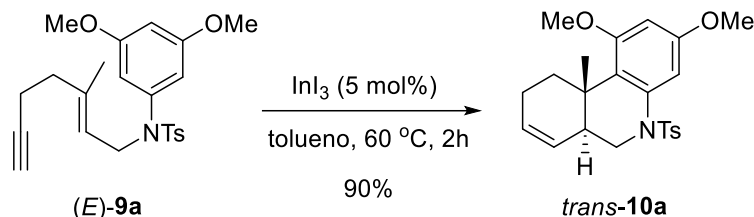
mmol) dio lugar después de 5 horas a una mezcla de relación **7:6a** (4:1) determinada por RMN de  $^1\text{H}$ . Tras la purificación por cromatografía en columna (1% EtOAc/hexanos), el compuesto **7** fue aislado como un aceite incoloro (81.1 mg, 0.31 mmol, 54%, *cis/trans* = 19:81);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (d,  $J = 0.9$  Hz, 2H), 5.66–5.64 (m, 1H), 5.52 (ddt,  $J = 9.7, 2.5, 1.7$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.72 (dd,  $J = 16.2, 5.5$  Hz, 1H), 2.50–2.42 (m, 1H), 2.35–2.28 (m, 1H), 2.27–2.18 (m, 1H), 2.11 (dd,  $J = 16.2, 13.7$  Hz, 1H), 1.98–1.92 (m, 1H), 1.86 (td,  $J = 12.0, 6.9$  Hz, 1H), 1.11 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5, 158.5, 154.9, 128.8, 126.5, 104.0, 93.8, 91.0, 75.9, 55.4, 55.3, 38.6, 35.2, 25.1, 22.3, 15.9. HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$  261.1491; encontrado 261.1486.

### 2-(But-3-in-1-il)-5,7-dimetoxi-2-metilcromano (**8**)

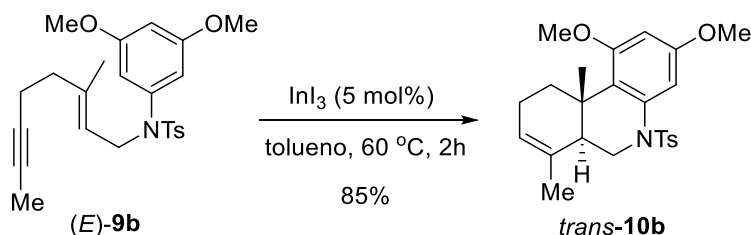


Seguendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**5a** (90.1 mg, 0.35 mmol) con  $\text{In}(\text{NTf}_2)_3$  (16.7 mg, 0.018 mmol) en DCE (5 mL) a 60 °C durante 5 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% EtOAc/hexanos) al compuesto **8** (56.7 mg, 0.22 mmol, 63%) como un aceite amarillo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.99 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.64–2.49 (m, 2H), 2.37–2.32 (m, 2H), 1.97–1.91 (m, 2H), 1.86–1.82 (m, 1H), 1.79–1.73 (m, 2H), 1.28 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.6, 158.6, 154.8, 102.5, 93.8, 91.1, 84.8, 75.3, 68.3, 55.5, 55.4, 38.4, 30.8, 23.8, 16.3, 13.1; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  3289, 2926, 2853, 1616, 1590, 1202, 1143, 1105, 811  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$  283.1304; encontrado 283.1317.



**(6aS\*,10aS\*)-1,3-Dimetoxi-10a-metil-5-tosil-5,6,6a,9,10,10a-hexahidrofenantridina [trans-10a]<sup>83</sup>**

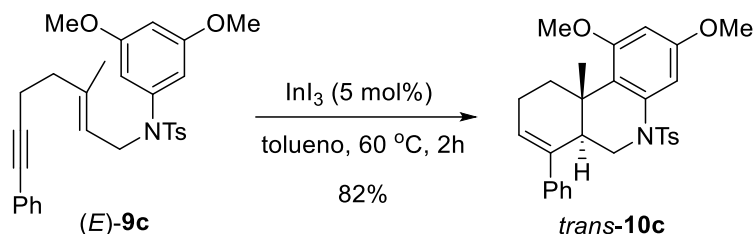
De acuerdo con el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**9a** (120.0 mg, 0.29 mmol) con  $\text{InI}_3$  (7.2 mg, 0.015 mmol) durante 2 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *trans*-**10a** (108.1 mg, 0.26 mmol, 90%) como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.3$ , 2H), 7.21–7.17 (m, 3H), 6.22 (d,  $J = 2.5$ , 1H), 5.71 (dq,  $J = 9.9$ , 3.3 Hz, 1H), 5.33 (dq,  $J = 9.8$ , 2.1 Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 11.9$ , 4.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (dd,  $J = 13.6$ , 11.8 Hz, 1H), 2.99 (dt,  $J = 13.3$ , 4.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.10–2.04 (m, 2H), 1.33–1.29 (m, 1H), 0.66 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3, 158.2, 143.8, 137.9, 135.8, 129.6, 128.8, 127.4, 125.0, 120.4, 100.4, 96.3, 55.5, 55.4, 47.9, 41.0, 35.2, 31.9, 23.9, 21.6, 16.4; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SNa}$  436.1553; encontrado 436.1559.

**(6aS\*,10aS\*)-1,3-Dimetoxi-7,10a-dimetil-5-tosil-5,6,6a,9,10,10a-hexahidrofenantridina [trans-10b]**

Si siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**9b** (48.8 mg, 0.11 mmol) con  $\text{InI}_3$  (2.8 mg, 0.006 mmol) durante 2 horas permitió obtener, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), el compuesto *trans*-**10b** (41.5 mg, 0.09 mmol, 85%) como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.3$ , 2H), 7.21–7.17 (m, 3H), 6.24 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.38 (dd,  $J = 12.6$ , 3.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (t,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 13.1$ , 6.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22–2.18 (m, 1H), 2.05–1.98 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.15–1.07 (m, 1H), 0.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5, 158.1, 143.8, 137.7,

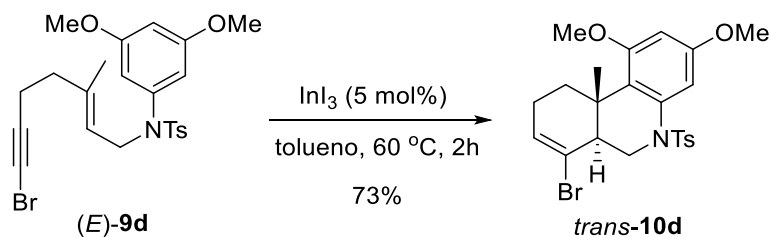
136.3, 130.8, 129.7, 127.4, 123.3, 120.4, 100.4, 96.6, 55.5, 55.4, 45.2, 44.1, 35.9, 31.9, 23.5, 21.7, 21.2, 17.1; IR (puro)  $\nu_{\max}$  2926, 2839, 1606, 1581, 1455, 1350, 1187, 1164, 671  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{SNa}$  450.1709; encontrado 450.1705.

**(6aR\*,10aS\*)-1,3-Dimethoxy-10a-methyl-7-phenyl-5-tosyl-5,6,6a,9,10,10a-hexahydrophenanthridine [*trans*-10c]**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**9c** (80.9 mg, 0.17 mmol) con  $\text{InI}_3$  (4.2 mg, 0.008 mmol) durante 2 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *trans*-**10c** (66.3 mg, 0.14 mmol, 82%) como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.36–7.28 (m, 3H), 7.21–7.11 (m, 4H), 7.13 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.67 (q,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 12.7, 3.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09–3.04 (m, 1H), 2.98 (t,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 2.79 (dq,  $J = 12.9, 3.1$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23–2.21 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 1H), 0.94 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 158.2, 143.7, 141.6, 137.9, 137.5, 136.6, 129.6, 128.3, 127.9, 127.5, 127.3, 126.9, 120.3, 100.5, 96.5, 55.5, 45.7, 43.4, 36.2, 31.7, 23.9, 21.7, 17.3; IR (puro)  $\nu_{\max}$  2935, 2837, 1604, 1579, 1418, 1349, 1201, 1163, 1152, 664  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SNa}$  512.1866; encontrado 512.1860.

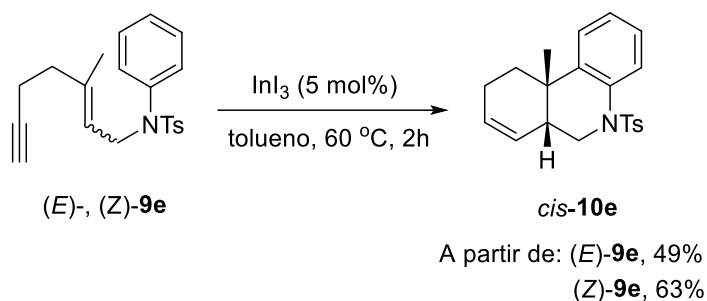
**(6aS\*,10aS\*)-7-Bromo-1,3-dimethoxy-10a-methyl-5-tosyl-5,6,6a,9,10,10a-hexahydrophenanthridine [*trans*-10d]<sup>83</sup>**



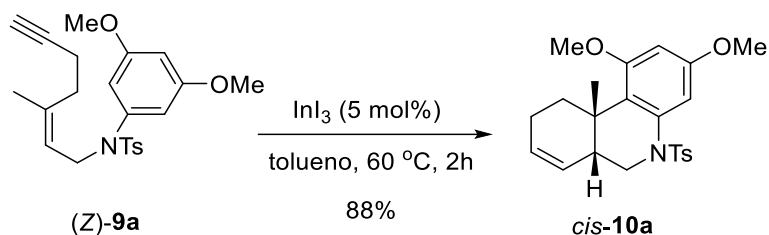
De acuerdo con el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**9d** (79.8 mg, 0.17 mmol) con  $\text{InI}_3$  (4.1 mg, 0.008 mg) durante 2 horas dio lugar, tras la purificación

por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *trans*-**10d** (58.3 mg, 0.12 mmol, 73%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60–7.57 (m, 2H), 7.24–7.21 (m, 2H), 7.20 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.08 (dd,  $J = 4.8, 2.8$  Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 13.0, 3.5$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (t,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 13.3, 6.0$  Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14–2.05 (m, 2H), 1.20–1.12 (m, 1H), 0.93 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 158.5, 143.9, 137.9, 136.3, 130.8, 129.8, 127.5, 121.0, 119.1, 100.8, 96.8, 55.5, 55.4, 47.2, 46.3, 38.2, 31.4, 25.9, 21.7, 17.3; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrNO}_4\text{S}$  492.0838; encontrado 492.0839.

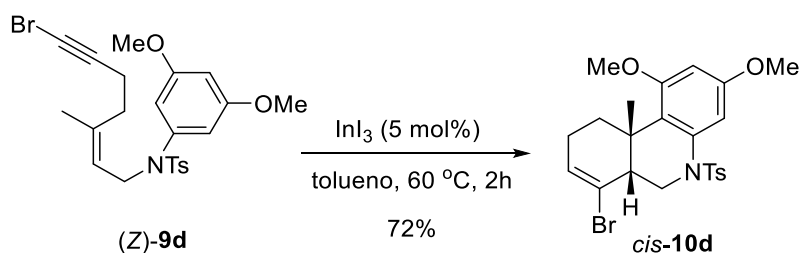
**(6aR\*,10aS\*)-10a-Metil-5-tosil-5,6,6a, 9,10,10a-hexahidrofenantridina [cis-10e]**



Si siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino  $(E)$ -**9e** (85.5 mg, 0.24 mmol) con  $\text{InI}_3$  (5.9 mg, 0.012 mmol) o el 1,5-enino  $(Z)$ -**9e** (89.0 mg, 0.25 mmol) con  $\text{InI}_3$  (6.3 mg, 0.013 mmol) durante 2 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *cis*-**10e** [41.9 mg, 0.12 mmol, 49% de  $(E)$ -**9e** y 56.1 mg, 0.16 mmol, 63% de  $(Z)$ -**9e**] como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75–7.72 (m, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.26–7.13 (m, 5H), 5.75 (ddd,  $J = 9.4, 4.7, 2.4$  Hz, 1H), 5.45 (ddt,  $J = 9.2, 4.9, 2.3$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 14.1, 3.4$  Hz, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 15.2, 10.8, 4.4$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.99–1.93 (m, 2H), 1.81 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 1.57 (dt,  $J = 9.4, 2.3$  Hz, 2H), 0.91 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.7, 139.0, 137.4, 135.7, 129.7, 128.9, 127.6, 127.3, 126.4, 125.7, 125.5, 124.5, 48.4, 39.3, 34.7, 33.3, 25.7, 22.4, 21.6; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  2925, 1486, 1447, 1347, 1163, 1090, 658  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SNa}$ : 376.1341; encontrado 376.1348.

**(6aR\*,10aS\*)-1,3-Dimetoxi-10a-metil-5-tosil-5,6,6a,9,10,10a-hexahidrofenantridina [cis-10a]**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*Z*)-**9a** (95.3 mg, 0.23 mmol) con  $\text{InI}_3$  (5.7 mg, 0.011 mmol) durante 2 horas permitió obtener, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), el compuesto *cis*-**10a** (83.9 mg, 0.20 mmol, 88%) como un sólido blanco; p.f. 101–103 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.79–5.75 (m, 1H), 5.41–5.38 (m, 1H), 4.14 (dd,  $J = 14.0, 3.2$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (dd,  $J = 14.0, 11.2$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (dt,  $J = 13.2, 4.2$  Hz, 1H), 1.93–1.87 (m, 2H), 1.74 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 1.42 (ddd,  $J = 13.1, 10.6, 5.4$  Hz, 1H), 0.95 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 158.0, 143.7, 137.9, 137.6, 129.7, 129.5, 127.3, 125.6, 120.2, 101.2, 97.8, 55.5, 55.3, 48.3, 41.5, 34.9, 28.0, 22.6, 22.3, 21.6; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  2928, 2837, 1607, 1579, 1460, 1349, 1161, 672  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SNa}$  436.1553; encontrado 436.1555.

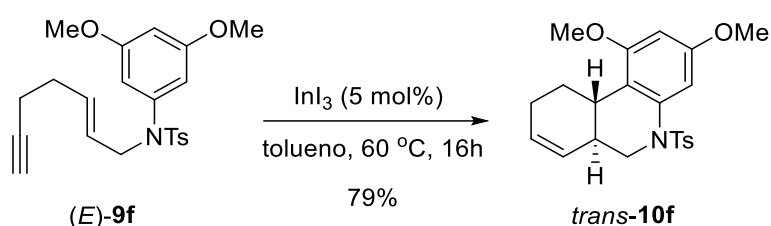
**(6aR\*,10aS\*)-7-Bromo-1,3-dimetoxi-10a-metil-5-tosil-5,6,6a,9,10,10a-hexahidrofenantridina [cis-10d]**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*Z*)-**9d** (90.2 mg, 0.18 mmol) con  $\text{InI}_3$  (4.6 mg, 0.009 mmol) durante 2 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *cis*-**10d** (64.9 mg, 0.13 mmol, 72%) como un sólido blanco; p.f. 144–146 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H),

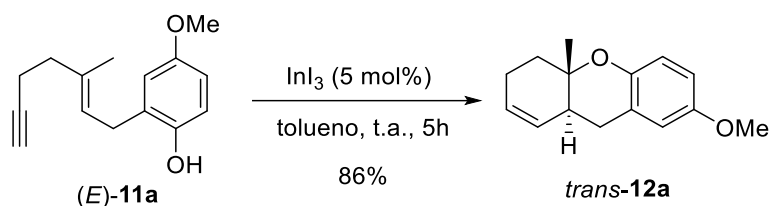
6.12 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 14.3, 3.2$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.06 (dd,  $J = 14.3, 11.9$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30–2.24 (m, 1H), 1.99–1.95 (m, 2H), 1.79–1.75 (m, 1H), 1.25 (ddd,  $J = 13.6, 10.6, 6.7$  Hz, 1H), 0.92 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 158.3, 143.9, 137.8, 136.8, 131.1, 129.7, 127.7, 121.5, 120.1, 102.1, 98.3, 55.6, 55.3, 49.0, 47.4, 37.3, 26.1, 24.7, 21.7, 21.4; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  2932, 1608, 1579, 1461, 1352, 1203, 1164, 672  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4\text{SNa}$  514.0658; encontrado 514.0657.

**(6aS\*,10aS\*)-1,3-Dimetoxi-5-tosil-5,6,6a,9,10,10a-hexahidrofenantridina**

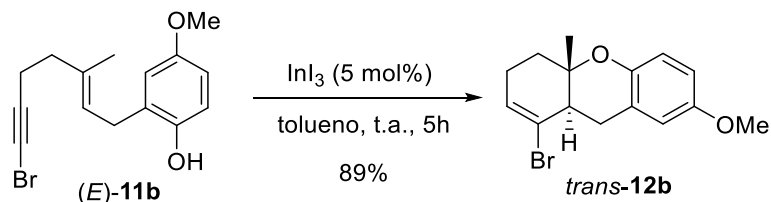
**[*trans*-10f]**



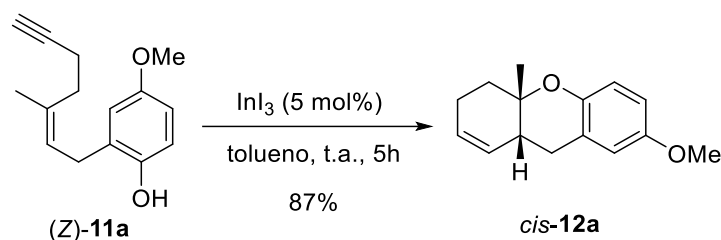
Seguendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**9f** (85.0 mg, 0.22 mmol) con  $\text{InI}_3$  (5.5 mg, 0.011 mmol) durante 16 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *trans*-**10f** (67.2 mg, 0.17 mmol, 79%.) como un sólido blanco; p.f. 101–103 °C;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.66–5.63 (m, 1H), 5.52 (dq,  $J = 9.7, 2.0$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 12.8, 3.7$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.05 (dd,  $J = 12.8, 12.1$  Hz, 1H), 2.82 (ddt,  $J = 13.0, 5.5, 2.5$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (td,  $J = 11.2, 11.2, 2.2$  Hz, 1H), 2.19–1.99 (m, 2H), 2.02 (bt,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 1.03–0.96 (m, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.6, 158.5, 143.7, 139.1, 137.0, 129.7, 128.8, 127.7, 127.3, 114.8, 101.3, 96.6, 55.6, 55.4, 51.2, 39.2, 38.6, 27.2, 27.1, 21.7; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  2929, 2836, 1607, 1579, 1455, 1346, 1185, 1162, 665  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}$  422.1396; encontrado 422.1397.

**(4*S*\*,9*S*\*)-7-Metoxi-4-metil-4,9-tetrahidro-3H-xanteno [*trans*-12a]**<sup>81</sup>

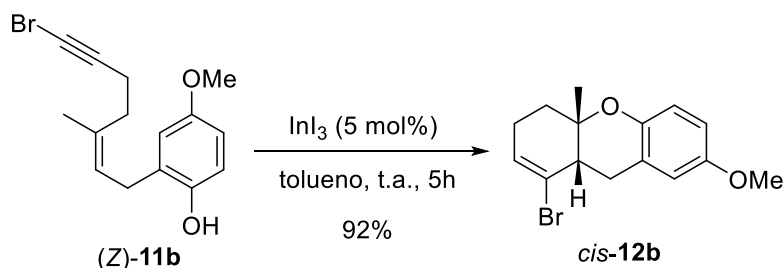
De acuerdo con el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**11a** (97.6 mg, 0.42 mmol) con InI<sub>3</sub> (10.5 mg, 0.021 mmol) durante 5 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *trans*-**12a** (83.9 mg, 0.36 mmol, 86%) como un sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.68–5.65 (m, 1H), 5.49 (ddt, *J* = 9.7, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (dd, *J* = 13.9, 3.4 Hz, 1H), 2.67–2.47 (m, 2H), 2.34–2.29 (m, 1H), 2.26–2.22 (m, 1H), 1.98–1.93 (m, 1H), 1.86 (td, *J* = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.1, 148.0, 128.5, 127.0, 123.1, 118.1, 114.5, 113.7, 75.5, 55.8, 39.1, 35.4, 28.5, 25.2, 16.0; HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 230.1301; encontrado 230.1294.

**(4*S*\*,9*R*\*)-1-Bromo-7-metoxi-4-metil-4,9-tetrahidro-3H-xanteno [*trans*-12b]**<sup>83</sup>

Si siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**11b** (105.4 mg, 0.31 mmol) con InI<sub>3</sub> (7.7 mg, 0.016 mmol) durante 5 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *trans*-**12b** (93.8 mg, 0.28 mmol, 89%) como un sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.78–6.67 (m, 3H), 6.11–6.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 16.1, 5.2 Hz, 1H), 2.86–2.82 (m, 1H), 2.57 (ddt, *J* = 16.1, 13.4, 1.0 Hz, 1H), 2.29–2.24 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.15 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.4, 147.2, 129.2, 123.8, 122.6, 117.9, 114.3, 114.1, 76.1, 55.8, 45.1, 34.9, 29.0, 25.9, 16.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrO<sub>2</sub> 309.0484; encontrado 309.0481.

**(4*S*\*,9*R*\*)-7-Metoxi-4-metil-4,9-tetrahidro-3H-xanteno [cis-12a]**

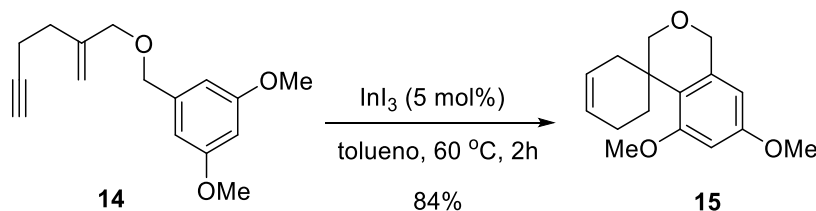
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*Z*)-**11a** (82.7 mg, 0.35 mmol) con  $\text{InI}_3$  (8.9 mg, 0.017 mmol) durante 5 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *cis*-**12a** (71.9 mg, 0.30 mmol, 87%) como un sólido blanco; p.f. 75–77 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.69–6.67 (m, 2H), 6.58 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.72–5.68 (m, 1H), 5.35 (dq,  $J = 9.9, 2.2$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (dd,  $J = 16.3, 6.1$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 16.3, 3.7$  Hz, 1H), 2.43 (dt,  $J = 5.6, 2.8$  Hz, 1H), 2.31 (ddq,  $J = 15.7, 9.5, 2.9$  Hz, 1H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.70 (ddd,  $J = 13.4, 9.6, 6.6$  Hz, 1H), 1.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.9, 148.1, 128.8, 128.5, 120.0, 117.2, 114.1, 113.5, 73.7, 55.8, 36.8, 33.8, 29.7, 26.0, 22.9; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  2921, 2832, 1494, 1236, 1213, 1101, 1041  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$  230.1301; encontrado 230.1293.

**(4*S*\*,9*S*\*)-1-Bromo-7-metoxi-4-metil-4,9-tetrahidro-3H-xanteno [cis-12b]**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*Z*)-**11b** (76.0 mg, 0.25 mmol) con  $\text{InI}_3$  (6.1 mg, 0.012 mmol) durante 5 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *cis*-**12b** (69.9 mg, 0.23 mmol, 92%) como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.70–6.69 (m, 2H), 6.61 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.05 (td,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.13 (dd,  $J = 16.6, 6.0$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 16.6, 6.0$  Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.36–2.30 (m, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.94 (dt,  $J = 12.4, 6.1$  Hz, 1H), 1.74–1.65 (m, 1H), 1.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.3, 147.6, 129.9, 124.4, 120.2, 117.1, 113.8, 113.7, 75.9,

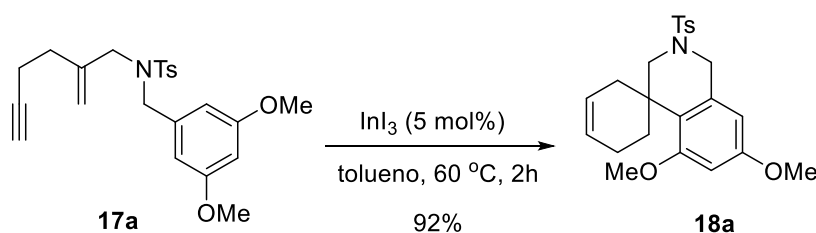
55.9, 45.5, 31.6, 29.1, 26.4, 25.0; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[M]^+$  calculado para  $C_{15}H_{17}BrO_2$  308.0406; encontrado 308.0395.

**5',7'-Dimetoxispiro[ciclohexano-1,4'-isocroman]-3-eno (15)<sup>83</sup>**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino **14** (98.3 mg, 0.38 mmol) con  $InI_3$  (9.5 mg, 0.019 mmol) durante 2 horas permitió obtener, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), el oxaespirano **15** (82.6 mg, 0.32 mmol, 84%) como un aceite incoloro;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.35 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 4.69 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 3.92 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (dd,  $J = 11.4, 1.3$  Hz, 1H), 2.88–2.68 (m, 2H), 2.08–2.01 (m, 3H), 1.46–1.42 (m, 1H);  $^{13}C\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.8, 158.6, 137.5, 126.4, 125.5, 122.5, 99.9, 98.1, 73.9, 70.0, 55.3, 55.1, 34.5, 31.6, 27.5, 22.1; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{16}H_{21}O_3$  261.1485; encontrado 261.1479.

**5',7'-Dimetoxi-2'-tosil-2', 3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-isoquinolin]-3-eno (18a)<sup>83</sup>**

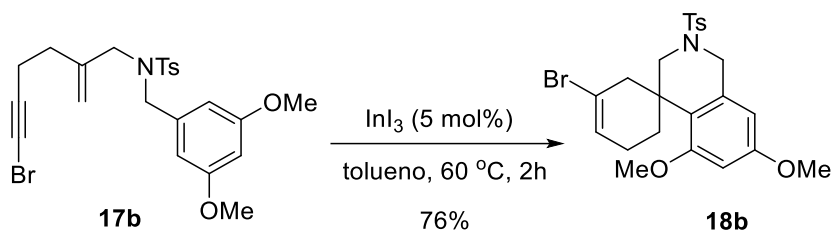


De acuerdo con el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino **17a** (88.5 mg, 0.21 mmol) con  $InI_3$  (5.3 mg, 0.011 mmol) durante 2 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos), al azaespirano **18a** (81.4, 0.19 mmol, 92%) como un aceite incoloro;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.32 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.76–5.65 (m, 2H), 4.16 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.00–2.93 (m, 2H), 2.69 (td,  $J = 13.1, 12.4, 6.8$  Hz, 1H),



2.44 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 1.45 (dd,  $J = 13.5, 5.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 158.7, 143.7, 134.4, 133.0, 129.8, 128.0, 126.0, 125.5, 122.9, 102.1, 98.5, 55.4, 55.2, 52.5, 50.1, 37.0, 31.9, 27.8, 22.0, 21.7; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$  413.1655; encontrado 413.1643.

**3-Bromo-5',7'-dimetoxi-2'-tosil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-isoquinolin]-3-eno (18b)<sup>83</sup>**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino **17b** (95.0 mg, 0.19 mmol) con  $\text{InI}_3$  (4.8 mg, 0.010 mmol) durante 2 horas dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (10%  $\text{AcOEt}$ /hexanos), a **18b** (72.2 mg, 0.14 mmol, 76%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.35 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.10 (q,  $J = 14.6$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.51–3.44 (m, 1H), 3.19 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.95 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 2.55 (td,  $J = 12.3, 6.5$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26–2.09 (m, 3H), 1.64–1.53 (m, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 159.0, 143.8, 134.4, 132.9, 129.8, 127.8, 127.0, 121.0, 120.8, 102.2, 98.4, 55.3, 55.2, 52.2, 49.8, 41.3, 39.6, 26.3, 24.0, 21.6; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4\text{S}$ : 491.0760; encontrado 491.0770.

**2.4.4. Reacciones secuenciales de cicloisomerización catalizadas por indio (III) y de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio**

**(a) Preparación de los organometálicos de indio(III)**

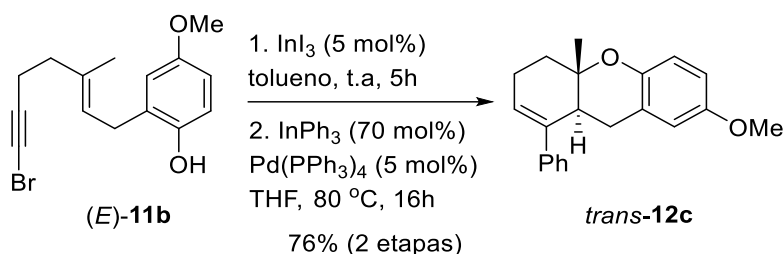
En un matraz de reacción bajo atmósfera de argón, se adicionó una disolución de  $\text{InCl}_3$  en THF 0.45M (70 mol%) sobre 3 mL de THF seco y se agitó a  $-78$  °C durante 15 minutos. A continuación, se adicionó gota a gota la disolución del organolítico correspondiente (150 mol%), para posteriormente agitar la mezcla resultante a la misma

temperatura durante 30 minutos. Finalmente, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente en 30 minutos y se usó directamente en la reacción de acoplamiento cruzado.

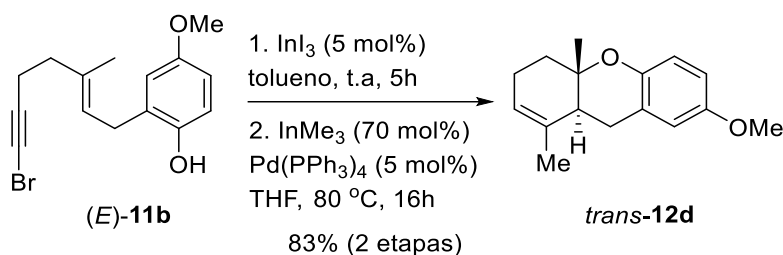
### (b) Procedimiento general

En un tubo Schlenk previamente purgado con argón se introdujo  $\text{InI}_3$  (5 mol%), una disolución del 1,5-enino fenólico (*E*)-**11b** o el arílico **17b** (~0.07 M) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente para (*E*)-**11b** y a 60 °C para **17b** hasta el consumo total del producto de partida, monitorizado por cromatografía en capa fina. A continuación, se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5 mol %) y una disolución de  $\text{R}_3\text{In}$  (70 mol %, 0.45 M en THF anhidro) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C. Al cabo de 16 horas, la reacción se paró adicionando unas gotas de MeOH y el disolvente se concentró a presión reducida. Finalmente, se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 15 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a los respectivos productos *trans*-**12c-e** y **18c** después de la purificación por cromatografía en columna.

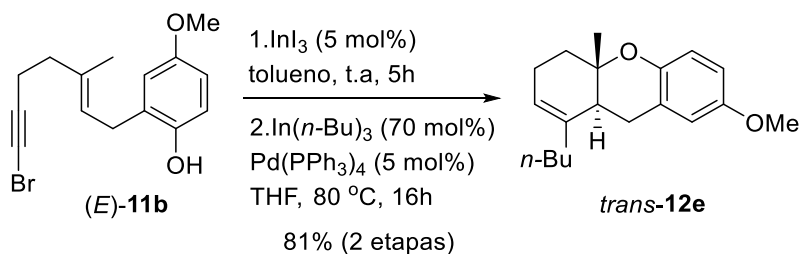
#### (4*S*\*,9*S*\*)-7-Metoxi-4-metil-1-fenil-4,9-tetrahidro-3H-xanteno [*trans*-**12c**]<sup>81</sup>



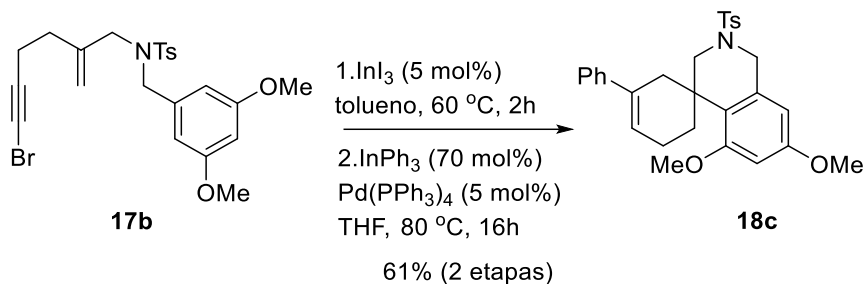
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**11b** (96.0 mg, 0.31 mmol) con  $\text{InI}_3$  (7.1 mg, 0.016 mmol), trifenilindio (0.217 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (17.5 mg, 0.016 mmol) dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *trans*-**12c** (72.2 mg, 0.24 mmol, 76% en dos etapas) como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.28 (m, 3H), 7.26–7.20 (m, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J = 8.9, 2.9$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.73 (dt,  $J = 5.1, 2.7$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.08–3.03 (m, 1H), 2.70 (dd,  $J = 16.7, 5.2$  Hz, 1H), 2.45–2.35 (m, 2H), 2.27–2.16 (m, 1H), 2.03–1.99 (m, 2H), 1.19 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.1, 147.5, 141.4, 140.0, 128.2, 127.5, 126.9, 126.1, 123.3, 118.0, 114.2, 114.0, 76.0, 55.8, 40.6, 35.3, 27.3, 24.7, 16.6; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2$  306.1614; encontrado 306.1587.

**(4*S*\*,9*S*\*)-7-Metoxi-1,4-dimetil-4,9-tetrahidro-3*H*-xanteno [*trans*-12*d*]**<sup>81</sup>

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**11b** (96.3 mg, 0.31 mmol) con InI<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.016 mmol), trimetilindio (0.217 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17.5 mg, 0.016 mmol) dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a *trans*-**12d** (62.9 mg, 0.26 mmol, 83% en dos etapas) como un sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.77–6.65 (m, 3H), 5.39 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.87–2.79 (m, 1H), 2.53–2.50 (m, 2H), 2.21–2.18 (m, 2H), 1.92–1.82 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.1, 147.7, 133.7, 123.1, 121.7, 117.9, 114.5, 113.7, 75.9, 55.8, 42.1, 35.6, 26.4, 24.2, 20.1, 16.5; HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> 244.1458; encontrado 244.1439.

**(4*S*\*,9*S*\*)-1-Butil-7-metoxi-4-metil-4,9-tetrahidro-3*H*-xanteno [*trans*-12*e*]**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino (*E*)-**11b** (95.7 mg, 0.31 mmol) con InI<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.016 mmol), tributilindio (0.217 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17.5 mg, 0.016 mmol) permitió obtener, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), el compuesto *trans*-**12e** (71.9 mg, 0.25 mmol, 81% en dos etapas) como un sólido blanco; p.f. 48–50 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.78–6.72 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.54–2.50 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.06–1.81 (m, 4H), 1.41–1.26 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.0, 147.7, 137.7, 123.1, 120.8, 117.9, 114.4, 113.8, 76.1, 55.8, 40.7, 35.6, 33.5, 30.7, 26.2, 24.2, 22.6, 16.6, 14.2; IR (puro)  $\nu_{\max}$  2929, 2856, 1493, 1224, 1148, 1081, 1041 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> 286.1927; encontrado 286.1923.

**5',7'-Dimetoxi-3-fenil-2'-tosil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-isoquinolin]-3-eno (18c)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 1,5-enino **17b** (95.2 mg, 0.19 mmol) con  $\text{InI}_3$  (4.9 mg, 0.010 mmol), trifenilindio (0.13 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (11.0 mg, 0.010 mmol) dio lugar, tras la purificación por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos), a **18c** (56.7 mg, 0.12 mmol, 61% en dos etapas) como un sólido blanco; p.f. 125–127 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70–7.67 (m, 2H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.32–7.21 (m, 5H), 6.35 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.13 (q,  $J = 3.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.21–4.08 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.37 (dd,  $J = 17.2, 3.3$  Hz, 1H), 3.12 (q,  $J = 11.9$  Hz, 2H), 2.73–2.67 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (d,  $J = 17.3$  Hz, 3H), 1.26 (m, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 158.9, 143.7, 142.6, 135.7, 134.6, 133.2, 129.8, 128.3, 127.9, 126.8, 125.5, 123.0, 122.6, 102.2, 98.6, 55.4, 55.3, 52.5, 50.0, 37.7, 34.0, 27.2, 22.8, 21.7; IR (puro)  $\nu_{\text{max}}$  2932, 2841, 1608, 1460, 1340, 1164, 1055, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$  489.1968; encontrado 489.1976.



# CAPÍTULO 3

---

Síntesis total de ircinialactama J

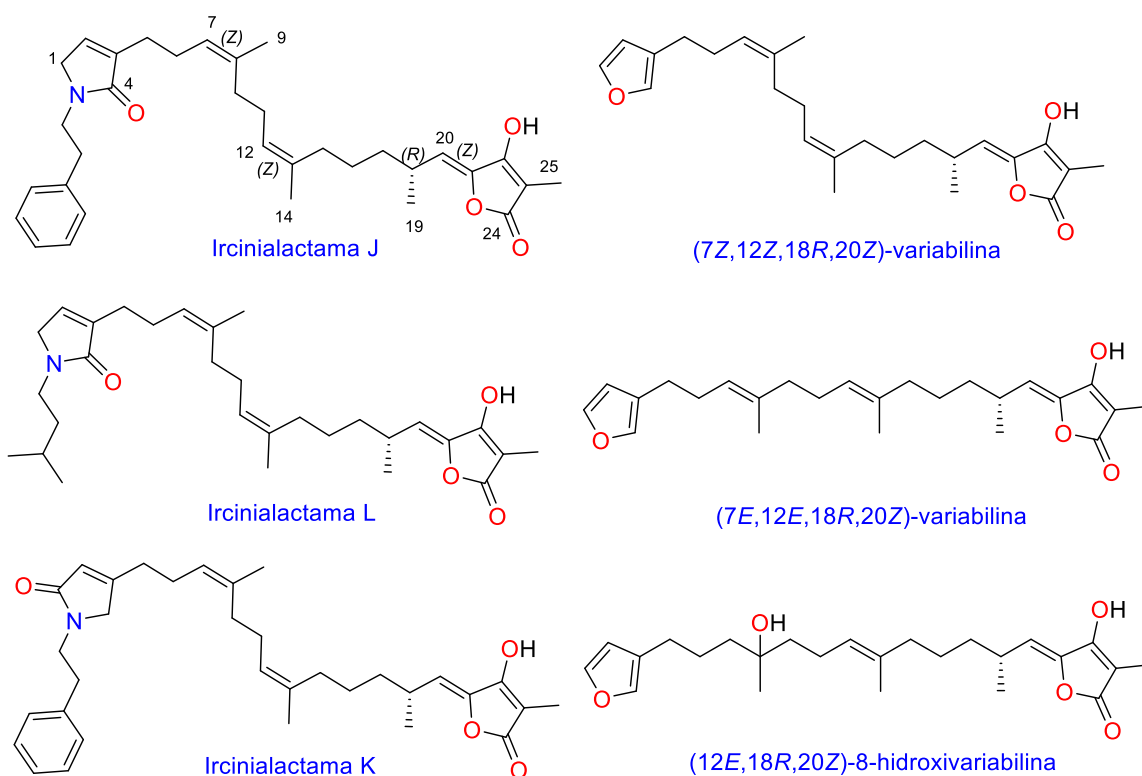


### 3.1. INTRODUCCIÓN

#### 3.1.1. Aislamiento, elucidación estructural y actividad biológica

Ircinialactama J es un metabolito de origen marino aislado en 2017 por nuestro grupo de investigación a partir de la esponja *Ircinia felix*, perteneciente a la familia *Irciniidae*, recolectada en la costa de Yucatán (México).<sup>127</sup> Durante la extracción, además de este producto natural, se aislaron cinco compuestos bioactivos, tres variabilinas conocidas ((7Z,12Z,18R,20Z)-variabilina,<sup>128</sup> (7E,12E,18R,20Z)-variabilina<sup>129</sup> y (12E,18R,20Z)-8-hidroxi variabilina<sup>130</sup>) y dos compuestos nuevos que se denominaron ircinialactama K e ircinialactama L (Figura 33).

Figura 33



<sup>127</sup> Pech, D. J. Productos naturales bioactivos de organismos marinos de la Península de Yucatán, México. Tesis doctoral, Universidade da Coruña, 2020.

<sup>128</sup> González, A.; López, M.; San Martín, A. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 256.

<sup>129</sup> Martínez, A.; Duque, C.; Sato, N.; Tanaka, R.; Fujimoto, Y. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 1.

<sup>130</sup> Barrow, C. J.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Perry, N. B. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 275.



El aislamiento de ircinialactama J se realizó a partir de 115.5 g de esponja seca mediante una primera extracción con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que proporcionó 50.2 g de crudo. La posterior partición en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O y extracción de la fase acuosa con *n*-BuOH dio lugar a una fracción de 12.6 g, la cual se sometió a una separación en fase sólida (SPE)-C18 (H<sub>2</sub>O/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sistema en gradiente). Finalmente, la purificación de las fracciones resultantes mediante HPLC en fase inversa permitió aislar los distintos metabolitos naturales, lográndose 4.3 mg de ircinialactama J, y 8.5 y 17.5 mg de las ircinialactamas K y L respectivamente. En el caso de las variabilinas, se logró aislar 21.0 mg de (7Z,12Z,18R,20Z)-variabilina, 20.5 mg de (7E,12E,18R,20Z)-variabilina y 12.4 mg de (12E,18R,20Z)-8-hidroxivariabilina.<sup>127</sup>

Desde un punto de vista estructural, ircinialactama J es un sesterterpeno funcionalizado en un extremo con un anillo de lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada que contiene un grupo homobencílico en el nitrógeno. Presenta un esqueleto central con tres alquenos trisustituídos de estereoquímica *Z* y un centro estereogénico de configuración *R* en C18. Además, en el otro extremo posee una unidad de ácido tetrónico (C21-C26) muy común en este tipo de terpenos. Ircinialactama L posee la misma estructura que ircinialactama J salvo que el anillo de lactama presenta un sustituyente isopentílico unido al átomo de nitrógeno. Por otra parte, ircinialactama K también dispone de una estructura muy similar a ircinialactama J, con la diferencia de que el anillo de lactama se encuentra unido con el resto de la cadena por la posición  $\beta$  del grupo carbonilo.

Otro de los compuestos aislados junto con las ircinialactamas, la (7E,12E,18R,20Z)-variabilina, se trata de un furanosesterterpeno funcionalizado con una unidad de ácido tetrónico. Este producto junto con su epímero, (7E,12E,18S,20Z)-variabilina, son metabolitos muy comunes en esponjas de la familia *Irciniidae*. En concreto, (18S)-variabilina fue la primera variabilina conocida, aislada por primera vez en 1973 de la esponja marina *Ircinia variabilis*.<sup>131</sup> Sin embargo, no fue hasta 1983 cuando se determinó por RMN la estereoquímica de los alquenos trisustituídos como (7E,12E,20Z),<sup>128</sup> mientras que en un trabajo posterior se logró completar su elucidación estructural asignándose la configuración del centro estereogénico *S* en C18 mediante degradación química.<sup>132</sup>

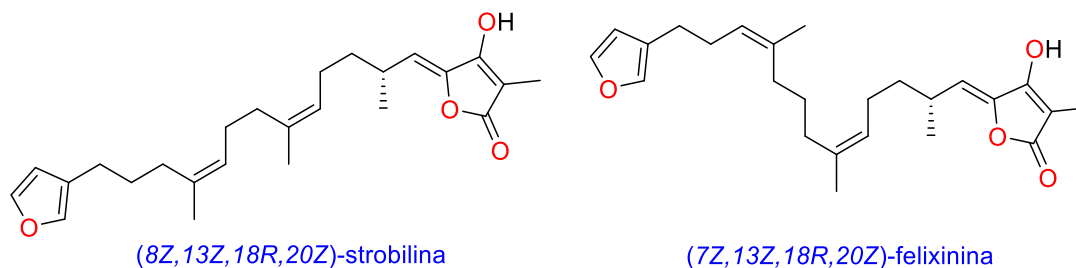
---

<sup>131</sup> Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3821.

<sup>132</sup> Ishibashi, M.; Kurosaki, M.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *Nat. Prod. Lett.* **1993**, *3*, 189.

A lo largo de los años se han descubierto diferentes estereoisómeros de variabilina como son los recientemente comentados (*18R*)-variabilina,<sup>129</sup> (*7Z,12Z,20Z*)-variabilina,<sup>128</sup> que presenta una variación en la estereoquímica de los dos alquenos trisustituídos, además de otros furanosesterterpenos como (*8Z,13Z,20Z*)-strobilina y (*7Z,13Z,20Z*)-felixinina (Figura 34).<sup>133</sup> También se encontraron dentro del género *Ircinia* otros análogos como las 22-*O*-metil-variabilinas.<sup>128,129</sup>

**Figura 34**



En el año 2010, el grupo de investigación de Robert J. Capon (Universidad de Queensland, St. Lucía, Australia) aisló a partir de esponjas de la familia *Irciniidae* unos novedosos metabolitos que denominó ircinialactamas.<sup>134</sup> Estos compuestos se identificaron como una familia de sesterterpenos que se diferencian de las variabilinas por presentar, en lugar de la unidad de furano, un anillo de lactama con un sustituyente glicilo unido al átomo de nitrógeno (Figura 35).

Este particular anillo de lactama también fue identificado en metabolitos aislados a partir de esponjas del género *Sarcotragus* y su biosíntesis se propone a partir de una modificación del anillo de furano.<sup>135</sup> Recientemente, el propio grupo de Capon logró aislar a partir de esponjas de la familia *Irciniidae* otras ircinialactamas, con sustituyentes homobencílicos unidos al nitrógeno del anillo de lactama, completando las ircinialactamas conocidas hasta el momento (Figura 35).<sup>136</sup>

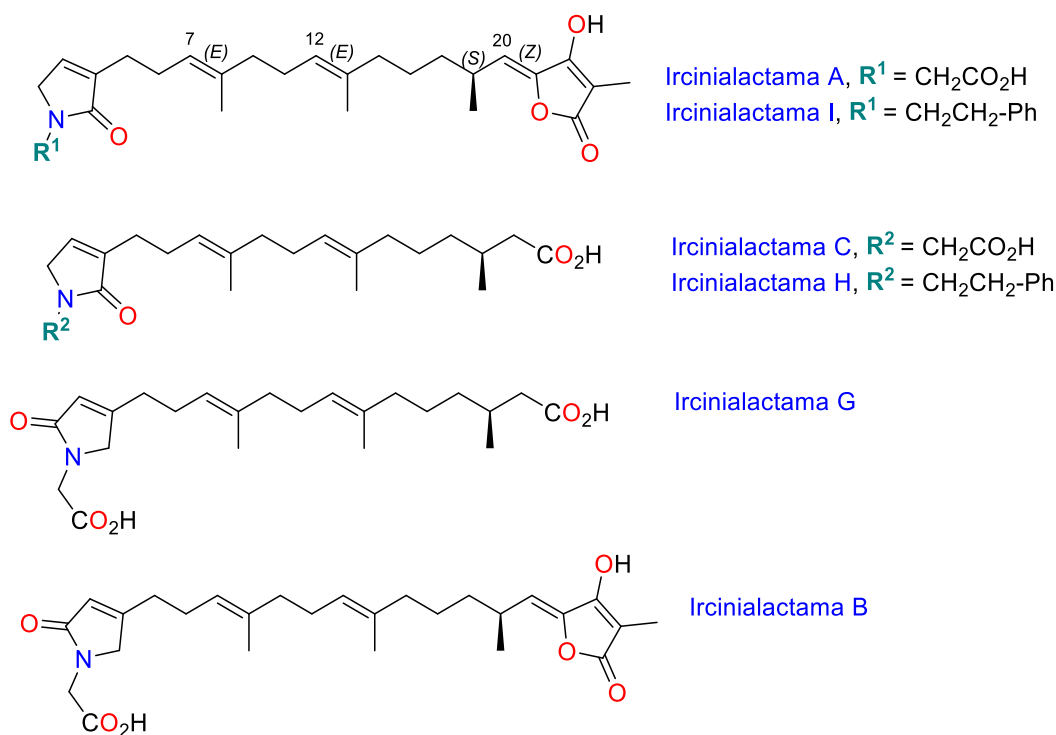
<sup>133</sup> Martínez, A.; Duque, C.; Sato, N.; Fujimoto, Y. *Ircinia*. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 181.

<sup>134</sup> Balansa, W.; Islam, R.; Fontaine, F.; Piggott, A. M.; Zhang, H.; Webb, T. I.; Gilbert, D. F.; Lynch, J. W.; Capon, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2912.

<sup>135</sup> Shin, J.; Rho, J. R.; Seo, Y.; Lee, H. S.; Cho, K. W.; Sim, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3005.

<sup>136</sup> Prasad, P.; Zhang, A.; Salim, A. A.; Capon, R. J. *Fitoterapia.* **2018**, *126*, 83.

Figura 35



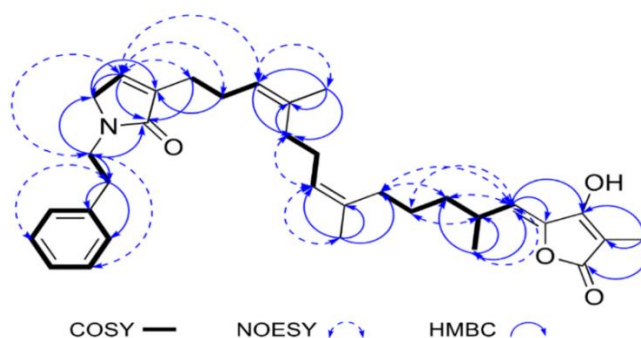
En comparación con estas ircinialactamas conocidas, ircinialactama J presenta como novedad estructural la estereoquímica Z en los dos alquenos trisustituídos y la configuración R en el estereocentro C18. Su elucidación estructural, que se encuentra recogida en la tesis doctoral del Dr. Dawrin Pech Puch,<sup>127</sup> se realizó mediante RMN y espectrometría de masas ((+)-HRESI), identificándose la fórmula molecular como  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ . En el RMN de  $^{13}\text{C}$  se identificaron 33 señales de las cuales nueve corresponden a carbonos  $\text{sp}^2$  no protonados, incluyendo una amida ( $\delta_{\text{C}} 172.7$ ) y una lactona ( $\delta_{\text{C}} 171.8$ ), nueve carbonos metínicos  $\text{sp}^2$ , diez carbonos metilénicos  $\text{sp}^3$ , un carbono metínico  $\text{sp}^3$  y cuatro grupos metilo.

Los datos espectroscópicos de RMN presentaron similitudes con el compuesto conocido (7Z,12Z,20Z)-variabilina.<sup>128</sup> Así, por comparación, se pudo confirmar la presencia de una unidad de ácido tetrónico en C21 y una cadena carbonada con dobles enlaces en las posiciones C7, C12 y C20. La estereoquímica de los alquenos se determinó por la similitud que presentaron los desplazamientos químicos de C9, C14 y C20 a  $\delta_{\text{C}} 23.8$ ,  $23.7$  y  $115.0$  respectivamente con los de (7Z,12Z,20Z)-variabilina que aparecen a  $\delta_{\text{C}} 23.3$ ,  $23.3$  y  $116.4$ . Además, las correlaciones NOESY entre el protón H7 y los protones metílicos del C9, y entre el protón H12 y los protones metílicos del C14 confirmaron la configuración propuesta para los alquenos C7-C8 y C12-C13.

La estereoquímica del estereocentro en C18, se asignó *R* mediante su espectro de dicroísmo electrónico (ECD) y por comparación del valor de su rotación óptica ( $[\alpha]_{25}^D +3.4$ ) con los valores negativos de las ircinialactamas conocidas de configuración *S* en C18 (ircinialactama A,  $[\alpha]_{25}^D -1.9$ ; ircinialactama C,  $[\alpha]_{25}^D -4.6$ ; ircinialactama H,  $[\alpha]_{25}^D -2.8$ ; ircinialactama I,  $[\alpha]_{25}^D -2.4$ ).<sup>136</sup>

El análisis de los experimentos  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY y HSQC editado con DEPT-135 mostraron la presencia de una  $\gamma$ -lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada conectada con un anillo de benceno a través del nitrógeno por medio de dos grupos metileno. Por último, los experimentos HMBC y NOESY permitieron establecer la conexión de la unidad de lactama con la cadena central de carácter terpénico. En la figura 36 se muestran las conectividades observadas para ircinialactama J, que se encuentran recogidas con mayor detalle en la tesis doctoral del Dr. Pech Puch.<sup>127</sup>

**Figura 36**



En general, los sesterterpenos aislados a partir de esponjas de la familia *Irciniidae* muestran una amplia actividad biológica presentando actividad antibacteriana, antiviral, antitumoral y antiinflamatoria.<sup>137</sup> Particularmente, ircinialactama J fue probada como posible antiviral frente al adenovirus humano (HAdV)<sup>138</sup> presentando un valor  $\text{IC}_{50} = 5.23 \mu\text{M}$ <sup>139</sup> y baja citotoxicidad ( $\text{CC}_{50} = 139.45 \mu\text{M}$ ).<sup>140</sup> En comparación con el estándar antiviral cidofovir ( $\text{IC}_{50} = 24.36 \mu\text{M}$  y  $\text{CC}_{50} = 181.24 \text{Mm}$  con HAdV), ircinialactama J es cinco veces más potente, con una toxicidad muy parecida, convirtiéndolo en un compuesto antiviral con un valor terapéutico destacado.

<sup>137</sup> Liu, Y.; Zhang, S.; Jung, J. H.; Xu, T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *11*, 231.

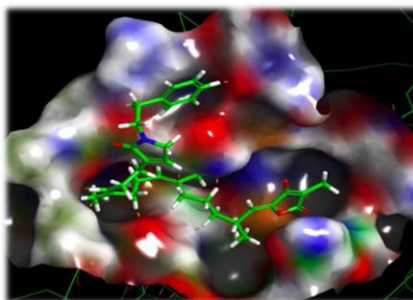
<sup>138</sup> Lion, T. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 441.

<sup>139</sup> Concentración a la que un fármaco causa una inhibición en un 50%.

<sup>140</sup> Concentración que reduce el número de células viables al 50%.

Más recientemente, con la aparición del virus SARS-CoV-2 y los efectos pandémicos asociados, nos planteamos estudiar la actividad de ircinialactama J como posible antiviral. Con este propósito, investigadores del grupo de Quimioinformática y Nutrición de la Universidad Rovira i Virgili en Tarragona realizaron estudios computacionales mediante *docking* para medir la capacidad de ircinialactama J de unirse a la enzima M-pro, proteasa principal considerada como una de las dianas biológicas clave en el desarrollo de terapias antivirales del SARS-CoV-2.<sup>141</sup> En estos estudios iniciales se comprobó cierta afinidad de manera que podría conseguirse una posible inhibición (Figura 37). Además, esta afinidad podría incrementarse significativamente por farmacomodulación, es decir, introduciendo modificaciones estructurales sobre la estructura original.

**Figura 37**



Estas destacadas propiedades biológicas de ircinialactama J junto con la novedad estructural de las nuevas ircinialactamas aisladas por nuestro grupo de investigación, llevaron a patentar tanto sus estructuras como su actividad biológica.<sup>142</sup> Del mismo modo, se propuso el desarrollo de una síntesis total que permitiese acceder tanto al producto natural como a derivados en cantidades suficientes que nos posibiliten establecer relaciones estructura-actividad y el descubrimiento de análogos más activos.

---

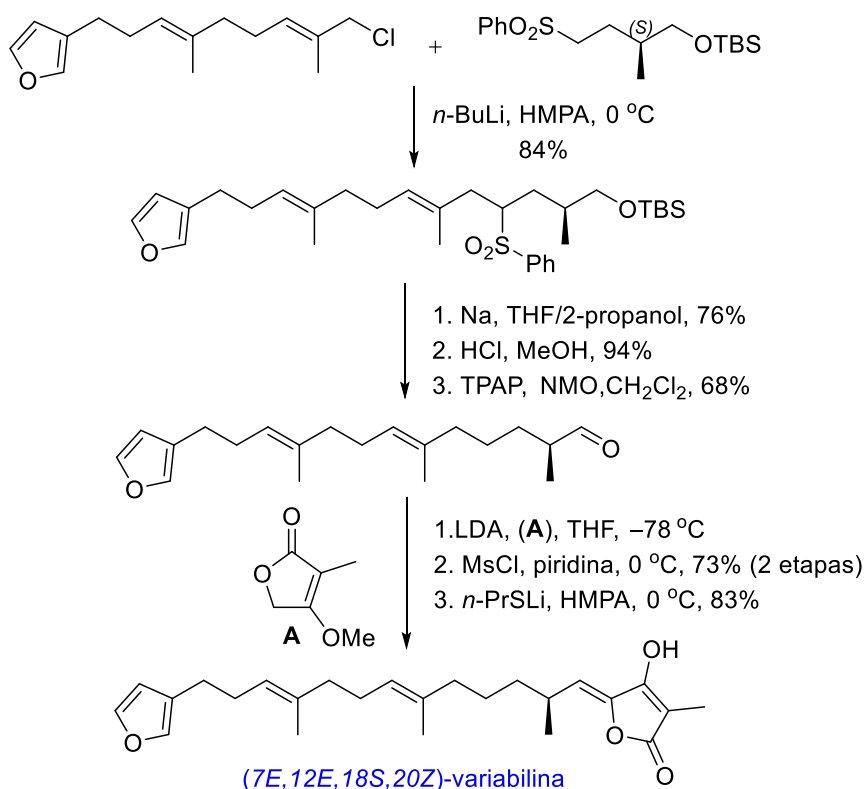
<sup>141</sup> (a) Dai, W.; Zhang, B.; Jiang, X.-M.; Su, H.; Li, J.; Zhao, Y.; Xie, X.; Jin, Z.; Peng, J.; Liu, F.; Li, C.; Li, Y.; Bai, F.; Wang, H.; Cheng, X.; Cen, X.; Hu, S.; Yang, X.; Wang, J.; Liu, X.; Xiao, G.; Jiang, H.; Rao, Z.; Zhang, L.-K.; Xu, Y.; Yang, H.; Liu, H. *Science* **2020**, *368*, 1331. (b) Gimeno, A.; Mestres, J.; Ojeda, M. J.; Macip, G.; Saldivar, B.; Cereto, A.; Pujadas, G.; Garcia, S. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 3793.

<sup>142</sup> Pech, D. J.; Jiménez, C.; Rodríguez, J.; Pachón, J.; Berastegui, J.; Sanchez, J. Furan, thiophene or gamma-lactam sesterpene tetrone acids useful as antiviral compounds against infections caused by human adenovirus. España, 2019.

### 3.1.2. Precedentes sintéticos

Hasta el momento no se ha descrito ninguna síntesis de ircinialactamas, siendo el precedente sintético más próximo la síntesis de (7*E*,12*E*,18*S*,20*Z*)-variabilina, publicada por Takabe.<sup>143</sup> La estrategia sintética se basó en dos desconexiones que originaron tres fragmentos: un derivado del geraniol con un anillo de furano, una sulfona enantioméricamente pura y una unidad de ácido tetrónico. La preparación de la sulfona enantioméricamente pura se realizó mediante una reacción de desimetrización enzimática de un diol racémico con lipasa PS, que posteriormente se convirtió en sulfona. La unión del fragmento furánico, derivado del geraniol, con la sulfona enantioméricamente pura se realizó mediante una reacción de alquilación. Por otra parte, la unidad de ácido tetrónico (A) se incorporó mediante una reacción de condensación aldólica diastereoselectiva, obteniéndose (7*E*,12*E*,18*S*,20*Z*)-variabilina junto con su isómero (20*Z*/20*E*=2.8:1) en un rendimiento global del 18% tras doce pasos sintéticos (Esquema 66).

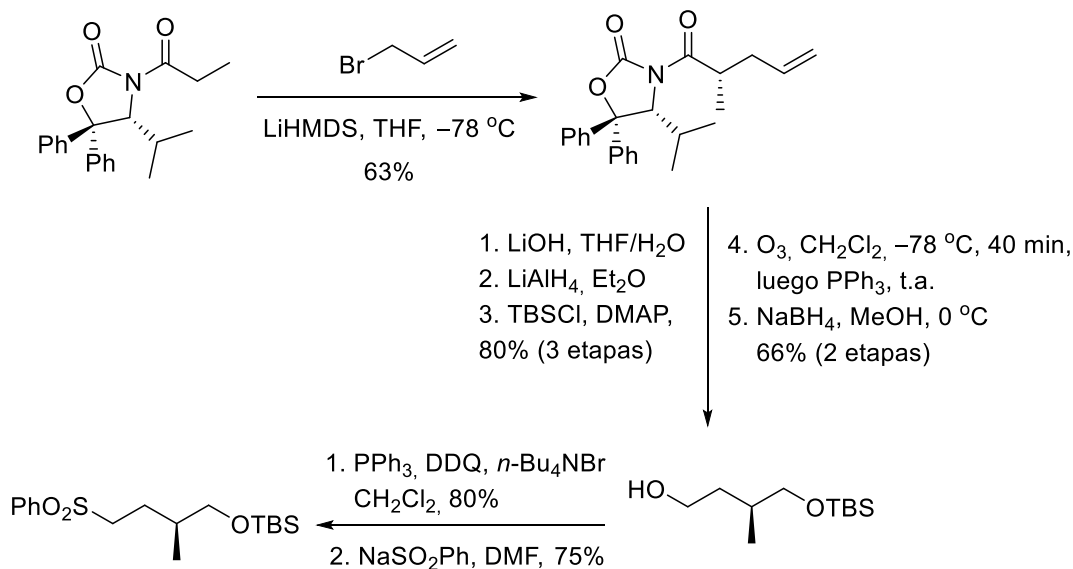
Esquema 66



<sup>143</sup> Takabe, K.; Hashimoto, H.; Sugimoto, H.; Nomoto, M.; Yoda, H. *Tetrahedron-Asymmetry*. **2004**, *15*, 909.

Más recientemente, se publicó también la preparación de variabilina mediante una estrategia sintética similar.<sup>144</sup> La particularidad de esta síntesis es que la sulfona enantioméricamente pura se sintetizó a partir de una reacción de alquilación diastereoselectiva utilizando una oxazolidinona quiral (Esquema 67).

**Esquema 67**



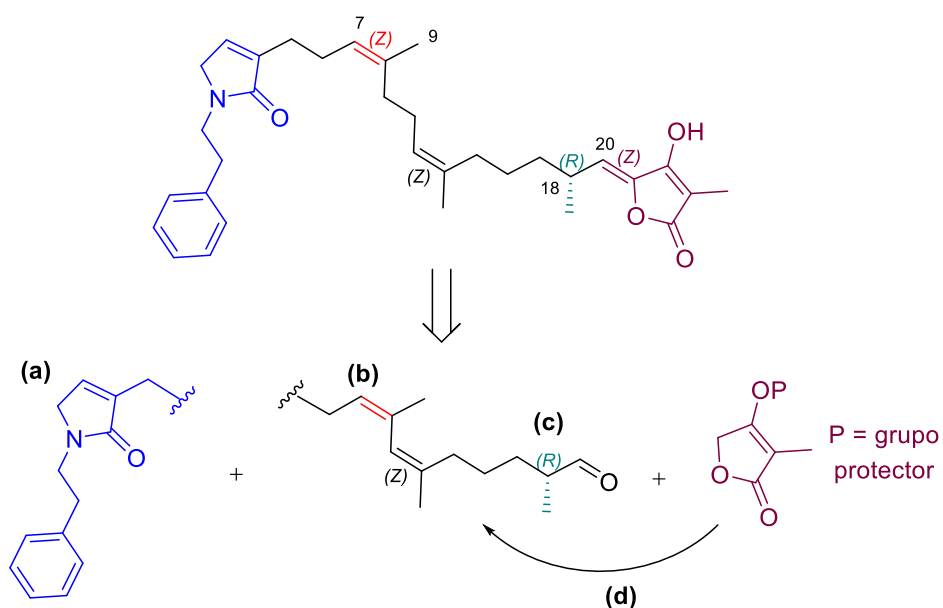
Al igual que en la síntesis anteriormente descrita, la unión entre el fragmento furanoterpénico y la sulfona enantioméricamente pura se llevó a cabo mediante una reacción de alquilación, mientras que el ácido tetrónico se incorporó mediante una condensación aldólica. En este caso, eligieron como grupo protector de la unidad de tetrónico el grupo metoximetilo (MOM) permitiéndoles que la reacción de condensación fuera totalmente diastereoselectiva logrando obtener (7*E*,12*E*,18*S*,20*Z*)-variabilina en un rendimiento global del 5% en 14 pasos sintéticos.

<sup>144</sup> Xiong W.; Zhao Y.; Xu L.; Ji H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 2101.

### 3.2. OBJETIVOS

El objetivo principal en este capítulo es el desarrollo de una metodología eficiente y versátil para la síntesis estereoselectiva del producto natural ircinialactama J que posibilite la preparación de análogos funcionalizados. Para alcanzar este objetivo se propuso desarrollar una estrategia de síntesis convergente, cuyas etapas clave son:

- (a) Sintetizar la unidad de lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada con un grupo homobencílico en el átomo de nitrógeno.
- (b) Formación estereoselectiva del alqueno trisustituido Z en C7-C8.
- (c) Generación estereoselectiva del centro estereogénico R en C18.
- (d) Incorporación de la unidad de ácido tetrónico mediante condensación aldólica estereoselectiva.



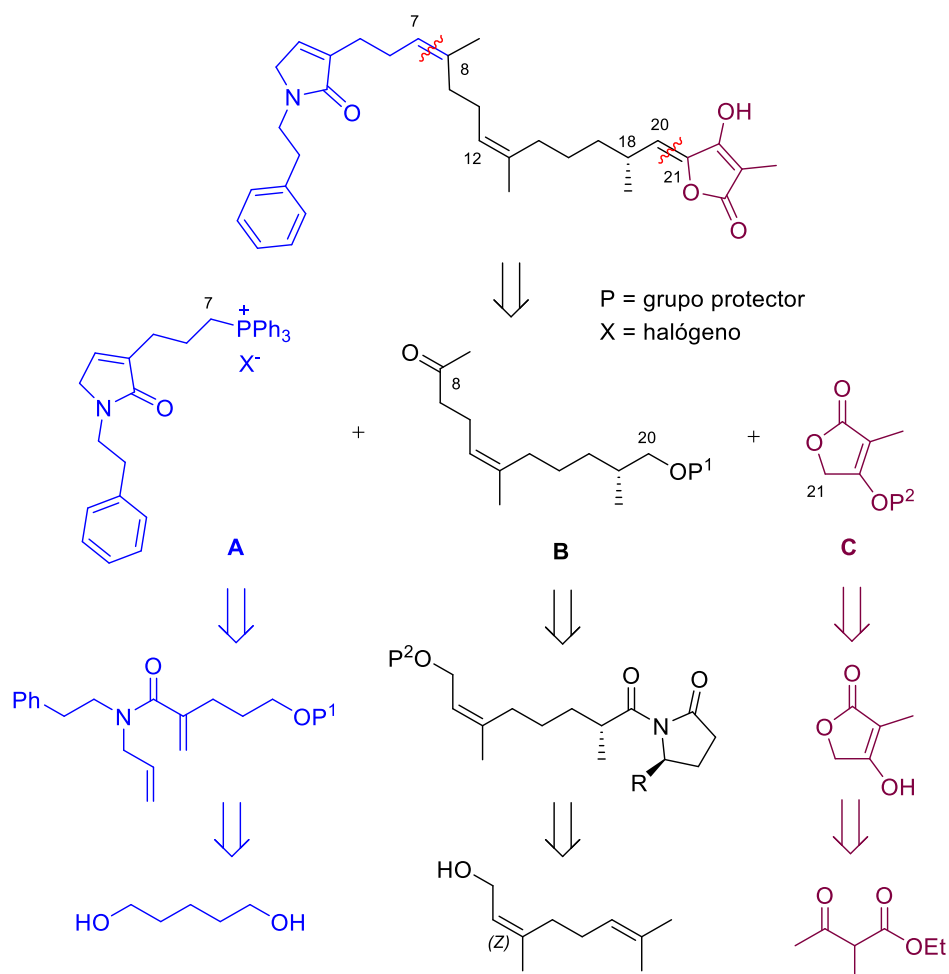


### 3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.3.1. Planteamiento sintético inicial de ircinialactama J

De acuerdo con el objetivo propuesto, la síntesis de ircinialactama J se planteó inicialmente estableciendo dos desconexiones que dividieron la molécula en tres fragmentos principales. Un fragmento **A** que contiene la unidad de lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada funcionalizada con una sal de fosfonio; un fragmento central **B**, derivado del nerol, que presenta una metilcetona y un alqueno trisustituido con estereoquímica *Z*; y un fragmento **C** formado por una unidad de ácido tetrónico. El planteamiento sintético propone la formación estereoselectiva del alqueno trisustituido en C7-C8 mediante reacción de Wittig. Por otra parte, el fragmento **C** se incorporaría al fragmento central, con el grupo aldehído en C20, mediante una reacción de condensación aldólica diastereoselectiva (Esquema 68).

Esquema 68



La reacción de Wittig<sup>145</sup> es una herramienta sintética que permite la formación de alquenos con estereoquímica *E* o *Z*, en función de las condiciones de reacción y del reactivo de fósforo empleado. Así, generalmente iluros de fósforo no estabilizados conllevan a la formación de la olefina con estereoquímica *Z*, mientras que los iluros estabilizados favorecen la obtención de la estereoquímica *E*.<sup>146</sup> La reacción de Wittig ofrece excelentes resultados en cuanto a la formación de alquenos disustituídos a partir de aldehídos, sin embargo la obtención de alquenos trisustituídos a partir de cetonas es más limitada. Alternativamente, la variante de Horner-Wadsworth-Emmons emplea como nucleófilos los fosfonatos, significativamente más reactivos que los iluros de fósforo, lo cual favorece su reacción con cetonas.

Una vez establecidas las dos desconexiones para ircinialactama J se planteó la síntesis de cada fragmento de manera individual. Para la síntesis del fragmento **A**, se propuso la formación del anillo de lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada mediante una reacción de metátesis de alquenos de cierre de anillo (Ring Closing Metathesis)<sup>147</sup> catalizada por rutenio, una de las estrategias más versátiles y eficientes en la preparación de lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>148</sup> Otros métodos de síntesis, como sulfenilación, selenenilación,<sup>149</sup> u oxidación de la pirrolidina,<sup>150</sup> presentan muchas limitaciones cuando se utilizan para la síntesis de lactamas. La síntesis del fragmento **B** se propuso a partir del nerol, que presenta el alqueno trisustituído en C12-C13 con la estereoquímica *Z*. Para la formación del centro estereogénico en C18 se propuso una reacción de metilación diastereoselectiva empleando un auxiliar quiral. Por último, la unidad de ácido tetrónico **C** se prepararía a partir del compuesto comercial metilacetoacetato de etilo según un procedimiento descrito.<sup>151</sup>

---

<sup>145</sup> Edmonds, M.; Abell, A. The Wittig Reaction. En *Modern Carbonyl Olefination*. Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2003; pp 1–17.

<sup>146</sup> Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2394.

<sup>147</sup> Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.

<sup>148</sup> (a) Choi, E.; Lee, C.; Park, J. E.; Seo, J. J.; Cho, M.; Kang, J. S.; Kim, H. M.; Park, S.-K.; Lee, K.; Han, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1218. (b) Gondal, H. Y.; Buisson, D. *Chem. Heterocyc. Compd.* **2016**, *52*, 183.

<sup>149</sup> Zoretic, P. A.; Soja, P. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3587.

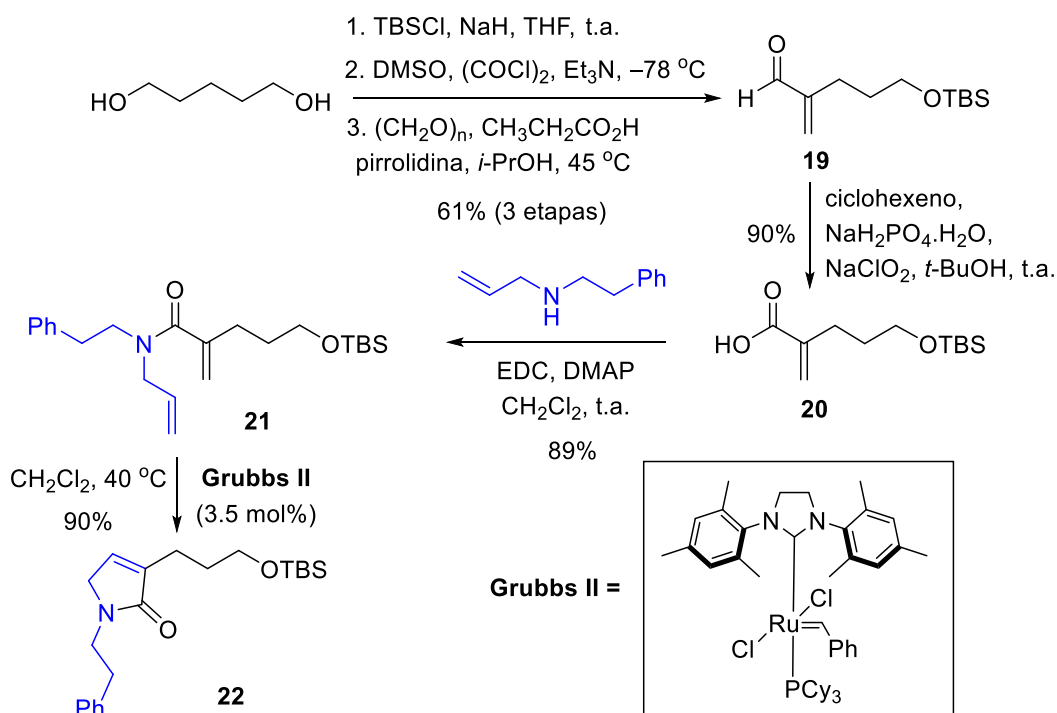
<sup>150</sup> Macdonald, S. J. F.; Inglis, G. G. A.; Bentley, D.; Dowle, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5057.

<sup>151</sup> Tambar, U. K.; Kano, T.; Zepernick, J. F.; Stoltz, B. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8357.

El trabajo sintético se inició con la preparación del fragmento **A**, que contiene la sal de fosfonio y la lactama insaturada. Utilizando 1,5-pentanodiol como compuesto de partida, la primera etapa fue la protección selectiva de uno de los grupos hidroxilo como éter de silicio, utilizando cloruro de *tert*-butildimetilsilicio (TBSCl) e hidruro sódico como base. La posterior oxidación de Swern y reacción de metilación en el carbono  $\alpha$  con formalina, proporcionó el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **19** en un rendimiento global del 61% en tres etapas (Esquema 69).<sup>152</sup>

A continuación, el grupo aldehído se oxidó al ácido carboxílico con  $\text{NaClO}_2$  y se hizo reaccionar con la amina secundaria alilhomobencilamina,<sup>153</sup> en presencia de EDC y DMAP en cantidades catalíticas, obteniéndose la alilamida  $\alpha,\beta$ -insaturada **21** con elevado rendimiento. Finalmente, la amida se trató con el catalizador de Grubbs de segunda generación formándose la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **22** en un rendimiento del 90%, lográndose la obtención de la lactama deseada en sólo 6 etapas de manera eficiente (Esquema 69). Este método sintético presenta una gran versatilidad ya que ofrece la posibilidad de obtener lactamas con diferentes sustituyentes en el nitrógeno, variando la alilamina utilizada.

**Esquema 69**

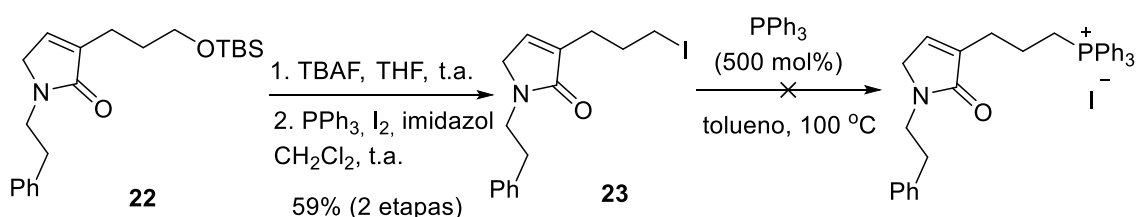


<sup>152</sup> Fernandes, R. A.; Chavan, V. P. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3354.

<sup>153</sup> Petersen, M. T.; Nielsen, T. E. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1986.

Una vez preparada la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **22**, el siguiente objetivo fue la preparación de la sal de fosfonio. El primer paso fue la formación del yoduro correspondiente, primero mediante ruptura del éter de silicio de la lactama **22** al tratarla con una disolución de TBAF en THF y posterior yodación del alcohol resultante con  $I_2$ ,  $PPh_3$  e imidazol. Desafortunadamente, el tratamiento del yoduro **23** con un exceso de  $PPh_3$  (5 equiv.) a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  en tolueno durante 16 horas, no condujo a la sal de fosfonio esperada, probablemente porque la lactama **23** sufre algún proceso de descomposición. (Esquema 70).

### Esquema 70



Ante estos resultados y con el propósito de evaluar la viabilidad de la estrategia sintética diseñada, se pensó en estudiar la reacción de Wittig empleando una sal de fosfonio más sencilla. Para ello, se preparó la sal de fosfonio, de síntesis conocida, partiendo del 3-yodo-1-propanol, primero mediante protección del grupo hidroxilo con TBSCl e imidazol,<sup>154</sup> y posterior reacción con  $PPh_3$  en tolueno.<sup>155</sup> Por otra parte, se sintetizó la metilcetona **24** a partir del nerol tras tres pasos sintéticos:<sup>156</sup> (1) bromación del nerol con  $PBr_3$ , (2) sustitución nucleófila con acetoacetato de etilo y (3) descarboxilación del  $\beta$ -cetoéster con KOH (Esquema 71).

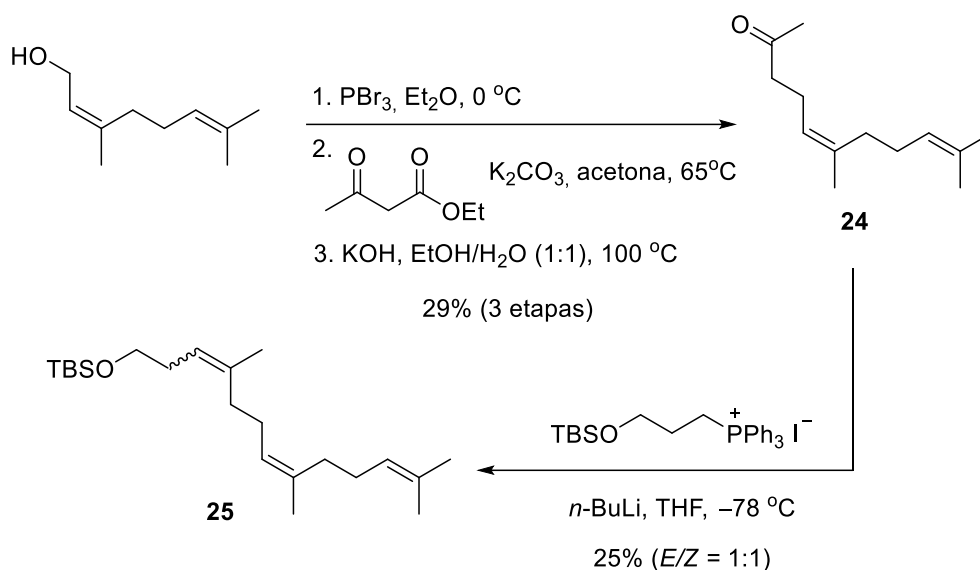
A continuación, se probó la reacción de Wittig, primero formando el iluro de fósforo mediante tratamiento de la sal de fosfonio con una disolución de *n*-BuLi a baja temperatura, para seguidamente adicionar la cetona **24**. Desafortunadamente, la reacción de Wittig transcurrió en rendimiento bajo (25%), quedando cetona sin reaccionar y el alqueno trisustituido **25** se obtuvo como una mezcla de alquenos ( $E/Z = 1:1$ ), determinada por RMN de  $^1H$  (Esquema 71).

<sup>154</sup> Gröst, C.; Berg, T. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3866.

<sup>155</sup> Nagasawa, S.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13189.

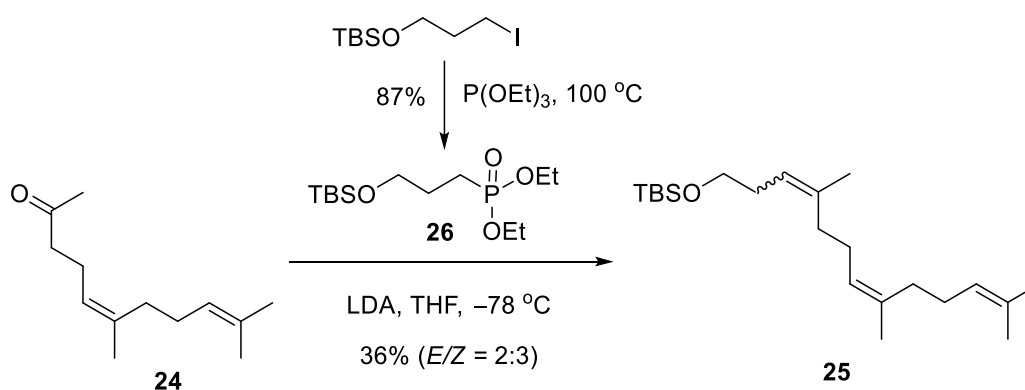
<sup>156</sup> Ondet, P.; Lempenauer, L.; Duñach, E.; Lemièrre, G. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 999.

**Esquema 71**



Ante estos resultados, se decidió probar la formación del alqueno trisustituido mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Para ello, se empleó el fosfonato no estabilizado **26**, obtenido a partir del yoduro con el grupo hidroxilo protegido por tratamiento con trietilfosfito a reflujo. La posterior formación del iluro de fósforo con una disolución de LDA a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  seguido de la reacción con la metilcetona **24** proporcionó el alqueno **25** en un insuficiente 36% de rendimiento, recuperándose parte del producto de partida (Esquema 72).

**Esquema 72**



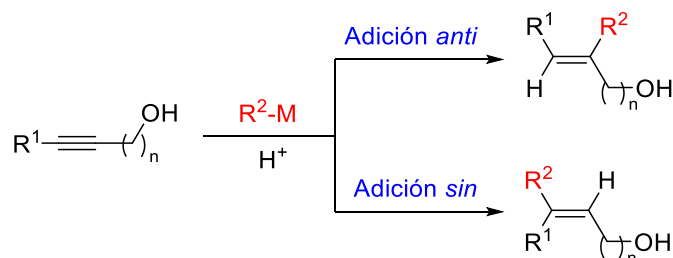
El análisis del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto obtenido mostró que la reacción tampoco presentó la estereoselectividad buscada, produciéndose una mezcla de alquenos ( $E/Z = 2:3$ ), similar a la que se obtuvo empleando la sal de fosfonio. Ante estos insatisfactorios resultados, se replanteó la estrategia sintética considerando la preparación estereoselectiva del alqueno trisustituido mediante una metodología alternativa.

### 3.3.2. Planteamiento sintético final de ircinialactama J

Las dificultades encontradas para la preparación eficiente y estereoselectiva del alqueno trisustituido mediante reacción de Wittig llevaron a plantearnos una nueva estrategia sintética basada en la formación del alqueno mediante la reacción de carbometalación de alquinos. En concreto, la carbometalación de alcoholes propargílicos permite la formación de alquenos *Z* con buenos rendimientos y elevada estereoselectividad.

La reacción de carbometalación de alquinos permite la preparación estereoselectiva de alquenos mediante adición nucleófila. Generalmente, la carbometalación de alcoholes propargílicos con reactivos de Grignard permite introducir, mediante una adición regioselectiva *anti*, un nuevo grupo orgánico en la posición más próxima al alcohol.<sup>157</sup> Sin embargo, también se ha descrito la regioselectividad contraria (adición *sin*) mediante carbolitiación catalizada por Fe,<sup>158</sup> vía TiCl<sub>4</sub>-AlMe<sub>3</sub>,<sup>159</sup> o mediante la adición de magnesianos mediante catálisis con Fe,<sup>160</sup> originando olefinas tri- y tetrasustituidas de stereoquímica *Z* con elevada regio- y estereoselectividad (Esquema 73).

#### Esquema 73



Con estas consideraciones, nos planteamos la síntesis de ircinialactama J estableciendo dos desconexiones que dividieron a la molécula en tres fragmentos principales: una unidad con el anillo de lactama (**A**), un fragmento central (**B**) con los dos

<sup>157</sup> Fallis, A. G.; Forgiione, P. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 5899.

<sup>158</sup> Hojo, M.; Murakami, Y.; Aihara, H.; Sakuragi, R.; Baba, Y.; Hosomi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 621.

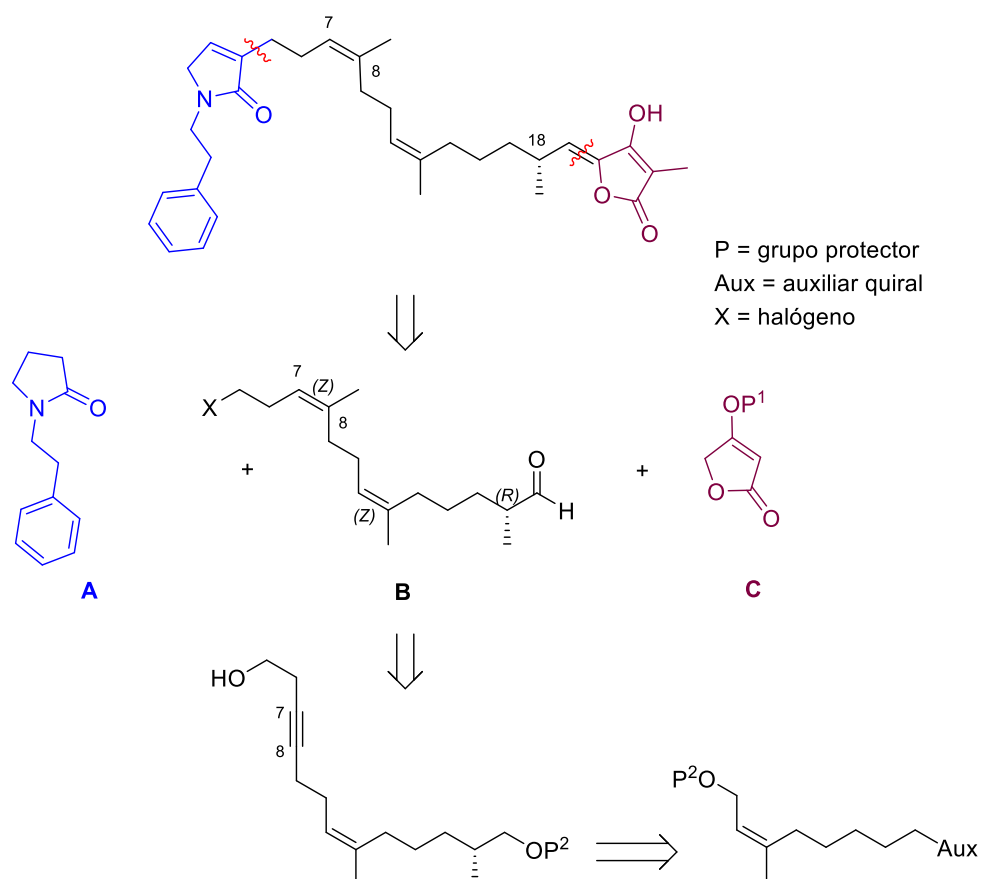
<sup>159</sup> Ewing, J. C.; Ferguson, G. S.; Moore, D. W.; Schultz, F. W.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2124.

<sup>160</sup> Zhang, D.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15050.

alquenos trisustituidos de estereoquímica *Z* y un centro estereogénico *R* en C18, y una unidad de ácido tetrónico (**C**).

La preparación del fragmento **B** presenta una de las etapas clave de esta nueva aproximación, la formación diastereoselectiva del alqueno *Z* en C7-C8 mediante carbometalación de un alcohol homopropargílico obtenido a partir del nerol. La formación del centro estereogénico *R* en C18 se realizaría mediante una reacción de metilación diastereoselectiva. Para la incorporación del fragmento **B** con la lactama, se propuso una reacción de alquilación del enolato correspondiente, mientras que para la formación de la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada se planteó una reacción de  $\alpha$ -sulfenilación o  $\alpha$ -selenenilación y posterior eliminación.<sup>161</sup> Por otra parte, la adición del ácido tetrónico se realizaría en las últimas etapas de la síntesis mediante una reacción de condensación sobre un aldehído (Esquema 74).

**Esquema 74**

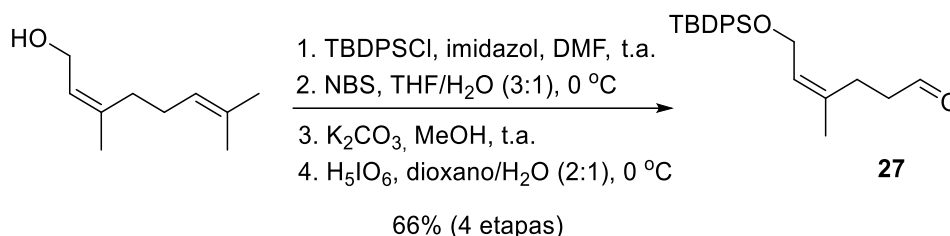


<sup>161</sup> Song, T.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 603.

### 3.3.3. Síntesis de ircinialactama J

En esta nueva estrategia sintética inicialmente abordamos la síntesis del fragmento **B** con la protección del grupo hidroxilo del nerol seguido de la ruptura oxidativa del alqueno terminal. Como grupo protector se optó por un éter de silicio por su robustez frente a condiciones ácidas y básicas, así como por la facilidad para llevar a cabo su eliminación.<sup>162</sup> De este modo, el nerol se trató inicialmente con cloruro de *tert*-butildifenilsilicio (TBDPSCI) para formar a continuación el epóxido en el alqueno terminal mediante reacción con *N*-bromosuccinimida en agua seguido de tratamiento con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El posterior tratamiento del epóxido con ácido peryódico proporcionó el aldehído **27** en un 66% de rendimiento global después de cuatro etapas (Esquema 75).<sup>163</sup>

#### Esquema 75



A continuación, se llevó a cabo una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons sobre el aldehído **27** con trifenilfosforanilidenoacetato de etilo<sup>164</sup> que proporcionó el éster *trans*- $\alpha,\beta$ -insaturado **28** como producto único en un 83% de rendimiento. La estereoquímica del alqueno formado se determinó mediante RMN de <sup>1</sup>H por el valor de la constante de acoplamiento ( $J = 15.6$  Hz) entre los protones metínicos del nuevo doble enlace. Posteriormente, el éster insaturado **28** se redujo de manera regioselectiva con K-Selectride<sup>®</sup> en THF y *t*-BuOH con el propósito de protonar el enolato intermedio y evitar la condensación de Claisen secundaria.<sup>165</sup> La hidrólisis de **29** en medio acuoso básico con LiOH dio lugar al ácido carboxílico **30** en un rendimiento del 92% (Esquema 76).

<sup>162</sup> Green, T. W.; Wuts, P. G. M. En *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience: New York, 2007; pp 211-215.

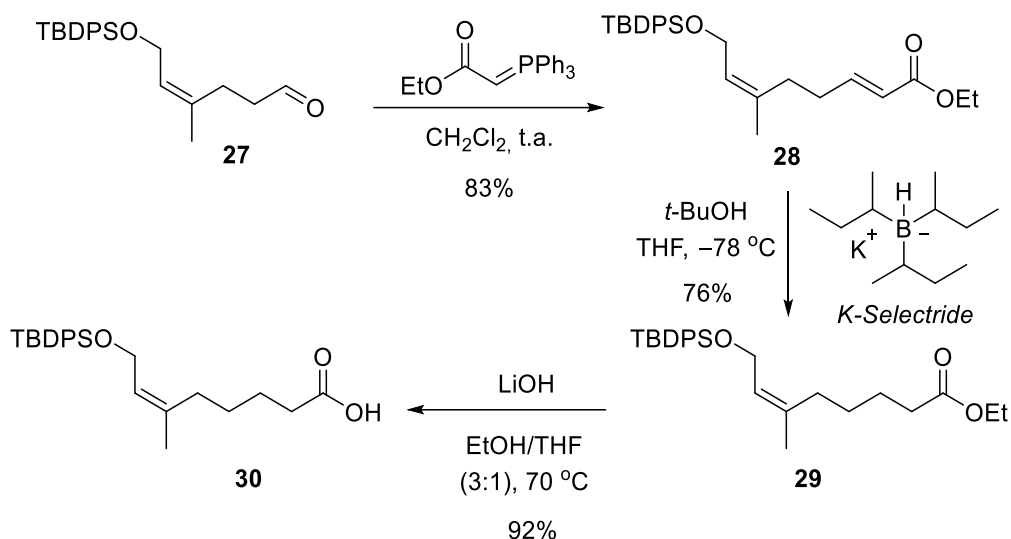
<sup>163</sup> Liu, F.; Vijayakrishnan, B.; Faridmoayer, A.; Taylor, T. A.; Parsons, T. B.; Bernardes, G. J. L.; Kowarik, M.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 566.

<sup>164</sup> Xie, J.; Xue, Q.; Jin, H.; Li, H.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1281.

<sup>165</sup> Fortunato, J. M.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2194.

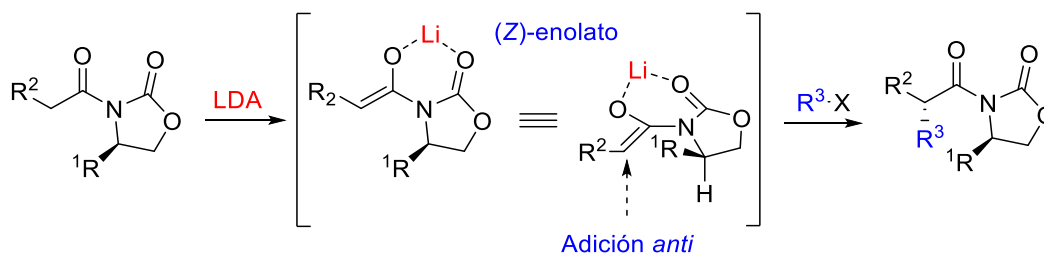


Esquema 76



La siguiente etapa consistió en la reacción de metilación diastereoselectiva utilizando la oxazolidinona quiral de Evans como auxiliar quiral.<sup>166</sup> Las oxazolidinonas de Evans ofrecen una excelente diastereoselectividad en reacciones de alquilación, determinada por la formación estereoselectiva del *Z* enolato de litio. Las interacciones estéricas con el centro quiral de la oxazolidinona ( $R^1$ ) hacen que el nuevo grupo orgánico ( $R^3$ ) se adicione de manera preferente en la posición *anti* (Esquema 77).

Esquema 77



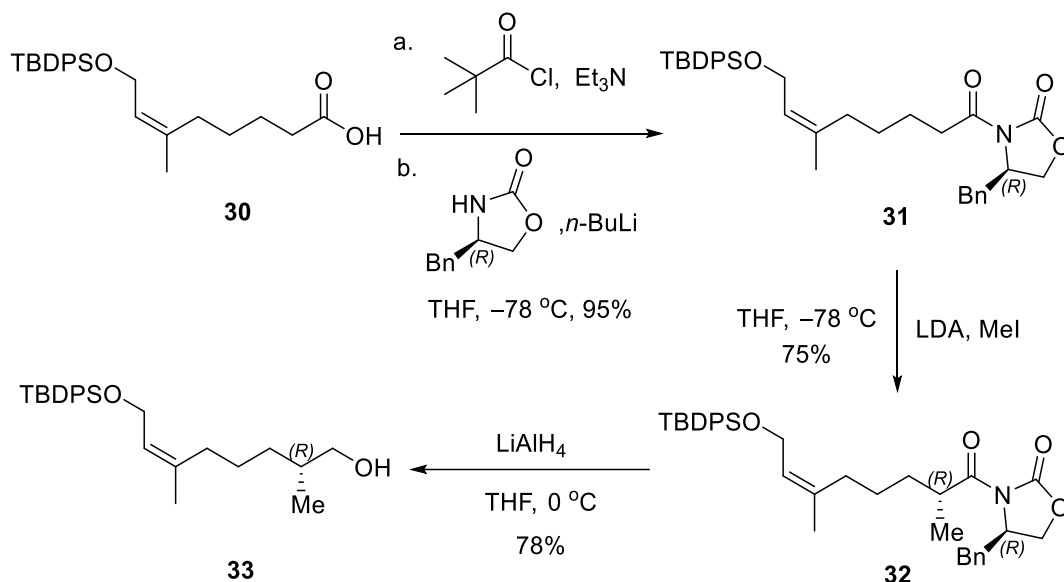
Así pues, el primer paso fue la incorporación del anillo de oxazolidinona, mediante el tratamiento del ácido carboxílico **30** con cloruro de pivaloilo y  $\text{Et}_3\text{N}$ , seguido de la adición de la (*R*)-4-bencil-2-oxazolidinona desprotonada, obteniéndose la imida **31** en un 95% de rendimiento. Se utilizó la oxazolidinona con el grupo bencilo como auxiliar quiral por los buenos resultados que ofreció en reacciones de alquilación estereoselectivas.<sup>167</sup> A continuación, el tratamiento de **31** con LDA y yoduro de metilo a

<sup>166</sup> Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

<sup>167</sup> Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Farajpour, B. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 30498.

-78 °C dio lugar al producto metilado (*R,R*)-**32** como único diastereoisómero en un rendimiento del 75%. Seguidamente, el anillo de oxazolidinona se eliminó mediante una reducción con LiAlH<sub>4</sub> para obtener el alcohol (*R*)-**33** en un 78% de rendimiento y recuperándose la oxazolidinona pura (Esquema 78).

**Esquema 78**

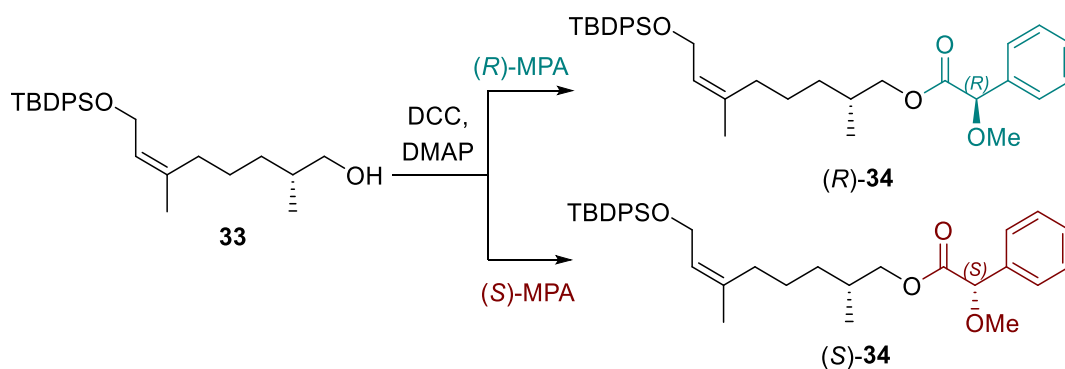


La estereoquímica absoluta del alcohol **33** se determinó utilizando la metodología del Prof. Ricardo Riguera (Universidad de Santiago de Compostela),<sup>168</sup> que consiste en el análisis comparativo de los respectivos ésteres de Mosher,<sup>25</sup> preparados a partir del alcohol cuya estereoquímica se quiere determinar. Siguiendo este procedimiento, se prepararon los ésteres de Mosher tratando el alcohol **33** de manera independiente con los ácidos carboxílicos (*R*)-MPA y (*S*)-MPA,<sup>169</sup> dando lugar a los ésteres (*R*)- y (*S*)-**34** respectivamente (Esquema 79).

<sup>168</sup> Latypov, S. K.; Ferreiro, M. J.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4741.

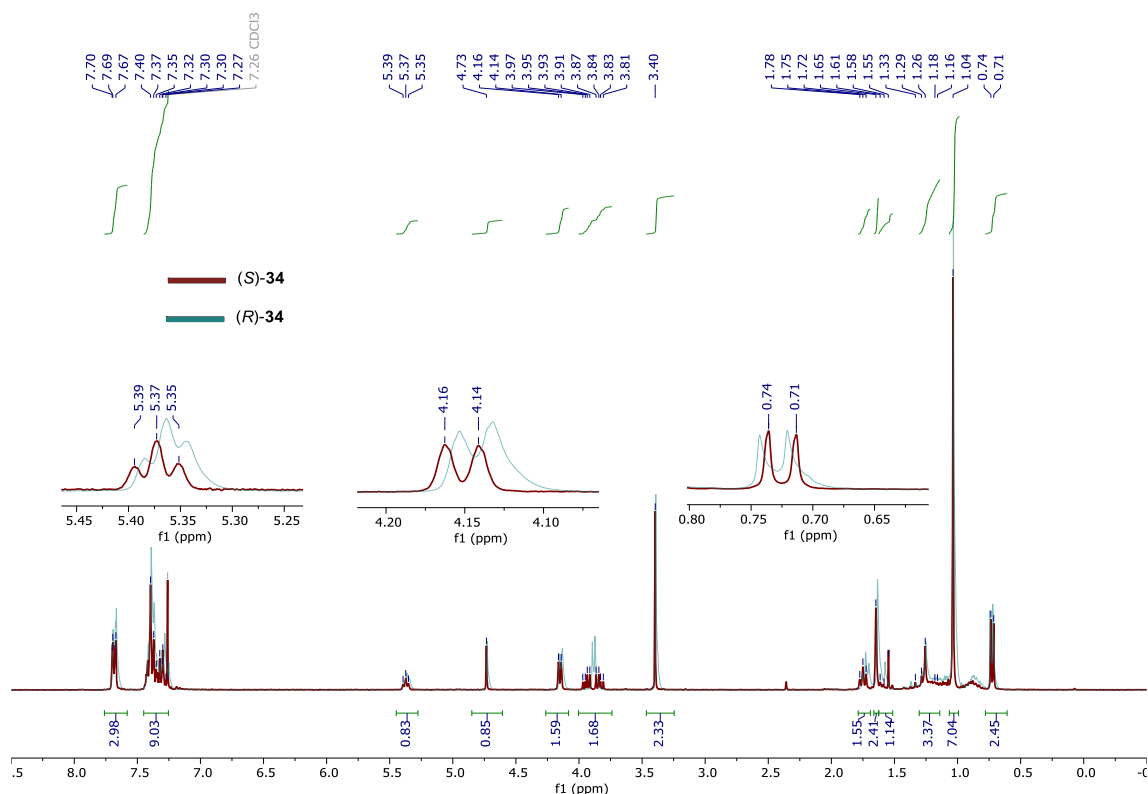
<sup>169</sup> Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.

Esquema 79



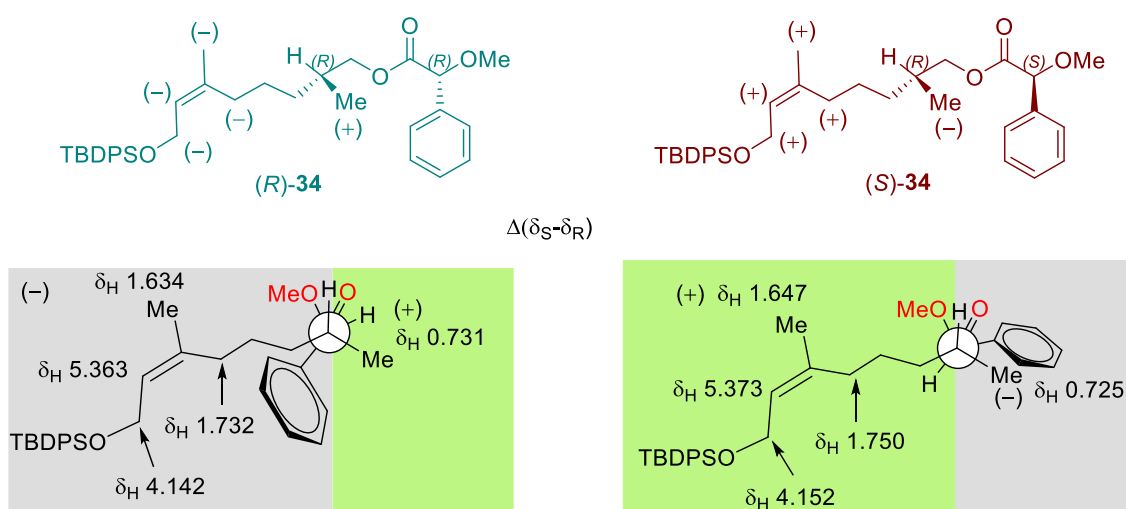
En el trabajo de Riguera y col.,<sup>168</sup> se produce una variación de los desplazamientos en el RMN de  $^1\text{H}$  de los ésteres de Mosher, en función de la proximidad del grupo orgánico al arilo quiral, por lo que si se fija la conformación, un mismo grupo se desplazará a menos ppm cuanto más próximo esté del anillo aromático. De esta manera es posible determinar la estereoquímica del centro estereogénico desconocido. Teniendo esto en cuenta, se compararon los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los ésteres (R)- y (S)-**34** (Figura 38).

Figura 38



El análisis de los espectros permitió observar una variación en los desplazamientos de los dos diastereoisómeros. El desplazamiento del grupo metilo del centro estereogénico es menor en el éster (*S*)-**34** ( $\delta_H$  0.725) que en el éster (*R*)-**34** ( $\delta_H$  0.731). Esto se debe a que el grupo metilo del éster (*S*)-**34** se encuentra en el mismo lado que el anillo de fenilo, por lo que su señal se desplaza a menos ppm. En cambio, se observa lo contrario para el resto de señales, que se desplazan a menos ppm en el éster (*R*)-**34**, por estar más próximas al anillo de fenilo. Como conclusión, lo que hace indicar estas variaciones es que la estereoquímica del centro quiral es *R* (Figura 39).

Figura 39



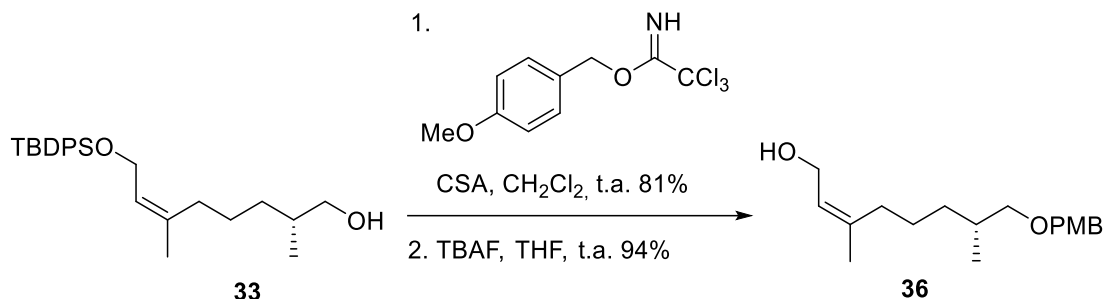
Una vez confirmada la estereoquímica del alcohol (*R*)-**33**, se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo libre para poder continuar la síntesis por el otro extremo de la molécula. En esta estrategia se tuvo en cuenta que el nuevo grupo protector debía ser ortogonal al éter de silicio y compatible con las condiciones de los siguientes pasos de reacción. De este modo, se decidió utilizar el grupo *p*-metoxibencilo (PMB), cuyo éter es estable frente a condiciones ácidas y básicas y soporta reactivos organolíticos y bases fuertes. Por otra parte, su eliminación es posible en condiciones oxidantes suaves, siendo el DDQ el reactivo más utilizado.<sup>170</sup>

Inicialmente, la reacción del alcohol **33** con PMBCl o PMBBr no ofreció buenos resultados recuperándose el producto de partida u observándose descomposición. Afortunadamente, la reacción con el acetimidato PMBTCA en presencia del ácido canforsulfónico (CSA) dio lugar al éter en un 81% de rendimiento. Seguidamente, se

<sup>170</sup> Green, T. W.; Wuts, P. G. M. En *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience: New York, 2007; pp 121-130.

desprotegió quimioselectivamente el éter de silicio con una disolución de TBAF en THF dando lugar al alcohol **36** en un 94% de rendimiento (Esquema 80).

**Esquema 80**



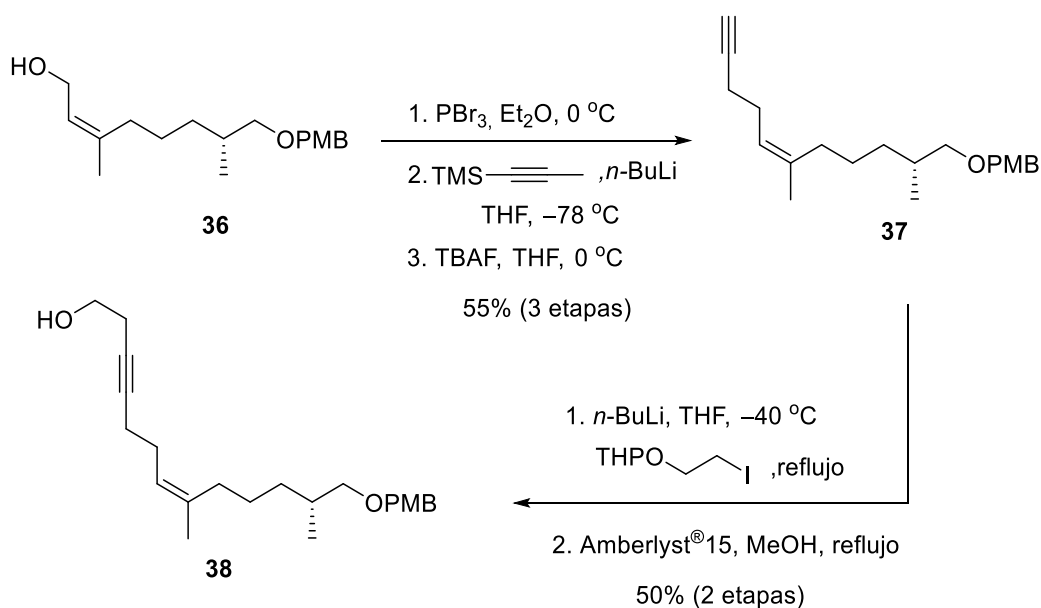
A continuación, se procedió a la incorporación de la unidad de propino para posteriormente acceder a la síntesis del alcohol homopropargílico. Para ello, la primera etapa consistió en una reacción de bromación del alcohol **36** con  $\text{PBr}_3$ , para posteriormente hacerlo reaccionar con el acetiluro del 1-(trimetilsilil)-1-propino, generado por tratamiento con una disolución de *n*-BuLi. Seguidamente, en el mismo matraz de reacción, se llevó a cabo la desprotección del grupo TMS con una disolución de TBAF en THF para dar lugar al alquino **37** en un 55% de rendimiento después de tres etapas (Esquema 81).

El siguiente paso fue la incorporación de una unidad de etanol en el alquino terminal. Con este propósito se volvió a generar el correspondiente acetiluro del alquino **37** con *n*-BuLi, seguido de la adición del acetal de yodoetanol.<sup>171</sup> La posterior eliminación del grupo THP con la resina ácida Amberlyst<sup>®</sup>15 proporcionó el alcohol homopropargílico **38** en un 50% de rendimiento en dos etapas (Esquema 81).

Uno de los problemas de esta etapa sintética fue que el producto de partida no se consumía por completo, por lo que se intentó la reacción con el acetal del bromoetanol e incluso generar *in situ* el yoduro mediante reacción con yoduro sódico. Sin embargo, todas estas modificaciones sintéticas dieron lugar a peores rendimientos, quedando una mayor cantidad de producto de partida sin reaccionar.

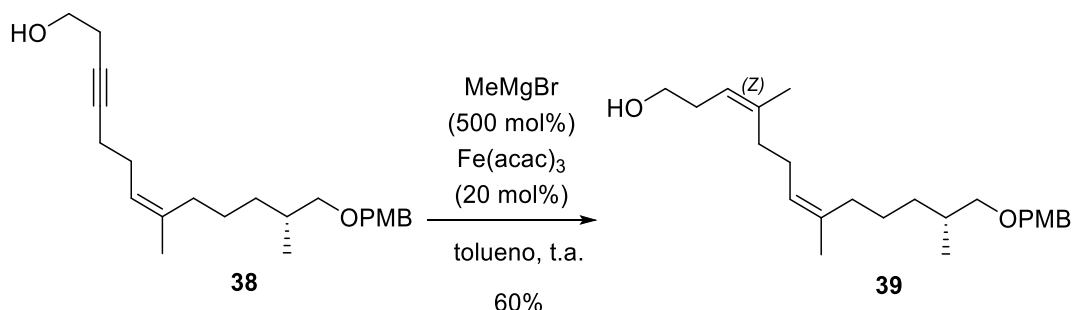
<sup>171</sup> Ng, E. W.; Aung, M. M.; Abood, M. E.; Martin, B. R.; Razdan, R. K. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1975.

**Esquema 81**



Una vez preparado el alcohol homopropargílico, se estudió una de las etapas clave de esta aproximación sintética, la reacción de carbometalación. Después de un análisis bibliográfico, se decidió explorar la metodología desarrollada por Ready y col.<sup>160</sup> que describe una reacción de carbometalación de alcoholes propargílicos y homopropargílicos empleando magnesianos mediante catálisis de Fe(III), en buenos rendimientos y condiciones de reacción más suaves frente a otras alternativas. De acuerdo con el procedimiento experimental, el alcohol **38** se trató con una disolución comercial de MeMgBr en Et<sub>2</sub>O (500 mol%) y Fe(acac)<sub>3</sub> en cantidades catalíticas (20 mol%), obteniéndose al cabo de 16 horas el alcohol **39** en un 60% de rendimiento, de manera regioselectiva y con completa diastereoselectividad *Z* (Esquema 82).

**Esquema 82**

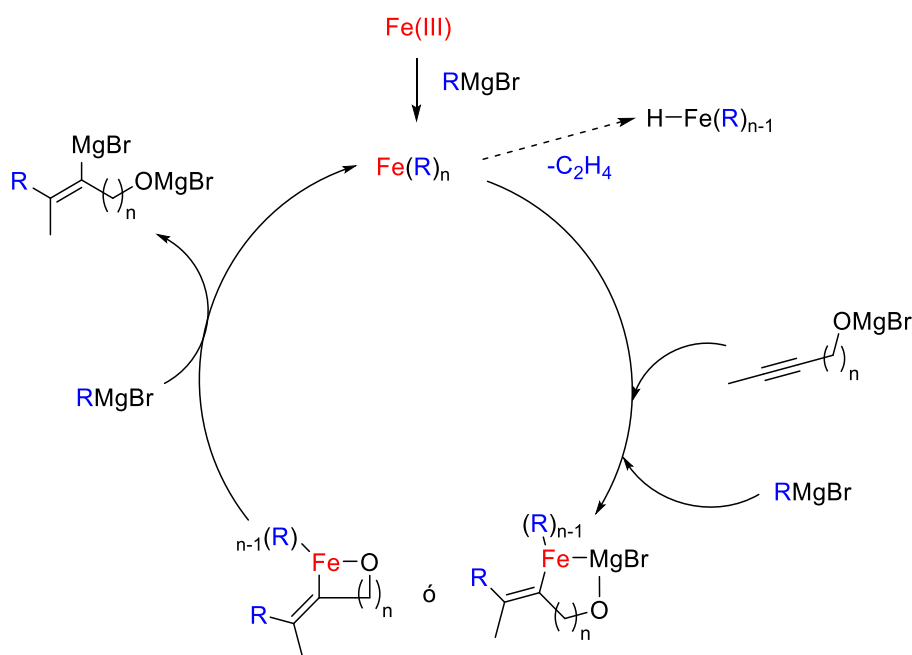


La estereoquímica del alqueno se analizó tomando como referencia el trabajo del Prof. Antonio González (Universidad de La Laguna, Tenerife),<sup>128</sup> que logró diferenciar los isómeros (*7E,12E*)-variabilina y (*7Z,12Z*)-variabilina por los desplazamientos de los

metilos vinílicos, que aparecieron en torno a 15.7 ppm para la estereoquímica *E* y sobre 23.3 ppm para la estereoquímica *Z*. En nuestro caso, el desplazamiento de RMN de  $^{13}\text{C}$  del nuevo grupo metilo vinílico se mostró a 23.5 ppm, por lo que por analogía se determinó la estereoquímica *Z*.

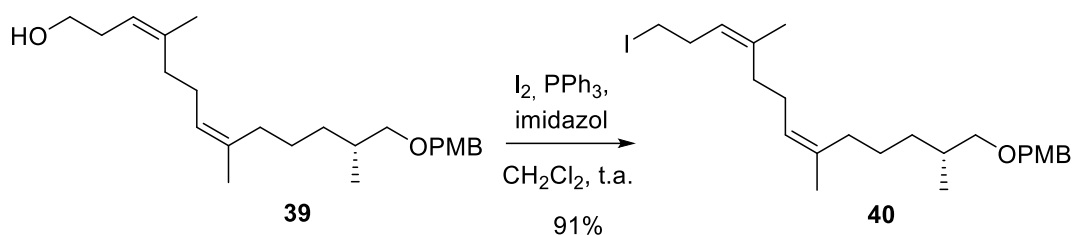
La regio- y diastereoselectividad de la reacción pueden explicarse de acuerdo con el ciclo catalítico propuesto en la publicación original.<sup>160</sup> La primera etapa del ciclo catalítico consiste en un intercambio de ligando con el magnesiano y reducción de la sal de hierro(III) para dar lugar a la especie catalítica de  $L_n\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CH}_3)_2$ , si bien el estado de oxidación del hierro es incierto. A continuación, se produce una reacción de carbometalación regio y estereoespecífica dirigida por la coordinación del hierro con el magnesio o directamente con el oxígeno. Por último, tiene lugar una reacción de metátesis del hierro al magnesio para formar el alquenilmagnesiano regenerándose la especie catalítica de hierro y dando lugar al alqueno con estereoquímica *Z* (Esquema 83).

**Esquema 83**



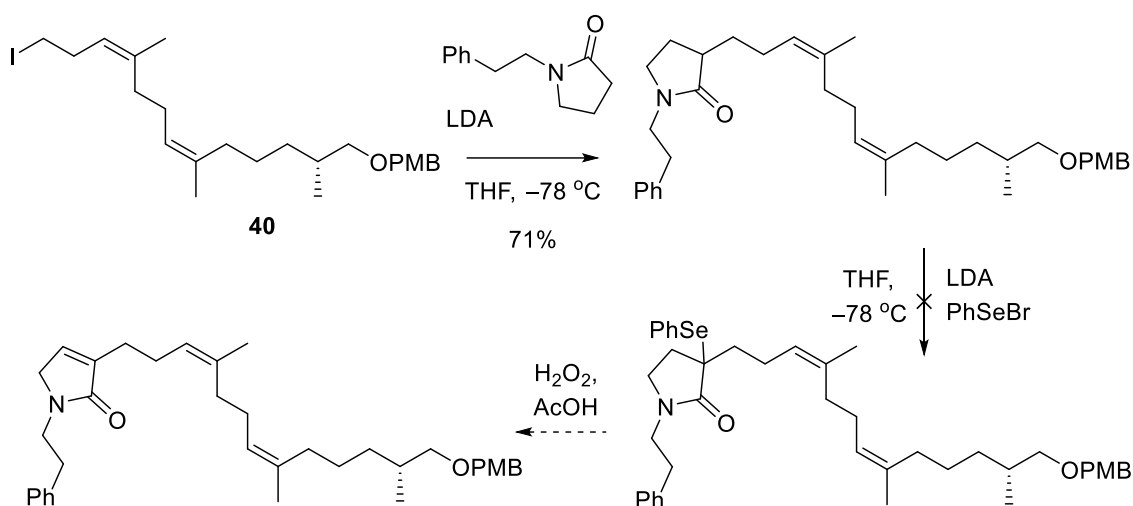
Una vez preparado de manera eficiente y estereoselectiva el alcohol homopropargílico con el alqueno trisustituido, el siguiente paso fue la incorporación de la unidad de lactama. Para ello, el grupo hidroxilo del alcohol **39** se transformó en un buen grupo saliente mediante una reacción de yodación con  $\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3$  e imidazol para dar lugar al yoduro **40** en un 91% de rendimiento (Esquema 84).

**Esquema 84**



Una vez obtenido el yoduro homoalílico se estudió la reacción de  $\alpha$ -alquilación sobre el fragmento de lactama **A**. Para ello se utilizó inicialmente la 2-pirrolidinona con el grupo homobencílico en el nitrógeno. El tratamiento con una disolución de LDA en THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y posterior adición del yoduro **40** proporcionó el compuesto de alquilación deseado en un 71% de rendimiento. Seguidamente, se procedió a estudiar la formación del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado de la lactama mediante reacción de selenenilación y oxidación con  $H_2O_2$  y AcOH. De acuerdo con precedentes bibliográficos,<sup>161</sup> la lactama se trató con una disolución de LDA (1.2 equiv.) en THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió PhSeBr (1.2 equiv.). Desafortunadamente no tuvo lugar la reacción de selenenilación, recuperándose únicamente producto de partida (Esquema 85).

**Esquema 85**



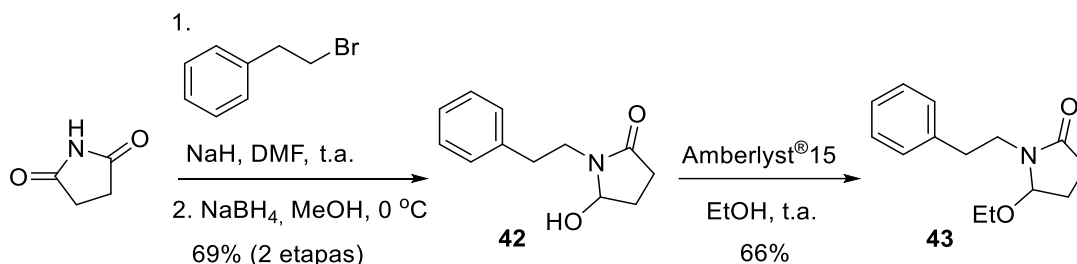
Ante estos resultados nos planteamos variar el método de preparación de la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada tomando como referencia el trabajo descrito por Speckamp,<sup>172</sup> en el que logra la formación de una lactama insaturada partiendo de una succinimida. Siguiendo este precedente, la succinimida se trató con NaH y se adicionó bromuro de

<sup>172</sup> Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1149.



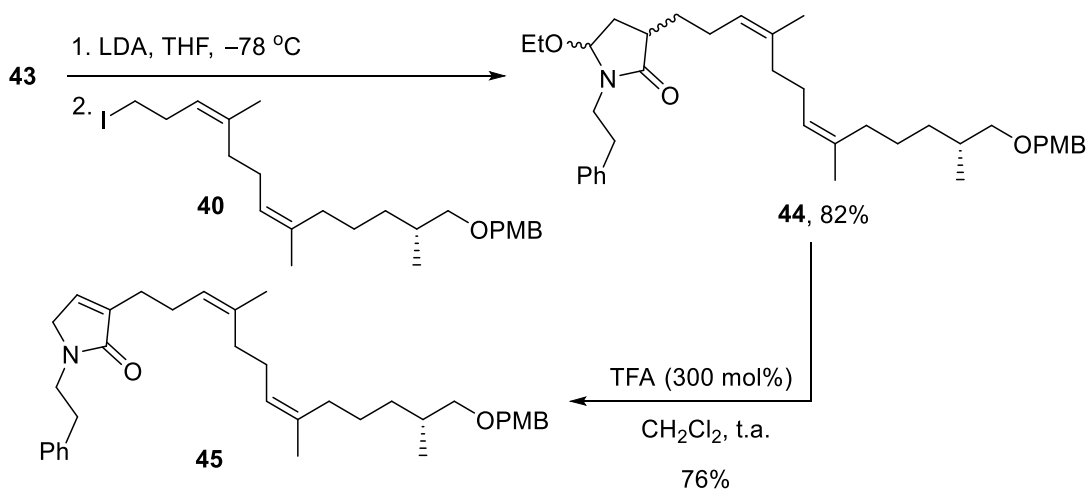
feniletilo obteniéndose el producto de alquilación,<sup>173</sup> que seguidamente se redujo con NaBH<sub>4</sub> para dar lugar al aminoalcohol **42** en un 69% de rendimiento en dos etapas.<sup>174</sup> Finalmente, el tratamiento de **42** con la resina Amberlyst® 15 en etanol permitió obtener el aminoacetal **43** en un rendimiento del 66% (Esquema 86).

**Esquema 86**



Una vez obtenida la lactama **43** correspondiente al fragmento **A**, el siguiente paso consistió en unirla al fragmento central **B** mediante una reacción de alquilación. Para ello, la lactama **43** se trató primero con LDA en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionó el yoduro **40** proporcionando el producto de alquilación **44** como una mezcla de diastereoisómeros en un rendimiento del 82%. Finalmente, el tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) a temperatura ambiente produjo la eliminación del grupo etoxilo para dar lugar a la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **45** en un rendimiento del 76% (Esquema 87).

**Esquema 87**



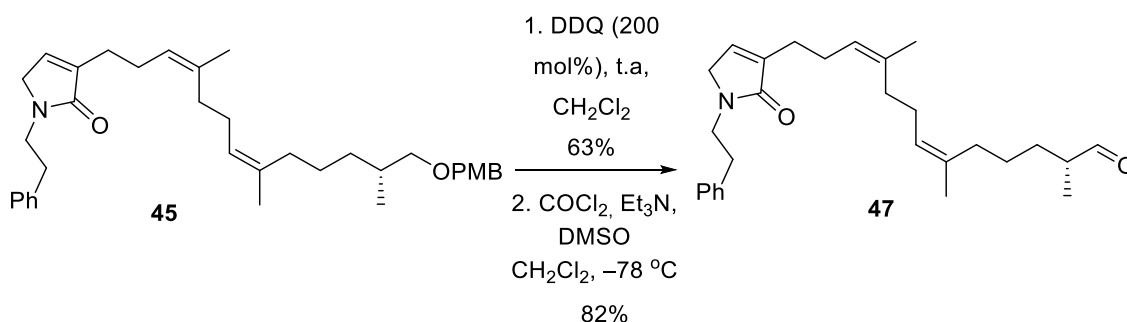
<sup>173</sup> Crestey, F.; Jensen, A. A.; Soerensen, C.; Magnus, C. B.; Andreasen, J. T.; Peters, G. H. J.; Kristensen, J. L. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1719.

<sup>174</sup> Barco, A.; Benetti, S.; Polloni, G. P.; Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Vicentini, C. B. *Synthesis* **1979**, 68.

Un aspecto clave en esta reacción fue la cantidad de TFA utilizado. En la primera prueba se tuvo en cuenta las condiciones utilizadas en el trabajo de Speckamp,<sup>175</sup> en el que emplearon 10 equivalentes de TFA para formar la  $\alpha,\beta$ -insaturación de una lactama con un grupo etoxilo en posición  $\alpha$  al nitrógeno. Tras replicar dichas condiciones, se obtuvo una descomposición total del producto de partida por lo que en los siguientes intentos se decidió controlar la reacción empezando por la adición de 1 equivalente de TFA, hasta llegar a los 3 equivalentes que hicieron falta para que se consumiera el producto de partida sin llegar a descomponerse.

De acuerdo con el planteamiento sintético, y después de incorporar el anillo de lactama, se propuso la ruptura del grupo PMB, la posterior oxidación al aldehído y la condensación de este último con un derivado del ácido tetrónico. La primera etapa fue la ruptura del grupo *p*-metoxibencilo mediante condiciones oxidantes. Así, el tratamiento de **45** con DDQ a temperatura ambiente proporcionó el correspondiente alcohol en un 63% de rendimiento. Durante esta reacción se observó cierta descomposición del producto de partida relacionada con mayores tiempos de reacción y la utilización de más equivalentes de DDQ. Para su optimización, se decidió utilizar tiempos cortos de reacción (30 minutos) para minimizar la descomposición y un exceso máximo de DDQ de 200 mol%. Una vez obtenido el alcohol, se llevó a cabo una oxidación de Swern para formar el aldehído **47** en un rendimiento del 82% (Esquema 88).

### Esquema 88



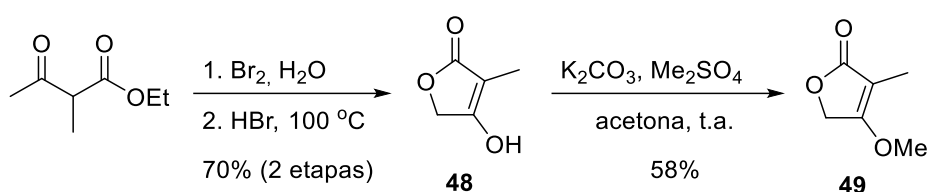
Tras obtener el aldehído **47**, se procedió a estudiar la incorporación del fragmento **C**, correspondiente a la unidad de ácido tetrónico, mediante una reacción de condensación aldólica. Para ello, lo primero fue llevar a cabo la preparación del ácido tetrónico y la protección de su grupo hidroxilo libre. De acuerdo con la síntesis de variabilina de

<sup>175</sup> Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp W. N. *Tetrahedron*. **1988**, *44*, 6729.

Takabe,<sup>143</sup> se decidió utilizar la unidad de tetrónico con el grupo metoxilo, ya que lograron una condensación eficiente con el aldehído, así como una sencilla *O*-desmetilación en el último paso empleando el tiolato *n*-PrSLi.

El ácido tetrónico se preparó por reacción de 3-metilacetilacetato de etilo con Br<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, para posteriormente llevar a cabo una reacción de ciclación en medio ácido catalizada por HBr dando lugar a **48** en un rendimiento del 70% en dos etapas.<sup>151</sup> A continuación, se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y sulfato de dimetilo para obtener el tetronato **49**<sup>176</sup> en un rendimiento del 58% (Esquema 89).

### Esquema 89



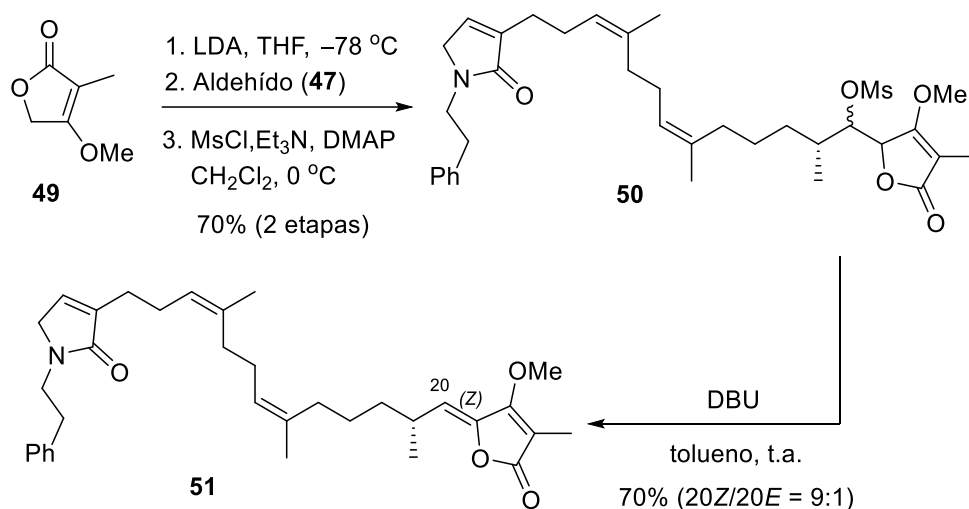
Posteriormente, se estudió la reacción de condensación con el aldehído. Para ello, primero se adicionó sobre el tetronato **49** a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  una disolución de LDA en THF dando lugar al enolato, al que seguidamente se le adicionó el aldehído **47** dando lugar al compuesto de condensación. A continuación, se transformó su grupo hidroxilo libre en un grupo mesilato, al tratarlo con MsCl, Et<sub>3</sub>N y DMAP, obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros del compuesto **50** en un 70% de rendimiento en dos etapas.

Finalmente, se añadió la base DBU sobre **50** produciendo la eliminación del grupo mesilato y dando lugar a la 22-*O*-metil-ircinialactama J (**51**) en un rendimiento del 70% (Esquema 90). Respecto a la diastereoselectividad de la reacción, se obtuvo de forma mayoritaria el alqueno *Z*, en una relación con su otro diastereoisómero de 20*Z*/20*E* = 9:1, calculado por RMN de <sup>1</sup>H. La determinación de la estereoquímica *Z* se dedujo por la similitud del desplazamiento químico del C20 a 115.2 ppm en comparación con la de otros productos con la unidad de ácido tetrónico.<sup>177</sup>

<sup>176</sup> Pérez, M.; Pérez, D. I.; Martínez, A.; Castro, A.; Gómez, G.; Fall, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 3252.

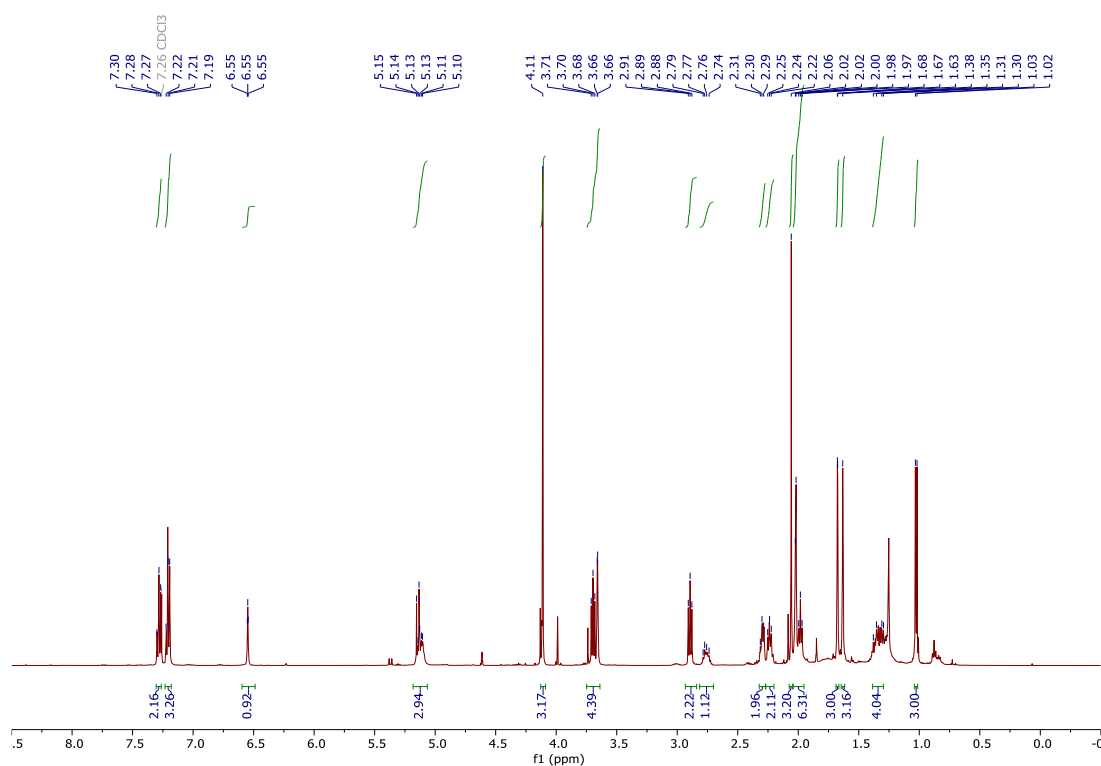
<sup>177</sup> Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1691.

Esquema 90



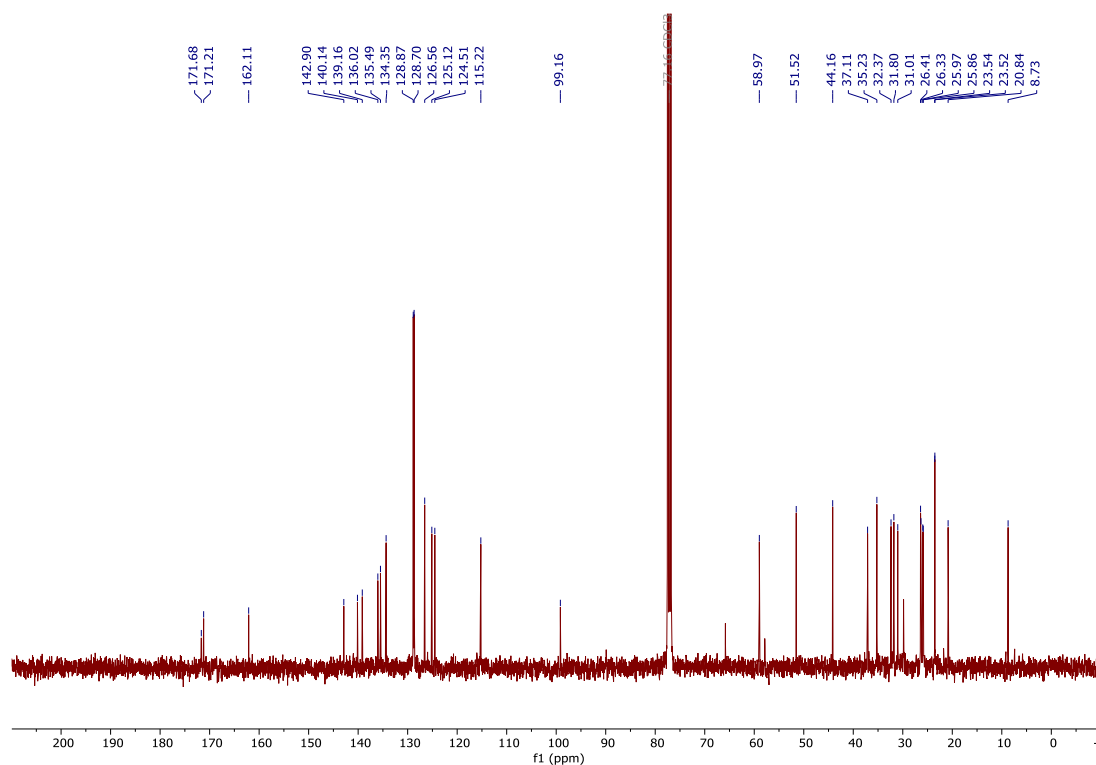
Sobre el compuesto **51** se realizó un amplio estudio espectroscópico para confirmar su estructura: RMN <sup>1</sup>H (Figura 40), RMN <sup>13</sup>C (Figura 41), COSY (Figura 42), HSQC (Figura 43) y HMBC (Figura 44). También se compararon los desplazamientos químicos de **51** (Tabla 30) con los del producto natural aislado (Tabla 31).

Figura 40



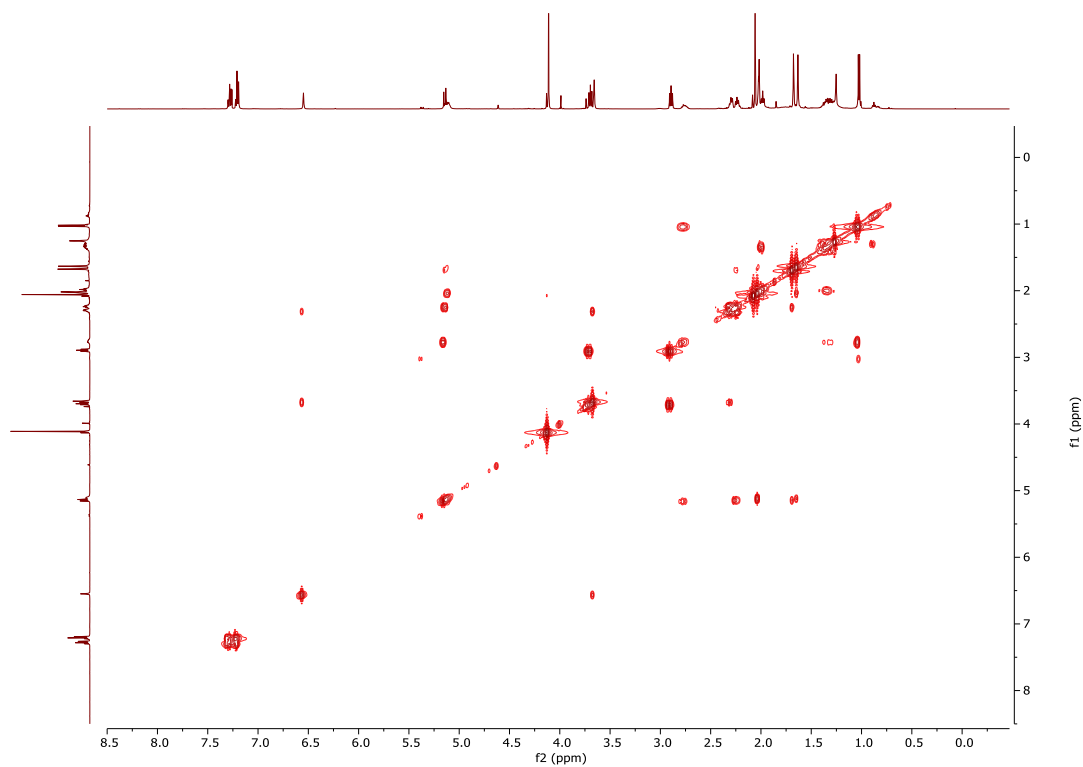
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 22-O-metil-ircinialactama J (**51**)

Figura 41



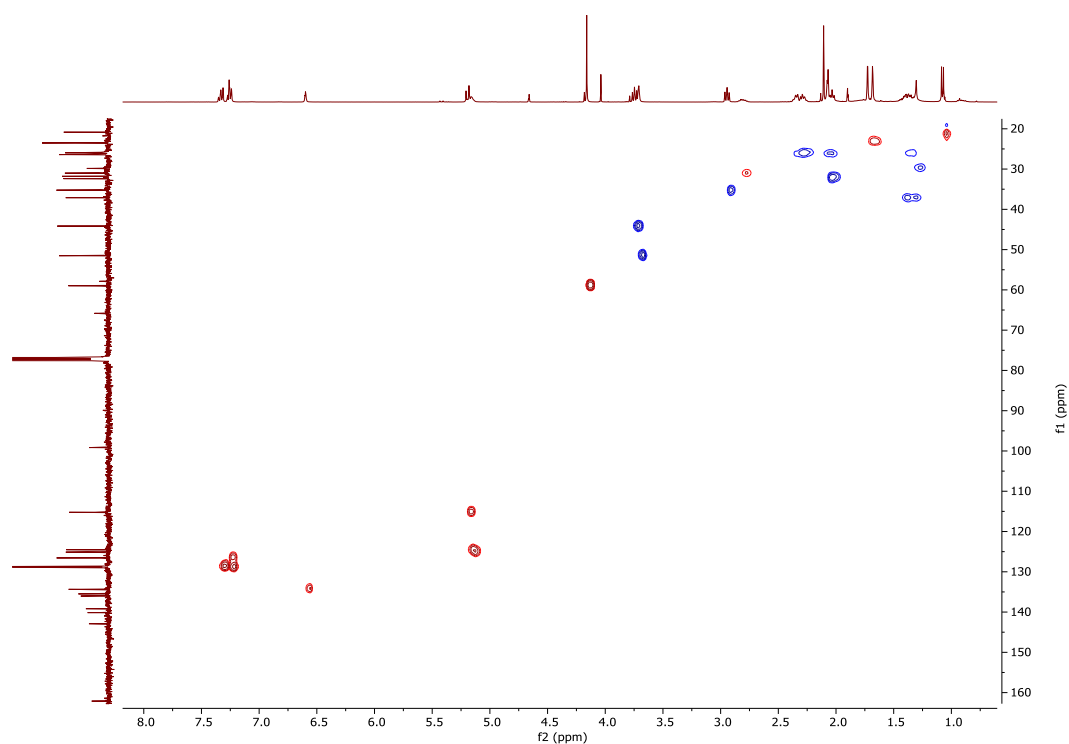
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 22-O-metil-ircinialactama J (51)

Figura 42



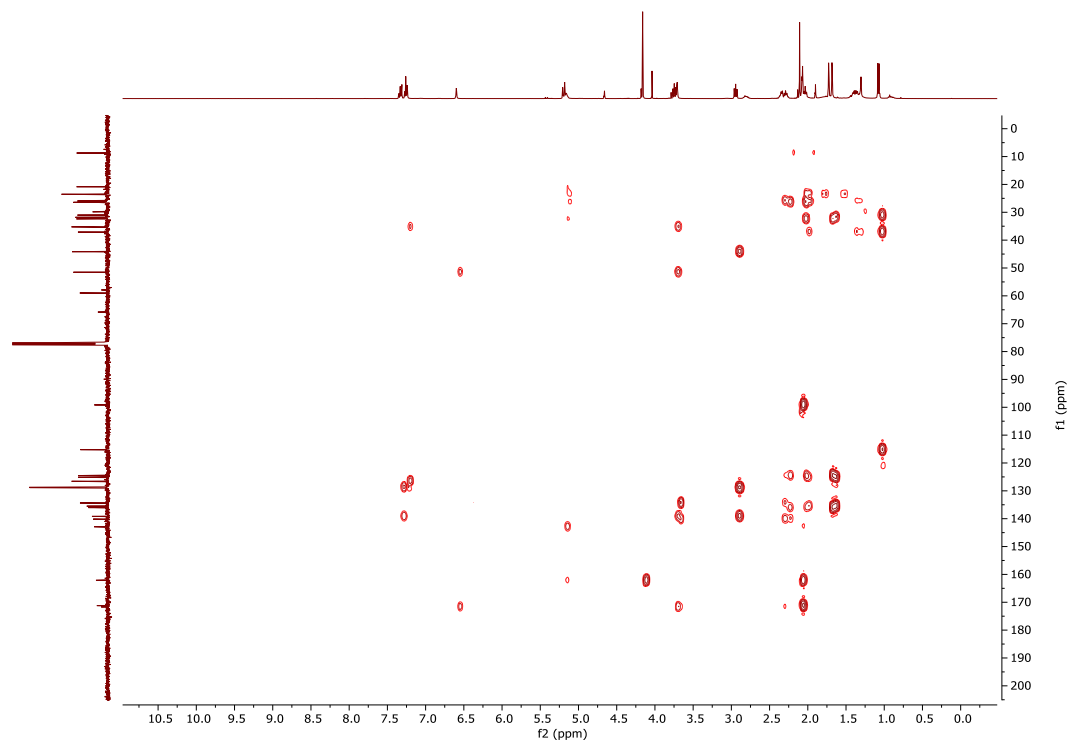
Espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22-O-metil-ircinialactama J (51)

Figura 43



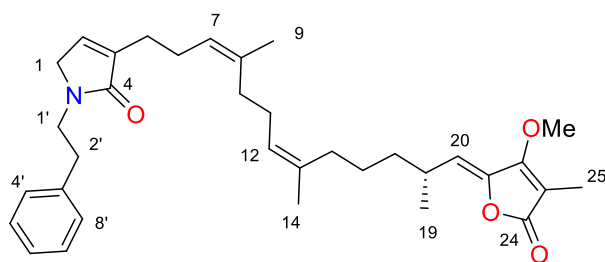
Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22-O-metil-ircinialactama J (51)

Figura 44



Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22-O-metil-ircinialactama J (51)

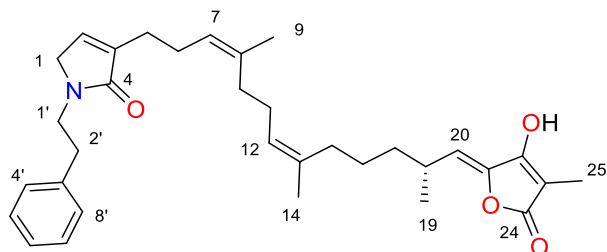
**Tabla 30.** Datos espectroscópicos de RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 22-*O*-metil-ircinialactama J (**51**)



**51**

Pos.	$\delta_C$ , mult	$\delta_H$ , m (J en Hz)
1	51.5, CH <sub>2</sub>	3.66, d (1.8)
2	134.3, CH	6.55, t (1.7)
3	140.1, C	
4	171.7, C	
5	26.0, CH <sub>2</sub>	2.31 – 2.29, m
6	25.9, CH <sub>2</sub>	2.25 – 2.22, m
7	124.5, CH	5.14 – 5.10, m
8	136.0, CH	
9	23.5, CH <sub>3</sub>	1.68, d (1.2)
10	32.4, CH <sub>2</sub>	1.98, t (7.0)
11	26.4, CH <sub>2</sub>	2.02, m
12	125.1, CH	5.14 – 5.10, m
13	135.5, C	
14	23.5, CH <sub>3</sub>	1.63, s
15	31.8, CH <sub>2</sub>	2.02, m
16	26.3, CH <sub>2</sub>	1.38 – 1.30, m
17	37.1, CH <sub>2</sub>	1.38 – 1.30, m
18	31.0, CH	2.80 – 2.74, m
19	20.8, CH <sub>3</sub>	1.03, d (6.7)
20	115.2, CH	5.14, d (10.2)
21	142.9, C	
22	162.1, C	
OMe	59.0, CH <sub>3</sub>	4.11, s
23	99.2, C	
24	171.2, C	
25	8.7, CH <sub>3</sub>	2.06, s
1'	44.2, CH <sub>2</sub>	3.70, t (7.3)
2'	35.2, CH <sub>2</sub>	2.89, t (7.3)
3'	139.2, C	
4'	128.9, CH	7.30 – 7.27, m
5'	128.7, CH	7.22 – 7.19, m
6'	126.6, CH	7.22 – 7.19, m
7'	128.7, CH	7.22 – 7.19, m
8'	128.9, CH	7.30 – 7.27, m

**Tabla 31.** Datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  del producto natural aislado ircinialactama J (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Ircinialactama J**

Pos.	$\delta_{\text{C}}$ , mult	$\delta_{\text{H}}$ , m ( <i>J</i> en Hz)
1	52.3, $\text{CH}_2$	3.73, m
2	136.5, CH	6.65, t (1.4)
3	139.3, C	
4	172.7, C	
5	26.3, $\text{CH}_2$	2.24, m
6	25.6, $\text{CH}_2$	2.23/2.17 m
7	123.5, CH	5.07 m
8	137.0, CH	
9	23.8, $\text{CH}_3$	1.68 d (1.3)
10	32.8, $\text{CH}_2$	1.97 m
11	26.8, $\text{CH}_2$	2.03 m
12	125.0, CH	5.11, m
13	135.9, C	
14	23.7, $\text{CH}_3$	1.64 d (1.2)
15	32.0, $\text{CH}_2$	2.00 m
16	26.4, $\text{CH}_2$	1.44/1.28 m
17	37.5, $\text{CH}_2$	1.30/1.43 m
18	31.1, CH	2.83 m
19	21.2, $\text{CH}_3$	1.05 d (6.7)
20	115.0, CH	5.49 d (10.1)
21	143.7, C	
22	162.8, C	
23	99.6, C	
24	171.8, C	
25	6.4, $\text{CH}_3$	1.83 s
1'	44.8, $\text{CH}_2$	3.72 m
2'	35.1, $\text{CH}_2$	2.91 t (7.3)
3'	138.4, C	
4'	128.9, CH	7.29, m
5'	128.8, CH	7.19, m
6'	126.9, CH	7.21, m
7'	128.8, CH	7.19, m
8'	128.9, CH	7.29, m

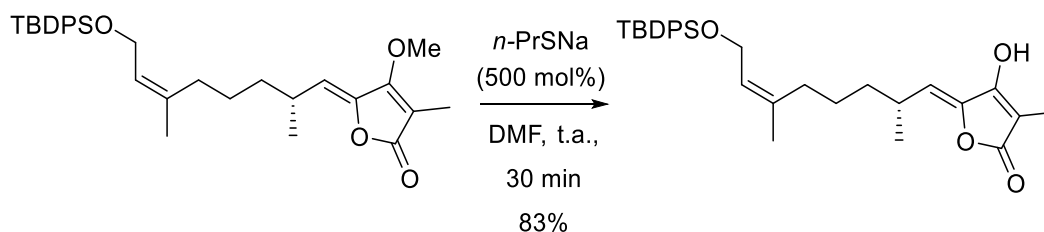


Los datos espectroscópicos de 22-*O*-metil-ircinialactama J (**51**) (Tabla 30) presentan una gran similitud con los del producto natural aislado ircinialactama J (Tabla 31), por lo que se pudo confirmar que se trató de la estructura deseada. La señal de C20 a 115.2 ppm corroboró la formación mayoritaria del alqueno con estereoquímica *Z* al coincidir con el desplazamiento de ircinialactama J a 115.0 ppm. Además, presentó un valor de rotación óptica de  $[\alpha]^{25}_D + 22.9$ , pudiéndose de esta manera reafirmar que la configuración del centro estereogénico C18 de ircinialactama J es *R*, al presentar un valor también positivo de rotación óptica ( $[\alpha]^{25}_D + 3.4$ ).

Una vez caracterizada la ircinialactama **51**, se abordó la última reacción de la ruta sintética, la *O*-desmetilación de la unidad de ácido tetrónico. En el trabajo publicado por Still,<sup>178</sup> se intentó sin éxito la reacción de *O*-desmetilación de un ácido tetrónico mediante hidrólisis empleando condiciones ácidas, o mediante el uso de yoduro de trimetilsililo. Sin embargo, el uso del 1-propanotiolato de litio (*n*-PrSLi) les permitió obtener el producto deseado en un elevado rendimiento y tiempos de reacción cortos. En otros trabajos de investigación, el uso de tiolatos como *n*-PrSLi<sup>143,144</sup> o *n*-PrSNa<sup>177</sup> se ha convertido en un método eficaz para llevar a cabo la *O*-desmetilación de ácidos tetrónicos.

Teniendo en cuenta estos precedentes, se decidió preparar el tiolato *n*-PrSNa a partir de una disolución de propanotiol y NaH en DMF.<sup>177</sup> Seguidamente, se adicionó sobre un sustrato modelo dando lugar a la reacción de *O*-desmetilación en únicamente 30 minutos y en un satisfactorio 83% de rendimiento (Esquema 91).

### Esquema 91

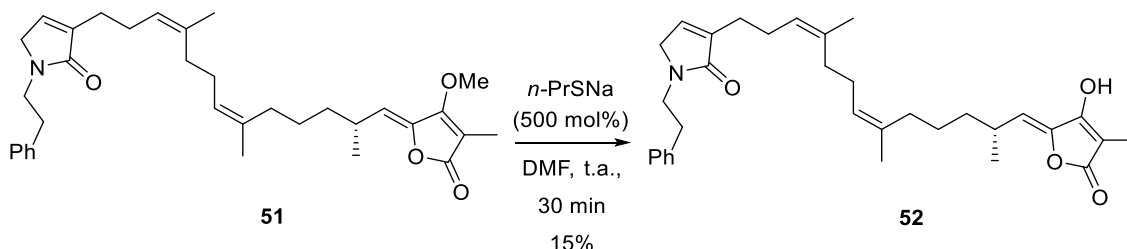


Ante este resultado se decidió emplear estas mismas condiciones en la desmetilación de la *O*-metil-ircinialactama **51**. Después de la adición de una disolución del tiolato *n*-PrSNa en DMF sobre **51**, se agitó la reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y se observó por cromatografía en capa fina que el producto de partida se había consumido, aunque también se observaron más subproductos. Debido

<sup>178</sup> Still, I. W. J.; Drewery, M. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 290.

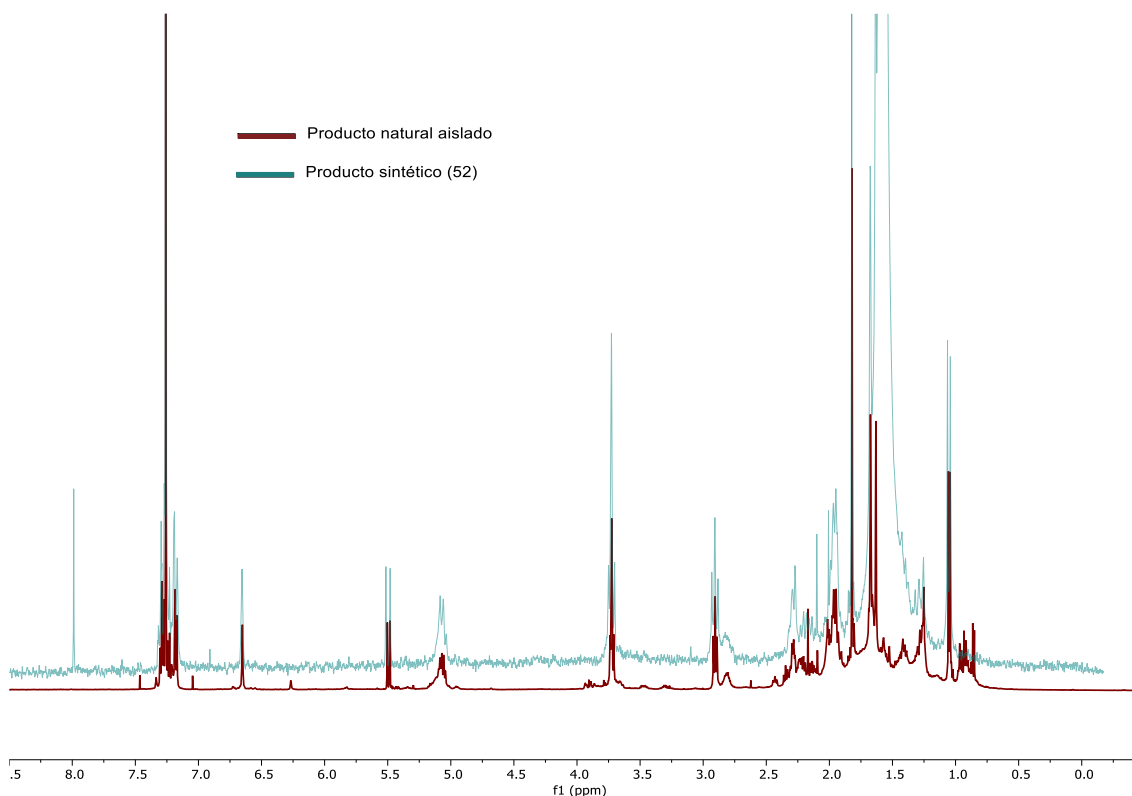
a la poca cantidad de compuesto empleado en la reacción (10.8 mg) y a la multitud de productos secundarios, el crudo se purificó directamente por HPLC. Uno de los picos recolectados pareció corresponderse con el producto natural ircinialactama J, aunque sólo se logró obtener 1.5 mg (Esquema 92).

**Esquema 92**



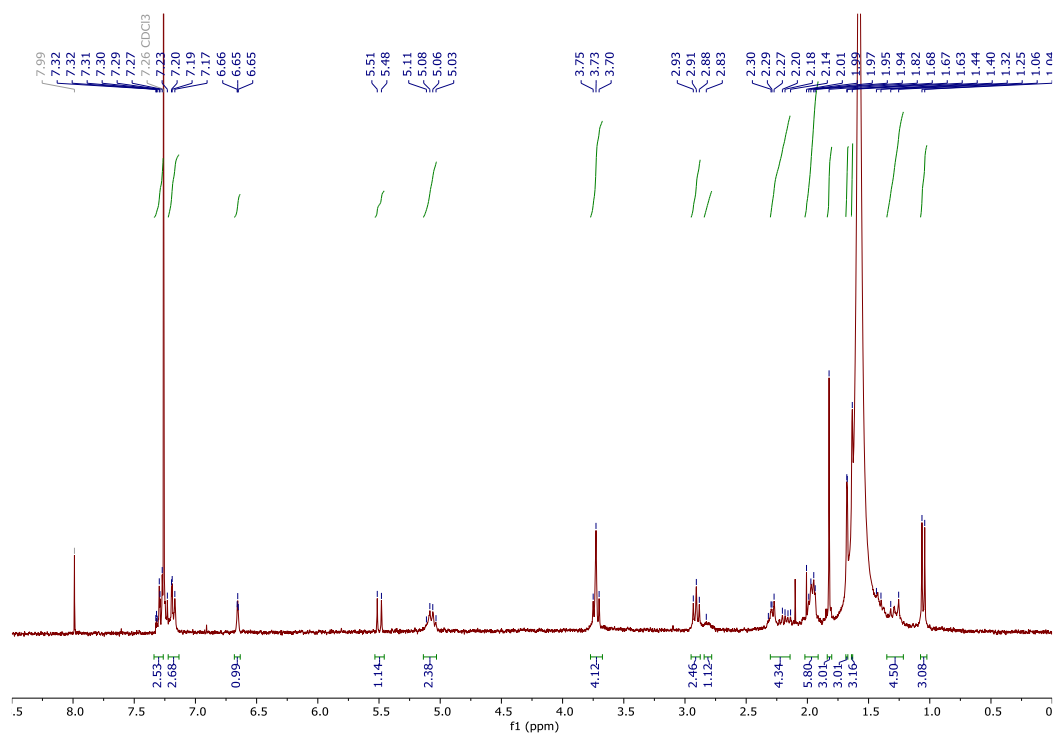
Ircinialactama J (**52**) se identificó mediante RMN de  $^1\text{H}$ , mostrando una coincidencia total en los desplazamientos químicos con los del producto natural aislado (Figura 45).

**Figura 45**



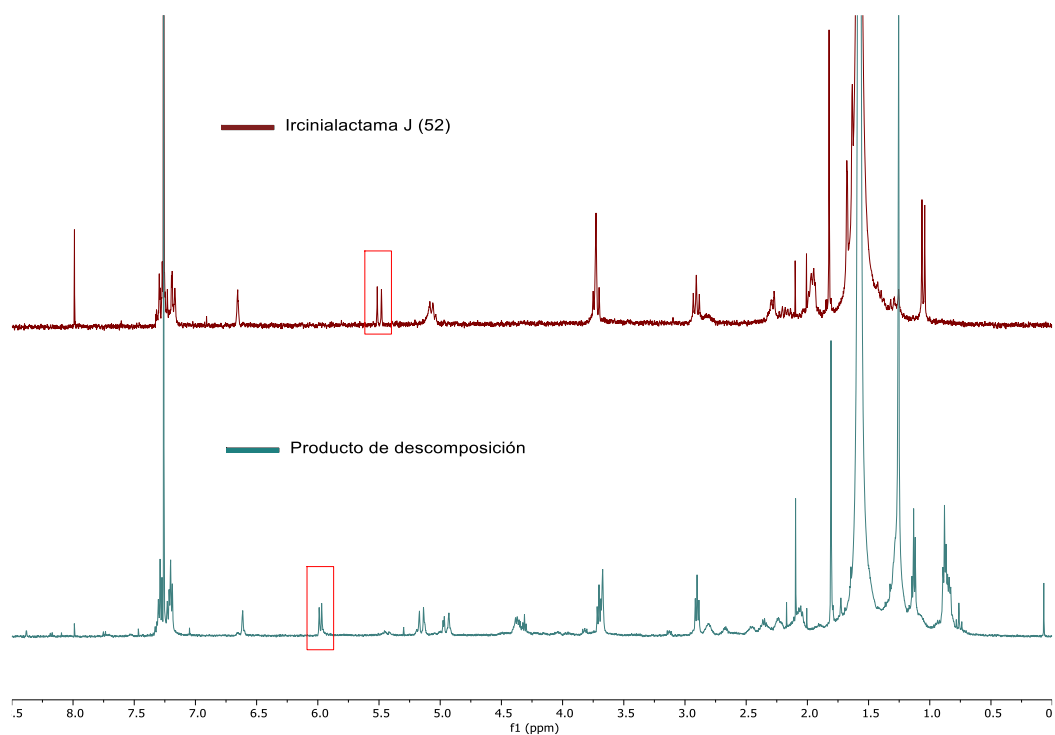
Desafortunadamente tuvo lugar una posterior descomposición del producto por lo que no se pudo concluir su determinación estructural, lográndose únicamente obtener el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **52** con señales de agua adquiridas durante la purificación por HPLC (Figura 46).

Figura 46



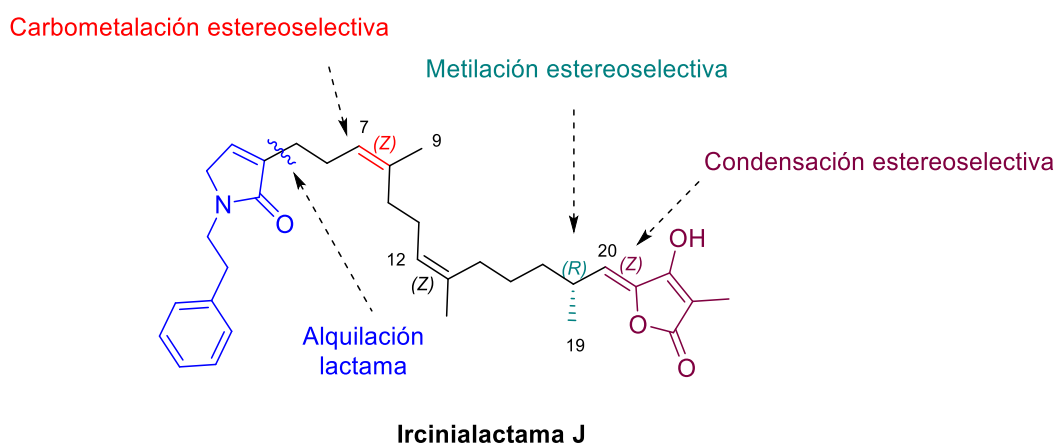
La comparación de **52** con el producto de descomposición muestra la desaparición de la señal a  $\delta_H$  5.49 de **52** característica del protón alquénico adyacente a la unidad de tetrónico (H20), y parece que se desplaza a  $\delta_H$  5.98 en el producto de descomposición, lo que parece indicar una alteración de la unidad de tetrónico (Figura 47).

Figura 47



En resumen, hemos desarrollado una ruta sintética de ircinialactama J a partir del compuesto comercial nerol donde las etapas clave fueron: la generación del estereocentro en C18 mediante una metilación diastereoselectiva empleando una oxazolidinona de Evans quiriral, una reacción de carbometalación a partir de un alcohol homoalílico para generar de manera regio- y diastereoselectiva el alqueno en C7 con estereoquímica Z, la alquilación de una lactama con un grupo etoxilo en posición  $\alpha$  al nitrógeno y su posterior eliminación para formar el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, y una reacción de condensación aldólica estereoselectiva para incorporar la unidad de ácido tetrónico (Figura 48).

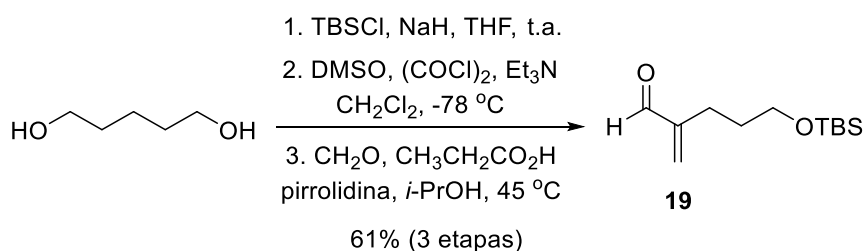
**Figura 48**



### 3.4. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.4.1. Aproximación inicial para la síntesis de ircinialactama J

##### 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilenpentanal (**19**)<sup>152</sup>

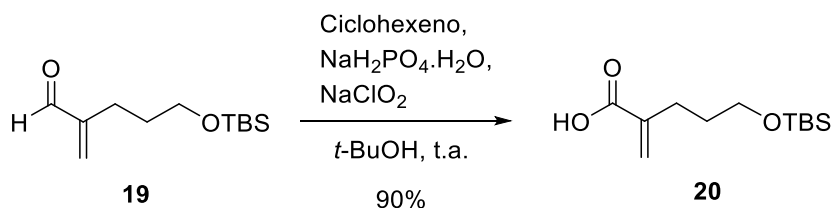


Siguiendo el procedimiento experimental descrito,<sup>152</sup> sobre una disolución de 1,5-pentanodiol (1.05 g, 9.65 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C, se añadió NaH en porciones (0.23 g, 9.65 mmol, 90%) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se adicionó TBSCl (1.45 g, 9.65 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas se paró la reacción con H<sub>2</sub>O fría (10 mL), la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación, la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con NaCl (dis. sat., 100 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) dando lugar al producto de monoprotección (1.75 g, 8.01 mmol, 83%).

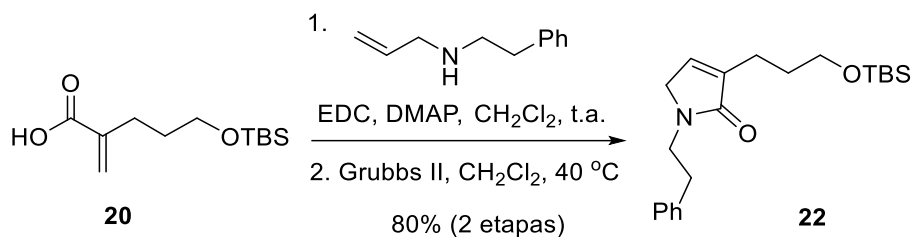
Posteriormente, sobre una disolución de DMSO (1.71 mL, 24.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) a -78 °C, se añadió gota a gota (COCl)<sub>2</sub> (1.0 mL, 12.0 mmol) y se dejó agitar a la misma temperatura durante 10 minutos. A continuación, se adicionó el alcohol monoprotegido obtenido en la etapa anterior (1.75 g, 8.01 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos y se adicionó Et<sub>3</sub>N (5.0 ml, 36.0 mmol) dejando agitar la reacción a la misma temperatura durante 30 min. Se dejó que alcanzara la temperatura ambiente en 2 horas, se vertió en un embudo de decantación y se lavó sucesivamente con HCl (50 mL, 5% v/v), NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 50 mL), NaCl (dis. sat., 50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose el aldehído que se utilizó sin purificación previa.

Finalmente, sobre una disolución del crudo de la etapa anterior (1.7 g, 7.86 mmol) y formalina (0.59 mL, 7.86 mmol, 37% de formaldehído en agua) en *i*-PrOH (5 mL), se adicionó sucesivamente ácido propiónico (0.06 mL, 0.79 mmol) y pirrolidina (0.066 mL, 0.79 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 45 °C. Al cabo de 7 horas se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 30 mL), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con NaCl (dis. sat., 40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos) para dar lugar al aldehído **19** (1.35 g, 5.9 mmol, 74% en dos etapas) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.8, 150.2, 134.2, 62.5, 30.9, 26.1, 24.4, 18.5, -5.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>2</sub>Si 251.1438; encontrado 251.1443.

**Ácido 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilenpentanoico (**20**)<sup>152</sup>**

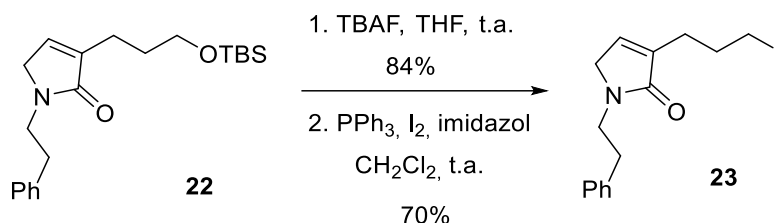


Sobre una disolución del aldehído **19** (0.52 g, 2.27 mmol) y ciclohexeno (0.69 mL, 6.81 mmol) en *t*-BuOH (15 mL) a 0 °C, se adicionó una disolución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (0.63 g, 4.54 mmol) y NaClO<sub>2</sub> (0.47 mmol, 5.22 mmol) en H<sub>2</sub>O (7 mL), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 4 horas se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 30 mL), la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con NaCl (dis. sat., 40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (30% AcOEt/hexanos) para dar lugar al ácido carboxílico **20** (0.5 g, 2.05 mmol, 90%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.29 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.5, 139.9, 127.3, 62.4, 31.5, 28.1, 26.1, 18.5, -5.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub>Si 267.1387; encontrado 267.1388.

3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (**22**)

Sobre una disolución de la alilamina homobencílica<sup>153</sup> (0.29 g, 1.78 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), se adicionó sucesivamente el ácido carboxílico **20** (0.36 g, 1.48 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), EDC (0.37 g, 1.92 mmol) y DMAP (54.2 mg, 0.44 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas se vertió en un embudo de decantación y se lavó con HCl (20 mL, 5% v/v), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se juntaron las fases orgánicas y la resultante se lavó con NaCl (dis. sat., 50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a la imida, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

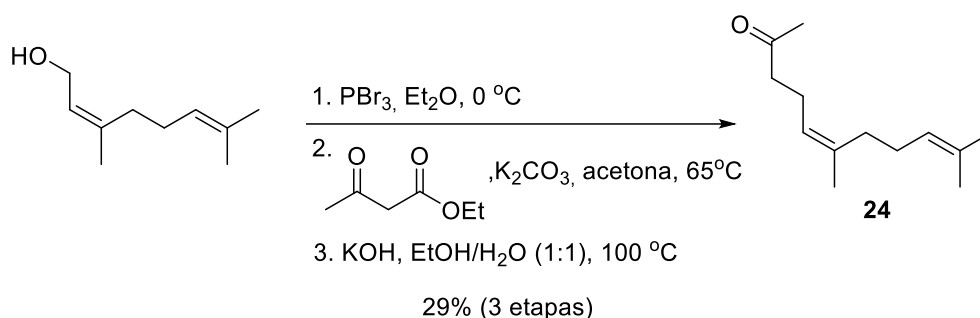
El crudo de la etapa anterior (0.51 g, 1.32 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y el disolvente se desoxigenó durante 30 minutos empleando una corriente de argón. A continuación, se añadió el catalizador de Grubbs de segunda generación (39.0 mg, 0.046 mmol, 3.5 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C protegiéndola de la luz. Al cabo de 16 horas el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (25% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto **22** (0.43 g, 1.19 mmol, 80% en dos etapas) como un sólido marrón; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 – 7.19 (m, 5H), 6.55 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 6H), 2.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.6, 140.1, 139.1, 134.2, 128.8, 128.7, 126.5, 62.7, 51.4, 44.1, 35.2, 30.7, 29.8, 26.1, 22.4, 18.4, -5.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>2</sub>Si 382.2173; encontrado 382.2175.

**3-(3-yodopropil)-1-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (23)**

Sobre una disolución del compuesto **22** (0.32 g, 0.89 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota una disolución de TBAF (1.07 mL, 1.07 mmol, 1.0 M en THF) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 20 mL), la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con NaCl (dis. sat., 40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar lugar al alcohol (184.1 mg, 0.75 mmol, 84%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

El producto obtenido en la etapa anterior (180.1 mg, 0.73 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se añadió sucesivamente PPh<sub>3</sub> (0.3 g, 1.13 mmol), imidazol (76.9 mg, 1.13 mmol) y I<sub>2</sub> (0.25 g, 1.0 mmol), y se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas la mezcla se vertió en un embudo de decantación y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (dis. sat., 10 mL), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 25 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (45% AcOEt/hexanos) para dar lugar al yoduro **23** (181.5 mg, 0.51 mmol, 70%) como un sólido amarillento; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 3H), 6.63 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.41 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 2.08 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 139.0, 138.4, 135.4, 128.8, 128.7, 126.6, 51.5, 44.1, 35.2, 31.2, 27.0, 6.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>INO 356.0506; encontrado 356.0512.



**(Z)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (24)**<sup>156</sup>

Siguiendo el procedimiento experimental descrito,<sup>156</sup> sobre una disolución de nerol (12.3 g, 79.7 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota  $\text{PBr}_3$  (3.55 mL, 37.8 mmol) y se dejó que alcanzara los  $0\text{ }^\circ\text{C}$  en 1 hora. La reacción se paró adicionando agua fría (5 mL) y la mezcla resultante se vertió en un embudo de decantación. Se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (dis. sat., 60 mL), la fase acuosa se extrajo con hexanos (3 x 60 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 60 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose un crudo que fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

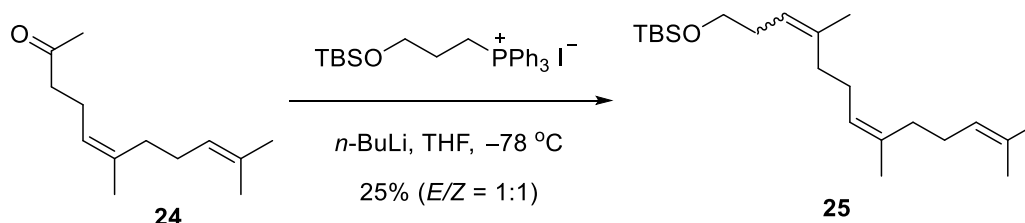
A continuación, sobre una disolución de acetoacetato de etilo (13.2 g, 101.3 mmol) en acetona (50 mL), se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14.0 g, 101.3 mmol) y el crudo obtenido en la etapa anterior disuelto en 15 mL de acetona. La mezcla resultante se agitó a  $65\text{ }^\circ\text{C}$  durante 16 horas y posteriormente se vertió en un embudo de decantación, se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 50 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el  $\beta$ -cetoéster que se utilizó sin purificación previa.

Finalmente, sobre una disolución del  $\beta$ -cetoéster (7.12 g, 25.4 mmol) en  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 60 mL), se añadió  $\text{KOH}$  (1.78 g, 31.8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se vertió en un embudo de decantación, la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (5%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) para dar lugar a la metilcetona **24** (4.45 g, 22.9 mmol, 29% en tres etapas) como un aceite amarillo;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.18 – 5.00 (m, 2H), 2.44 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 2.26 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 2H), 2.13 (s, 3H), 2.04

(m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.61 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.9, 136.6, 131.8, 124.3, 123.5, 44.1, 32.0, 30.0, 26.6, 25.8, 23.5, 22.4, 17.8; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}$  217.1563; encontrado 217.1562.

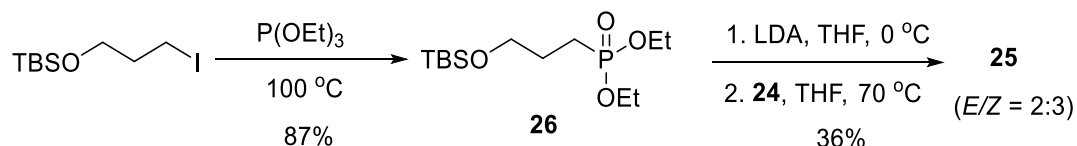
**Terc-butildimetil(((7Z)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il)oxi)silano (25)**

**(a) Preparación de 25 mediante reacción de Wittig**



Sobre una disolución de la sal de fosfonio<sup>155</sup> (0.56 g, 1.03 mmol) en THF (15 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota una disolución de *n*-BuLi (0.46 mL, 1.03 mmol, 2.22 M en hexanos) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente en 2 horas. A continuación, se adicionó una disolución de la metilcetona **24** (101.0 mg, 0.52 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 15 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con NaCl (dis. sat., 40 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (2% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto **25** (45.6 g, 0.13 mmol, 25%;  $E/Z = 1:1$ ) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.13 (m, 3H), 3.57 (td,  $J = 7.2, 3.7$  Hz, 2H), 2.23 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.04 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.68 (s, 7.5H), 1.61 (s, 4.5H), 0.90 (s,  $J = 0.6$  Hz, 9H), 0.05 (d,  $J = 1.2$  Hz, 6H).

**(b) Preparación de 25 mediante reacción de Horner-Wadsworth-Emmons**

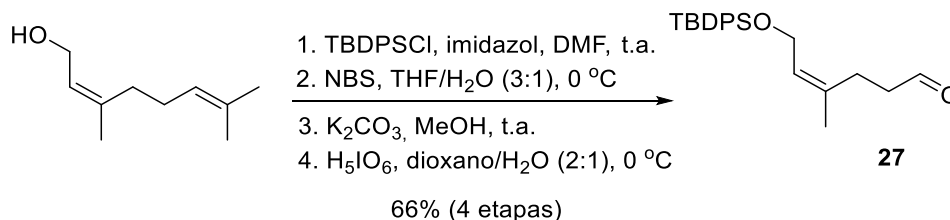


Una disolución de *terc*-butil(3-yodopropoxi)dimetilsilano<sup>154</sup> (1.37 g, 4.56 mmol) y trietilfosfito (1.9 mL, 11.4 mmol) se agitó a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante 16 horas. La mezcla de reacción resultante se destiló a vacío para dar lugar al fosfonato **26** (1.23 g, 3.97 mmol, 87%) como un líquido incoloro.

A continuación, sobre una disolución del fosfonato **26** (0.48 g, 1.54 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota una disolución de LDA (0.87 mL, 1.54 mmol, 1.77 M en THF) y se dejó agitar a la misma temperatura. Al cabo de 45 minutos, se adicionó una disolución de la cetona **24** (211.5 mg, 1.09 mmol) en THF (2 mL), se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente en 2 horas y posteriormente se agitó a 70 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 15 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con NaCl (dis. sat., 40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (2% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto **25** (136.2 mg, 0.39 mmol, 36%; *E/Z* = 2:3) como un aceite incoloro.

### 3.4.2. Aproximación definitiva para la síntesis de ircinialactama J

(*Z*)-*terc*-butil((5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-il)oxi)difenilsilano  
(**27**)<sup>163</sup>



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito,<sup>163</sup> sobre una disolución de nerol (8.6 g, 55.8 mmol) en DMF (15 mL), se añadió imidazol (4.18 g, 61.4 mmol) y TBDPSCl (15.24 mL, 58.6 mmol), y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la mezcla se vertió en un embudo de decantación con AcOEt (100 mL), se lavó sucesivamente con HCl (0.5 M, 100 mL), NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 100 mL), NaCl (dis. sat., 100 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose un crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

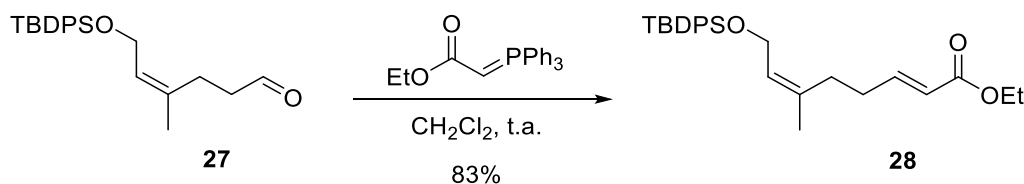
El crudo obtenido se disolvió en THF/H<sub>2</sub>O (3:1, 133 mL), se enfrió a 0 °C, se añadió NBS (10.93 g 61.4 mmol) y la disolución resultante se agitó a esta misma temperatura durante 6 horas. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, se adicionó Et<sub>2</sub>O (60 mL) y la fase orgánica se lavó en un embudo de decantación con H<sub>2</sub>O (60 mL), NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 60 mL), NaCl (dis. sat., 100 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>

anhidro), filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose un crudo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa.

A continuación, se disolvió el crudo de la etapa anterior en MeOH (100 mL), se añadió  $K_2CO_3$  (14.65 g, 106.0 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida dando lugar al epóxido como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación previa en la siguiente etapa (19.5 g, 47.7 mmol).

Por último, se disolvió el epóxido en dioxano/ $H_2O$  (2:1, 30 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó  $H_5IO_6$  (13.61 g, 59.7 mmol) agitando la mezcla resultante a esta misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celita a presión reducida, la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con  $NaHCO_3$  (dis. sat., 100 mL),  $NaCl$  (dis. sat., 100 mL), se secó ( $MgSO_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos) para dar lugar al aldehído **27** (13.4 g, 36.6 mmol, 66% en cuatro etapas) como un aceite incoloro; RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.65 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 4H), 7.43 – 7.36 (m, 6H), 5.44 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 6.5, 1.0$  Hz, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 2.18 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.69 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.04 (s, 9H);  $^{13}C\{^1H\}$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  201.8, 135.7, 135.6, 134.9, 133.9, 129.7, 127.7, 126.2, 60.6, 42.2, 26.9, 26.7, 24.5, 23.1, 19.2; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  calculado para  $C_{23}H_{30}NaO_2Si$  389.1907; encontrado 389.1906.

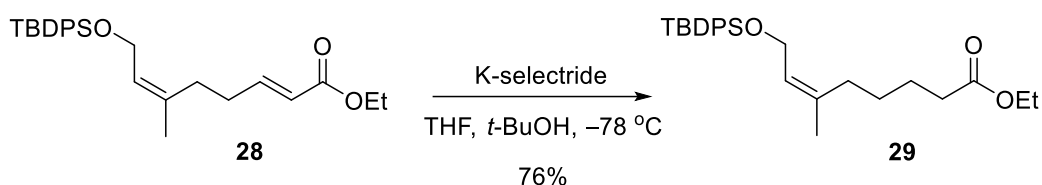
**(2E, 6Z)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-metilocta-2,6-dienoato de etilo (28)**



Sobre una disolución del aldehído **27** (10.45 g, 28.5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (150 mL), se adicionó trifenilfosforanilidenoacetato de etilo<sup>164</sup> (11.91 g, 34.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $NH_4Cl$  (dis. sat., 100 mL), la fase acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 100 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con  $NaCl$  (dis. sat., 100 mL), se secó ( $MgSO_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (3% AcOEt/hexanos) para dar lugar al éster **28**

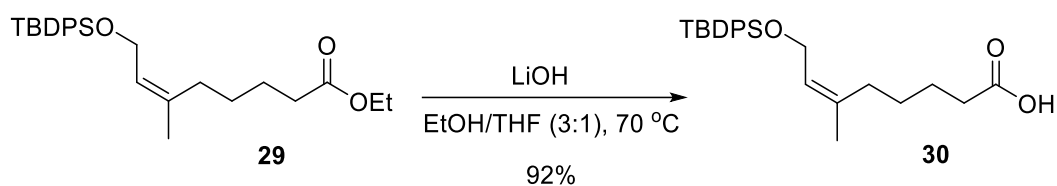
(10.3 g, 23.6 mmol, 83%) como un aceite incoloro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 4H), 7.45 – 7.35 (m, 6H), 6.83 (dt,  $J = 15.6, 6.8$  Hz, 1H), 5.73 (dt,  $J = 15.6, 1.5$  Hz, 1H), 5.44 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.22 – 4.08 (m, 4H), 2.15 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.70 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 148.4, 136.3, 135.8, 134.0, 129.7, 127.8, 125.9, 121.7, 60.6, 60.3, 30.8, 30.7, 27.0, 23.4, 19.3, 14.4; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NaO}_3\text{Si}$  459.2326; encontrado 459.2327.

**(Z)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-metiloct-6-enoato de etilo (29)**



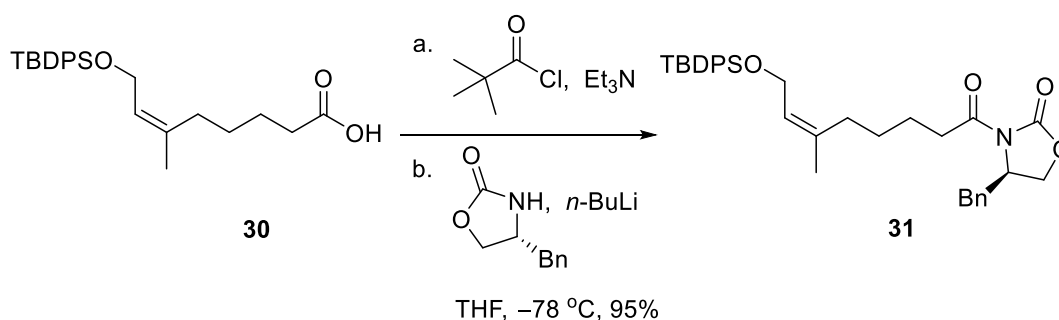
Sobre una disolución del éster **28** (10.22 g, 23.4 mmol) en THF (40 mL) y *t*-BuOH (5.6 mL, 58.5 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , se adicionó una disolución de K-selectride<sup>®</sup> (23.4 mL, 23.4 mmol, 1.0 M en THF) y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. A continuación, se pasó la reacción a un baño de hielo, se detuvo adicionando una disolución acuosa de NaOH (10% p/v, 15 mL) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 mL), se juntaron las fases orgánicas y la resultante se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (dis. sat., 50 mL), NaCl (dis. sat., 50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (3% AcOEt/hexanos) para dar lugar al éster **29** (7.8 g, 17.8 mmol, 76%) como un aceite incoloro; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 4H), 7.43 – 7.35 (m, 6H), 5.39 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 6.5, 1.0$  Hz, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.68 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.49 (dt,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 137.5, 135.8, 134.2, 129.7, 127.7, 125.1, 60.8, 60.3, 34.3, 31.8, 27.6, 27.0, 24.9, 23.4, 19.3, 14.4; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Si}$  461.2482; encontrado 461.2485.

**Ácido (Z)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-metiloct-6-enoico (30)**



Sobre una disolución del éster **29** (3.91 g, 8.91 mmol) en EtOH/THF (3:1, 44 mL) se adicionó LiOH (0.85 g, 35.6 mmol) y se agitó a 70 °C durante 16 horas. La reacción se detuvo adicionando H<sub>2</sub>O (10 mL) y se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida. La fase acuosa se acidificó hasta pH= 3 con una disolución acuosa de HCl 3.0 M, se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 30 mL). A continuación, la fase orgánica resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (30% AcOEt/hexanos) para dar lugar al ácido carboxílico **30** (3.37 g, 8.20 mmol, 92%) como un aceite amarillo; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 4H), 7.43 – 7.36 (m, 6H), 5.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 6.5, 1.0 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.49 (dt, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.34 – 1.26 (m, 2H), 1.04 (s, 9H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.7, 137.4, 135.7, 134.1, 129.7, 127.7, 125.1, 60.7, 33.9, 31.7, 27.5, 27.0, 24.5, 23.4, 19.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>3</sub>Si 433.2169; encontrado 433.2171.

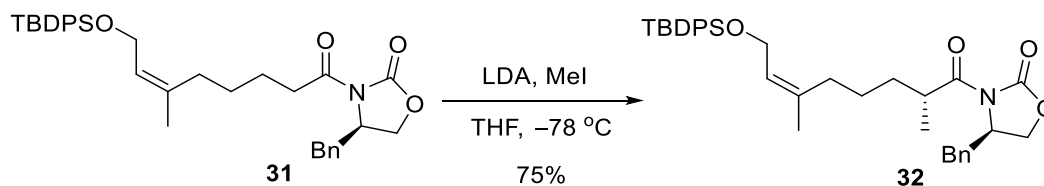
**(*R,Z*)-4-bencil-3-(8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-metiloct-6-enoil)oxazolidin-2-ona (31)**



Sobre una disolución del ácido carboxílico **30** (3.36 g, 8.18 mmol) en THF (40 mL) a -78 °C, se adicionó gota a gota Et<sub>3</sub>N (2.28 mL, 16.4 mmol) y cloruro de pivaloilo (1.11 mL, 9.0 mmol), y se dejó agitar a esta temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Por otra parte, en un matraz de reacción distinto se

preparó una disolución de (*R*)-4-bencil-2-oxazolidinona (1.59 g, 9.0 mmol) en THF (20 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota una disolución de *n*-BuLi (4.26 mL, 9.8 mmol, 2.3 M en hexanos) y se agitó a esta temperatura durante 45 minutos. Posteriormente, se dejó agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente y se adicionó vía cánula sobre la primera disolución enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para posteriormente dejar agitando la mezcla de reacción resultante durante 4 horas a la misma temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 50 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (15%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) para dar lugar a la amida **31** (4.43 g, 7.78 mmol, 95%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 6H), 7.33 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 5.40 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 1H), 4.20 (dd,  $J = 6.5, 1.0$  Hz, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.27 (dd,  $J = 13.3, 3.3$  Hz, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 2H), 2.73 (dd,  $J = 13.4, 9.6$  Hz, 1H), 1.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.70 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.56 (dt,  $J = 15.1, 7.7$  Hz, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 153.6, 137.5, 135.7, 135.4, 134.1, 129.6, 129.5, 129.1, 127.7, 127.5, 125.1, 66.3, 60.8, 55.3, 38.0, 35.5, 31.9, 27.6, 27.0, 24.2, 23.5, 19.3; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{NNaO}_4\text{Si}$  592.2854; encontrado 592.2857.

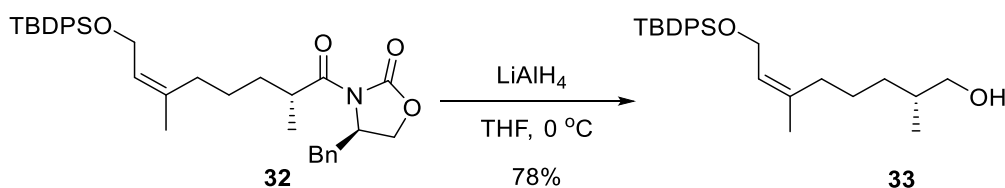
**(*R*)-4-bencil-3-((*R,Z*)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,6-dimetiloct-6-enoil)oxazolidin-2-ona (32)**



Sobre una disolución de la amida **31** (4.43 g, 7.78 mmol) en THF (40 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionó gota a gota una disolución de LDA (5.7 mL, 10.11 mmol, 1.77 M en THF) y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadió yodometano (2.42 mL, 38.9 mmol) y la disolución resultante se dejó agitar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 50 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3

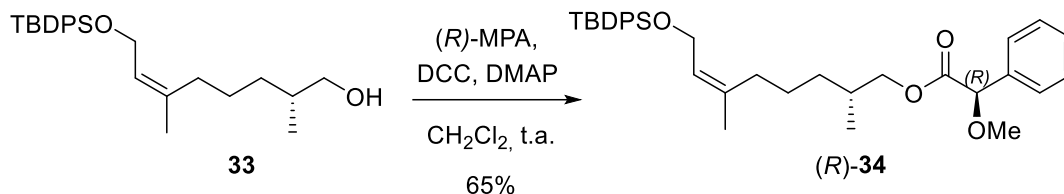
x 50 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos) para dar lugar a la amida **32** como único diastereoisómero (3.41 g, 5.83 mmol, 75%, *RR/RS* > 95:5) en forma de aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 4H), 7.43 – 7.36 (m, 6H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 1H), 4.18 (dd, *J* = 6.5, 1.0 Hz, 2H), 4.15 – 4.12 (m, 2H), 3.63 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.3, 9.6 Hz, 1H), 1.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.2, 153.1, 137.4, 135.7, 135.4, 134.0, 129.6, 129.6, 129.1, 127.7, 127.5, 125.1, 66.1, 60.7, 55.4, 37.9, 37.8, 33.2, 32.0, 26.9, 25.7, 23.4, 19.3, 17.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>NNaO<sub>4</sub>Si 583.3118; encontrado 583.3112.

**(*R, Z*)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,6-dimetiloct-6-en-1-ol (**33**)**

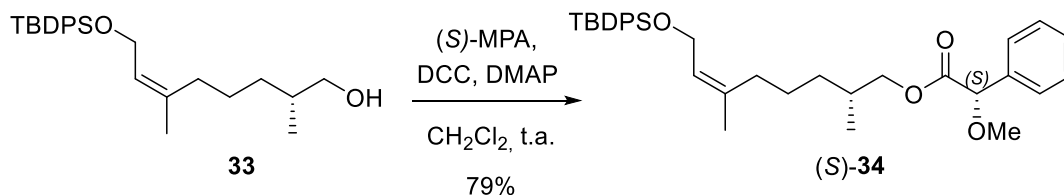


Sobre una disolución de la amida **32** (3.4 g, 5.83 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C, se añadió LiAlH<sub>4</sub> (0.66 g, 17.49 mmol) en porciones y la mezcla resultante se dejó agitar a esta misma temperatura durante 40 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 50 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (15% AcOEt/hexanos) para dar lugar al alcohol **33** (1.87 g, 4.55 mmol, 78%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 4H), 7.40 (dt, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 6H), 5.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.47 – 3.31 (m, 2H), 1.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.52 (dd, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.9, 135.7, 129.6, 127.7, 124.9, 68.4, 60.8, 35.7, 32.9, 32.3, 27.0, 25.4, 23.5, 19.3, 16.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>2</sub>Si 433.2533; encontrado 433.2534.



**(*R,Z*)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,6-dimetiloct-6-en-1-il-(*R*)-2-metoxi-2-fenilacetato [(*R*)-34]**

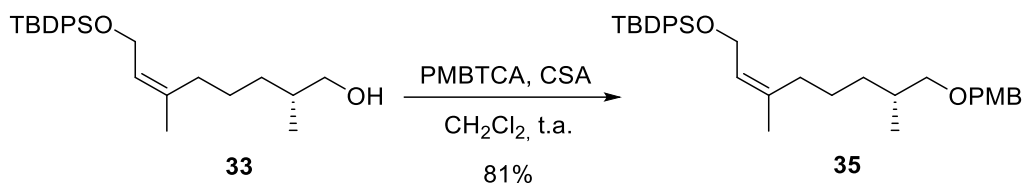
Sobre una disolución del alcohol **33** (19.2 mg, 0.05 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), se añadió sucesivamente DMAP (1.0 mg,  $5 \times 10^{-3}$  mmol), DCC (9.7 mg, 0.05 mmol) y el ácido carboxílico (*R*)-MPA (7.8 mg, 0.05 mmol), y se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 5 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 5 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (10%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) para dar lugar al éster de Mosher (*R*)-**34** (18.2 mg, 0.03 mmol, 65%) como un sólido blanco;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 – 7.67 (m, 4H), 7.41 – 7.37 (m, 8H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 5.36 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.88 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.73 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.37 – 1.17 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.73 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

**(*R,Z*)-8-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2,6-dimetiloct-6-en-1-il-(*S*)-2-metoxi-2-fenilacetato [(*S*)-34]**

Sobre una disolución del alcohol **33** (25.3 mg, 0.06 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), se añadió sucesivamente DMAP (1.0 mg,  $6 \times 10^{-3}$  mmol), DCC (24.8 mg, 0.12 mmol) y el ácido carboxílico (*S*)-MPA (19.9 mg, 0.12 mmol), y se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 5 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 5 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo

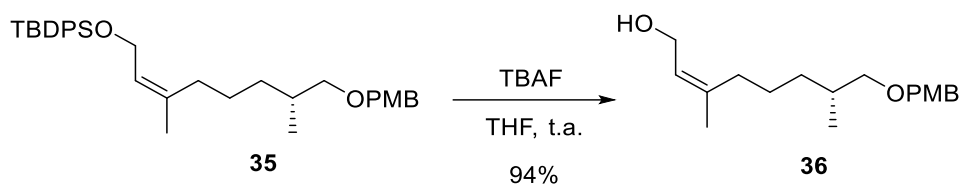
resultante se purificó por cromatografía en columna (10% AcOEt/hexanos) para dar lugar al éster de Mosher (*S*)-**34** (26.5 mg, 0.05 mmol, 79%) como un sólido blanco;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 – 7.67 (m, 4H), 7.40 – 7.27 (m, 11H), 5.37 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.97 – 3.81 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.75 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.61 – 1.55 (m, 1H), 1.33 – 1.16 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 0.72 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

**(*R,Z*)-*tert*-butil((8-((4-metoxibencil)oxi)-3,7-dimetiloct-2-en-1-il)oxi)difenilsilano (35)**



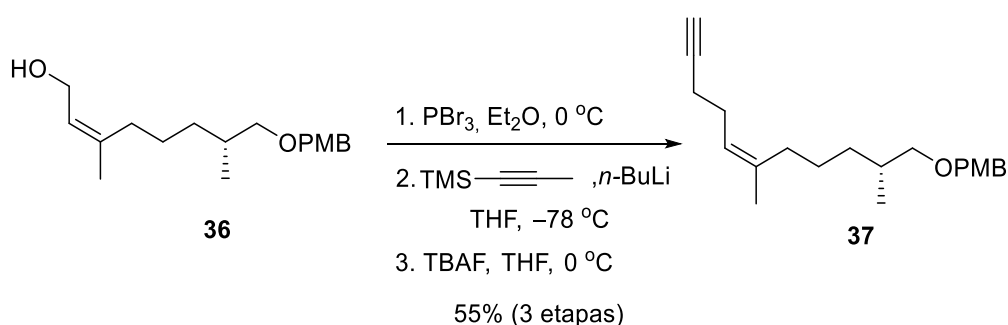
Sobre una disolución del alcohol **33** (0.94 g, 2.28 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL), se añadió sucesivamente CSA (105.9 mg, 0.46 mmol) y PMBTCA (1.66 mL, 8.0 mmol), y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 30 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 40 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (3% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto **35** (0.98 g, 1.85 mmol, 81%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 7.41 – 7.35 (m, 6H), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.38 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 4.18 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (dd,  $J = 9.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 9.0, 6.8$  Hz, 1H), 1.83 (dd,  $J = 8.4, 3.5$  Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 0.85 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 138.1, 135.7, 134.2, 131.0, 129.6, 129.2, 127.7, 124.8, 113.8, 75.7, 72.7, 60.8, 55.4, 33.6, 33.5, 32.4, 27.0, 25.5, 23.5, 19.3, 17.2; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{NaO}_3\text{Si}$  553.3108; encontrado 553.3100.

**(R, Z)-8-((4-metoxibencil)oxi)-3,7-dimetiloct-2-en-1-ol (36)**



Sobre una disolución del compuesto **35** (0.96 g, 1.81 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota una disolución de TBAF (2.71 mL, 2.71 mmol, 1.0 M en THF) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 30 mL), la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (20% AcOEt/hexanos) para dar lugar al alcohol **36** (497.5 mg, 1.70 mmol, 94%) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (dd, *J* = 6.4, 3.5 Hz, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.45 – 1.32 (m, 2H), 1.37 – 1.33 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 140.3, 130.9, 129.3, 124.4, 113.8, 75.7, 72.8, 59.2, 55.4, 33.4, 33.3, 32.0, 25.4, 23.5, 17.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>3</sub> 315.1931; encontrado 315.1930.

**(R, Z)-1-(((2,6-dimetilundec-6-en-10-in-1-il)oxi)metil)-4-metoxibenceno (37)**



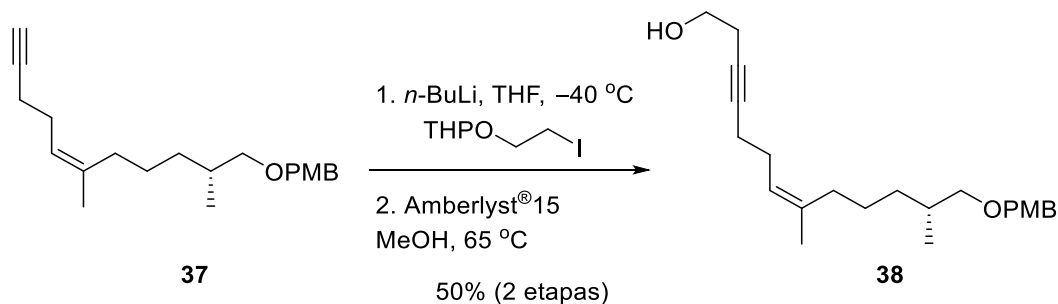
Sobre una disolución del alcohol **36** (417.2 mg, 1.43 mmol) en Et<sub>2</sub>O (20 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota PBr<sub>3</sub> (0.13 mL, 1.43 mmol) y se dejó agitar a la misma temperatura durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 30 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose el

bromuro alílico como un aceite amarillo que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación previa.

Por otra parte, sobre una disolución de 1-(trimetilsilil)-1-propino (0.28 mL, 1.87 mmol) en THF (20 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionó gota a gota *n*-BuLi (0.69 mL, 1.58 mmol, 2.3 M en hexanos) y se agitó a esta misma temperatura durante 2 horas. A continuación, se adicionó una disolución del bromuro obtenido en el paso anterior (332.3 mg, 0.93 mmol) en THF (3 mL) y se dejó que la mezcla alcanzara los  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 3 horas.

Finalmente, también a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionó sobre la mezcla de reacción una disolución de TBAF (2.33 mL, 2.33 mmol, 1.0 M en THF) y se dejó agitar la resultante a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 30 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 40 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (3% AcOEt/hexanos) para dar lugar al alquino **37** (245.0 mg, 0.78 mmol, 55% en tres etapas) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.16 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 9.0, 6.1$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 9.0, 6.7$  Hz, 1H), 2.22 – 2.18 (m, 4H), 2.00 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.95 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.77 – 1.72 (m, 1H), 1.68 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.43 – 1.32 (m, 4H), 0.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 137.4, 131.0, 129.3, 123.1, 113.8, 84.7, 75.8, 72.8, 68.3, 55.4, 33.7, 33.6, 32.2, 27.2, 25.5, 23.5, 19.3, 17.3; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$  337.2138; encontrado 337.2139.

**(*R,Z*)-13-((4-metoxibencil)oxi)-8,12-dimetiltridec-7-en-3-in-1-ol (38)**

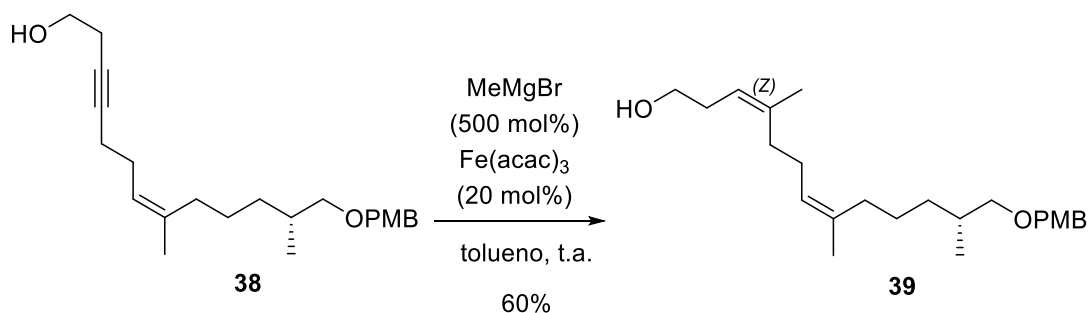


Sobre una disolución del alquino **37** (244.3 mg, 0.78 mmol) en THF (10 mL) a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionó gota a gota una disolución de *n*-BuLi (0.41 mL, 0.94 mmol, 2.3 M en hexanos) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 40 min. Posteriormente, se

adicionó una disolución de tetrahidro-2-(2-yodoetoxi)-2H-pirano<sup>171</sup> (300.0 mg, 1.17 mmol) en THF (2 mL) y la resultante se agitó a reflujo durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 20 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 30 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub> (anhidro), filtró y se concentró a presión reducida dando lugar a un crudo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa.

El crudo se disolvió en MeOH (10 mL), se añadió la resina Amberlyst<sup>®</sup>15 y se agitó la reacción a 65 °C. Al cabo de 16 horas la mezcla se filtró, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (20% AcOEt/hexanos) para dar lugar al alcohol **38** (139.7 mg, 0.39 mmol, 50% en dos etapas) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.76 – 1.72 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.43 – 1.33 (m, 4H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 137.2, 131.0, 129.3, 123.5, 113.9, 82.8, 76.6, 75.8, 72.8, 61.4, 55.4, 33.7, 33.6, 32.2, 27.6, 25.5, 23.5, 23.3, 19.5, 17.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>3</sub> 381.2400; encontrado 381.2402.

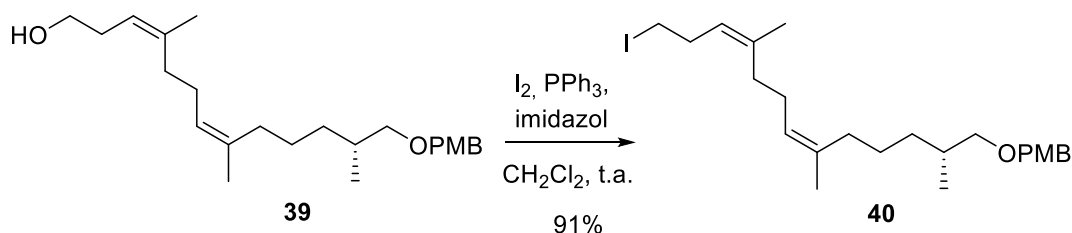
**(*R*,3*Z*,7*Z*)-13-((4-metoxibencil)oxi)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-ol (**39**)**



Sobre una disolución del alcohol **38** (137.6 mg, 0.38 mmol) en tolueno (5 mL) a –78 °C, se añadió sucesivamente Fe(acac)<sub>3</sub> (26.8 mg, 0.08 mmol) y una disolución de MeMgBr (0.63 mL, 1.90 mmol, 3.0 M en Et<sub>2</sub>O), y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas, la mezcla se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 20 mL), la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 30 mL), se secó

(MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (15% AcOEt/hexanos) para dar lugar como único diastereoisómero el alcohol **39** (85.4 mg, 0.23 mmol, 60%) en forma de aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.14 – 5.11 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 2.27 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 2.01 – 1.97 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.43 – 1.28 (m, 4H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 138.9, 136.1, 130.9, 129.3, 124.7, 120.9, 113.8, 75.8, 72.8, 62.7, 55.4, 33.7, 33.5, 32.5, 32.1, 31.6, 26.6, 25.6, 23.7, 23.5, 17.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>3</sub> 397.2713; encontrado 397.2710.

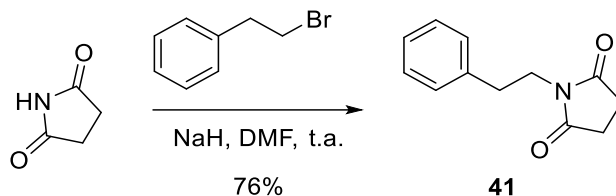
**1-(((*R*,6*Z*,10*Z*)-13-yodo-2,6,10-trimetiltrideca-6,10-dien-1-il)oxi)metil)-4-metoxibenceno (**40**)**



Sobre una disolución del alcohol **39** (82.3 mg, 0.22 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) a 0 °C, se añadió sucesivamente PPh<sub>3</sub> (76.1 mg, 0.29 mmol), imidazol (20.4 mg, 0.30 mmol) y I<sub>2</sub> (73.6 mg, 0.29 mmol), y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (dis. sat., 10 mL), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 25 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (5% AcOEt/hexanos) para dar lugar al yoduro **40** (96.9 mg, 0.20 mmol, 91%) como un aceite amarillo; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 3.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.4, 6.9 Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 6H), 1.77 – 1.74 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.43 – 1.25 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 138.2, 136.2, 131.0, 129.3, 124.5, 123.9, 113.8, 75.8, 72.8, 55.4, 33.8, 33.6, 32.6,

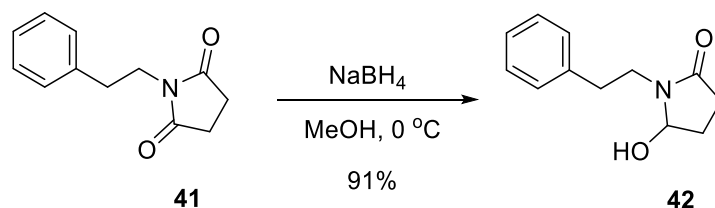
32.5, 32.2, 26.3, 25.6, 23.6, 23.6, 17.3, 6.3; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  calculado para  $C_{24}H_{37}INaO_2$  507.1730; encontrado 507.1730.

### 1-fenetilpirrolidina-2,5-diona (**41**)<sup>173</sup>



Sobre una disolución de succinimida (2.0 g, 20.2 mmol) en DMF (20 mL), se añadió NaH (0.6 g, 90%, 22.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se adicionó gota a gota (2-bromoetil)benzeno (3.1 mL, 22.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en un embudo de decantación con AcOEt (30 mL), se lavó la fase orgánica con NaCl (dis. sat., 5 x 30 mL), se secó ( $MgSO_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose el compuesto **41** (3.1 g, 15.3 mmol, 76%) como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.34 – 7.16 (m, 5H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 2.89 (dd,  $J = 8.7, 6.8$  Hz, 2H), 2.65 (s, 4H);  $^{13}C\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.0, 137.8, 128.9, 128.6, 126.8, 40.0, 33.6, 28.1; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  calculado para  $C_{12}H_{13}NNaO_2$  226.0838; encontrado 226.0838.

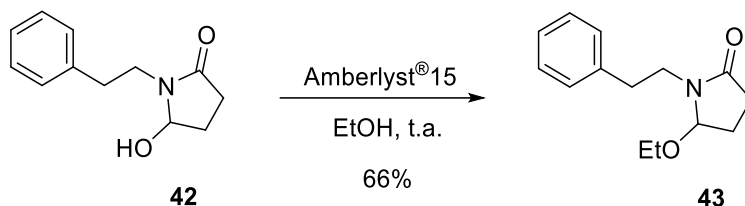
### 5-hidroxi-1-fenetilpirrolidin-2-ona (**42**)<sup>174</sup>



Sobre una mezcla de la lactona **41** (2.5 g, 12.3 mmol) en MeOH (40 mL) a 0 °C, se añadió  $NaBH_4$  (2.33 g, 61.5 mmol) en porciones y se agitó a esta misma temperatura durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida, el crudo se redisolvió en  $CHCl_3$  (30 mL) y se vertió en un embudo de decantación. La mezcla se lavó con  $NaHCO_3$  (dis. sat., 30 mL), la fase acuosa se extrajo con  $CHCl_3$  (3 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 60 mL), se secó ( $MgSO_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose el compuesto **42** (2.31 g, 11.2 mmol, 91%) como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.15 (m, 5H), 4.93 (t,  $J =$

8.0 Hz, 1H), 3.72 (dt,  $J = 14.0, 7.2$  Hz, 1H), 3.46 (dt,  $J = 14.4, 7.6$  Hz, 1H), 2.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.62 – 2.46 (m, 1H), 2.38 – 2.16 (m, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.1, 139.0, 128.8, 128.6, 126.6, 83.7, 41.7, 34.1, 29.0, 28.3; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$  228.0995; encontrado 228.0995.

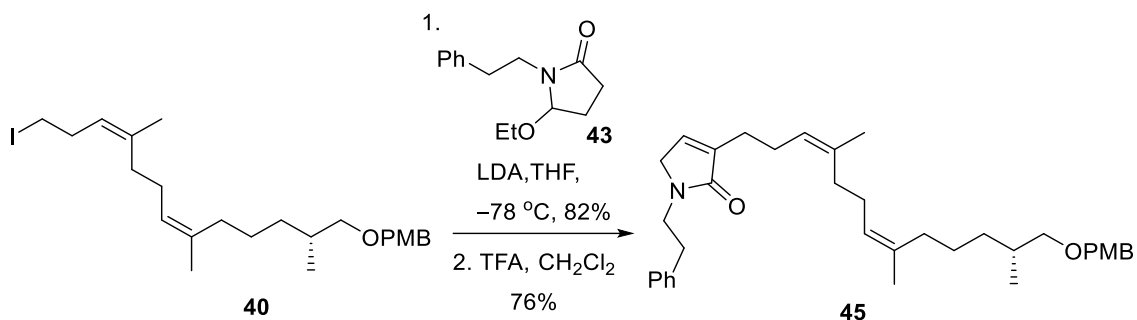
### 5-etoxi-1-fenetilpirrolidin-2-ona (43)



Sobre una disolución del compuesto **42** (1.2 g, 5.84 mmol) en EtOH (25 mL), se añadió la resina Amberlyst<sup>®</sup>15 (0.2 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, la reacción se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (45% AcOEt/hexanos) para dar lugar a la lactama **43** (0.9 g, 3.85 mmol, 66%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.21 (m, 3H), 4.67 (dd,  $J = 6.3, 1.4$  Hz, 1H), 3.78 (ddd,  $J = 14.0, 8.7, 5.6$  Hz, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 2.94 – 2.82 (m, 2H), 2.50 (dt,  $J = 17.7, 9.1$  Hz, 1H), 2.29 (ddd,  $J = 17.2, 10.0, 3.1$  Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.89 (m, 1H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.1, 139.2, 128.9, 128.7, 126.6, 89.6, 61.5, 42.2, 34.3, 29.1, 24.9, 15.4; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$  256.1308; encontrado 256.1308.



**5-etoxi-3-((*R*,3*Z*,7*Z*)-13-((4-metoxibencil)oxi)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1-fenetilpirrolidin-2-ona (45)**

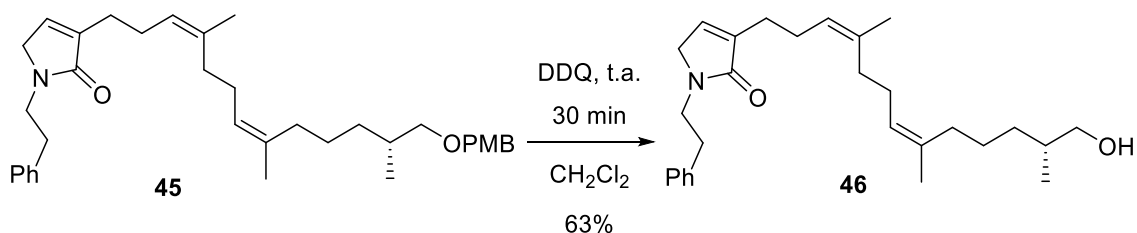


Sobre una disolución de la lactama **43** (93.3 mg, 0.40 mmol) en THF (5 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionó gota a gota una disolución de LDA (0.21 mL, 0.38 mmol, 1.77 M en THF) y se dejó agitar a esta misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se adicionó vía cánula el yoduro **40** (95.2 mg, 0.20 mmol) disuelto en THF (1 mL) y se dejó que la reacción alcanzara los  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 15 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 20 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (20%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) para dar lugar al compuesto de alquilación como una mezcla de diastereoisómeros (94.4 mg, 0.16 mmol, 82%).

A continuación, el producto de la etapa anterior se disolvió (91.0 mg, 0.15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL), se adicionó gota a gota TFA (0.035 mL, 0.45 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 10 mL), la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 25 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (25%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) para dar lugar al compuesto **45** (60.2 mg, 0.11 mmol, 76%) como un aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 – 7.19 (m, 7H), 6.87 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H), 6.53 (t,  $J = 1.7\text{ Hz}$ , 1H), 5.15 – 5.10 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2H), 3.64 (d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.28 (dd,  $J = 9.0, 6.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.20 (dd,  $J = 9.0, 6.8\text{ Hz}$ , 1H), 2.89 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2H), 2.31 – 2.28 (m, 2H), 2.26 – 2.23 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 6H), 1.73 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.42 – 1.30 (m, 4H), 0.90 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,

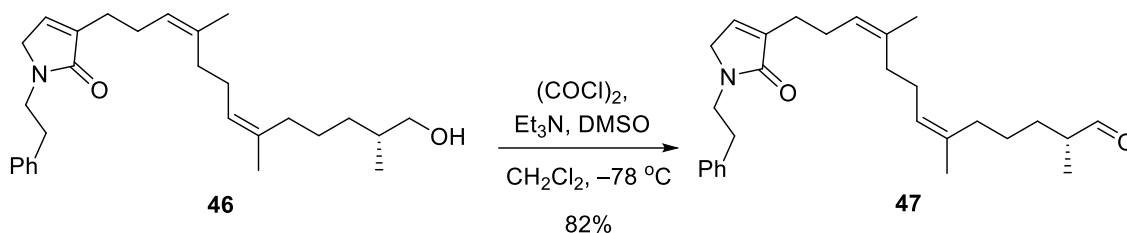
CDCl<sub>3</sub>) δ 171.6, 159.2, 140.1, 139.2, 136.0, 135.8, 134.3, 131.0, 129.2, 128.9, 128.7, 126.6, 124.9, 124.5, 113.8, 75.9, 72.8, 55.4, 51.5, 44.1, 35.2, 33.8, 33.6, 32.4, 32.2, 26.4, 26.3, 25.8, 25.6, 23.6, 17.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>NNaO<sub>3</sub> 566.3605; encontrado 566.3604.

**3-((R,3Z,7Z)-13-hidroxi-4,8,12-trimetiltrideca-3,7-dien-1-il)-1-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (46)**



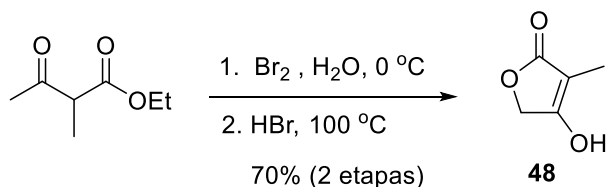
Sobre una disolución del compuesto **45** (57.3 mg, 0.11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O buffer pH=7 (9:1, 1 mL), se añadió DDQ (49.9 mg, 0.22 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (dis. sat., 10 mL), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 25 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (35% AcOEt/hexanos) para dar lugar al alcohol **46** (28.1 mg, 0.07 mmol, 63%) como un aceite amarillo; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 6.55 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.13 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.48 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.33 – 2.29 (m, 2H), 2.26 – 2.23 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 6H), 1.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 4H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.7, 140.0, 139.1, 136.2, 135.7, 134.5, 128.88, 128.7, 126.6, 125.0, 124.4, 68.4, 51.6, 44.2, 35.9, 35.2, 33.2, 32.5, 32.1, 26.6, 26.4, 25.9, 25.6, 23.6, 23.5, 16.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>NNaO<sub>2</sub> 446.3030; encontrado 446.3030.

**(2*R*,6*Z*,10*Z*)-2,6,10-trimetil-13-(2-oxo-1-fenetil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)trideca-6,10-dienal (47)**



Sobre una disolución de DMSO (14.0  $\mu\text{L}$ , 0.19 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó  $(\text{COCl})_2$  (10.0  $\mu\text{L}$ , 0.096 mmol) y se agitó a esta misma temperatura durante 10 min. A continuación, se añadió una disolución del alcohol **46** (27.0 mg, 0.064 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) y se dejó agitar durante 30 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Pasado este tiempo, se adicionó  $\text{Et}_3\text{N}$  (40.0  $\mu\text{L}$ , 0.29 mmol) y se dejó agitar la disolución resultante a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo adicionando  $\text{HCl}$  (10 mL, 5% v/v), se vertió en un embudo de decantación y la fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (dis. sat., 10 mL) y  $\text{NaCl}$  (dis. sat., 10 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (30%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) para dar lugar al aldehído **47** (22.0 mg, 0.052 mmol, 82%) como un aceite incoloro. Debido a su alta inestabilidad se empleó rápidamente en la siguiente reacción.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 6.55 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.18 – 5.09 (m, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 4H), 2.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 4H), 2.03 (m, 6H), 1.68 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.44 – 1.31 (m, 4H), 1.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**4-hidroxi-3-metilfuran-2(5H)-ona (48)<sup>151</sup>**

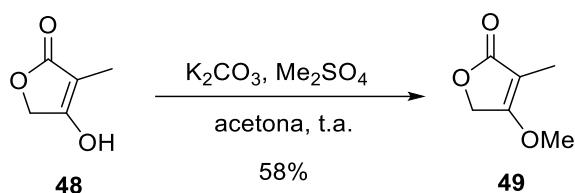


Siguiendo el procedimiento experimental descrito,<sup>151</sup> sobre una disolución de 2-metilacetoacetato de etilo (2.85 g, 19.8 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (6 mL) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó con pipeta graduada  $\text{Br}_2$  (1.0 mL, 19.8 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la fase orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro), se filtró

y se concentró a presión reducida obteniéndose un crudo en forma de aceite amarillo que fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

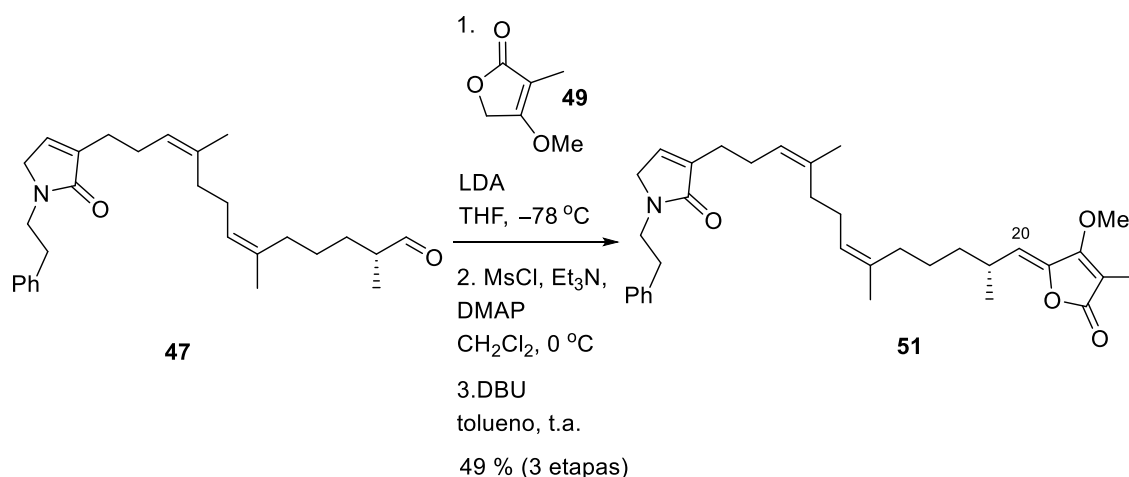
Sobre el crudo se adicionaron 5 gotas de HBr (48% v/v) hasta conseguir pH=3 y se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 horas dando lugar a un sólido blanco que se filtró a vacío y se lavó con AcOEt. El producto obtenido correspondió al ácido tetrónico **48** (1.58 g, 13.8 mmol, 70% en dos etapas) el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación previa. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.78 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.57 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 175.3, 173.0, 94.5, 66.6, 6.0; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>NaO<sub>3</sub> 137.0209; encontrado 137.0208.

#### 4-metoxi-3-metilfuran-2(5H)-ona (**49**)<sup>176</sup>



Sobre una mezcla del ácido tetrónico **48** (0.48 g, 4.2 mmol) en acetona (15 mL), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.74 g, 12.6 mmol) y Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.63 g, 5.0 mmol) disuelto en acetona (5 mL), y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo acidificando (pH= 1) con una disolución acuosa de HCl 3.0 M y la mezcla resultante se vertió en un embudo de decantación. A continuación, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (40% AcOEt/hexanos) para dar lugar al compuesto **49** (0.31 g, 2.42 mmol, 58%) como un aceite marrón; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.62 (q, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.85 (t, *J* = 1.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.6, 172.3, 98.7, 65.8, 57.9, 7.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 129.0546; encontrado 129.0544.

## 22-O-metil-ircinialactama J (51)



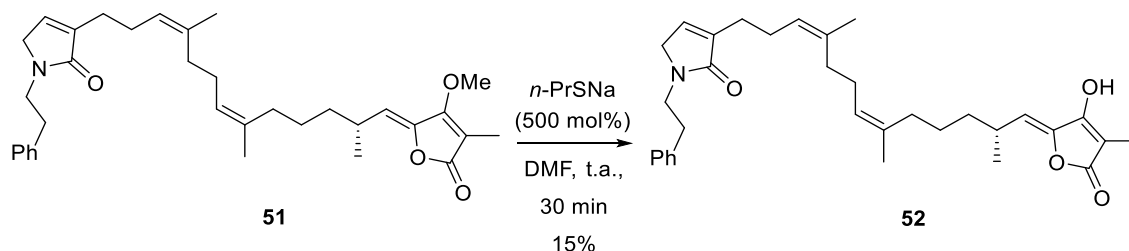
Sobre una disolución del tetronato **49** (9.1 mg, 0.071 mmol) en THF (3 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionó gota a gota una disolución de LDA (0.20 mL, 0.066 mmol, 0.33 M en THF) y se agitó a esta misma temperatura durante 1 hora. Seguidamente, el aldehído **47** se añadió (20.0 mg, 0.047 mmol) disuelto en THF (1 mL) y la disolución resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Al cabo de 3 horas, se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 10 mL), la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL) y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación previa.

El crudo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió sucesivamente Et<sub>3</sub>N (12.0  $\mu\text{L}$ , 0.085), DMAP (3.5 mg, 0.028) y MsCl (4.0  $\mu\text{L}$ , 0.052 mmol), y se dejó agitar la disolución resultante a la misma temperatura. Al cabo de 2 horas se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 10 mL), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 25 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (50% AcOEt/hexanos) para dar lugar al mesilato correspondiente (20.6 mg, 0.033 mmol, 70% en dos etapas) como una mezcla de diastereoisómeros.

El producto de la etapa anterior se disolvió en tolueno (1 mL), se adicionó DBU (6.0  $\mu\text{L}$ , 0.038 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (dis. sat., 10 mL), la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL) y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se

purificó por cromatografía en columna (40% AcOEt/hexanos) para dar lugar a la 22-*O*-metil-ircinialactama J (**51**) (12.2 mg, 0.023 mmol, 70%, 20*Z*/20*E* = 9:1) como un aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} + 22.9$ ;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.22 – 7.19 (m, 3H), 6.55 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.14 – 5.10 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.70 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.66 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.31 – 2.29 (m, 2H), 2.25 – 2.22 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (m, 4H), 1.98 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.68 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.38 – 1.30 (m, 4H), 1.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 171.2, 162.1, 142.9, 140.1, 139.2, 136.0, 135.5, 134.3, 128.9, 128.7, 126.6, 125.1, 124.5, 115.2, 99.2, 59.0, 51.5, 44.2, 37.1, 35.2, 32.4, 31.8, 31.0, 26.4, 26.3, 26.0, 25.9, 23.5, 23.5, 20.8, 8.7; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NNaO}_4$  554.3241; encontrado 554.3224.

### Ircinialactama J (**52**)



Siguiendo el procedimiento experimental descrito,<sup>177</sup> el *n*-propiltiolato sódico (*n*-PrSNa) se preparó partiendo de una disolución de propanotiol (0.2 mL, 2.21 mmol) en DMF (2 mL) a la que se le añadió NaH (58.9 mg, 90%, 2.21 mmol), dejando agitar durante 10 minutos la mezcla resultante a temperatura ambiente.

Por otra parte, sobre una disolución del compuesto **51** (10.8 mg, 0.020 mmol) en DMF (1 mL), se añadió gota a gota una disolución del tiolato *n*-PrSNa (0.1 mL, 0.1 mmol, 1.0 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (dis. sat., 3 mL), la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 3 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con NaCl (dis. sat., 5 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por HPLC usando la columna semipreparativa en fase inversa Luna C18 (250 mm  $\times$  10 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) con una fase móvil isocrática de 80%  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  (v/v, cada uno conteniendo 0.04% de ácido fórmico) durante 35 minutos, lográndose aislar ircinialactama J (**52**) (1.5 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol, 15%);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 6.65 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.50 (d,  $J =$

10.2 Hz, 1H), 5.11 – 5.03 (m, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 4H), 2.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 4H), 2.01 – 1.92 (m, 6H), 1.82 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.44 – 1.25 (m, 4H), 1.05 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

# CAPÍTULO 4

---

## CONCLUSIONES

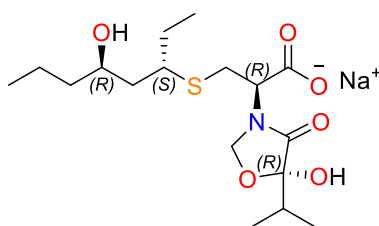




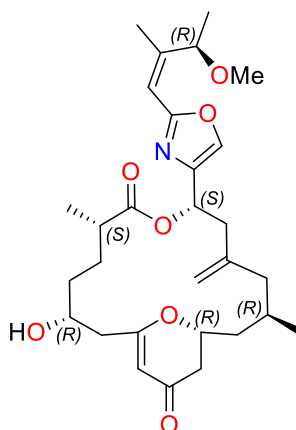
#### 4.1. Determinación de la estereoquímica de telepamida y enigmazol C mediante cálculos computacionales

En el primer capítulo de esta memoria de tesis doctoral se ha determinado mediante métodos computacionales la configuración absoluta de los productos naturales telepamida y enigmazol C. De manera más concreta:

(a) Se ha realizado la revisión de la estereoquímica de telepamida, construyendo el modelo molecular correspondiente a un carboxilato sódico. Mediante métodos comparativos estadísticos MAE y DP4+ se determinó que el diastereoisómero con una mayor probabilidad de semejanza con los valores experimentales presenta la estereoquímica absoluta  $4R,6S,10R,13R$ . Este resultado concuerda con los datos experimentales obtenidos por el grupo del Prof. Christmann mediante la síntesis del producto natural.



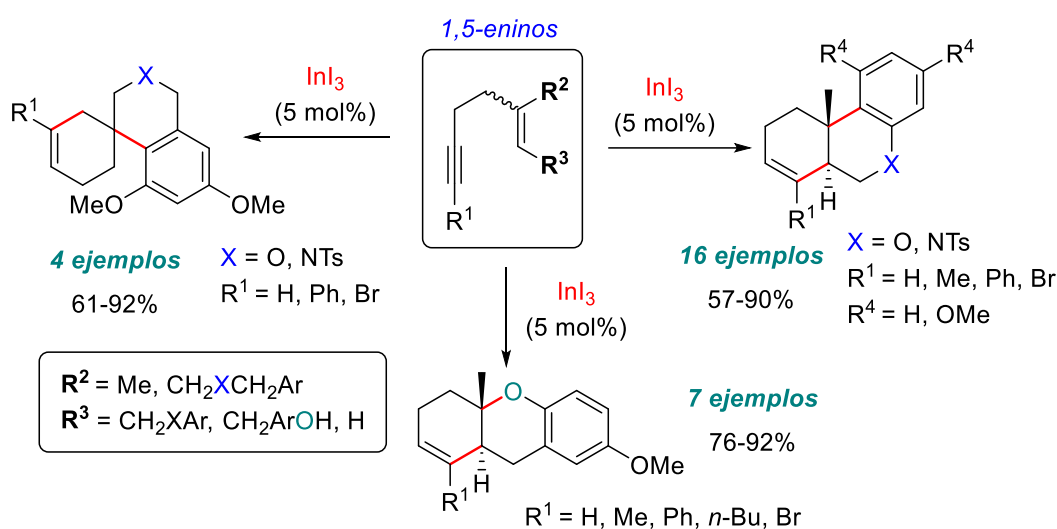
(b) Se ha llevado a cabo la determinación de la configuración absoluta de enigmazol C, logrando primero asignar la estereoquímica de C2 mediante un análisis configuracional basado en las constantes de acoplamiento. Los cálculos computacionales permitieron asignar la estereoquímica absoluta de enigmazol C como  $2S,5R,11R,13R,17S,23R$ ; al aplicar los métodos comparativos DP4+ y  $J$ -DP4+.



## 4.2. Reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos catalizadas por indio(III)

En el segundo capítulo de esta memoria se ha estudiado la utilidad de haluros y sales de indio(III) como catalizadores en reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos arílicos. De manera más concreta se ha demostrado que:

(a) El yoduro de indio(III) es un catalizador eficiente para promover una doble ciclación en cascada con regioselectividad *6-endo-dig*/*6-endo-trig* en buenos rendimientos con una baja carga catalítica (5 mol%) y en condiciones de reacción suaves.

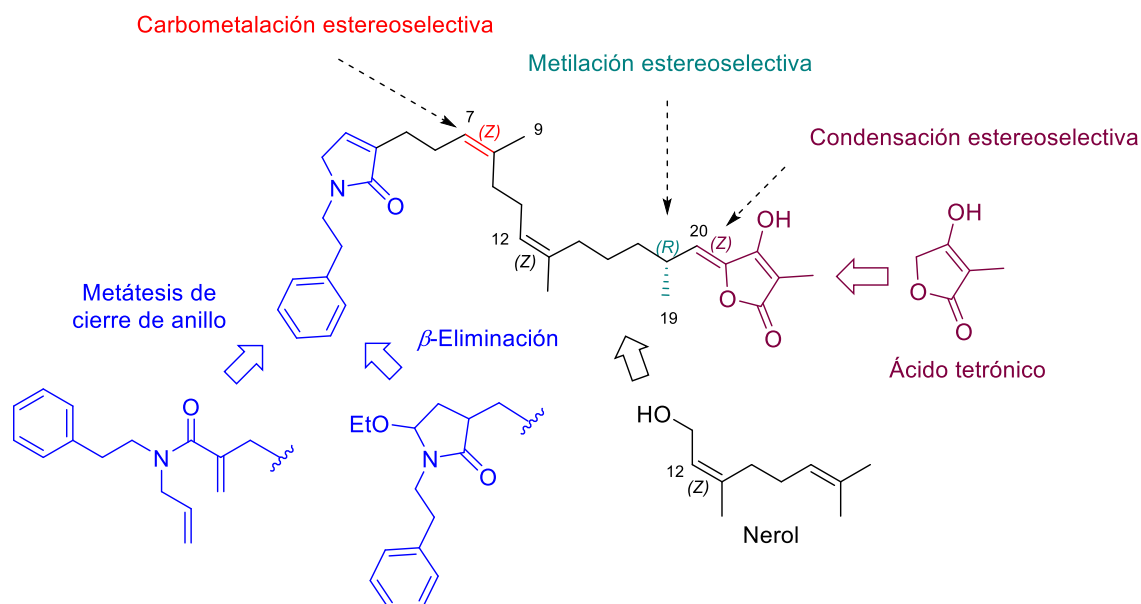


(b) La reacción de 1,5-eninil aril aminas transcurre de manera estereoespecífica con retención de configuración mientras que la reacción de 1,5-eninil aril éteres lo hace de manera diastereoselectiva. Además, es versátil ya que permite la incorporación de grupos funcionales en las distintas unidades de los arileninos. Estudios computacionales sobre el mecanismo de reacción apoyan un mecanismo en dos etapas consecutivas: la primera etapa es una cicloisomerización enílica *6-endo-dig* promovida por una activación electrófila del alquino mediante catálisis de indio(III) y la segunda etapa transcurre a través de un mecanismo de  $S_EAr$ .

(c) El indio(III) es también un catalizador eficiente en reacciones de cicloisomerización enílica de 1,5-eninos funcionalizados con un grupo fenol y permite la construcción de espiranos de manera diastereoselectiva. Además, es compatible con el paladio permitiendo llevar a cabo reacciones secuenciales de cicloisomerización catalizadas por indio(III) y de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

### 4.3. Síntesis total de ircinialactama J

En el tercer capítulo de esta memoria se ha desarrollado una estrategia de síntesis convergente para la síntesis del producto natural ircinialactama J. Este trabajo permitió confirmar la estructura propuesta y mostrar la posibilidad de síntesis de derivados.



Las etapas clave de la síntesis fueron:

- Síntesis de la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada que se llevó a cabo a partir de dos métodos bien diferenciados: metátesis de cierre de anillo (RCM) y eliminación del grupo etoxilo en posición  $\alpha$  al nitrógeno de una lactama.
- Formación regio- y estereoselectiva del alqueno trisustituido *Z* en C7-C8 mediante una reacción de carbometalación de un alcohol homopropargílico mediante catálisis con hierro(III).
- Síntesis enantioselectiva del estereocentro en C18 mediante una metilación diastereoselectiva empleando una oxazolidinona de Evans quiral.
- Síntesis estereoselectiva del alqueno C20-C21 mediante reacción de condensación aldólica con un ácido tetrónico protegido.